

Thesis Title            Pharmacokinetics and Bioavailability  
                              Studies of Lithium Carbonate Capsules  
                              and Tablets Available in Thailand

Author                    Mrs. Wanida Pumpaisalchai

M.Pharm.                Biopharmacy

Examining Committee:

Assist.Prof.Dr. Puckprink	Sangdee	Chairman
Assoc.Prof.Dr. Yanee	Pongpaibul	Member
Assist. Prof. Duangsamorn	Limpiti	Member
Assist. Prof. Wandee	Taesotikul	Member

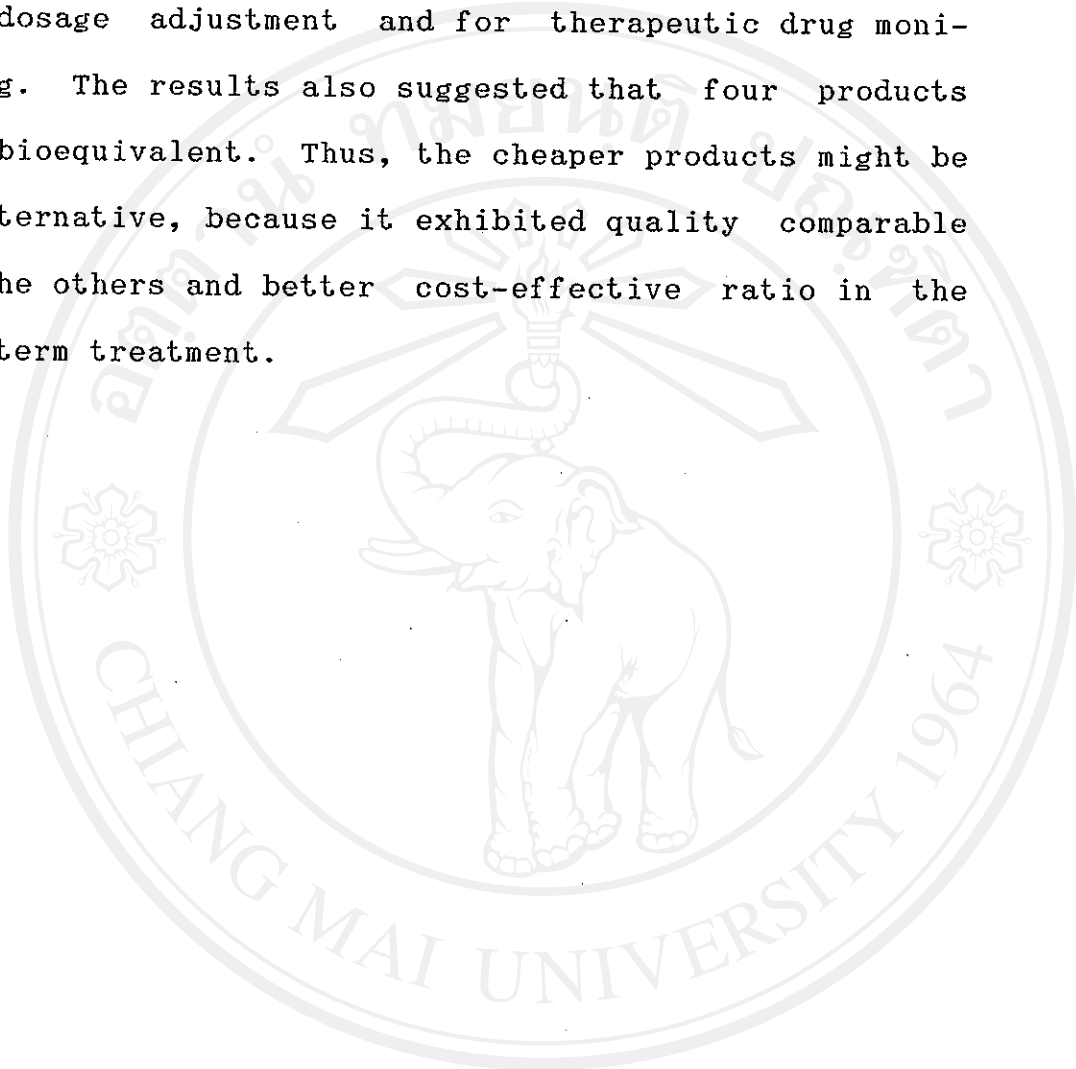
#### Abstract

Lithium carbonate, salt form of choice, is used in the treatment of mania and depression. The therapeutic plasma range (0.5-1.5 mEq/L) and the toxic plasma levels (>1.6 mEq/L) are very close. The pharmacokinetic parameters of lithium carbonate in Thai people have not been defined, and the bioavailability of four lithium carbonate products available in Thailand have not been investigated. Thus, their contents and in vitro dissolution rates were investigated and the pharmacokinetics and bioavailability of the four products were studied in ten healthy adults volunteers after a single dose

oral administration of 600 mg lithium carbonate tablets and capsules. Four different brands of them were Latin square studied. Blood samples were taken at appropriate intervals and the lithium concentrations were measured by ion selective electrode method.

The results of this study found that all four products met the standard USP XXII requirements of content of active ingredient and dissolution test. However, there was a significant difference in dissolution rates in each product at initial phase, 4 to 30 min, of dissolution ( $p < 0.05$ ). At 30 min samples, the dissolution rate among four brands were not significantly different ( $p < 0.05$ ). The average  $T_{max}$ ,  $C_{max}$  and AUC of four products were  $2.2 \pm 0.7$  hr,  $0.75 \pm 0.02$  mEq/L and  $23.53 \pm 2.83$  mEq.hr/L, respectively. An analysis of variance of the pharmacokinetics showed no significant difference among four products and sex ( $p < 0.05$ ) but significant difference between subjects ( $p < 0.05$ ). A correlation of the in vitro dissolution versus in vivo parameters was determined. A good linear correlation ( $r = 0.9940$ ) was observed between the percent of the drug dissolved in 30 minutes and the maximum plasma concentration. A linear correlation might be able to use as a guideline in prediction of  $C_{max}$  of drug products. Whereas, no correlation was found between in vitro dissolution and  $T_{max}$  ( $r = 0.4254$ ) or AUC ( $r = 0.0775$ ).

This study provides necessary pharmacokinetic values of lithium in Thai people which will be helpful for dosage adjustment and for therapeutic drug monitoring. The results also suggested that four products were bioequivalent. Thus, the cheaper products might be an alternative, because it exhibited quality comparable to the others and better cost-effective ratio in the long term treatment.



ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Copyright© by Chiang Mai University

All rights reserved

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์ การศึกษาเภสัชจลนพลศาสตร์ และ การ  
เอื้อประโยชน์ในร่างกาย ของแคปซูลและ  
ยาเม็ดลิเทียมคาร์บอเนต ในประเทศไทย

ชื่อผู้เขียน นาง วนิดา พุ่มไพศาลชัย

เภสัชศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิชาชีวเภสัชกรรม

คณะกรรมการตรวจสอบวิทยานิพนธ์

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. พัทธ์พริ้ง	แสงดี	ประธานกรรมการ	
รองศาสตราจารย์ ดร. ญานี	พงษ์ไพบูลย์	กรรมการ	
ผู้ช่วยศาสตราจารย์	ดวงสมร	ลิขิต	กรรมการ
ผู้ช่วยศาสตราจารย์	ววรรณดี	แต่โสติกุล	กรรมการ

#### บทคัดย่อ

ลิเทียมคาร์บอเนตเป็นเกลือที่นิยมใช้ในการรักษาโรคคลั่งและซึมเศร้า  
ระดับยาที่ให้ผลรักษา (0.5-1.5 มิลลิอิกิวาเลนซ์/ลิตร) และระดับที่เกิดพิษ  
จากยา (>1.6 มิลลิอิกิวาเลนซ์/ลิตร) จะใกล้เคียงกันมาก ซึ่งยังไม่มี การ  
ศึกษาถึงค่าคงที่ทางเภสัชจลนพลศาสตร์ของลิเทียมคาร์บอเนต และ การเอื้อ  
ประโยชน์ในร่างกายคนไทย ของผลิตภัณฑ์ลิเทียมคาร์บอเนตทั้งสี่บริษัทที่มีจำ-  
หน่ายในประเทศไทย ด้วยเหตุนี้จึงได้ทำการศึกษาหาปริมาณตัวยา อัตราเร็ว  
ในการละลาย รวมทั้งศึกษาเภสัชจลนพลศาสตร์ และการเอื้อประโยชน์ของ  
ลิเทียมคาร์บอเนตสี่บริษัทในอาสาสมัครคนไทย ที่เป็นผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพแข็งแรง  
ภายหลังจากให้รับประทานลิเทียมคาร์บอเนต 600 มก. หนึ่งครั้งโดยทำการ  
ศึกษาผลิตภัณฑ์สี่บริษัทแบบ Latin square เก็บตัวอย่างเลือดในเวลา  
ที่เหมาะสม และตรวจหาระดับลิเทียมด้วยวิธี Ion Selective Electrode

ผลการศึกษาในครั้งนี้พบว่าผลิตภัณฑ์ทั้งสี่บริษัทมีปริมาณตัวยาสำคัญและอัตราเร็วในการละลาย เป็นไปตามมาตรฐานที่กำหนดไว้ในเภสัชตำรับของสหรัฐอเมริกา อย่างไรก็ตามอัตราเร็วในการละลายของแต่ละบริษัทในระยะ 4-30 นาทีแรกมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.05$ ) แต่ที่เวลา 30 นาทีอัตราเร็วการละลายของผลิตภัณฑ์ทั้งสี่บริษัท ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.05$ ) เวลาที่ยามีระดับขึ้นสูงสุด ระดับยาสูงสุด และพื้นที่ใต้กราฟ โดยเฉลี่ยของทั้งสี่บริษัทคือ  $2.2 \pm 0.7$  ชม.  $0.75 \pm 0.02$  มิลลิอิกิวาเลนซ์/ลิตร และ  $23.53 \pm 2.83$  มิลลิอิกิวาเลนซ์. ชั่วโมง/ลิตร ตามลำดับ ผลการวิเคราะห์ความแปรปรวนพบว่าค่าคงที่ทางเภสัชจลนพลศาสตร์ระหว่างผลิตภัณฑ์ทั้งสี่บริษัท และระหว่างเพศ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่จะแตกต่างกันระหว่างอาสาสมัครแต่ละคน ( $p < 0.05$ ) จากการศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างค่าการละลายภายนอกร่างกายกับค่าคงที่ภายในร่างกาย พบว่าร้อยละของการละลายที่ 30 นาที มีความสัมพันธ์เชิงเส้นที่ดีกับระดับความเข้มข้นสูงสุดในร่างกาย ( $r=0.9940$ ) ความสัมพันธ์เชิงเส้นนี้อาจจะนำมาใช้เป็นแนวทางในการทำนาย ระดับความเข้มข้นสูงสุดในร่างกายของผลิตภัณฑ์ลิเทียมคาร์บอเนตอื่นๆได้ ในขณะที่ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญระหว่าง ค่าการละลายภายนอกร่างกายกับเวลาที่ยามีระดับสูงสุด ( $r=0.4254$ ) และกับปริมาณตัวยาที่ถูกดูดซึม ( $r=0.0775$ )

การศึกษาในครั้งนี้ทำให้ทราบถึงค่าคงที่ทางเภสัชจลนพลศาสตร์ที่สำคัญของลิเทียมในคนไทย ซึ่งจะเกิดประโยชน์ในการปรับขนาดยาและติดตามการรักษาจากการใช้ยา ผลการศึกษายังชี้ให้เห็นว่า ผลิตภัณฑ์ทั้งสี่บริษัทมีการเอื้อประโยชน์ต่อร่างกายที่เท่าเทียมกัน ด้วยเหตุนี้การเลือกใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีราคาถูกลงกว่าแทนจะช่วยลดค่าใช้จ่ายในการรักษาในระยะยาว