

■ INFORMACIÓN DE LA INDUSTRIA

Estudio de la disolución del calcio a partir de una nueva formulación de comprimidos bucodispersables y su comparación con formulaciones masticables convencionales

Study of the dissolution of calcium contained in a novel orodispersible tablet formulation and its comparison with conventional chewable formulations

M.L. Prat Puig¹, C. Barbas Arribas¹, A. López González¹, M. Valcarce López², J. Ramírez Uña²

¹Facultad de Farmacia. CEU. Campus Montepríncipe.

²Italfarmaco, S.A.

RESUMEN

Los suplementos de calcio con vitamina D constituyen un componente habitual de los tratamientos de la osteoporosis. La absorción del calcio suministrado requiere su disolución previa. Sin embargo, las sales de calcio habitualmente utilizadas son muy poco solubles y dependen del ácido gástrico para liberar el calcio en forma biodisponible. Se ha desarrollado una nueva formulación bucodispersable de calcio y vitamina D (Natecal D Flas). Esta formulación no sólo facilita el cumplimiento terapéutico del tratamiento, sino también la disolución del calcio y, por tanto, su biodisponibilidad. En este estudio se ha comparado la disolución del calcio de comprimidos masticables convencionales con la nueva formulación bucodispersable, tanto en medio gástrico artificial (pH ácido) como en agua (ausencia de ácido). Los resultados indican que en medio gástrico artificial, simulando condiciones fisiológicamente normales, los comprimidos bucodispersables producen una disolución significativamente más rápida del calcio que los comprimidos masticables. En el caso del agua, simulando una condición de aclorhidria absoluta, no se produce disolución del calcio en el caso de los comprimidos masticables mientras que existe una disolución parcial, pero significativa, en el caso de los comprimidos bucodispersables. Estos resultados indican que la nueva formulación bucodispersables de carbonato cálcico y vitamina D (Natecal D Flas)

contribuye a una mejor absorción del calcio en aquellos pacientes en la que ésta puede estar disminuida por circunstancias fisiológicas.

Palabras clave: Absorción de calcio, osteoporosis, comprimidos bucodispersables

ABSTRACT

Calcium supplements with vitamin D are standard components of treatments for osteoporosis. The absorption of the calcium provided requires its prior dissolution. However, the solubility of the calcium salts usually employed is limited and the release of the calcium in a bioavailable form depends on gastric acid. A novel orodispersible formulation of calcium and vitamin D (Natecal D Flas) has been developed. This formulation not only facilitates treatment compliance, but the dissolution of the calcium as well, thus enhancing its bioavailability. In this study, the authors have compared the dissolution of the calcium contained in conventional chewable tablets with that of the new orodispersible formulation, both in artificial gastric juice (acidic pH) and in water (absence of acid). The results indicate that, in artificial gastric juice, simulating normal physiological conditions, the orodispersible tablets produce a significantly more rapid dissolution of calcium than the chewable tablets. In the case of water, simulating conditions of absolute achlorhydria, there is no dissolution of the calcium contained in the chewable tablets, whereas partial, but significant, dissolution is observed with the orodispersible tablets. These findings indicate

Correspondencia:

Jezabel Ramírez Uña
Italfarmaco, S.A. c/ San Rafael 3. 28108 Alcobendas (Madrid).
jramirez@itfsp.com

that the novel orodispersible formulation of calcium carbonate and vitamin D (Natecal D Flac) contributes to better absorption of calcium in those patients in whom this process may be compromised by physiological circumstances.

Key words: Calcium absorption, osteoporosis, orodispersible tablets.

Introducción

La osteoporosis se define como la pérdida de masa ósea por unidad de volumen, con relación a la normalidad para una determinada edad, sexo y raza, acompañada de un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo que conduce a un aumento de la fragilidad del mismo y, por tanto, al riesgo de fractura del hueso^{1,2}. Numerosos estudios demuestran que la administración de calcio y vitamina D produce un incremento de la densidad mineral ósea, lo que provoca una reducción significativa de la incidencia de fracturas debidas a fragilidad ósea²⁻⁴.

El calcio es un mineral esencial, necesario para el mantenimiento del equilibrio electrolítico en el organismo y para el correcto funcionamiento de numerosos mecanismos de regulación. El 99% del calcio corporal total, unos 1000 g en el adulto, se encuentra en la fase mineral del hueso en forma de cristales de hidroxiapatita. En el plasma, se encuentra en un 50% como calcio iónico libre, en un 10% ligado a aniones (citrato, bicarbonato) y en un 40% a proteínas (fundamentalmente albúmina) siendo el calcio ionizado la única forma fisiológicamente activa. El calcio se absorbe fundamentalmente en el duodeno y el yeyuno⁵, estando condicionada la absorción por la biodisponibilidad del calcio dietético (reducida en presencia de fitatos y oxalatos) y por la propia cantidad de calcio ingerido. En total, la cantidad de calcio absorbido a través del tracto gastrointestinal es del 30 al 50% de la dosis ingerida, con gran variación individual⁷.

Está demostrado que la administración concomitante de calcio y vitamina D permite una mayor absorción de calcio que la administración de calcio solo, mostrando un claro beneficio en la prevención de la pérdi-

da de masa ósea y en los procesos de reconstrucción ósea^{1,6,8}. La vitamina D se absorbe fácilmente en el intestino delgado, uniéndose a una proteína plasmática específica (VDBP: Vitamin D binding protein)⁹ y es transportada hasta el hígado donde se produce una primera hidroxilación (transformación de la vitamina D en 25-hidroxi-colecalciferol), y después al riñón donde se lleva a cabo la segunda hidroxilación (transformación de 25-hidroxi-colecalciferol en 1,25 dihidroxi-colecalciferol)¹⁰. Este último metabolito es el responsable de la capacidad de la vitamina D para incrementar la absorción de calcio. Aún cuando una pequeña cantidad del calcio se absorbe por difusión simple, la mayor parte se absorbe mediante un proceso activo, fisiológicamente regulado por la vitamina D¹¹⁻¹³. Cuando el profesional considere necesaria la suplementación de calcio, es fundamental que éste vaya acompañado de vitamina D, debido a la indicada potenciación que produce en su absorción¹. Los pacientes de edad, especialmente las mujeres en edad posmenopáusica, tienen un elevado riesgo de padecer osteoporosis y osteopenia. Está ampliamente documentado el beneficio que aportan los suplementos con calcio en el tratamiento de la osteoporosis^{6,8}. Este efecto se produce al introducir calcio libre en los fluidos celulares ya que se inhibe la retirada de calcio de la masa ósea para el mantenimiento de las funciones celulares¹.

El aporte de calcio puede realizarse a partir de varias sales, que generalmente son insolubles en agua, y cuya solubilidad depende del pH del medio. El calcio se absorbe a través de la pared intestinal, en forma iónica (forma soluble), por lo que debe ser disociado para que el proceso de absorción pueda ocurrir. En medio ácido, los protones libres en el medio reaccionan con el carbonato cálcico liberando iones Ca^{+2} disponibles para ser absorbidos. No obstante, la secreción gástrica de ácido puede disminuir con la edad, por lo que este proceso químico puede estar comprometido. Por ello se recomienda ingerir los suplementos de calcio^{11,14,15} acompañados de alimentos, ya que así se aprovecha la acción de los jugos gástricos inducidos por la ingesta^{16,17} para la solubilización de la sal cálcica.

El aporte diario indicado de calcio es de 500-1500 mg/día¹⁴, lo que conlleva necesariamente un gran tamaño de los comprimidos. Por ello los medicamentos tradi-

cionales a base de calcio se presentan generalmente en forma de comprimidos masticables, que facilitan la ingesta del comprimido. No obstante, al ser tratamientos largos pueden producir cansancio en los pacientes llevando a un alto grado de abandono del tratamiento¹⁴. Natecal D flas es una nueva forma galénica patentada de administración de calcio y vitamina D, en forma de comprimido bucodispersable de agradable olor y sabor a naranja. Los resultados de una encuesta realizada entre profesionales sanitarios avalan que esta forma de administración facilita el cumplimiento terapéutico¹⁸. En este estudio se comparan la velocidad y cantidad de calcio solubilizado (calcio ionizado) de esta presentación en comprimidos bucodispersables con las que presentan los comprimidos masticables convencionales que constituyen la forma farmacéutica mayoritariamente utilizada hasta la fecha.

Metodología

Muestras analizadas:

- **Natecal D Flas** (Italfarmaco, S.A), comprimidos bucodispersables conteniendo 1500 mg de carbonato cálcico (600 mg de calcio) y 400 U.I. de vitamina D.
- **Natecal D** (Italfarmaco, S.A.), comprimidos masticables conteniendo 1500 mg de carbonato cálcico (600 mg de calcio) y 400 U.I. de vitamina D.
- **Carbocal D** (Farmasierra Laboratorios, S.L) comprimidos masticables conteniendo 1500 mg de carbonato cálcico (600 mg de Calcio) y 400 U.I. de vitamina D.
- **Mastical D** (ALTANA Pharma, S.A.), comprimidos masticables conteniendo 1250 mg de carbonato cálcico (500 mg de calcio) y 400 U.I. de vitamina D.
- **Calcimagon D** (Andrómaco), comprimidos masticables conteniendo 1250 mg de carbonato cálcico (500 mg de calcio) y 400 U.I. de vitamina D.
- **Ídeos** (Vita científica, S.L.), comprimidos masticables conteniendo 1250 mg de carbonato cálcico (500 mg de calcio) y 400 U.I. de vitamina D.

Preparación de medio gástrico artificial (Ph.Eur.)

Pesar 2 g de cloruro sódico, añadir 80 mL de ácido clorhídrico 1 N y llevar hasta 1 L con agua destilada.

Preparación de las muestras

Se añade 1 comprimido de cada formulación a 500 mL de medio gástrico artificial (ensayo 1) ó agua (ensayo 2) atemperados a 37°C en un vaso de precipitados y se pone en agitación. Se toman alícuotas de 1 mL a 5, 10, 15, 30 y 45 minutos y se filtran por filtro de nylon (13 mm, 0,45 µm). De la alícuota filtrada se toman 150 µL, se llevan a 50 mL con agua MilliQ y se miden en el espectrofotómetro. De cada formulación se analizan 6 comprimidos individualmente.

Análisis de calcio disuelto

Las muestras se analizaron utilizando un espectrofotómetro de absorción atómica Perkin Elmer 3110 con una lámpara cátodo hueco de Al-Ca-Cu-Fe-Mg-Si-Zn (Perkin Elmer) a una longitud de onda de 422,7 nm. Para la determinación de calcio se preparó una recta de calibración con los valores 0; 0,5; 1; 2; 3; 4 y 5 ppm a partir de una solución de calcio certificada de 1000 ppm (Panreac SA).

Los valores de calcio obtenidos se recalcularon como porcentaje con respecto al calcio total aportado por cada comprimido. De acuerdo al método utilizado el límite de detección de porcentaje de calcio disuelto es del 0,01%.

Análisis estadístico

Los resultados de cada comprimido masticable para cada tiempo se compararon con los de los comprimidos bucodispersables mediante una ANOVA de dos vías con ajuste de Bonferroni para comparaciones múltiples. Para el análisis se utilizó el paquete estadístico Prism4 (GraphPad software).

Resultados

1) Disolución del calcio en medio gástrico artificial. Los resultados se recogen en la tabla 1.

Se observa que al final del ensayo todas las formulaciones presentan el 100% del calcio disuelto. Sin embargo existen claras diferencias en la velocidad con la que el calcio se disuelve en cada una de las formulaciones. La disolución más rápida se observa en el caso de la formulación bucodispersable Natecal D Flas, que ya en el primer tiempo de muestreo muestra una solu-

Tabla 1. Porcentaje de calcio disuelto en medio gástrico artificial de los diferentes comprimidos en función del tiempo.

	Calcio disuelto (%± D.E)				
	5 min	10 min	15 min	30 min	45 min
Natecal D Flas	99,51 ± 4,63	101,85 ± 3,62	103,63 ± 1,01	102,99 ± 1,87	102,30 ± 1,98
Natecal D	61,58 ± 6,14	92,55 ± 5,16	101,52 ± 2,91	102,60 ± 2,45	104,64 ± 1,91
Carbocal D	90,71 ± 6,34	101,39 ± 2,65	103,37 ± 1,45	104,51 ± 0,42	104,19 ± 0,56
IDEOS	27,30 ± 5,85	51,21 ± 11,06	72,25 ± 5,83	102,74 ± 4,77	108,31 ± 2,37
Mastical D	75,76 ± 5,91	97,56 ± 8,33	102,37 ± 6,83	104,86 ± 4,99	104,08 ± 4,05
Calcimagon	71,17 ± 2,30	81,12 ± 1,67	89,28 ± 6,26	97,75 ± 1,37	104,35 ± 1,70

Tabla 2. Comparación estadística de los valores de calcio disuelto en medio gástrico artificial en cada tiempo de cada una de las formulaciones analizadas respecto a Natecal D Flas

	5 min	10 min	15 min	30 min	45 min
Natecal D	0,001	0,001	n.s.	n.s.	n.s.
Carbocal D	0,01	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
IDEOS	0,001	0,001	0,001	n.s.	n.s.
Mastical D	0,001	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Calcimagon	0,001	0,001	0,001	n.s.	n.s.

n.s.: No significativo. Los valores indican el valor de p

Tabla 3. Porcentaje de calcio disuelto en agua de los diferentes comprimidos en función del tiempo.

	Calcio disuelto (%± D.E)				
	5 min	10 min	15 min	30 min	45 min
Natecal D Flas	11,09 ± 0,41	12,36 ± 0,29	12,83 ± 0,27	13,98 ± 0,22	14,44 ± 0,18
Natecal D	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Carbocal D	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
IDEOS	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Mastical D	0,05 ± 0,12	0,24 ± 0,10	0,19 ± 0,07	0,33 ± 0,12	0,37 ± 0,08
Calcimagon	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

n.d.: No detectado. Límite de detección 0,01%.

bilización total del calcio. Se ha comparado el porcentaje de calcio disuelto en cada formulación a cada uno de los tiempos analizados frente al calcio disuelto en Natecal D Flas. Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 2. Como se puede observar, las diferencias

de Natecal D Flas son altamente significativas a los 5 minutos frente a todas las formulaciones masticables. En algunos casos, como Ídeos y Calcimagon las diferencias se mantienen altamente significativas incluso transcurridos 15 minutos.

2) Disolución del calcio en agua. Los resultados se recogen en la tabla 3.

En ausencia de ácido en el medio, se observa que en ninguno de los comprimidos masticables se disuelve calcio, exceptuando una cantidad marginal en el caso de Mastic D. Por el contrario, en el caso de Natecal D Flas se observa una disolución, aunque parcial, significativa (11,09%) de calcio disuelto desde el primer tiempo de muestreo. El aumento del tiempo de contacto con el agua produce un ligero aumento de la cantidad de calcio disuelto, hasta el 14,44% que se detecta a los 45 minutos.

Discusión

En la osteoporosis la masa ósea total se halla reducida a un nivel inferior al necesario para sus funciones mecánicas. Esto ocurre en condiciones en las que existe un balance negativo de calcio, por lo que el organismo debe utilizar las reservas óseas de dicho mineral⁶. La osteoporosis y las fracturas óseas ligadas a ella constituyen un importante problema de salud pública en razón de la incapacidad, deterioro de la calidad de vida y del gran coste económico que suponen. Este problema va en aumento debido tanto a los malos hábitos de vida como al incremento de la edad de la población. Se estima que hacia la mitad del siglo se triplicará el número de fracturas del cuello del fémur².

La piedra angular de la prevención de la osteoporosis es una nutrición adecuada, especialmente en cuanto a la ingestión de calcio y vitamina D¹⁴ se refiere, acompañada de ejercicio moderado. Se debe asegurar que se obtiene el suficiente calcio como para mantener un balance de calcio adecuado. La relación entre el calcio de la dieta y la absorción de calcio no es lineal. La combinación de una pobre absorción gastrointestinal de calcio y una ingesta deficiente del mismo, aumenta el riesgo de un balance negativo de calcio. Con la dieta habitual de la sociedad occidental el aporte de calcio es insuficiente, por lo que está clínicamente justificada la prescripción de suplementos de calcio^{1,4,8,12,21}.

Los tratamientos orientados a retrasar la resorción ósea son mucho más efectivos y seguros que los destinados a promover la remineralización². Esto nos conduce a tratamientos preventivos que deben iniciarse mucho

antes de la presentación del cuadro sin que puedan suspenderse porque los beneficios, en cuanto a conservación de masa ósea se refiere, se pierden rápidamente al cesar la administración. Es decir, nos enfrentamos a tratamientos largos, que pueden llegar a cansar a los pacientes induciendo el abandono de los mismos en un 30-50% de los casos²². El proporcionar formas farmacéuticas de fácil ingesta es de gran importancia para asegurar el cumplimiento terapéutico del tratamiento. Los comprimidos bucodispersales de calcio y vitamina D contribuyen significativamente a mejorar el cumplimiento terapéutico. Efectivamente, una encuesta realizada entre profesionales sanitarios en la que se comparaban distintas formas farmacéuticas orales para valorar diferentes parámetros que pueden afectar al cumplimiento terapéutico, ha mostrado que las fórmulas bucodispersales destacan por su rapidez de acción y por la comodidad de uso, presentando una eficacia similar al resto de formulaciones. De acuerdo con esta encuesta, estas fórmulas son las que presentan mayor diferenciación. El 91% de los encuestados cree que aportan algún beneficio. Según el 96% de los profesionales encuestados, prescribir una forma farmacéutica con la que el paciente se sienta a gusto repercute en mejorar el cumplimiento terapéutico y la satisfacción con el tratamiento¹⁸.

Los estudios de disolución de calcio realizados en medio gástrico simulado confirman que en todos los casos se llega a disolver la totalidad del calcio aportado. No obstante, la velocidad a la que este calcio se solubiliza es significativamente más rápida en el caso de los comprimidos bucodispersales que en el de los masticables estudiados. Esto permite una mejor absorción del calcio administrado en forma de Natecal D Flas en situaciones en las que se produzca un vaciamiento gástrico acelerado (por ejemplo, en ayunas).

La eficacia en la absorción del calcio depende de muchos factores, como la función hormonal, la formación de complejos con ácidos grasos y otros compuestos, las propiedades de la sal en sí misma y las condiciones intraluminales (pH)^{12,21}. En sujetos de edad avanzada¹⁸ y en la osteoporosis²⁰ los mecanismos de absorción pueden ser deficitarios. Esta absorción deficiente está relacionada entre otros factores con la elevación del pH en el estómago, debido a la hipoclorhidria típica de

pacientes de edad (fisiológica o inducida por la medicación inhibidora de la bomba de protones)^{12,19-21,23}. Simulando una situación de aclorhidria absoluta, se ha estudiado la disolución del calcio en agua. En este caso, en el que la ausencia de ácido es total, no se disuelve el calcio en ninguno de los comprimidos masticables. Por el contrario, en el caso de Natecal D Flas sí se produce una disolución significativa del calcio, si bien parcial. Esto indica que incluso en condiciones de hipoclorhidria o aclorhidria los comprimidos bucodispersables permiten una absorción de calcio significativamente superior a la de los comprimidos masticables.

En resumen, los datos que aporta este estudio comparativo indican que Natecal D Flas mejora las propiedades de disolución de calcio respecto a las preparaciones convencionales en forma de comprimidos masticables. Esta mejora, en forma de mayor proporción de calcio disuelto en medio acuoso (hipoclorhidria) ó mayor rapidez en la disolución (medio gástrico), favorece la absorción del calcio en situaciones en las que ésta se encuentra fisiológicamente disminuida. Por otra parte, el carácter bucodispersable de los comprimidos de Natecal D Flas contribuye significativamente al mejor cumplimiento terapéutico¹⁸, reduciendo la elevada tasa de abandono documentada³.

Bibliografía

1. Goldman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed., International Edition. The McGraw-Hill Companies. 2001, pp: 1736-43
2. Osteoporosis. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.
3. Sosa Henríquez, M. Calcio, vitamina D y osteoporosis. Univ. De las Palmas de Gran Canaria.
4. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *New Engl J Med.* 1997, 337 (10): 670-6.
5. Gómez Alonso C, Rodríguez García M, Cannata JB. Metabolismo del Calcio, del fosforo y del magnesio. En: *Manual Practico de Osteoporosis y Enfermedades del Metabolismo Mineral.* Universidad de Cantabria. Cap 2, Seccion I: 7-12.
6. Houssay BA, Caldeyro-Barcia R, Covian MR, Fasciolo JC et al. En *Fisiología Humana*, 4ª ed., 1971, pp:580-606.
7. Arnaud CD & Sánchez SD. Calcio y fósforo. En: *Conocimientos actuales sobre nutrición.* 7ªed. ILSI, 1997, 24: 260-71.
8. Nordin BEC, Heyburn PJ, Peacock M et al. Osteoporosis and osteomalacia. *Clin Endocrinol Metab* 1980, 9: 177-205.
9. Gayton AC, Hall JE. En: *Fisiología y Fisiopatología.* Ed. McGraw-Hill Interamericana. 6ª Ed. 1998.
10. Norman AW. Vitamina D. En: *Conocimientos actuales sobre nutrición*, 7ªed. Washington, ILSI, 1997, 12: 129-38.
11. Caniggia A, Gennari C, Bianchi V, Guideri R. Intestinal absorption of 45 Ca in senile osteoporosis. *Acta med scan* 1963, 173: 613-7.
12. Cayón E, Roquer M. Solubility of calcium salts and their effect on osteoporosis. *Meth Fund Exp Clin pharmacol.* 1997, 19(7): 501-4.
13. Favus MJ Intstinal calcium transport. en: Coe FL ed. *Hypercalciuric states.* 1984; Brune & Stratton. Orlando; 37-63.
14. Spencer H, Mencil J, Lewin I et al. Absorption of calcium in osteoporosis. *Am J Med.* 1964, 37: 223-4.
15. Bullamore JR, Gallagher JC, Wilkinson R et al. Effect of age on calcium absorption. *Lancet.* 1970, 2: 535-7.
16. Casiday R & Frey R. Solubility product experiment. Washington University, 2001.
17. Wood Rj, Serfaty-Lacrosniere C. Gastric acidity, atrophic gastritis and calcium absorption. *Nutr Rev.* 1992, 50 (2): 33-40.
18. Artés M, De Agustín T, Galván J, Heras J. Mayor Rapidez de accion y Comodidad de uso para los medicamentos con formula flas. Comunicación en el XII Congreso Nacional y VI Internacional de Medicina General Española. 2005.
19. Pacifici R, Droke D, Avioli LV. Intestinal lactase activity and calcium absorption in the aging female with osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 1985; 37:101-2.
20. Riggs BL, Melton LJ. Evidence for two distinct syndromes of involutional osteoporosis. *Am J Med* 1983; 75: 899-901.
21. Recker RR. Calcium absorption and achlorhidria. *New Engl J Med.* 1985, 313(2): 70-3.
22. I. Reunión del Grupo de Trabajo de Osteoporosis de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). El abandono del tratamiento contra la osteoporosis aumenta el riesgo de fracturas. <http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/press.plantilla?ident=38832,17-5-2005> (Valencia).
23. Hunt JN, Johnson C. Relation between gastric secretion of acid and urinary excretion of calcium after oral supplements of calcium. *Dig Dis Sci;* 1983, 28: 417-21