

Capacidad Neutralizante de Tabletas Masticables de CALCIDOL®. Ensayos *in vitro* e *in vivo*.

Jorge E. Rodríguez CHANFRAU*, Alicia LAGARTO & Jorge Pinedas DÍAZ.

Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos. Ave 26 # 1605. Nuevo Vedado.
Ciudad de la Habana. CP 10600. Cuba.

RESUMEN. Es conocido que el carbonato de calcio presenta propiedades antiácidas, que lo catalogan como un antiácido no sistémico o local, el cual se emplea fundamentalmente para el alivio de los síntomas de la hiperclorhidria y de la úlcera gastroduodenal, como el ardor y el dolor epigástrico. Por otro lado, el carbonato de magnesio presenta también características antiácidas, siendo catalogado como un antiácido no sistémico o local. Se ha desarrollado una tecnología farmacéutica para la obtención de tabletas masticables, registradas con el nombre comercial de CALCIDOL®, cuyo principio activo es un producto natural denominado dolomita (carbonato de calcio y magnesio). El objetivo de este trabajo fue determinar la capacidad neutralizante de las tabletas masticables de CALCIDOL®, empleándose como referencias tabletas de ALUSIL® y SILOGEL®. Los resultados alcanzados demostraron que el principio activo de origen natural empleado en la formulación de las tabletas masticables registrada como CALCIDOL® presenta mayor propiedad neutralizantes que el SILOGEL® y el ALUSIL®, que son los dos medicamentos que tradicionalmente se emplean en Cuba para el tratamiento de esta patología.

SUMMARY. "Neutralizing Property of CALCIDOL® Chewing Tablets: *In vitro* and *in vivo* Assay". Calcium carbonate is known by its antiacid properties that rates it as a non-systemic or local antiacid. It is mainly used to relieve the symptoms of hyperchlorhydria and gastroduodenal ulcer like heartburn and epigastric pain. On the other hand, magnesium carbonate is also said to have antiacid properties. So, it is rated as a non-systemic or local antiacid too. A pharmaceutical technique has been developed to obtain chewing tablets registered under the trade name CALCIDOL®, whose active principle is a natural product known as dolomite (calcium magnesium carbonate). The aim of this work is to determine the neutralizing properties of the drug by comparing it with tablets of ALUSIL® and SILOGEL® used as reference drugs. Results showed that the active principle of natural origin used in the composition of chewing tablets registered as CALCIDOL® has greater neutralizing properties than those of SILOGEL® and ALUSIL®, which are the two drugs commonly used in Cuba to treat this disease.

INTRODUCCIÓN

Los antiácidos gástricos son agentes que neutralizan o remueven ácido del contenido gástrico y se clasifican en sistémicos y no sistémicos. Generalmente se emplean en el tratamiento de la esofagitis por reflujo y la úlcera péptica¹.

La eficacia teórica de los antiácidos, puede calcularse basándose en comparaciones *in vitro*, pero en la práctica en este proceso intervienen otros parámetros que son necesarios tener en consideración a la hora de estudiar un producto

con estas características, como son el ritmo de neutralización, la persistencia en el estomago y la absorción del antiácido².

De manera general los antiácidos deben cumplir requisitos que garanticen su seguridad y eficacia terapéutica, tales como producir una neutralización inmediata y prolongada de los ácidos presentes en el estomago, elevar el pH del medio lo suficiente como para evitar la acción proteolítica de la pepsina, no producir efectos sistémicos tóxicos, tener poca o ninguna absorción, no interfiriendo en los procesos di-

PALABRAS CLAVE: Drogas antiácidas, Dolomita, Ensayo *in vitro*, Ensayo *in vivo*.

KEY WORDS: Antiacid drug, Dolomite, *In vitro* assay, *In vivo* assay.

* Autor a quien dirigir la correspondencia. E-mail: cidem.id@infomed.sld.cu

gestivos y ser lo suficientemente económico dado que su uso es prologando durante el tratamiento de diversas patologías ³.

Se ha desarrollado una tecnología farmacéutica para la obtención de tabletas masticables, registradas con el nombre comercial de CALCIDOL[®], cuyo principio activo es un producto natural denominado dolomita.

La Dolomita es un complejo doble de calcio y magnesio ^{4,5}, siendo uno de los minerales más abundante e importante de los carbonatos. Estudios realizados con este mineral, demostraron la factibilidad del mismo como materia prima para su posible uso como suplemento nutricional ^{6,7}, en forma de tabletas masticables cuyos parámetros de calidad cumplen durante 36 meses ^{8,9}.

Es conocido que el carbonato de calcio presenta propiedades antiácidas, que lo catalogan como un antiácido no sistémico o local ^{1,10}, el cual se emplea fundamentalmente para el alivio de los síntomas de la hiperclorhidria y de la ulcera gastroduodenal, como el ardor y el dolor epigástrico. Por otro lado, el carbonato de magnesio presenta también características antiácidas, siendo catalogado como un antiácido no sistémico o local ³.

Es importante señalar que el carbonato de calcio y el carbonato de magnesio, al combinarse con el ácido clorhídrico presente en el estómago, forman sales de calcio y de magnesio, las cuales al llegar en exceso al intestino pueden provocar constipación y diarrea, respectivamente, por lo que se sugiere su empleo de forma combinada para contrarrestar estas reacciones adversas, cuestión que se garantiza con este medicamento ³.

Basándonos en lo reportado por la literatura referente a la definición de estado de hiperacidez y los valores promedios de mEq de ácido reportado para personas normales ^{11,12}, se elaboró el siguiente experimento para determinar la capacidad neutralizante del medicamento en estudio, comparándose con tabletas de Alusil[®] y Silogel[®], los cuales fueron empleados como medicamentos de referencias.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para el estudio *in vitro* se emplearon tabletas de CALCIDOL[®] correspondiente al lote 7003 y un lote placebo (sin principio activo), elaborados a escala piloto en nuestro centro y tabletas de Silogel[®] (lote 8008) y Alusil[®] (lote 7088), elaboradas a escala industrial en la Empresa farmacéutica "Reynaldo Gutiérrez", estas dos últimas empleadas como medicamento control. Todos los

lotes estudiados cumplen con los parámetros de calidad exigidos ¹³⁻¹⁵.

Para el estudio *in vivo* se emplearon solamente el lote de CALCIDOL[®] y el de Silogel[®]. Los animales utilizados fueron ratas Wistar con un peso corporal que oscilaban entre los 150 y 200 g, procedente de la colonia de animales de nuestro centro, los cuales se mantuvieron en un cuarto con temperatura controlada de 22 ± 2 °C. La alimentación consistió en ración peletizada proveniente del Centro Nacional de Producción de Animales de laboratorio (CENPALAB) y agua a voluntad.

Para la validación del método de análisis se utilizaron 30 ratas con características similares a las descritas anteriormente.

Ensayo *in vitro*

Se colocan en un equipo disolutor de 6 plazas (ERWEKA DT - 6R de fabricación Alemana), 300 mL de solución de ácido clorhídrico (19.5 mEq/300 mL) a una temperatura de 37 ± 2 °C y con agitación mediante paleta a 70 rpm. Una vez alcanzada la temperatura deseada en cada vaso, se adiciona una tableta triturada del medicamento en cada uno de ellos, manteniéndose la agitación durante 60 min.

Transcurrido el tiempo establecido, se extraen 20 mL de la solución de cada vaso disolutor, se filtra a través de papel de filtración rápida (Whatman) y se trasvasa con exactitud 1 mL del filtrado hacia la celda de valoración. Se adicionan 10 mL de agua destilada y se procede a determinar el contenido de ácido libre presente en la solución, mediante valoración potenciométrica con hidróxido de sodio 0,01 mol/L.

Las determinaciones del punto final se realizaron en un equipo E-576 Metrohm Herisau de Suiza, empleándose un electrodo de vidrio-calomel.

Los resultados obtenidos para cada una de los medicamentos estudiados se compararon estadísticamente mediante un análisis de varianza de una vía (ANOVA), seguido de un Test de Duncan. Para la decisión estadística se tomó un nivel de significación de $p < 0,05$ y como criterio positivo que debía existir diferencias significativas a favor del CALCIDOL[®], para definir que era capaz de neutralizar mejor que los otros productos usados para comparar.

Ensayo *in vivo*

El ensayo de citoprotección se llevó a cabo aplicando la técnica de ligadura de píloro ¹⁶, para lo cual los animales se mantuvieron en ayu-

nas durante 48 h en jaula anticoprofágica con libre acceso al agua.

Antes de realizar la experiencia, las ratas fueron operadas según la técnica de ligadura de píloro descrita por Shay *et al.*¹⁷. Las mismas fueron anestesiadas con pentobarbital sódico 40 mg/Kg por vía intraperitoneal, y se les realizó una incisión en el tercio anterior de la línea media abdominal de unos 2 cm de longitud, se localizó el estómago y se procedió a la ligadura pílorica con seda quirúrgica. Una vez ligado el píloro se suturó la pared abdominal y se limpió la herida con solución salina y con una solución antiséptica de eosina. Después de operadas se les administró por vía oral mediante cánula intragástrica isovolumétricamente (2 mg/Kg), según los diferentes tratamientos establecidos, las drogas suspendidas en carboximetilcelulosa (CMC) al 0,5%.

Se confeccionaron 7 grupos de tratamientos de las siguiente forma: 1 grupo control (solamente recibió el vehículo), 3 grupos controles positivos (recibieron Silogel® en dosis de 75, 150 y 300 mg/Kg) y 3 grupos de muestras (recibieron CALCIDOL® en dosis de 75, 150 y 300 mg/Kg).

Transcurrida 1 h posterior a la administración de las sustancias de ensayo, los animales fueron sacrificados, realizándose la extracción del estómago y vertiéndose su contenido total en tubos de centrifugas graduados. Posteriormente se aplicó el siguiente procedimiento:

Se determina el volumen del contenido total del estómago de cada animal, se centrifuga a 2000 rpm durante 20 min y se determina el volumen sobrenadante, el cual se expresa en mL de jugo gástrico por cada 100 g de peso corporal (V_{jg}). Posteriormente se determina el pH de la solución y se procede a determinar el contenido de acidez total (expresado en mEq/V_{jg} en 100 gramos de peso corporal) y el % de inhibición total.

Para la determinación analítica del contenido de acidez total se procede de la siguiente manera: se toma con exactitud 1 mL del líquido sobrenadante y se trasvasa a la celda de valoración, se adicionan 10 mL de agua destilada y se valora potenciométricamente con solución de hidróxido de sodio 10 mM.

Las determinaciones del punto final se realizan en un equipo E-576 Metrohm Herisau de Suiza, empleándose un electrodo de vidrio-calomel.

El cálculo de la dosis inhibitoria media de la acidez se llevó a cabo interpolando el 50% de

inhibición de la acidez en la ecuación de la recta obtenida al graficar el % de inhibición de la acidez vs. el logaritmo de la dosis. La estimación de la potencia de CALCIDOL® respecto al Silogel® se realizó a través de un diseño de 6 puntos de valoración biológica con los valores obtenidos para la acidez total.

Validación del método de análisis

Para la validación del método de análisis se emplearon 30 ratas, a las cuales previamente se les realizó la ligadura de píloro, según el procedimiento señalado anteriormente. Después de operadas, se les administró 1 mL de solución salina fisiológica por vía oral mediante cánula intragástrica a cada animal. Transcurrida 1 h se sacrificaron los animales, se les abrió el abdomen, se localizó el estómago, se pinzó el esófago cerca del cardias con el objetivo de evitar el reflujo esofágico de la secreción y se extrajo el estómago vertiendo su contenido total en tubo de centrifuga. Se procedió a su centrifugación a 2000 rpm durante 20 min y los líquidos sobrenadantes se reunieron en una única muestra para las posteriores determinaciones.

Para la validación del método de análisis se determinó la precisión, exactitud y linealidad del mismo, según las exigencias de la literatura¹⁸.

Para la precisión se realizaron 5 determinaciones por parte del primer analista y 6 determinaciones por parte del segundo analista, en días diferentes, determinándose la media, desviación estándar y el coeficiente de variación para cada analista. Los resultados de ambos analistas fueron comparados estadísticamente mediante el Test de Fisher y el Test de Student, con el objetivo de conocer si existían diferencias significativas entre los resultados de los mismos.

Como criterio fue asumido que si F_{exp} era menor que la F_{tab} para F_{n1-1}/F_{n2-1} y $p < 0,05$, no existían diferencias significativas entre las precisiones de los analistas y que si t_{exp} era menor que t_{tab} para $p (0,05$ y $GL = n_1 + n_2 - 2$, no existían diferencias significativas entre las medias de cada analista. La exactitud se determinó mediante el método de adición de estándar, según el siguiente diseño: se prepara una solución madre de ácido clorhídrico 10 mM y a partir de esta se tomaron volúmenes equivalentes a 2,35, 4,69 y 7,04 mg y se adicionaron a la alícuota de muestra a analizar en la celda de valoración, de manera tal que quedó un experimento de la siguiente manera: X, X + 2,35 mg, X + 4,69 mg y X + 7,04 mg, donde X es el volumen de alícuota de jugo gástrico a analizar. Posteriormente se re-

alizaron las determinaciones por triplicado según el método establecido.

A partir de los resultados alcanzados se determinó la media, el coeficiente de variación y el % de recobro para cada una de las concentraciones estudiadas. Con los resultados de los porcentajes de recobro se realizó la curva de recuperación para conocer la linealidad del método, determinándose la pendiente y el intercepto, debiendo ser este último no significativo para lo cual se aplicó un test de Student donde se siguió como criterio que si la t_{exp} era menor a la t_{tab} para $p < 0,05$ y $GL = n - 2$. La ecuación de la recta se obtuvo aplicando el método de los mínimos cuadrados para determinar la recta de mejor ajuste.

Mediante una prueba de "t" de Student se determinó si existían diferencias significativas entre la recuperación media y el 100% de recuperación. Se determinó también la G de Cochran para determinar si las varianzas de las concentraciones eran equivalentes.

RESULTADOS

Ensayo *in vitro*

En la Tabla 1 se muestran los resultados de la comparación de la capacidad neutralizante del CALCIDOL® y la muestra placebo.

Los resultados de comparación entre la tableta de CALCIDOL® y los dos productos que tradicionalmente se emplean en Cuba se presentan en la Tabla 2.

Ensayo *in vivo*

El comportamiento de la acidez gástrica en ratas con ligadura de píloro tratadas con 3 dosis de CALCIDOL® o Silogel® se muestran en la Tabla 3.

La Figura 1 muestra el comportamiento del % de inhibición de la acidez versus el logaritmo de la concentración para el grupo de ensayo y el control positivo. Se determinó la dosis capaz de inhibir el 50% de la acidez (DI_{50}), la cual fue de 149.4 mg/Kg para el caso del CALCIDOL® y de 187.94 mg/Kg para el caso del Silogel®.

Tabletas	Acidez inicial (mEq/300 mL)	Acidez final (mEq/300 mL)	mEq neutralizados
CALCIDOL®	19.5	6.02	13.48 ^a
Placebo	19.5	17.89	1.68 ^b

Tabla 1. Comparación de la capacidad neutralizante del CALCIDOL® y su placebo. n = 18.

Tabletas	Acidez inicial (mEq/300 mL)	Acidez final (mEq/300 mL)	mEq neutralizados
CALCIDOL®	19.5	6.02	13.48 ^a
Silogel®	19.5	12.67	6.83 ^b
Alusil®	19.5	12.94	6.54 ^b

Tabla 2. Resultados del estudio de comparación de la capacidad neutralizante de los medicamentos estudiados. n = 18.

Dosis (mg/Kg)	CALCIDOL®	Silogel®
75	0.272 ± 0.163 a c	0.343 ± 0.186 a
150	0.121 ± 0.060 b	0.173 ± 0.105 c b
300	0.121 ± 0.046 b	0.113 ± 0.074 b
Control	0.344 ± 0.101 a	

Tabla 3. Efecto de los diferentes tratamientos sobre la acidez gástrica en ratas sometidas a ligadura de píloro.

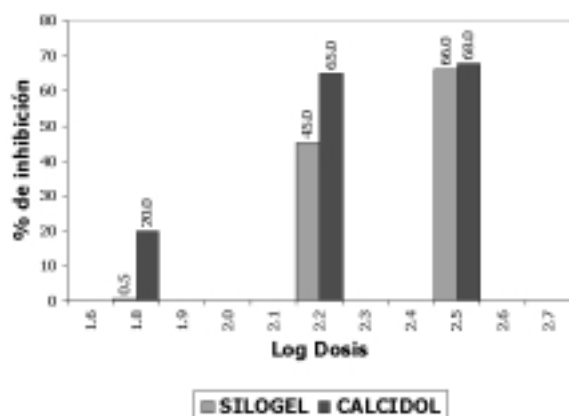


Figura 1. Comportamiento del % de inhibición de la acidez gástrica para cada tratamiento.

En la Tabla 4 se muestra el efecto obtenido sobre ambos tratamientos sobre el pH gástrico.

Dosis (mg/Kg)	CALCIDOL®	Silogel®
75	3.3 ± 1.5 c d	2.9 ± 1.8 a d
150	4.4 ± 1.1 b c	5.3 ± 0.8 b
300	4.9 ± 0.6 b	5.3 ± 0.7 b
Control	1.9 ± 1.5 a	

Tabla 4. Efecto de los diferentes tratamientos sobre el pH gástrico en ratas sometidas a ligadura de píloro.

En la Tabla 5 se muestran los resultados obtenidos al estudiar el efecto de los diferentes tratamientos sobre el volumen de secreción gástrica.

Dosis (mg/Kg)	CALCIDOL®	Silogel®
75	3.2 ± 0.3	2.8 ± 0.3
15	02.9 ± 0.4	2.8 ± 0.6
300	3.4 ± 0.9	3.0 ± 0.8
Control	2.8 ± 0.5	

Tabla 5. Efecto de los diferentes tratamientos sobre el volumen de secreción gástrica en ratas sometidas a ligadura de píloro.

Validación del método de análisis

La precisión del método (Tabla 6) mostró que los coeficientes de variación para cada analista se encontraban dentro de los límites establecidos para métodos químicos en fluidos biológicos (< 15 %)18. Al aplicar la prueba de Fisher se obtuvo un valor de $F_{exp} = 2,35$ y la $F_{tab} = 6,26$ para $F_{5/4}$ mientras que la prueba de Student aplicada para comparar las medias de cada analista demostró que la $t_{exp} = 0,61$ siendo la $t_{tab} = 2,26$ para $GL = 9$.

Los resultados de la exactitud se muestran en la Tabla 7. La ecuación de la curva de recobro fue $y = 0,9509 x + 0,1202$ con un coeficiente de correlación igual a 0,999 para $n = 9$ obteniéndose al aplicar la prueba de Student los resultados de la t_{exp} del intercepto ($t_{exp} = 6,53$) menor que la tabulada ($t_{tab} = 12,71$).

Al compararse mediante una prueba de Student la recuperación media y el 100% de recobro se obtuvo que la $t_{exp} = 0,46$ es menor que la $t_{tab} = 2,31$ para $p = 0,05$ y $GL = 8$. Por otro lado, la $G_{exp} = 0,5755$ es menor que la $G_{tab} = 0,8709$ para $p = 0,05$, $K = 3$ y $N = 3$.

Analista	n	Media ± DS	Coefficiente de variación
1	5	76.96 ± 14.22 a	8.3 %
2	6	66.73 ± 8.92 a	6.2 %

Tabla 6. Resultados del estudio de precisión del método.

Teóricos (mg)	Media (mg)	Recobro (%)	Desviación Estándar	Varianza	Coefficiente de variación
2.35	2.35	100.0	0.3623	0.1313	7.31
4.69	4.59	97.8	0.6087	0.3705	8.68
7.04	6.81	96.7	0.3759	0.1413	3.63

Tabla 7. Resultados del estudio de exactitud del método.

Los resultados de la linealidad mostró que se obtuvo una línea recta del tipo $y = 769,5 x + 0,0055$ con un coeficiente de correlación igual a 0,990 para $n = 12$ obteniéndose al aplicar la prueba de Student los resultados de la t_{exp} del intercepto ($t_{exp} = 1,37$) menor que la tabulada ($t_{tab} = 2,36$).

DISCUSIÓN

Ensayo *in vitro*

Al analizar los resultados obtenidos al comparar la capacidad neutralizante de la muestra de ensayo y el lote placebo, se comprobó estadísticamente que existe un aumento significativo ($p < 0,05$) al emplearse la tableta de CALCIDOL®.

Se pudo comprobar además, que los excipientes presentes en la tableta presentan propiedades adsorptivas que favorecen la captación de cationes H^+ , pues se observa que la tableta placebo también favorece la neutralización, aunque en concentración tan pequeña que hace que este proceso sea no significativo, en comparación con el que ejerce la tableta de CALCIDOL®.

Al analizar los resultados de la comparación *in vitro* del CALCIDOL® con las tabletas de Silogel® y el Alusil® se observa que la tableta de CALCIDOL® provoca una neutralización significativamente mayor del ácido presente en la solución. Esto nos indica que el producto estudiado presenta mejores características de neutralización que los productos empleados como controles.

Por otro lado, se comprobó que no existía diferencias significativas entre los resultados alcanzados para el Silogel® y el Alusil®, cuestión que era de esperar, pues la composición de los mismos es casi similar.

Según reportes de la literatura, se plantea que los valores normales de acidez en una persona oscilan entre los 15 y 35 mEq/L, que en nuestro volumen de trabajo equivale a valores entre los 4,5 y 10,5 mEq. Por otro lado, se considera que un antiácido es adecuado cuando es capaz de neutralizar la acidez gástrica hasta valores comprendido dentro del rango de normoacidez (15 a 35 mEq/L)^{11,12}.

Al analizar nuestros resultados podemos observar que en las tabletas de CALCIDOL®, la acidez de la solución se neutraliza aproximadamente la mitad del rango establecido como de normoacidez, mientras que en los compuestos de comparación no ocurrió lo mismo, quedando la acidez final por encima del rango de valores establecidos como de normoacidez.

Estos resultados alcanzados demuestran que

el principio activo de origen natural empleado en la formulación de las tabletas masticables registrada como CALCIDOL® presenta *in vitro* mayor propiedad neutralizantes que el Silogel® y el Alusil® que son los dos medicamentos que tradicionalmente se emplean en nuestro país para el tratamiento de esta patología.

Ensayo *in vivo*

Los resultados del comportamiento de la acidez gástrica en ratas con ligadura de píloro muestran que el CALCIDOL® en dosis de 150 y 300 mg/Kg provoca una disminución significativa de la acidez gástrica con respecto al grupo control. Para la dosis menor (75 mg/Kg) no se observaron los mismos resultados.

El análisis estadístico no mostró diferencias significativas entre las dosis de 150 y 300 mg/Kg, pero si entre estas dos dosis y la dosis de 75 mg/Kg.

En el caso de los grupos controles positivos se observa un comportamiento similar al descrito para el grupo tratado con la muestra de análisis.

Al analizar estadísticamente los resultados obtenidos para el grupo tratado con la muestra en estudio y el control positivo, se pudo comprobar que no existían diferencias significativas entre los mismos, por lo que podemos afirmar que el comportamiento de ambas drogas a dosis entre 150 y 300 mg/Kg son similares. Se comprueba además, que no existe diferencia significativa entre la dosis baja del CALCIDOL® y la dosis de 150 mg/Kg del Silogel®.

Al observarse el gráfico obtenido al consignar el % de inhibición de la acidez vs. el logaritmo de la dosis para cada caso, se puede apreciar que existe un aumento del % de inhibición a medida que aumenta la dosis para ambos casos, lo cual indica una relación dosis-respuesta adecuada.

Se corrobora además que para el caso del CALCIDOL® se necesita una menor dosis para lograr los mismos efectos ejercidos por el Silogel® sobre la acidez gástrica, lo que demuestra la ventaja de este medicamento sobre los empleados tradicionalmente en nuestro país y corrobora los resultados obtenidos en el estudio *in vitro*.

Al observarse la influencia de ambos tratamientos sobre el pH gástrico, se evidencia que el mismo sufre un aumento significativo para las 3 dosis de CALCIDOL® respecto al grupo control, no ocurriendo lo mismo para el caso del Silogel® donde solamente a dosis mayores de

150 mg/Kg ocurre un aumento significativo respecto al grupo control.

De acuerdo con estos resultados se requiere de una dosis superior a los 75 mg/Kg para obtener un incremento significativo de pH, correspondiéndose estos resultados con los obtenidos en el análisis de los diferentes tratamientos sobre la acidez gástrica, donde la dosis de 75 mg/Kg no ejercía efecto significativo comparado con el grupo control para el caso del Silogel®.

El CALCIDOL® incrementa significativamente el pH a dosis baja y aunque no inhibe a dosis baja la acidez gástrica significativamente respecto al grupo control, si corrobora que con este medicamento se necesita una menor dosis que la que se necesita emplear con el Silogel®.

Los estudios realizados para estudiar la influencia de los tratamientos sobre el volumen de secreción gástrica mostró que ninguno ejerció un efecto significativo sobre este parámetro, con respecto al grupo control. Este resultado era predecible ya que ambas drogas constituyen antiácidos gástricos sin acción sistémica, sino local a nivel del tracto gastrointestinal, por lo que estas se combinan con el ácido clorhídrico del estómago produciendo su neutralización total o parcial sin modificar el volumen de secreción³.

Validación del método de análisis

Los resultados de la determinación de la precisión del método demuestran que el mismo es repetible, pues para ambos analistas el coeficiente de variación se encuentra dentro del límite establecido para métodos en fluidos biológicos (CV < 15)¹⁸. En cuanto al estudio de la re-

producibilidad pudo demostrarse que hay homogeneidad en los resultados obtenidos porque no existen diferencias significativas ni entre las medias ni entre las precisiones de ambos analistas debido a que se cumplió que $t_{exp} < t_{tab}$ y $F_{exp} < F_{tab}$. Por todo esto puede afirmarse que el método analítico es reproducible. Esto nos lleva a afirmar que el método propuesto cumple con el parámetro de precisión.

En el estudio de la exactitud es de resaltar que para todos los porcentajes analizados se obtuvo un coeficiente de variación menor que 10% y los porcentajes de recuperación se encuentran por encima del 96%, lo cual se considera aceptable para este tipo de análisis¹⁸.

Por otro lado, la prueba de Student confirmó que no existen diferencias significativas entre el valor medio de los porcentajes de recobro y el 100 % de recuperación. Los resultados de la prueba de G de Cochran demuestran que las varianzas de las concentraciones son equivalentes por lo que puede asumirse que la concentración no influye en la variabilidad de los resultados.

CONCLUSIONES

Los estudios realizados han demostrado que es factible el empleo de las tabletas de CALCIDOL® como un medicamento adecuado para su empleo como antiácido, requiriéndose una menor dosis para lograr los mismos efectos que las que se requieren con el Silogel® y el Alusil® que son los medicamentos que se emplean en la actualidad para este tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harvey, S.C. (1984) "Antiácidos y digestivos gástricos", en "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica" (A. Goodman; L. Goodman & A. Gilman A, eds.). Editorial Revolucionaria. Ciudad de la Habana.
2. Bowman, W y M. Rand (1984) "Farmacología. Bases bioquímicas y patológicas. Aplicaciones clínica". Tomo II. 2da edición. Editorial Revolucionaria. Ciudad de la Habana.
3. Litter, M. (1985) "Farmacología experimental y clínica". Editorial El Ateneo. Buenos Aires. 7ma edición. Págs. 860-6 y 1021-9.
4. Anani, A. (1984) *Ind. Mineral.* **205**: 45-9.
5. Altigracia, M y J. Karsov (1992) *Rev. Mex. Cienc. Farm.* **23**:15-22.
6. Rodríguez Chanfrau, J.E, A. Llanes & Y. Roberto (1999) *Revista Alimentaria* **305**: 61-5.
7. Rodríguez Chanfrau, J.E, A. Ramos; A. Vizoso, A. Edreida, J. Tillán, A. Lagarto, M. López, Y. Cabrera, E. Pacheco & R. Núñez (1999) *Revista Alimentaria* **300**: 41-6.
8. Pardo Ruiz, Z., J.E. Rodríguez Chanfrau J.E. & I. Díaz Polanco (2003) *Acta Farm. Bonaerense* **23**: 75-80
9. Lagarto, A., J. Tillan, V. Bueno, J.E. Rodríguez Chanfrau, M. Paz, Y. & Y. Hurtado (2002) *Rev. Toxicol.* **19**: 35-40.
10. Gudjonsson, B & H. Spiro (1980) What is the best antacid?. En *Controversies in therapeutic.* (L. Lasagna, ed.). W.B.Saunders & Co. Philadelphia.
11. Pack, C., J. Paindexter & B. Fenlaison (1989) *J. Bone Min. Res.* **4**: 119-27.
12. Barrios, M. (1996) Medicamentos elaborados a

- partir de Zeolita natural purificada. Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Farmacéuticas. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de la Habana.
13. Rodríguez Chanfrau, J.E. (1998) CALCIDOL[®] Tabletas Masticables. Técnica de control. Departamento de Estabilidad. CIDEM.
 14. Cordovi, M. (1984) Técnica de análisis para las tabletas de Silogel. Emp. Farmacéutica "Reynaldo Gutiérrez". IMEFA.
 15. Jung, Z. (1982) Técnica de análisis para el Alusil tableta. Emp. Farmacéutica "Reynaldo Gutiérrez". IMEFA.
 16. Lapa, A. J. y T.C. Monteiro de Lima (2001) "Métodos farmacológicos para la validación de plantas medicinales". Programa Iberoamericano de Ciencia y tecnología para el Desarrollo (CYTED). Rivaplamed. págs. 29-47.
 17. Shay, S., S. Komarov, S. Fels, D. Meranze, M. Grunstein & H. Simpler (1945) *Gastroenterol.* **5**: 43-61.
 18. Vinod, Y & K. Kamar (1992) *Pharm. Res.* **9**: 588-92.