

Instituto de Farmacia y Alimentos
Universidad de La Habana

Productos Naturales

DETERMINACIÓN ESPECTROFOTOMÉTRICA DE UN PRODUCTO ACTIVO ZEOLÍTICO EN MATERIA PRIMA Y TABLETAS VAGINALES

Mercedes Machuá Veitía,¹ Hilda María González San Miguel,² Yohania Tan Álvarez,³
Jorge Rodríguez Chanfrau,⁴ Mayelín Díaz González⁵

RESUMEN

El empleo de productos activos zeolíticos como fármacos de acción específica requiere el desarrollo de técnicas analíticas para el control de la calidad de las formas terminadas. Se desarrolló y validó un método espectrofotométrico de análisis para una zeolita activada con cinc (PAZ-ZZ) a partir de la reacción con zincón. Se evaluó la linealidad, precisión, exactitud y especificidad del método propuesto. La técnica se aplicó posteriormente al análisis de materia prima PAZ-ZZ y tabletas vaginales que contienen este principio activo; los resultados se compararon con los obtenidos para espectroscopia de absorción atómica.

Descriptores DeCS: CEOLITAS/análisis; ESPECTROFOTOMETRIA POR ABSORCION ATOMICA/métodos; CONTROL DE CALIDAD.

A la zeolita se le ha asignado en el transcurso de los años, cierta actividad antimicrobiana asociada con sus propiedades de intercambio iónico. En tal sentido, algunos autores asocian efectos biológicos sobre los microorganismos con las posibles severas modificaciones del entorno microbiano, en particular el pH, composición química de sodio, potasio, calcio, amonio y de componentes esenciales.

Particularmente el producto zeolítico activado con cinc (PAZ-ZZ) ha mostrado

un amplio espectro de actividad, el cual resulta efectivo para moniliasis y trichomoniasis. La acción específica de este producto activo zeolítico es atribuida a la presencia del cinc (Perdomo I. Desarrollo de medicamento antimicrobiano a partir de un producto zeolítico. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana, 1998).

En el presente trabajo se aborda el desarrollo de una técnica para el control de calidad de la materia prima PAZ-ZZ y las

¹ Master en Ciencias. Aspirante a Investigadora.

² Doctora en Ciencias Farmacéuticas. Profesora Auxiliar.

³ Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Reserva Científica.

⁴ Master en Ciencias. Investigador Agregado.

⁵ Técnico en Química Analítica. Técnico A para la Investigación Científico-Pedagógica.

tabletas vaginales que contienen este principio activo. Como punto de partida se tuvo en cuenta que la literatura refiere diferentes métodos para la determinación de cinc, entre los que se destaca la espectrofotometría de absorción atómica (EAA),¹ análisis volumétricos basados en reacciones de formación de complejo,² espectrofotometría visible (EV)³ y determinaciones polarográficas,⁴ entre otras. También se consideró la posibilidad de intercambio iónico de los compuestos zeolíticos, lo cual facilita el análisis de los metales presentes en estos compuestos (Machuá M. Métodos de análisis y estudio de estabilidad de formas farmacéuticas con el producto activo zeolítico PAZ-ZZ. Tesis en opción al título de Master en Tecnología y Control de Medicamentos. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana. 1997).

La técnica basada en la determinación con zincón fue validada a partir de los parámetros de linealidad, precisión, exactitud y especificidad.

MÉTODOS

Equipos. Las determinaciones fueron realizadas con balanza electrónica analítica AND modelo ER-60A. Se utilizó un espectrofotómetro UV-Vis Pharmacia modelo Ultrospec Plus y un espectrofotómetro de absorción atómica con llama Pye UNICAM modelo Sp 9-800. Los ajustes de pH se efectuaron en un medidor de pH Practronic modelo MV-80.

Reactivos. Se empleó zincón e hidróxido de sodio p.a. BDH; ácido nítrico p.a. bórico, ácido sulfúrico y cloruro de potasio p.a. de PANREAC. Se utilizó nitrato de cinc Spectrosol de concentración 100 mg/mL. Con

estos reactivos se prepararon las soluciones siguientes:

- Solución de zincón: se disuelve 0,13 g de zincón en 2 mL de una solución de hidróxido de sodio 4 %, completando a 100 mL con agua destilada.
- Solución buffer (H_3BO_3/KCl): se pesa 1,2368 g de H_3BO_3 .
- Patrón de cinc: se prepara una solución patrón de 1 mg/mL de cinc a partir del patrón Spectrosol de nitrato de cinc 100 mg/mL.
- Mezcla sulfonítrica: se prepara una solución de ácido sulfúrico-ácido nítrico (2:3).

La validación del método espectrofotométrico se realizó con los diseños siguientes:

Linealidad. De la solución patrón de cinc se toman alícuotas correspondientes a 0,5; 1,0; 1,5; 2,0 y 2,4 mg/mL. Se llevan a un volumétrico de 50 mL que contiene 10 mL de la solución *buffer* y 3 mL de la solución de zincón y se completa el volumen utilizando agua destilada. Se determina la absorbancia de cada solución en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 620 nm, contra un blanco.

Precisión intradía. Se determinó por el análisis de una solución de cinc correspondiente al 100 % de concentración (1,5 mg/mL); se realizaron 6 repeticiones.⁵⁻⁷

Precisión interdía. Se determinó en una muestra homogénea del producto al 100 % (1,5 mg/mL) por 2 analistas en 2 d diferentes y por triplicado. En cada caso se emplearon los mismos reactivos y equipos.

Especificidad. Se realizó la reacción con zincón y determinación por espectrofotometría visible ($\lambda = 620$ nm) a cada uno de los cationes presentes en el producto activo zeolítico PAZ-ZZ. También fueron analizados por EAA.

Exactitud. Se pesaron 10 tabletas vaginales del PAZ-ZZ, se determinó el peso promedio y se trituraron. Se pesó la masa correspondiente a 125, 175 y 225 mg del PAZ-ZZ. Se someten a un tratamiento triácido en las mismas condiciones descritas anteriormente. De la solución final se toman las alícuotas requeridas para concentraciones de 1 537, 3 075 y 3 690 mg/mL. Se determinó la concentración de cada solución por EAA, añadiendo soluciones patrón de cinc al 50, 100 y 120 %, si fuera necesario.^{5,6} Paralelamente cada solución fue analizada por EV.

En la aplicación del método espectrofotométrico a PAZ-ZZ materia prima y tabletas vaginales se procedió de la manera siguiente:

Preparación de la muestra. En el tratamiento de la materia prima se pesan 250 mg de PAZ-ZZ. Para el análisis de las tabletas vaginales, se pesa el polvo equivalente a 250 mg de PAZ-ZZ. Una vez que se tiene la porción de muestra, se aplica el tratamiento triácido.

Ataque triácido. La muestra pesada se traslada a un vaso de precipitado de 600 mL y se le añade 12,5 mL de la mezcla saponificada. Se coloca en una plancha hasta ligero calentamiento para añadirle los 12,5 mL de ácido clorhídrico concentrado. Se continúa con el calentamiento después de cubrir el vaso de precipitado con el vidrio reloj. Previamente lavado con agua destilada, se continúa el calentamiento hasta sequedad. Se disuelve el residuo en 5 mL de ácido clorhídrico concentrado y se añade 20 mL de agua destilada, calentando hasta ebullición. Se filtra por gravedad hacia un volumétrico de 100 mL, se enfría y se completa el volumen con agua destilada.⁷

Procedimiento. De la solución final obtenida, se toman 2 mL que se neutralizan con solución amoniaca (1:10) y se transfieren a un volumétrico de 50 mL. Se le adicionaron 10 mL de solución *buffer* y 3 mL de solución de zincón. Se mezcló y se completó el

volumen con agua destilada. Se preparó un blanco. Se determina la absorbancia de la muestra a 620 nm, ajustando la lectura con el blanco y tomando como referencia un patrón de concentración conocida.

RESULTADOS

Los valores de coeficiente de correlación (0,9998) y coeficiente de determinación (0,9997) indican que existe una alta correspondencia entre la respuesta analítica y los valores de concentración para el modelo de ajuste elegido.

En la tabla 1 se muestran los valores de la desviación estándar relativa (DER) obtenida. Puede observarse que en la precisión intradía el valor de DER es igual a 0,9 %, mientras que en la precisión interdía los valores son inferiores al criterio considerado, es decir, menores que 1,5 % (tabla 2).

TABLA 1. Repetibilidad del método espectrofotométrico con zincón

Muestra	Conc. Zn (%)	Conc. Zn (µg)
1	99,5	2 999
2	100,1	3 080
3	100,8	3 101
4	99,7	3 060
5	101,4	3 120
6	98,8	3 400
DER	0,9	0,9

TABLA 2. Reproducibilidad del método espectrofotométrico con zincón

Muestra	Analista 1		Analista 2	
	Conc. Zn (%)	Conc. Zn (µg)	Conc. Zn (%)	Conc. Zn (µg)
1	99	3 045	100,8	3 101
2	100	3 075	99,7	3 066
3	100,3	3 085	98,2	2 990
1	101,4	3 120	100,4	3 090
2	101,6	3 125	101,2	3 112
3	101,3	3 117	102,4	3 150
1	100,4	3 090	98,5	3 000
2	101,6	3 125	100,6	3 095
3	103,7	3 129	99	3 045
DER	1,3		1,4	

TABLA 3. Exactitud del método espectrofotométrico con zincón y valores obtenidos por EAA

Muestra inicial (mg)	Zn intercambiado (μg) (EAA)	Zn añadido (μg)	Zn recuperado ($\mu\text{g} + \text{SD}$) (EV)	Recobrado (%) (EV) (R + SD)
125	1 550	602	2 135 + 4,04	99,21 + 0,2
225	2 750	325	3 041,6 + 12,5	99,46 + 0,5
250	3 030	657	3 688 + 6,0	99,91 + 0,2
				R prom. = 99,5

La evaluación de cada muestra por EAA permitió evaluar la capacidad real del método espectrofotométrico para llevar a cabo las determinaciones. En la tabla 3 puede verse que el recobrado promedio fue de 99,5 % en la espectrofotometría visible con zincón y de 99,7 % cuando se realiza la determinación en las mismas muestras mediante EAA.

La especificidad fue comprobada desarrollando la reacción con zincón y posteriormente realizando la determinación espectrofotométrica en soluciones preparadas con patrones de los metales residentes en la zeolita natural purificada. En ninguno de los casos se apreció respuesta interferente para la determinación de cinc.

Los resultados obtenidos por EV con zincón fueron corroborados mediante análisis con EAA. Se obtuvieron valores que no difieren notablemente por ambos métodos (tabla 4).

TABLA 4. Evaluación del contenido de Zn en PAZ-ZZ materia prima y en tabletas vaginales

Muestra	Materia prima		Tabletas vaginales	
	EAA	EV	EAA	EV
1	1,27	1,2	1,24	1,28
2	1,25	1,23	1,22	1,3
3	1,25	1,25	1,29	1,28
4	1,23	1,28	1,21	1,22
5	1,14	1,09	1,29	1,24
6	1,27	1,22	1,26	1,27
7	1,16	1,25	1,28	1,25
8	1,26	1,27	1,23	1,25
9	1,28	1,29	1,25	1,27
10	1,25	1,25	1,21	1,25

DISCUSIÓN

El método espectrofotométrico para la determinación de cinc, basado en la reacción con zincón ha sido descrito anteriormente en la literatura; sin embargo, la matriz empleada en el presente estudio posee particularidades que han exigido la comprobación de la fiabilidad de esta técnica después de realizar un tratamiento al producto activo zeolítico. El tratamiento triácido aplicado para lograr la liberación del cinc, constituye un tratamiento preliminar en virtud del cual los iones cinc se obtienen en solución, con lo que puede desarrollarse el método espectrofotométrico propuesto. Sin este tratamiento no sería posible realizar el control de calidad con el procedimiento sencillo que se ha propuesto en este trabajo. Como comprobación de los resultados obtenidos, se realizó la determinación paralela mediante EAA, dada su conocida especificidad y utilidad para el análisis de metales.

La elección de la cuantificación del cinc estuvo condicionada a que se plantea que la actividad farmacológica atribuida a esta zeolita (PAZ-ZZ), se debe principalmente a este ion. Como sucede en muchas otras materias primas, el análisis se dirige a esta parte del principio activo y de su cuantificación se infiere la del producto tanto en materia prima como en formas de dosificación.

Linealidad. Los valores de coeficiente de correlación y coeficiente de determinación indican que existe una alta correspondencia entre la respuesta analítica y los valores de concentración para el modelo de ajuste elegido. Considerando los criterios más difundidos para el desarrollo de las curvas de calibración, fueron elegidos valores de concentración en el rango de 66,6 a 160 % del valor considerado como 100 % de contenido de cinc.

Además de los valores de coeficiente de correlación y determinación, fue evaluada la significación del intercepto mediante la prueba t de Student. Se obtuvo un valor experimental inferior al tabular, lo que indica que no es significativo el intercepto. La pendiente resultó significativa.

Precisión. La precisión del método fue determinada como repetibilidad y reproducibilidad. En los resultados obtenidos hay una pequeña variabilidad y además no influyen notablemente los cambios en las condiciones consideradas para este experimento, es decir, los analistas y los días.

Exactitud. La correspondencia entre el valor esperado y el determinado experimentalmente se demostró dada la alta recuperación obtenida. La evaluación de cada muestra por EAA permitió evaluar la capacidad real del método espectrofotométrico para realizar las determinaciones. En la tabla 3 puede verse que el recobrado pro-

medio fue del 99,5 % en la espectrofotometría visible con zincón y del 99,7 % cuando se realiza la determinación en las mismas muestras mediante EAA.

Especificidad. La especificidad se comprobó mediante el desarrollo de la reacción con zincón y posteriormente se realizó la determinación espectrofotométrica en soluciones preparadas con patrones de los metales residentes en la zeolita natural purificada. También se tuvieron en cuenta otros iones que, sin estar en la zeolita, pudieran aparecer en solución por el empleo de diferentes reactivos.

Aplicación del método espectrofotométrico a PAZ-ZZ materia prima y tabletas vaginales. Una vez considerados los diferentes parámetros que demostraron la fiabilidad del método para realizar la cuantificación del cinc, se procedió al análisis de materia prima y tabletas vaginales. Previamente las muestras fueron tratadas de la forma descrita anteriormente. Los resultados obtenidos por EV con zincón fueron corroborados mediante el análisis con EAA. Se obtuvieron valores que no difieren notablemente por ambos métodos.

Los resultados obtenidos en el proceso de validación al igual que al aplicar la técnica desarrollada indican que este procedimiento puede emplearse satisfactoriamente en el control de la calidad, tanto de la materia prima como de las tabletas vaginales.

SUMMARY

The use of active zeolitic products as drugs of specific action requires the development of analytical techniques to control the quality of the finished product. A spectrophotometric method of analysis was validated for a zinc-activated zeolite (PAZ-ZZ), starting from the reaction with zincum. The lineality, precision, exactitude and specificity of the proposed method were evaluated. This technique was later applied to the analysis of PAZ-ZZ raw material and vaginal tablets containing this active principle. The results were compared with those obtained for atomic absorption spectroscopy.

Subject headings: ZEOLITES/analysis; SPECTROPHOTOMETRY ATOMIC ABSORPTION/methods; QUALITY CONTROL.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Granda M, Díaz C. Temas de análisis instrumental. La Habana: Editorial Pueblo y Educación;1986; t2:67,133,141.
2. Connors KA. Curso de análisis instrumental. Madrid: Ed Reverte;1987:367-8.
3. Snell FD, Snell CT. Colorimetric Methods of Analysis. Princeton, New Jersey: D.van Nostrand Company, Inc.;1967;Vol II, Chap. I y XXX:1,348,350,400.
4. Delahay P. Temas de análisis instrumental. La Habana: Ed. Pueblo y Educación;1987:131.
5. The United States Pharmacopeia. (Convention USP XXIII) Edition. Easton: Mack Printing;1995:1231.
6. Quatrocchi OA, Andrizzi SA, Laba RF. Introducción a la HPLC. Aplicaciones prácticas. Buenos Aires: Ed. Artes Gráficas Farro S.A.;1992;301.
7. Miñiz UO. Espectrofotometría de absorción atómica, su aplicación en la determinación de elementos metálicos en la agronomía. Ministerio de la Agricultura No. 3, 1980:25.

Recibido: 1 de mayo de 1999. Aprobado: 15 de junio de 1999.

Msc. *Mercedes Machuá Veitia*. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana. Calle 222 No. 21455 entre 214 y Autopista. La Coronela, municipio La Lisa, Ciudad de La Habana, Cuba.