

Artículos originales

Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos

Desarrollo tecnológico de sulfato de cinc 5 mg/mL infusión intravenosa

Armando Gato del Monte,¹ Ania González Villazón² y Zenia Pardo Ruiz³

Resumen

Se desarrolló una formulación de sulfato de cinc 5 mg/mL para infusión intravenosa que cumplió con las especificaciones de calidad de la USP 26, así como con el estudio de la estabilidad física, química, microbiológica y biológica de la solución, almacenada en envases de vidrio neutro de 5 mL de calidad hidrolítica I. El producto se expuso al calor por 90 días, y al calor y acción de la luz durante un período de 180 días, así como a vida de estante en condiciones normales de temperatura ambiente. Se comprobó la efectividad de los preservativos antimicrobianos presentes en la formulación. De los estudios realizados se determinó que la solución es estable por un período de más de 18 meses, almacenada a temperatura ambiente.

Palabras clave: Sulfato de cinc, estabilidad, administración parenteral.

El cinc es un elemento fundamental en la nutrición, se encuentra ampliamente distribuido en los alimentos. Las *concentraciones* normales en plasma son de $100 \pm 12 \mu\text{g/dL}$. Es un constituyente de muchos sistemas enzimáticos y está presente en todos los tejidos.¹ La deficiencia de cinc provoca el retardo del crecimiento y defectos en los tejidos de la rápida división como los de la piel, el sistema inmune y la mucosa intestinal.¹⁻⁵

Este mineral es necesario para el funcionamiento de más de 200 metaloenzimas, también sirve como cofactor a más de 70 enzimas diferentes y se necesita para mantener la estructura de los ácidos nucleicos, proteínas y membranas celulares.^{3,6}

Las funciones fisiológicas que son cinc dependientes incluyen el crecimiento, la maduración sexual, división y reproducción celular, adaptación a la oscuridad y visión nocturna, cicatrización de heridas, agudeza del gusto y del olfato, ayuda a mantener una velocidad de crecimiento normal y una hidratación normal de la piel.^{3,5}

El sulfato de cinc se absorbe con facilidad después de la administración enteral, se reabsorbe en el íleo y en el colon, y crea así una circulación enteropancreática de cinc. Este se almacena en el músculo, hueso, riñón, hígado, páncreas, retina, próstata y principalmente en las células rojas y blancas de la sangre.³

Las sales de cinc se utilizan como suplemento en las soluciones intravenosas que se administran por nutrición parenteral total (NPT), cuando la administración oral no se puede emplear en tratamientos de deficiencia por cinc, como resultado de una nutrición inadecuada, mala absorción intestinal u otras condiciones que interfieran en la utilización de cinc o que aumente la pérdida de este en el cuerpo humano.⁷

Como objetivo de este trabajo se plantea el desarrollo de una formulación de dosis múltiple de sulfato de cinc 5 mg/mL

para ser administrada por vía parenteral, con buena estabilidad física, química, biológica y microbiológica.

Métodos

Se desarrolló una formulación de sulfato de cinc como principio activo, analizada por la BP 2000,⁸ en la que se incluyó excipientes de calidad farmacéutica y que actúan como agentes preservantes y agua para inyección.

Se trabajó en condiciones asépticas, donde mediante el análisis por placas expuestas en las áreas de trabajo se tuvo el control de la ausencia de microorganismos aeróbicos y anaeróbicos para la elaboración del producto terminado.

A la disolución obtenida antes de su enrase a la concentración de la preparación, se le ajustó el pH entre 2,0-4,0 con la ayuda de un pHmetro METROHM AG, Suiza.

El producto en una concentración de 5 mg/mL de cinc elemental se filtró a través de una membrana clarificante de 0,45 µm con prefiltro de fibras de vidrio, en un equipo Sartorius; se efectuó el llenado a 5 mL en bulbos de vidrio neutro incoloros (formato 6R). El cierre hermético de los bulbos se realizó con tapones de goma butílica y sellos de aluminio anodizados.

La esterilización del producto envasado se realizó en autoclave a 121 °C por un tiempo de 20 min y se analizaron posteriormente las características organolépticas, la esterilidad,⁹ la ausencia de pirógenos, el pH y la valoración por los requerimientos de la USP 26.¹⁰

Teniendo en cuenta el uso en dosis múltiples del sulfato de cinc, se incluyeron los agentes preservantes en la solución, por lo cual se realizó el estudio de la efectividad de los preservos antimicrobianos según la USP 26.¹¹ El producto se contaminó a 500 000 y 1 000 000 mo/mL de *S. aureus*, *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *C. albicans* y *A. niger*. Se sembró inmediatamente después de contaminado y se observaron las placas a los 7, 14, 21 y 28 días.

Para el estudio de la ausencia de pirógenos se utilizaron conejos de la raza NZB completamente saludables, procedentes del Centro Nacional de Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB), con peso promedio entre 1,8-2,0 kg, los que fueron ubicados en condiciones de temperatura entre los 20 ± 2 °C y humedad relativa entre 50-60 % en cuarentena durante 4 días y alimentados con pienso de conejo peletizado. Además, los niveles de ruido en el local se mantuvieron bajos. El día de la prueba, los animales fueron ubicados en jaulas individuales para facilitar su manejo y después de 90 min en el local, se realizó la primera toma de temperatura rectal con un termómetro clínico y a los 30 min siguientes la segunda toma, para proceder inmediatamente a la inyección de 10 mL de solución por kilogramo de peso corporal en la vena marginal de la oreja del conejo.

Finalizando la inyección se comenzó a contar el tiempo, y en cada hora se realizaron 3 mediciones de temperatura para luego realizar los cálculos correspondientes.¹²

Con los resultados de los 3 ensayos realizados a pequeña escala, se procedió a la elaboración de 3 lotes pilotos para los estudios de estabilidad física, química, biológica y microbiológica del producto terminado.

Para el estudio de estabilidad se emplearon muestras de los lotes 024, 043 y 057 del producto terminado y se utilizó la monografía reportada en la USP 26.¹⁰

Dicho estudio se realizó por el método de vida de estante a temperatura ambiente. Se midió y se cuantificó el principio activo según las especificaciones de calidad descritas en la USP 26¹⁰ para el sulfato de cinc.

Además, se estudió la influencia de la luz y el calor sobre el medicamento. Para ello se colocaron muestras correspondientes al lote 043 a temperaturas de 40 ± 1 °C por 90 y 180 días respectivamente, y a la luz natural durante 180 días. Transcurrido este tiempo se procedió a efectuar los análisis del pH, la cuantificación del principio activo y la determinación de las características organolépticas de la disolución.

Resultados

La formulación de sulfato de cinc 5 mg/mL infusión intravenosa elaborada con los componentes especificados al inicio del trabajo, cumplió con el procedimiento tecnológico desarrollado donde se le controló al producto terminado las características organolépticas, el pH, el volumen de llenado, las partículas materiales, la esterilidad, efectividad de preservativos antimicrobianos utilizados, la ausencia de pirógenos y la concentración principio activo (tabla 1).

TABLA 1. Resultados de los 3 lotes ensayados que se encuentran dentro del intervalo establecido en la farmacopea

Parámetros		Lotes			Límites de la USP 26 ⁹
		024	043	057	
Características organolépticas		Responde	Responde	Responde	Líquido transparente. Libre de partículas mecánicas
Identificación	a) Cinc	Responde	Responde	Responde	Formación de un precipitado de color blanco
	b) Sulfatos	Responde	Responde	Responde	Formación de un precipitado de color blanco

En la tabla 1 se muestra el cumplimiento de las especificaciones de calidad de los lotes 024, 043 y 067 de sulfato de cinc según los límites que se establecen en la USP 26.¹²

Durante el tiempo de estudio del pH y la concentración del principio activo, el producto terminado no sufrió afectación por el calor ni a la luz a los 180 días en relación con la valoración inicial (tabla 2).

TABLA 2. Efecto de la temperatura y la luz sobre la estabilidad del producto (lote 043) en el tiempo de exposición

Condiciones	pH	Valoración (%)
Valor inicial	2,20	100,75

Calor (40 °C por 90 días)	2,24	101,24
Calor (40 °C por 180 días)	2,25	96,72
Luz natural (180 días)	2,37	97,80

Los resultados del pH, características organolépticas y valoración a los 18 meses de permanencia en vida de estante se mantienen invariables en relación con la concentración inicial (tabla 3).

TABLA 3. Estudio de vida de estante del medicamento a temperatura ambiente y protegido de la luz

Lote	Tiempo (meses)	Características organolépticas	pH	Valoración (%)
024	0	Cumple	3,10	98,82
	3	Cumple	3,28	101,20
	6	Cumple	3,24	102,00
	12	Cumple	3,30	100,80
	18	Cumple	3,29	101,20
043	0	Cumple	2,20	100,75
	3	Cumple	2,28	101,66
	6	Cumple	2,24	99,05
	11	Cumple	2,50	101,25
	12	Cumple	2,30	101,10
	18	Cumple	2,37	100,20
	0	Cumple	2,33	104,11

057	3	Cumple	2,30	102,20
	6	Cumple	2,37	100,09
	10	Cumple	2,38	100,45
	12	Cumple	2,37	99,34
	18	Cumple	2,33	99,32

Los estudios de efectividad preservativa a los 7, 14, 21 y 28 días no detectaron contaminación del producto ni presencia de pirógenos.

Discusión

Se formuló y desarrolló tecnológicamente la infusión intravenosa de sulfato de cinc 5 mg/mL, cuyos resultados se presentan en la tabla 1, donde se demuestra que el producto respondió a los controles físico-químicos, biológicos y microbiológicos especificados en la USP 26.

Los resultados de los ensayos que se realizaron para determinar la influencia del calor y la luz sobre el producto se muestran en la tabla 2. Estos factores no provocaron cambios sobre las características organolépticas y como puede apreciarse, no se afectó el pH ni la concentración del principio activo en la formulación, lo que demuestra una buena estabilidad en el tiempo en las condiciones expuestas.

En la tabla 3 se presentan los resultados obtenidos por el método de vida de estante, que como se puede observar, la concentración del principio activo no varió a lo largo del estudio y el pH de los lotes que se analizaron también se mantuvieron dentro del límite establecido. En las características organolépticas no se observaron cambios significativos en el transcurso de la experiencia, es decir, el producto cumple con los parámetros de calidad establecidos.

Todos los lotes que se analizaron rebasaron los 18 meses sin que se detectaran en ellos signos de degradación, en condiciones normales de temperatura ambiente y protegido de la luz.

Esto, unido al conocimiento de la excelente estabilidad del principio activo en las condiciones antes planteadas, hace que se proponga como fecha de vencimiento de 18 meses almacenados en el envase propuesto.

El estudio de la actividad antimicrobiana de los preservos utilizados, demostró que estos ejercen buena acción sobre la infusión inyectable, al no existir crecimiento de microorganismos en los medios nutrientes utilizados. La presencia de pirógenos fue negativa.

Agradecimientos

Se reconoce los servicios prestados por el licenciado Luis Alejandro Martínez Martínez del Laboratorio de Control de Biológico y por los técnicos Caridad Bravo Almaguer y Cristina Cabezas Landrian del Laboratorio de Control Microbiológico, todos del Centro de Investigaciones y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM).

Summary

Technological development of zinc sulphate 5 mg/mL intravenous infusion

A formulation of zinc sulphate 5 mg/mL for intravenous infusion was developed. It met the quality specifications of the USP 26, and it underwent the study of physical, chemical, microbiological and biological stability of the solution stored in neutral glass flasks of 5 ml of hydrolytic quality I. The product was exposed to heat for 90 days and to heat and the action of light for a period of 180 days, as well as to a shelf life under normal conditions of room temperature. It was proved the effectivity of the antimicrobial preservatives present in the formulation. According to the conducted studies, it was determined that the solution is stable for more than 18 months stored at room temperature.

Key words: Zinc sulphate, stability, parenteral administration.

Referencias Bibliográficas

1. ABPI Compendium of data sheets and summaries of product characteristics. Zinc sulphate. London: Ed. Datapharma Publications Limited; 1998. p. 1417.
2. Bruce-Smith D. Zinc deficiency the neglected in human factor. Chem Br. 1989;(25):783-6.
3. Drug Facts and Comparisons. Zinc. 54th ed. St. Louis: Facts and Comparisons; 2001. p. 123.
4. Martindale W. The complete drug reference. Zinc Sulphate. 32 ed. London: Pharmaceutical Press; 1999. p. 1373.
5. Hernández MF. Bioquímica Analítica. Ediciones EMPS; 1990. p. 435-77.
6. Remington JP. The Science and Practice of Pharmacy. Zinc. 20th ed. Maryland: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 1824.
7. WHO. Zinc. Trace elements in human nutrition held in Geneva: WHO; 1996. p. 104.
8. British Pharmacopoeia en CD-ROM User Guide. Zinc Sulphate [monografía en CD-ROM]. The Stationary Office Ltd; 2000. Versión 4.0.
9. USP 26-NF-21. The United States Pharmacopeial. Twenty sixtieth revision. The National Formulary Twenty first edition en CD-ROM User Guide. Sterility test [monografía en CD-ROM]. United Pharmacopoeial Convention, Inc. Rockville: Staff Liaison; 2003.
10. USP 26-NF-21. The United States Pharmacopeial Twenty sixtieth revision. The National Formulary Twenty first edition en CD-ROM User Guide. Zinc Sulphate injection [monografía en CD-ROM]. United Pharmacopoeial Convention, Inc. Rockville: Staff Liaison; 2003. Versión 1,0.
11. USP 26-NF-21. The United States Pharmacopeial Twenty sixtieth revision. The National Formulary Twenty first edition en CD-ROM User Guide. Antimicrobial effectiveness testing [monografía en CD-ROM]. United Pharmacopoeial Convention, Inc. Rockville: Staff Liaison; 2003.
12. USP XXI-NF-XVI. The United States Pharmacopeial Twentieth revision. The National Formulary Fifteenth edition. Pirogen. United Pharmacopoeial Convention, Inc. Rockville: Staff Liaison; 1985. p. 1132.

Recibido: 7 de febrero de 2005. Aprobado: 10 de marzo de 2005.

MC. *Armando Gato del Monte*. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos.

19 de Mayo No. 13 esquina a Amézaga, municipio Plaza de la Revolución, Ciudad de La Habana, Cuba.

¹ [Master en Ciencias en Tecnología Farmacéutica y Control de Medicamentos. Investigador Agregado.](#)

² [Master en Ciencias en Tecnología Farmacéutica y Control de Medicamentos. Aspirante a Investigadora.](#)

³ [Licenciada en Ciencias Farmacéuticas.](#)