

Diseño de formulación de sulfato de cinc 10 mg Zn²⁺/5 mL solución oral para uso pediátrico

Design of formulation of Zinc sulphate 10 mg Zn²⁺/5 mL oral solution for pediatric use

MSc. Adriana Muñoz Cernada, DrC. Jorge Enrique Rodríguez Chanfrau, MSc. Alicia Lagarto Parra, Téc. Ramona Núñez Gomero, Téc. José Manuel Gil Apan

Centro de Investigaciones y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el sulfato de cinc en forma de solución se administra por vía oral para uso pediátrico, en la profilaxis y tratamiento de estados carenciales de cinc, por escasos aportes o mala absorción, previa determinación de las concentraciones plasmáticas. En niños se emplea como coadyuvante en el tratamiento de bajo peso y talla.

Objetivo: diseñar una formulación de sulfato de cinc solución oral 10 mg Zn²⁺/5 mL para uso pediátrico.

Métodos: se presentó el estudio en el tiempo de los parámetros químicos, físicos, microbiológicos y toxicológicos de la formulación seleccionada. Se elaboraron tres lotes pilotos y un lote industrial. La estabilidad química en condiciones aceleradas y de estante fue conducida aplicando un método de valoración complejométrica con EDTA desarrollado en el Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM).

Resultados: se obtuvo una formulación líquida incolora y traslúcida libre de partículas extrañas, con sabor dulce. En el ensayo de tolerancia por vía oral en ratas, no se observó toxicidad significativa atribuible a la administración de la formulación a la dosis estudiada. El resto de los parámetros evaluados en el estudio de estabilidad químico-físico de vida de estante mostraron resultados satisfactorios.

Conclusiones: la solución resultó ser estable química, física y microbiológicamente, almacenada a temperatura de 32 ± 2 °C en frascos de vidrio ámbar durante un período de 24 meses. Al comparar los resultados del lote industrial con los lotes pilotos se observa que son similares, lo que demuestra que la tecnología desarrollada es factible de escalar a nivel industrial.

Palabras clave: sulfato de cinc, estabilidad, solución farmacéutica, valoración complejométrica.

ABSTRACT

Introduction: the zinc sulphate solution is orally administered for pediatric purposes, in prophylaxis and treatment of zinc deficiency resulting from inadequate diet or malabsorption. It is also used in children to manage low weight and height.

Objective: design of a formulation of oral zinc sulphate solution at 10 mg Zn²⁺/5 mL for pediatric use.

Methods: results of the physical-chemical stability studies, microbiology evaluation and toxicological test were shown for selected formulation. Three pilot scale-up batches and one industrial batch were prepared. The chemical stability under accelerated conditions and shelf-life studies were conducted on the basis of a compleximetric titration with EDTA method developed in the Center of Research and Development of Drugs (CIDEM).

Results: a colorless, translucent and sweet liquid formulation, free of foreign matters, was obtained. In the orally administered tolerance test made in rats, no signs of significant toxicity attributable to the administration of the formulation at the study dose were observed. The other parameters evaluated in the physical-chemical stability of the shelf life study proved to be satisfactory.

Conclusions: the solution was chemically, physically and microbiologically stable at a temperature of 32 ± 2 °C for a 24 month period. When comparing the results of the pilot scale-up batch and those of the industrial batch, they were similar. This showed that the developed technology is feasible at industrial scale.

Key words: zinc sulphate, stability, pharmaceutical solution, compleximetric titration.

INTRODUCCIÓN

El cinc es un elemento traza necesario para el organismo y se encuentra presente en los tejidos humanos. Participa en numerosos procesos biológicos y juega un rol importante en reacciones catabólicas. De los 15 mg de cinc elemental que se ingiere diariamente mediante una dieta balanceada, solo 1 mg es absorbido por el tracto gastrointestinal. Generalmente se aceptan concentraciones plasmáticas entre 80 y 100 µg de cinc/100 mL como valores séricos normales. Este importante mineral es esencial para la síntesis del ADN. El cinc es un factor vital en el crecimiento muscular, ahorro proteico y curación de lesiones. Informes internacionales indican que los suplementos de cinc aceleran la curación, ya que es

enviado al lugar de la lesión para participar directamente en la curación y el crecimiento del tejido dañado.^{1,2}

Los suplementos de este mineral se emplean en la profilaxis y tratamiento de los estados carenciales de cinc por escasos aportes o mala absorción, previa determinación de las concentraciones plasmáticas. En niños se utiliza como coadyuvante en el tratamiento de bajo peso y talla. Se han observado concentraciones séricas bajas de cinc en las afecciones siguientes: acrodermatitis enteropática, nutrición parenteral prolongada, retardo en el crecimiento (déficit de talla), hipogonadismo, retardo en la cicatrización de las heridas, ulceraciones venosas crónicas de las piernas, en tratamiento prolongado con corticosteroides, acné, hipogeusia (percepción de gusto disminuida o distorsionada), hiposmia, disosmia (percepción del olfato disminuida o distorsionada), enfermedad celíaca. El sulfato de cinc se comercializa actualmente en el mundo en diferentes formas farmacéuticas: inyectable, colirio, comprimidos, gotas orales y jarabes.^{2,3}

En el presente trabajo nos trazamos como objetivo diseñar una formulación de sulfato de cinc 10 mg Zn²⁺/5mL solución oral para ser administrada a pacientes pediátricos, que cumpliera con los índices de control de calidad establecidos para esta forma farmacéutica. Se presenta el estudio en el tiempo de los parámetros químicos, físicos, microbiológicos y toxicológicos de la formulación seleccionada.

MÉTODOS

Para el desarrollo de la formulación se empleó el método de dispersión, elaborándose varios ensayos tecnológicos con el objetivo de ajustar la técnica de preparación y seleccionar la concentración de excipientes óptimos para lograr la estabilidad del ingrediente farmacéutico activo en el tiempo. La formulación que mostró mejor comportamiento físico-químico fue evaluada desde el punto de vista microbiológico y toxicológico.

A la preparación se le realizó el conteo de microorganismos y la prueba de efectividad de preservativos antimicrobianos. La solución se contaminó con una concentración de 500 000 a 1 000 000 m.o./mL de *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *C. albicans*, *A. niger* y *B. subtilis*. Se realizaron siembras inmediatamente después de contaminado el producto a los 7, 14, 21 y 28 días.^{4,5}

Para la determinación de la toxicidad aguda oral de la solución se emplearon 12 ratas Wistar (6 hembras y 6 machos) de peso corporal entre 150 y 200 g, las cuales fueron mantenidas en un cuarto a temperatura controlada de 20 ± 2 °C, ciclos de luz/oscuridad de 12-12 h y humedad relativa entre 40 y 75 %. Se confeccionaron cuatro grupos de tres animales cada uno (hembras y machos) a los cuales se les administró dos veces la muestra y el placebo a una dosis de 20 mL/kg (equivalente a 40 mg Zn²⁺/kg), máximo volumen permisible en esta especie.

Los animales fueron observados constantemente durante un período de 14 días. Para evaluar el potencial tóxico de la sustancia de ensayo, se procedió a realizar el ensayo regulado por la OECD en su norma No. 423.⁶

Se elaboraron tres lotes a escala piloto y un lote industrial, correspondientes a la formulación seleccionada, empleándose una materia prima procedente de la firma Chemicals de España. Las soluciones se envasaron en frascos de vidrio ámbar, clase hidrolítica III, boca 28 mm, de 125 mL de capacidad con tapas blanca *pilfer*

proof de 28 mm de diámetro interior, rotulándose como lotes 04001, 04002 y 04003 los pilotos y 05001 el escalado industrial.

En el estudio de estabilidad químico-físico y microbiológico se evaluaron los siguientes parámetros: descripción, pH, valoración del ingrediente farmacéutico activo y conteo microbiano. La valoración del ingrediente farmacéutico activo en el medicamento se realizó por un método volumétrico con ácido etilendiaminotetracético 0,05 M, siguiendo la técnica del fabricante desarrollada y validada en el Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM).⁷

El estudio de estabilidad químico se efectuó por el método acelerado (inicio, 1, 2, 3 y 6 meses) a 40 ± 2 °C para los lotes elaborados a escala piloto (04001, 04002 y 04003), mientras que los estudios por vida de estante se realizaron durante 24 meses (inicio, 3, 6, 9, 12 y 24 meses) a temperatura de 30 ± 2 °C. Para evaluar la influencia de la luz, se colocaron muestras correspondientes al lote 04003 en frascos transparentes a la luz natural durante 60 días, evaluándose los parámetros de descripción y valoración al inicio y final del estudio.

En el caso del lote industrial, el estudio por vida de estante se realizó durante 24 meses (inicio, 6, 12 y 24 meses) a temperatura de 30 ± 2 °C.

Se realizó el análisis estadístico de los resultados obtenidos de la valoración del ingrediente farmacéutico activo en los lotes pilotos, al inicio y decursados 12 y 24 meses, a través de un análisis de varianza (ANOVA), clasificación simple, previa comprobación de la homogeneidad de varianza, empleando la prueba de Levene. En ambos casos se trabajó con un nivel de significación del 5 %.

RESULTADOS

Se obtuvo una solución líquida incolora y translúcida libre de partículas extrañas, con sabor dulce. Durante la preformulación se seleccionó como pH óptimo de 3,0-5,0.

El ensayo microbiológico mostró un conteo de bacterias de 150 UFC/mL y menor de 10 UFC/mL de hongos. En el estudio de efectividad de preservativos antimicrobianos germinaron en la primera siembra, *B. subtilis* 10 000 m.o./mL, *S. aureus* 1000 000 m.o./mL, *P. aeruginosa* 1000 000 m.o./mL, *E. coli* 100 000 m.o./mL, *C. albicans* 10 000 m.o./mL y *A. niger* 10 000 m.o./mL. A los 7, 14 y 21 días germinó *B. subtilis* 100 m.o./mL. A los 28 días no se detectó contaminación.

En la evaluación toxicológica no se observaron síntomas tóxicos a las dosis administradas, tampoco se presentó mortalidad en el período de observación, ni decremento en el peso corporal. En la autopsia realizada a los animales no se encontraron evidencias de alteraciones patológicas en los órganos analizados (hígado, corazón y riñón). En el ensayo de tolerancia por vía oral en ratas no se observó toxicidad significativa atribuible a la administración de la formulación a la dosis estudiada.

En la [tabla 1](#), se presentan los resultados del estudio de estabilidad acelerada a la temperatura de 40 °C y en la [tabla 2](#), los resultados del estudio de la influencia de la luz natural por 60 días. Mientras que en la [tabla 3](#) se presentan los resultados del estudio de estabilidad química por vida de estante de los lotes piloto e industrial.

Tabla 1. Resultados del estudio de estabilidad acelerada de los tres lotes pilotos

Lotes	Parámetros	Inicio	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
04001	Descripción	Responde	Responde	Responde	Responde	Responde
	pH	3,3	3,2	3,2	3,6	3,4
	Valoración (%)	103,9/0,014	100,5/0,104	101,9/0,024	102,9/0,074	103,0/0,102
04002	Descripción	Responde	Responde	Responde	Responde	Responde
	pH	3,5	3,2	3,1	3,4	3,5
	Valoración (%)	103,6/0,144	103,9/0,124	104,8/0,012	104,8/0,056	103,7/0,103
04003	Descripción	Responde	Responde	Responde	Responde	Responde
	pH	3,4	3,2	3,1	3,4	3,4
	Valoración (%)	105,3/0,058	105,6/0,045	105,9/0,120	103,8/0,089	104,7/0,075

Media/desviación estándar para n= 3.

Tabla 2. Resultados del estudio de la luz (lote 04003)

Influencia de la luz			
Tiempo en días	Inicio	30	60
Descripción	Responde	Responde	Responde
Valoración (%)	105,3/0,058	106,8/0,123	106,7/0,156

Media/desviación estándar para n= 3.

Tabla 3. Resultados del estudio por vida de estante de los lotes pilotos y el industrial

Ensayos	Tiempo (meses)	Lote 04001	Lote 04002	Lote 04003	Lote 05001	Límites
Descripción	Inicial 3 6 9 12 18 24	Responde	Responde	Responde	Responde	Líquido incoloro, libre de partículas extrañas en suspensión
pH	Inicial 3 6 9 12 18 24	3,3 3,4 3,4 3,3 3,3 3,5 3,5	3,5 3,4 3,5 3,4 3,4 3,5 3,4	3,4 3,3 3,4 3,4 3,4 3,5 3,4	4,5 - 4,5 - 4,4 - 4,4	3,0-5,0
Valoración (%)	Inicial 3 6 9 12 18 24	103,9/0,014 102,5/0,074 101,0/0,115 101,9/0,105 100,9/0,099 102,8/0,145 101,5/0,107	103,6/0,144 101,8/0,123 101,6/0,104 102,1/0,088 101,1/0,097 102,5/0,109 101,9/0,101	105,3/0,058 106,9/0,096 106,3/0,075 105,9/0,107 106,4/0,109 106,0/0,111 106,2/0,092	100,0/0,057 - 99,8/0,107 - 101,2/0,103 - 100,8/0,014	90,0-110,0 %
Conteo microbiológico	Inicial 12 24	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	CB < 10 ³ UFC/g CH < 10 ² UFC/g Ausencia de microorganismos patógenos

Media/desviación estándar para n= 3.

El análisis estadístico de los resultados de valoración mostró un valor de probabilidad (p) de 0,984 en la prueba de Levene, por lo que se puede afirmar que existe homogeneidad de varianzas dado que el valor de la probabilidad obtenido es superior a 0,05. En el análisis de varianzas (ANOVA) clasificación simple se obtuvo una $F_{cal} = 0,21$ con una $p = 0,817$.

DISCUSIÓN

Se obtuvo una solución con propiedades físico-químicas y toxicológicas adecuadas para ser administrada por vía oral. Los resultados obtenidos en la prueba de efectividad de preservativo antimicrobiano, demostraron que la formulación está correctamente protegida contra la contaminación microbiana.⁴

Los resultados de los parámetros evaluados en el estudio de estabilidad químico-físico de vida de estante de los lotes estudiados mostraron resultados satisfactorios, lo cual es indicativo de una formulación químicamente estable durante un período de 24 meses. En el lote 04003, no se observó variaciones significativas de la valoración a las muestras sometidas a la luz natural. En el análisis de varianzas (ANOVA) clasificación simple se obtuvo un valor de probabilidad superior a 0,05, lo que demuestra que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los resultados de la valoración del inicio, los 12 y los 24 meses de estudio; este resultado corrobora la estabilidad química de la formulación.⁶

Al comparar los resultados del lote industrial con los lotes pilotos se observa que no hubo dificultades tecnológicas, lo cual confirma que los resultados analíticos en ambas escalas están dentro de los rangos establecidos por el método de análisis, lo que demuestra que la tecnología desarrollada es factible de escalar a nivel industrial.⁷

Teniendo en cuenta los resultados de este trabajo, se puede concluir que la tecnología desarrollada permite elaborar una formulación farmacéutica de sulfato de cinc solución oral que cumple con los parámetros de calidad establecidos, la cual es estable físico-química y microbiológicamente durante 24 meses, almacenada a temperatura de 32 ± 2 °C en frascos de vidrio ámbar, clase hidrolítica III, boca 28 mm, de 125 mL de capacidad con tapas blancas *pilfer proof* de 28 mm de diámetro interior.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vademecum Internacional. [CD-ROM]. 45 ed. Madrid: Medicom; 2004.
2. NUM-ZIT Sulfato de Cinc gotas orales. Laboratorios Master. [citado 4 Nov 2012]. Available from: <http://www.farmaciasahumada.cl/stores/fasa/html>
3. Suplemento alimenticio formulado a base de Selenito de Sodio. Sulfato de Cinc y Vitamina E (SELZIVIT). [citado 4 Nov 2012]. Disponible en: http://www.info_comercializadoramd.com
4. The United States Pharmacopoeia 24 and National Formulary 19 (USP 24-NF 19). Microbial Limit tests (61) [CD-ROM]. Rockville: The United States Pharmacopoeial Convention, Inc; 2001.

5. The United Pharmacopoeia 24 and National Formulary 19 (USP24-NF 19). Antimicrobial effectiveness testing (51) [CD-ROM]. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, Inc; 2001.
6. OECD Guideline for Testing of Chemical 423. Acute Oral Toxicity-Acute Toxic Class Method. Paris: Organization for Economic Cooperation and Development; 2001.
7. Rodríguez Chanfrau JE, Gil Apan JM, Núñez Gomero R. Sulfato de cinc 0.9 % solución. Técnica de fabricante N° 0502. La Habana, Cuba: CIDEM; 2005.

Recibido: 4 de noviembre de 2013.

Aprobado: 14 de diciembre de 2013.

Jorge Enrique Rodríguez Chanfrau. Centro de Investigaciones y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). Ave 26 No. 1605, CP 10600, Nuevo Vedado, La Habana, Cuba. Correo electrónico: jorge.rodriguez@infomed.sld.cu