

Empaquetado de alimentos y fármacos – migración ilegal

La protección del consumidor requiere que se evite el acceso de cualquier producto químico tóxico a los alimentos o productos farmacéuticos elaborados para el consumo humano. Mientras que el empaquetado mantiene generalmente al producto en estado fresco y lo protege de una contaminación directa, los materiales utilizados para producir ese empaquetado pueden ser una fuente no intencionada de productos químicos contaminantes. Además de estudiar de forma rutinaria posibles migraciones, los productores de alimentos y los suministradores del material de empaquetado necesitan determinar las propiedades migratorias del material de empaquetado. En el caso del empaquetado farmacéutico, los estudios de lixiviación y de los productos extraíbles son imprescindibles para determinar si el empaquetado difundirá contaminantes al producto bajo condiciones normales de almacenamiento, o si es posible que el propio producto extraiga contaminantes bajo condiciones más agresivas. La desorción térmica combinada con el análisis por GC/MS es un método probado, eficiente y sensible para el screening de posibles contaminantes en el material de empaquetado.

Los sistemas de empaquetado moderno y los materiales de empaquetado actuales ofrecen tremendas ventajas con respecto a la higiene, frescor y pureza del producto, facilidad de manejo, transporte eficiente, tiempo en expositor extendido, bajos costes y una declaración del producto inteligible. Pero, hay una sombra para cada luz. El uso de estos materiales puede acarrear un riesgo: los solventes, aditivos y pigmentos que se utilizan en la producción, y en la impresión de los materiales de empaquetado pueden contaminar el producto final. Es necesario realizar un estudio cuidadoso de los posibles riesgos para proteger al consumidor y/o al paciente, de una migración de subproductos no deseados provenientes del procedimiento de empaquetado hacia el producto final.

Consideraciones metodológicas

Embalaje de alimentos

La meta de los estudios de migración es demostrar si los productos químicos existentes en o sobre el material de embalaje, tales como aditivos plásticos, pigmentos, solventes de impresión o componentes del adhesivo, permanecerán donde están, o migrarán hacia el alimento. Los estudios se realizan normalmente con tres productos, simuladores de alimentos, bajo condiciones estandarizadas (p.ej. 10 días y 40 °C). Las sustancias utilizadas son: ácido acético acuoso, solución alcohólica acuosa y aceite comestible. En estos estudios se determina la concentración de un compuesto específico en la muestra del alimento simulado, durante y/o después del tiempo de migración. Los resultados se utilizan para definir el Nivel Específico de Migración (SML = Specific Migration Levels) para este compuesto. Mediante los SML's se aprueban generalmente estos compuestos para un material plástico específico y/o para las condiciones experimentales específicas. Los niveles de SML aprobados y/o aceptados se declaran en las regulaciones emitidas por las autoridades correspondientes, vea tabla 1 y 2.

Embalaje farmacéutico

El objetivo de los así denominados estudios de extraíbles y lixiviables (E&L = Extractables & Leachables) es, demostrar si el empaquetado de un producto farmacéutico es seguro, y/o si el contenido llega a ser contaminado por productos químicos migrados. Los ensayos necesarios se realizan en dos fases.

Estudio de extraíbles: Se efectúa un estudio de extracción del material de empaquetado con solventes de polaridad variable y a una temperatura alta pero sin destruirlo, es decir simulando el peor de los casos. Se realizan unos análisis exten-

sivos caracterizando los componentes extraídos, para obtener una imagen lo más completa posible de todos los compuestos que potencialmente pudiesen contaminar el fármaco.

Estudio de lixiviables: Tras la evaluación toxicológica de los “extraíbles”, se determinan, por métodos validados en el mismo fármaco, las concentraciones de aquellas sustancias consideradas como críticas. Esto se realiza normalmente durante el ensayo de estabilidad.

Tabla 1: Regulaciones para estudios “Extraíbles & Lixiviables” en embalajes para fármacos

EU-Pharmacopeia: Capítulo 3, incl. Suplementos 5.1, 5.2 & 5.3

USP p.ej. para la caracterización de elastómeros <381>; para polímeros <661>

FDA Guía para la industria: Sistemas de cierre para contenedores de fármacos y productos biológicos destinado al consumo humano

FDA Guía para la industria: Inhalador de dosis medidas (MDI = Metered Dose Inhaler) e Inhalador de polvo seco (DPI = Dry Powder Inhaler) para productos medicinales.

FDA Guía para la industria: Spray nasal y solución, suspensión y spray para inhalación de productos medicinales

EMEA CPMP/QWP/4359/03, Guía para materiales del empaque primario

EMEA CPMP/QWP/2845/00, Guía para materiales de empaque de inhaladores de dosis medidas

EMEA CPMP/QWP/158/96, Guía para inhaladores de polvo seco

Nota: no existen límites universales para una concentración máxima de sustancias “extraíbles”. Cada estudio E&L tiene sus características individuales, y tiene como fin identificar compuestos potencialmente peligrosos, e investigarlos en detalle para cada caso específico.

Aplicando el repertorio analítico completo

Los ensayos de migración y los estudios E&L se realizan basándose parcialmente en métodos y regulaciones estandarizados y oficiales. Se pueden comparar con un potpurri analítico en el que se aplican varias técnicas y métodos muy diferentes para obtener una imagen más completa. Una vez que se ha completado el puzzle meticulosamente, se puede utilizar esta información para optimizar cualquier sistema de empaquetado con respecto a sus propiedades migratorias.

La técnica de GC/MS con una previa desorción térmica (TDS-GC/MS), juega un papel clave en la obtención de una imagen completa. La técnica es más eficiente que prácticamente cualquier otra para determinar la posible emisión de compuestos orgánicos volátiles y semi-volátiles desde los materiales de empaquetado. Es más, la extracción térmica se realiza sin solventes, lo que significa que ningún pico de interés se verá jamás enmascarado por el solvente. Los posibles analitos son oligómeros de poliolefinas, anti-oxidantes y sus productos de degradación, aditivos para plásticos, solventes de tintas de impresión, plastificantes, monómeros de los componentes adhesivos, contaminantes de pigmentos, fotoiniciadores, muchos otros compuestos y compuestos del cartón reciclado, como diisopropil naftaleno, ftalatos, o hidrocarburos. Si fuese necesario, el screening inicial por TDS-GC/MS puede complementarse con ciertos análisis posteriores como por ejemplo una extracción líquida combinada con GC/MS, LC/UV, LC/MS, análisis elemental, COT, etc.

Migración desde el embalaje hacia los alimentos

Un producto alimenticio se almacena en nueve tipos diferentes de empaquetados primarios, plásticos en su mayoría, como láminas de poliolefinas, películas laminadas, sistemas multicapa, o películas metalizadas. Éstos, por su parte, están dentro de un empaquetado secundario normalmente fabricado en cartón reciclado. Para obtener una impresión de la cinética de migración dentro del sistema de empaquetado, se analiza el alimento por TDS-GC/MS después de diferentes períodos

Tabla 2: Regulaciones para estudios de migración de empaques para alimentos

- FDA-Guía: Preparación de sustancias para el contacto con alimentos para sometimiento previo a la comercialización: Recomendaciones químicas (Diciembre 2007)
- EU-Directive 82/711/EEC (inclusive enmiendas)
- EU-Directive 85/572/EEC
- EU-Directive 2002/72/EC

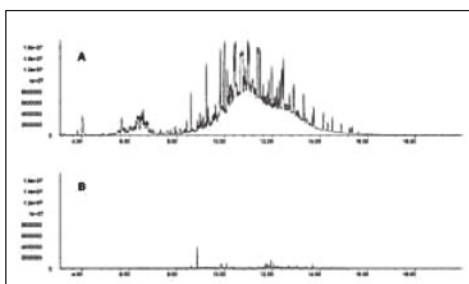


Figura 1: El reciclaje trae sus ventajas, pero al mismo tiempo implica riesgos debido a una posible contaminación significativa. El cromatograma GC/MS, seguido a una desorción térmica con el TDS, muestra las diferencias entre cantidades idénticas de cartón reciclado (A) y cartón nuevo (B).

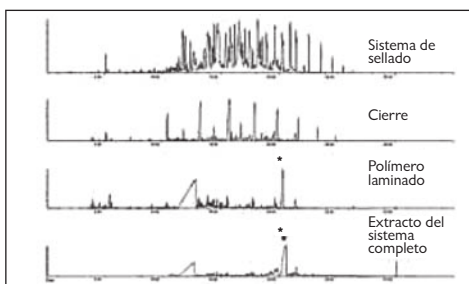


Figura 2: Cromatograma TDS-GC/MS de los componentes individuales de un sistema de empaque multi-componente y el extracto orgánico. No ha sido posible identificar el compuesto marcado con * con la información ofrecida por GC/MS.

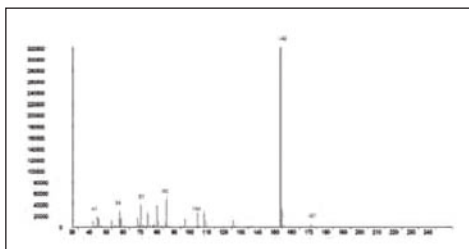


Figura 3: Espectro de masas del compuesto no identificado en el sistema de empaque laminado. El fragmento dominante con $m/z = 149$ ofreció una indicación que pudiese ser un ftalato.

de almacenaje para determinar la concentración de las sustancias indicadoras del cartón reciclado, en este caso isómeros del diisopropil naftaleno, el DIPN. El objetivo es, encontrar el empaquetado primario con las mejores propiedades de estandaridad.

Procedimiento: Se homogeniza el alimento y se transfiere una muestra de 50 a 100 mg al tubo de desorción térmica. Los compuestos volátiles se extraen de la muestra del alimento a temperaturas entre 150 y 200 °C bajo un flujo de gas inerte. Los analitos volátiles se absorben sobre una trampa apropiada, p.ej. Tenax, dentro del sistema de inyección refrigerado CIS (Cooled Injection System), que es un sistema de inyección GC tipo PTV (Programmed Temperature Vaporizer = vaporizador con temperatura programada), manteniendo la trampa a -50 °C. Una vez completada la absorción de la muestra, se calienta el



Introducción para GC/MS y LC/MS

Productividad Avanzada „PrepAhead“

Internal Standard

Extracción de fase sólida

Preparación de muestras con un clic

GERSTEL MultiPurpose Sampler MPS

Automatización Inteligente para GC/MS and LC/MS

Pregúntenos cómo la tecnología GERSTEL puede darle beneficio



Agilent Technologies
Premier Solution Partner



www.gerstel.com

CIS y los analitos son transferidos a la columna del GC. La determinación por GC/MS se realiza monitorizando un solo ión (SIM = Single Ion Monitoring).

Resultado: Se ha podido determinar, que la concentración del DIPN se incrementa con el tiempo en todos los alimentos empaquetados. En otras palabras: ningún material de empaquetado primario, sobre base de polímeros, es una barrera anti-migratoria absoluta, aunque algunos materiales sean muy buenos. Los sistemas de empaquetado de poliolefinas simples mostraron tendencia a ser barreras mucho menos efectivas, que por ejemplo, películas con múltiples láminas complejas o polímeros metalizados.

Migración desde el embalaje laminado hacia el fármaco

Se realizó un estudio de "extraíbles" con un empaquetado laminado multicomponente, consistiendo en los siguientes componentes individuales: bolsa flexible, sistema de sellado, cierre, sistema de catéter, etc. El envase contenía un líquido, un producto farmacéutico lipofílico. La estrategia del estudio consistió en analizar primero los componentes individuales por TDS-GC/MS. En un segundo paso se rellenó el recipiente con un solvente apolar, almacenándolo a altas temperaturas (simulando un escenario del peor de los casos). El extracto resultante se analizó posteriormente, y se identificaron y cuantificaron varios compuestos.

No se pudo identificar un compuesto con una concentración >100 ppm, sin embargo comparando el cromatograma del extracto con el de los

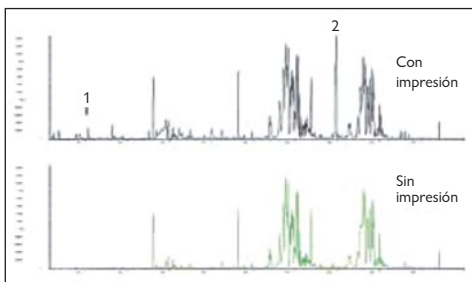


Figura 4: Cromatograma TDS-GC/MS de una muestra de empaque para un medicamento de material polímero sobre el cual se ha impreso un texto (A) y sin impresión (B). Compuesto 1 = benceno; compuesto 2 = sulfuro de difenilo.

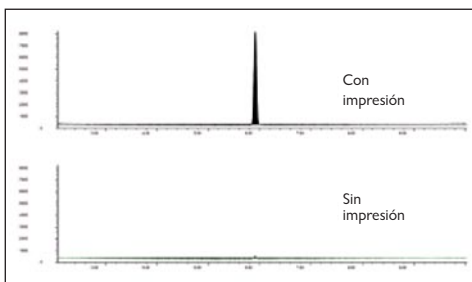


Figura 5: Comparación de dos cromatogramas HS-GC/MS en el modo SIM de un fármaco almacenado en un empaque de polímero A: con un texto impreso; y B: sin impresión de texto. El compuesto detectado es benceno.

componentes individuales, finalmente se reveló la fuente: el polímero laminado. El espectro de masas del compuesto no identificado indicó hacia la clase de compuestos ftalato, ya que el fragmento principal se observó a $m/z = 149$. Sin embargo, no se pudo identificar un ftalato comercialmente disponible, que correspondiera al cromatograma y a su espectro de masas.

El peso molecular del compuesto no identificado se determinó mediante la CI-MS, (espectrometría de masas por ionización química) y se obtuvo posteriormente su fórmula empírica con un MS de alta resolución por impacto de electrones (EI-MS). Se asoció el fragmento principal ($m/z = 149$) con la fórmula empírica $C_8H_5O_3^+$, que es un fragmento típico de ftalatos. El análisis por TDS-GC/MS de los polímeros individuales y de los adhesivos mostró finalmente que el compuesto provenía de un adhesivo. Según el fabricante del adhesivo, éste se fabrica sobre la base de un diol de poliéster, consistiendo en ácido ftálico y unidades de dioles. Con esta información se pudo proponer una estructura (un producto de degradación del diol de poliéster y de bajo peso molecular). Se sintetizó un compuesto de referencia, caracterizando su estructura (RMN de 1H y ^{13}C) después de ser purificado. Posteriormente fue analizado por GC/MS.

Resultado: Tanto el tiempo de retención en GC como el espectro obtenido, corresponden a los del compuesto previamente no identificado. Una evaluación toxicológica del compuesto suministró una cuantificación de la dosis diaria aceptable. Con la ayuda de la referencia sintetizada y del uso de procedimientos analíticos específicos y sensibles (LC/MS), se pudo detectar este compuesto en el producto farmacéutico, que había sido almacenado con el sistema de embalaje. El nivel del contenido era inferior a la dosis diaria aceptable.

La conclusión de este estudio: Se ha identificado, fácil y rápidamente, la fuente de un compuesto extraíble y altamente concentrado en el envase al realizar una extracción térmica con la TDS-GC/MS. La experiencia analítica y química disponible nos ha permitido determinar la estructura del compuesto. Serían necesarios estudios complementarios de lixiviación para demostrar, que el compuesto no migra desde la envoltura hacia la muestra en una concentración significativa, aún después de un tiempo de almacenamiento prolongado.

Migración desde el empaque impreso hacia el medicamento

Otro estudio de extraíbles se enfocó en el embalaje, sobre una base de polímero, sobre el cual se habían impreso textos informativos. El contenido del embalaje era un producto farmacéutico, un líquido acuoso. La estrategia de este estudio fue igual a la del caso anterior, el empaquetado laminado: Primero se realizó un screening por TDS-GC/MS del polímero sin y con impresión. Como paso siguiente, el sistema se rellenó con un solvente polar y se almacenó a temperaturas elevadas (el peor de los casos). Posteriormente se analizó el contenido utilizando una variedad de métodos diferentes.

Además de los típicos componentes extraíbles de polímeros (oligómeros, aditivos para plásticos) se

encontraron en el polímero impreso componentes de la formulación de la impresión, como residuos de solventes y productos de degradación del fotoiniciador – una sal de triaril sulfonio. Una de las sustancias encontradas es el benceno, un compuesto carcinogénico. En el extracto del polímero impreso se determinó específicamente la concentración del benceno por HS-GC/MS, llegando a cuantificarlo en el rango de ppm.

En el estudio de lixiviables, realizado posteriormente, se utilizó el método HS-GC/MS validado según las reglas ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use = Conferencia Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Fármacos para Uso Humano).

En el fármaco, almacenado dentro del empaquetado con impresión, se cuantificó la concentración del benceno en el rango de 1 ppb según el ensayo de estabilidad. La presencia de esta sustancia carcinogénica requiere una evaluación de riesgos: La administración de aproximadamente 1 mL por día de un producto farmacéutico (un volumen típico para jeringas pre-llenadas) corresponde a 1 ng de benceno, y representa un riesgo posiblemente despreciable. En cambio, la administración de un litro de un producto farmacéutico – es un volumen característico en el caso de infusiones – corresponde a la ingestión de aproximadamente 1 µg de benceno, lo cual es un riesgo inadmisibles para el paciente.

En otras palabras; mediante la TDS-GC/MS se ha podido identificar fácilmente benceno en un embalaje de polímero, y en el extracto del embalaje impreso se ha determinado específicamente este compuesto. De esta forma ha sido posible cuantificar la concentración de este compuesto también en la formulación farmacéutica.

Conclusión

Por razones de protección de los consumidores es importante que los materiales que se utilizan para el embalaje de alimentos y medicamentos estén lo más libres posible de compuestos nocivos que pudiesen migrar al producto empaquetado. En el caso de la industria alimenticia, esto no es posible a través de estudios de migración rutinarios. Más bien se necesitan estudios amplios y profundos, enfocados a mejorar las características de estanqueidad del envase primario. En el ensayo de envasado para alimentos y fármacos se deberán aplicar métodos analíticos muy variados. El método más importante y eficiente es la TDS-GC/MS porque un compuesto químico, que es capaz de ser extraído y de migrar, en muchos casos también puede ser termo-desorbido. Las características particulares de estos compuestos son: peso molecular bajo, baja polaridad, y un alto coeficiente de difusión. El screening por TDS nos ofrece una visión panorámica de primer nivel sobre las potenciales contaminaciones.

Dr. Michael Jahn, Dr. Armin Hauk, Ciba Expert Services, CH-4002 Basel

Gerstel, Alemania

Anote el 210-311