

2ej



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES PROFESIONALES  
FAC. DE QUIMICA

SELECCION DE ETIQUETAS EN EL  
DESARROLLO DEL EMPAQUE DE  
PRODUCTOS OFTALMICOS

T E S I S

Que para obtener el título de:

QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO

p r e s e n t a

MARIO TOMAS MARTINEZ LOPEZ



México, D.F.

1999

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

271848



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

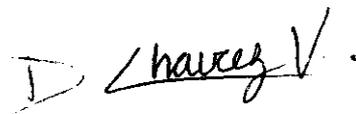
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: Prof. Jose Luis Ibarnea Avila  
VOCAL: Prof. Maria del Socorro Alpizar Ramos  
SECRETARIO: Prof. Daniel Chávez Velasco  
1er SUPLENTE: Prof. Ana Ingrid Keller Wurtz  
2do SUPLENTE: Prof. Liliana Aguilar Contreras

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

ALCON LABORATORIOS S.A. DE C.V.



ASESOR: Dr. Daniel Chávez Velasco



SUSTENTANTE: Mario Tomás Martínez López

## INDICE

<b>LISTA DE FIGURAS .....</b>	<b>III</b>
<b>LISTA DE TABLAS .....</b>	<b>IV</b>
<b>AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>V</b>
<b>DEDICATORIAS.....</b>	<b>VI</b>
<b>I ANTECEDENTES.....</b>	<b>1</b>
1.1 INTERACCIONES PRODUCTO-ENVASE.....	1
1.2 ENVASES GOTEROS PLÁSTICOS.....	5
1.3 ETIQUETAS AUTOADHERIBLES.....	7
1.4 DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO OFTÁLMICO.....	11
<b>II JUSTIFICACION Y OBJETIVOS.....</b>	<b>13</b>
<b>III PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>16</b>
3.1 SISTEMA CROMATOGRÁFICO.....	16
3.2 DETECCIÓN POR MEDIO DE CLAR DE COMPONENTES PRESENTES EN LOS ADHESIVOS DE LAS ETIQUETAS AUTOADHERIBLES.....	16
3.3 DETECCIÓN POR MEDIO DE CLAR DE COMPONENTES DE LOS ADHESIVOS QUE PUDIERAN MIGRAR AL INTERIOR DEL ENVASE.....	17
3.4 DETECCIÓN MEDIANTE CLAR DE LA MIGRACIÓN AL INTERIOR DEL ENVASE DE LOS COMPONENTES PRESENTES EN LOS ADHESIVOS DE DIFERENTES ETIQUETAS AUTOADHERIBLES.....	20
<b>III RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>25</b>
4.1 DETECCIÓN DE LOS COMPONENTES PRESENTES EN LOS ADHESIVOS DE LAS ETIQUETAS AUTOADHERIBLES.....	26
4.2 DETECCIÓN DE LOS COMPONENTES EN LOS ADHESIVOS QUE MIGRAN AL INTERIOR DEL ENVASE.....	27
4.3 DETECCIÓN DE LA MIGRACIÓN AL INTERIOR DEL ENVASE DE LOS COMPONENTES PRESENTES EN LOS ADHESIVOS DE DIFERENTES ETIQUETAS AUTOADHERIBLES. .....	30

<b>4.4 RESULTADOS DE LA PRUEBA DE IRRITACIÓN OCULAR. ....</b>	<b>34</b>
<b>V CONCLUSIONES.....</b>	<b>37</b>
<b>VI RECOMENDACIONES .....</b>	<b>38</b>
<b>VII BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>39</b>

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Interacciones entre envase, producto y medio ambiente.....	2
Figura 2. Constitución de las etiquetas autoadheribles.....	9
Figura 3. Cromatograma del extracto con "buffer" pH 5 de la etiqueta en uso..	26
Figura 4. Cromatograma del extracto con "buffer" pH 9 de la etiqueta en uso..	27
Figura 5. Cromatogramas de las soluciones "buffer": A) pH 5. B) pH 9. ....	27
Figura 6. Cromatograma del extracto con solución oftálmica de la etiqueta. ....	28
Figura 7. Cromatograma del "buffer" pH 5 envasado en frascos etiquetados...	28
Figura 8. Cromatograma del "buffer" pH 9 envasado en frascos etiquetados...	29
Figura 9. Cromatograma del producto oftálmico envasado en frascos etiquetados. ....	29
Figura 10. Cromatograma del extracto con "buffer" pH 5 de la etiqueta AP1. ....	30
Figura 11. Cromatograma del extracto con "buffer" pH 9 de la etiqueta AP1. ....	31
Figura 12. Cromatograma del "buffer" pH 5 envasado en frascos etiquetados con AP1. ....	31
Figura 13. Cromatograma del "buffer" pH 9 envasado en frascos etiquetados con AP1. ....	31
Figura 14. Cromatograma del extracto con producto oftálmico de la etiqueta AP1. ....	32
Figura 15. Cromatograma del producto oftálmico envasado en frascos etiquetados con AP1. ....	32
Figura 16. Cromatograma del extracto con "buffer" pH 5 de la etiqueta AP2.....	33
Figura 17. Cromatograma del extracto con "buffer" pH 9 de la etiqueta AP2. ....	34
Figura 18. Cromatograma del extracto con producto oftálmico de la etiqueta AP2. ....	34
Figura 19. Cromatogramas del contenido de los frascos etiquetados con AP2: A) "Buffer" pH 5. B) "buffer" pH 9. C) Producto oftálmico. ....	34

Figura 20. Posible proceso de migración de adhesivos a través de la pared del frasco. ....	36
--	----

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Resultados de estudios de irritación ocular .....	35
--	----

## AGRADECIMIENTOS

Es bien sabido que cualquier trabajo por pequeño que sea cuenta con la colaboración de muchas personas y este trabajo no es la excepción. Aunque sólo me limitara a agradecer a los que directamente contribuyeron en el, un adecuado agradecimiento a la medida de sus aportaciones tendría que llenar varias decenas de páginas; sin embargo existen personas indispensables y a ellos quiero manifestarles explícitamente mi agradecimiento:

Por sobre todas las cosas gracias a DIOS por su amor y su paciencia,  
Gracias a Ana Magda Almanza por aguantarme en las malas y en las peores,  
Gracias a Daniel Chávez por ser mi amigo y asesor,  
Gracias a Ignacio Chargoy por su apoyo para esta tesis.

*También es cierto que la memoria humana es ingrata y que a veces no nos enteramos de todas y cada una de las personas que nos ayudan a avanzar en nuestro camino, así que a modo general permitanme decir a todas ellas:*  
¡GRACIAS!

## DEDICATORIAS

- A mi esposa Ana Magda Almanza.
- A mi amigos: Daniel Chávez (ya vamos 3-1) y Juan Manuel Portillo, recuerden que los últimos serán los primeros.
- A mis papas: Virginia y Gregorio
- A mis hijas: Virginia y Mariana.

## I ANTECEDENTES

### 1.1 Interacciones producto-envase.

Una empresa farmacéutica especializada en producto oftálmicos, como cualquiera otra que se precie de hacer bien las cosas, necesita un desarrollo previo para todos sus producto donde estudie la interacción del envase con cada producto oftálmico, buscando que el envase utilizado incluya todas las variables que tendrá el frasco en la presentación final, incluyendo el ser sometido al proceso de esterilización; y sin embargo, puede encontrarse con la situación de tener que responder a reclamos por molestias provocadas al administrar el producto a los pacientes. Aparentemente no habría forma de explicar esta situación si los estudios previos han cubierto todos los aspectos posibles.

La solución a este problema (que es un caso de la vida real) se logra después de comprender que la definición de envase primario se ha entendido limitadamente, pues la definición de "**Envase primario**" como aquel que contiene un fármaco o preparado farmacéutico y que está en contacto directo con él, ha condicionado al personal responsable del desarrollo a no considerar otros materiales que también están en contacto con el producto. ¿Cuales pudieran ser estos materiales? La respuesta es que los adhesivos empleados en las etiquetas autoadheribles usadas en el acondicionado del producto son capaces de contaminar un producto[1]. ¿Es difícil de creer que una etiqueta

puede causar cambios en el producto? A continuación resumiremos los fundamentos teóricos para esta interacción tan importante y tan poco revisada en la industria oftálmica.

De la bibliografía disponible [2, 3] se pueden resumir que hay tres elementos a considerar: envase, producto y medio ambiente, y entre ellos se realizan cinco tipos de interacciones posibles (Figura 1):

1. Del producto con la atmósfera interior
2. De la atmósfera interior con el medio ambiente
3. Del medio ambiente con el producto
4. Del producto con el envase
5. Del envase hacia el producto

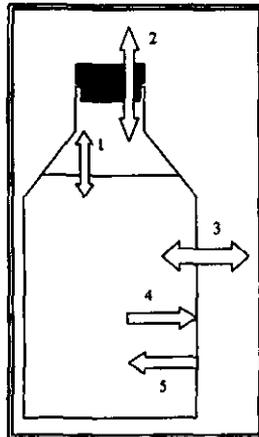


Figura 1. Interacciones entre envase, producto y medio ambiente.

Todos ellos se realizan a través de tres tipos de mecanismos:

- **Permeación:** Cuando el envase no es suficiente barrera para impedir la pérdida de componentes del producto o que elementos del medio ambiente penetren afectando al producto.
- **Absorción:** Cuando algún componente del producto se transfiere al envase o reacciona con él.
- **Migración:** Cuando componentes del envase pasan de este al producto.

La permeación de agua, luz, oxígeno o vapores, así como la pérdida de humedad, aromas o principios activos está descartada en nuestro producto, ya que el análisis de muestras de anaquel demuestran que no han sufrido cambios en la fórmula debidos a diluciones, oxidaciones o algún otro tipo de reacción, ni pérdidas. Al no haber pérdidas de componentes del producto entonces eso significa que tampoco hay absorción; de hecho, durante la etapa de desarrollo del producto se determinó que el envase no absorbía ni desprendía nada que afectara al producto. Con esto último también se elimina la posibilidad de que cualquier migración del envase afecte al producto.

Hemos mencionado en el párrafo anterior los casos obvios y bien estudiados, pero no son los únicos casos en que el empaque puede modificar al producto. En la bibliografía especializada [2, 3] se describe un interés especial por parte de

las agencias gubernamentales en los fenómenos de migración de materiales hacia el producto.

En términos generales los materiales que puede migrar de un empaque son los siguientes: [2, 3]

- **Migraciones del papel**

Los compuestos que pueden migrar del papel al producto son recubrimientos, adhesivos, tintas y barnices, contaminantes del papel, etc.

- **Migraciones de envases metálicos**

Los compuestos que pueden migrar son aquellos empleados en su proceso de fabricación como aceite, solventes cetónicos, recubrimientos y agentes sellantes.

- **Migraciones de envases plásticos**

Para el proceso de fabricación de los plásticos (polimerización) y para el proceso de formación de los envases se utiliza una gran cantidad de compuestos que facilitan los procesos o imparten características especiales a los envases, por lo que es en los envases plásticos donde hay una gran cantidad de posibles interacciones de migración.

- **Migraciones de envases de vidrio**

El único elemento importante que puede migrar del vidrio es el sodio, ya que este se combina con el silicón y es expulsado de la superficie hacia el producto; sin embargo, se sabe que esta migración puede ser tan sólo de 10

a 15 ppm al año y que con un adecuado tratamiento del envase se puede reducir a tan sólo 0.5 ppm al año.

Los problemas antes mencionados se minimizan utilizando envases fabricados con materiales aprobados por organismos internacionales como la FDA, lo que garantiza que en su elaboración se han eliminado las posibles fuentes de contaminación.

### **1.2 Envases goteros plásticos.**

Las soluciones oftálmicas son presentadas para su administración en una amplia variedad de frascos goteros de vidrio y plástico. Los contenedores para gotas oftálmicas, en general, consisten de 3 partes: un frasco para contener la solución, un sistema para administrar la solución gota a gota y una tapa para cierre. El frasco usualmente es hecho de vidrio o de polietileno de baja densidad, pipetas de vidrio con un bulbo de caucho son usados con los frascos de vidrio, mientras que los frascos de plástico son acoplados con puntas goteras también de plástico; la tapa sella el frasco después de cada aplicación. Desde principios de los 70's el uso de vidrio como material para envases de soluciones oftálmicas a disminuido drásticamente en favor de materiales plásticos. Los frascos goteros de plástico flexible tienen las siguientes ventajas sobre los frascos de vidrio:

- Pesan menos
- Son más resistentes a choques y otras influencias mecánicas

- Cuestan menos
- Ofrecen más posibilidades de diseño

El polietileno de baja densidad (PEBD) es el plástico más empleado para envases de productos oftálmicos, pero frente a sus muchas ventajas el PEBD tiene como desventajas su permeabilidad al vapor y a los gases y a 60 °C es atacado por varios solventes orgánicos, la absorción de moléculas del producto contenido y la migración de sustancias al producto. Una propiedad importante del PEBD es que su superficie es no polar, lo que significa que es difícil conseguir adhesivos o tintas que se adhieran bien a él. [4]

El polietileno de baja densidad es aceptado para empacar comida y productos farmacéuticos, con tal de que se demuestre que no se usa ningún aditivo inaceptable o agentes desmoldantes en los procesos industriales, que migre hacia el producto contenido y lo contamine. Existen compañías que comercializan marcas de PEBD que han obtenido la aprobación de la FDA para su utilización en productos farmacéuticos, tales como Du Pont, Dow Chemical Products, Union Carbide, Eastman Chemical Products, etc. El material empleado para fabricar los envases plásticos bajo estudio pertenece a una de estas compañías y está demostrado (en un proyecto separado de este) que no contamina en ninguna circunstancia al producto.

### **1.3 Etiquetas Autoadheribles.**

Una etiqueta se define como: "Cualquier marbete, rótulo, marca o imagen gráfica escrita, impresa, estarcida, marcada, marcada en relieve o en hueco grabado, adherido o precintado en cualquier material susceptible a contener el medicamento incluyendo el envase mismo, en caracteres legibles e indelebiles" [2]. Por lo tanto, una etiqueta es un material de empaque e identificación y representa el medio ideal de identificación útil para la mercadotecnia efectiva de cualquier producto.

La etiqueta, como otros materiales de empaque, ha evolucionado para cumplir con las necesidades específicas de protección, acondicionado en línea y comercialización de los diversos productos a los que se aplica. En la actualidad existen varios tipos de etiquetas:

- **Convencionales:** Impresas generalmente sobre papel y que requiere para su aplicación de un pegamento o goma aplicada durante el proceso de etiquetado.
- **Engomadas:** Impresas sobre un material previamente engomado en su reverso, cuya aplicación se realiza una vez que la goma del material a reaccionado con agua.
- **Termosellantes:** Impresas sobre un material preparado en su reverso con una sustancia reactiva al calor.

- **Autoadheribles (o sensibles a la presión):** Impresas sobre material formado por un sustrato superior, un adhesivo y un sustrato inferior (respaldo) de donde el sustrato superior y el adhesivo se desprenden durante el etiquetado.
- **Termoencogibles:** Impresas sobre una película sensible al calor y que se contrae sobre el objeto a etiquetar
- **Dentro del molde:** Impresa generalmente sobre una película de polietileno y que se aplica durante el proceso de moldeo del envase integrándose dentro de este.

Actualmente, la etiqueta autoadherible esta ganando gran aceptación por sus características que la hacen idónea para la automatización de cualquier industria, por lo que se revisara en detalle este tipo de etiquetas.

La etiqueta autoadherible consta de los siguientes elementos (Figura 2):

1. **Sustrato impreso (o cuerpo):** Es el elemento informativo que junto con el adhesivo constituyen la parte perdurable del sistema autoadherible. Pueden ser de papel o una película plástica, transparentes u opacos dependiendo de las necesidades del usuario, con características que permitan una fácil impresión y una buena resistencia en su aplicación.
2. **Material adhesivo (o adhesivo):** Es el material responsable de la adhesión entre ambos sustratos, tiene que ser sensible a la presión ligera y tener un alto grado de adhesión, unión casi instantánea. Se distinguen dos grandes

tipos según la base química de su principal elemento constitutivo: los adhesivos base solvente y los de base agua, aunque la tendencia actual es la desarrollar cada vez más adhesivos base agua por sus ventajas ecológicas.

3. **Material de respaldo (o respaldo):** Es el material sobre el que se depositan el adhesivo y el cuerpo, para servirle de soporte durante su proceso, transporte y aplicación, la cara que da al adhesivo generalmente tiene un recubrimiento siliconizado para evitar la adherencia entre el cuerpo y el respaldo. Son generalmente de papel, algunas veces de películas plásticas, con una gran resistencia a la tensión para permitir su uso en procesos a alta velocidad

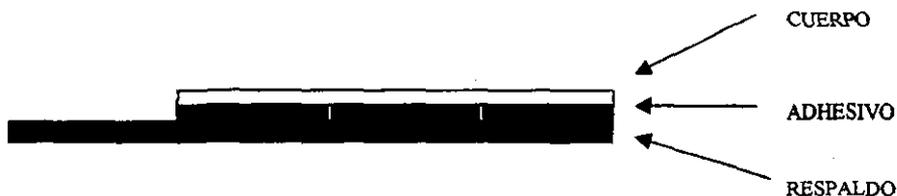


Figura 2. Constitución de las etiquetas autoadheribles.

En principio el sistema autoadherible representa un gasto mayor que el que se efectuaría con una etiqueta convencional, pero analizando las ventajas del sistema este gasto se convierte en una inversión a futuro. Sus principales ventajas son:

- No hay que manejar adhesivos ni gomas
- Tiempo de preparación de maquina mucho menor

- No es necesario lavar el equipo para etiquetar
- Bajo consumo de tiempo para mantenimiento de equipos

El objetivo de unir materiales por medio de un adhesivo no es tener los substratos tan juntos como sea posible, sino conseguir un "sandwich" de substrato-adhesivo-substrato. Aunque puede ser deseable guardar el adhesivo a un mínimo, es mala práctica mantenerlo demasiado delgado, ya sea con la presión o por la dilución. De hecho una película más espesa de adhesivo casi siempre es más fuerte que una película delgada. Pueden unirse superficies ásperas o porosas con materiales que endurecen o cristalizan. Las superficies muy lisas en vidrio o recipientes de plástico, por otro lado, presentan un problema muy diferente. Para éstos es a menudo útil usar un adhesivo que permanece flexible y un poco viscoso. Esto proporciona lo que a veces se llama una unión por succión.

El mecanismo de adhesión no está claramente entendido, pero parece ser una combinación de fuerzas físicas y químicas. La siguiente explicación es sólo una aproximación acerca de un tema muy complejo, pero nos dará luz para un mejor entendimiento del fenómeno.

En primer lugar de importancia, las uniones mecánicas son el resultado de la penetración de los adhesivos en los materiales porosos. Cuando el sellador empapa las fibras y endurece, hay un interenlace que da una unión que depende

para su fuerza de las fuerzas cohesivas dentro del adhesivo o el material, el que sea más débil. La viscosidad del adhesivo y la porosidad del material determinará el valor de penetración dentro del mismo material. Si las superficies a ser unidas no son porosas, dependerá de las fuerzas moleculares en lugar del mecanismo de penetración para formar la unión. Cuando la superficie se pone más lisa, la atracción molecular entre el adhesivo y el sustrato asume una mayor importancia. Hay varias fuerzas trabajando en éstos espacios infinitamente pequeños entre los átomos y moléculas, y la efectividad de estas fuerzas es dependiente en gran medida de las distancias involucradas. El efecto de "mojando" del adhesivo es muy importante manteniendo los materiales en contacto íntimo. Algunos adhesivos tienen grupos reactivos en la molécula que puede formar las uniones primarias con el sustrato. Ejemplos de estos grupos reactivos son el oxirano, isocianato y ciano. Estos trabajan bien a más bajos pesos moleculares, extendiéndose y dando un buen "mojando" antes de que curen. También se presenta la difusión molecular de un material en el otro, que es en escala más pequeña que la penetración mencionada previamente, las fuerzas electrostáticas y las fuerzas de Van der Waals tienen también una mínima contribución al fenómeno. Estas fuerzas se originan de las atracciones que nacen debido a los dipolos presente en las moléculas polares [4, 5].

#### **1.4 Descripción del producto oftálmico.**

El producto usado en este estudio es una solución oftálmica estéril formulada para funcionar como lágrima artificial en donde se conjuntan todos los

componentes de la lágrima natural y está indicado en casos de resequedad ocular ocasionada por falta de lágrimas y/o deficiencia de mucina. También está indicado para aliviar molestias ocasionadas por agentes agresores del ojo tales como el viento, smog, tierra, agua de albercas, etc.

Dado que en la fórmula se incluyen polímero mucomiméticos el producto oftálmico se mantiene un tiempo prolongado en el ojo estabilizando la película lagrimal, por lo que los pacientes no tienen que aplicarse el producto constantemente. Otra característica importante es su baja viscosidad, similar a la de lágrima natural, que no provoca visión borrosa después de su aplicación.

Para su fácil aplicación, el producto es envasado en un frasco gotero plástico con un inserto gotero integrado, ambos materiales son de polietileno de baja densidad. La solución se fabrica y se envasa estéril y el envase se rotula con una etiqueta autoadherible.

## II JUSTIFICACION Y OBJETIVOS

En un mercado de alta competencia es cada vez más importante enfocar los esfuerzos de las compañías en ganar la fidelidad de los clientes hacia los productos. Cada vez más la definición de calidad como "cumplir con las expectativas del cliente" nos lleva a investigar más a fondo todos los parámetros que afecten esa calidad. En la industria farmacéutica se realizan enormes esfuerzos para lograr que los medicamentos sean cómodos, disminuyendo la frecuencia de administración, las propiedades organolépticas adversas, los efectos secundarios y todo aquello que pueda causar incomodidad al paciente, y por lo que pudiera preferir otro medicamento con la misma acción terapéutica y con menores efectos colaterales. Esto es más cierto en el área de oftalmología donde los productos tienen que ser administrados directamente sobre el ojo, el cual es uno de los órganos más sensibles de nuestro cuerpo. La expresión "es peor el remedio que la enfermedad" nos viene a la mente cuando nos administramos un medicamento particularmente desagradable o muy irritante. En oftalmología existe la necesidad de formular los medicamentos balanceando pH, osmolaridad, viscosidad y más; de manera que el ojo sea sanado por el medicamento sin ser agredido.

¿Qué pensaría un paciente con una enfermedad ocular, de un medicamento que, independientemente de su acción terapéutica, le causa una gran

incomodidad?. Todos hemos sentido alguna vez la molestia de una basura en el ojo, la resequedad ocular o la reacción a ambientes contaminados (como cuando picamos cebolla) y esperamos que una solución oftálmica humectante nos elimine ese desagradable malestar sin que provoque una sensación peor que la anterior. Cuando un producto oftálmico no cumple esta expectativa la primera reacción del cliente/paciente puede ser jamás volver a comprar el producto, la del doctor sería no volver a recetar esa marca, y la del Director del laboratorio farmacéutico sería preguntarse por qué su producto ya no se vende. Si este último se llegase a enterar de la razón del "problema" (no vender), probablemente despediría al químico responsable de formular el producto y/o al químico responsable de haberlo aprobado en esas pésimas condiciones. El siguiente químico en turno al seguir teniendo el mismo problema tendría que preguntarse si realmente su problema es la formulación del producto, después de revisar detenidamente la fórmula podría concluir que ahí no había más que hacer. Llegaría después a revisar sus pruebas de irritación ocular para cada lote y descubriría que ahí también estaba todo bien. Podría finalmente revisar sus estudios de estabilidad y descubrir que los productos con más tiempo siguen dando valores del activo idénticos al valor original, pero han comenzado a causar irritación ocular.

Se ha establecido que el producto bajo reclamo conserva la misma composición y concentración que cuando se fabricó por lo que podemos afirmar que no se ha degradado, y durante el desarrollo del producto se incluyó un estudio de la

compatibilidad envase-producto. Por lo tanto solo queda la posibilidad de una posible contaminación por migración de los adhesivos empleados en las etiquetas autoadheribles usadas en el acondicionado del producto, con la consecuente adición al medicamento de un contaminante capaz de causar irritación al ojo. Así, surgió la presente investigación para determinar los posibles contaminantes del producto "lagrimas artificiales" y los objetivos planteados fueron:

1. Demostrar que en productos oftálmicos existen interacciones no consideradas en los procesos normales de desarrollo farmacéutico entre los adhesivos empleados en la etiquetas autoadheribles y el producto.
2. Aplicar un método analítico de alta resolución, capaz de detectar los componentes de los adhesivos de las etiquetas autoadheribles.
3. Determinar la presencia de los componentes derivados de los adhesivos presentes en las etiquetas autoadheribles en productos oftálmicos.
4. Evaluar diferentes adhesivos hasta encontrar uno sin problemas de migración hacia el interior del envase.

### III PARTE EXPERIMENTAL

#### **3.1 Sistema cromatográfico:**

En la cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR) se empleó un cromatógrafo marca Waters equipado con un detector UV con arreglo de diodos (996). El control del equipo, la adquisición de datos, el procesamiento y manejo de la información se realizó utilizando el programa de software Millennium. La separación de los componentes se efectuó empleando una columna de fase reversa ciano (Waters,  $\mu$ Bondapak, 125 Å, tamaño de partícula 10  $\mu$ M) de 3.9 mm de diámetro interno y 300 mm de longitud. La detección se ajustó a 270 nm.

#### **3.2 Detección por medio de CLAR de componentes presentes en los adhesivos de las etiquetas autoadheribles**

Una muestra extraída de las etiquetas utilizadas en el producto oftálmico con problemas de quejas por irritación ocular se analizó por CLAR .

#### Reactivos:

- Buffer de fosfatos pH 7.4
- Buffer de fosfatos pH 9.0
- Buffer de boratos pH 5.0
- Acetonitrilo grado CLAR
- Fase móvil "buffer" pH 7.4/Acetonitrilo (50:50)

#### Parámetros de operación:

- Fase móvil "buffer": fosfatos pH 7.4/Acetonitrilo (50:50). Añadir "buffer" para incrementar la resolución
- Velocidad de flujo: 2.5 ml/min
- Atenuación: la suficiente para dar una deflexión de aproximadamente el 50% de la escala
- Velocidad de la carta: 0.50 cm/min

#### Procedimiento:

1. Se extrajo el adhesivo de dos etiquetas colocándolas por separado en vasos de vidrio conteniendo 50 ml de solución "buffer" pH 5 y pH 9 y agitándola por espacio de 2 horas.
2. Se inyectaron 20  $\mu$ L por triplicado de cada uno de los extractos resultantes, se corrieron blancos con las soluciones "buffer" sin extracto para comparación.

#### **3.3 Detección por medio de CLAR de componentes de los adhesivos que pudieran migrar al interior del envase.**

El método de prueba se realizó por triplicado con los componentes (etiqueta y envases) procesados como lo serian normalmente. Se les sometió al llenado de una solución "buffer" o el producto oftálmico, a temperatura elevada por un corto tiempo. Se analizó por CLAR cada contenido de los diferentes envases y se

realizó también una prueba de irritación ocular al producto oftálmico usado en la prueba en cada etapa del experimento.

Reactivos:

- Buffer de fosfatos pH 7.4
- Buffer de fosfatos pH 9.0
- Buffer de boratos pH 5.0
- Acetonitrilo grado CLAR
- Fase móvil "buffer" pH 7.4/Acetonitrilo (50:50)

Materiales:

- Frascos goteros plásticos de 5 ml sin etiquetar      Lote:71215
- Insertos goteros plásticos      Lote:71216
- Tapas plásticas      Lote: 71232
- Etiqueta autoadherible con el adhesivo a probar
- Adhesivo actual: AA      Lote: 70093
- 500 ml de producto , en un contenedor de vidrio      Lote: LP970215

Nota: Todos los envases fueron previamente esterilizados por óxido de etileno

Parámetros de operación:

- Fase móvil: "buffer" fosfatos pH 7.4/Acetonitrilo (50:50). Añadir "buffer" para incrementar la resolución
- Velocidad de flujo: 2.5 ml/min

- Atenuación: la suficiente para dar una deflexión de aproximadamente el 50% de la escala
- Velocidad de la carta: 0.50 cm/min

Procedimiento:

1. Se extrajo el adhesivo de dos etiquetas colocándolas en un vaso de vidrio conteniendo 50 ml del producto oftálmico; y agitándola por espacio de 2 horas.
2. Frascos conteniendo 5 ml de buffer pH 5 fueron etiquetados y cerrados con inserto y tapa, y almacenados en posición horizontal por siete días a 60 °C. Tres diferentes frascos fueron usados.
3. Frascos conteniendo 5 ml de buffer pH 9 fueron etiquetados y cerrados con inserto y tapa, y almacenados en posición horizontal por siete días a 60 °C. Tres diferentes frascos fueron usados.
4. Frascos conteniendo 5 ml de buffer pH 5 fueron cerrados con inserto y tapa sin etiquetar, y almacenados en posición horizontal por siete días a 60 °C. Tres diferentes frascos fueron usados. Estos fueron usados como controles.
5. Frascos conteniendo 5 ml de buffer pH 9 fueron cerrados con inserto y tapa sin etiquetar, y almacenados en posición horizontal por siete días a 60 °C. Tres diferentes frascos fueron usados. Estos fueron usados como controles.
6. Frascos conteniendo 5 ml del producto oftálmico fueron etiquetados y cerrados con inserto y tapa, y almacenados en posición horizontal por siete días a 60 °C. Tres diferentes frascos fueron usados.

7. Frascos conteniendo 5 ml del producto oftálmico fueron cerrados con inserto y tapa sin etiquetar, y almacenados en posición horizontal por siete días a 60 °C. Tres diferentes frascos fueron usados. Estos fueron usados como controles.
8. Todas las muestras fueron almacenadas y al final del período de siete días se analizaron por CLAR.
9. Muestras de la solución del producto oftálmico antes de utilizarse en las pruebas fueron enviados a un laboratorio de tercera para realizarle la prueba de irritación ocular.
10. Muestras de la solución del producto oftálmico después de utilizarse en las pruebas fueron enviados a un laboratorio de tercera para realizarle la prueba de irritación ocular.

#### **3.4 Detección mediante CLAR de la migración al interior del envase de los componentes presentes en los adhesivos de diferentes etiquetas autoadheribles.**

Para las etiquetas nuevas a probar realizamos también una prueba de extracción. El método de prueba utilizó los componentes (etiqueta y envases) procesados como lo serian normalmente y entonces se les sometió al llenado de una solución "buffer" o el producto oftálmico, a temperatura elevada por un corto tiempo. Se analizó por CLAR cada contenido de los diferentes envases y se le realizó también la prueba de irritación ocular al producto oftálmico en cada etapa.

**Reactivos:**

- Buffer de fosfatos pH 7.4
- Buffer de fosfatos pH 9.0
- Buffer de boratos pH 5.0
- Acetonitrilo grado CLAR
- Fase móvil "buffer" pH 7.4/Acetonitrilo (50:50)

**Materiales:**

- Frascos goteros plásticos de 5 ml sin etiquetar      Lote:71215
- Insertos goteros plásticos      Lote:71216
- Tapas plásticas      Lote: 71232
- Etiqueta autoadherible con el adhesivo a probar
- Adhesivo de prueba 1: AP1
- Adhesivo de prueba 2: AP2
- 800 ml de producto , en un contenedor de vidrio      Lote: LP970215

Nota: Todos los envases fueron previamente esterilizados por óxido de etileno y analizados para detectar trazas de óxido de etileno, clorhidrina y etilenglicol antes de su aprobación

**Parámetros de operación:**

- Fase móvil: "buffer" fosfatos pH 7.4/Acetonitrilo (50:50). Añadir "buffer" para incrementar la resolución
- Velocidad de flujo: 2.5 ml/min
- Atenuación: la suficiente para dar una deflexión de aproximadamente el 50% de la escala

- Velocidad de la carta: 0.50 cm/min

Procedimiento:

1. Se extrajo el adhesivo de dos etiquetas colocándolas en vasos de vidrio conteniendo 50 ml de "buffer" pH 5, "buffer" pH 9 y del producto oftálmico; y agitándola por espacio de 2 horas.
2. Frascos conteniendo 5 ml de "buffer" pH 5 fueron etiquetados con la etiqueta de prueba y cerrados con inserto y tapa, y almacenados en posición horizontal por siete días a 60 °C. Tres diferentes frascos fueron usados.
3. Frascos conteniendo 5 ml de "buffer" pH 9 fueron etiquetados con la etiqueta de prueba y cerrados con inserto y tapa, y almacenados en posición horizontal por siete días a 60 °C. Tres diferentes frascos fueron usados.
4. Frascos conteniendo 5 ml de "buffer" pH 5 fueron cerrados con inserto y tapa sin etiquetar, y almacenados en posición horizontal por siete días a 60 °C. Tres diferentes frascos fueron usados. Estos fueron usados como controles.
5. Frascos conteniendo 5 ml de "buffer" pH 9 fueron cerrados con inserto y tapa sin etiquetar, y almacenados en posición horizontal por siete días a 60 °C. Tres diferentes frascos fueron usados. Estos fueron usados como controles.
6. Frascos conteniendo 5 ml del producto oftálmico fueron etiquetados con la etiqueta de prueba y cerrados con inserto y tapa, y almacenados en posición horizontal por siete días a 60 °C. Tres diferentes frascos fueron usados.
7. Frascos conteniendo 5 ml del producto oftálmico fueron cerrados con inserto y tapa sin etiquetar, y almacenados en posición horizontal por siete días a 60

°C. Tres diferentes frascos fueron usados. Estos fueron usados como controles.

8. Todas las muestras fueron almacenadas y al final del período de siete días se analizaron por CLAR.
9. Muestras de la solución del producto antes de utilizarse en las pruebas fueron enviados a un laboratorio de tercería para realizarle la prueba de irritación ocular.
10. Muestras de la solución del producto después de utilizarse en las pruebas fueron enviados a un laboratorio de tercería para realizarle la prueba de irritación ocular.

El procedimiento se realizó para cada etiqueta de prueba.

### **3.4 Prueba de irritación ocular.**

El propósito de este estudio era el determinar la irritación ocular potencial en los conejos de posible migraciones de las etiquetas autoadhesivas a través de los frascos de plástico. Para realizar estas pruebas se recurrió a un laboratorio de tercería (CODEVISA) acreditado ante la SSA.

En cada prueba cuatro conejos (2 machos, 2 hembras) albinos Nueva Zelanda se asignaron al azar. Cada grupo de animales recibió el tratamiento en el ojo derecho cuatro veces por día con dos gotas de la prueba durante una semana. Todos los animales se observaron dos veces al día (en mañana, y en la tarde) para verificar su estado general y observar signos de farmaco-toxicidad. Se

realizaron exámenes detallados de los animales en los días 2 y 7 del estudio. Los animales se pesaron en el día 0 antes de la iniciación del estudio y de nuevo en el día 7.

Los ojos de los animales fueron examinados biomicroscópicamente antes de iniciar el tratamiento (día 0) y en los días 1, 3 y 7.

### III RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados de la presente investigación se discuten con base en cada uno de los diferentes experimentos realizados. La técnica analítica de alta resolución seleccionada es la cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR). En primer lugar se preparo un control positivo de los posibles componentes de los adhesivos de las etiquetas en uso en el producto oftálmico "lagrimas artificiales" utilizando dos diferentes "buffers", a pH 5.0 y 9.0. Se escogieron estos dos diferentes pH para demostrar que en un amplio intervalo de pH se detectan los componentes solubles, en las soluciones "buffer". En segundo lugar se tomaron como controles negativos frascos llenados con ambas soluciones "buffer" y con el producto oftálmico, sin etiquetas. El sistema de envase en reto, consistió de frascos llenados con ambas soluciones "buffer" y con el producto oftálmico, utilizando las etiquetas en uso. Por ultimo, para seleccionar etiquetas que no presentaran el fenómeno de migración, los frascos se sometieron al mismo reto, empleando ahora dos diferentes etiquetas. Cada determinación se realizó por triplicado en un cromatografo de líquidos de alta resolución. Por cuestiones de facilidad de presentación de estos resultados solo se presenta un cromatograma derivado de cada experimento. Es importante enfatizar que cada uno de los tres cromatogramas en cada experimento, resulto casi idéntico. Los cromatogramas se obtuvieron por el software del cromatógrafo que automaticamente resta a cada cromatograma de las soluciones envasadas y etiquetadas los resultados de los cromatogramas de cada control respectivo.

Para demostrar el efecto irritante, las soluciones oftálmicas usadas en el reto del sistema de envase, que consisten en: extracto de etiquetas, frasco sin etiqueta, frasco con etiqueta y frascos con nuevas etiquetas propuestas, se sometieron a la prueba de irritación ocular en conejo.

#### 4.1 Detección de los componentes presentes en los adhesivos de las etiquetas autoadheribles

Como se puede ver en los cromatogramas de las Figuras 3 y 4, estos presentan un pico mayoritario en 7.17 y 7.39 minutos, respectivamente. Adicionalmente se observan múltiples picos pequeños entre los 9.37 y los 12.19 minutos, mismos que no se presentan en los cromatogramas de cada solución "buffer" sin extracto (Figura 5)

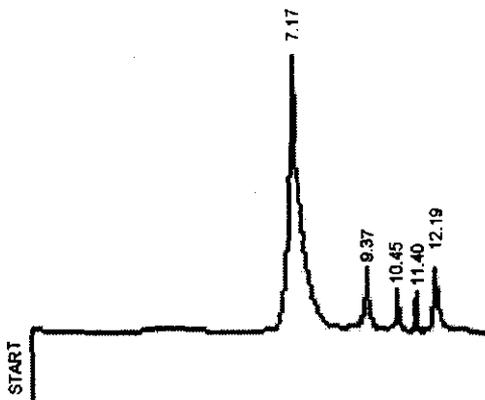


Figura 3. Cromatograma del extracto con "buffer" pH 5 de la etiqueta en uso.

El método seleccionado permite detectar varios componentes extraídos del adhesivo y por lo tanto puede ser útil para detectar las posibles migraciones del adhesivo.

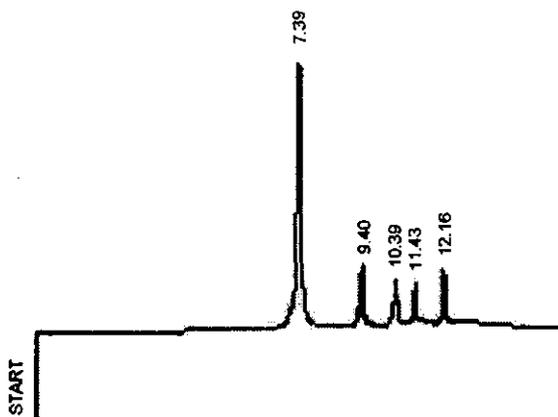


Figura 4. Cromatograma del extracto con "buffer" pH 9 de la etiqueta en uso.



Figura 5. Cromatogramas de las soluciones "buffer": A) pH 5. B) pH 9.

#### 4.2 Detección de los componentes en los adhesivos que migran al interior del envase.

La etiqueta en uso se extrajo utilizando al producto oftálmico para comprobar que algunos componentes del adhesivo podían ser extraídos y detectados. En el cromatograma de la Figura 6, se observa el pico mayoritario en 7.27 minutos. Además se observan dos pequeños picos en 10.51 y 11.41 minutos.

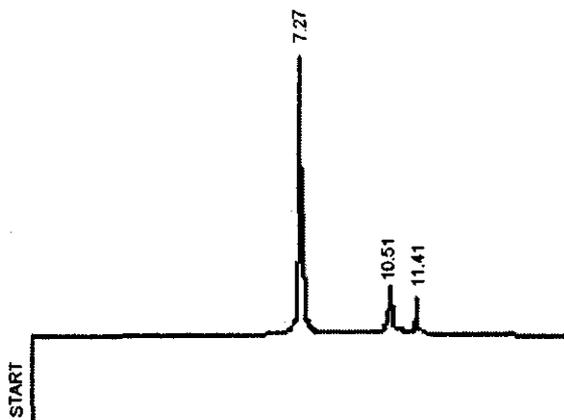


Figura 6. Cromatograma del extracto con solución oftálmica de la etiqueta.

En los frascos etiquetados llenados con solución "buffer" pH 5, se obtiene un cromatograma con el pico mayoritario en 7.45 minutos, y uno minoritario en 12.18 minutos (Figura 7). En los frascos etiquetados llenados con solución "buffer" pH 9, solo se observa el pico mayoritario en 7.52 minutos (Figura 8).



Figura 7. Cromatograma del "buffer" pH 5 envasado en frascos etiquetados



Figura 8. Cromatograma del "buffer" pH 9 envasado en frascos etiquetados.

Los cromatogramas obtenidos de los frascos etiquetados con el producto oftálmico, únicamente presentan el pico mayoritario a los 7.60 minutos (Figura 9).

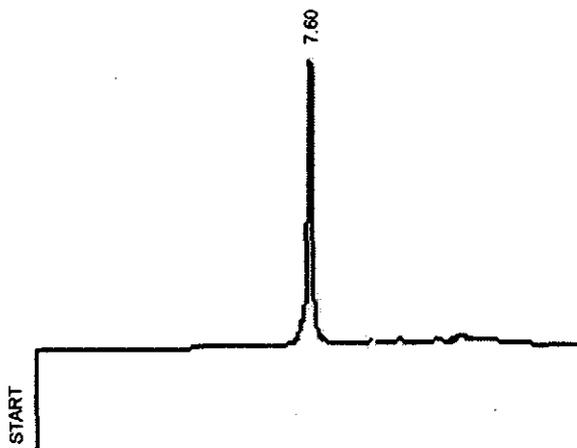


Figura 9. Cromatograma del producto oftálmico envasado en frascos etiquetados.

Estos resultados indican que consistentemente se detecta un componente en aproximadamente 7.5 minutos, mismo que se observo en los extractos de las etiquetas, lo que indica una clara migración de algunos componentes al interior del envase.

#### **4.3 Detección de la migración al interior del envase de los componentes presentes en los adhesivos de diferentes etiquetas autoadheribles.**

Con la finalidad de encontrar una diferente etiqueta, se procedio al reto con la Etiqueta AP1. Para ello se siguió la misma metodología que con la etiqueta en uso. En primer lugar se demostró que el método analítico detectaba componentes extraídos de la etiqueta. Los cromatogramas generados por las extracciones de las etiquetas con las soluciones "buffer" pH 5 y 9, presentan una serie de picos entre los 9.4 y los 12.1 minutos (Figuras 10 y 11).

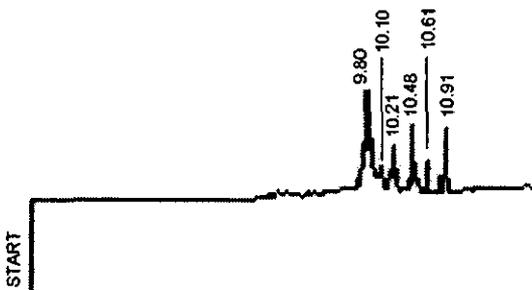


Figura 10. Cromatograma del extracto con "buffer" pH 5 de la etiqueta AP1.

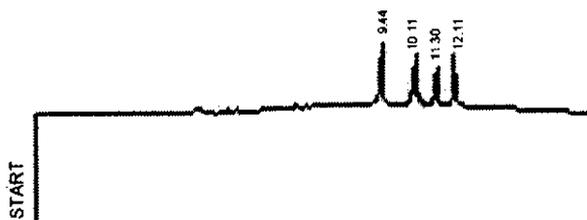


Figura 11. Cromatograma del extracto con "buffer" pH 9 de la etiqueta AP1.

Los frascos etiquetados con la etiqueta de prueba AP1 y llenados con las soluciones "buffer" pH 5 y 9 presentan cromatogramas (Figuras 12 y 13) con picos entre los 9.5 y 11.1 minutos, lo que sugiere que también presenta migración de los componentes del adhesivo hacia el interior del envase.



Figura 12. Cromatograma del "buffer" pH 5 envasado en frascos etiquetados con AP1.



Figura 13 Cromatograma del "buffer" pH 9 envasado en frascos etiquetados con AP1.

Para comprobar que con el producto oftálmico se tendría el mismo problema de migración primero se realizó la extracción de componentes del adhesivo con el producto oftálmico, posteriormente se realizó el reto con el frasco llenado con el producto oftálmico y etiquetado con la etiqueta de prueba AP1. El cromatograma de la Figura 14 demuestra que se pueden detectar diferentes componentes del adhesivo uno de los cuales (9.6 minutos) también se detecta en el cromatograma de la Figura 15 correspondiente a la solución oftálmica envasada y etiquetada con la etiqueta de prueba AP1

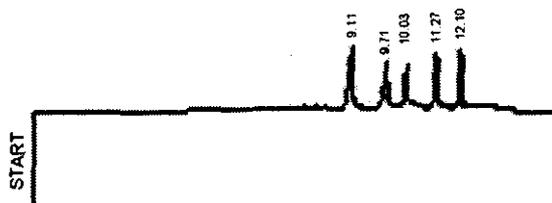


Figura 14. Cromatograma del extracto con producto oftálmico de la etiqueta AP1.

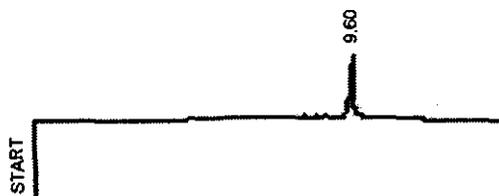


Figura 15. Cromatograma del producto oftálmico envasado en frascos etiquetados con AP1.

Estos resultados comprueban que las etiquetas AP1 también presentan migración de los componentes del adhesivo hacia el interior del envase.

Para la etiqueta de prueba AP2 se realizó el mismo procedimiento anteriormente descrito. Los extractos de las etiquetas preparados con las soluciones "buffer" pH 5 y 9, así como el extracto de la solución oftálmica presentan en los cromatogramas picos entre los 8.1 y 10.1 minutos (Figuras 16-18), lo que demuestra que el método analítico es capaz de detectar los componentes del adhesivo de las etiquetas AP2. Por otra parte, los frascos llenados con las soluciones "buffer" pH 5 y 9, así como con la solución oftálmica y etiquetados con la etiqueta AP2, presentan cromatogramas en los cuales no se detecta ningún pico en el intervalo de 8.1 a 10.1 minutos (Figura 19).

Estos resultados son solo posibles cuando no hay migración de los componentes de los adhesivos de las etiquetas a través de la pared del frasco.

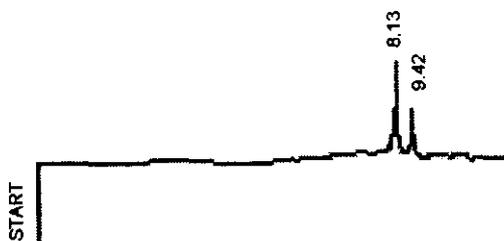


Figura 16 Cromatograma del extracto con "buffer" pH 5 de la etiqueta AP2.

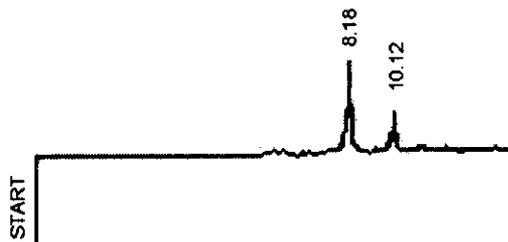


Figura 17. Cromatograma del extracto con "buffer" pH 9 de la etiqueta AP2.



Figura 18. Cromatograma del extracto con producto oftálmico de la etiqueta AP2.

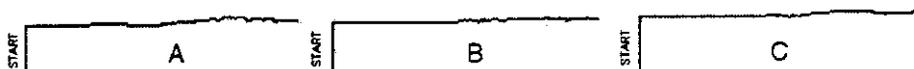


Figura 19. Cromatogramas del contenido de los frascos etiquetados con AP2:  
A) "Buffer" pH 5. B) "buffer" pH 9. C) Producto oftálmico.

#### 4.4 Resultados de la prueba de irritación ocular.

Una vez demostrada la migración de componentes de los adhesivos hacia el interior de los envases se procedió a realizar la prueba de irritación ocular tanto a los extractos generados con el producto oftálmico de las diferentes etiquetas,

así como después de someterlo al reto. Los resultados se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Resultados de estudios de irritación ocular

	Etiqueta en uso	Etiqueta de prueba AP1	Etiqueta de prueba AP2
Extracto	Causa irritación	Causa irritación	Causa irritación
Frasco sin etiquetar	No causa irritación	No causa irritación	No causa irritación
Frasco etiquetado	Causa irritación	Causa irritación	No causa irritación

Los datos obtenidos de la prueba de irritación ocular de los extractos de las etiquetas comprueba que los componentes de los adhesivos de las etiquetas autoadheribles son los responsables de la irritación ocular. Los resultados de los productos envasados sin etiquetar indican que el producto oftálmico por si mismo no contiene elementos que causen la irritación ocular. Finalmente, la prueba de irritación ocular del producto envasado y etiquetado demuestra que en el caso de la etiqueta en uso después del reto, el producto oftálmico se contamina con elementos que provocan irritación ocular, esto sólo puede ser atribuido a los elementos detectados por CLAR, lo cual demuestra que existe una migración de los componentes del adhesivo que le confieren propiedades irritantes al producto. En la etiqueta de prueba AP1 se obtienen resultados semejantes, lo cual indica que esta etiqueta presentaría los mismos problemas de contaminación al producto oftálmico. Por otra parte, los resultados de la

etiqueta de prueba AP2 permiten afirmar que esta etiqueta resolverá los problemas de irritación ocular causados por la contaminación del producto oftálmico, debido a que no se encontró evidencia alguna, de que los componentes del adhesivo migraran a través del envase causando contaminación del producto oftálmico.

Podemos suponer que como resultado del proceso de adhesión, pequeñas cantidades de adhesivo pueden penetrar al cuerpo del frasco plástico y migrar posteriormente al producto. Para realizar esto, los componentes del adhesivo deben tener ciertas características que permitan su fácil migración; por lo que un adhesivo adecuado debe ser probado para determinar su compatibilidad con el envase plástico y con el producto. Podríamos visualizar el proceso de migración propuesto como se muestra en la Figura 20.

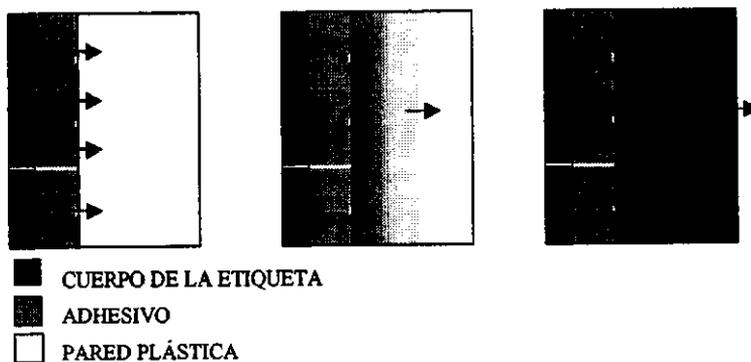


Figura 20. Posible proceso de migración de adhesivos a través de la pared del frasco.

## V CONCLUSIONES

1. La causa de la irritación ocular detectada en el producto oftálmico "lagrimas artificiales" es debida a los componentes del adhesivo que migran al interior del envase contaminando al producto, modificando las características del producto oftálmico.
2. La etiqueta de prueba AP2 no muestra problemas de migración al interior del envase y por lo tanto no contamina al producto oftálmico. Por lo tanto, se modificó el envase del producto oftálmico "lagrimas artificiales" incluyendo ahora la nueva etiqueta AP2.
3. Por último, con este estudio se demostró que en productos oftálmicos existen interacciones entre los adhesivos empleados en la etiquetas autoadheribles y el producto envasado.

## VI RECOMENDACIONES

La recomendación derivada de este estudio para lograr productos oftálmicos de excelente calidad, es que durante el desarrollo farmacéutico se debe incluir estudios de posibles migraciones al interior del producto de los componentes de los adhesivos de las etiquetas autoadheribles a emplear. La omisión de esta recomendación podría derivar en problemas de migración de contaminantes que afectarían las características del producto oftálmico haciéndolo incomodo, incluso hasta peligroso para el paciente, con la lógica pérdida de mercado para la compañía.

## VII BIBLIOGRAFÍA

1. Technical Report. (1993). Testing of a Pressure Sensitive Label for Adhesive Migration Through Low Density Polyethylene Bottles. Documento interno Alcon Laboratorios, S.A. de C.V.
2. Harburn, Kenneth. (1991). *Quality Control of Packaging Materials in the Pharmaceuticals Industry*. Marcel Dekker, inc. EEUU. Pag. 7-9,12, 15, 40, 95-100.
3. Rodriguez T. Jose Antonio. (1998). Interacción envase producto. *Empaque Performance*, Mayo Pag. 6-10.
4. Hanlon, Joseph F. (1971). *Handbook of Package Engineering*. Mc Graw-Hill Book Company. EEUU. Pag. 9-25 a 9-27, 14-3 a 14-11.
5. Bemmels, C.W. (1978) Capitulo 47. Pressure Sensitive Tapes and Labels. En: *Handbook of Adhesives*. Van Nostrand Reinhold Company. EEUU. Pag. 725-728.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**