



AREA TECNOLOGIA FARMACEUTICA

**ACONDICIONAMIENTO DE FORMAS
FARMACEUTICAS Y COSMETICAS**

**MATERIALES PARA
ACONDICIONAMIENTO**

DESCRIPCION DE ENVASES

**NORMAS DE ROTULACION DE
PRODUCTOS MEDICINALES Y
COSMETICOS**

***Dra. Daniela Marinelich
Año 2025***

ACONDICIONAMIENTO DE MEDICAMENTOS

Se define como **Acondicionamiento** a todas las operaciones, incluyendo el llenado y el rotulado, que un producto a granel tiene que pasar para convertirse en producto final. El llenado de un producto estéril bajo condiciones asépticas o un producto que va a ser esterilizado en forma terminal, normalmente no se considera como parte del acondicionamiento. El acondicionamiento (o envasado) es una operación que día a día va cobrando mayor importancia. Tal es así, que las normativas actuales incluyen los materiales usados en esta etapa de la elaboración de medicamentos y biomédicos dentro de las "materias primas de uso farmacéutico".

Los objetivos y funciones del acondicionamiento son:

- a) **proporcionar protección** frente a agentes externos de tipo mecánico, ambiental, biológico, etc. Este es un factor crítico, ya que incide directamente sobre la estabilidad de la formulación.

Factores de riesgo mecánico: golpes, caídas, presiones.

Factores de riesgo ambientales

- Humedad (como vapor o líquido)
 - Daños físicos (ablandamiento, aglomeraciones)
 - Daños químicos (hidrólisis, efervescencia)
- Temperatura
 - Alta (evaporación de disolventes, aumenta velocidad de degradación)
 - Baja (deterioro de algunos plásticos)
- Luz (fotodegradación, cambios de color de algunos plásticos y papeles, pérdida de brillo de algunos materiales)
- Gases atmosféricos
 - Oxígeno (favorece reacciones de oxidación, tanto en principios activos como en algunos plásticos)
 - Dióxido de carbono (cambios de pH en soluciones, formación de carbonatos insolubles)

Factores de riesgo biológico

Ataque de roedores, insectos, pájaros, gusanos
Crecimiento y desarrollo de hongos, bacterias, etc.

- b) **proporcionar identificación e información**

Debe proporcionar toda la información necesaria para identificar y conocer el producto

- Información técnica desde el punto de vista de la formulación
- Información técnica desde el punto de vista farmacológico y toxicológico
- Información legal

- c) **garantizar la inviolabilidad y evitar las falsificaciones (protección pasiva)**

Seguridad para el usuario que el producto no ha sufrido manipulaciones (intencionales o no)

Restricción de acceso para niños

transporte, manteniendo su condición de cierre perfecto después de su manipulación.

- **Envase hermético:** es aquél que no permite la entrada de sólidos, líquidos o gases en las condiciones usuales de manejo, almacenamiento, distribución y transporte.
- **Envase seguro para niños:** es aquél que posee un mecanismo tal que dificulta o impide su apertura en forma directa. Sólo pueden ser abiertos siguiendo las instrucciones pertinentes.

c) Según protección del producto a la luz (F.A. VII Ed)

- **Envase inactínico:** es aquél que protege el contenido de los efectos de la luz, gracias a las propiedades específicas de los materiales con que está compuesto.

A partir de abril de 2011, todos los medicamentos de uso humano o veterinario que contengan principios activos termolábiles (es decir, que se alteren por la acción del calor) deberán tener incorporado un medidor de temperatura en su envase individual. La innovación fue dispuesta mediante ley nacional Nº 26.492 con el objeto de que pueda verificarse que el producto, al momento de llegar al consumidor, no haya perdido la cadena de frío.

La norma en cuestión prescribe asimismo que el termómetro (denominado "testigo") deberá ser indeleble, inalterable e irreversible, y que deberá ser incorporado en el envase primario del producto por su fabricante.

CIERRES O TAPAS

Dispositivos diseñados para cerrar el envase

Cualidades para elegir el sistema de cierre

- resistencia y compatibilidad con el producto
- capacidad de seguir siendo efectivo al cerrar el envase, luego de abierto
- aptitud para ser acoplado en líneas automatizadas de empaque
- posibilidad de ofrecer funciones adicionales:
 - facilitar el uso del medicamento (tapas fáciles para ancianos)
 - dificultar el acceso (tapas a prueba de niños)
 - contribuir a la adecuada conservación del producto (tapas desecantes)
 - facilitar la medida de la dosis (tapas medidoras)

Los requisitos de estabilidad del producto y el tipo de envase son los dos factores fundamentales que condicionan el tipo de cierre a utilizar.

La aplicación de tapas o cerrado de los envases se hace generalmente por presión física, por roscado o por calentamiento.

ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO (ESTUCHE)

Es el envase destinado a contener el envase primario o los envases primarios.

A diferencia del envase primario, a veces no existe.

Funciones: protección, identificación, información.

BANDEJAS PLÁSTICAS

Son aquellas para alojar el o los envases primarios impidiendo su movimiento dentro de la caja o estuche (por ej, para ampollas de vidrio, viales)

ESTUCHES O CAJAS

Embalaje donde se introduce el envase primario.

Generalmente son de cartulina satinada (mejor presentación, mayor protección contra la humedad)

Contienen información relacionada con el producto, código de barras y troquel.

Los medicamentos originales pertenecientes a planes nacionales llevan troquel y código de barras anulados (no retirados) y la leyenda "Distribución gratuita" o "Prohibida su comercialización"

Para el caso de presentaciones hospitalarias, suelen ser de cartón reforzado.

DISPOSITIVOS AUXILIARES

Cucharitas

Pipetas

Jeringas dosificadoras

Tapas dosificadoras

PROSPECTOS

Información impresa que se adjunta al medicamento en forma separada y que brinda detalles sobre el uso del mismo y otras informaciones requeridas.

La redacción debe ser clara y comprensible. Puede incluir gráficos.

Información que debe incluir el prospecto de las especialidades medicinales de venta bajo receta en sus tres categorías

- Nombre comercial o de marca.
- DCI (Denominación Común Internacional) o nombre/s genérico/s,
- Forma farmacéutica.
- Industria.
- Condición de venta autorizada.
- Fórmula cuali y cuantitativa.
- Acción terapéutica
- Indicaciones para las cuales se encuentra aprobado el principio activo
- Características farmacológicas/propiedades.
 - Acción farmacológica
 - Farmacocinética
 - Posología/dosificación - Modo de administración
- Contraindicaciones
- Advertencias
- Precauciones

- *Reacciones adversas*
- *Sobredosificación*
- *Presentación*
- *Condiciones de conservación y almacenamiento (temperatura, sensibilidad a la luz, influencia de la humedad)*
- *Mantener fuera del alcance de los niños.*
- *Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de Salud y acción social.*
- *Numero de certificado.*
- *Nombre del director técnico.*
- *Datos del laboratorio*

En la Disposición ANMAT 753/12 se establecen los lineamientos generales de la información que deben contener los prospectos de las especialidades de venta libre.

MATERIALES USADOS EN LA FABRICACIÓN DE ACONDICIONAMIENTOS

Material de acondicionamiento

Todo material, incluyendo material impreso, empleado en el acondicionamiento de un producto farmacéutico, pero excluyendo cualquier otro envase exterior usado en el transporte. Los materiales de acondicionamiento pueden ser primarios o secundarios de acuerdo a si están o no destinados a estar en contacto directo con el producto

- *Vidrio*
- *Plástico*
- *Elastómeros*
- *Papeles*
- *Metales*
- *Tintas*

Requisitos exigibles a estos materiales

- *Resistencia química suficiente*
 - *Integridad física y química en el tiempo*
 - *Composición sencilla y constante*
 - *Inercia con respecto al contenido*
 - *Impermeable a constituyentes volátiles de la formulación y a gases y vapores atmosféricos*
 - *Aislar la formulación de agentes externos*
 - *Buen aspecto que ayude a su fácil dispensación*
 - *Facilidad de transporte, almacenamiento y uso.*
-

VIDRIO

Se puede definir como un polímero rígido obtenido por enfriamiento de una masa líquida. No es una especie química definida; no responde a una fórmula química más o menos constante.

Su estructura interna está representada por un retículo (llamado retículo vítreo), formado por la unión del Oxígeno (elemento constante) con otros elementos variables:

Elementos formadores de retículo: Silicio – Boro – Fósforo – Arsénico – Vanadio – Germanio

Elementos deformadores de retículo: Sodio – Potasio – Litio – Calcio – Bario

Elementos que pueden actuar como formadores o deformadores de retículo: Hierro – Aluminio – Manganeso – Plomo – Titanio

Propiedades del vidrio

- Impermeabilidad a líquidos y gases
- Prácticamente inatacable por la mayoría de los agentes físicos, químicos y biológicos
- No suele presentar fenómenos de adsorción y/o absorción
- Estabilidad en el tiempo
- Resistencia a temperatura y humedad
- Transparencia
- Protección del contenido a la luz (envases coloreados)

Desventajas

- Fragilidad
- Peso
- Precio elevado (relativo)

Fabricación

- Materias primas: Arena (Dióxido de silicio) + Caliza (Óxido de calcio) + Carbonato de sodio + componentes secundarios
- Fusión de los componentes a 1500°C (vidrio fluido)
- Enfriamiento a 900°C (se obtiene así unas masas semisólidas de distintas formas, llamadas velas o cargas)
- Obtención de los envases definitivos, por moldeo o soplado
- Recocido (tratamiento térmico para eliminar tensiones internas, y donde el envase adquiere su grado definitivo de resistencia)

Como vitrificantes, además del Dióxido de silicio, puede llevar Óxido de Boro (vidrios borosilicato). La presencia de este vitrificante aporta un bajo coeficiente de dilatación térmica.

El Óxido de calcio es el principal responsable de la insolubilidad de los vidrios en agua.

Como **componentes secundarios** podemos encontrar:

Endurecedores: Óxido de magnesio (mejora las propiedades mecánicas), Óxido de aluminio (aumenta notablemente la resistencia química, pero las masas son más difíciles de fundir)

Afinantes: Nitratos de sodio o potasio (homogeneizan la mezcla, evitando la aparición de burbujas)

Colorantes: Oxidos metálicos (de hierro, manganeso, cobalto, níquel) o metales puros (plata, cobre, oro)

Oxidos de plomo y potasio (aumentan la brillantez, proporcionan suavidad al tacto y permiten el tallado con mayor facilidad)

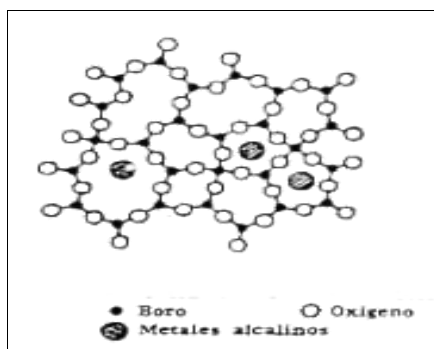
La **obtención por moldeo** permite obtener envases de buena resistencia mecánica y costo relativamente bajo. Como inconvenientes, éstos suelen resultar pesados y de espesor de paredes variable (sobre todo en el fondo). Los **métodos por soplado** proporcionan envases livianos, de espesor de paredes regular t bajo costo si se trata de volúmenes pequeños. Son frágiles, y su fragilidad y costo aumentan con el aumento de volumen.

Tipos de vidrio

La clasificación se realiza según el ensayo de resistencia hidrolítica (se mide la resistencia al ataque por agua en condiciones agresivas, en donde es posible la cesión de iones alcalinos de su composición) sobre la superficie interna del envase y sobre vidrio pulverizado.(ver descripción del ensayo en Farmacopea Argentina 8º)

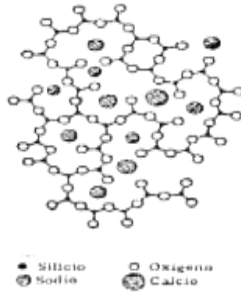
Vidrio tipo I (también llamado "vidrio neutro")

- Vidrio borosilicato
- Alta resistencia hidrolítica
- Bajo coeficiente de dilatación térmica (importante en procesos de secado y esterilización)
- Buena resistencia mecánica
- Ideal para el envasado de cualquier medicamento, especialmente líquidos y semisólidos que contienen agua.
- USP y otras farmacopeas lo establecen como el único tipo que debe emplearse en la fabricación de ampollas para inyectables.



Vidrio tipo II (tratado)

- Vidrio sódico-cálcico al que se le ha realizado un tratamiento en superficie con Dióxido de azufre para aumentar su resistencia hidrolítica.
- En superficie interna se comporta como un vidrio tipo I; el mantenimiento de esta mayor resistencia adquirida dependerá de los tratamientos posteriores a que sea sometido.
- Su uso se aconseja para cualquier tipo de formulación; en el caso de parenterales, se recomienda no usarlo más de una vez y en el caso de soluciones acuosas, a un pH no mayor a 7.



Vidrio tipo III

- Vidrio sódico cálcico sin tratar.
- Resistencia hidrolítica media.
- Buena resistencia mecánica.
- Se recomienda para medicamentos parenterales con vehículo no acuoso, parenterales en polvo y medicamentos orales y semisólidos.
- En general, no se aconseja para ninguna solución acuosa.

Vidrio tipo IV (NP, no parenteral)

- Vidrio sódico cálcico de baja resistencia hidrolítica.
- No se aconseja para ninguna formulación acuosa.
- No apto para formas parenterales.

Farmacopea Europea clasifica además al vidrio según su color:

- **Incoloros**
- **Coloreados:** Ambar topacio (claro u oscuro) y verde son los más comunes (también los hay azules). Se emplean en caso de productos fotosensibles. El color se debe a pequeñas cantidades de óxidos metálicos.

Ensayos sobre los envases de vidrio

- Resistencia hidrolítica
- Cloruros – Arsénico
- Transmisión de la luz en vidrios coloreados

Características a evaluar en el diseño y/o selección de un envase de vidrio

Diseño

- Forma, estética, estabilidad y funcionalidad de sus líneas (considerar que las formas esféricas son las de mayor resistencia, seguidas por las cilíndricas y rectangulares; la inclusión de estrías o texturas contribuye a evitar la rotura por impacto)
- Tipo de corona o rosca que se usará
- Relación del envase con el contenido
- Tamaño y forma de las etiquetas (la superficie cilíndrica y lisa es la más adecuada)
- Condiciones de uso del envase
- Dimensiones y condiciones de almacenamiento
- Maquinaria a utilizar para el llenado

Tolerancias dimensionales
Resistencia mecánica
Resistencia a la presión interna
Resistencia térmica
Transparencia y color
Protección contra radiaciones (U.V. y visible)

Envases que se obtienen a partir del vidrio

Formas líquidas

Orales: frascos de forma y capacidad variables, desde 5 ml en el caso de ampollas y viales bebibles hasta 200 ml para formulaciones multidosis. Pueden ser incoloros o coloreados según necesidad.

Parenterales: ampollas, viales, frascos para infusión, carpules, jeringas prellenadas

Tópicas: frascos de forma y volúmenes variables (gran aplicación en Cosmética y Perfumería), cuerpos de aerosoles (poco uso)

Formas semisólidas: Potes de forma y capacidad variables

Formas sólidas: Frascos de forma y capacidad variables

PLASTICOS

Materiales compuestos por una o varias sustancias poliméricas de peso molecular elevado.

Su composición suele ser muy compleja. Se puede clasificar a sus componentes en cuatro grupos:

- a) polímero/s** (componente mayoritario o principal)
- b) residuos** (asociados con el proceso de polimerización y derivados del mismo, monómeros y solventes)
- c) aditivos** (sustancias añadidas al polímero base para modificar alguna propiedad)
- d) componentes agregados durante la polimerización** para favorecer su desarrollo (catalizadores, aceleradores, amplificadores)

Polímeros

Existen más de 100 polímeros diferentes, cuyas cualidades y costos de fabricación varían ampliamente.

Aditivos

- Deben ser estables en la formulación.
- No deben ser cedidos al producto en cantidades que puedan afectar la eficacia o estabilidad del producto, o conferirle toxicidad.
- Su naturaleza y cantidad presente depende del tipo de polímero, del proceso de transformación y del uso del envase final.

Lubricantes: facilitan el moldeado.

Estabilizantes: aumentan la estabilidad del polímero a las temperaturas y la luz. Su empleo entraña ciertos riesgos, ya que tienden a migrar y pueden precipitar en soluciones acuosas debido a su baja solubilidad. Ej: sales orgánicas de aluminio, magnesio, calcio, estaño y zinc.

Plastificantes: proporcionan flexibilidad. Hay polímeros, como el PVC, que los requieren en gran cantidad. Tienden a migrar. Sólo se encuentran permitidos los autorizados para uso alimenticio. Ej: ftalato de octilo, estearato de butilo, glicerol, glicol, ésteres del ácido cítrico.

Antioxidantes: derivados de hidroquinona, derivados de úrea.

Antiestáticos: previenen el desarrollo de cargas estáticas en superficie.

Reforzadores mecánicos: disminuyen el coeficiente de fricción del material. Se usa especialmente en poliolefinas.

Colorantes o pigmentos

Cargas: aumentan la resistencia mecánica del material y/o disminuyen su costo. Ej: talco, dióxido de titanio, negro de humo, cuarzo.

Coadyuvantes de polimerización

Iniciadores

Catalizadores: metales en general, excepto Bario y Cadmio.

Amplificadores.

Clasificación

Termoplásticos: son rígidos a temperaturas normales, pero pueden ser fundidos y moldeados a altas temperaturas (pueden ser reprocesados)

Termoendurecidos: durante el proceso de polimerización sufren cambios químicos que los endurecen, sin que luego puedan ser ablandados por calentamiento (no son reprocesables)

POLÍMEROS TERMOPLÁSTICOS

Polímeros acrílicos: Polimetacrilatos – Poliácridatos – Copolímeros de acrilonitrilo – Mezclas

Buenas propiedades ópticas – Escasa absorción de agua – Resistencia a factores ambientales – Baja resistencia al calor

Poliamidas: Nylon®, Rilsan®, Policaprolactama

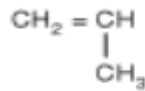
Alta resistencia química a la mayoría de disolventes y sustancias químicas (excepto oxidantes fuertes, ácidos minerales concentrados y compuestos fenólicos) – Buena resistencia mecánica – Buena resistencia térmica (desde -50°C hasta 270°C)

Usos: fabricación de láminas para envasado, cierres internos

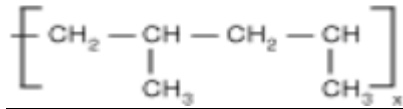
Poliolefinas: Polietileno – Polipropileno

Polipropileno

Monómero de propileno



Polímero de propileno



Propiedades: Alta cristalinidad – Alto punto de fusión – Excelente resistencia química – Baja densidad – Brillo – Elevada dureza – Versatilidad – Buena resistencia térmica – Esterilizable por vapor (no más de 100°C) y óxido de etileno – Totalmente reciclable (su incineración no genera productos tóxicos).

Sufre procesos de termo-oxidación.

Puede procesarse por extrusión/termoformado, inyección y soplado.

Sus propiedades (y por lo tanto sus aplicaciones finales) dependen de la longitud de cadenas, de la polidispersidad, de la presencia o no de cómonómeros y de las cargas incorporadas.

- Tipos o grados de polipropileno

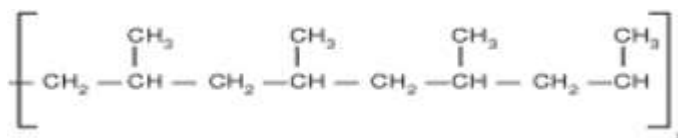
Homopolímeros

Copolímeros al azar

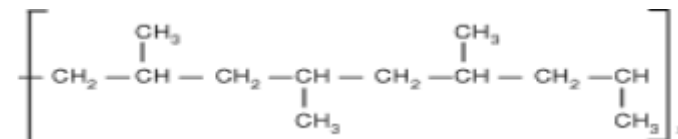
Copolímeros en bloque (PP de impacto)

- Según el grado de cristalinidad, existen los siguientes tipos de PP:

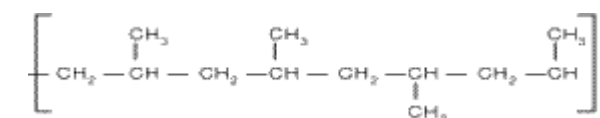
Isotáctico (el de mayor interés comercial)



Sindiotáctico



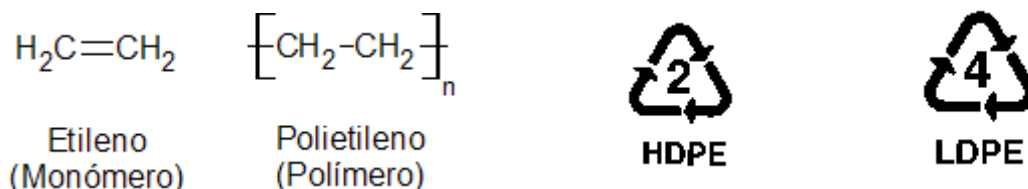
Atáctico



Usos del polipropileno: Películas y films – jeringas descartables – tapas y válvulas en general – envases (ampollas, frascos, tubos rígidos, blisters) – etiquetas – telas y tejidos (pañales des, toallas higiénicas, ropa quirúrgica, telas para esterilización)

Polietileno

Polietileno Alta densidad (PEAD, HDPE) y Polietileno Baja densidad (PEBD, LDPE)



Son polímeros de adición.

Las condiciones de polimerización condicionan el grado de ramificación, obteniéndose distintos tipos de polímeros. El aumento del grado de ramificación disminuye la densidad y el grado de cristalinidad.

Propiedades comunes: Baja permeabilidad al oxígeno y al vapor de agua, alta para el dióxido de carbono – Inercia frente a ácidos y bases (excepto ácidos fuertes) – Resistentes a alcoholes de bajo peso molecular – Absorben azufre y compuestos azufrados – Permeables a esencias y productos volátiles – No absorben conservadores antimicrobianos – Resistencia al impacto – Inodoros, insípidos – Esterilizables por calor (PEBD no mayor a 100°C).

La permeabilidad a vapores, esencias y sustancias volátiles aumenta con la temperatura.

Sufren fenómenos de oxidación:

- *Térmica:* cambios en la viscosidad, disminución de la resistencia mecánica, olor rancio, cambios de color. Se soluciona con el agregado de antioxidantes.
- *Catalizada por radiaciones U.V.:* Más difícil de controlar; los antioxidantes no dan buenos resultados, aunque se ha conseguido retrasar el proceso con el agregado de negro de humo 2%. Se traduce en cambios de coloración y pérdida de resistencia mecánica (agrietamiento, ruptura)

Polietileno de Alta densidad

Se obtiene por polimerización del etileno a baja presión en presencia de catalizadores. Su estructura es de cadena recta o lineal. Comparado con el de baja densidad, es más rígido, resistente y opaco, y menos extensible.

Polietileno de Baja densidad

Se obtiene por polimerización del etileno a altas presiones, en presencia de oxígeno o de iniciadores (generadores de radicales libres) que se emplean como catalizadores. Su estructura es de cadena ramificada. No debe contener aditivos si se destina a uso oftálmico o parenteral.

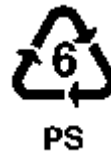
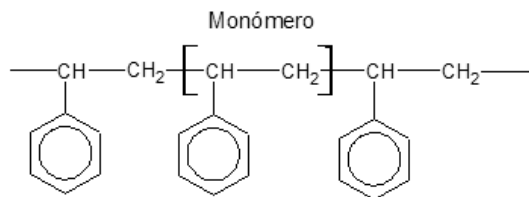
Aplicaciones de los polietilenos

Envases: Pomos, frascos, tapas, ampollas, laminados (sólo o asociados a otros polímeros, metal o papel), sachets para parenterales.

Derivados del Estireno: Poliestireno, Polímero ABS

Poliestireno

Polímero de estireno.



Propiedades generales: Elasticidad – Resistencia química media – Buena resistencia térmica y eléctrica – Baja densidad – Baja permeabilidad a gases y vapores – Inflamable – Frágil.

Variedades:

PS cristal o de uso general (gran transparencia y rigidez, quebradizo)

PS alto impacto (PS con injertos de polibutadieno u otro elastómero) (opaco, mayor resistencia que la variedad cristal)

PS expandido (EPS, formado por 95% poliestireno y 5% gas) (muy liviano)

PS biorientado (OPS)(gran cristalinidad y brillo) (similar al expandido, pero de mayor densidad e impermeabilidad)

Espumas de poliestireno

Según su ordenamiento espacial:

Sindiotáctico (cristalino, funde a temperaturas mayores a 270°C, costo elevado)

Atáctico (amorfo; es la variedad que se emplea habitualmente)

Usos poliestireno cristal y de alto impacto: Sobretapas – Films o láminas transparentes – Botellas – Plásticos

Usos poliestireno expandido: Cajas de transporte y acondicionamiento – Aislamiento de medicamentos con cadena de frío.

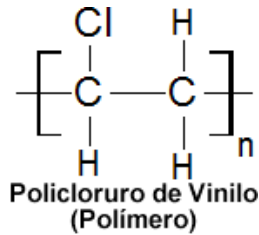
Polímero ABS

Es un terpolímero acrilonitrilo – butadieno – estireno.

Los bloques de acrilonitrilo proporcionan rigidez, resistencia a ataques químicos y estabilidad a altas temperaturas; los bloques de butadieno (elastómero) proporcionan tenacidad en un amplio rango de temperaturas; el estireno aporta resistencia mecánica y rigidez. No es muy utilizado para el acondicionamiento de productos farmacéuticos.

Derivados de vinilo: Policloruro de vinilo (PVC) – Poliacetato de vinilo

Policloruro de vinilo



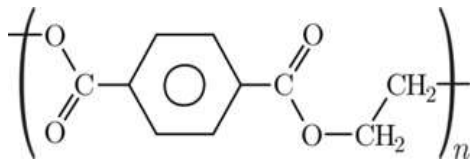
Polímero del cloruro de vinilo, adicionado de cantidades importantes de plastificantes, estabilizadores, lubricantes y otros. Según F.A. el producto debe contener no menos del 55% del polímero.

Propiedades generales: Transparente u opaco – Rígido o flexible – Cristalino – Resistente a bajas y altas temperaturas – Esterilizable por óxido de etileno o radiaciones gamma – Muy baja permeabilidad al oxígeno y vapor de agua – Liviano – Resistencia a choques e impacto – Estable – Seguro (no se quema ni arde por sí solo) – Totalmente reciclable

Desventajas: Migración de los plastificantes – Importantes fenómenos de adsorción (por ej, conservadores antimicrobianos) – No resiste el contacto de ésteres, cetonas, hidrocarburos aromáticos ni clorados – Degradación por luz y calor (agregado de estabilizantes, como sales de plomo, estaño, bario, zinc)

Usos del PVC: Frascos – Botellas – Bolsas – Blisters – Sachets para sangre y soluciones parenterales – Films – Potes – Materiales biomédicos.

Poliésteres: Politereftalato de etileno (P.E.T.)



Derivado del petróleo, poliéster aromático.

Propiedades: Transparencia y brillo – Excelentes propiedades mecánicas – Barrera a gases, vapores y radiaciones U.V. – Biorientable, cristalizable – Esterilizable por radiaciones gamma u óxido de etileno – Liviano – Rígido – Procesable por cualquier método – Resistencia química a grasas y aceites, soluciones diluidas de ácidos y álcalis, sales, jabones, hidrocarburos alifáticos y alcoholes – Reciclable.

Desventajas: No resisten temperaturas mayores a 70°C (hay una variedad opaca que sí es resistente) – Costo

Aplicaciones: Envases y tapas, láminas y películas

También se emplea un copolímero PET/polietileno naftalato en la fabricación de botellas y frascos.

Policarbonatos

Polímeros obtenidos por la condensación de polifenoles.

Propiedades: Gran transparencia – Resistencia térmica y mecánica muy elevadas – Dureza similar a los metales – Esterilizables por calor
Aplicaciones: En general, todo producto farmacéutico y/o cosmético que requieran envases muy transparentes y de alto grado de rigidez.

Derivados celulósicos

Celofán (Celulosa regenerada)

Propiedades: Muy poco permeable a los gases, vapores de esencias y líquidos solubles en agua. Absorbe agua con facilidad y en estas condiciones su permeabilidad aumenta. Las películas pueden colorearse e imprimirse, y pueden soldarse entre sí bajo presión a 130°C.

Aplicaciones: Embalaje (directo o recubrimiento externo)

Nitrocelulosa

Aplicaciones: Barnices para papeles y cartones

Acetato de Celulosa

Permeable al vapor de agua y oxígeno.

Aplicaciones: Como láminas u hojas que pueden ser termoformadas.

POLÍMEROS TERMOENDURECIDOS (TERMORRÍGIDOS, TERMOFRAGUADOS)

Resinas duras, no flexibles, insolubles.

Fenoplastos (ej: Baquelita®)

Aminoplastos (ej: úrea-formol, melanina-formol)

No tóxicos.

Aplicaciones: Tapas y válvulas. Revestimientos internos, barnices y colas.

Poliésteres

Buena resistencia química y mecánica. Revestimientos protectores.

Poliuretanos

Barnices, revestimientos y colas.

Ventajas de los materiales plásticos

Adaptabilidad – Hermeticidad – Insolubilidad en agua – Organolépticamente neutros – Posibilidad de esterilización – Irrompibles – Flexibles o rígidos – Transparentes, traslúcidos u opacos – Livianos – Económicos (en general) – Facilidad de manipulación en almacenamiento y transporte – Resistencia a la temperatura.

Desventajas de los materiales plásticos

Permeabilidad a gases, vapores y compuestos volátiles (aumenta con la temperatura) – Cesión de componentes – Adsorción y/o absorción de

sustancias del contenido – Gran número de incompatibilidades – La mayoría no resiste las temperaturas de esterilización por calor húmedo – Poca transparencia (en general) – Problemas de oxidación

Requisitos que deben cumplir los envases plásticos

Plasticidad frente a roturas, choques y perforaciones.

Estabilidad frente a la acción de agentes externos.

Poseer transparencia suficiente.

Resistencia al frío y al calor.

Impermeables e inertes químicamente.

Facilidad y comodidad de uso.

Métodos de elaboración de envases plásticos

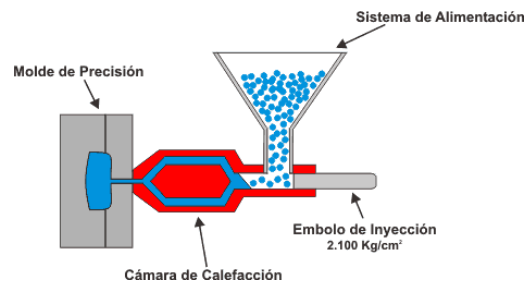
Procesos primarios: El plástico es **fundido** y moldeado a través de un proceso térmico. Ej: extrusión, inyección, soplado, calandrado, compresión, rotomoldeado.

Procesos secundarios: Se emplean medios mecánicos o neumáticos, **sin que el polímero deba fundirse**. Ej: termoformado, doblado, corte, torneado.

Procesamiento por inyección

La resina plástica se funde junto con los aditivos y otras sustancias para luego forzar la masa bajo presión (con ayuda de un émbolo o pistón) dentro de un molde. El molde se refrigera, el material se solidifica y se extrae el artículo final. Método discontinuo, más costoso, pero de rápido ritmo de producción.

Ejemplos: frascos, tapas, cajas, potes.



Procesamiento por extrusión

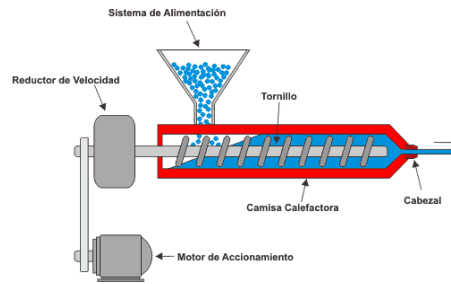
El polímero sólido (gránulos) se transporta a través de una cámara de calentamiento, por medio de un tornillo helicoidal, hasta la boca de descarga en corriente continua. El polímero emerge de la matriz en estado blando. La abertura de la boca de la matriz tiene la forma del producto que se desea obtener. Luego se corta en la medida adecuada. Proceso continuo.

Para la obtención de chapas o films, el material se hace pasar a través de una matriz plana y enfriado luego en cilindros de movimiento concéntrico.

Para la obtención de fibras, se puede partir de una chapa que se corta y se estira posteriormente, o bien se funde en la extrusora y se fuerza a través de orificios muy pequeños.

Cuando se procesa más de un polímero en forma conjunta por este método, se habla de coextrusión.

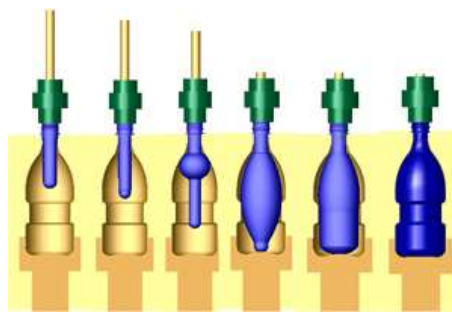
Ejemplos: filmes, chapas o láminas, tubos, mangueras, fundas, sachets.



Procesamiento por soplado (también llamado extrusión/soplado)

Un tubo de material extruido se coloca dentro de un molde. Se insufla aire o vapor y el material se expande, tomando la forma de la cavidad. Se enfría, se abre el molde y se extrae el artículo.

Ejemplos: objetos huecos (frascos, botellas, viales, ampollas, sachets)

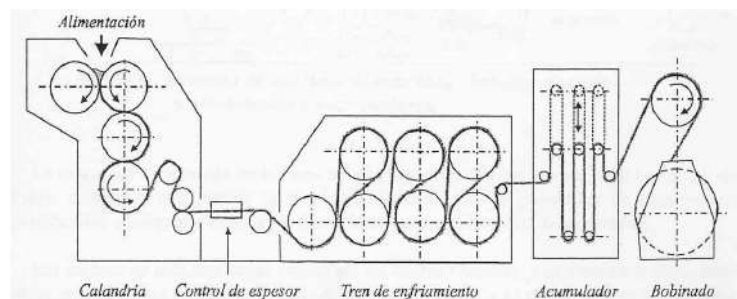


Procesamiento por moldeo rotacional

Un molde se hace girar en dos planos simultáneos y en su interior se encuentra el plástico fundido. La fuerza centrífuga proyecta al polímero hacia las paredes del molde. Luego se enfría y se retira.

Procesamiento por calandrado

El polímero como masa blanda se hace pasar entre una serie de cilindros calentados. El último par de cilindros se ajusta para dar el espesor definitivo. A continuación un sistema de rodillos de enfriamiento da a las chapas o películas su estructura permanente.



Procesamiento por termoformado

Consiste básicamente en calentar y ablandar una hoja de material termoplástico y someterla a adoptar la configuración del molde correspondiente.

1- Las láminas se obtienen generalmente por extrusión y pueden suministrarse como hojas (chapas) o rollos. En principio, todos los termoplásticos pueden procesarse por este método; los más empleados habitualmente son derivados acrílicos, acetobutirato de celulosa, PEAD, PP, PS (cristal y de alto impacto), PVC, policarbonatos.

2- El calentamiento de la lámina debe provocar su ablandamiento (de forma que el material sea maleable) pero no su fusión. Puede lograrse por:

Contacto con un sólido, líquido o gas caliente

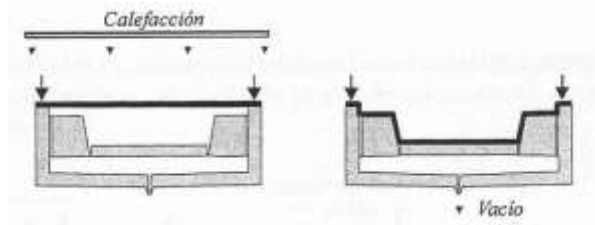
Radiación infrarroja

Microondas o radiofrecuencia.

El ablandamiento con aire caliente (hornos de convección) es uno de los métodos más utilizados. El método por infrarrojo presenta la ventaja de ser mucho más rápido, pero requiere instalaciones específicas y es más costoso.

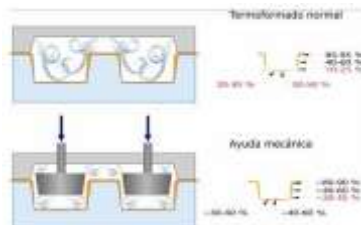
3- Una vez ablandada la lámina, continúa la etapa de formado, cuya técnica dependerá del tamaño del producto a obtener, volumen a producir, velocidad de los ciclos, características intrínsecas del plástico y características del molde.

a) Vacío



b) Presión

c) Mecánico



d) Combinados

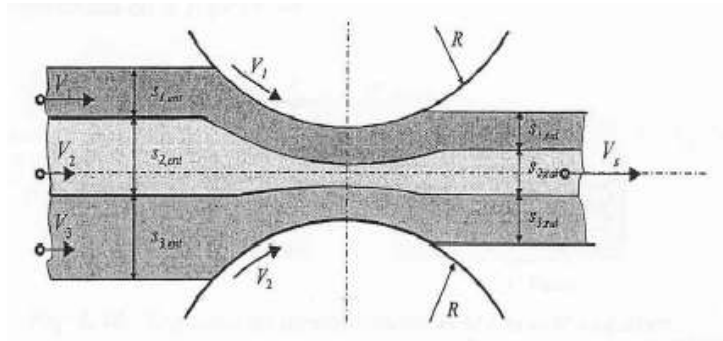
4- Una vez obtenida la hoja termoformada, se debe proceder a su enfriamiento, lo cual puede lograrse por la misma temperatura del molde, por ventiladores eléctricos, por uso de moldes metálicos con ductos de enfriamiento por recirculación de agua o por spray de agua desionizada o dióxido de carbono líquido (este último el más costoso)

5- Por último, se corta la pieza definitiva obtenida.

Procesamiento por laminado

Se parte de láminas o chapas preformadas, las cuales se unen al pasar entre los rodillos de presión (nip rolls).

Se puede laminar con adhesivos (secos, en emulsión o en disolución) o bien en forma térmica.



Ensayos sobre los envases plásticos

- *Aspecto, caracteres organolépticos, identificación*
- *pH*
- *Residuo seco*
- *Permeabilidad*
- *Al vapor de agua*
- *A los gases*
- *A las radiaciones*
- *A microorganismos*
- *A conservadores antimicrobianos*
- *Adsorción y/o absorción de sustancias del contenido*
- *Ensayos químicos*
- *Toxicidad aguda*
- *Apirogenia (si están destinados a formas parenterales)*
- *Presencia de aditivos (identificación y cuantificación)*
- *Cesión de aditivos*
- *Pruebas biológicas "in vivo" e "in vitro"*

Aplicaciones de los plásticos en envases farmacéuticos y cosméticos

Acondicionamiento primario

- *Envases*

Formas farmacéuticas líquidas

Orales: Minifrascos, frascos, botellas, goteros

Inyectables: Jeringas prellenadas, ampollas, bolsas, frascos, viales, sachets.

Tópicas: Frascos, atomizadores, inhaladores, goteros.

Formas farmacéuticas semisólidas: Potes, tarros, sachets de complejos laminares, pomos, envases rígidos para supositorios y óvulos

Formas farmacéuticas sólidas: Tubos rígidos, frascos, sobres, blisters

- *Cierres*
Tapas, tapones, sellos seguridad, válvulas
- *Etiquetas*

Acondicionamiento secundario

Bandejas, cajas, láminas termoformadas, films.

ELASTOMEROS

Materiales naturales o sintéticos de gran elasticidad.

Clasificación

Según estructura química

- **Saturados**
Butilo – Clorobutilo – Bromobutilo – Etilenpropileno – Siliconas – Uretano - Fluoroelastómeros
- **Insaturados**
Caucho natural – Estireno/butadieno – Poliisopreno – Nitrilo – Neopreno - Polibutadieno

Según su origen

- **Naturales (caucho)**
- **Sintéticos**
*Derivados del caucho
Siliconas*

Composición

Los elastómeros base deben someterse a un proceso llamado vulcanización, que aumenta su elasticidad y disminuye su plasticidad.

La vulcanización se realiza a presiones y temperaturas elevadas en presencia de un agente vulcanizante (azufre es el más utilizado); esto provoca la formación de enlaces transversales entre las cadenas poliméricas, que disminuyen así su movilidad unas con respecto a otras. También la vulcanización puede conducirse bajo la acción de radiaciones gamma, método que es ventajoso ya que no requiere otros aditivos, pero mucho más costoso.

En el método de vulcanización tradicional, además del agente vulcanizante, se requiere el empleo de algunos aditivos:

Aceleradores: *disminuyen el tiempo de vulcanización. Pueden ser sustancias minerales (litargirio) u orgánicas (aminas, triazoles)*

Activadores: *optimizan la acción de los aceleradores.*

Antioxidantes: *impiden la acción del oxígeno sobre los dobles enlaces (oxidación), que provoca pérdida de elasticidad y flexibilidad. Se emplean distintos tipos de fenoles y aminas.*

Sustancias de carga: *polvos inertes muy finos que modifican las propiedades mecánicas y/o disminuyen los costos de producción. Se utilizan habitualmente negro de humo, tiza, caolín, carbonato de magnesio, sulfato de bario.*

Plastificantes: *facilitan la incorporación de las sustancias de carga. Los más usados pertenecen al grupo de ácidos grasos.*

Colorantes: *se utilizan preferentemente los de origen inorgánico.*

Caucho natural

Propiedades generales: Muy buena resistencia a la ruptura – Muy buena resistencia al alargamiento – Alta resistencia a la propagación de corte – Alta elasticidad – Baja resistencia al calor, ácidos y bases, aceites – Baja permeabilidad al vapor de agua y gases atmosféricos – Fácil despolimerización.

Cauchos sintéticos

Propiedades generales: Composición más uniforme – Mayor resistencia al envejecimiento y oxidación – Mayor impermeabilidad a gases y vapores – Mayor resistencia a los disolventes – Propiedades mecánicas buenas

"Cauchos" de silicona

Son polímeros de dimetilpolisiloxano.

Propiedades generales: Estables al calor y al frío – Resistentes al ozono – Permeabilidad al vapor de agua y gases – Resistencia a los solventes limitada – Gran inercia química

Usos de los elastómeros

- Material de acondicionamiento: Tapones para la obturación de envases farmacéuticos (viales, frascos, jeringas, carpules)
- Materiales biomédicos: Tubos, sondas, catéteres, tetinas, guantes.

Requisitos que deben cumplir los tapones elastoméricos

- Hermeticidad
- Esterilización
- Perforación por agujas sin fragmentación ("coring")
- Autoobturación
- Inercia con respecto al contenido
- Impermeabilidad a líquidos y gases
- No ceder sustancias de su composición ("leaching")
- Estabilidad química y física en el tiempo

Principales inconvenientes de los cierres elastoméricos

- Cesión de lubricantes y sustancias aditivas (uso de tapones revestidos con teflón)
- Cesión de partículas por fragmentación
- Adsorción de conservadores antimicrobianos

Ensayos sobre tapones elastoméricos

- Desprendimiento de partículas
- Capacidad de fragmentación
- Adsorción
- Absorción
- Permeabilidad al vapor de agua
- Solubilidad (Hinchamiento)
- Cesión de componentes
- Reactividad química superficial
- Fricción
- Cierre y ajuste
- Turbidez
- Pruebas biológicas (hemólisis y aglutinación sobre hematíes, pirogenicidad, agresividad sobre cultivos bacterianos)



METALES

Propiedades generales

Fácilmente deformables y plegables

Gran resistencia a la fractura y la fatiga

Impermeabilidad a gases, líquidos y vapores (buenas propiedades barrera)

Aluminio

Propiedades

Fácilmente deformable – Liviano – Resistente a la fractura – Totalmente impermeable a agua, aceites, solventes orgánicos y todo tipo de gases y vapores – Opaco a la luz y radiaciones U.V. – Poder refractante – Seguro (no arde) – Higiénico – Esterilizable – Totalmente reciclable (no se altera por reciclado; recuperación infinita) – No confiere olor ni sabor al contenido – Se alea fácilmente con otros metales.

Desventajas

Según su calidad, puede presentar microporos (disminución de su propiedad barrera)

Forma óxidos en presencia de oxígeno, lo cual no lo hace apropiado para el envasado de productos ácidos o alcalinos, a excepción que se le revista con resinas vinílicas, epoxi o fenólicas.

Aplicaciones en el acondicionamiento

Envases: Aerosoles a presión – Tubos rígidos para formas sólidas – Pomos colapsables para formas semisólidas – Cápsulas para el cierre de viales y frascos – Sobres para ampollas – Láminas para envases blister y de tiras – Laminados complejos para sobres

Otros metales

Plomo (en desuso por la toxicidad de las sales que forma)

Estaño (costo elevado)

Hojalata

PAPEL Y CARTON

Se obtienen a partir de celulosa, o por reciclado de distintos papeles.

Se diferencian por su gramaje:

Papel: 6 a 250 g/m²

Cartulina: 250 a 500 g/m²

Cartón: 500 a 1000 g/m²

Papel

Empleado fundamentalmente en la confección de complejos laminares, prospectos y etiquetas, y también en el acondicionamiento de productos biomédicos para su esterilización.

Como único envase en contacto directo con la formulación, sólo se emplea en la elaboración de papeles y en la formulación magistral de supositorios, óvulos y lápices medicinales.

Propiedades que debe reunir el papel como material de acondicionamiento

- *Resistencia a la rotura por tracción, al alargamiento, al reventado, al plegado, la fricción y al agua*
- *Propiedades ópticas (opacidad, brillo, blancura)*
- *Aptitud para la impresión*
- *Impermeabilidad a grasas*
- *Resistencia a la luz*
- *Barrera frente a líquidos y gases*
- *pH entre 7 y 8,5*

Tipos de papel

Papel Kraft: *Muy resistente. Se emplea en bolsas, sacos multicapas y papeles para esterilización. Puede laminarse con aluminio y plásticos.*

Papel pergamino vegetal: *Resistencia a la humedad, grasas y aceites.*

Papel Glassine: *Muy densos, alto grado de resistencia. Puede encerarse, laquearse y laminarse con otros materiales. Se usa para envolturas, sobres, materiales barrera, sellos de garantía.*

Papel encerado: *Buena protección a líquidos y vapores. Puede laminarse.*

Cartulina

Se utiliza en la fabricación de la mayoría de los estuches de los productos farmacéuticos, como así también en la elaboración de elementos de sujeción interna que poseen algunos estuches.

Proporciona protección física (especialmente a envases de vidrio y de metal maleable) y a la luz (es opaca).

Como inconveniente se puede mencionar su baja resistencia a la humedad, lo cual se soluciona parcialmente con un proceso de satinado.

Cartón

El cartón se fabrica a partir de diferentes tipos de pasta o de combinaciones de éstas.

Los cartones más comunes utilizan los siguientes tipos de pasta:

Pasta química: las fibras se extraen de la madera añadiendo productos químicos a las astillas que disuelven la lignina, que es el cemento que une las fibras una con otra.

Pasta mecánica: las fibras se extraen de la madera mediante un proceso mecánico a base de discos metálicos o cilindros de roca especial que desfibran y mueven las astillas hasta conseguir fibras individuales.

Pasta de fibras recicladas: este tipo de pasta se produce mediante el reciclaje de material basado en recortes variados previamente seleccionados. Las fuentes de fibras recicladas son el rechazo generado por las propias fábricas de papel y cartón y la recogida selectiva, por diferentes canales, de productos fabricados con papel y cartón.

Existen 4 tipos básicos de cartón:

Cartón sólido blanqueado: Este tipo de cartón se fabrica exclusivamente con pasta química blanqueada. Se utiliza en productos cosméticos, farmacéuticos, artes gráficas, tabaco y en packaging de lujo.

Cartón sólido no blanqueado: Este tipo de cartón se fabrica exclusivamente con pasta química no blanqueada. Es muy resistente y puede tratarse para que sea resistente al agua.

Cartón Folding: Este tipo de cartón se fabrica a base de varias capas de pasta mecánica situadas entre dos capas de pasta química estucadas. Se utiliza en productos como bebidas, farmacéuticos, congelados, refrigerados, dulces y muchos otros mercados. Es uno de los más utilizados en farmacia. Existen dos variedades: blanco y madera.

Cartón de fibras recicladas: Este tipo de cartón se fabrica usando básicamente fibras recuperadas. Contiene muchas capas, cada una de las cuales utiliza distintos tipos de materia prima, aunque en la cara se utiliza papel recuperado blanco.

Su uso principal es en acondicionamiento secundario, en la confección de cajas (plegables o no) y elementos de sujeción interna.

Como ventajas de este material se enumeran su bajo costo, facilidad de almacenamiento, buena resistencia a la luz, buenas propiedades de impresión (convencional y braille), facilidad de apertura y cierre del envase. Entre sus inconvenientes se citan menor resistencia mecánica que otros materiales (plásticos, por ejemplo), resistencia limitada al peso contenido según su calidad y su baja resistencia a la humedad.

COMPLEJOS

Complejos laminares

Están constituidos por diferentes materiales laminados entre sí. Las asociaciones pueden ser variadas:

Distintos polímeros plásticos (por ej, poliéster-polietileno)

- Polímero + Aluminio (por ej, Aluminio-polietileno, cloruro polivinilo-aluminio-cloruro polivinilo)
- Polímero + aluminio + papel
- Aluminio + lacas

- **Aluminio + papel**

La composición depende fundamentalmente de las características del producto a envasar.

La unión entre los componentes se logra por interacciones químicas que se establecen en el momento de la laminación o bien por el uso de adhesivos termosellables.

Son muy utilizados en el acondicionamiento primario de formas farmacéuticas sólidas (comprimidos, grageas, cápsulas, polvos), semisólidas (supositorios, óvulos, cremas) y también en acondicionamiento secundario (por ej, envases de seguridad para ampollas)

La ventaja fundamental de estos complejos es la mejor protección que se logra del producto, ya que cada uno de los materiales integrantes aporta sus cualidades favorables, compensando las deficiencias que presentan cuando se usan en forma aislada.

La utilización de aluminio proporciona una excelente propiedad barrera, pero su presencia siempre aumenta los costos.

Complejos alveolares (Blisters)

Están constituidos por un folio plástico o de aluminio que se somete a un proceso de termoformado para obtener celdas de forma y tamaño variables según el contenido a envasar (burbujas o alvéolos). Esta lámina se dosifica con el producto y se cierra con otra lámina (papel, papel + polímero, aluminio, complejo laminar), que se sella por calor y presión o por adhesivos termosellables.

La selección de los materiales dependerá de la protección que deba brindarse al contenido

Los materiales más utilizados para la obtención de la película alveolar son:

- a) sin necesidad de protección especial: PVC
- b) protección intermedia al vapor de agua y oxígeno: PVC/PVdc/PE, poliolefinas cíclicas laminadas o coextrudadas con PE ó PP
- c) protección elevada al vapor de agua y oxígeno: PVC/PCTFE (Policlorotrifluoroetileno, ACLAR®), aluminio, laminados simétricos PVC/PCTFE/PVC

De necesitarse adicionalmente protección a la luz se utiliza PVC con filtro U.V., pigmentos o PVC opaco.

El formado de los alvéolos puede realizarse también por ultrasonidos, proceso que presenta como ventaja la no generación de radiaciones ni contaminantes ambientales; su costo es más elevado y su uso todavía no se encuentra generalizado.

Para las láminas de respaldo el mejor material es el Aluminio por sus propiedades barrera (siempre que no presente microporos). La industria recomienda el uso de folios de aluminio de 20 micras de espesor.

El adhesivo termosellable debe ser adecuado a la composición del folio termoformable.

El blister no sólo es una solución para el acondicionamiento de sólidos; en la actualidad se han desarrollado blisters de características especiales para lentes de contacto, materiales biomédicos.

Se han desarrollado diferentes sistemas a fin de evitar su apertura por los niños:

- Sistema **"Push through"**: se emplea aluminio de temple blando laminado con papel, que presenta mayor grado de elongación, haciendo más difícil su rotura. Se combina con un sellado fuerte.
- Sistema **"Peel-push"**: se debe primero cortar la dosis por el precorte (o troquelado), se separa la capa de polímero de respaldo y se presiona para la apertura de la cavidad.
- Sistema **"Peel"**: se corta la dosis por el precorte y se pela el material de respaldo.

Todos estos sistemas requieren mayores temperaturas de sellado que los sistemas convencionales.

Los blister de formas farmacéuticas orales sólidas destinados al uso y distribución hospitalaria deberán estar troquelados de forma tal de permitir la división en cada unidad de dosis, conservando la identificación inequívoca, trazabilidad y período de vida útil del producto. En cada unidad de dosis (alvéolo) deberá constar la siguiente información:

- DCI (denominación común internacional del principio activo) o DCA (denominación común argentina)
- dosis del principio activo
- número de lote
- fecha de vencimiento
- nombre del laboratorio elaborador



REVESTIMIENTOS

Están destinados a completar las propiedades de un material rígido que se utiliza como acondicionamiento.

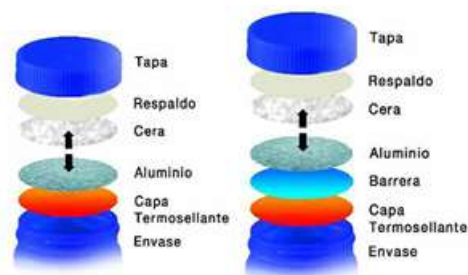
Se los emplea tanto en forma interna como externa sobre acondicionamientos primarios o secundarios.

Los materiales que se utilizan generalmente son:

- **Silicatos vitrificables** (revestimiento externo de envases metálicos)
- **Materiales poliméricos naturales o sintéticos** (revestimiento interno de tubos de aluminio, revestimiento externo de tapones elastoméricos)
- **Siliconas** (revestimiento interno de frascos para inyectables, revestimiento de papeles y cartones)
- **Parafina** (revestimiento externo de papeles, cartones, tapones de corcho)

JUNTAS DE CIERRE ("LINERS")

Son láminas complejas que se introducen en la tapa, se adhieren a la boca del envase y actúan como sello secundario. Evitan derrames de producto, proporcionan protección adicional contra agentes externos y evitan adulteraciones. Están confeccionadas por polímeros de una capa o complejos multicapa (papel, polímero, aluminio, cartón encerado o laminado, espuma de poliestireno, etc) y se suministran en tamaño y espesor de



acuerdo a los requerimientos de la tapa.

Su ajuste se puede realizar por inducción o por contacto.

Sellado por inducción: La tapa se equipa con la junta de cierre seleccionada. El envase se llena y se tapa a través de la línea de producción existente. El envase tapado se hace pasar por debajo de un cabezal de inducción, que genera un campo electromagnético; éste induce una corriente eléctrica que desarrolla calor y derrite la película termosellable de la junta. Al salir del campo de inducción, la junta se enfría y la película sellable se adhiere a la boca del envase, dejándolo herméticamente cerrado. La junta de cierre siempre contiene aluminio en su composición (conductor eléctrico) Puede ser de una pieza o dos piezas.

Sellado por contacto: Se utilizan juntas constituidas principalmente por espuma de poliestireno con una capa adhesiva que se activa por presión.

IMPRESIÓN DE LOS ENVASES PRIMARIOS Y SECUNDARIOS

Existen distintos métodos para la impresión (o rotulado):

- Impresión tipográfica
- Huecograbado
- Flexografía
- Impresión digital
- Offset (litografía offset)

El huecograbado (o rotograbado) es una técnica de impresión en donde las imágenes son transferidas al sustrato a partir de una plancha de impresión cuyas depresiones contienen tintas.

La flexografía es un sistema de impresión en relieve, en donde la zona imagen (a imprimir) está realzada. La plancha de impresión (cliché) es de un material muy flexible y puede adaptarse a sustratos muy variados. Es uno de los métodos más usados para envases, películas o films de plástico, bolsas de papel y de plástico, etiquetas autoadhesivas, etc. La diferencia con la impresión tipográfica es la flexibilidad de la plancha de impresión.

En la impresión Offset, se utilizan tintas con base de aceite y agua. Los elementos impresores aceptan la tinta grasa y rechazan el agua, mientras que los blancos rechazan la tinta y aceptan el agua. La imagen a imprimir, una vez colocada en la placa, recibe la tinta y el resto absorbe el agua; la

imagen entintada es transferida a otro rodillo, que la transfiere finalmente al sustrato.

DESCRIPCIÓN DE ENVASES DE USO FARMACÉUTICO Y COSMÉTICO

ENVASES Y CIERRES PARA FORMAS INYECTABLES

Ampollas de vidrio

Son recipientes de pequeño volumen (1 a 20 ml) elaboradas con vidrio tipo I. Se fabrican a partir de tubos de vidrio por sucesivos procesos de calentamiento y estirado; luego se cortan, se calibran, se efectúa el recocido y finalmente la impresión o grabado.

Son envases monodosis.

Se pueden distinguir las siguientes partes: fondo, cuerpo, hombro, estrangulamiento, bulbo, rama (o caña) y embudo. La forma más empleada se muestra en el siguiente gráfico:



El cerrado se efectúa por fusión a nivel medio de la caña, luego del llenado. La rotulación se puede realizar a través de rótulos autoadhesivos (se colocan en línea de producción luego de la inspección visual) o grabado con tintas vitrificables ("a fuego") durante la fabricación de la ampolla vacía. La extracción del contenido se realiza con aguja luego de la ruptura del envase a nivel del estrangulamiento. La apertura de la ampolla se puede realizar:

Ampollas de apertura convencional: Se utiliza una lima para desgastar el vidrio a nivel del estrangulamiento y se ejerce presión sobre el bulbo.

Ampollas de fácil apertura:

- **Ampollas con sistema OPC ("one point cut"):** Durante el proceso de elaboración de las ampollas se provoca una incisión o ralladura en un punto del estrangulamiento que se marca con pintura por encima de la zona de fragilidad real. La ralladura se efectúa durante la cocción del vidrio, utilizando para ello rayos láser -que apenas dejan huella de su acción-, emitidos a través de un soporte de tungsteno
- **Ampollas con banda:** Durante la fabricación se pinta una banda a nivel del estrangulamiento. Dado que la banda de pintura tiene un coeficiente de dilatación mayor que el del vidrio, cuando éste se

cuece en el horno, se dilata la pintura, lo que provoca el agrietamiento del vidrio.

- **Ampollas con sistema "Score ring":** Se induce una ralladura alrededor de todo el estrangulamiento, que da lugar a una pared de vidrio más delgada y frágil. se le agrega asimismo un aro indicativo de pintura, pero situado 1 mm por encima de la ralladura.

La técnica para abrir las ampollas OPC es la siguiente: tomar la ampolla para abrirla. Colocar la ampolla de modo que el punto de referencia quede de frente al operador. Hacer el movimiento de apertura hacia adelante, alejándose del cuerpo del operador.

En cualquiera de los sistemas de apertura se presenta el riesgo de la caída de partículas de vidrio al interior del envase en el momento de abrirlas; en las ampollas con banda, además, existe la posibilidad de caída de partículas de pintura (por ello, de los tres sistemas de apertura fácil es el menos utilizado)

Ampollas plásticas

Recipientes de pequeño volumen (1 a 20 ml), elaboradas con polímeros plásticos; los polímeros que más se utilizan son polietilenos (de alta y baja densidad en diferentes mezclas), polipropileno (en casos de ser necesaria una mayor resistencia al calor), complejos multicapa coextruidos. Son envases monodosis.



Para su obtención el moldeo del envase se realiza directamente del polímero extruido, en moldes de soplado enfriados por agua, efectuándose el llenado estéril inmediato del producto; luego se sella herméticamente el envase en un solo paso y bajo condiciones asépticas en la misma máquina. Este proceso se encuentra patentado bajo el nombre "Blow-Fill-Seal" (BFS). Se conduce en condiciones asépticas.

El rotulado se realiza a continuación, con etiquetas autoadhesivas o fajas retráctiles.

Para la apertura del envase, se gira la aleta que presenta en la parte superior, con lo cual se abre fácilmente.

La extracción del contenido se realiza por acople directo de la jeringa a la boca abierta del envase.

Las ventajas de estas ampollas frente a las de vidrio son:

- proceso unificado
- desaparece el riesgo de cortes durante la apertura
- se reduce la manipulación de agujas para la extracción del contenido

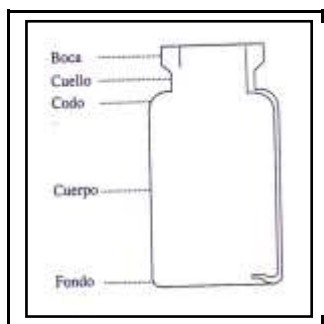


Viales

Recipientes de vidrio de capacidad variable (menor a 100 ml), que se obtienen por moldeo de vidrio tipo I, II ó III, pudiendo llevar revestimiento siliconado interior o no. El tipo de vidrio empleado condicionará el contenido a envasar.

Pueden ser monodosis o multidosis.

Se distinguen en ellos las siguientes partes: fondo, cuerpo, codo, cuello y boca.



Según la forma y tamaño de la boca, se distinguen dos tipos

- "antibiótico" o "penicilina" (diámetro de boca 20 mm)
- "insulina" (diámetro de boca 13 mm).

Cerrado luego del llenado con un tapón elastomérico y sellado con una cápsula de aluminio, que se ajusta mecánicamente de forma de obtener un cierre hermético. La cápsula de aluminio puede estar protegida por un disco de plástico superpuesto (sistema "Flip-off disc")

El rotulado se realiza con etiquetas autoadhesivas que se colocan luego de la inspección visual, o bien por impresión directa de los envases vacíos durante su fabricación.



Para la extracción del contenido, se retira el opérculo de la cápsula de aluminio (lengüeta circular que presenta en su parte central), dejando el elastómero a la vista. A su través se perfora con la aguja y se extrae el contenido con la jeringa. En el sistema "flip-off disc" al retirar el disco plástico se desprende el opérculo.

En los viales monodosis, al retirar el opérculo se inutiliza totalmente la cápsula de aluminio; el remanente (si no se utiliza la totalidad del contenido) no se conservaría en forma hermética, por lo que debe descartarse.



En el caso de radiofármacos se emplean generalmente viales de vidrio neutro, tipo penicilina de 10 a 15 ml de capacidad protegidos por un envase secundario de plomo. Los envases de vidrio son sometidos a tratamientos especiales para evitar la adsorción de radioactividad en las paredes.

Frascos de vidrio para infusión

Recipientes monodosis, de vidrio tipo I, II ó III, que se obtienen por moldeo, de volúmenes variables (mayores a 100 ml, generalmente 250 y 500 ml). Pueden llevar revestimiento interno siliconado.

Son graduados, y presentan un sistema plástico o metálico que permite colgarlos boca abajo para permitir la infusión.

El cerrado se realiza luego del llenado con un tapón elastomérico y posterior sellado con cápsula de aluminio o plástico/aluminio.

Para la extracción del contenido, se retira el opérculo de la cápsula de aluminio, dejando el elastómero a la vista. El tapón se perfora con el equipo de perfusión, se invierte boca abajo y se cuelga. Debe asegurarse el intercambio aéreo con el interior del frasco para que el líquido contenido pueda salir.

El rotulado se realiza por grabado en el mismo envase o con rótulos autoadhesivos.



Frascos plásticos para infusión

Recipientes semirrígidos de volúmenes variables, mayores a 100 ml (generalmente 250, 500 y 1000 ml).

Son monodosis.

Son graduados; llevan en la base una aleta perforada que permite colgarlos boca abajo para su infusión.

Se confeccionan y procesan según el sistema BFS. La boca del envase posee una membrana obturadora (en lugar del tapón elastomérico) y está protegida con un cierre plástico de seguridad. El rotulado se efectúa con etiquetas autoadhesivas o fajas retráctiles.

Para la extracción del contenido, se retira la tapa de seguridad y se perfora la membrana elastomérica con el equipo de infusión. Al ser semirrígido, se colapsa a medida que el contenido va saliendo por goteo (ventaja con respecto a los frascos de vidrio, ya que no necesita intercambio aéreo)



Sachets

Recipientes semirrígidos o flexibles, monodosis, de volúmenes variables (mayores a 100 ml, generalmente 250, 500, 1000, 2000 y 3000 ml)

Están constituidos por polímeros plásticos (monocapa o films multicapa); dependiendo de su composición serán más o menos rígidos o totalmente flexibles.

Los films multicapa están confeccionados generalmente a base de poliolefinas, sin PVC ni plastificantes. En este proceso varios polímeros son coextrusionados formando un film multicapa, en el que cada componente aporta sus propiedades específicas. El resultado es un film extremadamente resistente y de una transparencia extraordinaria, con otras propiedades físicas importantes para aplicaciones como el llenado aséptico, y la esterilización en autoclave o por radiaciones Gamma.

Son graduados; presentan una aleta perforada que permite colgarlos para la infusión.

Cerrado luego del llenado por termofusión de la parte superior del pico que presenta el sachet.

La rotulación se realiza por grabado sobre los envases vacíos; recordar la Disposición ANMAT 2819/04 y FA 7ª sobre la norma de colores para la rotulación de parenterales de gran volumen.

Extracción del contenido por:

- Apertura en forma aséptica del pico (con tijeras o bisturí) y se conecta el equipo de infusión. Hay sachets que presentan un sistema tipo "mariposa", en donde al girar las aletas se produce la apertura, sin necesidad de elementos cortantes (sin riesgo de accidentes cortantes).
- Conexión sin apertura física: El pico de conexión presenta una membrana elastomérica obturadora, que se perfora con el equipo de perfusión (menor riesgo de contaminación del contenido, sin riesgo de accidentes cortantes)

Los sachets totalmente flexibles presentan como ventaja la administración completa de su contenido sin ingreso de aire al recipiente y la mayor transparencia que permite observar con nitidez el contenido del envase.



Cartuchos (Carpules)

Recipientes de pequeño tamaño, cilíndricos, habitualmente de polipropileno, cuya base es un tapón elastomérico y su boca como un vial tipo insulina. La boca se encuentra cerrada con un tapón elastomérico y sellada con una cápsula de aluminio.

Se colocan en jeringas especiales, cuyo émbolo provoca el deslizamiento del tapón hacia arriba, descargando el contenido a través de una aguja de dos puntas que perfora el cierre elastomérico superior.

El rotulado se realiza por grabado en el mismo cartucho.

Se emplean para la dosificación de anestésicos odontológicos e insulina.



Jeringas prellenadas o precargadas

Son jeringas de vidrio o plástico para la dosificación de pequeños volúmenes, que ya contienen la dosis del medicamento a utilizar.

Son monodosis.

Si el medicamento puede utilizarse sin dilución previa (por ejemplo, heparinas de bajo peso molecular) presentan ya acoplada la aguja correspondiente, protegida por un capuchón elastomérico o plástico.

Si el medicamento no puede usarse sin dilución previa (por ejemplo, cloruro de potasio, nitroglicerina) la jeringa presenta un pico tipo trócar, de forma que ninguna aguja pueda acoplarse a ella.

Se acondicionan en recipientes secundarios tipo blister, el o los cuales van luego contenidos en cajas adecuadas.

La rotulación se realiza por grabado en el cuerpo de la jeringa y en la lámina de respaldo del blister.

Ventajas: manipulación prácticamente nula para la administración

Desventaja: mayor costo por tecnología más compleja.



Bolsas

Recipientes flexibles de volúmenes variables (100, 250, 500, 1000, 2000, 3000 ml) de distintos materiales plásticos (PVC, etilenvinilacetato, complejos multicapas).

Se emplean fundamentalmente para la composición en farmacias hospitalarias de mezclas intravenosas, mezclas para nutrición parenteral, diluciones de antibióticos y de citostáticos.

Se presentan esterilizadas, y su llenado y manipulación se realiza en áreas asépticas.

La rotulación se efectúa con etiquetas autoadhesivas, donde deberá constar la información general correspondiente a medicamentos magistrales y cualquier otra debido a la naturaleza de estos preparados.



ENVASES Y CIERRES PARA FORMAS FARMACEUTICAS LIQUIDAS ORALES

Jarabes y elixires, suspensiones y emulsiones orales

Frascos de vidrio o plástico, incoloros o ámbar, transparentes u opacos, de volúmenes variables (generalmente desde 30 a 200 ml).

Son multidosis; suelen estar acompañados por dispositivos dosificadores (tapas medidoras, cucharas graduadas, jeringas, pipetas)

Los cierres son generalmente tapas a rosca derecha, plásticas o metálicas, provistos de anillo de seguridad. También pueden ser a prueba de niños.

La boca puede sellarse con un disco de aluminio o complejo aluminio/polímero.

Todo el conjunto puede sellarse finalmente con una banda plástica de seguridad.

El rotulado se realiza por grabado en el mismo envase o con etiquetas autoadhesivas.



Gotas orales

Envases de vidrio o plástico, incoloros o ámbar, transparentes u opacos, de volumen entre 15 y 30 ml.

Son multidosis.

Los goteros pueden ser de distintos tipos:

- *Modelo clásico de vidrio, que se retira abriendo el envase (prácticamente en desuso por ser poco higiénicos y facilitar la entrada de contaminación)*

- Modelos insertos de plástico, que no se retiran para administrar las gotas. El gotero se protege con una tapa tipo capuchón de material plástico, con anillo de seguridad.

El rotulado se realiza por grabado en el mismo envase o etiquetas autoadhesivas.



Ampollas bebibles

Envases de volumen pequeño (5 – 10 ml) de vidrio o plástico.

Son monodosis.

Se destinan al acondicionamiento de fármacos que por su inestabilidad no pueden ser formulados en forma líquida (se reconstituyen en el momento de usar). El envase contiene el vehículo y el fármaco se encuentra separado por algún dispositivo que se rompe en el momento para producir la mezcla.

Los cierres son generalmente tapas plásticas con anillo de seguridad.

También se recurre a esta forma de presentación para fármacos sensibles a la oxidación, que se preparan en forma líquida y se envasan en ampollas de una o dos puntas, bajo atmósfera inerte.

Otra forma de acondicionamiento es mediante el uso de ampollas plásticas, como las vistas para formas parenterales.

El rotulado se realiza por grabado o etiquetas autoadhesivas.

ENVASES Y CIERRES PARA FORMAS LIQUIDAS TOPICAS

Gotas oftálmicas (Colirios) (esterilizadas)

Envases multidosis (volumen menor a 5 ml)

- De vidrio tipo I incoloro o ámbar, con su correspondiente gotero de vidrio (en desuso)
- De polietileno de baja densidad (opacos) o polipropileno (transparentes) con gotero inserto. El cierre es un casquete plástico con anillo de seguridad.

Envases monodosis

Similares a las ampollas plásticas vistas en Formas Parenterales.

Se rotulan por grabado o con etiquetas autoadhesivas.



Soluciones oftálmicas de gran volumen (esterilizadas)

Frascos de vidrio tipo I o de plástico (polietileno/polipropileno) de 250 y 500 ml, provistos de gotero inserto o no.

Cierre: Tapas o casquetes plásticos con anillo de seguridad.

Rotulado por grabado o etiquetas autoadhesivas.

Gotas nasales (se recomienda esterilizadas)

- *Envases de vidrio, incoloro o ámbar, con gotero clásico de vidrio (en desuso)*
- *Envases plásticos de polietileno con gotero inserto y casquete de plástico con anillo de seguridad.*

Son multidosis; no se recomienda volúmenes mayores a 10 ml.

Rotulación por grabado o etiquetas autoadhesivas.

Gotas óticas

Similar a los envases para gotas nasales, sin necesidad de esterilización.

Lociones

Envases de vidrio o plástico, transparentes u opacos, incoloros o coloreados, de volumen variable.

El cierre presenta habitualmente un dispositivo que favorece su aplicación sobre la piel (goteros insertos, atomizadores, pulverizadores) con un capuchón plástico externo con anillo de seguridad.

También se presentan en ampollas monodosis de vidrio o plástico (similares a las vistas para formulaciones parenterales).

Menos frecuentemente se recurre al uso de sobres y sticks de complejos metaloplásticos laminares.

Rotulación por grabado o etiquetas autoadhesivas.



ENVASES Y CIERRES DE FORMAS FARMACÉUTICAS SEMISÓLIDAS

Pomadas, cremas y geles

Tubos

Las ventajas de los tubos son que se minimiza la introducción de contaminación que puede provenir de las manos, el contacto con el polvo y la exposición a la luz.

Tubos de metal (compresibles)

Están confeccionados con aluminio, con o sin revestimiento interno; también puede utilizarse aluminio laminado con plásticos y papel.

Son de capacidad variable: desde 3,5 g (pomadas oftálmicas) hasta 50 g.

Son multidosis.

En el caso de pomadas oftálmicas (formulaciones esterilizadas) los tubos siempre presentan recubrimiento interno y deben esterilizarse antes del llenado (por calor ú oxido de etileno).

El llenado se realiza en forma manual o automática por la base (que se encuentra abierta). El cerrado se efectúa por plegado y presión del extremo abierto.

La boca del tubo se encuentra cerrada por una lámina de aluminio y protegida por un casquete plástico a rosca derecha. En el caso de pomadas oftálmicas la boca se extiende formando un pico con orificio de salida muy pequeño, o bien se acopla a la boca un dosificador plástico.

La rotulación se efectúa por grabado, laqueado (lacas vitrificables) o etiquetas autoadhesivas.



Tubos de plástico (no compresibles)

De diseño similar a los anteriores, suelen estar confeccionados en polietileno, PVC, polipropileno; también pueden usarse materiales laminados. El tamaño suele ser mayor (hasta 100 g)

Son multidosis.

El llenado se realiza de la misma forma que los tubos metálicos, pero el cerrado se realiza por termofusión.

La boca del tubo no se encuentra cerrada.

El rotulado se efectúa habitualmente por grabado.

La ventaja de los tubos plásticos son su presentación más estética (conservan su forma, ya que no colapsan) y mayor resistencia. La desventaja es que permiten el ingreso de aire con cada extracción del contenido, lo cual favorece el contacto con contaminantes externos.



Cápsulas de gelatina blanda

Recipientes flexibles en forma de lágrima, formados por una capa gruesa de glicerogelatina.

Son unidosis.

Se emplean para la dosificación de pomadas oftálmicas (en cuyo caso deben ser estériles) y formulaciones cosméticas.



Potes

Potes de vidrio

Envases transparentes, opacos o esmerilados, incoloros o coloreados, de boca ancha.

Son muy empleados en el campo cosmético.

Las tapas son plásticas o metálicas, a rosca derecha o a presión. Pueden llevar revestimiento interno para asegurar un cierre hermético y a prueba de polvo, como así también para minimizar el contacto con la formulación.

El llenado puede realizarse en forma manual o automática, teniendo la precaución de dejar un espacio libre (no llenar al ras)

Rotulación por grabado o etiquetas autoadhesivas.

Principal inconveniente: mayor peso, riesgo de roturas.



Potes de plástico

Envases constituidos habitualmente por polietileno (opacos, blancos o coloreados) o policarbonatos (transparentes).

Las tapas son plásticas, a rosca derecha o a presión.

Gran variedad de formas y tamaños.

Rotulación por grabado o con etiquetas.

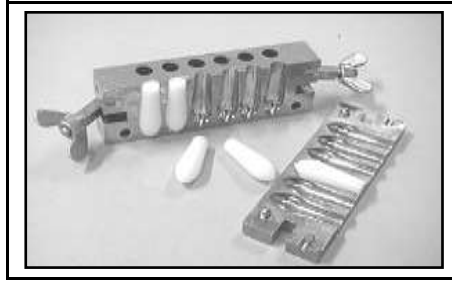


Acondicionamiento de supositorios y óvulos

Moldes metálicos recuperables

Consisten en dos bloques de sección rectangular, cada uno de los cuales lleva marcados un número de hemiceldas (6 ó 12), que se ajustan con dos tornillos formando las celdas completas. Se llenan las celdas con la masa y se deja solidificar. Se separan los dos bloques, se desmoldan las formas terminadas y se envuelven con papel (manteca, vegetal, de aluminio, etc).

Poco utilizados en la actualidad; sólo para formulaciones magistrales.



Moldes rígidos de polietileno o poliestireno

De dos piezas para la forma cilíndrica y de tres piezas para la forma torpedo.

La dosificación de la masa se realiza en forma manual o automática, luego de lo cual se cierran con una tapita plástica y se deja solidificar.

Doble función: moldes y envase primario.



Tiras plásticas en bobinas

Se fabrican en PVC ó complejos metaloplásticos. Al unirse entre sí conforman las celdas listas para el llenado con la masa fundida; esto se realiza en forma automática en máquinas adecuadas. El cierre se efectúa por termofusión.

El rotulado se realiza en forma previa, por grabado sobre cada una de las celdas.

Son flexibles y, al igual que el sistema anterior, son molde y envase primario.



Tiras de Aluminio/barniz termofraguable

Se disponen dos tiras de hemiceldas que luego se sueldan, dejando abierta la zona para el llenado.

Luego de llenar, se cierran por calor.

El rotulado se efectúa en forma previa, por grabado sobre cada una de las celdas.

La presencia del barniz termofraguable le da mayor rigidez que el sistema anterior.



ENVASES Y CIERRES PARA FORMULACIONES EN AEROSOL

Los envases para aerosoles tienen características especiales, dado que su contenido se encuentra bajo presión. Sus paredes deben ser uniformes, resistir la corrosión y ser mecánicamente muy resistentes.

En un recipiente para aerosoles podemos distinguir: cuerpo, válvula, tubo de inmersión y accionador.

Cuerpo

Puede fabricarse con metales (aluminio, acero estañado, hojalata), vidrio o plásticos.

El acero estañado es liviano y relativamente económico; requiere revestimiento interno si va a estar en contacto con agua, oleorresinas, resinas fenólicas, resinas vinílicas) que se aplica sobre la plancha metálica, antes de formar el cuerpo. Las lacas para cabello suelen acondicionarse con este material.

El aluminio es el material más utilizado. Se obtienen a partir de un tejo de aluminio por extrusión. No presentan costura lateral (mayor resistencia a la presión interna). Pueden llevar o no revestimiento interno.



El uso de vidrio se limita a productos envasados a bajas presiones y con bajos porcentajes de propelente. Pueden ser:

- No cubiertos (menor costo, mayor transparencia, pero mayor riesgo de explosión y rotura por impacto)
- Recubiertos: llevan una cubierta plástica, que puede estar unida químicamente al vidrio o simplemente adherida al envase, de forma que no estalle en caso de impacto. También son más resistentes a la presión interna.

La rotulación puede realizarse por grabado, tintas vitrificables (laqueado) o rótulos autoadhesivos.

Válvulas

Regulan el flujo del producto; brindan un medio para la descarga del producto cuando es necesario y evitan la pérdida de producto y/o propelentes en otros momentos.

Estas constituidas por diferentes partes, las cuales son de distintos materiales (plásticos, acero inoxidable, elastómeros)

Las válvulas para rocío se emplean para aerosoles de polvos insolubles a base de agua.

Las válvulas para espuma presentan un solo orificio de expansión y una única cámara, que sirve como pico de suministro. Se emplean para materiales viscosos (cremas, ungüentos)

En el caso de los aerosoles medicinales, la válvula además debe suministrar con exactitud una cantidad determinada de producto (válvula medidora); se presentan en dos modalidades: para uso invertido (no presentan tubo de inmersión) y para uso vertical (con tubo de inmersión)



Accionador

Medio rápido y cómodo para liberar el contenido. Permite que el producto sea expelido en la forma adecuada (niebla fina, rocío húmedo, espuma, chorro sólido).

Están constituidos por plásticos rígidos.

Para aerosoles medicinales, existen accionadores especiales según la zona de aplicación (boca, nariz, garganta, vagina, ojos)



Tubo de inmersión

Lleva el contenido desde el fondo del recipiente hasta la válvula e impide que el propelente escape sin expeler el contenido. Debe ser químicamente resistente al contenido como al propelente. Para su fabricación se emplea generalmente polietileno o polipropileno.

ENVASES Y CIERRES PARA FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS

Polvos para espolvoreo (uso externo)

Potes plásticos de distintos tamaños con cierre talquera (tapa plana con orificios) que se inserta a presión y una tapa externa ciega a rosca derecha. Idem pero con dispositivo de cierre provisto de un único orificio, que se lleva a posición vertical para la dosificación y se vuelca a posición horizontal para el cerrado.

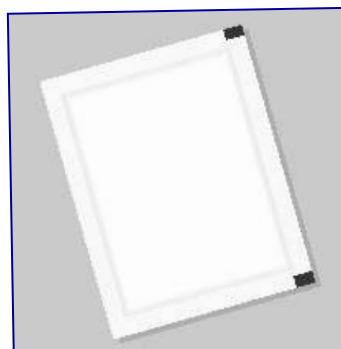


Acondicionamiento como aerosoles (mayor costo)

Polvos y granulados para uso interno

Se disponen en envases multidosis o monodosis.

- **Multidosis**
Tubos o frascos de plástico o vidrio, transparentes u opacos, incoloros, blancos o coloreados, con cierre plástico o metálicos con anillo de seguridad. Se incluye un absorbente y tapas o cucharas dosificadoras. La rotulación se realiza por grado en el envase o etiquetas autoadhesivas.
- **Monodosis**
Sobres y sticks de complejos laminares.
Los envases de bastoncillo (sticks) proporcionan fácil transporte y manipulación, como así también ahorro en el uso de materiales de envasado. El complejo laminar está constituido por PET, PE y aluminio, asegurando protección al vapor de agua, al oxígeno y a la luz. La rotulación se realiza por grabado en el complejo laminar.



Comprimidos, cápsulas, grageas

- *Tubos de plástico o aluminio, con cierre plástico que contiene una sustancia absorbente y sistema hélice para limitar la movilidad del contenido. En el caso de comprimidos efervescentes (extremadamente sensibles a la humedad) suelen estar envueltos además en forma individual con papel aluminio u otros impermeables al vapor de agua.*



- *Frascos de vidrio o plástico, con tapa a rosca derecha plástica o metálica y anillo de seguridad. En el interior se coloca un dispositivo plástico o bolsita que contiene el material absorbente de humedad y una torunda de algodón para limitar la movilidad.*



- *Blister*
Constituyen la forma de envasado más utilizada, por su practicidad para transporte y manipulación y sus ventajas en cuanto a la protección del producto.

Dispositivos absorbentes

Se emplean para la protección de productos sensibles a la humedad (ya sea el principio activo o la forma farmacéutica) que por su forma de uso y/o acondicionamiento puede estar expuestos al medio.

Se colocan dentro del envase primario.

Material de soporte: cápsula de plástico rígido perforada o bolsa de polímero (generalmente Tyvek®)

Material absorbente: arcillas activadas, sílica gel, carbón activado.

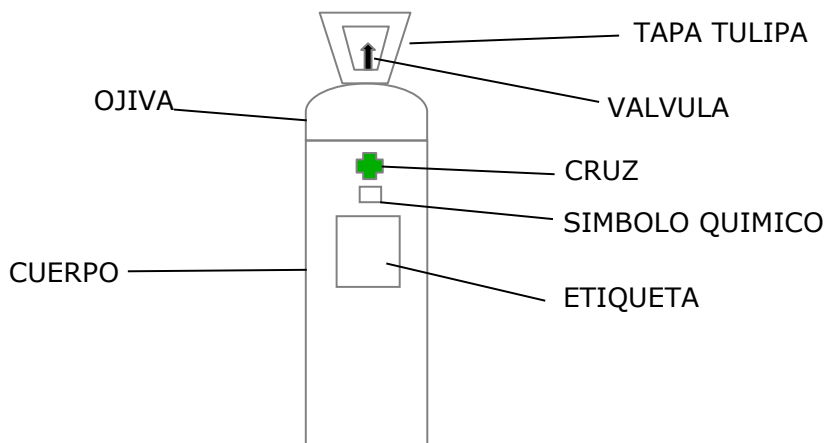


ENVASES PARA GASES MEDICINALES

Los envases y conductos utilizados para la fabricación, distribución, y comercialización de gases medicinales serán adecuados al fin al que se destinan y no afectarán la calidad y/o estabilidad del contenido, debiendo cumplir con las normas de seguridad que a cada tipo se aplique. Los componentes de estos envases deben garantizar su inviolabilidad hasta el momento de su utilización.

Cada recipiente irá rotulado y con un código de color apropiado (ver Rotulación de Gases Medicinales)

Para las formas gaseosas (gases comprimidos), se emplean cilindros de acero sin costura (Norma I.R.A.M. 2529/72) con tapa tulipa; para las formas líquidas (gases licuados), se emplean cilindros de tipo criogénico (termos), móviles o fijos.



ROTULACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y COSMÉTICOS

Se define como **Rótulo** a toda identificación impresa, litografiada, pintada, grabada a fuego, a presión o autoadhesiva aplicada directamente sobre recipientes, contenedores, envoltorios o cualquier protector del envase externo o interno, no pudiendo ser removida o alterada fácilmente durante el uso del producto y durante el transporte o almacenamiento del mismo.

El objetivo del etiquetado es conocer la identidad de los productos y proporcionar toda la información necesaria para el paciente y exigida por ley.

Debe tener un aspecto estético y profesional; debe ser prolijo, presentable, legible, nítido y sencillo.

Su tamaño debe ser adecuado al envase utilizado, permitiendo visualizar el contenido.

El código de barras de las etiquetas es una herramienta comercial y logística que permite identificar automáticamente los artículos de venta a través de la lectura óptica del escáner.

Clasificación de rótulos

a) Según su forma de aplicación

Etiquetas autoadhesivas

Etiquetas en relieve

Etiquetas para pegado mediante humedad

Etiquetas para encolar

Fajas retráctiles o etiquetas de mangas: son flexibles, se colocan en el envase y se adhieren por retracción (encogimiento) del material elástico con que están confeccionadas. Pueden ser de papel, plástico, foil o laminadas. También se emplean para sellos de seguridad.

Etiquetas termoencogibles

b) Según su uso

Etiquetas láser

Etiquetas fluorescentes

Etiquetas de códigos de barras

Etiquetas RFID (de radiofrecuencia)

c) Según el material

Etiquetas de papel: mate, couché, térmico, brillo, estucado (materiales de soporte: glassine, kraft, otros)

Etiquetas metalizadas y de aluminio

Etiquetas de materiales sintéticos: PVC para fajas retráctiles, polietileno, poliéster, polipropileno, vinilo, reflectante, PET, laminados, tela, fibras vegetales

d) Según su colocación en el envase

Etiqueta frontal: Cubre sólo una porción del envase, puede colocarse en cualquier superficie. En el frente, parte de atrás, en el hombro, cuello o tapa.

Etiqueta envolvente: cubre totalmente los laterales del envase y sus bordes se traslapan formando una especie de costura.

Los adhesivos a utilizar son diversos. La selección del adhesivo es particularmente importante en el caso de envases diseñados para ser reutilizados, ya que el adhesivo debe ser suficientemente fuerte para retener la etiqueta pero no debe ser difícil de retirar por lavado. Pueden ser de base acrílica o de caucho.

Características técnicas a considerar

- Material de la etiqueta y requerimientos de impresión
- Propiedades de brillo, color, flexibilidad y resistencia
- Costo
- Tipo de producto a etiquetar (dimensiones, color, material, tratamientos)
- Tipo de adhesivo (si lo lleva)
- Necesidades del usuario
- Lugar de colocación en el envase
- Distribución del texto, posición de gráficos y dibujos
- Tratamientos superficiales posteriores

Otras formas de rotular son:

- por grabado directo en el envase, que puede realizarse por diferentes técnicas, como serigrafía, tampografía, grabado en vidrio, transferencia en caliente y moldeado en el envase
- por laqueado directo en el envase, más empleado en envases metálicos.

Diseño

✓ **Rótulos para medicamentos magistrales y oficinales**

Serán de fondo blanco para uso interno y de fondo rojo para uso externo. Pueden confeccionarse íntegramente en computadora o bien encargar la impresión del modelo en imprentas, para luego completarlos en forma manuscrita.

En general, los colegios profesionales o las inspecciones de farmacia establecen un modelo a seguir; Inspección de Farmacias Santa Fe 2º Circuns. sugiere el siguiente modelo:

FARMACIA "PEREZ"	
de Juan Pérez	
Farmacéutico	Mat. N° 2390
RP.....	
Dr.	
San Martín 5460 - Rosario	

Modelo de rótulo rojo y blanco

Los datos que deben figurar en los rótulos de medicamentos magistrales y oficinales son (subrayados los datos obligatorios):

- Nombre, dirección y número de teléfono de la farmacia (opcional: fax, dirección de correo electrónico, página web)
- nombre, apellido y número de matrícula del director técnico

- composición cuali-cuantitativa del medicamento magistral o denominación oficial del medicamento oficial
- instrucciones para el paciente (opcional)
- número correspondiente al Libro Recetario
- nombre, apellido y número de matrícula del prescriptor
- nombre, apellido y domicilio del paciente (opcional)
- nombre y apellido (o sus iniciales) del preparador (opcional)
- número de registro de elaboración (opcional)
- fecha de elaboración (opcional)

Si el rótulo es muy pequeño, puede aceptarse que figure solamente:

- nombre y dirección de la farmacia
- nombre, apellido y número de matrícula del director técnico
- número correspondiente al Libro Recetario

Las formas farmacéuticas sólidas (papeles, sellos, cápsulas, comprimidos) deberán rotularse de forma que expresen la cantidad de principio activo en cada unidad de dosificación.

En el caso de líquidos de administración oral o sólidos para reconstituir deberán rotularse "cada 5 ml contiene..."

Si se trata de líquidos que contienen electrolitos para terapias de recomposición la concentración de principios activos se expresará en meq/ml.

El rotulado de contenido alcohólico (obligatorio según Disposición ANMAT 3429/2000) se realizará en %V/V de etanol.

Rótulos auxiliares

Se emplean para destacar algunos aspectos importantes del medicamento, uso correcto, manipulación, almacenamiento y advertencias o precauciones necesarias.

Ejemplos:

"Agitar antes de usar" (emulsiones y suspensiones)

"No congelar"

"Desechar luego de ... días"

"Mantener fuera del alcance de los niños"

"No ingerir"

✓ **Especialidades medicinales**

No existen restricciones de color ni diseño, a excepción de medicamentos para anestesiología, gases medicinales, soluciones parenterales de gran volumen, soluciones electrolíticas parenterales de pequeño volumen y gases medicinales.

Los datos que deben figurar en el rótulo de una especialidad medicinal son:

- nombre registrado
- nombre genérico del principio activo
- forma farmacéutica
- fórmula cuali-cuantitativa completa (se acepta la declaración del contenido en principio activo en %P/V ó %P/P ó mg/ml ó mg por unidad de dosificación ó U.I./ml ó U.I/g, sin especificar los excipientes)
- condiciones de conservación

- posología (especificada o indicar ver prospecto adjunto)
- nombre y dirección del laboratorio productor
- nombre, apellido y número de matrícula del director técnico del laboratorio
- "Especialidad autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación N°
- número de partida o lote o serie de fabricación
- procedencia (Industria Argentina u otra, si es producto importado)
- condición de expendio

Normas especiales de rotulación para especialidades medicinales

Medicamentos de venta libre

En la Disposición ANMAT 753/12 se establecen los lineamientos generales de la información que deben contener las etiquetas o rótulos de las especialidades de este tipo.

Norma para la identificación por colores de envases de las drogas para uso anestesiológico

Los rótulos deben estar identificados con dos bandas horizontales que cubrirán al menos hasta 300° de la circunferencia del envase.

Dichas bandas se situarán una en el extrema superior del rótulo y otra en el extremo inferior, situándose la leyenda entre ambas.

Las bandas anchas medirán 3 mm y las finas 1 mm. No deberán presentar inscripciones.

Las bandas serán de los siguientes colores, según la acción farmacológica:

<i>Drogas vasculotrópicas cardiovasculares (efedrina, etilefrina, adrenalina, metaraminol, dobutamina, dopamina, isoproterenol, feniefrina, noradrenalina, nitroglicerina, nitroprusiato de sodio)</i>	<i>Dos bandas anchas color Pantone Rojo Básico</i>
<i>Procaína 50%</i>	<i>Dos bandas anchas color Pantone Rojo Básico Calavera con dos tibias cruzadas del mismo color</i>
<i>Drogas relajantes musculares periféricas (pancuronio, vecuronio)</i>	<i>Dos bandas anchas color Pantone Verde Básico Calavera con dos tibias cruzadas del mismo color</i>
<i>Opioides y derivados</i>	<i>Dos bandas anchas color Pantone Negro Básico</i>
<i>Analgésicos no esteroideos (AINES)</i>	<i>Dos bandas finas color Pantone Negro Básico</i>
<i>Combinaciones de opioides y AINES</i>	<i>Una banda ancha superior color Pantone Negro Básico Una banda fina inferior color Pantone Negro Básico</i>
<i>Atropina</i>	<i>Dos bandas anchas color Pantone</i>

	<i>Blanco Básico delimitadas por líneas negras < 1 mm (la superior en el borde inferior y la inferior en el borde superior)</i>
<i>Inductores anestésicos (tiopental, propofol, midazolam, ketamina, propanidina, etomidato)</i>	<i>Dos bandas anchas color Pantone Amarillo Básico</i>
<i>Antagonistas (neostigmina, flumazenil, naloxona)</i>	<i>Dos bandas anchas color Pantone Naranja Básico</i>
<i>Fármacos comprendidos en dos o más grupos</i>	<i>Dos bandas anchas color Pantone Celeste Básico</i>

Norma para rotulación de soluciones parenterales de gran volumen

Según Disposición A.N.M.A.T. 1149/97, los rótulos de las soluciones parenterales de gran volumen, ya sea adheridos o impresos, deben consignar como mínimo la siguiente información:

- Nombre del producto.
- Nombre genérico o denominación común internacional.
- Número de registro otorgado por la Autoridad Sanitaria Nacional Competente.
- Nombre y dirección del fabricante.
- Composición cuali y cuantitativa porcentual.
- Contenido electrolítico (mEq/L - mmol/L).
- Osmolaridad.
- Volumen nominal.
- Número de lote.
- Fecha de vencimiento.
- Condiciones de conservación y transporte (cuando el producto lo exija).
- Nombre del Director Técnico o Responsable Técnico.
- Vía de administración.
- Indicaciones, contraindicaciones y precauciones cuando sea necesario.

Estos rótulos deberán estar identificados con los siguientes colores (Disposición A.N.M.A.T. 2819/2004):

<i>Dextrosa 5%</i>	<i>Texto color Pantone Púrpura Básico</i>
<i>Dextrosa 10%</i>	<i>Texto y una banda de 2 mm color Pantone Púrpura Básico</i>
<i>Dextrosa 25%</i>	<i>Texto y dos bandas de 2 mm color Pantone Púrpura Básico</i>
<i>Dextrosa 50%</i>	<i>Texto y tres bandas de 2 mm color Pantone Púrpura Básico</i>
<i>Solución fisiológica Cloruro Sodio</i>	<i>Texto color Pantone Azul Básico</i>
<i>Solución Cloruro Potasio Molar</i>	<i>Texto color Pantone Rojo Básico</i>
<i>Agua para inyectables, Agua para irrigación</i>	<i>Texto color Pantone Naranja Básico</i>
<i>Solución Ringer</i>	<i>Texto color Pantone Negro Básico</i>
<i>Solución Ringer Lactato</i>	<i>Texto color Pantone Marrón Básico</i>

<i>Solución Bicarbonato Sodio Molar</i>	<i>Texto color Pantone Verde Básico</i>
<i>Manitol 15%</i>	<i>Texto color Pantone Celeste Básico</i>

Algunos fabricantes de soluciones parenterales de gran volumen realizan un rotulado doble: un rótulo desprendible (que permite la lectura en la posición en que se abre) y un rótulo permanente (que permite la lectura en la posición en que se administra); en este caso, ambos rótulos deben cumplir con la norma.

Normas para la rotulación de soluciones parenterales de electrolitos de pequeño volumen

Los rótulos de los envases primarios de soluciones parenterales de pequeño volumen de electrolitos deberán ajustarse a la normativa vigente y como mínimo contener la siguiente información:

- Nombre del ingrediente farmacéutico activo (!FA).
- Concentración expresada por mg / ml
- Volumen total.
- El término "Inyectable".
- Número de lote y fecha de vencimiento.
- N° de Certificado (en caso de que la presentación contenga sólo una unidad y posea envase secundario no será necesario incluir en el envase primario el número de certificado).
- Nombre del laboratorio.

Cuadro de colores para las soluciones de electrolitos de pequeño volumen inyectables

<i>Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA)</i>	<i>Color</i>
<i>Agua para inyectables</i>	<i>Pantone Naranja 165 C</i>
<i>Cloruro de sodio 20%</i>	<i>Pantone Negro Process Black C</i>
<i>Gluconato de calcio</i>	<i>Pantone Verde 356 C</i>
<i>Solución fisiológica</i>	<i>Pantone Azul 294 C</i>
<i>Solución glucosada 25%</i>	<i>Pantone Violeta 238 C</i>
<i>Cloruro de potasio</i>	<i>Pantone Rojo 185 C</i>
<i>Sulfato de magnesio</i>	<i>Pantone Marrón 470 C</i>

Gases medicinales

En el rótulo de los envases que contengan gases medicinales licuados y/o en estado gaseoso, constarán como mínimo los siguientes datos:

- Cruz griega de color verde que identifica a los gases medicinales, pintada sobre la ojiva del cilindro.

- Símbolo químico del o los gases que contiene impreso sobre el cuerpo del cilindro.
- Etiqueta identificatoria
 - Nombre genérico del gas que contiene.
 - Número de certificado otorgado por la autoridad sanitaria.
 - Composición.
 - Especificaciones técnicas que debe cumplir incluyendo contenido y presión.
 - Identificación de la empresa titular y fabricante: Nombre y dirección. En caso de no coincidir, además de los datos del titular, deberá constar el número de habilitación y nombre del fabricante.
 - Número de lote
 - Nombre del Director Técnico y N° de Matrícula
 - Fecha de llenado y fecha de vencimiento, cuando corresponda.
 - Condiciones de almacenamiento, cuando corresponda.
 - Instructivo sobre la manipulación correcta y segura de los productos.
 - Debe indicarse expresamente la siguiente leyenda: "El empleo y dosificación de este gas de ser prescriptos por un médico"

Además, se deberá respetar el pintado de los tubos según el gas de que se trate (Norma IRAM 2258):

<i>Gas medicinal</i>	<i>Ojiva</i>	<i>Cuerpo</i>
<i>Oxígeno</i>	<i>blanco</i>	<i>blanco</i>
<i>Protóxido de Nitrógeno</i>	<i>azul</i>	<i>azul</i>
<i>Helio</i>	<i>castaño</i>	<i>castaño</i>
<i>Nitrógeno</i>	<i>negro</i>	<i>negro</i>
<i>Dióxido de Carbono</i>	<i>violeta brillante</i>	<i>violeta brillante</i>
<i>Aire</i>	<i>negro</i>	<i>blanco</i>
<i>Oxígeno + Helio</i>	<i>castaño</i>	<i>blanco</i>
<i>Carbógeno (O₂ + CO₂)</i>	<i>Rojo</i>	<i>blanco</i>

Medicamentos incluidos en Programas de Farmacovigilancia Intensiva (ANMAT Disposición 2552/96)

Además de los datos ya mencionados, todos los medicamentos que posean un principio activo que se encuentra sujeto a Farmacovigilancia Intensiva deberán contener, mientras estén sujetos a esta condición, impreso en su prospecto, folletos e información dirigida a los profesionales la leyenda:

"MEDICAMENTO SUJETO A FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA. ANTE LA APARICION DE EVENTOS NO DESEADOS DESCRIPTOS O NO EN EL PRESENTE PROSPECTO, SOLICITAMOS LO COMUNIQUE AL SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DEL ANMAT."

Avda. de Mayo 869. Piso 11. Cap. Fed. (C.P. 1084)

Fax: (01) 342-8684

Tel: (01) 340-0800 interno 1164

Email: fvg@anmat.sld.ar

Radiofármacos

Además de los datos ya mencionados, debe incluir:

- el símbolo de radioactividad
- cantidad de radioactividad a una hora y fecha dadas
- formas de eliminación de los envases vacíos y residuos generados durante el uso.

Medicamentos veterinarios

Además de la información general, los rótulos deben contener:

- la leyenda "Medicamento de uso veterinario"
- las especies a que está destinado
- el tiempo de espera si los animales tratados son productores de alimentos

Rotulado obligatorio general para productos de higiene personal, cosméticos y perfumes

Deberán figurar mínimamente los siguientes datos:

Nombre del producto y grupo/tipo a que pertenece en caso que no esté implícito en el nombre	Envases 1º y 2º
Marca	Envases 1º y 2º
Número de inscripción del producto	Envase 2º
Número de lote o partida	Envase 1º
Plazo de validez	Envase 2º
Contenido neto	Envase 2º
País de origen	Envase 2º
Fabricante/Importador/Titular	Envase 2º
Dirección del fabricante/importador/titular	Envase 2º
Modo de uso (si corresponde)	Envases 1º y 2º
Advertencias y restricciones de uso (si corresponde)	Envases 1º y 2º
Ingredientes / Composición	Envase 2º

- Cuando no exista envase secundario toda la información deberá figurar en el primario.
- El modo de uso puede figurar en un folleto adjunto. En ese caso en el envase primario debe figurar "Ver folleto adjunto".
- Cuando el envase es pequeño y no permita incluir las advertencias y restricciones de uso, las mismas pueden figurar en un folleto adjunto. Deberá indicarse en el envase primario "Ver folleto adjunto"
- Si el producto posee un envoltorio o estuche transparente adicional que permita una correcta visibilidad del rótulo del envase, no se considerará envase secundario.

- *En los productos importados se aceptará un sobretítulo en español que cumpla con los requisitos establecidos.*

Existen normas de rotulado específico para Aerosoles, Productos para ondular y alisar el cabello, Agentes aclarantes del cabello y Tinturas capilares, Depilatorios y Epilatorios, Dentífricos y Enjuagues bucales con Flúor, Bronceadores sin sol, Antitranspirantes, Tónicos capilares, Protectores solares.

Rotulado de productos médicos

El modelo de rótulo debe contener la siguiente información:

- *La razón social y dirección del fabricante y del importador, si corresponde.*
- *La información estrictamente necesaria para que el usuario pueda identificar el producto médico y el contenido del envase*
- *La palabra "estéril" si corresponde*
- *El código del lote, precedido por la palabra "lote" o el número de serie, según proceda.*
- *Fecha de fabricación y plazo de validez*
- *La indicación, si corresponde, que el producto médico es de un solo uso*
- *Condiciones específicas de almacenamiento, conservación y/o manipulación del producto.*
- *Instrucciones especiales para operación y/o uso del producto médico*
- *Cualquier advertencia y/o precaución que daba adoptarse*
- *El método de esterilización, si corresponde*
- *Nombre del responsable técnico legalmente habilitado*
- *Número del registro del producto médico precedido de la sigla de identificación de la autoridad sanitaria competente.*

*El **modelo de las instrucciones de uso**, cuando corresponda, deberá contener la siguiente información:*

- *Denominación que indique claramente el material de que se trata y, si lo posee, nombre registrado.*
- *El uso a que está destinado según el fabricante y los posibles efectos no deseados (Item 3 del Anexo de la Resolución GMC N° 72/98 – Requisitos Esenciales de Seguridad y Eficacia de los Productos Médicos).*
- *El grado de precisión atribuido a los productos médicos de medición.*
- *Cuando un producto médico deba instalarse con otros productos médicos o conectarse a los mismos para funcionar con arreglo a su finalidad prevista, debe ser provista de información suficiente sobre sus características para identificar los productos médicos que deberán utilizarse a fin de tener una combinación segura.*
- *Todas las informaciones que permitan comprobar si el producto médico está bien instalado y pueda funcionar correctamente y con plena seguridad, así como los datos relativos a la naturaleza y frecuencia de las operaciones de mantenimiento y calibrado que haya que efectuar para garantizar permanentemente el buen funcionamiento y la seguridad de los productos médicos.*
- *La información útil para evitar ciertos riesgos relacionados con la implantación del producto médico.*

- *En caso de que los productos médicos deban ser esterilizados antes de su uso, las instrucciones de limpieza y esterilización deberán estar formuladas de modo que si se siguen correctamente, el producto siga cumpliendo los requisitos previstos en la Sección I (Requisitos Generales) del Anexo de la Resolución GMC N° 72/98 que dispone sobre los Requisitos Esenciales de Seguridad y Eficacia de los productos médicos.*
- *Las instrucciones necesarias en caso de rotura del envase protector de la esterilidad y si corresponde la indicación de los métodos adecuados de reesterilización.*
- *Si un producto médico está destinado a reutilizarse, los datos sobre los procedimientos apropiados para la reutilización, incluida la limpieza, desinfección, el acondicionamiento y, en su caso, el método de esterilización si el producto debe ser reesterilizado, así como cualquier limitación respecto al número posible de reutilizaciones.*
- *Información sobre cualquier tratamiento o procedimiento adicional que deba realizarse antes de utilizar el producto médico.*
- *Cuando un producto médico emita radiaciones con fines médicos, la información relativa a la naturaleza, tipo, intensidad y distribución de dicha radiación debe ser descripta.*
- *Las instrucciones de utilización deberán incluir además información que permita al personal médico informar al paciente sobre las contraindicaciones y las precauciones que deban tomarse. Esta información hará referencia particularmente a:*
 - *las precauciones que deban adoptarse en caso de cambios del funcionamiento del producto médico.*
 - *las precauciones que deban adoptarse en lo que respecta a la exposición, en condiciones ambientales razonablemente previsibles, a campos magnéticos, a influencias eléctricas externas, a descargas electrostáticas, a la presión o a variaciones de presión, a la aceleración a fuentes térmicas de ignición, entre otra.*
 - *información suficiente sobre el medicamento o los medicamentos que el producto médico de que trate esté destinado a administrar, incluida cualquier restricción en la elección de sustancias que se puedan suministrar.*
 - *las precauciones que deban adoptarse si un producto médico presenta un riesgo no habitual específico asociado a su eliminación.*
 - *los medicamentos incluidos en el producto médico como parte integrante del mismo.*

BIBLIOGRAFIA

- *Helman, J. "Farmacotecnia teórica y práctica". Cía. Ed. Continental S.A. 1981*
- *Faulí I Trillo, C. "Tratado de Farmacia Galénica". Luzan 5 S.A. Ed. 1993.*
- *Vila Jato, J L. "Tecnología farmacéutica" (Vol II). Ed. Síntesis S.A.*
- *Le Hir, A. "Farmacia galénica". Ed. Masson S.A. 1995*
- *Remington. "Farmacia" 19º Ed. Ed. Médica Panamericana. 1995.*

Revistas

- *Packaging Machinery Manufacturers. "Manual de Etiquetado" 2º Ed. 1991.*
- *Guía técnica Ainia del envase y embalaje*
- *Industria Farmacéutica. Edición Mayo/Junio 2005.*
- *Farmaespaña industrial. Enero/Febrero 2006, Noviembre/Diciembre 2007.*
- *Industria Farmacéutica. Mayo/Junio 2000*
- *Panacea. Vol 2 Nº 4. 2001*

Páginas web

www.neopackaging.com.ar

www.textoscientificos.com/polimeros

www.cap-sealing.com

www.santafe.gov.ar/index.php/tramites/modul1/index?m...id...

Legislación

Farmacopea Argentina VII Ed

Decreto Ministerio Salud y Medio Ambiente Nº 150/92

Disposición ANMAT Nº 3.555/96

Resolución ANMAT Nº 1.130/2000

Disposición ANMAT Nº 8.277/2011

Ley Nacional 26.492/02

Disposición ANMAT Nº 2.819/2004

(Disposición ANMAT Nº 8.278/11

Norma IRAM 2.588

Disposición ANMAT Nº 5.904/1996

Disposición ANMAT Nº 1.149/97

Disposición ANMAT Nº 3.555/02

Disposición ANMAT Nº 374/06

Ley Nacional Nº26.492

Disposición ANMAT Nº 2318/02

Resolución General Mercosur Nº 72/98