

1115. PROCEDIMIENTOS PARA MUESTREO DE MATERIAS PRIMAS, MATERIALES DE PARTIDA, MATERIALES DE ACONDICIONAMIENTO Y PRODUCTOS EN TODAS LAS ETAPAS DE ELABORACIÓN

El muestreo es una de las principales etapas para asegurar la identidad y calidad de un producto a lo largo del proceso de elaboración. Se aplica sobre materias primas, materiales de partida, materiales de acondicionamiento, productos y todas aquellas situaciones en las que la evaluación o análisis de un lote o partida sea requerido. Es posible de muestreo todo aquello que de una u otra manera forma parte de un proceso o producto.

La muestra debe ser representativa del lote, de forma tal de sacar conclusiones válidas con el nivel o grado de confianza deseado.

En este capítulo se mencionan los requisitos mínimos a cumplir para el muestreo de:

- Material de partida (materia prima): excipientes y principios activos.
- Material de acondicionamiento: primario (ampollas, frasco-ampollas, frascos, tapones, precintos, vasos dosificadores, etc.) y secundario (etiquetas, prospectos, estuches, cunas, etc.).
- Productos en todas las etapas de elaboración: producto intermedio, producto a granel, producto terminado.
- Muestras de retención.

CONSIDERACIONES GENERALES

Personal

El muestreo se debe llevar a cabo por personal capacitado de forma continua en esta área. Su formación incluye:

- Procedimientos escritos de toma de muestras y condiciones de almacenamiento hasta su análisis.
- Modalidad de trabajo en instalaciones o cabinas de muestreo.
- Técnicas y equipos para la toma de muestras.
- Planes de toma de muestra.
- Riesgos de contaminación o contaminación cruzada.
- Precauciones a tener en cuenta basado en las características de la materia prima o del producto a muestrear y al destino de las muestras.
- Rotulado, transporte y condiciones de almacenamiento de las muestras,

- Limpieza, acondicionado y rotulado de los elementos de muestreo.
- Limpieza y rotulado de las instalaciones y cabinas de muestreo.

Se debe poseer un registro del personal autorizado para el muestreo.

Rotulado

Un aspecto fundamental en el muestreo es la identificación de cada muestra y envase muestreado. La muestra debe estar rotulada de forma tal que no presente dudas sobre su origen y, en caso de ser necesario, permitir la trazabilidad. El rotulado se debe llevar a cabo en el momento del muestreo.

El envase muestreado se debe rotular, en el caso de materias primas y material de acondicionamiento, y debe contener, al menos, los siguientes datos:

- Identificación
- Lote
- Código interno
- Fecha de ingreso
- Condiciones de almacenamiento
- Precauciones
- Fecha del muestreo
- Nombre y firma de operador
- Cantidad extraída
- Número de envase/Número total de envases, si corresponde

El envase que contiene la muestra a analizar debe contener en el rótulo, al menos, los siguientes datos :

- Tipo de insumo: materia prima, material de acondicionamiento, producto intermedio, producto a granel, producto terminado.
- Nombre del insumo y lote.
- Cantidad muestreada.
- El número del contenedor de donde se ha recogido la muestra, si corresponde.
- Punto de muestreo, si corresponde.
- Número de muestra, en el caso de haber varias tomadas del mismo punto.
- Ensayo para el cual está destinada la muestra.
- Condiciones de almacenamiento.
- Las precauciones de manipulación, por ejemplo, aclaración en caso de ser un producto oncológico o segregado.
- Fecha del muestreo.
- Nombre y firma del operador.

104 Almacenamiento

105 La muestra se debe almacenar, hasta la
106 finalización de los procesos de control,
107 respetando las condiciones indicadas para la
108 materia prima, el material de
109 acondicionamiento, el producto intermedio, el
110 producto a granel o el producto terminado.

111 MUESTREO DE MATERIA PRIMA

112 Área de Muestreo

113 El área de muestreo debe cumplir con los
114 siguientes requisitos:

- 115 • El muestreo de las materias primas se debe
116 realizar en un área de similares
117 características a la de fraccionamiento y
118 que cumpla con las Buenas Prácticas de
119 Fabricación vigentes.
- 120 • Debe tener las superficies interiores
121 (paredes, suelos y techos) lisas, sin grietas,
122 ni juntas abiertas, no deben desprender
123 partículas y deben permitir su limpieza fácil
124 y eficaz y, en caso de ser necesario, su
125 desinfección.
- 126 • Debe tener infraestructura necesaria para
127 aquellas materias primas que sean
128 fotosensibles, higroscópicas, que requieran
129 cadena de frío o atmósfera de nitrógeno.
- 130 • En el caso de materias primas de tipo beta-
131 lactámicos, genotóxicos u oncológicos se
132 deben tomar las precauciones particulares
133 de cada caso, por ejemplo, áreas,
134 vestimenta, elementos de muestreo
135 dedicados. Tener la precaución de
136 almacenar las muestras dentro de
137 recipientes de contención apropiados.

138 Elementos de muestreo y recipientes

139 Para seleccionar el elemento de muestreo
140 adecuado es importante definir el tipo de
141 material o elemento a muestrear: homogéneo o
142 heterogéneo. Si es homogéneo, material
143 distribuido uniformemente en todo el envase, se
144 puede utilizar, dependiendo el tamaño del
145 envase, una cuchara, un calador de una o más
146 bocas o un muestreador de líquidos. Si es
147 heterogéneo, material compuesto por diferentes
148 tamaños de partículas distribuidas no
149 uniformemente, es indispensable utilizar un
150 calador de tres bocas o un muestreador de
151 líquidos que permita recolectar muestra de
152 diferentes estratos del envase.

153 Los elementos de muestreo deben ser de
154 acero inoxidable con pulido sanitario u otro
155 material inerte. En el caso de la toma de
156 muestra destinada a microbiología, el elemento
157 de muestreo debe ser estéril.

158 En todos los casos, los recipientes a utilizar
159 deben cumplir con las condiciones de
160 conservación del material a muestrear. Para las

161 muestras destinadas a análisis
162 microbiológico, los recipientes deben ser
163 estériles, para aquellas destinadas a ensayos
164 de pirogénos o endotoxinas deben ser
165 apirógenos. Para los análisis fisicoquímicos
166 no se requieren envases estériles; para las
167 materias primarias fotosensibles utilizar
168 material inactivo. Para materias primas
169 higroscópicas utilizar envases con cierre
170 hermético.

171 Es importante que todos los elementos
172 de muestreo reutilizables posean un método
173 de limpieza validado y un período de
174 validez definido.

175 Muestreo

176 Antes de realizar el muestreo, el
177 personal debe:

- 178 • Evaluar la integridad y el estado de
179 limpieza del contenedor.
- 180 • Registrar cualquier circunstancia
181 inesperada o inusual.
- 182 • Verificar el correcto rotulado.
- 183 • Verificar que el lote del fabricante se
184 corresponda con el indicado en el
185 certificado de origen.
- 186 • Verificar la cantidad de contenedores.

187 El muestreo se debe realizar de tal
188 forma que se impida la contaminación del
189 lote y la contaminación cruzada.

190 Durante el procedimiento de muestreo,
191 se debe prestar atención a cualquier signo
192 de no conformidad del material. Los signos
193 de no uniformidad pueden incluir
194 diferencias en los envases, en forma,
195 tamaño o color de partículas, en sustancias
196 sólidas cristalinas, granulares o en polvo;
197 presencia de humedad en sustancias
198 higroscópicas; depósitos de productos
199 sólidos en productos líquidos o
200 semilíquidos; y estratificación de productos
201 líquidos.

202 En el caso de un líquido o una
203 suspensión se debe homogeneizar antes de
204 la toma de muestra.

205 Los sistemas de cierre (precinto, cinta
206 adhesiva, etc.) y las etiquetas de muestreo
207 deben permitir la detección de una apertura
208 no autorizada.

209 Las muestras nunca se deben devolver
210 al envase o contenedor original.

211 Plan de muestreo

212 Los planes de muestreo se basan en
213 principios estadísticos y dependen de la
214 heterogeneidad y de la variabilidad de la
215 materia prima. Permiten la recolección de

216 un número suficiente de muestras para
217 proporcionar el grado de certeza deseado sin
218 recolectar una cantidad muy alta o muy baja de
219 muestras.

220 En muestras homogéneas o cuando la
221 heterogeneidad no afecta el análisis o cuando el
222 material proviene de una fuente conocida y
223 confiable, se puede utilizar el plan de muestreo
224 Nivel 1:

$$225 \quad n = \sqrt{N} + 1$$

226 Si se sospecha de una heterogeneidad
227 importante del material, o cuando el mismo
228 proviene de una fuente menos confiable, se
229 debe utilizar el plan de muestreo Nivel 2:

$$230 \quad n = 1,5\sqrt{N}$$

231 donde N es el número total de envases que
232 componen el lote.

233 Cuando el número de envases es mayor
234 o igual a 4 aplicar el Nivel 1 ó 2 según
235 corresponda; en el caso de ser menor a 4 se
236 deben muestrear todos los envases. Se debe
237 tener en cuenta que el valor n obtenido, se debe
238 redondear al número entero superior inmediato
239 cuando la primera cifra después de la coma es
240 mayor o igual a 5. Por ejemplo, si $N = 10$: para
241 el Nivel 1 $n = \sqrt{10} + 1 = 4,16$, se redondea a
242 $n = 4$; para el Nivel 2 $n = 1,5\sqrt{10} = 4,74$, se
243 redondea a $n = 5$.

244 Se puede emplear otro *Plan de muestreo*
245 siempre que sea aprobado por el área
246 responsable y cuando la cantidad de muestras
247 no sea inferior a lo establecido anteriormente.

248 Independientemente del *Plan de muestreo*,
249 la identidad de un lote completo de materia
250 prima solo se puede garantizar si se toman
251 muestras individuales de todos los envases que
252 componen el lote y se lleva a cabo un ensayo de
253 identidad en cada muestra. Excepcionalmente,
254 se puede permitir tomar muestras de sólo
255 algunos de los envases, para el ensayo de
256 identidad del lote, cuando se haya establecido
257 un procedimiento validado para garantizar que
258 ningún envase individual de materia prima se
259 haya etiquetado incorrectamente en origen. La
260 validación tendrá en cuenta al menos los
261 siguientes aspectos:

262 • Naturaleza y grado de cumplimiento de los
263 estándares de Buenas Prácticas de
264 Fabricación (BPF) del fabricante, del
265 proveedor, del medio de transporte y las
266 condiciones de almacenamiento previo a la
267 recepción, si corresponde, y el
268 conocimiento que tienen éstos de los
269 requisitos de las BPF de la industria
270 farmacéutica.

271 • El sistema de Garantía de Calidad del
272 fabricante de las materias primas: por
273 inspecciones o estudios de tendencias
274 de datos de control de calidad
275 completos de las materias primas.
276 • Las condiciones de fabricación en las
277 que se ha producido y controlado la
278 materia prima.

279 Bajo estas premisas, es posible que se
280 pueda aceptar un procedimiento validado
281 que exima del ensayo de identidad de cada
282 envase de materias primas que ingrese, en
283 los siguientes casos:

284 • Procedentes de un fabricante o planta
285 de fabricación de un único producto.

286 • Procedentes de un fabricante cuyo
287 método de elaboración y de transporte
288 haya sido calificado por Garantía de
289 Calidad o por un organismo acreditado.

290 Para evaluar la calidad fisicoquímica o
291 microbiológica de una materia prima, la
292 muestra se puede conformar por la
293 combinación de las muestras tomadas para
294 los ensayos de identidad o de las resultantes
295 del *Plan de muestreo*. Se debe definir el
296 número de muestras individuales que se
297 pueden mezclar para formar una muestra
298 combinada, teniendo en cuenta la
299 naturaleza de la materia prima, la
300 información sobre el fabricante y la
301 homogeneidad de la muestra combinada.

302 Para el control microbiológico de
303 materias primas no obligatoriamente
304 estériles, emplear la cantidad de muestra
305 según se indica en 90. *Control*
306 *microbiológico de productos no*
307 *obligatoriamente estériles*.

308 Para el ensayo de esterilidad de materias
309 primas estériles, emplear la cantidad de
310 muestra según se indica en 370. *Ensayos de*
311 *esterilidad*.

312 Para las materias primas estériles se
313 debe registrar el momento en que se realiza
314 la toma de muestra para la identificación de
315 cada envase. Es aceptable la toma de
316 muestra de materias primas estériles en
317 forma concurrente con la elaboración del
318 producto al que está destinado, a efectos de
319 minimizar los riesgos asociados a las
320 aperturas y manipulación de los envases.

321 La cantidad de muestra a tomar debe ser
322 suficiente para realizar, al menos, el análisis
323 por duplicado. En el caso de las muestras de
324 retención se debe conservar una cantidad
325 suficiente como para realizar tres análisis

326 fisicoquímicos y microbiológicos completos.

327 **MUESTREO DE MATERIAL DE**
328 **ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y**
329 **SECUNDARIO**

330 **Área de Muestreo**

331 Material de acondicionamiento primario: se
332 debe muestrear en un área que posea como
333 mínimo la misma clasificación destinada a
334 materias primas.

335 Material de acondicionamiento secundario:
336 se debe muestrear en un área destinada a tal fin,
337 apartada de la zona del depósito, sin necesidad
338 de ser clasificada, de forma tal que se evite la
339 contaminación cruzada.

340 **Elementos de muestreo y recipientes**

341 En el caso de material estéril se puede tomar
342 como muestra una unidad completa (envase,
343 paquete termosellado) o se puede muestrear en
344 forma concurrente con la elaboración del
345 producto a efectos de minimizar los riesgos
346 asociados a las aperturas y manipulación de los
347 envases.

348 En el caso de materiales que requieren
349 análisis microbiológicos, utilizar elementos
350 (tijera, pinzas, etc.) y recipientes estériles.

351 En el caso de materiales no estériles
352 acondicionar la muestra extraída en bolsas
353 plásticas.

354 **Muestreo**

355 Antes de realizar el muestreo, el personal
356 debe:

- 357 • Evaluar la integridad y el estado de
358 limpieza del contenedor.
- 359 • Registrar cualquier circunstancia
360 inesperada o inusual.
- 361 • Verificar el correcto rotulado.
- 362 • Verificar que el lote del fabricante se
363 corresponda con el indicado en el certificado de
364 origen.
- 365 • Verificar la cantidad de contenedores.

366 El muestreo se debe hacer de tal forma que
367 se impida la contaminación del lote y la
368 contaminación cruzada.

369 Durante el procedimiento de muestreo, se
370 debe prestar atención a cualquier signo de no
371 conformidad del material. Los signos de no
372 uniformidad incluyen diferencias en forma,
373 tamaño o color del material.

374 La característica de los sistemas de cierre
375 (precinto, cinta adhesiva, etc.) y las etiquetas de
376 muestreo deben permitir la detección de una
377 apertura no autorizada.

378 Las muestras nunca se deben devolver
379 al envase o contenedor original.

380 **Plan de muestreo**

381 En el caso del material de
382 acondicionamiento primario y secundario,
383 por lo general, se puede aplicar el Método
384 de inspección por atributos, el cual consiste
385 en examinar un insumo y clasificarlo como
386 “conforme” o “no conforme”. La acción a
387 tomar, aceptación o rechazo, se decide
388 contando el número de insumos no
389 conformes encontrados en una muestra al
390 azar.

391 Es importante conocer el proceso de
392 elaboración del material de
393 acondicionamiento, identificar la
394 importancia de cada uno de los parámetros
395 a evaluar y tener en cuenta el tamaño del
396 lote. Basado en lo anterior, se debe definir
397 un nivel de inspección que esté asociado al
398 tamaño del lote y al riesgo que se pueda
399 tolerar en el muestreo. Existen tablas que
400 definen los distintos Niveles de inspección
401 e incluso el Tipo de inspección, ya que para
402 un mismo Material/Elaborador el tipo de
403 inspección puede cambiar de Normal a
404 Estricta o a Simplificada, según el historial
405 de resultados obtenidos y la rigurosidad que
406 se desea para el criterio de aceptación
407 establecido.

408 Para el control microbiológico de
409 material de acondicionamiento, emplear la
410 cantidad de muestra según se indica en *90*.
411 *Control microbiológico de productos no*
412 *obligatoriamente estériles*.

413 Para el ensayo de esterilidad de material
414 de acondicionamiento estéril, emplear la
415 cantidad de muestra según se indica en *370*.
416 *Ensayos de esterilidad*.

417 Una vez definida la cantidad de
418 unidades a muestrear, realizar la toma de
419 muestras teniendo en cuenta las siguientes
420 consideraciones:

- 421 • Cajas, paquetes, bultos o bobinas:
422 seleccionar en forma aleatoria; incluir
423 envases ubicados en la parte superior,
424 media, inferior, derecha, izquierda,
425 delantera y trasera del lugar de estiba.
- 426 • Envases primarios estériles: retirar una
427 cantidad de paquetes termosellados que
428 contengan como mínimo la cantidad de
429 unidades a muestrear. No abrir los
430 paquetes termosellados.
- 431 • Envases primarios de vidrio o plástico
432 no estériles: retirar unidades siguiendo
433 la fórmula $n = \sqrt{N} + 1$, donde N es el
434 número de bultos o paquetes

435 termosellados ingresados. Se debe tener en
 436 cuenta que el valor n de la fórmula se debe
 437 redondear al número entero superior
 438 inmediato cuando la primera cifra después
 439 de la coma es mayor o igual a 5. Se puede
 440 emplear otro *Plan de muestreo* siempre que
 441 sea aprobado por el área responsable y
 442 cuando la cantidad de muestras no sea
 443 inferior a lo establecido anteriormente

- 444 ● Envases primarios en bobina:
 - 445 ○ Bobinas de aluminio y
 - 446 material moldeable: descartar
 - 447 la porción que está en
 - 448 contacto con el exterior.
 - 449 ○ Para el material al cual se le
 - 450 realiza el ensayo de
 - 451 identificación: tomar una
 - 452 muestra de cada una de las
 - 453 bobinas, a menos que el
 - 454 proveedor haya sido
 - 455 calificado y se pueda
 - 456 establecer un muestreo
 - 457 reducido.
 - 458 ○ Para el material que no
 - 459 requiere ser identificado:
 - 460 tomar una muestra siguiendo
 - 461 la fórmula $n = \sqrt{N} + 1$, donde
 - 462 N es el número de bobinas
 - 463 ingresadas. Se debe tener en
 - 464 cuenta que el valor n de la
 - 465 fórmula se debe redondear al
 - 466 número entero superior
 - 467 inmediato cuando la primera
 - 468 cifra después de la coma es
 - 469 mayor o igual a 5.
 - 470 ○ Aluminio: retirar una muestra
 - 471 que contenga al menos el
 - 472 largo de “un paso” respecto a
 - 473 la blistera en donde se va a
 - 474 utilizar.
- 475 ● Envases secundarios:
 - 476 ○ Si la cantidad de
 - 477 bultos/bobinas es igual o
 - 478 menor a 3, retirar unidades de
 - 479 la totalidad. Si la cantidad de
 - 480 bultos/bobinas es igual o
 - 481 mayor a 4 muestrear
 - 482 siguiendo la fórmula $n =$
 - 483 $\sqrt{N} + 1$, donde N es el
 - 484 número de bultos/bobinas
 - 485 ingresados. Se debe tener en
 - 486 cuenta que el valor n de la
 - 487 fórmula se debe redondear al
 - 488 número entero superior
 - 489 inmediato cuando la primera
 - 490 cifra después de la coma es
 - 491 mayor o igual a 5.
 - 492 ○ Estuches, exhibidores y
 - 493 material de cartulina en

494
 495
 496
 497
 498
 499
 500

general: aplicar el *Plan de muestreo* mencionado en el punto anterior. Tener en cuenta que se deben tomar muestras que contemplen todos los cortantes del fabricante.

501 MUESTREO DE PRODUCTOS 502 INTERMEDIOS, A GRANEL Y 503 TERMINADO

504 Área de Muestreo

505 El muestreo se debe realizar en el área
 506 de elaboración o un área de similares
 507 características.

508 Muestreo

509 Antes de realizar el muestreo, el
 510 personal debe:

- 511 ● Evaluar el aspecto del producto a
- 512 muestrear
- 513 ● Registrar cualquier circunstancia
- 514 inesperada o inusual.
- 515 ● Verificar la correcta identificación del
- 516 lote y producto.

517 El muestreo se debe hacer de tal forma
 518 que se impida la contaminación del lote.

519 A. Producto intermedio o 520 semielaborado:

521 Se considera producto intermedio o
 522 semielaborado a una sustancia o mezcla de
 523 sustancias líquidas, semisólidas o sólidas,
 524 que aún deben pasar por otras etapas de
 525 producción, antes de convertirse en
 526 producto a granel.

527 Elementos de muestreo y recipientes -

528 Para seleccionar el elemento de
 529 muestreo adecuado es importante definir el
 530 tipo de material a muestrear: homogéneo o
 531 heterogéneo. Si es homogéneo, material
 532 distribuido uniformemente en todo el
 533 contenedor, se puede utilizar, dependiendo
 534 el tamaño del contenedor, una cuchara o un
 535 calador de una o más bocas, o un
 536 muestreador de líquidos. La ventaja de
 537 utilizar una cuchara es que el procedimiento
 538 es más sencillo y se pueden utilizar
 539 elementos descartables. Si es heterogéneo,
 540 material compuesto por diferentes tamaños
 541 de partículas distribuidas no
 542 uniformemente, es indispensable utilizar un
 543 calador de tres bocas o un muestreador de
 544 líquidos que permita recolectar muestra de
 545 diferentes estratos del envase.

546 Los elementos de muestreo deben ser de
 547 acero inoxidable con pulido sanitario u otro

548 material inerte. En el caso de la toma de
549 muestra destinada a microbiología, el elemento
550 de muestreo debe ser estéril.

551 En todos los casos, los recipientes a utilizar
552 deben cumplir con las condiciones de
553 conservación del material a muestrear. Para las
554 muestras destinadas a análisis microbiológico,
555 los recipientes deben ser estériles, para aquellas
556 destinadas a ensayos de pirogénos o
557 endotoxinas deben ser apirógenos. Para los
558 análisis fisicoquímicos no se requieren envases
559 estériles; para las materias primarias
560 fotosensibles utilizar material inactivo. Para
561 materias primas higroscópicas utilizar envases
562 con cierre hermético.

563 Es importante que todos los elementos de
564 muestreo reutilizables posean un método de
565 limpieza validado y un período de validez
566 definido.

567 *Muestreo -*

568 Durante el procedimiento de muestreo se
569 debe prestar atención a cualquier señal de falta
570 de homogeneidad en color, granulometría,
571 formación de precipitados, etc.

572 En el caso de un líquido se recomienda
573 homogeneizar antes de la toma de muestra.

574 *Plan de muestreo -*

575 El plan de muestreo utilizado se debe
576 justificar apropiadamente y fundamentar en
577 base a una gestión de riesgos. Se sugiere tomar
578 las muestras desde diferentes puntos del
579 mezclador o contenedor. La cantidad de
580 muestras y la ubicación de los puntos de
581 muestreo debe estar justificada. Una vez
582 validado el proceso se podrá reducir la cantidad
583 de muestras a tomar.

584 La cantidad de muestra a tomar por cada
585 punto de muestreo debe ser suficiente para
586 realizar al menos el análisis por duplicado.

587

588 **B. Producto a Granel:**

589 Se considera producto a granel a aquel que
590 ya ha pasado por todas las fases de elaboración
591 y se encuentra a la espera de su
592 acondicionamiento primario (comprimidos,
593 cápsulas, etc.) o aquel que ya pasó por esta
594 etapa de elaboración y se encuentra a la espera
595 de su acondicionamiento secundario (blister,
596 ampolla, frasco-ampolla, pomo, etc)

597 *Elementos de muestreo y recipientes -*

598 En el caso de comprimidos o cápsulas antes
599 de blistar, utilizar una cuchara de acero
600 inoxidable con pulido sanitario u otro material

601 inerte. Utilizar un envase o bolsa con cierre
602 apropiado teniendo en cuenta el uso de
603 material inactivo para productos
604 fotosensibles.

605 *Plan de muestreo -*

606 El plan de muestreo utilizado se debe
607 justificar apropiadamente y fundamentar
608 basado en una gestión de riesgos en donde
609 se tenga en cuenta las diferentes bocas de
610 inyección, de blisteado, punzones,
611 cabezales, etc. Se sugiere tomar muestras al
612 inicio, medio y fin del proceso.

613 La cantidad de muestra a tomar debe ser
614 suficiente para realizar el análisis
615 fisicoquímico o microbiológico establecido.

616

617 Para el control microbiológico de
618 productos no obligatoriamente estériles,
619 emplear la cantidad de muestra según se
620 indica en 90. *Control microbiológico de*
621 *productos no obligatoriamente estériles.*

622 Para el ensayo de esterilidad de
623 productos estériles, emplear la cantidad de
624 muestra según se indica en 370. *Ensayos de*
625 *esterilidad.*

626

627 **C. Producto Terminado**

628 Se considera producto terminado al
629 producto a granel acondicionado en su
630 envase secundario (caja, estuche) tal como
631 se lo comercializa.

632 *Plan de muestreo -*

633 El plan de muestreo a utilizar, queda a
634 criterio de cada elaborador, basado en los
635 análisis a realizar sobre el producto
636 terminado. El mismo se debe justificar
637 apropiadamente y fundamentar basado en
638 una gestión de riesgos.

639 En el caso de las muestras de retención,
640 retirar al menos, la cantidad suficiente para
641 realizar tres análisis fisicoquímicos y
642 microbiológicos completos (dos muestras
643 obligatorias destinadas a la Autoridad
644 Sanitaria y una opcional para uso del
645 laboratorio).

646

647 FIRMA EN CONFORMIDAD CON EL
648 DOCUMENTO

649 Marcelo Nacucchio

650 Sergio A. Teves

651 Silvia Lucangioli

- 652 Arnaldo Bandoni
- 653 Marcela Longhi
- 654 Marcelo Luis Wagner
- 655 Pablo Quiroga
- 656 Edgardo Poskus
- 657 Gustavo H. Marin
- 658 Catalina M. van Baren
- 659 Elbio A. Saidman
- 660 Maria Eugenia Olivera
- 661 Daniel Allemandi
- 662
- 663
- 664