

# 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 piretógenos 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