



**Buenas Prácticas para Laboratorios
Nacionales de Control Farmacéutico
Anexo 3 informe 36, 2002**

Procedimientos de trabajo

MUESTREO



Muestreo en Programas Regulares de Vigilancia de Calidad de Medicamentos Durante la Comercialización



- de todos los productos en el mercado.

Puede utilizarse para el muestreo la norma ISO 2859-1 o el anexo 4 del informe 39 Procedimiento de muestreo



Procedimiento de Muestreo Para Productos Farmacéuticos Fabricados Industrialmente

* Este módulo de muestreo se basa en

el *Thirty-ninth Report of WHO Expert
Committee for Pharmaceutical Preparations.*

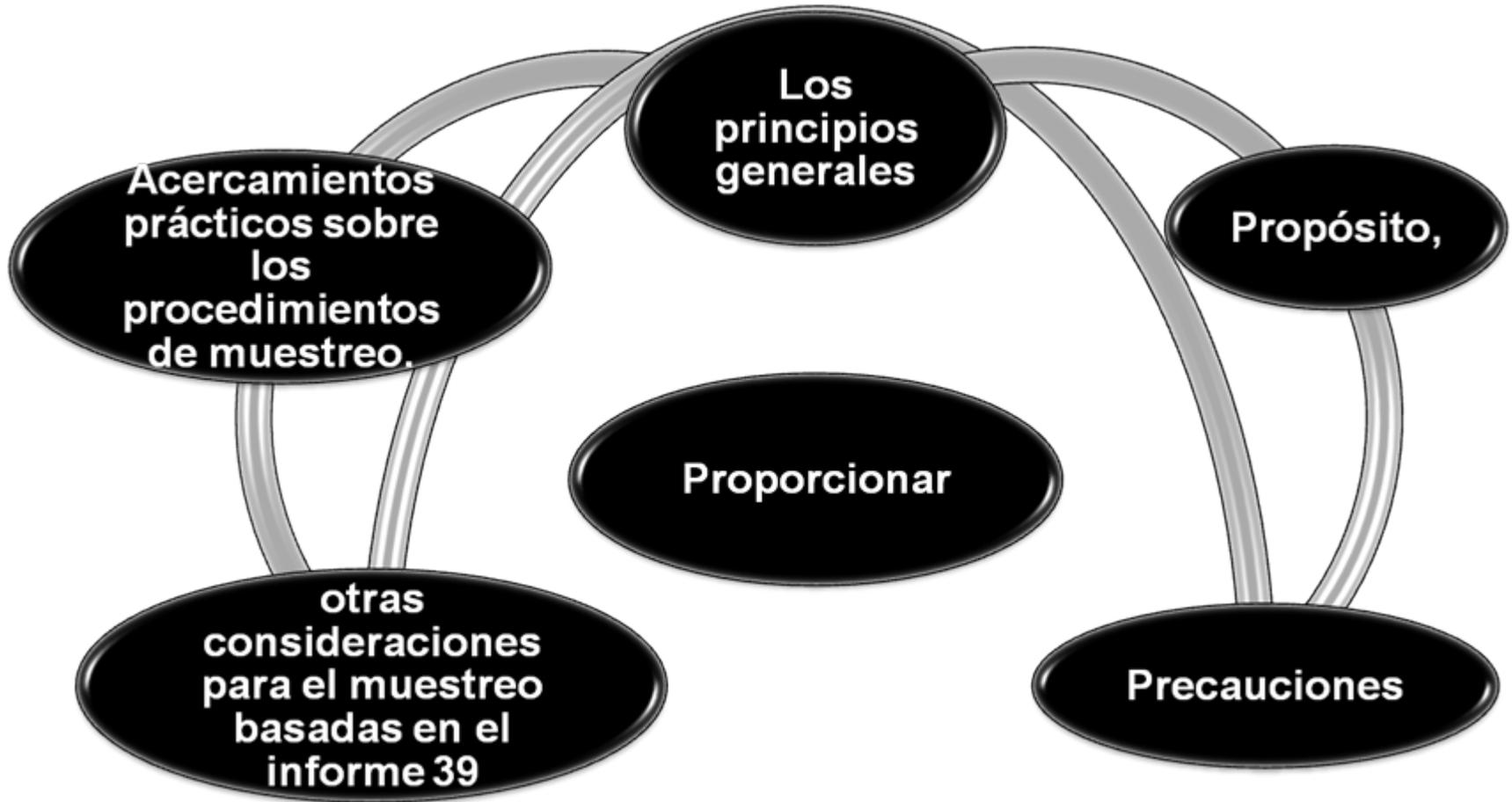
Ginebra, Organización Mundial de la Salud,

serie de informes técnicos 929, 2005, ANEXO

4



OBJETIVOS





Procedimiento de Muestreo OMS

Informe 39 OMS, anexo 4

- **Contenido**
- **1. Consideraciones generales**
- **1.1 Propósito del muestreo**
- **1.2 tipos de prueba**
- **1.3. Clases y tipos de materiales que se muestrearán**
- **1.4 Partes involucradas en los procedimientos de muestreo**
- **2. Operaciones de muestreo**
- **3. Tipos de muestras**
- **4. Cantidades de materiales/muestras**
- **5. Precauciones generales que se deben tomar durante las operaciones de muestreo**
- **6. Empaquetado y etiquetado de las muestras**
- **7. Muestreo durante inspecciones farmacéuticas**
- **8. Muestreo de formas farmacéuticas en programas regulares de vigilancia de calidad de medicamentos durante la comercialización.**
- **9. Muestreo de formas farmacéuticas para la aceptación de envíos**
- **10. Muestreo de materias primas**
- **11. Glosario de términos**



Consideraciones Generales

El muestreo abarca las operaciones diseñadas para seleccionar una porción de un material farmacéutico para un propósito definido.

Adaptar el procedimiento al propósito del muestreo al tipo de prueba o controles previstos.

El procedimiento se debe describir en un protocolo escrito



Muestreo

***NO DEBE INTERFERIR EN LA CALIDAD
DE LOS RESULTADOS ANALÍTICOS***

- Plan de muestreo
- Separación y preparación de una muestra o muestras
- El proceso de muestreo debe estar documentado





Propósito del muestreo





Tipos de prueba

Comprobación de :

- La identidad de una sustancia;

Comprobación de

- La dureza y de la desintegración;

Ejecución de

- Una prueba completa farmacopeica o análoga; o

Ejecución de

- Las pruebas especiales p. e. esterilidad, prueba de biodisponibilidad o de bioequivalencia.

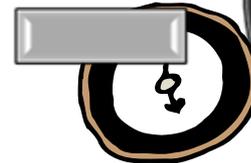


Ingreso de muestras

Deberá designarse a una persona



como responsable de la organización



y ejecución de este trabajo.





Clases y tipos de materiales

CLASES:

MATERIALES
A GRANEL

Materias primas

sustancias activas e ingredientes farmacéuticos en estado sólido, líquido, o semisólido

Medicamentos botánicas

hojas, plantas, flores, semillas, frutas, raíces, rizomas y corteza, en estado entero o quebrado.

Clases y tipos de materiales

CLASES

Productos intermedios o en proceso.

Productos terminados

Envases, materiales de empaque y etiquetas.

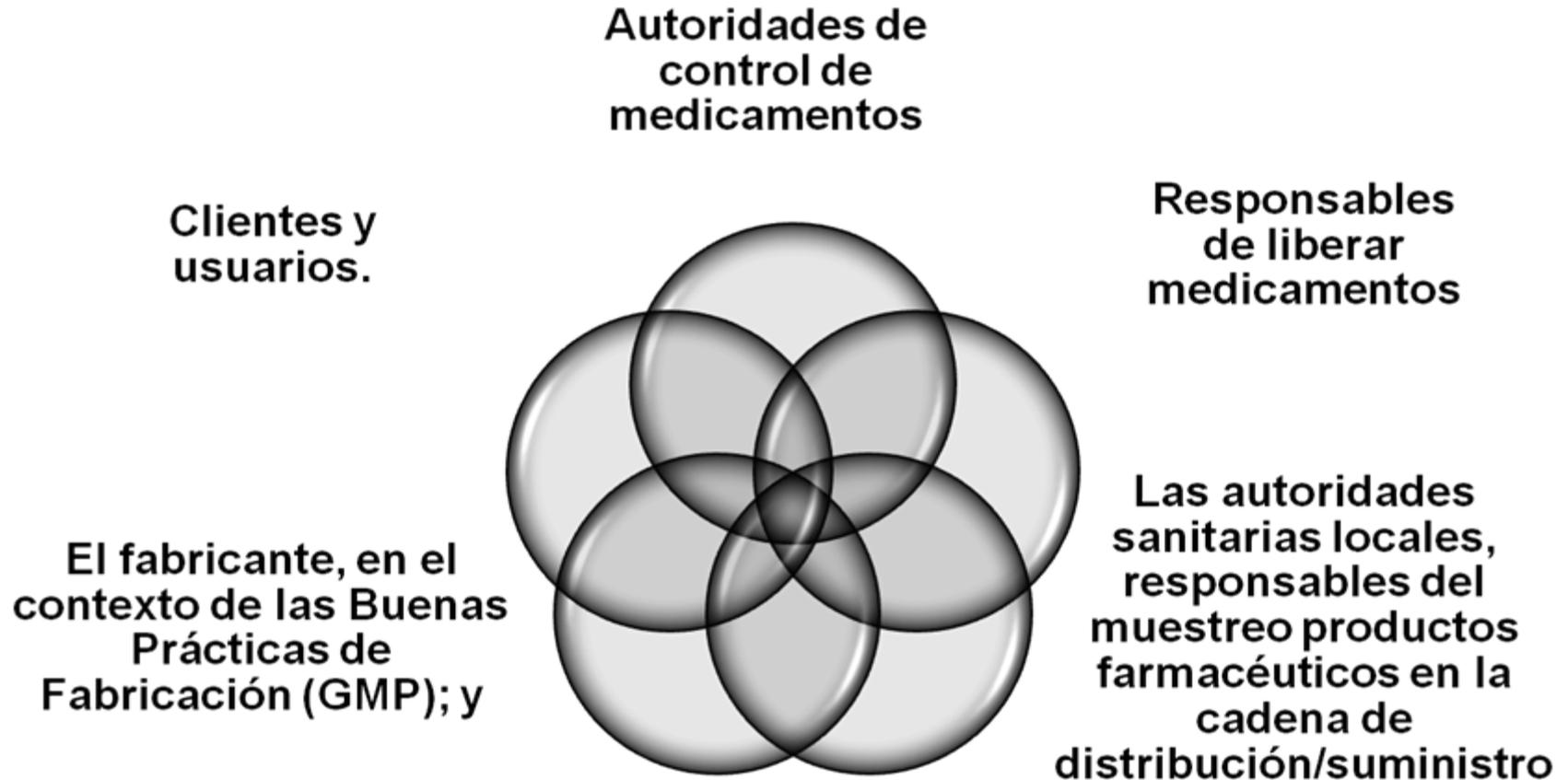
El procedimiento de muestreo debe tomar en cuenta las pruebas oficiales y no oficiales requeridas para la forma de dosificación individual (p. e. tabletas, cápsulas y preparaciones parenterales).



Se necesitan cuidados especiales para muestrear ciertos materiales a granel. Por ejemplo, los que sean muy potentes, tóxicos, higroscópicos o sensibles a la luz, o que requieren precauciones microbiológicas especiales.



Partes implicadas en el muestreo



INSPECTOR DE MUESTREO





Operaciones de Muestreo

Las operaciones de muestreo abarcan:

- ***Procedimiento o protocolo de muestreo:***
- ***Método de muestreo***
- ***Plan de Muestro***
- ***Registros del Muestreo***





Tipos de muestras

- ***Muestra:*** una porción de un material/sustancia colectada según un procedimiento definido.
- ***Muestra disponible:*** cualquier cantidad total de material de muestra que está disponible.
- ***Muestra final:*** muestra lista para la aplicación de pruebas y del análisis.
- ***Muestra original:*** la muestra colectada directamente de la fuente de muestreo.



Tipos de muestras

- ***Muestra combinada:*** muestra que resulta al combinar dos o más muestras del material.
- ***Muestra aleatoria:*** muestra en la cual las diversas fracciones del material tienen la misma probabilidad de ser representadas.



Tipos de muestras

- ***Muestra representativa:***

La muestra obtenida según un procedimiento diseñado para asegurar que las diversas características de un material **No Uniforme** están representadas **PROPORCIONALMENTE.**





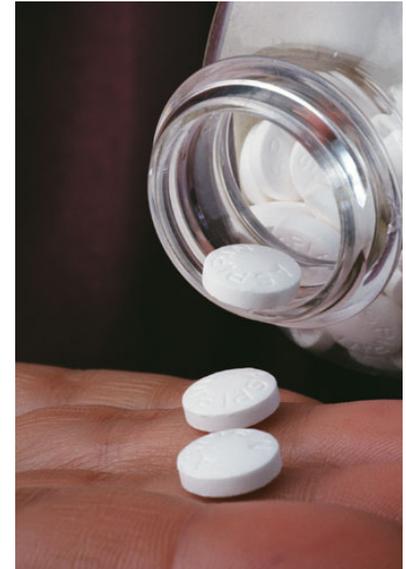
Tipos de muestras

- ***Muestra de retención:*** muestra colectada y reservada para pruebas futuras
 - Cantidad suficiente para permitir por lo menos dos análisis confirmativos.
 - En algunos casos las regulaciones estatutarias pueden requerir una o más muestras de retención
 - Cada muestra debe ser empacada y sellada por separado.



Tipos de muestras

- ***Muestra seleccionada:*** muestra obtenida según un procedimiento diseñado para seleccionar una fracción del material que es probable que tenga características especiales.



- Una muestra seleccionada que probablemente tenga material deteriorado, contaminado, adulterado o de alguna manera material inaceptable se conoce como **MUESTRA EXTREMA.**



Cantidades de Materiales/Muestras

□ ***Ensayos + Regulación = Tamaño de muestra***

Muestra insuficiente, qué hacer?

Registrar la implicación en los resultados de
ensayo

Ajustar la planeación de muestreo

Entrenar el personal de muestreo



Precauciones durante las operaciones de muestreo

- a. Cuidado técnico (planeación, entrenamiento, disposición)**
- b. Equipos y herramientas apropiadas. Todas las herramientas usadas en el muestreo se deben mantener escrupulosamente limpias.**



Precauciones durante las operaciones de muestreo

c. Siempre que sea posible, el muestreo se debe realizar en un cubículo cerrado y separado dentro del almacén.

- Para materiales estériles, el muestreo se debe realizar bajo condiciones asépticas.

Figure 6
Typical sampling spears

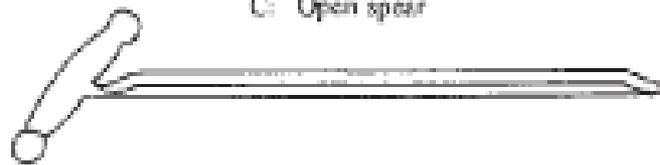
A: Closed spear for sampling large grains such as maize



B: Closed spear for sampling small grains such as wheat



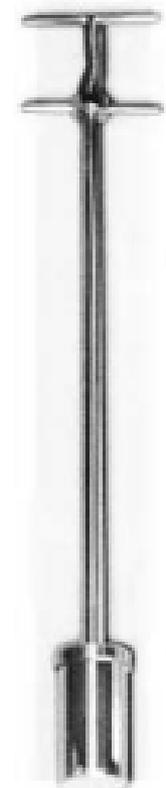
C: Open spear





Precauciones durante las operaciones de muestreo

d. Seguir el procedimiento o protocolo establecido y asegurarse que el material tomado es suficiente para los análisis previstos y para las muestras de retención, y de que **Todas las unidades de muestreo provengan del **Mismo Lote**.**

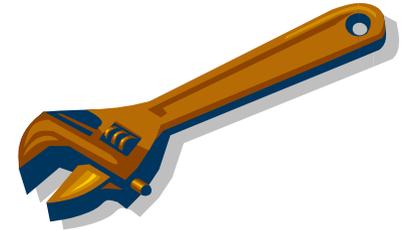




Herramientas usadas en el muestreo

Muestreo en almacenes requiere:

- Herramientas necesarias para abrir los paquetes, toneles, envases, cartones, etc., incluyendo cuchillos, alicates, sierras, martillos, llaves.
- Instrumentos para quitar el polvo (tales como cepillos o paños)
- Material para cerrar nuevamente los paquetes (tales como cinta adhesiva)
- Etiquetas auto-adhesivas para indicar que una parte del contenido se ha removido de un paquete o envase original. (**MATERIAL MUESTREADO**)



Herramientas usadas en el muestreo

Muestreo de materias primas uniformes:

Líquidos de baja viscosidad:

Pipetas equipadas con bulbos de succión, botellas o matraces, cucharones y embudos son necesarias

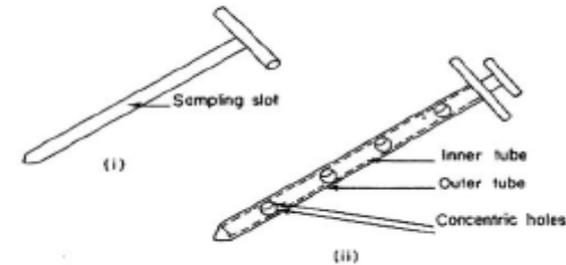
Líquidos de alta viscosidad.

Una varilla de vidrio o acero inoxidable se puede utilizar para los líquidos de alta viscosidad;

Sólidos pulverizados y granulares

Espátulas o cucharones. *Una cuchara de porcelana o acero inoxidable*, que puede ser esterilizada, es adecuada para el muestreo de polvos estériles.

Figure 4
Typical sample thieves





Homogeneidad y uniformidad

El procedimiento de muestreo debe considerar la homogeneidad y la uniformidad del material.

- ***Homogeneidad:*** Se considera que un material/ muestra homogéneo cuando todo este proviene del mismo origen (por ejemplo, del mismo lote), y se considera como no-homogéneo cuando difieren de su origen.
- ***Uniformidad:*** Una materia prima se puede considerar uniforme cuando las muestras extraídas de capas diferentes no muestran diferencias significativas en las pruebas de control de calidad.



Empaque, etiquetado y transporte de muestras

- **No debe interactuar con el material muestreado ni permitir la contaminación.**
- **Debe proteger de la luz, del aire y de la humedad, según las condiciones de almacenamiento dados para el material, los que normalmente son dados por el fabricante.**
- **Como regla general, el envase debe ser sellado y evidenciar cuando ha sido forzado**





Empaque, etiquetado y transporte de muestras

Etiquetado Mínimo

- **Producto**
- **Número de lote**
- **Cantidad**
- **Unidad x de y**
- **Muestreado por:**
- **Fecha:**
- **Lugar:**
- **Observaciones**

Etiquetar las partes que componen el envase tapa y cuerpo

Los demás datos del muestreo se deben registrar en el acta o documento correspondiente



Muestreo durante las Inspecciones Farmacéuticas



Para formas de dosificación deterioradas, se deberá muestrear uno o varias unidades del producto que evidencien visualmente un deterioro.

Ante una queja de un producto farmacéutico, la muestra debe incluir uno o mas envases originales del mismo lote.



Muestreo de formas farmacéuticas para la aceptación de envíos

- **Dependiendo del tipo de material, del tamaño del envío y de la manera que el material está empacado, una unidad de muestreo se puede considerar como una caja de viales o una caja de frascos de tabletas.**
- **El número requerido de formas de dosificación unitarias se retira de cualquier envase individual de la caja seleccionada.**



Muestreo de Materias Primas

Planes de Muestreo para envíos de materias primas provistos en varias unidades de muestreo

Estas guías son dadas sobre todo para las autoridades de control de medicamento y para las agencias gubernamentales y no son necesariamente apropiadas para otras entidades.

Los fabricantes experimentados con procedimientos de muestreo establecidos y probados a través del tiempo, puede que no necesites de estas guías, cuando los fabricantes tengan experiencia limitada pueden seguir algunas de estas recomendaciones.



Muestreo de Materias Primas

Idealmente, examinar cada unidad de muestreo y examinar el contenido para comprobar uniformidad y probar químicamente la identidad.

La uniformidad se debe probar en muestras de capas seleccionadas en diversos puntos del material sin mezclarla internamente de manera previa. Sin embargo, no siempre es posible, ni justificado este procedimiento ideal para el propósito del muestreo.



Muestreo de Materias Primas

- **No es prudente abrir todos los envases de productos propensos a deteriorarse por la influencia de la humedad u oxígeno.**
- **Materiales en envases dañados o que se encuentra que no son uniformes, se deben rechazar o muestrear individualmente para un control de calidad completo.**
- **Las unidades de muestreo sin etiqueta se deben rechazar.**



Muestreo de Materias Primas

Para el muestreo al azar, numerar cada unidad de muestreo consecutivamente y entonces, el número requerido de unidades de muestreo se selecciona al azar usando las tablas de números aleatorios.



Muestreo de Materias Primas

El "plan n "

El " plan n "no es recomendado para usarse por los laboratorios del control de los fabricantes.

El " plan n "" se debe utilizar con gran precaución y sólo cuando el material se considera uniforme y es provisto por una fuente bien conocida.

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

N: número de unidades de muestreo en el envío.

n se redondea al número entero superior siguiente.



Muestreo de Materias Primas

El laboratorio de control examina el aspecto del material y prueba la identidad de cada muestra original según la especificación relevante.

Si los resultados son concordantes, las muestras originales se reúnen en una muestra final de la cual una muestra analítica se prepara, el resto se guarda como muestra de retención.



Muestreo de Materias Primas

El "plan p "

El " plan p " puede ser utilizado cuando el material es uniforme y se recibe de una fuente que es bien conocida cuando el propósito principal es comprobar la identidad.

$$p = 0.4 \sqrt{N},$$

N número de unidades de muestreo.



Muestreo de Materias Primas

El “plan p ” se aplica para atributos

Las muestras se toman de cada una de las N unidades de muestreo del envío y se colocan en envases de muestra separados.

Estas muestras originales se transfieren al laboratorio de control, examinadas visualmente, y se prueba su identidad (se pueden utilizar métodos simplificados).

Si los resultados son concordantes, se crea un número p de muestras finales por la combinación apropiada de las muestras originales.



Muestreo de Materias Primas

El "plan r "

Útil cuando se sospecha que el material no es uniforme y/o se recibe de una fuente que no sea bien conocida.

Útil, para drogas vegetales como para materias primas.

$$r = 1.5 \sqrt{N},$$

N número de unidades de muestreo.



Muestreo de Materias Primas

El "plan r "

Las muestras se toman de cada una de las N unidades de muestreo del envío y se colocan en envases de muestra separados.

Estas muestras originales se transfieren al laboratorio de control y se prueba su identidad.

Si los resultados **NO** son concordantes, se seleccionan al azar r muestras y se someten individualmente a prueba. Si los resultados son concordantes, las r muestras se reúnen para la muestra de retención.



Muestreo de Materias Primas

Valor de n, p, o r	Valores de N		
	Plan n	Plan p	Plan r
2	Hasta 4	Hasta 25	Hasta 2
3	5-9	26-56	3-4
4	10-16	57-100	5-7
5	17-25	101-156	8-11
6	26-36	157-225	12-16
7	37-49		17-22
8	50-64		23-28
9	65-81		29-36
10	82-100		37-44