

EudraLex

Normas que Regulan los Medicamentos en la Unión Europea

Volumen 4 UE Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario

Anexo 19: Muestras de referencia y muestras de retención

Bases legales para la publicación de guías detalladas: El artículo 47 de la Directiva 2001/83/EC sobre el código comunitario relativo a los medicamentos para uso humano. Este documento proporciona una ayuda para la interpretación de los principios y guías de las Normas de Correcta Fabricación (en adelante, NCF) de los medicamentos tal y como se establece en la Directiva 2017/1572/EU para medicamentos de uso humano.

Estado del documento: Revisión de la versión de 2006 del anexo 19.

Historia del documento

Fecha de entrada en vigor del nuevo anexo	1 de junio de 2006
---	--------------------

Motivos de los cambios: El Grupo de Trabajo de Inspectores de GMP/GDP y el Comité de la PIC/S recomiendan, conjuntamente, que se revise la versión actual del anexo 19 sobre muestras de referencia y muestras de retención con respecto a las muestras de referencia y de retención para productos de importación paralela / distribución paralela/ comercialización paralela.

Fecha de entrada en vigor: 24 de septiembre de 2026 (3 meses a partir de la fecha de publicación por la Comisión Europea)

La guía de NCF se revisa de forma periódica. La Comisión Europea publica la información actualizada sobre las NCF y se puede consultar a través del siguiente enlace:

https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en

1. Ámbito

- 1.1. El presente anexo a la Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos (“La Guía NCF”) contiene orientaciones sobre la toma y conservación de muestras de referencia de materiales de partida, material de acondicionamiento o productos terminados y de muestras de retención de productos terminados.
- 1.2. Los requisitos específicos de los medicamentos para investigación se encuentran en las Directrices detalladas de la Comisión sobre Normas de Correcta Fabricación de medicamentos en investigación de uso humano.
- 1.3. El presente anexo también da instrucciones sobre la toma de muestras de retención de medicamentos de importación o distribución paralela.

2. Principio

- 2.1. Las muestras se mantienen con dos propósitos; en primer lugar, para servir como muestra para controles analíticos y, en segundo lugar, para tener un ejemplar de producto completamente terminado. Por lo tanto, las muestras pueden incluirse en dos categorías:

Muestras de referencia: muestra de un lote de material de partida, material de acondicionamiento o de producto terminado que se conserva con el propósito de servir como muestra para análisis en caso de que sea necesario, durante el periodo de validez del lote en cuestión. Siempre que la estabilidad lo permita, se conservarán asimismo muestras de productos obtenidos en fases intermedias críticas de la fabricación (p. ej. aquellos que requieran controles analíticos y liberación) o de productos intermedios que se envíen fuera del control del fabricante.

Muestras de retención: muestra de una unidad de producto completamente acondicionado tomada de un lote de producto terminado. Se almacena con fines de identificación, por ejemplo, en lo referente a la presentación, material de acondicionamiento, etiquetado, prospecto, número de lote o fecha de caducidad si fuese necesario, durante el período de validez del lote en cuestión. En casos excepcionales, pueden satisfacerse estas necesidades sin almacenar muestras duplicadas, p. ej. cuando se acondicionan pequeñas cantidades de un lote para distintos mercados o en la producción de medicamentos muy caros.

Para los productos terminados, en muchos casos las muestras de referencia y de retención tendrán una apariencia idéntica, es decir, como unidades completamente acondicionadas. En tales circunstancias, las muestras de referencia y de retención pueden considerarse como intercambiables.

- 2.2. Es necesario que el fabricante, importador o planta donde se libera el lote, tal y como se especifica en las secciones 7 y 8, conserven muestras de referencia y/o retención de cada lote de producto terminado y, en el caso del fabricante, que conserve muestras de referencia de cada lote de material de partida (con ciertas excepciones, véase 3.2. más abajo) y/o productos intermedios. Cada planta donde se acondicione el producto debe guardar muestras de referencia de cada lote de material de acondicionamiento primario y materiales de acondicionamiento impresos. Se puede aceptar que las muestras de los materiales de acondicionamiento impresos estén disponibles formando parte de los productos terminados que se conserven como muestras de referencia y/o retención.
- 2.3. Las muestras de referencia y/o retención sirven como un modelo del lote de producto terminado o de los materiales de partida, y pueden ser estudiadas en caso de, por ejemplo, reclamaciones de calidad relativas a la forma farmacéutica, dudas sobre el cumplimiento de las especificaciones contenidas en la autorización de comercialización, sobre etiquetado/acondicionado o informes de farmacovigilancia.
- 2.4. Se deben conservar registros de trazabilidad de las muestras y deberán estar disponibles para su revisión por las autoridades competentes.

3. Duración del almacenamiento

- 3.1. Las muestras de referencia y retención de cada lote de producto terminado deberán conservarse al menos hasta un año tras la fecha de caducidad. La muestra de referencia deberá encontrarse en el acondicionamiento primario correspondiente al producto terminado o en un envase del mismo material que el material de acondicionamiento primario en el que se comercializa el medicamento.
- 3.2. A no ser que la legislación del Estado Miembro donde se fabrique el medicamento establezca un periodo más largo, las muestras de materiales de partida (distintas de los disolventes, gases o agua empleados en la fabricación) se conservarán durante al menos dos años tras la liberación del medicamento. Ese tiempo podrá ser más breve si el periodo de estabilidad del material, según conste en las especificaciones correspondientes, es más corto. Los materiales de acondicionamiento deberán conservarse durante el periodo de validez del producto terminado en cuestión.

4. Tamaño de las muestras de referencia y retención

- 4.1. La muestra de referencia debe ser de un tamaño suficiente que permita llevar a cabo, al menos en dos ocasiones, los controles analíticos completos del lote de acuerdo con el dossier de autorización de comercialización que ha sido evaluado y aprobado por la(s) autoridad(es) competente(s). Cuando esto sea necesario, deberán utilizarse envases sin abrir para llevar a cabo cada serie de ensayos. Cualquier excepción propuesta a esto deberá justificarse, y ser acordada con la autoridad competente.

- 4.2. Cuando sea aplicable, se deberán cumplir los requisitos nacionales relativos al tamaño de las muestras de referencia y, si es necesario, de retención.
- 4.3. Las muestras de referencia deben ser representativas del lote de material de partida, producto intermedio o producto terminado del que se tomen. Pueden tomarse otras muestras para controlar alguna etapa crítica de un proceso (p. ej. comienzo o fin de un proceso). Cuando un lote se acondicione en dos o más operaciones distintas de acondicionamiento se deberá tomar, al menos, una muestra de retención de cada operación individual. Cualquier excepción propuesta a esto deberá justificarse, y ser acordada con la autoridad competente.
- 4.4. Se debe asegurar que todos los materiales y equipos analíticos necesarios para llevar a cabo todos los análisis establecidos en las especificaciones del producto están disponibles o pueden obtenerse fácilmente hasta un año tras la fecha de caducidad del último lote fabricado.

5. Condiciones de almacenamiento

- 5.1. La conservación de las muestras de referencia de producto terminado y de sustancias activas debe estar de acuerdo con la versión vigente de la *"Note for Guidance on Declaration of Storage Conditions for Medicinal Products and Active Substances"*.
- 5.2. Las condiciones de almacenamiento deberán ser conformes con la autorización de comercialización (p. ej. almacenamiento en refrigeración cuando sea pertinente).

6. Acuerdos por escrito

- 6.1. Cuando el titular de la autorización de comercialización no sea la misma entidad legal que la de la planta responsable de la liberación del medicamento en el EEE, la responsabilidad de tomar y conservar las muestras de referencia/retención se establecerá en un acuerdo escrito entre ambas partes, conforme a lo dispuesto en el Capítulo 7 de la Guía de NCF. Esto se aplicará asimismo cuando cualquier actividad de fabricación o liberación de lotes se desarrolla en una planta distinta de aquella que sea responsable global del lote en el mercado del EEE y los acuerdos entre distintas plantas para el muestreo y conservación de muestras de referencia y retención deben definirse en contratos escritos.
- 6.2. La Persona Cualificada que certifique un lote para su puesta en el mercado deberá asegurar que todas las muestras de referencia y retención pertinentes estén disponibles en todo momento. Cuando sea necesario, las medidas que aseguren esta disponibilidad constarán en un acuerdo por escrito.
- 6.3. Cuando en la fabricación de un producto terminado intervenga más de una planta, la disponibilidad de acuerdos por escrito es clave para regular el muestreo y la localización de las muestras de referencia y retención.

7. Muestras de referencia – Generalidades

- 7.1. Las muestras de referencia están destinadas a la realización de controles analíticos y, por lo tanto, deberán estar, cuando sea necesario, a disposición de un laboratorio de control de calidad con la metodología analítica validada. En el caso de materiales de partida empleados en medicamentos fabricados en el EEE, se encontrarán en la planta inicial de fabricación de producto terminado. En el caso de productos terminados fabricados en el EEE, se encontrarán en la planta de fabricación.
- 7.2. En el caso de productos terminados fabricados en un país fuera del EEE;
- 7.2.1. Cuando exista un Acuerdo de Reconocimiento Mutuo (MRA, de sus siglas en inglés) en vigor, las muestras de referencia podrán tomarse y conservarse en la planta de fabricación. Esto deberá especificarse en un acuerdo por escrito (como se establece en la sección 6) entre el laboratorio importador / responsable de la liberación de lotes y el fabricante ubicado fuera del EEE.
- 7.2.2. Cuando no exista un MRA en vigor, las muestras de referencia de los productos terminados deberán tomarse y conservarse en un fabricante autorizado en el EEE. Dichas muestras deberán tomarse de acuerdo con los contratos por escrito existentes entre todas las partes interesadas. Preferentemente, las muestras se almacenarán en el laboratorio donde se han llevado a cabo los controles analíticos para la importación.
- 7.2.3. Las muestras de referencia de materiales de partida y de material de acondicionamiento deberán mantenerse en la planta de fabricación donde se emplearon en la fabricación del medicamento.

8. Muestras de retención – Generalidades

- 8.1. La muestra de retención debe representar el lote de producto terminado tal y como se ha distribuido en el EEE; puede ser necesario su examen para confirmar el cumplimiento de los atributos no técnicos de la muestra con la autorización de comercialización o la normativa de la UE. Por lo tanto, las muestras de retención deben en todos los casos estar ubicadas dentro del EEE. Preferiblemente se conservarán en la planta donde se encuentre la Persona Cualificada que certifique el lote de producto terminado.
- 8.2. De acuerdo con el punto 8.1 anterior, cuando exista un MRA vigente y las muestras de referencia se conserven en un laboratorio fabricante ubicado en un país fuera del EEE (véase sección 7.2.2 anterior), se deberán conservar muestras de retención diferentes en el EEE.

- 8.3. Las muestras de retención deben almacenarse en las instalaciones de un laboratorio fabricante autorizado, de manera que estén a disposición de las autoridades competentes.
- 8.4. Cuando participe más de una planta dentro del EEE en la fabricación / importación / acondicionamiento / control analítico / liberación de lotes, según proceda, de un determinado medicamento, la responsabilidad de tomar y conservar las muestras de retención se debe acordar por escrito entre todas las partes implicadas.

9. Muestras de referencia y retención de productos de importación / distribución / comercialización paralela

- 9.1. Las muestras físicas de los materiales de acondicionamiento utilizadas en los procesos de reacondicionado (por ejemplo, etiquetas, estuches, prospectos u otros materiales informativos) se deben conservar durante todo el periodo de validez del producto terminado reacondicionado.
- 9.2. No se requiere la toma y conservación de muestras de referencia del producto reacondicionado.
- 9.3. Debe tomarse una muestra de retención del producto terminado reacondicionado por cada operación de acondicionamiento y deberá conservarse como mínimo hasta un año después de la fecha de caducidad.
- 9.4. La muestra de retención debe representar el producto terminado reacondicionado liberado al mercado y debe incluir tanto el acondicionamiento primario como el secundario. Cuando el material de acondicionamiento secundario no se abra, solo se requiere la conservación de muestras del material de acondicionamiento utilizado.
- 9.5. Cuando esté debidamente justificado que no se pueda conservar una muestra de retención física del producto terminado reacondicionado, y esto se haya acordado previamente con la autoridad competente, esta muestra puede conservarse en formato fotográfico / digital.
- 9.5.1. La muestra fotográfica / digital debe ser un registro íntegro y, proporcionar información suficiente que permita el examen visual completo y permitir investigaciones del producto reacondicionado equivalentes a las que serían posibles con una muestra de retención física. Debe incluir fotos de alta calidad del producto reacondicionado y debe permitir la trazabilidad al registro de acondicionamiento del lote correspondiente a ese producto terminado reacondicionado específico.
- 9.5.2. La muestra fotográfica / digital debe incluir toda la información del acondicionamiento primario y secundario, por ejemplo, número de lote, fecha de caducidad, etc.

9.5.3. La muestra fotográfica / digital también debe evidenciar de que se han aplicado los dispositivos de seguridad y debe permitir la identificación de información en braille.

9.5.4. Cualquier muestra fotográfica / digital que se almacene electrónicamente, debe cumplir con los principios del anexo 11 para asegurar la integridad de los registros durante el tiempo de retención.

10. Muestras de referencia y retención en el caso de cierre de un laboratorio fabricante

10.1. Cuando un laboratorio fabricante cesa en sus actividades definitivamente y su autorización es cedida, revocada o suspendida, es probable que sigan en el mercado muchos lotes de medicamentos fabricados por ese laboratorio que no hayan caducado. Para que esos lotes puedan seguir en el mercado, el laboratorio fabricante deberá tomar medidas concretas para la transferencia de las muestras de referencia y retención (y la documentación pertinente a efectos de NCF) a una instalación autorizada para su almacenamiento. El fabricante debe demostrar a las autoridades competentes que las medidas para el almacenamiento son satisfactorias y que las muestras están disponibles para su análisis en caso necesario.

10.2. Si el laboratorio fabricante no está en condiciones de realizar las medidas necesarias, estas se podrán delegar en otro fabricante. El laboratorio titular de la autorización de comercialización es responsable de dicha delegación y de aportar toda la información que sea necesaria a las autoridades competentes. Además, el titular de la autorización de comercialización deberá consultar sobre la idoneidad de las medidas adoptadas para la conservación de las muestras de referencia y retención a las autoridades competentes de cada Estado Miembro donde exista algún lote no caducado del medicamento en el mercado.

10.3. Estos requisitos son asimismo de aplicación en los casos de cese de actividades de un fabricante ubicado fuera del EEE. En estos casos, el importador es especialmente responsable de asegurar que se adoptan medidas suficientes y de que se consulte con la autoridad o autoridades competentes.