

Guía de Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos de Uso Humano**ANEXO 3****MUESTRAS DE REFERENCIA Y MUESTRAS DE RETENCIÓN****1. Ámbito**

1.1 El presente anexo a la Guía de Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos (“La Guía”) contiene orientaciones sobre la toma y conservación de muestras de referencia de materiales de partida, material de acondicionamiento y de productos terminados y de muestras de retención de productos terminados.

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 un 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 es 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 e impreso. 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, reclamos de calidad relativas a la forma farmacéutica, dudas sobre el cumplimiento de las especificaciones contenidas

52 en la autorización de comercialización, sobre etiquetado/acondicionado o informes de
53 farmacovigilancia.

54

55 **2.4** Se deben conservar registros de trazabilidad de las muestras y deberán estar disponibles para su
56 revisión por las autoridades competentes.

57

58 **3. Duración del almacenamiento**

59

60 **3.1** Las muestras de referencia y retención de cada lote de producto terminado deberán conservarse
61 al menos hasta un año después de la fecha de caducidad. La muestra de referencia deberá
62 encontrarse con el acondicionamiento primario correspondiente al producto terminado o en un
63 envase del mismo material que el material de acondicionamiento primario en el que se comercializa
64 el medicamento.

65

66 **3.2** Las muestras de materiales de partida (distintas de los disolventes, gases o agua empleados en
67 la fabricación) se conservarán durante al menos hasta un año después de la fecha de vencimiento del
68 último lote del medicamento elaborado. Ese tiempo podrá ser más breve si el periodo de estabilidad
69 del material, según conste en las especificaciones correspondientes, es más corto. Los materiales de
70 acondicionamiento deberán conservarse durante el periodo de validez del producto terminado en
71 cuestión.

72

73 **4. Tamaño de las muestras de referencia y retención**

74

75 **4.1** La cantidad entre ambos tipos de muestras, de referencia y de retención, debe ser de un
76 tamaño suficiente que permita llevar a cabo, al menos en tres ocasiones, los controles analíticos
77 completos del lote de acuerdo con el dossier de autorización de comercialización que ha sido
78 evaluado y aprobado por la(s) autoridad(es) competente(s). Cuando esto sea necesario, deberán
79 utilizarse envases sin abrir para llevar a cabo cada serie de ensayos. Cualquier excepción propuesta
80 a esto deberá justificarse, y ser acordada con la autoridad competente.

81

82 **4.2** Las muestras de referencia deben ser representativas del lote de material de partida, producto
83 intermedio o producto terminado del que se tomen. Pueden tomarse otras muestras para controlar
84 alguna etapa crítica de un proceso (p. ej. comienzo o fin de un proceso). Cuando un lote se
85 acondicione en dos o más operaciones distintas de acondicionado se deberá tomar, al menos, una
86 muestra de retención de cada operación individual. Cualquier excepción propuesta a esto deberá
87 justificarse, y ser acordada con la autoridad competente.

88

89 **4.3** Se debe asegurar que todos los materiales y equipos analíticos necesarios para llevar a cabo
90 todos los análisis establecidos en las especificaciones del producto están disponibles o pueden
91 obtenerse fácilmente hasta un año tras la fecha de caducidad del último lote fabricado.

92

93 **5. Condiciones de almacenamiento.**

94

95 **5.1** La conservación de las muestras de referencia de sustancias activas debe estar de acuerdo con
96 las condiciones de conservación expresadas en el certificado del proveedor.

97

98 **5.2** Las condiciones de almacenamiento de producto terminado deberán estar de acuerdo con la
99 autorización de comercialización (p. ej. almacenamiento en refrigeración cuando sea pertinente).

100

101 **6. Acuerdos por escrito**

102

103 **6.1** Cuando el titular de la autorización de comercialización no sea la misma entidad legal que la de
104 la planta de fabricación, dentro del territorio Nacional, la responsabilidad de tomar y conservar las
105 muestras de referencia/retención se establecerá en un acuerdo escrito entre ambas partes, conforme
106 a lo dispuesto en el Capítulo 7 de la Guía de BPF.

107

108 **6.2** La Persona Cualificada que certifique un lote para su puesta en el mercado deberá asegurar que
109 todas las muestras de referencia y retención pertinentes estén disponibles en todo momento. Cuando
110 sea necesario, las medidas que aseguren esta disponibilidad constarán en un acuerdo por escrito.

111

112 **6.3** Cuando en la fabricación de un producto terminado intervenga más de una planta, la
113 disponibilidad de acuerdos por escrito es clave para regular el muestreo y la localización de las
114 muestras de referencia y retención.

115

116 **7. Muestras de referencia – Generalidades**

117

118 **7.1** Las muestras de referencia están destinadas a la realización de controles analíticos y, por lo
119 tanto, deberán estar, cuando sea necesario, a disposición del laboratorio de control de calidad. En el
120 caso de materiales de partida pueden estar en poder del elaborador y/o del titular del certificado de
121 comercialización, conforme a lo establecido en el contrato. En el caso de productos terminados,
122 elaborados en terceros, las muestras se encontrarán en la planta titular del certificado y responsable
123 de la distribución.

124

125 **7.2** En el caso de productos terminados fabricados en otro país;

126

127 **7.2.1** Las muestras de referencia podrán tomarse y conservarse en la planta de fabricación. Esto
128 deberá especificarse en un acuerdo por escrito (como se establece en la sección 6) entre el
129 laboratorio importador /responsable de la liberación de lotes y el fabricante ubicado fuera del
130 territorio nacional.

131

132 **7.2.2** Las muestras de referencia de materiales de partida y de material de acondicionamiento
133 deberán mantenerse en la planta de fabricación donde se emplearon en la fabricación del
134 medicamento.

135

136 **8. Muestras de retención – Generalidades**

137

138 **8.1** La muestra de retención debe representar el lote de producto terminado tal y como se ha
139 distribuido; por lo que en todos los casos se conservarán en la planta donde se encuentre la Persona
140 Cualificada que certifique el lote de producto terminado, de manera que estén a disposición de las
141 Autoridades Competentes

142

143 **8.2** Cuando participe más de una planta del mismo grupo societario, dentro del país, en la
144 fabricación / acondicionamiento /control analítico/liberación de lotes, según proceda, de un
145 determinado medicamento, la responsabilidad de tomar y conservar las muestras de retención se
146 debe acordar por escrito entre todas las partes implicadas.

147

148 **9. Muestras de Referencia y Retención de productos de importación.**

149

150 **9.1** Cuando se abra el material de acondicionamiento secundario, por ejemplo, para sustituir el
151 cartón o el prospecto, deberá conservarse una muestra de retención del medicamento por cada
152 operación de acondicionamiento, dado que existe un riesgo de contaminación cruzada durante el
153 estuchado. Es importante tener la capacidad de identificar rápidamente quien es el responsable en el

154 caso de contaminación cruzada durante el acondicionamiento (el fabricante original o el importador
155 que acondiciona), dado que esto afectaría al ámbito de cualquier retiro que se produzca.

156

157 **9.2** Cuando el material de acondicionamiento secundario no se abra, se deberán conservar muestras
158 del producto acondicionado, pues no existe riesgo de contaminación cruzada o éste es mínimo.

159

160 **10. Muestras de Referencia y retención en el caso de cierre de un laboratorio fabricante.**

161

162 **10.1** Cuando un laboratorio fabricante cesa en sus actividades definitivamente y su autorización es
163 cedida, revocada o suspendida, es probable que sigan en el mercado muchos lotes de medicamentos
164 fabricados por ese laboratorio que no hayan caducado. Para que esos lotes puedan seguir en el
165 mercado, el laboratorio fabricante deberá tomar medidas concretas para la transferencia de las
166 muestras de referencia y retención (y la documentación pertinente a efectos de BPF) a una
167 instalación autorizada para su almacenamiento. El fabricante debe demostrar a la Autoridad
168 Competente que las medidas para el almacenamiento son satisfactorias y que las muestras están
169 disponibles para su análisis en caso necesario.

170

171 **10.2** Si el laboratorio fabricante no está en condiciones de realizar las medidas necesarias, estas se
172 podrán delegar en otro fabricante. El laboratorio titular de la autorización de comercialización es
173 responsable de dicha delegación y de aportar toda la información que sea necesaria a la Autoridad
174 Competente.

175

176 **10.3** Estos requisitos son asimismo de aplicación en los casos de cese de actividades de un
177 fabricante ubicado fuera del país. En estos casos, el importador es especialmente responsable de
178 asegurar que se adoptan medidas necesarias para garantizar la disponibilidad de dichos tipos de
179 muestras.