



MINISTERIO  
DE SANIDAD, CONSUMO  
Y BIENESTAR SOCIAL



agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios

Tribunal del proceso selectivo para ingreso, por el sistema general de acceso libre, en la Escala Técnica de Gestión de OOAA, especialidad Sanidad y Consumo, Resolución de 28 de marzo de 2019, de la Subsecretaría.

## ESCALA TÉCNICA DE GESTIÓN DE OO.AA. ESP. SANIDAD Y CONSUMO, ACCESO LIBRE

### ÁREA DE ANÁLISIS QUÍMICO

### CUARTO EJERCICIO

16 diciembre 2019

CORREO ELECTRÓNICO

sgaem@aemps.es

Página 1 de 6

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8  
28022 MADRID  
TEL: 91 822 50 36  
FAX: 91 822 50 23



Se presenta una solicitud de autorización de comercialización de un medicamento genérico por Procedimiento Nacional. Se trata de comprimidos recubiertos con película, cuyas sustancias activas son Olmesartán medoxomilo y Amlodipino besilato, indicados para el tratamiento de hipertensión. Las dosificaciones que se pretenden autorizar son las siguientes: 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg y 40 mg/10 mg, de Olmesartán y Amlodipino respectivamente, envasadas en blíster de PVC/Al.

La calidad de la sustancia activa Amlodipino besilato queda avalada por un Active Substance Master File (ASMF) y la de Olmesartán medoxomilo por un Certificado de Conformidad con la Farmacopea Europea (CEP) en vigor.

En el proceso de evaluación de la documentación presentada han surgido las siguientes cuestiones:

#### **PREGUNTA 1.**

La síntesis de la sustancia activa Amlodipino besilato se realiza en cinco etapas. En la cuarta etapa se utilizan como disolventes tolueno y acetonitrilo, y en la última etanol. Teniendo en cuenta la sustancia activa, indique brevemente la discusión relativa a impurezas que deberá ser presentada por la compañía.

#### **PREGUNTA 2.**

En la siguiente TABLA 1 se describen las especificaciones de la sustancia activa Olmesartán medoxomilo por parte del solicitante. Teniendo en cuenta la naturaleza de la sustancia activa, ¿sería correcta esta lista de especificaciones? Razone brevemente su respuesta.



TABLA 1. ESPECIFICACIONES SUSTANCIA ACTIVA OLMESARTÁN MEDOXOMILO

Tests	Acceptance criteria																
Description	White to almost white crystalline powder																
Identification by IR	The transmission minima (absorption maxima) in the spectrum obtained with the substance to be examined correspond in position and relative size to those in the spectrum obtained with the reference substance Olmesartan medoxomil (CRS)																
Identification by HPLC	The retention time of the major peak in the chromatogram of the assay preparation corresponds to that of the reference standard preparation obtained as directed in the assay.																
Water by KF	Not more than 0.50%																
Heavy metals	Not more than 20 ppm																
Sulphated ash	Not more than 0.10 %																
Assay by HPLC	98.0% - 102.0 % (on anhydrous and solvent free substance)																
Related substances by HPLC	<table border="1"><tbody><tr><td>OLM Acid (Impurity A)<sup>1</sup></td><td>NMT 0.40%</td></tr><tr><td>OLM-Eliminate (Impurity C)<sup>2</sup></td><td>NMT 0.15%</td></tr><tr><td>MTT (Impurity D)<sup>3</sup></td><td>NMT 0.10%</td></tr><tr><td>Desmethyl-ethyl-OLM (Ethyl-Olmesartan Medoximil)<sup>4</sup></td><td>NMT 0.10%</td></tr><tr><td>TPC (Triphenylcarbinol)</td><td>NMT 0.10%</td></tr><tr><td>Impurity B<sup>5,6</sup></td><td>NMT 0.10%</td></tr><tr><td>Any unspecified impurity</td><td>NMT 0.10%</td></tr><tr><td>Total</td><td>NMT 0.70%</td></tr></tbody></table>	OLM Acid (Impurity A) <sup>1</sup>	NMT 0.40%	OLM-Eliminate (Impurity C) <sup>2</sup>	NMT 0.15%	MTT (Impurity D) <sup>3</sup>	NMT 0.10%	Desmethyl-ethyl-OLM (Ethyl-Olmesartan Medoximil) <sup>4</sup>	NMT 0.10%	TPC (Triphenylcarbinol)	NMT 0.10%	Impurity B <sup>5,6</sup>	NMT 0.10%	Any unspecified impurity	NMT 0.10%	Total	NMT 0.70%
OLM Acid (Impurity A) <sup>1</sup>	NMT 0.40%																
OLM-Eliminate (Impurity C) <sup>2</sup>	NMT 0.15%																
MTT (Impurity D) <sup>3</sup>	NMT 0.10%																
Desmethyl-ethyl-OLM (Ethyl-Olmesartan Medoximil) <sup>4</sup>	NMT 0.10%																
TPC (Triphenylcarbinol)	NMT 0.10%																
Impurity B <sup>5,6</sup>	NMT 0.10%																
Any unspecified impurity	NMT 0.10%																
Total	NMT 0.70%																
Residual solvents	Acetone NMT 5000 ppm																
Particle size distribution by laser diffraction	<table border="1"><tbody><tr><td>d (0.1)</td><td>NMT 5 µm</td></tr><tr><td>d (0.5)</td><td>NMT 10 µm</td></tr><tr><td>d (0.9)</td><td>NMT 25 µm</td></tr></tbody></table>	d (0.1)	NMT 5 µm	d (0.5)	NMT 10 µm	d (0.9)	NMT 25 µm										
d (0.1)	NMT 5 µm																
d (0.5)	NMT 10 µm																
d (0.9)	NMT 25 µm																

<sup>1</sup> OLM Acid: 4-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-[2-(tetrazole-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]imidazole-5-carboxylic acid

<sup>2</sup> (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl 1-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl-4-(prop-1-en-2-yl)-2-propyl-1H-imidazole-5-carboxylate

<sup>3</sup>(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl-4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-[[2'-[[2-triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]biphenyl-4-yl]methyl]-1H-imidazole-5-carboxylate

<sup>4</sup> 4-(1-Hydroxy-1-methylpropyl)-2-propyl-1-[2'-(1H-tetrazole-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]imidazole-5-carboxylic acid 5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-ylmethyl ester

<sup>5</sup> 6,6-dimethyl-2-propyl-3-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-3,6-dihydro-4H-furo[3,4-d]imidazol-4-one

### PREGUNTA 3.

El fabricante del biolote es diferente al fabricante del producto terminado cuya autorización se solicita. Con esta consideración, ¿podría aceptarse el biolote presentado?

### PREGUNTA 4.

En la TABLA 2 se describe la composición de las tres dosis de comprimidos recubiertos con película. ¿Considera que esta tabla refleja correctamente la composición de los productos? Justifique brevemente su respuesta.

**TABLA 2. COMPOSICIÓN COMPRIMIDOS OLMESARTÁN/AMLODIPINO**

Ingredient	Function	mg/tablet			%/tablet			Reference to standards
		40/10	20/5	40/5	40/10	20/5	40/5	
<b>Cores</b>								
Olmesartan medoxomil	Drug substance	40.00	20.00	40.00	10.75			Ph. Eur.
Amlodipine besylate (Amlodipine)	Drug substance	13.87* (10)	6.94* (5)	6.94* (5)	3.73 (2.69)	3.73 (2.20)	1.86 (0.50)	Ph. Eur.
Cellulose, microcrystalline (PH101)	Filler	100.00	50.00	100.00	26.88			Ph. Eur.
Lactose monohydrate (200 mesh)	Filler	80.00	40.00	80.00	21.50			Ph. Eur.
Crospovidone	Disintegrant	17.00	8.50	17.00	4.57			Ph. Eur.
Povidone K-30	Binder	40.00	20.00	40.00	10.75			Ph. Eur.
Cellulose microcrystalline (PH102)	Filler	43.83	21.91	50.76	11.78	11.78	13.64	Ph. Eur.
Lactose monohydrate (lactose spray dried)	Filler	4.60	2.30	4.60	1.24			Ph. Eur.
Wheat starch	Disintegrant	30.00	15.00	30.00	8.06			Ph. Eur.
Silica, colloidal hydrated	Glident	0.30	0.15	0.30	0.08			Ph. Eur.
Magnesium stearate	Lubricant	2.40	1.20	2.40	0.64			Ph. Eur.
<b>Total core weight</b>		<b>372.0</b>	<b>186.0</b>	<b>372.0</b>				
Opadry II 85F25401 red	Film-coated powder	6.00	-	-	1.59	-	-	In-house
Opadry II 85F32410 yellow	Film-coated powder	-	-	6.00	-	-	1.59	In-house
Opadry II 85F18378 white	Film-coated powder	-	3.00	-	-	1.59	-	In-house
<b>Total weight for coated tablets</b>		<b>378.0</b>	<b>189.0</b>	<b>378.0</b>				

\* 13.87 and 6.94 mg of amlodipine besylate is equivalent to 10 mg and 5 mg amlodipine accordingly

#### **PREGUNTA 5.**

Los tamaños comerciales de los lotes propuestos para las tres dosis son de 500.000 y 1.000.000 de comprimidos. En la validación del proceso se presentan datos de tres lotes de cada dosis con un tamaño de lote de 500.000 comprimidos. ¿Estaría justificada la validación del proceso de fabricación con estos datos? Razone brevemente su respuesta.

#### **PREGUNTA 6.**

Teniendo en cuenta la TABLA 2 anterior, indique si alguno de los excipientes reflejados en ella tiene requerimientos especiales e indique cuáles son estos requerimientos y cómo se ven reflejados en la Ficha Técnica, justificando brevemente su respuesta.

#### **PREGUNTA 7.**

Una vez autorizado el medicamento, se hace una recogida de muestras del mismo dentro de la Campaña de Control de Mercado de los Laboratorios Oficiales de Control. De acuerdo a la Norma ISO/EN 17025, indique los datos mínimos a incluir en el informe de los ensayos que se realizarán como consecuencia de estos análisis.

#### **PREGUNTA 8.**

Sobre las muestras recogidas en esta Campaña se va a analizar el contenido de sustancias relacionadas de las dos sustancias activas. Este parámetro se controla por un método de HPLC-UV común a las dos. Describa el grado de validación requerido para esta técnica analítica.

#### **PREGUNTA 9.**

Una vez realizados los análisis de las muestras anteriores se han detectado resultados fuera de especificaciones en dos de las impurezas controladas. ¿Cómo se realizaría la gestión de estos resultados “fuera de especificaciones”?

#### **PREGUNTA 10.**

El titular de autorización de comercialización, por razones comerciales, solicita una extensión de línea con la dosis de 10mg/2,5mg de este medicamento, envasado en un material de acondicionamiento diferente, cambiando el blíster inicial de PVC/Al por frascos de HPDE de 60 cc. El período de validez inicial de las tres dosificaciones autorizadas es de 48 meses.



Presentan datos de estabilidad de 3 lotes industriales de la nueva dosis (10/2,5 mg) hasta 12 meses en el nuevo material de acondicionamiento, indicando que se fabrican en el mismo lugar y con el mismo proceso de fabricación. Además incluyen datos de soporte de lotes comerciales de las otras tres dosis del mismo producto envasado en el blíster hasta 48 meses. Con estos datos presentados, ¿se podría aceptar un período de validez de 48 meses para la dosis de 10mg/2,5mg envasada en frascos de HPDE? Razone brevemente la respuesta.