



CUARTO EJERCICIO: SUPUESTO PRÁCTICO

ÁREA: Química y Tecnología Farmacéutica

Por favor, conteste breve y razonadamente a las siguientes preguntas.

Las respuestas deberán estar apoyadas en la base legal y/o científica correspondiente.

Cada pregunta tiene un valor de 2 puntos.

El laboratorio farmacéutico DORVIR S.A. presenta en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios una solicitud de autorización de comercialización de un medicamento, **Aempsina Dorvir 0,4 mg comprimidos de liberación prolongada EFG**, por procedimiento nacional.

Se presenta un CEP para avalar la calidad de la **sustancia activa** Aempsina, obtenida por síntesis química. Dicho CEP incluye un test adicional de impurezas elementales para determinar el paladio, con un límite de no más de 10 ppm (NMT 10 ppm), así como un test de disolventes residuales para el control de metanol usado en la última etapa de síntesis de la sustancia activa.

Aempsina hidrocloreuro se encuentra en forma de un único enantiómero en este medicamento.

Las especificaciones presentadas por el solicitante de la autorización de comercialización en el dossier de registro para el control del **producto terminado** son las siguientes:

Test	Método	Especificaciones	
		A liberación	Al final del periodo de validez
Apariencia	Método visual	Comprimidos recubiertos con película redondos, biconvexos, de color amarillo	Comprimidos recubiertos con película redondos, biconvexos, de color amarillo
Pérdida por desecación	Ph.Eur. 2.2.32	Máx. 1,0%	Máx. 2,0%
Identificación de sustancia activa	Interno Método HPLC Método UV	Conformidad del tiempo de retención y espectro UV del pico principal de la solución estándar y la solución de la muestra	Conformidad del tiempo de retención y espectro UV del pico principal de la solución estándar y la solución de la muestra
Uniformidad de dosis unitaria	Edición actual de Ph.Eur. 2.9.40 Interno Método Difracción de Rayos-X	Cumple Ph.Eur. 2.9.40 Aempsina hidrocloreuro AV NMT 15,0	Cumple Ph.Eur. 2.9.40 Aempsina hidrocloreuro AV NMT 15,0
Valoración de sustancia activa	Interno Método HPLC	Aempsina hidrocloreuro 0,380-0,420 mg / comprimido (95,0% -105,0%)	Aempsina hidrocloreuro 0,380-0,420 mg / comprimido (95,0% -105,0%)
Sustancias Relacionadas	Interno Método HPLC	Max. Impureza desconocida $\leq 0,2\%$ Impurezas totales $\leq 0,5\%$	Max. Impureza desconocida $\leq 0,2\%$ Impurezas totales $\leq 0,5\%$
Disolución	Método HPLC – Ph. Eur.	Q=10-30% en 2 horas Q=80% en 24 horas	Q=10-30% en 2 horas Q=80% en 24 horas
Control microbiológico	Edición actual de Ph. Eur. 2.6.12; 2.6.13	TAMC $\leq 10^3$ CFU/g TYMC $\leq 10^2$ CFU/g Ausencia de Escherichia Coli en 1g	TAMC $\leq 10^3$ CFU/g TYMC $\leq 10^2$ CFU/g Ausencia de Escherichia Coli en 1g



Pregunta 1

Previo a su autorización se presenta una solicitud de ensayo clínico en fase III de este medicamento. En el expediente del medicamento en investigación no se presenta la validación de los métodos analíticos usados en el control del producto terminado. Indique si se debería hacer alguna consideración al respecto.

Por otra parte, se presentan datos de estabilidad de 3 meses del producto terminado (lote clínico 2023J) en condiciones aceleradas (40°C/75% HR) y a largo plazo (25°C/60% HR). No se han observado cambios significativos en las características físico-químicas del producto. Se solicita un periodo de validez de 12 meses ¿Se considera aceptable el periodo de validez solicitado?

Pregunta 2

Una vez finalizado el ensayo clínico, se decide presentar la solicitud de autorización de comercialización del medicamento. Indique cómo debe avalar el solicitante la calidad de la sustancia activa, así como la documentación que debería presentarse en las distintas secciones del expediente de registro, teniendo en cuenta que:

- el fabricante de producto terminado utiliza el método recogido en el CEP para el control de metanol en Aempisina hidrocloreuro y utiliza un método interno para el control del paladio.
- la sustancia activa presenta polimorfismo y el CEP no hace referencia a una forma polimórfica específica.

Pregunta 3

La técnica analítica propuesta por el fabricante de producto terminado para la determinación del paladio en la sustancia activa es un ICP-MS. Explique en qué consiste esta técnica. Teniendo en cuenta que se trata de un análisis cuantitativo, ¿podría llevarse a cabo con esta técnica?

Pregunta 4

Con respecto a la documentación presentada en el dossier de registro para la validación del proceso de fabricación del medicamento, se presenta el protocolo de validación. Indique si se puede considerar aceptable y argumente su respuesta.

Pregunta 5

Evalúe la aceptabilidad de las especificaciones propuestas para el control del producto terminado. Así mismo, razone si podría ser aceptable la ausencia del control de la forma enantiomérica en las especificaciones de producto terminado.



Pregunta 6

Considerando que existe monografía en Ph. Eur. para este producto terminado y que el ensayo de disolución propuesto es el recogido en dicha monografía, ¿qué documentación debería presentar el solicitante para avalar la aceptabilidad de dicho ensayo?

Pregunta 7

Una vez autorizado el medicamento Aempsina Dorvir 0,4 mg comprimidos de liberación prolongada EFG en blísteres de PVC/aluminio, el titular de la autorización de comercialización (TAC) quiere presentar, para su autorización, una nueva dosis de 0,8 mg, así como un envase adicional para la dosis de 0,4 mg en frascos de HDPE, para el que se solicita un plazo de validez de 24 meses en las condiciones de conservación “conservar por debajo de 30°C”. Indique qué procedimiento(s) debe seguir y describa la documentación a presentar para avalar ambas solicitudes.

Pregunta 8

El TAC de este medicamento detecta como impureza una nitrosamina, N-nitroso-aempsina, en varios lotes y lo comunica a la AEMPS. Para dicha nitrosamina la Agencia Europea de Medicamentos ya ha establecido la ingesta máxima aceptable (AI). Indique cómo debe proceder el TAC ante este defecto de calidad.

Pregunta 9

Se hace una recogida de muestras del medicamento autorizado, como parte de la Campaña de Control de Mercado para el análisis de algunos lotes. La sustancia química de referencia (CRS) de Ph. Eur. está caducada y el Laboratorio Oficial de Control de la AEMPS dispone de un estándar secundario. ¿Podría utilizarse dicho estándar secundario para el análisis de los lotes? Razone su respuesta y describa brevemente las diferencias entre un estándar primario y uno secundario.

Pregunta 10

El Departamento de Inspección y Control de Medicamentos de la AEMPS remite al Laboratorio Oficial de Control un complemento alimenticio del que se sospecha que puede contener Aempsina. Justifique y describa brevemente las técnicas analíticas que podrían utilizarse para la identificación de dicha sustancia activa, así como el grado de validación requerido.