

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

### ÁREA DE ANÁLISIS QUÍMICO DE MEDICAMENTOS

#### CUARTO EJERCICIO

28 de febrero de 2018

Evalúe la información que se proporciona y basándose en la normativa europea de autorización de medicamentos, conteste a las cuestiones que se plantean en cada uno de los apartados siguientes:

1. En el expediente de registro de un medicamento que se administra por vía oral se solicita un fabricante de la sustancia activa, que avala la calidad de la misma con un Certificado de conformidad con la monografía de Farmacopea Europea (CEP).

a) Si el CEP no incluye ninguna referencia al periodo de recontrol de la sustancia activa ¿qué información relativa a estabilidad de la sustancia activa debe presentar el solicitante? Justifique la respuesta.

b) En dicho expediente, para avalar la ausencia de control de impurezas elementales que provienen de la sustancia activa en el producto terminado, se presenta un análisis de riesgos de acuerdo a ICHQ3D. Teniendo en cuenta los resultados experimentales y el umbral de control dado por la opción 1 que se detallan a continuación. ¿Considera aceptable esta estrategia de control? Justifique la respuesta.

Element	ICH Q3D Class	Concentration Limit (option 1) (ppm)	Control Threshold (option 1) (ppm)	Result (expected level) (ppm)	Outcome
AS	1	1.5	0.45	<0.45	No control
Hg	1	3	0.9	<0.9	No control
Pb	1	0.5	0.15	<0.15	No control
Cd	1	0.5	0.15	<0.15	No control
Co	2A	5	1.5	<1.5	No control
Ni	2A	20	6	<6	No control
V	2A	10	3	<3	No control

**2.-En líneas generales ¿cómo se plantea el desarrollo farmacéutico de un medicamento de acuerdo a la estrategia de Calidad por diseño descrita en las guías ICH Q8, Q9 y Q10?**

**3.- Redacte los apartados de la Ficha Técnica relacionados con la información que se detalla a continuación. Justifique la respuesta.**

Nombre del medicamento: Tamoxifeno TERADE 20 mg comprimidos

Descripción: Comprimidos redondos, biconvexos, blancos con una ranura en una cara y la marca "TT20" en la otra cara.

Envase: Botes blancos de HDPE con tapón de Polipropileno que contiene 28 comprimidos.

Composición:

Componente	Cantidad por unidad (mg)	Referencia
Tamoxifeno Citrato	30.40	Ph. Eur.
Fosfato dicálcico dihidratado	281.600	Ph. Eur.
Celulosa Microcristalina	30	Ph. Eur.
Carboximetilalmidon sódico (tipo A de patata)	20	Ph. Eur.
Povidona K 25	8	Ph. Eur.
Estearato Magnésico	6	Ph. Eur.
Sílice coloidal anhidra	2	Ph. Eur.
Lactosa monohidrato	2	Ph. Eur.
Total	380.0	

**4.- En el expediente de registro del medicamento descrito en la pregunta 3, se presentan los siguientes resultados de los estudios de estabilidad. Redacte los apartados de la Ficha Técnica relacionados con dichos resultados. Justifique la respuesta.**

Resultados obtenidos en condiciones aceleradas ( $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/75\%\text{HR}\pm 5\%\text{HR}$ ) en el envase botes blancos de HDPE con tapón de Polipropileno que contiene 28 comprimidos

	<b>Apariencia</b>	<b>Contenido en agua</b>	<b>Valoración</b>	<b>Cualquier impureza no identificada</b>	<b>Impurezas totales</b>	<b>Disolución</b>
Especificación a plazo de validez	Comprimidos redondos, biconvexos, blancos con una ranura en una cara y la marca "TT20" en la otra cara	$\leq 4.0\%$	95.0-105.0%	$\leq 0.20\%$	$\leq 0.7\%$	$\geq 75\%$ (Q) en 30 minutos
Inicial	Cumple	1.4%	101.7%	$< 0.05$	$< 0.05$	98%
3 meses	Cumple	2%	97.4%	0.10	0.10	97%
6 meses	Cumple	2.3%	96.2%	0.11	0.11	94%

Resultados obtenidos en condiciones intermedias ( $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C} / 65\%\text{HR}\pm 5\%\text{HR}$ ) en el envase botes blancos de HDPE con tapón de Polipropileno que contiene 28 comprimidos

	<b>Apariencia</b>	<b>Contenido en agua</b>	<b>Valoración</b>	<b>Cualquier impureza no identificada</b>	<b>Impurezas totales</b>	<b>Disolución</b>
Especificación a plazo de validez	Comprimidos redondos, biconvexos, blancos con una ranura en una cara y la marca "TT20" en la otra cara	$\leq 4.0\%$	95.0-105.0%	$\leq 0.20\%$	$\leq 0.7\%$	$\geq 75\%$ (Q) en 30 minutos
Inicial	Cumple	0.9%	100.3%	$< 0.05$	$< 0.05$	98%
3 meses	Cumple	1.5%	98.3%	0.10	0.10	97%
6 meses	Cumple	2.4%	97.9%	0.12	0.12	94%
9 meses	Cumple	2.7%	97.3%	0.20	0.20	94%
12 meses	Cumple	3.1%	96.9%	0.30	0.30	93%



Resultados obtenidos en condiciones normales ( $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$  /  $60\%\text{HR}\pm 5\%\text{HR}$ ) en el envase botes blancos de HDPE con tapón de Polipropileno que contiene 28 comprimidos

	<b>Apariencia</b>	<b>Contenido en agua</b>	<b>Valoración</b>	<b>Cualquier impureza no identificada</b>	<b>Impurezas totales</b>	<b>Disolución</b>
Especificación a plazo de validez	Comprimidos redondos, biconvexos, blancos con una ranura en una cara y la marca "TT20" en la otra cara	$\leq 4.0\%$	95.0-105.0%	$\leq 0.20\%$	$\leq 0.7\%$	$\geq 75\%$ (Q) en 30 minutos
Inicial	Cumple	1.0	100.6	$< 0.05$	$< 0.05$	99%
3 meses	Cumple	1.5	100.2	$< 0.05$	$< 0.05$	97%
6 meses	Cumple	2.2	99.5	$< 0.05$	$< 0.05$	96%
9 meses	Cumple	2.4	99.1	0.10	0.10	95%
12 meses	Cumple	2.6	98.7	0.10	0.10	92%
18 meses	Cumple	3	98.6	0.12	0.12	91%
24 meses	Cumple	3.5	97	0.13	0.13	89%

**5.-Se presenta en la AEMPS un expediente de registro para una solución para perfusión fabricada por filtración esterilizante con posterior llenado aséptico. ¿Qué datos relacionados con la fabricación del medicamento deben incluirse en dicho expediente de registro?**

**6.- Una muestra de un comprimido recubierto con película es recogido en la campaña de control de mercado y es analizado en el laboratorio oficial de control de medicamentos, el parámetro que se va a analizar es la disolución del comprimido. El porcentaje de sustancia activa disuelta por unidad de tiempo se controla por un método HPLC/UV. Describa el fundamento de este técnica cromatográfica y los componentes básicos de un equipo de HPLC.**

**7.- Durante la validación de un método cromatográfico (HPLC/UV) se calcula la linealidad del método.**

**a) ¿Qué significa que un método es lineal?**

**b) ¿Cómo se calcula la linealidad de un método de acuerdo a las guías ICH?**

**8.- A continuación se adjunta la descripción del ensayo de disolución incluido en un expediente de registro. ¿Sería suficiente esta descripción del método para llevarlo a cabo en el Laboratorio Oficial de control de medicamentos? Justifique la respuesta.**

Aparato: Aparato 2- Paletas (Ph. Eur.)

Velocidad de rotación: 75 rpm

Medio de disolución: 0.1M HCl

Temperatura del medio de disolución: 37°C ±0.5°C

Tiempo del ensayo: De acuerdo a la especificación fijada para el producto terminado

Reactivos:

1.- Agua: Purificada

2.- Ácido Clorhídrico concentrado, conc. HCl

Preparación de la solución:

Medio de disolución 0.1 M HCl:

En un matraz de 1000 ml introducir 500 ml de agua purificada, pipetear 8.5 ml de HCl concentrado y diluir con agua purificada hasta volumen.

Procedimiento:

Coloque el medio de disolución en cada vaso de disolución y equilibre los medios de disolución a 37°C ± 0.5°C. Coloque un comprimido en cada vaso, haga funcionar el aparato inmediatamente y comience a medir el tiempo. Después del tiempo de disolución prescrito de acuerdo con la especificación válida del producto terminado, retire 10 ml de la solución de muestra de cada vaso de disolución y fíltrelo a través de un filtro de jeringa de membrana de PVDF para medios acuosos. Descartar los primeros 5 ml del filtrado. Las soluciones de muestras filtradas están listas para la evaluación por HPLC de la cantidad de sustancia activa disuelta.

9. Se lleva a cabo el control de la disolución de un producto recogido en la campaña de control y se obtienen los siguientes resultados. Teniendo en cuenta que la especificación aprobada para el producto es de 85 % ( Q ) disuelto en 15 minutos, ¿El resultado obtenido sería conforme o no conforme? Justifique la respuesta.

time	% Disuelto												media	min	max
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	84	80	72	87	85	84	83	89	85	94	84	92	85	72	94
10	91	82	76	92	92	91	92	94	92	97	87	96	90	76	97
15	92	85	85	92	93	92	92	95	93	98	88	97	92	85	98
20	92	88	85	93	94	92	92	95	93	98	88	97	92	85	98
30	91	90	92	93	93	93	92	95	94	98	88	98	93	88	98

10.- En el laboratorio oficial de control de medicamentos se reciben distintas muestras recogidas en el mercado:

a) Muestras de una sustancia activa cuyas impurezas vienen indicadas en la monografía de Farmacopea Europea correspondiente. Los resultados obtenidos en el ensayo de sustancias relacionadas se listan a continuación. Teniendo en cuenta que el límite de reporte establecido en dicha monografía es de 0.05%, ¿cómo deberían informarse en el certificado analítico los resultados obtenidos?

- Impureza A 0.01%
- Impureza B 0.06%
- Impureza C 0.03%
- Impureza F 0.1%
- Impureza G 0.02%

b) Muestras recogidas en un herbolario, de un producto en forma de comprimidos blancos que en su composición declara diferentes tipos de plantas. Como titular del mismo se indica una compañía radicada en México D.F. Una vez analizadas las muestras tan solo se detecta la sustancia activa Vardenafilo. ¿Qué consideración tiene este producto? ¿Medicamento falsificado, medicamento ilegal o producto adulterado? Justifique la respuesta.