



## SUPUESTO PRÁCTICO

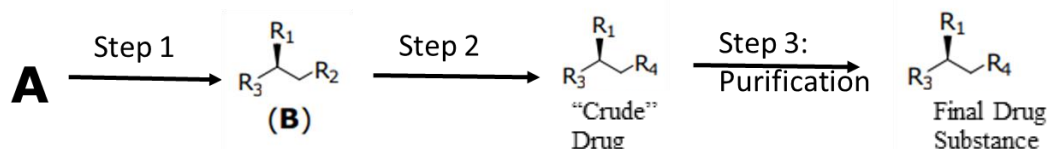
### ÁREA: química y tecnología farmacéutica

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

Cada pregunta tiene un valor de 2 puntos.

El laboratorio OPOS S.A. ha desarrollado el medicamento Alzheimerina hidrocloreto OPOS 10 mg comprimidos EFG, para tratar el Alzheimer. La dosis máxima diaria de este medicamento es 20 mg/día.

La sustancia activa tiene un centro quiral, siendo la forma R la que presenta la actividad terapéutica. Además, presenta polimorfismo. En la caracterización de la sustancia activa se demuestra que todos los polimorfos tienen la misma solubilidad, estabilidad y punto de fusión.



Se presenta el siguiente esquema de síntesis de la sustancia activa:

En la que se utilizan los siguientes disolventes:

Step	Solvent
Step-1	Acetone
	Methanol
	Ethanol
Step-2	Acetone
	Ethanol
Step-3	Toluene
	Acetone

#### Pregunta 1

Durante el desarrollo del medicamento se realizó el ensayo clínico titulado "Ensayo clínico cruzado, aleatorizado de bioequivalencia de Alzheimerina hidrocloreto 10 mg comprimidos recubiertos con película, tras su administración oral en dosis única a voluntarios sanos en ayunas". Para avalar la calidad de la sustancia activa se presenta un Certificado de Conformidad con las monografías de la Farmacopea Europea (CEP).

- ¿Puede utilizarse este procedimiento en el contexto de un ensayo clínico fase I?
- ¿Qué otras opciones se pueden utilizar para avalar la calidad de la sustancia activa si no se presenta un CEP?



## Pregunta 2

El solicitante presenta en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) una solicitud de autorización de comercialización de este medicamento, por procedimiento nacional.

En el módulo 3, apartado 3.2.S.4.1. se presenta la siguiente especificación para el principio activo:

Test	Acceptance Criteria	Method
Description	White or almost white crystalline powder	visual inspection / in house method
Identification IR	Corresponds to a reference standard	Ph. Eur. 2.2.24
Identification Cl-	Positive to chlorides test reaction (a)	Ph. Eur. 2.3.1
Water content	Not more than 1.0%	Ph.Eur. 2.5.12
Sulphated Ash	Not more than 0.1%	Ph.Eur. 2.4.14
Related substances: Impurity A Impurity B Impurity C	Not more than 0.15% Not more than 0.10% Not more than 0.10%	HPLC/ in house method
Chiral Purity	S-Alzheimerina HCl < 0.15%	HPLC/ in house method
Residual solvents Acetone Ethanol Toluene	Not more than 1000 ppm Not more than 1000 ppm Not more than 890 ppm	GC / in house method-1
Benzene (limit test)	Not more than 1000 ppm	GC / in house method-2
Assay	Between 98.5% and 101.5%, calculated on the anhydrous basis	Titrimetric / in house method
TYMC	Not more than 100 CFU/g	Ph. Eur. 2.6.12
TAMC	Not more than 1000 CFU /g	

Teniendo en cuenta los disolventes utilizados en la síntesis de la sustancia activa:

- Los disolventes Acetona y Etanol se controlan por el método de cromatografía de gases ¿el límite propuesto se consideraría aceptable?
- En la especificación no se controla el disolvente Metanol, teniendo en cuenta que se trata de un disolvente clase 2 ¿Cómo debería justificarse la ausencia de este control?
- En la especificación se incluye el control del disolvente Benceno. Teniendo en cuenta el esquema de síntesis de la sustancia activa, discuta si la inclusión de este parámetro y el criterio de aceptación propuesto para el mismo es adecuado.



### Pregunta 3

En relación con el resto de parámetros que se controlan en la especificación, evalúe si son adecuados, teniendo en cuenta la naturaleza de la sustancia activa o, si por el contrario, sería necesario su revisión y/o la inclusión de ensayos adicionales.

### Pregunta 4

El ensayo de disolventes residuales en la sustancia activa se realiza por la técnica de Cromatografía de Gases y es un ensayo límite.

- Indique brevemente que información mínima se debe incluir en la descripción del método analítico para poder llevar a cabo el análisis.
- Indique que características mínimas se deben evaluar durante la validación del método analítico y los procedimientos para llevar a cabo esta evaluación.

### Pregunta 5

En la evaluación de la parte correspondiente al producto terminado del dossier de registro 3.2.P, se evalúa la estabilidad del medicamento. Para esta evaluación se debe tener en cuenta que la sustancia activa Alzheimina hidroclicuro, es una sustancia conocida y no puede considerarse una sustancia estable. En la solicitud de autorización del medicamento se presenta el siguiente protocolo del estudio de estabilidad del producto terminado.

#### **3.2.P.8.1 Stability summary and conclusion**

##### Introduction

Accelerated, intermediate condition and long-term stability studies have been performed. The aim of this study is to establish the stability of Alzheimine hydrochloride 10 mg film-coated tablets when packaged in Triplex/aluminium blisters.

##### Shelf-life specifications

The proposed shelf-life specifications are those provided in section 3.2.P.5.1.

##### Batches tested

The following batches of drug product packaged in Triplex/aluminium blisters have been tested in the stability studies:

Batch nº	Manufacture date	Batch size	Drug substance batch
L001	03/2010	100.000 tablets	10002010
L002	09/2019	750.000 tablets	10002019

##### Frequency of analysis

The frequency of analysis performed for Alzheimine hydrochloride 10 mg film-coated tablets in the different conditions is summarized as follows:

Study	Storage condition	Frequency of testing (months)							
		0	3	6	9	12	18	24	36
Long term	25°C ± 2°C/60 ± 5% RH	X*	X	X	X	X	X	X*	X*
Intermediate	30°C ± 2°C /65 ± 5% RH	X*	X	X	X	X*			



Accelerated	40°C ± 2°C / 75 ± 5% RH	X*	X	X*						
-------------	----------------------------	----	---	----	--	--	--	--	--	--

(\*) microbiological control

- ¿El número de lotes de producto terminado incluidos en el estudio de estabilidad es el adecuado?
- ¿Qué características deben cumplir estos lotes?

#### Pregunta 6

En los datos de estabilidad de producto terminado se observa, a los 6 meses, que la impureza A excede el criterio de aceptación establecido a plazo de validez, tanto en condiciones aceleradas como en condiciones intermedias. Sin embargo, en condiciones a largo plazo, no se observa ningún cambio significativo ni ninguna variabilidad. Teniendo en cuenta estos resultados y que el último punto de estabilidad disponible es 24 meses

- ¿Qué plazo de validez podría asignarse a Alzheimina hidrocloreuro OPOS 10 mg comprimidos EFG?
- ¿Qué condiciones de conservación podrían aprobarse?
- ¿En qué apartado de la ficha técnica deberían incluirse esta información?

#### Pregunta 7

En el Laboratorio Oficial de Control se analizan los productos de degradación por la técnica de HPLC con detector UV-Vis de una muestra de un lote de Alzheimina hidrocloreuro OPOS 10 mg comprimidos EFG, recogida en el mercado nacional, como parte de los análisis llevados a cabo durante la campaña de control de mercado anual de la AEMPS.

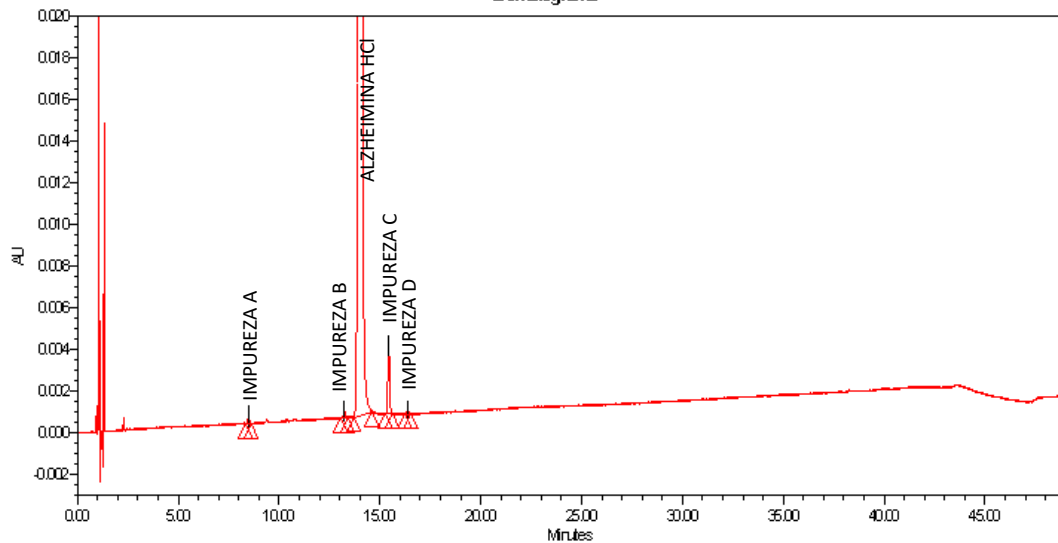
Teniendo en cuenta que el laboratorio está acreditado en este ensayo según la norma UNE EN ISO/IEC 17025, indique:

- la información mínima que deben contener los registros técnicos del análisis.
- cómo se debe proceder en el caso en el que se realicen modificaciones a los mismos.

#### Pregunta 8

El ensayo de productos de degradación por HPLC con detector UV-Vis de la muestra del lote de Alzheimina hidrocloreuro OPOS 10 mg comprimidos EFG es un ensayo cuantitativo descrito en la monografía de Farmacopea Europea. Indique qué parámetros se deben evaluar en la idoneidad del sistema teniendo en cuenta que se preparan las siguientes soluciones:

- Disolvente de muestra
- Solución que contiene Alzheimina hidrocloreuro a la concentración del umbral de informe
- Solución de Alzheimina hidrocloreuro para la cuantificación
- Solución que contiene Alzheimina hidrocloreuro e impurezas (Ver cromatograma)



### Pregunta 9

En el ensayo de sustancias relacionadas por HPLC con detector UV-Vis de la muestra de un lote de Alzheimerina hidrocloreuro OPOS 10 mg comprimidos EFG se obtienen los siguientes resultados brutos:

Impureza A: 0.0110%  
Impureza B: 0.0613%  
Impureza C: 0.1023%  
Impureza D: 0.0725%

De acuerdo a la especificación del producto terminado, las impurezas A, B y C son especificadas.

Considerando la dosis máxima diaria, el umbral de informe (Reporting Threshold) es 0.05%. El Límite de cuantificación (LOQ) del método analítico es 0.05%.

Indique cómo se deben informar los resultados en el certificado analítico teniendo en cuenta los criterios de la ICHQ3B y justifique su respuesta.

### Pregunta 10

Durante la auditoría realizada por ENAC para el mantenimiento de la acreditación del Laboratorio Oficial de Control en la norma ISO/IEC 17025, el auditor evalúa los registros técnicos de varios ensayos y considera que no están completos. Por lo que concluye su informe con una No conformidad menor. Indique brevemente como debe tratar el laboratorio la No conformidad.