



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 farmacéutico Numardan S.A. presenta en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) una solicitud de autorización de comercialización por procedimiento nacional del medicamento Luverter 100 mg comprimidos recubiertos con película.

Pregunta 1

La calidad de la sustancia activa Luverter viene avalada por un Certificado de Conformidad con las monografías de la Farmacopea Europea (CEP 2025-XXX - Rev YY) que no presenta ningún subtítulo. En relación a los sitios de fabricación, el CEP incluye un fabricante de intermedio y un fabricante de la sustancia activa.

El solicitante presenta en el dossier de registro la documentación necesaria relativa al controlador del polimorfo de la sustancia activa y al micronizador.

Las especificaciones del fabricante de la sustancia activa, incluidas en el CEP, así como las propuestas por el solicitante/fabricante de producto terminado son las siguientes:



Tribunal del proceso selectivo para ingreso, por el sistema general de acceso libre y promoción interna, en la Escala Técnica de Gestión de Organismos Autónomos, especialidad Sanidad y Consumo.
Resolución de 16 de diciembre de 2024, de la Subsecretaría.

Parámetros	Criterio de aceptación del fabricante de sustancia activa	Criterio de aceptación del solicitante/ fabricante de producto terminado	Referencia
Apariencia	Polvo cristalino, blanco o casi blanco	Polvo cristalino, blanco o casi blanco	Observación visual
Solubilidad	Prácticamente insoluble en agua, soluble en etanol y fácilmente soluble en cloruro de metileno	---	Ph. Eur. 5.11
Identificación (IR)	El espectro de infrarrojo de la muestra coincide con el del estándar de referencia	El espectro de infrarrojo de la muestra coincide con el del estándar de referencia	Ph. Eur. 2.2.24
Sustancias relacionadas (HPLC)	Impureza A $\leq 0,15\%$ Impureza B $\leq 0,15\%$ Cualquier impureza individual no especificada $\leq 0,10\%$ Impurezas totales $\leq 1,0\%$	Impureza A $\leq 0,15\%$ Impureza B $\leq 0,15\%$ Cualquier impureza individual no especificada $\leq 0,10\%$ Impurezas totales $\leq 1,0\%$	Ph. Eur. 2.2.29
Pérdida de masa por desecación (a 105°C)	$\leq 0.5\%$ peso/peso	$\leq 0.5\%$ peso/peso	Ph. Eur. 2.2.32
Valoración (HPLC)	99,0% - 101,0%	99,0% - 101,0%	Ph. Eur. 2.2.29
Disolventes residuales (CG)	Metanol ≤ 3000 ppm Acetona ≤ 1000 ppm Tolueno ≤ 890 ppm	---	Método interno (descrito en el CEP)
Polimorfismo (DRX)	---	Forma B	Método interno
Tamaño de partícula (difracción láser)	---	D90: $\leq 10 \mu\text{m}$	Método interno

Indique los sitios de fabricación que deberían estar incluidos en la Declaración de la Persona Cualificada (QP).



Pregunta 2

Indique si las diferencias entre las especificaciones del fabricante de sustancia activa y solicitante/fabricante de producto terminado incluidas en la pregunta anterior son aceptables. Justifique brevemente su respuesta.

Pregunta 3

En la documentación incluida en el expediente de registro se remiten los siguientes resultados del control de nitrosaminas en el producto terminado:

Parámetro	Lote 1	Lote 2	Lote 3
NDMA	0,02 ppm	0,01 ppm	0,01 ppm
NMPA	0,20 ppm	0,17 ppm	0,22 ppm
Nitrosaminas totales	0,22 ppm	0,18 ppm	0,23 ppm

Estos resultados se confirman en los estudios de estabilidad, en los que los niveles de dichas nitrosaminas no aumentan durante el plazo de validez propuesto para el medicamento.

El medicamento no está indicado para el tratamiento de cáncer avanzado y la posología autorizada en la ficha técnica es la siguiente:

La dosis máxima diaria es de 100 mg (1 comprimido) de Luverter en un periodo de 24 horas.

Sabiendo que la ingesta aceptable para cada una de estas nitrosaminas incluidas en el apéndice 1 del documento *EMA/409815/2020- Questions and answers for marketing authorisation holders / applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No. 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products*, son las siguientes:

NDMA: 96 ng/día

NMPA: 100 ng/día

El laboratorio propone la siguiente estrategia de control para estas nitrosaminas:

No se controlarán las impurezas nitrosaminas (NDMA, NMPA) ni las nitrosaminas totales ni a liberación ni a plazo de validez en ningún lote.

Indique razonadamente si la estrategia de control propuesta por el laboratorio sería aceptable o, en su defecto, cuál sería la estrategia de control que debería establecerse en este caso.

Pregunta 4

Si el solicitante del medicamento Luverter 100 mg comprimidos recubiertos con película decide cambiar la forma farmacéutica a solución oral, cuyo envase consiste en un frasco de color ámbar de polietileno, indique:

- Qué tipo de solicitud debería presentarse a la AEMPS.
- Qué comité sería el encargado de informar preceptivamente este procedimiento de autorización.



Pregunta 5

Considerando que el envase propuesto para la solución oral no cumple con lo establecido en Farmacopea Europea (Ph.Eur.) ni declara conformidad con la legislación vigente sobre materiales y objetos plásticos destinados a entrar en contacto con alimentos, indique brevemente los estudios que deberían presentar para avalar el sistema de acondicionamiento primario de la solución oral.

Pregunta 6

En base a la ICHQ2 (R2), enumere qué parámetros de validación debe considerar el laboratorio farmacéutico para la validación del método de cromatografía líquida empleado en el ensayo de disolución del medicamento Luverter 100 mg comprimidos recubiertos con película.

Pregunta 7

En la campaña de control de mercado del año 2025 se recoge el medicamento Luverter 100 mg comprimidos recubiertos con película para su análisis por el laboratorio oficial de control de la AEMPS. El laboratorio detecta que el método analítico de disolución proporcionado está incompleto en el apartado de “*Condiciones analíticas para el ensayo de Cromatografía Líquida*”:

- *Equipo: Cromatógrafo líquido de alta resolución equipado con detector ultravioleta-visible, inyector automático y procesador de datos.*
- *Columna: C8 de 5 μ m*
- *Temperatura del horno de columna: 30 °C*
- *Temperatura del inyector: 10 °C*

Indique qué condiciones cromatográficas serían necesarias incluir en este apartado para poder llevar a cabo el ensayo.

Pregunta 8

Durante la ejecución del ensayo de disolución, el analista mide la temperatura en cada uno de los vasos con un termómetro externo calibrado. Al final del ensayo se detecta que la temperatura que marca el termómetro no es correcta y se confirma que el termómetro está defectuoso. De acuerdo con la norma UNE-EN ISO/IEC 17025, indique qué dos acciones principales se deben llevar a cabo.

Pregunta 9

Para este ensayo de disolución, como patrón de referencia, se utiliza un estándar de Ph.Eur. “Luverter CRS” incluido en la monografía de la sustancia activa “Luverter”. ¿Sería adecuado la utilización de este estándar para la cuantificación de la sustancia activa en el ensayo de disolución? Razone brevemente la respuesta.



Tribunal del proceso selectivo para ingreso, por el sistema general de acceso libre y promoción interna, en la Escala Técnica de Gestión de Organismos Autónomos, especialidad Sanidad y Consumo.
Resolución de 16 de diciembre de 2024, de la Subsecretaría.

Pregunta 10

Los resultados obtenidos en el ensayo de disolución del medicamento en el nivel 1 (S1) son los siguientes:

Vaso	% Disuelto en S1
1	83,0
2	79,0
3	83,6
4	81,1
5	84,8
6	76,8
Media	81,4

Teniendo en cuenta que la especificación de disolución del medicamento es $Q = 75\%$ a los 30 minutos, evalúe los resultados obtenidos y la secuencia de actuación, de acuerdo con la Ph.Eur. 2.9.3. *Dissolution test for solid dosage forms.*