



UNIVERSIDAD DE BELGRANO

# Las tesinas de Belgrano

**Facultad de Ciencias de la Salud  
Carrera de Licenciatura en Farmacia**

**Ensayos Clínicos en la Argentina: Logística del  
material clínico**

**Nº 162**

**Carolina Dimnik**

**Tutor: Marcelo Vernengo**

Departamento de Investigación  
Abril 2005



# Indice

Introducción .....	5
Desarrollo .....	20
Conclusión .....	47
Bibliografía .....	49



## Introducción

### Desarrollo de un medicamento

El desarrollo de un fármaco tiene un desarrollo piramidal, estimándose que solo 1 de cada 10000 fármacos que entran en la fase preclínica pasan a la fase clínica precomercialización y, de ellos, solo el 20% llegan a comercializarse. El criterio para aceptar un nuevo fármaco ha ido evolucionando; donde no solamente era necesario que se demostrara su eficacia y seguridad en el ser humano antes de su comercialización, sino que también se vigilen las reacciones adversas tras la comercialización. También se pide que el nuevo fármaco aporte algo a los tratamientos ya existentes: mayor eficacia, menor riesgo, mejor cumplimiento terapéutico, menor probabilidad de errores, mayor facilidad de dosificación o mayor comodidad de administración.

### I. Objetivo de la investigación

Al principio de todo trabajo de investigación y desarrollo para un nuevo fármaco está la planificación. Para poder fijar un objetivo médico, es imprescindible informarse, estudiando a fondo la literatura sobre el estado de los conocimientos científicos en el respectivo campo de indicaciones.

Al estudio de la literatura le sigue el establecimiento de las estructuras de los principios activos que han de sintetizarse. Antes de iniciarse las síntesis de los principios activos planeados se realizan amplias investigaciones en el ámbito de las patentes, para asegurar que los principios activos planeados no están protegidos por patentes ajenas.

Al establecer el plan de investigación se estudia también si los gastos de producción de los nuevos principios activos planeados resultan justificables.

Se tiene en cuenta además si con las instalaciones de investigación propias existentes y el personal científico disponible se podrá llevar a cabo el nuevo plan de investigación o si serán necesarias inversiones nuevas.

### II. Síntesis de principios activos

Una vez establecido el plan de investigación, empieza el trabajo de los investigadores químicos en los laboratorios.

En principio hay cuatro caminos que conducen a nuevos principios activos:

a-Aislamiento y obtención al posible estado puro a partir de productos naturales así como su síntesis

b-Síntesis independiente de modelos naturales

c-Síntesis parcial de un principio activo a partir de una sustancia natural o de un derivado de ésta.

d-Modificación química de principios activos desconocidos (variaciones moleculares)

El camino que en la industria farmacéutica se sigue con la mayor frecuencia es la variación molecular. Además de los métodos químicos, se usan cada vez más procedimientos biotecnológicos.

### III. Preclínica

Los estudios de farmacología preclínica o de Fase 0 son todos aquellos estudios que se realizan «in vitro» y/o en animales de experimentación, diseñados con la finalidad de obtener la información necesaria para decidir si se justifican estudios más amplios en seres humanos sin exponerlos a riesgos justificados. Si bien muchos de los estudios preclínicos deben anteceder a los estudios clínicos, aquellos que requieren períodos prolongados para su ejecución o son estudios especiales, se continúan durante las primeras fases de los estudios clínicos.

Su objeto es estudiar las acciones farmacológicas del nuevo fármaco, con el fin de definir su índice terapéutico en modelos animales. Este índice refleja la seguridad relativa de un medicamento y se calcula a partir de la Curva Dosis vs. Respuesta en animales de experimentación.

En esta fase se incluyen también los estudios de toxicidad aguda, toxicidad subaguda, toxicidad crónica, carcinogenesis, mutagenesis y teratogenesis.

Se estudian, también, las características farmacocinéticas para estimar las posibles dosis e intervalos de administración que se utilizarán en el ser humano.

Estos estudios deben realizarse en al menos dos especies animales.

Las etapas de la Farmacología Preclínica son las siguientes:

### Screening:

A la síntesis química de una nueva sustancia o al aislamiento de productos naturales, le sigue un ensayo farmacológico y toxicológico, el «screening», que facilita una primera orientación acerca de la acción y el perfil farmacológico. Debido a los resultados del screening, el nuevo principio activo a menudo ha de modi-

ficarse químicamente, hasta que uno o varios compuestos presenten propiedades farmacológicas que justifiquen la continuación de los ensayos. Un 90-95% de los compuestos nuevos es eliminado en el primer screening por ineficacia.

Si el screening farmacológico ha revelado propiedades específicas de una nueva sustancia, deben solicitarse patentes para los principios activos en cuestión, a fin de asegurar los derechos correspondientes.

La protección por patente de un nuevo principio activo es de gran importancia para una empresa investigadora, ya que solo con ella pueden justificarse económicamente las inversiones de tiempo y material que supone el desarrollo de un nuevo medicamento.

#### **Preclínica I:**

En esta fase se determinan, mediante ensayos farmacodinámicos detallados, la acción principal, los efectos colaterales, la duración del efecto, etc., así como la toxicidad aguda del compuesto. También se realizan ensayos analíticos y de estabilidad del principio activo.

#### **Preclínica II:**

En esta etapa se realizan ensayos farmacocinéticos, que comprenden estudios de absorción, distribución en el organismo, transformación bioquímica (metabolismo) y eliminación de la sustancia.

Además se realizan ensayos toxicológicos profundizados. Así, aparte de determinar la toxicidad subcrónica, se llevan a cabo ensayos de toxicología de la reproducción, tales como el test de conservación de la fertilidad de machos y hembras, test de teratogenicidad y ensayos de toxicidad perinatal y postnatal.

Se practican además ensayos de mutagenicidad «in vitro» con diferentes microorganismos e «in vivo» con mamíferos.

Dado que se investigan varias especies animales, y el comportamiento farmacocinético encontrado (generalmente variable) ha de confrontarse con el observado en el hombre, los trabajos bioquímicos constituyen un requisito importante para la elección de las especies animales relevantes para los ensayos toxicológicos.

En esta etapa se preparan las formas farmacéuticas para la primera administración al hombre (por ej.: comprimidos, ampollas, pomada, supositorios) y de garantizar la estabilidad.

Para las sustancias que han pasado con éxito por los ensayos preclínicos, empieza la preparación del ensayo clínico. Se inician los trabajos para la producción de los fármacos terminados requeridos para el ensayo clínico. Se ensaya igualmente la síntesis del principio activo a escala industrial.

Más del 50% de las sustancias ensayadas no cumplen los requisitos en cuanto a una relación aceptable entre su utilidad farmacéutica y el riesgo de efectos colaterales, y por lo tanto, no se admiten para el estudio en el hombre.

### **IV. Clínica**

Un estudio clínico, según la Disposición 5330/97 de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), es un estudio sistemático siguiendo en un todo las pautas del método científico en seres humanos voluntarios, sanos o enfermos realizado con medicamentos y/o especialidades medicinales con el objeto de descubrir o verificar los efectos y/o identificar reacciones adversas del producto en investigación y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo (biotransformación) y excreción de los principios activos con el objeto de establecer su eficacia y seguridad.

Los estudios clínicos comprenden las siguientes fases:

#### **Fase I**

Consisten en la primera administración de un nuevo fármaco al hombre, generalmente a un número pequeño, entre 20-80, de voluntarios sanos. Se excluyen niños, embarazadas y ancianos. Excepcionalmente pueden realizarse en enfermos si el riesgo de efectos secundarios sólo está compensado por la posibilidad de un mayor beneficio.

Su objetivo es verificar la seguridad del nuevo fármaco en el ser humano y establecer un intervalo de dosis segura. Se estudian aspectos farmacocinéticos como biodisponibilidad, cinética de eliminación y tiempo que tarda en alcanzar el nivel estable, toda información que es necesaria para establecer una pauta de administración en posteriores ensayos clínicos.

Se debe garantizar un control médico continuo, monitorización semiintensiva y tratamiento de posibles urgencias médicas. Inicialmente se administran dosis únicas crecientes y después dosis múltiples, hasta alcanzar el nivel estable. Suelen ser ensayos abiertos, no controlados, de corta duración.

## Fase II

El objetivo de esta fase, también llamada Estudio Terapéutico piloto, es demostrar la actividad y establecer la seguridad a corto plazo del principio activo en pacientes afectados de una determinada enfermedad o condición patológica. Los estudios se realizan en un número limitado de personas (80-100 pacientes) y frecuentemente, son seguidos de un estudio comparativo (suele hacerse por medio de estudios aleatorios que comparan el nuevo fármaco con el fármaco prototipo en esta enfermedad, si existe).

En esta fase también se determinan los rangos de dosis apropiados (rango óptimo de dosis-respuesta), los regímenes de administración, y se verifica la eficacia absoluta y en comparación con otros medicamentos ya existentes para la enfermedad.

Son las pruebas más cruciales para el posterior desarrollo y la evaluación del nuevo principio activo.

## Fase III

Esta fase, o Estudio Terapéutico Ampliado, comienza una vez que las anteriores han proporcionado pruebas razonables de seguridad y eficacia y continúan hasta que el fármaco se comercializa.

Este desarrollo clínico se lleva a cabo principalmente en hospitales, pero lo patrocina y financia la empresa farmacéutica participante; es la fase más costosa del desarrollo de los fármacos.

Su objetivo es verificar la eficacia y la seguridad del nuevo fármaco a corto y largo plazo, en un grupo grande y variado de pacientes (entre 100 y 1000, para hacer posible la evaluación estadística).

También se analizan el número de tomas al día, reacciones adversas más frecuentes, interacciones clínicamente relevantes (se compara el nuevo fármaco con otros tratamientos en uso), principales factores modificatorios del efecto, tales como la edad, etc.

El diseño de estos estudios debe ser preferentemente aleatorio y doble ciego, pero también son aceptables otros diseños, por ej. los de seguridad a largo plazo.

## Fase IV poscomercialización

Una vez terminado con éxito el ensayo clínico, se toma la decisión de introducir el producto en el mercado.

Son estudios llevados a cabo durante la comercialización el medicamento y/o especialidad medicinal. Generalmente son estudios de Vigilancia Postcomercialización, donde se establece el valor terapéutico, la aparición de nuevas reacciones adversas y/o confirmación de la frecuencia de aparición de las ya conocidas y las estrategias de tratamiento.

En esta fase se llevan a cabo los estudios de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia.

## Normativas regulatorias internacionales de los estudios farmacológicos

Los estándares éticos y científicos para llevar a cabo investigación biomédica en humanos, se han desarrollado y establecido en guías internacionales, incluyendo la Declaración de Helsinki<sup>1</sup>, las Guías Éticas Internacionales para la Investigación biomédica que involucra humanos, del Consejo para las Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y las guías para Buena Práctica Clínica establecidas en la Conferencia Internacional de Armonización (International Conference on Harmonization, ICH).

La última década se caracterizó por un cambio profundo en la metodología del ensayo clínico con fármacos desde que la Reunión Internacional de Armonización determinó el corpus normativo que fue denominado Buenas Prácticas de Investigación Clínica (Good Clinical Practices, GCPs). Este corpus estableció normas claras, aceptadas por casi todos los países del mundo, para que un fármaco pueda ser aprobado para su uso en la práctica médica. Nuestro país se adhirió rápidamente a dichas normas y a partir del año 1994 se produjo un aumento constante en el país de las investigaciones de nuevos fármacos no solamente en cuanto a su número sino también a su complejidad.

Algunos de los Principios Generales de las Normas de Buenas Prácticas Clínicas (GCP) son:

- Los ensayos clínicos deben ser conducidos según los principios éticos originados en la Declaración de Helsinki, consistentes con GCP y aplicables a los requerimientos regulatorios.
- Antes de iniciar un ensayo, se debe comparar los riesgos con las ganancias para el individuo y la sociedad. Un ensayo debe ser iniciado y continuado solamente si los beneficios anticipados justifican los riesgos.
- Los derechos, seguridad y bienestar de los individuos participantes en el ensayo es lo más importante y debe prevalecer por sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.
- La información no-clínica y clínica de un producto en investigación debe ser la adecuada para fundar un estudio clínico.

1. Anexo 1

- Los ensayos clínicos deben ser científicos y descriptos clara y detalladamente en el protocolo.
  - El ensayo debe llevarse a cabo siguiendo un protocolo previamente aprobado por un Comité Institucional y un Comité de Ética Independiente.
  - Los tratamientos y decisiones médicas serán responsabilidad de un médico calificado responsable o si fuera el caso de un dentista.
  - Cada individuo participante en la conducción de un ensayo clínico debe estar calificado por educación, entrenamiento y experiencia para realizar sus tareas.
  - Deberá obtenerse un consentimiento informado de cada individuo participante en el estudio de manera libre.
  - Toda la información obtenida en el ensayo clínico debe ser archivada y guardada para ser utilizada en reportes, interpretación y verificación de los datos.
  - Debe mantenerse la confidencialidad de los reportes que puedan identificar a los individuos participantes, de acuerdo con los requerimientos regulatorios.
  - Los productos en investigación deben ser manufacturados, trasladados y almacenados de acuerdo con las Prácticas de Buena Manufactura (GMP). Deben ser utilizados de acuerdo al protocolo aprobado.
  - Deben utilizarse sistemas y procedimientos que aseguren la calidad del ensayo.
- Todas las guías internacionales requieren de la revisión ética y científica de la investigación biomédica, así como del consentimiento informado y de la protección apropiada de aquellos incapaces de consentir, como medidas esenciales para proteger al individuo y a las comunidades que participaran en la investigación.

El cumplimiento de estas guías ayuda a asegurar que se promuevan la dignidad, derechos, seguridad y bienestar de los participantes en la investigación, y que los resultados de las investigaciones sean creíbles.

### **Normativas regulatorias de los estudios farmacológicos en Argentina**

Los estudios farmacológicos se encuentran regulados en todo el mundo por normas tanto internacionales como propias del país donde se llevan a cabo los mismos.

En el caso de Argentina, el Ministerio de Salud, específicamente la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), mediante la Disposición 5330/97, establece los procedimientos y pautas a seguir para la presentación y posterior aprobación de un estudio farmacológico en nuestro país. Esta disposición se basa en las normas internacionales, haciendo referencia específicamente a las normas de Buenas Prácticas Clínicas y a la Declaración de Helsinki.

Sin embargo, existen antecedentes en nuestro país de normas para solicitar autorizaciones para realizar estudios e investigaciones de farmacología clínica del año 1985; se trata de la disposición 3916 publicada en un boletín informativo de la ANMAT.

Con el objetivo de evaluar los avances de la normativa nacional sobre la investigación clínica en nuestro país durante las últimas décadas, se ha realizado una comparación entre ambas disposiciones, la 5330 del año 1997 y la 3916 del año 1985, analizando su estructura y contenido según los cuadros siguientes:

**Estructura**

3916 / 85	5330 / 97
<p>Normas para solicitar autorizaciones para realizar estudios e investigaciones de Farmacología clínica. Comisión para el estudio de reglamentación de establecimientos psiquiátricos</p> <p><b>Capítulo I</b> Art 1° - Art 9°</p> <p><b>Capítulo II</b> Art 10 - Art 12</p> <p><b>Capítulo III</b> Art 13 - Art 20</p> <p><b>Capítulo IV</b> Art 21 - Art 22</p> <p><b>Capítulo V</b> Art 23 - Art 24</p> <p><b>Anexo I</b> Pautas generales que deberán observarse acerca del tiempo de administración en los estudios toxicológicos</p> <p><b>Anexo II</b> Lineamientos complementarios relacionados con la información preclínica</p>	<p>Anexo I Texto ordenado del Régimen de Buenas Prácticas de investigación en Estudios de Farmacología Clínica</p> <p><b>Título I</b> Principios generales, ámbito de aplicación y alcances Capítulo I: Principios generales Capítulo II: Del ámbito de aplicación y alcances</p> <p><b>Título II</b> Obligaciones e incumplimientos Capítulo III De la autorización, seguimiento y control del estudio por parte de la Autoridad Sanitaria Capítulo IV: De los requisitos de los investigadores y de los patrocinantes Capítulo V: Del incumplimiento de la presente normativa</p> <p><b>Título III</b> Requerimientos y Documentos Capítulo VI: De los requisitos básicos Capítulo VII: De la información preclínica Capítulo VIII: De la información clínica Capítulo IX: De la documentación general a ser presentada Capítulo X: De los centros donde se llevará a cabo la investigación Capítulo XI: De la participación de auditorías independientes Capítulo XIII: De los estudios clínicos con psicofármacos</p> <p><b>Anexo II</b> Definición de términos (Glosario)</p> <p><b>Anexo III</b> Inspecciones de la Autoridad Sanitaria (A.N.M.A.T.).</p> <p><b>Anexo IV</b> Guía de trámite para estudios de farmacología clínica</p>

En primer lugar cabe destacar que cuando se habla de autoridad sanitaria en ambas disposiciones, se está refiriendo a dos entes gubernamentales diferentes. En la disposición del año 1985 es el Ministerio de Salud y Acción Social, por intermedio de la Dirección Nacional de Drogas, Medicamentos y Alimentos, el que interviene en la aprobación de los ensayos clínicos. En cambio, en la disposición creada en el año 1997, es el Ministerio de Salud, por Intermedio de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), la autoridad sanitaria.

Una forma adecuada de comenzar la comparación entre ambas disposiciones es desde el inicio, desde el nombre. La disposición 3916/85 consiste en las normas para solicitar autorizaciones para realizar estudios e investigaciones de Farmacología clínica, mientras que la disposición 5330/97 describe el régimen de Buenas Prácticas de investigación en Estudios de Farmacología clínica.

En cuanto a la estructura, la diferencia más notable son las partes que componen cada disposición. La disposición 3916 está compuesta por cinco capítulos y tres anexos, mientras que la disposición 5330 está compuesta por cuatro Anexos, de los cuales el más desarrollado es el Anexo I. La disposición del año 1997 es mucho más extensa que la primera, describiendo con mayor detalle los requisitos necesarios para la aprobación de un ensayo clínico.

Por otro lado la disposición actual tiene como anexo un importante glosario de términos relacionados con los estudios farmacológicos.

**Sobre la Información preclínica y clínica y la documentación a ser presentada**

3916 / 85	5330 / 97
<p><b>Información general</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Nombre genérico o número de registro del compuesto</li> <li>* Fórmula desarrollada</li> <li>* Prop. Físicoquímicas</li> <li>* Formas farmacéuticas a ensayar</li> </ul> <p><b>Información preclínica</b></p> <p>Los estudios a presentar deberán demostrar cuáles son las propiedades farmacológicas y terapéuticas del compuesto relacionándolas en forma cuali y cuantitativa con el empleo terapéutico que se presenta; y cuál es el margen de seguridad y los efectos secundarios previsible en el ser humano.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La información preclínica deberá ser presentada en forma clara y ordenada según el siguiente esquema: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antecedentes bibliográficos</li> <li>- Plan experimental detallado y fundamentado (la metodología debe ser reproducible)</li> <li>- Resultados obtenidos (en su totalidad)</li> <li>- Discusión de los resultados y conclusiones</li> </ul> </li> <li>- Farmacología preclínica: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Farmacodinamia: especies animales y/o preparaciones sustitutivas empleadas, vías de administración, número de animales y/o preparaciones, etc.; estudios sobre los sistemas (cardiovascular, endocrino, nervioso, etc); duración de la acción, efectos secundarios, tóxicos, y residuales, interacciones con drogas, mecanismo de acción.</li> <li>- Farmacocinética: magnitud y velocidad de la absorción, modelo de distribución, biotransformación, velocidad y vías de eliminación y la localización del principio activo en los tejidos. Se debe informar especie animal, vías de administración, número de animales, absorción, distribución, etc.</li> </ul> </li> <li>- Toxicología preclínica: <ul style="list-style-type: none"> <li>En no menos de dos especies y no menos de tres dosis: Toxicidad aguda, toxicidad subaguda, toxicidad crónica, toxicidad especial (teratogénesis y embriotoxicidad, estudios de fecundidad y capacidad reproductiva), otros estudios (de irritación local, de sensibilización, entre otros)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Información clínica:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fase del proceso de investigación clínica (y en el caso de estudios de fase II, III ó IV, información detallada sobre las fases previas)</li> <li>- El Protocolo constará de las siguientes partes: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Racional: antecedentes, propiedades farmacológicas y razones de administración en el ser humano</li> </ul> </li> </ul>	<p>Requerimientos y documentos:</p> <p><b>De los requisitos básicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Nombre Genérico, Denominación Común internacional</li> <li>* Clasificación ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) y CAS (Chemical Abstract Service)</li> <li>* Propiedades físico químicas</li> <li>* Fórmula cuali-cuantitativa</li> <li>* Forma/s farmacéuticas a estudiar</li> <li>* Metodología de identificación y de valoración asegurando el preparado a estudiar</li> <li>* Correcta identificación de su/s principio/s activo/s</li> </ul> <p><b>De la información preclínica</b></p> <p>La información preclínica será la adecuada para justificar la naturaleza, escala y duración del ensayo. Deberá presentarse, sin excepción, cuando se deban realizar estudios de Farmacología Clínica de Fases I y II, ajustadas a las características del producto a investigar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Presentación de la documentación: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Materiales y Métodos: Incluyendo el plan experimental, el producto empleado (con número de lote y fecha de vencimiento), animales utilizados (especie, cepa, sexo, edad, peso, etc.), condiciones experimentales con indicación de dosis, frecuencia y vías de administración.</li> <li>- Resultados: Hayan sido favorables o no, deben ser presentados en su totalidad en forma de gráficos, tablas, datos, análisis estadísticos, de manera que permitan una evaluación crítica e independiente.</li> <li>- Discusión de los resultados y conclusiones</li> </ul> </li> <li>- Bibliografía</li> <li>- Excipientes</li> <li>* Los estudios deberán incluir: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Objetivos: Incluyendo potencial terapéutico del compuesto a emplear con la indicación terapéutica que se preconiza. También el margen de seguridad y efectos adversos previsible en las condiciones de empleo terapéutico en el hombre.</li> </ul> </li> <li>* Farmacología preclínica: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Farmacodinamia: se deberá estudiar el mecanismo de acción del medicamento, curvas dosis/efecto, interacciones posibles, estudios sobre sistema cardiovascular, nervioso, etc.</li> <li>- Farmacocinética: magnitud y velocidad de la absorción, modelo de distribución, biotransformación, velocidad y vías de eliminación y la localización del principio activo en los tejidos. Se deberán realizar estudios de Farmacocinética con dosis única, después de administración repetida y distribución en animales normales y gestantes.</li> </ul> </li> <li>* Toxicología preclínica:</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>-Objetivo del estudio</li> <li>- Cantidad, edad y sexo de los pacientes</li> <li>- Selección de los pacientes (criterios de inclusión y exclusión) (posología, método de investigación (posología, controles usados, etc.)</li> <li>- Duración del estudio (por paciente y total estimada)</li> <li>- Parámetro de evaluación (objetivos, como exámenes de laboratorio, estudios radiológicos, y subjetivos, si los hubiera)</li> <li>- Historias clínicas individuales</li> <li>- Evaluación (de las historias clínicas)</li> <li>- Interrupción del estudio (en qué casos debe interrumpirse)</li> <li>- Otros métodos de investigación</li> <li>- Efectos secundarios y/o tóxicos</li> <li>- Exámenes de laboratorio y/o controles biológicos</li> <li>- Asociaciones terapéuticas</li> </ul>	<p>Se deberán realizar estudios de toxicología aguda en no menos de tres especies (una de ellas no deberá ser roedora) y con dos vías de administración. Se deberá tener en cuenta la aparición y duración de los efectos tóxicos, relación dosis efecto, síntomas de toxicidad y causas de muerte, parámetros bioquímicos y hematológicos. Se incluirán estudios de Toxicidad aguda, subaguda a dosis repetidas, Toxicidad crónica y Toxicidad especial.</p> <p><b>De la información clínica</b></p> <p>La información preclínica será la adecuada para justificar la naturaleza, escala y duración del ensayo, deberá presentarse, sin excepción cuando se deban realizar estudios de Farmacología Clínica de Fases I y II, ajustadas a las características del producto a investigar.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Presentación de la documentación</li> <li>- Materiales y Métodos: Incluyendo el plan experimental, el producto empleado (con número de lote y fecha de vencimiento), animales utilizados (especie, cepa, sexo, edad, peso, etc.), condiciones experimentales con indicación de dosis, frecuencia y vías de administración.</li> <li>- Resultados: Hayan sido favorables o no, deben ser presentados en su totalidad en forma de gráficos, tablas, datos, análisis estadísticos, de manera que permitan una evaluación crítica e independiente.</li> <li>- Discusión de los resultados y conclusiones</li> <li>- Bibliografía</li> <li>- Excipientes</li> <li>* Los estudios deberán incluir: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Objetivos: Incluyendo potencial terapéutico del compuesto a emplear con la indicación terapéutico que se preconiza. También el margen de seguridad y efectos adversos previsibles en las condiciones de empleo terapéutico en el hombre.</li> </ul> </li> </ul> <p>Farmacología preclínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Farmacodinamia: se deberá estudiar el mecanismo de acción del medicamento, curvas dosis/efecto, interacciones posibles, estudios sobre sistema cardiovascular, nervioso, etc.</li> <li>- Farmacocinética: magnitud y velocidad de la absorción, modelo de distribución, biotransformación, velocidad y vías de eliminación y la localización del principio activo en los tejidos. Se deberán realizar estudios de Farmacocinética con dosis única, después de administración repetida y distribución en animales normales y gestantes.</li> <li>* Toxicología preclínica: <ul style="list-style-type: none"> <li>Se deberán realizar estudios de toxicología aguda en no menos de tres especies (una de ellas no deberá ser roedora) y con dos vías de administración. Se deberá tener en cuenta la aparición y duración de los efectos tóxicos, relación dosis efecto, síntomas de toxicidad y causas de muerte,</li> </ul> </li> </ul>
---	---

	<p>parámetros bioquímicas y hematológicos. Se incluirán estudios de Toxicidad aguda, subaguda a dosis repetidas, toxicidad crónica y toxicidad especial.</p> <p>De la Información clínica</p> <p>* Información clínica Se deberá especificar la fase del estudio. En caso de estudios de Fase I, deberá presentarse toda la información preclínica necesaria. Para los estudios de Fase II, III y IV, la información sobre las fases previas incluyendo la información preclínica.</p> <p>* El Protocolo, debe contener la siguiente información:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Información general: Título del proyecto, Nombre de/los investigadores responsables, de/los centros donde se llevará a cabo el estudio y nombre del Patrocinante.</li> <li>- Justificantes y Objetivos, razones para su ejecución</li> <li>- Aspectos éticos; derechos de los participantes en el mismo.</li> <li>- Cronograma de trabajo, especificación de los tiempos de comienzo, duración y finalización</li> <li>- Diseño del estudio: especificando el tipo de estudio (piloto, cruzado, ciego u otros), métodos de aleatorización, dosis, esquema terapéutico y administración del medicamento.</li> <li>- Criterios de selección: especificando rangos de edad, sexo, voluntarios sanos, etc.</li> <li>- Tratamientos: detallar los tratamientos a administrar a los grupos mencionando los productos a utilizar especificando los principios activos y formas farmacéuticas.</li> </ul> <p>Descripción de los periodos en los que se administrara cada uno de los tratamientos, descripción de la/s dosis, forma/s y vía/s de administración. Descripción de los métodos que se implementaran para la conservación y almacenamiento de la medicación de estudio</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluación de eficacia: especificación de los parámetros seleccionados de evaluación a utilizar</li> <li>- Eventos y efectos adversos: metodología empleada para el registro de los eventos y/o efectos adversos, descripción de las conductas a seguir en caso de verificarse complicaciones.</li> <li>- Información sobre la notificación de eventos y/o efectos adversos, incluyendo a quien se informara, a quien serán elevados y plazo para su entrega será de 48 hs. para eventos y efectos adversos graves.</li> <li>- Aplicación Práctica: Matriz específica y detallada para todas las etapas y procedimientos</li> <li>- Registros de la Información: los registros deberán permitir la identificación fácil y rápida de cada voluntario, debiéndose incluir una copia del Formulario de Registro Individual.</li> <li>- Evaluación de la Información y Métodos estadísticos</li> <li>- Bibliografía</li> <li>- Resumen del Protocolo</li> </ul>
--	---

<p>También deberá presentarse:</p> <p>Curriculum y consentimiento firmado del profesional que estará a cargo del estudio  Indicación del o de los centros donde se realizará el mismo  Nombre del profesional que coordinará el estudio  Autorización del Jefe de servicio y/o Comité de Docencia e Investigación si lo hubiera</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Formulario del Registro Clínico Individual: deberá figurar: fecha, lugar e identificación del estudio, identificación de la persona, edad, sexo, altura, peso, características particulares, duración del padecimiento, del tratamiento, exámenes de laboratorio, registro de eventos adversos, etc.</li> <li>- Principios activos y/o placebo: ambos deberán estar rotulados de manera que se identifique por su nombre genérico o número de registro.</li> <li>- Combinaciones</li> <li>- Modificaciones al Protocolo: deberán ser comunicadas a las autoridades de esta administración, Comité de ética, Comité de Docencia e Investigación y al patrocinante, para su autorización.</li> </ul> <p><b>De la documentación general a ser presentada</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Curriculum vitae del Investigador Principal</li> <li>* Consentimiento de Investigador Principal y otros profesionales participantes</li> <li>* Declaración jurada del Investigador en la que se compromete a seguir las normas de Nuremberg, Helsinki y Tokio</li> <li>* Autorización del Comité de Docencia e Investigación del centro donde se realizará el estudio.</li> <li>* Autorización del Comité de Ética independiente</li> <li>* Fotocopia Declaración de Helsinki</li> </ul> <p><b>De los centros donde se llevará a cabo el estudio</b></p> <p>Se deberá indicar dirección, código postal, teléfono de cada uno de los centros donde se realizará el estudio.</p>
---	--

Sobre la información preclínica y clínica a ser presentada para la aprobación de un estudio clínico, no se observan grandes diferencias entre ambas disposiciones. Si se puede evidenciar una más detallada y completa descripción del contenido del protocolo y de la documentación que debe presentar el investigador en la disposición 5330/97.

Un importante punto a destacar en la disposición nombrada anteriormente es el de los requerimientos éticos, los cuales han ido tomando más importancia a lo largo del tiempo. No sólo se requiere que el Comité de Docencia e Investigación institucional intervenga en la autorización del estudio clínico, sino que además debe participar un Comité de Ética independiente. La presentación de un formulario de consentimiento informado por el paciente en presencia de un testigo es otra de las diferencias significantes entre la disposición del año 1997 y la de 1985.

**Sobre las Obligaciones e Incumplimientos**

3916 / 85	5330 / 97
<p>Obligaciones</p> <p>El Ministerio de Salud y Acción Social, por intermedio de la Dirección Nacional de Drogas, Medicamentos y Alimentos designará a uno o más funcionarios capacitados, los cuáles deberán:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>† Analizar la documentación (clínica y preclínica), pudiendo aprobarla, modificarla o rechazarla (por razones fundadas)</li> <li>† Concurrir a los centros participantes de la investigación</li> <li>† Examinar las historias clínicas</li> <li>† Reunir, examinar y/o interrogar a los sujetos incluidos en el estudio</li> <li>† Aconsejar la modificación del diseño del estudio</li> <li>† Aprobar o rechazar la selección del centro propuesto para el estudio</li> </ul> <p>La Dirección Nacional de Drogas, Medicamentos y Alimentos, dispondrá que los funcionarios (mencionados anteriormente) lleven un registro con los estudios clínicos a su cargo, así como el seguimiento detallado de la evolución de los mismos, así como un registro con los antecedentes de las personas físicas o ideales comprendidas en esta norma</p> <p>Incumplimientos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>† Cualquier violación no debidamente aclarada de la presente norma podrá dar motivo a la cancelación del estudio</li> <li>† El falseamiento de la información requerida, así como de los datos relacionados con los estudios llevados a cabo antes, durante o después de su elevación a la autoridad de aplicación (sin perjuicio de las acciones penales), hará pasible a los profesionales responsables de las sanciones administrativas según lo siguiente: <ul style="list-style-type: none"> <li>-cuando los responsables carezcan de antecedentes al respecto, la sanción recaerá sobre el estudio, el cuál quedará cancelado.</li> <li>-a la primer reincidencia corresponderá la inhabilitación de 1 a 3 años para investigación clínica</li> <li>-a la segunda reincidencia, la inhabilitación será de 3 a 5 años-a la tercer reincidencia implicará una inhabilitación definitiva</li> <li>-En los casos de responsabilidad culposa, la inhabilitación se reducirá de un tercio a la mitad (en caso de primer ysegunda reincidencia), y de 3 a 5 años (en los casos de tercer reincidencia)</li> <li>-la tentativa se sancionará como si el hecho hubiera sido consumado</li> </ul> </li> </ul>	<p>De la Autorización, seguimiento y control del estudio</p> <p>La ANMAT evaluará la información presentada, controlará el cumplimiento de la presente disposición durante la investigación y realizará un análisis de los resultados obtenidos.</p> <p>A tal efecto procederá a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>† Evaluar la información (descrita anteriormente) pudiendo aprobarla, objetarla, rechazarla (por razones fundadas)</li> <li>† Concurrir a los centros participantes de la investigación, con el objeto de evaluar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Investigación Clínica</li> <li>† Examinar el Formulario de Registro Clínico individual que forme parte del estudio autorizado</li> <li>† Reunir, examinar y/o interrogar a los sujetos incluidos en el estudio cuando exista información de Farmacovigilancia Nacional o Internacional que indique peligro para la salud de los sujetos, o que existan elementos que arrojen dudas en el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas</li> <li>† Aconsejar la modificación del diseño del estudio durante un curso, o la interrupción toda vez que se ponga en riesgo la salud de los sujetos</li> <li>† Aprobar, objetar o rechazar la selección del/los centros propuestos para el estudio</li> <li>† Registrar los estudios de Farmacología Clínica (seguimiento detallado y avances)</li> <li>† Analizar y evaluar las comunicaciones periódicas y la comunicación final de los investigadores, pudiendo aprobarlas, rechazarlas u objetarlas</li> <li>† Interrumpir la continuidad del estudio en el o los centro/s infractores, cuando mediaren causas fundadas (reacciones adversas graves, ineficacia, violaciones al protocolo, etc)</li> </ul> <p>Del Incumplimiento de la presente normativa</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>† Cualquier incumplimiento, una vez iniciado el estudio, no debidamente aclarado por el investigador principal y/o el patrocinante, podrá dar motivo a la cancelación del mismo en el o los centro/s infractores</li> <li>† La falta de solicitud de autorización para realizar ensayos de investigación en farmacología clínica y el falseamiento de la información requerida, así como de los datos relacionados con los estudios llevados a cabo antes, durante o después de su elevación a la autoridad de aplicación hará pasible a los profesionales, y/o investigador principal y/o al patrocinante de las siguientes sanciones, sin perjuicio de las acciones penales:( Según artículo 20 de la ley 16463) -apercibimiento -multas de \$2000 a \$ 5.000.000</li> </ul>

	<p>-suspensión o inhabilitación en el ejercicio de la actividad o profesión hasta un lapso de tres años; en caso de extrema gravedad o múltiple reiteración de la o de las infracciones, la inhabilitación podrá ser definitiva</p> <p>-el comiso de los efectos o productos en infracción, o de los compuestos en que intervengan elementos o sustancias cuestionados</p> <p>El producido de las multas ingresará al Fondo Nacional de la Salud.</p>
--	---

Una pequeña pero significativa diferencia en cuanto a las obligaciones descriptas en ambas disposiciones, es la especificación de las funciones de la autoridad. Por ejemplo cuando se menciona la función de reunir, examinar y/o interrogar a los sujetos incluidos en el estudio en ambas disposiciones, la disposición 5330 aclara la condición: cuando exista información de Farmacovigilancia Nacional o Internacional que indique peligro para la salud de los sujetos o existan elementos que arrojen dudas en el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas. La participación de los pacientes en estos interrogatorios no se justificaría de otro modo.

Por otro lado, la disposición actual describe los requisitos del investigador y del patrocinante, los cuáles no figuran en la disposición del año 1985.

Estos requisitos se encuentran detallados a continuación.

### Requisitos a los investigadores

Uno de los requisitos a los Investigadores es la necesidad de cumplir con el Protocolo del estudio. Es fundamental que cumpla con las Normas de Buenas Prácticas Clínicas, donde se hace mención a la obtención del Consentimiento Informado. También debe informar a las autoridades regulatorias correspondientes (la ANMAT, el Comité de Ética Independiente y el Comité de Docencia e Investigación de Centro) de la intención de la realización del estudio y esperar la autorización de este.

En nuestro país, el Investigador tiene obligación de guardar la información relacionada con el estudio por un periodo de 2 años, aunque ese período puede ser mayor, según requisitos del Patrocinante, pudiendo requerir que se archiven por un período de 15 años (en el caso de Europa).

Deberá volcar toda la información relacionada con el individuo participante en los correspondientes Formularios de registro clínico, debiendo coincidir la información con lo plasmado en la Historia Clínica del Hospital. Dicha información, así como la identidad del paciente deberá mantenerse en estricta confidencialidad.

Ante la aparición de reacciones adversas graves o inesperadas deberá informarse a las autoridades regulatorias antes mencionadas, al Patrocinante y al monitor. Según las Normas de Buena Práctica Clínica se define como una reacción adversa a una respuesta a la droga que es nociva, no intencional que ocurre a dosis normalmente utilizadas en humanos para la profilaxis, diagnóstico o terapia de enfermedades o para la modificación de funciones fisiológicas.

Tanto el material en estudio como todo lo relacionado al mismo (placebos, Formulario de Registro clínico, instrumentos, etc.), deberá mantenerse bajo custodia, preferentemente en un lugar cerrado con llave que sólo tenga acceso el personal del staff del estudio.

### Requisitos del patrocinante

Se establecen ciertas obligaciones particulares para el Patrocinante del mismo, las cuáles garantizarán la correcta realización del estudio.

En primer lugar, debe elegir un Investigador que pruebe su experiencia en el campo que se desarrollará el estudio, al cual deberá facilitar toda la información química, farmacéutica, toxicológica del medicamento.

También será el encargado de presentar la documentación necesaria para la autorización de realización del mismo ante ANMAT, Comité Independiente de Ética y autoridades del centro que se llevará a cabo.

Además será responsable de asegurar la vigilancia del mismo por medio de la monitorización. Este término está definido por las Normas de Buenas Prácticas Clínicas como:

«El acto de supervisar el progreso de un ensayo clínico y asegurar que es conducido y reportado según el Protocolo, los procedimientos operacionales estándares, las Buenas Prácticas Clínicas y las normas regulatorias».

Cualquier incumplimiento a la presente normativa por parte del Investigador principal y/o el patrocinante, no debidamente aclarado, podrá dar motivo para la cancelación del estudio en o los centros infractores. La

falta de aprobación, así como el falseamiento de cualquier documentación requerida por esta normativa, llevará a sanciones previamente determinadas.

Las sanciones también están diferenciadas en ambas disposiciones. En la disposición actual se refiere a las sanciones establecidas en el artículo 20 de la ley 16.463, mientras que en la disposición del año 1985 se distinguen según el número de incidencias del infractor.

### Sobre el Trámite para Estudios de Farmacología clínica por la Autoridad

3916 / 85	5330 / 97
<p>Una vez presentada la documentación a que se hace referencia, la autoridad de aplicación deberá considerarla y expedirse en el término de 90 días hábiles a contar de la fecha de su presentación. Si transcurrido ese lapso la autoridad no se ha expedido, el postulante podrá dar comienzo al estudio, dando cuenta de esto a dicha autoridad</p>	<p>Una vez presentada la documentación del estudio, la ANMAT deberá expedirse en el término de 90 días hábiles a contar de la fecha de iniciación del trámite. Dicho plazo podrá ser suspendido toda vez que se realicen objeciones y hasta tanto el interesado haga entrega del total de la documentación y/o cumplimente todas las observaciones y/o aclaraciones solicitadas. Habiendo acompañado la interesada la documentación que le fuera requerida, y no mediando corte de plazo alguno, si transcurridos los 90 días desde la iniciación del trámite la ANMAT no se hubiera expedido respecto de la admisibilidad o rechazo, la interesada podrá intimar por escrito a la ANMAT a que se expida de manera expresa dentro de los 10 días subsiguientes.</p>

Para concluir con la comparación entre ambas normativas, se analizó un párrafo referido al plazo para la aprobación de un estudio de farmacología clínica por la Autoridad. La disposición del año 1985 declara que si transcurridos los noventa días hábiles a partir de la presentación de la documentación correspondiente, no se ha tomado una decisión sobre la aprobación o rechazo del estudio clínico en cuestión, el postulante podrá dar inicio al mismo.

La disposición actual no admite lo mismo, sí sostiene que transcurrido el mismo tiempo, el postulante podrá intimar por escrito a la autoridad a expedirse dentro de los diez días subsiguientes.

### Instituciones y Organizaciones involucradas en los ensayos farmacológicos

En nuestro país, la regulación de los estudios farmacológicos en humanos incluye a distintas instituciones como la ANMAT, un Comité de Ética Independiente y un Comité de Docencia e Investigación del centro participante del mismo. La decisión final de todas formas es tomada por la Administración del Ministerio de Salud.

A continuación, se analizarán los requerimientos que estas instituciones exigen en sus normativas ante la intención de llevar a cabo un estudio farmacológico en Argentina.

### ANMAT – Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (**ANMAT**) es un organismo descentralizado de la Administración Pública Nacional, creado mediante el decreto N° 1490 del 20 de agosto de 1992, como parte de la revisión y adecuación de las funciones básicas que debe prestar el Estado Nacional, y en cumplimiento de objetivos prioritarios de las Políticas Sustantivas de Salud dispuestas por el Poder Ejecutivo Nacional mediante el decreto n° 1269/92.

Depende de las normas y directivas que le imparte la Secretaría de Políticas de Salud y Fiscalización Sanitaria del Ministerio de Salud. Posee un régimen de autarquía económica y financiera, y su jurisdicción comprende todo el territorio nacional.

En su Disposición 5330/97, detallada anteriormente, se analizan los principios generales, obligaciones, responsabilidades y requisitos necesarios tanto del Investigador como del Patrocinante y de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.

Entre los principios generales, podemos destacar que:

- En todo estudio farmacológico debe prevalecer el bienestar de los individuos participantes antes de los de la ciencia y comunidad.
- Los estudios deben ser controlados estrictamente por científicos y precedidos de estudios de Farmacología Preclínica.

- Los costos de esta investigación deben ser afrontados por el Patrocinante o por el Investigador del mismo.

Se debe solicitar autorización a la ANMAT para realizar estudios de Farmacología Clínica de fase I, II, III. Se debe tener en cuenta que no están contemplados los estudios realizados en seres humanos sin fines farmacoclinicos y/o terapéuticos.

En el caso de estudios de fase IV se debe solicitar aprobación en los casos de estudios de nueva indicación, nueva posología, farmacocinética (toda modificación que un sistema biológico le produce a un principio activo), incidencia de Eventos Adversos (manifestación clínica o biológica no deseada que se presenta durante el tratamiento con la especialidad medicinal), estudios con placebo, estudios en poblaciones especiales.

Si no requieren aprobación deben contar con autorizaciones de un Comité de Ética y del Comité de Docencia e Investigación del centro participante. En estos casos se debe notificar a la ANMAT de la iniciación del estudio.

La estructura del área de ensayos clínicos de la ANMAT es la siguiente:



En cuanto a las obligaciones que presenta el área de ensayos clínicos figuran la responsabilidad de evaluar la información suministrada por el Investigador y/o Sponsor pudiendo aceptarla u objetarla con las razones fundamentadas. Otra de las funciones es la realización de auditorías en los centros participantes, teniendo acceso a los Formularios de Registro Clínico y pudiendo entrevistar a los individuos participantes del mismo y si así lo creyeran necesario, interrumpir la continuidad del estudio en ese centro en el caso de no cumplirse con las Normas de Buenas Practicas Clínicas.

### Comité Independiente de ética

Según la Disposición 5330/97 de ANMAT, un Comité de ética Independiente está definido como: «*Grupo Independiente del estudio, de personas (institucional, regional o nacional) constituido por profesionales médicos y no médicos y por no profesionales, que tiene la responsabilidad de verificar que se protejan la seguridad, integridad y derechos humanos de las personas participantes en el estudio. Considera asimismo la ética general del estudio, reafirmando de este modo públicamente la seguridad del estudio. Los Comité de ética se constituirán y ejercerán sus tareas libres de influencias de aquellas personas que conducen o intervienen en el estudio (investigador, patrocinante, etc).*»

El Comité de ética Independiente debe proporcionar una evaluación independiente, competente y oportuna de la ética de los estudios propuestos. Su composición, procedimientos y decisiones, no deben estar influenciados por razones políticas, institucionales, profesionales y/o comerciales.

Asimismo son responsables de llevar a cabo la evaluación de la investigación propuesta antes de su inicio, también deben asegurar la evaluación regular de la ética de los estudios en desarrollo que recibieron una decisión positiva. Deben actuar en completo interés de los participantes potenciales de la investigación y de las comunidades involucradas, tomando en cuenta los intereses y necesidades de los investigadores, así como los requerimientos de las agencias reguladoras relevantes y leyes aplicables.

Debe estar constituido en forma tal que aseguren una revisión y evaluación competente de todos los aspectos éticos de los proyectos de investigación que reciban, así como de lograr que sus metas puedan ser ejecutadas libres de sesgo e influencia que pudiera afectar su independencia. Debe ser multidisciplinario y multisectorial en su composición, e incluir expertos científicos relevantes, balanceados en edad y sexo y personas que representen los intereses y preocupaciones de la comunidad.

Deben actuar de acuerdo a procedimientos operativos escritos, públicos y resumidos en reportes regulares.

Se deben establecer cargos claramente definidos para el buen funcionamiento de la evaluación ética.

Además debe reunirse regularmente de acuerdo a fechas programadas anunciadas con anticipación. Éstas deben ser programadas según las necesidades y cargas de trabajo, los miembros deben tener tiempo suficientes, previo a las reuniones, para revisar los documentos más importantes. Deben existir minutas de las reuniones y un procedimiento de aprobaciones de las mismas. El solicitante, patrocinador y/o investigador puede/n ser invitados a presentar la propuesta o a profundizar en cuestiones específicas del mismo.

### **Procedimientos generales**

#### **I. Aprobación de Protocolo:**

El solicitante deberá adjuntar la siguiente documentación:

- Carta de presentación del protocolo solicitando su evaluación y eventual aprobación
- Protocolo (versión en inglés y/o castellano)
- Folleto del Investigador (Brochure del Investigador)
- Formulario de Historia Clínica
- Listado de Investigadores y Centros
- CV de cada Investigador Principal
- Hoja de Declaración Jurada de Centro de Investigación firmada por el Investigador Principal
- Hojas de Información para el paciente y consentimiento informado en idioma español, en formato genérico y personalizado para cada centro de investigación.

En sesión se da lectura al informe técnico correspondiente y se discuten los aspectos técnicos y éticos entre todos los miembros participantes. Se emiten formularios de aprobación del protocolo e informe técnico de evaluación del protocolo

#### **II. Alta de Investigador y Centro**

El solicitante deberá adjuntar la siguiente documentación:

- Carta de solicitud de evaluación de documentación y eventual alta del investigador y centro propuesto.
- CV del Investigador Principal
- Declaración Jurada del Investigador Principal
- Consentimiento informado

La documentación es evaluada emitiéndose una Nota al Investigador Principal y un Informe técnico

De igual manera se procede para la presentación de Enmiendas, extensión de aprobación a un protocolo, Notificación de Eventos Adversos y desviaciones al protocolo.

Toda la documentación y las comunicaciones del Comité deben fecharse, numerarse y archivarse de acuerdo a los procedimientos escritos. Es recomendable que los documentos sean archivados por un periodo mínimo de 3 años después de haberse completado el estudio, Los documentos que deben ser archivados incluyen: constitución, procedimientos operativos, reglamento y reportes normales, programación y minutas de las reuniones, copia de todo el material enviado por el solicitante, correspondencia entre el solicitante y el Comité, copia de la decisión y/o cualquier sugerencia enviada al solicitante y el resumen final o reporte final del estudio.

### **Comité de Docencia e Investigación**

Este Comité tiene por objeto evaluar que los Protocolos de Investigación presentados por los Servicios del Hospital donde se llevará a cabo la investigación y/o la Industria Farmacéutica sean apropiados desde el punto de vista técnico y ético.

En el aspecto técnico, se evalúa la calidad metodológica para definir si los procedimientos e instrumentos planteados son adecuados para medir lo que se pretende con la investigación. Para ello se analiza una serie de variables que incluye los antecedentes, la hipótesis, los cálculos estadísticos, etc.

En cuanto a los aspectos éticos de la investigación, están centrados en el cuidado de los sujetos que participan de la investigación y en la protección de sus derechos. Sus tareas son las siguientes:

- Evaluar los riesgos potenciales a que se exponen los participantes en la investigación.
- Asegurar que los pacientes seleccionados para participar de la investigación no han sido objeto de coacción o aprovechamiento por sus características socioculturales, bajos ingresos, pertenencia a grupos minoritarios o de bajo nivel cultural.
- Asegurar que el documento por el cual el paciente accede a participar de la investigación, el Consentimiento Informado, se haya formalizado cumpliendo todos los requisitos de su instrumentación: firma del sujeto participante y de un testigo independiente en condiciones de lucidez y libertad, redacción en

lenguaje corriente y comprensible de las características de la investigación y de los riesgos potenciales de la participación, derecho a negarse a participar, carácter gratuito de la misma, etc.

- Asegurar que los gastos que demande la investigación no recaigan en la institución en la que se realiza ni en la cobertura médica del paciente ni en el paciente mismo.

Al estar integrado por miembros que deben necesariamente poseer conocimientos y experiencia en el campo específico de la investigación, sus decisiones son siempre vinculantes, es decir, que tienen poder de veto respecto de las actividades de investigación en el hospital. Debe destacarse, sin embargo, que el Comité no interviene en conflictos entre profesionales y/o servicios de la institución.

### **Documentación requerida**

- Protocolo original
- Consentimiento Informado para el paciente
- Manual del Investigador
- CRF
- Currículum del Investigador Principal

En algunos casos, dependiendo de la Institución, este Comité, puede requerir un arancel para la evaluación y correspondiente aprobación o no del material a examinar. De igual manera se procederá en el caso de Enmiendas a Protocolo u otra información referente al protocolo.

### **Procedimiento de evaluación**

Una vez completados los trámites correspondientes, el protocolo ingresa para su evaluación debiendo ser sometido al análisis de por lo menos dos evaluadores. Cada uno de ellos completará una lista de cotejo y elaborará un informe que, luego de discutido en reunión y por consenso, será enviado al investigador principal del proyecto, quien deberá realizar y remitir las modificaciones requeridas y/o sugeridas para la aprobación definitiva del protocolo.

El tiempo estimado para la aprobación dependerá en gran medida de la complejidad del estudio y de la celeridad de las comunicaciones entre el Comité y los investigadores. Tanto por iniciativa de los investigadores como del Comité, se podrán acordar entrevistas para aclarar dudas cuando el caso lo requiera.

La aprobación o desaprobación del protocolo se notifica mediante carta, con acuerdo de la mitad más uno de los miembros del Comité.

### **CRO (Contract Research Organization)**

Una Organización de Investigación Contratada (CRO) consiste en una corporación que accede a un acuerdo contractual con un patrocinador (sponsor) determinado por el cuál se transfieren una o varias obligaciones específicas de un ensayo clínico (por ejemplo: diseño de un protocolo, selección de investigadores y monitores, evaluación de los reportes, preparación de la documentación regulatoria, entre otras). De todos modos, el último responsable por la calidad y la integridad del estudio clínico es el patrocinador. La CRO debe implementar sistemas de calidad y control de la misma.

El sponsor o laboratorio puede transferir responsabilidades, para una o varias de las siguientes obligaciones, a las CROs:

- obtención de la autorización del ensayo clínico: asegurar que la documentación cumpla los requerimientos del protocolo, la FDA y las regulaciones y directivas locales.
- Preparación, compilación, revisión y presentación a las autoridades regulatorias de todos los documentos necesarios para la realización del estudio clínico
- iniciación, suspensión o discontinuación del estudio según se requiera
- Importación/Exportación de las drogas involucradas en los estudios
- control de la distribución y retorno de los productos investigacionales
- etiquetado de los productos investigacionales
- selección investigadores calificados para conducir el estudio
- proveer a los investigadores de la información necesaria para el estudio
- selección de personas calificadas para monitorear la conducción del estudio
- evaluación y reporte de efectos adversos
- mantención los registros adecuados del estudio
- análisis bioestadístico de la información proveniente de los estudios clínicos
- realización de reportes, durante el progreso del estudio y al final de el mismo.

Esta transferencia de responsabilidades se realiza bajo común acuerdo por escrito (las responsabilidades que no especificadas por escrito, no son transferidas). Cuando se opera bajo esta clase de acuerdos, las CROs están sujetas a las mismas regulaciones y sanciones en caso de incumplimiento de alguna

obligación.

Las CROs trabajan en representación del patrocinador en un ambiente altamente regulado para gestionar y conducir un ensayo clínico según el protocolo del estudio. La obligación contractual de una CRO es asegurar la integridad de los datos, en cumplimiento con las GCPs y regulaciones locales, pero no los resultados del ensayo.

El objetivo de esta tesina consiste en la descripción detallada de una de las obligaciones del sponsor transferibles a una CRO: la logística del producto investigacional (importación, recepción, almacenamiento, distribución, retorno y destrucción).

El producto investigacional es uno de los elementos principales del ensayo clínico, no sólo por su valor material, sino también porque es administrado al paciente. Por esta razón es importante controlar cada una de las etapas de la medicación en un ensayo clínico (desde que llega al depósito hasta que retorna de los centros para ser destruido), de modo de asegurar que el paciente recibe un producto investigacional en excelentes condiciones.

Por otro lado todas las operaciones relacionadas con el producto investigacional es de exclusivo interés farmacéutico y consiste en un campo laboral importante para esta profesión.

## Desarrollo

### Aspectos generales de los ensayos clínicos en la Argentina

De los datos que se presentan en este trabajo puede deducirse que las investigaciones o ensayos clínicos sobre nuevos medicamentos en la Argentina se comenzaron a controlar realmente después de aprobada la Disposición 5330/97 de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). A partir del año 1997 ha sido posible disponer de resultados globales que pueden dar una indicación de los tipos de ensayos clínicos efectuados en el país así como de informaciones sobre los laboratorios patrocinantes y las empresas que tuvieron a su cargo la realización de estas investigaciones (CRO).

Según datos suministrados por la Comisión Asesora y Evaluadora de Ensayos Clínicos<sup>2</sup> (Disposición 1138/95) de los 187 ensayos clínicos en la Argentina realizados en el período 1994-2003 y registrados en la ANMAT (tomando en cuenta la fecha de presentación de solicitudes en dicha agencia gubernamental) el 67 % de los estudios presentados fueron aceptados, el 6% fueron rechazados y el 27 % de los mismos no fueron resueltos a los 90 días del plazo establecido en la reglamentación.

Según dicha Comisión Asesora las causas más frecuentes de denegación de demora en la autorización de protocolos fueron las siguientes:

- Datos preclínicos poco confiables
- Consentimiento Informado inadecuado sin mención de ciertas garantías individuales sin indicación de la responsabilidad del patrocinador sobre posibles problemas en el tratamiento y la aparición de efectos adversos.
- Inadecuada composición del Comité de Ética.
- Documentación incompleta de datos referentes a los centros médicos e investigadores involucrados.
- No cumplimiento de ciertos requisitos de la legislación sobre Psicotrópicos (Ley 19303 y Decreto.4589/71, entre otros)

Todas estas deficiencias revisten especial importancia por las características de los ensayos clínicos de nuevos medicamentos que implican, como se ha indicado anteriormente en este trabajo, una primera utilización de estos nuevos productos en seres humanos sobre la base de datos de la investigación preclínica confiables y aceptables, la participación de personas bien informadas de las características de la investigación y los riesgos posibles, de un Comité de Ética capacitado para evaluarlos frente a la utilidad pretendida del tratamiento propuesto, y de investigadores reconocidos en todas las áreas necesarias en la investigación que se realizará en un Centro Médico acreditado. Mencionan en último lugar la escasez de datos apropiados sobre el empleo de psicotrópicos en estos ensayos que son requeridos por la naturaleza especial de estas sustancias.

La Comisión Asesora se refiere a otras razones de la no aprobación o demora en el tratamiento administrativo de estas solicitudes para la realización de los ensayos clínicos que se refieren al retiro o abandono de las solicitudes por los patrocinadores o investigadores por diversas razones, que pueden deberse posiblemente a la imposibilidad de suministrar datos completos, a problemas de ineficacia, o la aparición de efectos adversos o tóxicos en los medicamentos propuestos para los ensayos.

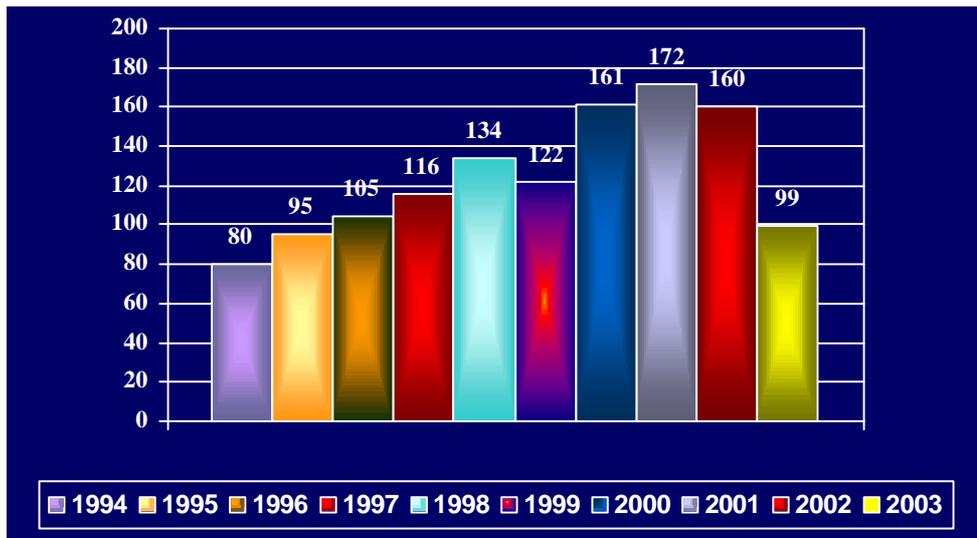
2. <http://www.hmoore.com.ar/presentaciones/eclinoc2003.ppt>

Ocurren otras razones de carácter administrativo en parte derivadas del intento de realizar estudios clínicos en el país de productos desarrollados en el exterior con deficiencias en las traducciones de los protocolos desarrollados en esos países extranjeros.

El total de ensayos clínicos sobre los que la Comisión Asesora presentó datos estadísticos para el período 1994-2003 fueron 1244.

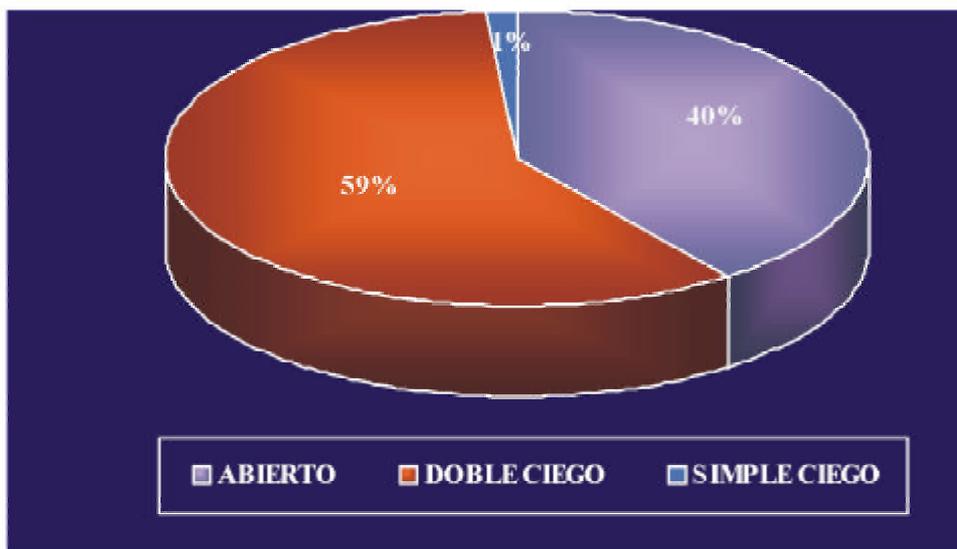
Puede observarse en la Figura 1 que el número de ensayos aumentó considerablemente en el correr de los años, de 80 en 1994 a 172 en el año 2001 con una ligera disminución en el año 2002. Sin embargo la disminución fue muy acentuada en el último año sin que al momento dispongamos de datos adicionales para evaluar las causas.

**Figura 1. ENSAYOS CLINICOS: PROTOCOLOS APROBADOS ENTRE 1994 Y 2003**



En la Figura 2 se presentan los 1244 ensayos clínicos del período hasta el mes de octubre del año 2003 discriminados por el tipo de diseño establecidos en los protocolos. Se observa que predominan con un 59% los ensayos doble ciego.

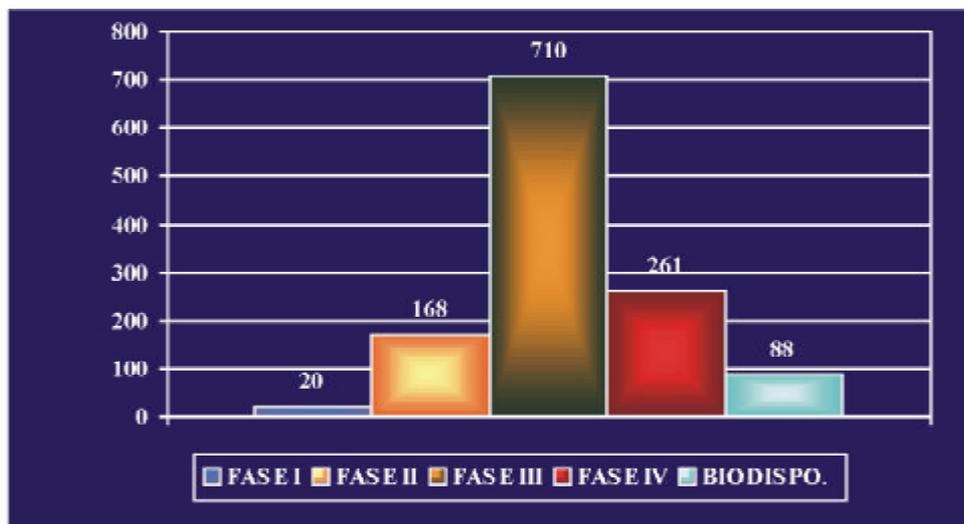
**Figura 2. ENSAYOS CLINICOS SEGÚN EL DISEÑO DEL PROTOCOLO (1994-2003)**



En la Figura 3 siguiente se presenta un cuadro de las mismas investigaciones distribuidas por la Fase de la investigación que se propuso realizar en el país. Se observa el predominio de las pruebas clínicas realizadas en Fase III que, como se ha mencionado anteriormente, se refiere a la investigación clínica en un número amplio de pacientes después de haber superado las etapas previas en que se analizan los medica-

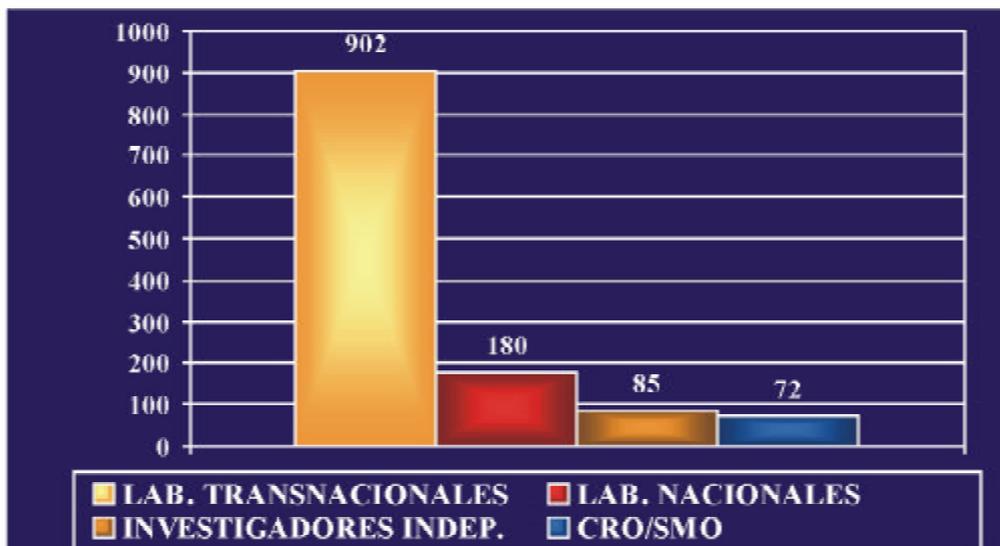
mentos en poblaciones menores para confirmar los datos obtenidos en las investigaciones preclínicas. El número de estudios en Fase IV sobre productos ya comercializados parecen indicar el empleo bastante importante de estos estudios como una herramienta más de la comercialización sin que esta afirmación pueda sostenerse plenamente a menos que se realice un estudio pormenorizado de cada investigación en particular lo que está inhibido por la confidencialidad que se exige legalmente para las presentaciones antes la ANMAT.

**Figura 3. ENSAYOS CLINICOS SEGÚN FASES DE INVESTIGACION (1994-2003)**



Para tomar en cuenta el papel que juegan los patrocinantes (sponsors) en la realización de investigaciones clínicas sobre nuevos medicamentos en el país tomando en cuenta los datos del período 1994-2003, (los 1244 ensayos ya mencionados) se muestra en la Figura 4 las presentaciones discriminadas entre las patrocinadas por laboratorios transnacionales, laboratorios farmacéuticos nacionales, las realizadas independientemente y por las CRO/SMO. Se verifica que un 73% fueron realizadas por cuenta de laboratorios transnacionales aunque este porcentaje puede ser mayor porque es posible que muchas investigaciones independientes o realizadas por las CRO/SMO se hayan originado también en instituciones del exterior. Esto no es más que un reflejo de que las investigaciones sobre nuevos medicamentos, muy costosas y con un gran porcentaje de fracasos, se realizan en los países industrializados y que muy poca investigación genuinamente nueva es realizada en el país, con algunas excepciones de gran mérito. Es posible, también, que las investigaciones de laboratorios nacionales sean de la Fase IV antes mencionada. En cambio se debería deducir por el interés de la industria nacional en la comercialización de productos similares o genéricos y como resultados de las nuevas exigencias sobre biodisponibilidad para determinar la eficacia de dichos productos que predominasen en estos estudios los laboratorios del país. En la Figura 3 antes mencionada se ve que en ese período se han realizado 88 estudios de biodisponibilidad, número que posiblemente aumente en el futuro como consecuencia de los requerimientos antes mencionados (Disposición 5330/97). Los datos de la Comisión Asesora confirman esta hipótesis ya que de los 88 protocolos de ensayos de este tipo 2/3 (58) fueron de laboratorios farmacéuticos de capital nacional.

**Figura 4. ENSAYOS CLINICOS SEGÚN PATROCINANTE (1994-2003)**



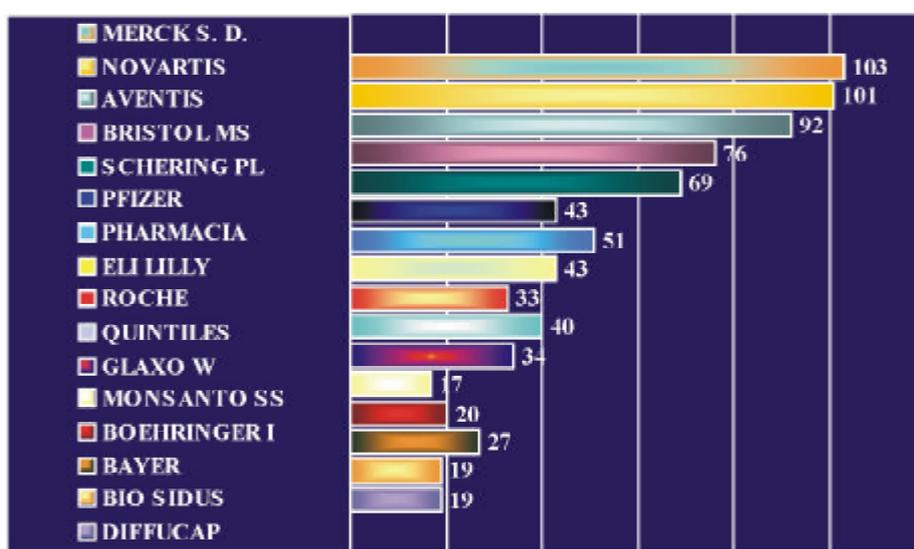
Entre los laboratorios patrocinadores se destacan Merck, Sharpe and Done, Novartis, Aventis, Bristol y Schering, laboratorios de origen norteamericano, inglés, suizo, francés y alemán. Entre los laboratorios argentinos se destacan Biosidus y Diffucap que posiblemente se especialice en estudios de biodisponibilidad (Figura 5).

Puede presumirse que debido al costo elevado que supone el desarrollo de un estudio clínico, los laboratorios nacionales no pueden competir con los laboratorios de origen extranjero en cuanto al número de ensayos clínicos aunque ésta no es la única razón. Para la organización de una investigación de este tipo se requiere la formación de equipos multidisciplinarios porque involucra la participación de químicos, farmacéuticos, farmacólogos experimentales y clínicos, toxicólogos, médicos especializados en investigaciones clínicas, médicos clínicos, bioquímicos y otros especialistas.

Un ejemplo de laboratorio transnacional es Aventis, el cuál cuenta actualmente con más de cuarenta nuevos principios activos en medicamentos en desarrollo clínico, más de veinticinco en las etapas tempranas de investigación y más de quince en etapas finales de desarrollo. El Cono Sur (Argentina, Chile, Paraguay y Uruguay) participa activamente en estudios clínicos internacionales en Fase III a y b, y Fase IV, en el año 2002 participó en treinta estudios clínicos multinacionales.

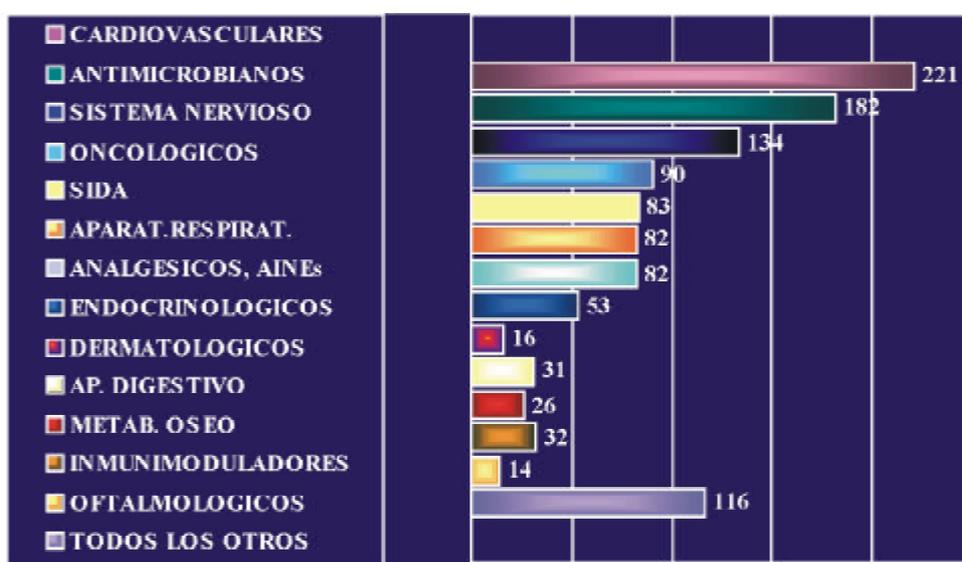
En cuento a los laboratorios nacionales, Bio Sidus S.A. conduce ensayos clínicos con principios activos de desarrollo propio. Este laboratorio diseña, desarrolla, controla y solventa totalmente estos ensayos en lo referente a la síntesis de nuevas sustancias químicas y el suministro de estos principios activos para la realización de los ensayos clínicos y otros gastos operativos y administrativos.

**Figura 5. LOS MAYORES PATROCINANTES DE ENSAYOS CLINICOS (1994-2003)**



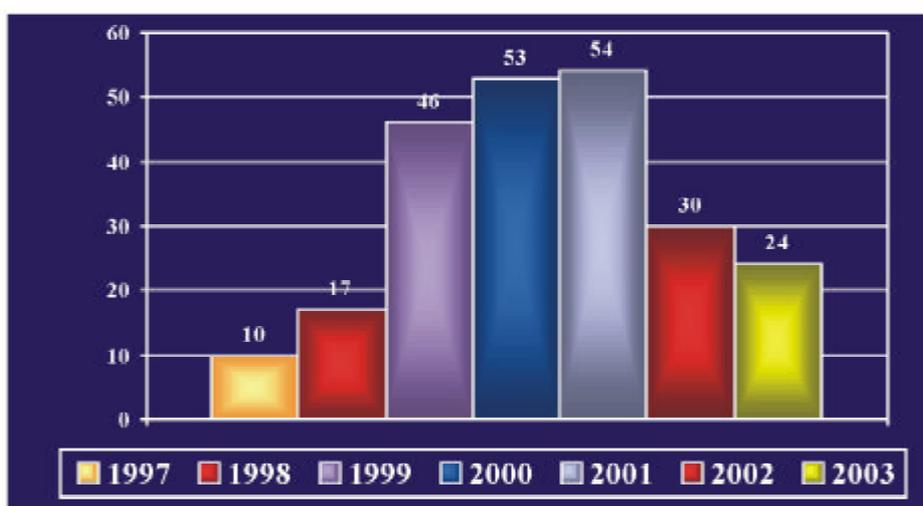
El grupo terapéutico más estudiado es el cardiovascular (Figura 6). En general se realizaron ensayos clínicos de medicamentos para el tratamiento de las enfermedades epidemiológicamente más prevalentes en los mercados atendidos por las empresas y no necesariamente en el país. Puede observarse, sin embargo, el alto número de ensayos clínicos con antimicrobianos y sobre productos para el tratamiento del SIDA y otros productos de utilización en mercados no necesariamente afectados por enfermedades relacionadas con niveles económicos más inferiores. Los datos suministrados por la Comisión Asesora no permite evaluar esto con mayor certeza porque nuevamente habría que recurrir a datos confidenciales pero no puede dejarse de mencionar que esta es una situación que se presenta en el mercado mundial como una consecuencia lógica de la estructura de la industria farmacéutica lo que se pretende modificar mediante planes de investigación y desarrollo vinculados a organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud o mediante políticas que enfrenten el problema del alto costo de la investigación y de los medicamentos mediante la introducción de políticas sobre medicamentos genéricos y de distribución de canastas básicas de medicamentos como está ocurriendo en nuestro país.

**Figura 6. ENSAYOS CLINICOS SEGÚN GRUPO ANATOMICO/TERAPEUTICO (1994-2003)**



Finalmente resulta interesante presentar otros datos suministrados por la Comisión Asesora nuevamente sobre los ensayos clínicos realizados en el período 1994-2003. Se han realizado, en ese período, 240 inspecciones a centros médicos que realizaban esos estudios. Puede observarse en la Figura 7 que el número de inspecciones realizadas en cada año aparenta ser proporcional al número de productos en ensayo presentados en la Figura 1 siendo que el año 2001 fue el más activo en esta materia.

**Figura 7. INSPECCIONES A CENTROS MEDICOS POR ENSAYOS CLINICOS (1997-2003)**



¿Cuáles fueron los resultados de estas inspecciones realizadas en forma rutinaria por el organismo nacional de vigilancia sanitaria de los medicamentos, alimentos y equipamientos médicos (ANMAT). En la Figura 8 se observa la predominancia (81%) de recomendaciones de carácter menor y de la necesidad de realizar acciones de carácter voluntario por los patrocinadores o realizadores de los ensayos habiendo ocurrido un 5% de casos en que estas acciones revirtieron el carácter de obligatorias. Esto podría tomarse como una indicación indirecta de la calidad de las investigaciones clínicas sobre nuevos medicamentos realizadas en el país.

**Figura 8. RESULTADO DE INSPECCIONES EN ENSAYOS CLINICOS (1997-2003)**



### Logística del material clínico

Para el desarrollo de la logística de los ensayos clínicos se tomó como ejemplo las Buenas Prácticas de Manufactura de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH GMP)<sup>3</sup>. También se incluyeron conceptos de otras guías (Buenas Prácticas Clínicas, GCP; Buenas Prácticas de Comercio y Distribución, GTDP; Disposición 7439/99 de la ANMAT)<sup>4</sup>.

A pesar que las Buenas Prácticas de Manufactura están orientadas a la industria farmacéutica, existe una sección (sección 19) que provee una guía específica para productos en investigación. Esta sección no es extensa, ni describe el área de interés de esta tesina (la parte logística del producto para uso clínico). Por esta razón se realizó una aplicación de la guía, sección por sección, a las actividades relacionadas con la recepción, el almacenamiento, la distribución, el retorno y la destrucción del producto investigacional.

## I. Aseguramiento y Control de Calidad

### I.1. Principios

La calidad debe ser responsabilidad de todas las personas involucradas en investigación clínica.

Debe establecerse e implementarse un sistema efectivo para asegurar la calidad que involucre la participación activa del personal.

El sistema de calidad debe abarcar la estructura organizacional, procedimientos, procesos y recursos, así como las actividades necesarias para asegurar que el producto investigado conserve su calidad.

Debe haber una unidad o departamento de calidad independiente del resto de las unidades o departamentos, que cumpla con las responsabilidades de control de calidad (quality control, QC) y aseguramiento de calidad (quality assurance, QA). Los conceptos de «aseguramiento de calidad», «Buenas Prácticas de Manufactura» y «control de calidad» están inter-relacionados.

**Aseguramiento de calidad** es un amplio concepto que abarca todos los asuntos que influyen individualmente o colectivamente en la calidad de los procesos del producto.

La guía de **Buenas Prácticas de Manufactura** es la parte del Aseguramiento de calidad que certifica que los procesos son controlados por estándares de calidad apropiados.

El **control de calidad** es la parte de las Buenas Prácticas de Manufactura involucrada en los procedimientos y documentación que aseguran la calidad satisfactoria de los procesos.

Todas las actividades relacionadas con la calidad deben registrarse en el momento en que se realizan.

3. GMP: Good Manufacturing Practice guide for active pharmaceutical ingredients, Q7A, ICH, November 2000

4. GTDP: Good Trade and Distribution Practice of pharmaceutical starting materials, Geneva, WHO, 2002. Disposición 7439/99: Buenas Prácticas de Almacenamiento, distribución y transporte, ANMAT, 1999.

GCP: Guidance for Industry, Good Clinical Practices, ICH, April 1996

## I.2. Responsabilidades de la Unidad de Calidad

La unidad de calidad debe involucrarse en todos los asuntos relacionados con la calidad.

Las responsabilidades más importantes no deben delegarse. Éstas deben detallarse por escrito e incluir, entre otras, las siguientes actividades:

- asegurar que se realicen auditorías internas
- retención de registros
- revisar y aprobar los procedimientos existentes
- revisar y aprobar los protocolos y reportes de validación
- asegurar que los reclamos sean investigados y resueltos
- asegurar que se utilicen sistemas efectivos de calibración y mantenimiento de los equipos críticos; y que las calibraciones y validaciones estén documentadas
- asegurar que las facilidades y los equipamientos nuevos estén calificados
- asegurar que las facilidades son limpiadas y desinfectadas apropiadamente
- asegurar que las condiciones de almacenamiento son apropiadas

## I.3. Auditorías internas

De modo de verificar el cumplimiento de los principios de las Buenas Prácticas de Manufactura, deben realizarse auditorías internas siguiendo un cronograma previamente aprobado.

Debe existir procedimientos de auto-inspección y/o auditoría de calidad que validen regularmente la efectividad de la aplicación del sistema de calidad.

Los hallazgos y las acciones correctivas deben documentarse e informarse a quién corresponda.

Las acciones correctivas deben completarse en un determinado tiempo y de forma efectiva.

## II. Personal

### II.1. Calificación del Personal

Debe haber un número suficiente de personal calificado con una educación y entrenamiento apropiados y/o con la experiencia práctica necesaria a las responsabilidades atribuidas, de modo de evitar que la calidad del producto sea afectada.

Todo el personal involucrado debe recibir un entrenamiento inicial y continuo. Los entrenamientos deben dirigirse por personal calificado y cubrir al menos las operaciones particulares y las Buenas Prácticas de Manufactura relacionadas con estas funciones. Los conceptos de Control y aseguramiento de calidad deben discutirse durante los entrenamientos.

Deben mantenerse registros de los entrenamientos.

Debe existir un organigrama de los funcionarios involucrados en el manejo del medicamento. Las personas con posiciones responsables deben tener tareas específicas. Las responsabilidades de todo el personal involucrado en la investigación deben especificarse por escrito. No debe haber superposición ni omisión de responsabilidades.

El personal cuyas actividades y responsabilidades están en directa relación con el producto investigacional debe estar calificado apropiadamente. Es recomendable que el profesional sea farmacéutico.

## III. Depósito

### III.1. Diseño y construcción

Las áreas físicas utilizadas para productos farmacéuticos deben localizarse, diseñarse y construirse de modo de facilitar la limpieza, el mantenimiento y las operaciones relacionadas con el material clínico. Además, deben diseñarse para minimizar una potencial contaminación y limitar la exposición a contaminantes microbiológicos.

Los depósitos deben tener espacios adecuados para el correcto ordenamiento de los distintos elementos (armarios, estanterías, cámara fría, entre otros). Este equipamiento debe proveer una protección adecuada del material.

Debe haber áreas definidas para las siguientes actividades:

- recepción, identificación, cuarentena de materiales de entrada (de puesta en circulación pendiente o rechazados)
- cuarentena de materiales rechazados antes de su disposición final (ej. Medicación retornada o a destruir)
- almacenamiento de la medicación activa
- embalaje y etiquetado (área de preparación del los envíos)

### III.2. Utilidades

Todas las utilidades que puedan impactar en la calidad del producto (ej. Ventilación, aire acondicionado, calefacción) deben calificarse y monitorearse. Es recomendable tener disponible un plano de las instalaciones del depósito.

Deben instalarse sistemas de ventilación, de filtración de aire y de aire acondicionado adecuados. Debe incorporarse a estos equipamientos, un sistema que permita el control de la humedad y temperatura.

### III.3. Iluminación

Debe proveerse una iluminación adecuada en todas las áreas de modo de facilitar la limpieza, el mantenimiento y las distintas operaciones relacionadas con el producto investigacional.

### III.4. Desechos

Los desechos deben disponerse de manera segura, oportuna e higiénica. Los contenedores de basura deben identificarse claramente, y deben vaciarse y limpiarse fuera del área de almacenaje.

### III.5. Limpieza y mantenimiento

Las distintas áreas del depósito deben mantenerse, repararse y conservarse en condiciones de limpieza.

Se deben establecer procedimientos escritos, incluyendo las responsabilidades del personal, el cronograma de limpieza (semanal, mensual, semestral), el/los método/s utilizado/s, el equipamiento y los materiales a usar para la limpieza.

A continuación se adjunta un ejemplo de procedimiento de limpieza de las áreas de temperatura controlada y no controladas de un depósito.

#### **Procedimiento de limpieza**

##### **OBJETIVOS**

Proporcionar al personal una guía por escrito de la forma de realizar la limpieza y desinfección de las unidades de temperatura controlada +15 / +25 °C y temperatura ambiente no controlada que permita asegurar que las áreas de trabajo estén limpias o libres de contaminantes microbianos.

Proporcionar una guía para la capacitación del personal nuevo, para que las operaciones realizadas garanticen la calidad de los productos y la conservación de las áreas de trabajo.

##### **ALCANCE**

Este procedimiento está dirigido al personal del área de limpieza del depósito

##### **AMBITO**

El presente procedimiento de limpieza será llevado a cabo en las siguientes áreas:

- Áreas de temperatura controlada +15 / +25 °C
- Áreas de temperatura ambiente no controlada

##### **RESPONSABILIDAD**

Será responsabilidad del personal autorizado de limpieza de cada uno de los depósitos, el mantener la higiene de las diferentes áreas.

Será responsabilidad del personal a cargo del depósito el supervisar que el procedimiento de limpieza y mantenimiento se lleve a cabo.

##### **Materiales utilizados**

- escoba
- pala
- balde
- paño
- secador
- trapo de piso
- guantes de goma
- abrigo\*

\*El personal de limpieza de la Cámara Fría debe llevar abrigo para ingresar a la Cámara

**Productos utilizados****- Cloruro de Benzalconio, solución al 10 % p/v.**

Acción terapéutica: antiséptico de uso externo y desinfectante

Acción farmacológica: bactericida de amplio espectro

Preparación de la solución acuosa de Cloruro de Benzalconio: Agregar 250 ml de la solución al 10 % p/v. de Cloruro de Benzalconio a 4 lts de agua (1 taza / ½ balde de agua). Mezclar hasta obtener la solución jabonosa.

**- Cloroxilenol, solución jabonosa 5% p/v.**

Acción terapéutica: antiséptico y desinfectante de uso externo

Acción farmacológica: bactericida y fungicida inespecífico

Preparación de la solución acuosa de Cloroxilenol: Adicionar 250 ml de la solución jabonosa 5% p/v. de Cloroxilenol a 4 lts de agua (1 taza / ½ balde de agua). Mezclar hasta obtener una solución de color blanco.

**- Agua corriente****Procedimiento de limpieza y desinfección para las áreas de temperatura controlada +15 / +25 °C y para las áreas de temperatura ambiente no controlada.****Limpieza y desinfección semanal**

Iniciar la limpieza desde el fondo de la unidad hacia la parte de afuera (entrada). Con ayuda de un secador y un trapo ligeramente humedecido con agua, retirar el polvo y desperdicios (papel, plásticos, etc.) acumulados en los pasillos y debajo de los muebles.

Usar la solución de Cloruro de Benzalconio para enjabonar los pisos con ayuda de un trapo de piso (el cuál no deberá liberar fibras ni partículas) y un secador, teniendo cuidado de hacerlo desde adentro hacia la puerta.

Enjuagar con agua eliminando el jabón sucio y depositarlo en el balde destinado para dicho fin. Luego utilizar la solución de Cloroxilenol sobre los pisos con la ayuda de un trapo de piso limpio (el cuál no deberá eliminar fibras ni partículas) y un secador, en el mismo sentido, desde adentro hacia fuera. No enjuagar esta solución desinfectante, dejar que se evapore para permitir que la solución actúe sobre la superficie.

La limpieza de las mesas de trabajo, sillas, computadoras y accesorios, se llevará a cabo pasando un paño húmedo para retirar el polvo. Luego secar con un paño limpio y seco.

**Limpieza y desinfección mensual**

Usar la solución de Cloruro de Benzalconio para enjabonar las paredes con ayuda de un trapo de piso (el cuál no deberá eliminar fibras ni partículas) y un secador, haciendo movimientos desde arriba hacia abajo. Enjuagar con agua eliminando el jabón sucio y depositarlo en el balde destinado para dicho fin.

Luego utilizar la solución de Cloroxilenol sobre las paredes con la ayuda de un trapo de piso limpio (el cuál no deberá eliminar fibras ni partículas) y un secador, en el mismo sentido, desde arriba hacia abajo. No enjuagar esta solución desinfectante, dejar que se evapore para permitir que la solución actúe sobre la superficie. Limpiar las estanterías vacías y las paredes externas de los armarios usando un paño húmedo (el cuál no deberá eliminar fibras ni partículas).

El aire acondicionado también se limpiará con un trapo húmedo para retirar el polvo.

**Limpieza y desinfección semestral**

Limpiar los estantes de las estanterías y armarios donde se encuentran almacenados los productos clínicos, sin cambiar el orden de los mismos, usando un paño húmedo (el cuál no deberá eliminar fibras ni partículas).

**DOCUMENTACIÓN**

Se completarán los correspondientes registros manuales de los servicios efectuados semanal, mensual y semestralmente con la siguiente información:

Fecha de la limpieza

Horario de inicio de la misma

Horario de finalización

Productos utilizados

Áreas limpiadas

Fecha, firma y aclaración de la persona que realizó la tarea  
Fecha, firma y aclaración del supervisor\*

\* Estos datos deberán completarse en el registro de Limpieza semestral únicamente.

En caso necesario también deben escribirse procedimientos para el control de plagas (desratización, desinsectación, desinfección), agentes sanitizantes para prevenir la contaminación de los equipamientos, materiales desprotegidos, materiales empaquetados, medicación y material clínico. A continuación se adjunta la metodología estándar del control de plagas.

#### ESPECIFICACIÓN DEL CONTROL DE PLAGAS

**Desratización:** Se colocarán cebos parafinados en comederos plásticos cerrados, con entradas y salidas para que el roedor ingiera el cebo y muera a los 5 días de su ingestión, sin entrar en estado de descomposición. Los cebos serán colocados en lugares estratégicos y serán renovados periódicamente.

**Desinsectación:** Se utilizará el sistema de aspersion (pulverización en frío), con insecticidas compuestos por Decamentrina, en todos los lugares cubiertos.

**Desinfección:** Se realizará por el sistema de pulverización y/o rociado a alta presión, utilizando sales de amonio cuaternarias, de: pisos, zócalos, marcos de puertas y ventanas, armarios, estanterías, baule- ras, etc., de cada uno de los ambientes afectados.

Las acciones de fumar, comer, beber y almacenar alimentos deben restringirse a ciertas áreas designa- das separadas de las áreas de almacenamiento de los productos investigacionales.

### III.6. Seguridad

Deben tomarse precauciones para prevenir el acceso no autorizado de personas al área de almacena- miento. Es recomendable establecer un sistema de precintos por el cuál las entradas y salidas del depósito sean registradas.

Deben practicarse medidas rigurosas para la prevención y combate de incendios. Es indispensable la instalación adecuada de equipamiento para combate de incendios.

## IV. Equipamiento

### IV.1. Diseño y construcción

El equipo para el almacenamiento debe diseñarse específicamente para proporcionar el máximo acceso y utilización del espacio, con el mínimo manipuleo. Por ejemplo: las tarimas, anaqueles, paletas, estante- rías, armarios, entre otros.

El equipamiento del depósito de productos de investigación clínica (armarios, estanterías, cámara fría (**figura 1**), aires acondicionados, mesas, entre otros) deben ser de tamaño y diseño adecuado para su uso, limpieza y mantenimiento.



Figura 1. Modelos de Cámara fría

Los armarios, estanterías y demás equipos (cámara fría, freezer) deben identificarse apropiadamente. Cualquier sustancia asociada al equipamiento (lubricantes, aceites, refrigerantes) no debe tener contacto con el producto investigacional.

Deben utilizarse equipamientos cerrados según sea apropiado. Cuando los equipamientos son abiertos deben tomarse precauciones para minimizar no sólo el riesgo de contaminación, sino también, la conservación de la temperatura en el rango adecuado.

Debe mantenerse un plano de las instalaciones y equipamientos e instalaciones críticas (**figura 2**).

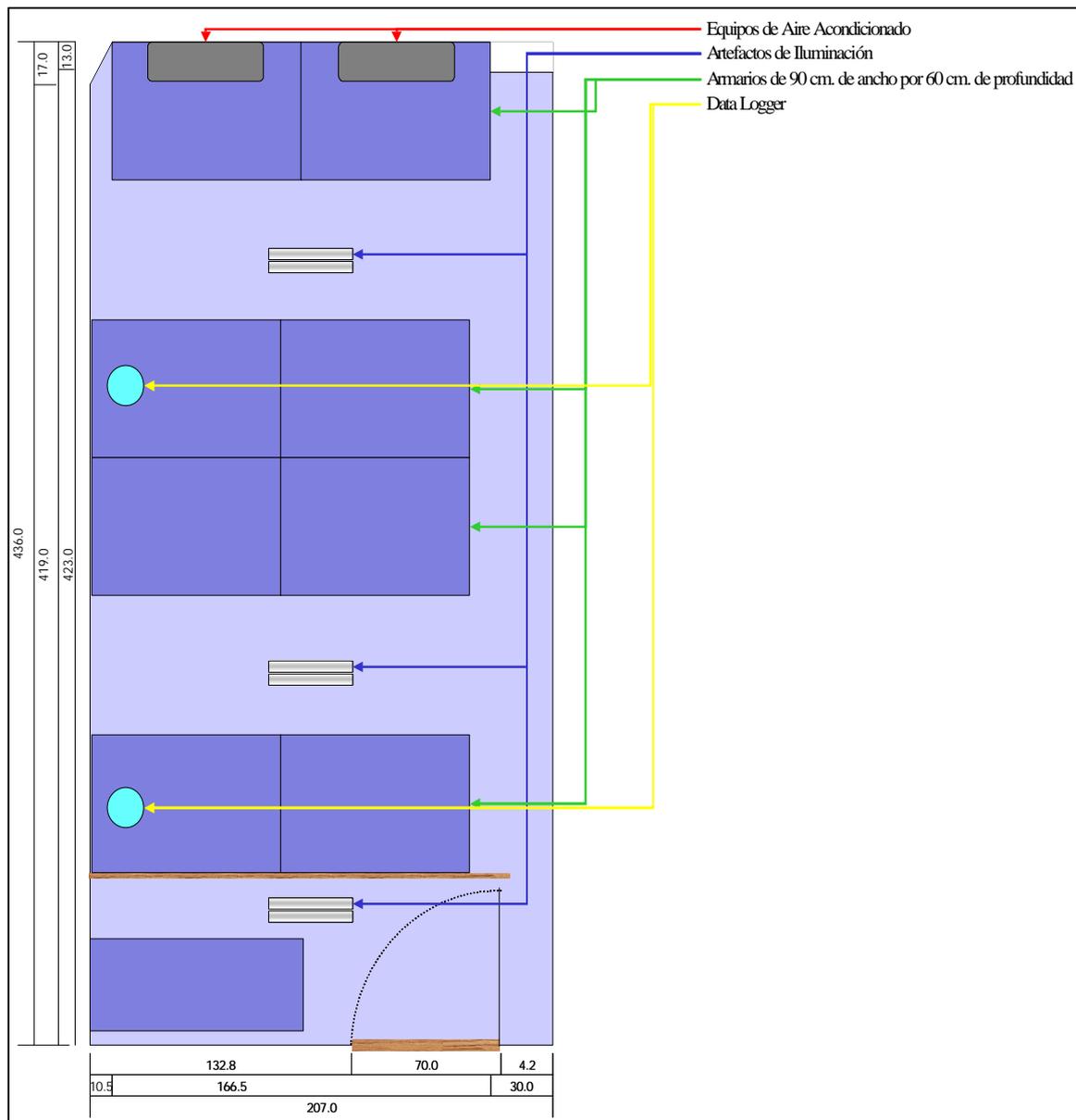


Figura 2. Esquema de un depósito y su equipamiento

#### IV.2. Mantenimiento y limpieza del equipamiento

Deben establecerse cronogramas y procedimientos (incluyendo la asignación de responsabilidades) para el mantenimiento preventivo del equipamiento.

Deben escribirse procedimientos escritos para la limpieza del equipamiento (ver procedimiento adjunto en el punto III.5). Los mismos deben detallarse de forma tal de permitir al personal, la limpieza del equipamiento de una forma reproducible y efectiva. Estos procedimientos deben incluir:

- asignación de responsabilidades para la limpieza del equipamiento
- cronogramas de limpieza y desinfección
- una completa descripción de los métodos y materiales, incluyendo diluciones de los agentes de limpieza utilizados

- instrucciones, en caso necesario, para el desensamblado y reensamblado del equipamiento para asegurar una limpieza adecuada  
Los equipos y elementos deben limpiarse, almacenarse y sanitizarse (en caso necesario) para prevenir la contaminación del material investigacional.  
Debe justificarse la elección de los métodos y agentes de limpieza y sanitización elegidos.

#### **IV.3. Calibración**

El equipamiento que es crítico para asegurar la calidad del producto investigacional, debe monitorearse, probarse y calibrarse según procedimientos escritos y un cronograma establecido.

Los equipos deben calibrarse utilizando patrones estándares. Los registros de estas calibraciones deben mantenerse.

El estado de calibración del equipamiento crítico debe ser verificable y debe actualizarse, así como disponible.

Los instrumentos que no cumplen con los criterios de calibración no deben ser usados.

Las desviaciones de los estándares de calibración aprobados sobre los instrumentos críticos deben investigarse para determinar si éstas podrían afectar la calidad de los productos al utilizar el equipo luego de la última calibración exitosa.

#### **IV.4. Sistemas computarizados**

Cuando se utilizan sistemas electrónicos en lugar de documentos escritos, éstos deben validarse asegurando que los datos electrónicos se almacenen apropiadamente. Deben haber suficientes controles como para prevenir el acceso no autorizado o cambios de datos. Debe haber también suficientes controles para prevenir omisiones de información (por ej. si el sistema se apaga y la información no es capturada).

Debe haber procedimientos escritos para las operaciones y el mantenimiento de los sistemas computarizados.

Si el sistema se descompone o falla provocaría la pérdida permanente de los registros. Por esta razón es recomendable un sistema de respaldo (duplicaciones o back-up).

### **I. Documentación y registros**

#### **V.1. Sistema de documentación**

Según la Disposición 7439/99 de la ANMAT (Buenas Prácticas de Almacenamiento, Distribución y transporte de medicamentos), la documentación constituye una de las partes esenciales del sistema de garantía de calidad y tiene como objetivo asegurar que todo el personal involucrado en la distribución de productos farmacéuticos sepa decidir qué hacer y cuándo debe llevar adelante acciones a fin de garantizar la calidad de los productos y del servicio.

Además debe estar claramente definido que las personas autorizadas tengan toda la información necesaria para decidir sobre la distribución, rastreo, reconocimiento y destino de los productos.

Todos los documentos relacionados con el producto investigacional deben prepararse, revisarse, aprobarse (con firma y fecha), y distribuirse según procedimientos escritos.

El contenido de los documentos no podrá ser ambiguo: el título, la naturaleza y/o su objetivo debe presentarse en forma clara, ordenada, accesible y de fácil verificación.

La reproducción de los documentos de trabajo, a partir de documentos matrices debe programarse impidiendo que los errores sean reproducidos.

Los datos e informaciones pueden registrarse por medios convencionales o utilizando un sistema informático u otras formas confiables.

Si la documentación es llevada a cabo por un sistema informático, sólo las personas autorizadas podrán dar entrada o modificar los datos, debiendo haber un registro de cualquier modificación al respecto.

Los registros informáticos deben protegerse por transferencia de copias en medios magnéticos, microfilmes, impresiones en papel u otros.

Debe establecerse un procedimiento para retener toda la documentación relevante (por ej. desarrollo de registros históricos, registros de procesos de validación, registros de entrenamiento de personal, registros de distribución de la medicación). Todos los registros y documentos relacionados con el estudio deben ser guardados por el tiempo que especifique el patrocinador y/o las autoridades regulatorias.

Deben mantenerse registros de cada envío, los cuáles deben incluir la descripción del/de los producto/s enviado/s, la cantidad, el número de lote, la fecha de vencimiento, la fecha de salida y la fecha de recepción, entre otros).

La persona que realiza el ingreso de los datos debe identificarse. Las correcciones de los datos deben

firmarse y fecharse, dejando legible el dato original.

Durante el período de retención de la documentación, los originales o las copias de los registros deben estar disponibles en el establecimiento donde se realizan las actividades descritas en la documentación.

Debe haber procedimientos escritos para:

- validación
- calibración del equipamiento
- mantenimiento, limpieza y sanitización de las facilidades
- seguridad del depósito
- entrenamientos
- monitoreo del ambiente (procedimiento de control de temperatura)
- control de pesticidas
- reclamos
- retorno y destrucción

Los procedimientos, las instrucciones y las especificaciones pueden ser guardadas tanto en su forma original como las copias (fotocopias, otro tipo de reproducción).

## VI. Manejo de Materiales

### VI.1. Trayecto del producto investigacional

Existe una variedad de caminos que el producto investigacional recorre desde el fabricante hasta el paciente. El sistema de distribución más simple consiste en que el fabricante envíe los productos directamente al cliente (farmacia, clínica, hospital). Sin embargo, el producto investigacional está involucrado en un sistema de distribución más complejo.

El trayecto tomado en consideración en este trabajo se encuentra detallado en la **figura 3**.

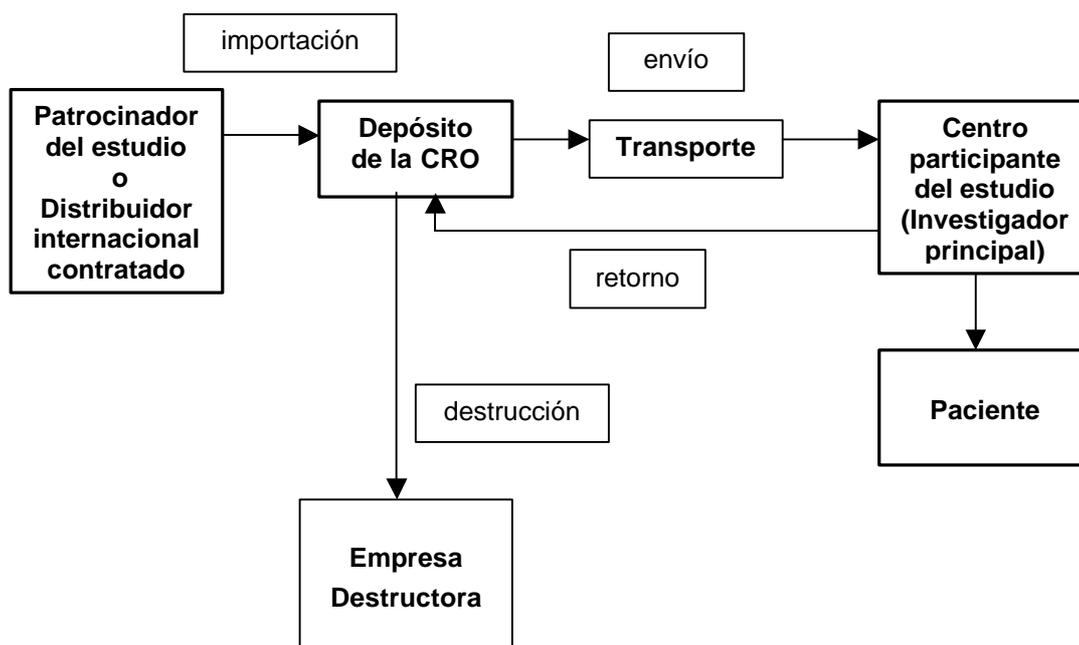


Figura 3. Distribución del producto investigacional

### VI.2. Recepción y Cuarentena

El compartimiento o área de recepción debe proteger al cargamento de las condiciones ambientales (lluvias, sol) durante la descarga del mismo. Éste área debe estar físicamente separada del área de almacenamiento. El traslado de los productos investigacionales desde el área de recepción hasta el área de almacenamiento debe realizarse en el menor tiempo posible (2 horas aproximadamente) de modo de evitar que el producto se vea afectado.

Una vez recepcionado el cargamento debe examinarse visualmente para verificar:

- Condiciones generales de envío (etiquetado apropiado, integridad o daños del material, apertura de precintos, etc.)

- Temperatura en el momento de la recepción (en el caso que el envío contenga dispositivos que monitorean la temperatura)
- Tipo de envases o cajas recibidas
- Número de envases o cajas recibidas
- Documentación relacionada con el envío:

Certificados de análisis, factura comercial (**figura 4**), guía aérea, listado del envío (**figura 4**), documentación regulatoria local: 15 puntos de la ANMAT<sup>6</sup> y si se trata de la primera importación, disposición de la ANMAT autorizando el estudio).

Para ingresar al país cantidades razonables de medicamentos nuevos y de placebos para investigaciones, la disposición 5330/97 de la ANMAT establece en Anexo I – Título I – Cap.I: «se debe autorizar como un artículo de la Disp. Aprobatoria del Ensayo Clínico y deben abonar arancel ANMAT (15 puntos) y Aduaneros (Res. A.N.A. 2674/97).

La autorización puede incluir equipos médicos, kits, etc. La importación adicional de medicamentos o placebo, cambio de lugar de envío de muestras biológicas o enmiendas al protocolo no requieren autorización de Dirección de ANMAT. Se autorizan por nota del Departamento de Evaluación de Medicamentos (Disposición ANMAT 3436/98).

Para aquellos productos que requieran condiciones especiales de manejo (cadena de frío por ejemplo), debe obtenerse documentación que evidencie que el envío fue mantenido a la temperatura adecuada durante su transporte. Cualquier desviación observada debe documentarse e informarse al patrocinador.

Los materiales deben mantenerse en cuarentena hasta que hayan sido examinados y aceptados para su uso.

Antes de mezclar los materiales recién llegados con el stock existente, deben identificarse como apropiados para su distribución.

A cada contenedor de materiales se le debe asignar un código distintivo o un número de recepción. Debe establecerse un sistema que permita identificar el estado de cada lote o importación.

Los productos medicinales sujetos a medidas específicas de almacenamiento (por ej. Psicotrópicos), deben identificarse y almacenarse inmediatamente de acuerdo a procedimientos escritos y a las regulaciones locales.

**Commercial Invoice # 0156987**

<b>INVESTIGATOR:</b>		<b>IMPORTER OF RECORD:</b>			
<b>ULTIMATE CONSIGNEE:</b>		<b>Broker Name and Address:</b>			
<b>Date of Shipment:</b>	<b>CDS Order#:</b>	<b>Airbill# (s):</b>			
<b>Country of Manufacture / Origin:</b>		<b>Customs Tariff Number:</b>			
<b>Export Reference:</b>		<b>Carrier details:</b>			
<b># of Pieces</b>	<b>TYPE OF PACKAGING/ MARKS</b>	<b>ITEMIZED, DETAILED DESCRIPTION OF GOODS INCLUDING: Intended use, IND#, dosage, packaging breakdown</b>	<b>QTY</b>	<b>UNIT VALUE</b>	<b>SUB TOTAL</b>
2	boxes	<b>Protocol: xxxxxx</b>  <b>Medication XXX 250 mg</b> Lot no#: CJ-3458      Expiration Date: Nov 2005  Packaging Description: 30 tablets per box  Conditions to be Handle: Between 15-25°C	20	10 USD	200 USD
<b>Total Pieces: 2</b>	<b>Gross Weight: 10 kg</b>		<b>Dimensions: 50 x 40 x 40</b>		<b>Total Value: 200 USD</b>
	<b>Total Net Weight: 9.5 kg</b>				

For clinical trial use only; No commercial value; Non-hazardous; Non-Infectious; Not for resale;  
Units for medical research; value for customs purposes only

**Terms of delivery: DDP Consignee**

Terms of payment: free Of Charge

I/we hereby certify that the information on this invoice is true and correct and that the contents of this shipment are as stated above.

**SIGNATURE:** \_\_\_\_\_

**Date:**

<b>PACKING LIST</b>			
<b>ORDER #: 55523</b> <b>CUSTOMER ORDER #:</b>			
<b>ARGENTINA CENTRAL DEPOT INFORMATION</b>		<b>ORDER</b>	
Attn: María Perez Av. San Martín 5261 (C1456BMU) Buenos Aires, Argentina Phone: (5411) 4526 0213 Fax: (5411) 4526 0213		<b>Customer:</b> <b>Protocol: XLO-546621</b> <b>Shipper:</b>	
<b>CONTENT OF ORDER</b>			
Quantity	Description		
6	Patient Kits		
<b>MATERIALS IN PACKING ORDER</b>		<b>MATERIALS IN MATERIAL ORDER</b>	
<b>TO INVESTIGATOR SITE #:</b>			
Material Number	Box	Material Number	Box
98745	1	98745	1
98746	1	98746	1
98754	1	98754	1
98765	1	98765	1
98767	1	98767	1
98799	1	98799	1
<b>ORDER CONDITIONS</b>			
Ambient			
Packaged by: _____		Inspected by: _____	
Printed Name		Signature	
_____ Signature			

Figura 4. Modelo de Factura comercial y de listado del envío

### VI.3. Almacenamiento

Las áreas de almacenamiento deben tener capacidad suficiente para permitir la separación selectiva y ordenada de las distintas categorías de productos: material de empaque, productos activos, productos de cuarentena, productos vencidos, productos retornados, entre otros.

Deben estar limpias, secas, ventiladas y protegidas del sol.

El almacenaje debe realizarse en condiciones adecuadas de temperatura, humedad, iluminación, de acuerdo con las especificaciones del producto.

Los productos medicinales deben almacenarse separadamente de otros productos o insumos.

Para facilitar la limpieza y la circulación de las personas, los productos deben almacenarse a una distancia adecuada (los armarios o estanterías deben disponerse de modo de permitir estas condiciones).

Los materiales deben manipularse y almacenarse de forma tal de prevenir su degradación, contaminación o cualquier alteración a su calidad.

Debe controlarse la rotación adecuada del stock, es decir, debe obedecerse un orden cronológico de los lotes: expedición de los lotes más antiguos antes de los más nuevos («first in-first out», FIFO).

Debe establecerse un sistema (inventario detallado) que permita determinar el stock disponible. Es recomendable realizar un control del stock, comparando el stock real con el que está registrado. Cualquier discrepancia debe ser investigada.

Los productos vencidos deben separarse del área de almacenamiento de producto activo.

Los productos rechazados, retornados o a destruir también deben almacenarse en un área separada o de cuarentena. Deben estar correctamente identificados y controlados para evitar su uso.

El área de cuarentena debe estar correctamente señalizada y debe ser de acceso restringido.

### VI.3.a. Ordenamiento

El almacenamiento varía con el espacio disponible, la cantidad y clase de productos a almacenar y el movimiento de los mismos.

Es recomendable considerar los siguientes aspectos básicos:

- disponibilidad de espacio: el uso del espacio puede optimizarse mediante un sistema adecuado de almacenamiento por medio de estanterías y/o armarios que permitan guardar los productos a la máxima altura posible.
- facilidad de acceso: los productos de rápido movimiento deberán almacenarse en lugares cercanos, donde pueda dárseles salida con la menor manipulación posible.
- los productos de poco movimiento se almacenarán en lugares menos accesibles (ej: partes altas de las estanterías).
- los productos voluminosos y pesados, difíciles de manejar, se almacenarán, de ser posible, cerca de las puertas o pasillos.
- el almacenamiento en pila no es apropiado para toda clase de productos. Cuando se opta por este sistema deben evitarse fundamentalmente dos aspectos: que los productos estén en contacto directo con el piso, y apilar por más de 1,2 m a 1,5 m de altura toda vez que las cajas de abajo deban soportar un peso para el cuál no fueron diseñadas.

### VI.3. b. Control de temperatura del depósito

Los materiales deben almacenarse bajo las condiciones especificadas por el patrocinador. Cuando se requieren condiciones especiales de almacenamiento (ej. Temperatura y humedad) deben monitorearse, revisarse y mantenerse registros periódicamente (en particular cuando las condiciones son críticas para el mantenimiento de los productos).

Para asegurar que se mantiene un rango de temperatura específico, las áreas deben equiparse con registradores de temperatura u otros dispositivos de monitoreo (**figura 5**) que indiquen cuando el rango requerido no ha sido mantenido. Los mismos deben colocarse en secciones divididas del depósito y deben registrar las temperaturas máximas y mínimas obtenidas durante las 24 horas.

Para la colocación de estos dispositivos debe tenerse en cuenta los siguientes aspectos: el tamaño del depósito, las condiciones que pueden producir un aumento extremo de la temperatura (techos y paredes expuestos al sol, ubicación de los calefactores, etc) y la ubicación regional del depósito.

Adicionalmente a estos dispositivos, puede instalarse un sistema de alarma que tenga la capacidad de alertar al personal cuando la temperatura no se mantiene en el rango establecido. El personal debe estar entrenado para saber cómo reaccionar ante estos casos de temperaturas adversas.

Debe haber un adecuado control para asegurar que todas las partes relevantes del área de almacenamiento se encuentran en el rango de temperatura determinado. La observación de las variaciones de temperatura debe realizarse durante un período de tiempo determinado, de modo de establecer un perfil de temperatura significativo, incluyendo las variaciones y condiciones de temperatura en las distintas partes del depósito. Dichas observaciones proveen datos e información relevante como para determinar dónde es recomendable almacenar ciertos productos y dónde no.

Los perfiles de temperatura del depósito pueden realizarse en condiciones extremas de temperatura externa, es decir durante un período determinado, tanto en invierno como en verano.

Entre las condiciones de temperatura para almacenar un producto investigacional más usuales se encuentran:

- temperatura ambiente no controlada
- temperatura ambiente controlada  $+(15-25)^{\circ}\text{C}$
- refrigerado  $+(2-8)^{\circ}\text{C}$
- refrigerado por debajo de  $+8^{\circ}\text{C}$
- congelado entre  $-(5-20)^{\circ}\text{C}$
- congelado por debajo de  $-30^{\circ}\text{C}$

Además deben existir sistemas de alerta que permitan detectar defectos del equipamiento de aire acondicionado para su pronta reparación.



Figura 5 . Modelos de dispositivos registradores de temperatura

### VI.3.c. Condiciones específicas para productos que requieren cadena de frío

Para conservar su eficacia, estos productos requieren condiciones óptimas de almacenaje, especialmente en lo referido a temperatura. Algunas de las condiciones requeridas son:

- el manipuleo de estos productos debe tener prioridad en relación a los demás, al igual que su liberación para la entrega.
- debe evitarse al máximo su exposición a cualquier tipo de luz.
- el almacenaje debe ser en un equipo frigorífico, constituido de refrigeradores (equipamientos que permitan temperaturas entre  $4$  y  $8^{\circ}\text{C}$ , freezers o cámaras frías).
- el equipamiento frigorífico debe controlarse diariamente por termómetros o dispositivos electrónicos registradores de temperatura.
- las mediciones de temperatura deben controlarse por un responsable específico y cualquier anomalía, corregida lo antes posible.
- la distribución de los productos dentro de los equipos frigoríficos debe permitir la libre circulación del frío entre los diversos embalajes contenidos en los mismos, como volumen total.
- en caso de las cámaras frías es aconsejable la presencia de antecámaras para evitar la pérdida de frío, cuando se abren las puertas.
- las entradas y salidas de productos de cualquier equipo frigorífico deben programarse anticipadamente, cuidando disminuir al máximo, las variaciones internas de temperatura.
- los equipos frigoríficos deben estar permanentemente en funcionamiento, conectados a la red eléctrica local y, siempre que sea posible, poseer una red alternativa de energía (generador) para tender eventuales faltas de energía del sistema.
- tanto los refrigeradores como los freezers deben ser apropiados para la conservación de refrigerantes congelados a utilizar en el envío de productos, ante una eventual falla del sistema interno de refrigeración.
- todos los equipos, heladeras, freezers y cámaras frías deben poseer un sistema de alarma confiable, que indique rápidamente cualquier tipo de anomalía en su funcionamiento.

## VII. Embalaje y etiquetado

### VII.1. General

Según las Buenas Prácticas de Embalaje (Good Packaging Practices), existen diferentes tipos de contenedores para un producto farmacéutico, los cuáles están clasificados según sus características y usos:

- Contenedor Primario: aquel que está en contacto directo con la preparación farmacéutica. Es el contenedor inmediato que protege la preparación de los peligros ambientales durante el almacenamiento y manejo de la misma. Este contenedor es el más importante y está sujeto a requerimientos regulatorios, ya que su material no debe reaccionar ni afectar las propiedades del producto.
- Contenedor Secundario crítico: no está en contacto directo con el producto, pero si le provee protección esencial. Por ejemplo, un contenedor primario puede ser embalado dentro de un contenedor secundario crítico para protección de la luz, de la humedad, de microorganismos, etc. (protección no otorgada por el contenedor primario).
- Contenedor secundario: este tipo de contenedor incluye uno a varios contenedores primarios. No está siempre presente, en general cumple la función de presentación final del producto (incluye el etiquetado final).
- Paquete exterior final: este contenedor es usualmente una caja, estuche o envoltura. Estos contenedores son enviados en plataformas de cargas (pallets) para su distribución.

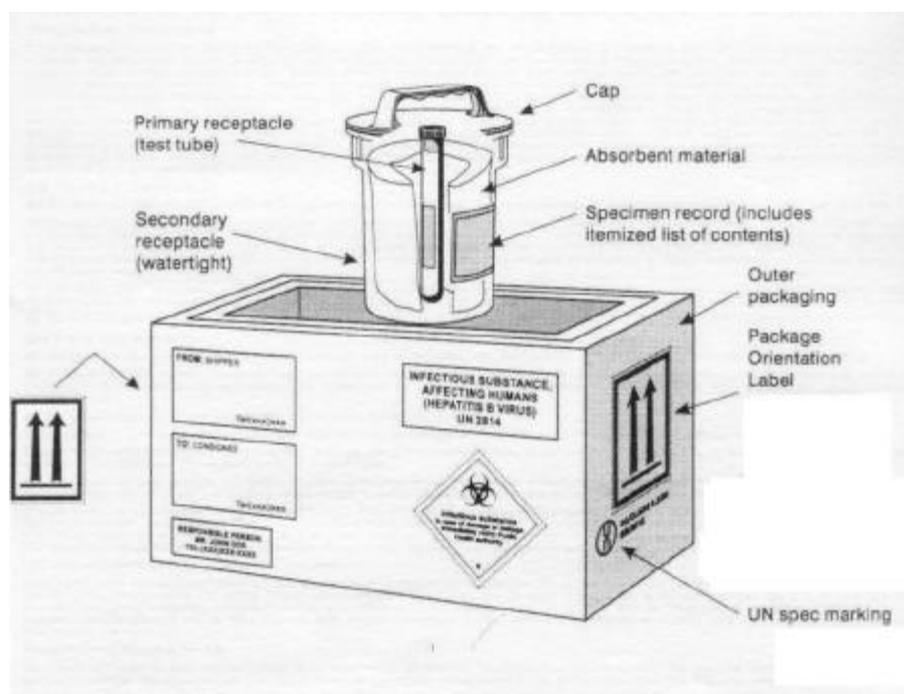


Figura 6. Esquema de embalaje con los diferentes tipos de contenedores

Todos los productos medicinales necesitan protección, por lo tanto deben estar embalados en contenedores que cumplan con estándares determinados. El embalaje y etiquetado debe respetar y cumplimentar las especificaciones regulatorias locales.

La calidad del embalaje de los productos farmacéuticos juegan un rol importante en la calidad del producto mismo, por lo tanto deben:

- proteger contra las influencias externas que pueden alterar el producto: humedad, luz, oxígeno, variaciones de temperatura, entre otras.
- proteger contra contaminaciones biológicas
- proteger contra daños físicos
- incluir la correcta información e identificación del producto.

Los productos medicinales investigacionales son generalmente embalados (contenedor primario y/o secundario) de forma individual para cada sujeto incluido en el ensayo clínico. El número de unidades empaquetadas debe estar especificado.

Deben mantenerse registros para cada envío, de las etiquetas y materiales embalados.

## VII.2. Embalaje

Las características del producto determinarán el embalaje necesario. Por ejemplo, los contenedores (paquete exterior final) para productos que deben mantenerse en un rango de temperatura de + (2-8)°C difieren de los contenedores para productos que requieren una temperatura de + (15-25)°C.

Existen contenedores aislantes validados para los productos investigacionales que requieren cadena de frío, los cuáles son complementados con geles refrigerantes para mantener la temperatura requerida durante la distribución (**figura 7**).

También debe tenerse en cuenta los factores climáticos del destino del producto; los contenedores para productos destinados a países con clima tropical y húmedo son diferentes de los destinados a países con climas fríos y secos.

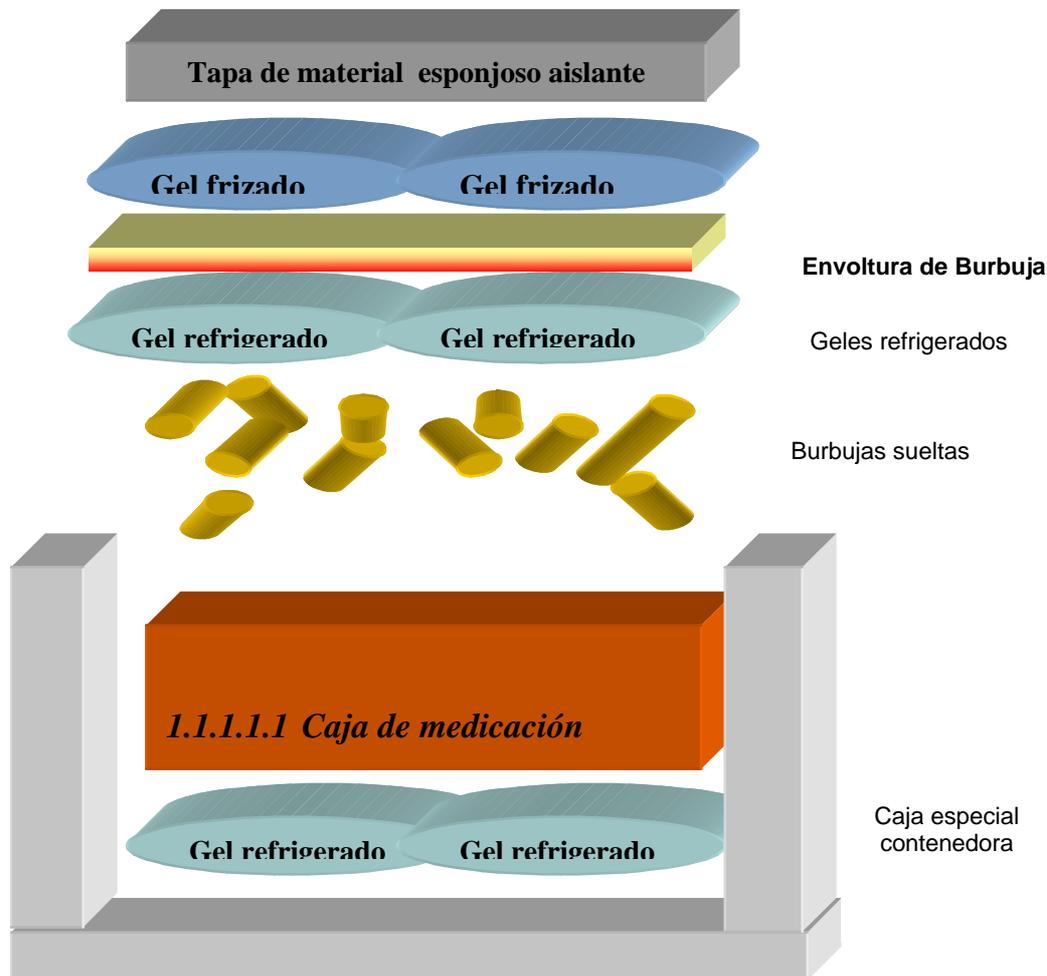


Figura 7. Embalaje especial para productos refrigerados

Durante el embalaje final de los productos investigacionales a ser distribuidos, podría darse el caso de manejar diferentes productos con el mismo empaque primario simultáneamente. El riesgo de mezclar estos productos debe minimizarse por medio de procedimientos apropiados y personal entrenado.

El embalaje y etiquetado de este tipo de productos es más complejo y propenso a errores que los productos comercializados, en particular cuando se utilizan productos ciegos de similar apariencia. Deben tomarse precauciones al respecto (reconciliación de las etiquetas, dobles chequeos, personal entrenado, etc).

Las cajas contenedoras para los envíos y la distribución de los productos deben proveer una protección adecuada de los productos contra deterioros, contaminación, aumento de temperatura (en caso de los productos refrigerados) que pueden ocurrir durante el transporte. Deben estar limpias, no reaccionar con el producto a transportar, ni alterar la calidad del mismo.

Si los contenedores son re-utilizados, deben limpiarse de acuerdo con procedimientos escritos y las etiquetas previas deben removerse o desfigurarse.

## VII.2. Etiquetado

Las etiquetas de los productos investigacionales deben contener (a menos que la ausencia de alguno de estos datos esté justificada) la siguiente información:

- nombre, dirección y número de teléfono del patrocinador, de la CRO o del investigador (el contacto principal para informar sobre el producto, ensayo clínico o emergencias). Estos datos pueden no ser incluidos en la etiqueta y sí en una tarjeta o folleto otorgados al paciente.
- forma farmacéutica, dosis, vía de administración, cantidad de unidades
- número de lote y/o número de código para identificar el contenido
- código de referencia para permitir la identificación del estudio, del centro, del investigador y el patrocinador
- el número de tratamiento o de identificación del sujeto y en caso relevante, el número de visita
- las instrucciones de uso
- advertencia de: exclusivo para uso clínico
- condiciones de almacenamiento
- fecha de vencimiento o de re-testeo (de forma clara, evitando la ambigüedad)
- la advertencia: mantener alejado del alcance de los niños (excepto cuando el producto permanezca en el centro en lugar de ser llevado a la casa del sujeto).

Estos datos deben figurar en el idioma oficial del país a utilizar el producto. También pueden incluirse otros idiomas.

En el caso de productos investigacionales, la etiqueta debe ocultar la identidad real del producto. Esto es de suma importancia para determinar la eficacia real del producto investigacional de un estudio ciego. Si la identidad del producto es enmascarada por un código, debe ser posible su reconocimiento en caso de emergencias.

La etiqueta a utilizar en las cajas contenedoras (contenedor final) para la distribución del producto debe incluir: nombre del estudio clínico, nombre y dirección del destino, nombre del investigador principal o responsables de la droga, condiciones de transporte especiales, entre otras. Éstas deben ser examinadas para asegurar la apropiada identificación de las cajas.

## VII.3. Re-etiquetado del contenedor primario o secundario

Si llegara a ser necesario cambiar la fecha de vencimiento, debe colocarse una etiqueta adicional sobre el producto (sobre el contenedor primario o sobre el secundario). La misma debe especificar la nueva fecha de vencimiento y repetir el número de lote. Esta nueva etiqueta puede superponerse con la anterior etiqueta, pero por razones de control de calidad, no sobre el número de lote original.

Esta operación puede realizarse en el centro o bajo supervisión de un farmacéutico del estudio, o del monitor, de acuerdo a las regulaciones locales. Debe realizarse un doble chequeo. El etiquetado adicional debe documentarse adecuadamente.

## VIII. Distribución, retorno y destrucción

### VIII.1. Procedimientos de distribución

Los envíos de productos investigacionales deben realizarse de acuerdo a instrucciones dadas por el patrocinador.

Los productos investigacionales deben transportarse de manera tal que:

- no se vea afectada su calidad
- no se pierda su identificación
- no sean contaminados
- se evite su derrame, daño, pérdida o robo
- no sean sujetos al calor, frío, luz, humedad, etc.

Se debe permitir el seguimiento de la trayectoria del medicamento (por medio de un inventario detallado), de modo de hacer posible su localización, llevando a un proceso eficaz de retiro o de devolución.

#### VIII.1. a. Preparación del envío

El despacho de los productos investigacionales a los centros participantes del estudio sólo debe realizarse una vez obtenida la documentación regulatoria apropiada (el paquete regulatorio, el cuál incluye: la aprobación del centro, declaración jurada del investigador principal, CV del investigador principal, aprobación

de los Comités de ética, etc.) y una vez recibida la orden de envío.

Cada envío que se realiza a los centros de investigación debe identificarse con sus respectivas etiquetas y su contenido debe verificarse (doble chequeo por diferentes personas) de acuerdo a la orden de envío recibida.

Toda información relevante de los envíos debe registrarse y documentarse (las personas que prepararon y verificaron el envío, los productos enviados con su lote y fechas de vencimiento, la fecha y hora de salida del envío, la persona que recibió el material, y la fecha y hora de recepción).

La documentación respaldatoria de los envíos realizados debe archivar y estar disponible para ser auditada por el patrocinador en cualquier momento.

### VII.1.b. Transporte

La empresa transportadora debe estar legalmente constituida y debe contar con autorización/habilitación técnica emitida por la autoridad competente.

Las condiciones especiales de transporte y almacenamiento deben especificarse en la etiqueta.

Los productos que requieran almacenamiento especial (cadena de frío) también deben ser transportados manteniendo esas condiciones. Por ejemplo, se pueden adjuntar dentro del envío dispositivos de monitoreo de temperatura (tiras reactivas o «monitor marks», registradores de temperatura) para evidenciar que las condiciones adecuadas de temperatura son mantenidas durante la distribución (**figura 8**).

Debe asegurarse que el transportista conozca y cumpla con las condiciones apropiadas de transporte.

Los vehículos utilizados para la distribución deben equiparse adecuadamente para asegurar que se mantenga el rango de temperatura requerido. También pueden colocarse dispositivos para monitoreo de temperaturas en los vehículos.

Resulta imprescindible tener especial cuidado en el manipuleo de los bultos, no debiendo el transportista modificar en ningún caso el acondicionamiento, tipo de embalaje y/o identificación con la cuál los productos salieron del depósito.

Los productos deben entregarse por el transportista solamente en los domicilios indicados en las guías correspondientes.



Figura 8. «Monitor marks» o marcadores de temperatura

### VIII.1.c. Transferencias de medicación entre centros

La transferencia de material investigacional de un centro del estudio a otro debe ser excepcional. Dichas transferencias deben estar abarcadas por procedimientos operativos estándares.

Para realizar estas transferencias deben considerarse los reportes del monitor, así como los registros de las condiciones de almacenamiento del centro. Estas operaciones deben documentarse.

### VIII.3. Procedimiento de Retorno

Los productos investigacionales deben ser retornados bajo las condiciones del patrocinador, especificadas en procedimientos escritos.

Los productos investigacionales retornados deben identificarse como tales y ser mantenidos en un área separada o de cuarentena hasta su resolución final.

Deben mantenerse registros de los retornos, los cuáles deben incluir la siguiente información:

- nombre y dirección del consignatario
- lotes y cantidad retornada
- motivo de retorno
- uso o disposición del producto retornado

- Los productos ya distribuidos y retornados solamente pueden volver a formar parte del stock si:
- el producto se encuentra en su contenedor original y el mismo se encuentra cerrado y en buenas condiciones
  - se tiene la certeza de que el producto fue almacenado y manejado bajo las condiciones apropiadas.
  - no están vencidos
  - fue examinado y evaluado por una persona autorizada para eso.

#### **VIII.4. Procedimiento de Destrucción**

El patrocinador es el responsable de la destrucción de los productos no usados y/o retornados. Por lo tanto no deben destruirse sin una previa autorización por escrito del mismo.

Las cantidades de producto distribuido, usado y retornado deben registrarse, reconciliarse y verificarse por o en representación del patrocinador del estudio.

La destrucción de los productos investigacionales no utilizados debe llevarse a cabo una vez resuelta y explicada cualquier discrepancia y una vez aceptada la reconciliación.

Las operaciones de la destrucción deben registrarse. Los registros deben ser retenidos por el patrocinador.

Debe proveerse al patrocinador un certificado de destrucción fechado. Estos documentos deben ser claros y permitir la trazabilidad de números de lote y números de pacientes involucrados, así como las cantidades reales a ser destruidas.

### **IX. Validación**

#### **IX.1. Política de Validación**

Las tareas de validación que son necesarias para demostrar el control de los aspectos críticos de las operaciones deben identificarse.

La validación debe aplicarse a aquellas operaciones o equipos críticos para la calidad del producto investigacional.

Deberá validarse también todo cambio significativo en las instalaciones, equipos y procesos que puedan influir en la calidad del producto investigacional.

La política, la metodología y las intenciones de validación de los procedimientos de limpieza, de los sistemas computarizados, de los equipamientos, y las personas que realizan la validación, deben estar documentados.

Los parámetros críticos deben identificarse, así como los rangos necesarios para que la operación sea reproducible.

#### **IX.2. Documentación de la Validación**

Todas las actividades de validación deberán planificarse. Debe establecerse un plan maestro de validación (PMV) por escrito, el cual debe especificar cómo se va a desarrollar la validación de un proceso o equipo determinados. Este plan debe ser revisado y aprobado por la unidad de calidad.

El PMV deberá contener, como mínimo, datos sobre los siguientes aspectos:

- política de validación
- estructura organizativa de las actividades de validación
- resumen de instalaciones, sistemas, equipos y procesos que se deben validar.
- formato de la documentación: el formato que se emplea para los protocolos e informes
- planificación y calendario
- control de cambios
- referencia a documentos anteriores.

Se elaborará un protocolo de validación por escrito en el que se especifique, concisamente, los pasos del proceso y los criterios a ser aceptados, así como el tipo de validación a ser realizada (ej. retrospectiva, prospectiva, concurrente) y el número de procesos a ejecutar.

Se debe preparar un registro de validación, relacionado con el protocolo de validación, el cual resuma los resultados obtenidos, las desviaciones observadas y las conclusiones obtenidas, incluyendo las recomendaciones para corregir las deficiencias.

A continuación se adjunta un ejemplo de informe de validación de una Cámara fría.

**INFORME DE VALIDACIÓN DE CÁMARA FRÍA 2-8°C**  
**Estudio de Distribución de Temperaturas****DESCRIPCION Y CARACTERISTICAS DEL EQUIPO VALIDADO**

A continuación se describen brevemente las características principales del equipo validado

Equipo: Cámara Fría de 2/8 °C

Código de Identificación: CFO1

Marca: XXX

Ubicación: XXX

Sector: XXX

Area: Depósito

Dimensiones internas aproximadas: 2,78 m (Largo) x 2,38 m (Ancho) x 2,40 m (Altura)

Puertas: 1

Sistema de Acondicionamiento: 2 equipos de frío marca SerVil1

Punto de Consigna (Set-Point) de Temperatura fijado en: 4 °C

Diferencial del controlador (d2) fijado en: 2 °C

Tolerancia en Temperatura: 2 °C a 8 °C

**INSTRUMENTAL UTILIZADO EN LA VALIDACION**

Para la realización de la validación descrita en el presente informe, se utilizó un adquisidor de datos multicanal programable marca Agilent, modelo 34970A, serie N° US37036559, con certificado de calibración del Instituto Nacional de Tecnología Industrial (INTI) N° CEFIS 5207, con vencimiento el 22 de agosto de 2004, y un 81oque Isotérmico de compensación de juntas frías de termocuplas marca XXX, modelo 81-16T, serie N° 8116-01. Dichos equipos fueron conectados a una computadora tipo NoteBook, en la cual se hizo correr el software Visual Epcom versión 4.2. Este conjunto constituye un sistema específicamente diseñado para efectuar validaciones de temperatura, presión y humedad relativa en autoclaves, estufas, hornos túnel, cámaras climáticas, incubadoras, heladeras, etc.

Como elementos sensores de temperatura, se empleó un juego de 12 termocuplas calibradas, tipo «T» (Cu-Constantán), con aislación de teflón, identificadas como Conjunto 11-12TCTT, números 01 a 12. Para la calibración de las termocuplas, se utilizó un baño termostático modelo 8T -300X, serie N° 8T300-02 y una termorresistencia patrón de referencia Hart Scientific modelo 5614-8 tipo Pt 100 Ohms a 0 °C de 4 hilos, serie N° 571104, con certificado de calibración del Instituto Nacional de Tecnología Industrial (INTI) N° CEFIS 6184, con vencimiento el 30 de septiembre de 2005, tomándose lecturas en diferentes temperaturas.

**INCERTIDUMBRE**

La Incertidumbre Total Expandida en las mediciones de temperatura es inferior a  $\pm 0,3^{\circ}\text{C}$ , calculada con un factor de cobertura  $k=2$ , correspondiente a un intervalo de confianza de aproximadamente 95%, utilizando distribución normal

**METODO DE TRABAJO SEGUIDO**

La presente corrida se realizó con el fin de determinar la distribución de temperatura en el interior de la cámara fría, con cámara vacía.

Se mantuvo encendido únicamente el equipo de frío número 1 de la cámara fría.

Una vez instalado el instrumental en el lugar de trabajo, se distribuyeron los sensores dentro del área a validar, prestando especial atención de ubicarlos en aquellos sectores donde podrían existir mayores diferencias de temperaturas.

El equipo de validación utilizado, permite seleccionar el intervalo entre impresiones, como así también diversas funciones para ser incluidas en el informe. Vale destacar que independientemente del Intervalo de impresión establecido, el equipo adquiere datos de todos los sensores utilizados cada 7,5 segundos aproximadamente, para los cálculos de las funciones requeridas. La selección de funciones realizada puede observarse en la sección Encabezado del informe.

Se realizó una calibración previa de sensores, con el objeto de utilizar los datos en ella obtenidos para la compensación automática de corrimientos durante el ensayo. Terminado el ciclo de validación, para verificar que todos los sensores empleados se encontrasen midiendo correctamente, se recalibraron los mismos.

**DESARROLLO DEL PROCESO****Carga y ubicación de sensores**

El ensayo se realizó sobre la cámara fría sin carga, y se extendió durante un período de 24 horas con 5 minutos

Se utilizaron 12 sensores de temperatura (termocuplas números 1 a 12), los cuales se colocaron libres en el interior de la cámara. La distribución de los sensores puede observarse en el mímico incluido en este informe.

**CRITERIO DE ACEPTACIÓN**

Sobre todos los puntos sensados deben registrarse temperaturas dentro del rango de 2 °c a 8 °C.

**RESULTADOS FINALES**

Los siguientes datos corresponden al período que se extiende desde el inicio del estudio, a las 10:40 hs del día X, hasta finalizar el ensayo, a las 10:45 del día subsiguiente, con una duración total de 24 horas con 5 minutos

Temperatura Media Global = 6,27 °G

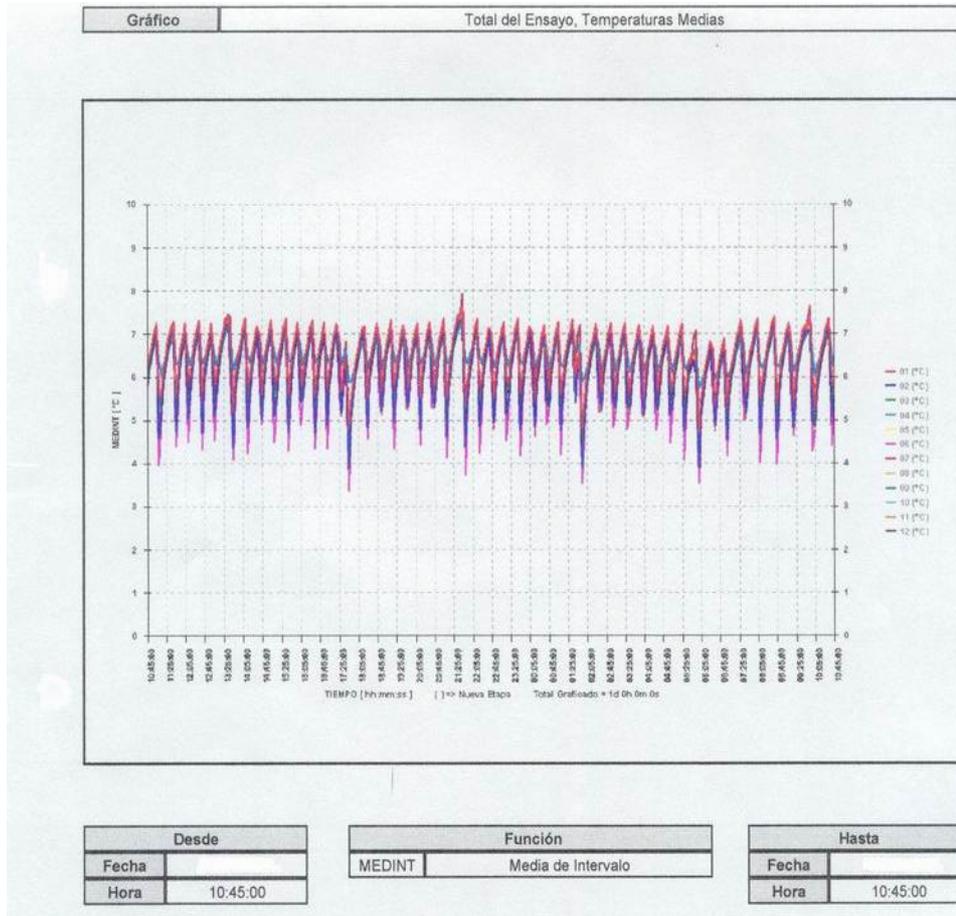
Temperatura Media Máxima = 6,56 °G, sobre el sensor N° 4, (abajo, derecha, adelante)

Temperatura Media Mínima = 6,09 °G, sobre el sensor N° 6, (arriba, izquierda, atrás)

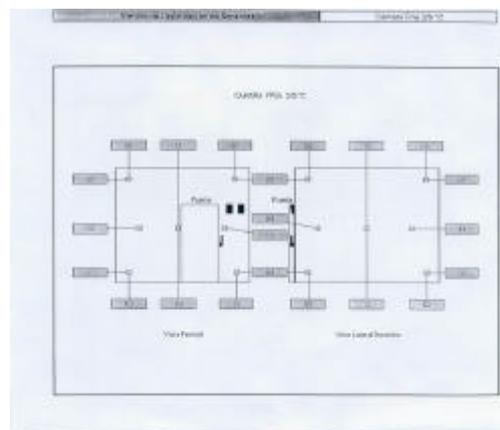
Temperatura Máxima Absoluta = 8,06 °G, sobre el sensor N° 7, (arriba, derecha, atrás)

Temperatura Mínima Absoluta = 1 ,92 °G, sobre el sensor N° 6, (arriba, izquierda, atrás)

Se observaron pequeñas desviaciones puntuales del rango de temperaturas requerido, menores a 0,1 °C, únicamente en los canales números 6 (mínimo de 0,08 °C por debajo del límite inferior requerido de 2 °C) y número 7 (máximo de 0,06 °C por encima del límite superior requerido de 8 °C). En todos los demás casos las temperaturas en todos los puntos sensados se mantuvieron dentro del rango requerido de 2 °c a 8 °C.



Mímico de distribución de sensores



### IX.3. Calificación

Antes de comenzar con las actividades de la validación, debe completarse la calificación apropiada de los equipos y sistemas secundarios. La calificación usualmente consiste en las siguientes actividades (individuales o combinadas):

- Calificación del diseño: verificar y documentar que el diseño propuesto del depósito, equipos y sistemas sea el adecuado para el propósito pretendido.
- Calificación de la instalación: verificar y documentar que los equipos y sistemas instalados cumplen con el diseño aprobado, las recomendaciones del fabricante y los requerimientos del usuario.
- Calificación operacional: verificar y documentar que los equipos y sistemas instalados ejecuten los rangos operativos establecidos.
- Calificación del funcionamiento: verificar y documentar que los equipos y sistemas instalados, al estar conectados conjuntamente, pueden ejecutar efectivamente y reproduciblemente el método y las especificaciones aprobadas.

Se deben obtener pruebas que respalden y verifiquen los parámetros y límites de funcionamiento para las variables críticas del equipo operativo.

### IX.4. Metodología del proceso de validación

El proceso de validación es la evidencia documentada de un proceso o equipo que opera con parámetros establecidos y que ejecuta efectivamente y reproduciblemente las especificaciones determinadas.

Existen tres métodos de validación. La validación prospectiva es la de preferencia, pero hay excepciones por las cuáles los otros métodos pueden ser utilizados.

#### **Validación prospectiva:**

Se realiza antes de la distribución del medicamento y se aplica a todos aquellos procesos o equipos que sean críticos para la calidad del producto investigacional.

La validación prospectiva incluirá, entre otras cosas, lo siguiente:

- breve descripción del proceso
- listado de los equipos/instalaciones que se van a utilizar (incluido el equipo de medición/control/registro) junto con su estado de calibración
- propuesta de controles durante el proceso y criterios de aceptación
- métodos de registro y evaluación de los resultados
- funciones y responsabilidades
- calendario propuesto

#### **Validación concurrente:**

La validación concurrente puede ser desarrollada cuando los datos no están disponibles porque el proceso no es frecuente o porque éste ha sido modificado.

La decisión de recurrir a la validación concurrente estará justificada, documentada y contará con la aprobación del personal autorizado.

#### **Validación retrospectiva:**

Se puede hacer una excepción para la validación retrospectiva para los procesos bien establecidos que han sido desarrollados sin cambios significativos y cuyos parámetros críticos están correctamente identificados. Se realiza este tipo de validación cuando las fallas del proceso son atribuidas a errores del operador o fallas del equipo.

La validación de estos procesos se basará en datos históricos: archivos, diagramas de control de proceso, registros de cambios de personal, etc. Sus fases incluyen la preparación de un protocolo específico y el registro de los resultados de la revisión de los datos, de los que se extraerá una conclusión y una recomendación.

### IX.5. Programa del proceso de validación

El número de procesos de validación a realizar debe depender de la complejidad del proceso o equipo considerados.

Los parámetros críticos deben monitorearse y controlarse durante el proceso de validación. Los parámetros no relacionados con la calidad del producto investigacional, como el control de las variables para minimizar el consumo de energía o el uso de un equipo, no deben incluirse en el proceso de validación.

## IX.6. Revalidación

Los sistemas y procesos validados deben ser periódicamente evaluados para verificar que continúan operando de manera válida. Cuando no se observen cambios significativos, y se confirme que el equipo o proceso sigue funcionando de acuerdo a las especificaciones establecidas, no hay necesidad de efectuar una re-validación (repetición de la validación del proceso para garantizar que los cambios en el proceso o equipos introducidos de conformidad con los procedimientos de control de cambios no afectan negativamente a las características del proceso ni a la calidad del producto.

## X. Reclamos y retiros

Todos los reclamos recibidos, ya sean orales o por escrito, deben registrarse e investigarse de acuerdo a procedimientos escritos.

Los registros de reclamos deben incluir:

- nombre y dirección del querellante
- nombre y número de teléfono de la persona que presenta el reclamo
- índole del reclamo (nombre y número de lote del producto en cuestión)
- fecha del reclamo
- acción inicial a tomar (incluyendo fechas e identidad de la persona que realiza la acción)
- acciones subsiguientes
- respuesta del querellante (incluyendo fecha de envío de la respuesta)
- decisión final

Deben mantenerse registros de los reclamos de modo de evaluar su curso, frecuencia y severidad y, en el caso que corresponda, acciones correctivas inmediatas.

Debe existir un procedimiento escrito que indique:

- bajo qué circunstancias un reclamo debe ser considerado
- quién debe estar involucrado en la evaluación de la información
- cómo debe iniciarse un reclamo
- a quién debe informarse
- cómo se debe tratar el material reclamado

## Conclusión

La realización de investigaciones clínicas sobre nuevos medicamentos - desarrollados a partir de nuevos principios activos, de nuevas formulaciones farmacéuticas, sobre nuevas indicaciones terapéuticas o sobre el comportamiento farmacocinético y la biodisponibilidad de medicamentos similares existentes en el mercado para determinar la posibilidad de su uso en sustitución de los productos originales - constituye una etapa necesaria y obligatoria para la comercialización de los medicamentos desde el desastre ocurrido en 1961 con la introducción de la talidomida en el mercado de varios países.

La legislación de la mayor parte de los países y los requerimientos consagrados internacionalmente tanto a nivel de la Organización Mundial de la Salud como los más recientes que involucran a los países industrializados en el sistema de la ICH o en acuerdos regionales ha procurado resolver el problema originado en que las investigaciones preclínicas en animales de laboratorios o en células o tejidos no permiten que sean traspoladas sin riesgos a los seres humanos. Por esa razón deben introducirse precauciones para los primeros estudios en seres humanos y a eso obedecen numerosos acuerdos internacionales y reglamentaciones como la vigente en la Argentina.

Los estudios clínicos son, por esa razón, herramientas poderosas y obligatorias de la comercialización de medicamentos, herramienta que debe ser usada con cuidado y atendiendo a requerimientos técnicos, legales y éticos. Permiten a los investigadores evaluar hipótesis y tratamientos en pacientes previa realización de pruebas preclínicas y tienen, por objetivo, introducir nuevas formas de tratamiento clínico aunque también obedecen a intereses comerciales de los patrocinadores. En este último caso, el uso de los ensayos clínicos principalmente para conocer mejor el mercado y obtener ventajas comerciales constituye, en realidad, un uso inapropiado y antiético de esta herramienta poderosa. Lamentablemente esto ocurre con alguna frecuencia pero no poseemos datos para atestiguar su importancia.<sup>6</sup>

De igual manera debemos mencionar que existen muchas evidencias del no suministro de resultados negativos sobre medicamentos ensayados basándose en la confidencialidad de los datos lo que significa que la sociedad en general y los investigadores clínicos en particular puedan eventualmente utilizar para sus estudios productos que ya deberían haber sido desechados por inapropiados o peligrosos.

6. Davidoff, F., De Angelis, C., Drazen, J., et al. Sponsorship, authorship and accountability. CMAJ. Sep 2001, 165 (6):786

Los pacientes, por su parte, participan en los ensayos clínicos por diversas razones que van de las altruistas, es decir para ser parte y colaborar con los avances de la ciencia a otras más particulares como puede ser la participación temprana en una prueba clínica que pueda resolver su problema personal sin que, por eso, desdeñemos otras razones como las económicas.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) para evitar la duplicación innecesaria de estudios o el desconocimiento sobre resultados negativos y abandonos de estudios ha propuesto crear una base de datos de todos los tipos de ensayos clínicos realizados en sus países miembros. Esta iniciativa pretende proyectar un poco de luz sobre los distintos estudios con medicamentos y hacer públicos tanto los resultados positivos como los negativos.

La necesidad de un sistema de control de estas características viene motivada por la tendencia de las compañías farmacéuticas a no publicar los ensayos que fracasan o disfrazar la realidad de determinados tratamientos. La razón principal de este proyecto se debe a que las firmas farmacéuticas suelen silenciar la ineficacia de sus proyectos. No se dispone de una visión acertada de algunos fármacos porque se desconocen cuáles son los ensayos clínicos fallidos.

Un listado como el propuesto por la OMS podría evitar la duplicación de estudios que han fracasado, reducir el riesgo de los voluntarios y el costo de desarrollar nuevas medicinas.

En este trabajo se presentaron las exigencias sobre la preparación de las muestras para los ensayos clínicos y una evaluación del proceso logístico involucrado. Así como se exige el cumplimiento de normas sobre Buenas Prácticas de Manufactura para los productos comercializados es lógico que se exija el cumplimiento de prácticas semejantes para la preparación, distribución y uso de las muestras para ensayos clínicos.

De manera análoga la realización de un estudio clínico requiere el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Investigación Clínicas recomendadas internacionalmente y promulgadas en muchos países como el nuestro. En estos estudios participa un investigador principal y un número variable de coinvestigadores (médicos) aunque se requiere bioquímicos y otros analistas para tareas específicas de análisis laboratorial y de apoyo técnico y administrativo. En particular las investigaciones clínicas que abarcan poblaciones de pacientes más o menos numerosos requiere la participación de estadísticos para una valoración adecuada de los resultados. Complementariamente funcionan diferentes grupos de apoyo y supervisión: evaluadores de la autoridad regulatoria, monitores de la industria o de empresas contratadas, programadores y expertos en protocolos, comités de investigación y de ética, etc.

Los recursos humanos capacitados para afrontar con éxito esta demanda en aumento son escasos. Debido a ello, las compañías farmacéuticas internacionales han reportado problemas persistentes en Latinoamérica para lograr que los estudios cumplan totalmente con los complejos requerimientos regulatorios exigidos por las GCPs y GMP's.

En Argentina pueden mencionarse algunas condiciones que ofrecen ventajas para la implementación de ensayos clínicos:

- Experiencia en investigación clínica de muchos médicos evidenciada en publicaciones locales y en revistas internacionales de prestigio.
- Estándares adecuados de práctica médica en un buen número de centros médicos y hospitales.
- Adecuado marco regulatorio como se describió en este trabajo
- Disponibilidad de tecnología médica de última generación en varios centros.

Un problema contencioso que es bastante común en muchos aspectos de la vida en nuestro país se refiere al cumplimiento de los requerimientos técnicos exigidos en las reglamentaciones oficiales cuyo incumplimiento ha sido verificado en las inspecciones realizadas por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Se trata de un caso más de la anomia legal que predomina en nuestro país y que afecta a muchas actividades del país.

Como consecuencia de este análisis de las pruebas clínicas sobre medicamentos, y para finalizar este trabajo, se proponen algunas medidas para facilitar la puesta en Práctica de las normas internacionales como las nacionales:

- Entrenamientos y formación del personal profesional involucrado en alguno de los aspectos de los ensayos clínicos sobre las Buenas Prácticas Clínicas y de Manufactura, no sólo internacionales y nacionales, mediante la asistencia a cursos específicos en las diversas áreas del tratamiento médico enfocando el empleo de nuevos medicamentos o el análisis de nuevas formulaciones, nuevas indicaciones, etc. Esto puede complementarse con la programación y asistencia a conferencias, seminarios y debates técnicos, etc. Un aspecto esencial es la inclusión de la consideración de los aspectos éticos involucra-

dos en la investigaciones sobre seres humanos..

- Elaboración de una guía sobre el manejo del producto de investigación en relación a su producción, mantenimiento, etiquetado y distribución en base a la aplicación de las Buenas Prácticas de Manufactura.
- Inspecciones efectivas realizadas por profesionales capacitados, no sólo a los centros médicos, sino también a las CROs y a los Comités de Ética e implementación y aplicación de las medidas reglamentarias que sean necesarias para imponer respeto a los requerimientos técnicos y éticos y a las disposiciones legales vigentes.

## Bibliografía

### Sitios de internet

[www.anmat.gov.ar](http://www.anmat.gov.ar)

[www.fda.gov](http://www.fda.gov)

[www.ich.org](http://www.ich.org)

<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>

<http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>

<http://www.hmoore.com.ar/presentaciones/eclinoc2003.ppt>

### Normas nacionales

- Régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología clínica. Disposición 5330/97. Anexo I. Ministerio de salud y Acción Social. ANMAT. Bs. As. Argentina, 1997
- Normas para solicitar autorizaciones para realizar estudios e investigaciones de farmacología clínica. Boletín informativo. Ministerio de salud y acción Social. Bs. As. Argentina, Agosto 1985. Año 5. Tomo 5
- Buenas Prácticas de Almacenamiento, distribución y transporte. Disposición 7439/99..Anexo I. Ministerio de Salud. ANMAT. Bs. As. Argentina, 1999

### Normas internacionales

- Principles and guidelines of good manufacturing practice for medicinal product for human use. The basis for all GMP activities. Directive 91/356/EEC. Brussels, 13 June 1991
- Good Manufacturing Practice guide for active pharmaceutical ingredients. Q7A. ICH, November 2000
- Guidelines on GDP of medicinal products for human use. EU guidance on Wholesale dealing. Commission of European communities. Brussels, 31 March 1992
- Good Trade and Distribution Practice of pharmaceutical starting materials, Geneva, WHO, 2002
- Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 52ª asamblea general. Edimburgo, Escocia, Oct 2000
- Normas éticas internacionales para investigaciones biomédicas con sujetos humanos. OPS, Washington DC, 1996
- Good Clinical Practices. Guidance for the Industry. E6 Consolidated Guidance. ICH, April 1996
- Good Distribution Practice. IPEC (Int. Pharmaceutical Excipients Council). Position paper on Good distribution practices of Excipients. April 1, 2000
- Packaging, Storage, and Distribution of Pharmaceutical articles. Good Storage and Shipping Practices. US, Mar 2000. Page 493
- Guidelines on packaging for pharmaceutical products. World health organization, WHO Technical report series. 2002. Annex 9, N° 902
- Good Trade and Distribution Practice of pharmaceutical starting materials, Geneva, WHO, 2002
- GMP for pharmaceutical products, WHO Expert committee on specifications for pharmaceutical preparations. Thirty second report. WHO. Geneva, 1992, Annex 1 (WHO Technical report series, N° 823)

### Artículos / Libros / Otros

- Shapiro, H. Ethical issues in the design and conduct of clinical trials in developing countries. N Engl J Med 2001; 345: 139-142. Traducción publicada en revista Panamericana de Salud Pública 2001; 10: 114-115
- Davidoff, F.; DeAngelis, C.; Drazen, J.; et al. Sponsorship, authorship and accountability. CMAJ. Sep 2001, 165 (6):786
- Dr Bartling, D.; Dr Hadamik, H. Desarrollo de un medicamento. Marzo 1990

- Dra Gallegos Bayas, F. Almacenamiento de Medicamentos e Insumos Médicos en Unidades de atención. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud, Quito, Ecuador, 1994
- Acondicionamiento, Almacenamiento y distribución de productos farmacéuticos. Conferencia abierta USP-SAFYBI. Hotel Colón Bs As. Argentina, 14 y 15 de agosto 2003