

# Medicamento del ensayo: de producción a los participantes

## Introducción

Durante el desarrollo clínico, las instalaciones de fabricación y distribución que están disponibles para un medicamento autorizado pueden no ser adecuadas para un medicamento en investigación (MI), pero esto no tiene por qué repercutir en la calidad del MI. Todos los medicamentos, autorizados y en investigación, se deben fabricar, almacenar y distribuir de conformidad con las directrices de las buenas prácticas de fabricación (BPF), y, en el caso de los MI, se deben observar ciertas consideraciones especiales. Estas son importantes para garantizar que el MI se pueda administrar de forma segura a los participantes del ensayo.

## Fabricación

¿Cuánto medicamento del ensayo se necesita para un ensayo clínico?

La cantidad de medicamento que se usa en un ensayo clínico (medicamento en investigación, MI) varía en cada fase del desarrollo clínico:

- En los ensayos clínicos iniciales (fase I), se elaboran pequeñas cantidades (por ejemplo, entre 5 y 50 g) en un laboratorio.
- En los ensayos de fase II y de fase III, se fabrican cantidades de MI mayores (de 100 g a 1 kg) en una planta de producción.

Una vez que el ensayo clínico se aprueba, se debe predecir la cantidad necesaria de medicamento en investigación y se debe preparar un plan de fabricación y suministro. Los MI pueden ser medicamentos completamente nuevos o medicamentos ya aprobados utilizados de un modo distinto o probados en otra enfermedad.

## Consideraciones para la fabricación de medicamentos para ensayos clínicos

### Tipo de medicamento

Cada medicamento se produce de forma diferente y algunas **técnicas de fabricación** pueden ser más complicadas que otras. Por ejemplo:

- Los medicamentos biológicos, como la insulina, se producen a partir de células u organismos vivos y, por lo tanto, se “cultivan”.
- Los medicamentos convencionales son fabricados o “sintetizados” por el hombre.

Cada medicamento también tiene una **estabilidad** y una **vida útil** características. Por lo tanto, los fabricantes deben considerar la cantidad de MI que es posible producir en un momento dado y durante cuánto tiempo estará activo. Por ejemplo, los MI con una baja estabilidad deben producirse en cantidades más pequeñas pero más frecuentemente. También se debe tener en cuenta la **forma** del medicamento. Por ejemplo, un medicamento puede presentarse líquido, en comprimido, en cápsula o como solución inyectable.

### Dosificación y suministro

Es importante garantizar que haya disponibilidad de una

cantidad adecuada de MI para un ensayo clínico concreto, teniendo en cuenta los cambios en el número de participantes reclutados para el ensayo o la estabilidad del medicamento. Los errores no solo salen caros, sino que también ponen en peligro el éxito de un ensayo y la seguridad de los participantes:

- Una **previsión al alza** implica la producción de demasiado medicamento y su consecuente desperdicio (los costes de producción son elevados).
- Una **previsión a la baja** implica que no haya medicamento suficiente para completar el curso del tratamiento y finalizar el ensayo satisfactoriamente.

## **Acondicionamiento**

En la UE, el empaquetado de los medicamentos de los ensayos clínicos está regulado (la ley define qué se debe imprimir en el envase). En muchos ensayos clínicos, el empaquetado también debe permitir el “enmascaramiento” de los medicamentos del ensayo. El proceso de enmascaramiento está pensado para garantizar que los participantes y médicos no sepan si un participante concreto recibe el MI o el comparador. Los procesos de fabricación deben garantizar que el medicamento del ensayo y el comparador parezcan iguales, por ejemplo, en color y sabor.

El diseño del empaquetado debe estudiarse cuidadosamente en lo que respecta a las dificultades físicas que puedan tener los participantes en el ensayo. Por ejemplo, las tapas de seguridad “a prueba de niños” de los frascos pueden ser problemáticas para los participantes con artritis.

## **Ubicación del ensayo clínico**

Un factor importante que se debe tener en cuenta es dónde (en qué región o área geográfica) se va a necesitar la mayor parte del medicamento. Los fabricantes deben decidir dónde tiene más

sentido fabricar el MI y cómo podrán suministrarlo a los centros de ensayos clínicos, ya sea en un solo país o varios. También deben tener en cuenta las distintas normas y leyes de importación de MI de los países.

## Control de calidad

La producción y el control de calidad de los MI están sujetos a reglamentos concretos para minimizar el riesgo en los participantes de un control de calidad insuficiente. En la UE, los fabricantes de medicamentos deben seguir las directrices de BPF para medicamentos autorizados y MI, lo que abarca los siguientes aspectos:

- **Gestión de la calidad:** sistema que un fabricante usa para supervisar el control de calidad.
- **Personal:** las personas involucradas en el proceso de control de calidad deben ser adecuadamente capacitados.
- **Instalaciones y equipo:** los edificios y las instalaciones que se utilizan para producir el medicamento del ensayo deben estar limpios y ser adecuados para la fabricación.
- **Documentación:** recopilación y almacenamiento de información sobre el medicamento y cómo se produce.
- **Producción:** cómo y en qué condiciones se fabricará realmente el MI (por ejemplo, en condiciones estériles) y cómo se enmascarará para los médicos y los participantes en el ensayo.
- **Control de calidad:** proceso de análisis de muestras del MI para asegurarse de que se está produciendo correctamente y cumple las especificaciones.
- **Retiradas y devoluciones:** proceso de retirada de un MI si se detecta un problema, incluido el modo en que se devolverán los medicamentos no utilizados al fabricante.
- **Destrucción:** procedimiento para destruir las existencias de MI.

# Distribución

La distribución de un MI suele ser responsabilidad de:

- el fabricante,
- el promotor o
- una organización de investigación por contrato (CRO, por sus siglas en inglés), una compañía contratada para ayudar al promotor en la realización del ensayo clínico.

La distribución de un MI para un ensayo clínico puede complicarse por la necesidad de entregar pequeñas cantidades a varias clínicas en ubicaciones diferentes. Puede ser necesario mantener condiciones de conservación especiales (por ejemplo, temperaturas bajas o constantes) en todo el proceso de distribución.

## Administración de MI

Los medicamentos que se usan en los ensayos clínicos se pueden administrar a los participantes en una variedad de lugares diferentes: desde centros de investigación clínica especializados hasta unidades en hospitales generales y otras instalaciones sanitarias. Los MI disponibles en formulación líquida o en comprimido suelen darse a los participantes para llevar a casa, junto con instrucciones sobre cómo y cuándo se deben tomar. En cambio, los medicamentos que se deben administrar a los participantes en inyección o infusión suelen requerir que el participante visite la clínica.

Los profesionales sanitarios deben ofrecer ayuda e informar a los participantes sobre cómo tomar su medicamento o cómo almacenarlo en casa, y deben proporcionar cualquier información adicional para garantizar que el medicamento se administra de la forma prevista.

Algunos medicamentos utilizados en ensayos clínicos pueden tener efectos secundarios, que se pueden controlar mediante la

“terapia de rescate” que se ofrece al participante además del MI. Los profesionales sanitarios son los responsables de asegurarse de que los participantes comprenden cuándo y cómo deben recurrir a la terapia de rescate en caso de que sea necesario. Con frecuencia, se exigirá a los participantes que informen al profesional sanitario de cuándo y con qué frecuencia han tenido que usar la terapia de rescate. Por lo tanto, es esencial que estén debidamente informados de cómo registrar este hecho.

Informar a los participantes sobre el MI que están tomando, cuándo deben tomarlo, cómo deben tomarlo y cómo deben almacenarlo, es importante para garantizar el cumplimiento durante el curso del ensayo clínico.

## References

European Commission (2017). *EudraLex – Volume 4 – Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines* Retrieved 12 July, 2021, from [https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en)

A2-4.25.1-V1.0