

Experiencia de un Servicio de Farmacia Hospitalario en la participación de un ensayo clínico independiente de la Industria Farmacéutica, elaborando y distribuyendo la medicación en investigación

Experience on the participation of a Hospital Pharmacy Department in a pharmaceutical company-derived clinical trial by elaborating and distributing the investigational medical product

Sr. Director:

La investigación clínica con medicamentos de uso humano es una actividad fundamental y prioritaria dentro de la Acción Estratégica en Salud. Por ello, el Ministerio de Sanidad y Política Social convoca anualmente un programa de ayudas para el fomento de la investigación clínica, independiente de la industria farmacéutica (IF), lo que pone de manifiesto la necesidad de que los servicios de farmacia (SF) incluyan entre sus actividades, la fabricación de medicamentos en investigación que son objeto de un Ensayo Clínico (EC), cuyo promotor sea un investigador independiente de la IF.

El SF del hospital participa en un proyecto del fondo de investigaciones sanitarias (FIS) promovido por la Fundación de Investigación del Hospital (FIH) y cuyo objetivo es evaluar la utilidad del alopurinol en la prevención de la morbimortalidad cardiovascular de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) e hiperuricemia. Enrola un total de 11 centros hospitalarios y se estima la inclusión de 968 pacientes. La duración prevista del ensayo es de 4 años¹.

Se trata de un ensayo fase IV simple ciego, en el que los pacientes son aleatorizados para recibir alopurinol en dosis de 100 mg ó 200 mg al día ó placebo, hasta llegar a las concentraciones séricas objetivo de ácido úrico.

El SF del hospital realiza la elaboración de cápsulas de alopurinol de 100 mg y de cápsulas de placebo, el envasado, enmascarado y etiquetado, así como la distribución centralizada del fármaco y del placebo.

La necesidad de escribir este artículo surge como consecuencia de la lectura y reflexión del artículo «Laguna-Goya N, Serrano MA, Gómez-Chacón C. Revisión de la legislación sobre la investigación clínica en el Sistema Nacional Salud y los servicios de farmacia hospitalaria. Farm Hosp. 2009;33(5):281-4» donde se revisa la

normativa vigente para llevar a cabo proyectos de investigación clínica en los cuales SF hospitalaria son investigadores y requieren autorización por parte de la AEMPS para elaborar y distribuir la medicación a estudio. De esta forma intentaremos dar una visión práctica de cómo nosotros hemos aplicado esta normativa y describiremos también los procesos en los que el SF está implicado contando así nuestra experiencia en este tipo de actividades de forma que los profesionales de los SF conozcan las posibilidades que tienen de participar en la investigación clínica en el Sistema Nacional de Salud (SNS) y facilitar así el que otros SF puedan abordar actividades similares.

El promotor del EC y el investigador principal, presentaron el proyecto de investigación a las autoridades sanitarias pertinentes para la autorización del mismo. El protocolo de este ensayo plantea que la fabricación de la medicación se llevará a cabo en el SF del hospital, para lo cual es necesario una autorización específica adicional por parte de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), quien solicitó la siguiente documentación:

- Autorización por parte del promotor y el jefe del SF.
- Conformidad del gerente del hospital
- Protocolo del ensayo¹
- Memoria técnica explicativa de todo el procedimiento de fabricación²

Una vez enviada toda la documentación a la AEMPS, personal de la Subdirección General de Inspección y Control de Medicamentos de la AEMPS realizó una visita de inspección al SF para verificar el grado de cumplimiento de las NCF recogidas en la memoria técnica².

Los inspectores realizaron algunas recomendaciones y solicitaron medidas correctoras que implicaron obras de adecuación en el laboratorio de farmacotecnia, modificaciones en algunos PNT y elaboración de un plan de fabricación de la medicación del EC con vistas a determinar las cargas de trabajo adicionales al personal del SF y a la ocupación de las instalaciones del laboratorio de farmacotecnia a tal fin.

Realizadas todas las enmiendas solicitadas, se formó al personal encargado de la elaboración de las cápsulas quedando reflejado en un registro de formación. También se impartió una sesión informativa a todo el personal de farmacia.

Una vez que el EC se autorizó y se puso en marcha, el SF recibió una segunda visita por parte de los inspectores para verificar que se cumplían las NCF en la fabricación de medicamentos en investigación y que las recomendaciones realizadas en la primera inspección se estaban llevando a cabo.

Tras la inspección se recibió un informe satisfactorio en el cual se exponía que el SF del hospital cumple mayoritariamente las NCF de la Guía de NCF de la UE para la elaboración del medicamento en investigación del EC.

Las herramientas necesarias para llevar a cabo nuestro trabajo han sido: legislativas, materiales y humanas. El coste económico para adquirir los recursos materiales necesarios, han sido financiados por el FIS. Los recursos humanos necesarios no se reflejaron en el contrato del centro con el promotor por lo que el esfuerzo empleado en la puesta en marcha y desarrollo de este proyecto ha sido considerable. Estos proyectos son de carácter voluntario pero como se pone de manifiesto en el artículo de Laguna-Goya y colaboradores, la investigación clínica independiente es considerada de especial interés para los organismos oficiales y puesto que los farmacéuticos hospitalarios pueden contribuir con su trabajo, conocimientos y experiencia en la gestión del fármaco y en la elaboración de medicamentos, a la investigación clínica promovida por investigadores independientes de la IF, concluimos que los gestores y directores de los hospitales deberían facilitar el que este tipo de proyectos se integraran dentro de la actividad del hospital.

Bibliografía

1. Rodríguez Puyol D, et al. Evaluación de la utilidad del alopurinol en la prevención de la morbimortalidad cardiovascular de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) e hiperuricemia. Proyecto de investigación 10/2007. SEQ-ALO 2001-01.
2. Bermejo Lorero B, Luque Infante R. Memoria técnica de elaboración de la medicación (cápsulas de alopurinol 100 mg y cápsulas de placebo) para el ensayo clínico SEQ-ALO-2007-01 / EudraCT: 2007-006994-10.

Beatriz Bermejo Lorero y María Rosario Luque Infantes

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: beatriz.bermejo@salud.madrid.org (B. Bermejo Lorero)

Recibido el 10 de febrero de 2012; aceptado el 9 de diciembre de 2012.
DOI: 10.7399/FH.2013.37.1.130

Concentraciones séricas valle de ácido valproico estimadas a partir de concentraciones 12 horas post-dosis en pacientes tratados con Depakine® Crono

Valproic acid serum trough concentrations estimated from 12 hours post-dose concentrations in patients treated with Depakine® Crono

Sr. Director:

Para el ácido valproico se acepta generalmente un intervalo terapéutico referido a concentraciones séricas valle ($C_{\min}$) en estado de equilibrio de 50-100 $\mu\text{g/mL}$ ¹. Como el ácido valproico presenta un tiempo de vida media relativamente corto, el horario de toma de las muestras es importante para la interpretación de las concentraciones séricas del fármaco, considerándose por distintas razones que el momento ideal para la toma de la muestra es inmediatamente antes de la dosis matutina².

A comienzos de la década de los 80 se comercializó en España la especialidad farmacéutica Depakine® Crono, una combinación de valproato sódico y ácido valproico en comprimidos recubiertos de liberación sostenida, diseñada para conseguir una disminución de la velocidad de absorción digestiva y de las fluctuaciones de las concentraciones séricas de ácido valproico. Este hecho permitiría pasar de la forma clásica de administración en

tres dosis diarias con Depakine® a dos dosis diarias o incluso una sola con Depakine® Crono³⁻⁵.

La administración de comprimidos de liberación sostenida en dosis única es una opción racional, especialmente en pacientes tratados en monoterapia con ácido valproico⁵; sin embargo, para distintas especialidades farmacéuticas de liberación sostenida se ha descrito un grado variable de disminución de las concentraciones séricas de ácido valproico entre las 12 y 24 horas postdosis^{4,5}.

Los pacientes tratados en dosis única vespertina con Depakine® Crono a los que el clínico solicita niveles de ácido valproico acuden al laboratorio generalmente por la mañana, aproximadamente 12 horas después de la última dosis. Consecuentemente, en estos casos la determinación de las concentraciones C_{12h} de ácido valproico proporcionaría una información incompleta e incluso de dudosa utilidad clínica, pudiendo enmascarse la posible presencia de niveles valle no comprendidos en intervalo terapéutico. Por tanto, es evidente el interés práctico de disponer de un modelo predictivo de valores $C_{\min}$ en función de C_{12h} con un grado razonable de certeza.

Pacientes y métodos

Se consideraron 10 pacientes epilépticos (5 hombres y 5 mujeres) con edades comprendidas entre 20-45 años y tratados en monoterapia con ácido valproico, a los que se administraba Depakine® Crono en dosis única vespertina. Como la dosificación no se cambió al menos en las 4 semanas anteriores a la toma de muestras de sangre, ya se habría alcanzado en todos los casos el estado de equilibrio. Se determinaron las concentraciones séricas de ácido valproico en muestras tomadas 12 horas (C_{12h}) y 24 horas ($C_{\min}$) después de la última dosis ($\pm$ media hora).