



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza

Elaboración de un manual para compra de medicamentos
utilizados en investigación clínica

**Tesis para obtener el título de
Químico Farmacéutico Biólogo**

**PRESENTA:
Raúl Isaí Cortés Romero**

**Directora:
Dra Martha A. Sánchez Rodríguez**

Ciudad de México, 2018





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos:

A la FES Zaragoza por permitir mi desarrollo académico en una de las mejores Universidades del mundo.

A mis sinodales, por la orientación y el tiempo que dedicaron a la revisión de mi trabajo.

A la Dra. Martha Sánchez por el apoyo brindado en todo momento, así como también por la disponibilidad de transmitir su conocimiento en la ejecución de este proyecto académico y personal.

Dedicatorias:

A mi esposa Venecia por el ejemplo que día a día me enseña, por estar siempre conmigo, por su guía y consejos. A mis hijas Astrid y Maya por acompañarme a lo largo de este camino y que fueron mi principal motor para completar este objetivo personal. A mi familia por su amor incondicional

A Patricia mi madre y Daniela mi hermana por su apoyo toda la vida y mejor que nadie saben lo que este logro significa para mí.

INDICE

	Pág.
1 Resumen.....	3
2 Introducción.....	4
3 Marco teórico.....	5
3.1 Investigación Clínica.....	5
3.2 Historia de la Investigación Clínica.....	5
3.3 Principales factores para llevar a cabo investigación clínica.....	9
3.3.1 Sujeto.....	9
3.3.2 Investigador.....	9
3.3.3 Patrocinador.....	9
3.3.4 Medicamento.....	10
3.3.4.1 Medicamento de investigación.....	10
3.3.4.2 Medicamento comparador.....	10
3.4 Importancia del medicamento comparador en investigación Clínica.....	10
3.4.1 Adquisición del comparador.....	13
3.4.1.2 Instrucciones para la selección del comparador.....	16
3.5 Falsificación de medicamentos.....	18
3.5.1 Definiciones.....	18
3.5.2 Falsificación de medicamentos en México.....	19
3.6 Marco Regulatorio.....	21
3.7 Marco Legal.....	22
4 Planteamiento del problema.....	23
5 Objetivos.....	24
6 Material y Métodos.....	25
7 Resultados.....	27
8 Discusión.....	34
9 Conclusiones.....	39
10 Perspectivas.....	40
11 Referencias.....	41
12 Anexos.....	44

1. RESUMEN

Objetivo: Elaborar un manual que describa las actividades a realizar para gestionar una compra de medicamento para investigación clínica.

Método: Se realizó una investigación bibliográfica identificando los factores que intervienen en un ensayo clínico donde el medicamento fue el principal objetivo de estudio. Posteriormente, con base en los requerimientos establecidos en la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015 acerca de las Buenas prácticas de fabricación de medicamentos se diseñó un cuestionario para realizar una evaluación integral del proveedor; se hizo una búsqueda de fabricantes, mayoristas y minoristas que realizan venta de medicamento y se les aplicó el cuestionario. Finalmente, la investigación bibliográfica y el análisis de las respuestas recopiladas en el cuestionario sirvieron como base para la elaboración del manual para compra de medicamento en investigación clínica.

Resultados: El cuestionario se aplicó a 12 compañías donde se observó en el apartado “Administrativo” que 6 proveedores (50%) cuentan con más de 100 empleados en sus plantillas laborales. Por otro lado, dentro de la categoría “Gestión de Calidad” se pudo observar que sólo 7 (58%) de los encuestados cuentan con un sistema de gestión de calidad. Para la categoría “Personal y Capacitación” se observó que sólo 3 compañías (25%) cuentan con registros de capacitación. Para el caso de “Instalaciones” 8 (67%) empresas encuestadas monitorean la temperatura y humedad, y cuentan con registros; ninguna de las empresas tiene la infraestructura para controlar temperatura y humedad. La evaluación en el rubro “Operaciones” indica que 9 (75%) empresas cuentan con los procedimientos normalizados de operación para las actividades de recepción, almacenamiento, distribución, devoluciones, destrucciones y recall de productos farmacéuticos. El manual conformado describe los pasos para realizar una compra confiable de medicamentos que serán utilizados en proyectos de investigación clínica, y consta de 5 apartados, cumple con lo especificado en la NOM y toma en cuenta lo existente en México.

Conclusión: El manual sirve como herramienta para la compra de medicamento y proporciona al usuario final una descripción detallada de los aspectos legales, administrativos, operativos y de calidad que se deben considerar, así como también los controles que se deben establecer para gestionar una compra de medicamento confiable que será(n) utilizados en investigación clínica.

2. INTRODUCCIÓN.

La investigación clínica está enfocada a combatir las enfermedades brindando nuevas alternativas de tratamiento a las terapias estándar habituales, asegurando eficacia, seguridad, reduciendo riesgos y aumentando la calidad de vida de los pacientes.

En este contexto, uno de los objetivos principales e inherentes a toda investigación realizada en seres humanos, y con base a lo establecido en la Declaración de Helsinki, es salvaguardar la integridad de los sujetos participantes dentro del ensayo clínico y brindar protección a lo largo de su participación en el estudio.

La investigación clínica debe ser aplicada al ser humano, es de tipo experimental y se lleva a cabo con un diseño llamado ensayo clínico. Existen cuatro elementos importantes para el desarrollo de un ensayo clínico; 1) el responsable de la investigación ó “Investigador Principal”, 2) la persona participante en el estudio ó “sujeto”, 3) el patrocinador de la investigación ó “sponsor” y 4) los medicamentos a utilizar en la investigación (medicamentos estándar o terapia estándar y medicamentos comparadores). La selección del medicamento comparador es de suma relevancia ya que de ésta dependerá que los resultados de la investigación sean comparables y así se pueda demostrar la eficacia y seguridad del medicamento innovador respecto a las terapias estándar actuales.

Actualmente en México no existe un documento que liste los requerimientos/lineamientos a seguir para llevar a cabo compra de medicamentos para investigación clínica, y por lo tanto, con base a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015 en el apartado relacionado a las Buenas Prácticas de Fabricación y Almacenamiento se desarrolla el presente trabajo el cual proporcionará información mediante un manual que permita una gestión segura en la compra de medicamentos destinados a ser usados en investigación clínica, que garantice la autenticidad del producto y por ende contribuir a salvaguardar la seguridad e integridad de los sujetos que participan en ensayos clínicos.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Investigación Clínica

De acuerdo a la *International Conference of Harmonization* (ICH) en su apartado E6-R1(Guías para las Buenas Prácticas Clínicas) los estudios clínicos o ensayos clínicos están definidos como “cualquier investigación en sujetos humanos con el propósito de descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y farmacodinámicos de un(os) producto(s) de investigación y/o identificar cualquier reaccione adversa de un producto de investigación y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un producto de investigación con el objeto de averiguar su seguridad y/o eficacia. Los términos de ensayo clínico y estudio clínico son sinónimos ¹

Asimismo, la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos en su numeral 4.12 la define como Investigación para la salud en seres humanos, en la que el ser humano es el sujeto de investigación y que se desarrolla con el único propósito de realizar aportaciones científicas y tecnológicas, para obtener nuevos conocimientos en materia de salud ²

3.2 Historia en investigación clínica

En la medicina moderna, el ensayo clínico es es estándar de oro y la forma más dominante de la investigación clínica. Los ensayos clínicos son controlados y funcionan bajo un ambiente estrictamente regulatorio.

La primera evidencia documentada de un ensayo clínico descrita en el Libro de Daniel del Viejo Testamento alrededor de 500 a.c. en el cual un experimento nutricional utilizó un grupo control. Daniel y tres de sus hermanos fueron asignados a una dieta sólo de vegetales y agua y fueron comparados con los hombres que cumplían con la dieta del rey de carne y vino. Daniel y sus hermanos fueron notablemente más saludables y por lo tanto la dieta de los hombres del rey fue modificada. Aunque la exactitud de este relato no puede ser confirmada, la idea de conducir una intervención basada en un ensayo utilizando un grupo de control concurrente se demostró claramente. ³

En 1537, Ambroise Paré condujo un ensayo no-intencional, ahora comúnmente conocido como el primer ensayo clínico en la historia. Paré fue un cirujano militar francés que desarrolló una nueva terapia para las heridas del campo de batalla cuando los suministros estándar para el tratamiento (aceite hirviendo) se terminaban. Como alternativa, Paré aplicó una mezcla digestiva de aguarras, yema de huevo y aceite de rosas para el cierre de las heridas de los soldados que no recibían el aceite hirviendo. A pesar de las preocupaciones de Paré de que estos soldados morirían debido a la falta de cauterización, encontró que tenían poco dolor y sus heridas estaban minimamente hinchadas e irritadas y sobretodo estaban en mejores condiciones que los soldados que habían recibido el aceite caliente.

Aunque no fue planeado, la innovación de Paré proporcionó un método mucho más efectivo que el tratamiento estándar. Por lo tanto, se comenzó a encontrar la idea del avance en el cuidado durante la experimentación.⁴

Muchos médicos a través de la historia lucharon con las opciones limitadas del cuidado estándar. En el siglo XVII, Jan Baptist van Helmont se esforzó por asegurar que se realizarán las comparaciones entre tratamientos. Llamó la atención y rechazó la terapia tradicional de sangrado y purga por fiebre. Van Helmont argumentó que los practicantes tienen la responsabilidad de reconocer tratamientos que son probables de ayudar a sus pacientes mientras causan el daño mínimo. Cuestionó las terapias tradicionales del desequilibrio hormonal y un curso terapéutico justo en lugar de sugerir terapias que consideraban el tipo y la causa de la enfermedad.⁵

Fue aproximadamente cien años después de la propuesta de Van Helmont que el primer registro de un ensayo clínico planeado fue conducido por Dr. James Lind, un cirujano naval escocés. En 1747 Lind inició un estudio del escorbuto el cual mató a miles de marineros británicos anualmente. Lind preparó su experimento llevando una revisión sistemática de lo que se había escrito previamente en el tratamiento del escorbuto, de los cuales extrajo seis tratamientos propuestos. Descrito en su libro "*A treatise of the Scurvy*" Lind reportó que agregó a su experiencia de primera mano evaluando los reportes de la enfermedad y los reportes que habían sido enviados a él por miembros de la Sociedad de Servicios Navales.⁶

El estudio comparativo incluyó 12 marineros afectados por el escorbuto que se alojaron juntos, separados del resto del grupo y mantenidos con una dieta común. El ensayo comparó tratamientos para el escorbuto incluyendo sidra, un elixir de vitriol, vinagre, agua de mar, cítricos o nuez moscada. La dieta de cítricos, la cual estaba compuesta por naranjas y limones, probó ser por mucho más tratamiento efectivo que los otros 5 tratamientos. Los dos marineros tratados con cítricos recibieron dos naranjas y un limón cada día, por seis días. El resto de los marineros fueron tratados por dos semanas, pero después de la mitad del tratamiento, los hombres que recibieron cítricos estaban lo suficientemente bien para regresar a trabajar. Los dos marineros tratados con sidra se les ordenó tomar un cuarto de sidra al día y Lind encontró "junto a las naranjas, pensé que la sidra tenía los mejores beneficios."⁷

Aunque no había comparación con las condiciones del grupo de cítricos, a los hombres que se les dio sidra habían mejorado su debilidad. Las bocas de aquellos que habían usado el elixir de vitriol eran más claras y en mejores condiciones, aunque Lind expresó que había dudado en la eficacia de este tratamiento ya que no aliviaba otros síntomas. No se notó ningún cambio considerable en la condición de aquellos que tomaron agua de mar, vinagre ó nuez moscada. A pesar de los resultados claros de sus estudios, la implementación del uso de cítricos como parte de la dieta de la naval británica no tuvo lugar hasta después de 50 años debido a la preocupación en los costos.⁸

La llegada del placebo marcó un importante avance en la historia de la investigación clínica. En 1863, Austin Flint, llevó a cabo un ensayo clínico incluyendo pacientes con fiebre reumática, y comparó los resultados del tratamiento activo con aquellos que recibieron placebo. Flint descubrió que no había diferencia en la historia natural de la enfermedad, indicando que los síntomas asociados con la fiebre reumática disminuyeron naturalmente con el tiempo, no como resultado del tratamiento ortodoxo del medicamento. La implementación del placebo representó un cambio en la medicina el cual identificando los aspectos positivos en los tratamientos de medicamento activo fueron centralizados en su importancia.⁹

La popularización de la aleatorización en los ensayos clínicos estuvo marcada por las pruebas de estreptomina para el tratamiento de la tuberculosis. En 1946, Austin Bradford Hill y Philip Hart fueron asignados por el MRC (*Medical Research Council*, Reino Unido) para conducir las pruebas del antibiótico prometedor, pero existía una escasez extrema del medicamento.¹⁰

Para manejar el suministro limitado de estreptomina, los participantes fueron asignados aleatoriamente a los grupos de control y grupos de tratamiento. La aleatorización erradicó el sesgo que se observó frecuentemente en el cual los investigadores colocarían a los pacientes sanos en el grupo experimental y a los pacientes enfermos en el grupo control. No sólo logró similitud entre grupos, sino también proporcionó protección contra el sesgo. Los resultados del estudio de Hill y Hart comenzaron virtualmente con el uso universal de la aleatorización en ensayos clínicos y fueron considerados como la bienvenida a “una nueva era de la medicina”¹⁰

El Código de Nuremberg fue introducido en 1947 tras los infames juicios de Nuremberg en Alemania en los cuales médicos nazis fueron juzgados por crímenes cometidos durante experimentos con humanos en los campos de concentración.¹¹

Los médicos nazis tomaron ventaja de los prisioneros haciéndolos sujetos a experimentación médica no consensuada. Por ejemplo, el Dr. Horst Schumman lideró experimentos de fertilización en Auschwitz en un intento de eliminar a la raza judía. Prisioneros hombres y mujeres fueron irradiados con rayos X y se le suministró inyecciones y sufrieron serios efectos secundarios que no fueron tratados posteriormente.¹²

En los juicios de Nuremberg los relatos de pruebas farmacéuticas, simulación de lesiones de guerra y otras crueldades fueron probadas de los cuales muchos médicos nazis estaban orgullosos.

También conocido como el Código Internacional de la Ética Médica, el Código de Nuremberg definió los primeros elementos básicos de la ética en investigación, criterio que fue ampliamente aceptado para juzgar aquellos médicos que habían realizado crímenes despreciables en contra de la humanidad durante la Segunda Guerra Mundial.¹²

Las diez condiciones esenciales originales de los requerimientos en la experimentación demostraron la protección de los participantes humanos en ensayos clínicos. El documento especificaba que el consentimiento voluntario era esencial y que los beneficios de la investigación debían sobrepasar los riesgos. A pesar de que el Código de Nuremberg e instrucciones claras de las responsabilidades de los investigadores fueron altamente divulgados, las dos décadas subsecuentes no estuvieron ausentes de investigación no-ética. El Código de Nuremberg tuvo éxito en solidificar la aceptación predominante de la ética en investigación, pero aún así continuaron violaciones por algunos investigadores.¹³

El sello distintivo de las prácticas no éticas en investigación clínica es “El estudio de Tuskegee de sífilis”, el cual comenzó en 1932 y continuó por 40 años sin tomar en cuenta los estándares establecidos en Nuremberg.¹⁴

El estudio se tituló: “Estudio de Tuskegee de sífilis no tratada en el macho negro” y fue iniciado cuando no había tratamientos conocidos para esta enfermedad. Los investigadores retuvieron el tratamiento de los participantes cuando en 1947, la penicilina se convirtió en el tratamiento estándar para el tratamiento de la sífilis. Los pacientes fueron explotados por su vulnerabilidad, coaccionados a recibir tratamiento médico y seguro de salud gratis, y los investigadores usaron niveles extremos de engaño diciéndoles a los participantes que estaban siendo tratados por “mala sangre”. El desprecio flagrante de la humanidad en nombre de la ciencia condujo en consecuencia a muertes de infecciones de los participantes, compañeros y niños. El estudio de Tuskegee ejemplifica la necesidad de proveer protección a los sujetos en investigación y es un recordatorio del hecho que la humanidad debe ser puesta por encima de la ciencia.¹⁵

En 1964, la Asociación Médica Mundial redactó un manuscrito internacional que promueve la participación voluntaria y el consentimiento informado en la investigación en sujetos humanos llamado Declaración de Helsinki. Ha sido desde entonces revisado regularmente y engloba la ética internacional en investigación clínica y delinea las reglas para “la investigación combinada con el cuidado médico” y “la investigación no-terapéutica”.¹⁶

Preparado en 1979 por la Comisión Nacional para la Protección de Sujetos Humanos en Investigación Biomedica y Conductual,¹⁷ el reporte Belmont definió los principios éticos básicos y las directrices para conducir investigación con participantes humanos. Tres principios básicos engloban estos estándares; respeto a las personas, beneficencia y la justicia.¹⁶

Cada principio cubre varias aplicaciones y sirve como fundamento para las directrices relacionadas a participantes humanos en experimentos clínicos.

3.3 Principales factores para llevar a cabo investigación clínica

3.3.1 Sujeto

Sujeto significa un humano que participa en una investigación, ya sea recibiendo el nuevo medicamento de investigación o como control. Un sujeto puede ser un humano saludable o un paciente con el padecimiento.¹⁸

De acuerdo con la ICH E6 (R1) el sujeto ó sujeto de estudio es el individuo que participa en un estudio clínico, ya sea como receptor del medicamento de investigación o como control.¹⁹

3.3.2 Investigador

Investigador significa aquel individuo que conduce en realidad la investigación clínica (por ejemplo, bajo cuya dirección inmediata el medicamento es administrado o dispensado al sujeto). En el caso que la investigación se lleve a cabo por un equipo o individuos, el investigador es el líder responsable del equipo. El término subinvestigador incluye algún otro miembro del equipo.¹⁸

De acuerdo a ICH E6 (R1) el Investigador es la persona responsable de conducir el estudio clínico en el sitio de investigación. Si el estudio es conducido por un equipo de individuos en el sitio de investigación, el investigador es responsable de liderar al equipo y puede ser llamado investigador principal.¹⁹

El subinvestigador es cualquier individuo miembro del equipo del estudio clínico designado y supervisado por el investigador en el sitio de investigación para realizar procedimientos relacionados a la investigación clínica y tomar decisiones importantes relacionadas al estudio; por ejemplo, asociados, residentes etc.¹⁹

3.3.3 Patrocinador (*Sponsor*)

Sponsor significa la persona que toma la responsabilidad de iniciar la investigación clínica. El *sponsor* puede ser un individuo o una compañía farmacéutica, una agencia gubernamental, institución académica, organización privada u otra organización, no conduce realmente la investigación a menos que el investigador sea el *sponsor*.

De acuerdo con ICH, el *sponsor* es la organización, individuo, compañía o institución que toma la responsabilidad de la iniciación, administración y/o financiamiento de la investigación clínica.¹⁹

3.3.4 Medicamento

3.3.4.1 Medicamento de investigación.¹⁹

Nuevo medicamento de investigación significa el nuevo medicamento o medicamento biológico que es usado en una investigación clínica. El término incluye también productos biológicos que son utilizados *in vitro* para propósitos de diagnóstico. Los términos medicamento de investigación (*investigational drug*) y nuevo medicamento de investigación (*new investigational drug*) se consideran sinónimos dentro de la parte 312 del CFR 21.

Para ICH, el medicamento de investigación está definido como farmacéutica de un ingrediente activo o placebo que está siendo evaluado como referencia en un estudio clínico, incluyendo un producto con una autorización de comercialización cuando se usa o cuando se ensambla (en la formulación o empaque) en una forma diferente que la forma aprobada, o cuando se utiliza para una indicación no aprobada o cuando se usa para obtener más información acerca del uso aprobado.¹⁹

3.3.4.2 Medicamento comparador

Comparador (producto). Producto en investigación ó comercializado (por ejemplo, activo, control) o placebo, usado como referencia en un estudio clínico.¹⁹

El producto comparador es un producto farmacéutico el cual esta destinado para ser intercambiado en la práctica clínica. El producto comparador será normalmente el producto innovador para el cual su eficacia, seguridad y calidad ha sido establecida. Si el producto innovador no se comercializa en la jurisdicción, el principio de selección como está descrito en la Guía para la selección del producto farmacéutico comparador para los estudios de equivalencia para productos multifuente intercambiables (genéricos) (*Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products*) debe ser utilizado para identificar una alternativa adecuada de producto comparador.²⁰

3.4 Importancia del medicamento comparador en investigación clínica

El medicamento comparador es definido por la OMS como un producto farmacéutico en el cual es adquirido de diversas fuentes y pretende ser intercambiable en la práctica clínica. La OMS provee recomendaciones a las autoridades regulatorias nacionales de como seleccionar apropiadamente un producto comparador²¹

De manera breve, en orden de prioridad, la OMS recomienda que el producto comparador deba ser de la siguiente manera:

1. Un producto innovador disponible en el mercado local
2. Un producto líder en el mercado nacional, el cual cuenta con una autorización de comercialización en el mercado nacional.
3. Un producto comparador avalado por OMS.

4. Un producto innovador importado de un país alineado a ICH
5. El producto cuenta con una aprobación en el país alineado a ICH.

En algunos casos cuando el producto innovador jamás ha estado disponible en el mercado y su bioequivalencia nunca ha sido demostrada, el líder del mercado nacional puede no tener relación directa con el producto innovador y presenta diferencias en biodisponibilidad clínicamente relevantes. La OMS recomienda que cuando no hay un medicamento innovador en el mercado se acepte una referencia externa o bien el líder del mercado nacional, de una compañía diferente de la compañía del medicamento innovador.²²

La OMS recomienda que un producto genérico no debería ser usado como un comparador al menos cuando un producto farmacéutico innovador este disponible²⁵ por que estoy podría conducir progresivamente a menos similitud entre la exposición sistemática que ha demostrado ser segura y la eficacia del innovador o la exposición sistemática a otros genéricos existentes) y que cualquier otro producto genérico futuro que sea aprobado por comparaciones con el genérico seleccionado como nuevo comparador.²²

En principio, el producto comparador debería tener o mantener una asociación directa con el producto que ha demostrado ser seguro y eficaz en estudios clínicos fase III para asegurar prescripción e intercambiabilidad en la práctica clínica. En consecuencia, los requerimientos para productos comparadores por el equipo de pre-calificación de medicinas de la OMS (WHO PQTm, por sus siglas en inglés) define que las fuentes o mercados/países de donde el comparador debería ser obtenido son aquellos que tienen sistemas regulatorios robustos pre y post comercialización y, además, la disponibilidad de una gran cantidad de datos documentados de seguridad y eficacia de la vigilancia post-comercialización, por ejemplo, unas entidades regulatorias estrictas. Es generalmente aceptado que los países miembros del Concilio Internacional para la Harmonización de los Requerimientos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH) cumplan con estos requerimientos.²²

Idealmente, es aceptado de manera global que los productos comparadores reducirían el número de estudios de bioequivalencia *in vivo* y reduciría el costo del desarrollo de medicamentos genéricos. Por lo tanto, el primer paso lógico de armonización, la aceptación de productos comparadores internacionales o extranjeros. Además, existe un poco de conocimiento adquirido repitiendo exactamente el diseño para cada país individual donde la compañía del genérico desea comercializar su producto.²²

La armonización del comparador permitiría mucho más conocimiento acerca de la relación comparador-genérico, preguntando por tipos adicionales de estudio si es necesario, por ejemplo, estudios de alimentación y ayuna con diferentes concentraciones²³ ó en pacientes en condiciones reales de uso²⁴ sin incrementar los costos por que las compañías de genéricos tienen que realizar varios estudios como lo requiere la situación ahora. Entonces, mejores genéricos resultarían de la

harmonización porque podrían demostrar bioequivalencia al comparador bajo mayores condiciones diversas en aquellas áreas donde los problemas de bioequivalencia podrían ser identificados en el futuro.²²

Países con grandes mercados de productos farmacéuticos pueden ser capaces de reforzar los requerimientos para comparadores locales en estudios de bioequivalencia que tienen que ser sometidos para la aprobación de medicamentos genéricos. Los Estados Unidos, Unión Europea y Japón, cuentan con un poco más de dos tercios de US \$ 1 trillón de dólares en el mercado global farmacéutico.²⁵ Por lo tanto, desde un punto de vista de negocio, la repetición de los estudios de bioequivalencia con un producto de referencia local se pueden justificar en algunos casos. Esto significaría un número ilimitado de estudios de bioequivalencia utilizando productos comparadores de Estados Unidos, la Unión Europea y Japón. Por el contrario, para los países de ingresos bajos y medianos con tamaños de mercado relativamente pequeños reforzando la adquisición de productos comparadores de sus mercados locales puede ser impráctico por que el costo de un estudio de bioequivalencia específico para cada uno de estos países puede ser rentable sólo para algunas compañías. Esto reduciría el acceso a medicamentos al reducir el número de genéricos y al incrementar su costo. Entonces, cada país que insiste en realizar estudios de bioequivalencia con productos comparadores locales de sus mercados nacionales o incluso con un líder en el mercado nacional es ilógico. Sobretudo, no es razonable esperar que un fabricante realice estos estudios de bioequivalencia de manera repetitiva en cada país en el cual intenta comercializar sus productos. Los países que requieren el uso exclusivo de comparadores locales argumentan que esto es necesario para asegurar la intercambiabilidad de los genéricos con el innovador en su mercado bajo la sospecha que el comparador extranjero pueda exhibir una biodisponibilidad diferente que la del comparador local

22

Designar un producto comparador de manera global como el estándar al cual todos los genéricos deben mostrar ser bioequivalentes evitarían variaciones entre medicamentos genéricos en todo el mundo y específicamente para los países con mercados pequeños que reciben aplicaciones diferentes de genéricos comparado con diversos productos comparadores. No obstante, aunque un producto comparador global puede ser elegido, será común que más de un producto comparador pueda ser aceptado; por ejemplo, cuando dos productos innovadores han sido aprobados basado en los datos de seguridad y eficacia ó el producto innovador no se comercializa más en el mercado y un producto comparador diferente ha sido seleccionado. En estos casos, cuando es posible tener productos genéricos en el mercado que han sido comparados con diferentes productos comparadores, es importante para las autoridades regulatorias proveer dicha información a los profesionales del cuidado de la salud para ayudar en la prescripción y dispensación.²²

La Unión Europea es el ejemplo que demuestra que un comparador extranjero puede ser aceptado si pertenece a la misma compañía que el comparador local, incluso si difiere en el sitio de manufactura, proceso, composición cualitativa y

cuantitativa o incluso en los perfiles de disolución. En la Unión Europea, los productos genéricos de cualquier medicamento o forma farmacéutica pueden ser comparados con el producto de referencia de cualquiera de los estados miembros y tiene que ser aceptado en el resto de los países miembros, una vez en el mercado, estos productos son intercambiados de manera independiente del origen del comparador que se utilizó como referencia en el estudio de bioequivalencia.²²

El WHO PQT-m publica en su sitio web la lista de los productos comparadores recomendados como la FDA en su libro naranja^{26,27} y los mercados específicos de los cuales estos productos deberían ser adquiridos para estudios de bioequivalencia con el propósito de someterse al programa de calificación,²⁸ A diferencia de las autoridades nacionales, los comparadores seleccionados por el WHO PWT-m, deben ser elecciones seguras para el mercado global, especialmente en los países de ingresos bajos y medianos. Por lo tanto, en algunos casos, particularmente con moléculas viejas, más de un producto comparador se encuentra listado por producto. En consecuencia, el WHO PQT-m, asegura la prescripción y deja la intercambiabilidad a las autoridades nacionales,²⁹ Experiencias del WHO PQT-m proporcionan ideas en términos de cómo identificar y obtener un producto comparador aceptable en un contexto global. Es importante mencionar que los productos pre-calificados son suministrados a varios mercados y aceptados por algunas autoridades regulatorias nacionales sin requerir estudios adicionales ya sean estudios de disolución o de cualquier otro tipo con un producto comparador local.²²

3.4.1 Adquisición del comparador

La primera evaluación del riesgo debe ser hecha incluso antes de que el comparador sea comprado. La relación donde el comparador se va a comprar respecto al lugar donde será utilizado (sitio de investigación) no es trivial. Generalmente se recomienda que el comparador sea adquirido en la misma región donde será utilizado con el objetivo de proveer seguridad a las autoridades regionales que el producto es seguro y efectivo para una indicación particular.³⁰

Esto implica que el comparador seleccionado esté aprobado y/o registrado para uso en la región. Esta estrategia es conocida como adquisición regional. A pesar de que la adquisición regional presenta el más bajo riesgo regulatorio, no siempre es práctico cuando el estudio clínico es global y se deben considerar muchas autoridades regulatorias.³⁰

Adicionalmente, la adquisición regional para estudios globales presenta desafíos logísticos en la planeación y un aumento de los gastos.³⁰

Por otro lado, un plan global de adquisición identifica una única fuente de abastecimiento que puede ser utilizada en todas las regiones seleccionadas para el ensayo clínico. La situación ideal sería identificar una compra única del producto que esté aprobada en todas las respectivas regiones, pero eso usualmente no es

posible. Si se propone utilizar un comparador que no está aprobado en una región específica, las entidades regulatorias solicitarán información adicional o una aplicación de medicamento en investigación para este particular comparador.³⁰

Los profesionales regulatorios deben ser capaces de guiar a sus equipos en seleccionar el plan de abastecimiento más adecuado y comunicar los riesgos. Una buena referencia para determinar los riesgos regulatorios cuando se compran comparadores es la evaluación hecha por la Unión Europea.³⁰

Las guías de requisitos para registro para establecer la intercambiabilidad de productos farmacéuticos (genéricos) “multifuentes” (productos adquiridos de diversas fuentes) publicada por la OMS establecen que productos multifuentes deben satisfacer los mismos estándares de calidad, seguridad y eficacia que aquellos aplicables al producto innovador correspondiente. La OMS recomienda que la calidad atribuida a un producto multifuente debería ser probada contra el producto innovador del cual se pretende el intercambio.³¹

El producto innovador es usualmente el producto comparador más lógico debido a su calidad, seguridad y eficacia tuvieron que haber sido bien evaluados en estudios pre y post comercialización, y, además los datos de su seguridad y eficacia son usualmente ligados a un producto farmacéutico con especificaciones definidas para calidad y desempeño. A pesar de la aceptación del objetivo general, no existe algún acuerdo en el criterio para seleccionar una lista de productos comparadores internacionales y tampoco existe una lista con este tipo de productos. El producto comparador seleccionado es el más ampliamente usado “producto líder” en el mercado ó es el producto que fue introducido en el mercado por primera vez. Por esta razón, entre otras, pueden existir diferencias significativas entre productos comparadores utilizados en diferentes países.³¹

Cuando el producto farmacéutico comparador no está claramente definido, se sugiere el criterio que se muestra en el árbol de decisión (Figura 1) Esto permite la selección del producto farmacéutico comparador.³¹

Una lista internacional de productos farmacéuticos comparadores para evaluaciones de equivalencia de productos (genéricos) multifuentes intercambiables basada en la información recolectada por la OMS, de las autoridades regulatorias de medicamentos y suplementos obtenidas de las compañías farmacéuticas. La lista es actualizada periódicamente.³¹

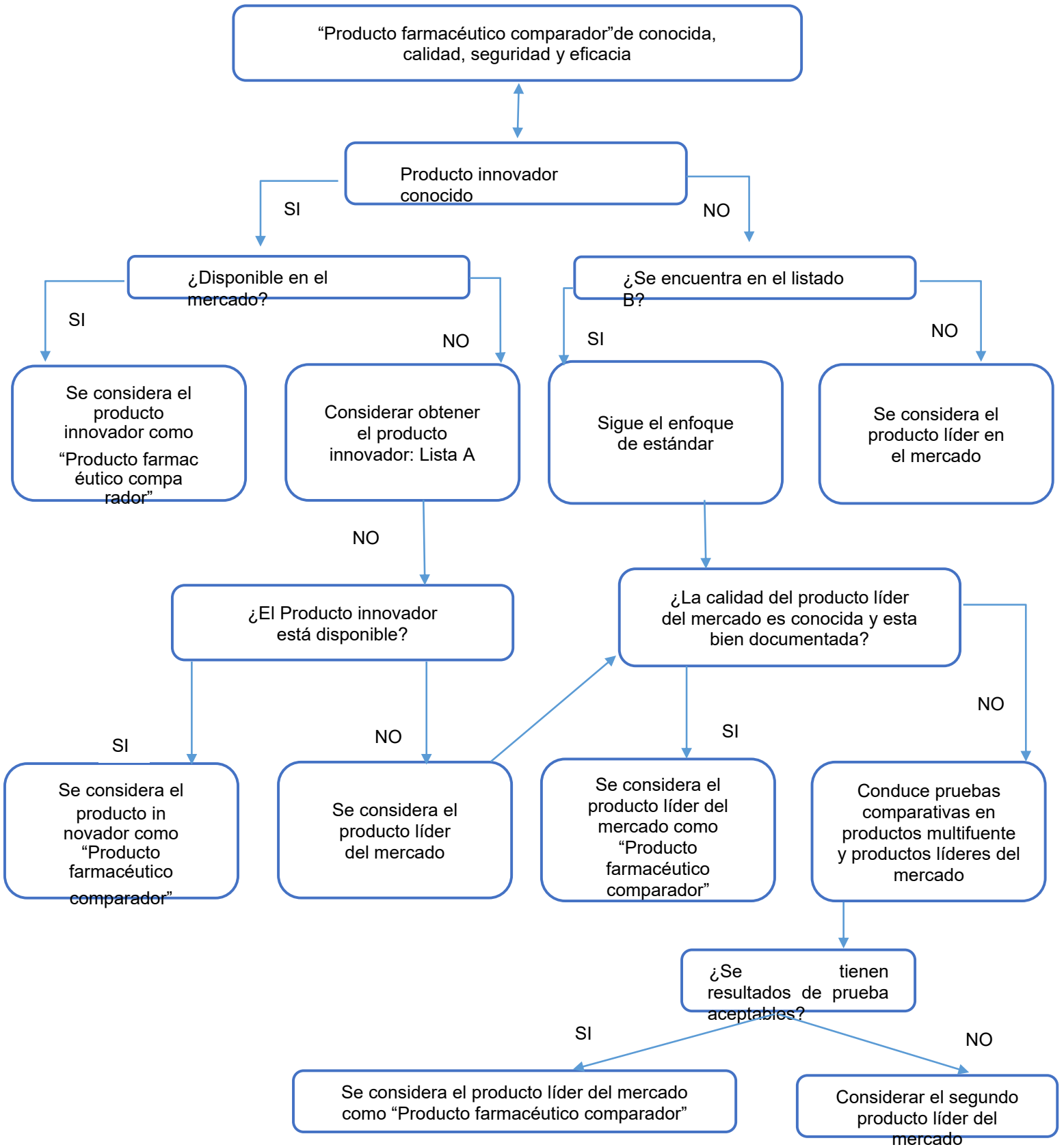


Figura 1. Árbol de decisión para la selección del producto farmacéutico comparador.³¹

3.4.1.2 Instrucciones para la selección del comparador.

La lista se divide en dos partes como se describe a continuación:

- La lista A provee información del producto farmacéutico comparador – marca y principal mercado – dado por los fabricantes de productos innovadores.
 - La lista B contiene productos para los cuales la información no ha sido provista por los fabricantes del innovador o productos líderes en el mercado ó dificultades para proveer información fueron encontradas por que los productos farmacéuticos han sido comercializados por un largo tiempo.
1. Autoridades regulatorias nacionales deben proveer esta guía junto con las listas A y B, las cuales deben estar disponibles para los aplicantes y/o compañías farmacéuticas que planean desarrollar la adquisición multifuente de productos farmacéuticos de calidad, seguridad y eficacia establecida.
 2. La Lista A provee información acerca de los productos farmacéuticos del modelo de la OMS del listado de Productos esenciales³³ e incluyen los productos innovadores (columna con el encabezado de “trademark” (marca) y los mercados nacionales donde los fabricantes en cuestión consideran que sus productos con calidad, seguridad y eficacia están bien documentados. (columna con el encabezado “primary market” (mercado principal))
 3. Las compañías farmacéuticas que planean desarrollar un producto farmacéutico multifuente intercambiable deberían determinar si el producto farmacéutico innovador aparece en la lista A está disponible en el mercado local.
 4. Si el producto farmacéutico innovador esta disponible en el mercado local, las compañías farmacéuticas deberían usar este producto en el estudio de equivalencia con su producto multifuente.
 5. Si el producto innovador no esta disponible en el mercado local, las compañías farmacéuticas deberían obtener del mercado un producto que es el mejor producto innovador representativo desde el punto de vista de calidad, seguridad y eficacia (ver la columna con el encabezado “primary market” (mercado principal) de la lista A).
 6. El tipo de evaluación de equivalencia del producto farmacéutico comparador y el producto multifuente bajo investigación puede variar, dependiendo de los requerimientos locales y los recursos disponibles. Las recomendaciones en el tipo de los estudios de bioequivalencia a ser llevados a cabo cuando estos estudios son necesarios están indicados en las guías de la OMS en productos farmacéuticos mutifuente ³²

7. Para algunos productos farmacéuticos, el producto innovador no puede ser identificado. Ejemplos de estos productos de la lista de medicamentos esenciales del modelo de la OMS³³ aparecen en la lista B. Para estos productos, la farmacopea local, nacional o regional ó la Farmacopea Internacional³⁴ para ambos, el principio activo y, cuando esta disponible, el producto, complementado por textos oficiales de referencia, pueden proveer información y requerimientos suficientes para permitir a la compañía farmacéutica a desarrollar un producto con el requisito de calidad, seguridad y eficacia. No están disponibles productos comparadores internacionales para este tipo de productos y no se pueden realizar evaluaciones de bioequivalencia.³¹

Además, en la lista B se incluyen productos farmacéuticos de los cuales un producto innovador puede ser identificado ó un producto líder del mercado puede estar disponible, para el cual hay información insuficiente disponible para apareceren la lista A, por ejemplo, productos donde el originador no existe más y no puede ser rastreado. El alcance de la lista A puede ser aplicado para estos productos.³¹

8. Cuando un producto líder del mercado esta disponible en el mercado local, pero un producto innovador no puede ser identificado u obtenido del mercado principal, el producto líder del mercado puede ser usado como un producto comparador si su calidad, seguridad y eficacia han sido establecidas. Si este no es el caso el segundo líder en el mercado ó el compendio de enfoque de estándares (Lista B) puede ser seguido.³¹

Diseño de la lista.³¹

A continuación, un ejemplo del diseño de la lista:

Nombre farmacéutico	No. de sección	Forma farmacéutica y concentración	Productos farmacéuticos comparadores		
			Marca	Principal mercado	Fabricante
Albendazol	6.1.1	Tab, 200mg	Zentel	Francia	SmithKline Beecham

Cuadro 1. Cuadro diseño de la lista A y B

3.5 Falsificación de medicamentos

3.5.1 Definiciones

Durante la cuarta reunión de los Estados Miembros del mecanismo en SSFFC (por sus siglas en inglés de “*Substandard/Spurious/Falsely-labelled/Falsified/Counterfit Medical Products*) de productos médicos que tuvo lugar en noviembre de 2015 se tomó la decisión de establecer un grupo de trabajo para clarificar las definiciones de SSFFC de productos médicos basado en aquellas definiciones que actualmente son utilizadas por los sistemas de monitoreo y vigilancia de la OMS (Organización Mundial de la Salud). Esta decisión tuvo como base los comentarios recibidos por los Estados Miembros con referencia a las definiciones de trabajo que circularon en la plataforma MedNet en 2015, a continuación descritas: ³⁵

Para el propósito de la clasificación abajo mencionada, Productos médicos autorizados significa productos médicos en cumplimiento con regulación y legislación nacional y regional. Las Autoridades Regulatorias Regionales o Nacionales (NRRRA por sus siglas en inglés) pueden, de acuerdo a su regulación y legislación, permitir la comercialización y distribución de productos médicos con ó sin licencia/registro. ³⁵

- Subestándar de productos médicos
- Productos médicos sin registro/sin licencia
- Productos médicos falsificados

Subestandar de productos médicos

También llamados “fuera de especificación”, estos son productos médicos autorizados que no cumplen con los requerimientos de calidad, especificaciones ó ambos. Cuando el fabricante autorizado deliberadamente no cumple con los estándares de calidad y especificaciones debido a falsificación de identidad, composición o fuente, entonces el producto médico debe ser considerado “falsificado”.

Productos médicos sin registro/sin licencia.

Productos médicos que no han sido sometidos a evaluación y/o aprobación por las Autoridades Regulatorias Regionales o Nacionales.

Estos productos médicos pueden o pueden no obtener la autorización relevante de la autoridad regulatoria nacional/regional de su origen geográfico.³⁵

Productos médicos falsificados

Son productos médicos que deliberadamente/fraudulentamente falsifican su identidad composición ó fuente. Cualquier consideración relacionada con derechos de propiedad intelectual no está incluida dentro de esta definición. Esta falsificación deliberada/fraudolenta se refiere a cualquier sustitución, adulteración, reproducción

de un producto médico autorizado ó la fabricación de un producto médico que no es un producto autorizado.³⁵

Identidad se refiere al nombre, etiquetado o empaque o bien a los documentos que soportan la autenticidad de un producto médico autorizado.

Composición se refiere a cualquier componente o ingrediente del producto médico en conformidad con las especificaciones aplicables reconocidas/autorizadas por las autoridades regulatorias regionales o nacionales.

Fuente se refiere a la identificación, incluyendo nombre y dirección, del titular de la autorización de comercialización, fabricante, exportador, importador, distribuidor o minorista aplicable.³⁵

3.5.2 Falsificación de medicamentos en México

Del total de medicamentos que están en circulación en el país – equivalente a 180 mil millones de pesos – 4.5%, es decir, ocho mil millones de pesos, corresponden a medicinas apócrifas, de acuerdo a la Unión Nacional de Empresarios de Farmacias (Unefarm) y la Asociación Nacional de Farmacias (Anafarmex).³⁶

La población adquiere hasta 70 por ciento más baratos los medicamentos apócrifos e irregulares para la disfunción eréctil, diabetes e hipertensión. Pascual Feria dijo que el mercado negro se puede encontrar muestras médicas no autorizadas para su venta, medicinas del sector público que se introducen en el mercado para comercializarse indiscriminadamente, como si se tratará de productos nuevos.³⁶

De acuerdo con la Anafarmex, 87% de estos productos son introducidos al mercado ilegal en los tianguis y en supuestas farmacias que son en realidad casas acondicionadas y depósitos clandestinos.³⁶

Sin embargo, en internet existe otra modalidad para ofrecer medicina ilegal. El presidente la organización señaló que la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) les informó sobre la ubicación de 200 empresas que venden por internet medicaentos irregulares.³⁶

Se han encontrado en los últimos 12 meses, 200 empresas que vendían medicamentos por internet. A nivel mundial durante 2015 la Interpol informó haber incautado 20.7 millones de falsificaciones en una operación dirigida a las farmacias online.³⁶

La COFEPRIS reportó que desde 2010 a la fecha se aseguraron 3.8 toneladas de medicamentos presuntamente falsificados, producidos principalmente en Jalisco.³⁶

El comisionado de Operación Sanitaria de la COFEPRIS, Alvaro Israel Pérez Vega, dijo que entre 2010 y 2016, 63% de los medicamentos asegurados fueron por malas

prácticas de fabricación, 15% se trató de muestras médicas robadas que no deberían comercializarse y 10% fue por medicinas que ya estaban caducas, por lo que pidió a la población no adquirir medicamentos en la vía pública.³⁶

La Procuraduría General de la República (PGR) reportó que la Ciudad de México es el primer lugar en aseguramiento de medicamentos irregulares en los últimos 9 años, con 941,955 piezas, seguida de Puebla con 2,447.³⁶

A escala global, de acuerdo con la OMS, el comercio ilegal de medicinas representa ganancias por 25 mil millones de dólares al año”³⁶

Alrededor de 7% de los medicamentos que se consumen en México son irregulares, es decir, tienen malas prácticas de fabricación, son de origen ilegal, están caducos o son clonados, lo que pone en riesgo la salud de miles de personas y genera pérdidas económicas por 150 millones de dólares al año, según datos de la (COFEPRIS)³⁷

Entre 2011 y 2014, la COFEPRIS, ha decomisado alrededor de 300 toneladas de medicamentos ilegales, de los que 48% ha sido por malas prácticas de fabricación, 18% por venta de muestras médicas, 12% por producto caduco, 9% por ser medicamento fraccionado, 7% no tenía registro y el resto, corresponde a otras causas, es decir, son medicamentos clonados o pirata.³⁷

De acuerdo con la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica (Canifarma), el comercio ilegal en el país asciende a 11 mil 500 millones de pesos y en 2010, la venta ilegal de medicamentos creció 32%, mientras que el robo a camiones con fármacos aumentó 40%.³⁷

Los principales productos asegurados en México son Cialis, Viagra, doxicilina, clorixam, sulfatizol, cefalexina, ambidrim y terramicina, de acuerdo a los datos oficiales.³⁷

Según la COFEPRIS, de 2012 a 2015 los aseguramientos en el mercado ilegal de la salud habían crecido en 397% en promedio en lo que iba del sexenio.³⁷

Según el presidente de la UNEFARM, Juvenal Becerra, “hay redes de la delincuencia organizada que utilizan la frontera sur de México para introducir medicamentos ilegales que llegan desde Sudamérica”.³⁷

En febrero del año 2015, la Cámara de Diputados aprobó reformas a la Ley General de Salud, por las que se establecen penas de uno a nueve años de prisión y multa equivalente a 20 mil a 50 mil días de salario mínimo a quien comercialice medicinas de forma ilegal”.³⁷

En México, el comercio ilegal y la falsificación de medicamentos generan ganancias al crimen organizado por más de 11,500 millones de pesos anuales, reveló la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica (CANIFARMA).³⁸

No obstante, nuestro país ocupa el sexto lugar mundial en venta de medicamentos ilegales, detrás de China, Rusia, Estados Unidos, India y Brasil. Además de que seis de cada 10 medicamentos ilegales provienen del extranjero.³⁸

De acuerdo con datos de la Asociación Mexicana de Industrias de Investigación Farmacéutica, seis de cada 10 medicinas que se venden en México son de procedencia ilícita.³⁸

Expertos internacionales explican que los medicamentos “pirata” se comercializan en tianguis, puestos ambulantes e internet, incluso en farmacias sin registro que los venden caducados o adulterados.³⁸

El mercado ilícito de medicamentos es grave a nivel internacional. La falsificación y venta clandestina genera ganancias al crimen organizado por más de 10,000 millones de dólares anuales, informó Christophe Zimmermann, de OMA.³⁸

3.6 Marco Regulatorio

A continuación se enlistan los puntos clave que se establecen en la NOM-059-SSA1-2015 de Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos, en el apartado 16 relacionado a las Buenas Prácticas de Fabricación y Almacenamiento³⁹ y que establecen las bases para asegurar que las compras de medicamento se puedan realizar en establecimientos que pueden garantizar una compra confiable de medicamentos.

16.1 Generalidades y Sistema de Gestión de Calidad.

16.2 Gestión de actividades contratadas.

16.3 Revisión y seguimiento por parte de la dirección

16.4 Gestión de riesgos de la calidad.

16.5 Personal.

16.6 Instalaciones y equipos

16.7 Documentación.

16.8. Operaciones.

16.9 Quejas, devoluciones, medicamentos falsificados y retiro de producto de mercado.

16.10 Actividades subcontratadas.

16.11 Autoinspecciones.

16.12 Transporte.

3.7 Marco Legal

La Ley General de Salud en el artículo 464, en materia de medicamentos establece que se aplicarán de uno a nueve años de prisión a quien adultere, falsifique, contamine, altere o permita la adulteración, falsificación, contaminación o alteración de medicamentos, fármacos, materias primas o aditivos para uso o consumo humanos o los fabrique sin los registros, licencias o autorizaciones.

Por otro lado, a quien falsifique o adultere o permita la adulteración o falsificación de material para envase o empaque de medicamentos, sus leyendas, la información que contengan o sus números o claves de identificación, se le aplicará una pena de uno a cinco años de prisión. Asimismo a quien venda u ofrezca en venta, comercie, distribuya o transporte medicamentos, fármacos, materias primas o aditivos falsificados, alterados o adulterados, ya sea en establecimientos o en cualquier otro lugar, o bien venda u ofrezca en venta, comercie, distribuya o transporte materiales para envase o empaque de medicamentos, fármacos, materias primas o aditivos, sus leyendas, información que contengan o números o claves de identificación, que se encuentran falsificados, alterados o adulterados, le será impuesta una pena de uno a cinco años de prisión y su respectivas multas expresadas en salarios mínimos vigentes.⁴⁰

De ahí la importancia de tener un procedimiento que contemple la información necesaria y que se encuentre dentro del marco legal de nuestro país, para la compra de medicamentos necesarios en un proyecto de investigación clínica.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los estudios clínicos dentro de la historia de la humanidad son el mismo reflejo de su evolución, desde la primera evidencia documentada alrededor del año 500 a.c. hasta la actualidad han sufrido una serie de cambios tales como implementación de nuevos diseño de estudio, nuevos parámetros de control, mejoras en los criterios de selección y vigilancia en los pacientes entre otros; el objetivo principal de estos cambios ha sido brindar nuevas alternativas terapéuticas salvaguardando la integridad y seguridad de los sujetos que participan en un estudio. En ese sentido, la selección de los medicamentos que se utilizan dentro de un ensayo clínico es un proceso que también se ha visto impactado y por lo tanto nos obliga a observar con mayor detenimiento y con un enfoque más estricto la selección del medicamento comparador.

En la actualidad existen controles dentro de la cadena de suministro, que llevados a cabo correctamente, y alineados a las normas oficiales y reglamentos vigentes están orientadas a la revisión de medicamentos y liberación de producto al mercado destinados a la comercialización pero no están dirigidas a revisiones específicas de medicamentos donde el usuario final será un sujeto participante en un estudio clínico, donde el escenario es rigurosamente controlado y por lo tanto la compra e inspección del medicamento en uso debe llevarse a cabo con el mismo nivel de detalle con el que se ejecuta la investigación.

Es por lo anterior la importancia de realizar un manual en el que se tenga la guía de pasos para gestionar una compra de medicamento para uso exclusivo en investigación clínica.

5. OBJETIVO GENERAL

Elaborar un manual que describa las actividades a realizar para gestionar una compra de medicamento para investigación clínica.

5.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar una investigación de campo para establecer los aspectos legales, operativos y de calidad necesarios para el desarrollo del manual.
- Incluir en el manual los controles a seguir para la obtención de un medicamento confiable para una investigación clínica.

6. MATERIAL Y MÉTODO

Investigación bibliográfica.

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica, consultando artículos, revistas sitios de internet, normas oficiales mexicanas, así como también guías globales de la FDA y EMEA acerca de la investigación clínica, historia de la investigación clínica, medicamentos de investigación, medicamentos comparadores, importancia de los medicamentos comparadores dentro de la investigación y falsificación de medicamentos.

Cuestionario para proveedores.

Con base a los puntos establecidos en el apartado de Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución en el numeral 16 dentro de la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015 acerca de las Buenas prácticas de fabricación de medicamentos se diseñó un cuestionario para proveedores que considera los aspectos legales, operativos y de calidad mínimos necesarios que un establecimiento debe cumplir para poder realizar una confiable venta de medicamento.

El cuestionario de evaluación para proveedores cuenta con 42 preguntas estructurado de la siguiente manera (ver anexo 1):

CATEGORIA	No.de preguntas
Administrativo	9
Autoinspecciones	3
Capacitación	2
Gestión de calidad	6
Instalaciones	8
Medicamentos falsificados	3
Operaciones	6
Personal	1
Quejas	1
Transporte y embalaje	3
Total	42

Búsqueda de proveedores.

Se realizó una búsqueda de fabricantes, mayoristas y minoristas que realizan venta de medicamento. La búsqueda de proveedores cumplió con los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Venta de medicamento al público en general.
- Establecimientos con acta constitutiva.
- Establecimientos con licencia sanitaria vigente
- Establecimientos con registro en el SAT.
- Requerimientos mínimos de operación (NOM-059)

Criterios de exclusión:

- Establecimientos con venta limitada únicamente al gobierno.
- Medicamentos huérfanos

Se programaron citas con cada uno de los establecimientos seleccionados y se llevó a cabo la aplicación del cuestionario de evaluación.

Análisis de la información y elaboración del manual.

Después de la aplicación del cuestionario se realizó el análisis de resultados mediante tablas de frecuencia.

A través de la evidencia bibliográfica y el análisis de resultados se identificaron las principales características y actividades en la compra de medicamentos. Finalmente se seleccionó, ordenó e integró la información para la elaboración del manual (ver anexo 2).

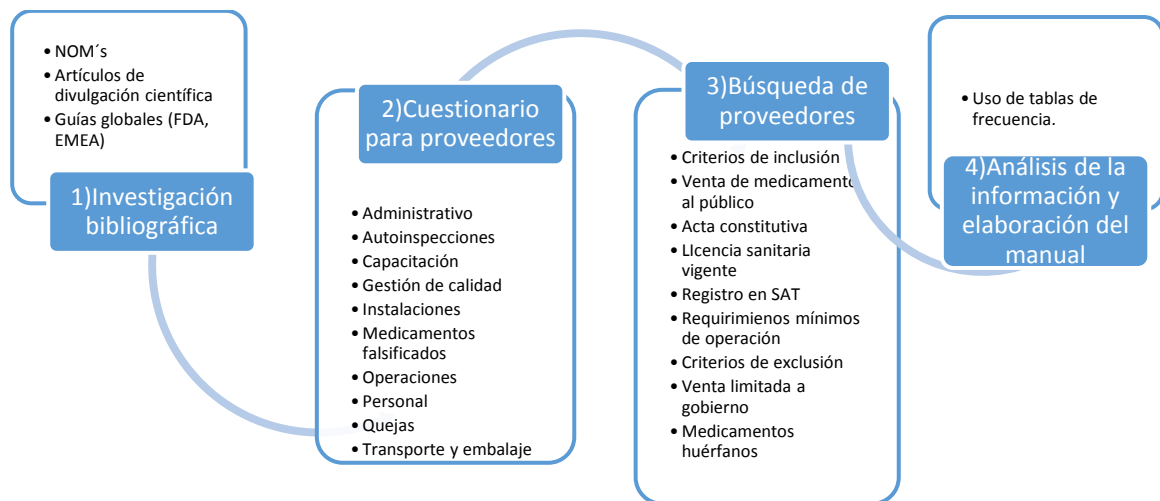


Figura 2. Diagrama de Flujo – material y método.

7. RESULTADOS.

CATEGORÍA – ADMINISTRATIVOS.

Dentro de la sección administrativa del cuestionario, se preguntó el número de empleados dentro de la compañía donde podemos observar que 6 (50%) cuentan con más de 100 empleados en sus plantillas laborales.

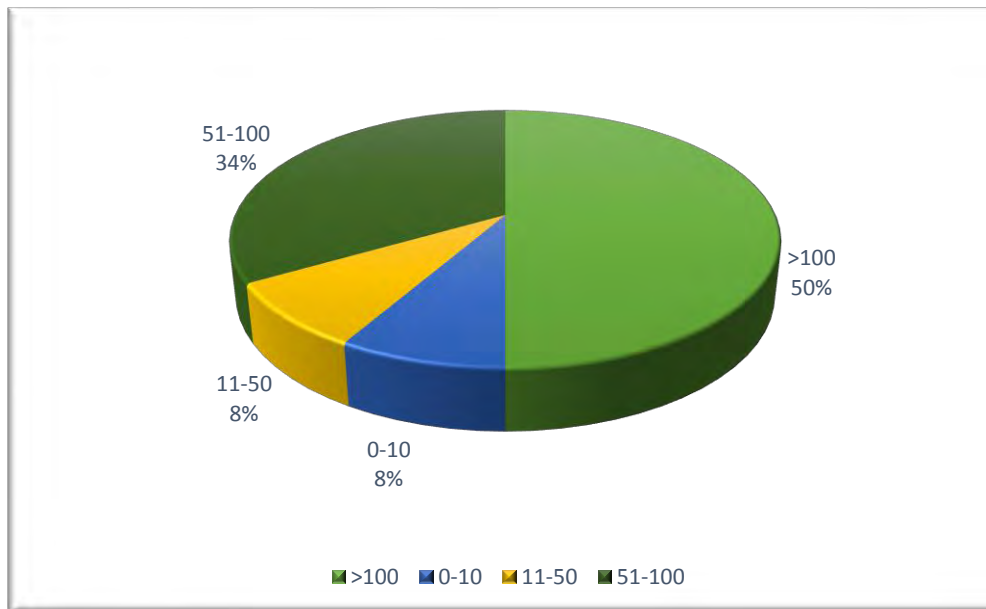


Figura 3. Número de empleados en la compañía.
(Compañías encuestadas n=12)

CATEGORIA – GESTION DE CALIDAD.

En la categoría Gestión de Calidad se puede observar que 7 (58%) de los encuestados cuentan con un sistema de gestión de calidad, sólo 5 (42%) cuentan con un organigrama de la organización. Asimismo, 4 (33%) cuentan con certificación ISO y todos (100%) han recibido auditorías de COFEPRIS así como también auditorías de sus clientes.

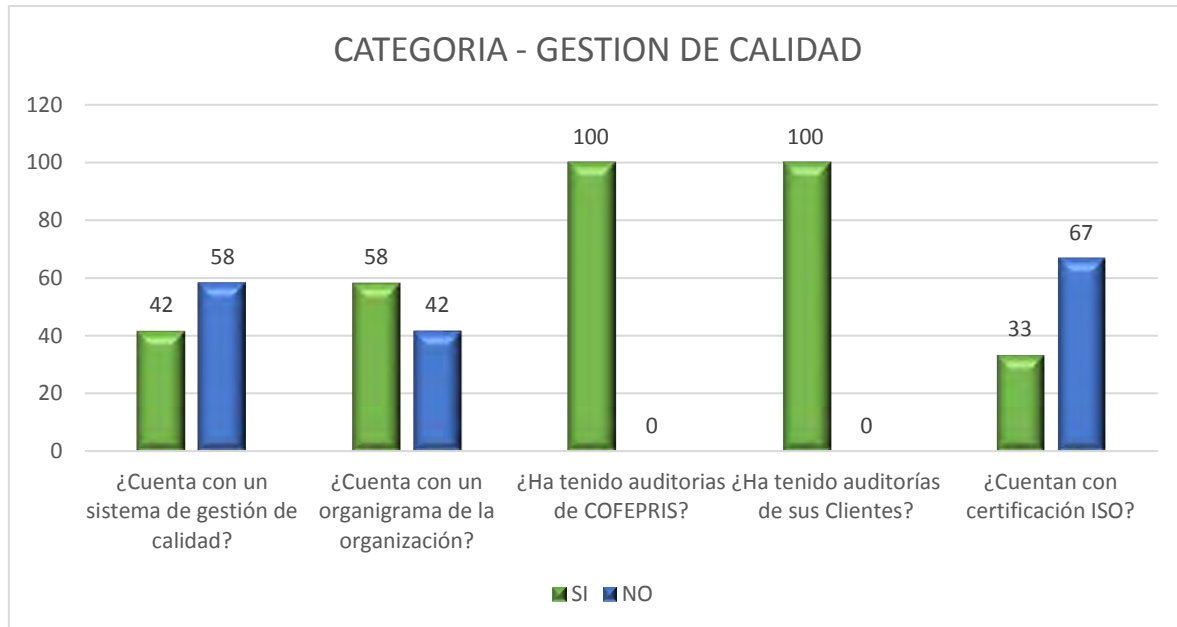


Figura 4. Respuestas relacionadas a la categoría Gestión de Calidad.
(Compañías encuestadas n=12)

Para la categoría de autoinspecciones podemos observar el 58% de las empresas encuestadas realizan autoinspecciones, esto como parte de su sistema de gestión de calidad.

CATEGORIA – PERSONAL Y CAPACITACION.

Dentro de las preguntas relacionadas al personal y la capacitación podemos observar que sólo 5 (42%) de las compañías encuestadas los empleados cuentan con descripciones de puesto; el 100% de las empresas expresan que su personal esta debidamente calificado para el manejo de medicamentos, pero sólo 3 (25%) cuentan con registros de capacitación.

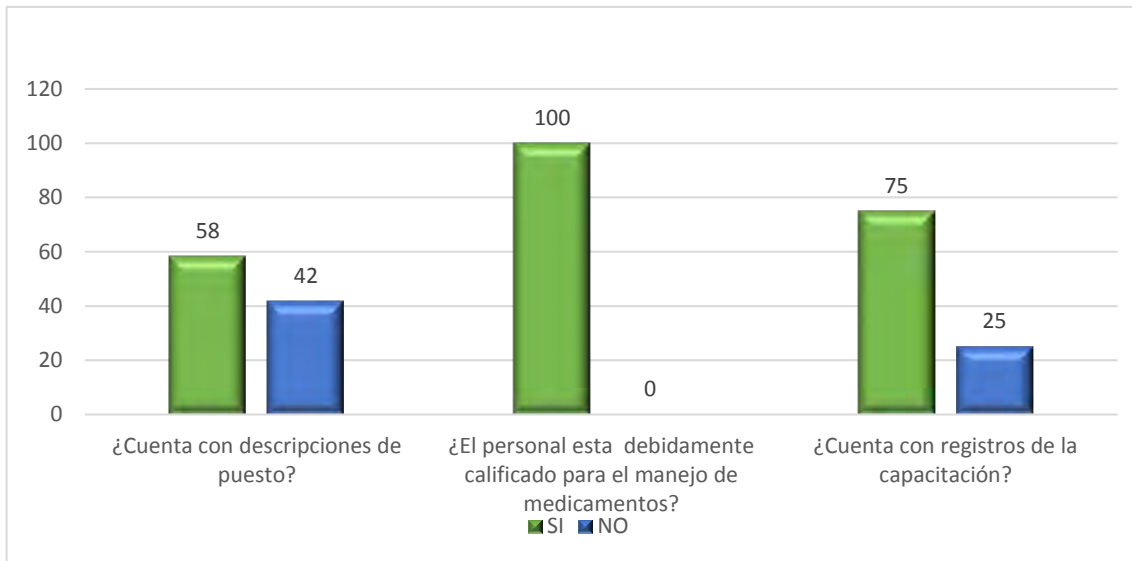


Figura 5. Respuestas relacionadas a la categoría Personal y Capacitación.
(Compañías encuestadas n=12)

CATEGORIA – INSTALACIONES

Ocho empresas (67%) encuestadas monitorean la temperatura y humedad, y cuentan con registros; ninguna de las empresas tiene la infraestructura para controlar temperatura y humedad. En todos los establecimientos los medicamentos se encuentran en áreas segregadas; sólo 9 (75%) cuentan con áreas de recepción y embarque debidamente delimitadas

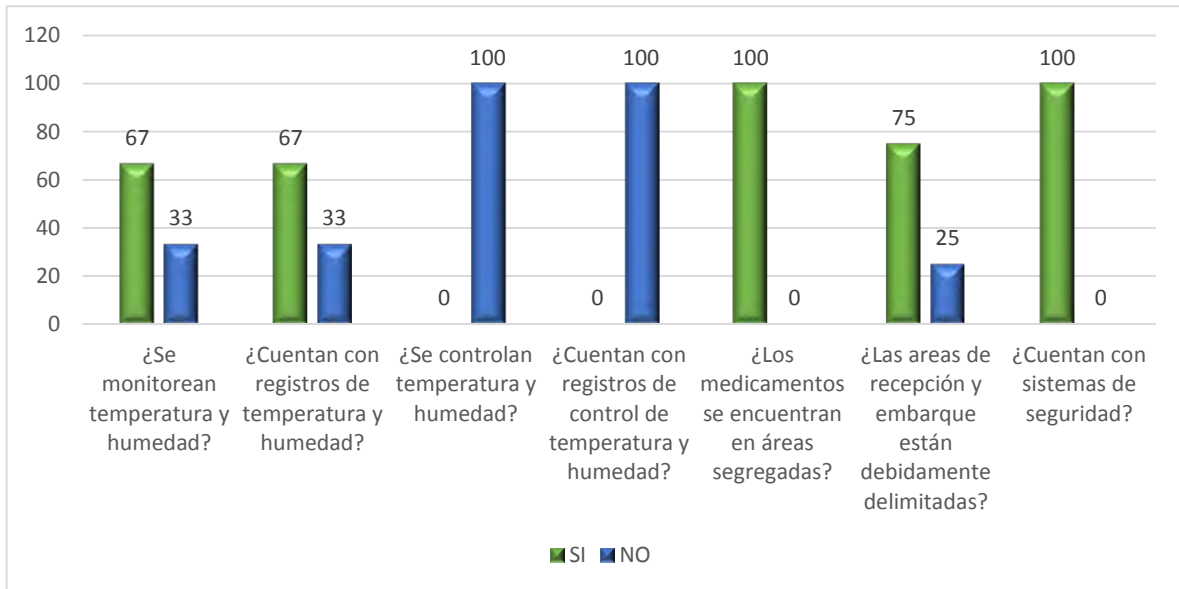


Figura 6. Respuestas relacionadas a la categoría Instalaciones.
(Compañías encuestadas n=12)

CATEGORIA – OPERACIONES.

Nueve empresas (75%) cuentan con los procedimientos normalizados de operación para las actividades de:

- Recepción
- Almacenamiento
- Distribución
- Devoluciones
- Destucciones
- Recall de productos farmacéuticos

El 100% realizan evaluaciones periódicas a sus proveedores e inventarios.

Sólo 4 (33%) de los proveedores podrían proveer el certificado de análisis de los medicamentos en caso de realizarse una compra.

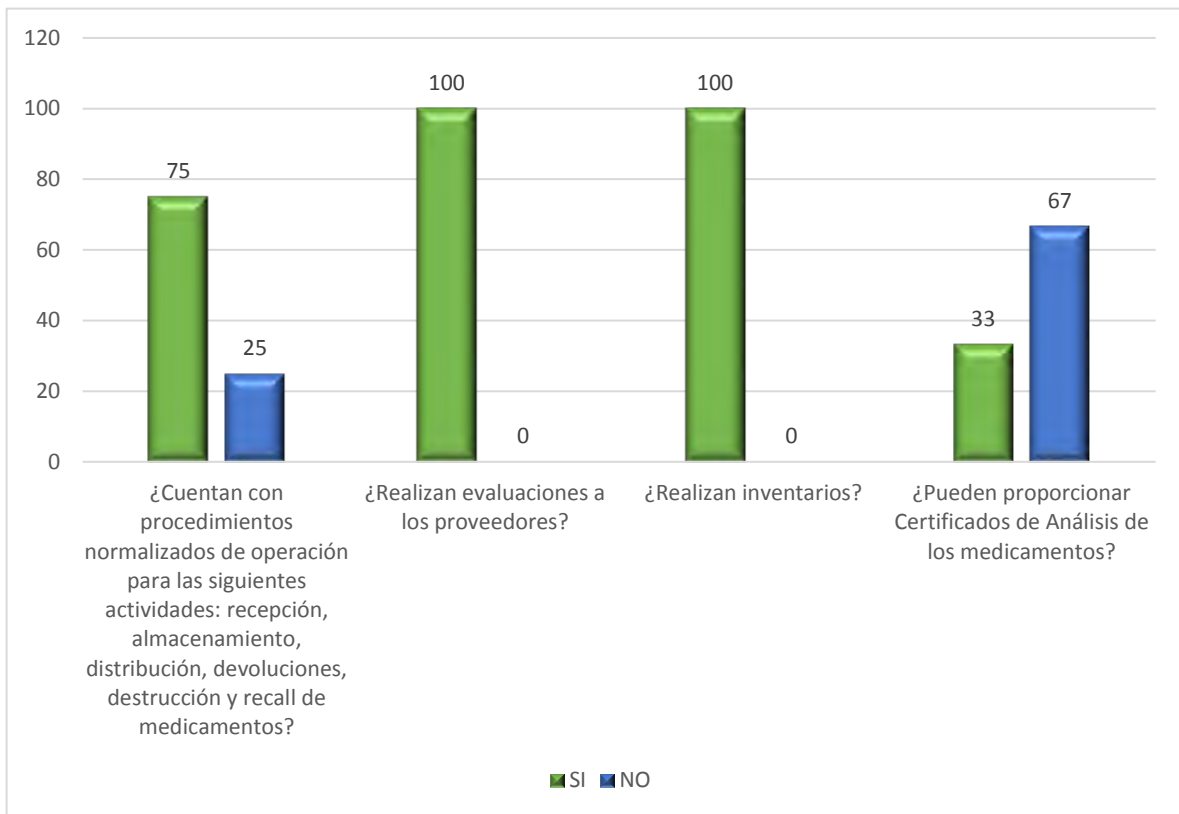


Figura 7. Respuestas relacionadas a la categoría Operaciones (a).
(Compañías encuestadas n=12)

CATEGORIA – FALSIFICACION.

Dentro de la categoría falsificación podemos observar que 7 (58%) de los encuestados cuentan con procedimientos dedicados a la detección de medicamento falsificado, pero sólo 4 (33%) cuentan con registros de capacitación de su personal en este rubro.

Por otro lado, 4 (33%) de los proveedores refieren que los productos son adquiridos directamente del fabricante.

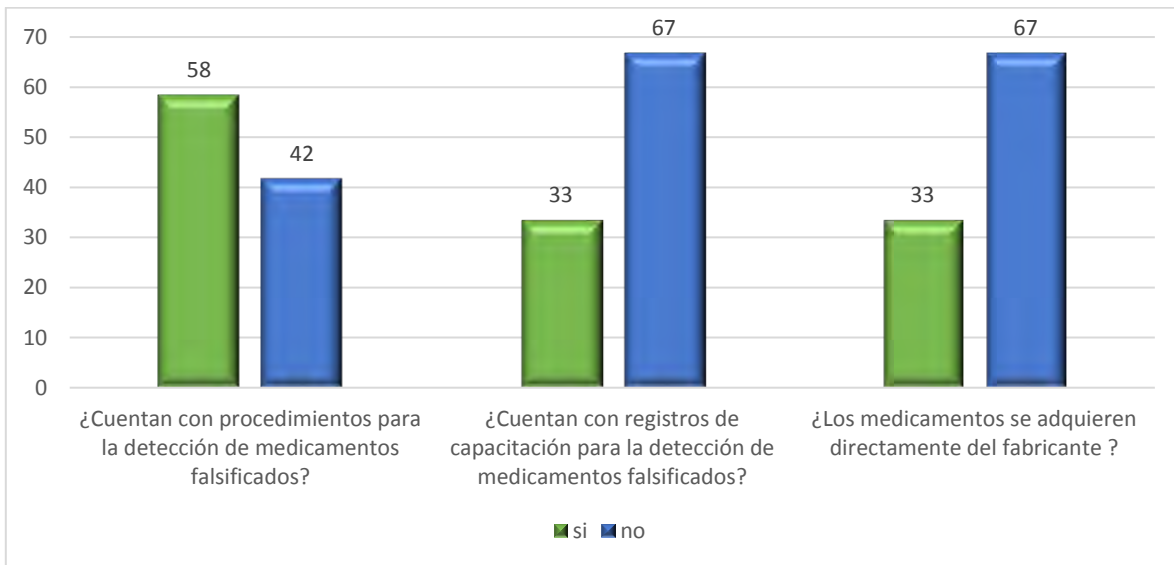


Figura 8. Respuestas relacionadas a la categoría Falsificación (Compañías encuestadas n=12)

CATEGORIA – TRANSPORTE.

Para el caso de transporte, 4 (33%) de los encuestados cuentan con procedimientos relacionados al transporte de medicamentos y 5 (42%) cuentan con unidades de temperatura controlada mismas que pueden proveer evidencia de la temperatura de tránsito

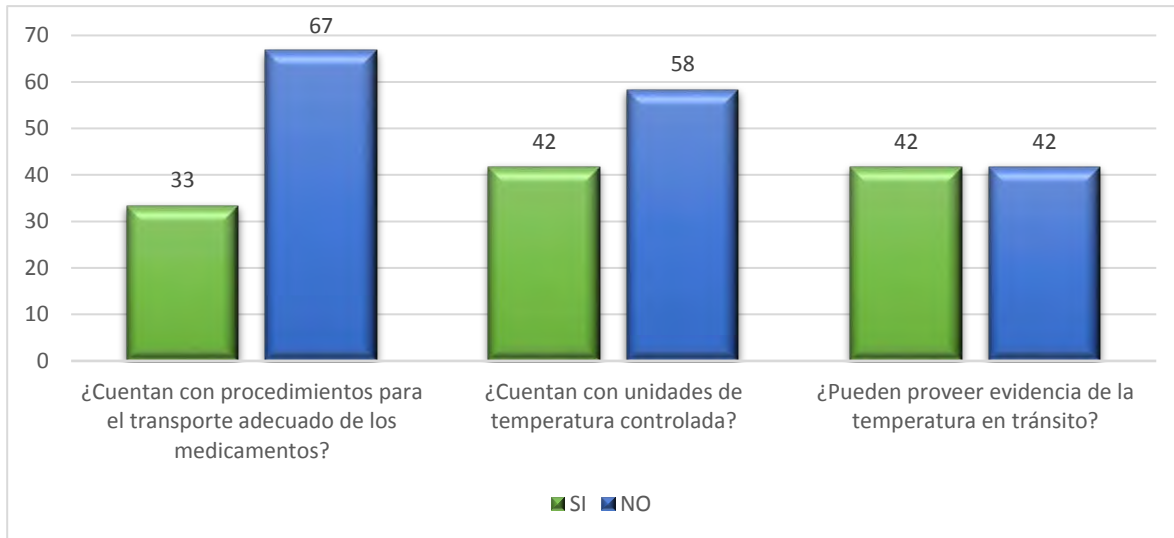


Figura 9. Respuestas relacionadas a la categoría Transporte (Compañías encuestadas n=12)

MANUAL PARA LA COMPRA DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA.

Con base a la información recabada en la investigación bibliográfica y en el análisis de la información del cuestionario de evaluación se elaboró un manual que describe los pasos para realizar una compra confiable de medicamentos que serán utilizados en proyectos de investigación clínica.

El manual se encuentra conformado por las siguientes secciones:

1. Solicitud inicial de medicamento y cotización.
2. Confirmación de la compra del medicamento por el solicitante.
3. Confirmación de la compra de medicamento por el proveedor.
4. Entrega de producto en instalaciones.
5. Inspección y liberación del producto.

El manual con las actividades detalladas para realizar una compra de medicamento se encuentra disponible en el anexo 2

8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El trabajo se desarrolló principalmente en dos etapas, inicialmente se aplicó un cuestionario a proveedores para identificar las necesidades y establecer los requerimientos para la compra de medicamentos en un proyecto de investigación clínica; posteriormente en la segunda etapa se elaboró un manual que establece los lineamientos a seguir para realizar la compra de medicamento.

Las actividades descritas en el manual tienen soporte en el apartado 16 relacionado a las Buenas Prácticas de Fabricación y Almacenamiento de la NOM-059-SSA1-2015 de Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos.

Categoría - administrativos

Se encuestó un total de 12 proveedores que comercializan medicamentos a mayoreo y menudeo. Dentro las empresas encuestadas, 6 (50%) cuenta con más de 100 empleados, 4 (34%) entre 51-100 empleados, uno (8%) entre 11 y 50 empleados y el restante no tiene más de 10 empleados en su plantilla.

En la sección administrativa del cuestionario se documenta y se valida si la compañía cuenta con los requisitos administrativos tales como el registro ante el SAT, cédula fiscal, responsable sanitario y su cédula profesional (Anexo 1) con los que una compañía debe cumplir en México para establecerse de forma legal. Si se detectará alguna inconsistencia en la información provista esta sería sujeta a evaluación posterior. En el caso de la muestra que tenemos para esta investigación los proveedores cumplían con los requisitos regulatorios y administrativos al momento de la aplicación del cuestionario³⁹ (numeral 16.2).

Para comenzar a gestionar una compra de medicamentos es indispensable que exista una relación comercial comprador-distribuidor. La información inicial obtenida en la sección administrativa del cuestionario sirve como base para comenzar la evaluación inicial de la relación comercial pero esta actividad dependerá de las áreas de compras o en su defecto comercial³⁰ (numeral 16.10.2) para llevar a cabo esta negociación la cual no está dentro del alcance de esta investigación.

Categoría – Gestión de Calidad y autoinspecciones.

En esta categoría podemos observar que el 100% de los proveedores han recibido tanto auditorías externas como internas, y, a pesar de contar con esta experiencia previa, sólo 5 (42%) cuentan con un sistema de gestión de calidad formal; 7 (58%) cuentan con un cronograma de la organización, es decir cumplen con este requisito tomando en cuenta que no poseen un sistema de gestión de calidad debidamente establecido.

Sólo 4 (33%) cuentan con ISO ya que consideran que esta certificación puede proporcionar prestigio adicional a sus clientes pero no consideran que puedan asegurar el seguimiento y cumplimiento de regulación local.

El 52% de los proveedores realizan autoinspecciones, el resto no contemplan esta evaluación dentro de su calendario anual de actividades.

Por otro lado, los proveedores que cuentan con un sistema de gestión de calidad aseguran que existen lineamientos bien definidos para las actividades operativas y de calidad ya que como estructura tienen procedimientos normalizados de operación, formatos, instructivos etc. cuyo objetivo es cumplir con los requerimientos regulatorios.

La información recabada en las preguntas relacionadas al Sistema de Gestión de calidad y autoinspecciones sirvieron para integrar en el manual la información acerca de los roles y responsabilidades a seguir dentro de una compra de medicamento, es decir, determinar quien solicita la compra, quien es el responsable de la compra así como también los responsables del manejo de medicamento, de calidad y otro si existieran³⁹ (numerales 16.1.3 y 16.5) Además sirvieron como soporte para determinar los puntos de control dentro de las siguientes actividades³⁹ (numerales 16.1.3):

- 1) Solicitud del medicamento y confirmación de compra del medicamento al solicitante y al proveedor; aquí de manera clara y detallada se describen los requisitos mínimos para la compra (Anexo 2, numerales 1,2 y 3).
- 2) En la recepción del producto (Anexo 2, numeral 4)
- 3) Inspección y liberación de producto, almacenamiento y distribución (Anexo numeral 5)

Categoría – Personal y capacitación

En esta categoría se engloban las respuestas relacionadas a las descripciones de puesto, si el personal responsable para el manejo de medicamentos está debidamente capacitado para todas las actividades que involucren contacto con medicamentos y si contaban con registros de este adiestramiento. Aquí podemos observar que 7 (58%) contestó que cuentan con un organigrama de la organización y que cuentan con descripciones de puesto en sus compañías.

Por otro lado, todos los proveedores refieren que cuentan con el 100% del personal calificado para el manejo de medicamentos, pero sólo 9 (75%) tienen registros de capacitación.

La información proporcionada por los proveedores en las preguntas relacionadas al rubro de personal y capacitación sirvieron como base para asegurar que las personas responsables del manejo de medicamento estén debidamente capacitadas³⁰ (numerales 16.5). Por otro lado, en el manual para la compra de

medicamentos utilizados en investigación clínica se establecen los procesos donde el personal estará en contacto directo con el medicamento y por ende, deberá cumplir con la capacitación correspondiente para este manejo³⁰ (numeral 16.5)

Categoría – Instalaciones

En esta sección podemos observar que todos los proveedores cuentan con áreas segregadas tal y como se establece en la regulación local³⁰ (Numeral 16.6) lo cual evitaría eventualmente una contaminación de productos (mezcla de productos). Tres (25%) de los proveedores no cuentan con señalizaciones lo suficientemente claras para las áreas de recepción y embarque, aunque refieren que las áreas están separadas. Sólo 8 (67%) monitorean la temperatura y humedad y cuentan con registros de esta información; en este punto 4 (33%) que no cumplían con este requisito se encontraban en planes de implementación para el monitoreo de temperatura. Ningún proveedor tiene en sus planes a corto plazo instalar equipos para controlar la temperatura y humedad excepto para aquellos medicamentos que por su naturaleza lo requieren y al momento de la aplicación del cuestionario se encontraban ya en áreas con estas condiciones.

La información obtenida de la serie de preguntas relacionada a instalaciones (anexo 2) sirve como pre-evaluación al proveedor y determinar si cuenta con la infraestructura necesaria para mantener las condiciones de almacenamiento, temperatura y humedad indispensables el tiempo que el medicamento se encuentra en su resguardo y mantener la cadena de custodia al momento de entrega con el solicitante del medicamento. Esta parte del proceso primordial se describe en los numerales 4 y 5 del Anexo 2.

Categoría – Operaciones

En esta categoría junto con la categoría de Instalaciones, engloban la mayor parte de las características o requerimientos a evaluar de un proveedor con el que se quiera comprar medicamentos para uso en investigación clínica. Nueve (75%) de los proveedores cuentan con todos los procedimientos normalizados de operación que garantizan visibilidad del medicamento desde su adquisición con los fabricantes hasta la distribución (venta) con sus clientes, en otras palabras, permiten visibilidad y trazabilidad en toda la cadena de suministro³⁰ (numeral 16.8) donde son responsables y por lo tanto aseguran en el sentido operativo y de calidad una compra confiable y segura.

Por otro lado, en el caso de los aspectos enfocados a la evaluación de proveedores y la realización de inventarios indican que todos los proveedores están alineados a lo que establece la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015 Buenas prácticas de fabricación de medicamentos e indican que existe control dentro de la operación³⁹.

En el aspecto relacionado a los certificados de análisis (CoA) del (los) lote(s) correspondiente (s) a los productos adquiridos, sólo 4 (33%) son capaces de proveer este documento. Actualmente no es una práctica común en la venta de medicamentos, sin embargo, para la compra de medicamentos que se utilizan en investigación clínica es de suma relevancia ya que de esto dependerá en gran medida de la estrategia a definir para la compra de medicamentos multifuente y multiregión³¹ tomando en cuenta que la planeación del desarrollo de estudios clínicos se plantea desde el punto de vista regional y/o global³⁰, aunque no es un requisito para la ejecución de un estudio clínico. La información del medicamento y todas las características que este debe cumplir para una compra cuando el objetivo es su uso en un ensayo clínico fueron descritas en el numeral 1.3 del Anexo 2 de este trabajo.

Categoría – Falsificación

Del total de medicamentos que están en circulación en el país – equivalente a 180 mil millones de pesos – 4.5%, es decir, ocho mil millones de pesos, corresponden a medicinas apócrifas, de acuerdo con la Unión Nacional de Empresarios de Farmacias (Unefarm) y la Asociación Nacional de Farmacias (Anafarmex).³⁶

En este apartado las preguntas están relacionadas a la preparación que tienen los proveedores y el personal mismo para la detección de medicamentos falsificados. Siete (58%) de las respuestas indican que el establecimiento cuenta con procedimientos específicos para la detección de medicamentos falsificados, pero sólo 4 (33%) cuentan con evidencia de ello, esto nos hace reflexionar acerca de los controles que los proveedores deben tener ya que alrededor de 7% de los medicamentos que se consumen en México son irregulares, es decir, tienen malas prácticas de fabricación, son de origen ilegal, están caducos o son clonados, lo que pone en riesgo la salud de miles de personas y genera pérdidas económicas por 150 millones de dólares al año, según datos de la COFEPRIS³⁷ y para efectos de esta investigación el medicamento que se utiliza en ensayos clínicos es sujeto a este problema latente.

Sólo 4 (33%) de los proveedores realizan compras directas con el fabricante. No está definido que un medicamento para uso en investigación clínica se deba comprar únicamente y directamente del fabricante; pero si está definido que es responsabilidad del contratante evaluar la idoneidad y competencia del contratista para llevar a cabo la actividad, preservar la integridad y seguridad de los medicamentos³⁰ (numeral 16.2.1.1) Por otro lado, al comprar medicamento directamente del fabricante se reducen los intermediarios participantes dentro de la cadena de suministro y el proceso de trazabilidad es rápido de identificar. Para efectos del presente trabajo cualquier discrepancia que se encuentre en la compra de medicamentos deberá ser detectada por el personal responsable del manejo de medicamentos y calidad y, posteriormente, es notificado al proveedor (Anexo 2, numeral 5.3-5.5); en el caso que alguna discrepancia derive en una posible falsificación de medicamento, el proveedor deberá ejecutar sus procedimientos de *recall* y devolución de medicamento³⁰ (Numeral 16.9)

Categoría - Transporte

Como lo establece la NOM 059 “es responsabilidad del distribuidor proteger los medicamentos contra la rotura, la adulteración, robo y garantizar que las condiciones de temperatura se mantienen dentro de límites aceptables durante el transporte”³⁰ (numeral 16.12). En este ámbito, sólo el 33% de los proveedores cuenta con procedimientos para el transporte adecuado de medicamentos y para el caso donde se requiere mantener la temperatura de distribución controlada, 5 (42%) poseen unidades con estas características, así como también pueden proveer evidencia de la temperatura en tránsito. Este aspecto es cubierto en el Anexo 2 numeral 5.2.

Los aspectos arriba descritos nos permiten tener un panorama general de los requerimientos mínimos con los que un proveedor que comercializa medicamentos debe contar y en conjunto con el manual para compra de medicamento proporciona la guía y establece la pauta para realizar una compra de medicamento confiable en el desarrollo de un proyecto de investigación clínica.

9. CONCLUSIONES

El manual sirve como herramienta para la compra de medicamento y proporciona al usuario final una descripción detallada de los aspectos legales, administrativos, operativos y de calidad que se deben considerar, así como también los controles que se deben establecer para gestionar una compra de medicamento confiable que será(n) utilizados en investigación clínica.

10. PERSPECTIVAS.

- Aumentar el tamaño de muestra respecto al número de proveedores.
- Para la selección de proveedores se sugiere utilizar el Cuestionario de Evaluación de Proveedor como primera evaluación para una posible relación comercial.
- Se sugiere utilizar en conjunto el cuestionario de evaluación de proveedores y el manual de para compra de medicamentos en investigación clínica para asegurar una compra confiable.
- Desarrollar formatos asociados al cuestionario de evaluación y manual si se requiere.

11. REFERENCIAS

1. International Conference on Harmonisation Regulations. ICH E6(R1) p 3
2. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. p 3, 4.12 (Enero 04,2013)
3. Machin D, Day S, Green S. Textbook of clinical trials. 2nd ed. Chichester, West Sussex, England: John Wiley & Sons, Ltd; 2007.
4. Gordis L. Epidemiology. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2014.
5. Chalmers I. Comparing like with like: some historical milestones in the evolution of methods to create unbiased comparison groups in therapeutic experiments. *Int J Epidemiol* 2001;30(5):1156-64. <https://doi.org/10.1093/ije/30.5.1156>
6. Trohler U. Lind and scurvy: 1747 to 1795. *J Royal Soc Med.* 2005;98(11):519-22. <https://doi.org/10.1258/jrsm.98.11.519>
7. Lind J. A treatise on the scurvy. 3d ed. London,; S. Crowder etc.; 1772. xiv, 2, 559, 1 p.
8. Bhatt A. Evolution of clinical research: a history before and beyond James Lind. *Perspect Clin Res.* 2010;1(1):6-10.
9. Kaptchuck T. A brief history of the evolution of methods to control observer biases in tests of treatments 2011 [Available from: <http://www.jameslindlibrary.org/articles/a-brief-history-of-the-evolution-of-methodsto-control-of-observer-biases-in-tests-of-treatments/>].
10. Fda.gov. FDA and clinical drug trials: A short history 2016 [Available from: <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/Overviews/ucm304485.htm> - _ednref29.
11. Alabama TUo. Research compliance: Brief history 2007 [Available from: http://osp.ua.edu/site/PRCO_History.html].
12. Benedict S, Georges JM. Nurses and the sterilization experiments of Auschwitz: a postmodernist perspective. *Nurs Inquiry.* 2006;13(4):277-88. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1800.2006.00330.x>
13. Jotkowitz A. The holocaust and medical ethics: the voices of the victims. *J Med Ethics.*2008;34(12):869-70. Available from: <https://doi.org/10.1136/jme.2008.024687>
14. Capron AM. Henry Knowles Beecher, Jay Katz. Transformation of research with human beings. *Perspect Biology Med.* 2016;59(1):55-77. Available from: <https://doi.org/10.1353/pbm.2016.0025>
15. Baker SM, Brawley OW, Marks LS. Effects of untreated syphilis in the negro male, 1932 to 1972: a closure comes to the Tuskegee study, 2004. *Urology.* 2005;65(6):1259-62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.10.023>
16. University CG. History of ethics. 2016.
17. Services USDoHH. The Belmont Report 2010 [Available from: <http://www.hhs.gov/ohrp/regulationsandpolicy/belmont-report/>].
18. Código Federal de las Regulaciones Título 21 – Comida y medicamentos, Parte 312 Aplicación para un Nuevo Medicamento de Investigación (CFR 21, Part 312, página 312.3, Definiciones e interpretaciones)
19. (ICH E6 (R1) Current step 4 version, dated 10 June 1996. 1.57,1.34,1.56,1.33,1.14
20. WHO Technical support series, No. 992.Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability; World Health Organization, Annex 7, Appendix 2. p. 186-7,

- 21 WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Annex 8 Guidance on the selection of comparator pharmaceutical. WHO
- 22 Global Harmonization of Comparator Products for Bioequivalence Studies pag 603-06 The AAPS Journal, Vol. 19, No. 3, May 2017 (# 2017) doi: 10.1208/s12248-017-0068
- 23 Woodcock J, Khan M, Yu LX. Withdrawal of generic budeprion for nonbioequivalence. N Engl J Med. 2012;367(26):2463–5.
- 24 Robertsen I, Asberg A, Ingerø AO, Vethe NT, Bremer S, Bergan S, et al. Use of generic tacrolimus in elderly renal transplant recipients: precaution is needed. Transplantation. 2014;0(0):1–5.
- 25 Chaudhuri S. Can foreign firms promote local production of pharmaceuticals in Africa. In: Mackintosh M, Banda G, Tibandebage P, Wamae W, editors. Making medicines in Africa: the political economy of industrializing for local health. London: Palgrave Macmillan; 2015. p. 103–21.
- 26 Knoblen JE, Scott GR, Tonelli RJ. An overview of the FDA publication approved drug products with therapeutic equivalence evaluations. Am J Hosp Pharm. 1990;47(12):2696–700.
- 27 United States Food and Drug Administration. Orange Book: Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations. [cited 2016 Mar 1]. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/>.
- 28 WHO Prequalification Team-Medicines. WHO prequalification of medicines programme. [cited 2016 Mar 2]. Available from: <http://apps.who.int/prequal/>.
- 29 Welink J, Gordon JD, Stahl M. Selection of the comparator product in the World Health Organisation Prequalification of Medicines Programme. J Generic Med. 2013;10(3–4):193–204.
- 30 Medina César & Álvarez-Nuñez F. Evaluating Regulatory Risk for Comparator Drug Products (6-8 evaluating regulatory risk for comparator products. Regulatory Focus 2011; 42-47
- 31 WHO Technical Report Series, No 902. Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for bioequivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products. World Health Organization 2002, Annex 11; p.161-180
- 32 WHO Technical Report Series, No. 863. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth report. Geneva, World Health Organization, 1996, Annex 9
- 33 WHO Technical Report Series, No. 882. The use of essential drugs. Eighth report of the WHO Expert Committee (including the revised Model List of Essential Drugs). Geneva, World Health Organization, 1998
- 34 The international pharmacopoeia, 3rd ed. Vol. 1. General methods of analysis; Vol. 2. Quality specifications; Vol. 3. Quality specifications; Vol 4. Tests, methods, and general requirements. Quality specifications for pharmaceutical substances, excipients, and dosage forms. Geneva, World Health Organization, 1979–1994.
- 35 WHO Member state mechanism on substandard/spurious/falsely-labeled/falsified/counterfeit (SSFFC) medical products A70/23 Appendix 3 Working definitions
- 36 SIPSE. Pastillas para la virilidad las más pirateadas en México. Disponible en: <http://sipse.com/mexico/falsificacion-medicamentos-ganancias-mexico-236014.html>

- 37 Animal político. En México 7% de los medicamentos consumidos son irregulares: Cofepris. Disponible en: <http://www.animalpolitico.com/2015/07/en-mexico-7-de-los-medicamentos-consumidos-son-irregulares-cofepris/>
- 38 El economista. Preocupan fármacos ilegales en México. Disponible en: <http://eleconomista.com.mx/industrias/2014/10/12/preocupan-farmacos-ilegales-mexico>
- 39 Norma Oficial Mexicana. NOM-059-SSA1-2015. Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=5424575
- 40 Ley General de Salud. Capítulo cuarto. Artículo 464;110

12. ANEXOS

- 1) Cuestionario de evaluación para proveedores que venden medicamento
- 2) Manual para compra de medicamentos en investigación clínica.

ANEXO 1
Cuestionario de evaluación para proveedores que venden medicamento



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

**CUESTIONARIO DE EVALUACION PARA
PROVEEDORES QUE VENDEN MEDICAMENTO**



I. INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA

1. Nombre de la compañía

2. Dirección

3. Nombre del Gerente General

4. Nombre del Responsable Sanitario

5. Cédula Profesional

6. Fecha en que se constituyó la compañía

7. Tiene registro en el Sistema de Administración Tributaria SAT (SI / NO)

8. Número de R.F.C.

9. Nombre del Responsable que completa el cuestionario

II. GESTION DE CALIDAD

10. ¿Cuenta con un sistema de gestión de calidad?

11. ¿Cuenta con un cronograma de la organización?

12. ¿Ha tenido auditorias de COFEPRIS?

13. ¿Ha tenido auditorías de sus Clientes?

14. Fecha de la última auditoria

15. ¿Cuentan con certificación ISO?

III. PERSONAL Y CAPACITACIÓN

16. ¿Cuenta con descripciones de puesto?

17. ¿El personal esta debidamente calificado para el manejo de medicamentos?

18. ¿Cuenta con registros de la capacitación?

IV. INSTALACIONES

19. ¿Se monitorean temperatura y humedad?

20. ¿Cuentan con registros de temperatura y humedad?

21. ¿Se controlan temperatura y humedad?

22. ¿Cuentan con registros de control de temperatura y humedad?

23. ¿Con cuantas bodegas/cuartos cuenta para almacenar medicamento?

24. ¿Los medicamentos se encuentran en áreas segregadas?

25. ¿Las areas de recepción y embarque están debidamente delimitadas?

26. ¿Cuentan con sistemas de seguridad?

V. OPERACIONES

27. ¿Cuentan con procedimientos normalizados de operación para las siguientes actividades: recepción, almacenamiento, distribución, devoluciones, destrucción y recall de medicamentos?

28. ¿Los medicamentos se adquieren directamente del fabricante o a través de un tercero?

29. ¿Realizan evaluaciones a los proveedores?

30. ¿Con que frecuencia realizan evaluaciones a los proveedores?

31. ¿Realizan inventarios?

32. ¿Con que frecuencia realizan inventarios?

VI. QUEJAS

33. ¿Cuentan con procedimiento para documentar quejas?

VII. FALSIFICACION DE MEDICAMENTOS

34. ¿Cuentan con procedimientos para la detección de medicamentos falsificados?

35. ¿Cuentan con registros de capacitación para la detección de medicamentos falsificados?

VIII. AUTOINSPECCIONES

36. ¿Realizan autoinspecciones?

37. ¿Con que frecuencia realizan autoinspecciones?

38. ¿ fecha de la última autoinspección?

IX. TRANSPORTE

39. ¿Cuentan con procedimientos para el transporte adecuado de los medicamentos?



40. ¿Cuentan con unidades de temperatura controlada?

41. ¿Pueden proveer evidencia de la temperatura en tránsito?

X. OTROS

42. ¿Pueden proporcionar Certificados de Análisis de los medicamentos?

ANEXO 2
Manual para compra de medicamentos en investigación clínica

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA			
MANUAL PARA LA COMPRA DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN INVESTIGACION CLINICA				
OBJETIVO Describir las actividades clave, roles y responsabilidades a seguir para compra de medicamentos utilizados específicamente en investigación clínica				
ALCANCE Este manual puede ser utilizado en proyectos donde la compra de medicamento se realiza localmente				
DOCUMENTOS DE SOPORTE				
<ul style="list-style-type: none"> • Norma Oficial Mexicana. NOM-059-SSA1-2015 				
PROCEDIMIENTO				
Asignado	Paso	Actividad		
		1	Solicitud inicial de medicamento y cotización	
<i>Solicitante</i>	1.1	Envía una solicitud para compra de medicamento.		
<i>Responsable de compra</i>	1.2	Recibe la solicitud de compra y realiza una evaluación inicial para identificar la disponibilidad del producto en el mercado.		
	1.3	Solicita una cotización de los medicamentos requeridos a los proveedores seleccionados indicando los siguientes “requerimientos mínimos para la compra” <ul style="list-style-type: none"> - Precio - Descripción del producto/Presentación. - Fabricante - Registro Sanitario - Lote y fecha de caducidad (mínima de 12 meses a partir de la fecha de la cotización) - Temperatura de almacenamiento y transporte - Disponibilidad del Certificado de Análisis. 		

<i>Proveedor</i>	1.4	Envía una cotización junto con la información arriba descrita.
<i>Responsable de la compra</i>	1.5	Hace una revisión de la cotización y valida que la información solicitada sea clara.
	1.6	Confirma al solicitante la disponibilidad del medicamento para su compra.
	1.7	Solicita el código de compra al que estará dirigido la compra y envía la cotización al solicitante
<i>Solicitante</i>	1.8	Envía la cotización para evaluaciones internas
	2.	Confirmación de la compra de medicamento por el solicitante
<i>Solicitante</i>	2.1	Si no existe ningún cambio en la solicitud el solicitante envía la orden de compra
<i>Responsable de la compra</i>	2.2	Notifica el tiempo estimado de entrega.
	2.3	Confirma al proveedor la compra de medicamento.
<i>Solicitante</i>	2.4	Envía la cotización para aprobaciones internas.
	3.	Confirmación de la compra de medicamento al proveedor.
<i>Responsable de la compra</i>	3.1	Cuando todas las aprobaciones internas son recibidas se realiza una orden de compra y se envía al proveedor. La orden de compra debe contener “requerimientos mínimos para la compra” descritos en el apartado de solicitud inicial de medicamento y cotización.
	3.2	Envía la orden de compra al proveedor
	3.3	Gestiona el pago al proveedor (En este caso dependerá de los acuerdos que existan previamente)
	3.4	El tiempo de entrega es acordado con el proveedor una vez realizado el pago o bien cuando la orden de compra es ingresada.
<i>Proveedor</i>	3.5	Recibe orden de compra y procesa la compra.

4. Entrega de producto en instalaciones		
<i>Responsable de la compra.</i>	4.1	Antes de la entrega, solicitar al proveedor las facturas del producto, lote y caducidad. En este paso se verifica que la caducidad del producto tenga por lo menos 12 meses.
<i>Proveedor</i>	4.2	Envía facturas fiscales.
<i>Responsable de la compra</i>	4.3	Coordina la fecha y hora de entrega del producto con el proveedor.
	4.4	El responsable de la compra notifica al departamento de operaciones y calidad ó los responsables del manejo de medicamentos la fecha de recepción de producto.
<i>Responsables de manejo de medicamentos</i>	4.5	Reciben el producto.
5. Inspección y liberación del producto		
<i>Responsables de manejo de medicamentos</i>	5.1	Una vez que el producto es recibido, se realiza la inspección del producto por los departamentos de operaciones y calidad ó los responsables del manejo de medicamentos.
	5.2	Revisan contra la nota de entrega que la cantidad de piezas solicitadas así como también los requerimientos mínimos para la compra que fueron los establecidos para la compra.(paso 1.3) En este paso la inspección se realiza pieza por pieza. En el caso de productos con temperatura controlada se solicitan las gráficas de temperatura en tránsito.
	5.3	En el caso de discrepancias ver pasos 5.4 y 5.5. Si no hay discrepancias durante la inspección dirigirse al paso 5.6

	5.4	Las discrepancias son notificadas al responsable de la compra.
Responsable de la compra	5.5	Contacta a proveedor para programación de devolución y reemplazo de pieza.
Responsables de manejo de medicamentos	5.6	Completa la inspección del producto.
	5.7	Realizan la revisión de los documentos recibidos.
Calidad	5.8	Si toda la documentación es correcta y la inspección cumple con los criterios de compra y calidad se procede a la liberación del producto para su almacenamiento y posterior distribución.