



Ciclo de vida en el desarrollo de un producto farmacéutico

Life cycle in the development of a pharmaceutical product

PILAR MARTÍN DE PÉREZ

Resumen

El continuo avance y alto desarrollo tecnológico, y la frecuente aparición en el mercado farmacéutico de nuevos productos farmacéuticos, requiere que la industria farmacéutica esté continuamente desarrollando nuevas formas de hacer llegar el fármaco a su destino, de la forma más rápida y eficaz. La industria farmacéutica es un importante elemento de los sistemas de asistencia sanitaria en todo el mundo; está constituida por numerosos departamentos dedicados al descubrimiento, desarrollo, fabricación y comercialización de medicamentos para la salud humana y animal. Dentro del marco del desarrollo de nuevos productos farmacéuticos en Venezuela, en el presente estudio se planteó como objetivo describir la ruta que sigue un nuevo producto farmacéutico en su desarrollo, desde que surge la idea original hasta su lanzamiento al mercado venezolano.

Palabras clave: Desarrollo farmacéutico, Investigación y Desarrollo, desarrollo galénico, desarrollo analítico, estabilidad

Abstract

The continuous advance and high technological development and the frequent appearance in the pharmaceutical market of new pharmaceutical products requires that the pharmaceutical industry continuously develops new ways to deliver the drug to its destination in the fastest and most efficient way. The pharmaceutical industry is an important element of healthcare systems around the world; it is integrated by numerous departments dedicated to the discovery, development, manufacture, and marketing of medicines for human and animal health. Within the framework of the development of new pharmaceutical products in Venezuela, this study aimed to describe the route that a new pharmaceutical product follows in its development, from the moment the original idea arises, to its launch into the Venezuelan market.

Keywords: Pharmaceutical development, Research and Development (R&D), technological development, analytical development, stability

Laboratorios Farma, C.A, Caracas Correspondencia: pp1552@hotmail.com. Orcid: [0000-0003-0713-7846](https://orcid.org/0000-0003-0713-7846)

Introducción

El desarrollo farmacéutico es una importante herramienta para el avance de la medicina y un impulsador de la investigación en el campo de la salud, desarrollo tecnológico y de procesos. Mediante este desarrollo se pueden ofrecer formas farmacéuticas de nuevos principios activos y diferentes formas de dosificación de aquellos que ya existen; igualmente, esta actividad constituye el motor de la industria de Medicamentos Genéricos, permite la gestión y extensión del ciclo de vida de productos farmacéuticos ya existentes en el mercado y crea opciones terapéuticas para pacientes con necesidades especiales. La industria farmacéutica es un importante elemento de los sistemas de asistencia sanitaria en todo el mundo, estando constituida por numerosos departamentos dedicados al descubrimiento, desarrollo, fabricación y comercialización de medicamentos para la salud humana y animal (Gennaro, 2008).

El desarrollo de un producto farmacéutico implica un trabajo multidisciplinario que incluye prácticamente todos los departamentos de la Industria Farmacéutica que van desde la presidencia, nuevos negocios, asuntos regulatorios, producción, mercadeo, compras, e investigación y desarrollo. El continuo avance y alto desarrollo tecnológico y la frecuente aparición en el mercado farmacéutico de nuevas formas farmacéuticas, requiere que la industria farmacéutica este continuamente desarrollando nuevas formas de hacer llegar el fármaco a su destino de la forma más rápida y eficaz. Por ello, las formas farmacéuticas han de contener los principios activos en las cantidades adecuadas, a la dosis eficaz y menor que la dosis tóxica. Las formas farmacéuticas deben

mantener los principios activos inalterados durante su conservación, teniendo en cuenta la temperatura, la humedad y la luz ambiental. Normalmente, la duración y las condiciones de conservación se definen durante los ensayos de estabilidad precomercialización de los medicamentos. Igualmente, deben garantizar que se alcance la respuesta terapéutica esperada. Las formas farmacéuticas han de mantener los principios activos inalterados durante su conservación. No obstante, para mantener las características de calidad, seguridad y eficacia del medicamento, es necesaria una adecuada conservación del medicamento según las indicaciones del prospecto. Por ello, hay que tener en cuenta la temperatura, la humedad y la luz ambiental. En Venezuela, existe una Industria Farmacéutica nacional activa que desarrolla nuevos productos farmacéuticos, por lo que este trabajo se centró en la industria farmacéutica venezolana, debido fundamentalmente a su carácter estratégico en el ámbito nacional y al crecimiento de las ventas experimentado en diferentes periodos (Organización Mundial de la Salud - OMS, 2009a). Para situar el contexto de la industria farmacéutica y poder comprobar su relevancia en varios aspectos, se pueden señalar sus principales características: complejidad, nivel de competencia, asimetría de información y relaciones con los agentes, regulación y control de precios, Investigación y Desarrollo (I+D), protección de patentes, y gestión del portafolio de medicamentos (Becher y col., 2008). Específicamente, el presente estudio se planteó como objetivo describir la ruta que sigue un nuevo producto farmacéutico en su desarrollo, desde la concepción de la idea original hasta su lanzamiento al mercado venezolano para su comercialización. Aun cuando se indica el papel de diferentes

departamentos que participan en el desarrollo del producto farmacéutico, el énfasis se realizó en las tareas principales que están bajo la responsabilidad del departamento de investigación y desarrollo.

EL PROCESO DE DESARROLLO Y SUS ETAPAS

El proceso de desarrollo de un producto farmacéutico comprende diferentes etapas a las cuales se les ha asignado lapsos de tiempo de acuerdo con la experiencia y registros que se encuentran asentados en el departamento, aunque éstos pueden sufrir variaciones en relación con las proyecciones iniciales (Figura 1).

El proceso de desarrollo se inicia en el Comité Estratégico, que en cada laboratorio está conformado por diferentes miembros, cuyas funciones principales son discutir y aprobar los proyectos potenciales, para luego pasarlos a los diferentes departamentos involucrados. Por lo general,

entre los miembros del Comité Estratégico se encuentra el presidente de la empresa y los directores estratégicos. En ocasiones funciona virtualmente, ya que la propuesta del nuevo producto puede venir de entes externos al Comité.

El primer paso de este proceso es la adquisición del principio activo de la nueva fórmula a desarrollar; en esta etapa el departamento involucrado debe garantizar el abastecimiento de la cantidad de materia prima necesaria para los procesos de producción del nuevo producto, de acuerdo con los requerimientos y especificaciones que se han establecido, para lo cual será solicitada al departamento de compras, quienes se encargan de la detección de la necesidad de la compra, selección del producto de acuerdo a las especificaciones técnicas, establecimiento del presupuesto para la compra y la búsqueda de los proveedores potenciales, quienes después de realizar las ofertas correspondientes reciben la adjudicación como proveedor.

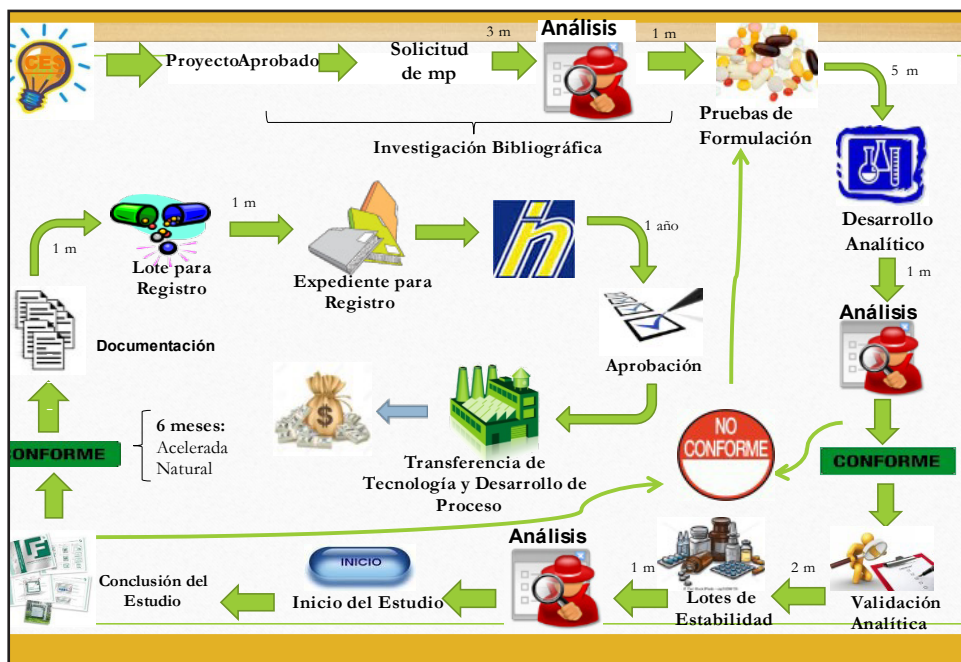


Figura 1. Ciclo de vida del desarrollo de un producto farmacéutico.
*La letra m corresponde a meses

Una vez realizada la compra, se realiza la recepción de las materias primas requeridas en el proceso, generalmente al granel, y se registran sus características como proveedor, procedencia, costo y cantidad recibida.

Para cumplir con la etapa de investigación se utilizan, en primer lugar, los textos oficiales; tales como la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), la Farmacopea Europea, la Farmacopea Británica y la Farmacopea Japonesa. Igualmente, se recurre a publicaciones en Revistas Científicas reconocidas, y aunque con menos frecuencia, a veces es necesario hacer desarrollos propios de métodos de análisis. En paralelo, el departamento inicia la investigación bibliográfica para determinar una posible fórmula tentativa, con base en la forma farmacéutica y la investigación realizada.

Una vez realizada la compra y recibida la materia prima, se procede a su análisis, de acuerdo con los métodos establecidos, a fin de comprobar el cumplimiento con las especificaciones de calidad establecidas. Cuando el análisis arroja resultados favorables, la materia prima es aprobada para pasar así al área de desarrollo galénico, donde se inician los ensayos de pre-formulación y formulación hasta obtener una prueba que cumpla con las especificaciones galénicas preestablecidas durante la investigación bibliográfica del producto farmacéutico que se desea desarrollar.

Antes de proceder a desarrollar cualquier presentación, es imperativo investigar determinadas propiedades físicas y químicas fundamentales de la molécula del fármaco que constituye el principio activo. De esta información dependen muchos de los pasos y métodos utilizados posteriormente

en el desarrollo de la formulación (Aulton, 2004). Esta fase inicial de la investigación se conoce como pre formulación, la cual se describe como los procesos por medio de los cuales se caracteriza física y químicamente el principio activo, antes de formularlo y de esta forma poder conseguir calidad durante el desarrollo de la forma farmacéutica, pudiéndose anticipar a los problemas que se pudieran presentar durante la formulación, identificando el mejor camino para la elección de la tecnología requerida para su manufactura y para obtener un producto efectivo, seguro y estable dentro de la formulación seleccionada (Auton, 2004).

Esta pre-formulación se envía al área de desarrollo analítico, donde se lleva a cabo el desarrollo del método analítico. Para el desarrollo químico farmacéutico de un nuevo medicamento es imprescindible la utilización de un método analítico que permita cuantificar el producto mayoritario en forma de materia prima o principio activo de una formulación. Para asegurar confiabilidad, los métodos analíticos se someten a un proceso de validación (Calpena y col., 1991). Mediante un proceso de validación, ya sea de carácter prospectivo, retrospectivo o de revalidación, se comprueba si el método es lo suficientemente confiable y si los resultados previstos se obtienen dentro de las condiciones prefijadas (Calpena y col., 1991; USP XXII, 1990). La validación de los métodos analíticos se fundamenta en la determinación de diversos parámetros, que se aplican de acuerdo con la categoría a la que pertenezcan (USP XXII, 1990; Rampazoo, 1990). Para el cumplimiento de las buenas prácticas de laboratorio la validación es un requisito imprescindible que está establecido por agencias regulatorias

(Analytical Validation, 1990), y por comisiones de Farmacopeas para el registro de nuevos medicamentos.

Así, en esta etapa se emplean libros oficiales, publicaciones en Revistas Científica reconocidas, o alternativamente, se procede a desarrollar un nuevo método analítico en el departamento, el cual estará sujeto a la validación correspondiente. Con la validación se desea demostrar que el resultado obtenido corresponde con el contenido real del producto; es decir, que el método es confiable. La definición de validación de métodos analíticos según la guía de la Agencia de Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) indica que "La validación de métodos, es el proceso por el cual se demuestra que los procedimientos analíticos son aptos para el uso indicado". Esta etapa es laboriosa e implica mucha inversión de tiempo, tanto en la realización de las pruebas, como en la compilación de los resultados para emitir el expediente de validación.

Los parámetros por determinar en toda validación analítica son:

- **Precisión.** Refleja la medida en que los valores de una serie repetida de ensayos analíticos que se realizan sobre una muestra homogénea son semejantes entre sí (Calpena y col., 1991). Aunque la USP XXII (USP XXII, 1990) expresa que la precisión es la expresión del grado de la reproducibilidad, Calpena y col. (1991) incluyen dentro de este acápite la repetibilidad, la reproducibilidad y la robustez del método analítico, mientras que la Norma Británica (British Standard, 1979) incluye sólo la repetibilidad y la reproducibilidad.

- **Exactitud:** Indica la capacidad del método analítico para obtener resultados lo más próximos posibles al valor verdadero (Calpena y col., 1991; USP XXII, 1990). A diferencia de la precisión, que refleja el error aleatorio, la exactitud refleja el error sistemático o la tendencia a él.
- **Linealidad:** Es la capacidad del método analítico para obtener resultados directamente proporcionales a la concentración o cantidad del analito en un rango definido (USP XXII, 1990). Se determina mediante el tratamiento matemático de los resultados obtenidos en el análisis del analito a diferentes cantidades o concentraciones. La selección del rango y del número de puntos experimentales está estrictamente relacionado con la aplicación del método.
- **Especificidad:** Se define como la capacidad de un método analítico para medir exacta y específicamente el analito sin interferencias de impurezas, productos de degradación o excipientes que pueden estar presentes en la muestra (Calpena y col., 1991). Se expresa como el grado de inexactitud del método (USP XXII, 1990). La evaluación de este parámetro es especialmente importante en el caso de los métodos analíticos diseñados para la cuantificación del analito en formulaciones y en estudios de estabilidad.
- **Reproducibilidad.** Es la medida de la precisión de los resultados de ensayos realizados sobre la misma muestra homogénea, pero ejecutados por diferentes analistas

en días diferentes (Calpena y col., 1991) y se expresa con los mismos parámetros matemáticos que la repetibilidad.

- Límite de cuantificación. Es la habilidad de un método para detectar y cuantificar la cantidad mínima de un analítico en una muestra, la cual puede ser detectada con precisión y exactitud.
- Límite de detección. El límite de detección de un método analítico es el nivel mínimo de la sustancia estudiada para que el método la pueda detectar con certeza razonable. El método puede ser capaz de detectar los niveles más bajos de la sustancia química, pero a esos niveles tan bajos, la probabilidad de un resultado positivo falso puede llegar a ser inaceptable.

Concluido el procedimiento de validación el personal de aseguramiento de calidad emitirá un certificado de validación, que unido al protocolo y el informe final se archivarán durante el tiempo de vida del producto. Este informe debe estar disponible, para el caso de una inspección por parte de la contraloría sanitaria. Para ahondar en el tema y procedimientos para la validación analítica se recomienda consultar la Farmacopea de los Estados Unidos (USP, por sus siglas en inglés).

Después de la validación analítica exitosamente, se procede a elaborar los lotes de la formulación que serán sometidos a los ensayos de estabilidad. La estabilidad de un producto farmacéutico se define como el tiempo durante el cual su actividad química o biológica y sus características físicas no cambian de forma apreciable, es decir, conserva sus

características desde el punto de vista de calidad y cumple especificaciones. Para definir el período de estabilidad de un medicamento o un principio activo, y, por consiguiente, su fecha de caducidad o re-análisis, es necesario desarrollar estudios de estabilidad adaptados a las características propias del producto, del mercado de destino o incluso del envase en el que se comercializa. A partir de los estudios de estabilidad, se obtiene además información sobre las condiciones recomendadas de almacenamiento del producto, cinéticas de degradación, incompatibilidades, adecuación de fórmulas y materiales de acondicionamiento o precauciones para tener en cuenta durante el uso del producto. Los estudios de estabilidad necesarios para la comercialización de principios activos farmacéuticos y medicamentos deben realizarse de forma planificada acorde a la regulación existente a nivel internacional, conforme a las características propias del producto, las condiciones climáticas de los países de destino y otros factores importantes como las características del envase primario o las condiciones de uso (Rodríguez, 2017).

En el caso de la Industria Farmacéutica venezolana, para efectos de registro sanitario el mínimo de lotes a someter a estudio es de 3. Estos 3 lotes se analizan inicialmente y, habiendo obtenido resultados adecuados, se ingresan en las cámaras de estabilidad, que deben estar calificadas para garantizar las condiciones deseadas dentro de las mismas. Este proceso de validación de las cámaras, generalmente se lleva a cabo con una empresa especializada. Los tres lotes mencionados deben someterse a un mínimo de dos condiciones, conocidas como estabilidad natural: $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ de temperatura con $70\% \pm 5\%$ de humedad

relativa y estabilidad acelerada: $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ de temperatura con $75\% \pm 5\%$ de humedad relativa. En la actualidad está en discusión el cambio de las condiciones para la estabilidad natural, ya que se está considerando el hecho de que Venezuela pase a la zona climática IVB (actualmente está en la zona IV), lo cual implicaría llevar la humedad relativa de la prueba de estabilidad natural a $75\% \pm 5\%$.

Para iniciar el estudio de estabilidad se prepara un protocolo, donde se indican todas las especificaciones del producto, e incluye el formato para rellenar con los resultados analíticos, en los diferentes tiempos de análisis a los que se sometió el producto durante el ensayo de estabilidad; a saber, 1, 3 y 6 meses. En la Tabla I se muestra un ejemplo del protocolo de estabilidad. En este protocolo solo se incluyó la primera parte; es decir, no aparece el formato a rellenar con los resultados analíticos. En la Tabla II se presenta un ejemplo del protocolo completo, cuyo nombre está en discusión, para cambiarlo a "registro de resultados", y que es el documento que se incluirá en el expediente para registro sanitario. También deben reportarse los resultados de todas las especificaciones indicadas en la primera página, para cada condición de estabilidad estudiada. Teniendo los resultados de los estudios de estabilidad, tanto en condiciones acelerada como natural, que cumplan con las especificaciones establecidas, hasta los 6 meses, se puede solicitar un período de validez de 2 años.

Concluidos estos estudios, se inicia la elaboración de la documentación técnica para registro, la cual incluye: Fórmula Unitaria y Porcentual, Justificación de los Excipientes, Método de Fabricación,

que incluye hasta el acondicionamiento del producto y los controles durante el proceso de fabricación, Método de Control, Flujograma del Proceso de Fabricación, desde que se pesan los ingredientes hasta obtener el producto envasado, Certificados de Análisis de las materias primas, Especificaciones de las Materias Primas y los datos del fabricante del principio activo. En paralelo se elabora el lote de donde se tomarán las muestras para enviar al área de Asuntos Regulatorios, y cuyo Certificado de Análisis también formará parte de la documentación técnica a remitir. A continuación, aparece el contenido del expediente técnico correspondiente al producto A, que fue enviado a Asuntos Regulatorios.

EXPEDIENTE PARA REGISTRO SANITARIO

Producto: PRODUCTO A

- Muestras: 3 blísters x 14 tabletas recubiertas c/u
- Fórmula Unitaria y Porcentual
- Justificación de los Excipientes
- Método de Fabricación
- Método de Control
- Reporte Analítico del Producto Terminado
- Estudio de Estabilidad
- Certificados de Análisis de los Principios Activos con que se elaboró el producto, del proveedor
- Certificados de Análisis de los Principios activos del Laboratorio Fabricante, con el que se elaboró el producto
- Certificado de Análisis del Patrón de Referencia

Tabla I. Protocolo de estabilidad

PRODUCTO: DOSIS Y FORMA FARMACÉUTICA: DESCRIPCIÓN DEL ENVASE PRIMARIO:	PRODUCTO A 10 mg TABLETAS Blister de PP/AL/PVC/PVDC con respaldo de foil de aluminio
TAMAÑO DEL ENVASE:	Blister de PP/AL/PVC/PVDC con respaldo de foil de aluminio x 10 tabletas
LABORATORIO FABRICANTE:	Laboratorio de Fabricación

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	MÉTODO ANALÍTICO
Aspecto	Tabletas circulares biconvexas de color blanco	Inspección Visual
Peso Promedio (mg)	120,25 – 139,75	Gravimétrico
Dureza (Kp)	No menos de 4	Erweka
Contenido de P.A. (mg/tableta)	10 (9 - 11)	HPLC
% de lo declarado	90 – 110	
Disolución: % disuelto de P.A.	Q ≥ 80% en 20 minutos	HPLC
Condición Microbiológica: <i>Aerobios mesófilos</i> <i>Hongos y levaduras</i> <i>Escherichia coli</i>	10 ⁵ : Cuenta máx. aceptable 2000 UFC/g 10 ² : Cuenta máx. aceptable 200 UFC/g Ausentes (en 1 g)	Contaje en placas – Dilución 1:10 Contaje en placas – Dilución 1:10 Marcha según USP

LOTES EVALUADOS Y CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

No. de Lote	Tipo de Lote	Tiempo de Evaluación	Condiciones de Almacenamiento
			Temperatura / Humedad Relativa
19057	Piloto	6 meses	30°C ± 2°C/70% ± 5% H.R.
		6 meses	40°C ± 2°C/75% ± 5% H.R.
19058	Piloto	6 meses	30°C ± 2°C/70% ± 5% H.R.
		6 meses	40°C ± 2°C/75% ± 5% H.R.
19059	Piloto	6 meses	30°C ± 2°C/70% ± 5% H.R.
		6 meses	40°C ± 2°C/75% ± 5% H.R.

Tabla II. Protocolo de estabilidad

PRODUCTO:	PRODUCTO A 10 mg TABLETAS
LOTE:	19057
FECHA DE ELABORACIÓN:	08-04-2019
TAMAÑO DEL LOTE:	5.000 tabletas (Lote piloto)
LABORATORIO FABRICANTE:	Laboratorios de Fabricación
DESCRIPCIÓN DEL ENVASE:	Blister del PP/AL/PVC/PVDC con respaldo de foil de aluminio x 10 tabletas
FECHA DE INICIO DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD:	16-05-2019

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO: 30°C 2 C/70% 5% H.R.

	Inicial	3 meses	6 meses
Fecha de análisis:	29-04-2019	20-08-2019	18-11-2019
Aspecto:	Conforme	Conforme	Conforme
Peso promedio (mg):	133,60	134,8	135,03
Dureza (Kp):	6,10	5,89	6,02
Contenido de P.A. (mg/tableta)			
Muestra 1	9,95	9,86	9,76
Muestra 2	9,94	9,81	9,70
Muestra 3	10,08	9,85	9,59
Promedio	9,99	9,84	9,69
% de lo declarado	99,88	98,40	96,86
C.V.	0,78	0,26	0,88
DISOLUCIÓN - % de P.A. disuelto en 20 minutos			
Muestra 1	100,47	98,70	101,04
Muestra 2	97,12	98,57	96,65
Muestra 3	99,48	101,31	98,41
Muestra 4	91,20	96,13	101,15
Muestra 5	100,25	102,45	99,32
Muestra 6	101,30	95,19	90,52
Promedio	98,30	98,73	97,85
Analista	ATC	GHD	LY

Resultados: Tablas I y II

Discusión de los Resultados: De los resultados de envejecimiento natural, se observa que el producto conserva todas sus especificaciones dentro de los límites establecidos, en el periodo evaluado.

Período de Validez: 2 años

Conservación del Producto: El producto puede almacenarse en condiciones naturales de temperatura ambiente, no mayor de 30°C.

- Método Analítico del Patrón de Referencia
- Especificaciones de los Principios Activos y Excipientes
- Especificaciones del Material de Empaque
- Datos del Fabricante del Principio Activo

El área de Asuntos Regulatorios conforma el expediente para registro, agregándole lo relacionado con la parte sanitaria y se encarga de hacer los trámites ante la Gerencia Sectorial de Registro y Control del Ministerio del poder popular para la Salud, ubicada en el Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel (INHRR) para someter el expediente a su escrutinio (Cardona y Polanco, 2005). El tiempo estimado para recibir dictamen del INHRR es aproximadamente 1 año (Figura 1); sin embargo, en la actualidad el tiempo promedio para recibir respuesta se ha reducido significativamente. Ya entregado el expediente se entra en una pausa activa, atendiendo otros proyectos, hasta recibir el certificado de registro sanitario, cuando se notifica a la comercializadora y se continúa en pausa hasta que la Gerencia decida el momento oportuno para realizar el lanzamiento del producto. En la Figura 2 se encuentra un ejemplo de un certificado de registro sanitario.

Tomada la decisión de lanzamiento, hay que planificar cómo incorporarlo al mercado de la manera más acertada, de forma tal, que llegue a ser conocido rápidamente tanto por los médicos tratantes como por los pacientes. Para ello es necesario publicitar el producto y garantizar así que el lanzamiento de un nuevo fármaco sea efectivo y de fácil acceso al mercado. Es muy importante establecer y hacer ver a los pacientes y médicos la relación calidad-

precio del producto, pero sobre todo los beneficios en salud que puede obtener el paciente que lo consume y las ventajas competitivas que tiene este fármaco frente a cualquier otro similar en el mercado; ahora bien, si es único en su tipo, pues este será un gran valor añadido que permitirá una comercialización más segura. Es importante el aporte de un mensaje de valor, es decir, un mensaje claro, que indique de forma breve para qué sirve el medicamento y para qué tipo de pacientes es recomendado, pero lo más importante que indique cuál es el valor agregado que este tiene sobre cualquier otro fármaco que trate problemas de salud similares (ClusterFarma, 2022).

Nuevamente, en la etapa del lanzamiento el departamento de I+D entra a jugar un papel protagónico, pues es el responsable del desarrollo y la transferencia del proceso a la planta de fabricación, por ser el que tiene el conocimiento de los detalles que se han vivido a lo largo del desarrollo, que hacen que esa transferencia sea más o menos fluida, aunque es normal encontrar tropiezos en el proceso, por la cantidad de variables que deben manejarse en todo nuevo proceso. Esta etapa se cumple con la intervención tanto de Investigación y Desarrollo, como de Producción, y se considera concluida cuando se hayan fabricado un mínimo de tres lotes, cuyos resultados analíticos estén dentro de las especificaciones, bajo las mismas condiciones de fabricación, y se elabore un informe de desarrollo del proceso, a partir de lo cual la fabricación queda bajo la responsabilidad de la planta. Es pertinente mencionar que el departamento I+D siempre debe estar a la orden para apoyar a la planta en cualquier desviación que surja durante la fabricación de un producto, bien sea nuevo o de antigua data, en pro de que

Gobierno Bolivariano de Venezuela
Ministerio del Poder Popular para la Salud
Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"
E.F. 0592018-S/REF-0003

**SISTEMA NACIONAL DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS
CERTIFICADO DE REGISTRO SANITARIO**

El Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" de conformidad con lo establecido en los artículos 1, 18 y 19 de la Ley de Medicamentos, publicada en la Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela N° 37.006 del 03 de Agosto de 2.000; siendo favorables los resultados de la evaluación integral, confiere el Registro Sanitario al siguiente producto farmacéutico:

CLASIFICACION: **ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS**

NOMBRE DEL PRODUCTO:
**** TONERVOL 5 mg TABLETAS ****

No. REGISTRO SANITARIO: E.F. 42.035/18 FECHA DE APROBACION: 24-05-2018 VIGENTE HASTA: 24-05-2025

NOMBRE (s) GENERICO (s) / PRINCIPIO (s) ACTIVO (s):
**** NEBIVOLOL ****

REPRESENTANTE LABORATORIOS FARMA S.A. / VENEZUELA
FARMACEUTICO PATROCINANTE ARACELIS MARIA ORTEGA RIOS
PROPIETARIO LABORATORIOS FARMA S.A. / VENEZUELA
ALMACENADOR SERVOFARMA C.A. / VENEZUELA

El registro del producto autorizado queda sometido a todo lo previsto en la Ley de Medicamentos y cualquier otra Normativa Legal que regule la materia.

Caracas, 31 MAYO 2018

DR. JOSÉ RAFAEL LUNA
Presidente del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"
Según Resolución N° 626 de fecha 23 de noviembre de 2017
Publicado en la Gaceta Oficial N° 41.286 de fecha 24 de noviembre de 2017

Código de verificación **#SREF-00030V0EF0E523950N92018#**

Cityad Universitaria UCV, Los Chaguaramos, Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono (+58-212) 219.16.22 <http://www.inhrr.gob.ve> RIF: G-20000101-1
Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica http://www.inhrr.gob.ve/ref_aprobadas.php

Página 1 de 1

Figura 2. Certificado de Registro Sanitario de la Especialidad Farmacéutica Tonervol 5 mg Tabletetas.

los procesos lleguen a feliz término, en el menor tiempo posible y con la calidad requerida.

Conclusiones

A pesar de ser el desarrollo de un producto farmacéutico una tarea multidisciplinaria, la mayor responsabilidad está en el departamento de Investigación y Desarrollo, que desde muy temprano en el proceso tiene que alimentar el resto de las áreas para lograr el objetivo, exitosamente.

El hecho de involucrar al departamento de Investigación y Desarrollo en el desarrollo y transferencia del proceso de fabricación a gran escala es crucial para lograr una fabricación exitosa, dada la cercanía con

el proceso de desarrollo y, por ende, el conocimiento de todas las etapas de la fabricación en pequeña escala, así como los tropiezos encontrados en ese camino.

Agradecimientos

Agradezco a Laboratorios Farma, S.A. por haber impulsado mi desarrollo profesional y por haber permitido el uso de la experiencia adquirida allí, así como su nombre para esta publicación.

A la Dra. Isabel Andueza, por haberme honrado con la invitación para participar en las Jornadas Científicas Farmacéuticas, que fue el punto de partida de esta publicación. A la Dra. Anita Stern Israel, por haberme estimulado a hacer esta publicación.

A la Señora Mayra Laya, por haberme suministrado los documentos que usé como modelo para la publicación y por su paciencia incommensurable.

Referencias Bibliográficas

- Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA). Analytical Validation, Volumen 3A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Community. Washington D.C.: The Office Publications of the European Community Information Service, 1990;116.
- Aulton ME. 2004. Farmacia: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. Mosby doyma.
- Becher y Asociados S.R.L. 2008. Laboratorios e industria farmacéutica, Reporte Sectorial, Año 1, No 2, Argentina, Becher y Asociados S.R.L., pp 1-63.
- British Standard No. BS 5497. 1979. Precision of Test Methods.
- British Pharmacopoeia. 2021. Farmacopea Británica.
- Calpena AC, Escribano E, Fernández C. 1991. Validación de los métodos analíticos. Farm Clin 7(9):749-58
- Cardona R, Polanco Villegas M. 2005. Registro y Control de los Medicamentos en Venezuela: Una visión histórica. INHRR 36(1:43-56. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-04772005000100007&lng=es.
- ClusterFarma. Cómo abordar el lanzamiento de un nuevo fármaco [Internet]. (Consultado junio 2022). Disponible en: farma.ebizar.com/abordar-lanzamiento-de-un-nuevo-farmaco/
- European Pharmacopoeia Online, 10ª edición 2021(10.4).
- Gennaro A. 2008. Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton.
- Grimm W. 1998. Drug Development & Industrial Pharmacy. Japanese Pharmacopoeia 17a edición (JP XVII) 2016 Farmacopea Japonesa 24: 313-325.
- Organización Mundial de la Salud – OMS. 2009a. Resumen del Análisis de Situación y Tendencias de Salud en Venezuela. Disponible: http://www.paho.org/Spanish/DD/AIS/cp_862.htm.
- Ortega A. 2007. Actualización de Normas de Estabilidad de Productos Farmacéuticos. Rev Fac Farm 70(1):17-21.
- Rampazoo P. 1990. Standardization and validation of analytical methods in the pharmaceutical industry. Il Fármaco 45:80715.
- Rodríguez M. 2017. Estudios de estabilidad en la industria farmacéutica. Pharmathec. Disponible: <https://www.pharmatech.es/articulos/20170711/estudios-estabilidad-en-industria-farmaceutica>.
- United States Pharmacopoeial Convention. 1990. USP XXII: United States Pharmacopoeia. 22ed. Easton: Mack Printing 1225-1710.
- United States Pharmacopoeial Convention, I. 2008. USP XXXI. Farmacopea de los Estados Unidos de América. NF 26. Formulario Nacional.