



RC- 5453 -2024

Caracas, 05 NOV 2024

Ciudadano(a).
DR (A). CARMEN ROSA CELIS GUTIERREZ.
Farmacéutico Patrocinante
CASA DE REPRESENTACIONES ARO, S.A.
Presente.-

En relación a la solicitud de Registro Sanitario N° 202400368, correspondiente al producto: **BLISSEL 50 microgramos / g GEL VAGINAL**, el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" le informa que la misma **ha sido rechazada**, debido a lo siguiente:

Por no enviar el estudio de estabilidad completo según lo solicitado en el correo de fecha 31 de julio de 2024, enviado al Farmacéutico Patrocinante: Estudio de estabilidad a largo plazo efectuado a 30°C, por 24 meses. Ya que los enviados no son concluyentes para el período de validez y condiciones de almacenamiento en Venezuela, porque difieren de la Zona Climática correspondiente a Venezuela: Zona Climática IVb, Condiciones de Almacenamiento: 30 °C ± 2 °C y 75 % HR ± 5 % HR. En tal sentido nos permitimos enviar Nota Aclaratoria en respuesta a la carta consignada por el Fabricante del producto en relación al Protocolo de Estabilidad por ellos consignados con la Solicitud de Registro.

ZONA CLIMATICA DE VENEZUELA:

1. La evaluación de la Estabilidad, a través de la realización de Estudios de Estabilidad adecuadamente diseñados, es la manera más aceptable para demostrar que un producto farmacéutico es capaz de mantener sus especificaciones dentro de los criterios de aceptación, a lo largo de su



permanencia en el mercado, durante el tiempo de su vida útil, la cual requiere de la aprobación previa de la autoridad sanitaria.

2. En cuanto a las condiciones de temperatura y humedad relativa para los estudios de estabilidad en su inicio se adoptaron a nivel mundial las propuestas del trabajo de W. Grimm (1986), para las **Zonas Climáticas II, III y IV**,

Zona	Clima	Temperatura	Humedad Relativa
Zona II	Templado/Mediterráneo	$25^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{ C}$	$60\% \pm 5\% \text{ HR}$
Zona III	Cálida y Seca	$30^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{ C}$	$35\% \pm 5\% \text{ HR}$
Zona IV	Cálida y Húmeda	$30^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{ C}$	$0\% \pm 5\% \text{ HR}$

En el año 2001, la OMS introdujo un cambio para las condiciones de humedad recomendadas para la Zona IV, ajustando dichas condiciones a $30^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{ C} / 65\% \pm 5\% \text{ HR}$. Subsecuentemente, en el año 2003, apareció publicada la Guía Q1F de la ICH, en la cual se introdujo la misma recomendación para los países de la zona climática IV. **Posteriormente varios países no acogen 65% como la humedad para los estudios de Estabilidad y proponen 75% de HR** (Asociación de Países del Sureste Asiático ASEAN y BRASIL 20024 y 2005 respectivamente).

En consecuencia, la ICH en el 2005 retiró la Guía Q1F, quedando la solución del problema en manos de la OMS quien convino, luego de amplias consultas con los expertos en la materia, en auspiciar un cambio en las condiciones de humedad de estas regiones, oficializando la división de la Zona Climática IV (2009).

Zona IVa	Cálida y Húmeda	$30^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{ C}$	$65\% \pm 5\% \text{ HR}$
Zona IVb	Cálida y muy húmeda	$30^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{ C}$	$75\% \pm 5\% \text{ HR}$



Basada en lo antes expuesto y en estudios más recientes (Zahn et al. "Stability Testing Conditions for Tropical Countries" Journal of Pharmaceutical Sciences Vol 95 N° 5, May 2006) sobre las condiciones climatológicas de Venezuela, han considerado que, por su ubicación geográfica, la mayor parte del territorio de la República Bolivariana de Venezuela pertenece a la Zona Climática IVb ($30^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C} / 75\% \pm 5\% \text{HR}$). La Autoridad Reguladora se acoge a la zona climática IVb.

Adicional esta información se complementa en la circular emanada de la Dirección General de Regulación Sanitaria de Productos de Uso y Consumo Humano, publicada en la página web del INHRR. Circular N° 005: Estudio de Estabilidad Condiciones Climáticas de Venezuela, (Zona IVb).

3. Los resultados declarados en las Tablas del Protocolo de Estabilidad para la valoración del Estriol son:

Número de Lote	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \pm 5\% \text{HR}$	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \pm 5\% \text{HR}$	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \pm 5\% \text{HR}$
301	No Reporta	Cumple	No Cumple a los 6 meses
302	Cumple	Cumple	No Cumple a los 6 meses
401	No Cumple a 18 y 24	Cumple	No Cumple a los 6 meses

4. La Conclusión del fabricante ante esos resultados fue:



Se puede concluir, por tanto, en base a los resultados obtenidos que **el producto es estable durante 2 años** cuando se conserva en su envase original y sin abrir con unas condiciones de conservación "**por debajo de 25°C** " de acuerdo a la guía CPMP/QWP/609/96 "Note for guidance on declaration of storage conditions for medicinal products in the product particular". Cabe destacar que **las condiciones de conservación están en**



línea con otros productos semisólidos de estriol disponibles en el mercado.

5. Las condiciones de Conservación propuestas ("Por debajo de 25°C"), no se corresponde con las Condiciones de Almacenamiento de Venezuela: "30°C y al no presentar los estudios de estabilidad correspondientes que avalen la integridad del Producto en la zona climática de Venezuela.

DRA. MARÍA EUGENIA DÍAZ MORA

Directora General de Regulación Sanitaria de
Productos de Uso y Consumo Humano

Según Punto de Cuenta 02/2023 de fecha 14/11/2023

Según Providencia N° PRESINHRR-035/2023 de fecha 14 de Noviembre de 2023



230