



RC- **014Z** -2025

Caracas, **17 ENE 2025**

Ciudadano(a).

**DR (A). ADA GRACIELA DI SILVESTRE MENDEZ.**

Farmacéutico Patrocinante

**MVGA, C.A.**

Presente. -

En relación a la solicitud de Registro Sanitario N° **202400268**, correspondiente al producto: **ENALAPRIL 10 mg TABLETAS**, el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" le informa que la misma **ha sido rechazada**, debido a lo siguiente:

El producto se RECHAZA por no enviar el estudio de estabilidad completo según lo solicitado: "Protocolo de Estabilidad, del Producto Terminado, en condiciones naturales de almacenamiento de  $(30 \pm 2^\circ\text{C} / 65 \pm 5\% \text{ HR})$  con la firma manuscrita de (los) responsable (s) y sello húmedo de la empresa emisora, ya que las firmas de los responsables y membrete de la empresa responsable de dicha documentación, enviada en este ítem, no permite verificar la originalidad del documento. – Protocolo de Estabilidad Acelerado efectuado en condiciones de almacenamiento  $(40 \pm 2^\circ\text{C} / 75 \pm 5\% \text{ HR})$  por un periodo de validez de 06 meses. Debido a la Zona Climática de Venezuela IVb  $(30 \pm 2^\circ\text{C} / 75 \pm 5\% \text{ HR})$  y en cumplimiento de las Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos en su Capítulo IX, Numeral 2, literal c.- Carta suscrita por la empresa fabricante LABORATORIOS PORTUGAL S.R.L. / PERÚ, donde aclare las incongruencias existentes entre el periodo de validez propuesto en la ventanilla única de servicios (18 meses), y el periodo de validez propuesto en el protocolo de estabilidad, (24 meses). En caso de que dicha incongruencia esté motivada a un



error en la transcripción de las mismas, debe remitir en su lugar la documentación respectiva con las correcciones pertinentes.

La patrocinante respondió: "Cuando el objetivo son países con ciertas regiones situadas en la zona III o IV y también cuando se pretende comercializar en todo el mundo, se recomienda que los programas de pruebas de estabilidad se basen en las condiciones correspondientes a la Zona Climática IV".

Para efectos del desarrollo de los estudios de estabilidad para solicitar la inscripción de especialidades farmacéuticas o cambios en el registro sanitario, debe aplicarse lo que corresponde a la zona climática Iva como mínimo  $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$  /  $65 \pm 5\%$  humedad relativa (HR)  $\pm 5\%$  HR, conforme a la clasificación de la OMS.

En tal sentido le informamos:

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 del país otorgante, basado en sus Normas sanitarias publicadas. Se recogen sugerencias internacionales de Organismos Acreditados con su correspondiente aplicación a las condiciones nacionales..
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 de 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° ± 2° C / 65% ± 5% 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).

|                 |                            |                   |                    |
|-----------------|----------------------------|-------------------|--------------------|
| <b>Zona IVa</b> | <b>Cálida y Húmeda</b>     | <b>30° ± 2° C</b> | <b>65% ± 5% HR</b> |
| <b>Zona IVb</b> | <b>Cálida y muy húmeda</b> | <b>30° ± 2° C</b> | <b>75% ± 5% HR</b> |

La **OMS** ha dejado en libertad a los países pertenecientes a la Zona climática IV para que se adhieran a la subzona que cada quien considere es la más apropiada para su región.

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 (**75% ± 5% HR**). **La Autoridad Reguladora se acoge a la zona climática IVb.**

Posteriormente esta decisión se reafirma nuevamente en la circular RC N° 006, publicada en la pagina web del Instituto Nacional de Higiene "Rafaela Rangel",



## "ESTUDIOS DE ESTABILIDAD, CONDICIONES CLIMATICAS DE VENEZUELA"

3. Adicional le informamos que, en las Normas que sustentan el Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos: Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, vigente publicada en la pagina web en el punto anterior, en su CAPITULO IX, Numeral 2, literal c. Dice:

c) Estudios de estabilidad natural, efectuados en condiciones de temperatura y/o humedad diferentes especificadas en los puntos (a) y (b) con una duración menor al periodo de validez propuesto, acompañado de resultados de estudios acelerados de estabilidad con argumentaciones sustentadas científicamente y tecnológicamente, que permitan el establecimiento de un periodo de validez tentativo para la zona climática de Venezuela. Estas condiciones son aceptadas para productos No conocidos, cuyos estudios fueron efectuados en Venezuela u otro país.

Por lo antes expuesto en relación al no cumplimiento del requisito de Registro Sanitario del Estudio de Estabilidad referenciado en el primer párrafo y solicitado vía SIVERC, la Solicitud de Registro del Producto: ENALAPRIL MALEATO 10 mg TABLETAS, N° de Tramite 202400290 se rechaza.

**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