



RC- 1667-2025

Caracas, 06 MAY 2025

Ciudadano(a).

DR (A). ANA MARIEL BRAVO LINARES.

Farmacéutico Patrocinante

GRUPO DIEMA 1216, C.A.

Presente.-

En relación a la solicitud de Registro Sanitario N° 202400648, correspondiente al producto: **DICLOPTIC 1% SOLUCION OFTALMICA**, el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" le informa que la misma **ha sido rechazada**, debido a lo siguiente:

Protocolo de Estabilidad del Producto Terminado:

1. No remite estudio de estabilidad con conteo de partículas en ninguna frecuencia de muestreo, se acoge a la ICH Q1A. Contradice lo que dice el apartado 2.2.5, de la ICH Q1A (R2), donde hace referencia a las especificaciones de los ensayos de estabilidad, en dicho párrafo señala que: "Los estudios de estabilidad deben incluir pruebas de aquellos atributos del producto farmacéutico que son susceptibles de cambiar durante el almacenamiento y es probable que influyan en la calidad, seguridad y/o eficacia." En el caso del producto en referencia, dicho atributo es susceptible al cambio puesto que, las partículas pueden cambiar de tamaño, debido a procesos de cristalización o la disolución parcial, asimismo, las partículas pueden reaccionar con otros componentes del producto o con el envase, lo que puede alterar sus propiedades físicas y químicas. Se recomienda que dicho atributo pueda ser evaluado al inicio y al finalizar el estudio como mínimo.
2. No envía análisis del material empleado en el sistema envase-cierre primario semipermeable (motivo por el cual aumenta la concentración del principio activo en el tiempo), que garantice la uniformidad en cuanto a la pérdida de



líquido en las condiciones climáticas de Venezuela la IVb ($30^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}/75\% \pm 5\%$). Uno de los ensayos recomendados a la hora de correlacionar variaciones de concentración en función al tiempo es la determinación del contenido de agua en la formulación. Si se observa diferencia mayor al 5% en estabilidad acelerada, se considera significativo. (Punto 2.2.7.3. Annex 10 Stability testing of active).

3. La justificación la hace en base a las recomendaciones para casos específicos por la OMS, sin embargo, en Venezuela la frecuencia de las pruebas en condiciones de almacenamiento a largo plazo debe, ser, cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo año, y posteriormente anualmente durante la vida útil propuesta. A menos que envíe los datos detallados del Desarrollo de la Formulación del producto (principio activo y excipientes) y los resultados de valoración del principio activo, obtenidos por triplicado (reportar los 3 valores para todas las frecuencias de ensayo, expresados en términos de valor absoluto promedios $\pm$ desviación estándar y porcentaje referido al contenido declarado. que avalen, técnica y científicamente, la robustez de la estabilidad del principio activo en su formulación y las frecuencias propuestas. Además, la Zona Climática oficial en Venezuela es la IVb ($30^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}/75\% \pm 5\%$).

Fórmula Cualitativa por Unidad Posológica:

Cloruro de sodio: No se justifica el uso de dicho excipiente bajo la función de **tensoactivo**; así lo señala el Handbook of Pharmaceutical Excipients en su quinta edición "El cloruro de sodio se utiliza ampliamente en una variedad de formulaciones farmacéuticas parenterales y no parenterales, donde el uso principal es producir soluciones isotónicas".

Edetato Disódico: El Handbook of Pharmaceutical Excipients (Quinta edición) señala: "El edetato disódico se utiliza como agente quelante en una amplia gama de preparaciones farmacéuticas, incluidos enjuagues bucales,



preparaciones oftálmicas y preparaciones tópicas, (1–3) típicamente en concentraciones entre 0,005 y 0,1% p/v....”

Además, las funciones señaladas en la Farmacopea Americana USP NF 2024 consignada por el interesado, en respuesta a su boleta, no contempla las funciones señaladas en la fórmula.


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

