



ANEXO 1

**PROCEDIMENTOS E DOCUMENTAÇÕES TÉCNICAS DOS ENSAIOS
COMPARATIVOS DE DESEMPENHO**

Aspecto do Medicamento

- I - Para *sprays* nasais, aerossóis nasais, MDIs orais, DPIs orais do tipo reservatório e DPIs orais do tipo disco, utilizar, no mínimo, 3 dispositivos do medicamento teste e, no mínimo, 3 dispositivos do medicamento de referência/comparador;
- II - Para DPIs de doses pré-medidas unitárias, utilizar, no mínimo, 3 unidades do medicamento teste e, no mínimo, 3 unidades do medicamento de referência/comparador;
- III - Avaliar aspectos da formulação do medicamento teste e das do medicamento de referência, tais como: cor, limpidez, umidade, densidade, presença de partículas visíveis, dentre outros, de acordo com métodos gerais da Farmacopéia Brasileira, preferencialmente, quando compatíveis com a forma farmacêutica em estudo, ou os métodos de outros compêndios oficiais;
- IV - Para *sprays* nasais, aerossóis nasais e MDIs orais, avaliar os seguintes aspectos dos dispositivos:
- a) Aparência externa: material (plástico, vidro etc.) e cor do frasco e tampa protetora do atuador;
 - b) Aparência externa: material, formato e cor do atuador;
 - c) Altura e largura do frasco + atuador;
 - d) Diâmetros do *snap on*;
 - e) Comprimento do pescante/haste interna (para *spray* nasal); e
 - f) Descrição da funcionalidade: i) modo de acoplamento do atuador ao frasco, quando couber; ii) modo de ativação do atuador; iii) outras características aplicáveis.
- V - Para DPIs do tipo reservatório e DPIs do tipo disco, avaliar os seguintes aspectos dos dispositivos:
- a) Aparência externa: material (plástico, vidro etc) e cor do corpo e, quando couber, tampa protetora;
 - b) Dimensões do corpo, incluindo as dimensões do bucal; e



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

c) Descrição da funcionalidade: i) modo de ativação do dispositivo; ii) outras características aplicáveis.

VI - Para DPIs de doses pré-medidas unitárias, avaliar os seguintes aspectos do inalador:

a) Aparência externa: material (plástico, vidro etc.) e cor do corpo e tampa protetora;

b) Dimensões do corpo, base e ninho do inalador, incluindo as dimensões do bocal; e

c) Descrição da funcionalidade: i) modo de abertura e fechamento da base, para carregar/inserir a cápsula; ii) modo de ativação do inalador para perfuração da cápsula; iii) modo de perfuração propriamente dita (se longitudinal, transversal ou outro em relação ao eixo da cápsula).

VII - O aspecto da formulação é um ensaio informativo; e

VIII - Os aspectos do dispositivo e do inalador do medicamento teste devem ser os mais próximos possíveis daqueles do medicamento de referência/comparador.

O Certificado de Equivalência Farmacêutica deve reportar os resultados de cada um dos aspectos observados, para ambos os medicamentos em análise.

Os seguintes documentos e informações, relacionados ao ensaio em questão, devem fazer parte do Protocolo e Relatório de estudo de equivalência farmacêutica ou de provas de desempenho, a ser apresentados à Anvisa: cópia das folhas ou fichas de análise de cada um dos parâmetros avaliados no aspecto da formulação e do dispositivo; e fotografias dos dispositivos dos medicamentos teste e de referência/comparador.

A avaliação do aspecto do dispositivo ou do inalador do medicamento teste pode ser substituída por uma declaração de seus fabricantes de que fornecem os mesmos produtos do medicamento de referência/comparador.

O patrocinador do estudo deve fornecer ao centro responsável pelo estudo as especificações e critérios de aceitação dos aspectos da formulação, do dispositivo e do inalador do medicamento teste.



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Carga e Recarga

I- Para suspensão *spray* nasal e solução ou suspensão aerossol nasal e MDI oral utilizar, no mínimo:

- a) 30 dispositivos de 3 lotes do medicamento teste, sendo 10 dispositivos de cada lote; e
- b) 30 dispositivos de 3 lotes do medicamento de referência/comparador, sendo 10 dispositivos de cada lote, ou 30 dispositivos de 1 lote desse medicamento.

II- Para solução *spray* nasal podem ser utilizados, no mínimo, 30 dispositivos de 1 lote tanto do medicamento teste quanto do de referência/comparador;

OBS₁: O número de amostras deve ser suficiente para se obter 30 resultados de cada parâmetro para cada um dos medicamentos em análise.

III- Utilizar um aparato para coleta das doses liberadas e, quando necessários, acessórios, preconizados em compêndios oficiais, que sejam adequados à forma farmacêutica em estudo;

IV- Realizar as devidas calibrações e verificações do aparato, de acordo com o preconizado em compêndios oficiais;

V- Coletar o conteúdo liberado por uma única atuação no início do conteúdo dos dispositivos, imediatamente após a sua preparação (ensaio de carga).

OBS₂: Caso a sensibilidade do método não permita a quantificação do fármaco no ensaio de carga a partir de uma única atuação, ou seja, não permita obter um único resultado, podem ser utilizadas mais atuações para obter esse único resultado, desde que justificado tecnicamente e comprovado documentalmente no Protocolo e Relatório do Estudo de Equivalência Farmacêutica, porém não excedendo a 10 atuações totais. O número de atuações realmente utilizadas na condução do ensaio deve ser registrado no Relatório do Estudo, a ser apresentado à Anvisa.

VI- Armazenar as amostras pelo período e orientação(ões) descritos na bula do medicamento de referência/comparador. Se o período de não utilização do medicamento, para o qual haveria a necessidade de uma recarga do dispositivo, não estiver claramente descrito na bula do medicamento de referência, o centro responsável pelo estudo deve adotar um único período, dentro da faixa de 2 a 7 dias. Se a(s) orientação(ões) de armazenamento ou administração do dispositivo não estiver(em) claramente descrita(s) na mencionada bula, o centro deve adotar múltiplas orientações, como horizontal, vertical e invertida;



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

VII- Coletar o conteúdo liberado por uma única atuação, imediatamente após a recarga dos dispositivos (ensaio de recarga);

OBS₃: Caso a sensibilidade do método não permita a quantificação do fármaco no ensaio de recarga a partir de uma única atuação, ou seja, não permita obter um único resultado, podem ser utilizadas mais atuações para obter esse único resultado, desde que justificado tecnicamente e comprovado documentalmente no Protocolo e Relatório do Estudo de Equivalência Farmacêutica, porém não excedendo a 10 atuações totais. O número de atuações realmente utilizadas na condução do ensaio deve ser registrado no Relatório do Estudo, a ser apresentado à Anvisa.

VIII- Para cada dispositivo testado, determinar a quantidade do fármaco por atuação depositada no aparato de coleta de doses, de acordo com o respectivo método de teor disposto na monografia individual da Farmacopéia Brasileira, preferencialmente, ou de outros compêndios oficiais; ou, na ausência desses, com o método de teor, devidamente validado, adotado pelo patrocinador do estudo. Os dados do ensaio de carga podem ser estabelecidos a partir dos dados do início do conteúdo dos dispositivos obtidos do ensaio de Conteúdo de uma Atuação sobre o Conteúdo Total do Dispositivo;

IX- As médias geométricas dos 30 resultados do ensaio de carga e dos 30 resultados do ensaio de recarga devem estar compreendidas no intervalo de 95%-105% do valor rotulado.

X- Os resultados do medicamento teste devem ser semelhantes aos do medicamento de referência/comparador, ou seja, ambos devem atender ao mesmo critério de aceitação.

O Certificado de Equivalência Farmacêutica deve reportar os resultados das médias geométricas calculadas, para ambos medicamentos em análise.

Os seguintes documentos e informações, relacionados ao ensaio em questão, devem fazer parte do Protocolo e Relatório de estudo de equivalência farmacêutica ou de provas de desempenho, a ser apresentados à Anvisa:

- a) Descrição completa do aparato de coleta de doses e, quando presentes, dos acessórios utilizados;
- b) Descrição dos parâmetros, e seus critérios de aceitação, que devem ser controlados no aparato de coleta de doses e, quando presentes, em seus acessórios, para otimização do método, de acordo com o determinado por seu(s) fabricante(s);



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

- c) Registro dos controles realizados no aparato de coleta de doses e, quando presentes, em seus acessórios, previamente e, quando couber, durante a condução do ensaio com amostras do medicamento teste e do medicamento de referência/comparador;
- d) Detalhamento do cálculo da quantidade do fármaco por atuação, das amostras do medicamento teste e das do medicamento de referência/comparador. No caso de se utilizar planilhas ou arquivos eletrônicos, enviar suas cópias em CD-ROM ou outro dispositivo de armazenamento de dados;
- e) Cópia de folhas de cálculo, cromatogramas, espectrogramas ou outros registros analíticos e gráficos derivados das análises das amostras do medicamento teste e das do medicamento de referência/comparador;
- f) Arquivo eletrônico (p. ex. planilha Excel ou outro) com o cálculo das médias geométricas obtidas das amostras do medicamento teste e das do medicamento de referência/comparador.





ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Conteúdo de uma Atuação sobre o Conteúdo Total do Dispositivo

I- Para suspensão *spray* nasal, e solução ou suspensão aerossol nasal e MDI oral, DPIs do tipo reservatório e DPIs do tipo disco, utilizar, no mínimo:

g) 30 dispositivos de 3 lotes do medicamento teste, sendo 10 dispositivos de cada lote; e

h) 30 dispositivos de 3 lotes do medicamento de referência/comparador, sendo 10 dispositivos de cada lote, ou 30 dispositivos de 1 lote desse medicamento.

II- Para solução *spray* nasal podem ser utilizados, no mínimo, 30 dispositivos de 1 lote tanto do medicamento teste quanto do de referência/comparador;

XI- Para DPIs de doses pré-medidas unitárias, utilizar, no mínimo:

a) 30 unidades de 3 lotes do medicamento teste, sendo 10 unidades de cada lote; e

b) 30 unidades de 3 lotes do medicamento de referência/comparador, sendo 10 unidades de cada lote, ou 30 unidades de 1 lote desse medicamento.

OBS: O número de amostras deve ser suficiente para se obter 30 resultados de cada parâmetro para cada um dos medicamentos em análise.

XII- Utilizar um aparato para coleta das doses liberadas e, quando necessários, acessórios preconizados em compêndios oficiais, que sejam adequados à forma farmacêutica em estudo;

XIII- Realizar as devidas calibrações e verificações do aparato, de acordo com o preconizado em compêndios oficiais;

XIV- No caso de *sprays* nasais, DPIs do tipo reservatório e DPIs do tipo disco, avaliar, separadamente para cada dispositivo testado:

a) O conteúdo liberado por uma única atuação/acionamento do início do conteúdo do dispositivo, imediatamente após sua preparação; e

b) O conteúdo liberado por uma única atuação/acionamento do final do conteúdo do dispositivo.

OBS₂: Caso a sensibilidade do método não permita a quantificação do fármaco a partir de uma única atuação/acionamento, ou seja, a avaliação de uma atuação/acionamento não permita obter um único resultado, podem ser utilizadas mais atuações/acionamentos para obter esse único resultado, desde que justificado tecnicamente e comprovado documentalmente no Protocolo e Relatório do Estudo de Equivalência Farmacêutica, porém não excedendo a 10 atuações totais. O número de atuações/acionamentos realmente



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

utilizadas na condução do ensaio deve ser registrado no Relatório do Estudo, a ser apresentado à Anvisa.

XV- No caso de aerossol nasal e MDI oral, avaliar, separadamente para cada dispositivo testado:

- a) O conteúdo liberado por uma única atuação do início do conteúdo do dispositivo, imediatamente após sua preparação;
- b) O conteúdo liberado por uma única atuação do meio do dispositivo, ou seja, aquela correspondente a 50% do número rotulado de atuações; e
- c) O conteúdo liberado por uma única atuação do final do conteúdo do dispositivo.

OBS₂: Caso a sensibilidade do método não permita a quantificação do fármaco a partir de uma única atuação, ou seja, a avaliação de uma atuação não permita obter um único resultado, podem ser utilizadas mais atuações para obter esse único resultado, desde que justificado tecnicamente e comprovado documentalmente no Protocolo e Relatório do Estudo de Equivalência Farmacêutica, porém não excedendo a 10 atuações totais. O número de atuações realmente utilizadas na condução do ensaio deve ser registrado no Relatório do Estudo, a ser apresentado à Anvisa.

XVI- No caso de DPIs de dose pré-medida unitárias, avaliar, separadamente, o conteúdo de cada unidade testada, utilizando o inalador do respectivo lote da unidade avaliada;

OBS₃: Caso a sensibilidade do método não permita a quantificação do fármaco a partir de uma única unidade, ou seja, a avaliação de uma unidade não permita obter um único resultado, podem ser utilizadas mais unidades para obter esse único resultado, desde que justificado tecnicamente e comprovado documentalmente no Protocolo e Relatório do Estudo de Equivalência Farmacêutica, porém não excedendo a 10 unidades totais. O número de unidades realmente utilizadas na condução do ensaio deve ser registrado no Relatório do Estudo, a ser apresentado à Anvisa. Por exemplo, se para se obter um resultado são necessárias 10 cápsulas, então serão necessárias 300 cápsulas para obter os 30 resultados para conclusão do ensaio.

XVII- Para cada dispositivo ou unidade testados, determinar a quantidade de fármaco por atuação depositada no aparato de coleta de doses, de acordo com o respectivo método de teor disposto na monografia individual da Farmacopéia Brasileira, preferencialmente, ou de outros



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

compêndios oficiais; ou, na ausência desses, com o método de teor, devidamente validado, adotado pelo patrocinador do estudo.

XVIII- No caso de *sprays* nasais, DPIs do tipo reservatório e DPIs do tipo disco realizar análise estatística de bioequivalência populacional ou bioequivalência *in vitro*, segundo o Anexo 2 desta N.T., separadamente nos resultados obtidos do:

- a) Início dos dispositivos (30 resultados);
- b) Final dos dispositivos (30 resultados).

XIX- No caso de aerossóis nasais e MDIs orais, realizar análise estatística de bioequivalência populacional ou bioequivalência *in vitro*, segundo o Anexo 2 desta N.T., separadamente nos 30 resultados obtidos do:

- a) Início dos dispositivos (30 resultados);
- b) Meio dos dispositivos (30 resultados);
- c) Final dos dispositivos (30 resultados).

XX- No caso de DPIs de dose pré-medida unitárias, realizar análise estatística de bioequivalência populacional ou bioequivalência *in vitro*, segundo o Anexo 2 desta N.T., separadamente nos 30 resultados obtidos das unidades testadas.

XXI- Os resultados do medicamento teste devem ser semelhantes aos do medicamento de referência/comparador.

O Certificado de Equivalência Farmacêutica deve reportar os resultados da análise estatística de bioequivalência populacional, para cada parâmetro avaliado de ambos os medicamentos em análise.

Os seguintes documentos e informações, relacionados ao ensaio em questão, devem fazer parte do Protocolo e Relatório de estudo de equivalência farmacêutica ou de provas de desempenho, a ser apresentados à Anvisa:

- a) Descrição completa do aparato de coleta de doses e, quando presentes, dos acessórios utilizados;
- b) Descrição dos parâmetros, e seus critérios de aceitação, que devem ser controlados no aparato de coleta de doses e, quando presentes, em seus acessórios, para otimização do método, de acordo com o determinado por seu(s) fabricante(s);



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

- c) Registro dos controles realizados no aparato de coleta de doses e, quando presentes, em seus acessórios, previamente e, quando couber, durante a condução do ensaio com amostras do medicamento teste e do medicamento de referência/comparador;
- d) Detalhamento do cálculo da quantidade do fármaco por atuação, das amostras do medicamento teste e das do medicamento de referência/comparador. No caso de se utilizar planilhas ou arquivos eletrônicos, enviar suas cópias em CD-ROM ou outro dispositivo de armazenamento de dados;
- e) Cópia de folhas de cálculo, cromatogramas, espectrogramas ou outros registros analíticos e gráficos derivados das análises das amostras do medicamento teste e das do medicamento de referência/comparador; e
- f) Arquivo eletrônico (p. ex. planilha Excel, *Statistical Analysis Software* ou outro) com toda a análise estatística de bioequivalência populacional ou bioequivalência *in vitro* aplicada nos resultados das amostras do medicamento teste e das do medicamento de referência/comparador.



Distribuição do Tamanho Aerodinâmico de Partículas por Impactação em Cascata

I - Para aerossol nasal, MDI oral, DPI do tipo reservatório e DPI do tipo disco utilizar, no mínimo:

- a) 30 dispositivos de 3 lotes do medicamento teste, sendo 10 dispositivos de cada lote; e
- b) 30 dispositivos de 3 lotes do medicamento de referência/comparador, sendo 10 dispositivos de cada lote, ou 30 dispositivos de 1 lote desse medicamento.

II - Para DPI de doses pré-medidas unitárias, utilizar, no mínimo:

- a) 30 unidades de 3 lotes do medicamento teste, sendo 10 unidades de cada lote; e
- b) 30 unidades de 3 lotes do medicamento de referência/comparador, sendo 10 unidades de cada lote, ou 30 unidades de 1 lote desse medicamento.

OBS₁: O número de amostras deve ser suficiente para se obter 30 resultados de cada parâmetro para cada um dos medicamentos em análise.

III - Utilizar um aparato de coleta de doses e, quando necessários, acessórios, preconizados em compêndios oficiais, que sejam adequados para a forma farmacêutica em estudo;

IV - Utilizar um sistema de impactação em cascata e, quando necessários, acessórios, preconizados em compêndios oficiais, que sejam adequados para a forma farmacêutica em estudo;

V - Realizar as devidas calibrações e verificações do aparato de coleta de doses e do sistema de impactação em cascata, de acordo com o preconizado em compêndios oficiais;

VI - No caso de aerossol nasal, MDI oral, DPIs do tipo reservatório e DPIs do tipo disco, avaliar, separadamente para cada dispositivo testado, o conteúdo liberado por uma única atuação do início do conteúdo do dispositivo, imediatamente após sua preparação, quando couber;

OBS₂: Caso a sensibilidade do método não permita a quantificação do fármaco a partir de uma única atuação/acionamento, ou seja, a avaliação de uma atuação/acionamento não permita obter um único resultado, podem ser utilizadas mais atuações/acionamentos para obter esse único resultado, desde que justificado tecnicamente e comprovado documentalmente no Protocolo e Relatório do Estudo de Equivalência Farmacêutica, porém não excedendo a 10 atuações totais. O número de atuações realmente utilizadas na condução do ensaio deve ser registrado no Relatório do Estudo, a ser apresentado à Anvisa.

VII - No caso de DPIs de doses pré-medidas unitárias, avaliar, separadamente, o conteúdo liberado por cada unidade testada, utilizando o inalador do respectivo lote da unidade avaliada;

OBS₃: Caso a sensibilidade do método não permita a quantificação do fármaco a partir de uma única unidade, ou seja, a avaliação de uma unidade não permita obter um único resultado, podem ser utilizadas mais unidades para obter esse único resultado, desde que justificado tecnicamente e comprovado documentalmente no Protocolo e Relatório do Estudo de Equivalência Farmacêutica, porém não excedendo a 10 unidades totais. O número de unidades realmente utilizadas na condução do ensaio deve ser registrado no Relatório do Estudo, a ser apresentado à Anvisa. Por exemplo, se para se obter um resultado são necessárias 10 cápsulas, então serão necessárias 300 cápsulas para obter os 30 resultados para conclusão do ensaio.

VIII - Determinar a massa do fármaco depositada no: adaptador do inalador, porta de indução, pré-separador (no caso de DPIs), cada um dos estágios do sistema de impactação em cascata e filtros, de acordo com o respectivo método de teor disposto na monografia individual da Farmacopéia Brasileira, preferencialmente, quando compatíveis com a forma farmacêutica em estudo, ou de outros compêndios oficiais; ou, na ausência desses, com o respectivo método, devidamente validado, adotado pelo patrocinador do estudo; e

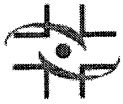
IX - Calcular, a partir de um *software* adequado, no mínimo, os parâmetros abaixo mencionados, de acordo com os preconizado em compêndios oficiais:

- a) Dose e fração de partículas finas;
- b) Diâmetro aerodinâmico médio de massa; e
- c) Desvio padrão geométrico.

X - Realizar análise estatística de bioequivalência populacional ou bioequivalência *in vitro* separadamente nos 30 resultados de cada um dos parâmetros acima mencionados, segundo o Anexo 2 desta N.T.

XI - Os resultados do medicamento teste devem ser semelhantes aos do medicamento de referência/comparador.

O Certificado de Equivalência Farmacêutica deve reportar os resultados da análise estatística de bioequivalência populacional, para cada parâmetro avaliado de ambos os medicamentos em análise.



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Os seguintes documentos e informações, relacionados ao ensaio em questão, devem fazer parte do Protocolo e Relatório de estudo de equivalência farmacêutica ou de provas de desempenho, a ser apresentados à Anvisa:

- b) Versão do *software* utilizado;
- c) Descrição completa do sistema de impactação em cascata e, quando presentes, dos acessórios;
- d) Quando couber, descrição dos parâmetros, e seus critérios de aceitação, que devem ser controlados no aparato de coleta de doses e, quando presentes, nos acessórios, para otimização do método, de acordo com o determinado por seu(s) fabricante(s);
- e) Quando couber, parâmetros que devem ser controlados no sistema de impactação em cascata e, quando presentes, nos acessórios, para otimização do método, de acordo com o determinado por seu(s) fabricante(s);
- f) Quando couber, registro dos controles realizados no aparato de coleta de doses e no sistema de impactação em cascata e, quando presentes, em seus acessórios, previamente e durante a condução do ensaio;
- g) Detalhamento do cálculo do teor do fármaco das amostras do medicamento teste e das do medicamento de referência/comparador. No caso de se utilizar planilhas ou arquivos eletrônicos, enviar suas cópias em CD-ROM ou outro dispositivo de armazenamento;
- h) Cópia de folhas de cálculo, cromatogramas, espectrogramas ou outros registros analíticos e gráficos derivados das análises das amostras do medicamento teste e das do medicamento de referência/comparador;
- i) Cópia dos relatórios emitidos pelo *software* do sistema de impactação em cascata, contendo todos os resultados e gráficos das análises das amostras do medicamento teste e das do medicamento de referência/comparador; e
- j) Arquivo eletrônico (p. ex. planilha Excel, *Statistical Analysis Software* ou outro) com toda a análise estatística de bioequivalência populacional ou bioequivalência *in vitro* aplicada nos resultados das amostras do medicamento teste e das do medicamento de referência/comparador.



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Distribuição do Tamanho de Gotículas/Partículas por Difração a Laser

I - Para suspensão *spray* nasal utilizar, no mínimo:

- a) 30 dispositivos de 3 lotes do medicamento teste, sendo 10 dispositivos de cada lote; e
- b) 30 dispositivos de 3 lotes do medicamento de referência/comparador, sendo 10 dispositivos de cada lote, ou 30 dispositivos de 1 lote desse medicamento.

II - Para solução *spray* nasal podem ser utilizados, no mínimo, 30 dispositivos de 1 lote tanto do medicamento teste quanto do de referência/comparador;

OBS₁: O número de amostras deve ser suficiente para se obter 30 resultados de cada parâmetro para cada um dos medicamentos em análise.

III - Utilizar um sistema de difração a laser e, quando necessários, acessórios, preconizados em compêndios oficiais, notas técnicas, normas ou regulamentos específicos aprovados/referendados pela Anvisa, que sejam adequados à forma farmacêutica em estudo;

IV - Avaliar, separadamente para cada dispositivo testado, o conteúdo liberado, por uma única atuação do início do conteúdo do dispositivo, imediatamente após a sua preparação; em duas distâncias dentro da faixa de 2 a 7 cm, entre o orifício do atuador e o feixe de laser, em que as 2 distâncias estejam separadas ente si por 3 cm ou mais; e na fase de desenvolvimento completo da pluma;

V - Avaliar, separadamente para cada dispositivo testado, o conteúdo liberado, por uma única atuação do final do conteúdo do dispositivo; em duas distâncias dentro da faixa de 2 a 7 cm, entre o orifício do atuador e o feixe de laser, em que as 2 distâncias estejam separadas ente si por 3 cm ou mais; e na fase de desenvolvimento completo da pluma;

OBS₂: Caso a sensibilidade do método não permita a quantificação do fármaco a partir de uma única atuação, ou seja, a avaliação de uma atuação não permita obter um único resultado, podem ser utilizadas mais atuações para obter esse único resultado, desde que justificado tecnicamente e comprovado documentalmente no Protocolo e Relatório do Estudo de Equivalência Farmacêutica, porém não excedendo a 10 atuações totais. O número de atuações realmente utilizadas na condução do ensaio deve ser registrado no Relatório do Estudo, a ser apresentado à Anvisa.



VI - Determinar a distribuição do tamanho de gotículas (D_{10} , D_{50} , D_{90}), Span $((D_{90} - D_{10})/D_{50})$ e a porcentagem de gotículas abaixo de $10\mu\text{m}$, em cada etapa do conteúdo dos dispositivos e nas duas distâncias avaliadas, utilizando um *software* adequado.

VII - Realizar análise estatística de bioequivalência populacional ou bioequivalência *in vitro*, segundo o Anexo 2 desta N.T., nos resultados de D_{50} obtidos dos seguintes grupos, separadamente:

- I - 1ª distância; início do conteúdo dos dispositivos (30 resultados);
- II - 1ª distância; final do conteúdo dos dispositivos (30 resultados);
- III - 2ª distância; início do conteúdo dos dispositivos (30 resultados); e
- IV - 2ª distância; final do conteúdo dos dispositivos (30 resultados).

VIII - Realizar análise estatística de bioequivalência populacional ou bioequivalência *in vitro*, segundo o Anexo 2 desta N.T., nos resultados de Span obtidos dos seguintes grupos, separadamente:

- I - 1ª distância; início do conteúdo dos dispositivos (30 resultados);
- II - 1ª distância; final do conteúdo dos dispositivos (30 resultados);
- III - 2ª distância; início do conteúdo dos dispositivos (30 resultados); e
- IV - 2ª distância; final do conteúdo dos dispositivos (30 resultados).

Art. 11 Os resultados do medicamento teste devem ser semelhantes aos do medicamento de referência/comparador.

O Certificado de Equivalência Farmacêutica deve reportar os resultados da análise estatística de bioequivalência populacional, para cada parâmetro avaliado de ambos os medicamentos em análise.

Os seguintes documentos e informações, relacionados ao ensaio em questão, devem fazer parte do Protocolo e Relatório de estudo de equivalência farmacêutica ou de provas de desempenho, a ser apresentados à Anvisa:

- I - Versão do *software* utilizado;
- II - Descrição completa do sistema de difração a laser e, quando presentes, dos acessórios;



- III - Parâmetros que devem ser controlados no sistema de difração a laser e, quando presentes, nos acessórios, para otimização do método, de acordo com o determinado por seu(s) fabricante(s);
- IV - Critérios adotados, e seus registros e evidências, para o estabelecimento da região do platô no perfil de distribuição do tamanho de partículas/gotículas, ou do momento (tempo) dessa região, em que os dados do ensaio serão coletados;
- V - Critérios adotados, e seus registros e evidências, para o estabelecimento das duas distâncias entre o orifício do atuador e o feixe do laser;
- VI - Registro das distâncias adotadas durante a condução do ensaio;
- VII - Registro dos controles realizados no sistema de difração a laser e, quando presentes, nos acessórios, previamente e durante a condução do ensaio.
- VIII - Cópia dos relatórios emitidos pelo *software* do sistema de difração a laser, contendo todos os resultados das análises das amostras do medicamento teste e das do medicamento de referência/comparador, incluindo, gráficos de obscuração ou percentual de transmissão *versus* tempo de desenvolvimento da pluma (perfil de distribuição do tamanho de gotículas); e
- IX - Arquivo eletrônico (p. ex. planilha Excel, *Statistical Analysis Software* ou outro) com toda a análise estatística de bioequivalência populacional ou bioequivalência *in vitro* aplicada nos resultados das amostras do medicamento teste e das do medicamento de referência/comparador.



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Massa da Dose

- I - Para *sprays* nasais, aerossóis nasais, MDIs orais, DPIs orais do tipo reservatório, DPIs orais do tipo disco e DPIs orais de doses pré-medidas unitárias, utilizar, no mínimo, 10 dispositivos/unidades do medicamento teste e 10 dispositivos/unidades do medicamento de referência/comparador;
- II - Pesquisar cada dispositivo, previamente preparados, no início de seu conteúdo;
- III - Descartar uma dose de cada dispositivo testado;
- IV - Pesquisar os dispositivos novamente; e
- V - Calcular a diferença entre as massas de cada dispositivo testado e a média dessas massas.
- VI - A diferença das massas de cada dispositivo deve estar compreendida no intervalo de 85%-115% do valor rotulado.
- VII - A média das massas pesadas deve estar compreendida no intervalo de 90%-110% do valor rotulado.
- VIII - Os resultados do medicamento teste devem ser semelhantes aos do medicamento de referência/comparador, ou seja, ambos devem atender aos mesmos critérios de aceitação.

O Certificado de equivalência farmacêutica deve reportar a diferença das massas de cada dispositivo testado e a média dessas massas, para cada medicamento em análise.

Devem fazer parte do Protocolo e Relatório, cópia das folhas ou fichas de análise e cálculo do presente ensaio, para as amostras do medicamento teste e para as do medicamento de referência/comparador.

O patrocinador do estudo deve fornecer ao centro responsável pelo estudo o valor rotulado da massa da dose do medicamento teste.



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Número de Doses por Dispositivo

I - Para *sprays* nasais, aerossóis nasais, MDIs orais e DPIs orais do tipo reservatório, utilizar, no mínimo, 3 dispositivos do medicamento teste e, no mínimo, 3 dispositivos do medicamento de referência/comparador; e

II - Contar o número de atuações de cada uma das unidades testadas até sua exaustão.

OBS₁: Na contagem do número de doses as atuações correspondentes à carga dos dispositivos devem ser desconsideradas. O patrocinador do estudo deve fornecer, ao centro responsável pelo estudo, o número rotulado de doses do medicamento teste.

III - A determinação do número de doses por dispositivo é um ensaio informativo.

O Certificado de Equivalência Farmacêutica deve reportar o número de atuações contadas para cada medicamento em análise.

Devem fazer parte do Protocolo e Relatório, as cópias das folhas ou fichas de análise do presente ensaio, para as amostras do medicamento teste e para as do medicamento de referência/comparador.



Padrão de Spray

I - Para suspensão *spray* nasal e solução ou suspensão aerossol nasal e MDI oral utilizar, no mínimo:

- a) 30 dispositivos de 3 lotes do medicamento teste, sendo 10 dispositivos de cada lote; e
- b) 30 dispositivos de 3 lotes do medicamento de referência/comparador, sendo 10 dispositivos de cada lote, ou 30 dispositivos de 1 lote desse medicamento.

II - Para solução *spray* nasal podem ser utilizados, no mínimo, 30 dispositivos de 1 lote tanto do medicamento teste quanto do de referência/comparador;

OBS₁: O número de amostras deve ser suficiente para se obter 30 resultados de cada parâmetro para cada um dos medicamentos em análise.

III - Utilizar um dos seguintes mecanismos:

- a) Não impacto, por meio de um sistema de feixe de luz laser acoplado a câmera de alta velocidade, ou outro método que permita a visualização do padrão da pluma perpendicularmente ao eixo do dispositivo; ou
- b) Impacto em um alvo apropriado, como uma placa de cromatografia em camada delgada (CCD), cuja técnica de revelação seja específica ou, desde que comprovado, não específica para o fármaco em estudo e mantenha os detalhes da intensidade da imagem do padrão obtido da pluma.

IV - Para cada dispositivo testado, avaliar uma única atuação do início do conteúdo do dispositivo, imediatamente após sua preparação, em duas distâncias dentro da faixa de 3 a 7 cm entre o orifício do atuador e o feixe de laser, em que as duas distâncias estejam separadas entre si por 3 cm ou mais;

OBS₂: Caso a sensibilidade do método não permita a quantificação do fármaco a partir de uma única atuação, ou seja, a avaliação de uma atuação não permita obter um único resultado, podem ser utilizadas mais atuações para obter esse único resultado, desde que justificado tecnicamente e comprovado documentalmente no Protocolo e Relatório do Estudo de Equivalência Farmacêutica, porém não excedendo a 10 atuações totais. O número de atuações realmente utilizadas na condução do ensaio deve ser registrado no Relatório do Estudo, a ser apresentado à Anvisa.



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

V - Utilizar um dos seguintes tipos de análise de imagens:

- a) Manual, determinando o centro de massa (COM), diâmetro maior ($D_{máx}$), diâmetro menor ($D_{mín}$) e razão $D_{máx}/D_{mín}$;
- b) Automática (*software* adequado), determinando o perímetro da forma do padrão de *spray*; área dentro desse perímetro; centro de gravidade (COG); $D_{máx}$, $D_{mín}$ e razão $D_{máx}/D_{mín}$.

VI - No caso de análise de imagem manual, realizar análise estatística de bioequivalência populacional ou bioequivalência *in vitro*, segundo o Anexo 2 desta N.T., separadamente nos resultados de:

- a) $D_{máx}$, 1ª distância (30 resultados);
- b) $D_{máx}$, 2ª distância (30 resultados).

VII - No caso de análise de imagem automática, realizar análise estatística de bioequivalência populacional ou bioequivalência *in vitro*, segundo o Anexo 2 desta N.T., separadamente nos resultados de:

- a) Área do perímetro do padrão de *spray*, 1ª distância (30 resultados);
- b) Área do perímetro do padrão de *spray*, 2ª distância (30 resultados).

VIII - Para qualquer tipo de análise de imagem, realizar análise estatística de bioequivalência populacional ou bioequivalência *in vitro*, segundo o Anexo 2 desta N.T., separadamente nos resultados de:

- a) Razão $D_{máx}/D_{mín}$, 1ª distância (30 resultados);
- b) Razão $D_{máx}/D_{mín}$, 2ª distância (30 resultados).

IX - Os resultados do medicamento teste devem ser semelhantes aos do medicamento de referência/comparador.

O Certificado de Equivalência Farmacêutica deve reportar os resultados da análise estatística de bioequivalência populacional, para cada parâmetro avaliado de ambos os medicamentos em análise.

Os seguintes documentos e informações, relacionados ao ensaio em questão, devem fazer parte do Protocolo e Relatório de estudo de equivalência farmacêutica ou de provas de desempenho, a ser apresentados à Anvisa:



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

- a) Descrição completa do mecanismo utilizado no ensaio (impacto ou não impacto) e, quando presentes, dos acessórios;
- b) Quando couber, descrição dos parâmetros, e seus critérios de aceitação, que devem ser controlados nesse mecanismo e, quando presentes, em seus acessórios, para otimização do método, de acordo com o determinado por seu fabricante;
- c) No caso de mecanismo de impacto, critérios adotados, e seus registros e evidências, para o estabelecimento da técnica de revelação da mancha do padrão de *spray*;
- d) No caso de mecanismo de não-impacto, versão do *software* utilizado;
- e) Critérios adotados, e seus registros e evidências, para o estabelecimento das distâncias entre o orifício do atuador e a superfície de impacto;
- f) Registro dos controles realizados no mecanismo previamente e durante a condução do ensaio;
- g) Registro das distâncias adotadas na condução do ensaio das amostras do medicamento teste e das do medicamento de referência/comparador;
- h) No caso de mecanismo de impacto, registros da técnica de revelação utilizada para visualização da mancha da pluma;
- i) No caso de mecanismo de não-impacto, registro do momento (tempo) em que a imagem do padrão do *spray* foi capturado durante a condução do ensaio;
- j) Cópia das imagens dos padrões de *spray* obtidos das amostras do medicamento teste e das do medicamento de referência nas duas distâncias avaliadas, com indicação clara do perímetro da forma do padrão de *spray* e área dentro desse perímetro (no caso de análise automática de imagem), COG/COM, $D_{máx}$ e $D_{mín}$; e
- k) Arquivo eletrônico (p. ex. planilha Excel, Statistical Analysis Software ou outro) com toda a análise estatística de bioequivalência populacional ou bioequivalência *in vitro* aplicada nos resultados das amostras do medicamento teste e das do medicamento de referência/comparador.