



Nota Técnica n.º 001/2013/CEFAR/GTFAR/GGMED/ANVISA

Ementa: Dispõem sobre os ensaios e seus respectivos procedimentos para condução de estudos de equivalência farmacêutica de *sprays* nasais, aerossóis nasais, MDIs orais e DPIs orais, bem como das análises estatísticas de bioequivalência populacional aplicáveis a determinados ensaios.

1. Tendo em vista a crescente demanda de registros, pós-registros e renovações de registros de *sprays* nasais, aerossóis nasais, MDIs orais e DPIs orais, a Coordenação de Equivalência Farmacêutica (CEFAR/GTFAR/GGMED/Anvisa) informa quais ensaios devem fazer parte dos estudos de equivalência farmacêutica dessas formas farmacêuticas:

Tabela 1: Ensaios gerais que devem fazer parte do estudo de equivalência farmacêutica de *sprays* nasais, aerossóis nasais, MDIs orais e DPIs orais.

Ensaios Gerais *	<i>Sprays</i> Nasais	Aerossóis Nasais	MDIs orais	DPIs orais
Determinação da viscosidade	X	X	X	-
Determinação de pH	X	X	X	-
Preenchimento/conteúdo mínimo	X	X	X	X**
Determinação de peso	-	-	-	X***
Ensaios microbiológicos	X	X	X	-
Identificação, teor, impurezas e produtos de degradação	X	X	X	X
Umidade	-	-	-	X
Uniformidade de doses unitárias	-	-	-	X***

* Ensaios dispostos em métodos gerais de compêndios oficiais.

** Para DPI do tipo reservatório.



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

*** Para DPI do tipo disco e DPI de doses pré-medidas unitárias.

Tabela 2: Ensaio de desempenho que devem fazer parte do estudo de equivalência farmacêutica e de provas comparativas de desempenho (no caso de pós-registro) de *sprays* nasais, aerossóis nasais, MDIs orais e DPIs orais.

Ensaio de Desempenho	<i>Sprays</i> Nasais	Aerossóis Nasais	MDIs orais	DPIs orais
Aspecto do Medicamento	x	x	x	x
Carga e recarga	x	x	x	-
Conteúdo de uma atuação sobre o conteúdo total do dispositivo	x	x	x	x
Distribuição do tamanho aerodinâmico de partículas por impactação em cascata	-	x	x	x
Distribuição do tamanho de partículas/gotículas por difração a laser	x	-	-	-
Massa da dose	x	x	x	x
Número de doses por dispositivo	x	x	x	x*
Padrão de <i>spray</i>	x	x	x	-

* Para DPI do tipo reservatório e DPI do tipo disco.

2. Os ensaios gerais devem atender aos métodos dos compêndios oficiais. Os ensaios de desempenho devem atender aos respectivos procedimentos dispostos no Anexo 1 desta N.T. Para determinados ensaios de desempenho, são necessárias avaliações estatísticas de bioequivalência populacional, cujo procedimento está disposto no Anexo 2 desta N.T.

3. Para efeitos desta NT são adotadas as seguintes definições:

Coordenação de Equivalência Farmacêutica (CEFAR)
Gerência de Tecnologia Farmacêutica (GTFAR)
Gerência Geral de Medicamentos (GGMED)
Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)
S.L.A., Trecho 5, Área Especial 57, bloco B, 1º andar, sala 7.
CEP: 71205-050. Brasília/DF
Fax 3462-5540



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

- a) *Spray* Nasal: solução ou suspensão embalada em um recipiente acoplado a um dispositivo que mede precisamente a dose e a libera na forma de uma pluma para agir localmente na cavidade nasal;
- b) Aerossol Nasal: solução ou suspensão embalada e um recipiente pressurizado acoplado a um dispositivo que mede precisamente a dose e a libera na forma de uma pluma para agir localmente na cavidade nasal. O recipiente pressurizado pode conter, além da formulação, um gás propelente; uma mistura de gases propelentes; ou uma mistura de gases propelentes, solventes e outros excipientes;
- c) *Oral Metered Dose Inhaler* (MDI oral): solução ou suspensão embalada em um recipiente pressurizado acoplado a um dispositivo que mede precisamente a dose e a libera na forma de uma pluma que é aspirada pela via oral para agir localmente nos pulmões. O recipiente pressurizado pode conter, além da formulação, um gás propelente; uma mistura de gases propelentes; ou uma mistura de gases propelentes, solventes e outros excipientes;
- d) *Oral Dry Powder Inhaler* (DPI oral): pó que é aspirada pela via oral para agir localmente nos pulmões. São subdivididos em:
- i) DPI do tipo reservatório, em que o pó está contido dentro de um recipiente acoplado a um dispositivo que mede precisamente a dose e a libera para aspiração, ou seja, o próprio dispositivo mede as doses (*device metered*);
- ii) DPI do tipo disco, em que as doses já são pré-medidas e estão organizadas em blíster ou strip dentro do dispositivo que, na maioria das vezes, tem a forma de disco (*DPI pre-metered*); e
- iii) DPI de doses pré-medidas unitárias, em que as doses estão acondicionadas em cápsulas. Faz-se necessário o uso de um inalador para administração das doses (*DPI pre-metered*).
- e) Carga: número de atuações necessárias até que a pluma liberada imediatamente atenda aos critérios de uniformidade de dose liberada. A recarga é uma nova carga do dispositivo após





um período de não utilização ou posição de armazenamento não adequada, de acordo com o especificado na bula do medicamento de referência/comparador;

f) Dispositivo: conjunto de componentes que, juntos, condicionam a formulação (embalagem primária – recipiente, frasco), ativam (atuador/inalador), medem (sistema de válvula dosificadora) e liberam a dose (atuador/inalador). Inclui também componentes que protegem o dispositivo como um todo (p.ex. tampa, embalagem de proteção) e qualquer outro componente ou acessório que afete a mecânica do desempenho global desse conjunto (p.ex. espaçador).

4. O Protocolo e Relatório dos estudos de equivalência farmacêutica e de provas comparativas de desempenho devem ser apresentados à Anvisa, quando da submissão de cada estudo, devendo contemplar, além das disposições específicas para cada ensaio, descritas no Anexo 1 desta N.T., todos os critérios e registros analíticos dispostos na legislação de estudos de equivalência farmacêutica, registro, pós-registro e renovação de registro, e em notas técnicas, normas ou regulamentos específicos aprovados/referendados pela Anvisa.

5. Previamente à condução de cada ensaio, os dispositivos de *sprays* nasais, aerossóis nasais e MDI's orais devem ser adequadamente preparados, de acordo com as instruções da bula do respectivo medicamento de referência. A preparação pode compreender:

- i) Número de atuação(ões) correspondente à carga e recarga do dispositivo;
- ii) Período de não utilização do medicamento, para o qual haveria a necessidade de uma recarga do dispositivo;
- iii) Orientação(ões) de armazenamento ou administração do dispositivo;
- iv) Outros tipos de procedimentos, como, por exemplo, agitação dos dispositivos ou intervalo entre uma e outra atuação.

6. A preparação dos dispositivos deve ser aplicada igualmente nas análises do medicamento teste e nas do medicamento de referência/comparador. Se o número de



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

atuação(ões) correspondente à carga do dispositivo não estiver claramente descrito na bula do medicamento de referência, o centro responsável pelo estudo deve adotar, para todos os ensaios, um único número, dentro da faixa de 2 a 5 atuações, de acordo com os dados obtidos do desenvolvimento do produto, de forma que a atuação subsequente atenda aos critérios de uniformidade de conteúdo da dose preconizado em farmacopéia.

7. Em relação à preparação dos dispositivos, os seguintes documentos devem fazer parte do Protocolo e Relatório, a serem apresentados à Anvisa: descrição completa da preparação dos dispositivos previamente à condução de cada um dos ensaios; registro da preparação dos dispositivos, quando da condução de cada um dos ensaios; e, quando couber, critérios adotados, e seus registros e evidências, para o estabelecimento dos parâmetros de preparação, quando não especificado na bula do medicamento de referência.

8. É obrigatória, para condução de ensaios específicos, a utilização de um sistema de atuação automática. Os seguintes documentos relacionados a esse sistema devem também fazer parte do Protocolo e Relatório, a serem apresentados à Anvisa:

i) Descrição completa do sistema de atuação automática e, se presentes, de seus acessórios;

ii) Descrição e especificações/critérios de aceitação dos parâmetros que devem ser controlados no sistema de atuação automática e, se presentes, em seus acessórios, para cada um dos ensaios, de acordo com o determinado por seu(s) fabricante(s); e

iii) Registro desses controles, previamente e durante a condução de cada um dos ensaios.

9. Fica revogada a Nota Técnica nº. 001/2012/CEFAR/GTFAR/GGMED/Anvisa, que esclarece a aplicação de modelo estatístico como metodologia de análise para o ensaio de Distribuição do Tamanho de Gotículas por Difração a Laser realizado em sprays e aerossóis nasais, conforme Instrução Normativa nº. 12/2009. Informamos que a referida Nota Técnica será retirada do Portal da Anvisa.

Coordenação de Equivalência Farmacêutica (CEFAR)
Gerência de Tecnologia Farmacêutica (GTFAR)
Gerência Geral de Medicamentos (GGMED)
Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)
S.I.A. , Trecho 5, Área Especial 57, bloco B, 1º andar, sala 7.
CEP: 71205-050. Brasília/ DF
Fax 3462-5540



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

10. Já foi solicitada à Diretoria da Anvisa a revogação do Capítulo I da Instrução Normativa nº. 12/2009, que dispõe sobre as provas de equivalência farmacêutica de medicamentos na forma de sprays e aerossóis nasais de dose controlada, por esse instrumento não contemplar os requisitos necessários para a comprovação da Equivalência Farmacêutica entre as formas farmacêuticas supracitadas. Dessa maneira, acreditamos que, em breve, será disponibilizada Consulta Pública em relação à proposta para o novo capítulo.

11. Durante a sequência dos trâmites regulatórios, solicitamos que sejam atendidos os requisitos preconizados nesta Nota Técnica, que traz transparência aos procedimentos e critérios de aceitação adotados pela Anvisa.

É o entendimento que submeto ao Gerente de Tecnologia Farmacêutica.

22/3/2013.

Raquel Lima e Silva

RAQUEL LIMA E SILVA

Coordenadora de Equivalência Farmacêutica

CEFAR/GTFAR/GGMED/ANVISA

De acordo. Submeto ao Gerente Geral de Medicamentos.

25/03/2013.

Ricardo Borges

RICARDO FERREIRA BORGES

Gerente de Tecnologia Farmacêutica

GTFAR/GGMED/ANVISA-MS

De acordo. Aprovo a Nota Técnica e solicito o encaminhamento à CEFAR/GTFAR/GGMED para demais providências, no que couber.

25/03/2013.

Antonio Cesar Silva Mallet

ANTONIO CESAR SILVA MALLET

Gerência Geral de Medicamentos

GGMED/ANVISA

Coordenação de Equivalência Farmacêutica (CEFAR)
Gerência de Tecnologia Farmacêutica (GTFAR)
Gerência Geral de Medicamentos (GGMED)
Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)
S.I.A. , Trecho 5, Área Especial 57, bloco B, 1º andar, sala 7.
CEP: 71205-050. Brasília/ DF
Fax 3462-5540