

**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.

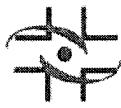
1. Tendo em vista a crescente demanda de registros, pós-registros e renovações de registros de *sprays* nasais, aerossóis nasais, MDIs orais e DPIs orais, a Coordenação de Equivalência Farmacêutica (CEFAR/GTFAR/GGMED/Anvisa) informa quais ensaios devem fazer parte dos estudos de equivalência farmacêutica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

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

Ensaio Geral *	Sprays 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***
Ensaio microbiológico	X	X	X	-
Identificação, teor, impurezas e produtos de degradação	X	X	X	X
Umidade	-	-	-	X
Uniformidade de doses unitárias	-	-	-	X***

\* Ensaio disposto 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: Ensaios 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.

Ensaios de Desempenho	Sprays 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 spray	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.I.A. , Trecho 5, Área Especial 57, bloco B, 1º andar, sala 7.  
CEP: 71205-050. Brasília/ DF  
Fax 3462-5540

- 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 focalmente 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



**ANVISA**

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

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, acondicionam 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

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

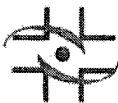
atuação(ões) correspondente à carga do dispositivo não estiver claramente descrito na bula do medicamento de referência, o centro responsável pelo estudo deve adotar, para todos os ensaios, um único número, dentro da faixa de 2 a 5 atuações, de acordo com os dados obtidos do desenvolvimento do produto, 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.



**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 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: 7205-050. Brasília/DF

Fax 3462-5540