
ADVERTÊNCIA

Este texto não substitui o publicado no Diário Oficial da União



Ministério da Saúde
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 33, DE 16 DE ABRIL DE 2019

Dispõe sobre os ensaios de desempenho *in vitro* de medicamentos nasais e inalatórios orais, nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 278, de 16 de abril de 2019, relativa aos ensaios para comprovação de equivalência terapêutica destes medicamentos.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 15, III e IV aliado ao art. 7º, III e IV, da Lei n.º 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, VI, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, em reunião realizada em 9 de abril de 2019, resolve:

CAPÍTULO I

DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Objetivo

Art. 1º Esta Instrução Normativa estabelece os procedimentos aplicáveis à condução dos ensaios de desempenho *in vitro* de medicamentos inalatórios orais e sprays e aerossóis nasais e os critérios para comparabilidade dos resultados obtidos, nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 278, de 16 de abril de 2019, relativa aos ensaios para comprovação de equivalência terapêutica destes medicamentos.

Seção II

Abrangência

Art. 2º Este Regulamento se aplica a todos os medicamentos inalatórios orais e sprays e aerossóis nasais com ingredientes farmacêuticos ativos sintéticos, passíveis de quantificação, classificados como novos, inovadores, genéricos e similares vendidos sob prescrição médica, que devem apresentar provas de equivalência terapêutica no momento da concessão do registro ou de alterações pós-registro. Parágrafo único. No caso de medicamentos novos e inovadores, a abrangência dessa norma é limitada aos medicamentos que contenham ingredientes farmacêuticos ativos dentro da faixa terapêutica aprovada em que estudos de equivalência terapêutica podem substituir estudos clínicos de fases II e III, como definidos pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017 e suas atualizações.

Seção III

Definições

Art. 3º Para os efeitos dessa Instrução Normativa, são adotadas as seguintes definições:

I - acionamento: ato de ativar um mecanismo específico do dispositivo provocando a liberação do medicamento;

II - aerossol nasal: solução aquosa ou suspensão embalada em 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;

III - aerossol inalatório oral: solução aquosa 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;

IV - carga: número de atuações necessárias até que a pluma gerada atenda aos critérios de uniformidade de dose liberada;

V - 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, por exemplo tampa e embalagem de proteção, e qualquer outro componente ou acessório que afete a mecânica do desempenho global desse conjunto, como espaçador;

VI - ensaios de desempenho: conjunto de ensaios realizados para avaliação do comportamento de medicamentos nasais e inalatórios orais sob determinadas condições com objetivo de avaliar as características destes medicamentos e possibilitar comparação entre estes;

VII - nebulizador: dispositivo utilizado na administração de medicamentos por inalação que converte um líquido em um aerossol;

VIII - pó inalatório oral: pó aspirado pela via oral para agir localmente nos pulmões. São subdivididos em: a. tipo reservatório, em que o pó está contido dentro de recipiente acoplado a um dispositivo que mede precisamente a dose e a libera para aspiração; b. tipo disco, em que as doses são pré-medidas e estão organizadas em blíster ou tira dentro do dispositivo; c. de doses pré-medidas unitárias, em que as doses estão acondicionadas em doses pré-medidas. Faz-se necessário o uso de um inalador para administração das doses;

IX - protocolo: documento escrito que define todo o planejamento de um estudo;

X - recarga: 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; e

XI - spray nasal: solução ou suspensão acondicionada em um recipiente acoplado a um dispositivo que mede precisamente a dose e a libera na forma de uma pluma para agir localmente.

CAPÍTULO II

PROCEDIMENTOS PARA CONDUÇÃO DOS ENSAIOS DE DESEMPENHO *IN VITRO*

Art. 4º Recomenda-se a utilização de sistema de atuação automática de dispositivos.

Seção I

Aspecto do Medicamento

Art. 5º O ensaio de aspecto do medicamento deverá ser conduzido utilizando, no mínimo, três dispositivos do medicamento teste e, no mínimo, três dispositivos do medicamento de referência/comparador para sprays nasais, aerossóis nasais, aerossóis inalatórios orais e pós inalatórios orais.

Parágrafo único. Nos casos de pós inalatórios orais do tipo disco nos quais as doses estão acondicionadas em doses pré-medidas unitárias e medicamentos para nebulização, deve-se utilizar, no mínimo, três unidades do medicamento teste e, no mínimo, três unidades do medicamento de referência/comparador.

Art. 6º Deverão ser descritos os aspectos da formulação do medicamento teste e da formulação do medicamento de referência/comparador de acordo com métodos gerais da Farmacopeia Brasileira, preferencialmente, quando compatíveis com a forma farmacêutica em estudo, ou com os métodos de outros compêndios oficiais.

Art. 7º Para sprays nasais, aerossóis nasais e aerossóis inalatórios orais deverão ser descritos os seguintes aspectos dos dispositivos:

I - aparência externa: material (plástico, vidro etc.) e cor do frasco e tampa protetora do atuador;

II - altura e largura do frasco somado ao atuador;

III - diâmetros do snap on;

IV - comprimento do pescante/haste interna (para spray nasal); e

V - descrição do modo de acoplamento do atuador ao frasco, quando couber, e do modo de ativação do atuador.

Art. 8º Para pós inalatórios orais deverão ser descritos os seguintes aspectos dos dispositivos:

I - aparência externa: material (plástico, vidro etc) e cor do corpo e, quando couber, tampa protetora;

II - dimensões do corpo, incluindo as dimensões do bocal;

III - descrição do modo de ativação do dispositivo;

Art. 9º Para pós inalatórios orais do tipo disco nos quais a formulação esteja acondicionada em doses pré-medidas unitárias (cápsulas) deverão ser descritos os seguintes aspectos do inalador:

I - aparência externa: material (plástico, vidro etc.) e cor do corpo e tampa protetora;

II - dimensões do corpo, base e ninho do inalador, incluindo as dimensões do bocal; e

III - descrição do modo de abertura e fechamento da base, para carregar ou inserir a dose, do modo de ativação do inalador para perfuração da cápsula e do modo de perfuração propriamente dita (se longitudinal, transversal ou outro em relação ao eixo da cápsula).

Art. 10. Nos casos em que os produtos pretendem ser intercambiáveis, o aspecto dos dispositivos do medicamento teste deve ser o mais próximo possível do medicamento de referência.

§ 1º O manuseio do medicamento teste deve ser semelhante ao do medicamento referência.

§ 2º Deverá ser apresentado racional que justifica a semelhança entre o manuseio do medicamento teste e medicamento de referência.

Art. 11. O Certificado de Equivalência Farmacêutica ou de Provas de Desempenho deve reportar o aspecto do medicamento e do medicamento de referência/comparador. Parágrafo único. O aspecto da formulação é um ensaio informativo.

Art. 12. Devem fazer parte do Protocolo e Relatório de estudo de equivalência farmacêutica ou de provas de desempenho, os seguintes documentos e informações relacionados ao ensaio em questão, a serem apresentados à Anvisa:

I - cópia das folhas ou fichas de análise de cada um dos parâmetros avaliados no aspecto da formulação e do dispositivo; e

II - fotografias dos dispositivos dos medicamentos teste e de referência ou comparador.

Art. 13. 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.

Art. 14. 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.

Seção II

Carga e Recarga

Art. 15. O ensaio de carga e recarga deverá ser conduzido utilizando, no mínimo, trinta dispositivos de três lotes do medicamento teste, sendo dez dispositivos de cada lote e trinta dispositivos de três lotes do medicamento de referência/comparador, sendo dez dispositivos de cada lote, ou trinta dispositivos de um lote desse medicamento para spray nasal, aerosol nasal e aerosol inalatório oral.

§ 1º Para solução spray nasal, poderão ser utilizados, no mínimo, trinta dispositivos de um lote do medicamento teste ou do medicamento referência/comparador; e

§ 2º O número de amostras deve ser suficiente para se obter trinta resultados de cada parâmetro para cada um dos medicamentos em análise.

Art. 16. Deverá ser utilizado um aparato para coleta das doses liberadas e, quando necessários, acessórios, preconizados em compêndios oficiais, que sejam adequados à forma farmacêutica em estudo.

Parágrafo único. As devidas calibrações e verificações do aparato deverão ser realizadas de acordo com o preconizado em compêndios oficiais.

Art. 17. O ensaio de carga e recarga deverá ser conduzido da seguinte forma:

I - coletar o conteúdo liberado por um único acionamento no início do conteúdo dos dispositivos, imediatamente após a sua preparação (ensaio de carga);

II - armazenar as amostras pelo período e orientações 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 4 a 7 dias. Se as orientações de armazenamento ou administração do dispositivo não estiver(em) claramente descritas na mencionada bula, o centro deve adotar múltiplas orientações, como horizontal, vertical e invertida;

III - coletar o conteúdo liberado por um único acionamento, imediatamente após a recarga dos dispositivos (ensaio de recarga); e

IV - Determinar, para cada dispositivo testado, a quantidade do ingrediente farmacêutico ativo por acionamento depositada no aparato de coleta de doses, de acordo com o respectivo método de teor disposto na monografia individual da Farmacopeia Brasileira, preferencialmente, ou de outros compêndios oficiais; ou, na ausência desses, com o método de teor, devidamente validado, adotado pelo patrocinador do estudo.

§ 1º 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 um Acionamento sobre o Conteúdo Total do Dispositivo.

§ 2º As médias geométricas dos trinta resultados do ensaio de carga e dos trinta resultados do ensaio de recarga devem estar compreendidas no intervalo de 95%-105% do valor rotulado de cada um dos produtos.

§ 3º Os resultados do medicamento teste e do medicamento de referência devem atender ao mesmo critério de aceitação.

§ 4º Caso a sensibilidade do método não permita a quantificação do ingrediente farmacêutico ativo a partir de um único acionamento, ou seja, a avaliação de uma atuação não permita obter um único resultado podem ser utilizados mais acionamentos para obter o resultado, desde que apresentada justificativa.

§ 5º O número de acionamentos utilizados na condução do ensaio deve ser registrado no Relatório do Estudo.

Art. 18. O Certificado de Equivalência Farmacêutica ou de Provas de Desempenho deve reportar os resultados das médias geométricas calculadas, tanto para o medicamento teste como para o medicamento referência/comparador.

Art. 19. Devem fazer parte do Protocolo e Relatório de estudo de equivalência farmacêutica ou de provas de desempenho, os seguintes documentos e informações, relacionados ao ensaio em questão, a serem apresentados à Anvisa:

I- descrição completa do aparato de coleta de doses e, quando presentes, dos acessórios utilizados;

II- 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 seus fabricantes;

III- 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;

IV- detalhamento do cálculo da quantidade do ingrediente farmacêutico ativo por atuação, das amostras do medicamento teste e das do medicamento de referência/comparador; 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

V- arquivo eletrônico de tabela contendo dados brutos dos ensaios e o cálculo das médias geométricas obtidas das amostras do medicamento teste e das do medicamento de referência/comparador.

Parágrafo único. No caso do inciso VI deste artigo, em sendo utilizadas planilhas ou arquivos eletrônicos, devem ser enviadas cópias em CD-ROM ou outro dispositivo de armazenamento.

Seção III

Conteúdo de um Acionamento sobre o Conteúdo Total do Dispositivo

Art. 20. O ensaio de conteúdo de um acionamento sobre o conteúdo total do dispositivo deverá ser conduzido utilizando, no mínimo, trinta dispositivos de três lotes do medicamento teste, sendo dez dispositivos de cada lote; e trinta dispositivos de três lotes do medicamento de referência/comparador, sendo dez dispositivos de cada lote, ou trinta dispositivos de um lote desse medicamento.

§ 1º Para solução spray nasal, poderão ser utilizados, no mínimo, trinta dispositivos de um lote do medicamento teste ou do medicamento referência/comparador;

§ 2º Nos casos de pós inalatórios orais do tipo disco nos quais as doses estão acondicionadas em doses pré-medidas unitárias, o ensaio deverá ser conduzido utilizando, no mínimo, trinta unidades de três lotes do medicamento teste, sendo dez unidades de cada lote; e trinta unidades de três lotes do medicamento de referência/comparador, sendo dez unidades de cada lote, ou trinta unidades de um lote desse medicamento; e

§ 3º O número de amostras deve ser suficiente para se obter trinta resultados de cada parâmetro para cada um dos medicamentos em análise.

Art. 21. Deverá ser utilizado um aparato para coleta das doses liberadas e, quando necessários, acessórios preconizados em compêndios oficiais, que sejam adequados à forma farmacêutica em estudo.

Parágrafo único. As devidas calibrações e verificações do aparato deverão ser realizadas de acordo com o preconizado em compêndios oficiais.

Art. 22. No caso de sprays nasais e pós inalatórios orais, devem ser avaliados, separadamente para cada dispositivo testado:

I - o conteúdo liberado por um único acionamento do início do conteúdo do dispositivo, imediatamente após sua preparação; e

II - o conteúdo liberado por um único acionamento do final do conteúdo do dispositivo.

Art. 23. Nos casos de pós inalatórios orais do tipo disco nos quais as doses estejam acondicionadas em doses pré-medidas unitárias, deve ser avaliado, separadamente, o conteúdo de cada unidade testada, utilizando o inalador do respectivo lote da unidade avaliada.

Art. 24. No caso de aerossol nasal e aerossol inalatório oral, devem ser avaliados, separadamente para cada dispositivo testado:

I - o conteúdo liberado por um único acionamento do início do conteúdo do dispositivo, imediatamente após sua preparação;

II - o conteúdo liberado por um único acionamento do meio do dispositivo, ou seja, aquela correspondente a 50% do número rotulado de atuações; e

III - o conteúdo liberado por um único acionamento do final do conteúdo do dispositivo.

Art. 25. Para cada dispositivo ou unidade testados, deve ser determinada a quantidade de ingrediente farmacêutico ativo por acionamento depositada no aparato de coleta de doses, de acordo com o respectivo método de teor disposto, preferencialmente, na monografia individual da Farmacopeia Brasileira, ou de outros compêndios oficiais; ou, na ausência desses, com o método de teor, devidamente validado, adotado pelo patrocinador do estudo.

§ 1º Caso a sensibilidade do método não permita a quantificação do ingrediente farmacêutico ativo a partir de um único acionamento, ou seja, a avaliação de uma atuação não permita obter um único resultado podem ser utilizados mais acionamentos para obter o resultado, desde que apresentada justificativa.

§ 2º O número de acionamentos utilizados na condução do ensaio deve ser registrado no Relatório do Estudo.

Art. 26. No caso de sprays e aerossóis nasais, aerossóis inalatórios orais e pós inalatórios orais, deve ser realizada análise estatística de bioequivalência populacional, segundo disposto nesta Instrução Normativa, separadamente nos resultados obtidos do:

I - início dos dispositivos (trinta resultados); e

II - final dos dispositivos (trinta resultados).

Parágrafo único. No caso de pós inalatórios orais do tipo disco nos quais as doses estejam acondicionadas em dose pré-medidas unitárias, deve ser realizada análise estatística

de bioequivalência populacional separadamente nos trinta resultados obtidos das unidades testadas.

Art. 27. O Certificado de Equivalência Farmacêutica ou de Provas de Desempenho deve reportar os resultados da análise estatística de bioequivalência populacional, para cada parâmetro avaliado, tanto para o medicamento teste como para o medicamento referência/comparador.

Art. 28. Devem fazer parte do Protocolo e Relatório de estudo de equivalência farmacêutica ou de provas de desempenho, os seguintes documentos e informações relacionados ao ensaio em questão, a serem apresentados à Anvisa:

I - descrição completa do aparato de coleta de doses e, quando presentes, dos acessórios utilizados;

II - 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 seus fabricantes;

III - 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;

IV - detalhamento do cálculo da quantidade do ingrediente farmacêutico ativo por acionamento, das amostras do medicamento teste e das do medicamento de referência/comparador;

V - 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

VI - arquivo eletrônico contendo tabela todos os dados brutos obtidos e toda a análise estatística de bioequivalência populacional aplicada nos resultados das amostras do medicamento teste e das do medicamento de referência/comparador.

Parágrafo único. No caso do inciso VI deste artigo, em sendo utilizadas planilhas ou arquivos eletrônicos, devem ser enviadas cópias em CD-ROM ou outro dispositivo de armazenamento.

Seção IV

Conteúdo Entregue pela Nebulização

Art. 29. O ensaio de conteúdo entregue pela nebulização deverá ser conduzido utilizando trinta unidades de três lotes do medicamento teste, sendo dez unidades de cada lote; e trinta unidades de três lotes do medicamento de referência/comparador, sendo dez unidades de cada lote, ou trinta unidades de um lote desse medicamento. § 1º No caso de soluções para nebulização, podem ser utilizados, no mínimo, trinta unidades de um lote tanto do medicamento teste quanto do de referência/comparador; § 2º O número de amostras deve ser suficiente para se obter trinta resultados de cada parâmetro para cada um dos medicamentos em análise.

Art. 30. Deverá ser utilizado um aparato para coleta das doses liberadas e, quando necessários, acessórios preconizados em compêndios oficiais, que sejam adequados à forma farmacêutica em estudo. Art. 31. Deverá ser avaliado, separadamente, para cada unidade testada, o conteúdo liberado em um fluxo de 5,5 L/min do início da nebulização, até o momento em que não haja névoa.

Art. 32. Para cada unidade testada, deve ser determinada a quantidade de ingrediente farmacêutico ativo por nebulização depositada no aparato de coleta de doses, de acordo com o respectivo método de teor disposto na monografia individual da Farmacopeia Brasileira, preferencialmente, ou de outros compêndios oficiais; ou, na ausência desses, com o método de teor, devidamente validado, adotado pelo patrocinador do estudo.

Art. 33. Deverá ser realizada análise estatística de bioequivalência populacional separadamente nos trinta resultados obtidos das unidades testadas.

Art. 34. O Certificado de Equivalência Farmacêutica ou de Provas de Desempenho deve reportar os resultados da análise estatística de bioequivalência populacional, tanto para o medicamento teste como para o medicamento referência/comparador.

Art. 35. Devem fazer parte do Protocolo e Relatório de estudo de equivalência farmacêutica ou de provas de desempenho os seguintes documentos e informações, relacionados ao ensaio em questão, a serem apresentados à Anvisa:

I - descrição completa do aparato de coleta de doses e, quando presentes, dos acessórios utilizados;

II - 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 seus fabricantes;

III - 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;

IV - detalhamento do cálculo da quantidade do ingrediente farmacêutico ativo, das amostras do medicamento teste e das do medicamento de referência/comparador;

V - 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

VI - arquivo eletrônico contendo tabela todos os dados brutos obtidos e toda a análise estatística de bioequivalência populacional aplicada nos resultados das amostras do medicamento teste e das do medicamento de referência/comparador.

Parágrafo único. No caso do inciso VI deste artigo, em sendo utilizadas planilhas ou arquivos eletrônicos, devem ser enviadas cópias em CD-ROM ou outro dispositivo de armazenamento.

Seção V

Distribuição do Tamanho Aerodinâmico de Partículas por Impactação em Cascata

Art. 36. O ensaio de distribuição do tamanho aerodinâmico de partículas por impactação em cascata para aerossol nasal, aerossol inalatório oral e pó inalatório oral deverá ser conduzido utilizando, no mínimo, trinta dispositivos de três lotes do medicamento teste, sendo dez dispositivos de cada lote, e trinta dispositivos de três lotes do medicamento de referência/comparador, sendo dez dispositivos de cada lote, ou trinta dispositivos de um lote desse medicamento.

§ 1º No caso de pós inalatórios orais de doses pré-medidas unitárias, utilizar, no mínimo, trinta unidades de três lotes do medicamento teste, sendo dez unidades de cada lote; e trinta unidades de três lotes do medicamento de referência/comparador, sendo dez unidades de cada lote, ou trinta unidades de um lote desse medicamento.

§ 2º. O número de amostras deve ser suficiente para se obter trinta resultados de cada parâmetro para cada um dos medicamentos em análise.

Art. 37. Deverá ser utilizado um aparato para coleta das doses liberadas e um sistema de impactação em cascata além de acessórios, quando necessários, preconizados em compêndios oficiais, que sejam adequados à forma farmacêutica em estudo.

Parágrafo único. As devidas calibrações e verificações do aparato e do sistema deverão ser realizadas de acordo com o preconizado em compêndios oficiais.

Art. 38. No caso de aerossol nasal, aerossol inalatório oral, pó inalatório oral, deve ser avaliado, separadamente para cada dispositivo testado, o conteúdo liberado por uma única

atuação do início do conteúdo do dispositivo, imediatamente após sua preparação, quando couber.

Art. 39. Deve ser determinada a massa do ingrediente farmacêutico ativo depositada no adaptador do inalador, na porta de indução e no pré-separador, no caso de pó inalatório oral, em cada um dos estágios do sistema de impactação em cascata e filtros.

§ 1º Caso a sensibilidade do método não permita a quantificação do ingrediente farmacêutico ativo a partir de um único acionamento, ou seja, a avaliação de uma atuação não permita obter um único resultado podem ser utilizados mais acionamentos para obter o resultado, desde que apresentada justificativa.

§ 2º O número de acionamentos utilizados na condução do ensaio deve ser registrado no Relatório do Estudo.

Art. 40. Deverão ser calculados, a partir de software adequado, no mínimo, os parâmetros abaixo mencionados, de acordo com o preconizado em compêndios oficiais:

- I - massa do ingrediente farmacêutico ativo em cada um dos estágios;
- II - massa cumulativa do ingrediente farmacêutico ativo em cada um dos estágios;
- III - massa de partículas finas;
- IV - diâmetro aerodinâmico médio de massa; e
- V - desvio padrão geométrico.

Art. 41. A análise estatística de bioequivalência populacional deverá ser realizada separadamente nos trinta resultados de cada um dos parâmetros mencionados nos incisos III, IV e V do Art. 40.

Art. 42. Os resultados do medicamento teste devem ser semelhantes aos do medicamento de referência/comparador. Justificativas devem ser apresentadas para resultados discrepantes.

Art. 43. O Certificado de Equivalência Farmacêutica ou de Provas de Desempenho deve reportar os resultados da análise estatística de bioequivalência populacional, para cada parâmetro avaliado, tanto para o medicamento teste quanto para o medicamento comparador.

Art. 44. Devem fazer parte do Protocolo e Relatório de estudo de equivalência farmacêutica ou de provas de desempenho os seguintes documentos e informações, relacionados ao ensaio em questão, a serem apresentados à Anvisa:

I - versão do software utilizado;

II - descrição completa do sistema de impactação em cascata e, quando presentes, dos acessórios;

III - descrição dos parâmetros, quando couber, 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 seus fabricantes;

IV - parâmetros que devem ser controlados no sistema de impactação em cascata, quando couberem, e, quando presentes, nos acessórios, para otimização do método, de acordo com o determinado por seus fabricantes;

V - registro dos controles realizados no aparato de coleta de doses e no sistema de impactação em cascata, quando couberem, e, quando presentes, em seus acessórios, previamente e durante a condução do ensaio;

VI - detalhamento do cálculo do teor do ingrediente farmacêutico ativo das amostras do medicamento teste e das do medicamento de referência/comparador;

VII - 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;

VIII - 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

IX - arquivo eletrônico contendo tabela com todos os dados brutos obtidos e toda a análise estatística de bioequivalência populacional aplicada nos resultados das amostras do medicamento teste e das do medicamento de referência/comparador.

Parágrafo único. No caso do inciso IX deste artigo, em sendo utilizadas planilhas ou arquivos eletrônicos, devem ser enviadas cópias em CD-ROM ou outro dispositivo de armazenamento.

Seção VI

Distribuição do Tamanho de Gotículas/Partículas por Difração a Laser

Art. 45. O ensaio de distribuição do tamanho de gotículas/partículas por difração a laser com spray nasal deverá ser conduzido utilizando, no mínimo:

I – para spray nasal: trinta dispositivos de três lotes do medicamento teste, sendo dez dispositivos de cada lote; e trinta dispositivos de três lotes do medicamento de referência/comparador, sendo dez dispositivos de cada lote, ou trinta dispositivos de um lote desse medicamento; e

II – para medicamentos para nebulização: trinta unidades de três lotes do medicamento teste, sendo dez unidades de cada lote; e trinta unidades de três lotes do medicamento de referência/comparador, sendo dez unidades de cada lote, ou trinta unidades de um lote desse medicamento.

§ 1º Para solução spray nasal podem ser utilizados, no mínimo, trinta dispositivos de um lote tanto do medicamento teste quanto do de referência/comparador.

§ 2º O número de amostras deve ser suficiente para se obter trinta resultados de cada parâmetro para cada um dos medicamentos em análise.

Art. 46. Deverá ser utilizado um sistema de difração a laser e, quando necessários, acessórios, preconizados em compêndios oficiais, notas técnicas, normas ou regulamentos específicos aprovados ou referendados pela Anvisa, que sejam adequados à forma farmacêutica em estudo.

Art. 47. Para sprays nasais, deverá ser avaliado para cada dispositivo testado:

I - 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 duas distâncias estejam separadas entre si por 3 cm ou mais; e na fase de desenvolvimento completo da pluma; e

II - 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 duas distâncias estejam separadas entre si por 3 cm ou mais; e na fase de desenvolvimento completo da pluma.

Art. 48. Para medicamentos para nebulização, deverá ser avaliado para cada unidade testada: I - o conteúdo liberado em um fluxo de 5,5 L/min, no início da nebulização; II - o conteúdo liberado em um fluxo de 5,5 L/min, ao final da nebulização.

Art. 49. No caso de sprays nasais, deve ser determinada a distribuição do tamanho de gotículas (D10, D50, D90), Span ((D90 - D10)/D50) e a porcentagem de gotículas abaixo de 10µm, em cada etapa do conteúdo das unidades testadas e nas duas distâncias avaliadas, quando aplicável, utilizando um software adequado.

Art. 50. A análise estatística de bioequivalência populacional deverá ser realizada nos resultados de D50 obtidos dos seguintes grupos, separadamente:

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

Art. 51. A análise estatística de bioequivalência populacional deverá ser realizada, segundo disposto nesta Instrução Normativa, nos resultados de Span obtidos dos seguintes grupos, separadamente:

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

Art. 52. No caso de medicamentos para nebulização, determinar a distribuição do tamanho de gotículas (D10, D50, D90), Span $((D90 - D10)/D50)$ e a porcentagem de gotículas abaixo de 10 μ m, em cada etapa do conteúdo das unidades testadas, utilizando um software adequado.

Art. 53. A análise estatística de bioequivalência populacional deverá ser realizada, segundo disposto nesta Instrução Normativa, nos resultados de D50 obtidos dos seguintes grupos, separadamente:

- I - início do conteúdo dos dispositivos (trinta resultados); e
- II - final do conteúdo dos dispositivos (trinta resultados).

Art. 54. A análise estatística de bioequivalência populacional deverá ser realizada, segundo disposto nesta Instrução Normativa, nos resultados de Span obtidos dos seguintes grupos, separadamente:

I - início do conteúdo das unidades (trinta resultados); e

II - final do conteúdo das unidades (trinta resultados).

Art. 55. Os resultados do medicamento teste devem ser semelhantes aos do medicamento de referência/comparador.

Art. 56. O Certificado de Equivalência Farmacêutica ou de Provas de Desempenho deve reportar os resultados da análise estatística de bioequivalência populacional, para cada parâmetro avaliado, tanto para os medicamentos teste quanto para os medicamentos de referência/comparador.

Art. 57. Devem fazer parte do Protocolo e Relatório de estudo de equivalência farmacêutica ou de provas de desempenho os seguintes documentos e informações, relacionados ao ensaio em questão, a serem 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 seus fabricantes;

V - 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 contendo tabela com todos os dados brutos obtidos e toda a análise estatística de bioequivalência populacional aplicada nos resultados das amostras do medicamento teste e das do medicamento de referência/comparador.

Seção VII

Número de Acionamentos por Dispositivo

Art. 58. O ensaio de número de acionamentos por dispositivo deverá ser conduzido utilizando, no mínimo, três dispositivos do medicamento teste e, no mínimo, três dispositivos do medicamento de referência/comparador.

Art. 59. O ensaio consiste em contar o número de acionamentos de cada uma das unidades testadas até sua exaustão.

§ 1º Na contagem do número de acionamentos, os correspondentes à carga dos dispositivos devem ser desconsideradas.

§ 2º O patrocinador do estudo deve fornecer, ao centro responsável pelo estudo, o número rotulado de acionamentos do medicamento teste.

Art. 60. A determinação do número de acionamentos por dispositivo é um ensaio informativo.

Art. 61. O Certificado de Equivalência Farmacêutica ou de Provas de Desempenho deve reportar o número de atuações contada, tanto para o medicamento teste como para o medicamento referência/comparador.

Art. 62. 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.

Seção VIII

Padrão de Spray

Art. 63. O ensaio de padrão de spray deverá ser conduzido utilizando, no mínimo, trinta dispositivos de três lotes do medicamento teste, sendo dez dispositivos de cada lote; e trinta dispositivos de três lotes do medicamento de referência/comparador, sendo dez dispositivos de cada lote, ou trinta dispositivos de um lote desse medicamento.

§ 1º Para spray nasal em solução aquosa podem ser utilizados, no mínimo, trinta dispositivos de um lote tanto do medicamento teste quanto do de referência/comparador.

§ 2º O número de amostras deve ser suficiente para se obter trinta resultados de cada parâmetro para cada um dos medicamentos em análise.

Art. 64. O ensaio deverá ser conduzido utilizando um dos seguintes mecanismos:

I - 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

II - 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 ingrediente farmacêutico ativo em estudo e mantenha os detalhes da intensidade da imagem do padrão obtido da pluma.

Art. 65. Para cada dispositivo testado, deve ser avaliada 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.

§ 1º Caso a sensibilidade do método não permita a quantificação do ingrediente farmacêutico ativo a partir de um único acionamento, ou seja, a avaliação de uma atuação não permita obter um único resultado podem ser utilizados mais acionamentos para obter o resultado, desde que apresentada justificativa.

§ 2º O número de acionamentos utilizados na condução do ensaio deve ser registrado no Relatório do Estudo.

Art. 66. O ensaio deverá utilizar um dos seguintes tipos de análise de imagens:

I - manual, determinando o centro de massa (COM), diâmetro maior ($D_{máx}$), diâmetro menor ($D_{mín}$) e razão $D_{máx}/D_{mín}$; e

II - automática, determinando o perímetro da forma do padrão de spray; área dentro desse perímetro; centro de gravidade (COG); $D_{máx}$, $D_{mín}$ e razão $D_{máx}/D_{mín}$.

Art. 67. No caso de análise de imagem manual, a análise estatística de bioequivalência populacional deverá ser realizada separadamente nos resultados de:

I - $D_{m\acute{a}x}$, 1ª distância (trinta resultados); e

II - $D_{m\acute{a}x}$, 2ª distância (trinta resultados).

Art. 68. No caso de análise de imagem automática, a análise estatística de bioequivalência populacional deverá ser realizada separadamente nos resultados de:

I - área do perímetro do padrão de spray, 1ª distância (trinta resultados); e

II - área do perímetro do padrão de spray, 2ª distância (trinta resultados).

Art. 69. Para qualquer tipo de análise de imagem, realizar análise estatística de bioequivalência populacional separadamente nos resultados de:

I - razão $D_{m\acute{a}x}/D_{m\acute{i}n}$, 1ª distância (trinta resultados); e

II - razão $D_{m\acute{a}x}/D_{m\acute{i}n}$, 2ª distância (trinta resultados).

Art. 70. Os resultados do medicamento teste devem ser semelhantes aos do medicamento de referência/comparador. Devem ser apresentadas justificativas para resultados discrepantes.

Art. 71. O Certificado de Equivalência Farmacêutica ou de Provas de Desempenho deve reportar os resultados da análise estatística de bioequivalência populacional, tanto para o medicamento teste como para o medicamento referência/comparador.

Art. 72. Nos casos de análise manual, o centro de equivalência farmacêutica deverá arquivar, junto aos documentos referentes ao estudo, imagem em alta resolução na qual foi realizada a determinação manual dos parâmetros centro de massa (COM), diâmetro maior ($D_{m\acute{a}x}$), diâmetro menor ($D_{m\acute{i}n}$) de cada um dos dispositivos testados.

Art. 73. Devem fazer parte do Protocolo e Relatório de estudo de equivalência farmacêutica ou de provas de desempenho os seguintes documentos e informações, a serem apresentados à Anvisa:

I - descrição completa do mecanismo utilizado no ensaio (impacto ou não impacto) e, quando presentes, dos acessórios;

II - descrição dos parâmetros, quando couber, 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;

III - critérios adotados, no caso de mecanismo de impacto, e seus registros e evidências, para o estabelecimento da técnica de revelação da mancha do padrão de spray;

IV - versão do software utilizado, no caso de mecanismo de não-impacto;

V - critérios adotados, e seus registros e evidências, para o estabelecimento das distâncias entre o orifício do atuador e a superfície de impacto;

VI - registro dos controles realizados no mecanismo previamente e durante a condução do ensaio;

VII - registro das distâncias adotadas na condução do ensaio das amostras do medicamento teste e das do medicamento de referência/comparador;

VIII - registros da técnica de revelação utilizada para visualização da mancha da pluma, no caso de mecanismo de impacto;

IX - registro do momento (tempo) em que a imagem do padrão do spray foi capturado durante a condução do ensaio, no caso de mecanismo de não-impacto;

X - 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

XI - arquivo eletrônico contendo tabela com todos os dados brutos obtidos e toda a análise estatística de bioequivalência populacional aplicada nos resultados das amostras do medicamento teste e das do medicamento de referência/comparador.

Seção IX

Tempo Médio de Nebulização

Art. 74. O ensaio de tempo médio de nebulização deverá ser conduzido utilizando, no mínimo, trinta unidades de três lotes do medicamento teste, sendo dez unidades de cada lote; e trinta unidades de três lotes do medicamento de referência/comparador, sendo dez unidades de cada lote, ou trinta dispositivos de um lote desse medicamento.

Art. 75. O ensaio deverá avaliar, separadamente, para cada unidade testada, o tempo corrido entre o início da nebulização até o momento em que não haja mais a formação de névoa.

Parágrafo único. Os dados do ensaio do tempo médio de nebulização podem ser estabelecidos a partir dos dados obtidos na condução do ensaio de Conteúdo Médio Entregue durante a Nebulização.

Art. 76. A determinação do tempo médio de nebulização é um ensaio informativo.

Art. 77. O Certificado de Equivalência Farmacêutica ou de Provas de Desempenho deve reportar o tempo médio de nebulização para o medicamento teste e para o medicamento referência/comparador.

Art. 78. 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.

CAPÍTULO III

DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 79. Esta Instrução Normativa entra em vigor na data da sua publicação.

WILLIAM DIB

Diretor Presidente