



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

www.anvisa.gov.br

Consulta Pública nº 22, de 4 de junho de 2008

D.O.U de 05/06/2008

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o inciso IV do art. 11 e o art. 35 do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso V e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 29 de maio de 2008.

adota a seguinte Consulta Pública e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aberto, a contar da data de publicação desta Consulta Pública, o prazo de 45 (quarenta e cinco) dias para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de RDC sobre a publicação do GUIA PARA DETERMINAÇÃO DA EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA E BIOEQUIVALÊNCIA DE MEDICAMENTOS SPRAYS E AEROSÓIS NASAIS.

Art. 2º Informar que a proposta de Resolução estará disponível, na íntegra, durante o período de consulta no sítio <http://www.anvisa.gov.br/divulga/consulta/index.htm> e que as sugestões deverão ser encaminhadas, por escrito, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Coordenação de Inspeção em Centros de Equivalência e Bioequivalência, **SIA, Trecho 5, Área Especial 57 - Brasília (DF) - CEP 71205-050**; Telefone: **(61) 3462-5562** ou para o Fax: (61) 3462-5563; ou para o e-mail: bioequivalencia@anvisa.gov.br.

Art. 3º Findo o prazo estipulado no art. 1º a Agência Nacional de Vigilância Sanitária articular-se-á com os Órgãos e Entidades envolvidos e aqueles que tenham manifestado interesse na matéria, para que indiquem representantes nas discussões posteriores, visando à consolidação do texto final.

DIRCEU RAPOSO DE MELLO

ANEXO

RESOLUÇÃO – RDC Nº

Determina a publicação do Guia para Determinação da Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência de Medicamentos Sprays e Aerosóis Nasais

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o inciso IV do art. 11 do Regulamento aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso II e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em xxxx de xxxxxde 2008, e

considerando o art. 12 e o art. 16 e seguintes da Lei n.º 6.360, de 23 de setembro de 1976, o § 10 do art. 14 do Decreto 79.094, de 5 de janeiro de 1977, bem como o inciso IX, do art. 7º da lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999;

considerando o disposto nos itens 1.7 da RE nº 897 de 29 de maio de 2003 e 1.c da RE nº 1170 de 19 de abril de 2006;

considerando a necessidade de estabelecer critérios para avaliação da qualidade, eficácia e segurança de medicamentos sprays e aerosóis nasais para registro como medicamentos genéricos e similares;

considerando que a matéria foi submetida à apreciação da Diretoria Colegiada, que a aprovou em reunião realizada em 6 de março de 2003;

adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Determinar a publicação do "Guia para determinação da Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência de Medicamentos Sprays e Aerosóis Nasais ", disponibilizado no site da ANVISA através da publicação Séries Temáticas;

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU RAPOSO DE MELLO

Séries Temáticas
Agência Nacional de Vigilância
Sanitária

Guia para Determinação de
Equivalência Farmacêutica e
Bioequivalência de Sprays e
Aerossóis Nasais

Série: Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência

Sumário

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

1. Introdução

2. Objetivo

3. Equivalência Farmacêutica de Sprays e Aerosóis Nasais

3.1 Pessoal

3.2 Ambiente

3.3 Equipamentos e Instrumentos

3.4 Testes para Equivalência Farmacêutica

3.4.1 Teste Farmacopéicos:

3.4.2 Testes Específicos

4. Estudos Farmacocinéticos para Sprays e Aerosóis Nasais

4.1 Considerações sobre a Etapa Clínica:

4.1.1 Critérios de inclusão e exclusão

4.1.2 Cuidados na administração

4.2 Considerações sobre a Etapa Analítica

4.3 Considerações sobre as Etapas Farmacocinética e Estatística

5. Estudos Farmacodinâmicos para Sprays e Aerosóis Nasais

5.1 Validação

5.2 Correlação Positiva

5.3 Robustez ou Resistência

5.4 Reprodutibilidade

6. Referências Bibliográficas

1. Introdução

A Lei nº 9787/99, que estabelece o medicamento genérico no Brasil, descreve que a bioequivalência consiste na demonstração da equivalência terapêutica entre dois medicamentos, com comparável biodisponibilidade, estudada sob um mesmo desenho experimental, sendo essa um indicativo da velocidade e extensão de absorção de um fármaco em sua forma de dosagem.

Desde 2001, a ANVISA vem publicando uma série de Resoluções para estabelecer critérios e requisitos para a condução e avaliação de estudos de bioequivalência para fins de registro de medicamentos, que vão sendo atualizadas à medida do avanço científico.

A RE nº 897/03, que trata da isenção e substituição de estudos de bioequivalência, determina que medicamentos sprays nasais apresentados sob a forma de solução aquosa estão isentos de estudos de bioequivalência, porém, é possível verificar que muitos desses medicamentos são formulados como suspensões.

Esses medicamentos são usados principalmente para tratamento da rinite alérgica. Considerando as características dessas formas farmacêuticas, tais como a destinação do fármaco (uso local), os baixos níveis plasmáticos dos princípios ativos (o que dificulta a realização de estudo de bioequivalência nos modelos preconizados na legislação em vigor) e a complexidade e o custo dos ensaios *in vitro* para comprovação da equivalência farmacêutica, verificou-se a necessidade de elaboração de uma proposta de condução de estudos que fosse baseada no método científico, factível (considerando a tecnologia disponível no mercado brasileiro) e que estivesse em conformidade com as Boas Práticas em Biodisponibilidade/Bioequivalência.

Em 2006, foi acrescentado ao Termo de Cooperação – 37, firmado entre ANVISA e OPAS (Organização Panamericana de Saúde) o projeto de fortalecimento da capacidade da ANVISA para avaliação de ensaio de equivalência farmacêutica e bioequivalência de sprays e aerossóis nasais.

Liderado pela Coordenação de Inspeção em Centros de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência (CIBIO), foi estabelecido um grupo de trabalho constituído por técnicos da Gerência Geral de Medicamentos, representantes da comunidade acadêmica, do setor produtivo e dos profissionais da área para levantamento e avaliação dos principais aspectos relacionados à eficácia, segurança e qualidade desses produtos. Desde então, foram realizadas uma série de atividades, que incluíram reuniões, encontros, visitas técnicas e acompanhamento de estudos para subsidiar o conhecimento e o avanço das discussões no Brasil e em diversos países.

Esse Guia representa a harmonização de pensamentos e experiências, baseados na metodologia científica disponível até o momento, dos principais envolvidos na condução e avaliação de estudos *in vitro* e *in vivo* para medicamentos de uso nasal, no âmbito acadêmico, industrial e sanitário, tanto brasileiro quanto internacional, consolidando uma proposta com o objetivo de orientar o setor regulado sobre as informações a serem submetidos à ANVISA para obtenção do registro desse tipo de medicamentos.

Esse tema é complexo, gerando uma série de opiniões divergentes e essa proposta não representa esgotamento da discussão. Avanços científicos e tecnológicos, assim como novas idéias sempre serão bem-vindos para a contribuição da discussão desse tema, cujo objetivo primordial é oferecer à população produtos seguros, eficazes e com qualidade.

2. Objetivo

O objetivo desse documento é apresentar uma série de recomendações e requisitos para a condução de estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência de sprays e aerossóis nasais, listando os testes necessários, a metodologia e quais os dados a serem submetidos à ANVISA para que seja comprovada a segurança e eficácia desses medicamentos para fins de registro como medicamento genérico e similar.

3. Equivalência Farmacêutica de Sprays e Aerossóis Nasais

A Equivalência Farmacêutica consiste em verificar se o medicamento teste (T) cumpre, na íntegra, com as especificações farmacopéicas e demais testes de performance descritos neste guia, e se os resultados obtidos são semelhantes aos do medicamento de referência (R). Os lotes deverão ser submetidos, paralelamente aos ensaios preconizados na monografia da Farmacopéia Brasileira ou demais compêndios oficiais, conforme resoluções vigentes, e pelo guia em questão. Deve-se utilizar substâncias químicas de referência (SQR) oficializados pela Farmacopéia Brasileira ou por outros códigos autorizados

pela legislação vigente. Serão admitidos estudos utilizando padrões secundários desde que seja comprovada sua certificação, na ausência de SQR. Os resultados obtidos para o medicamento teste (T), serão comparados aos obtidos para o medicamento de referência (R), determinando-se desta forma, a existência ou não de equivalência farmacêutica.

Todo o procedimento da Equivalência Farmacêutica, assim como a elaboração dos relatórios deverá seguir o estabelecido pelo GUIA PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO E ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA E PERFIL DE DISSOLUÇÃO.

3.1 Pessoal

As análises que envolvem toda a Equivalência Farmacêutica de Sprays e Aerosóis Nasais devem ser realizadas por analistas qualificados.

O laboratório deve assegurar que todo o pessoal receba treinamento adequado para o desempenho competente dos ensaios e operação dos equipamentos. Quando apropriado, deverá ser realizado treinamento nos princípios e teorias pertinentes às técnicas utilizadas e sua eficácia deve ser avaliada. Somente analistas que possam demonstrar a competência necessária, ou que sejam adequadamente supervisionados, podem realizar os ensaios de equivalência farmacêutica. A capacitação contínua deve ser monitorada, sendo capaz de detectar necessidades de aperfeiçoamento.

3.2 Ambiente

Compreende um laboratório típico para análises de Equivalência Farmacêutica, composto pelas instalações de ensaio (áreas de preparo de amostras-bancada e áreas de equipamentos).

Amostras, reagentes, padrões e materiais de referência devem ser armazenados adequadamente para garantir sua integridade e rastreabilidade.

O ambiente do laboratório deve apresentar espaço suficiente para permitir que as áreas de trabalho sejam mantidas limpas e arrumadas. O espaço deve ser proporcional ao volume de análises realizadas e à organização interna do laboratório.

3.3 Equipamentos e Instrumentos

Todos os equipamentos e instrumentos utilizados devem estar instalados de acordo com as recomendações dos fabricantes, cumprir com as determinações de calibrações, manutenções e limpezas periódicas e devem permitir a checagem da rastreabilidade dos dados gerados.

3.4 Testes para Equivalência Farmacêutica

Os medicamentos, segundo GUIA PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO E ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA E PERFIL DE DISSOLUÇÃO, devem cumprir em sua totalidade com os requisitos farmacopéicos da monografia individual, inscrita na Farmacopéia Brasileira. No caso de utilização de algum outro código autorizado pela legislação vigente, os requisitos farmacopéicos da monografia devem ser complementados com os ensaios descritos em métodos gerais da Farmacopéia Brasileira vigente, para a forma farmacêutica em estudo.

Na falta de monografia farmacopéica oficial, o estudo deve ser realizado utilizando-se método validado fornecido pela empresa solicitante e covalidado pelo laboratório executor do estudo, complementando-se com os ensaios descritos em métodos gerais da Farmacopéia Brasileira vigente. Os ensaios exigidos para comprovação da Equivalência Farmacêutica desses medicamentos são:

Tabela 1- Ensaios exigidos para Equivalência Farmacêutica

Forma Farmacêutica	Ensaios a serem realizados
Sprays e Aerosóis Nasais	i. Testes Gerais da Farmacopéia Brasileira ii. Uniformidade de Dose Liberada; iii. Número de Atuações/Dose por frasco iv. Distribuição do Tamanho de Gotículas por Difração a Laser; v. Carga e Recarga; Padrão de Spray;

3.4.1 Teste Farmacopéicos:

3.4.1.1 Aspecto: Descrição detalhada das amostras teste e referência, quanto à aparência (cor), odor característico, viscosidade, presença de partículas, com o intuito de caracterizar cada uma delas. A descrição segue a Farmacopéia Brasileira;

3.4.1.2 Volume Médio: A determinação do volume nominal em produtos líquidos com dose múltipla é efetuada através do peso do seu conteúdo. As pesagens são feitas em balança de sensibilidade adequada, devidamente calibrada. A análise segue os métodos gerais da Farmacopéia Brasileira, utilizando a quantidade de frascos e a especificação de acordo com o volume declarado. O volume médio só deverá ser determinado para medicamentos cujo volume é declarado no rótulo ou bula.

3.4.1.3 pH: Análise de medida da acidez ou alcalinidade de uma solução. O pH é uma característica das substâncias em solução, determinado pela concentração de íons de Hidrogênio (H⁺). Seguir metodologia oficial e especificação de cada substância ativa;

3.4.1.4 Identificação: A análise deverá ser capaz de comprovar a identidade da substância ativa em estudo nas amostras dos medicamentos teste e referência. Seguir metodologia oficial e especificação de cada substância ativa (tempo de retenção, cromatografia de camada delgada, reação característica, etc);

3.4.1.5 Doseamento: Seguir metodologia oficial e especificação de cada substância ativa. Na falta de monografia farmacopéica oficial, o estudo deve ser realizado utilizando-se método validado fornecido pela empresa solicitante e covalidado pelo laboratório executor do estudo. Proceder à análise utilizando parte do conteúdo de dez (10) frascos diferentes, descartando as primeiras atuações, necessárias para preparação do frasco, quando aplicável.

3.4.1.6 Substâncias Relacionadas: Quando aplicável, segundo metodologia oficial de cada substância ativa.

3.4.1.7 Ensaio Microbiológicos: Seguir os métodos gerais da Farmacopéia Brasileira vigente.

3.4.2 Testes Específicos

3.4.2.1 Uniformidade de Dose Liberada: A determinação da uniformidade de dose liberada deverá ser realizada conforme descrito abaixo, considerando a metodologia farmacopéica disponível para esse ensaio e o método de doseamento do ativo. *Procedimento para amostragem:* Para garantir a reprodutibilidade da coleta de doses, é recomendado que sejam empregados meios mecânicos de atuação para liberação. Os procedimentos mecânicos de atuação devem ter controles adequados dos parâmetros críticos como força de atuação, velocidade e intervalo de tempo entre as atuações. O teste deve ser realizado em unidades que tenham sido preparadas de acordo com as instruções de uso. O teste deve ser realizado posicionando os frascos na posição vertical ou próxima à vertical. O ensaio deve ser realizado com a coleta da dose liberada imediatamente após a preparação do frasco e a última dose rotulada. Para suspensões, a dose deverá ser liberada em um recipiente apropriado, que permita a transferência adequada do conteúdo. O método analítico deve ser empregado para determinar a quantidade de fármaco em cada dose liberada e os dados são reportados na forma de porcentagem da quantidade declarada. Para soluções, a dose pode ser determinada gravimetricamente, a partir do peso da dose liberada, a concentração e a densidade da solução testada. *Análise da Uniformidade de Dose Liberada:* Deverá ser realizada em 10 frascos, sendo uma coleta de dose no início e outra no final das doses. O teste cumpre as especificações se não mais que 2 das 20 doses medidas estiverem fora do intervalo de 80% a 120% da quantidade declarada no rótulo, nenhuma dose estiver fora do intervalo de 75% a 125% da quantidade declarada do rótulo e a média das atuações iniciais e finais estiverem entre 85% a 115% da quantidade declarada. Se 3 a 6 doses das 20 doses analisadas estiverem fora do intervalo de 80% a 120%, nenhuma fora do intervalo de 75% a 125% e a média das atuações iniciais e a média das atuações finais estiverem

entre 85% a 115% da quantidade declarada, poderá proceder nova análise de 20 frascos adicionais. O teste cumpre as especificações se não mais que 6 das 60 doses estiverem fora do intervalo de 80% a 120% da quantidade declarada, nenhuma fora do intervalo de 75% a 125% da quantidade declarada e a média das 30 atuações iniciais e a média das 30 atuações finais estiverem entre 85% a 115% da quantidade declarada.

3.4.2.2 Número de Atuações/Dose por Frasco: Proceder à análise em três unidades de maneira a determinar o número de atuações/dose por frasco. Deverá ser contado o número de doses geradas por cada unidade testada, relacionando com o declarado pelo fabricante. As atuações devem ser realizadas conforme procedimento descrito na bula do medicamento. O resultado do número de atuações/dose por frasco deverá ser avaliado pela média das três unidades testadas sendo que esta não deverá ser menor que o número declarado no produto.

3.4.2.3 Distribuição do Tamanho de Gotículas por Difração a Laser: A distribuição e o tamanho das gotículas é uma propriedade importante de sprays e aerossóis, que influencia a deposição nasal e que deve ser bem caracterizada. A difração a laser é um método ótico não-aerodinâmico de medição de gotículas que mede o tamanho geométrico dessas após a atuação do frasco. Os equipamentos de difração a laser disponíveis fornecem dados de *obscuração* (concentração ótica), *percentual de transmitância* (%T) e distribuição de gotículas (D_{10} , D_{50} , D_{90}). O *Span* ($D_{90} - D_{10} / D_{50}$) também pode ser obtido desses dados. Para realização do ensaio, é recomendado que sejam seguidas as instruções dos fabricantes desses equipamentos quanto à obscuração e percentual de transmitância. Também devem ser estabelecidos e controlados os parâmetros da atuação (força, velocidade e intervalo entre as atuações). As plumas geradas pela atuação desses medicamentos podem ser caracterizadas por três estágios: formação, desenvolvimento completo e dissipação. As medições devem ser realizadas no estágio de desenvolvimento completo da pluma. Toda informação gerada, assim como o POP para realização da análise, deve ser impressa e encaminhada. Os parâmetros e condições de operação estabelecida para o equipamento também devem ser encaminhados. *Análise da distribuição do tamanho de partícula:* O ensaio deve ser realizado utilizando três (3) frascos para o medicamento teste e três para o medicamento de referência. Os resultados das medições devem ser reportados baseados no volume (massa) e devem ser obtidos da fase de desenvolvimento completo de plumas geradas do início das doses, após preparação, e final das doses de cada frasco. Devem ser avaliados também dados de duas distâncias diferentes entre o laser e o orifício do frasco. É recomendado que os estudos sejam realizados em distâncias entre 2 a 7 cm do orifício, em que as duas distâncias sejam separadas em 3 cm ou mais entre si. A comparação deve ser realizada considerando os dados da distribuição de gotículas de cada medicamento e do *Spam*.

3.4.2.4 Carga e Recarga: Para alguns sprays e aerossóis nasais, a bula do medicamento de referência descreve os procedimentos necessários (número de atuações ou informações que descrevam como deve ser o aspecto da névoa formada) para a preparação inicial (carga) ou para um ou mais períodos em que o medicamento não é utilizado (recarga). Os dados de carga e recarga dos medicamentos garantirão a liberação da dose rotulada de acordo com as recomendações de uso do fabricante dos medicamentos.

As recomendações de uso do produto teste deverão ser claras e completas com relação aos procedimentos de carga e recarga, e os testes deverão ser realizados seguindo-se rigorosamente estes procedimentos. O ensaio deve ser realizado considerando os períodos determinados na bula e após armazenamento em múltiplas orientações (vertical, horizontal e invertido), a não ser que haja especificação de armazenamento por parte do fabricante do medicamento. *Análise dos dados de Carga e Recarga:* O ensaio deverá ser realizado utilizando 10 frascos do medicamento teste e 10 frascos do medicamento de referência. Para suspensões, deverá ser utilizada metodologia farmacopéia disponível, ou validada, quando a metodologia farmacopéica não estiver disponível, para determinação da dose emitida. Para soluções, pode ser determinada a massa relativa de cada atuação por frasco, através da diferença de peso antes e após a atuação. As doses emitidas deverão estar entre 85% a 115% em relação ao valor declarado e com no máximo 6% de desvio padrão relativo.

3.4.2.5 Padrão de Spray: Caracteriza a forma e a densidade da pluma emitida por spray teste e referência, empregando mecanismos de não impacto, sendo visualizado por um sistema baseado em luz a laser ou mecanismos de impacto, através de um alvo apropriado, que permita a visualização do sprays gerado. O teste de padrão de spray pode ser caracterizado e quantificado por análise de imagem manual ou automática, desde que seja validado. Todos os dados e documentos gerados devem ser submetidos, assim como o POP de realização do ensaio. *Análise do Padrão de Spray:* Deverá ser realizada em três (03) unidades dos medicamentos teste e referência, empregando mecanismos de impacto, realizando atuação em um alvo apropriado. Atuações simples serão realizadas no início da vida útil do frasco (após preparação) em duas distâncias definidas entre o orifício do frasco e a superfície de impacto, sendo no mínimo de 3cm de distância e dentro da faixa de 3 a 7 cm. Deverá ser determinado o

centro da massa (COM), através do qual serão determinados o Diâmetro máximo (D_{máx}) e Diâmetro mínimo (D_{min}), traçado a partir deste centro. Os resultados deverão ser expressos pela razão do D_{máx} pelo D_{min}, sendo determinado pela média das três atuações.

4. Estudos Farmacocinéticos para Sprays e Aerosóis Nasais

Os estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BR/BE) para medicamentos de ação local, como os sprays nasais e os aerossóis apresentam um contexto farmacocinético/terapêutico diferente dos estudos de BR/BE convencionais (para medicamentos de ação sistêmica), pois, nesse caso, os fármacos atingem o sítio de ação antes de serem absorvidos para a circulação sistêmica. As gotículas se depositam na mucosa e os fármacos são então absorvidos, podendo causar efeitos sistêmicos, embora as concentrações no plasma não reflitam sua capacidade terapêutica. Os medicamentos administrados tanto por via nasal como pulmonar apresentam uma característica farmacocinética semelhante, que é a absorção por duas vias distintas, pois além da absorção pela mucosa nasal e pelo pulmão (que é muito rápida), ocorre também absorção pelo trato gastrointestinal, pois parte do medicamento é deglutido. Portanto, as concentrações plasmáticas de fármacos administrados por via nasal e pulmonar são resultantes tanto da absorção local quanto da absorção oral. A absorção pela mucosa nasal difere da absorção pulmonar pela área disponível para que ocorra este processo, pois embora ambas sejam altamente vascularizadas e com alto potencial de absorção, a área disponível na mucosa nasal é muito pequena. Embora o objetivo desses medicamentos seja ação local, as consequências da absorção sistêmica, como a supressão do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), devem ser consideradas.

Para os fármacos administrados por via nasal, a biodisponibilidade está relacionada com uma série de fatores, desde o dispositivo pelo qual o medicamento será administrado até a absorção do fármaco, incluindo a quantidade de fármaco liberada pelo dispositivo, a dispersão das gotas/partículas no trato respiratório, a quantidade depositada, o tamanho das partículas e sua dissolução no caso de suspensões e a velocidade de remoção pelo trato respiratório (*clearance* mucociliar).

Os métodos analíticos disponíveis hoje para quantificação de fármacos em amostras biológicas, especialmente métodos por LC-MS/MS, permitem a quantificação dos glicocorticóides após a administração nasal com aplicação farmacocinética. Portanto, é possível avaliar a bioequivalência desses medicamentos com os mesmos critérios estabelecidos para os medicamentos administrados por via oral (Guia para Provas de Biodisponibilidade Relativa/ Bioequivalência de Medicamentos), com algumas observações que serão discutidas a seguir.

4.1 Considerações sobre a Etapa Clínica:

A etapa clínica dos estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência dos medicamentos administrados por via nasal é a etapa que mais difere dos estudos com medicamentos administrados por via oral, principalmente o que está relacionado aos cuidados na administração dos medicamentos, à dose administrada, à seleção dos voluntários e à condução do estudo.

Os estudos devem ser realizados preferencialmente em dose única, sendo que a realização de estudo de doses múltiplas deve ser justificada no protocolo. Considerando as baixas concentrações plasmáticas que a maioria dos fármacos administrados por via nasal atingem, as doses administradas nos estudos podem ser iguais ou superiores às doses terapêuticas, desde que a segurança dos voluntários esteja garantida. A escolha da dose deve ser justificada no protocolo e o estudo não deve ser iniciado até que o protocolo esteja aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa. O cronograma de coletas deverá garantir a adequada caracterização do perfil plasmático dos fármacos, mas deve ser considerado no planejamento além da meia-vida de eliminação, também a capacidade dos métodos analíticos de quantificar as amostras pelo período de tempo proposto.

4.1.1 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão dos estudos de biodisponibilidade relativa/ bioequivalência de sprays e aerosóis nasais são os mesmos dos fármacos administrados por via oral acrescidos de um exame que comprove que a capacidade respiratória está dentro dos critérios de normalidade. Os estudos devem ser conduzidos em voluntários saudáveis, de ambos os sexos, com peso dentro dos limites da normalidade.

Para inclusão nos estudos de sprays e aerosóis nasais, os voluntários não devem apresentar, na avaliação clínica e história clínica, nenhuma doença respiratória, que inclui rinite alérgica, desvio de septo e adenóide, pois podem alterar a deposição do medicamento na mucosa nasal. Antes do início da etapa clínica, os voluntários devem ser treinados para a administração dos medicamentos e nos estudos de sprays, deve ser realizada a aplicação de placebo com o mesmo dispositivo para avaliar a tolerância do

voluntário em receber a medicação e não responder com irritação, que geralmente resulta em espirros. Caso o voluntário apresente intolerância à administração, ele não deve ser incluído no estudo.

Os critérios de exclusão também são os mesmos de estudos de medicamentos administrados por via oral ressaltando a importância de não serem incluídos fumantes ou ex-fumantes que tenham abandonado o fumo recentemente.

Outro critério de exclusão empregado para sprays e aerossóis nasais é a ocorrência de espirro até duas horas após a administração do medicamento.

4.1.2 Cuidados na administração

Para garantir máxima absorção e minimizar a variabilidade intra e inter-sujeito, alguns cuidados devem ser tomados na administração dos medicamentos:

- ✓ Cada voluntário deve receber a medicação por um dispositivo individual;
- ✓ Todos os voluntários e a equipe do centro devem usar vestimenta de área limpa, incluindo touca, máscara e luvas;
- ✓ Antes de cada aplicação os dispositivos deverão ser testados por uma pessoa treinada da equipe, sendo recomendado realizar cerca de 5 atuações na parte externa do prédio no dia anterior ao estudo;
- ✓ Os dispositivos deverão ser pesados após as 5 atuações e novamente após a administração nos voluntários. O peso do frasco após a administração é critério de exclusão, devendo ser calculada a média dos valores e o peso de cada frasco deve estar dentro de mais ou menos dois desvios padrão.
- ✓ Os voluntários devem ser previamente treinados com os dispositivos para receberem a formulação e aspirarem adequadamente;
- ✓ Antes da administração nasal (1 minuto) os voluntários devem assuar o nariz;
- ✓ Durante a aplicação nasal, uma narida deve estar obstruída enquanto a aplicação é realizada na narina oposta. Recomenda-se que o tempo entre a primeira e a última atuação não exceda 1 minuto;
- ✓ Após a última aplicação, os voluntários devem receber um copo de 200 mL de água para condução de partículas do medicamento que tenham ficado da cavidade oral para o trato gastrointestinal;
- ✓ O medicamento deve ser aplicado em uma sala e os voluntários conduzidos para outra sala para coleta das amostras de sangue, minimizando a contaminação cruzada. Após administração o voluntário deve sair da sala, lavar as mãos e o rosto e dirigir-se para sala de coletas;
- ✓ O ar-condicionado deve ser mantido desligado na sala de administração dos medicamentos por todo período de internação;
- ✓ O ar-condicionado deve ser mantido desligado na sala de coletas por, no mínimo, duas horas após a administração;
- ✓ As amostras de sangue devem ser processadas (centrifugadas) em uma sala diferente das salas de administração e coleta.

4.2 Considerações sobre a Etapa Analítica

De acordo com o descrito na literatura não há dificuldades analíticas em se quantificar os fármacos após administração nasal, havendo apenas a exigência de se ter um equipamento com sensibilidade compatível com esses estudos. A etapa analítica deve atender ao Guia para Provas de Biodisponibilidade Relativa/ Bioequivalência de Medicamentos.

4.3 Considerações sobre as Etapas Farmacocinética e Estatística

Os estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência deverão ser planejados de acordo com o Guia para Planejamento e Execução da Etapa estatística de Estudos de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência e a análise farmacocinética e estatística deverá ser conduzida em atendimento ao Guia para Provas de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência de Medicamentos.

Devem ser inicialmente incluídos na análise todos os voluntários que vierem a completar todos os períodos do estudo.

Devido à baixa biodisponibilidade de alguns fármacos quando administrados por via nasal, pode não ser possível determinar a meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$); a constante de velocidade de eliminação (K_{el}) e a área sob a curva de concentração plasmática *versus* tempo no intervalo de 0 ao infinito ($ASC_{0-\infty}$) para todos os voluntários, o que não resultará na exclusão do voluntário do estudo. Neste caso, não se exigirá que os valores de ASC_{0-t} , necessariamente, sejam maiores que 80% da $ASC_{0-\infty}$. Deverão ser excluídos da análise estatística da ASC voluntários que apresentem menos de 4 pontos de coleta quantificados acima do limite de quantificação em um dos tratamentos e para os quais a quantificação das amostras claramente apresente problemas suficientemente expressivos que impeçam a comparação entre as formulações. Ainda assim, todos os valores de C_{max} obtidos acima do limite de quantificação, mesmo para os voluntários em que não seja possível calcular a ASC em algum dos tratamentos, serão incluídos na análise estatística do C_{max} . As exclusões deverão ser documentadas e justificadas no Relatório Final.

Os critérios de bioequivalência devem seguir o estabelecido no Guia para Provas de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência de Medicamentos, ou seja, a conclusão de bioequivalência média é alcançada entre as duas formulações quando os intervalos de confiança de 90% da razão das médias geométricas de ASC_{0-t} (no que diz respeito à extensão da absorção) e de C_{max} (no que diz respeito à velocidade de absorção) estiverem compreendidos entre 0,8 e 1,25. Outros limites de IC 90% para C_{max} , previamente estabelecidos no protocolo, poderão ser aceitos mediante justificativas científicas.

5. Estudos Farmacodinâmicos para Sprays e Aerosóis Nasais

Para os sprays e aerosóis nasais na forma de suspensão, cuja concentração plasmática do princípio ativo é muito baixa e que não seja possível a realização de um estudo farmacocinético, é possível a realização de um estudo farmacodinâmico comparativo, que utilize *endpoints* que permitam a avaliação da relação entre a dose/resposta de cada um dos medicamentos e cujos dados possam ser utilizados para realização de cálculo para determinação da bioequivalência entre esses.

Os estudos farmacodinâmicos devem seguir todas as exigências e recomendações determinadas pelas Boas Práticas em Biodisponibilidade/Bioequivalência e deverá ser possível rastrear todos os dados gerados.

É recomendado que o desenho do estudo e os parâmetros a serem avaliados sejam discutidos previamente, através da submissão à ANVISA de protocolo.

Os estudos farmacodinâmicos devem cumprir com os seguintes critérios:

5.1 Validação

Devem ser apresentados dados que garantam a aplicabilidade do método para obtenção dos parâmetros farmacodinâmicos utilizados na avaliação da bioequivalência. Para isso, deverão ser submetidos resultados de testes de: especificidade, precisão, exatidão e linearidade da resposta farmacodinâmica a ser estudada.

5.2 Correlação Positiva

É a medida de associação linear entre duas variáveis. Os valores que a correlação fornece estão entre -1 e 1. Quanto mais próximos dos extremos (-1 ou 1) mais forte é a associação linear entre as variáveis estudadas: próximo de -1, implica em correlação inversa (ou negativa), isto é, quanto mais uma variável aumenta sua magnitude mais a outra diminui; próximo de 1, determina uma correlação direta (ou positiva), ou seja, quanto mais uma variável aumenta sua magnitude mais a outra aumenta também.

5.3 Robustez ou Resistência

É a qualidade de um estimador não sofrer influência frente às inúmeras distorções encontradas num banco de dados (*outliers*, forte assimetria da distribuição, etc). O objetivo da estatística é extrair inferências válidas a partir de um conjunto de dados. Além de considerar os dados propriamente ditos, qualquer análise está baseada em algumas hipóteses ou suposições a respeito da situação sob estudo. Estas suposições não são verdadeiras no sentido estrito do termo, elas são racionalizações ou simplificações da realidade motivadas pela falta de conhecimento acabado do fenômeno sob estudo ou pela necessidade de "simplificar" o fenômeno para torná-lo acessível às ferramentas matemáticas e computacionais disponíveis. Por estes motivos deve-se estudar a estabilidade dos procedimentos estatísticos em geral (em particular as técnicas de estimação) na presença de desvios das hipóteses nas quais se baseiam, e utilizar técnicas não muito sensíveis aos desvios das hipóteses. Tais técnicas são chamadas **resistentes ou robustas**.

5.4 Reprodutibilidade

Representa o grau de associação ou concordância entre as medidas realizadas por diferentes métodos ou a não diferença significativa entre os dois métodos. Exemplo: em experimentos para testes de bioequivalência, é a garantia de que o medicamento de referência é bioequivalente ao medicamento genérico.

6. Referências Bibliográficas

1. ADCOCK, I.M.; ITO, K. Molecular mechanisms of corticosteroid actions. **Mon Arch Chest Dis**. v.55, p.315-23, 2000.
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 79 de 11 de março de 2003. **Diário Oficial da União**, 14 de março de 2003.
3. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 310 de 1º de Setembro de 2004. **Diário Oficial da União**, 03 de setembro de 2004.
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003. **Diário Oficial da União**, 02 de junho de 2003.
5. DALEY-YATES P.T., BAKER R.C. Systemic bioavailability of fluticasone propionate administered as nasal drops and aqueous nasal spray formulations. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, v.51, p.103-105, 2001.
6. DALEY-YATES P.T., KUNKA R.L., YIN Y., ANDREWS S.M., CALLEJAS S., NG C. Bioavailability of fluticasone propionate and mometasone furoate aqueous nasal spray. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, v.60, p.265-268, 2004.
7. DERENDORF H. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic properties of inhaled corticosteroids in relation on efficacy and safety. **Resp Med**. v. 91(Suppl A) p.22-8, 1997.
8. DILLON, W.C.; HAMPL, V.; SHULTZ, P.J.; RUBINS, J.B.; ARCHER, S.L. Origins of breath nitric oxide in humans. **Chest** v.10 p. 930-38, 1996.
9. EDSBACKER S., ANDERSSON K.E., RYRFELDT A. Nasal bioavailability and systemic effects of the glucocorticoid budesonid in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, v.29, p.477-481, 1985.
10. Farmacopéia Brasileira. 4ªed. São Paulo: Editora Atheneu,1988;
11. Food and Drug Administration: Guidance for Industry: Bioavailability and bioequivalence studies for nasal aerosols and nasal sprays for local action, Draft, 2001. www.fda.gov/cder/guidance/index.htm, acessado em 15/08/2006.
12. KUBLIK H, VIDGREN M. Nasal Delivery Systems and Their Effect on Deposition and Absorption. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 102, p.39-49, 1998.
13. The United States Pharmacopeia Convention-USP 30. National Publishing Philadelphia,PA;