**INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 3, DE 04 DE JUNHO DE 2008**

**(Publicada em DOU nº 106, de 5 de junho de 2008)**

**(Revogada pela Resolução – RDC nº 48, de 6 de outubro de 2009)**

|  |  |
| --- | --- |
|  | ~~Dispõe sobre o procedimento de análise para realização de alterações de capacidade de equipamentos, alterações de desenho de equipamentos - nível 1 e alterações de excipientes - nível 1.~~ |

~~O~~ **~~Diretor-Presidente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária~~**~~, no uso das atribuições que lhe conferem o Decreto de nomeação, de 4 de janeiro de 2008, do Presidente da República, e o inciso X do art. 13 do Regulamento da ANVISA, aprovado pelo Decreto n° 3.029, de 16 de abril de 1999, tendo em vista o disposto no inciso VIII do art. 16 e no inciso II, § 2º do art. 55 do Regimento Interno da ANVISA, aprovado nos termos do Anexo I da Portaria n.º 354, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006,~~

~~considerando as disposições contidas na Lei n.º 6.360, de 23 de setembro de 1976, e no Decreto n.º 79.094, de 5 de janeiro de 1977, acerca do sistema de vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos;~~

~~considerando que o registro dos produtos de que trata a Lei n.º 6.360 poderá ser objeto de regulamentação pela Anvisa visando a desburocratização e a agilidade nos procedimentos, nos termos do art. 41 da Lei n.º 9.782 de 1999;~~

~~considerando que a atividade da Anvisa deve ser juridicamente condicionada pelos princípios da legalidade, celeridade, finalidade, razoabilidade, impessoalidade, imparcialidade, publicidade, moralidade e economia processual, nos termos do art. 29 do Regulamento da Anvisa aprovado pelo Decreto n.º 3.029, de 16 de abril de 1999;~~

~~considerando as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades estabelecidas na Política Nacional de Medicamentos, instituída pela Portaria n° 3.916/MS/GM, de 30 de outubro de 1998, que busca garantir condições para segurança e qualidade dos medicamentos consumidos no país, promover o uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais;~~

~~considerando as definições estabelecidas pela legislação vigente que dispõe sobre o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação de medicamento;~~

~~considerando a necessidade de criar novos procedimentos para os itens 2.7 e 2.8 da Resolução RE n° 893 de 29 de maio de 2003;~~

~~considerando a necessidade de garantir o abastecimento e a pluralidade de medicamentos no mercado nacional;~~

~~considerando que a Anvisa pode solicitar esclarecimentos e/ou novos documentos a qualquer momento, bem como verificar os processos durante a inspeção de Boas Práticas de Fabricação;~~

~~considerando a obrigatoriedade das indústrias farmacêuticas de cumprir o que está estabelecido nas Boas Práticas de Fabricação;~~

~~considerando que excipientes são substâncias presentes na formulação (diferentes dos princípios ativos) que não exercem uma ação farmacológica e/ou toxicológica;~~

~~considerando o disposto na RE n° 893 de 29 de maio de 2003, resolve:~~

~~Art. 1º Estabelecer o uso do Instrumento de Notificação de alteração de capacidade de equipamentos, para inclusão de novos procedimentos relativos ao item 2.8 do Anexo da Resolução - RE nº 893 de 2003, nos seguintes termos:~~

~~I- Fica autorizado à empresa notificante implementar a alteração descrita no caput deste artigo após 45 dias da data de protocolização da notificação, caso não haja manifestação contrária da Anvisa durante esse período, sem prejuízo da continuidade da análise e decisão final do requerimento pela Anvisa.~~

~~II- Dentro do prazo de análise de 45 dias da protocolização da notificação do caput deste artigo, não caberá exigência, mas sim a sua aprovação ou reprovação;~~

~~III - A não manifestação da Anvisa no prazo de 45 dias poderá resultar na emissão de exigência, aprovação ou reprovação;~~

~~IV- Serão consideradas alterações de capacidade de equipamentos as modificações que alteram apenas a capacidade do equipamento, mantendo inalterados os seus princípios de funcionamento, desenho dos equipamentos e o processo farmacotécnico.~~

~~§ 1º A Notificação de alteração de capacidade de equipamentos de que trata o caput deste artigo para ser objeto de análise deverá ser requerida apresentando os seguintes documentos:~~

~~a) Via original de recolhimento de taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção, quando for o caso;~~

~~b) Formulários de Petição - FP1 e FP2, devidamente preenchidos;~~

~~c) Justificativa técnica referente à solicitação;~~

~~d) Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle atualizado, emitido pela Anvisa ou comprovação das Condições Técnicas Operacionais emitida pela autoridade sanitária local ou protocolo solicitando a inspeção da autoridade sanitária local, desde que apresente situação satisfatória de acordo com a última inspeção realizada no prazo máximo de dois anos ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa mais Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido da autoridade sanitária do país de origem para fabricante internacional;~~

~~e) Descritivo comparativo do equipamento e do processo farmacotécnico, conforme anexo I;~~

~~f) Laudo analítico do controle de qualidade da menor e da maior concentração do produto;~~

~~g) Declaração do detentor do registro, conforme anexo II;~~

~~h) Cronograma e protocolo de estudo de estabilidade de longa duração referente a um lote da maior e menor concentração, conforme o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS;~~

~~i) Perfil de dissolução comparativo, para a menor e a maior concentração, entre o medicamento produzido nos equipamentos anteriores e o medicamento produzido nos equipamentos propostos seguindo o GUIA PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO E ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO DE EQUIVALÊNCIA E PERFIL DE DISSOLUÇÃO.~~

~~§ 2º Além do disposto no GUIA PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO E ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO DE EQUIVALÊNCIA E PERFIL DE DISSOLUÇÃO, devem ser cumpridas as seguintes especificações:~~

~~a) Para formas farmacêuticas de liberação imediata, deverá ser apresentada a comparação da semelhança entre os perfis;~~

~~b) Para formas farmacêuticas sólidas de liberação prolongada o perfil de dissolução deverá ser realizado em pelo menos três meios de dissolução diferentes, representativos da faixa de pH fisiológico (por exemplo, pH 1,2; 4,5 e 6,8). A coleta de amostra deve ser adequada, por exemplo, a 1, 2 e 4 horas e depois a cada 2 horas até que seja liberado 80% do fármaco do medicamento ou até que platô seja alcançado;~~

~~c) Para formas farmacêuticas de liberação retardada, que apresentam revestimento gastro-resistente, devem ser apresentados os resultados de dissolução na condição ácida (durante 2 horas) e os perfis comparativos na condição tampão, entre o medicamento produzido nos equipamentos propostos e o medicamento produzido nos equipamentos anteriores, seguindo o GUIA PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO E ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO DE EQUIVALÊNCIA E PERFIL DE DISSOLUÇÃO. A coleta de amostra deve ser adequada, por exemplo, aos 15, 30, 45, 60 e 120 minutos (após o momento em que se coloca o medicamento no tampão) até que seja liberado 80% do fármaco do medicamento ou até que o platô seja alcançado;~~

~~d) O uso de tensoativo nos ensaios de dissolução deve ser justificado.~~

~~§ 3º No caso de formas farmacêuticas para as quais o perfil de dissolução não seja aplicável deve ser apresentado o relatório ou certificado analítico do controle de qualidade da menor e da maior concentração do medicamento produzido nos novos equipamentos emitido por laboratório devidamente autorizado pela Anvisa, pertencente à Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (Reblas).~~

~~Art. 2º Para inclusão de novos procedimentos relativos ao item 2.8 do Anexo da Resolução-RE nº 893 de 2003, fica instituído o uso do Instrumento de Notificação de alteração de desenho de equipamentos, nos seguintes termos:~~

~~I- Fica autorizado à empresa notificante implementar a alteração descrita no caput deste artigo após 45 dias da data de protocolização da notificação, caso não haja manifestação contrária da Anvisa durante esse período, sem prejuízo da continuidade da análise e decisão final do requerimento pela Anvisa.~~

~~II- Dentro do prazo de análise de 45 dias da protocolização da notificação do caput deste artigo, não caberá exigência, mas sim a sua aprovação ou reprovação;~~

~~III - A não manifestação da Anvisa no prazo de 45 dias poderá resultar na emissão de exigência, aprovação ou reprovação;~~

~~IV- Serão consideradas alterações de desenho de equipamentos as modificações que alteram o desenho (subclasse) dos equipamentos contemplados nas tabelas para alteração de equipamento no anexo VI, mantendo inalterados os seus princípios de funcionamento (classe) e o processo farmacotécnico.~~

~~§ 1º A Notificação de alteração de desenho de equipamentos de que trata o caput deste artigo para ser objeto de análise deverá ser requerida apresentando-se os seguintes documentos:~~

~~a) Via original de recolhimento de taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção, quando for o caso;~~

~~b) Formulários de Petição - FP1 e FP2, devidamente preenchidos;~~

~~c) Justificativa técnica referente à solicitação;~~

~~d) Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle atualizado, emitido pela Anvisa ou comprovação das Condições Técnicas Operacionais emitida pela autoridade sanitária local ou protocolo solicitando a inspeção da autoridade sanitária local, desde que apresente situação satisfatória de acordo com a última inspeção realizada no prazo máximo de dois anos ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa mais Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido da autoridade sanitária do país de origem para fabricante internacional;~~

~~e) Descritivo comparativo do equipamento e do processo farmacotécnico, conforme anexo I;~~

~~f) Laudo analítico do controle de qualidade da menor e da maior concentração do produto;~~

~~g) Declaração do detentor do registro, conforme anexo III;~~

~~h) Relatório técnico com os resultados do teste de estabilidade acelerado completo referente a um lote da maior e menor concentração, conforme o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS;~~

~~i) Perfil de dissolução comparativo, para a menor e a maior concentração, entre o medicamento produzido nos equipamentos anteriores e o medicamento produzido nos equipamentos propostos seguindo o GUIA PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO E ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO DE EQUIVALÊNCIA E PERFIL DE DISSOLUÇÃO.~~

~~§2º Além do disposto no GUIA PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO E ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO DE EQUIVALÊNCIA E PERFIL DE DISSOLUÇÃO, devem ser cumpridas as seguintes especificações:~~

~~a) Para formas farmacêuticas de liberação imediata, deverá ser apresentada a comparação da semelhança entre os perfis;~~

~~b) Para formas farmacêuticas sólidas de liberação prolongada, o perfil de dissolução deverá ser realizado em pelo menos três meios de dissolução diferentes, representativos da faixa de pH fisiológico (por exemplo, pH 1,2; 4,5 e 6,8). A coleta de amostra deve ser adequada, por exemplo, a 1, 2 e 4 horas e depois a cada 2 horas, até que seja liberado 80% do fármaco do medicamento ou até que o platô seja alcançado;~~

~~c) Para formas farmacêuticas de liberação retardada, que apresentam revestimento gastro-resistente, devem ser apresentados os resultados de dissolução na condição ácida (durante 2 horas) e os perfis comparativos na condição tampão, entre o medicamento produzido nos equipamentos propostos e o medicamento produzido nos equipamentos anteriores, seguindo o GUIA PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO E ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO DE EQUIVALÊNCIA E PERFIL DE DISSOLUÇÃO. A coleta de amostra deve ser adequada, por exemplo, aos 15, 30, 45, 60 e 120 minutos (após o momento em que se coloca o medicamento no tampão) até que seja liberado 80% do fármaco do medicamento ou até que o platô seja alcançado;~~

~~d) O uso de tensoativo nos ensaios de dissolução deve ser justificado.~~

~~§3º No caso de formas farmacêuticas para as quais o perfil de dissolução não seja aplicável, deve ser apresentado o relatório ou certificado analítico do controle de qualidade da menor e da maior concentração do medicamento produzido nos novos equipamentos emitido por laboratório devidamente autorizado pela Anvisa, pertencente à Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (Reblas).~~

~~§ 4º Para o medicamento cujo prazo de validade seja superior a 24 meses, deverá ser notificado concomitantemente a redução do prazo de validade, exceto os casos onde for apresentado o respectivo estudo de estabilidade de longa duração completo correspondente ao prazo previamente aprovado conforme o GUIA PARA A REALIZACAO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS .~~

~~Art. 3º Para inclusão de novos procedimentos relativos ao item 2.7 do Anexo da Resolução-RE nº 893 de 2003, fica instituído o uso do Instrumento de Notificação de alteração de excipiente - nível 1, nos seguintes termos:~~

~~I- Fica autorizado à empresa notificante implementar a alteração descrita no caput deste artigo após 45 dias da data de protocolização da notificação, caso não haja manifestação contrária da Anvisa durante esse período, sem prejuízo da continuidade da análise e decisão final do requerimento pela Anvisa.~~

~~II- Dentro do prazo de análise de 45 dias da protocolização da notificação do caput deste artigo, não caberá exigência, mas sim a sua aprovação ou reprovação;~~

~~III - A não manifestação da Anvisa no prazo de 45 dias poderá resultar na emissão de exigência, aprovação ou reprovação.~~

~~§ 1º Serão consideradas Alterações de Excipientes Nível-1 as modificações que atendam aos seguintes critérios:~~

~~a) Redução ou exclusão de excipientes relativos a cor, sabor ou odor;~~

~~b) Alterações quantitativas de excipientes expressos como porcentagem peso/peso (p/p) do total da formulação, menores ou iguais às descritas na Tabela I, válidas para formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata e de liberação modificada. As porcentagens da tabela estão baseadas na premissa de que o princípio ativo do produto é formulado como 100% da potência declarada na rotulagem. O efeito aditivo total de todas as mudanças nos excipientes não deve ser superior a 5% (% p/p). O peso total da forma farmacêutica deve permanecer dentro da faixa originalmente especificada.~~

~~§2º Para as formas farmacêuticas semi-sólidas e soluções perfeitas serão considerados os seguintes critérios:~~

~~a) A somatória das alterações de excipientes não poderá ultrapassar 5%;~~

~~b) A alteração quantitativa do diluente (veículo - q.s.p.) pode ocorrer sem restrição ao limite de 5%, caso esta alteração seja necessária devido às alterações quantitativas de excipiente mencionadas anteriormente;~~

~~c) Alteração quantitativa de conservantes até 10%.~~

~~§ 3º Qualquer alteração de excipiente deverá ser baseada na última formulação que já tenha segurança e eficácia demonstradas através de estudos clínicos ou bioequivalência; sendo que nos casos dos medicamentos similares em fase de adequação, que ainda não comprovaram a bioequivalência, deverá ser apresentado o perfil de dissolução comparativo com a última formulação aprovada.~~

~~§ 4º A Notificação de alteração de excipientes de nível 1 de que trata o caput deste artigo, para ser objeto de análise, deverá ser requerida apresentando-se os seguintes documentos:~~

~~a) Via original de recolhimento de taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção, quando for o caso;~~

~~b) Formulários de Petição - FP1 e FP2, devidamente preenchidos;~~

~~c) Justificativa técnica referente à solicitação;~~

~~d) Descrição da fórmula completa, com designação dos componentes conforme a DCB, DCI ou a denominação descrita no Chemical Abstract Substance (CAS), respeitando-se essa ordem de prioridade; Descrição da quantidade de cada substância expressa no sistema métrico decimal ou unidade padrão, com indicação de sua função na fórmula e a respectiva referência de especificação de qualidade descrita na Farmacopéia Brasileira ou, na ausência desta, em outros códigos oficiais autorizados pela legislação vigente;~~

~~e) Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle atualizado, emitido pela Anvisa ou comprovação das Condições Técnicas Operacionais emitida pela autoridade sanitária local ou protocolo solicitando a inspeção da autoridade sanitária local, desde que apresente situação satisfatória de acordo com a última inspeção realizada no prazo máximo de dois anos ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa mais Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido da autoridade sanitária do país de origem para fabricante internacional;~~

~~f) Quadro comparativo conforme anexo IV;~~

~~g) Laudo analítico do controle de qualidade da menor e da maior concentração do produto;~~

~~h) Declaração do detentor do registro, conforme anexo V;~~

~~i) Relatório técnico com os resultados do teste de estabilidade acelerado completo referente a um lote da maior e menor concentração, conforme o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS;~~

~~j) Perfil de dissolução comparativo, para a menor e a maior concentração, entre o medicamento produzido com a nova formulação e o medicamento produzido com a formulação descrita conforme o § 3º do artigo 3º, quando aplicável, seguindo o GUIA PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO E ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO DE EQUIVALÊNCIA E PERFIL DE DISSOLUÇÃO.~~

~~§5º Além do disposto no GUIA PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO E ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO DE EQUIVALÊNCIA E PERFIL DE DISSOLUÇÃO, devem ser cumpridas as seguintes especificações:~~

~~a) Para formas farmacêuticas de liberação imediata, deverá ser apresentada a comparação da semelhança entre os perfis;~~

~~b) Para formas farmacêuticas sólidas de liberação prolongada, o perfil de dissolução deverá ser realizado em pelo menos três meios de dissolução diferentes, representativos da faixa de pH fisiológico (por exemplo, pH 1,2; 4,5 e 6,8). A coleta de amostra deve ser adequada, por exemplo, a 1, 2 e 4 horas e depois a cada 2 horas até que seja liberado 80% do fármaco do medicamento ou até que o platô seja alcançado;~~

~~c) Para formas farmacêuticas de liberação retardada, que apresentam revestimento gastro-resistente, devem ser apresentados os resultados de dissolução na condição ácida (durante 2 horas) e os perfis comparativos na condição tampão para a formulação proposta e a formulação anterior, seguindo o GUIA PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO E ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO DE EQUIVALÊNCIA E PERFIL DE DISSOLUÇÃO. A coleta de amostra deve ser adequada, por exemplo, aos 15, 30, 45, 60 e 120 minutos (após o momento em que se coloca o medicamento no tampão) até que seja liberado 80% do fármaco do medicamento ou até que o platô seja alcançado;~~

~~d) O uso de tensoativo nos ensaios de dissolução deve ser justificado.~~

~~§ 6º No caso de formas farmacêuticas para as quais o perfil de dissolução não seja aplicável, deve ser apresentado o relatório ou certificado analítico do controle de qualidade da menor e da maior concentração do medicamento produzido na formulação proposta emitido por laboratório devidamente autorizado pela Anvisa, pertencente à Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (Reblas).~~

~~§ 7º Para o medicamento cujo prazo de validade seja superior a 24 meses, deverá ser notificado concomitantemente a redução do prazo de validade, ressalvados os casos onde for apresentado o respectivo estudo de estabilidade de longa duração completo correspondente ao prazo previamente aprovado conforme o GUIA PARA A REALIZACAO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS .~~

~~Art. 4º As análises de notificações de alterações de equipamentos poderão incluir uma verificação in loco, a critério da Anvisa.~~

~~Art. 5º O disposto neste Regulamento aplica-se aos medicamentos genéricos, similares, novos e específicos já registrados.~~

~~Parágrafo único. O perfil de dissolução nos casos mencionados nesta Instrução Normativa não se aplica aos medicamentos específicos, assim como o relatório ou certificado analítico de controle de qualidade emitido por Laboratórios Analíticos em Saúde (Reblas).~~

~~Art. 6º As notificações de alteração de pós-registro deste Regulamento, da Instrução Normativa nº 1/07 e da Instrução Normativa nº 10/07, somente deverão ser peticionadas pela pessoa jurídica cujo CNPJ é detentor do processo de registro do respectivo produto, assim como a emissão da GRU de cobrança para pagamento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção, quando for o caso.~~

~~Art. 7º O resultado das análises das notificações de alteração de pós-registro deste Regulamento, da Instrução Normativa nº 1/07 e da Instrução Normativa nº 10/07 que não implique modificação no número de registro, será averbado no respectivo ato de registro e divulgado no endereço eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (www.anvisa.gov.br).~~

~~Art. 8º Esta Instrução Normativa entra em vigor no dia 30 de junho de 2008.~~

**~~DIRCEU RAPOSO DE MELLO~~**

**~~ANEXO~~**

**~~Tabela I: Para Formas Farmacêuticas Sólidas de Liberação Imediata e para Formas Farmacêuticas Sólidas de Liberação Modificada~~**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **~~Função do Excipiente~~** | **~~Excipiente~~** | **~~Percentual de Alteração (p/p)~~** |
| ~~Diluente~~ |  | ~~+ 5,0~~ |
| ~~Desintegrante~~ | ~~Amido~~ | ~~+ 3,0~~ |
|  | ~~Outros~~ | ~~+ 1,0~~ |
| ~~Aglutinante~~ |  | ~~+ 0,5~~ |
| ~~Lubrificante~~ | ~~Estearato de Magnésio~~ | ~~+ 0,25~~ |
|  | ~~Estearato de Cálcio~~ | ~~+ 0,25~~ |
|  | ~~Outros~~ | ~~+ 1,0~~ |
| ~~Deslizante~~ | ~~Talco~~ | ~~+ 1,0~~ |
|  | ~~Outros~~ | ~~+ 0,1~~ |
| ~~Filme de Revestimento~~ |  | ~~+ 1,0~~ |

**~~ANEXO I~~**

~~Quadro Comparativo~~

~~Dados do Fabricante Anterior Novo~~

~~Endereço completo~~

~~Cidade~~

~~País~~

~~CNPJ da unidade fabril~~

~~Lista dos equipamentos~~

~~Descrição dos equipamentos incluindo:~~

~~Princípio de funcionamento~~

~~Desenho~~

~~Capacidade~~

~~Processo~~

~~Descrição do processo farmacotécnico detalhado acompanhado do fluxograma de produção incluindo os parâmetros críticos do processo. Exemplos: temperatura, velocidade/rotação, tempo de mistura etc.~~

~~Características do processo produtivo. Exemplos: Sistema aberto/fechado, contínuo/descontínuo, semi-automático/automático/manual etc.~~

~~Tamanho dos lotes produzidos~~

~~Zona Climática~~

**~~ANEXO II~~**

~~"Os Responsáveis Legal e Técnico da Empresa \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ abaixo assinados declaram, para fins de Notificação de Alteração de Capacidade de Equipamentos, que ocorreu alteração somente na capacidade do equipamento e que não ocorreram modificações no processo farmacotécnico, princípios de funcionamento e desenho dos equipamentos para a fabricação do produto \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_(nome e número de registro) e que têm conhecimento de que quaisquer outras alterações simultâneas ou não a esta notificação devem seguir as normas vigentes sob pena de incorrerem em infração sanitária, sujeitos às sanções cabíveis de acordo com a Legislação Brasileira que trata do assunto."~~

~~\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_~~

~~Representante Legal da Empresa (OBS: nome completo e assinatura)~~

~~CPF nº~~

~~\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_~~

~~Farmacêutico Responsável (OBS: nome completo e assinatura)~~

~~CRF nº~~

**~~ANEXO III~~**

~~"Os Responsáveis Legal e Técnico da Empresa \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ abaixo assinados declaram, para fins de Notificação de Alteração de Desenho dos Equipamentos - Nível I, que ocorreu alteração no desenho (subclasse) do equipamento e que não ocorreram modificações no processo farmacotécnico e princípios de funcionamento (classe) dos equipamentos para a fabricação do produto \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_(nome e número de registro) e que têm conhecimento de que quaisquer outras alterações simultâneas ou não a esta notificação devem seguir as normas vigentes sob pena de incorrerem em infração sanitária, sujeitos às sanções cabíveis de acordo com a Legislação Brasileira que trata do assunto."~~

~~\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_~~

~~Representante Legal da Empresa (OBS: nome completo e assinatura)~~

~~CPF nº~~

~~\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_~~

~~Farmacêutico Responsável (OBS: nome completo e assinatura)~~

~~CRF nº~~

**~~ANEXO IV~~**

**~~Quadro Comparativo para Excipientes~~**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | **~~Formulação anterior \*~~** | | **~~Formulação Proposta~~** | | **~~Diferenças entre as %~~** |
| ~~Excipiente~~ | ~~Função~~ | ~~Concentração em mg~~ | ~~% na fórmula~~ | ~~Concentração em mg~~ | ~~% na fórmula~~ |
| ~~Ativo~~ |  |  |  |  |  |  |
| ~~Excipiente 01~~ |  |  |  |  |  |  |
| ~~Excipiente 02~~ |  |  |  |  |  |  |
| ~~Excipiente 03~~ |  |  |  |  |  |  |
| ~~Excipiente 04~~ |  |  |  |  |  |  |
|  | | ~~Peso médio =~~ | | ~~Peso médio =~~ | | ~~Σ das alterações em % =~~ |

~~(\*) Nos termos do § 3º do artigo 3º~~

**~~Anexo V - DECLARAÇÃO~~**

~~"Os Responsáveis Legal e Técnico da Empresa \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ abaixo assinados declaram, para fins de Instrumento de Notificação de Alteração de Excipientes - Nível 1, que quaisquer outras alterações simultâneas ou não a esta notificação devem seguir as normas vigentes e que têm conhecimento de que as modificações nos textos de bula e de rotulagem apresentarão alterações somente nos excipientes de acordo com a Legislação vigente, sob pena de incorrerem em infração sanitária, sujeitos às sanções cabíveis de acordo com a Legislação Brasileira que trata do assunto."~~

~~\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_~~

~~Representante Legal da Empresa (OBS: nome completo e assinatura)~~

~~CPF nº~~

~~\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_~~

~~Farmacêutico Responsável (OBS: nome completo e assinatura) CRF nº~~

**~~ANEXO VI~~**

**~~Tabelas para Alterações de Equipamentos~~**

**~~Tabela 1: Operação Unitária: Redução de Tamanho de Partícula~~**

|  |  |
| --- | --- |
| **~~Classe~~** | **~~Subclasse~~** |
| ~~Moinho de Energia Fluida~~ | ~~Jato Tangencial~~ |
|  | ~~Loop/Oval~~ |
|  | ~~Jato oposto~~ |
|  | ~~Jato Oposto com Classificador Dinâmico~~ |
|  | ~~Leito Fluidizado~~ |
|  | ~~Alvo Fixo~~ |
|  | ~~Alvo Móvel~~ |
| ~~Moinho de Impacto~~ | ~~Martelo com Varredura de Ar~~ |
|  | ~~Martelo Convencional~~ |
|  | ~~Pino/Disco~~ |
|  | ~~Gaiola~~ |
| ~~Moinho de Corte~~ | ~~Não Identificada~~ |
| ~~Moinho de Compressão~~ | ~~Não Identificada~~ |
| ~~Moinho Seletivo~~ | ~~Rotação por Impulsão~~ |
|  | ~~Tela Rotatória~~ |
|  | ~~Barra Oscilatória~~ |
| ~~Moinho de Tombamento~~ | ~~Por meio de Bolas~~ |
|  | ~~Por meio de Rolo~~ |
|  | ~~Vibração~~ |

**~~Tabela 2: Operação Unitaria: Separação~~**

|  |  |
| --- | --- |
| **~~Classe~~** | **~~Subclasse~~** |
| ~~Separadores~~ | ~~Vibrador/Agitador~~ |
|  | ~~Centrifuga~~ |

**~~Tabela 3 - Operação Unitária: Mistura~~**

|  |  |
| --- | --- |
| **~~Classe~~** | **~~Subclasse~~** |
| ~~Misturadores por Difusão~~ | ~~Misturador em "V"~~ |
|  | ~~Misturadores Duplo Cone~~ |
|  | ~~Misturadores de Cone Oblíquo~~ |
|  | ~~Misturadores Cúbicos~~ |
|  | ~~Misturadores Bin~~ |
|  | ~~Misturadores Horizontal/Vertical/ Cilíndricos~~ |
|  | ~~Misturadores Contínuos Estáticos~~ |
|  | ~~Misturadores Contínuos Dinâmicos~~ |
| ~~Misturadores por Convecção~~ | ~~Misturadores Helicoidais~~ |
|  | ~~Misturadores com Parafuso Orbital~~ |
|  | ~~Misturadores Planetários~~ |
|  | ~~Misturadores~~ *~~Forberg~~* |
|  | ~~Misturadores Horizontais de Braço Duplo~~ |
|  | ~~Misturadores Horizontais de alta intensidade (operação lateral)~~ |
|  | ~~Misturadores Verticais de alta intensidade (operação no teto ou fundo)~~ |
|  | ~~Misturadores por Difusão (Tombamento) com intensificador/agitador~~ |
| ~~Misturadores Pneumáticos~~ | ~~Não identificado~~ |

**~~Tabela 4 - Operação Unitária: Granulação~~**

|  |  |
| --- | --- |
| **~~Classe~~** | **~~Subclasse~~** |
| ~~Granulador a Seco~~ | ~~Compactador~~ |
|  | ~~Compactador de Rolo~~ |
| ~~Granulador úmido alto corte~~ | ~~Horizontal (operação lateral)~~ |
|  | ~~Vertical (operação no teto ou fundo)~~ |
| ~~Granulador úmido de baixo corte~~ | ~~Planetário~~ |
|  | ~~Amassador~~ |
|  | ~~Parafuso~~ |
| ~~Granulador por Tombamento de baixo corte~~ | ~~Cone Oblíquo, Duplo cone, ou "V"~~ |
| ~~Granulador por Extrusão~~ | ~~Radial ou Cesto~~ |
|  | ~~Axial~~ |
|  | ~~Ram~~ |
|  | ~~Rolo, Engrenagem ou Paletizador~~ |
| ~~Granulador Giratório~~ | ~~Aberto~~ |
|  | ~~Fechado~~ |
| ~~Granulador de Leito Fluidizado~~ | ~~Não Identificada~~ |
| ~~Granulador à seco por Pulverização~~ | ~~Não Identificada~~ |

**~~Tabela 5 - Operação Unitária: Secagem~~**

|  |  |
| --- | --- |
| **~~Classe~~** | **~~Subclasse~~** |
| ~~Aquecimento Direto, Leito Estático de Sólidos~~ | ~~Prateleira/compartimento (~~*~~Tray and Truck~~*~~)~~ |
|  | ~~Belt~~ |
| ~~Aquecimento Direto, Leito Móvel de Sólidos~~ | ~~Bandeja giratória~~ |
|  | ~~Esteira Vibratória Horizontal~~ |
| ~~Aquecimento Direto, Leito Fluidizado de Sólidos/Secagem de leito Fluidizado (~~*~~fluid bed dryer~~*~~)~~ | ~~Nenhuma Identificada~~ |
| ~~Aquecimento Direto, Leito de sólidos diluidos, Secagem por Aspersão (~~*~~spray dryer~~*~~)~~ | ~~Nenhuma Identificada~~ |
| ~~Aquecimento Direto, Leito de sólidos diluidos, secagem rápida (~~*~~Flash Dryer~~*~~)~~ | ~~Nenhuma Identificada~~ |
| ~~Aquecimento por Condução Indireta, Leito Móvel de Sólidos~~ | ~~Pa (~~*~~Paddle~~*~~)~~ |
|  | ~~Giratório (tombamento)~~ |
|  | ~~Agitação~~ |
| ~~Aquecimento por Condução Indireta, Leito estático de Sólidos~~ | ~~Nenhuma identificada~~ |
| ~~Condução Indireta, Liofilização~~ | ~~Nenhuma identificada~~ |
| *~~Gas Stripping~~* | ~~Nenhuma identificada~~ |
| ~~Aquecimento por radiação Indireta, Leito Móvel de Sólidos (Secadora por microondas)~~ | ~~Nenhuma identificada~~ |

**~~Tabela 6: Dose Unitária~~**

|  |  |
| --- | --- |
| **~~Classe~~** | **~~Subclasse~~** |
| ~~Compressora~~ | ~~Gravidade~~ |
|  | ~~Auxilio mecânico~~ |
|  | ~~Centrífuga~~ |
|  | ~~Revestimento de Comprimido~~ |
| ~~Encapsulador~~ | ~~Eixo~~ |
|  | ~~Vácuo~~ |
|  | ~~Vibratorio~~ |
|  | ~~Disco dosador~~ |
|  | ~~Dosador~~ |
| ~~Envasadora de pó~~ | ~~Vácuo~~ |
|  | ~~Eixo~~ |

**~~Tabela 7 - Operação Unitária: Cápsula de Gelatina Mole~~**

|  |  |
| --- | --- |
| **~~Classe~~** | **~~Subclasse~~** |
| ~~Misturadores e equipamentos auxiliares~~ | ~~Baixa energia~~ |
|  | ~~Alta energia~~ |
|  | ~~Planetário~~ |
|  | ~~Encamisado com e sem vácuo~~ |
|  | ~~Convencional~~ |
| ~~Desagregadores~~ | ~~Rotor fixo (~~*~~Rotor Stator~~*~~)~~ |
|  | ~~Moinhos de Rolo~~ |
|  | ~~Moinhos de Corte~~ |
|  | ~~Moinhos de Pedra~~ |
|  | ~~Moinhos de Tombamento~~ |
| ~~Desaeradores~~ | ~~Equipamento de vácuo~~ |
|  | *~~Off Line/In line~~* |
| ~~Recipientes de Descanso (Holding Vessels)~~ | ~~Recipiente encamisado com e sem sistema de mistura~~ |
| ~~Encapsuladores~~ | ~~Bomba de Deslocamento Positivo~~ |
|  | ~~Gravidade ou Alimentação forcada~~ |
| ~~Inspeção/Classificação~~ | ~~Belt~~ |
|  | ~~Vibratório~~ |
|  | ~~Cilindro~~ |
|  | ~~Mesa Rotatória~~ |
|  | ~~Eletromecânica~~ |

**~~Tabela 8 - Unidade de Operação - Equipamento de Revestimento~~**

|  |  |
| --- | --- |
| **~~Classe~~** | **~~Subclasse~~** |
| ~~Recipiente de Revestimento~~ | ~~Sistema Convencional de Revestimento~~ |
|  | ~~Sistema de Revestimento Perfurado~~ |
| ~~Suspensao a Gas~~ | ~~Leito Fluidizado~~ |
|  | ~~Congelamento/Secagem por aspersao~~ |
| ~~Revestimento de filme a Vacuo~~ | ~~Não Identificada~~ |
| ~~Revestimento por imersao~~ | ~~Não Identificada~~ |
| ~~Revestimento Electrostatico~~ | ~~Não Identificada~~ |