

TESE DE DOUTORADO

“DIRETRIZES SANITÁRIAS PARA REGISTRO DE SANEANTES: A
IMPORTÂNCIA NA DETERMINAÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE DE
PRODUTOS COM AÇÃO ANTIMICROBIANA”

Ubiracir Fernandes Lima Filho

Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
Fundação Oswaldo Cruz

Orientadores:

Prof. Dr. Lúcio Mendes Cabral - Faculdade de Farmácia – UFRJ / INCQS-Fiocruz

Prof. Dr. Carlos Rangel Rodrigues - Faculdade de Farmácia – UFRJ

Rio de Janeiro

2007

FOLHA DE APROVAÇÃO

“DIRETRIZES SANITÁRIAS PARA REGISTRO DE SANEANTES: A IMPORTÂNCIA NA DETERMINAÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE DE PRODUTOS COM AÇÃO ANTIMICROBIANA”

Ubiracir Fernandes Lima Filho

Tese submetida à Comissão Examinadora composta pelo corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz e por professores convidados de outras instituições, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor.

Aprovado:

Prof. Marcelo de Padula _____ (Doutor)

Prof. Marcos Tadeu Couto _____ (Doutor)

Profa. Tereza Santos _____ (Doutora)

Orientadores: Prof. Dr. Lúcio Mendes Cabral _____

Prof. Dr. Carlos Rangel Rodrigues _____

Rio de Janeiro

2007

FICHA CATALOGRÁFICA

Lima Filho, Ubiracir Fernandes

Diretrizes Sanitárias para Registro de Saneantes: A Importância na Determinação do Prazo de Validade de Produtos com Ação Antimicrobiana./ Ubiracir Fernandes Lima Filho. Rio de Janeiro: INCQS/ FIOCRUZ, 2007.

x, 120 p., il., tab.

Dissertação em Vigilância Sanitária, Prog. Pós-Graduação em Vigilância Sanitária/ INCQS, 2007. Orientadores: Lucio Mendes Cabral e Carlos Rangel Rodrigues.

1. Produtos Saneantes. 2. Antimicrobianos. 3. Estudo de Estabilidade. 4. Prazo de Validade.

I. Doutorado.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho àqueles que acompanharam mais de perto este doutorado.

Minha família:

Carlinha e João Pedro.

E àqueles que participam a mais tempo da preparação para esta etapa:

Birão, Téia, Kátia e Carlinho.

AGRADECIMENTOS

Aos meus amigos e orientadores Lúcio e Rangel.

À Tânia Pich que apoiou e participou amplamente deste projeto e vários outros que atuamos.

Aos amigos do INCQS e da Anvisa.

Ao pessoal da GGSAN, Rosinha, Alessandra, Gracinha, Jorge Cabeludo, Hozilma, Meire, Dario Barbudinho, Dedé, Fernando, Dani, Igor, Jana, Chico Shammass, Kilvão, Mary, Vera e Paulão.

Aos velhos *irmãos*, Kung, Galego, Primo e Neves.

Aos novos *irmãos*, Júnior e Andersem.

Aos novos companheiros de todo dia, Neide, Marcão, Lore, Marlene, Lúcia, Aluska e Fernando.

E àqueles que mantêm acesa chama do inconformismo.

RESUMO

Até o presente trabalho, não existia no Brasil uma legislação no seguimento de produtos saneantes que indicasse uma metodologia ou que disponibilizasse um guia para realização de estudos de estabilidade. O objetivo deste trabalho consistiu na análise das legislações para registro de produtos saneantes de uso em assistência à saúde no Brasil, comparando seus diferentes critérios de estudo com legislações internacionais, e a proposta de um guia que permita garantir eficácia e segurança ao longo do prazo de validade indicado.

Verificou-se que as legislações internacionais estudadas apresentam critérios mais rígidos, tais como a avaliação das especificações de qualidade e segurança ao longo de todo o prazo de validade proposto; a avaliação do comportamento da embalagem e informações da rotulagem; o uso de uma metodologia de análise validada; e quando aplicável um estudo que simule as variações do produto nas condições de uso como, por exemplo, diluições ou ativação para uso.

Após análise crítica das legislações, chegou-se à proposta de diretrizes para desenvolvimento de um guia adequado às realidades do setor produtivo brasileiro.

ABSTRACT

Until the present work, a legislation in the pursuing of household products did not exist in Brazil that indicates a methodology or that disponibilize one guides for accomplishment of stability studies. The objective of this work was to analyze the law for register of saneantes products of use in assistance to the health in Brazil, being compared its different criteria of study with international law, and to consider a guide who allows to guarantee effectiveness and security to the long one of the considered stated period of validity. One verified that the studied international law present more rigid criteria, such as the evaluation of the quality specifications and security throughout all the considered stated period of validity; the evaluation of the behavior of the packing and information of the label; the use of a methodology of validated analysis; when applicable e a study that simulates the variations of the product in the use conditions as, for example, dilutions or activation for use. After critical analysis of the law, arrived it the proposal of lines of direction for development of an adequate guide at the realities of the Brazilian productive sector.

LISTAS DE SIGLAS

ASEAN	Association of Southeast Asian Nations
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
FAO	Food and Agriculture Organization
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
GGCOS	Gerência Geral de Cosméticos
GGSAN	Gerência Geral de Saneantes
GMC	Grupo Mercado Comum
HSE	<i>Health & Safety Executive</i>
ICH	<i>International Conference on Harmonization</i>
INCQS	Instituto Nacional de Controle da Qualidade em Saúde
NAINT	Núcleo de Assessoramento em Assuntos Internacionais
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RE	Resolução Específica

SUMÁRIO	Página
1 Introdução	01
1.1 O que são Produtos Saneantes	01
1.2 Registro de produtos saneantes: Critérios de segurança e eficácia	13
1.3 Prazo de validade	19
1.3.1 Conceitos técnicos	19
1.3.2 Prazo de validade de produtos cosméticos, alimentos e medicamentos.	20
1.3.3 Prazo de Validade de Saneantes	23
1.4 Estudos de Estabilidade	26
1.4.1 O que são Estudos de Estabilidade	26
1.4.2 Porque avaliar a estabilidade das formulações?	33
1.4.3 Reações comuns de ocorrência nas substâncias ativas de produtos saneantes	34
1.4.4 Metodologias analíticas para avaliação do teor das substâncias ativas	38
2 Objetivo	39
3 Metodologia	40
3.1 Legislações vigentes no Brasil, Mercosul, Estados Unidos e Comunidade Européia, e sua análise crítica	40
3.1.1 Definições utilizadas	41
3.1.2 Tipo de recipiente em que o estudo é conduzido	41
3.1.3 Metodologia analítica utilizada nos estudos	42
3.1.4 Número de lotes recomendado para fins de registro	42
3.1.5 Condições de temperatura e umidade indicadas para:	42
3.1.6 Freqüência dos testes	42
3.1.7 Modelo indicado para apresentação de relatório de estudos de estabilidade	43
3.2 Determinação do impacto na saúde da população pelo uso de produtos saneantes registrados com prazo de validade inadequado, e suas possíveis causas	43

3.3 Proposta de harmonização da legislação	44
4 Resultados e Discussão	45
4.1 Legislações adotadas pelos blocos de interesse	45
4.1.1 Legislações brasileiras	45
4.1.2 Bloco Mercosul	47
4.1.3 União Européia	48
4.1.4 Estados Unidos	56
4.2 Determinação do impacto na saúde da população pelo uso de produtos desinfetantes de uso em assistência à saúde e esterilizantes registrados com prazo de validade inadequado, e suas possíveis causas.	60
4.3 Proposta de harmonização da legislação	65
5 Conclusão	91
6 Referências bibliográficas	103
7 Publicações	118

1. INTRODUÇÃO

1.1 - O que são Produtos saneantes

Os produtos saneantes domissanitários são definidos pela Lei nº. 6.360 de 23 de setembro de 1976 como substâncias ou preparações destinadas a higienização, desinfecção ou desinfestação domiciliar, em ambientes coletivos e/ou públicos, em lugares de uso comum e no tratamento de água compreendendo os inseticidas, raticidas, desinfetantes e detergentes¹.

A origem desta terminologia, saneantes domissanitários, segundo o procurador geral da Agência Nacional de Vigilância Sanitária Dr. Hélio Pereira Dias, vem do latim, onde *domus* significa “lar” e *sanitários* corresponde a “limpeza”. Através do processo de aglutinação formou-se “domissanitários”, isto é, “limpeza do lar”. Entretanto, estes são conhecidos como produtos de limpeza e afins destinados não somente para utilização em lar, mas também para utilização em indústrias, repartições públicas, hospitais entre outros.

Com a evolução tecnológica, a melhor avaliação dos riscos sanitários e a necessidade de tratamento específico para os diferentes produtos saneantes, desenvolveram-se também legislações que classificam estes produtos em novas categorias além daquelas descritas na Lei 6360/76.

A Portaria Nº 57 de 11 de julho de 1995², primeira atualização das normas e procedimentos referentes a registro de produtos saneantes, classificou estes produtos quanto à finalidade de emprego como:

- Produtos para limpeza geral;
- Produtos com ação antimicrobiana;

- Produtos desinfestantes;
- Produtos com outras finalidades afins.

Quatro anos depois houve uma nova atualização da legislação surgindo a resolução Nº 336 de 22 de julho de 1999 que além de considerar o processo de harmonização das legislações com os demais países pertencentes ao Mercosul³, classificou os produtos saneantes como substâncias ou preparações destinadas à:

- Higienização;
- Desinfecção;
- Desinfestação;
- Desodorização, odorização, de ambientes domiciliares, coletivos e/ou públicos.

Atualmente a resolução RDC 184 de 22 de outubro de 2001⁴, associada ao informe “*Conheça novas classificações para produtos saneantes*” disponibilizado pela Anvisa em sua página da *internet* no dia 20 de agosto de 2003⁵, apresentam novas conceituações sobre a classificação dos produtos saneantes de acordo com sua aplicação, manipulação, destinação e finalidade de emprego.

Quanto à aplicação/manipulação, esta legislação apresenta duas classificações buscando além de especificar o nível de conhecimento técnico de quem irá aplicar o produto e, quando associado à destinação de uso, estabelece

também limites quantitativos para as embalagens de cada tipo de aplicação/manipulação.

Os produtos classificados como de “Uso Profissional”, são aqueles que por sua forma de apresentação, toxicidade ou uso específico, devem ser aplicados ou manipulados exclusivamente por um profissional devidamente treinado, capacitado ou por uma empresa especializada, ou seja, empresa autorizada pelo poder público para efetuar serviços com a utilização de produtos devidamente registrados no Ministério da Saúde. Tais produtos devem apresentar destacado na sua rotulagem a seguinte expressão: “PRODUTO EXCLUSIVAMENTE DE USO PROFISSIONAL - PROIBIDA A VENDA DIRETA AO PÚBLICO”.

Já os produtos classificados como de “Uso Não Profissional”, são aqueles que por suas formas de apresentação, toxicidade ou usos específicos podem ser utilizados por qualquer pessoa. Estes produtos geralmente são comercializados na diluição final para uso, ou seja, são produtos descritos para o usuário como “de pronto uso”.

Quanto à destinação de uso, local em que determinado produto será aplicado, a RDC 184/01 descreve quatro situações a serem seguidas:

- Produtos para uso Domiciliar. São aqueles destinados ao uso em ambientes domiciliares ou similares, utensílios, objetos e superfícies inanimadas.
- Produtos para uso Institucional. São destinados ao uso em ambientes públicos e/ou coletivos, em lugares de uso comum, em objetos e superfícies inanimadas de instituições, tais como escolas, cinemas, áreas comuns de condomínios entre outros.
- Produtos para uso Industrial. São destinados aos ambientes e equipamentos industriais excluindo-se as matérias-primas. Incluem-se nessa destinação os auxiliares de produção ou de processo com

finalidade saneante, tais como os desinfetantes para indústria alimentícia, os desincrustantes para indústria de laticínios entre outros.

- Produtos destinados ao uso em ambientes de Assistência à saúde, que podem ser aplicados em ambientes públicos e/ou coletivos, em lugares de uso comum, em objetos e superfícies inanimadas em instituições de assistência à saúde, tais como hospitais, clínicas, lavanderias hospitalares, consultórios entre outros.

Quanto aos limites quantitativos presentes nas embalagens, estabelecidos a cada uma das categorias apresentadas, são determinadas duas situações para cada destinação de uso em relação ao responsável pela aplicação/manipulação.

Para produtos de uso domiciliar manipulados por pessoa não profissional, a embalagem do produto poderá ter um limite máximo quantitativo de 5 L ou 5 Kg. Caso seja destinado à aplicação profissional, este limite estará compreendido entre 1 a 200 L ou 1 a 200 Kg. É observado um aumento no quantitativo permitido para comercialização quando um produto de manipulação não profissional passa a ser destinado a manipulação profissional. Neste caso, verifica-se a possibilidade de comercialização de quantitativos elevados uma vez que as empresas especializadas, responsáveis por tais aplicadores, possuem capacidade de armazenar e fracionar para aplicações de forma segura.

Caso o produto seja de uso institucional manipulado por pessoa não profissional, a embalagem poderá ter um quantitativo compreendido entre 1 a 20 L ou 1 a 20 Kg. Já na mesma destinação de uso com manipulação profissional, o limite se elevará de 1 a 200 L ou 1 a 200 Kg. Neste caso o aumento no quantitativo permitido para produtos destinados à manipulação profissional manteve-se como na situação anterior. É observado neste ponto, um aumento no limite quantitativo permitido para produtos destinados ao uso institucional, em relação aos produtos de uso domiciliar. Este fato é decorrente da maior área a ser aplicada pelo produto nos ambientes classificados como institucional.

Para os produtos destinados aos ambientes industriais observa-se um considerável aumento no valor quantitativo permitido mesmo para uso não profissional, entre 5 a 200 L ou 5 a 200 kg, e mantendo o mesmo conteúdo para uso profissional que aquele permitido para as categorias anteriores, de 1 a 200 L ou 1 a 200 kg. É importante mencionar que os produtos destinados à limpeza em ambientes industriais apresentam em sua formulação componentes quimicamente mais agressivos, com maior potencial de risco, uma vez que devem ser capazes de remoção de resíduos mais resistentes quando comparados por exemplo a resíduos domésticos ou institucionais. Desta forma com o intuito de se evitar o desvio de uso para ambientes domésticos, limitou-se o conteúdo mínimo para 5 L ou 5 kg.

O aumento no conteúdo quantitativo é observado também para os produtos destinados à assistência à saúde, até 200 L ou 200 kg para manipulação não profissional e de 1 a 200 L ou 1 a 200 kg no caso de manipulação profissional.

Neste caso devido à natureza dos resíduos presentes nestes ambientes, as formulações também apresentam componentes de elevado potencial de risco. Porém nestes ambientes, artigos como bisturis, cateteres entre outros, utilizam pequenos volumes de produtos antimicrobianos no seu processo de limpeza, o que não justificaria sua comercialização em volumes elevados.

Segue no quadro 1, o resumo disponibilizado pela Anvisa⁵.

Destinação	Não Profissional	Profissional
Domiciliar	Até 5 litros ou quilogramas	1 a 200 litros ou quilogramas
Institucional	1 a 20 litros ou quilogramas	1 a 200 litros ou quilogramas
Industrial	5 a 200 litros ou quilogramas	1 a 200 litros ou quilogramas
Assistência à saúde	Até 200 litros ou quilogramas	1 a 200 litros ou quilogramas

Quadro 1: Entendimento sobre os limites quantitativos

Quanto à finalidade de emprego, que trata-se da ação comprovada que se pretende para os produtos saneantes, a Anvisa apresenta cinco categorias.

1) Os classificados como produtos de limpeza, são aqueles desenvolvidos para remover sujidades e para manter em estado de asseio os ambientes, os utensílios, os objetos e as superfícies e podem pertencer às seguintes categorias:

- Alvejantes: qualquer substância com ação química, oxidante ou redutora, que exerce ação branqueadora ⁶.
- Água Sanitária: soluções aquosas à base de hipoclorito de sódio ou cálcio, com teor de cloro ativo entre 2,0 a 2,5% p/p, durante o prazo de validade (máximo de 6 meses). Produto poderá conter apenas hidróxido de sódio ou cálcio, cloreto de sódio ou de cálcio e carbonato de sódio ou de cálcio como estabilizante. Pode ter ação como alvejante e de desinfetante de uso geral ⁶.
- Desincrustantes: produtos comerciais com finalidade de uso de desincrustação de resíduos ⁷.
- Detergentes e seus congêneres: são as substâncias que apresentam como finalidade a limpeza e conservação de superfícies inanimadas, como por exemplo: Detergentes; Alvejantes; Amaciante de Tecidos; Antiferruginosos; Ceras; Desincrustantes Ácidos e Alcalinos; Limpa-móveis, Limpa-plásticos, Limpa-pneus, Limpa-vidros; Polidores de Sapato, Superfícies Metálicas; Removedores; Sabões; Saponáceos e outros ⁶.
- Finalizadores (amaciantes, lustradores, ceras para pisos, facilitadores de passagem de roupas, polidores, engomadores de roupas, acidulantes, neutralizadores para lavagem de roupa) ⁶.
- Neutralizadores de odores: são formulações que têm na sua composição substâncias microbioestáticas, capazes de controlar os odores

desagradáveis advindos do metabolismo microrgânico. Não apresentam efeito letal sobre microrganismos, mas inibem o seu crescimento e multiplicação. São eles: Desodorizante Ambiental, para aparelhos sanitários e outros ⁶.

- Polidores de metais: promovem a higienização de superfícies mediante a remoção de sujidades e outros materiais indesejáveis nela depositados ⁸.
- Sabões: produto formado pela saponificação ou neutralização de óleos, gorduras, ceras, breus, ou seus ácidos com bases orgânicas ou inorgânicas ⁹.
- Saponáceos: composto formulado essencialmente a base de sabões e/ou detergentes associados a abrasivos inorgânicos, apresentados na forma de pó, pasta, barra ou líquido ou esponja com a finalidade de limpar utensílios domésticos ⁹.

Esta categoria recebeu entendimentos complementares no início de 2007 com a publicação da resolução RDC 13, de 28 de fevereiro de 2007 ¹⁰. Nesta resolução, a Anvisa aprova o regulamento técnico para Produtos de Limpeza e afins, com o intuito de harmonizar procedimentos regulatórios no âmbito do Mercosul. Esta resolução revoga apenas ao disposto na resolução RN 01 de 25 de outubro de 1978 ⁹, e apresenta as seguintes definições:

- Abrasivo: são partículas pequenas que se distinguem por sua dureza e contribuem à efetividade mecânica dos limpadores.
- Agente Tensoativo: qualquer substância ou composto que seja capaz de reduzir a tensão superficial ao estar dissolvido em água, ou que reduz a tensão interfacial por adsorção preferencial de uma interfase líquido-vapor e outra interfase.

- Tensoativo anfótero: é aquele que tem dois ou mais grupos funcionais, que, dependendo das condições do meio, podem ser ionizados em solução aquosa e dão as características de surfactante aniônico ou catiônico.
- Tensoativo aniônico: é aquele que em solução aquosa se ioniza produzindo íons orgânicos negativos, os quais são responsáveis pela atividade superficial.
- Tensoativo catiônico: é aquele que em solução aquosa se ioniza produzindo íons orgânicos positivos, os quais são responsáveis pela atividade superficial.
- Tensoativo não iônico: é aquele que não produz íons em solução aquosa. A solubilidade em água desses tensoativos é devida à presença nas moléculas de grupos funcionais que têm uma forte afinidade com água.
- Engomador: é um produto destinado a dar caimento e acabamento aos tecidos e que pode facilitar a ação de passar. São incluídos nestes os amidos.
- Branqueador Óptico: substância química que absorve radiações ultravioletas e emite radiações na região visível do espectro.
- Branqueador/Alvejante: é um produto destinado a branquear/alvejar superfícies, tecidos, etc., por processos químicos e/ou físicos.
- Cera/Lustrador/Polidor: produto destinado a limpar e/ou polir e/ou proteger superfícies por ação física e/ou química.
- Desincrustante: produto destinado a remover incrustações por processo químico ou físico.

- Detergente: é um produto destinado à limpeza de superfícies e tecidos através da diminuição da tensão superficial.
- Facilitador de passar roupas: produto destinado a facilitar a ação de passar.
- Sabão: é um produto para lavagem e limpeza doméstica formulado à base de sais alcalinos de ácidos graxos associados ou não a outros tensoativos.
- Limpador: é um produto destinado à limpeza de superfícies inanimadas, podendo ou não conter agentes tensoativos.
- Limpador abrasivo/Saponáceo: é um produto destinado à limpeza, formulado à base de abrasivos associados ou não a sabões e outros tensoativos.
- Matéria Ativa/Princípio Ativo: componente que, na formulação, é responsável por pelo menos uma determinada ação do produto.
- Neutralizador de odores/Eliminador de odores: produto que em sua composição apresenta substâncias capazes de neutralizar/eliminar odores desagradáveis, por processos físicos, químicos ou físico-químicos, podendo ou não deixar efeitos residuais e/ou odoríferos.
- Odorizante de ambientes/Aromatizante de ambientes: é um produto que tem em sua composição substâncias capazes de mascarar os odores desagradáveis .
- Produto enzimático: é aquele que contém como ingrediente ativo catalizadores biológicos que atuam por degradação específica de graxas,

proteínas e outros, fragmentando os mesmos de forma a promover o processo de limpeza.

- Produto pós-lavagem: produto com a finalidade de ser utilizado depois da lavagem com o objetivo de completar a limpeza final.
 - Produto para pré-lavagem: é um produto destinado a ser utilizado antes da lavagem com objetivo de facilitar a limpeza final.
 - Tira-manchas: é um produto destinado à remoção de manchas de superfícies inanimadas e tecidos.
 - Removedor: produto com a finalidade de remover ceras e graxas por uma ação de solvência.
 - Suavizante/Amaciante: é um produto utilizado para tornar mais flexíveis os produtos têxteis e conseqüentemente obter uma determinada suavidade.
- 2) Produtos para desinfestação são produtos com ação de matar ou repelir animais sinantrópicos que se encontram em ambientes, objetos e superfícies inanimadas, através de processos físicos ou químicos, categorizados como:
- Inseticidas: são produtos desinfestantes destinados à aplicação em domicílios e suas áreas comuns, no interior de instalações, edifícios públicos ou coletivos e ambientes afins para controle de insetos e outros animais incômodos e nocivos à saúde ⁶.
 - Jardinagem amadora: são produtos destinados à aplicação em jardins ou plantas ornamentais, cultivadas sem fins lucrativos, para o controle de pragas e doenças e bem como aqueles destinados a revitalização e ao embelezamento das plantas ⁶.

- Moluscidas: são produtos destinados ao controle de moluscos de importância médico – sanitária ¹¹.
- Raticidas: são produtos desinfestantes destinados à aplicação em domicílios e suas áreas comuns, no interior de instalações, edifícios públicos ou coletivos e ambientes afins para controle de roedores ⁶.
- Repelentes: são produtos com ação repelente para insetos, para aplicação em superfícies inanimadas e para volatilização em ambientes com liberação lenta e contínua do (s) ingrediente (s) ativo (s) por aquecimento elétrico ou outra forma de energia ou espontaneamente ⁶.

3) Produtos antimicrobianos são aqueles capazes de destruir ou inibir o crescimento de microrganismos em ambientes nos objetos e superfícies inanimadas.

- Algicidas: são substâncias ou produtos destinados a matar algas ⁶.
- Desinfetantes: são formulações que têm na sua composição substâncias microbidas e apresentam efeito letal para microrganismos não esporulados. São eles: de uso geral, para indústrias alimentícias, para piscinas, para lactários, hospitalares para superfícies fixas e hospitalares para artigos semi-críticos ⁶.
- Desodorizantes de superfícies e ambientes: formulação que têm na sua composição substâncias microbidas, ou microbiostáticas, capazes de controlar os odores desagradáveis advindos do metabolismo microgânico. Não apresentam efeito letal sobre microrganismos, mas inibem o seu crescimento e multiplicação ¹².

- Esterilizantes: são formulações que têm na sua composição substâncias microbicidas e apresentam efeito letal para microrganismos esporulados e não esporulados ⁶.
- Fungicidas: são substâncias ou produtos destinados a matar todas as formas de fungos ¹².
- Germicida: É um produto de ação letal sobre os microrganismos, especialmente os patogênicos (germes) ¹³.
- Sanitizantes: São agentes/produtos que reduzem o número de bactérias a níveis seguros de acordo com as normas de saúde ¹².
- Potabilizadores (desinfetantes de água para consumo humano): são substâncias ou produtos destinados à desinfecção de água para beber ⁶.

Os produtos com ação antimicrobiana, a exemplo dos produtos de Limpeza e Afins, tiveram sua regulamentação atualizada para harmonização com os demais países do bloco Mercosul. A resolução RDC nº 14, de 28 de fevereiro de 2007 ¹⁴, aprova o Regulamento Técnico para Produtos Saneantes com Ação Antimicrobiana harmonizado no âmbito do Mercosul através da Resolução GMC nº 50/06, porém esta resolução não revoga integralmente a portaria nº 15 de 23 de agosto de 1988, que regulamentava até então o procedimento de registro de todos os produtos com ação antimicrobiana, permanecendo esta portaria como regulamento para registro de esterilizantes e desinfetantes destinados ao uso em áreas e artigos críticos, e áreas e artigos semi-críticos.

- Desinfetante: É um produto que mata todos os microrganismos patogênicos mas não necessariamente todas as formas microbianas esporuladas em objetos e superfícies inanimadas.
- Sanitizante. É um agente/produto que reduz o número de bactérias a níveis seguros de acordo com as normas de saúde.

- Desodorizante, Produto que tem em sua composição substância com atividade antimicrobiana capaz de controlar odores desagradáveis.
 - Fungicida. É um produto letal para todas as formas de fungos
 - Germicida. É um produto de ação letal sobre os microrganismos, especialmente os patogênicos (germes).
- 4) Produtos biológicos a base de microorganismos: produtos à base de microorganismos viáveis para o tratamento de sistemas sépticos, tubulações sanitárias de águas servidas, e para outros locais, com a finalidade de degradar matéria orgânica e reduzir os odores ⁶.
- 5) Limpeza e antimicrobiano: são produtos que tem a finalidade de limpeza com ação antimicrobiana ⁶.

1.2 – Registro de produtos saneantes: Critérios de segurança e eficácia

No Brasil, as primeiras citações legais sobre os saneantes datam de 1967, por meio do Decreto – Lei 212 que dispõe sobre medidas de segurança sanitária do País ¹⁵.

Este decreto aborda a obrigatoriedade de se utilizar vasilhames destinados especificamente para uso em detergentes e outros saneantes, solicitando que sejam desenvolvidos formatos distintos para as embalagens utilizadas em bebidas em geral, ou como segunda opção, gravando dizeres informativos no corpo destas embalagens informando a sua destinação de uso, como para detergentes e outros saneantes ou para bebidas em geral.

Já em 1970, com a publicação do Decreto 67.112 ¹⁶, são observadas exigências de registro para estes produtos, onde são aprovadas normas técnicas especiais para o controle da fabricação e venda de produtos saneantes e congêneres. É descrito no corpo desta norma a necessidade de se atender às especificações técnicas de eficácia e segurança para os produtos, insumos e solventes permitidos na produção de saneantes, e ainda seguir instruções relativas às condições das instalações e ao funcionamento dos estabelecimentos de fabricação.

“Art 29. O órgão federal de saúde competente, elaborará, com a colaboração dos órgãos competentes do Ministério da Agricultura, a relação das especificações referentes aos produtos saneantes, insumos e solventes permitidos, que constituirão os grupos dos preparados aceitos.

§ 1º A inclusão de substâncias de ação impiedente, letal, sinérgica e outras, na relação de que trata este artigo, poderá ser feita por solicitação do interessado ao órgão federal de saúde, que ouvirá os órgãos competentes do Ministério da Agricultura.

§ 2º A solicitação será acompanhada de dados relativos à aplicação da substância, de provas de eficiência e ensaios referentes à toxicidade aguda e crônica, de sua identidade química, dos respectivos antídotos, e das medidas terapêuticas a serem adotadas em caso de acidente.

§ 3º A exclusão de qualquer substância da relação de especificações, referida neste artigo, implicará no cancelamento da licença do produto de cuja fórmula faça parte.”

Art 36. *Poderá ser cancelada a licença ou registro de qualquer produto de que tratam estas Normas Técnicas Especiais, desde que comprovada sua periculosidade ou ineficiência.”*

Ainda no contexto da segurança no uso dos produtos saneantes, este decreto descreve uma série de informações que deverão constar obrigatoriamente nos dizeres de rotulagem:

“Art 42. *Os rótulos dos saneantes e congêneres deverão conter:*

- a) número da licença ou do registro;*
- b) razão social;*
- c) endereço do fabricante;*
- d) em vernáculo, a composição qualitativa e quantitativa do produto;*
- e) modo de aplicação;*
- f) precauções e instruções para o caso de acidente;*
- g) advertência de que a embalagem vazia não deverá ser aproveitada para outros fins;*
- h) recomendações para conservação, se for o caso.*

§ 1º Os produtos sujeitos à perda de eficiência deverão, ainda, trazer impresso, em destaque, o prazo de validade de sua aplicação.

§ 2º Não serão permitidas, com referência a produtos saneantes, expressões tais como "Não tóxico", "Inofensivo", "Inócuo".

§ 3º O uso de siglas, abreviaturas, marcas registradas, e de qualquer identificação do componente de um produto, será sempre acompanhado do respectivo nome químico oficial."

Atualmente o registro de produtos saneantes trata-se da atividade principal pela qual a autoridade sanitária avalia os resultados das investigações realizadas pelos fabricantes dos produtos em questão, em termos de sua segurança, qualidade e de eficácia, autorizando ou não sua comercialização, detalhando ainda as condições de uso para o qual o produto está autorizado.

A Lei 6360/76 define como registro, a Inscrição em livro próprio após despacho concessivo do dirigente do órgão do Ministério da Saúde, sob número de ordem, dos produtos que trata esta lei, com indicação de nome, fabricação, procedência, finalidade e dos outros elementos que os caracterizem. Nesta Lei, uma das importantes características associadas à qualidade e segurança, trata-se da necessidade de observar o prazo de validade atribuído aos produtos, e sendo previstas ainda no corpo da norma algumas sanções legais ¹:

"TÍTULO XIII - Das Infrações e Penalidades

Art 65. É proibida a colocação de novas datas ou o reacondicionamento em novas embalagens de produtos cujo prazo de validade haja expirado, excetuados os soros terapêuticos que puderem ser redosados e refiltrados.

Art. 67 - Independentemente das previstas no Decreto-Lei número 785, de 25 de agosto de 1969, configuram infrações graves ou gravíssimas, nos termos desta Lei, as seguintes

práticas puníveis com as sanções indicadas naquele diploma legal:

III - vender ou expor à venda produto cujo prazo de validade esteja expirado;

IV - apor novas datas em produtos cujo prazo de validade haja expirado ou reacondicioná-los em novas embalagens, excetuados os soros terapêuticos que puderem ser redosados e refiltrados;”

A resolução RDC 184/01, abordando os processos de registro de produtos saneantes, contemplou também a organização destes produtos em grupos de acordo com algumas características como as observadas na avaliação de risco, onde são considerados ⁴:

- Toxicidade das substâncias e suas concentrações no produto;
- Finalidade de uso dos produtos;
- Condições de uso;
- Ocorrência de problemas anteriores;
- População provavelmente exposta;
- Frequência de exposição e a sua duração;
- As formas de apresentação.

O resultado desta avaliação gerou dois grupos distintos, onde para efeito de registro, os saneantes foram classificados como de Risco I e Risco II:

“§ 1º: Os produtos de Risco I - compreendem os saneantes domissanitários e afins em geral, excetuando-se os classificados como de Risco II. Os produtos classificados de Risco I devem

atender ao disposto em legislações específicas e aos seguintes requisitos:

a) Produtos formulados com substâncias que não apresentem efeitos comprovadamente mutagênicos, teratogênicos ou carcinogênicos em mamíferos.

b) Produtos com DL50 oral para ratos, superiores a 2000mg/kg de peso corpóreo para produtos líquidos e 500mg/kg de peso corpóreo para produtos sólidos. Será admitido o método de cálculo de DL50 estabelecido pela OMS.

c) Produtos cujo valor de pH, em solução a 1% p/p à temperatura de 25° C (vinte e cinco graus Celsius), seja maior que 2 ou menor que 11,5.

§ 2º: Os produtos de Risco II - compreendem os saneantes domissanitários e afins que sejam cáusticos, corrosivos, os produtos cujo valor de pH, em solução a 1% p/p à temperatura de 25° C (vinte e cinco graus Celsius), seja igual ou menor que 2 e igual ou maior que 11,5, aqueles com atividade antimicrobiana, os desinfestantes e os produtos biológicos à base de microorganismos. Os produtos classificados de Risco II devem atender ao disposto em legislações específicas e aos seguintes requisitos:

a) Produtos formulados com substâncias que não apresentem efeitos comprovadamente mutagênicos, teratogênicos ou carcinogênicos em mamíferos.

a) Produtos com DL50 oral para ratos, superiores a 2000 mg/kg de peso corpóreo para produtos líquidos e 500mg/kg de peso corpóreo para produtos sólidos, na diluição final de uso. Será admitido o método de cálculo de DL50 estabelecido pela OMS."

Entre outras informações técnicas previstas nesta legislação, tanto para os produtos de Risco I quanto os de Risco II, é contemplada a indicação da data de fabricação e, a exemplo da Lei 6360/76, o prazo de validade atribuído aos produtos.

1.3 – Prazo de validade

1.3.1 Conceitos Técnicos

Uma matéria quando exposta, está sujeita à ação de agentes externos como luz, calor e umidade, e quando esta se trata de um composto compreendido por dois ou mais componentes, somam-se a estes agentes externos, as interações químicas entre estes próprios componentes, que possibilitam transformações químicas que vão desde aquelas nitidamente visíveis, até aquelas transformações que mesmo sem percepção visual acarretam no comprometimento de algumas de suas características originais.

Uma vez que, para matérias de diferentes composições são observadas interações com cinéticas distintas, é esperado que o tempo decorrido para que estas interações resultem em alterações nas suas características também seja distinto. Como consequência, por critério de segurança, todo material deve ser avaliado e a ele atribuído o período de tempo em que poderá ser utilizado para o fim a que se propõe, sem qualquer modificação que comprometa sua função. Este período é definido como prazo de validade e é citado no código de defesa do consumidor ¹⁷, aonde se afirma que os produtos cujo prazo de validade esteja vencido são impróprios para o uso e consumo.

Neste sentido, verifica-se uma preocupação tanto das empresas como dos órgãos fiscalizadores competentes com o prazo de validade nos mais diversos tipos de materiais comercializados, sejam eles cosméticos, alimentos,

medicamentos, ou outros. Nota-se também que independente da categoria dos produtos, a empresa que se propõe a determinar um prazo de validade, invariavelmente estará direcionada a avaliação dos critérios de eficácia e segurança de seus produtos.

1.3.2 Prazo de validade de produtos cosméticos, alimentos e medicamentos

Para a determinação do prazo de validade para os produtos cosméticos a Gerência Geral de Cosméticos - GGCOS, responsável pelo registro destes produtos, disponibilizou na página da ANVISA um extenso trabalho intitulado “Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos”¹⁸, que se trata de uma ferramenta para orientar fabricantes e profissionais da área de cosméticos acerca de como assegurar a eficácia e a segurança dos seus produtos.

O roteiro disponibiliza orientações para testes que garantam a estabilidade dos produtos, ou seja, a manutenção de suas características físico-químicas durante o período de validade do mesmo. O objetivo deste guia, segundo a própria GGCOS, é assegurar a proteção à saúde da população e atender às necessidades das vigilâncias sanitárias federal, estadual, municipal e distrital.

Quanto aos produtos alimentícios, o próprio conhecimento popular orienta que alimentos apresentando diferentes colorações das já conhecidas, embalagens com deformações físicas e até presença odores desagradáveis, são alertas de que estes não devem ser consumidos. Nestes casos o alimento pode não ter sido armazenado nas condições adequadas preconizadas pelo fabricante, ou o prazo de validade ter expirado. Estas alterações têm origem nas transformações ocorridas na composição do alimento, acompanhadas do crescimento de microrganismos nocivos ao organismo.

Legalmente, a resolução RDC nº 275, de 21 de outubro de 2002, que dispõe sobre o Regulamento Técnico de Procedimentos Operacionais Padronizados aplicados aos estabelecimentos produtores de Alimentos, solicita que sejam segregados os produtos cujo prazo de validade esteja vencido ¹⁹, porém a Anvisa não disponibiliza nenhum guia que oriente como realizar estudos de estabilidade dos alimentos.

A área de medicamentos conta hoje possivelmente com o maior número de trabalhos científicos e legislações abordando o tema estabilidade ^{20, 21, 22}. Além de livros específicos acerca deste tema, uma série de artigos científicos, incluindo revisões, são publicados anualmente e dão uma dimensão da importância com que o tema é tratado por este segmento ^{23, 24, 25, 26}.

A avaliação da estabilidade de formulações farmacêuticas com o intuito de se determinar o prazo de validade teve os primeiros trabalhos publicados no início na década de 50, período de intensas descobertas e lançamentos de novos medicamentos ²⁷. Desde então, a metodologia empregada consiste em expor as formulações a condições agressivas, e em seguida verificar periodicamente a ocorrência de qualquer variação no teor das substâncias ativas ou outra característica que comprometa a eficácia ou a segurança do produto.

No Brasil, com a criação da Anvisa, a política dos medicamentos ganhou força, culminando na publicação da Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999 e, posteriormente, a Resolução nº 391, de 9 de agosto de 1999, que tratam dos registros destes produtos ^{28, 29}. Nesta Resolução foi viabilizado um guia para a realização de estudos de estabilidade, que teve como base a Resolução MERCOSUL/GMC nº 53/96 ³⁰, acrescida da inclusão do estudo de estabilidade do fármaco em líquidos biológicos, uma novidade em termos de estudo de estabilidade até então.

Após dois anos, a Resolução nº 391/99 foi revogada pela resolução RDC nº 10, de 2 de janeiro de 2001 ³¹, que trouxe um novo guia de estudos de estabilidade, agora sem solicitar que fossem realizados estudos de estabilidade do fármaco em líquidos biológicos. A resolução RDC nº 10/01 foi revogada pela resolução RDC nº 84 de 19 de março de 2002 ³², e que trata orienta o tema estabilidade de medicamentos para a Resolução RE nº 485, de 19 de março de 2002, um guia publicado à parte ³³. A resolução RE nº 485/2002 foi logo revogada pela resolução RE nº 560, de 02 de abril de 2002 ³⁴, com pequenas alterações em seu texto original, como a redução do número de testes solicitados para análise de estudo de longa duração. Este guia apresenta elementos de uma adaptação do guia “*Stability Testing of New Drug Substances and Products*” - Q1A, publicado pelo *International Conference on Harmonization – ICH*, grupo tripartite, USA, Japão e Comunidade Européia, voltada para harmonização de procedimentos e registro de medicamentos ³⁵.

A resolução RE 560/02 foi seguida pelo setor produtivo até o ano de 2004, quando após a publicação do guia “*Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV - Q1F*” pelo ICH ³⁶, que indicava uma condição de umidade relativa de 65% para realização de estudos de longa duração nas zonas climáticas III e IV, em que o Brasil se encontra, foi publicado pela Anvisa uma nova resolução, a RE 398 de 12 de novembro de 2004 ³⁷, que seguiu as orientações internacionais em relação à condições climáticas para os testes, e entre outras novidades, incluiu a exigência do importante estudo de fotoestabilidade, que avalia a estabilidade dos produtos quando expostos a diferentes fontes de radiação luminosa.

Esta resolução, porém, foi revogada em seguida pela resolução RE 1, de 29 de julho de 2005 ²⁰, que após uma série de discussões entre grupos de países pertencentes às zonas climáticas III e IV quanto às reais condições de umidade relativa aos quais os países estariam submetidos, liderados pela Associação das

Nações do Sudeste Asiático – ASEAN ³⁸, adotou a condição de 75% de umidade relativa.

Cabe ressaltar que, mesmo após a adequação às condições climáticas, devido a uma série de dificuldades quanto ao entendimento desta norma, tanto por parte dos profissionais responsáveis pela preparação de documentos para peticionamento de registro, quanto os servidores da Anvisa responsáveis pelo processo de avaliação dessa documentação, a resolução 01/05 já encontra-se em processo de revisão, com o intuito de buscar maior representatividade frente a realidade do parque industrial brasileiro que em 4 anos já esteve sob orientações de 3 regulamentos distintos.

1.3.3 Prazo de validade de saneantes

O prazo de validade para produtos saneantes é descrito internacionalmente como sendo aquele em que o produto se mantém apropriado para uso durante todo o período de tempo definido pela empresa, e a formulação satisfaz os seguintes requisitos ³⁹:

- “Não sofre qualquer alteração que resultaria em aumento do risco ao usuário.”
- “Não sofre qualquer redução inaceitável na eficácia biológica, seja por queda excessiva no teor da substância ativa, ou por alterações físicas na formulação.”
- “Não sofre nenhuma redução inaceitável na eficácia biológica devido a uma redução excessiva no conteúdo do ingrediente ativo, ou alteração física na formulação.”

No Brasil, o prazo de validade é definido no Decreto nº 3.961 de 10 de outubro de 2001 como sendo o tempo durante o qual um produto poderá ser usado caracterizado como período de vida útil e fundamentada nos estudos de estabilidade específicos, e define ainda data de vencimento como a data indicada pelo fabricante de maneira expressa, que se baseia nos estudos de estabilidade do produto e depois da qual o produto não deve ser usado ⁴⁰.

A exigência legal para a determinação do prazo de validade dos saneantes está presente na Portaria nº 327 de 30 de julho de 1997 ⁴¹, que orienta as Boas Práticas de Fabricação e Controle especificamente para os produtos saneantes. No roteiro de inspeção desta portaria, é solicitado que sejam efetuados testes de estabilidade quando do lançamento dos produtos que são comercializados, e esta portaria é complementada pelas legislações específicas das diferentes categorias de produtos saneantes, que têm a determinação do prazo de validade descrita de formas distintas.

A Portaria nº 89 de 25 de agosto de 1994, que determina o registro dos produtos saneantes "Água sanitária" e "Alvejante", categoria congênera à detergente alvejante e desinfetante para uso geral, solicita para os estes produtos a apresentação de um relatório técnico de estudo de estabilidade ⁴².

Para os desinfestantes e produtos para jardinagem amadora, regulamentados pela resolução RDC nº 326 de 09 de novembro de 2005 ⁴³, e pela Portaria nº 322 de 25 de julho de 1997 ⁴⁴, respectivamente, é previsto a apresentação, como um dos itens do relatório técnico, dados que comprovem a estabilidade do produto pelo prazo de validade pretendido.

A Portaria nº 15 de 23 de agosto de 1988, que regulamenta o registro dos produtos desinfetantes, no item Dados Gerais de seu relatório técnico, exige da apresentação do prazo de validade proposto para o produto ¹².

Os Produtos Biológicos tem na Portaria nº 117 de 11 de junho de 2002, a exigência de um relatório técnico contendo dados dos ensaios de estabilidade incluindo a contagem total de microrganismos viáveis do produto preparado e no final do prazo de validade pretendido, que suportem a indicação do prazo de validade proposto para comercialização ⁴⁵.

É importante também destacar que todos os processos para registro de produtos saneantes, devem apresentar um termo de responsabilidade assinado pelo responsável técnico e pelo representante legal da empresa, declarando possuir dados que garantam que este produto mantém suas características até o prazo de validade proposto ⁴⁶:

“A empresa ____ devidamente autorizada pelo Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária sob número ____, neste ato representado pelo seu Representante Legal e pelo seu Responsável Técnico assume perante esse órgão que o produto ____ atende aos regulamentos e outros dispositivos legais referentes ao controle de processo e de produto acabado e demais parâmetros técnicos relativos às boas normas de manufatura pertinentes á categoria do produto.

A empresa declara, ainda, que dispõe de dados comprobatórios que atestam a eficácia e a segurança de sua finalidade de uso, e que este não constitui risco à saúde quando utilizado em conformidade com as instruções de uso e demais medidas, constantes da embalagem de venda do produto, durante seu período de validade.”

Observa-se nestas legislações que apenas para os produtos categorizados como alvejantes, água sanitária e produtos biológicos, é solicitado como parte da documentação de registro, um relatório técnico de um estudo de estabilidade, que por definição trata-se da descrição da metodologia seguida para determinação do prazo de validade. Para as demais categorias, há exigência da simples declaração

do tempo determinado como prazo de validade, sem apresentação de qualquer procedimento técnico que o fundamente, ou então é solicitada apresentação de dados para comprovação da estabilidade, onde estes dados, gerados a partir de um estudo de estabilidade inadequado ^{47,48}, indicam um prazo de validade que pode não representar aquele em que os produtos mantêm suas características originais de eficácia e segurança.

1.4 Estudo de estabilidade

1.4.1 O que são estudos de estabilidade

Os estudos de estabilidade são conjuntos de testes projetados para verificar as características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto, durante o prazo de validade esperado ²⁷.

Neste sentido, são preconizados tecnicamente dois procedimentos ²⁷: O “Estudo de Estabilidade Acelerada” e “Estudo de Estabilidade de Longa Duração”.

O Estudo de Estabilidade Acelerada se trata de uma abordagem baseada na cinética química que indica que a velocidade de uma reação, será proporcional à concentração e à temperatura das espécies químicas presentes ^{27,49}.

Quanto à concentração, tem-se que, na adaptação para o estudo de estabilidade remete-se à velocidade da reação, V , de consumo de uma substância ativa $[A]$ frente à outra espécie presente na formulação, $[R]$, capaz de reagir com a substância ativa (Equação 1),

$$V \propto [A][R] \quad (1)$$

e, ainda, aos fundamentos da cinética química, onde esta velocidade de reação poderá ser expressa como a razão entre a redução da concentração da substância ativa e o período de tempo decorrido, que seria o prazo de validade (Equação 2).

$$V = - d[A] / dt \quad (2)$$

Substituindo o valor da velocidade da reação V da equação 1 na equação 2, obtém-se a equação 3. Esta equação indica que a redução da concentração do ativo durante determinado período de tempo é proporcional às quantidades de certos componentes na formulação.

$$- d[A] / dt \propto [A] [R] \quad (3)$$

Ao se introduzir uma constante K , como constante de velocidade da reação, determina-se uma igualdade entre os dois termos, e chega-se à chamada equação de segunda ordem, onde a ordem da reação seria a soma dos expoentes de cada componente, para este caso, presentes da formulação.

$$- d[A] / dt = K [A] [R] \quad (4)$$

Desta forma, a velocidade de uma reação, dependente da concentração de apenas um componente, denomina-se reação de primeira ordem, e é representada pela equação 5, já aquelas reações que sejam independentes da concentração dos componentes, denominam-se reações de ordem zero, e representa-se pela equação 6.

$$- d[A] / dt = K [A] \quad (5)$$

$$- d[A] / dt = K \quad (6)$$

Uma vez que a aplicação destes fundamentos da cinética química no estudo de estabilidade visa prever o tempo no qual uma formulação permanecerá adequada para o uso, busca-se trabalhar matematicamente estas equações, isolar a variável tempo, e então integrar estas equações diferenciais em função desta variável do momento zero, ou seja, tempo inicial até um determinado tempo, supondo aquele em que a formulação chegaria ao limite final do prazo de validade.

Para reações que seguem o modelo de primeira ordem, a separação das variáveis e a integração da equação 5 levam à obtenção das equações 7, 8 e 9 respectivamente.

$$d[A] / [A] = - K dt \quad (7)$$

$${}_{A_0}^A \int d[A] / [A] = - K {}_{t_0}^t \int dt \quad (8)$$

$$\ln [A] = \ln [A]_0 - K t \quad (9)$$

A resolução da equação 9, admitindo um decréscimo de 10% para a substância ativa, procedimento adotado para produtos farmacêuticos, leva às equações 10, 11 e 12, já atribuindo o índice 90 à variável t que correlaciona este ao limite de tempo em que o consumo da substância ativa atinge o valor máximo 10%, portanto ainda, disponível 90% da substância ativa na formulação.

$$\ln 0,9[A]_0 = \ln [A]_0 - K t_{90} \quad (10)$$

$$t_{90} = (\ln [A]_0 - \ln 0,9 [A]_0) / K \quad (11)$$

$$t_{90} = 0,105/K \quad (12)$$

Já para reações que seguem o modelo de ordem zero, seguindo a mesma metodologia de substituir valores de velocidade, separar variáveis e integrar em função da variável tempo, chega-se às seguintes equações:

$$- d[A] / dt = K \quad (6)$$

$$d[A] = - K dt \quad (13)$$

$$\int_{A_0}^A d[A] = - K \int_{t_0}^t dt \quad (14)$$

$$[A] - [A]_0 = - k t \quad (15)$$

E novamente trabalhando-se com o limite de decréscimo de 10% permitido para a substância ativa, obtêm-se as equações finais 16 e 17:

$$0,9[A]_0 - [A]_0 = - K t \quad (16)$$

$$T_{90} = 0,1[A] / K \quad (17)$$

De posse destas equações, é necessário determinar o valor da constante K , que será distinta para cada condição de temperatura, e determinar a variável t_{90} , que indicará o tempo em que ocorrerá redução de 10% no teor da substância ativa e, portanto, o prazo de validade do produto.

Utiliza-se a equação de Arrhenius, que apresenta uma correlação exponencial entre a temperatura de armazenamento e a constante de velocidade K . Neste procedimento observa-se a influência da temperatura sobre a velocidade das reações, onde as velocidades reacionais são proporcionais ao número de colisões por unidade de tempo e esse número de colisões aumenta de acordo

com o aumento da temperatura. A constante de velocidade reacional apresenta a dependência exponencial em relação à temperatura, como é demonstrado pela equação de Arrhenius, representada pelas equações 18 e 19,

$$K = A e^{-Ea/Rt} \quad (18)$$

$$\log K = \log A - Ea/2,303 RT \quad (19)$$

aonde:

K = velocidade específica;

A = Fator de frequência. Coeficiente que mede a frequência de choques entre as moléculas;

Ea = Energia de ativação da reação química;

R = Constante dos gases perfeitos (1,987 kcal.grau^{-1.mol-1});

T = Temperatura absoluta (t °C + 273 °C).

A equação de Arrhenius permite desta forma, projetar o valor da constante de velocidade K a uma determinada temperatura a partir de valores de K medidos em temperaturas superiores, e uma vez obtido o valor desta constante, substitui-se nas equações 12 ou 17, dependendo da ordem observada para a reação, por fim, determinar o prazo de validade esperado para o produto.

Este procedimento apresenta uma série de deficiências ao ser aplicado diretamente para produtos formulados. Uma vez que as equações cinéticas foram desenvolvidas sob observações do comportamento de sistemas controlados, o uso destas equações para fins de determinação do prazo de validade só deve ser empregado para o caso de soluções homogêneas, binárias e diluídas, situação que não se aplica para a grande maioria dos produtos formulados, a não ser para

um detergente líquido diluído ²⁷, apresentando em sua composição apenas água e um tensoativo.

Uma adaptação deste procedimento é praticada em guias para estudos de estabilidade de produtos farmacêuticos, preconizando que após submeter uma amostra a condições de temperatura e umidade superiores àquelas previstas para armazenamento e utilização, poderia se prever o seu comportamento durante o prazo de validade ^{20, 30, 36}.

Neste procedimento o produto deve ser armazenado em condições climáticas, por exemplo: 40°C ou 50°C e 75% ou 90% de umidade relativa, com o intuito de elevar a velocidade das possíveis alterações nestes produtos e então projetar o prazo de validade em curto espaço de tempo, 6 ou 3 meses dependendo das condições de temperatura e umidade que esses produtos foram armazenados

Desta forma, seria possível ao fabricante avaliar diversas formulações e materiais de embalagens, quanto à estabilidade, além de acelerar o processo de registro desses produtos junto aos órgãos sanitários competentes, uma vez que não será necessário aguardar um período, por exemplo, de 24 meses, para obter um resultado experimental para anexar à documentação de registro.

O Estudo de Estabilidade de Longa Duração prevê o armazenamento do produto nas condições climáticas de temperatura e umidade relativa em que esses produtos estarão submetidos durante sua comercialização e armazenamento em posse do usuário final. Os resultados obtidos a partir destes estudos, além de utilizados para estabelecer ou confirmar o prazo de validade projetado, podem também estabelecer as condições adequadas de estocagem e de transporte.

Quanto aos conceitos técnicos, são definidos dois tipos de estabilidade a serem estudadas, que são a estabilidade técnica e a estabilidade química dos produtos.

A estabilidade física, ou técnica, trata-se da resistência de uma dada formulação e da embalagem que a contém, a sofrerem alterações das especificações técnicas durante o tempo em que se pretende comercializar o produto. Como por exemplo, a homogeneidade, responsável pela resposta equivalente para qualquer alíquota do produto aplicado; a viscosidade, sem a qual um produto apresentaria dificuldade na sua aplicação, como formulações semi-sólidas de cupinícidas ou formicidas acondicionados em seringas; a rotulagem, sem a qual as informações de uso, de descarte e de segurança estariam inacessíveis, impossibilitando a utilização do produto; a integridade da embalagem que tem por finalidade principal manter condições primárias de conservação do produto, dentre outras.

A estabilidade química determina a resistência dos componentes, excipientes e ativos, a sofrerem alterações decorrentes de reações químicas em sua estrutura molecular, durante o tempo em que se pretende comercializar o produto. Tem como um dos objetivos, a determinação de prazo de validade avaliando tempo em que se observa uma redução no teor da substância ativa declarado em rótulo, garantindo que o produto mantém uma quantidade mínima de substâncias ativas, responsáveis pela eficácia proposta para a formulação, e garantindo que o produto mantém uma quantidade máxima de produtos provenientes da degradação de qualquer componente da formulação que poderiam ser responsáveis por qualquer atividade tóxica.

1.4.2 Por que avaliar a estabilidade das formulações?

A consequência imediata na redução do teor da substância ativa durante o prazo de validade é justamente a queda na eficácia e segurança do uso do produto. As deficiências geradas pela queda destes dois fatores têm importância acentuada quando são observadas nos produtos de Risco II, uma vez que estes são, por campo de aplicação, mais dependentes da eficácia a que são propostos.

Observando mais especificamente os produtos categorizados como desinfetantes para assistência à saúde e os esterilizantes, nota-se que uma perda na eficácia destes produtos eleva em potencial o risco de ocorrência das infecções, e a ação desejada para tais categorias de produtos saneantes depende de diversas variáveis associadas à forma de aplicação bem como à natureza e concentração da substância ativa presente na formulação ^{50, 51}.

Quando no desenvolvimento e registro das formulações dos desinfetantes e esterilizantes, são necessários testes de eficácia para aprovação pela Anvisa, obedecidos métodos e procedimentos adotados pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - INCQS, que além de apresentarem resultados satisfatórios quanto à eliminação de microrganismos específicos, estes resultados devem ser acompanhados do laudo da análise de teor para uma amostra da mesma formulação testada quanto à eficácia. Esta exigência teoricamente assegura que a formulação que se demonstra eficaz apresenta concentração definida para a substância ativa ¹².

Torna-se então evidente a importância de um estudo de estabilidade criterioso para determinação do prazo de validade, uma vez que estas formulações são misturas de substâncias químicas, que irão reagir espontaneamente, levando a um possível consumo da substância ativa e conseqüentemente, à formação de novas substâncias, produtos de degradação, que não foram avaliadas no processo de registro.

Este estudo deverá ser capaz de determinar indiretamente a velocidade de tais reações determinando o tempo em que há redução no teor das substâncias ativas até níveis seguros para sua utilização.

1.4.3 Reações comuns de ocorrência nas substâncias ativas de produtos saneantes.

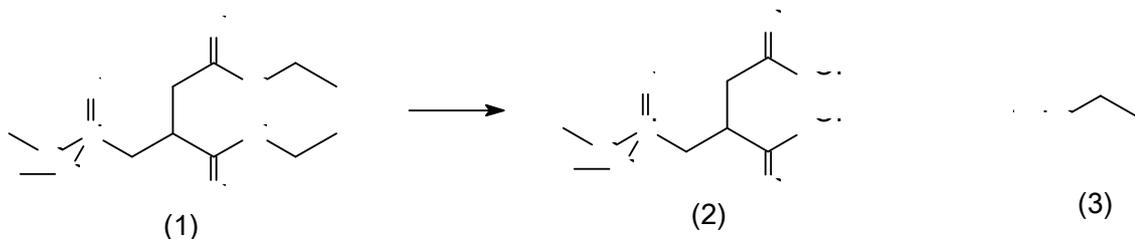
As formulações de produtos saneantes, como já mencionado neste trabalho, são misturas de substâncias químicas que vão reagir entre seus componentes ou pela ação de agentes externos, em espaços de tempo intrínsecos à estabilidade de cada produto e que são dependentes da constante de velocidade de cada reação⁵³. A determinação deste período compreende uma das formas de se atribuir o prazo de validade a um produto e, portanto pode ser otimizado, melhor avaliado, entendendo os tipos de reações passíveis de ocorrência em cada formulação.

As substâncias empregadas como ativos nas formulações de produtos saneantes possuem uma grande variedade de estruturas contendo diversos grupamentos funcionais. Excluindo-se os sais inorgânicos, hipoclorito de sódio ou de cálcio, responsáveis pela liberação de cloro como agente antimicrobiano, a grande maioria das substâncias ativas são compostos orgânicos e, portanto sensíveis às reações comuns de ocorrência em seus grupamentos funcionais.⁵⁰

Destas reações, pode-se esperar que as mais freqüentes sejam as de hidrólise e oxidação devido à ocorrência natural de umidade e oxigênio na atmosfera.

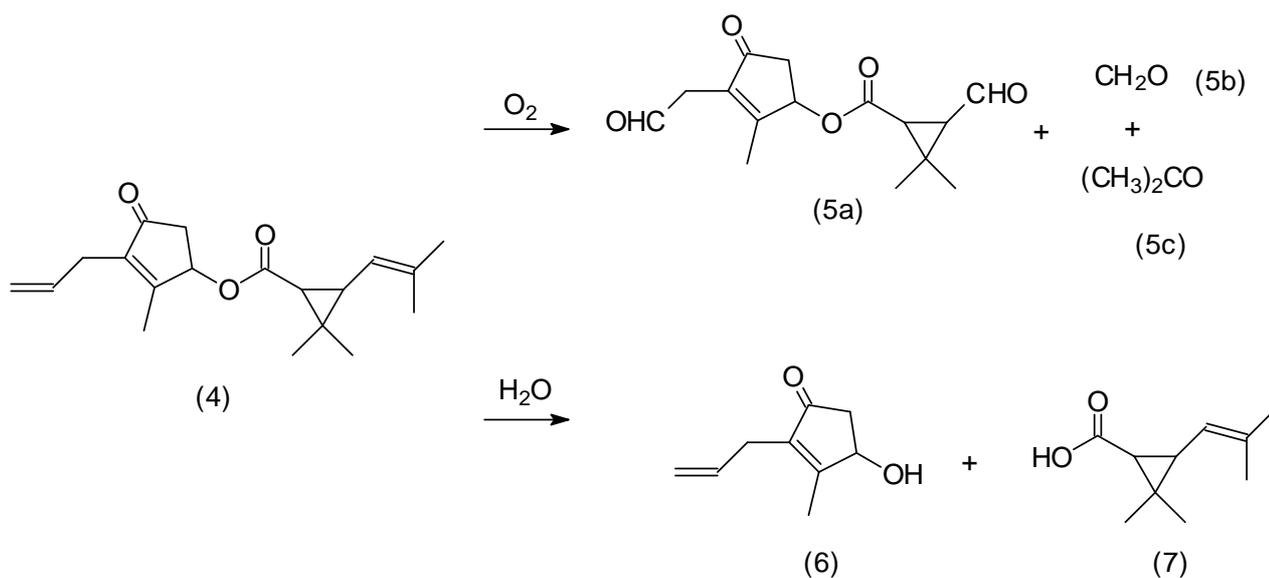
Com base na reatividade dos grupos funcionais frente a estes dois tipos de reações, pode-se especular as seguintes transformações em algumas das substâncias ativas empregadas como saneantes:

a) Hidrólise das carbonilas ⁵³ presentes na estrutura do malation (1), que é uma substância ativa usada nas formulações de inseticida.



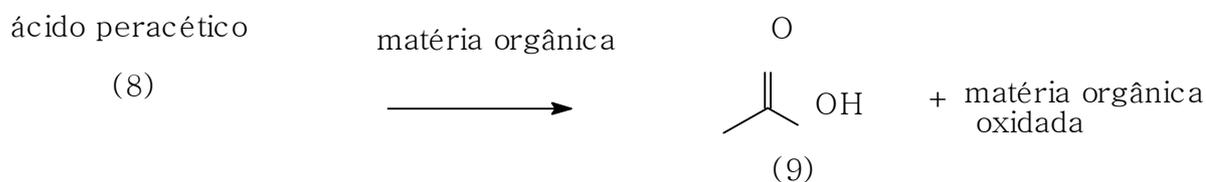
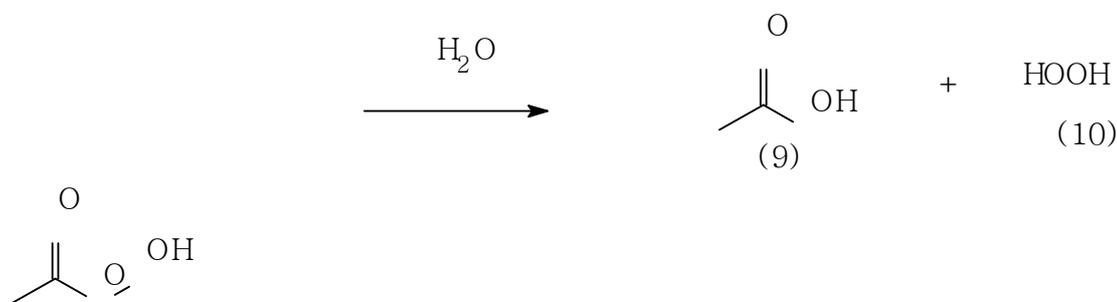
Neste modelo de reação, observa-se a transformação do malation em seu derivado ácido dicarboxílico (2) e duas moléculas de etanol (3).

b) Oxidação e hidrólise da aletrina (4), que é utilizada como repelente.



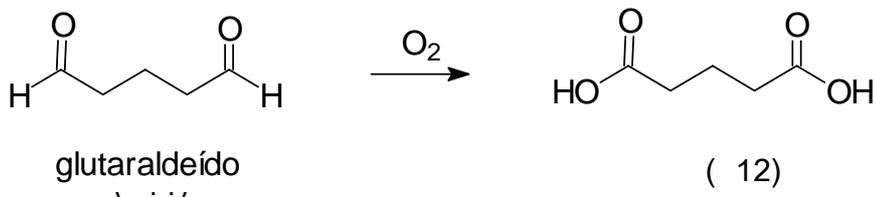
Na reação de oxidação, as duas olefinas acíclicas podem ser convertidas em derivados carbonilados (5^a, 5b e 5c) ⁵⁴. Já uma possível reação de hidrólise converteria o éster presente na molécula em seus respectivos álcool (6) e ácido carboxílico (7).

c) Hidrólise e redução do ácido peracético (8) ^{55, 56}, que se trata de um agente esterilizante.



O ácido peracético tem a particularidade de ser um agente oxidante enérgico, possibilitando reação com a maioria dos componentes da formulação inclusive com os componentes da embalagem que o contém.

d) Oxidação das carbonilas do glutaraldeído (11), empregado como um desinfetante e esterilizante.



Esta se trata de uma reação bastante comum nos compostos contendo o grupamento funcional aldeído⁵⁷. Observa-se nesta reação a formação de um ácido dicarboxílico (12).

Como pode ser observado, as substâncias ativas participarão de reações químicas que reduzirão o seu teor nas formulações, e por conseqüência levarão à formação das novas substâncias que não foram avaliadas no processo de registro.

1.4.4 Metodologias analíticas para avaliação do teor das substâncias ativas.

As amostras provenientes dos estudos de estabilidade para análise têm a particularidade de apresentar componentes formados durante o estudo, os produtos de degradação, que inicialmente não foram previstos no desenvolvimento do produto. Este fato diferencia esta amostra daquela preparada para análise de controle, e se faz então necessário um método analítico capaz de isolar as substâncias ativas de possíveis interferentes provenientes de reações na formulação, que poderiam levar à estimativa errônea do conteúdo de substância ativa presente no produto²⁶.

Esta interferência pode ocorrer tanto ao se empregar métodos químicos quanto métodos instrumentais.

Nos métodos químicos como as titulações com reações químicas para determinação do teor do ativo no seu ponto de equivalência, a presença de um determinado produto de degradação, gerado pela reação entre os componentes da formulação ou componentes das paredes internas da embalagem, possuindo grupamentos funcionais equivalentes quimicamente à substância ativa, possibilitará nova reação com a substância titulante ocorrendo um consumo excessivo desse titulante levando a um resultado que determina a soma do teor da substância ativa com a o teor da substância interferente.

Em métodos espectroscópicos simples como a espectrofotometria, esse resultado equivocado pode ocorrer quando o produto de degradação absorve radiação no mesmo comprimento de onda da substância ativa.

Já em métodos cromatográficos, ao se utilizar sistemas de ultravioleta como detecção, a escolha de sistemas de fase móvel e fase estacionária que não permitam resolução apreciável dessas substâncias, também resultam em valor superestimado para o teor da substância ativa no momento em que se tem somado a esse, o teor do produto de degradação.

Neste contexto, verifica-se a necessidade de desenvolver metodologias analíticas específicas para estudos de estabilidade e validar criteriosamente estes métodos ⁵⁸.

2. OBJETIVO

A liberação do uso de produtos saneantes pelos órgãos sanitários implica que este produto comercializado resulta de uma criteriosa avaliação de sua

eficácia e segurança, não representando, em momento algum, um risco para a saúde. Lacunas na legislação de registro, pontos de fuga, ou ainda a ausência de informações capazes de nortear procedimentos técnicos podem representar um risco irreparável à saúde da população.

O tema abordado foi eleito ao se atentar para o fato de que em nosso país os saneantes vêm sendo registrados apresentando dados frágeis quanto à determinação do prazo de validade, em função da legislação vigente propiciar o registro sem um estudo de estabilidade apropriado que fundamente os prazos de validade determinados.

Este projeto teve como objetivo avaliar, de forma mais profunda, as definições e diretrizes estipuladas, nacional e internacionalmente, para o registro de produtos saneantes, mais especificamente produtos enquadrados como desinfetantes para uso em assistência à saúde e esterilizantes, e assim propor um guia para dar suporte às regulamentações existentes, no intuito de padronizar um procedimento para os estudos de estabilidade melhorando a confiabilidade nos prazos de validade destes produtos minimizando o risco sanitário associado ao seu uso sem a segurança e eficácia desejada.

3. METODOLOGIA

3.1 Legislações vigentes no Brasil, Mercosul, Estados Unidos e Comunidade Européia, e sua análise crítica.

Foram analisadas legislações utilizadas para registro de saneantes no Brasil e no Mercosul por meio das resoluções disponibilizadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa através da Gerência Geral de Saneantes - GGSAN e do recém criado Núcleo de Assessoramento em Assuntos

Internacionais – NAIN, que substitui a Gerência Geral de Relações Internacionais – GGREL, com o mesmo corpo técnico e mesmas atribuições^{59, 60, 61}. Para registro nos Estados Unidos foi analisado o guia disponibilizado pelo órgão *Food and Drugs Administration - FDA*, “*Guidance for Industry and FDA Reviewers [510(k)]*”⁶²; e para União Européia foram analisados os documentos, “*Directive 98/8/EC concerning the placing of biocidal products on the market*”⁶³, complementados pelo guia “*Guidance on Storage Stability Data Requirements for Non-agricultural Pesticides Products*” da “*Health & Safety Executive – HSE*”⁶⁴, órgão responsável pela regulação de quase todos os produtos de riscos à saúde e à segurança na Grã Bretanha.

Nesta etapa, buscou-se identificar lacunas e deficiências na legislação atualmente vigente no Brasil, avaliando-se comparativamente em cada uma destas legislações internacionais, principalmente os seguintes itens:

3.1.1 Definições utilizadas:

- Estudo de estabilidade de longa duração;
- Estudo de estabilidade acelerada;
- Prazo de validade.

A partir das definições empregadas por cada órgão, verificou-se o tratamento dado aos resultados obtidos para cada tipo de estudo de estabilidade.

3.1.2 Tipo de recipiente em que o estudo é conduzido:

- Embalagem primária original;

- Retirada de alíquotas para armazenamento em recipiente específico.

Neste item verificou-se como é contemplada a avaliação de qualquer tipo de interação química entre a formulação e o material de embalagem. Se a embalagem é capaz de manter a formulação sem vazamentos ou troca de atmosfera que eleve o teor de umidade ou oxigênio em seu interior. E por fim, verificado se são contempladas avaliações na rotulagem quanto à integridade informações técnicas necessárias para seu uso adequado até o final do prazo de validade.

3.1.3 Metodologia analítica indicada para o estudo

Determinou-se a importância de uma metodologia desenvolvida adequadamente para realização do estudo e verificou-se que pontos são contemplados no processo de validação da metodologia eleita.

3.1.4 Número de lotes recomendados para fins de registro.

Avaliou-se a existência de representatividade estatística nos resultados obtidos. Se existe relação no tamanho do lote, ou alguma variável a ser monitorada, como por exemplo, diferentes lotes de matéria-prima utilizada na produção do lote em estudo.

3.1.5 Condições de temperatura e umidade indicadas para:

- Estudo de estabilidade acelerada;
- Estudo de estabilidade de longa duração.

Verificaram-se as condições climáticas indicadas para os estudos e se representam adequadamente aquelas em que os produtos serão submetidos quando armazenados ou em uso e suas particularidades quanto às zonas climáticas regionais.

Verificou-se também se são contemplados estudos envolvendo variação climática durante o transporte no processo de distribuição.

3.1.6 Freqüência dos testes:

- Em estudos acelerados;
- Em estudos de longa duração.

Avaliou-se a importância de acompanhar alterações químicas ou físicas ocorridas durante o estudo e quais os procedimentos adotados caso algum teste intermediário apresentar resultado não satisfatório.

3.1.7 Modelo indicado para apresentação de relatório de estudos de estabilidade.

Avaliaram-se os modelos apresentados e a possibilidade de determinar um modelo apropriado para apresentação de um relatório técnico para estudos de estabilidade no Brasil.

3.2 Determinação do impacto na saúde da população pelo uso de produtos saneantes registrados com prazo de validade inadequado, e suas possíveis causas:

Buscou-se relacionar aos desinfetantes e esterilizantes, às questões relacionadas ao uso adequado, mecanismos de ação e limitações do uso dessa categoria de produtos.

Foram realizados também levantamentos das ocorrências indesejadas no uso dos produtos registrados na ANVISA, a partir de notificações destas ocorrências no Brasil através de programas como o Projeto Hospital Sentinela que notifica eventos adversos e queixas técnicas de produtos para a saúde, na ANVISA ⁶⁵, órgãos como o Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial - INMETRO e Instituto Brasileiro de Defesa do Consumidor - IDEC, buscando-se verificar:

1. Quanto ao tipo de produto:

- a. Qual a substância ativa utilizada?
- b. O produto requer diluição antes do uso?
- c. O produto requer algum tipo de ativação antes do uso?

2. Quanto ao motivo da ocorrência:

- a. Queda no teor;
- b. Perda da eficácia;
- c. Ocorrência de precipitado;
- d. Vazamento de produto (estabilidade da embalagem);
- e. Dificuldade de leitura da rotulagem.

Foram levantados os principais componentes da formulação, embalagem e condições determinadas para armazenamento e para o uso, e traçado um paralelo entre as ocorrências e uma possível falha no processo de registro no tocante à determinação do prazo de validade buscando-se com

estas informações revelar deficiências que poderiam ser evitadas realizando um estudo de estabilidade adequado.

3.3 Proposta de harmonização da legislação

Após análise crítica comparativa da legislação nacional e internacional sobre o tema em estudo, confrontando-se ainda as mesmas com artigos científicos, buscou-se propor uma legislação que possa tornar o processo de registro para produtos saneantes mais eficiente, mais aplicável e eficaz frente à realidade do mercado nacional.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Legislações adotadas pelos blocos de interesse.

4.1.1 Legislações brasileiras

Uma vez que não existe no Brasil uma legislação específica para produtos saneantes que indique uma metodologia ou que disponibilize um guia para realização de estudos de estabilidade, a Gerência Geral de Laboratórios em Saúde Pública – GGLAS, da ANVISA, tornou-se responsável pela habilitação de laboratórios de controle de qualidade para realização desses estudos, baseado na resolução RDC nº 32 de 05 de fevereiro de 2002 ⁵⁹.

“A Gerência Geral de Saneantes - GGSAN somente aceitará, quando da concessão de notificação e registro de produtos e suas alterações, os testes habilitados, exigidos por legislações específicas, que forem executados por laboratórios que façam parte da Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos de Saúde - REBLAS da Gerência-Geral de

Laboratórios em Saúde Pública - GGLAS, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA.”

O método habilitado pela GGLAS para determinação do prazo de validade dos saneantes trata-se do “*Screening Test for Thermal Stability and Stability in Air – Accelerad storage test*”, disponibilizado pela *Organization for Economic Co-operation and Development - OECD* ⁴⁷, organização mundial que conta com diversos países membros, organizações não governamentais, e a sociedade civil, teste esse baseado no estudo de estabilidade acelerado descrito pela CIPAC.

A finalidade desse método é gerar uma avaliação preliminar acerca da estabilidade térmica e ao ar de uma substância com o intuito de fornecer orientações quanto ao desempenho frente a outros testes, e são aplicáveis às substâncias sólidas ou líquidas homogêneas e às misturas destes.

Nesse teste, uma alíquota da amostra é transferida para um frasco de vidro selado e submetido à temperatura de 54 °C durante 14 dias, com objetivo de aumentar a cinética de degradação e prever o prazo de validade em condições de armazenamento. A interpretação dos resultados sugere que a substância seja considerada estável à temperatura ambiente quando o ponto de fusão, ou outra propriedade característica, se mantiver constante, ou quando o conteúdo da substância reduzir não mais do que 5%. De posse destes resultados a empresa anexa à documentação de registro, atribuindo para o produto prazo de validade de no máximo 24 meses.

Observou-se neste guia, ausência dos principais itens propostos para avaliação deste trabalho.

Uma vez que não há qualquer definição acerca dos diferentes tipos de estudo de estabilidade, ficou estabelecido que apenas um estudo com condições forçadas de armazenamento, 54°C, durante um curto período de tempo, duas

semanas, seriam suficientes para atribuição de um prazo de validade de 24 meses sem a comprovação real de que as formulações testadas apresentariam os critérios preconizados de segurança e eficácia decorridos esse período quando armazenados em condições de temperatura e umidade ambiente.

Como o estudo é conduzido em recipiente distinto do preconizado para comercialização, perde-se qualquer informação acerca de possíveis interações da formulação com as paredes internas da embalagem, que uma vez passíveis de ocorrência, reduziriam sensivelmente o prazo de validade do produto.

Ainda neste contexto, não se pode monitorar a capacidade do material de rotulagem manter indelévels as informações nela contidas.

Também não é indicada qualquer metodologia analítica para avaliação da estabilidade, sendo contemplado, porém, um limite máximo de 5% para redução do teor da substância ativa, mas sem qualquer indicação de validação da metodologia eleita para tal tarefa.

Outro item ausente neste procedimento trata-se do número de lotes indicados para condução do estudo, conseqüentemente, até por critérios de custos operacionais, as empresas produtoras anexam ao processo de registro o resultado de apenas um lote para representar todo o universo de lotes produzidos para comercialização.

Neste guia, foi contemplado apenas o estudo de estabilidade acelerado, e uma vez que também não há qualquer menção ao controle da umidade relativa, torna-se um modelo que não possibilita avaliar o comportamento dos produtos frente às condições reais que este será submetido durante o seu prazo de validade. Para este teste são preconizadas apenas análises do teor da substância ativa antes de submeter o produto às condições aceleradas, e ao término do período previsto, e não é indicado nenhum modelo para apresentação desses

resultados, desta forma, a única informação presente nos laudos é a variação do teor da substância ativa durante o estudo.

4.1.2 Bloco Mercosul

Para os países pertencentes ao bloco do Mercosul, foram propostas duas resoluções para tratar do tema saneantes, MERCOSUR/GMC/RES N° 28/02 para registro de produtos com ação antimicrobiana, já harmonizada entre os países, porém ainda não internalizada ⁶¹, ou seja, ainda não transformada em resolução no Brasil, e MERCOSUR/GMC/RES N° 49/99 para registro de produtos desinfestantes, internalizada no Brasil como a resolução RDC 326/05 ⁴³. Estas resoluções apesar de se tratarem de uma evolução no sentido de buscar a livre circulação de bens serviços e fatores produtivos entre os países, não apresentam ou indicam, a exemplo das demais normas para registro de saneantes no Brasil, qualquer orientação ou guia para realização de estudos de estabilidade, é contemplado apenas que seja atribuído um prazo de validade avaliado por dados de estabilidade.

No Brasil, conforme já discutido, é seguido o guia n° 113 da OECD. Os demais países pertencentes ao grupo Mercosul, Argentina, Paraguai, Uruguai e atualmente Venezuela, não apresentam um modelo a ser seguido. Desta forma são aceitos procedimentos adotados pela própria empresa, sem que haja qualquer interferência do órgão regulador.

4.1.3 União Européia

A Comunidade Européia disponibilizou em 1998 a diretiva 98/8/EC ⁶³, diretriz orientadora dos produtos biocidas, que harmoniza as regras para registro

destes produtos, tendo como objetivo remover as barreiras do comércio entre estados membros e assegurar um nível elevado de qualidade e segurança.

Este guia contempla a apresentação de uma série de informações relacionada à rastreabilidade, segurança e eficácia destes produtos:

- Registrante;
- Identidade do produto;
- Propriedades físico-químicas;
- Método de identificação e análise;
- Destinação de uso e comprovação da eficácia;
- Dados toxicológicos;
- Dados de ecotoxicidade;
- Informações de segurança humana, animal e ambiental;
- Classificação, embalagem e rotulagem.

Quanto ao requerimento das propriedades físico-químicas, é explicitada ainda a necessidade de avaliação das seguintes características:

- Aparência (estado físico, cor);
- Propriedades explosivas;
- Propriedades oxidantes;

- *Flash-point* e outras indicações sobre inflamabilidade ou ignição espontânea;
- Acidez/alcalinidade e caso necessário valor de pH (1% em água);
- Densidade relativa;
- Estabilidade e prazo de validade. Efeitos da luz, temperatura e umidade nas características técnicas do produto; reatividade frente ao material de embalagem adotado durante o prazo de validade;
- Características técnicas, umidade, espuma residual, fluidez, friabilidade;
- Compatibilidade física e química com outros produtos inclusive outros biocidas quando autorizadas associações.

Neste guia, também são exigidas informações para as substâncias ativas quanto à presença de produtos de degradação relevantes inclusive aqueles provenientes da foto-transformações.

Outro documento, mais específico para estudos de estabilidade, trata-se do guia disponibilizado pela HSE. Este guia tem objetivo de amplificar os requerimentos básicos acerca dos dados químicos para a estabilidade durante a estocagem dos produtos formulados, e antes da apresentação de conceitos técnicos, é disponibilizada uma série de justificativas para a realização de estudos de estabilidade:

- As informações sobre as características físicas e químicas de um produto são diretamente utilizadas na avaliação dos perigos associados à formulação.

- O objetivo do teste de estabilidade é evidenciar de que forma a qualidade de um produto varia com o tempo sob influência de fatores ambientais como a temperatura, umidade e luz.
- As evidências reveladas por tal estudo indicarão o efeito desses fatores na qualidade, segurança e eficácia dos produtos.
- O objetivo principal será determinar por quanto tempo o produto manterá certo percentual de substância ativa em sua embalagem.
- Estudos de estabilidade avaliam alterações na composição do produto durante certo tempo. Se algum componente se decompõe sob condições de alta ou baixa temperatura e umidade, então outras novas substâncias podem ser formadas, de forma que pode ser necessário considerar sua toxicidade.
- Os resultados são utilizados para estabelecer as condições de estocagem e determinar um prazo de validade adequado.
- Adicionalmente, as embalagens têm um importante efeito sobre o prazo de validade. Se o produto for corrosivo, estas embalagens podem ser danificadas com o tempo causando vazamentos durante a estocagem, transporte, manipulação ou uso.
- A rotulagem também pode se tornar ilegível ou danificada. Nestas circunstâncias é necessário avaliar os efeitos da formulação sobre a embalagem.

Ressalta-se no documento, que a não apresentação de algumas exigências podem ser justificadas por meio da apresentação de documentos baseados em trabalhos científicos.

São exigidos 3 modelos de testes para avaliação da estabilidade durante o prazo de validade:

- Teste acelerado, somente para aprovação provisória;
- Teste em temperatura ambiente ou Testes em baixa temperatura;
- Teste para verificação da reatividade entre formulação e o material de embalagem.

O estudo acelerado é utilizado para indicar a estabilidade de um produto em temperaturas elevadas. O método indicado para realização deste teste trata-se do procedimento disponibilizado pelo Collaborative International Pesticides Analytical Council – CIPAC MT 46:3, que estuda amostras estocadas a 54°C durante um período de 2 semanas. Para formulações instáveis nesta temperatura são disponibilizadas condições alternativas:

- 4 semanas a 50°C;
- 6 semanas a 45°C;
- 8 semanas a 40°C;
- 12 semanas a 35°C;
- 18 semanas a 30°C.

Estas condições alternativas para o teste acelerado são indicadas caso seja verificada redução significativa no teor da substância ativa por meio de reações à temperatura de 54°C, ou quando, estas condições não representarem realisticamente aquelas em que o produto será estocado ou utilizado, como por exemplo, a relação Reino Unido/França.

É importante notar que uma adaptação direta dessas condições não representaria a realidade climática para comercialização e uso no território

brasileiro, uma vez que o HSE, ao seguir o disposto no documento do CIPAC, determina que um estudo de 18 semanas a 30°C seria adequado para projetar um prazo de validade de 24 meses utilizando os critérios para estabilidade acelerada, porém o Brasil se encontra na zona climática IV, quente e úmida, com condições climáticas ambiente de 30°C e 75% de umidade relativa. Desta forma, este estudo acelerado de 18 semanas preconizado pelo HSE seria adequado para apenas 18 semanas no Brasil uma vez que a condição de 30°C representa para o Brasil condições de temperatura ambiente.

Em todos os estudos, as amostras devem ser analisadas antes e após o teste utilizando o mesmo lote.

A HSE aponta ainda que os dados provenientes de um estudo acelerado podem oferecer uma indicação da estabilidade de um produto, porém deve ser notado que os produtos podem apresentar resultados satisfatórios neste teste e ainda assim ser insatisfatório em campo. Por esse motivo os estudos acelerados somente suportam aprovação provisória. São necessários estudos em temperatura ambiente para aprovação definitiva.

Estudos de estabilidade em temperatura ambiente são preconizados testes de 2 anos, devendo ser conduzidos em temperatura ambiente, ou 20°C, 25 °C ou 30°C dependendo da região em que o produto será comercializado.

A temperatura ambiente deve refletir o valor máximo e mínimo esperado para o local de armazenamento, onde os dados de temperatura e umidade devem ser monitorados como parte do estudo, como por exemplo, a temperatura média mensal e os extremos de temperatura durante o período.

Para estudos de longa duração, além das análises antes e após o término do estudo, são previstas análises intermediárias, por exemplo de 3 e 6 meses. Neste estudo também se utiliza a embalagem comercial, contemplando avaliação

das interações com a formulação, e variações aceitáveis no teor da substância ativa dependem do teor inicial na formulação, e as recomendações são adaptadas do “*Manual for Development of FAO and WHO Specifications for Pesticides*”⁶⁶, primeira edição:

QUANTIDADE DECLARADA DO COMPONENTE (%)	VARIAÇÃO (%) ACEITÁVEL
Maior ou Igual que 50	2,5
Maior ou Igual que 25 e menor que 50	5
Maior ou Igual que 10 e menor que 25	6
Maior ou Igual que 2,5 e menor que 10	10
Menor que 2,5	15

Quadro 2: Variação aceitável para substância ativa.

Os produtos que após 2 anos de armazenamento à temperatura ambiente apresentarem variações maiores que as listadas na tabela, são consideradas insatisfatórias no estudo de estabilidade, e portanto não estão aptas a receber aprovação definitiva quanto ao prazo de validade.

Estudos de estabilidade a baixas temperaturas visam garantir que propriedades da formulação não são adversamente afetadas pela estocagem por períodos de frio extremo. Se um produto deve ser armazenado sob condições refrigeradas e/ou possui algum componente capaz de cristalizar, ocorrer separações de fases, deve ser realizado um estudo na temperatura de 0°C ou menor.

Quanto à reatividade da formulação frente ao material de embalagem, são solicitados dados descrevendo a estabilidade para metais ou íons metálicos caso o produto apresente características corrosivas ou exista probabilidade de contato do produto com metais durante a estocagem ou o uso. Esses dados não são requeridos caso uma explanação a respeito da falta de corrosividade for submetida e considerada aceitável, por exemplo, faixa de pH não alcalina ou ácida ao extremo ou, alternativamente, informação da experiência no uso e/ou a estrutura química indicarem desnecessário testes mais específicos.

O guia HSE descreve ainda uma série de orientações quanto à apresentação dos dados obtidos no estudo de estabilidade, e que devem ser detalhados suficientemente para uma avaliação científica, tais como:

- A metodologia usada em cada teste, que deve ser completamente descrita, ou caso o estudo seja conduzido seguindo um protocolo internacional reconhecido, sem desvio significativo, uma referência a este método;
- O tipo de estudo conduzido, acelerado e/ou de longa duração, descrevendo detalhadamente as condições climáticas empregadas, temperatura e umidade;
- O nome do produto; número HSE para produtos já registrados porém que diferem em pequeno grau nas formulações, por exemplo corantes ou outros que entram na formulação em pequenas quantidades;
- A embalagem utilizada, tipo (*spray*, frasco, *sachet*) e material de construção (metal vidro, plástico), são admitidos estudos em embalagens de menor volume, em escala, desde que sigam o mesmo tipo e material de construção, e caso o produto seja comercializado em diferentes embalagens, cada tipo deve fazer parte do estudo;

- As inspeções visuais, incluindo inspeções no interior das embalagens com o intuito de verificar sinais de corrosão. Em alguns casos podem ser necessários cortar a embalagem com o intuito de verificar sinais internos de corrosão ou outras reações. Essas inspeções devem ser realizadas em comparação com uma amostra recém preparada e qualquer alteração na cor, odor, transparência ou textura, devem ser reportadas;
- A Temperatura para a condução do estudo deve ser a esperada para armazenamento do produto. Se não houver nenhuma temperatura especificada do armazenamento, o estudo pode ser conduzido sob variações normais de temperatura, porém estas variações devem ser registradas em intervalos regulares apresentadas no relatório do estudo. Recomenda-se apresentar a temperatura média mensal e a umidade média mensal, ou os valores mensais de máximo/mínimo;
- As freqüências de testes indicados são nos intervalos de 3, 6 e 24 meses para testes de longa duração. O tempo de cada amostragem deve ser registrado em semanas;
- O número de lotes testados pode ser admitido apenas um;
- Método analítico, que deve ser validado;
- Dados gerais dos testes: nome do produto; variação na massa em porcentagem; teor das substâncias ativas; resultados e conclusões; Quando apropriado tabelas e figuras; todos os cálculos utilizados principalmente na avaliação do teor da substância ativa; conclusões e discussões; e referências utilizadas.

4.1.4. Estados Unidos

Nos Estados Unidos, o FDA regulamenta a introdução de dispositivos médicos no comércio, e descreve que uma empresa que pretende introduzir no mercado um desinfetante líquido de alto nível ou esterilizante para o uso em artigos semicríticos ou críticos termosensíveis, deve submeter uma notificação de pré-comercialização [510(k)] ao FDA antes de sua comercialização. O guia [(510)k] alerta que o uso eficaz desses produtos trata-se de uma ferramenta importante na prevenção de infecções nosocomiais, estando diretamente relacionado com a segurança e eficácia, uma avaliação criteriosa baseada em dados cientificamente detalhados quanto à sua qualidade, e neste sentido, o FDA reconhece a importância em fornecer ao setor produtivo informações quanto aos critérios adotados para submissão de dados para registro, e reconhecendo que esse guia facilita a montagem desses dados, mantém a consistência das revisões para um processo regulatório mais eficiente.

Dentre uma série de definições e informações quanto aos processos de desinfecção e esterilização, este guia contempla a submissão de dados de estudos de estabilidade que comprovem o prazo de validade proposto para o produto, devendo a empresa submeter os dados obtidos sob as condições recomendadas para armazenamento e de uso especificados na rotulagem, para suportar as indicações de prazo de validade do produto lacrado; período de uso após abertura da embalagem e/ou ativação do produto; e período para reutilização de um produto com essas indicações de rótulo. É uma vez que muitos produtos dessa categoria são instáveis a temperaturas elevadas, pode não ser apropriada a realização de um estudo acelerado, e conseqüentemente, os estudos de estabilidade devem ser conduzidos em tempo real sob condições especificadas no rótulo.

Entre as considerações gerais acerca do estudo de estabilidade, o FDA preconiza os seguintes procedimentos:

- Avaliar a composição química e as propriedades físicas do produto, tais como cor, odor, transparência, e a conformidade da embalagem;
- Avaliar o pH e a porcentagem de cada substância ativa e demais componentes presentes no produto e na solução ativada em cada análise, quanto às especificações do produto;
- Determinar a presença de impurezas presentes inicialmente e durante o prazo de validade ou após ativação do produto;
- Avaliar os efeitos de fatores físico-químicos , como flutuações de temperatura, umidade, e luz, sobre a estabilidade do produto e como estes fatores podem ser controlados;
- Para estudos de estabilidade que suportem prazo de validade de embalagens lacradas, armazenar as amostras sob as condições indicadas na rotulagem e analisar amostras do produto ativado e inativado;
- Para estudo de estabilidade que suportem o uso do produto após abertura da embalagem, armazenar frascos lacrados sob as condições indicadas na rotulagem. Seguindo a análise inicial, armazenar o frasco que foi aberto até o final do tempo proposto para utilização sob as condições recomendadas e a forma de manipulação que deve simular as condições de uso do produto. Por exemplo: as condições de armazenamento devem refletir a sensibilidade do produto e exposição às condições ambientais quando a embalagem é acessada repetidamente durante o uso para remoção da solução;
- Para estudos de estabilidade que suportem o período de uso de um produto ativado sem indicação de reuso, armazenar embalagens lacradas até o final do prazo de validade proposto. Se aplicável, então armazenar a embalagem após

abertura e terminado o período proposto para uso, analisar esta amostra e comparar com o resultado de uma amostra proveniente de um frasco lacrado;

- Para estudos de estabilidade que suportem o período de uso de um produto ativado com indicação de reuso, armazenar embalagens lacradas até o final do prazo de validade proposto. Em seguida analisar as amostras do produto ativado e não ativado, estressar o produto ativado pelo período indicado para reuso. Armazenar e manipular o produto ativado nas condições indicadas em rótulo e então reanalisar as amostras.
- Avaliar a estabilidade para cada tipo de embalagem proposta para comercialização, estabelecendo a compatibilidade dessas embalagens com a formulação.
- Para produtos contendo uma substância preservante, deve ser avaliado no plano de estudo de estabilidade e eficácia dessa substância utilizando um “teste de desafio” semelhante ao teste *Antimicrobial Preservative Effectiveness* proposto pela *United State Pharmacopeia* – USP, ou realizando análise de teor dessa substância. Caso seja utilizada análise química de teor em lugar do teste de eficácia em uma base de acompanhamento, deve ser fornecido um teste de eficácia correlacionando com o resultado de teor obtido ao final do prazo de validade.

O Guia [510(k)] fornece também planos para amostragem e frequências de testes durante o estudo de estabilidade cobrindo as seguintes recomendações:

- Estabelecer um plano de amostragem, incluindo justificativa para o tamanho e o método escolhido. Para representar a variabilidade lote-a-lote selecionar embalagens dos 3 últimos produzidos em diferentes momentos da produção.

- Amostrar com frequência suficiente para que toda degradação possa ser caracterizada adequadamente e a natureza da degradação possa ser determinada com garantia razoável. Por exemplo, para se determinar a vida útil, analisar amostras a cada 3 meses no primeiro ano, a cada 6 meses no segundo ano e então anualmente até o final do prazo de validade. Este período de análises deve ser encurtado caso se espere uma alta cinética de degradação ou no caso de pouca informação disponível para suportar a estabilidade do produto.
- Para um novo ativo, ainda não comercializado, fornecer todos os dados de estabilidade disponíveis que possam suportar o prazo de validade desejado.
- Providenciar detalhadamente as informações acerca da data de análise; duração do estudo; cálculos e análises estatísticas; gráficos; e qualquer informação obtida durante o desenvolvimento da formulação ou de literatura científica publicada.

4.2 Determinação do impacto na saúde da população pelo uso de produtos desinfetantes de uso em assistência à saúde e esterilizantes registrados com prazo de validade inadequado, e suas possíveis causas.

Evidências científicas de que o ambiente pode funcionar como reservatório e disseminador de infecção e que os patógenos podem persistir e crescer nas superfícies inanimadas, dão o suporte para as práticas de processamento de todo o instrumental utilizado na assistência à saúde, bem como para as superfícies destes ambientes ⁶⁷. Uma das importantes medidas na prevenção destas enfermidades trata-se da aplicação adequada das técnicas de limpeza,

desinfecção e esterilização dos materiais de uso em assistência à saúde, onde a utilização correta destas técnicas depende, fundamentalmente, do conhecimento técnico dos profissionais responsáveis pela aquisição e manipulação das características de qualidade dos produtos empregados, e dos procedimentos adequados para a manipulação e aplicação destes produtos. Ressalta-se ainda que uma falha em qualquer etapa deste procedimento, além de não evitar o problema de infecção, pode favorecer o surgimento de microrganismos com baixa susceptibilidade, ou resistência microbiana, aos produtos antimicrobianos ^{68, 69, 70, 72}.

A infecção hospitalar é definida na Anvisa como infecções adquiridas após internação do paciente e que se manifesta durante este período ou após a alta, quando puder ser relacionada com os procedimentos ali realizados ou com a internação ^{73, 75}. Esta forma de infecção trata-se de um problema significativo para a saúde pública mundial destacando-se entre as principais causas de morte e aumento de morbidade entre pacientes hospitalizados. A Organização Mundial de Saúde (OMS) ⁷⁵, que contempla em sua definição as infecções ocupacionais de ocorrência nos profissionais da saúde ou mesmo nos visitantes, preconiza uma taxa máxima aceitável de infecções hospitalares de 5,7% em relação ao número de internações. Nos Estados Unidos e na Europa, esses valores variam de 5 a 10%, e 3,5 a 10,0% respectivamente. Já no Brasil a ocorrência tem uma taxa de 13,1% de pacientes admitidos nos hospitais do Sistema Único de Saúde (SUS) ⁶⁷.

Neste sentido, a preocupação com os efeitos indesejados, aliados à ausência de conhecimento dos perigos inerentes ao uso inadequado dos saneantes, levou a publicação de regulamentações indispensáveis à segurança e eficácia dos mesmos.

No Brasil, a partir das décadas de 60 e 70, teve início o controle dos saneantes com a publicação do Decreto-Lei 212/67 e do Decreto 67.112/70 tornando obrigatório o registro desses produtos. Com a criação do Projeto

Hospitais Sentinela, a ANVISA vem atuando diretamente nos serviços de saúde em relação a esses produtos, orientando os profissionais sobre o uso dos mesmos e as possíveis ocorrências indesejáveis a eles relacionadas ⁶⁵. Desde então, os hospitais foram cadastrados para acesso ao formulário de notificação de efeitos indesejáveis relacionados a produtos saneantes, contemplando as informações da tabela abaixo:

De: sistemas	
Enviado em:	
Para: Comunicado de Ocorrências Indesejadas de Saneantes	
Assunto: E-mail proveniente do Formulário de Comunicação de Ocorrências indesejadas Relacionadas ao uso de Produtos Saneantes.	
Login do Usuário	
Data do Comunicado	
Número	
<u>A. Dados do produto:</u>	
1.Nome do produto e marca:	
2. Registro no Ministério da Saúde	
3. Fabricado em	
4. Lote:	
5. Validade:	
6. Informações adicionais sobre o produto:	
<u>B. Dados do Fabricante ou importador:</u>	
7. Razão Social/Nome:	
8. CNPJ:	
9. Aut.Funcionamento (AFE/MS)	
10. Endereço completo:	
11. Município:	

12. UF:	
C. Ocorrência:	
13. pessoas acidentadas, informe: nº	
14, Faixa Etária:	
15. Sexo:	
16. Descrição do ocorrido:	
E. Dados do Comunicante (para contato e retorno de informações):	
17. Nome do comunicante:	
18. Forma de contato (e-mail, telefone, FAX, endereço, etc.):	
19. CPF, RG ou nº de inscrição profissional:	
20. Nome da Instituição:	
21. Endereço da Instituição:	
22. Município:	
23. UF	
24. CEP:	
Observações: ou informações adicionais	

Quadro 3: formulário de notificação de efeitos indesejáveis relacionados a produtos saneantes.

Com o recebimento das notificações oriundas dos hospitais sentinela, observa-se que, apesar das legislações existentes aliadas à fiscalização sanitária realizada pelas Visas Estaduais, existem sérios problemas ligados diretamente aos saneantes tais como:

- Uso indiscriminado dos produtos saneantes nos serviços de saúde.;
- Falta ou número insuficiente do profissional Farmacêutico, Químico, ou Biólogo, no serviço de limpeza;

- Capacitação deficiente dos profissionais envolvidos com a escolha e aquisição desses produtos;
- Falta de conhecimento das categorias, indicação e modo de utilização dos produtos saneantes;
- Falta de conhecimento quanto à conservação do produto antes e após diluição;
- Existência e uso, pelos Serviços de Saúde, de produtos clandestinos para os quais não existe controle de qualidade ou de qualidade duvidosa.

No ano de 2002 ocorreram 13.112 acidentes individuais com saneantes e 20.240 acidentes individuais com medicamentos registrados pelo Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológico, sendo as mulheres, até 19 anos, as mais atingidas. Portanto, pode-se considerar os acidentes com produtos saneantes um problema de saúde pública tornando imprescindível um maior controle sobre o seu uso.

As notificações têm gerado ações de vigilância como a orientação sobre registro/ notificação dos produtos saneantes, Inspeção e análise do produto, auto de Infração e penalidades previstas na legislação além de aperfeiçoar os métodos de avaliação de registro/notificação dos produtos. Por outro lado considera-se importante o treinamento dos profissionais ligados à área de escolha, aquisição e uso de produtos saneantes nos hospitais sentinela.

Desde a implantação do projeto, em 2001, foram analisados 62 formulários das ocorrências sobre efeitos indesejáveis relacionados a produtos saneantes

recebidos dos hospitais sentinelas, aonde as categorias notificadas foram: sabões, álcool, desinfetante de uso geral, desinfetante hospitalar para artigos semi-críticos, desinfetantes de uso geral, esterilizantes, água sanitária, detergentes enzimáticos entre outros.

As principais queixas foram referentes à concentração do produto, presença de corpo estranho, ausência da indicação de uso; reações alérgicas; ausência do número de registro do produto e prazo de validade, e perda de rótulo ou dificuldade em acessar as informações contidas na rotulagem.

Apesar de se ter consciência de que o número das notificações está sub-notificado, constata-se a necessidade de uma maior divulgação sobre os problemas advindos do uso inadequado dos produtos.

Atividades Afetadas pelo problema na área da Assistência Hospitalar:

- qualidade da assistência;
- Resolutividade das ações assistenciais;
- Custos hospitalares;
- Prevenção e controle de resistência bacteriana.

Segundo a responsável pelo projeto Hospitais Sentinela na área de saneamento, Dra. Rosa Aires Borba Mesiano, ao se implantar medidas de padronização e controle, seria possível reduzir significativamente o consumo e gastos excessivos com tais tipos de práticas. Tal economia poderia ser revertida na criação e qualificação de laboratórios de controle de qualidade e microbiologia, contratação de profissionais habilitados cujo resultado beneficiaria o paciente, o

orçamento do serviço de saúde e, finalmente, ao Sistema Único de Saúde (SUS).

4.3 Proposta de harmonização da legislação

A análise comparativa das legislações revelou os pontos críticos, que são distintos em cada documento.

A ausência de definições quanto aos tipos de estudo de estabilidade, acelerado e de longa duração, abre margem para interpretações errôneas acerca do objetivo do estudo de estabilidade. Esse fato é verificado no estudo habilitado no Brasil e nas propostas para o Mercosul, onde é previsto apenas o teste acelerado, permitindo que esse seja suficiente para determinação do prazo de validade. Os demais documentos, por revelarem que o teste acelerado permite apenas uma avaliação superficial e a determinação de um prazo de validade provisório, já contemplam o estudo em tempo real, ou estudo de longa duração.

Outro fator relevante trata-se da realização do estudo utilizando amostra em sua embalagem original, procedimento que permite avaliar a interação da formulação com as paredes internas da embalagem de comercialização, e também as características da rotulagem em manter informações técnicas indelévels.

Um grande avanço observado nos documentos internacionais foi determinar o uso de metodologias analíticas adequadas e validadas, e contemplar a avaliação dos produtos de degradação, formados pela interação química entre os componentes da formulação, e com as paredes internas das embalagens.

O ponto considerado de maior teor crítico trata-se da determinação do prazo de validade de soluções esterilizantes após sua manipulação para uso. É recomendado em muitos casos e, inclusive como parte de protocolos de serviços

de saúde, a transferência para recipientes diversos. A questão torna-se evidente quando observarmos que por mecanismo de ação^{76, 77}, estes produtos dependem do teor das substâncias ativas e que, teoricamente, este teor será reduzido sensivelmente quando expostos à ambiente externo à embalagem original e quando em contato com novos materiais, recipientes adotados pelos serviços de saúde, os quais não foram testados quanto à compatibilidade química com o ativo^{78,79}.

De posse destes dados, chegou-se à proposta de diretrizes para desenvolvimento de um guia para os estudos de estabilidade, que permita tornar mais eficiente e aplicável ao processo de registro de produtos saneantes, frente às características do parque industrial brasileiro.

Este documento foi apresentado à GGSAN e amplamente discutido com o setor produtivo desde junho de 2004 quando, mediante convite, representantes de várias empresas deste setor compareceram à sede da ANVISA em Brasília para uma discussão sobre o tema estabilidade, contando com a abertura de uma apresentação intitulada: Estudos de estabilidade de produtos saneantes – Determinação do prazo de validade, onde foram apresentados fundamentos do estudo de estabilidade e também apresentados alguns guias internacionais abordando o tema.

A partir desta discussão, se apresentou ao setor produtivo algumas diretrizes nas quais o tema passaria a ser tratado na GGSAN e iniciou-se um processo de reuniões periódicas, no primeiro momento com membros das associações que representam as indústrias de saneantes, Associação Brasileira de Aerossóis e Saneantes - ABAS, Associação Brasileira de Produtos de Limpeza e Afins - ABIPLA e Associação Brasileira dos Defensivos Genéricos - AENDA, que culminou na apresentação de uma proposta de regulamentação em dezembro de 2004, agora realizado em São Paulo, à convite da associação ABAS, com o intuito de contar com a presença de representantes do maior número possível de

empresas produtoras de saneantes, uma vez que aquele estado abriga a maioria das empresas deste setor.

Em maio de 2005, o projeto de resolução foi disponibilizado na página da Anvisa na *internet*, como Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade de Produtos Saneantes. Este guia teve objetivo de acrescentar ferramentas à garantia da qualidade, apresentando diretrizes e procedimentos para realização do estudo de estabilidade dos produtos saneantes, e também gerar informações acerca da segurança e eficácia dos produtos, visando definir prazo de validade consistente. Neste momento, o seu uso foi optativo, porém teve como objetivo complementar, adaptação técnica do setor produtivo quanto à capacitação de pessoal e aquisição de equipamentos ⁸⁰.

Passado o período de adaptação de quase um ano, o projeto de resolução foi disponibilizado como consulta pública, CP N^o 16 de 15 de março de 2006 ⁸¹, para manifestação oficial do setor produtivo, e foi mais uma vez discutido no estado de São Paulo, agora na sede do Conselho Regional de Química 4^a Região, em duas oportunidades, nos meses de julho e agosto de 2006, e nesta ocasião, contando com o auxílio daquele Conselho na divulgação para participação expressiva de representantes das empresas ⁸².

Após este período de apresentação, adaptação e discussão, o projeto foi publicado como resolução RE n^o 3169 de 22 de setembro de 2006⁸³, apresentando a seguinte redação:

“O Diretor da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem o Decreto de nomeação de 11 de novembro de 2003 do Presidente da República, o inciso VIII do art. 15 e o inciso I e o § 1^o do art. 55 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria n^o. 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de

agosto de 2006, e a Portaria nº. 368 da ANVISA, de 24 de agosto de 2006,

considerando a necessidade do constante aperfeiçoamento das ações de controle sanitário na área de Saneantes visando à proteção da saúde da população;

considerando que a Vigilância Sanitária tem como missão precípua a prevenção de agravos à saúde, a ação reguladora de garantia de qualidade de produtos e serviços que inclui a aprovação de regulamentos e suas atualizações, bem como a fiscalização de sua aplicação;

considerando que a Anvisa tem por finalidade institucional promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e de fronteiras;

considerando as Leis nos 6.360, de 23 de setembro de 1976, 6.437, de 20 de agosto de 1977 e 9.782, de 26 de janeiro de 1999 e o Decreto no 79.094, de 5 de janeiro de 1977, e devidas atualizações;

considerando que o inciso III do artigo 7º e o anexo III a da Resolução nº. 184, de 22 de outubro de 2001 estatuem para registro dos saneantes a exigência de dados de estabilidade e a garantia por parte do registrante da conservação da eficácia durante o prazo de validade do produto;

considerando o anexo I, II, 1.4 e anexo II, 10.20 da Portaria nº. 327, de 30 de julho de 1997 que determina a todos os estabelecimentos produtores de Saneantes Domissanitários, o cumprimento das

diretrizes estabelecidas pelos Regulamentos Técnicos - Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPF e C);

considerando que se faz necessário minimizar os riscos decorrentes do uso de produtos saneantes registrados nesta Anvisa, sobretudo para aqueles cuja manutenção da eficácia é imprescindível;

considerando que se faz mister evidenciar e assegurar a manutenção ou não de propriedades do produto aos fins propostos em relação ao informado quando da concessão do registro;

considerando a necessidade de gerenciar o risco à saúde do usuário;

considerando a Lei nº. 8.080/90;

considerando que a matéria foi submetida à apreciação da Diretoria Colegiada que a aprovou em reunião realizada em 18 de setembro de 2006, resolve:

Art. 1º Aprovar o Regulamento constante do anexo desta Resolução, com o objetivo de acrescentar ferramentas à garantia da qualidade, apresentando diretrizes e procedimentos para realização do estudo de estabilidade de produtos saneantes, objetivando, outrossim, gerar informações acerca da segurança e eficácia dos produtos, visando definir prazo de validade consistente.”

Este artigo dimensiona a importância do estudo de estabilidade ao relacioná-lo aos critérios de segurança e eficácia dos produtos saneantes. Proporciona também um a reflexão quanto à necessidade de se desenvolver no parque industrial, o sistema e um setor específico para coordenar as ações da garantia da qualidade, uma vez que a presença desse sistema já é preconizado na Portaria 327/97 que regulamenta os procedimentos de Boas Práticas de

Fabricação e Controle, constando inclusive a necessidade de existência de um programa escrito de estudo de estabilidade ⁴¹.

“Art. 2º Os processos protocolizados antes deste Regulamento entrar em vigor serão analisados de acordo com as normas vigentes na época do protocolo.”

Trata-se de um artigo solicitado pelo setor produtivo durante as reuniões para avaliação das manifestações sobre Consulta Pública 16/06, e tem o intuito de garantir que até a entrada em vigor da RE 3169/06, conforme o Artigo 4º, 180 dias após a sua publicação, a GGSAN receberá e aprovará, após avaliação, estudos baseados no guia nº 113 da OECD.

“Art. 3º As situações em desacordo com o disposto nesta Resolução constituem infração sanitária, sujeitando o infrator às penalidades previstas na Lei no 6.437, de 20 de agosto de 1977, no Decreto-Lei nº. 2.848, de 7 de dezembro de 1940, demais regulamentos cabíveis e devidas atualizações.

Art. 4º Esta Resolução entra em vigor 180 dias após a data de sua publicação.

VICTOR HUGO COSTA TRAVASSOS DA ROSA

ANEXO

GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE PRODUTOS SANEANTES

A estabilidade de produtos saneantes depende de fatores ambientais como temperatura, umidade e luz, e de outros inerentes ao produto como propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e dos demais componentes da

formulação, forma de apresentação, tipo e propriedades dos materiais de embalagem.”

Nesta breve introdução buscou-se esclarecer que diferente do praticado atualmente ao seguir o guia nº 113 da OECD, além da temperatura, outros fatores como a umidade e a luz podem interferir na estabilidade do produto, e ainda que todos os componentes da formulação, incluindo os da construção do material de embalagem devem ser levados em consideração e portanto fazer parte do estudo para determinar o prazo de validade.

“APLICABILIDADE”

“Orientações para realização de testes de estabilidade em produtos saneantes classificados como de risco II, a fim de determinar, prever ou acompanhar o seu prazo de validade.”

Neste primeiro momento optou-se por contemplar os produtos de risco II, que são produtos de maior risco associado à sua utilização, uma vez que estes apresentam maior sensibilidade quanto à segurança e eficácia atrelada à um prazo de validade determinado de forma não criteriosa, e que contemplam os produtos saneantes com ação antimicrobiana, objetos deste trabalho

“1. DEFINIÇÕES”

Conforme discutido neste trabalho, a presença de definições se faz importante, uma vez que o setor produtivo trabalhava, até o momento, avaliando resultados de um estudo acelerado sem qualquer procedimento que comprovasse os resultados obtidos por esses estudos. A presença das demais definições, além de esclarecer o significado de termos utilizados no corpo da norma, propicia ao setor no início da leitura, contato com uma série de critérios que deverão ser

observados ao longo do estudo, e trata-se também do cumprimento da função educativa da vigilância sanitária.

“a. EMBALAGEM PRIMÁRIA: Acondicionamento que está em contato direto com o produto e que pode se constituir em recipiente, envoltório ou qualquer outra forma de proteção, removível ou não, destinado a envasar ou manter, cobrir ou empacotar matérias-primas, produtos semi-elaborados ou produtos acabados.

b. ESTUDOS DE ESTABILIDADE: Conjunto de testes realizados para obter informações sobre a estabilidade de produtos quanto aos limites previamente especificados, visando definir seu prazo de validade e período de utilização em embalagem e condições de estocagem determinadas.

c. ESTUDOS DE ESTABILIDADE ACELERADA: Estudos realizados sob condições que favoreçam a degradação química ou mudanças físicas de um produto saneante em condições de estocagem forçadas. Os dados assim obtidos, combinados com aqueles dos estudos de longa duração, podem ser usados para avaliar alterações a longo prazo em condições não aceleradas e para avaliar o impacto de curtas exposições a condições fora daquelas estabelecidas em rotulagem.”

“d. ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE LONGA DURAÇÃO: Estudos realizados para verificação das características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto saneante, durante o prazo de validade preconizado, sendo usados para estabelecer ou confirmar o prazo de validade projetado, e estabelecer as recomendações para as condições de estocagem.”

“e. ESPECIFICAÇÃO: conjunto de dados químicos, físico-químicos e/ou organolépticos estabelecidos pelo fabricante.”

“f. LIMITES DE ESPECIFICAÇÃO: Variação permitida para o teor de ingrediente/substância/princípio ativo e para propriedades físico-químicas e/ou organolépticas da formulação, estabelecidas pelo fabricante, desde que obedecida a legislação vigente, que assegura as características de segurança e de eficácia durante o prazo de validade preconizado.”

Contemplou-se neste item a avaliação da estabilidade técnica do produto como parte integrante do estudo de estabilidade, buscando revelar possíveis alterações que comprometam a eficácia do produto.

“g. LOTE: Quantidade de um produto obtido em um ciclo de produção, de etapas contínuas e que se caracteriza por sua homogeneidade.

h. LOTE PILOTO (experimental): lote produzido em pequena escala que possa ser reproduzido em escala industrial e atenda todos os itens especificados.”

Ao contrário do preconizado no guia brasileiro para estudos de estabilidade de medicamentos, RE 01/05, em nenhum documento para registro de saneantes ou mesmo guia para estudos de estabilidade disponibilizados pelos países estudados, apresentam um tamanho mínimo de lote a ser utilizado para condução dos estudos. Desta forma buscou-se nestes dois itens enfatizar a necessidade de que o lote escolhido deva ser capaz de representar as condições de manipulação ao se aumentar a escala, uma vez que fatores como a homogeneidade e a compactação do produto final, que são dependentes do processo produtivo utilizado e representam a distribuição espacial dos componentes na formulação,

influenciariam diretamente no comportamento desta formulação ao longo do tempo e portanto no prazo de validade do produto.

“i. PERÍODO DE UTILIZAÇÃO: Período de tempo durante o qual um produto pode ser usado após preparado, conforme instruções indicadas na rotulagem.”

Segue o procedimento preconizado pelo guia [510(k)] onde deve ser levado em consideração que uma nova manipulação, e o armazenamento em recipientes com materiais de construção diferentes da embalagem comercial, invariavelmente acarretará em um novo comportamento cinético resultando em prazos de validade distintos, e que devem ser estudados e declarados em rótulo.

“j. PRAZO DE VALIDADE: Período de tempo durante o qual um produto poderá ser usado, caracterizado como período de vida útil e fundamentado em estudos de estabilidade.”

Pressupõe-se ao explicitar esta definição, que o prazo de validade só poderá se proposto quando gerado a partir de um estudo que deverá cobrir todo o período desejado como o prazo de validade, e não apenas um estudo acelerado. E ainda corrobora a necessidade de se realizar um estudo para determinar o período de utilização.

“k. PRODUTOS DE RISCO II: Compreendem os saneantes e afins cujo valor de pH, em solução aquosa a 1% m/m à temperatura de 25° C (vinte e cinco graus Celsius), seja igual ou menor que 2,0 (dois) ou igual ou maior que 11,5 (onze e meio), aqueles com atividade antimicrobiana, os desinfestantes e os produtos biológicos à base de microorganismos viáveis.”

Este item define a gama de produtos que serão abrangidos por esta norma. Neste caso, são todos os produtos para os quais no momento do registro, é solicitada apresentação de estudos que comprovem a eficácia para qual se destinam e critérios de segurança, uma vez que estes parâmetros são intrínsecos às formulações e que estes podem variar durante o prazo de validade proposto.

“2. DISPOSIÇÕES GERAIS

2.1. O estudo de estabilidade acelerada permite projetar um prazo de validade que deve ser confirmado através de um estudo de estabilidade de longa duração.”

Neste item, confirma-se a necessidade de avaliar as especificações pertinentes ao estudo de estabilidade durante todo o prazo de validade proposto, e que o estudo de estabilidade acelerado isolado não é capaz de determinar com segurança um prazo de validade definitivo.

“2.2. Fica estabelecido que o prazo de validade embasado no estudo de estabilidade acelerado é de no máximo 24 (vinte e quatro) meses quando nenhum parâmetro exceder os limites especificados para a formulação.”

Seguiu-se o procedimento atualmente adotado estudos de estabilidade para saneantes, e que também é descrito nos guias para estudo de estabilidade de medicamentos. Este procedimento permite à empresa solicitar registro para comercialização de seus produtos em curto período de tempo após ter desenvolvido uma formulação. É baseado nos fundamentos da cinética química, onde a equação de Arrhenius que estabelece uma relação exponencial entre a cinética de reação e a temperatura, possibilita especular o comportamento futuro da amostra ao submetê-la a condições elevadas de temperatura, visando acelerar

esta cinética das reações e, portanto, acelerar o processo de “envelhecimento da amostra”, simulando antecipar as condições que esta amostra alcançaria na data do prazo de validade.

Para produtos saneantes, a variação permitida para o teor das substâncias ativas será aquela prevista no guia HSE e na RDC 184/94. Para os demais parâmetros, a variação será determinada pelo fabricante, baseado nos critérios de segurança e eficácia.

“2.2.1. O fabricante dará continuidade aos estudos de longa duração até atingir o prazo de validade proposto, e os resultados obtidos devem ser apresentados no momento da primeira revalidação do registro, ou quando exigidos pela Autoridade Sanitária Competente.”

De acordo com o disposto neste trabalho, o estudo de estabilidade acelerado não é suficiente para determinar o prazo de validade de um produto, e sim especular um prazo de validade provisório que poderá fazer parte da documentação enviada para registro.

Uma vez avaliado o comportamento do produto mediante realização do estudo de estabilidade de longa duração e verificado que os resultados obtidos no estudo acelerado foram reproduzidos, a empresa terá posse de um documento que confirmará o prazo de validade proposto ou revelará a necessidade de alteração deste.

É importante ressaltar que dois procedimentos podem ser adotados pela empresa ao final do estudo de longa duração. No caso de validação dos resultados obtidos pelo estudo acelerado, a empresa poderá confirmar o prazo de validade de 24 meses e continuar os estudos de longa duração com o intuito de estender este prazo de validade. Este procedimento deverá ser efetivado, por iniciativa da empresa, apenas no momento da revalidação do registro, momento

em que a empresa já protocolizará uma série de informações na Anvisa e a partir desta resolução, também incluirá os resultados definitivos do estudo de estabilidade. Ainda com resultados que corroborem os estudos acelerados, a empresa poderá dar continuidade ao estudo de longa duração e mantendo-se os resultados na faixa de especificação, a empresa poderá pleitear extensão do prazo de validade.

Caso os resultados do estudo de longa duração revelem qualquer parâmetro fora dos limites especificados, a empresa deverá comunicar imediatamente à autoridade sanitária competente, solicitar redução do prazo de validade e providenciar ações imediatas para recolhimento do produto no mercado, e evitar incorrer em infração sanitária e estar sujeito às penalidades previstas na Lei 6437 de 20 de agosto de 1977 ⁸⁴.

“2.2.2. No ato da solicitação do pleito de modificação de fórmula do produto, deve ser apresentado o teste de estabilidade acelerada, e, no momento da próxima revalidação, o estudo de longa duração, desde que atingido o prazo de validade proposto para a nova fórmula.”

Em acordo com os fundamentos do estudo de estabilidade, onde é preconizado que a cinética das reações e, portanto, o prazo de validade, é intrínseco à natureza e abundância dos componentes presentes na formulação. Desta forma, apesar de as legislações para registro de produtos saneantes contemplarem o pleito de alteração de formulação, mantendo-se o mesmo número de registro e nomenclatura comercial adotada pela empresa, serão solicitados novos estudos de estabilidade para comprovar o prazo de validade seguindo a coerência aos já solicitados novos testes de eficácia e toxicológicos quando nas referidas alterações ^{4, 85}.

“2.2.3. Para os produtos registrados que estejam em comercialização e que já tenham sido alteradas suas formulações, a empresa fabricante fica responsável pela continuidade da realização do estudo de longa duração até o prazo de validade do referido produto, ficando a cargo da Autoridade Sanitária Competente a necessidade da apresentação dos mesmos.”

Caso uma empresa tenha interesse em alterar a formulação de um produto antes de completar os 24 meses contemplados como prazo de validade provisório ao apresentar resultados satisfatórios para estudos de estabilidade acelerado, esta empresa deverá dar continuidade aos seus estudos de longa duração, uma vez que há possibilidade de encontrar amostras deste produto em comercialização ou em posse do consumidor, e que estaria ainda sob responsabilidade do fabricante. E em consonância com o item anterior, ao verificar qualquer resultado que reprove o prazo de validade apostado, a empresa deverá imediatamente tomar as providências cabíveis.

“2.2.4. Os resultados dos estudos de longa duração podem embasar pedido de revisão do prazo de validade proposto e eventuais desvios encontrados durante esses estudos devem ser analisados e justificados, bem como informados imediatamente à Autoridade Sanitária Competente para providências cabíveis.”

Conforme discutido no item 2.2.1, existe a possibilidade de a empresa solicitar a manutenção, redução ou extensão do prazo de validade provisório, de acordo com os resultados obtidos pelo estudo de longa duração. Confirma-se aqui a necessidade de haver uma avaliação crítica quanto aos resultados obtidos durante o estudo, uma vez que desvios como resultados de teor em primeiro momento decrescente e em momento seguinte crescente, podem ser decorrentes de uniformidade de conteúdo entre amostras do mesmo lote. Estas avaliações devem ser discutidas com as Autoridades Sanitárias Competentes e ao final do

estudo, registradas e anexadas ao relatório do estudo que fará parte da documentação para registro.

“2.3. O estudo de estabilidade deve ser executado com o produto em sua embalagem primária original, ou em outra com a mesma composição química e em escala.”

Em sintonia com o disposto nos documentos disponibilizados pelo HSE e pelo FDA, o tipo e a natureza do material de construção da embalagem têm influência direta na estabilidade das formulações.

Uma vez que a composição química das paredes internas das embalagens apresenta componentes que estarão em contato direto com os diversos componentes do produto, estes poderão reagir, tanto como catalisar possíveis reações entre os componentes da formulação. É disposto inclusive nos documentos internacionais, a necessidade de uma inspeção visual, buscando-se detectar pontos de corrosão favorecidos por características agressivas da formulação.

Outro fator de influência direta no prazo de validade das formulações trata-se tipo de embalagem adotado para comercialização. Tanto o tamanho quanto outras características de construção são responsáveis pela presença de agentes externos, como por exemplo o volume morto em uma determinada embalagem, que detém certa quantidade de ar atmosférico com cerca de 19% de oxigênio, que está em contato com a camada superior do produto proporcionando um ambiente oxidante à formulação. Desta forma, quanto maior for a quantidade de ar presente no volume morto, maior será a quantidade deste oxigênio capaz de oxidar o produto. Neste fato reside a exigência, caso haja necessidade de reduzir o tamanho da embalagem para armazenamento em estufas, que esta redução represente em escala o volume morto e conseqüentemente a proporcionalidade no conteúdo de oxigênio presente.

Outro fator de relevante quanto ao tipo de embalagem trata-se da permeabilidade a gases e à umidade ambiental, que possibilitaria troca na atmosfera presente no volume morto, e mesmo da presença de luminosidade no caso de embalagens translúcida. Neste caso, o estudo deverá avaliar variações provenientes de processo de fotoestabilidade.

“2.3.1. Para produtos que apresentem componentes e/ou embalagens comprovadamente sensíveis às temperaturas preconizadas para o estudo de estabilidade acelerada, serão aceitos estudos de estabilidade de longa duração de 6 (seis) ou 12 (doze) meses que projetariam, respectivamente, 12 (doze) ou 24 (vinte e quatro) meses de prazo de validade provisório.”

Em primeiro momento, objetivou-se contemplar aquelas formulações termo-sensíveis pela natureza de suas substâncias ativas, com a possibilidade de iniciar o seu processo de comercialização mediante aprovação da documentação de registro que contenha um estudo de estabilidade já iniciado. Porém, utilizando-se do mesmo princípio já praticado pela área de medicamentos desde a resolução RE 398/04, para vitaminas, aminoácidos, oligoelementos, formulações semi-sólidas ou cápsulas gelatinosas, contemplou-se também formulações de saneantes em embalagens comprovadamente instáveis em temperaturas elevadas como os aerossóis.

Nestes casos, uma vez que o estudo de longa duração, terá pelo menos seis meses de resultados antes iniciado o processo de registro, caso alguma formulação venha, porventura, apresentar resultados insatisfatórios para qualquer parâmetro avaliado, e que invalide o prazo de validade projetado, tem-se que qualquer lote que esteja em comercialização terá sido produzido pelo menos seis meses após o lote estudado para registro, desta forma a empresa terá tempo suficiente para informar a Autoridade Sanitária Competente e tomar providências cabíveis para recolhimento deste produto do mercado.

“2.4. O estudo de estabilidade, de responsabilidade do detentor do registro, deve contemplar avaliações físicas, químicas, físico-químicas e microbiológicas, quando for o caso, utilizando-se metodologia validada quanto à repetibilidade, à reprodutibilidade e à linearidade na faixa de especificação.”

Seguindo novamente o critério de qualidade adotado pelos órgãos internacionais e ainda pelo setor de registro de medicamentos da Anvisa⁵⁶, exigiu-se para métodos analíticos desenvolvidos para avaliação de parâmetros de estabilidade de produtos saneantes, que sejam realizados procedimentos de mínimos de validação, uma vez que é de conhecimento, que amostras provenientes de estudos de estabilidade estão sujeitas a apresentar substâncias que não estavam presentes no desenvolvimento do método analítico para análise de controle da formulação, e que foram geradas a partir da reação dos componentes originais da formulação, portanto, sujeitos também a apresentar estruturas químicas semelhantes. Desta forma, estes novos compostos, chamados de produtos de degradação são potenciais interferentes nos métodos analíticos usuais acarretando em resultados equivocados principalmente quanto à determinação do teor das substâncias ativas.

Neste contexto pode-se exemplificar a situação em que na análise por espectrometria de ultravioleta, um determinado produto de degradação apresenta comprimento de onda máximo de absorção $\lambda_{\text{máx}}$ próximo ao apresentado pela substância ativa. Neste caso, mesmo em uma redução acentuada no teor da substância ativa, esta queda será compensada, na detecção do método analítico, pela presença do produto de degradação.

Outro exemplo se caracteriza em uma análise cromatográfica utilizando sistema de detecção por ultravioleta, para produtos de degradação que apresentem o mesmo tempo de retenção da substância ativa, e dependendo do coeficiente de absorção molar do produto de degradação, este resultado pode

apresentar novamente valores que admitem até um aumento do teor da substância ativa.

E mesmo em uma análise por via úmida, o processo de validação se faz necessário, pois, por exemplo, em um método baseado em titulação a solução titulante deverá exercer qualquer ação frente à solução titulada, no caso a formulação. Nesta situação a presença de qualquer novo componente, o produto de degradação, que tenha capacidade de interagir com a solução titulante, levará a um consumo excessivo desta solução acarretando em resposta equivocada quanto ao teor da substância ativa presente no produto.

“3. SELEÇÃO DE LOTES

3.1. Para fins de registro ou modificação de fórmula: no mínimo um lote ou lote piloto/experimental.

3.2. Para fins de registro de produtos esterilizantes ou modificação de fórmula: no mínimo 3 (três) lotes ou lotes piloto/experimental.”

Atualmente, o procedimento adotado pelas empresas fabricantes de produtos saneantes, e o método habilitado pela GGLAS para realização de estudos de estabilidade, não preconiza um número mínimo de lotes a ser estudado. Desta forma, todos os processos de registro para comercialização contam com o resultado proveniente do estudo de apenas 1 lote, que deverá representar a homogeneidade do processo produtivo de todos os demais lotes fabricados, enquanto o registro estiver válido na GGSAN.

Este item teve ampla discussão com representantes das empresas durante o desenvolvimento deste trabalho, e mesmo no período oficial de Consulta Pública, em que se discutiram novamente todos os itens desta norma. A

justificativa apresentada pelo setor produtivo baseou-se nos parâmetro de custos, que seriam elevados para empresas de pequeno porte, hoje, em maioria no parque industrial brasileiro. E, ao contrário do que imaginou-se inicialmente, estes custos não recairiam na produção destes lotes utilizados no estudo de estabilidade, já que é admitido uso de lotes experimentais, mas na contratação de um laboratório habilitado na rede Reblas, como é exigido pela RDC 32/02, para a realização de mais de um estudo.

Alertou-se nestas discussões, que o número de 3 lotes seria o mínimo possível para se alcançar um resultado estatístico, e que já se adota este procedimento para estudo de estabilidade de produtos farmacêuticos, inclusive limitando tamanho dos lotes a 1 lote piloto com capacidade de 10% do lote industrial, e mais 2 lotes com um número mínimo de unidades, que dependerá da forma técnica produzida²⁰.

Desta forma, adotou-se nesta primeira etapa, ao se trabalhar neste regulamento, a possibilidade de estudo de apenas 1 lote, com a projeção de em futuro próximo, reavaliar também este item no processo de revisão desta norma, e para a categoria de esterilizantes, por critérios de risco associado à destinação de uso, adotou-se a exigência de no mínimo 3 lotes para comprovação do prazo de validade.

“3.3. A cada dois anos o detentor do registro ou o fabricante deve realizar análise para fins de acompanhamento de uma amostra de retenção ao final do prazo de validade, de pelo menos um lote de cada produto comercializado.”

Buscou-se neste item minimizar as perdas estatísticas ocasionadas ao se realizar o estudo de estabilidade utilizando apenas 1 lote.

Neste sentido, adaptou-se o procedimento adotado pelo setor farmacêutico, o estudo de estabilidade de acompanhamento²⁰, que preconiza que após

concluídos os estudos de estabilidade de longa duração, um novo estudo se iniciará onde a cada 12 meses deverão ser realizados todos os testes de um relatório de estudo de estabilidade, relatório que deve ser disponibilizado no momento da inspeção. Para este teste, a empresa deverá, seguir o seguinte plano de amostragem:

“ a) Um lote anual, para produção acima de 15 lotes/ano;

b) Um lote a cada 2 anos, produção abaixo ou igual de 15 lotes/ano;

c) Para produtos com diferentes concentrações e formulações proporcionais, poderá ser utilizado como critério de escolha, aquele que apresentar o maior número de lotes produzidos ao ano.”

Para produtos saneantes, apesar de não se tratar de um estudo acompanhando periodicamente possíveis alterações ocorridas, optou-se por solicitar apenas uma análise ao final do prazo de validade, e seguir a mesma estratégia de possibilitar ao setor produtivo adaptação gradativa à nova realidade, portanto prevendo a introdução da avaliação periódica para uma revisão desta norma.

Cabe ressaltar que este procedimento busca corroborar também os resultados da validação do processo produtivo, no tocante aos parâmetros de estabilidade, já contemplando variações nas condições climáticas, desvios nas macro-estruturas das formulações, e inclusive variações nas especificações dos insumos utilizados.

3.3.1. Essa análise deve contemplar todos os testes descritos na especificação de cada produto, ficando a cargo da Autoridade Sanitária Competente a necessidade da apresentação dos mesmos.”

Neste caso, vislumbrou-se que tanto inspetores quanto especialistas em assuntos regulatórios, estes últimos responsáveis pela avaliação dos documentos enviados pelas empresas para registros, podem solicitar os resultados destas análises com o intuito de avaliar a uniformidade do processo produtivo.

“4. CONDIÇÕES DE ESTOCAGEM DAS AMOSTRAS

4.1. O estudo de estabilidade acelerada deve ser realizado a 40°C (quarenta graus Celsius) ± 2°C (mais ou menos dois graus Celsius), ou 50°C (cinquenta graus Celsius) ± 2°C (mais ou menos dois graus Celsius).”

Inicialmente buscou-se implementar a condução dos estudos sob condições controladas de temperatura e umidade relativa. Após uma série de discussões com representantes das indústrias de saneantes, optou-se, mais uma vez, em avançar progressivamente nos critérios para realização dos estudos de estabilidade.

Ressalta-se que, no procedimento atualmente adotado para o Brasil e mesmos nos guias internacionais, não há previsão de controle da umidade relativa, e soma-se a este fato o alto custo das câmaras dotadas de controle da umidade relativa.

“4.2. O estudo de estabilidade de longa duração deve ser realizado na temperatura ambiente.”

De forma coerente com o item anterior, estabeleceu-se que para estudos de estabilidade de longa duração, as amostras poderiam ser armazenadas em ambientes adequados, sem a necessidade de controle de temperatura, porém com monitoramento constante. Destaca-se que o número de embalagens e o

tempo que estas permanecem armazenadas para este estudo é sigficativamente maior que o previsto para o estudo de estabilidade acelerada. Desta forma, haveria necessidade de um número bem maior de estufas para manutenção desta amostras sob temperatura controlada, ou mesmo salas climatizadas como ocorre hoje com o setor farmacêutico.

“5. FREQUÊNCIA DOS TESTES

5.1. Estudos acelerados:

a) 40°C (quarenta graus Celsius) ± 2°C (mais ou menos dois graus Celsius): Devem ser realizados todos os testes descritos na especificação de cada produto em 0, 3 e 6 meses.”

Os documentos internacionais avaliados apresentam características distintas ao preconizar estudos de estabilidade aceleradas. O HSE apesar de preconizar a realização deste estudo, contempla apenas uma análise no inicio do estudo, e outra ao final do tempo estipulado para armazenamento, 14 dias, já o guia [510(K)] do FDA apesar de mencionar a possibilidade de um estudo acelerado, não apresenta qualquer indicação da periodicidade das amostragens.

Desta forma, optou-se por seguir as orientações dos guias para realização de estudos de estabilidade de medicamentos prevendo pelo menos uma avaliação intermediária, ao conduzir o estudo acelerado de 40 °C.

“b) 50°C (cinquenta graus Celsius) ± 2°C (mais ou menos dois graus Celsius): Devem ser realizados todos os testes descritos na especificação de cada produto em 0 e 3 meses.”

O mesmo princípio foi utilizado para estudos acelerados de 50 °C. Neste caso, o guia disponibilizado pelo HSE preconiza a variação do tempo de estudo

em função da temperatura adotada, porém ainda sem orientar quanto à periodicidade de amostragem

“5.2. Estudos de longa duração: Devem ser realizados todos os testes descritos na especificação de cada produto em 0, 6 e 12 meses, e anualmente após o primeiro ano até o prazo de validade declarado no registro.”

Adotou-se uma frequência de amostragem intermediária entre os documentos disponibilizados pelo HSE e pelo FDA. O HSE preconiza amostragens em 3, 6 e 24 meses para realização de análises, já o FDA recomenda a retirada de amostras para análises em 3, 6, 9, 12, 18, 24 e 36 meses.

Ao recordar que este estudo visando acompanhar o comportamento do produto durante o prazo de validade proposto, não é praticado atualmente no Brasil, adotou-se novamente a possibilidade de disponibilizar tempo para adaptação e havendo necessidade, reduzir-se o intervalo de tempo entre as amostragens, caso algumas análises revelem resultados muito discrepantes entre duas amostragens consecutivas.

“5.3. Para produtos que preconizem período de uso após preparação, devem ser realizados todos os testes descritos nas especificações do produto no início e no fim deste período.”

Trata-se de uma exigência de grande importância para a saúde pública. Conforme discutido anteriormente, cada componente de uma dada formulação apresentará comportamentos distintos, frente aos estudos de estabilidade, de acordo com a natureza química dos demais componentes que fazem parte deste produto e, uma vez que uma nova solução será preparada, torna-se óbvio que o prazo de validade desta nova solução deverá ser distinto do prazo de validade

determinado para misturas antes da preparação para uso final e, portanto, deverá ser estudado criteriosamente para então recomendar o tempo em que esta solução poderá ser armazenada e em quais condições.

Ainda neste contexto, outro fator crítico que deve ser avaliado é o que trata dos recipientes recomendados e adotados pelo usuário para manipulação, aplicação e armazenamento destes produtos após preparado para uso. É importante lembrar que dependendo da natureza dos componentes das paredes internas dos recipientes, estes podem interferir diretamente no prazo de validade dos produtos, reagindo ou catalisando reações que levam ao consumo da substância ativa, ou mesmo a possibilidade de interação com radiações luminosas, que também podem catalisar diversas reações prejudiciais à formulação.

“6 . RELATÓRIO DE ESTABILIDADE

6.1. O relatório de estabilidade deve apresentar detalhes do estudo, bem como resultados e conclusões. Os resultados devem ser apresentados em tabela (consoante subanexo) e em gráfico.

6.2. No relatório devem constar também:

- a) Nome do produto ou código;*
- b) Identificação do lote;*
- c) Tamanho do lote;*
- d) Data de fabricação do lote;*
- e) Condições de armazenamento;*

f) Limites de especificação;

g) Tipo e composição do material de acondicionamento;

h) Resultados dos testes;

i) Conclusões;

j) Data, assinatura do responsável técnico da empresa e número de registro no Conselho Profissional.”

São dados mínimos que, ao serem informados, permitirão tanto ao responsável pela avaliação dos dados para registro quanto ao responsável por liberar o estudo na empresa, rastrear e avaliar criticamente os resultados alcançados.

“7. VIDA DE PRATELEIRA E CONDIÇÕES DE ESTOCAGEM RECOMENDADAS

7.1. Depois de avaliada a estabilidade, as recomendações de estocagem devem ser indicadas na embalagem do produto.

7.1.1. Informações adicionais como: proteger da luz, manter em lugar seco e outras devem ser incluídas quando necessário.”

Alem de reforçar a necessidade de realização de estudos de estabilidade para só então determinar prazo de validade, corrobora também a importância de se proceder estes estudos na sua embalagem original, permitindo a avaliação da estabilidade das informações contidas na rotulagem.

“8. CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS

8.1. Em caso de produtos que requeiram preparação para uso, deve constar no rótulo o prazo máximo para utilização depois de preparado, baseado em estudos de estabilidade realizados nas condições declaradas para aplicação e armazenamento.”

Ratifica-se a necessidade de avaliar a validade de soluções preparadas para uso, e que estas informações devam ser geradas a partir de um estudo de estabilidade, e este prazo deva constar nos dizeres de rotulagem.

“8.2. Condições diferentes das apresentadas neste Regulamento devem ser justificadas tecnicamente e previamente acordadas com a Autoridade Sanitária Competente.”

Em reuniões realizadas para discussão destes procedimentos, alguns representantes de empresas, principalmente multinacionais, declararam já possuírem procedimentos para estudos de estabilidade e questionaram a possibilidade de utilizar estes estudos na determinação do prazo de validade de seus produtos e então, enviá-los como parte da documentação de registro na GGSAN.

Desta forma, condicionou-se aceitar estes novos procedimentos à uma avaliação prévia dos procedimentos, mediante comprovação de similaridade quanto aos critérios adotados.

SUBANEXO

MODELO ORIENTATIVO DE TABELA PARA APRESENTAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE

HISTÓRICO DE TESTES DE ESTABILIDADE

PRODUTO: **TAMANHO DO LOTE:** **FABRICAÇÃO:**
LOTE: **EMBALAGEM:** **DATA DE ACONDICIONAMENTO:**
OBJETIVO DO TESTE: **ESPECIFICAÇÃO:** **INICIO DO TESTE:**

TESTES	ESPECIFICAÇÃO	ANÁLISE INICIAL	TEMPO E CONDIÇÕES					
			50°C ± 2°C	40°C ± 2°C		Temperatura ambiente		
			03M	03M	06M	06M	12M	24M
Aspecto								
Cor								
Odor								
pH								
Viscosidade								
Teor:								
Ativo A								
Ativo B								

OBSERVAÇÕES:

CONCLUSÃO:

RESPONSÁVEL TÉCNICO/ NÚMERO DE REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL DATA:

5. Conclusão

Com os resultados obtidos neste trabalho, foi possível se verificar que os estudos de estabilidade para determinação do prazo de validade de produtos saneantes realizados até a conclusão deste estudo, não eram suficientes para gerar informações capazes de garantir segurança e eficácia durante o tempo em que se pretende comercializar tais produtos.

Desta forma, a elaboração e publicação da resolução RE 3169/06 pela Anvisa, como consequência desta tese, agregou valor às ações executadas pelos profissionais envolvidos com a produção e regulamentação de produtos saneantes, no gerenciamento do risco associado ao uso de produtos saneantes no Brasil. E uma vez que o avanço tecnológico e o melhor entendimento quanto aos mecanismos de ação e toxicidade intrínsecos às formulações de saneantes, foi proposto à Anvisa e ao setor produtivo que em um prazo máximo de cinco anos, estes dois setores voltariam a se reunir para avaliação desta norma e revisão da RE 3169/06, com o objetivo de somar ao preconizado pela lei 8080/90, lei orgânica da saúde, ou seja, disponibilizar nova ferramenta ao conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde

6. Referências bibliográficas

1. BRASIL. Lei nº 6.360 de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 24 de setembro de 1976. Disponível em : <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=178>. Acesso em: 23 de nov. 2004.
2. BRASIL, Portaria nº 57, de 11 de julho de 1995, O Registro de Produtos Saneantes Domissanitários e Afins, de Uso Doméstico, institucional e Profissional será efetuado levando-se em conta a avaliação e o gerenciamento do risco. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 26 de julho de 1995. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=718&word=> . Acesso em: 09 de mar. 2005.
3. BRASIL, Resolução nº 336, de 22 de julho de 1999, Revisão da Portaria nº 57, de 11 de julho de 1995. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 30 de jul. 1999. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=4122&word=> . Acesso em: 09 de mar. 2005.
4. BRASIL, Resolução RDC nº 184 de 22 de outubro de 2001. Ministério da Saúde. ANVISA. D.O.U. - Diário Oficial da União, 23 de out. 2001. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=1673>. Acesso em: 23 de nov. 2004.

5. ANVISA, Notícias da ANVISA: Conheça novas classificações para os produtos saneantes, Brasília, 20 de agosto de 2003, Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2003/200803.htm>
6. ANVISA, Gerência Geral de Saneantes, Conceitos técnicos, Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/saneantes/conceito.htm> . Acesso em: 02 de mar. 2005.
7. BRASIL, Portaria 113 de 22 de novembro de 1993, Plano de Limpeza e Desinfecção - P.L.D. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, 24 de nov. 1993. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=287> . Acesso em: 03 de mar. 2005.
8. BRASIL, Portaria Nº 07, de 01 de setembro de 1980, Considera abrangida pela Lei no 6.360/76 e Decreto no 79.094/77, as ceras e polidores para assoalhos, móveis, metais, automóveis, etc. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 04 de setembro de 1980. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=281&word=> . Acesso em: 09 de mar. 2005.
9. Resolução Normativa nº 1, de 25 de outubro de 1978. Aprova as normas a serem obedecidas pelos detergentes e seus congêneres. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 27 de novembro de 1978. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=353> . Acesso em: 09 de mar. 2005.
10. BRASIL, Resolução RDC nº 13, de 28 de fevereiro de 2007. Aprova o Regulamento técnico para Produtos de Limpeza e Afins harmonizado no âmbito do Mercosul através da Resolução GMC nº 10/04, que consta em anexo à presente Resolução. D.O.U. - Diário Oficial da União, 05 de março de 2007. Disponível em: [94](http://e-</div><div data-bbox=)

legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=25958&word= . Acesso em: 12 de abril 2007.

11. BRASIL, Portaria nº 380/MS, DE 26 DE ABRIL 1999, Determina que para o registro dos produtos moluscidas de importância médico-sanitária deverão ser atendidos os dispositivos da Portaria SVS/MS nº 321 de 28/07/97. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 29 de abril de 1999. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=296&word=> . Acesso em: 10 de mar. 2005.
12. BRASIL. Portaria nº 15 de 23 de agosto de 1988. Determinar que o registro de produtos saneantes domissanitários com finalidade antimicrobiana seja procedido de acordo com as normas regulamentares anexas à presente. D.O.U. - Diário Oficial da União, 05 de set. 1988. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=286> . Acesso em: 03 mar. 2004.
13. MERCOSUR/GMC/RES. Nº 26/96, Aprobar el documento "DEFINICIONES Y GLOSARIO PARA PRODUCTOS DOMISANITARIOS" que consta como Anexo I y forma parte de la presente Resolución. Disponible em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/mercosul/saneantes/26_96.htm . Acesso em: 11 de mar. 2005.
14. BRASIL, Resolução RDC nº 14, de 28 de fevereiro de 2007 . Aprova o Regulamento Técnico para Produtos Saneantes com Ação Antimicrobiana harmonizado no âmbito do Mercosul através da Resolução GMC nº 50/06. D.O.U. - Diário Oficial da União, 05 de março de 2007. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=25959&word=> . Acesso em: 12 de abril 2007.

15. BRASIL. Decreto-Lei N.º 212, de 27 de fevereiro de 1967. Dispõe sobre medidas de segurança sanitária do País. Disponível em: <http://www.senado.gov.br/netacgi/nph-brs.exe?sect2=NJURNEWL&s2=DEL%5BTNOR%5D&s3=%22000212%22&s4=1967&s5=&s1=&l=20&u=%2Flegbras%2F&p=1&r=1&f=s&d=NJUR>. Acesso em: 23 de nov. 2004.
16. BRASIL. Decreto N.º 67.112, de 26 de agosto de 1970. Aprova Normas Técnicas Especiais para controle da fabricação e venda de produtos saneantes e congêneres. Diário Oficial da União, 27 de ago. 1970. Disponível em: <http://www.senado.gov.br/netacgi/nph-brs.exe?sect2=NJURNEWL&s2=DEC%5BTNOR%5D&s3=%22067112%22&s4=1970&s5=&s1=&l=20&u=%2Flegbras%2F&p=1&r=1&f=s&d=NJUR>. Acesso em: 23 de nov. 2004.
17. BRASIL, Lei Nº 8.078, de 11 de setembro de 1990. Dispõe sobre a proteção do consumidor e dá outras providências. Disponível em: <http://www.mj.gov.br/DPDC/servicos/legislacao/cdc.htm> , Acesso em: 08 de mar. 2005.
18. ANVISA, Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/series/cosmeticos.pdf> . Acesso em: 08 de mar. 2005.
19. BRASIL, Resolução RDC nº 275, de 21 de outubro de 2002, Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Procedimentos Operacionais Padronizados aplicados aos Estabelecimentos Produtores/Industrializadores de Alimentos e a Lista de Verificação das Boas Práticas de Fabricação em Estabelecimentos Produtores/Industrializadores de Alimentos. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 23 de outubro de 2003. Disponível em : <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=8134>. Acesso em: 08 de mar. 2005.

20. BRASIL. Resolução RE nº 01, de 29 de julho de 2005. Determina a publicação do Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 11 de agosto de 2005. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=18109&word=>. Acesso em: 25 de ago. 2005.
21. Stability Testing of New Drug Substances and Products (Second Revision). ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE. Disponível em: <http://www.ich.org/MediaServer.jserv?@ ID=419&@ MODE=GLB> . Acesso em: 09 de mar. 2005.
22. Guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substances in conventional dosage forms. World Health Organization, WHO Technical Report Series, No. 863, 1996. Disponível em: http://www.who.int/medicines/organization/qsm/strategy_quality_safety/annex_5_trsr863.doc . Acesso em: 09 de mar. 2005.
23. Connors, K.A.; Amidon, G.L.; Kennon, L. Chemical Stability of Pharmaceuticals: A Handbook for Pharmacists. New York: John Wiley & Sons, 1979.
24. Carstensen, J.T., Drug Stability: principles and practices. Marcel DEKKER, Inc., 1995
25. Yoshioka, S.; Stella VJ. Stability of Drugs and Dosage forms. Kluwer Academic Publishers, 2000
26. Bakshi, M.; Singh S. Development of validated stability-indicating assay methods-critical review. J. of Pharma. and Biom. Anal. 2002, 28, 1011–1040.

27. Moretto, L.M. A estabilidade de fármacos e medicamentos. **Pharmaceutical Technology**, v. 3, p. 46-48, ago. 1999
28. BRASIL. Lei nº 9787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 11 de fevereiro de 1999. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=245&word=> . Acesso em: 11 de mar. 2005.
29. BRASIL. Resolução nº 391, de 09 de agosto de 1999, Aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 10 de agosto de 1999. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=251&word=> . Acesso em: 11 de mar. 2005.
30. MERCOSUR/GMC/RES Nº 53/96. Aprobar el Reglamento técnico denominado: “ Estabilidad de productos farmacéuticos” para la aplicación de la Resolución GMC Nº 23/95, que consta como Anexo I y forma parte de la presente Resolución. Disponível em: <http://www.cancilleria.gov.ar/comercio/mercosur/normativa/resolucion/1996/res5396.html> . Acesso em: 11 de mar. 2005.
31. BRASIL. Resolução RDC nº 10, de 02 de janeiro de 2001 (Versão Republicada - 15.01.2001), D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 04 de janeiro de 2001. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=15014&word=> . Acesso em: 11 de mar. 2005.

32. Brasil. Resolução RDC nº 84, de 19 de março de 2002. Aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 20 de março de 2002. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=1692&word=> . Acesso em: 11 de mar. 2005.
33. BRASIL. Resolução RE nº 485, de 19 de março de 2002. Determina a publicação do "Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade". D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 20 de março de 2002. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=5384&word=> . Acesso em: 11 de mar. 2005.
34. BRASIL. Resolução RE nº 560, de 02 de abril de 2002. Determina publicação do Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 03 de abril de 2002. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=7245&word=> Acesso em: 11 de mar. 2005.
35. International Conference on Harmonization ICH. Disponível em: <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html> . Acesso em 11 mar. 2005.
36. Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV. ICH. Disponível em: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA3124.pdf>. Acesso em 03 nov. 2006
37. BRASIL. Resolução RE nº 398, de 12 de novembro de 2004. Determina a publicação do Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 16 de novembro de 2004. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php> . Acesso em: 11 de mar. 2005.

38. ASEAN Guideline on Stability Study of Drug Product. Disponível em: http://www.hsa.gov.sg/docs/GuidelinesforDrugProductStabilityStudy_adoptedfromASEANGuidelines_Apr05.pdf . Acesso em 03 nov. 2006
39. Options for Ensuring Quality Stored Pesticides Products. Technical Monograph nº10, CropLife International. Disponível em: <http://www.croplife.org/library/documents/Technical%20Monographs/Technical%20Monograph%20N%C2%B010%20-%20January%201985.pdf> . Acesso em: 23 de nov. 2004.
40. BRASIL, Decreto nº 3.961 de 10 de outubro de 2001. Altera o Decreto no 79.094, de 5 de janeiro de 1977, que regulamenta a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=239&word=> . Acesso em: 04 de nov. 2004
41. BRASIL. Portaria nº 327 de 30 de julho de 1997. Determina a todos os estabelecimentos produtores de Saneantes Domissanitários, o cumprimento das diretrizes estabelecidas pelos Regulamentos Técnicos - Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPF e C) e revoga a Portaria n. 58, de 12 de julho de 1995. D.O.U. - Diário Oficial da União, 07 de agosto de 1997. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/search.php> . Acesso em: 03 mar. 2004.
42. BRASIL. Portaria n.º 89, de 25 de agosto de 1994, Determina que o registro dos Produtos Saneantes Domissanitários "Água sanitária" e "Alvejante" categoria Congênere a Detergente Alvejante e Desinfetante para uso geral seja procedido de acordo com as normas regulamentares anexas a presente. D.O.U. - Diário Oficial da União, 26 de agosto de 1994. Disponível em:

<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=329> . Acesso em: 04 de nov. 2004.

43. BRASIL. Resolução RDC nº 326, de 09 de novembro de 2005. Aprova o Regulamento técnico para produtos Desinfestantes Domissanitários harmonizado no âmbito do Mercosul através da Resolução GMC nº 49/99. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 14 de novembro de 2005. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=19641&word=> . Acesso em: 03 mar. 2006.

44. BRASIL. Portaria nº 322 de 25 de julho de 1997. Aprova as Normas Gerais para Produtos para Jardinagem Amadora. D.O.U. - Diário Oficial da União, 08 de agosto de 1997. D.O.U. - Diário Oficial da União, 08 de ago. 1997. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=293> . Acesso em: 03 mar. 2004.

45. BRASIL. Resolução RDC nº 117, de 11 de junho de 2001. Republica a Norma Geral para Produtos Biológicos de Uso Domissanitário, elaborada pela Comissão Técnica de Assessoramento na Área de Saneantes Domissanitários - CTAS, aprovada pela Portaria nº 719, de 10 de setembro de 1998, republicada no Diário Oficial da União de 17 de setembro de 1998, e demais alterações pertinentes, estendendo a destinação para uso domiciliar. D.O.U. - Diário Oficial da União, 13 de jun. 2001. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=340> . Acesso em: 11 de maio de 2004.

46. ANVISA. Termo de responsabilidade. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/saneantes/termo_respon.doc Acesso em 07 de mar 2005.

47. Organization for Economic Co-operation and Development. OECD. Guideline for Testing of Chemicals, "Screening Test for Thermal Stability and Stability in Air", Guideline nº 113, 1981.
48. Colaborative International Pesticide Analytical Council. CIPAC. Accelerated Storage Procedure, MT46.3, 2000.
49. LOWRY T.H., RICHARDSON, K.S., **Mechanism and Theory in Organic Chemistry**, 3 ed., Harper & Row Publishers, New York, 1987. p. 190-203.
50. Draft Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities. William A. Rutala, Ph.D., M.P.H., David J. Weber, M.D., M.P.H., and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Fev. de 2002. Disponível em: http://www.premierinc.com/all/safety/resources/guidelines/downloads/12_draft_dsguide_accessible_02.pdf . Acesso em: 03 mar. 2004.
51. BLOCK, S.S., **Disinfection, Sterilization, and Preservation**. 5 ed.; Pennsylvania: Williams & Wilkins, 2000. p. 31-44.
52. BLOCK, S.S., **Disinfection, Sterilization, and Preservation**. 5 ed.; Pennsylvania: Williams & Wilkins, 2000. p. 135-414.
53. MARCH, J., **Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure**, 3 ed., J. Wiley & Sons, 1985. p.292.
54. MARCH, J., **Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure**, 3 ed., J. Wiley & Sons, 1985.. p.738.
55. MARCH, J., **Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure**, 3 ed., J. Wiley & Sons, 1985.. p.1090.

56. MARCH, J., **Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure**, 3 ed., J. Wiley & Sons, 1985. p.735.
57. ALLINGER, N.L, e col. Química Orgânica, 2 ed. Ed. Guanabara Dois, 1976. p459.
58. BRASIL. Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do "Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos"; fica revogada a Resolução RE nº 475, de 19 de março de 2002. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 02 de junho de 2003. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=15132&word=> . Acesso em 23 nov. 2005.
59. Brasil. Resolução RDC nº 32, de 05 de fevereiro de 2002. A Gerência Geral de Saneantes (GGSAN) somente aceitará, quando da concessão de notificação e registro de produtos e suas alterações, os testes habilitados, exigidos por legislações específicas, que forem executados por laboratórios que façam parte da Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos de Saúde (REBLAS) da Gerência-Geral de Laboratórios em Saúde Pública (GGLAS), da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. D.O.U. - Diário Oficial da União, 07 fev. 2002. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=1671&word=> . Acesso em: 11 de maio 2004.
60. ANVISA. GGSAN. Legislação específica da área por assunto. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/saneantes/legis/index.htm> . Acesso em: 12 de out. 2006;
61. ANVISA. RELAÇÕES INTERNACIONAIS. Resoluções do Mercosul Internalizadas. Comissão de Produtos Para a Saúde – Saneantes. Disponível

- em: <http://www.anvisa.gov.br/rel/grupo/saneantes.htm> . Acesso em: 12 de out. 2006;
62. FDA (Food and Drug Administration). Guidance for Industry and FDA Reviewers Content and Format of Premarket Notification [510(k)] Submissions for Liquid Chemical Sterilants/ High Level Disinfectants. Disponível em: <http://www.fda.gov/cdrh/ode/397.html#_Toc472478075>. Acesso em: 11 de maio de 2004.
63. DIRECTIVE 98/8/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL. Official Journal of the European Communities. Disponível em: <http://ecb.jrc.it/legislation/1998L0008EC.pdf> . Acesso em: 10 de out. 2006.
64. HSE (Health and Safety Executive), Guidance on the Storage Stability Data Requirements for Non-agricultural Pesticide Products. Disponível em: <http://213.212.77.20/pesticides/storstabil.pdf> . Acesso em: 10 de out. 2006.
65. ANVISA. Serviços de Saúde, Rede Sentinela, Apresentação. Disponível em : <http://www.anvisa.gov.br/servicosade/hsentinela/apresentacao.htm> . Acesso em 18 de out. 2007.
66. FAO (Food and Agriculture Organization). Manual on Development and Use of FAO and WHO Specifications for Pesticides, 2002, disponível em: <<http://www.fao.org/ag/agp/agpp/pesticid/>>. Acesso em: 11 de maio de 2004.
67. Penna, T.C.V., Desinfecção e Esterilização Química. Disponível em: http://www.fcf.usp.br/Departamentos/FBT/HP_Professores/Penna/Livro/Desinfeccao_e_Esterilizacao_Quimica_Capitulo08.pdf . Acesso em: 22 maio 2005.
68. Dettenkofer, M. Block, C., Hospital disinfection: efficacy and safety issues. Current Opinion in Infectious Diseases, 2005, 18, 320-325.

69. Heinzl, M., Phenomena of biocide resistance in microorganisms. *Int. Biodet. & Biodegr.* 1998, 41, 225-234.
70. Russel, A.D., Antibiotic and biocide resistance in bacteria: Introduction. *J. App. Microb. Symposium Supp.* 2002, 92, 1S-3S.
71. Russel, A.D., Bacterial resistance to disinfectants: present knowledge and future problems. *J. hospital Infec.* 1998, 43, S57-S68.
72. Levy, S.B., Active efflux, a common mechanism for biocide and antibiotic resistance. *J. App. Microb. Symposium Supp.* 2002, 92, 65S-71S.
73. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Curso básico de controle de infecção hospitalar: Epidemiologia para o controle de infecção hospitalar. Brasília, p. 177, 2000.
74. BRASIL. Portaria nº 2616, de 12 de maio de 1998. Expede, na forma dos anexos I, II, III, IV e V diretrizes e normas para a prevenção e o controle das infecções hospitalares. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 13 de maio de 1998. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=482>. Acesso em: 04 jan. 2006.
75. World Health Organization. Prevention of hospital-acquired infections: A practical guide. 2nd edition, 2002.
76. Walsh, C., Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. *Nature.* 2000, 406, 775 – 781.

77. Maillard, J.Y., Bacterial targets sites for biocides action. J. App. Microb.Symposium Supp. 2002, 92, 16S-27S.
78. Grobe, K.J., Zahller, J., Stewart, P.S., Role of dose concentration in biocide efficacy against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. J. of Ind. Microbiol. & Biotechnol. 2002, 29, 10-15.
79. Russel, A.D., MacDonnell, G., Concentration: a major factor in studying biocidal action. J. Hosp. Infect., 2000, 44, 1-3.
80. Anvisa. Gerência Geral de Sanentes. Publicações. Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade de Produtos Saneantes. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/saneantes/guia_estabilidade.pdf . Acesso em 04 jun. 2005;
81. Anvisa. Consulta Pública nº 16, de 15 de março de 2006. D.O.U de 17/03/2006. Disponível em: [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP\[14158-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP[14158-1-0].PDF) . Acesso em 20 mar. 2006.
82. Conselho Regional de Química, 4ª Região. Boletim informativo. Edição Julho/Agosto de 2006. Disponível em: http://www.crq4.org.br/informativo/agosto_2006/pagina13.php . Acesso em 06 ago. 2006.
83. Brasil. Resolução RE nº 3169, de 22 de setembro de 2006. Aprova o Regulamento desta Resolução, com o objetivo de acrescentar ferramentas à garantia da qualidade, apresentando diretrizes e procedimentos para realização do estudo de estabilidade de produtos saneantes, objetivando, outrossim, gerar informações acerca da segurança e eficácia dos produtos,

visando definir prazo de validade consistente. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 25 de setembro de 2006. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=24039&word=estabilidade%20de%20saneantes> . Acesso em: 27 de set. 2006.

84. BRASIL. Lei nº 6437, de 20 de agosto de 1977. Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 24 de agosto. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/leis/6437_77.htm . Acesso em: 02 de jun. 2005.

85. Anvisa. Serviços. Atendimento e Arrecadação Eletrônicos. Consulta de assuntos. Disponível em:

<https://www.anvisa.gov.br/peticionamento/sat/Consultas/ConsultaAssuntoCheckList.asp?descricao=Modificação%20de%20Fórmula%20de%20Produto%20de%20Risco%202&codigo=330&assunto=Saneantes> . Acesso em: 15 jun. 2005.

7 Publicações

Este trabalho foi apresentado à comunidade científica, no II simpósio Brasileiro de Vigilância Sanitária, Anexo I, e resultou na publicação da resolução RE 3169/06 da Anvisa, Anexo II.

Anexo I

ESTUDOS DE ESTABILIDADE – A DETERMINAÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE E SUA IMPORTÂNCIA NOS PRODUTOS SANEANTES.

Autores: Ubiracir Fernandes Lima Filho^{1,2}, Tânia Costa Pich¹, Carlos Rangel Rodrigues³ e Lucio Mendes Cabral³.

1 – Gerência Geral de Saneantes – ANVISA

2 – INCQS – Fiocruz - RJ

3 – Faculdade de Farmácia – UFRJ

I. INTRODUÇÃO

A Lei nº 6.360/76, dispõe sobre os parâmetros de vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos. Esta Lei define os produtos saneantes como sendo as substâncias ou preparações destinadas à higienização, desinfecção ou desinfestação domiciliar, em ambientes coletivos e/ou públicos, em lugares de uso comum e no tratamento da água compreendendo os desinfetantes, raticidas, inseticidas e detergentes.

As demais legislações específicas para estes produtos, mencionam a necessidade de anexar ao processo de registro, dados que comprovem a estabilidade das formulações pelo prazo de validade pretendido, porém tais

documentos não apresentam quaisquer guias ou indicativos de dados comprovadores da estabilidade indicada.

II. OBJETIVO

O objeto deste trabalho é através de literaturas disponíveis avaliar e disponibilizar informações que permitam redação de um guia que auxilie o registro destes produtos, focando os requisitos necessários para garantir qualidade, avaliando-se desde a rotulagem até os estudos de estabilidade da formulação.

III. MÉTODO

Este trabalho será conduzido através da revisão das legislações, revelando suas características técnico/sanitárias, fundamentando as críticas e sugestões posteriores na comparação de princípios que suportam as necessidades de cada formulação, baseados na análise de risco decorrente de eficácia e toxicidade e as solicitações de registro de produto/adequação às BPF, enviados à ANVISA.

Serão avaliados os guias propostos pelos órgãos internacionais, que regulam produtos como pesticidas, pesticidas não-agrícolas e biocidas.

IV. RESULTADOS E CONCLUSÃO

Neste contexto, disponibilizaram-se questões para a discussão e posterior elaboração do guia a nortear este estudo de importância na prevenção do risco no uso dos produtos saneantes, indicando a deficiência técnica desta categoria de produtos, em especial, no que tange a estabilidade dos mesmos durante seu prazo de validade.

17. Tecnologias: Desenvolvimento, Incorporação e Avaliação

Anexo II.

RESOLUÇÃO - RE Nº. 3169, DE 22 DE SETEMBRO DE 2006.

O Diretor da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, nas atribuições que lhe conferem o Decreto de moneação de 11 de novembro de do Presidente da República, o inciso VIII do art. 15 e o inciso I e o § 1º do art. Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº. 354 da ANVIS 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, e a Porta 368 da ANVISA, de 24 de agosto de 2006,

considerando a necessidade do constante aperfeiçoamento das ações de co sanitário na área de Saneantes visando à proteção da saúde da população;

considerando que a Vigilância Sanitária tem como missão precípua a prevenç agravos à saúde, a ação reguladora de garantia de qualidade de produtos e se que inclui a aprovação de regulamentos e suas atualizações, bem como a fiscali de sua aplicação;

considerando que a Anvisa tem por finalidade institucional promover a proteç saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusiv ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados como o controle de portos, aeroportos e de fronteiras;

considerando as Leis nos 6.360, de 23 de setembro de 1976, 6.437, de 20 de agosto de 1977 e 9.782, de 26 de janeiro de 1999 e o Decreto no 79.094, de 5 de janeiro de 1977, e devidas atualizações;

considerando que o inciso III do artigo 7º e o anexo III a da Resolução nº. 184, de 22 de outubro de 2001 estatuem para registro dos saneantes a exigência de dados de estabilidade e a garantia por parte do registrante da conservação da eficácia durante o prazo de validade do produto;

considerando o anexo I, II, 1.4 e anexo II, 10.20 da Portaria nº. 327, de 30 de julho de 1997 que determina a todos os estabelecimentos produtores de Saneantes Domissanitários, o cumprimento das diretrizes estabelecidas pelos Regulamentos Técnicos - Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPF e C);

considerando que se faz necessário minimizar os riscos decorrentes do uso de produtos saneantes registrados nesta Anvisa, sobretudo para aqueles cuja manutenção da eficácia é imprescindível;

considerando que se faz mister evidenciar e assegurar a manutenção ou não de propriedades do produto aos fins propostos em relação ao informado quando da concessão do registro;

considerando a necessidade de gerenciar o risco à saúde do usuário;

considerando a Lei nº. 8.080/90;

considerando que a matéria foi submetida à apreciação da Diretoria Colegiada que a aprovou em reunião realizada em 18 de setembro de 2006, resolve:

Art. 1º Aprovar o Regulamento constante do anexo desta Resolução, com o objetivo de acrescentar ferramentas à garantia da qualidade, apresentando

diretrizes e procedimentos para realização do estudo de estabilidade de produtos saneantes, objetivando, outrossim, gerar informações acerca da segurança e eficácia dos produtos, visando definir prazo de validade consistente.

Art. 2º Os processos protocolizados antes deste Regulamento entrar em vigor serão analisados de acordo com as normas vigentes na época do protocolo.

Art. 3º As situações em desacordo com o disposto nesta Resolução constituem infração sanitária, sujeitando o infrator às penalidades previstas na Lei no 6.437, de 20 de agosto de 1977, no Decreto-Lei nº. 2.848, de 7 de dezembro de 1940, demais regulamentos cabíveis e devidas atualizações.

Art. 4º Esta Resolução entra em vigor 180 dias após a data de sua publicação.

VICTOR HUGO COSTA TRAVASSOS DA ROSA

ANEXO

GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE PRODUTOS SANEANTES

A estabilidade de produtos saneantes depende de fatores ambientais como temperatura, umidade e luz, e de outros inerentes ao produto como propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e dos demais componentes da formulação, forma de apresentação, tipo e propriedades dos materiais de embalagem.

APLICABILIDADE

Orientações para realização de testes de estabilidade em produtos saneantes

classificados como de risco II, a fim de determinar, prever ou acompanhar o seu prazo de validade.

1. DEFINIÇÕES

a EMBALAGEM PRIMÁRIA: Acondicionamento que está em contato direto com o produto e que pode se constituir em recipiente, envoltório ou qualquer outra forma de proteção, removível ou não, destinado a envasar ou manter, cobrir ou empacotar matérias-primas, produtos semi-elaborados ou produtos acabados.

b ESTUDOS DE ESTABILIDADE: Conjunto de testes realizados para obter informações sobre a estabilidade de produtos quanto aos limites previamente especificados, visando definir seu prazo de validade e período de utilização em embalagem e condições de estocagem determinadas.

c ESTUDOS DE ESTABILIDADE ACELERADA: Estudos realizados sob condições que favoreçam a degradação química ou mudanças físicas de um produto saneante em condições de estocagem forçadas. Os dados assim obtidos, combinados com aqueles dos estudos de longa duração, podem ser usados para avaliar alterações a longo prazo em condições não aceleradas e para avaliar o impacto de curtas exposições a condições fora daquelas estabelecidas em rotulagem.

d ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE LONGA DURAÇÃO: Estudos realizados para verificação das características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto saneante, durante o prazo de validade preconizado, sendo usados para estabelecer ou confirmar o prazo de validade projetado, e estabelecer as recomendações para as condições de estocagem.

e ESPECIFICAÇÃO: conjunto de dados químicos, físico-químicos e/ou organolépticos estabelecidos pelo fabricante.

f LIMITES DE ESPECIFICAÇÃO: Variação permitida para o teor de ingrediente/substância/princípio ativo e para propriedades físico-químicas e/ou organolépticas da formulação, estabelecidas pelo fabricante, desde que obedecida a legislação vigente, que assegura as características de segurança e de eficácia durante do prazo de validade preconizado.

g LOTE: Quantidade de um produto obtido em um ciclo de produção, de etapas contínuas e que se caracteriza por sua homogeneidade.

h LOTE PILOTO (experimental): lote produzido em pequena escala que possa ser reproduzido em escala industrial e atenda todos os itens especificados.

i PERÍODO DE UTILIZAÇÃO: Período de tempo durante o qual um produto pode ser usado após preparado, conforme instruções indicadas na rotulagem.

j PRAZO DE VALIDADE: Período de tempo durante o qual um produto poderá ser usado, caracterizado como período de vida útil e fundamentado em estudos de estabilidade.

k PRODUTOS DE RISCO II: Compreendem os saneantes e afins cujo valor de pH, em solução aquosa a 1% m/m à temperatura de 25° C (vinte e cinco graus Celsius), seja igual ou menor que 2,0 (dois) ou igual ou maior que 11,5 (onze e meio), aqueles com atividade antimicrobiana, os desinfestantes e os produtos biológicos à base de microorganismos viáveis.

2. DISPOSIÇÕES GERAIS

2.1. O estudo de estabilidade acelerada permite projetar um prazo de validade que deve ser confirmado através de um estudo de estabilidade de longa duração.

2.2. Fica estabelecido que o prazo de validade embasado no estudo de estabilidade acelerado é de no máximo 24 (vinte e quatro) meses quando nenhum parâmetro exceder os limites especificados para a formulação.

2.2.1. O fabricante dará continuidade aos estudos de longa duração até atingir o prazo de validade proposto, e os resultados obtidos devem ser apresentados no momento da primeira revalidação do registro, ou quando exigidos pela Autoridade Sanitária Competente.

2.2.2. No ato da solicitação do pleito de modificação de fórmula do produto, deve ser apresentado o teste de estabilidade acelerada, e, no momento da próxima revalidação, o estudo de longa duração, desde que atingido o prazo de validade proposto para a nova fórmula.

2.2.3. Para os produtos registrados que estejam em comercialização e que já tenham sido alteradas suas formulações, a empresa fabricante fica responsável pela continuidade da realização do estudo de longa duração até o prazo de validade do referido produto, ficando a cargo da Autoridade Sanitária Competente a necessidade da apresentação dos mesmos.

2.2.4. Os resultados dos estudos de longa duração podem embasar pedido de revisão do prazo de validade proposto e eventuais desvios encontrados durante esses estudos devem ser analisados e justificados, bem como informados imediatamente à Autoridade Sanitária Competente para providências cabíveis.

2.3. O estudo de estabilidade deve ser executado com o produto em sua embalagem primária original, ou em outra com a mesma composição química e em escala.

2.3.1. Para produtos que apresentem componentes e/ou embalagens

comprovadamente sensíveis às temperaturas preconizadas para o estudo de estabilidade acelerada, serão aceitos estudos de estabilidade de longa duração de 6 (seis) ou 12 (doze) meses que projetariam, respectivamente, 12 (doze) ou 24 (vinte e quatro) meses de prazo de validade provisório.

2.4. O estudo de estabilidade, de responsabilidade do detentor do registro, deve contemplar avaliações físicas, químicas, físico-químicas e microbiológicas, quando for o caso, utilizando-se metodologia validada quanto à repetibilidade, à reprodutibilidade e à linearidade na faixa de especificação.

3. SELEÇÃO DE LOTES

3.1. Para fins de registro ou modificação de fórmula: no mínimo um lote ou lote piloto/experimental.

3.2. Para fins de registro de produtos esterilizantes ou modificação de fórmula: no mínimo 3 (três) lotes ou lotes piloto/experimental.

3.3. A cada dois anos o detentor do registro ou o fabricante deve realizar análise para fins de acompanhamento de uma amostra de retenção ao final do prazo de validade, de pelo menos um lote de cada produto comercializado.

3.3.1. Essa análise deve contemplar todos os testes descritos na especificação de cada produto, ficando a cargo da Autoridade Sanitária Competente a necessidade da apresentação dos mesmos.

4. CONDIÇÕES DE ESTOCAGEM DAS AMOSTRAS

4.1. O estudo de estabilidade acelerada deve ser realizado a 40°C (quarenta

graus Celsius) $\pm 2^{\circ}\text{C}$ (mais ou menos dois graus Celsius), ou 50°C (cinquenta graus Celsius) $\pm 2^{\circ}\text{C}$ (mais ou menos dois graus Celsius).

4.2. O estudo de estabilidade de longa duração deve ser realizado na temperatura ambiente.

5. FREQUÊNCIA DOS TESTES

5.1. Estudos acelerados:

a) 40°C (quarenta graus Celsius) $\pm 2^{\circ}\text{C}$ (mais ou menos dois graus Celsius): Devem ser realizados todos os testes descritos na especificação de cada produto em 0, 3 e 6 meses.

b) 50°C (cinquenta graus Celsius) $\pm 2^{\circ}\text{C}$ (mais ou menos dois graus Celsius): Devem ser realizados todos os testes descritos na especificação de cada produto em 0 e 3 meses.

5.2. Estudos de longa duração: Devem ser realizados todos os testes descritos na especificação de cada produto em 0, 6 e 12 meses, e anualmente após o primeiro ano até o prazo de validade declarado no registro.

5.3. Para produtos que preconizem período de uso após preparação, devem ser realizados todos os testes descritos nas especificações do produto no início e no fim deste período.

6 . RELATÓRIO DE ESTABILIDADE

6.1. O relatório de estabilidade deve apresentar detalhes do estudo, bem como

resultados e conclusões. Os resultados devem ser apresentados em tabela (consoante subanexo) e em gráfico.

6.2. No relatório devem constar também:

a) Nome do produto ou código;

b) Identificação do lote;

c) Tamanho do lote;

d) Data de fabricação do lote;

e) Condições de armazenamento;

f) Limites de especificação;

g) Tipo e composição do material de acondicionamento;

h) Resultados dos testes;

i) Conclusões;

j) Data, assinatura do responsável técnico da empresa e número de registro no Conselho Profissional.

7. VIDA DE PRATELEIRA E CONDIÇÕES DE ESTOCAGEM RECOMENDADAS

7.1. Depois de avaliada a estabilidade, as recomendações de estocagem devem ser indicadas na embalagem do produto.

7.1.1. Informações adicionais como: proteger da luz, manter em lugar seco e outras devem ser incluídas quando necessário.

8. CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS

8.1. Em caso de produtos que requeiram preparação para uso, deve constar no rótulo o prazo máximo para utilização depois de preparado, baseado em estudos de estabilidade realizados nas condições declaradas para aplicação e armazenamento.

8.2. Condições diferentes das apresentadas neste Regulamento devem ser justificadas tecnicamente e previamente acordadas com a Autoridade Sanitária Competente.