

## 8 Passos para validação e/ou Mapeamento de uma Câmara



*O mapeamento periódico das condições dentro das câmaras ambientais é fundamental para o cumprimento dos pedidos de regulamentação FDA, onde a validação de condições como temperatura, às vezes umidade, é obrigatória (1, 2, 3, 4, 5)*

*Esta nota de aplicação recomenda algumas opções para ajudar a atender requisitos do GMP para projetos de validação. Observação: nos referimos a sondas, sensores, coletores de dados alternadamente dentro desta nota de aplicação. Estas são apenas orientações gerais, e a maioria das recomendações são baseadas na utilização de sensores com coletores de dados.*

### **Passo 1 - Escrever um plano de validação**

Em primeiro lugar, defina o objetivo da validação por escrito, criando uma visão geral dos métodos a serem utilizados e faça uma lista de qualquer possível barreira. Na maioria dos casos, estes três itens formarão a maior parte do protocolo de validação. Abaixo, se encontram algumas perguntas, cujas respostas irão, de preferência, ser feitas por escrito como parte do plano de validação.

### **Quais são as regras e os requisitos aplicáveis ao projeto?**

Comece com uma revisão dos aspectos referidos nas diretrizes de qualidade da instalação (ou seja, CFRs 210, 211, etc) e verifique se há alterações ou atualizações recentes. Embora as exigências de muitos órgãos de regulamentação de mapeamento de temperatura de espaços controlados, não especifiquem qualquer método particular de modo que o ônus é, portanto, nosso de documentar

### **Validação em 8 Passos**

- **Passo 1**  
Escreva um plano
- **Passo 2**  
Verifique o equipamento e documentação
- **Passo 3**  
Confirme a operação do dispositivo
- **Passo 4**  
Configure o registrador de dados
- **Passo 5**  
Posicione o registrador
- **Passo 6**  
Verifique periodicamente o progresso
- **Passo 7**  
Salve e armazene os dados
- **Passo 8**  
Informe os resultados

e apresentar uma justificação para os nossos procedimentos de mapeamento.

### **Quantos pontos de dados são necessários para monitorar e/ou mapear?**

Esse número pode variar dependendo de uma série de fatores, incluindo o ambiente, a temperatura e/ou intervalo de UR, aplicação, mas um número típico de unidades utilizadas para mapear câmaras pequenas pode incluir:

- Nove (9): Na maioria dos casos, este é o mínimo de locais de pontos de amostras dentro de uma câmara (com exceção de alterações muito pequenas nas aplicações de bancada). Este compreende duas

camadas de quatro registradores, um perto de cada canto e um registrador no centro. Ou,

- Quinze (15): três camadas de quatro registradores um perto de cada canto e um registrador no centro.
- Ou, quatro ou cinco registradores por prateleira.

#### ***Onde colocar cada registrador de dados?***

É recomendado o espaçamento entre os registradores em uma grade uniformemente distribuída, no entanto, também é importante para monitorar os locais difíceis dentro de uma câmara para a perda de calor e / ou circulação de ar.

O monitoramento dos cantos da câmara e próximo a aberturas e/ ou repasses abrangerão os piores locais; no entanto as prateleiras e/ou estantes dentro da câmara podem exigir a identificação de locais difíceis adicionais. Coloque o sensor no, ou perto, do sensor de controle para a unidade de temperatura e quaisquer alarmes de sensores dentro da câmara.

#### ***Qual é a carga da câmara?***

Será que o mapeamento ocorrerá com a câmara vazia, como por uma Qualificação de Operação (QO), ou produto completo, ou como por uma Qualificação de Desempenho (QD)?

Para a maioria das aplicações farmacêuticas e biotecnológicas, ambos os testes são importantes. Considere como QO e QD podem afetar o processo. Assim, alguns órgãos reguladores (2) prevêm o uso de cargas máximas e mínimas durante o processo de validação. Uma sala vazia pode ser considerada a carga mínima e é normalmente o pior caso no que diz respeito a variações de temperatura dentro da câmara.

Acompanhamento de temperatura do ar no interior da câmara Vs. a temperatura interior do produto:

Rastreamento interior das temperaturas do produto, tais como a temperatura dentro de um frasco de solução às vezes é considerado

mais significativo, uma vez que isola os dados contra as perturbações menores, tais como aberturas e fechamentos de portas periódicos.

#### ***Quais parâmetros serão medidos?***

Deveria a câmara ser mapeada somente para a temperatura? Ou temperatura e umidade relativa? Se há um plano para armazenar produtos com sensibilidades à umidade, então a câmara deverá ser mapeada para a umidade relativa do ar, bem como temperatura.

#### ***Com que frequência fazer as leituras?***

Taxas de amostragem típicas são uma vez por minuto ou uma vez a cada cinco minutos, no entanto, como a maioria dos outros aspectos da validação, esteja preparado para justificar a taxa de amostragem e incluir esse raciocínio no plano e/ou protocolo.

#### ***Quanto tempo será o estudo de mapeamento ?***

Novamente, isso varia e uma justificação pode ser necessária. O comprimento típico do estudo é de 24, 48 ou 72 horas. Ocasionalmente o mapeamento poderá ser uma semana, um mês, ou até mais. Para câmaras laboratoriais e câmaras walk-in, 24-72 horas pode ser suficiente. No entanto, para projetos maiores de grande dimensão (ou seja, um depósito com temperatura controlada) onde a temperatura pode ser influenciada pela temperatura exterior da instalação, os estudos mais longos podem ser necessários. Câmaras de escala mais ampla podem igualmente exigir estudos durante os meses de verão e inverno, dependendo das variações sazonais de temperatura no local da instalação.

#### ***Qual será a duração?***

A pré-determinação de um cronograma de testes vai permitir que o técnico de validação possa definir todos os registradores de dados ao mesmo tempo, iniciar e parar a recolha de dados ao mesmo tempo.

#### ***Com que frequência os testes devem ser repetidos?***

Enquanto alguns setores requerem apenas uma qualificação inicial, alguns exigem que o mapeamento da temperatura seja repetido regularmente. Mais uma vez, analise os regulamentos aplicáveis e não se esqueça de documentar a frequência do pretendido teste no plano de validação e/ou no protocolo. Geralmente, enquanto a qualificação inicial normalmente inclui mapeamento da câmara vazia e da câmara carregada, a requalificação subsequente só exige o mapeamento da câmara carregada.

#### ***Quais testes adicionais podem ser úteis?***

Na maioria dos casos os órgãos reguladores exigem apenas a validação de uma câmara vazia e uma câmara carregada. No entanto, outros tipos de testes podem fornecer informações valiosas. Dois testes comuns que muitas empresas acham úteis são:

- Estudo da Recuperação da Temperatura - Este estudo utiliza o mesmo número de sondas nos mesmos locais como o estudo de mapeamento e medição de um intervalo de 15-30 segundos. Com a temperatura da câmara estabilizada e os registradores registrando os dados, a porta da câmara é aberta por um período de tempo que é típico para o funcionamento normal da câmara (1 minuto para as câmaras laboratoriais e até 5 minutos para as grandes câmaras walk-in utilizadas no transporte e/ou áreas de recebimento) e depois fechada. A coleta de dados continua até que a câmara volte a faixa de operação especificada. Este teste mostra que a temperatura do produto não será prejudicada durante o funcionamento normal da câmara.
- Condutividade de Isolamento Térmico / Estudo de mudança de temperatura - O estudo também utiliza a mesma configuração que

o estudo de mapeamento, com o mesmo intervalo de medição do estudo de mapeamento. Com a temperatura da câmara estabilizada e registradores fazendo os registros dos dados, a energia é removida da unidade de controle de temperatura para a câmara. Os dados são geralmente coletados por um período de 12 horas. Este estudo fornece informações sobre quanto tempo a câmara permanece dentro da faixa operacional especificada no caso de uma falha de energia. Os dados deste estudo podem ser usados para ajudar a determinar se o produto é negativamente afetado depois de uma falha de energia, bem como para o desenvolvimento de procedimentos de transferência do produto para uma câmara e/ou instalação diferente, em caso de falha.

Muitas destas questões já podem ser respondidas por práticas do passado, protocolos ou SOPs.

## Passo 2 - Verificação dos Equipamentos e Documentação

Em um ambiente de GMP é essencial garantir que o equipamento a ser usado para executar qualquer qualificação



da câmara não seja apenas adequado para o trabalho, mas esteja em bom estado de funcionamento.

Duas considerações:

- Os registradores foram validados para este tipo de aplicação? De preferência, o fabricante do equipamento irá proporcionar um protocolo de validação IQ / OQ expressamente para esse propósito.
- Os sensores estão atualmente em calibração? Verifique os certificados de calibração (também fornecido pelo fabricante). O software de validação também deve mostrar informações da data de calibração, frequentemente armazenados na memória de cada dispositivo. Se utilizar termopares, a pré e pós-calibração é necessária. Para a calibração dos registradores de dados com rastreabilidade NIST, a pré ou pós calibração não é necessária.

## Passo 3 - Confirme a operação do dispositivo

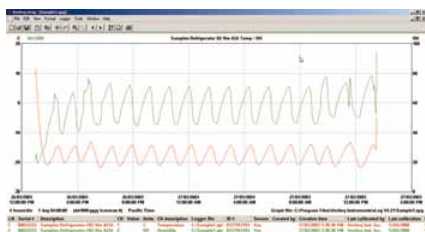
Verifique se há danos antes de usar. A empresa pode ter um SOP, que abrange este tipo de verificação. Se não, existem várias outras maneiras para assegurar um funcionamento correto. Por exemplo, se os registradores de dados foram armazenados em conjunto e programada para "wrap" (fazer leituras de forma contínua "sliding window" de base), basta transferir os dados coletados pelos registradores de dados para um PC e comparar as leituras dos outros diversos registradores de dados. Se os registradores não têm sido armazenados em conjunto, uma outra maneira de confirmar a sua função é coloca-los lado a lado por um curto período de tempo e comparar as leituras. Existem várias formas possíveis para verificar a calibração para minimizar os riscos de usar qualquer equipamento que pode ter tido um desvio na curva da calibração.

Pode haver sinais evidentes de problemas, tais como leituras de medição que variam da norma. Se o

ambiente tem sido estável, verifique a possibilidade de contaminação química que pode ter corrompido as medições do sensor. Ou, se o registrador tenha caído, dano físico em forma de circuito quebrado, pode ser a causa. Por causas menos óbvias a performance por calibração vencida, uma verificação rápida de precisão pode ser realizada sem a necessidade de envio dos registradores para um laboratório de calibração. Basta comparar o(s) registrador (s) com outros registradores calibrados (rastreabilidade NIST) como referência ou dados de um instrumento que foi rastreado pelo sistema NIST. Finalmente, comparando qualquer registrador suspeito com um padrão de referência aceito (como um banho de gelo ou ambiente de solução saturada de sal), é outro "teste de sanidade."

## Passo 4 - Configurar um registrador de dados

- Configure os tempos de início e fim do teste no software de mapeamento, bem como os intervalos de amostragem e as descrições dos registros;
- Use um tempo de início atrasado para garantir tempo suficiente para configurar e colocar todos os registradores de dados e permitir que a câmara se estabilize antes de coleta de dados começar;
- Configure o mesmo tempo de início e de parada para todos os registradores de dados. Sincronize os horários de início e/ou parada que irá eliminar a recolha de dados externos;
- Defina um intervalo de amostragem que seja apropriado para o aplicativo. Novamente, um intervalo típico de amostragem "seguro" pode ser uma vez por minuto;
- Defina uma descrição de registros de dados significativos para cada um dos coletores de dados. Por exemplo, cada coletor de dados pode ter um ID que descreve a sua localização na câmara.



## Passo 5 – Posicione o Registrador de Dados

Posicione os sensores na câmara de acordo com o protocolo de validação ou de acordo com um diagrama ou grade. O interior da câmara pode ser fotografado para mostrar tanto o registrador como a colocação de produtos. Se estiver usando sensores da sonda (ao invés de apenas os registradores com sensores internos), é importante garantir que eles não estão em contacto com todas as superfícies dentro da câmara.

Certifique-se também de colocar um registrador de dados fora da sala para controlar a temperatura ambiente ou a temperatura ambiente e a umidade relativa do ar. A falha de seguir este procedimento pode invalidar os resultados porque às vezes temperaturas exteriores pode significativamente influenciar no desempenho do interior. Posicione este registrador de dados longe das áreas de influência da temperatura indevida como uma parede externa, como um equipamento que possa gerar calor, ou perto de uma janela ou em uma área de alto trânsito.

## Passo 6 – Verificação Periódica do Progresso

Se possível, é uma boa idéia verificar os resultados do estudo periodicamente, para assegurar que o mapeamento está progredindo conforme o esperado. Como exemplo, um protocolo de validação típico

pode necessitar de um técnico de validação para estabelecer quando a temperatura de dentro da câmara estabiliza ou para verificar a operação durante todo o curso do estudo. O uso de um cabo achatado pode permitir a realização de verificações periódicas dos dados para um registrador, sem perturbar a câmara.

## Passo 7 – Salvar e Armazenar Dados

Uma vez que o estudo estiver concluído, para transferir os dados de cada registrador de dados para um PC. Personalize o formato de arquivo para torná-lo fácil para identificar os arquivos e relacioná-los com a implantação. Recomenda-se que o software seja ajustado para incluir as seguintes informações em cada nome do arquivo: número de série do registrador de dados, a data da transferência de dados e descrição do usuário do registrador de dados. A maioria dos softwares de validação irão fornecer os arquivos que são seguros e à prova de falsificação, a fim de atender aos requisitos de registro eletrônicos da Parte 11 21 CFR do FDA . Cada arquivo deve ser identificado separadamente, permitindo que os usuários relacionem cada impressão com os arquivos originais do registrador de dados.

## Passo 8 – Relato dos Resultados

- Os resultados do estudo de mapeamento podem ser relatados de diversas maneiras:
- Todos os arquivos de dados registrados podem ser plotados em um gráfico para mostrar os desvios em diferentes partes da câmara.
- Ou então, uma impressão dos "dados brutos" de todas as leituras e os

## Referências:

- 1 U.S. Pharmacopeia: Good Storage and Shipping Practices <1079> USP 32-NF 27
- 2 MHRA: Rules and Guidance for Pharmaceutical Manufacturers and Distributors, 2007.
- 3 Health Canada (Guide-0069) Guidelines for Temperature Control of Drug Products During Storage and Transportation
- 4 EU European Commission Annex 15 Guide to Good Manufacturing Practices
- 5 FDA CFR 21 211.142

tempos associados e datas podem ser impressos em suporte no gráfico acima.

- Ou, os dados podem ser exportados para o Excel para facilitar novos relatórios.
- É importante no relatório identificar as temperaturas máxima, mínima e média registradas em cada local de aquisição de dados. Em alguns casos, também é de grande valia incluir a média da temperatura cinética em cada local. Essa informação é valiosa na identificação de pontos quentes ou frios no interior da câmara, uma vez que estes são os locais onde os sensores para o monitoramento contínuo e alarmes devem ser localizados<sup>(3)</sup>.

Para obter mais informações sobre as melhores práticas para projetos de validação térmica, contate o seu representante local da Vaisala.

Visite a nossa página:

<http://br.vaisala.com/instrumentos/contate-nos.html>

para encontrar um representante perto de você.

# VAISALA

Para maiores informações, visite [br.vaisala.com](http://br.vaisala.com) ou contate-nos [sales@vaisala.com](mailto:sales@vaisala.com)

Ref. B211103PT-A ©Vaisala 2011  
Este material é sob proteção de direitos autorais, com todos os direitos autorais retidos pela Vaisala e seus colaboradores individuais. Todos os direitos reservados. Quaisquer logos e/ou nomes de produtos são marcas registradas de Vaisala ou dos seus colaboradores individuais. A reprodução, transferência, distribuição ou armazenamento de informação contida nesta brochura em qualquer forma, sem o consentimento prévio escrito da Vaisala, é estritamente proibida. Todas as especificações – incluindo as técnicas – são sujeitas às mudanças sem a notificação.