

Diretrizes passo a passo de mapeamento de GMP do depósito para validação de instalações de armazenamento de ciências da vida

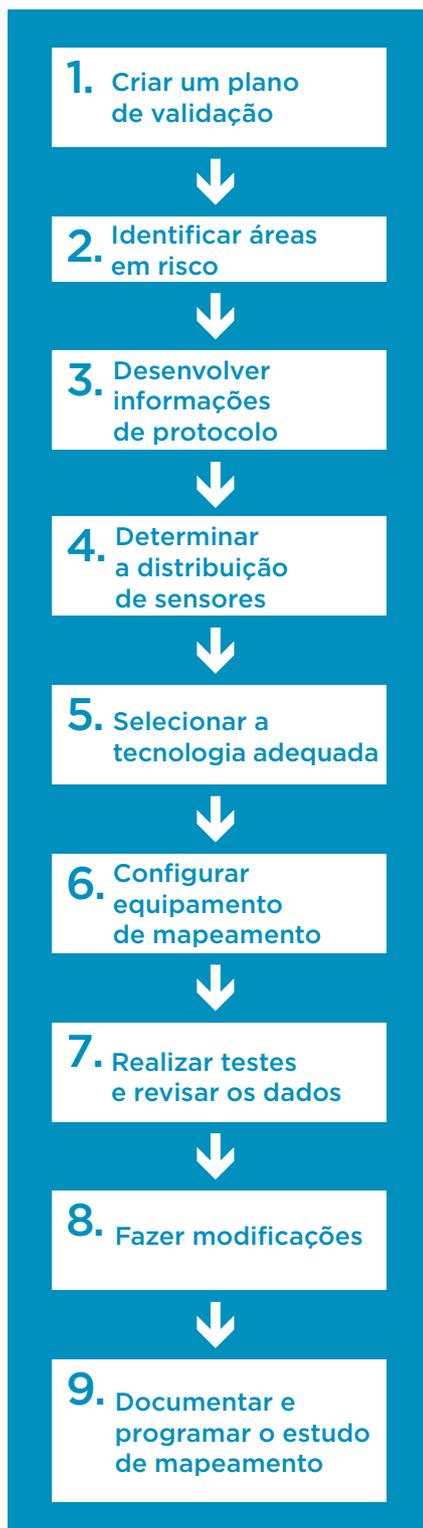
Os reguladores de boas práticas de fabricação (GMP) nos Estados Unidos, no Canadá, na União Europeia, no Japão, na Austrália e na China reforçaram seu foco nas práticas de distribuição e armazenamento do depósito. Essa tendência foi impulsionada por uma mudança na estrutura regulamentar de sistemas de qualidade por teste para sistemas de qualidade por design, com ênfase no nível de risco para a qualidade do produto e a segurança do paciente. Outros fatores impulsionadores incluem maior demanda para instalações de armazenamento devido à globalização da fabricação, aumento de biofármacos sensíveis à temperatura e mudanças tecnológicas.

Os reguladores desses países exigem o "mapeamento" dos perfis de temperatura e umidade relativa de depósitos para produtos de ciências da vida ambientalmente sensíveis. Este guia passo a passo descreve como mapear um depósito para cumprir com as GMPs reconhecidas internacionalmente, incluindo muitas que foram publicadas ou revisadas recentemente. (Veja os links para normas relevantes e documentos de orientação no final deste guia.) Criado para ser usado por qualquer organização envolvida no armazenamento e na distribuição de produtos sensíveis a temperatura e umidade em um ambiente compatível com GMP, este guia se baseia na vasta experiência dos clientes da Vaisala na América do Norte e na Europa. As soluções da Vaisala são usadas em mais de 150 países ao redor do mundo.



Passo a passo – Estudos de boas práticas para mapeamento de depósitos

A Vaisala recomenda um processo de nove etapas para o mapeamento bem-sucedido de um depósito ou outro espaço de armazenamento regulamentado:



Essas nove etapas ajudarão a projetar e executar um plano de mapeamento bem-sucedido. Com elas, você levará em consideração os elementos mais importantes de validação, especialmente a compreensão de onde temperatura e umidade impõem riscos para a qualidade do produto. Essas etapas demonstrarão para um auditor que sua empresa é compatível com GMP.

Etapa 1: Criar um plano de validação

O plano de validação, ou plano mestre de validação, é o documento usado para especificar as decisões da empresa sobre como qualificar cada aspecto da instalação, dos equipamentos e dos processos para manter um ambiente compatível com GMP. O plano deve empregar uma abordagem baseada em risco, com uma justificativa comprovada por dados verificáveis. O plano deve se concentrar no local em que produtos e materiais sensíveis ao ambiente serão armazenados e se controles ambientais podem satisfazer os requisitos de armazenamento especificados.

O plano também é um ponto de partida para avaliação e justificativa dos objetivos e métodos da empresa.

O plano mestre de validação deve:

- Declarar os objetivos da validação.
- Identificar funções e responsabilidades das equipes de qualidade, de metrologia e de outros grupos de trabalho no processo.
- Identificar atividades de validação, incluindo processos, equipamentos e espaço.
- Desenvolver documentação e procedimentos, incluindo a resposta da empresa caso ocorra uma excursão de temperatura ou umidade.
- Determinar uma programação de validação.
- Especificar o processo de aprovação de gerenciamento, especialmente para eventos adversos como desvios de temperatura.
- Criar protocolos de controle de alterações para que fique claro quando alterações como manutenção, nova construção e reconfiguração de racks precisarem de uma nova validação.

Observação regulamentar: as GMPs exigem a manutenção de temperatura e umidade dentro das recomendações de armazenamento impressas nos rótulos dos produtos ou disponibilizadas por fornecedores de matéria-prima. Essas recomendações são baseadas em propriedades químicas e testes de estabilidade conhecidos.

Etapa 2: Identificar áreas em risco

Para mapear um depósito ou espaço de armazenamento, primeiro é necessário identificar as áreas em que a qualidade do produto pode estar em risco devido a variações inaceitáveis de temperatura e umidade. Muitos fatores afetam o controle ou a variação do espaço. Como a umidade relativa depende da temperatura, as variações de temperatura afetarão a umidade também. Considerar cada um destes fatores ajudará você a identificar riscos:

- Volume de espaço. Um depósito grande tem normas de controle diferentes de uma área de armazenamento pequena, com demanda maior no sistema de HVAC e a possibilidade de haver maiores variações de temperatura e umidade em vários locais.
- A capacidade de difusores ou ventiladores de circular o ar corretamente.
- Gradientes de temperatura entre o chão e o ar mais quente perto do teto.

- Fontes de energia independentes, como aquecedores de ambiente, sistemas de ar condicionado e ventiladores, que criam pontos quentes ou frios.
- Layout de racks, prateleiras e paletes, que obstruem o fluxo de ar.
- Local dos sensores de controle de HVAC. Por exemplo, um termostato localizado próximo a uma fonte de calor ou frio pode fazer a temperatura do espaço oscilar excessivamente.
- Locais próximos a fontes de calor ou frio, como o teto e paredes externas, janelas e plataformas de carregamento.
- Áreas de alto tráfego em que produtos ou equipamentos são movidos com frequência.
- Mudanças de temperatura sazonais ou eventos climáticos incomuns.

Observação regulamentar: você pode obter a conformidade com GMP usando uma justificativa sólida da sua abordagem para identificar riscos. Quanto mais considerações o protocolo abordar, provavelmente melhor será sua justificativa.

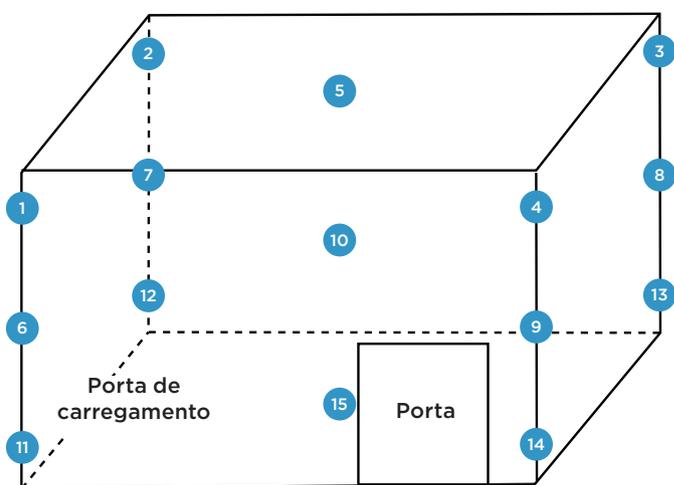


Figura 1: . A distribuição uniforme de 15 sensores é um padrão típico para um mapeamento tridimensional de um espaço pequeno.

Etapa 3: Desenvolver informações de protocolo

Depois de identificar as áreas de risco, desenvolva um protocolo para o estudo de mapeamento que descreva o seguinte, com justificativas para cada decisão:

- Tipos de dados a serem gerados (por exemplo, temperatura, umidade relativa e intervalos de medição. Intervalos de 5 minutos oferecem mais dados para avaliar tendências e modificar a configuração do depósito (consulte a Etapa 8). Depois de confirmar que temperatura e umidade estão relativamente estáveis, intervalos de 15 minutos podem ser adequados para o mapeamento final.
- Número de sensores a serem usados (consulte a Etapa 4: determinar a distribuição de sensores).
- Esquema ou diagrama de localização dos sensores.
- Duração do estudo. A justificativa e o protocolo podem apoiar uma série de testes, cada um com duração de dois dias ao longo de operações normais até um final de semana. Um protocolo diferente e igualmente justificável pode especificar uma única execução em um período de duas semanas para englobar diversas atividades, como abertura das portas da plataforma de carregamento, no depósito.
- Requisitos de calibração dos data loggers.
- Faixa de variação aceitável ao longo do tempo e no espaço, o que dependerá do produto armazenado.
- Limites aceitáveis para excursões de temperatura ou umidade relativa.
- Relatórios de requisitos.

Observação regulamentar: depois de desenvolver um protocolo, siga-o de maneira consistente. Se o protocolo mudar, documente os motivos.



Figura 2: Os sensores colocados no meio dos racks refletem melhor as temperaturas dos produtos. Neste exemplo, nove sensores estão localizados em cada rack duplo nesse depósito que mede 30 m x 30 m x 15 m.

Etapa 4: Determinar a distribuição de sensores

Quantos sensores serão necessários para mapear um espaço específico? Onde eles serão colocados?

As respostas não são simples.

A distribuição de sensores deve ser adequada para avaliar a uniformidade da temperatura. Boas práticas envolvem o uso de uma quantidade suficiente de sensores para entender o ambiente, especialmente nas áreas de maior risco.

Você precisará colocar os sensores em um padrão uniforme nas três dimensões do espaço: de cima para baixo, da esquerda para a direita e da frente para trás. Adicione outros sensores onde houver suspeita da existência de áreas frias ou quentes, bem como perto dos sensores de controle e dos sensores de monitoramento. A colocação dos sensores de temperatura e umidade relativa é uma função dos riscos identificados na Etapa 2.

Uma câmara frigorífica ou um depósito pequeno geralmente é mapeado em três dimensões com 15 sensores (veja a Figura 1). O protocolo deve incluir diretrizes para a distância entre os sensores, por exemplo, no máximo seis metros.

Ao mapear um depósito grande, deixe os sensores a 30 metros de distância um do outro, com sensores adicionais em áreas vulneráveis afetadas por:

- Calor ou frio de paredes externas, aquecimento solar, janelas, iluminação
- Circulação do ar ou recuos de entradas, tráfego ou do sistema HVAC
- Extremos de temperatura em áreas deficientemente isoladas
- Efeitos localizados de aquecedores de ambiente e aparelhos de ar condicionado

Tenha em mente que o fluxo de ar e os gradientes de temperatura podem variar dependendo de se as prateleiras estarão vazias ou abastecidas com produtos. Racks mais altos estarão sujeitos a gradientes de temperatura maiores, o que exige mais sensores de cima para baixo.

Você pode montar os sensores em áreas abertas (por exemplo, fora de racks ou corredores) onde seja prático configurá-los. Mas a conveniência não deve ter precedência sobre a eficácia. Os sensores devem medir as condições às quais os produtos são expostos.

Se você não tiver uma quantidade adequada de sensores para mapear um depósito inteiro em um estudo, poderá mapear uma seção de cada vez. O mapeamento em seções leva mais tempo, e convém estender o tempo de mapeamento para cada seção para compensar a incerteza do mapeamento do espaço em seções. Para tomar essa decisão, calcule a economia do equipamento em uma abordagem de mapeamento em seções com o tempo adicional necessário para concluir o projeto.

Se a umidade relativa alta ou baixa puder prejudicar a qualidade do produto, mapeie a umidade relativa e a temperatura. Existem duas abordagens para determinar a quantidade e o local dos sensores de umidade relativa.



Como determinar a densidade do sensor de umidade

A primeira abordagem é usar comparativamente poucos sensores de umidade distribuídos pelo depósito (um para cada seis sensores de temperatura). Nesse caso, você dependerá da uniformidade da temperatura para confirmar se a umidade também está dentro dos limites. Essa abordagem deve se basear no histórico do mapeamento de temperatura em diferentes épocas com resultados consistentes. Com esse histórico, um especialista com conhecimento de medição de umidade pode confirmar para um auditor ou inspetor que as medições de umidade não são necessárias em todos os pontos de dados. Se você optar por seguir essa estratégia e diminuir o número de sensores de umidade, será fundamental colocar os poucos sensores de umidade usados em áreas com má circulação de ar, entre ventiladores ou difusores de HVAC e onde a temperatura tem maior variação.

Considerações sobre umidade

Em comparação com os sensores de temperatura, os sensores de umidade relativa são muito mais propensos a perder a precisão, ou mostrar "desvio", ao longo do tempo. O desvio pode ser causado por design inadequado, calibração inadequada ou contaminação da saturação do vapor de água ou de vapores de produtos químicos. Uma única leitura incorreta no momento da recalibração fará você optar por usar menos sensores de umidade. Começar com menos sensores de umidade cria o risco de não conformidade porque, se um só falhar ou estiver fora da especificação, esse único sensor representará uma porcentagem alta do total de medições de umidade. A interpolação de dados de umidade relativa a partir da temperatura exigirá que um funcionário da empresa com esse conhecimento especializado se encontre com o auditor ou inspetor. De preferência, sua empresa deve minimizar o número de contatos necessários durante uma inspeção para simplificar o processo e reduzir a possibilidade de uma leitura incorreta.

Se você estiver preocupado com a umidade relativa, uma estratégia de mapeamento mais justificável é acompanhar temperatura e umidade em todos os locais com data loggers que registrem as duas medições. É importante usar data loggers de alta qualidade que sejam estáveis e calibrados regularmente.

O mapeamento com sensores integrados de temperatura e umidade relativa oferece várias vantagens com relação à dedução da umidade a partir da temperatura. O mapeamento de temperatura e umidade em todos os locais de sensor fornece um mapa mais quantitativo de todo o espaço de armazenamento para inspetores e auditores compreenderem com facilidade sem uma explicação detalhada. Além disso, as excursões de umidade relativa serão identificadas mais facilmente com mais pontos de dados de umidade.

Observação regulamentar: é fundamental entender as relações entre os parâmetros medidos para realizar estudos de mapeamento bem-sucedidos e gerenciar riscos em um espaço de armazenamento com GMP.

Etapa 5: Selecionar a tecnologia adequada

Use equipamentos projetados para mapeamento. O software fornecido com os sensores é usado para configuração do equipamento e download dos dados. O software deve gerar relatórios tabulares e gráficos que satisfaçam todos os requisitos de 21 CFR Parte 11 e normas internacionais comparáveis, como o Anexo 11 da Comissão Europeia e aqueles contidos em GMP Volume 4 da União Europeia.

Ao escolher data loggers, procure os seguintes recursos:

- Fontes de erro mínimas, ou seja, pouca incerteza de medição.
- Alta precisão na faixa de medição. Os data loggers Vaisala DL2000, por exemplo, têm um fator de precisão de $\pm 0,1$ °C em +20 °C a +30 °C, com precisão de umidade de $\pm 1\%$ de U.R. em 10% a 80% de U.R.
- Sensibilidade a pequenas mudanças de temperatura (alta resolução). Quanto mais rápida for a resposta, mais fácil será associar o ponto de dados ao momento da medição.
- Estabilidade a longo prazo, principalmente para sensores de umidade relativa. Equipamentos de baixa qualidade precisam ser calibrados antes e depois de cada estudo.
- Calibração rastreável realizada dentro da faixa de medição e com equipamentos usando uma cadeia ininterrupta de comparações com um padrão reconhecido internacionalmente, como o do National Institute of Standards and Technology (NIST).
- Registros de calibração limpos, abrangentes e acessíveis.

Observação regulamentar: as GMPs exigem procedimentos por escrito para calibrar, inspecionar e verificar equipamentos automáticos, mecânicos e eletrônicos (21 CFR 211.68). Padrões internacionais como ISO/IEC 17025:2017 "Requisitos gerais para a competência de laboratórios de teste e calibração" são referências de práticas recomendadas reconhecidas para calibração.

Etapa 6: Configurar equipamento de mapeamento

Depois de identificar as áreas de risco e determinar a distribuição dos sensores, é hora de configurar o equipamento de mapeamento e realizar um teste do espaço de armazenamento. O objetivo desse teste inicial é determinar onde há condições variáveis e onde temperatura e umidade são uniformes e adequadas para o armazenamento do produto.

Leia a seguinte lista de verificação e documente cada etapa:

- O equipamento foi calibrado. Documente por quem, quando e a data da próxima calibração. Isso confirma que o data logger é executado dentro da faixa de medição calibrada.
- O equipamento foi validado. A qualificação da instalação e a qualificação da operação (IQ/OQ) costumam ser fornecidas pelo fornecedor do sistema de mapeamento.
- Verifique se o acesso do software de mapeamento foi protegido e autenticado. Os privilégios de acesso restringem quem pode usar o aplicativo.
- Verifique se o software lê e registra o modelo, a versão e o número de série de hardware e firmware.
- Verifique se a área do depósito e os locais do data logger foram descritos com precisão. Um esquema ou diagrama ajuda a garantir a colocação consistente do sensor em outros estudos de mapeamento.

- Intervalos de amostra regulares foram determinados. Os intervalos geralmente têm entre 5 e 15 minutos.
- A duração do estudo foi determinada. Todos os data loggers foram configurados para começar e terminar ao mesmo tempo.
- Os data loggers são vinculados a um arquivo de trilha de auditoria para rastreabilidade. Este é um requisito essencial para mostrar que os dados são confiáveis.
- Os data loggers funcionam e estão posicionados em locais definidos.

Observação regulamentar: as GMPs exigem o uso de equipamentos calibrados e registros de calibração. Se você coletar dados em formato eletrônico, esses registros deverão estar de acordo com as normas para registros eletrônicos conforme definido em 21 CFR Parte 11, no Anexo 11 da CE e em GMP Volume 4 da União Europeia.

Etapa 7: Realizar testes e revisar os dados

Será necessário estabelecer as informações de relatório que serão usadas para avaliar o teste. Quando o teste for concluído, o software lerá os arquivos protegidos nos data loggers, mostrará os dados registrados, realizará cálculos e criará um gráfico com os resultados selecionados para um relatório de estudo de mapeamento. O documento de teste normalmente mostrará as informações da Figura 3:

- Dados brutos com horas e datas.
- Valores calculados como temperatura mínima, máxima e média.
- Um gráfico de todos os sensores no período de teste.
- Configurações do instrumento.
- Informações de calibração.
- Data e hora do teste.
- Espaço para assinaturas de revisão e aprovação em relatórios impressos.



Os dados de tendência de cada sensor podem ser compilados em um único gráfico para fornecer uma visão geral. Linhas predefinidas, como limites mínimo e máximo aceitáveis, podem ajudar na análise.

Uma visão geral gráfica pode ajudar a identificar locais de alto risco, especialmente onde podem ocorrer problemas de forma esporádica. Por exemplo, um pico de temperatura pode estar associado ao momento em que as portas de carregamento foram abertas.

Essa variação pode indicar um risco na atividade de rotina do local de trabalho ou sugerir a necessidade de uma zona de segurança.

Observação regulamentar: é melhor apresentar um gráfico de resumo com uma conclusão clara do que um relatório bem detalhado que pode gerar outras dúvidas.

Etapa 8: Fazer modificações

Use os resultados do teste inicial para identificar locais onde o produto possa estar exposto a condições inaceitáveis. Depois, faça ajustes (por exemplo, nos racks de armazenamento ou no sistema de HVAC) para corrigir essa variação. Ou simplesmente decida onde os produtos não serão armazenados. Por exemplo, muitos depósitos têm um mezanino designado fora dos limites para matérias-primas ou produtos acabados porque os controles de HVAC não são eficazes nesse lugar. Identifique e descreva esses locais e modifique o plano de validação. Além disso, modifique o protocolo de validação com base nos resultados do teste de mapeamento inicial.

Observação regulamentar: as modificações feitas em um depósito ativado recentemente não precisam aparecer no registro de inspeção. No entanto, assim que sua empresa aprovar um plano mestre de validação, o plano deverá documentar todas as alterações subsequentes.

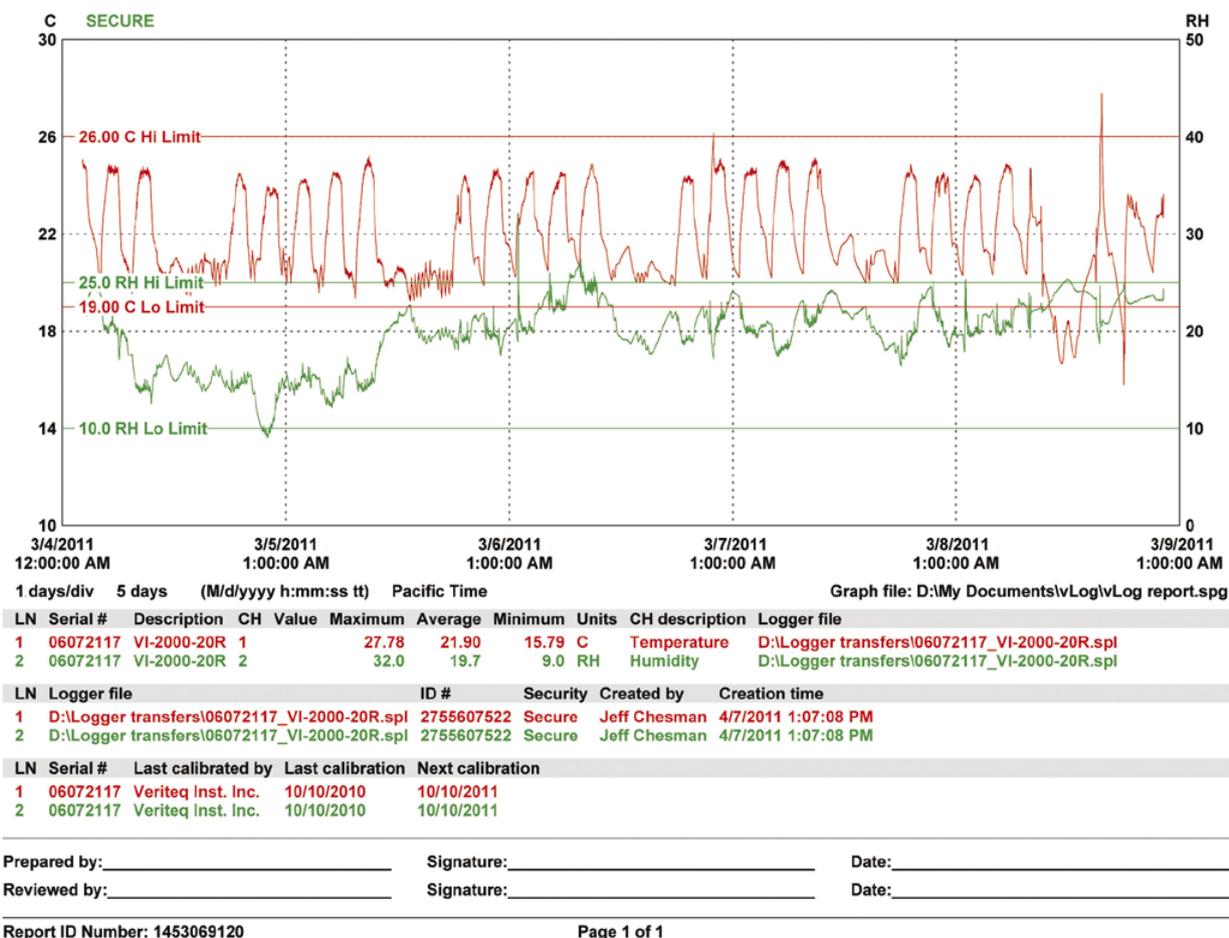


Figura 3. O relatório de mapeamento pode mostrar limites máximos e mínimos para visualizar os limites rapidamente.

Etapa 9: Documentar e programar o estudo de mapeamento

Depois de ajustar a variação ambiental no depósito, é hora de realizar e documentar um estudo de mapeamento para aprovação.

Quanto tempo deve durar o mapeamento?

Assim como no teste de mapeamento inicial, não existe nenhuma regra única. A justificativa e o protocolo podem apoiar um único estudo longo ou uma série de estudos mais curtos. De qualquer maneira, é importante medir o ambiente durante um intervalo de diferentes atividades de trabalho no depósito, como carregamento, movimentação de produtos e períodos como finais de semana em que pode haver pouca atividade.

Com que frequência um espaço deve ser mapeado?

Alguns protocolos podem recomendar o mapeamento a cada três meses, enquanto outros podem justificar o mapeamento anual ou até com

menos frequência. O plano mestre de validação deve prever variáveis que possam alterar as condições de armazenamento depois da conclusão da qualificação de um depósito. A construção do depósito, grandes alterações de HVAC e modificações semelhantes no ambiente requerem mapeamento adicional. Alterações sazonais e temperaturas extremas podem justificar o mapeamento do depósito com mais frequência ou a reprogramação de um teste para uma temperatura mais "sazonal". Por exemplo, o plano de validação pode recomendar um estudo de mapeamento no verão, quando as temperaturas costumam ser mais quentes. No entanto, se neste período esfriar muito mais que o normal, talvez faça sentido retardar o mapeamento até uma semana mais quente e condizente com temperaturas normais. O plano de validação deve fornecer flexibilidade suficiente para captar extremos de temperatura. Por exemplo, dependendo do clima da sua área, o plano pode recomendar o mapeamento quando as temperaturas de verão forem superiores a 30 °C e as temperaturas de inverno inferiores a 0 °C.

Observação regulamentar: a manutenção de registros úteis é fundamental para cumprir com as GMPs. Os registros devem ser armazenados com segurança e recuperados com facilidade para revisão. Eles não devem ter lacunas nos dados. Devem fornecer uma trilha de auditoria. Os registros podem ser impressos, eletrônicos ou ambos. Se forem registros eletrônicos, eles deverão satisfazer os requisitos da Parte 11 da CFR 21 ou Anexo 11 da CE.



Resumo

O segredo para um estudo de mapeamento de depósito bem-sucedido inclui a criação de um plano de validação e um protocolo, com a justificativa de cada etapa.

Documente as alterações no plano e no protocolo.

Identifique áreas de risco no armazém para determinar a distribuição de sensores e a duração do mapeamento.

Selecione a tecnologia confiável adequada para a tarefa.

Modifique o espaço do armazenamento para garantir o mapeamento de um ambiente controlado.

Documente e programe estudos de mapeamento para registrar alterações no ambiente do depósito.

Mantenha os registros de uma maneira que garanta proteção e acesso fácil.

Documente que o protocolo foi seguido de maneira consistente e reavalie seus procedimentos periodicamente.

Regulamentos e orientação

Os regulamentos de mapeamento de depósito exigem evidências documentadas de que um ambiente está em estado de controle e adequado para os produtos armazenados nele. Órgãos reguladores e organizações independentes também emitem documentos de orientação livres

que podem fornecer mais detalhes do que os regulamentos que aplicam normas atuais. No entanto, até mesmo esses documentos de orientação não acompanham os avanços tecnológicos. Para acompanhar o ritmo, órgãos reguladores e membros do setor no mundo todo revisam as próprias interpretações de GMPs, desenvolvendo novos documentos de orientação. Assim, é fundamental ficar a par dos padrões variáveis.

Links para recursos

Conferência Internacional de Harmonização:

- [ICH Q7 - Orientação de GMP para ingredientes farmacêuticos ativos](#)
- [ICH Q9 - Gerenciamento de riscos de qualidade](#)
- [ICH Q10 - Sistema de qualidade farmacêutica](#)

Farmacopeia dos Estados Unidos:

- [USP Capítulo 1079 Boas práticas de armazenamento e distribuição de medicamentos](#)
- [USP Capítulo 1118 Dispositivos de monitoramento - Tempo, temperatura e umidade](#)

International Society of Pharmaceutical Engineering:

- [Guia de boas práticas da ISPE - Mapeamento e monitoramento da câmara de temperatura controlada](#)

Parenteral Drug Association:

- [Relatório técnico da PDA nº 52 - Orientação para boas práticas de distribuição para a cadeia de suprimentos farmacêuticos](#)

Comissão Europeia:

- [Diretrizes da CE sobre boas práticas de distribuição de produtos médicos para uso humano](#)
- [Eudralex Volume 4 de boas práticas de fabricação - Produtos médicos para uso humano e veterinário, Anexo 11: sistemas computadorizados](#)

Convenção de Inspeção Farmacêutica e esquema de cooperação de inspeção farmacêutica:

- [PIC/S GMP Guia Parte I: guia de GMP para produtos médicos, seção 3.19](#)
- [PIC/S GMP Guia Parte II: guia de GMP para produtos médicos, seções 7.42 e 10.1](#)

Health Canada

- [GUI 0069: Diretrizes para controle de temperatura de medicamentos durante o armazenamento e transporte](#)

FDA dos EUA:

- [21 CFR Parte 210 cGMP sobre fabricação, processamento, embalagem ou manutenção de medicamentos](#)
- [21 CFR Parte 211 cGMPs para produtos farmacêuticos acabados](#)
- [21 CFR Parte 820 Regulamento do sistema da qualidade](#)
- [21 CFR Parte 600 Produtos biológicos](#)
- [21 CFR Parte 111 cGMPs em operações de fabricação, embalagem, rotulagem ou manutenção para suplementos alimentares](#)
- [CFR 21 Parte 11 Registros eletrônicos; assinaturas eletrônicas](#)
- [CGMPs farmacêuticas para o século XXI - Uma abordagem baseada em risco](#)

ASTM (anteriormente American Society for Testing and Materials):

- [ASTM E2500 Guia padrão para especificação, design e verificação de sistemas e equipamentos de fabricação de fármacos e biofármacos](#)

VAISALA

Fale conosco em
www.vaisala.com/contactus



Digitalize o código para mais informações

Ref. B211170PT-B ©Vaisala 2020

Este material está sujeito à proteção de direitos autorais, com todos os direitos autorais pertencentes à Vaisala e seus parceiros individuais. Todos os direitos reservados. Todos os logotipos e/ou nomes de produtos são marcas comerciais da Vaisala ou de seus parceiros individuais. É estritamente proibido reproduzir, transferir, distribuir ou armazenar as informações contidas neste informativo, independentemente da forma, sem o prévio consentimento por escrito da Vaisala. Todas as especificações - inclusive técnicas - estão sujeitas a alteração sem aviso prévio.

www.vaisala.com