

### 8 etapas para validar / mapear uma câmara fria



*O mapeamento periódico das condições dentro das câmaras ambientais é crítico para a conformidade em aplicações regulamentadas pelo FDA, onde a validação de condições como temperatura e às vezes umidade é obrigatória. (1, 2, 3, 4, 5) Esta nota de aplicação recomenda algumas opções para ajudar a atender aos requisitos de cGMP para projetos de validação. Nota: nos referimos a sondas, sensores, registradores de dados alternadamente nesta nota de aplicação. Estas são apenas orientações gerais e a maioria das recomendações baseia-se no uso de registradores de dados como dispositivo de detecção.*

#### Passo 1 Escreva um Plano de Validação

Primeiro, defina o objetivo da validação por escrito, criando um esboço dos métodos a serem usados e liste todas as barreiras previstas. Na maioria dos casos, esses três itens formarão a maior parte do protocolo de validação. Abaixo, há várias perguntas, cujas respostas serão idealmente por escrito, como parte do plano de validação.

#### Quais regulamentos e requisitos que você deve cumprir?

Comece com uma revisão daqueles listados nas diretrizes de qualidade da instalação (ou seja, CFRs 210, 211, etc) e verifique se há alterações ou atualizações recentes. Apesar

muitos órgãos reguladores exigem mapeamento de temperatura de espaços controlados, eles não especificam nenhum método particular, portanto, a responsabilidade recai sobre nós para documentar e fornecer justificativa para nossos procedimentos de mapeamento.

#### Quantos pontos de dados você precisa monitorar / mapear?

Este número varia de acordo com uma série de fatores, incluindo ambiente, faixa de temperatura / UR, aplicação, mas um número típico de unidades usadas para mapear pequenas câmaras pode incluir:

- Nove (9): na maioria dos casos, este é o mínimo de locais de amostra

#### Validação em 8 Passos

- **Passo 1**  
Defina um plano
- **Passo 2**  
Verifique o equipamento e a documentação
- **Passo 3**  
Confirme a operação do dispositivo
- **Passo 4**  
Ajuste os data loggers
- **Passo 5**  
Posicione os data loggers
- **Passo 6**  
Periodicamente, cheque o processo
- **Passo 7**  
Recupere e armazene os dados
- **Passo 8**  
Relate as descobertas

dentro de uma câmara (com exceção de aplicações de bancada muito pequenas). Isso compreende duas camadas de quatro madeireiros, um próximo a cada canto e um madeireiro no centro. Ou,

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

#### Onde cada registrador de dados ser colocado?

O espaçamento dos registradores em uma grade uniformemente distribuída é recomendado, no entanto, também é importante monitorar os locais de pior caso dentro de uma câmara para perda de calor e / ou ar

movimento. O monitoramento dos cantos da câmara e próximo a quaisquer aberturas / passagens cobrirá a maioria dos locais de pior caso; no entanto, prateleiras / prateleiras dentro da câmara podem exigir a identificação de locais de pior caso adicionais. Coloque um sensor próximo ao sensor de controle da unidade de controle de temperatura e quaisquer sensores de alarme dentro da câmara.

#### ***Qual é a carga da câmara?***

O mapeamento será feito com a câmara vazia, como para uma Qualificação de Operação (OQ), ou cheia de produto, como para uma Qualificação de Desempenho (PQ)? Para a maioria das aplicações farmacêuticas e biotécnicas, ambos os testes são importantes. Considere como OQ e PQ pode afetar o processo. Da mesma forma, alguns órgãos reguladores (2) exigem o uso de cargas máximas e mínimas durante o processo de validação. Uma câmara vazia pode ser considerada a carga mínima e geralmente é o pior caso para flutuações de temperatura dentro da câmara.

#### ***Rastreamento a temperatura do ar dentro a câmara vs. temperaturas do produto interior:***

Rastrear as temperaturas internas do produto, como a temperatura dentro de um frasco de solução, às vezes é considerado mais significativo, pois isola os dados contra pequenos distúrbios, como aberturas e fechamentos periódicos.

***Que parâmetros você medirá?*** A câmara deve ser mapeada apenas para temperatura? Ou temperatura e umidade relativa? Se houver algum plano para armazenar produtos com sensibilidade à umidade, então a câmara deve ser mapeada para umidade relativa, bem como temperatura.

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

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

***Quanto tempo vai durar o estudo de mapeamento?*** Mais uma vez, isso varia e pode ser necessária uma justificativa. A duração típica do estudo é de 24, 48 ou 72 horas. Ocasionalmente, as instalações mapeiam por uma semana, um mês ou até mais. Para câmaras de escala de laboratório e câmaras walk-in, 24-72 horas pode ser suficiente. No entanto, para projetos de maior escala (ou seja, um armazém com temperatura controlada), onde a temperatura pode ser influenciada pela temperatura externa da instalação, estudos mais longos podem ser necessários. Câmaras em escala maior também podem 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 teste permitirá que o técnico de validação configure todos os registradores de dados para iniciar e interromper a coleta de dados simultaneamente.

#### ***Com que frequência o teste ser repetido?***

Enquanto alguns setores exigem apenas uma qualificação inicial, alguns exigem que o mapeamento de temperatura seja repetido regularmente. Mais uma vez, revise todos os regulamentos aplicáveis e certifique-se de documentar a frequência de teste pretendida no plano / protocolo de validação. Geralmente, enquanto a qualificação inicial geralmente inclui o mapeamento da câmara vazia e da câmara carregada, as requalificações subsequentes requerem apenas o mapeamento da câmara carregada.

***Quais testes adicionais podem ser úteis?*** Na maioria dos casos, órgãos reguladores requer 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 consideram úteis são:

- ***Estudo de recuperação de temperatura*** - Este estudo usa o mesmo número de sondas nos mesmos locais que o

estudo de mapeamento e um intervalo de medição de 15-30 segundos. Com a temperatura da câmara estabilizada e os dados de registro dos registradores de dados, a porta da câmara é aberta por um período de tempo que é típico para a operação normal da câmara (1 minuto para câmaras de escala de laboratório, até 5 minutos para grandes câmaras walk-in usadas em áreas de envio / recebimento) e depois fechado. A coleta de dados continua até que a câmara retorne à faixa operacional especificada. Este teste mostra que as temperaturas do produto não são adversamente afetadas durante a operação normal da câmara.

- ***Estudo de condutividade térmica / mudança de temperatura de isolamento*** -
- Este estudo também usa a mesma configuração do estudo de mapeamento, com o mesmo intervalo de medição do estudo de mapeamento. Com a temperatura da câmara estabilizada e os registradores de dados registrando os dados, a energia é removida da unidade de controle de temperatura da câmara. Os dados geralmente são coletados por um período de 12 horas. Este estudo fornece informações sobre quanto tempo a câmara permanece dentro da faixa de operação especificada no caso de falha de energia. Dados
- deste estudo pode ser usado para ajudar a determinar se o produto é adversamente afetado após uma falha de energia, bem como para desenvolver procedimentos para transferir o produto para uma câmara / instalação diferente em caso de falha.

Muitas dessas perguntas já podem ser respondidas por práticas, protocolos ou SOPs anteriores.

## Passo 2 Checagem de Equipamento & Documentação

Em um ambiente GMP, é essencial garantir que o equipamento usado para realizar qualquer qualificação da câmara seja não apenas apropriado para o trabalho, mas em bom estado de funcionamento.

Duas considerações:

- Os loggers foram validados para este tipo de aplicação? O ideal é que o fabricante do equipamento forneça 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 de data de calibração, geralmente armazenadas na memória de cada dispositivo. Se estiver usando termopares, um pré e pós calibration is required. For NIST-traceable calibrated data loggers, no pre- and post calibration is required.



## Passo 3 Confirme a operação do dispositivo

Verifique se há danos antes de usar. A instalação pode ter um SOP que cobre esse tipo de verificação. Caso contrário, existem várias maneiras de garantir a operação adequada. Por exemplo, se os registradores de dados foram armazenados juntos e configurados para "empacotar" (fazer leituras em uma base de "janela deslizante" contínua), basta transferir as informações coletadas pelos registradores de dados para um PC e comparar as leituras dos vários dados madeireiros. Se os registradores não foram armazenados juntos, outra forma de confirmar sua função é colocar os registradores lado a lado por um curto período de tempo e comparar as leituras. Para minimizar os riscos de usar qualquer equipamento que possa ter saído da calibração, existem várias maneiras possíveis de verificar a calibração. Pode haver sinais óbvios de problemas, como leituras de medição que variam amplamente em relação ao normal. Se o ambiente estiver estável, procure por contaminação química que pode ter corrompido as medições do sensor. Ou se o logger caiu, danos físicos na forma de um circuito interrompido pode ser a causa. Para causas menos óbvias de desempenho fora de calibração, uma verificação rápida de precisão pode ser realizada sem enviar os registradores para um laboratório de calibração. Simplesmente compare o (s) registrador (es) com outros registradores de dados calibrados (rastreadáveis pelo NIST) ou um instrumento rastreável pelo NIST para uma referência. Finalmente, comparar quaisquer registradores suspeitos a um padrão de referência aceito (como um banho de gelo ou ambiente de solução de sal saturado) é outra "verificação de sanidade".

### Passo 4

Configurar os registradores de dados

- Configurar os horários de início e parada do teste no software de mapeamento, bem como os intervalos de amostra e as descrições do registrador;
- Use um tempo de início atrasado para garantir tempo suficiente para configurar e colocar todos os registradores de dados e para permitir a câmara deve se estabilizar antes do início da coleta de dados;
- Configure o mesmo horário de início e término para todos os registradores de dados. Sincronizando

os horários de início / parada eliminarão a coleta de dados estranhos;

- Defina um intervalo de amostra apropriado para a aplicação. Novamente, um intervalo de amostra "seguro" típico pode ser uma vez por minuto;
- Defina uma descrição significativa do data logger para cada um dos data loggers. Por exemplo, cada registrador de dados pode ter um ID que descreve sua localização na câmara.

## Passo 5 Posicione os Data Loggers

Coloque os sensores na câmara de acordo com o protocolo de validação,

ou de acordo com um diagrama ou grade.

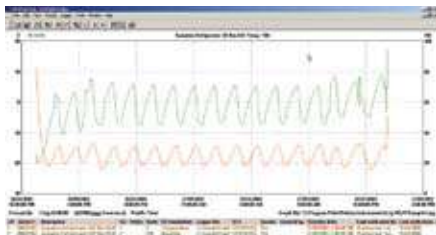
O interior da câmara pode ser fotografado para mostrar os dois registradores

e colocação de produto. Se estiver usando sensores de sonda (em vez de apenas registradores com sensores internos), é importante garantir que eles não estejam em contato com nenhuma superfície dentro da câmara.

Certifique-se também de colocar um registrador de dados fora da câmara para monitorar a temperatura ambiente, ou a temperatura ambiente e a umidade relativa. Não fazer isso pode invalidar os resultados, pois as temperaturas externas às vezes podem influenciar significativamente o desempenho interno. Coloque este registrador de dados externo longe de áreas de influência indevida de temperatura, como uma parede externa, um equipamento gerador de calor, perto de uma janela ou em uma área de alto tráfego.

## Passo 6 Periodicamente Cheque o Progresso

Se possível, é uma boa ideia verificar os resultados do estudo periodicamente para garantir que o mapeamento esteja progredindo conforme o esperado. Por exemplo, um protocolo de validação típico pode exigir que o técnico de validação estabeleça quando a temperatura na câmara se estabiliza ou para verificar a operação ao longo do estudo. O uso de um "cabo plano"



## Passo 7

### Recupere e armazene os dados

Assim que o estudo for concluído, para transferir os dados de cada registrador de dados para um PC. Personalize o formato do nome do arquivo para facilitar o rastreamento dos arquivos e relacioná-los à implantação. Recomenda-se que o software seja configurado para incluir automaticamente as seguintes informações em cada nome de arquivo: número de série do registrador de dados, hora e data do download de dados e descrição do usuário do registrador de dados. A maioria dos softwares de validação fornecerá arquivos à prova de violação e seguros para atender aos requisitos de registro eletrônico do FDA de 21 CFR Parte 11. Cada arquivo deve ser identificado de forma exclusiva, permitindo que os usuários relacionem cada impressão aos arquivos originais do registrador de dados.

## Passo 8

### Relate as descobertas

Os resultados do estudo de mapeamento podem ser relatados de várias maneiras diferentes:

- Todos os arquivos do registrador de dados podem ser plotados em um gráfico para mostrar as variações em diferentes partes da câmara.
- Ou, uma impressão de “dados brutos” de todas as leituras e horas e datas associadas pode ser impressa para apoiar o gráfico acima.
- Ou os dados podem ser exportados para o Excel para facilitar outros relatórios.

É importante no relatório identificar as temperaturas máxima, mínima e média registradas em cada local do registrador de dados. Em alguns casos, também é útil incluir a temperatura cinética média em cada local. Essas informações são valiosas na identificação de eventuais pontos quentes ou frios dentro da câmara, pois são os locais onde os sensores para monitoramento contínuo e alarmes devem ser colocados (3).

**Para obter mais informações sobre as melhores práticas para projetos de validação térmica, entre em contato conosco.**

## 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