

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ

RICARDO CAMPOS SAMPAIO

**MAPEAMENTO TÉRMICO E DETERMINAÇÃO DE PONTOS DE
MONITORAMENTO EM ESTOQUE DE MEDICAMENTOS**

TOLEDO

2022

RICARDO CAMPOS SAMPAIO

**MAPEAMENTO TÉRMICO E DETERMINAÇÃO DE PONTOS DE
MONITORAMENTO EM ESTOQUE DE MEDICAMENTOS**

Thermal mapping and determination of monitoring points in drug storage

Dissertação apresentada como requisito para
obtenção do título de Mestre em Tecnologias
em Biociências da Universidade Tecnológica
Federal do Paraná (UTFPR).

Orientador: Prof. Dr. Thiago Cintra Maniglia

TOLEDO

2022



[4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Esta licença permite compartilhamento, remixe, adaptação e criação a partir do trabalho, mesmo para fins comerciais, desde que sejam atribuídos créditos ao(s) autor(es). Conteúdos elaborados por terceiros, citados e referenciados nesta obra não são cobertos pela licença.



**Ministério da Educação
Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Campus Toledo**



RICARDO CAMPOS SAMPAIO

**MAPEAMENTO TÉRMICO E DETERMINAÇÃO DE PONTOS DE MONITORAMENTO EM ESTOQUE
DE MEDICAMENTOS**

Trabalho de pesquisa de mestrado apresentado como requisito para obtenção do título de Mestre Em Tecnologias Em Biociências da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR). Área de concentração: Tecnologias Em Biociências.

Data de aprovação: 29 de Agosto de 2022

Dr. Thiago Cintra Maniglia, Doutorado - Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Dra. Marcia Regina Simoes, Doutorado - Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste)

Dra. Patricia Dayane Carvalho Schaker, Doutorado - Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Documento gerado pelo Sistema Acadêmico da UTFPR a partir dos dados da Ata de Defesa em 29/08/2022.

**TOLEDO
2022**

Dedico esse trabalho à minha família pelos momentos de ausência, em especial a minha companheira Anna Luiza de Sousa Sampaio que sempre me apoiou e incentivou a ser cada vez melhor.

AGRADECIMENTOS

Minha gratidão, primeiramente, Àquele que me deu perspectivas futuras, vida e direção.

Agradeço a minha amada esposa que incansavelmente me incentiva a continuar proporcionando um ambiente estável em nosso lar.

Agradeço ao Prof. Dr. Thiago Cintra Maniglia pelo acolhimento e orientações para que eu pudesse participar do programa.

Aos meus colegas de sala e de profissão.

À Secretaria do Curso, ao Prof. Dr. Eduardo Kuhn e Prof. Dr. Renato Einseng pela cooperação.

Registro também, o meu reconhecimento à minha família, minha mãe Dilma de Souza Campos Sampaio, por tudo que sempre fez por mim e ao meu pai Valentim José Sampaio Neto (in memoria), que forjou o meu caráter.

*“É impossível para um homem aprender
aquilo que ele acha que sabe.”*

Epíteto.

RESUMO

Para manter os medicamentos com qualidade, é necessário armazená-los sob condições de temperatura e umidade controlada, conforme as especificações determinadas pelo fabricante, desde a fabricação até a chegada aos pacientes. Estoques que armazenam esses tipos de produtos usam instrumentos de medição de temperatura e umidade (termo-higrômetros) para o monitoramento diário dos parâmetros de temperatura e umidade. O objetivo deste estudo foi determinar a quantidade e localização dos pontos de monitoramento em um novo estoque, para isso, inicialmente realizou-se um estudo de qualificação térmica, com intuito de verificar a distribuição térmica e identificar os pontos que devem ser monitorados. Neste estudo, uma qualificação térmica foi executada durante um período de 168 (cento e sessenta e oito) horas. A partir dos resultados e da avaliação geral do estoque, foram determinadas metodologias para determinação dos pontos de monitoramento. Foi definida a quantidade de 24 instrumentos para o monitoramento, conforme a metragem determinada para cada ponto da área, mais 9 instrumentos como pontos críticos na qualificação térmica, totalizando, 33 instrumentos de monitoramento de temperatura e umidade no estoque.

Palavras-chave: excursão de temperatura; deterioração de medicamentos; qualificação térmica; estabilidade de medicamentos; *dataloggers*.

ABSTRACT

In order to retain medicine's quality levels up, it's necessary to store it according to the temperature and humidity specifications determined by the manufacturer, from its manufacturing date to its application on patients. Storages that hold these types of products make use of measuring instruments (thermohygrometers) that track temperature and humidity parameters on a daily basis. The objective of this study was to determine the quantity and location of monitoring points in a new storage, for this, initially a thermal qualification study was carried out, in order to verify the thermal distribution and identify the points that should be monitored. In this study, a thermal qualification was performed during a period of 168 (one hundred and sixty-eight) hours. Based on the results along with a general assessment of the storage, methodologies were established to determine optimal points for monitoring. According to the dimensions between each monitoring point in the area, it was concluded that 24 instruments were needed with an addition of 9 instruments to cover critical points for proper thermal qualification, for a total of 33 instruments to accurately monitor the temperature and humidity within the storage.

Keywords: temperature excursion; deterioration of drugs; thermal qualification; stability of drugs; dataloggers.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma do estudo.....	24
Figura 2 - Imagem do instrumento para compra (lado esquerdo) e Imagem do instrumento em utilização nos estoques.....	26
Figura 3 - Layout da área	28
Figura 4 - Configuração de alocação dos instrumentos no estoque de armazenagem.....	29
Figura 5 - Dados de temperatura da qualificação térmica.....	30
Figura 6 - Dados de umidade da qualificação térmica.....	30
Figura 7 - Temperatura e umidade externa	32
Figura 8 - Dados de temperatura com as faixas de severidade.....	34
Figura 9 - Dados de umidade com as faixas de severidade.....	34
Figura 10 - Pontos da qualificação térmica / pontos críticos	35
Figura 11 - Área de monitoramento para cada instrumento	38
Figura 12 - Distribuição final dos pontos de monitoramento.....	40

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Tabela 1 - Finalidade de cada tipo de estudo de estabilidade	17
Tabela 2 - Condições de armazenamento e condições de realização de estudo de estabilidade de medicamentos.....	17
Tabela 3 - Condições de armazenamento especificadas pela Farmacopeia Brasileira, 6ª edição	18
Tabela 4 - Parâmetros de severidade dos pontos críticos.....	33
Tabela 5 - Pontos críticos de monitoramento	35
Tabela 6 - Pontos críticos da qualificação térmica	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	Boas Práticas de Fabricação
BPA	Boas Práticas de Armazenamento
OMS	Organização Mundial da Saúde
POP	Procedimento Operacional Padrão
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
TR	Tonelada de Refrigeração
UR	Umidade Relativa
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	14
2.1 Objetivo geral	14
2.2 Objetivo específico	14
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
3.1 Boas práticas de armazenamento de produtos	15
3.2 Estabilidade de medicamentos	16
3.3 Condições térmicas de armazenamento de medicamentos	17
3.4 Estudos de qualificação e mapeamento de temperatura	19
3.4.1 Qualificação térmica.....	19
3.4.2 Estudos de mapeamento da temperatura	20
3.5 Extrapolação dos limites de especificação	22
4 MATERIAIS E MÉTODOS	23
4.1 Caracterização da área de estudo	24
4.2 Sistema de climatização	24
4.3 Equipamentos necessários	25
4.4 Qualificação térmica	26
4.4 Determinação de metodologia para faixas limites de temperatura e umidade pelos resultados da qualificação térmica	27
4.4 Definição de metodologia para distribuição dos pontos de monitoramento pelo dimensionamento da área	27
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES	28
5.1 Distribuição dos instrumentos da qualificação térmica	28
5.2 Resultados da qualificação térmica	30
5.3 Pontos de monitoramento definidos pela qualificação térmica	31
5.4 Definição Final dos Pontos de Monitoramento	38
6 CONCLUSÃO	41
REFERÊNCIAS	43

1 INTRODUÇÃO

A conservação dos medicamentos deve ser mantida desde o processo de fabricação até o cliente final. Os processos de boas práticas de fabricação, armazenagem e distribuição exigem que uma série de critérios sejam cumpridos, de modo a garantir a qualidade dos medicamentos a serem distribuídos. Dentro dessa série de critérios inclui-se a etapa de armazenagem, realizada após a fabricação dos medicamentos, e antes da venda dos produtos pelo fabricante. Nessa etapa os medicamentos ficam armazenados em estoques dedicados, a serem futuramente enviados aos clientes.

A forma de armazenagem deve ser estabelecida pelo fabricante, de modo que sejam estabelecidos procedimentos que garantam a qualidade contínua dos medicamentos que ali serão estocados, e atendam às exigências determinadas pelo órgão regulador ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Durante o processo de desenvolvimento de medicamentos, uma das etapas é a realização de estudos de estabilidade, sendo um estudo que tem a finalidade de verificar a capacidade do medicamento em manter suas características físico-químicas por um período, sendo determinado o prazo de validade e identificado a temperatura e umidade de armazenamento ideal para esse medicamento. Os medicamentos devem ser mantidos sob essas condições para não haver risco de degradações tóxicas ou perda de efeito terapêutico, podendo causar males a saúde dos pacientes.

O estudo de qualificação térmica consiste em distribuir instrumentos de medição de temperatura e umidade (*data loggers*) por todo o estoque, de modo a verificar a distribuição térmica. A qualificação térmica visa distribuir os instrumentos em espaços tridimensionais para identificar a carga térmica da área como um todo, sendo possível identificar as partes mais quentes, frias, úmidas e secas dessa área monitorada.

Para a realização da qualificação térmica é fundamental que seja realizada a caracterização da área de armazenagem, para que se conheça o tamanho e as características da área, os parâmetros de temperatura e umidade que a área deve atender e o tipo de sistema de climatização, assim como as condições de armazenamento e as características da área física, de modo a identificar fatores que podem ser oriundos de geração de temperatura ou umidade no estoque, para que esses dados sejam usados como base para definição da quantidade e posicionamento dos instrumentos da qualificação térmica e posteriormente usados para definição dos pontos de monitoramento.

Conforme estabelecido pela ANVISA (2020), antes do início do uso de um estoque de medicamentos, são necessários monitoramentos e controle de temperatura e umidade, através de instrumentos de medição, posicionados estrategicamente de acordo com os resultados da qualificação térmica, porém, as normas que orientam o layout de distribuição da qualificação térmica não mencionam quais avaliações devem ser realizadas e os critérios a serem considerados para escolha dos pontos de monitoramento na rotina do estoque.

Com base nos resultados da qualificação térmica determina-se a metodologia para estabelecer as faixas limites por severidade, com objetivo de selecionar os pontos críticos dentro do estoque, com os pontos críticos identificados, é verificado se a posição dos pontos críticos contempla toda a área do estoque. É recomendado que não haja uma grande área descoberta de monitoramento.

O guia do WHO (2011), anexo 9 poder ser utilizado como base para determinação dos locais e posicionamento dos sensores para a qualificação térmica, e a mesma metodologia foi extrapolada para servir como base para determinação de um arranjo amostral de todo o estoque durante o monitoramento de rotina.

Para que haja o devido controle de temperatura e umidade das áreas de armazenagem, deve haver instrumentos que realizem essas medições. O monitoramento deve ser realizado por instrumentos posicionados de acordo com os resultados obtidos através de estudo de qualificação térmica e através deste estudo, deve ser elaborado uma metodologia de distribuição dos instrumentos pelo dimensionamento da área, de modo que não fiquem grandes áreas descobertas de monitoramento.

A escolha desses pontos é importante pois, durante o uso do estoque, são os pontos mais propícios a ocorrer futuras excursões e levarão a ser tomadas ações que minimizem o impacto da degradação dos produtos estocados no local onde foi identificado a temperatura e/ou umidade fora da especificação, como exemplo, a movimentação dos produtos estocados naquele local.

Este trabalho teve como objetivo utilizar os resultados da qualificação térmica para determinar em quais locais da área do estoque devem ser alocados os pontos de monitoramento de rotina durante o seu período de funcionamento, de modo que seja realizado um monitoramento confiável e robusto, que garanta que os medicamentos estocados permaneçam com a mesma qualidade do processo de fabricação.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Este estudo teve como objetivo realizar a qualificação térmica para verificação da carga e distribuição térmica de um novo estoque de medicamentos, e determinar pontos de monitoramento de temperatura e umidade em rotina de operação.

2.2 Objetivo específico

- a) Identificar quais são as especificações de armazenamento, características, dimensões e o tipo de sistema de climatização do estoque;
- b) Avaliar os dados, determinar o tipo de instrumento a ser usado na qualificação térmica e definir método de distribuição dos sensores da qualificação térmica;
- c) Realizar o estudo de qualificação térmica;
- d) Compilar e avaliar os resultados da qualificação térmica e definir os pontos críticos;
- e) Determinar metodologia de distribuição dos pontos de monitoramento pela área;
- f) Avaliar os resultados e definir as posições dos pontos de monitoramento de temperatura e umidade na rotina de uso do estoque.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Boas práticas de armazenamento de produtos

Medicamentos são utilizados para garantir e solucionar os problemas de saúde da população, por isso a sua qualidade deve ser mantida desde o desenvolvimento até a distribuição. Produtos farmacêuticos exigem um armazenamento e transporte adequado até chegar ao paciente, sem oferecer risco à qualidade do produto e saúde do consumidor. Métodos devem ser implementados e executados para evitar o risco de deterioração, para isso, o armazenamento de produtos farmacêuticos deve ser em local apropriado e com condições estabelecidas pelos órgãos reguladores (SHAFAT *et al.*, 2013).

Nesse contexto, o armazenamento de produtos farmacêuticos é uma das etapas relevantes da cadeia de suprimentos farmacêuticos, onde devem ser aplicadas as Boas Práticas de Armazenamento – BPA, em conjunto com as Boas Práticas de Fabricação - BPF (GOMES; BATISTA, 2019). Segundo a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC - número 430 de 8 de outubro de 2020, as etapas do armazenamento podem ser definidas como:

- a) Recepção/recebimento: conjunto de atividades relacionadas à chegada, conferência e internalização em estoque de medicamentos;
- b) Estocagem/Armazenagem: guarda, manuseio e conservação segura de medicamentos;
- c) Conservação: Condições de temperatura e umidade recomendadas para conservação do medicamento com base no Estudo de Estabilidade.

Boas Práticas de Armazenagem (BPA): Conjunto de ações que asseguram a qualidade de um medicamento por meio do controle adequado durante o processo de armazenagem, bem como fornecem ferramentas para proteger o sistema de armazenagem contra medicamentos falsificados, reprovados, ilegalmente importados, roubados, avariados e/ou adulterados (ANVISA, 2020).

Dentro desse cenário, destaca-se a importância do farmacêutico na responsabilidade de garantir produtos com a qualidade esperada, por meio da correta armazenagem. As boas práticas de armazenamento devem ser aplicadas em todas as etapas durante o processo de distribuição (SHAFAT *et al.*, 2013).

3.2 Estabilidade de medicamentos

A estabilidade de um produto farmacêutico é uma condição que garante que o medicamento possa se manter com parâmetros de qualidade, mesmo quando submetido a condições climáticas específicas, isso engloba o período desde o desenvolvimento do medicamento até o final do seu prazo de validade (SILVA; NETO; FREIRE, 2020).

O objetivo principal do estudo de estabilidade é avaliar e garantir qual a variação da qualidade de um fármaco durante seu armazenamento, e ao longo do tempo, com influência dos fatores ambientais, tais como temperatura, umidade e luz, além de outros fatores relacionados ao próprio produto, como as propriedades físicas e químicas, forma farmacêutica, processo de fabricação, propriedades dos materiais de embalagem, com o objetivo de estabelecer o prazo de validade do medicamento (SENGUPTA; CHATTERJEE; TEKADE, 2018; ANVISA, 2019). Em outras palavras, o estudo de estabilidade define qual o período que o medicamento pode ser utilizado com segurança, eficácia, pureza e qualidade (ICH, 2003; ANVISA, 2019).

O tipo de estudo de estabilidade aplicado é definido em um protocolo, e depende da característica da substância e da condição climática do país, para o qual ele será destinado (SENGUPTA; CHATTERJEE; TEKADE, 2018). De acordo com o Guia QF1 do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (ICH), o Brasil pertence à zona climática IV (30°C/70%), classificada para os países quentes e úmidos, por esta zona ser a mais estressante, os estudos de estabilidade mundialmente são avaliados nessas condições (ICH, 2006).

As condições de armazenamento adequadas para o produto são atribuídas através dos seguintes tipos de estudos:

- a) Estudos de estabilidade acelerada: são gerados para avaliar o impacto na qualidade do produto sob uma condição de estresse em um menor período (KUMAR e JHA, 2017), avaliando possíveis alterações físicas, químicas e microbiológicas do medicamento, em condições forçadas de armazenamento, visando auxiliar na determinação do prazo de validade do medicamento e o impacto de curtas excursões fora dos cuidados de conservação preconizados (ANVISA, 2019);
- b) Estudo de estabilidade de longa duração: tem como objetivo verificar as características físicas, químicas e microbiológicas do medicamento nas condições de armazenamento e prazo de validade inicialmente propostos;
- c) Estudos de acompanhamento: tem como objetivo de monitorar e confirmar o prazo de validade para medicamento.

Para Leite (2006) o principal objetivo de cada tipo de estudo pode ser resumido, conforme observa-se na Tabela 1.

Os estudos devem seguir as condições de temperatura e umidade descritas na RDC nº 318 de 6 de novembro de 2019, conforme descrito na Tabela 2 (ANVISA, 2019).

Tabela 1 - Finalidade de cada tipo de estudo de estabilidade

Tipo de Estudo	Principal Objetivo
Acompanhamento	Comprovar que o produto mantém sua qualidade ao longo do ciclo de vida, após a comercialização.
Longa duração	Comprovar o prazo de validade e as condições de armazenamento estabelecidas pelo estudo acelerado. É utilizado na documentação de registro do produto.
Estabilidade acelerado	Determinar prazo de validade provisório e condições de armazenamento no momento do desenvolvimento do produto.

Fonte: Adaptado de LEITE (2006).

Tabela 2 - Condições de armazenamento e condições de realização de estudo de estabilidade de medicamentos

Condição de Armazenamento	Estudo de Longa Duração ou de Acompanhamento	Estudo de Estabilidade Acelerado
-25°C a -15°C	(-20 ± 5) °C	Não há
Refrigeração (2 a -8°C)	(5 ± 3) °C	(25 ± 2) °C; (60% ± 5%) UR* ou (30 ± 2) °C; (75% ± 5%) UR ou (30 ± 2) °C; (65% ± 5%) UR
Temperatura ambiente (15°C a 30°C). Produtos de base aquosa	(30 ± 2) °C; (35% ± 5%) UR	(40 ± 2) °C; (25% ± 5%) UR
Temperatura ambiente (15°C a 30°C). Demais produtos	(30 ± 2) °C; (75% ± 5%) UR	(40 ± 2) °C; (75% ± 5%) UR

*UR – Umidade relativa do Ar.

Fonte: ANVISA (2019).

3.3 Condições térmicas de armazenamento de medicamentos

As principais variáveis que podem interferir nas condições de armazenamento de um medicamento são: temperatura, umidade, luz, contato direto com oxigênio ou outros componentes das propriedades físicas e químicas do fármaco; forma farmacêutica, processo de fabricação, e tipo dos materiais de embalagem (ALQURSHI, 2020; ANVISA, 2019).

Dentre os fatores citados, a temperatura é o parâmetro com maior potencial em impacto na qualidade do produto (KUMAR; JHA, 2017). Para garantir um bom controle do armazenamento de produtos farmacêuticos, é necessário definir parâmetros específicos de

temperatura e controlá-los. Um armazenamento fora da faixa especificada pode levar à diminuição do prazo de validade do medicamento, ou gerar produtos de degradação que podem causar danos à saúde do paciente (PAOLI; BISHARA; ASSELT, 2020; ALQURSHI, 2020).

Os estudos de Bansal *et al.* (2013) demonstraram a influência da temperatura ao longo do tempo em moléculas de Bupropiona, a fim de identificar e caracterizar impurezas. Os autores realizaram estudos de degradação forçada no medicamento, submetendo-o à uma condição extrema de temperatura, onde os comprimidos foram acondicionados em frascos de cor âmbar a 50° C por 30 dias. Outras condições de *stress* foram aplicadas como: degradação hidrolítica ácida e alcalina, degradação oxidativa e fotolítica. Ao final do estudo, foi possível identificar três impurezas que, até então, não eram conhecidas, e que podem impactar no prazo de validade do produto. Este estudo elucidou a influência do parâmetro de temperatura na qualidade do medicamento.

As condições de armazenamento referente à temperatura que deve ser mantida durante o armazenamento e distribuição de medicamentos são detalhadas na Farmacopeia Brasileira, 6ª edição (ANVISA, 2019), conforme Tabela 3.

Tabela 3 - Condições de armazenamento especificadas pela Farmacopeia Brasileira, 6ª edição

Condição de armazenamento	Temperatura
Em congelador	entre -20 °C e 0 °C
Em refrigerador	entre 2 °C e 8 °C.
Local fresco	entre 8 °C e 15 °C
Local frio	não excede 8 °C
Temperatura ambiente	entre 15 °C e 30 °C.
Local quente	entre 30 °C e 40 °C
Calor excessivo	acima de 40 °C

Fonte: BRASIL (2019).

A rotulagem também tem um papel importante nesse contexto, visto que o produto deve ser armazenado conforme as condições informadas no rótulo. Esses requisitos são elaborados com base nos estudos de estabilidade do medicamento, e devem ser rigorosamente seguidas. Segundo Sykes (2018), durante o armazenamento e distribuição de produtos farmacêuticos, o gerenciamento de temperatura deve ser baseado na adesão à declaração da embalagem.

Embalagens inteligentes tem sido pesquisadas e vem sendo desenvolvidas como forma de auxiliar o monitoramento de temperatura em armazéns. Indicadores de temperatura

acoplados a embalagem primária ou secundária podem trazer soluções rápidas para os produtos termolábeis na indústria farmacêutica (ZADBUKE, *et al.* 2013).

Qualquer tipo de desvio relacionado a embalagem, armazenamento ou transporte de medicamentos pode causar dano potencial ao paciente, mas também significa danos às empresas da cadeia de armazenamento e distribuição farmacêutica. Além da qualidade do produto prejudicada, processos não conformes podem gerar uma má reputação para a indústria, além de falta de confiança de possíveis investidores e consumidores (SYKES, 2018).

Apesar de ser uma atividade de extrema relevância do farmacêutico, percebe-se algumas fragilidades e falta de treinamento em Boas Práticas de Armazenagem. Um estudo de Freitas e Nobre (2011) observou que em Unidades de Saúde de um município do interior do Ceará que as Boas Práticas de Armazenagem eram aplicadas de forma inadequada, resultando em falta de controle de temperatura e umidade onde os medicamentos eram estocados. Em 2009, uma empresa farmacêutica recebeu um valor em dinheiro de seu fornecedor de transporte e distribuição de medicamentos por ter submetido lotes de insulina a temperaturas abaixo de zero, não sendo a condição adequada para o produto. Toda a quantidade do hormônio foi considerada inadequada para uso humano e foi descartada (HEINEMANN *et al.*, 2021).

3.4 Estudos de qualificação e mapeamento de temperatura

Toda nova área de armazenamento de medicamentos com temperatura controlada dentro da indústria farmacêutica deve ter qualificação térmica e estudo de mapeamento de temperatura antes do início da operação da área, seguindo os requisitos de BPF e BPA (TABAŠEVIĆ *et al.*, 2020).

3.4.1 Qualificação térmica

O estudo de qualificação térmica no armazenamento de medicamentos é uma das variáveis mais importantes para garantir a qualidade dos produtos em todo o restante da cadeia de distribuição farmacêutica (PYATIGORSKAYA *et al.*, 2018b). Segundo o guia da Organização Mundial da Saúde – OMS, os objetivos da qualificação térmica são: demonstrar o perfil de temperatura do ar em toda a área de armazenamento, quando vazio, e em condição normal de carga, e definir zonas que não devem ser usadas para armazenamento (WHO, 2011).

O estudo de qualificação térmica tem como objetivo evidenciar a distribuição de temperatura e umidade relativa no interior de uma determinada área de armazenamento de

medicamentos. Através do estudo é possível identificar o perfil de temperatura e umidade do ar em toda a área que foi submetida a distribuição, quando na condição vazia e posteriormente nas condições com carga, nas sazonalidades de verão e inverno (WHO, 2011).

Pelo perfil de distribuição de temperatura e umidade relativa, é possível identificar as zonas quentes e frias, de menor e maior umidade relativa, sendo informações relevante para identificação dos pontos para monitoramento de temperatura e umidade relativa diária. (WHO, 2011).

3.4.2 Estudos de mapeamento da temperatura

O mapeamento de temperatura é o processo de medição e registro de temperatura e/ ou umidade em espaços tridimensionais de armazenamento, como câmaras frias, áreas de armazenamento, geladeiras e freezers. O processo inclui a identificação de pontos críticos quentes e frios antes do início da utilização da área (WHO, 2011; WHO, 2019), representando a seleção das melhores posições para os sensores e monitoramento contínuo. (PYATIGORSKAYA *et al.*, 2018a; TABAŠEVIĆ *et al.*, 2020).

O mapeamento de temperatura das áreas de estoque é um trabalho intenso e pode ser direcionado pelo guia “Mapeamento de temperatura das áreas de armazenamento” da série de relatórios técnicos da OMS, nº 961 (PYATIGORSKAYA *et al.*, 2018b). O estudo tem o potencial de definir a distribuição da temperatura dentro da área, e determina pontos quentes e frios para garantir a correta armazenagem de produtos farmacêuticos que exigem temperatura controlada. Os pontos devem ser mapeados para observar o comportamento da temperatura no interior do depósito, em relação as oscilações da temperatura externa. É sugerido que seja realizado dois estudos, um em uma estação mais quente, e outra em uma estação mais fria do ano, a fim de identificar a influência sazonal e garantir que a área é capaz de manter a temperatura ao longo do ano. Ainda, é recomendado que o monitoramento seja realizado novamente a cada 2 ou 3 anos, ou quando ocorrer qualquer mudança no layout da planta. (TAYLOR, 2011). Para isso, as áreas de armazenagem devem ser dotadas de equipamentos e instrumentos necessários ao controle e ao monitoramento da temperatura e umidade requeridas. O monitoramento deve ser realizado por instrumentos posicionados de acordo com o estudo de qualificação térmica da área. (ANVISA, 2020).

Tabašević *et al.* (2020) realizaram um experimento de mapeamento de temperatura em um estoque de produtos farmacêuticos. Os *data loggers* foram alocados no espaço levando em consideração a área de armazenamento, o volume, e a capacidade máxima de alocação de

pallets. Os pontos foram distribuídos em toda a área e em diferentes alturas. Após a análise de dados, foi possível definir quais os pontos quentes e frios, e em seguida os pontos selecionados para o monitoramento contínuo.

Segundo Pyatigorskaya *et al.* (2018a), o mapeamento de temperatura tem como principais objetivos:

- a) Determinar a localização e altura dos instrumentos de medição;
- b) Determinar o número necessário de instrumentos de medição;
- c) Identificar os pontos mais críticos com possível risco de não cumprimento das condições de armazenamento;
- d) Identificar áreas de armazenamento que atendem as especificações de temperatura e umidade.

O guia da OMS de 2019 “Como Mapear a Temperatura de Equipamentos Frios e Áreas de Armazenamento” destaca-se como um documento importante para a realização de estudos de gerenciamento de temperatura. Neste documento, é abordado a relevância do estudo devido as temperaturas variarem entre diferentes pontos dentro da área de armazenamento, a mudança pode ser de até 10° C, entre pontos. As temperaturas nos cantos tendem a ser diferentes das medidas no centro da área, bem como, as temperaturas perto do teto tendem a ser maiores do que as próximas ao chão. O estudo de mapeamento de temperatura pode ser dividido em algumas etapas, dentre elas:

- a) Definir em qual momento realizar o mapeamento de temperatura;
- b) Definir um número apropriado de sensores em diferentes áreas, e determinar a frequência de monitoramento. As temperaturas precisam ser registradas em intervalos regulares especificados, continuamente, por pelo menos 48 horas;
- c) Ler e registrar as temperaturas observadas;
- d) Identificar os pontos onde os produtos farmacêuticos não devem ser armazenados;
- e) Implementar ações para prevenir e reduzir a exposição de produtos farmacêuticos a temperaturas incorretas (WHO, 2019).

Durante o estudo de mapeamento dos pontos de temperatura, todo o processo deve ser totalmente documentado, primeiramente com a elaboração de um protocolo, e depois da finalização do estudo, com a elaboração de um relatório. O documento deve apresentar todos os resultados que darão justificativa para as conclusões, bem como mostrar a localizações dos instrumentos de medição e a frequência dos monitoramentos. A documentação desse tipo de projeto é um aspecto importante para o cumprimento das BPF (PYATIGORSKAYA *et al.*, 2018). No guia da OMS, nº 961 é descrito o procedimento a ser seguido no decorrer da atividade

de mapeamento de temperatura, com orientações para elaboração do protocolo e relatório (PYATIGORSKAYA *et al.*, 2018b).

3.5 Extrapolação dos limites de especificação

Durante inspeções realizadas pelas agências reguladoras, o não cumprimento das boas práticas de armazenagem é um dos desvios frequentes. A maioria das não conformidades estão relacionadas a registros de temperatura fora dos parâmetros de especificação (TABAŠEVIĆ *et al.*, 2020).

Diante deste contexto, há uma crescente necessidade das indústrias produtoras de medicamentos de controlar esses quesitos ambientais no armazenamento dos produtos. O risco da ocorrência de parâmetros fora da especificação não pode ser descartado, porém pode ser minimizado, por meio de um sistema eficiente gerenciado pela Garantia da Qualidade baseado em Boas Práticas de Fabricação (KUMAR; JHA, 2017).

A empresa deve possuir um Procedimento Operacional Padrão - POP, com as tratativas para os casos em que a temperatura exceder os limites de especificação. É recomendado que seja iniciada uma investigação, em que todos os registros devem ser avaliados por uma equipe técnica especialista. Se necessário, uma análise de risco também pode ser conduzida para estimar os possíveis impactos na qualidade do produto. Nesses casos, os dados dos estudos de estabilidade devem estar à disposição para que seja possível avaliar se a variação pode causar prejuízo ao produto. Ainda, análises estatísticas são importantes para tomada de decisão (KUMAR; JHA, 2017).

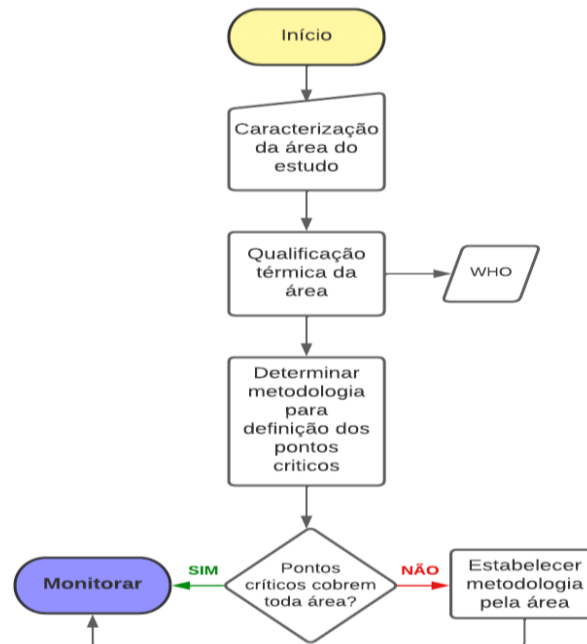
4 MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi conduzido através de pesquisa quali-quantitativa (melhor localização e quantidade de sensores) com pesquisa documental (normas técnicas ANVISA e WHO) e estudo de caso (estoque com área de 2.324,55m², com altura de 19,5m, comprimento de 100,12m e largura de 23,28m). Para a elaboração das metodologias foram consideradas as legislações da ANVISA e normas do WHO, também as obras de Tabašević et al. (2020) e Pyatigorskaya et al. (2018).

A realização do estudo foi realizada em etapas, conforme demonstra resumidamente a Figura 1. Primeiramente foi necessário o levantamento de dados preliminares de temperatura e umidade de armazenamento dos medicamentos a serem armazenados, bem como as dimensões e características da área do estoque. Posteriormente foi realizada a qualificação térmica no novo estoque de medicamentos e com base nos resultados da qualificação térmica foi determinada a metodologia para a escolha dos pontos críticos. A localização dos pontos críticos apontou grandes áreas descobertas de monitoramento, e foi necessário determinar uma nova metodologia de distribuição de pontos, que contemplasse a área com menor espaçamento entre os sensores. Essa metodologia foi denominada metodologia determinada pela área, sendo realizada com adaptações das recomendações do guia do WHO (2011).

Como se trata de um estudo realizado em um estoque novo, a área se encontrava vazia. O período ou estação climática não foi escolhida, mas foi realizada conforme o cronograma de projeto da empresa proprietária, que tinha previsto o início da qualificação térmica após a finalização satisfatória das obras, estruturas e demais componentes e sistemas que envolvem o projeto. O processo de início de armazenagem se condiciona aos resultados apresentados na qualificação térmica, juntamente com a definição dos pontos de monitoramento de rotina dos parâmetros de temperatura e umidade.

Figura 1 - Fluxograma do estudo



Fonte: Autor (2022)

4.1 Caracterização da área de estudo

O estoque possui uma área 2.324,55m², com altura de 19,5m, comprimento de 100,12m, largura de 23,28m e capacidade para 7.584 posições distribuídas em térreo e mais nove níveis. Porém, os 9 metros na frente do estoque não possuem pallets de armazenamento. Neste espaço movimentam-se as empilhadeiras no processo de recebimento e saída de produtos. Desse modo, o comprimento de armazenagem se torna 91,12 metros.

Os critérios de aceitação do estudo de qualificação térmica foram estabelecidos conforme determinado pelo fabricante dos medicamentos. Durante a etapa de desenvolvimento são realizados estudos e especificado as condições de temperaturas e umidade para manter a qualidade do medicamento. Os critérios de aceitação são de 15 °C a 30 °C de temperatura e umidade relativa menor ou igual a 75%.

4.2 Sistema de climatização

Para manter a temperatura e umidade dentro dos critérios de aceitação, foi projetado um sistema automatizado de ventilação e climatização para atender a área, sendo composto por duas unidades de tratamento de ar. O sistema de climatização é composto por dois conjuntos de evaporadoras Eco split Carrier 55 TR (Tonelada de Refrigeração) inverter, com vazão total de

70.000 m³/h. Cada conjunto é formado por 3 unidades condensadoras, sendo uma de capacidade de 15 TR e duas de capacidade de 20 TR cada, totalizando 6 unidades. Uma máquina evaporadora de 55 TR de capacidade, totalizando duas máquinas. A filtração do sistema é realizada por filtros grossos G4 e filtros finos M5 e é responsável por atender a área.

O conjunto de evaporadoras e condensadoras, condiciona o ar do ambiente ajustando a temperatura e umidade através de um sistema automatizado, que de acordo com a qualidade do ar externo, modula o sistema para atender os critérios de aceitação do estoque.

Para interligar o sistema de climatização ao estoque, foi construída uma rede de dutos que atende vários pontos distribuídos homogeneamente, de maneira a manter o local climatizado minimizando o risco de existência de pontos quentes. A rede de dutos foi fabricada em chapa galvanizada e possui difusores e grelhas confeccionadas em alumínio.

Após a instalação completa de todo o sistema de climatização e rede de dutos, houve a verificação de todos os itens instalados, foi conferida a operação do sistema e posteriormente visto a performance. Verificou-se a vazão, temperatura e umidade em cada ponto de insuflamento. A temperatura e umidade na altura de 1 metro do chão, nas quatro extremidades e no centro do estoque, verificado que a temperatura estava entre 15,0 °C e 30,0 °C e a umidade apresentava-se abaixo de 75,0 % UR, conforme projeto.

Foram criados planos de manutenções periódicas para manter o funcionamento prologado do sistema, onde há a verificação de todas as partes do sistema, como troca de filtros e de componentes desgastados, estes serão executados pelo departamento de manutenção. O estoque também possui gerador de energia e nobreak com a ativação automática do sistema, em caso de quedas de energia.

4.3 Equipamentos necessários

Os instrumentos de medição escolhidos para uso na qualificação térmica foram *data loggers* da marca Testo, modelo 174H, estes foram selecionados por ter a faixa de medição entre -20 a +70 °C, precisão de medição de $\pm 0,5$ °C de temperatura (sensor NTC), faixa de medição de umidade de 0 a 100 % com precisão de medição de 1,5 % de umidade (sensor capacitivo), e por possuírem a capacidade de memória suficiente para a duração do estudo (16.000 valores medidos), configuração de intervalo de registros de dados de acordo com a necessidade do estudo, segurança na integridade dos dados e ainda são passíveis de calibração. Como pré-requisito, os sensores estavam calibrados e os certificados de calibração foram checados antes do início do estudo. O modelo do *data logger* é demonstrado na Figura 2.

Figura 2 - Imagem do instrumento para compra (lado esquerdo) e Imagem do instrumento em utilização nos estoques



Fonte: TESTO (2021)

4.4 Qualificação térmica

A qualificação térmica foi realizada conforme metodologia do guia WHO (2011). Adotado o tempo de estudo de 7 dias ou 168 horas com registro de dados a cada 5 minutos para mensurar as variações climáticas. É importante que durante este período não ocorra falha de alimentação elétrica e que todos os *data loggers* permaneçam em funcionamento (WHO, 2011).

Foi realizada uma análise preliminar do estoque para a verificação de possíveis focos que podem ser oriundos de geração de calor ou umidade, como posicionamento do sol, avaliação interna e externa da área, posicionamento e abertura de portas e sistema de climatização para a identificação de pontos adicionais na qualificação térmica.

A definição dos pontos de distribuição foi baseada no guia do WHO, sendo adaptado com base na área do estoque de 2.324,55 m² e altura de 19,5 m. Segundo o guia do WHO (2011), para a qualificação térmica em uma área com grandes instalações, utiliza-se um espaçamento de 5 a 10 metros de distância entre sensores, para o comprimento e largura, e em matrizes verticais divididas na parte inferior, média (múltiplos) e superior.

A distribuição dos pontos foi realizada pelo tamanho do estoque levando em consideração o comprimento de 91,12 m, largura de 23,28 m e altura de 19,5 m, sendo realizada a distribuição pela divisão do comprimento por 10 metros, a largura por 7,76 metros e devido a altura, dividida em 4 níveis. Foram utilizados um total de 120 *data loggers* para qualificação térmica.

Foi devido a altura do estoque, a distribuição dos sensores no eixo vertical, foi estabelecida dividindo-a em 4 níveis, da seguinte forma, posição **baixo** a 0,5 metros do chão, **médio 1** entre 5,0 e 6,0 metros, **médio 2** entre 11,0 e 12,0 metros e **alto** entre 18,5 a 19,5 metros. Em cada ponto da distribuição dos instrumentos foram considerados 4 sensores.

Foram utilizados 120 instrumentos *data loggers*, distribuídos em 30 pontos de amostragem, onde cada ponto possui 04 (quatro) sensores em níveis definidos na direção vertical como: baixo, médio 1, médio 2 e alto.

4.4 Determinação de metodologia para faixas limites de temperatura e umidade pelos resultados da qualificação térmica

Foi utilizado um instrumento de medição de temperatura e umidade para a verificação da temperatura e umidade externa no período do estudo para verificar a diferença climática no interior e exterior do estoque e auxílio na definição dos pontos de monitoramento.

A partir dos resultados obtidos na qualificação térmica foi determinado a metodologia para a definição de faixas limites estabelecidos por severidade (críticos, subcríticos e não críticos), com o objetivo de identificar os pontos críticos da qualificação térmica, para identificação dos locais de monitoramento de rotina.

4.4 Definição de metodologia para distribuição dos pontos de monitoramento pelo dimensionamento da área

Com base na avaliação do posicionamento dos pontos críticos definidos pela qualificação térmica, para garantir a segurança no monitoramento e qualidade dos medicamentos estocados, além da determinação dos pontos críticos, também foi elaborada metodologia de pontos de monitoramento pelo dimensionamento da área, sendo extrapoladas as recomendações estabelecidas pelo guia do WHO (2011), que é utilizado para distribuição de instrumentos na qualificação térmica.

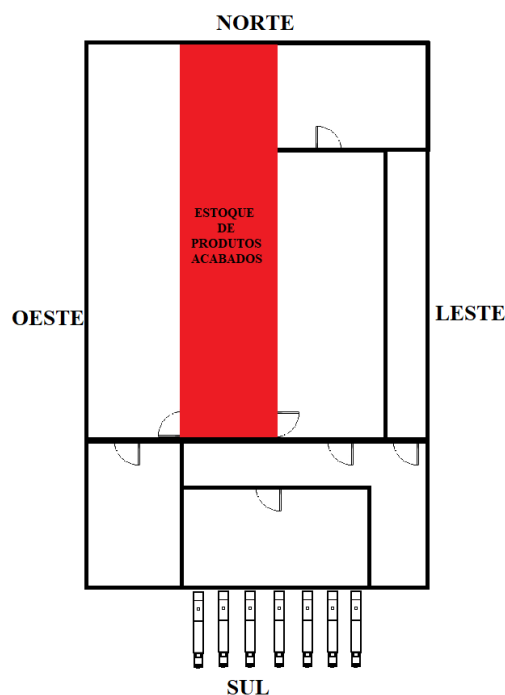
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Distribuição dos instrumentos da qualificação térmica

Avaliou-se as características internas do estoque de produtos acabados em que o estudo foi realizado e são semelhantes por todo o estoque. Não foi identificado pontos que pudessem ser fontes de geração de calor ou umidade para a determinação de possíveis pontos de monitoramento por essa métrica. Sendo que, a abertura e fechamento das portas é automática por sensor de presença, o estoque e áreas adjacente possui o mesmo sistema de climatização, portanto, a passagem do ar pelas portas gera pouca influência sobre a área de estudo, o estoque possui presença de laje no pé direito, onde estão distribuídas as bocas de insuflamento de ar do sistema de climatização que foram projetadas por engenheiros qualificados para distribuição homogênea do ar em todo estoque.

Para a análise externa foi observado que o estoque de produtos acabados está no centro da área, conforme mostra em vermelho na Figura 3, as paredes laterais do mesmo não são expostas ao tempo, mas faz divisa com outras áreas adjacente com o mesmo sistema de climatização, a parede do fundo tem contato com ambiente externo e contato com a exposição de chuva e sol, sendo direcionada para o hemisfério norte, não foi visto qualquer objeto próximo desta parede que possa gerar influência climática ao estoque, como por exemplo, sistema de climatização que gera calor ou arvore que gera sombra.

Figura 3 - Layout da área

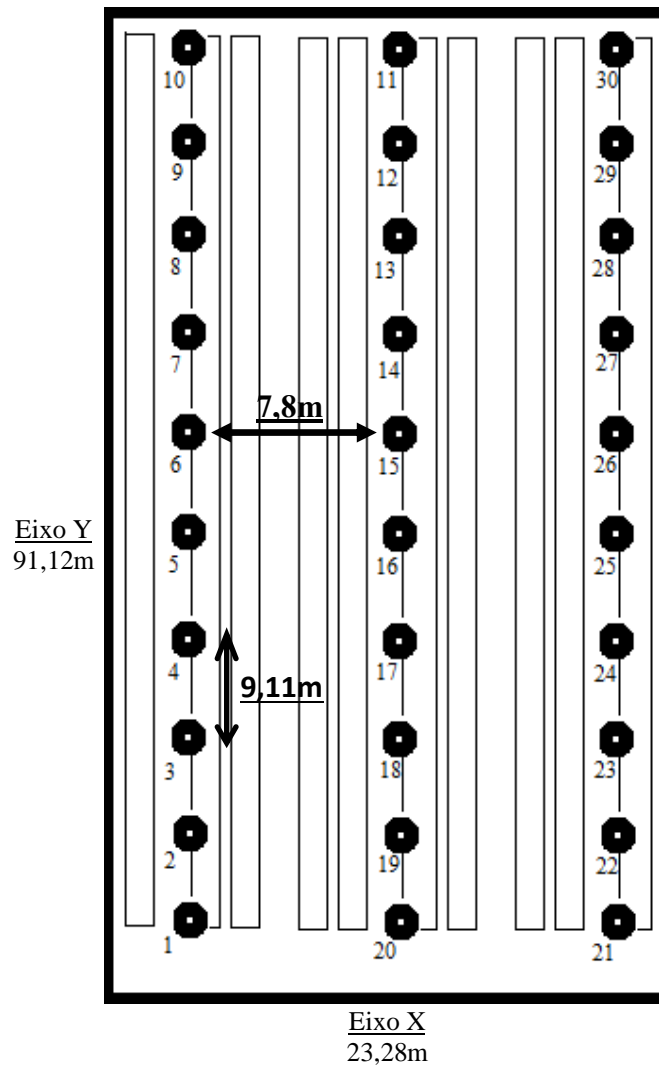


Fonte: Autor (2022)

Considerando as medidas de comprimento de 91,12 m (eixo y) e de largura de 23,28 m (eixo x). A distância entre cada ponto de amostragem nos dois eixos (X e Y) foi: eixo Y: 91,12 m divididos em 10 pontos de amostragem, sendo o intervalo de 9,11 m entre os pontos e para o eixo X: 23,28 m divididos em 3 pontos de amostragem. O intervalo neste eixo foi de 7,8 m entre os pontos. Pyatigorskaya (2018), definiu em seu estudo, para largura e comprimento o posicionamento de ponto de monitoramento de 5 a 10 metros e considerando a altura do estoque de 6 metros, definiu pontos nas alturas de 0,3 m, 1,8 m, 3,6 m e 5,4 metros.

A figura 4 demonstra o layout de distribuição dos 120 instrumentos *data loggers*, distribuídos em 30 pontos de amostragem, em que cada círculo possui quatro sensores em níveis definidos na posição vertical como: baixo, médio 1, médio 2 e alto.

Figura 4 - Configuração de alocação dos instrumentos no estoque de armazenagem



Fonte: Autor (2022)

5.2 Resultados da qualificação térmica

O estudo de qualificação térmica foi realizado de acordo os critérios estabelecidos de no mínimo 7 dias ou 168 (cento e sessenta e oito) horas, sendo realizado no período de 12h00min do dia 01/02/2021 às 12h00min do dia 08/02/2021.

Os resultados da qualificação térmicas estão demonstrados nas Figuras 5 e 6.

Figura 5 - Dados de temperatura da qualificação térmica

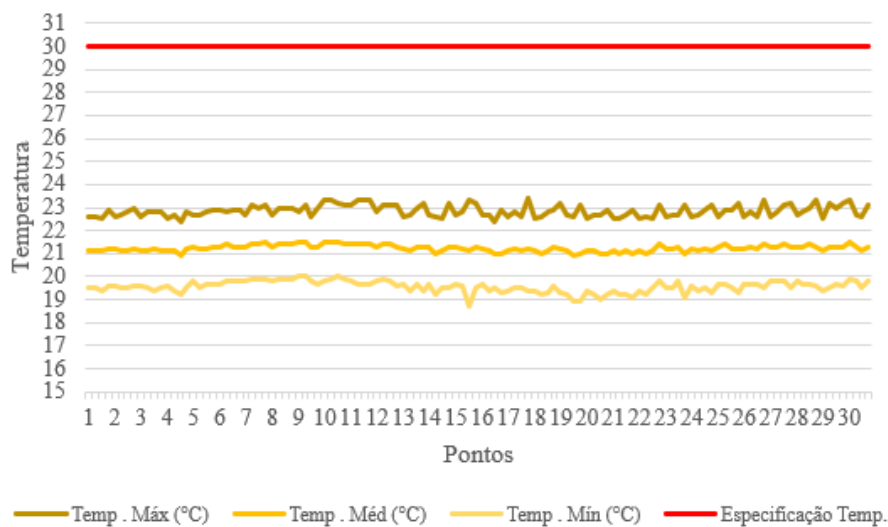
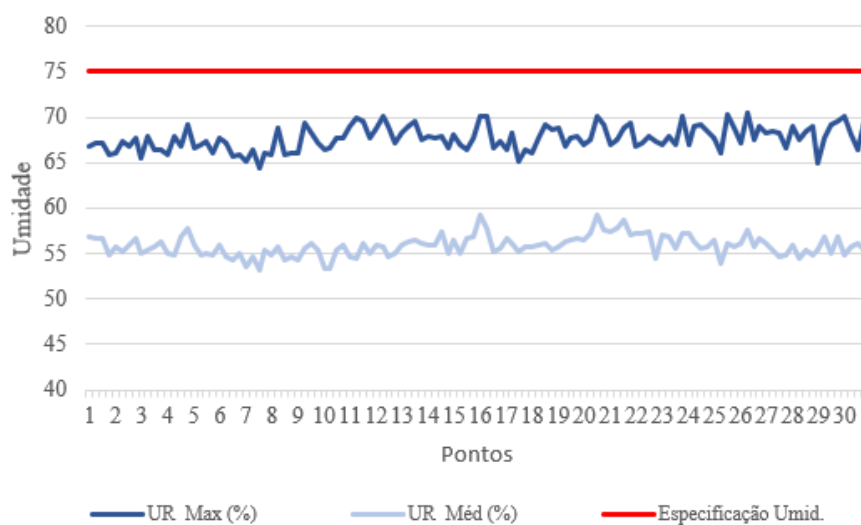


Figura 6 - Dados de umidade da qualificação térmica



Na análise dos dados apresentados, tanto os valores máximos como as médias, observa-se que os valores coletados pelos 30 pontos, onde em cada ponto apresenta 4 *data loggers*, em

diferentes alturas, não apresentaram resultados fora dos critérios de temperatura (15 a 30°C) e umidade relativa do ar ($\leq 75\%$) do estoque.

Os dados demonstram que o ponto que apresentou a menor temperatura foi o ponto 15 – posição médio 02 com 18,7 °C, a maior temperatura foi o ponto 17 – posição alto com 23,4 °C e a média entre todos os pontos foi de 21,2 °C. A umidade mínima foi no ponto 10 – posição médio 1 com 45,2 % e a umidade máxima foi o ponto 26 – posição médio 1 com 70,4 %, a média entre todos os pontos foi de 55,8 %, os dados de temperatura e umidade demonstram que mesmo considerando a faixa de erro do instrumento de $\pm 0,5$ °C de temperatura e 1,5 % de umidade os resultados atenderam os critérios de especificações.

O estoque de medicamentos deverá manter as condições térmicas controladas (temperatura e umidade), para que não haja perda das características e degradação, podendo comprometer e prejudicar a finalidade do uso, com consequentes danos à saúde dos pacientes.

De acordo com os resultados apresentados pela qualificação térmica, foi possível verificar o perfil de temperatura e umidade do ar por toda a área de armazenamento e não foi identificada excursões de temperatura, assim, não há zonas que não podem ser usadas para armazenamento de medicamentos.

Os dados demonstraram que o sistema de climatização foi projetado de forma robusta para o atendimento do estoque, atendendo de forma satisfatória os parâmetros de temperatura e umidade por toda área.

Com base nos resultados apresentados, conclui-se que o estoque possui capacidade de manter a temperatura e umidade em diferentes pontos e horários. A Qualificação Térmica da área foi aprovada, e foi demonstrado que o estoque tem capacidade de armazenar medicamentos, conforme as especificações climáticas determinadas pelo fabricante, temperatura (15 a 30°C) e umidade relativa do ar ($\leq 75\%$).

5.3 Pontos de monitoramento definidos pela qualificação térmica

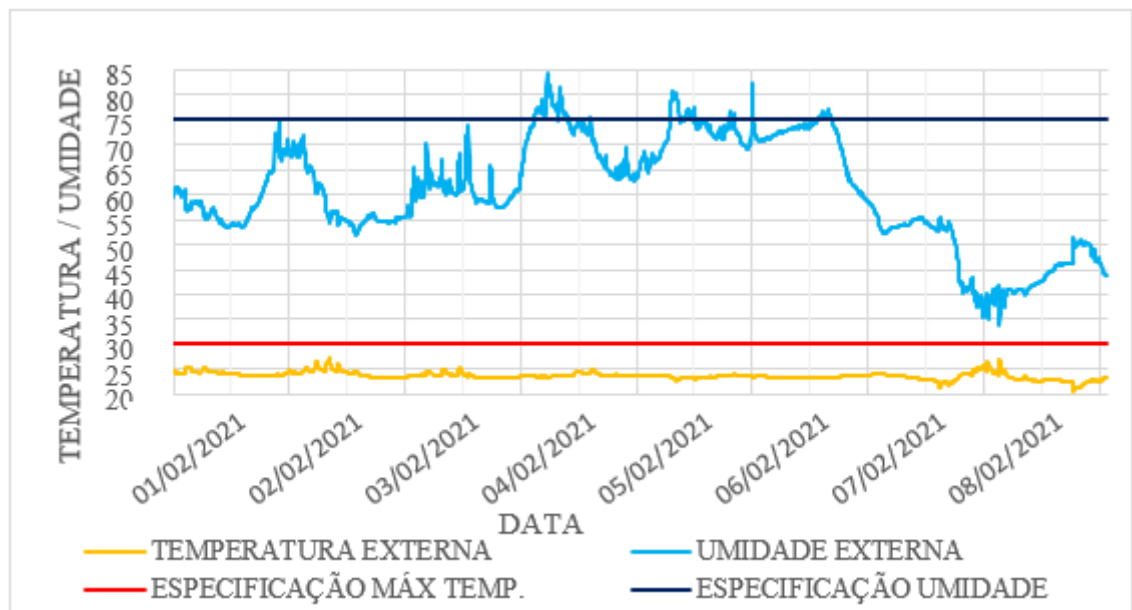
Durante o período de estudo da qualificação térmica foi colocado um instrumento de medição protegido da luz e chuva, em uma área externa ao estoque, para a verificação da temperatura e umidade externa do local.

Foi realizada a avaliação dos resultados de temperatura e umidade externa nos dias da qualificação térmica e visto que a temperatura máxima foi de 27,3 °C, mínima de 20,7 °C com a média de 23,7 °C, a umidade máxima de 84,1 %, mínima de 33,8 % com a média de 54,9 %. Foi possível observar que a qualificação térmica ocorreu em dias chuvosos, mas mesmo com a

umidade externa acima do critério de especificação do estoque ($\leq 75\%$ umidade), o sistema de climatização manteve a umidade interna do estoque abaixo dos critérios exigidos para armazenamento da área.

O gráfico apresentado pela figura 7 mostra os valores registrados de 5 em 5 minutos para os parâmetros de temperatura e umidade externa durante o período da qualificação térmica.

Figura 7 - Temperatura e umidade externa



Fonte: Autor (2022)

Baseado nestas informações e nos resultados do estudo de qualificação térmica, foi visto que a qualificação abrangeu a verificação da temperatura e umidade, em uma distribuição homogênea que amostrou todas as partes do estoque.

O guia do WHO (2011) recomenda o método e os critérios a serem avaliados para definição do posicionamento dos data loggers, mas não recomenda os critérios específicos para determinar os pontos críticos de acordo com os dados obtidos, devido a isso, com base nos resultados obtidos na qualificação térmica foi determinado uma metodologia para seleção dos dados, por intervalo de valores, estabelecido por severidade, através da seleção de pontos críticos, subcríticos e não críticos, com o objetivo de identificar os pontos críticos da qualificação térmica.

Os intervalos foram estabelecidos por severidade, com o objetivo de identificar os pontos críticos, ou seja, pontos mais propícios a ficar fora dos critérios de especificação, sendo definidos e caracterizados em 3 categorias (Críticos, Subcríticos e Não Críticos). Foi considerado a faixa de erro do instrumento de $\pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ de temperatura e $1,5\%$ de umidade.

Para a temperatura, foi verificado que os pontos com resultados maiores ou iguais a 27,0 °C como críticos, mas avaliando a possibilidade de erro do instrumento ($\pm 0,5$ °C) estabeleceu-se a faixa de 26,5 como crítico, entre 26,4 e 24,0 °C subcríticos e não críticos abaixo de 23,9 °C. Levando em consideração a faixa mínima de temperatura de 15 °C, estabeleceu-se os resultados abaixo de 18,5, também como críticos.

Para a umidade, considerando a faixa de erro 1,5 %, os pontos críticos maiores ou iguais a 70,0 %, subcríticos entre 69,9 e 65,0 % e não críticos abaixo de 64,9 %, conforme tabela 4 abaixo.

Tabela 4 - Parâmetros de severidade dos pontos críticos

SEVERIDADE	TEMPERATURA (°C)	UMIDADE (%UR)
CRÍTICO	$\geq 26,5$ e $\leq 18,5$	≥ 70
SUBCRÍTICO	$\leq 26,4$ e ≥ 24	$\leq 69,9$ e ≥ 65
NÃO CRÍTICO	$\leq 23,9$ e $\geq 18,6$	$\leq 64,9$

Fonte: Autor (2022)

Os pontos críticos foram determinados de acordo com os resultados obtidos na qualificação térmica, porém os mesmos se encontram abaixo dos critérios de especificação da área (15 °C a 30 °C de temperatura e umidade relativa menor ou igual a 75 %), no entanto, estão próximos dos limites e durante a rotina de operação, possuem maior risco de apresentar resultados fora da especificação, podendo colocar em risco a qualidade dos medicamentos ali estocados e por este motivo, necessitam de um maior controle de monitoramento que garanta a detecção e a tratativa de possíveis desvios.

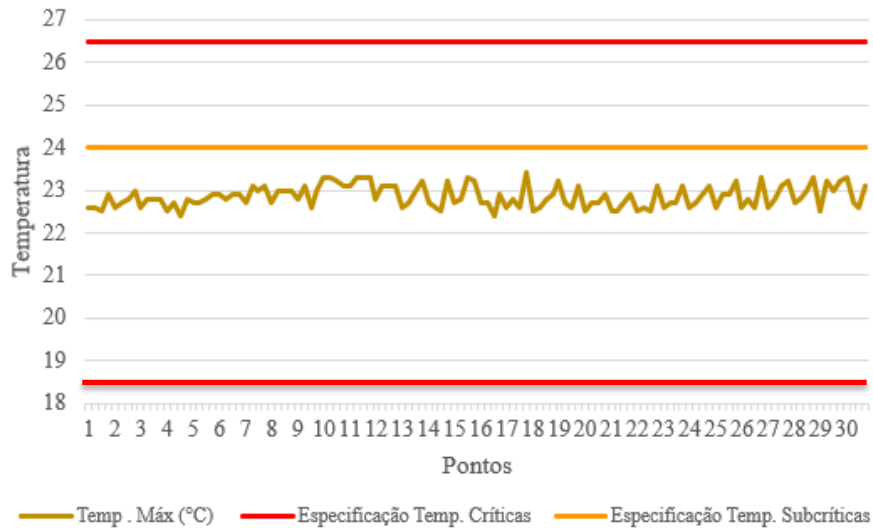
Os pontos subcríticos também se encontram abaixo dos critérios de especificações definidos para o armazenamento dos medicamentos, e estão abaixo dos parâmetros críticos, porém podem ser escolhidos para a realização de uma distribuição de pontos abrangidos por toda área de estocagem.

Os pontos não críticos encontram-se abaixo dos pontos subcríticos, sendo os pontos com menor criticidade nos resultados do estudo, podem ser escolhidos no intuito de abranger uma distribuição por toda área de estocagem.

Com o método definido, foi realizada a avaliação de todos os dados da qualificação térmica para identificação dos pontos críticos, subcríticos e não críticos. Nesta avaliação foram verificados os resultados máximos obtidos para os parâmetros de temperatura e umidade

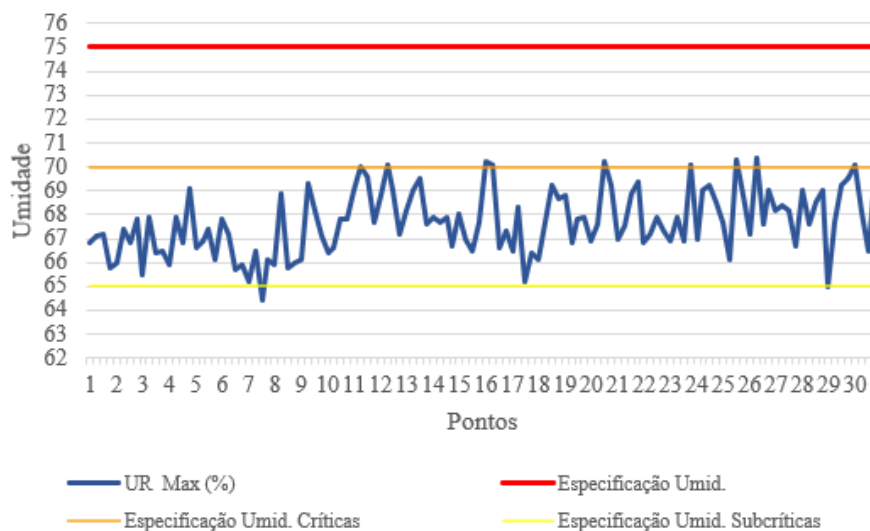
relativa do ar de cada instrumento. Os gráficos apresentados nas Figuras 8 e 9 demonstram os intervalos definidos e os valores máximos dos parâmetros.

Figura 8 - Dados de temperatura com as faixas de severidade



Fonte: Autor (2022)

Figura 9 - Dados de umidade com as faixas de severidade



Fonte: Autor (2022)

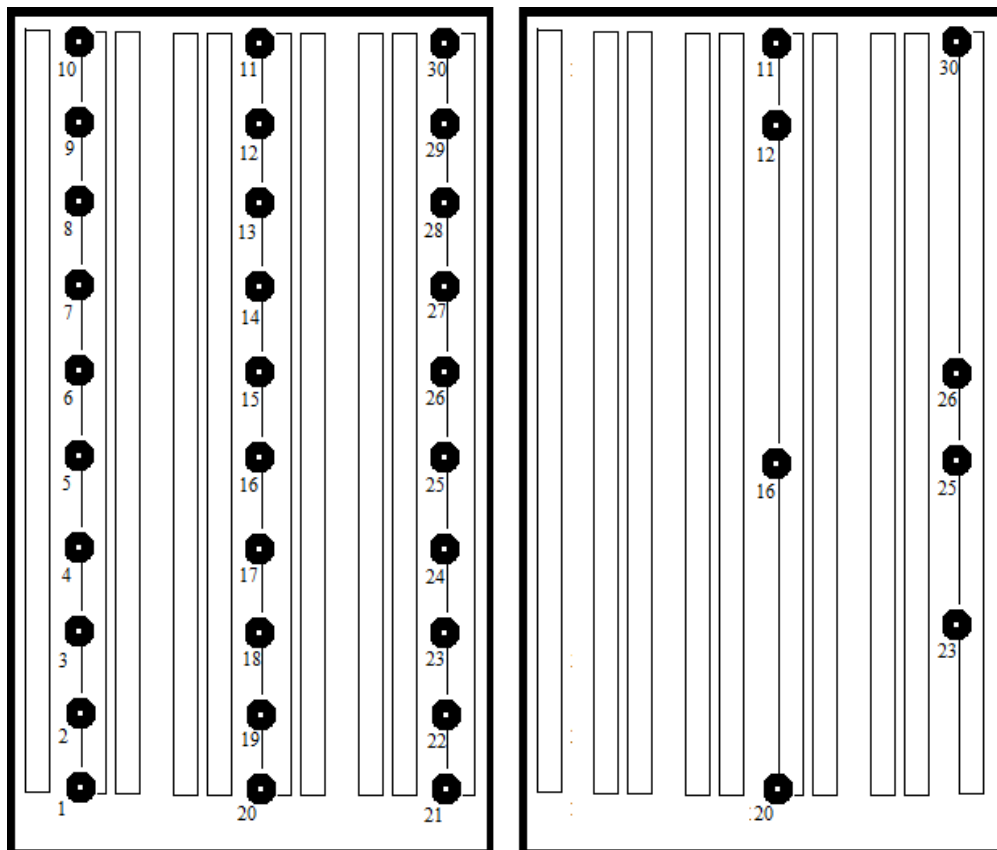
Após a identificação dos pontos críticos, foram verificados os posicionamentos e demonstrados na Figura 10. Os resultados apresentaram 9 pontos críticos de monitoramento, representando 30% dos pontos monitorados, sendo descritos na tabela 5 abaixo:

Tabela 5 - Pontos críticos de monitoramento

PONTOS	POSIÇÃO	UMIDADE MÁXIMA
11	Médio 1 (5 a 6 m de altura)	70%
12	Médio 1 (5 a 6 m de altura)	70,1%
16	Baixo (50 cm de altura)	70,2%
	Médio 1 (5 a 6 m de altura)	70,1%
20	Médio 2 (11 a 12 m de altura)	70,2%
23	Alto (18,5 a 19,5 m de altura)	70,1%
25	Médio 2 (11 a 12 m de altura)	70,3%
26	Médio 1 (5 a 6 m de altura)	70,4%
30	Baixo (50 cm de altura)	70,1%

Fonte: Autor (2022)

Figura 10 - Pontos da qualificação térmica / pontos críticos



Fonte: Autor (2022)

De acordo com a Figura 10, os pontos críticos ficaram dispostos na parte direita do estoque, o parâmetro umidade que os enquadraram como pontos críticos. A umidade máxima dos pontos críticos ficou entre 70 e 70,4 %, estando bem próximas da faixa limite de 69,9 %, levando em consideração a umidade externa máxima de 84,1%, o ponto com maior umidade apresentou 13,7 % abaixo da umidade externa.

Foram avaliados os fatores que poderiam levar ao lado direito apresentar pontos críticos, conforme pode ser visto na Figura 3, o estoque possui áreas adjacentes em suas laterais, estas possuem o mesmo sistema de climatização, por tanto, possuem temperatura e umidade semelhantes, a única parede que tem contato com ambiente externo é a parede do fundo do estoque, porém o ponto 10 (localizado no fundo a esquerda) apresentou umidade máxima de 67,8 %, devido a isso não foi considerado como crítico. Conclui-se que há uma pequena diferença de porcentagem de umidade entre o lado esquerdo e direito, como o estudo foi realizado em dias chuvosos o lado direito apresentou uma pequena porcentagem de umidade a mais que o lado direito, mas sem motivo específico.

O método teve como objetivo avaliar e definir os pontos de monitoramento de rotina do estoque, com base nos pontos críticos, porém avaliando os pontos selecionados pelo parâmetro de severidade dos resultados da qualificação térmica, não foi possível obter um arranjo amostral que contemple toda a área do estoque. Pode-se verificar que a parte esquerda do estoque encontra-se sem pontos críticos, desta forma não é possível assegurar um monitoramento adequado apenas pelo monitoramento dos pontos críticos, pois o monitoramento deve contemplar uma verificação amostral de toda a área de armazenamento do estoque, devido a isso, foi estabelecido a metodologia de definição dos pontos de monitoramento pela dimensão da área.

4.4 Definição dos pontos de monitoramento pela área

Os resultados da qualificação térmica e a metodologia definida para o mapeamento dos pontos críticos da qualificação térmica não foram suficientes para determinar os pontos de monitoramento em toda a área do estoque, devido a isso foi necessário estabelecer uma outra metodologia pela área.

Segundo o anexo 9, do guia WHO (2011), para a qualificação térmica, em uma área com grandes instalações, pode ser utilizado um espaçamento de até 10 metros de distância entre sensores para o comprimento e largura, e em matrizes verticais divididas na parte inferior, média e superior.

A qualificação térmica tem o objetivo de avaliar a distribuição da carga térmica de todo o estoque, sendo uma distribuição com maior quantidade de instrumentos de medição do que os usados na rotina de monitoramento do estoque. Não existem normas que trazem a metodologia específica de escolha dos pontos de monitoramento, dessa forma, foi utilizado como base o que recomenda o Anexo 9 do guia WHO (2011).

Para um monitoramento seguro do estoque é recomendado que não haja grandes distâncias entre os instrumentos. Quanto menor a distância entre instrumentos de medição, mais seguro se torna o monitoramento, devido a área de atendimento de cada instrumento. Foi estabelecida uma abrangência para cada instrumento de medição (termo-higrômetro), sendo definidas as medidas de 15 metros de comprimento, 10 metros de largura e 10 metros de altura, foram baseadas no guia do WHO, de modo que o instrumento esteja posicionado o mais próximo do centro dessa metragem definida.

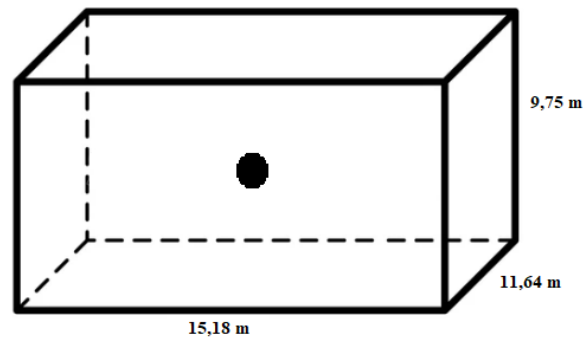
Para definir a quantidade e localização de cada instrumento, foi necessário avaliar as dimensões da área do estoque. A área de armazenamento do estoque possui 91,12 m de comprimento, 23,28 m de largura e 19,5 m de Altura.

As metragens foram definidas, mas houve a necessidade de serem arredondas de acordo com o tamanho do estoque. Dividindo o comprimento do estoque (91,12 m) pela área de cobertura do instrumento (15 m), obtém-se a quantidade de instrumentos de 6,07, neste caso utilizou 6 instrumentos pelo comprimento da área, sendo 15,18 metros de comprimento por instrumento.

Em relação a largura do estoque pela área do instrumento tem-se 23,28 m por 10 m, resultando-se na quantidade de 2,33 instrumentos, neste caso utilizou 2 instrumentos pela largura da área, sendo 11,64 metros de largura por instrumento.

A altura do estoque pela área do instrumento tem 19,5 m por 10 m, resultando-se na quantidade de 1,95 instrumentos. Neste caso utilizou 2 instrumentos pela altura da área, sendo 9,75 metros de altura por instrumento. A Figura 11 demonstra a área atendida por cada instrumento.

Figura 11 - Área de monitoramento para cada instrumento



Fonte: Autor

5.4 Definição Final dos Pontos de Monitoramento

As metodologias utilizadas para a determinação dos pontos de monitoramento foram baseadas primeiramente na determinação dos pontos críticos pelos resultados da qualificação térmica, posteriormente determinada uma área de atendimento para cada instrumento, de modo que foram unidos os resultados das duas metodologias para chegar à quantidade de pontos de monitoramento.

Após a identificação dos pontos críticos pela qualificação térmica, foram verificados os posicionamentos e demonstrados na Figura 12. O estoque apresentou 9 pontos críticos de monitoramento, sendo descritos também na tabela 6.

Com base nos resultados obtidos, segue a destruição dos sensores:

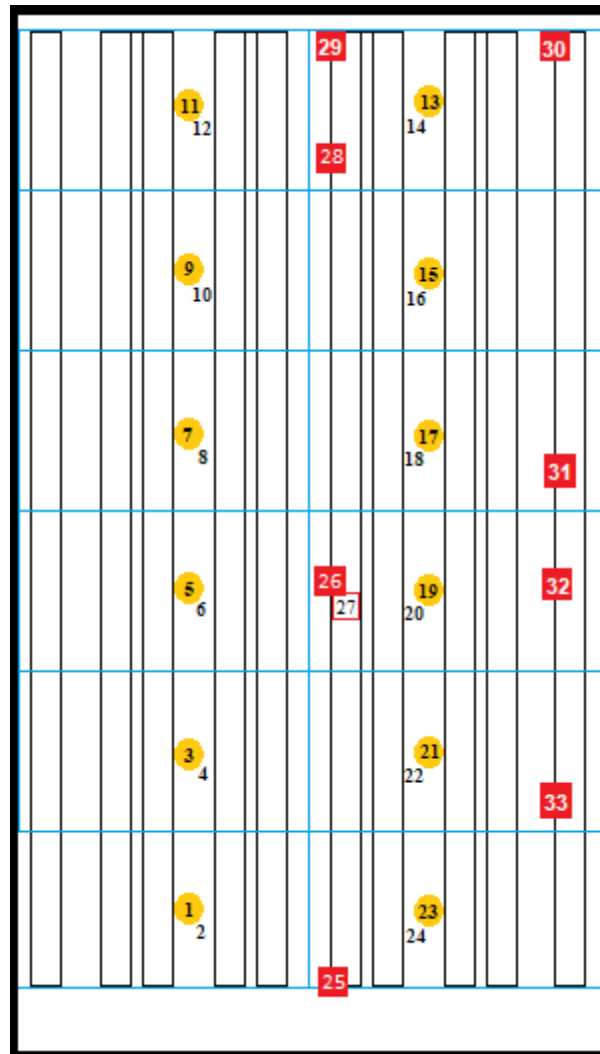
Tabela 6 - Pontos críticos da qualificação térmica

PONTOS	POSIÇÃO
PONTOS DETERMINADOS PELA ÁREA (1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21 e 23)	4,87 metros de altura
PONTOS DETERMINADOS PELA ÁREA (2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 e 24)	14,63 metros de altura
PONTO CRÍTICO - 25	Médio 2 (11 a 12 metros de altura)
PONTO CRÍTICO - 26	Baixo (50cm de altura)
PONTO CRÍTICO - 27	Médio 1 (5 a 6 metros de altura)
PONTO CRÍTICO - 28	Médio 1 (5 a 6 metros de altura)
PONTO CRÍTICO - 29	Médio 1 (5 a 6 metros de altura)
PONTO CRÍTICO - 30	Baixo (50cm de altura)
PONTO CRÍTICO - 31	Médio 1 (5 a 6 metros de altura)
PONTO CRÍTICO - 32	Médio 2 (11 a 12 metros de altura)
PONTO CRÍTICO - 33	Alto (18,5 a 19,5 metros de altura)

Fonte: Autor (2022).

A Figura 12 apresenta a área do estoque, demonstrando o seu dimensionamento. Pode-se ver a área dividida conforme metragem de monitoramento e os pontos a serem monitorados. Os pontos em quadrados, são os pontos críticos da qualificação térmica, e em círculos os sensores definidos pela divisão da metragem da área. É possível verificar que todos os pontos críticos estão dentro da área de cobertura dos instrumentos, e portanto, podendo considerar que o dimensionamento da distribuição dos sensores será eficiente no monitoramento de rotina da temperatura e umidade do estoque em funcionamento.

Figura 12 - Distribuição final dos pontos de monitoramento



Fonte: Autor (2022)

6 CONCLUSÃO

Durante o desenvolvimento dos métodos para a definição dos pontos de monitoramento, teve-se como principal foco a preservação da qualidade dos medicamentos que ali serão armazenados, de modo que haja segurança no monitoramento, fornecimento de dados e que demonstrem a carga térmica das áreas definidas pelos pontos, para que em caso de excursões de temperatura e/ou umidade sejam tomadas medidas que preservem a qualidade dos medicamentos estocados.

Este estudo não visou avaliar as condições climáticas da área em operação com carga, mas foi realizado com estoque vazio, após a finalização do estudo inicia-se a etapa de carregamento do estoque em condições climáticas diferentes, devido a movimentação de pessoas, pallets, empilhadeiras, carga térmica dos produtos que irão adentrar ao estoque, modo de disposição de armazenagem e temperatura e umidade externa diferentes. Devido a isso, a empresa proprietária do estoque deverá realizar qualificações térmicas com a mesma metodologia de distribuição dos *data loggers* usadas neste estudo, nas estações de verão e inverno e na periodicidade anual, que são as estações mais críticas do ano, com a finalidade de verificar o atendimento dos parâmetros de temperatura e umidade na condição cheio.

Com os resultados das qualificações térmicas, deve-se levar em consideração a metodologia estabelecida para determinação dos pontos críticos pela qualificação térmica e com base nos resultados, realizar novas avaliações. De acordo com os resultados podem ser determinados novos pontos críticos, pois serão realizados em condições de temperatura e umidade externas diferentes do estudo inicial, além do fator de estar em operação de uso.

Os pontos de monitoramento determinados pela área são fixos e não devem ser alterados, pois representam um arranjo amostral de toda área e foram determinados pela metragem da área do estoque e não pelos resultados da qualificação térmica.

As metodologias de distribuição dos pontos de monitoramento são robustas, a área se torna segura para o armazenamento de medicamentos que exigem as condições de armazenagem de 15 a 30 °C de temperatura e umidade abaixo de 75%, de modo que, caso haja locais com temperaturas e umidades fora da especificação seja identificado para tomadas de ações.

Foram avaliados os dados de temperatura e umidade externa frente aos dados internos do estoque apresentados na qualificação térmica. A temperatura externa máxima foi de 27,3 °C e a umidade externa máxima de 84,1 %, com a temperatura interna máxima de 23,4 °C e a umidade interna máxima de 70,4 %. Levando em consideração esses dados os parâmetros

internos do estoque tiveram uma diferença de 3,9 °C de temperatura e 13,7 % de umidade para menos.

Como o estoque possui sistema automatizado de climatização, que se modula conforme as temperaturas e umidades externas, espera-se que não haja pontos fora do especificado, contudo, deve-se verificar novos pontos críticos através das qualificações térmicas e realizar avaliações dos posicionamentos destes pontos para inclusão de novos pontos de monitoramento.

Com base na avaliação dos dados da qualificação térmica e metodologia de definição dos pontos críticos foram determinados os pontos críticos a serem monitorados. A localização dos sensores encontra-se nos quadrados vermelhos apresentados na Figura 12.

Foi definida a quantidade de 24 instrumentos para o monitoramento, conforme a metragem determinada para cada ponto da área, mais 9 instrumentos como pontos críticos na qualificação térmica, totalizando, 33 instrumentos de monitoramento de temperatura e umidade no estoque.

Para o monitoramento em rotina de operação recomenda-se utilizar instrumentos de medição tipo termo-higrômetro, marca Minipa, modelo MT-242, pois são passíveis de calibração, a temperatura de operação é de 0 °C a 50 °C, com precisão de ± 1 °C e a operação para umidade é de 5 % a 95 % com precisão de $\pm 10\%$.

REFERÊNCIAS

- ALQURSHI, A. Household storage of pharmaceutical products in Saudi Arabia; A call for utilising smart packaging solutions. **Saudi Pharmaceutical Journal**, [S. l.], v. 28, p. 1411–1419, 2020.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**, Brasília, 6. ed., 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>. Acesso em: 20 ago. 2022.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução – RDC nº 318 de 6 de novembro de 2019**. Estabelece os critérios para a realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências. Diário Oficial da União: Ministério da Saúde, 06 nov. 2019. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-rdc-n-318-de-6-de-novembro-de-2019-226513805>. Acesso em: 20 ago. 2022.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução – RDC nº 430 de 8 de outubro de 2020**. Dispõe sobre as Boas Práticas de Distribuição, Armazenagem e de Transporte de Medicamentos. Diário Oficial da União: Ministério da Saúde, 10 out. 2020. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-430-de-8-de-outubro-de-2020-282070593>. Acesso em: 20 ago. 2022.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução – RDC nº 304, de 17 de setembro de 2019**. Dispõe sobre as Boas Práticas de Distribuição, Armazenagem e de Transporte de Medicamentos. Diário Oficial da União: Ministério da saúde, 2019. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-rdc-n-304-de-17-de-setembro-de-2019-216803526>. Acesso em: 20 out. 2021.
- BANSAL, R. *et al.* MSn, LC-MS-TOF and LC-PDA studies for identification of new degradation impurities of bupropion. **Biomed. Chromatogr.**, [S. l.], v. 27, n. 11, p. 1387-1397, 2013.
- CHOI, S. *et al.*, Self-Healing Nanofiber-Based Self-Responsive Time-Temperature Indicator for Securing a Cold-Supply Chain, **Adv. Mater.**, [S. l.], v. 32, n. 11, p. 1-8, 2020.
- FREITAS, J. M. S. M., NOBRE, A. C. L. Avaliação da assistência Farmacêutica do município de Mombaça-CE. **R. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo**, [S. l.], v. 2, n. 1, p.15-20, 2011.
- GOMES, S. S.; BATISTA, A. M. Armazenamento de medicamentos na Central de Abastecimento Farmacêutico (CAF) de um município do Rio Grande do Norte, Brasil. **Infarma**, [S. l.], v. 31, n. 3, p. 276-284, 2019.
- HEINEMANN, L., *et al.* Insulin Storage: A Critical Reappraisal. **J Diabetes Sci Technol**, [S. l.], v. 15, n. 1, p. 147-159, 2021.
- ICH, I. C. O. H. ICH Q1A (R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products. [S.l.], 2003.

ICH, I. C. O. H. ICH Q1F (R2): Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV. [S.l.], 2006.

KUMAR, N.; JHA, A. Temperature excursion management: A novel approach of quality system in pharmaceutical industry. **Saudi Pharmaceutical Journal**, [S. l.], v. 25, n. 2, p. 176-183, 2017.

LEITE, E. G. **Estabilidade**: importante parâmetro para avaliar a qualidade, segurança e eficácia de fármacos e medicamentos. 2006. (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006.

PAOLI, F.; BISHARA, R. H.; ASSELT, E. J. How to define the right ambient temperature range for storage and distribution of pharmaceutical raw materials. **Biologicals**, [S. l.], v. 69, p. 66-69, 2021.

PYATIGORSKAYA, N.V.; *et al.* Rationale for the Necessity of Temperature Mapping Of Storage Areas for Pharmaceutical Products. **J. Pharm. Sci. & Res.**, [S. l.], v. 10, n. 3, p. 662-664, 2018a.

PYATIGORSKAYA, N.V.; *et al.* Reducing the Number of Temperature Sensing Devices during Performance of Temperature Mapping. **J. Pharm. Sci. & Res.**, [S. l.], v. 10, n. 10, p. 2646-2650, 2018b.

SENGUPTA, P.; CHATTERJEE, B.; TEKADE, R. Current regulatory requirements and practical approaches for stability analysis of pharmaceutical products: A comprehensive review. **International Journal of Pharmaceutics**, [S. l.], v. 543, n. 1-2, p. 328-344, 2018.

SHAFAT, K. *et al.* An overview: storage of pharmaceutical products. **World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences**, [S. l.], v. 2, n.5, p. 2499-2515, 2013.

SILVA, J. G. A; NETO, J. G. P.; FREIRE, R. A. Correlation between stability and medication storage conditions inside mobile emergency service (SAMU) ambulances. **Brazilian Journal of Development**, [S. l.], v. 6, n. 12, p. 94622-94632, 2020.

SYKES, C. Time- and Temperature-Controlled Transport: Supply Chain Challenges and Solutions, **Pharmacy and Therapeutics**, [S. l.], v. 43, n.3, p. 154-157, 2018.

TABAŠEVIĆ *et al.* Temperature mapping in pharmaceutical warehouse – Framework for pharmacy 4.0. In: **X International Conference Industrial Engineering and Environmental Protection 2020 (IIZS 2020)**, 10., 2020, Zrenjanin. **Anais [...]**. Zrenjanin: University of Novi Sad, 2020.

TAYLOR, J. Recommendations on the control and monitoring of storage and Transportation temperatures of medicinal products. **Pharm. J.**, [S. l.], v. 267, p. 128–131, 2001.

TESTO. **Testo 174 H - Datalogger para temperatura e umidade**. 2021. Disponível em <https://www.testo.com/pt-BR/testo-174-h/p/0572-6560?gclid=EAIaIQobChMIi9Wc2bKg9gIVDQ2RCh0rnQIUEAAYAiAAEgI8uPD_BwE> Acessado em 14 fev. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Annex 9.** Model guidance for the storage and transport of time- and temperature-sensitive pharmaceutical products. [S. l.]: WHO Technical Report Series, n. 961, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **How to temperature map cold chain Equipment and storage areas**, Geneva: WHO, 2019.

ZADBUKE, N., *et al.* Recent trends and future of pharmaceutical packaging technology. **Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences**, [S. l.], v. 5, n. 2, p. 98-110, 2013.