

Câmara Climática: estudo de caso

A case study: the equipment qualification of Climatic Chamber

Lívio César Cunha Nunes², José Lamartine Soares Sobrinho¹, Ádley Antonini Neves de Lima¹,
Jeckson Luiz da Silva¹ & Pedro José Rolim Neto¹

RESUMO – A confiabilidade dos resultados de um equipamento sob condições especificadas é comprovada através de sua qualificação onde apresenta um desempenho previsto frente a comparações com padrões. Neste estudo, uma Câmara Climática foi submetida a diversas condições de stress, as quais, provavelmente, ocorrerão durante os períodos de avaliação da estabilidade (RE nº 1, 2005 da ANVISA). Foram avaliados os parâmetros temperatura e umidade nos diversos sensores espalhados no interior da Câmara em diversas situações, como queda de energia, abertura e fechamento de porta e Câmara vazia e com carga, simulando a realidade de um estudo de estabilidade. Os resultados demonstraram baixos índices de variação em um curto espaço de tempo para retornar aos valores especificados, quando comparados com os parâmetros estabelecidos para o teste. Estima-se que apenas 0,07% do tempo total do estudo estariam fora dos parâmetros especificados, considerado insignificante na credibilidade dos resultados, garantindo assim, confiabilidade ao estudo de estabilidade nessa Câmara Climática.

PALAVRAS-CHAVE – Qualificação de equipamentos, Câmara Climática, estudo de estabilidade.

SUMMARY – The trustworthiness of equipment results under specified conditions is proven through its qualification, in which presents a foreseen performance front the comparisons with standards. In this study, a Climatic Chamber was submitted to diverse stress conditions, which probably will occur during the periods of stability evaluation (RE nº 1, 2005, ANVISA). The parameters, temperature and humidity had been evaluated in several sensors spread in the interior of the Chamber, in several situations as energy fall, opening and closing door, empty and with load Chamber, simulating the reality of stability study. The results had demonstrated low indices of variation in a short space of time to return to the specified values, when compared with the parameters established for the test. Only 0.07% of the total time study will be out as specified parameters, which is insignificant in the results credibility, guaranteeing trustworthiness to the stability study in this Climatic Chamber.

KEYWORDS – Equipment qualification, Climatic Chamber, stability study.

INTRODUÇÃO

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) vem adotando uma política de garantia da qualidade para a produção de medicamentos, que consiste no acompanhamento de todos os processos, desde a aquisição da matéria-prima farmacêutica até sua transformação em um produto acabado em suas diferentes formas farmacêuticas à disposição do consumidor.

A ANVISA, para essa finalidade, conta com a existência de legislações regulamentando todas as etapas da cadeia do medicamento e executa ações de fiscalização para avaliar a qualidade dos processos produtivos de fabricação, das condições de armazenagem, transporte e consumo desses produtos (Martins & Penna, 2004; Nunes *et al.*, 2005).

O estudo de estabilidade de um medicamento, regulamentado pela RE nº 1 de 2005, da ANVISA, é realizado em Câmaras Climáticas as quais se constituem em equipamentos de considerável tecnologia que proporcionam o controle de temperatura e umidade em seu interior, com controladores micro processados de alta precisão e grande estabilidade ao longo do tempo, e é

projetada para ser utilizada continuamente, sem preocupação com falhas nos instrumentos de controle (Chaves, 2005; Paddock, 2006). Esses equipamentos devem ser projetados para funcionar durante longos tempos (estudos de estabilidade de longa duração) tendo a necessidade de serem projetados com algumas peculiaridades na sua construção e funcionamento. O projeto do equipamento deve minimizar os riscos de erros e permitir a limpeza e manutenções adequadas de maneira a evitar a contaminação cruzada, acúmulo de poeira e/ou sujeira e, em geral, evitar todo efeito que possa influir negativamente na qualidade dos resultados. Essa garantia só é conquistada com a qualificação do equipamento. A qualificação pode ser entendida como conjunto de operações que estabelece, sob condições especificadas, que os resultados dos testes de determinado equipamento demonstram que o mesmo apresenta o desempenho previsto, onde os instrumentos e sistemas de medição devem ser calibrados (Brasil, 2003; Sigvardson *et al.*, 2001).

De acordo com as normas internacionais, todos os equipamentos utilizados na produção de medicamentos e que são considerados críticos para a sua qua-

Recebido em 29/01/2007

¹Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos/LTM, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco/UFPe

²Laboratório de Tecnologia Farmacêutica/LTF, Universidade Federal de Piauí/UFPi

lidade, devem ser qualificados. A qualificação se refere essencialmente ao funcionamento de uma máquina, equipamentos e aparatos de laboratório nos quais irão ser demonstrados experimental e documentalmente, que funcionam de acordo com o uso previsto. A qualificação é dividida em três etapas, denominadas de Qualificação de instalação (QI), Qualificação operacional (QO) e Qualificação de desempenho (QD). (Macián, 1999; Salazar, 1993)

Antes de entrar em operação comercial, uma Câmara Climática deve ser submetida a uma rotina de qualificação. É recomendável que a qualificação seja feita por uma empresa especializada que utilize sensores de temperatura e umidade com calibração rastreável à RBC (Rede Brasileira de Calibração). Normalmente, deve ser utilizada uma média de 10 sensores de temperatura e de umidade distribuídos no interior da Câmara Climática com leitura e registro contínuo computadorizado. As condições climáticas devem permanecer dentro da variação aceitável de $\pm 2^{\circ}\text{C}$ e $\pm 5\%$ de temperatura e umidade relativa em todos os pontos ao longo de diversas horas de teste. (Mecalor, 2006).

No estudo de qualificação de desempenho ora apresentado para a Câmara Climática, foi observado a constância e homogeneidade da temperatura e umidade em toda a área interna do equipamento. Desvios nesses parâmetros implicam na falta de confiança nos resultados. Esses desvios podem estar relacionados a falhas na ventilação/distribuição de vapor, vedação inadequada da porta, falta de vapor/água, excesso de carga, problemas com os sensores, queda de energia, dentre outros. A ocorrência desses desvios pode levar a falsas interpretações dos resultados levando a conclusões desastrosas para o consumidor ou para a empresa realizadora do teste. Para a empresa, um resultado falso negativo, leva ao não registro do produto, ocasionando grandes perdas monetárias com todo o trabalho já realizado e, até mesmo, da não comercialização do produto em questão. Para os consumidores, um resultado falso positivo pode levar ao consumo de um medicamento sem estabilidade, o qual pode ser ineficaz ou mesmo tóxico, podendo resultar no não tratamento da patologia, no aparecimento de efeitos adversos ou mesmo o óbito. O objetivo deste trabalho é demonstrar, por meio de um caso prático, a importância da qualificação de equipamentos na indústria farmacêutica.

MATERIAL E MÉTODOS

O ensaio de qualificação foi realizado em uma Câmara Climática mod. 420CLD, série 03207-05 da marca Nova Ética, tomando como base o acompanhamento da temperatura ($^{\circ}\text{C}$) e da umidade (%) em 5 situações distintas: um ciclo de 24 horas com a Câmara vazia, um ciclo de 24 horas com a Câmara com carga, simulação de abertura de porta, simulação da queda de energia com carga e simulação da queda de energia vazia.

Nesse estudo foram monitoradas as regiões críticas de distribuição de calor, como cantos e fundo da Câmara, e de umidade, região superior, média e inferior. Para tanto, a temperatura foi monitorada por 9 sensores tipo T podendo ter variação máxima de $\pm 2^{\circ}\text{C}$ e a umidade foi monitorada por três sensores capacitivos, podendo variar $\pm 5\%$ no interior da Câmara durante todo o período de monitoramento. Esses sensores possuem certificado de calibração rastreáveis (RBC – Rede Brasilei-

ra de Calibração, certificados LTR 0018/05 e LTR 2987-89/05). Para os ciclos de 24 horas, registrou-se os dados obtidos de 1 em 1h; para a simulação de porta aberta, monitorou-se 5min antes e 5min depois, registrando-se os dados de 1 em 1min e para a simulação de queda de energia, o tempo monitorado foi de uma hora, registrando-se de 5 em 5min.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O teste realizado com a Câmara Climática, acompanhando-se as possíveis variações de temperatura e umidade, mostrou homogeneidade para os dois parâmetros durante o tempo de 24h, tanto no modelo, utilizando a Câmara Climática vazia (Tabela I) quanto com carga (Tabela II). O estudo com a Câmara com carga, também denominado de Capacidade Máxima Testada, define um espaço de 10cm de distância entre a carga e as laterais

TABELA I
Ciclo de 24 horas com a Câmara Climática vazia

Análise Individual dos Sensores												
Câmara Climática 03207-05 (40°C - 75% UR) Vazia												
Temperatura									Umidade			
	T 1	T 2	T 3	T 4	T 5	T 6	T 7	T 8	T 9	UR 1	UR 2	UR 3
Máx	40,1	40	40,1	40,1	40,3	40	39,6	40	40,3	76	76	80
Mín	39,7	39,7	39,7	39,8	39,9	39,7	39,3	39,7	40	71	70	74
Méd	39,9	39,8	39,9	39,9	40,1	39,8	39,4	39,8	40,1	74	73	77
Parâmetros	Sensor		Valor		Parâmetros-Gradiente		Valor					
Temp. - Máx.	T 5_9		40,3		Temp. - Máx.		0,7					
Temp. - Mín.	T 7		39,4		Temp. - Mín.		0,7					
Temp. - Média	T 1-9		39,9		Temp. - Média		0,7					
Umidade - Máx.	UR 3		80		Umidade - Máx.		4,0					
Umidade - Mín.	UR 2		70		Umidade - Mín.		4,0					
Umidade - Méd.	UR 1-3		75		Umidade - Méd.		4,0					

TABELA II
Ciclo de 24 horas com a Câmara Climática com carga

Análise Individual dos Sensores												
Câmara Climática 03207-05 (40°C - 75% UR) Carga												
Temperatura									Umidade			
	T 1	T 2	T 3	T 4	T 5	T 6	T 7	T 8	T 9	UR 1	UR 2	UR 3
Máx	40,1	40,1	40,1	40,2	40,3	39,9	39,4	39,9	40,1	76	77	80
Mín	39,8	39,8	39,9	39,9	39,9	39,7	39,1	39,8	39,9	71	71	74
Méd	39,9	39,9	40	40	40,1	39,8	39,2	39,8	40	74	74	77
Parâmetros	Sensor		Valor		Parâmetros-Gradiente		Valor					
Temp. - Máx.	T 5		40,3		Temp. - Máx.		0,9					
Temp. - Mín.	T 7		39,1		Temp. - Mín.		0,8					
Temp. - Média	T 1-9		39,9		Temp. - Média		0,8					
Umidade - Máx.	UR 3		80		Umidade - Máx.		4,0					
Umidade - Mín.	UR 1_2		71		Umidade - Mín.		3,0					
Umidade - Méd.	UR 1-3		75		Umidade - Méd.		3,0					

TABELA III

Simulação de abertura de porta com a Câmara Climática com carga

Análise Individual dos Sensores												
Câmara Climática 03207-05 (40°C - 75% UR) Porta												
Temperatura									Umidade			
	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	UR1	UR2	UR3
Máx	40,9	39,9	40,9	40,4	42,2	42	42,4	41,1	41,1	83	76	80
Mín	39,2	38,5	39,1	38,5	39,9	39,4	40	39,8	38,3	48	50	50
Méd	40	39,2	40	39,4	41	40,7	41,2	40,4	39,7	66	63	65
Parâmetros	Sensor	Valor	Parâmetros-Gradiente	Valor								
Temp. - Máx.	T 7	42,4	Temp. - Máx.	2,5								
Temp. - Mín.	T 9	38,3	Temp. - Mín.	1,7								
Temp. - Média	T 1-9	40,2	Temp. - Média	1,4								
Umidade - Máx.	UR1	83	Umidade - Máx.	7								
Umidade - Mín.	UR2	48	Umidade - Mín.	7								
Umidade - Méd.	UR 1-3	65	Umidade - Méd.	3								

interiores da Câmara e 5cm de distância entre as cargas.

Quando analisados os resultados, cruzando os valores das temperaturas e umidades entre Câmara com carga e vazia, não existe diferença para os valores médios de temperatura e umidade, conforme as Tabelas I e II. Esse fato é de suma importância para a confiabilidade nos resultados, pois tem-se situações extremas (com carga e vazia) podendo-se extrapolar para situações intermediárias. Em suma, pode-se garantir com base nesses dados, que não haverá flutuações para esses parâmetros qualquer que seja a carga de trabalho da Câmara. Os resultados demonstram, principalmente, que o sistema de ventilação/circulação do ar é eficiente.

Simulação de abertura de porta

A simulação de abertura de portas é importante, pois mimetiza as condições normais de trabalho onde existe a necessidade diária de retirada de amostra para análise, atividade que não leva mais que cinco minutos para ser realizada. Essa simulação é realizada na Câmara com carga máxima nas condições descrita anteriormente para Capacidade Máxima Testada, nesse caso não se faz necessário o mesmo teste com a Câmara vazia. A Tabela III demonstra os resultados desta simulação.

Nesta situação, a média das temperaturas (40,2°C) atingiu uma variação de 0,5% dos 40°C pré-estabelecidos, permanecendo, portanto, dentro da variação permitida, que é de +2%. Todavia a umidade é afetada a ponto de extrapolar os limites, tanto superior (80%UR) quanto inferior (70%UR). Esse fato se explica devido a saída rápida de ar úmido no momento da abertura da porta (baixando bruscamente a umidade) e a entrada brusca de vapor de água da caldeira da Câmara (elevando rapidamente a umidade para níveis acima do limite) na tentativa de compensação. É importante ressaltar que a estabilização da umidade é alcançada em menos de 5 minutos após fechamento da porta. Como a umidade está no ar que preenche a Câmara e menos nos recipientes dos produtos e aparatos da Câmara (prateleiras, paredes, vidro) a temperatura sofre menos flutuações pela perda do ar durante a abertura de porta.

TABELA IV

Simulação de queda de energia com a Câmara Climática vazia

Análise Individual dos Sensores												
Câmara Climática 03207-05 (40°C - 75% UR) Q.E. Vazia												
Temperatura									Umidade			
	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	UR1	UR2	UR3
Máx	39,9	39,9	39,9	40	39,9	39,6	39,1	39,7	40,1	74	75	78
Mín	34,3	34,3	34,3	34,6	31,4	31,1	30,9	31	33,7	24	25	26
Méd	37,1	37,1	37,1	37,3	35,6	35,3	35,0	35,3	36,9	49	50	52
Parâmetros	Sensor	Valor	Parâmetros-Gradiente	Valor								
Temp. - Máx.	T 9	40,1	Temp. - Máx.	1,0								
Temp. - Mín.	T 7	30,9	Temp. - Mín.	3,7								
Temp. - Média	T 1-9	36,3	Temp. - Média	2,2								
Umidade - Máx.	UR3	78	Umidade - Máx.	4,0								
Umidade - Mín.	UR1	24	Umidade - Mín.	2,0								
Umidade - Méd.	UR 1-3	50	Umidade - Méd.	1,0								

TABELA V

Simulação de queda de energia com a Câmara Climática com carga

Análise Individual dos Sensores												
Câmara Climática 03207-05 (40°C - 75% UR) Q.E. Carga												
Temperatura									Umidade			
	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	UR1	UR2	UR3
Máx	39,8	39,8	39,9	39,7	39,9	39,5	39,0	39,4	39,9	75	76	73
Mín	36,5	36,4	36,5	36,7	33,7	33,3	33,0	33,2	36,1	26	27	28
Méd	38,1	38,1	38,2	38,2	36,8	36,4	36,0	36,3	38,0	51	52	50
Parâmetros	Sensor	Valor	Parâmetros-Gradiente	Valor								
Temp. - Máx.	T 3	39,9	Temp. - Máx.	0,9								
Temp. - Mín.	T 7	33,0	Temp. - Mín.	3,7								
Temp. - Média	T 1-9	37,3	Temp. - Média	2,4								
Umidade - Máx.	UR2	76	Umidade - Máx.	3,0								
Umidade - Mín.	UR1	26	Umidade - Mín.	2,0								
Umidade - Méd.	UR 1-3	51	Umidade - Méd.	2,0								

Simulação de queda de energia

A simulação de queda de energia acompanhada minuto a minuto por uma hora apresentou uma nítida queda tanto na temperatura quanto na umidade, todavia esse decaimento ocorreu de forma homogênea para a umidade registrada nos três sensores (localizados na parte inferior, média e superior da Câmara), saindo de $\pm 75\%$ UR e atingindo $\pm 30\%$ UR após uma hora com tendência a estabilização. As Tabelas IV e V apresentam os resultados encontrados na simulação de queda de energia com a Câmara vazia e com carga, respectivamente.

Para a temperatura, observa-se uma queda mais lenta na parte superior (sensores 1, 2, 3 e 4) da Câmara, do que a inferior (sensores 5, 6, 7, e 8), conforme Figura 1. A região inferior é mais afetada chegando, após uma hora, a temperatura média de 35,3°C para Câmara vazia e 36,4°C para a Câmara com carga, enquanto a região superior atinge 37,1°C para Câmara vazia e 38,1°C para a Câmara com carga.

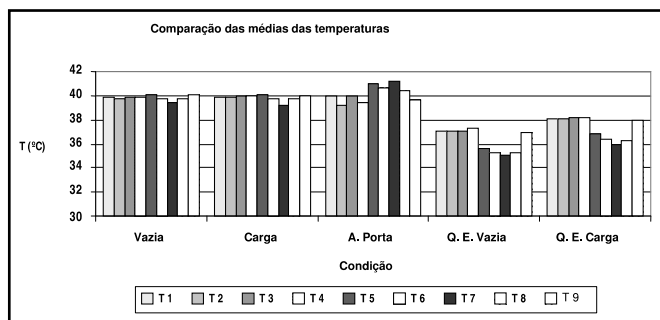


FIG. 1 - Médias das temperaturas

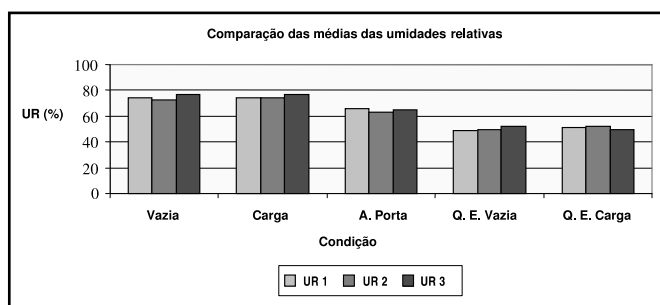


FIG. 2 - Médias das umidades

Comparação das médias de temperatura e de umidade

Quando se compara graficamente a variação das temperaturas mensuradas nos 9 sensores/ sondas fica bastante nítida a variação pouco significativa entre a Câmara com carga e Câmara vazia, sobretudo se comparado sensor a sensor.

Para a simulação de queda de energia, verifica-se nos sensores/sondas localizados na região inferior da Câmara (5, 6, 7 e 8) uma queda maior e variada da temperatura contrastando com a queda menor e constante apresentada nas medidas dos sensores/sondas (1, 2, 3 e 4) localizados na região superior da Câmara. O sensor/sonda 9 está localizado próximo ao termostato da Câmara na região superior, porém abaixo dos sensores/sondas 1, 2, 3 e 4, o que explica o abaixamento da temperatura próximo ao registrado por esses sensores/sondas.

A análise gráfica das médias de umidade aferidas nos três sensores/sondas nos testes de Câmara com carga e vazia, demonstraram baixa variação entre eles, bem como na simulação de abertura de porta (Figura 2). Por outro lado, fica bem visível a abrupta diminuição da umidade na simulação de queda de energia por uma hora, que se explica pelo fato da caldeira, que é o gerador de umidade, estar desligada.

CONCLUSÃO

Em alguns casos específicos, a robustez é a prova mais significativa da qualificação de um equipamento. Conforme apresentado neste estudo de qualificação, a Câmara Climática foi submetida a diversas situações totalmente possíveis de ocorrerem, num período de seis meses de estudo de estabilidade, e em todos os testes realizados a resposta mais importante além do funcionamento do equipamento dentro dos limites pré-estabelecidos de $\pm 2^\circ\text{C}$ e $\pm 5\%$ UR, foi o tempo da retomada aos níveis preconizados de 40°C e 75% UR depois de sofrer algumas dessas interferências.

Entre todas essas possíveis interferências, a abertu-

ra de porta do equipamento, sempre ocorrerá diferente das demais que são casuais. Vale salientar que esse procedimento dependerá diretamente do operador minimizar ao máximo o tempo de amostragem, pois um procedimento lógico de armazenamento pode determinar a localização exata da amostra mesmo antes de abrir a porta do equipamento. É evidente que, quanto mais tempo durar esse procedimento maior será também o tempo que o equipamento levará para voltar aos níveis de controle e também maior a exposição da amostra a níveis de temperatura e umidade fora das especificações. No processo de abertura de portas, a Câmara Climática ficou fora dos parâmetros especificados no estudo de estabilidade durante ± 15 minutos. Se somarmos esse tempo a todo o tempo em estudo (6 meses), com base em duas amostragens mensais, teríamos $0,07\%$ do tempo total do estudo com os parâmetros fora das especificações, sendo esse tempo insignificante sobre a estabilidade da amostra. Dessa forma, observa-se que, o ideal seria reunir o maior número possível de produtos para iniciar um estudo de estabilidade numa mesma data.

A reprodução desses parâmetros deve ser acompanhada periodicamente, e registrados. Como todo equipamento, a Câmara Climática também precisa de cuidados em seu uso, alimentação elétrica, ambiente climatizado com temperatura constante e água de qualidade são fatores importantíssimos. Uma corrente elétrica estabilizada e com autonomia (estabilizadores tipo No Break) no caso de falta de energia e água tratada (osmose reversa) para abastecimento da caldeira trará estabilidade para o equipamento, além de durabilidade.

Este estudo foi fundamental para compreensão de todo o sistema, com base na qualificação, o estudo de estabilidade na Câmara Climática se dará de forma segura e eficaz, nos diferentes pontos do equipamento e mesmo com tantas interferências que sempre poderão ocorrer durante o processo de utilização.

REFERÊNCIAS

1. Brasil, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Resolução RDC nº 210 de 04.08.2003, Regulamento de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, Diário Oficial da União de 14.08.2003.
2. Brasil, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Resolução RE nº 01 de 29.07.2005, Guia para realização de estudos de estabilidade, Diário Oficial da União de 01.08.2005.
3. Chaves S. E. Estudos de estabilidade para formas farmacêuticas sólidas. Revista Fármacos e medicamentos, ano VII, n. 38, p. 53-57, 2006.
4. Macián R. S. Validación Industrial. Su aplicación a la industria farmacéutica y afines. Barcelona: Glatt Labortechnik S. A. 1999. 1st ed., 500 p.
5. Martins, A.N. S. ; Penna, T.C.V. ; Gerenciamento de risco em produtos para a saúde. Controle Contamin., ano 06, nº 59, p. 32-35, 2004.
6. Mecacor Ltda. Qualificação de Câmaras climáticas para estudos de estabilidade. Capturado em 25.10.06. Disponível na internet www.mecacor.com.br
7. Nunes L.C.C., Medeiros M.G.F., Sobrinho J.L.S., Alencar J. R. B., Rolim Neto, P.J., Costa F. O. Análise de perigos na produção de comprimidos. Controle Contamin., n 79, p. 24 - 28, 2005.
8. Paddock Laboratories Inc. Compounding, Stability and Beyond-Use Dates. Secundum Artem: current & practical compounding information for the pharmacist. Minneapolis, v. 7, n. 3. Capturado em 05.11.2006. Disponível na internet http://www.paddocklabs.com/images/PadSec_v7n3.pdf.
9. Salazar, R.; Normas de correcta fabricación de medicamentos y normas de buenas prácticas de laboratorio. Tratado de farmacia galénica. Faulí Trillo, C. Barcelona. 1993.
10. Sigvardson K. W., Manolo J. A., Roller R.W., Saless F., Wasserman D. Qualificação de equipamento de laboratório. Pharm. Techn., Edição Brasileira, vol. 5, nº 6, p. 52-54, 2001.

Endereço para correspondência

Pedro José Rolim Neto
Av. Prof. Arthur de Sá, s/n, Cidade Universitária
50740-521, Recife - PE/BrasilFone/Fax: (0xx81)3272-1383
E-mail: pedro.rolim@pesquisador.cnpq.br