

Mapeamento térmico e determinação de pontos de monitoramento em estoque de medicamentos

Thermal mapping and determination of monitoring points in drug storage

Mapeo térmico y determinación de puntos de monitoreo en el stock de medicamentos

Recebido: 11/10/2022 | Revisado: 28/10/2022 | Aceitado: 29/10/2022 | Publicado: 03/11/2022

Ricardo Campos Sampaio

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0108-4088>
Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Brasil
E-mail: ricardocsam@hotmail.com

Thiago Cintra Maniglia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8741-3777>
Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Brasil
E-mail: thiagomaniglia@utfpr.edu.br

Márcia Regina Simões

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9896-0234>
Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil
E-mail: marciarsimoes@yahoo.com.br

Humberto Rodrigues Macedo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6703-653X>
Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil
E-mail: humberto.macedo@ifto.edu.br

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 (termohigrômetros) 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.

Resumen

Para conservar los medicamentos con calidad, es necesario almacenarlos en condiciones de temperatura y humedad controladas, según las especificaciones determinadas por el fabricante, desde su fabricación hasta su llegada a los pacientes. Los inventarios que almacenan este tipo de productos utilizan instrumentos de medición de temperatura y humedad (termohigrómetros) para el monitoreo diario de los parámetros de temperatura y humedad.

El presente estudio tuvo como objetivo determinar la cantidad y ubicación de los puntos de monitoreo en un stock nuevo, para ello inicialmente se realizó un estudio de calificación térmica, con el fin de verificar la distribución térmica e identificar los puntos que se deben monitorear. En este estudio, se realizó una calificación térmica durante un período de 168 (ciento sesenta y ocho) horas. A partir de los resultados y la evaluación general del stock se determinaron metodologías para determinar los puntos de monitoreo. Se definió el número de 24 instrumentos para el monitoreo, de acuerdo al metraje determinado para cada punto del área, más 9 instrumentos como puntos críticos en la calificación térmica, totalizando 33 instrumentos para el monitoreo de temperatura y humedad en el stock.

Palabras clave: Excursión de temperatura; Deterioro de medicamentos; Calificación térmica; Estabilidad de la droga; Registradores de datos.

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.

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).

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.

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; et al., 2020).

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.

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.

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. 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.

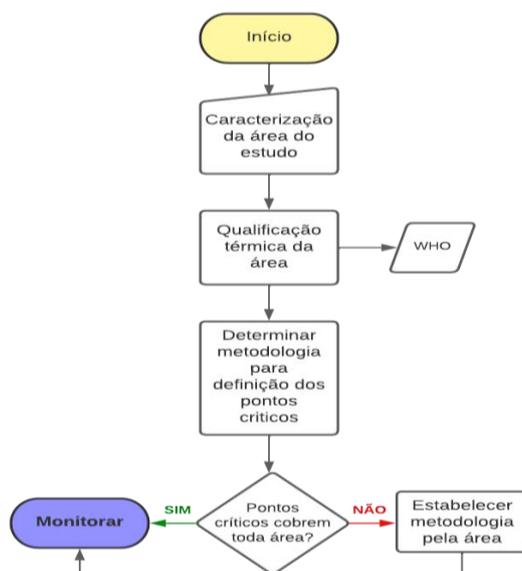
2. Metodologia

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 o autor Sampaio, R. considerou 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 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 – O Fluxograma detalha as etapas do estudo, demonstra as diretrizes e os caminhos seguidos para determinar os pontos de monitoramento do estoque.



Fonte: Autores (2022).

2.1 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.

A temperatura é o parâmetro que possui o maior potencial de impacto na qualidade do produto acabado (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; et al., 2020).

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%.

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.

2.2 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.

2.3 Qualificação térmica

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).

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).

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).

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.

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.

2.4 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.

2.5 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.

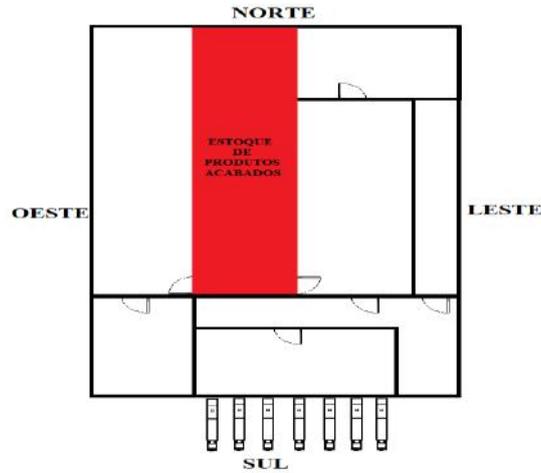
3. Resultados e Discussão

3.1 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 2, 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 árvore que gera sombra.

Figura 2 - Layout da área, o retângulo vermelho demonstra o estoque em que foi realizado o estudo. Possui áreas de armazenagem adjacentes em suas laterais e a expedição dos medicamentos direcionado na posição sul.

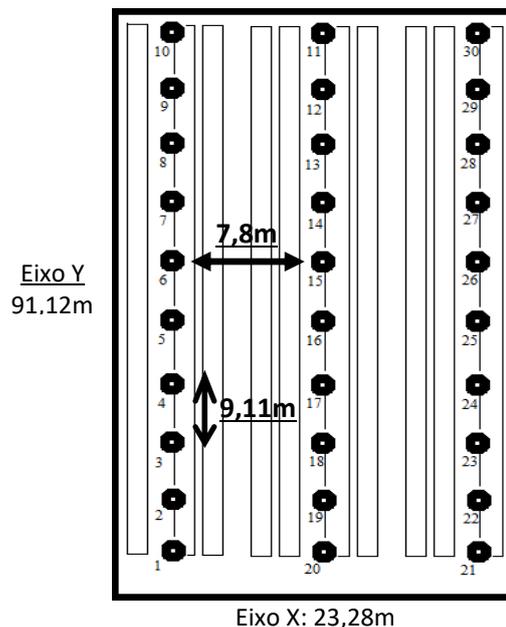


Fonte: Autores (2022).

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 3 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 3 - Configuração de alocação dos instrumentos no estoque de armazenagem, sendo as posições de cada instrumento (datalogger) para o estudo de qualificação térmica.



Eixo X: 23,28m

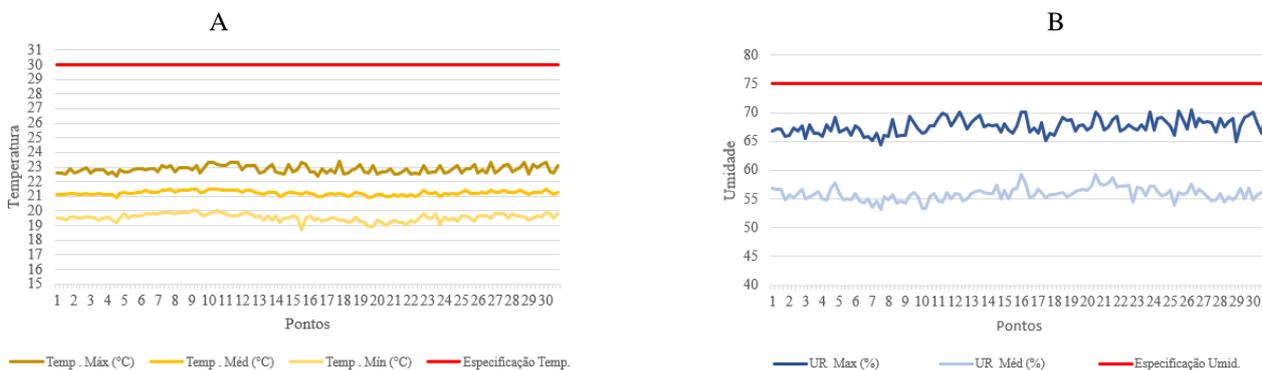
Fonte: Autores (2022).

3.2 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 na Figura 4.

Figura 4 – Demonstra os dados da qualificação térmica através de gráficos. Figura 4A (esquerda) apresenta os dados de **temperatura** e a Figura 4B (direita) os dados de **umidade**, sendo possível visualizar os valores máximos, médias e mínimos de cada ponto.



Fonte: Autores (2022).

Fonte: Autores (2022).

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.

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 ($\leq 75\%$).

3.3 Pontos de monitoramento definidos pela qualificação térmica

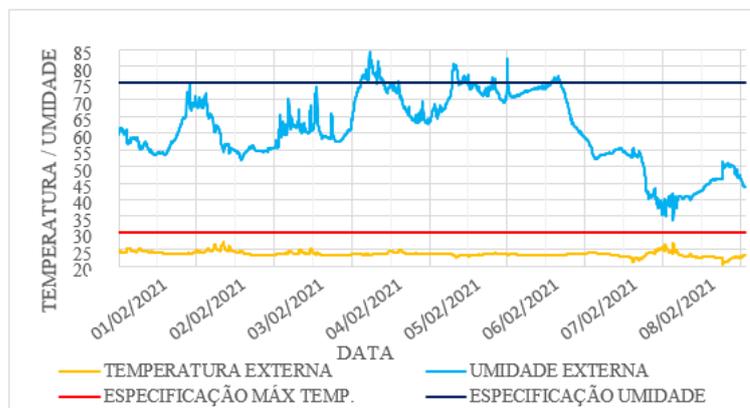
Durante o período de estudo da qualificação térmica foi colocado um instrumento de medição protegido da luz e chuva, em uma área externa ao estoque, para a verificação da temperatura e umidade externa do local.

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 (≤ 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 5 mostra os valores registrados de 5 em 5 minutos para os parâmetros de temperatura e umidade externa durante o período da qualificação térmica.

Figura 5 – Dados de temperatura e umidade do ambiente externo.



Fonte: Autores (2022).

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 $\pm 0,5$ °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 1 abaixo.

Tabela 1 – Faixas de especificações dos parâmetros de severidade para os pontos críticos, subcríticos e não 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: Autores (2022).

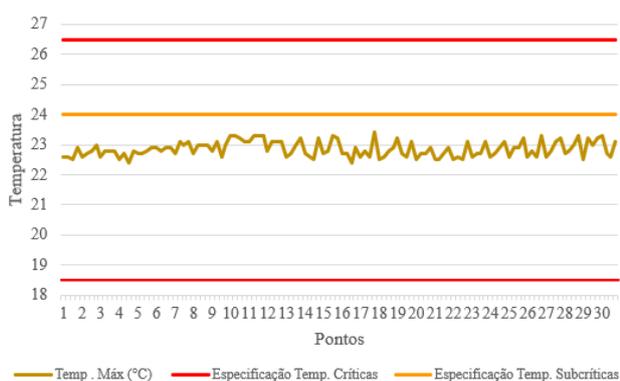
Os pontos críticos foram determinados de acordo com os resultados obtidos na qualificação térmica, porém os

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.

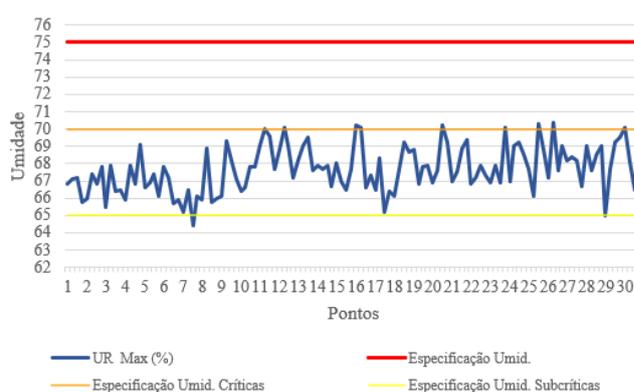
Os pontos subcríticos e não críticos também se encontram abaixo dos critérios de especificações definidos para o armazenamento dos medicamentos, e estão abaixo dos parâmetros críticos, porém podem ser escolhidos para a realização de uma distribuição de pontos abrangidos por toda área de estocagem.

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 na Figura 6 demonstram os intervalos definidos e os valores máximos dos parâmetros.

Figura 6 – Demonstra os dados da qualificação térmica com as faixas de severidade através de gráficos. Figura 6A (esquerda) apresenta os dados de **temperatura** e a Figura 6B (direita) os dados de **umidade**, sendo possível visualizar dentro de qual nível de severidade de enquadraram os resultados.



Fonte: Autores (2022).



Fonte: Autores (2022).

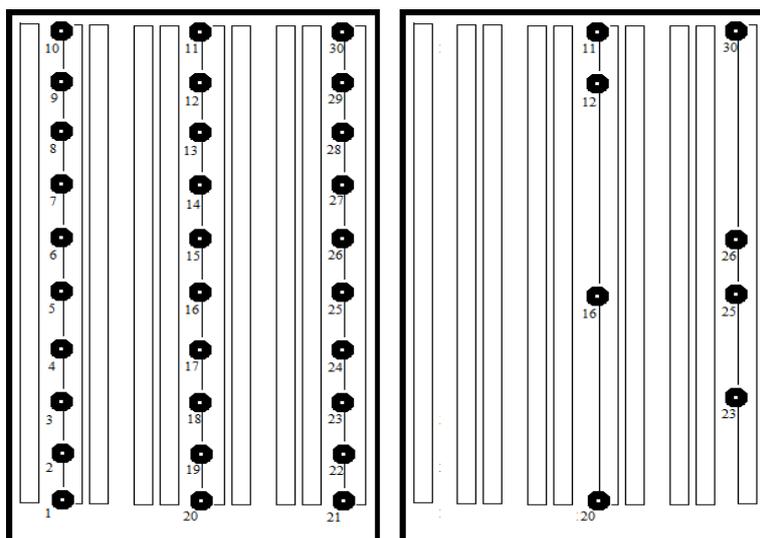
Após a identificação dos pontos críticos, foram verificados os posicionamentos e demonstrados na Figura 7. Os resultados apresentaram 9 pontos críticos de monitoramento, representando 30% dos pontos monitorados, sendo descritos na Tabela 2 abaixo:

Tabela 2 - Pontos críticos de monitoramento, detalhando a posição que se encontra, com a altura e valor máximo do dado que enquadrrou o ponto como crítico.

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: Autores (2022).

Figura 7 – Ao lado esquerdo encontra-se os pontos da qualificação térmica e ao lado direito os pontos críticos obtidos de acordo com faixas estabelecidas frente aos resultados da qualificação térmica.



Fonte: Autores (2022).

De acordo com a Figura 7, 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 2, 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 se encontra 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.

3.4 Definição dos pontos de monitoramento pela área

A metodologia e os resultados da qualificação térmica definidos 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.

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.

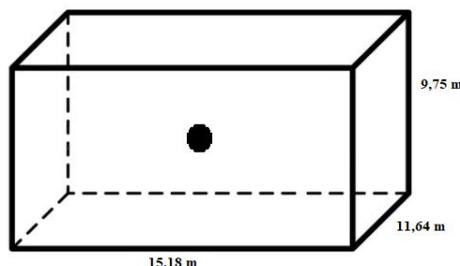
Para definir a quantidade e localização de cada instrumento, foi necessário avaliar as dimensões da área do estoque. A área de armazenamento do estoque possui 91,12 m de comprimento, 23,28 m de largura e 19,5 m de Altura.

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 8 demonstra a área atendida por cada instrumento.

Figura 8 - Área de monitoramento para cada instrumento, ou seja, cada instrumento realizará o monitoramento dos parâmetros de temperatura e umidade dessa área.



Fonte: Autores (2022).

3.5 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 9. O estoque apresentou 9 pontos críticos de monitoramento, sendo descritos também na Tabela 3.

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

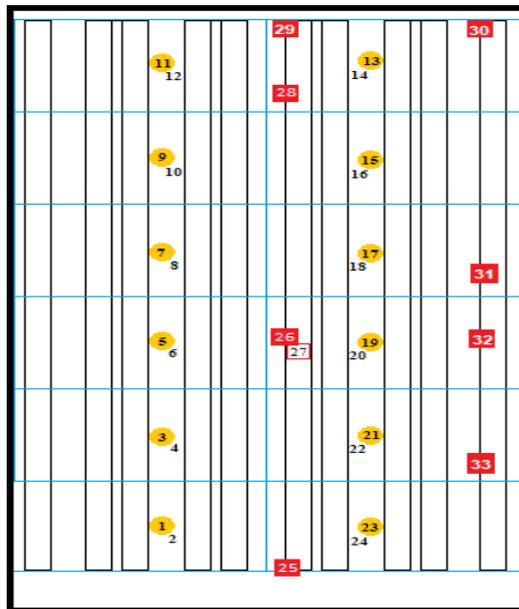
Tabela 3 - Pontos críticos da qualificação térmica detalhando os pontos com a altura de instalação.

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: Autores (2022).

A Figura 9 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 9 - Distribuição final dos pontos de monitoramento, os pontos em círculos amarelos foram determinados pela área, estando em dois níveis de altura. Os pontos em quadrados vermelhos são os pontos críticos da qualificação térmica.



Fonte: Autores (2022).

4. Conclusão

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.

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. 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 9.

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 $\pm 10\%$.

Para trabalhos futuros, sugere-se adicionar de forma amostral, instrumentos de medição de temperatura e umidade alocados nas bocas de insuflamento de ar do sistema de climatização, para verificar os dados de temperatura e umidade dos locais e identificar possíveis diferenças térmicas entre os lados do estoque.

Referências

- Alqurshi, A. (2020) Household storage of pharmaceutical products in Saudi Arabia; A call for utilising smart packaging solutions. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 28: 1411–1419.
- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2019) – RDC n° 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. <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-rdc-n-318-de-6-de-novembro-de-2019-226513805>.
- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2020) – RDC n° 430 de 8 de outubro de 2020. Dispõe sobre as Boas Práticas de Distribuição, Armazenagem e de Transporte de Medicamentos. Diário Oficial da União. <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-430-de-8-de-outubro-de-2020-282070593>.
- Kumar, N., & Jha, A. (2017). Temperature excursion management: A novel approach of quality system in pharmaceutical industry. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 25: 176-183.
- Paoli, F., Bishara, R. H., & Asselt, E. J. (2021) How to define the right ambient temperature range for storage and distribution of pharmaceutical raw materials. *Biologicals*. 69: 66-69.
- Pyatigorskaya, N. V., *et al.* (2018). Rationale for the Necessity of Temperature Mapping Of Storage Areas for Pharmaceutical Products. *J. Pharm. Sci. & Res.* 10: 662-664.
- Pyatigorskaya, N. V., *et al.* (2018) Reducing the Number of Temperature Sensing Devices during Performance of Temperature Mapping. *J. Pharm. Sci. & Res.* 10: 2646-2650.
- Silva, J. G. A., Neto, J. G. P., & Freire, R. A. (2020). Correlation between stability and medication storage conditions inside mobile emergency service (SAMU) ambulances. *Brazilian Journal of Development*. 6: 94622-94632.
- Tabašević *et al.* (2020). Temperature mapping in pharmaceutical warehouse – Framework for pharmacy 4.0. *In: X International Conference Industrial Engineering and Environmental*. https://www.researchgate.net/profile/Mirjana-Misita/publication/346025002_TEMPERATURE_MAPPING_IN_PHARMACEUTICAL_WAREHOUSE_-_FRAMEWORK_FOR_PHARMACY_40/links/5fb6a2f1a6fdcc6cc64ae067/TEMPERATURE-MAPPING-IN-PHARMACEUTICAL-WAREHOUSE-FRAMEWORK-FOR-PHARMACY-40.pdf
- WHO - World Health Organization (2011) - Annex 9. Model guidance for the storage and transport of time- and temperature-sensitive pharmaceutical products: WHO Technical Report Series, n. 961.