

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
ESCOLA DE QUÍMICA

Heloiza Ferreira Louzada



A ABORDAGEM DA QUALIFICAÇÃO DE
EQUIPAMENTO ANALÍTICO: ESTUDO DE CASO DE
ESPECTRÔMETRO RAMAN NA INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA

RIO DE JANEIRO

2024

Heloiza Ferreira Louzada

A ABORDAGEM DA QUALIFICAÇÃO DE EQUIPAMENTO ANALÍTICO: ESTUDO DE
CASO DE ESPECTRÔMETRO RAMAN NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Engenheiro Químico.

Orientador(es): Professora Kese Pontes Freitas Alberton
Professora Raquel Massad Cavalcante
Victor de Oliveira Silva Ferreira

Rio de Janeiro

2024

Gerar a página da ficha catalográfica em <http://fichacatalografica.sibi.ufrj.br/> e substituir esta página por ela, no documento final.

Se o documento vier a ser impresso, esta página deverá ser impressa no verso da anterior (folha de rosto).

Heloiza Ferreira Louzada

A ABORDAGEM DA QUALIFICAÇÃO DE EQUIPAMENTO ANALÍTICO: ESTUDO DE
CASO DE ESPECTRÔMETRO RAMAN NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Escola de Química da Universidade Federal do
Rio de Janeiro, como parte dos requisitos
necessários à obtenção do grau de Engenheiro
Químico.

Aprovado em 05 de julho de 2024.

Kese Pontes Freitas Alberton, D.Sc, UFRJ

Raquel Massad Cavalcante, D.Sc, UFRJ

Victor de Oliveira Silva Ferreira, M.Sc, FIOCRUZ

Chaline Detoni, D.Sc, UFRJ

Tayná de Moraes Esteves, M.Sc, UFRJ

Rio de Janeiro
2024

*Dedico este trabalho a Deus,
por ser minha fonte de força e
sabedoria nesta jornada.*

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar meus agradecimentos a Deus, por ser minha força em todos os momentos e pois com Ele tudo é possível.

Muito obrigada ao meu amor Ronald, sempre incentivador, apoiador, conselheiro e que foi meu apoio durante esse processo. Sua paciência e compreensão foram fundamentais para me ajudar a superar essa montanha-russa emocional. Você foi essencial nesse processo, estou com você.

Aos meus pais, Eva e Tadeu, agradeço por todo amor e por todo sacrifício que fizeram para que eu atingisse meus objetivos. Sou eternamente grata por tudo que fizeram por mim e obrigada por acreditarem em meus sonhos.

À minha professora orientadora Kese, agradeço por sua orientação, seu incentivo, sua dedicação e pelos cafés tão acolhedores. Nossas conversas foram imprescindíveis para o desenvolvimento deste trabalho e para meu crescimento acadêmico. Muito obrigada por acreditar em mim!

Agradeço a você Victor, como orientador neste trabalho, por todo suporte, compreensão, pela orientação profissional neste trabalho, por todas as boas ideias e dedicação. Muito obrigada por tudo!

À Elaine, as sessões e seu apoio foram as ferramentas para manter meu equilíbrio emocional ao longo deste processo. Suas palavras foram um verdadeiro suporte para lidar com o estresse e desafios vividos ao longo deste projeto.

Luiz e Marina muito obrigada por todo suporte profissional e pessoal oferecido. E a vocês meninas, com quem compartilho meu dia a dia, muito obrigada pelo trabalho em equipe, pelos almoços diários e por nossos bate-papos, às vezes como ponto de escape da rotina corrida, que também foram fundamentais nesse processo.

“Nada na vida deve ser temido, somente compreendido.”

Marie Curie

RESUMO

LOUZADA, Heloiza. **A Abordagem da Qualificação de Equipamento Analítico: Estudo de Caso de Espectrômetro RAMAN na Indústria Farmacêutica**. Rio de Janeiro, 2024. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Química) - Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

Este trabalho apresenta uma abordagem para a qualificação de equipamentos analíticos, com destaque no espectrômetro RAMAN utilizado em indústria farmacêutica. A qualificação assegura que os dados gerados pelo equipamento sejam confiáveis, precisos e garante a qualidade e segurança dos produtos farmacêuticos e pacientes. Entretanto, na literatura há uma janela aberta com oportunidade significativa para investigar a qualificação de equipamentos analíticos no campo da engenharia química. O principal objetivo do estudo é desenvolver um protocolo de qualificação para equipamentos analíticos, com base nas normas estabelecidas por agências reguladoras como ANVISA, EMA e WHO, e posteriormente avaliar a aplicação do protocolo em um estudo de caso de qualificação de espectrofotômetro RAMAN. A técnica de espectrometria RAMAN é notória por características vantajosas para o processo em indústria, como a capacidade de análise em diferentes estados de matéria, sem necessidade de preparação de amostra e por ser uma técnica não destrutiva. A metodologia aplicada inclui a pesquisa e avaliação dos documentos normativos referentes a qualificação de equipamentos, seleção dos testes de qualificação, elaboração do protocolo de qualificação de equipamento analítico, comparação do protocolo com uma qualificação de espectrofotômetro RAMAN e verificação dos resultados da qualificação com os critérios de aceitação do protocolo determinados no protocolo. Os resultados mostraram que o protocolo desenvolvido foi eficaz para a qualificação do espectrofotômetro e atende às exigências regulatórias.

Palavras-chave: Qualificação. Equipamento analítico. RAMAN.

ABSTRACT

LOUZADA, Heloiza. **A Abordagem da Qualificação de Equipamento Analítico: Estudo de Caso de Espectrômetro RAMAN na Indústria Farmacêutica**. Rio de Janeiro, 2024. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Química) - Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

This study presents an approach to the qualification of analytical equipment, focusing on the RAMAN spectrometer used in the pharmaceutical industry. Qualification ensures that the data generated by the equipment are reliable, accurate, and guarantees the quality and safety of pharmaceutical products and patients. However, there is a significant opportunity in the literature to investigate the qualification of analytical equipment in the field of chemical engineering. The main objective of the study is to develop a qualification protocol for analytical equipment, based on standards established by regulatory agencies such as ANVISA, EMA, and WHO, and subsequently evaluate the application of the protocol in a case study of RAMAN spectrometer qualification. RAMAN spectroscopy is renowned for advantageous features in industrial processes, such as the ability to analyze different states of matter, without the need for sample preparation, and for being a non-destructive technique. The methodology applied includes researching and evaluating normative documents related to equipment qualification, selecting qualification tests, developing the analytical equipment qualification protocol, comparing the protocol with a RAMAN spectrometer qualification, and verifying the qualification results against the acceptance criteria specified in the protocol. The results indicated that the developed protocol was effective for the spectrometer qualification and met regulatory requirements.

Keywords: Qualification. Equipment analytical. RAMAN.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Países membros do PIC/s.....	19
Figura 2 - Leito fluidizado para granulação de comprimidos.....	19
Figura 3 - Máquina encartuchadora.....	20
Figura 4 - Distribuição do mercado farmacêutico mundial.....	21
Figura 5 - Panorama geral do mercado nacional.....	22
Figura 6 - Diagrama do modelo do Sistema da Qualidade ICH 10.....	23
Figura 7- Modelo operacional Pharma 4.0.....	25
Figura 8 - Triângulo da Qualidade: Elementos da qualidade dos dados.....	27
Figura 9 - Fases do Processo de Qualificação.....	28
Figura 10 - Espectro eletromagnético na escala de comprimento de onda.....	30
Figura 11 - Radiação espalhada.....	32
Figura 12 - Diagrama de energia dos espalhamentos elástico e inelástico.....	32
Figura 13 - Espectros dos espalhamentos elástico e inelástico.....	32
Figura 14 - Intensidades de picos identificados no Raman (3600 a 2600 cm^{-1}).....	34
Figura 15- Intensidades de picos identificados no Raman (2600 a 1700 cm^{-1}).....	34
Figura 16 - Intensidades de picos identificados no Raman (1700 a 1200 cm^{-1}).....	35
Figura 17 - Intensidades de picos identificados no Raman (1200 a 700 cm^{-1}).....	35
Figura 18 - Intensidades de picos identificados no Raman (700 a 200 cm^{-1}).....	36
Figura 19- Diagrama de blocos de componentes do instrumento RAMAN.....	37
Figura 20 - Tipos de laser utilizados na espectrometria RAMAN.....	37
Figura 21 - Instrumento FT-RAMAN.....	38
Figura 22 - Instrumento RAMAN portátil.....	39
Figura 23 - Diagrama de Estratégia de Qualificação de Instrumento Analítico.....	62
Figura 24 - Espectros RAMAN.....	77
Figura 25 - Espectro RAMAN de glicina.....	80
Figura 26 - Espectro RAMAN de arginina.....	80

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critério de Aceitação do teste de exatidão de comprimento de onda na QO do espectrômetro Raman.	41
Tabela 2 - Documentos normativos ANVISA com referência a qualificação de equipamentos.	43
Tabela 3 - Guias e documentos normativos internacionais com referência a qualificação de equipamento analítico.	45
Tabela 4 - Documentos normativos com abordagem para qualificação de equipamentos.	47
Tabela 5 - Etapas da qualificação.	48
Tabela 6 - Testes de Qualificação identificados no Capítulo <1058> - USP.	50
Tabela 7 - Testes de Qualificação identificados no Volume 4 - Annex 15: Qualification and Validation - EMA.	52
Tabela 8 - Testes de Qualificação identificados no Annex 3 – Good manufacturing practices: guidelines on validation - WHO.	54
Tabela 9 - Testes de Qualificação identificados na IN N° 138, de 30 de março de 2022 - ANVISA.	55
Tabela 10 - Testes de Qualificação identificados no Guia N° 33/2020 - ANVISA	57
Tabela 11 - Testes de Qualificação de Instalação de Instrumento Analítico.	58
Tabela 12 - Testes de Qualificação de Operação de Instrumento Analítico.	59
Tabela 13 - Testes de Qualificação de Desempenho de Instrumento Analítico.	59
Tabela 14 - Lista de Testes - QI, QO, QD	64
Tabela 15 - Critérios de Aceitação - QI.	68
Tabela 16 - Critérios de Aceitação - QO	69
Tabela 17 - Critérios de Aceitação - QD	69
Tabela 18 - Critérios de Aceitação - Específicos para espectrômetro Raman.	73
Tabela 19 - Testes Caso Real - Espectrômetro RAMAN.	75
Tabela 20 - Testes do Protocolo QIO versus Testes do Protocolo de Qualificação Espectrômetro RAMAN.	75
Tabela 21 - Exatidão do comprimento de onda.	78
Tabela 22 - Testes não executados do Protocolo de QIA.	79

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AR	Análise de Risco
ASTM	American Society for Testing and Materials
EFPIA	Federação Europeia de Associações e Indústria Farmacêutica
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
ERU	Especificações de Requisitos do Usuário
FAT	Factory Acceptance Test
GAMP	Good Automated Manufacturing Practice
QD	Qualificação de Desempenho
QI	Qualificação de Instalação
QO	Qualificação de Operação
QPr	Qualificação de Projeto
SAT	Site Acceptance Test
USP	<i>United States Pharmacopeia</i>
WHO	World Health Organization

LISTA DE SÍMBOLOS

h	Constante de Plank ($\text{m}^2 \text{Kg s}^{-1}$)
c	Velocidade da luz (m s^{-1})
ν	Frequência de onda (s^{-1})
λ	Comprimento de onda (m)
ϖ	Número de onda (m^{-1})
E	Energia (J)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO	15
1.2 JUSTIFICATIVA	16
1.3 OBJETIVOS	17
1.3.1 Objetivo principal	17
1.3.2 Objetivos específicos	17
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
2.1 A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	18
2.1.1 Aspectos econômicos	20
2.1.2 Sistema da Qualidade Farmacêutico	22
2.1.3 Aspecto tecnológico: Pharma 4.0	24
2.2 QUALIFICAÇÃO DE EQUIPAMENTO ANALÍTICO	26
2.2.1 Qualificação de Instalação	28
2.2.2 Qualificação de Operação	28
2.2.3 Qualificação de Desempenho	28
2.2.4 Protocolo de Qualificação	29
2.3 PRINCÍPIOS E FUNDAMENTOS DO ESPECTRÔMETRO RAMAN	29
2.3.1 Espectroscopia Raman	29
2.3.2 Instrumento: espectrômetro Raman	36
2.3.3 Aplicação na indústria farmacêutica	39
2.3.4 Qualificação do espectrômetro Raman	39
3 METODOLOGIA	42
4 RESULTADOS	43
4.1 LEVANTAMENTO DE DOCUMENTAÇÕES TÉCNICAS	43
4.2 IDENTIFICAÇÃO TESTES NAS DOCUMENTAÇÕES TÉCNICAS	49
4.2.1 USP – Capítulo <1058>, 2022	49
4.2.2 EMA - Volume 4, Annex 15, 2015	52
4.2.3 WHO - Technical Report Series, No. 1019, 2019	53
4.2.4 ANVISA – Instrução Normativa IN N° 138, de 30 de março de 2022	55
4.2.5 ANVISA – Guia n° 33/2020, 2020	56
4.2.6 Seleção de testes	58

4.3 ELABORAÇÃO DO PROTOCOLO DE QUALIFICAÇÃO PARA EQUIPAMENTOS ANALÍTICOS	60
4.3.1 Título: Protocolo de Qualificação de Instrumentos Analíticos	60
4.3.2 Objetivo	60
4.3.3 Escopo	60
4.3.4 Responsabilidades.....	60
4.3.5 Documentos de Referência.....	61
4.3.6 Categorização dos Instrumentos Analíticos.....	61
4.3.7 Estrutura da Qualificação	62
4.3.8 Lista de Testes.....	64
4.3.9 Procedimentos dos Testes	65
4.3.10 Critérios de Aprovação	68
4.3.11 Gestão de Desvios	69
4.3.12 Controle de mudanças.....	70
4.3.13 Manutenção do estado qualificado.....	70
4.3.14 Anexos.....	70
4.3.15 Controle de Revisão.....	73
4.3.16 Controle de Aprovações	74
4.4 ESTUDO DE CASO	74
4.4.1 Análise dos testes realizados	74
5 CONCLUSÕES.....	81
6 REFERÊNCIAS	82

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO

A indústria farmacêutica tem como propósito oferecer produtos que sejam de alta qualidade, seguros, eficazes para a saúde do paciente e com mínimo custo de fabricação (Sabale; Thorat, 2021)

De acordo com Sabale e Thorat (2021), um dos meios para garantir o atendimento aos padrões exigidos de produtos farmacêuticos, está no desenvolvimento de procedimentos de qualidade e segurança, para que os riscos associados aos processos da instituição sejam mínimos. As Boas Práticas de Fabricação (BPF) nas indústrias farmacêuticas são medidas adotadas pela indústria, que garantem a redução dos riscos associados ao produto, pacientes, colaboradores e perdas financeiras da instituição (Sabale; Thorat, 2021)

Os requisitos das BPFs determinam que os equipamentos, instrumentos e outros dispositivos de medição sejam verificados periodicamente de acordo com um procedimento, que contenha as orientações, limites de precisão e especifique as ações de correção caso os limites não sejam atendidos (Kapoor; Vyas; Dadrwal, 2018).

Conforme Kappor et al. (2018), os equipamentos analíticos utilizados na indústria farmacêutica devem fornecer dados confiáveis e precisos. O modo de determinar a precisão e integridade dos dados gerados vem por meio da qualificação, que estabelece que os equipamentos e instrumentos forneçam dados válidos e conforme as exigências da indústria (Kapoor; Vyas; Dadrwal, 2018)

A técnica de análise por espectroscopia Raman cada vez mais está sendo utilizada na indústria farmacêutica, e uma das aplicações está na identificação de matéria-prima (Deidda *et al.*, 2019). Esta análise é capaz de fornecer "impressões digitais" únicas para moléculas, permitindo a identificação precisa de compostos químicos. Uma vez que cada molécula tem um espectro Raman específico, a técnica pode ser utilizada para identificar tanto substâncias puras quanto misturas complexas, o que torna seu uso atraente em várias etapas do processo de fabricação de fármacos.

Dentre os fatores que favorecem o uso desta técnica na indústria farmacêutica, seja na identificação de compostos, no controle de qualidade e no desenvolvimento de formulações, pode-se citar (Lewis; Edwards, 2001): (i) fornece informações detalhadas sobre a estrutura molecular e as ligações químicas dentro de uma molécula, (ii) é não destrutiva, não alterando ou afetando a amostra analisada durante a medição, permitindo a análise de materiais valiosos

ou delicados, (iii) requer pouca ou nenhuma preparação de amostra, o que simplifica o processo de análise e reduz o tempo necessário para obter resultados, (iv) é aplicável a todos os estados da matéria - sólidos, líquidos e gases, ampliando suas possibilidades de aplicações, e (v) é menos afetada pela presença de água, sendo especialmente útil para a análise de materiais aquosos, como amostras biológicas. Além disso, existem modelos de equipamentos portáteis, em que a análise é realizada *in situ* sem necessidade de coletar uma amostra para o laboratório (Deidda *et al.*, 2019)

O uso da espectrofotometria Raman como técnica de análise na indústria farmacêutica destaca a necessidade de qualificação dos equipamentos espectrofotômetros Raman, para garantir que os resultados sejam confiáveis. Diante disso surge a questão de como a qualificação de um equipamento analítico será completa, com resultados consistentes e em conformidade com os padrões regulatórios, em vista da variabilidade de substâncias submetidas às análises e como esses aspectos devem ser considerados na elaboração de um protocolo de qualificação eficaz.

1.2 JUSTIFICATIVA

Dessa forma, visando abordar como a qualificação de equipamento analítico está relacionada com o espectrofotômetro Raman na indústria farmacêutica, esse trabalho apresenta como justificativa e motivação o fornecimento de produtos farmacêuticos seguros e dentro das especificações para a sociedade, a partir dos resultados de análises químicas feitas em equipamentos analíticos qualificados. Além disso, a observação de uma lacuna de estudos científicos sobre qualificação de equipamentos analíticos, na área da engenharia química, juntamente com o recente avanço tecnológico na indústria farmacêutica devido a pandemia do COVID19 motivaram o desenvolvimento de um trabalho relacionado a qualificação de equipamento analítico, na indústria farmacêutica. Por outro lado, uma motivação pessoal para este trabalho surgiu a partir da experiência profissional na área de qualificação de equipamentos analíticos.

É importante notar que, as adversidades relacionadas com os equipamentos analíticos envolvem desde a necessidade de obter resultados precisos de análises até a exigência de um produto farmacêutico seguro para o consumidor, garantida por meio de análises ao longo do processo de fabricação.

Neste contexto, o presente trabalho partiu da necessidade de compreender como a abordagem de qualificação de equipamento analítico pode impactar nos resultados das análises químicas.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo principal

O objetivo principal deste trabalho é elaborar um protocolo de qualificação baseado nos critérios das normas das agências reguladoras da indústria farmacêutica, que seja capaz de assegurar a confiabilidade dos resultados obtidos pelo equipamento espectrofotômetro Raman, na determinação de matéria-prima em indústria farmacêutica.

1.3.2 Objetivos específicos

- Levantamento de normas vigentes de agências reguladoras e que são atribuídas a qualificação de equipamento analítico.
- Identificar os testes para qualificação de equipamento analítico em normas de agências reguladoras.
- Elaborar o protocolo de qualificação para equipamento analítico.
- Elaborar o estudo de caso qualificação de espectrofotômetro Raman com aplicação na determinação de matéria prima na indústria farmacêutica.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

A indústria farmacêutica é caracterizada por conter uma variedade de empresas, com diferentes capacidades tecnológicas, capital de origem nacional, estrangeiro ou misto, locais de produção e especialização. O processo de fabricação em uma indústria farmacêutica é dividido em quatro áreas principais: (i) a pesquisa e o desenvolvimento de novos produtos, (ii) a produção industrial, (iii) marketing, e (iv) comercialização dos produtos (Cruz, 2023)

A indústria farmacêutica é definida como um oligopólio de organizações em âmbito internacional, centrado em pesquisa e desenvolvimento de novos produtos (Vieira; Santos, 2020). Nesse sentido, o setor farmacêutico é regido por um pequeno número de grandes empresas, que desempenham um papel significativo em pesquisa e desenvolvimento de novos produtos em uma escala global.

O cenário atual do setor farmacêutico no Brasil surge como resultado de mudanças institucionais realizadas nos anos 1990 (Grupo FarmaBrasil, 2022). Algumas dessas mudanças apresentam um desafio para as empresas, devido a forma abrupta na implementação. Por outro lado, as transformações alinharam o Brasil às normas regulatórias internacionais, o que causou um rápido crescimento do setor na década seguinte. Os marcos significativos realizados nessa época relacionados ao setor farmacêutico são a Política Nacional de Medicamentos de 1998, criação dos medicamentos genéricos e da ANVISA em 1999 (Grupo FarmaBrasil, 2022)

A Política Nacional de Medicamentos teve como objetivo garantir critérios de qualidade, segurança e eficácia de produtos farmacêuticos. Como desdobramento dessa Política, houve a criação da ANVISA por meio da Lei nº 9.782, que teve como objetivo determinar requisitos de qualidade e segurança na fabricação farmacêutica, além de averiguar que os padrões são cumpridos conforme as resoluções BPF. Outros propósitos da Agência incluem estabelecer termos de publicidade para produtos passíveis à vigilância sanitária, e determinar normas e procedimentos referentes a registro de patentes dedicadas a produtos de uso humano, em suporte ao INPI (Grupo FarmaBrasil, 2022)

A qualidade e segurança dos medicamentos, assim como a proteção dos consumidores, pode ser garantida por meio da regulação sanitária, sem impor restrições desnecessárias à indústria. Atualmente, a ANVISA é vista como uma das melhores agências sanitárias mundiais e em 2020 tornou-se membro do PIC/s (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme), a Agência ao Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (SINDUSFARMA, 2023). Esta organização internacional centraliza os requisitos de Boas Práticas de Fabricação e Inspeções

Figura 3 - Máquina encartuchadora



Fonte: (Cytrynowicz; SINDUSFARMA, 2018)

2.1.1 Aspectos econômicos

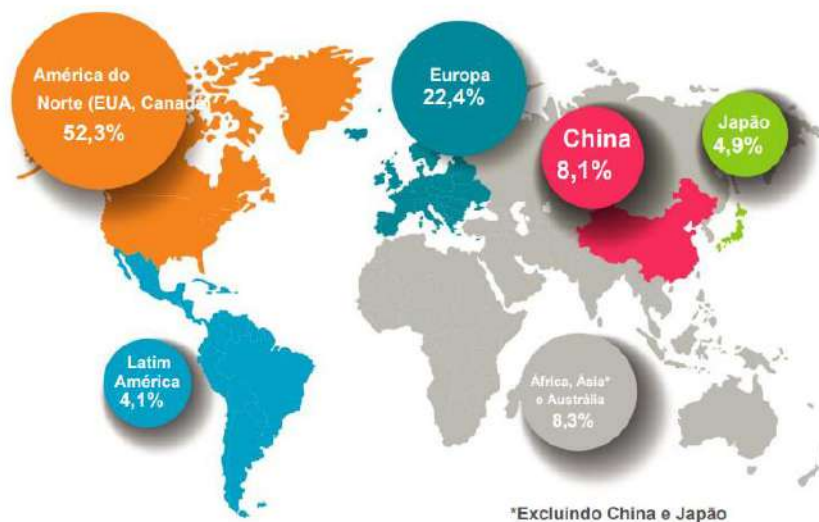
Em termos históricos, o setor farmacêutico sempre foi controlado por um número pequeno de empresas, o que o caracteriza como oligopólio. A localização dessas principais empresas são países como Estados Unidos, Alemanha, França, Suíça e Reino Unido, por onde se concentram os altos investimentos em pesquisa e desenvolvimento. Como consequência, o capital do setor farmacêutico ao longo do tempo acumulou-se nesses poucos locais (Rodrigues; Costa; Kiss, 2018)

Contudo, o cenário internacional vem passando por transformações que indicam a transição para um mundo multipolar devido ao avanço da China, seguida de Rússia e Índia, estas mudanças têm tido impacto no setor farmacêutico. Dessa forma, a China começa a ser notória no mercado dominado por empresas tradicionais dos Estados Unidos e Europa, mais popularmente chamadas *Big Pharma*, devido à crescente produção e exportação de medicamentos e IFA. Como alternativa às mudanças do mercado, as *Big Pharma* tendem a buscar soluções como fusões de empresas, colaboração com outros laboratórios em pesquisa e desenvolvimento, inclusão de médicos genéricos, além de estratégias comerciais (Rodrigues; Silva; Kiss, 2022)

De acordo com EFPIA (2023), em 2022, o mercado farmacêutico global de medicamentos por prescrição possuía um valor próximo de 1.287.736 milhões de dólares com vendas de medicamentos, a preço de saída de fábrica. A Figura 4 apresenta a distribuição do mercado farmacêutico mundial (EFPIA, 2023). Nota-se, que o maior mercado é o norte-

americano, compreendido em Estados Unidos e Canadá, com uma parte de 52,3% do mercado global.

Figura 4 - Distribuição do mercado farmacêutico mundial



Fonte: (EFPIA, 2023)

O mercado farmacêutico global apresenta baixa elasticidade de demanda, barreiras para entrada de novos produtos e outras falhas no mercado. Para enfrentar estes desafios, muitos países implementam modelos regulatórios para estimular a concorrência, inovação farmacêutica e acesso a medicamentos. No Brasil, a regulação econômica foi desenvolvida com base nas melhores práticas internacionais de gerenciamento de preços. A Lei 10.742, de 6 de outubro de 2003, estabeleceu normas de regulação e a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), que é o órgão responsável pela regulação econômica (SCMED, 2023).

No mercado nacional, houve um faturamento de R\$ 131,2 bilhões com a venda de medicamentos em 2022 (SCMED, 2023). Em relação ao ano de 2021, que apresentou ganho de R\$ 135,2 bilhões, o faturamento teve uma redução próxima a 3%. No que se refere a embalagens comercializadas, houve redução de 5,8% com uma quantidade de 5,7 bilhões de unidades em 2022, e 6 bilhões de unidades vendidas em 2021 (SCMED, 2023).

No cenário nacional, a indústria farmacêutica é caracterizada como dependente de importações de medicamentos de alto valor agregado (Rodrigues; Silva; Kiss, 2022). O que indica um ponto de vulnerabilidade do país, uma vez que significativamente depende de medicamentos mais caros produzidos em outros países.

A Figura 5 representa os dados e o panorama geral do mercado farmacêutico nacional de 2022, a partir da Secretaria Executiva da CMED (SCMED).

Figura 5 - Panorama geral do mercado nacional



Fonte: (SCMED, 2023)

A parte mais significativa no mercado diz respeito aos medicamentos novos, com rendimento de R\$ 43,2 bilhões, que correspondem a 33,9% do mercado, após seguem os medicamentos biológicos acumulando R\$ 34 bilhões, representando 25,9% do mercado, e por fim os medicamentos genéricos com R\$ 19,9 bilhões, que compõe 15,1% do mercado (SCMED, 2023).

2.1.2 Sistema da Qualidade Farmacêutico

O sistema da qualidade é definido como um sistema de gestão com o objetivo de orientar e coordenar a qualidade eficaz de uma companhia farmacêutica (ICH Harmonised Tripartite Guideline Pharmaceutical Quality System Q10, 2008)

Segundo (WHO Technical Report Series No. 986 - Annex 2, 2014), pelo princípio do sistema de qualidade, o fabricante é responsável pela qualidade dos produtos, com a garantia que são adequados ao uso pretendido, que atendem requisitos de autorização da comercialização e que não apresentam riscos ao paciente quanto a segurança, qualidade e

eficácia. Para atingir este objetivo, o sistema envolve BPFs e Gestão de Riscos da Qualidade (SGQ).

As BPFs consistem em uma parte do SGQ, que gerenciam e minimizam os riscos associados à fabricação para atingir os padrões de qualidade, segurança e eficácia do produto (WHO Technical Report Series No. 986 - Annex 2, 2014).

O guia Q10 do ICH descreve a estrutura padrão do sistema de qualidade farmacêutica, a fim de ser implementado em todas as etapas do ciclo de vida do produto. Parte das orientações descritas no guia ICH Q10 estão estabelecidas em exigências BPFs regionais. Além disso, o guia é utilizado nas etapas de desenvolvimento e fabricação de medicamentos, IFAs e produtos biológicos (ICH Harmonised Tripartite Guideline Pharmaceutical Quality System Q10, 2008)

A Figura 6 ilustra o sistema de gestão da qualidade pelo ICH Q10. Neste diagrama, o sistema atende o ciclo de vida do produto que inclui o desenvolvimento de produtos, transferência de tecnologia, fabricação e descontinuidade; além de complementar as BPFs regionais. Outros pontos de importância no sistema são a responsabilidade da gestão, os elementos pilares do sistema, que devem ser praticados em cada fase, e os facilitadores que apoiam os objetivos do sistema na realização do produto (ICH Harmonised Tripartite Guideline Pharmaceutical Quality System Q10, 2008)

Figura 6 - Diagrama do modelo do Sistema da Qualidade ICH 10



Fonte: Adaptado do ICH 10

2.1.3 Aspecto tecnológico: Pharma 4.0

O conceito de Indústria 4.0 surgiu na Alemanha em 2011 devido a existência de uma automação informatizada e uma perspectiva de negócio focada na transformação digital. A Indústria 4.0 é considerada a Quarta Revolução Industrial e compreende uma junção de tecnologias de informação e comunicação para obtenção de novos modelos produtivos (Sacomano *et al.*, 2022)

A Indústria 4.0 é definida como um sistema de produção interligado por computadores e dispositivos móveis conectados à internet, de forma que o controle do processo, programação e gerenciamento sejam realizados em qualquer lugar com acesso à internet para otimização dos processos (Sacomano *et al.*, 2022). Além disso, utiliza como elementos fundamentais de tecnologia os Sistemas Ciberfísicos (CPS) que analisam as informações obtidas dos processos e geram um cópia virtual, a Internet das Coisas (IoT) que conectam equipamentos e pessoas em tempo real e o Cloud Computing que promove a gestão das informações e soluções para otimização dos processos e negócios (Santos; Alberto, 2018). As decisões operacionais e comerciais que impactam na produção são feitas com base na análise realizada por algoritmos, dos dados de desempenho do processo tomados em tempo real (Arden *et al.*, 2021).

Para a indústria farmacêutica, um grupo do ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering) determinou o termo ‘Pharma 4.0’ (Manzano; Langer, 2018)

A transição da produção farmacêutica atual para a Pharma 4.0 necessita de uma nova abordagem para a captura de dados de processo. Com dados suficientes e de qualidade, novas tecnologias podem transformar informações em conhecimento que apoia atividades críticas, como otimização de processos, melhoria contínua, excelência operacional e liberação em tempo real. A Pharma 4.0 possibilita que decisões de BPFs sejam realizadas com base nos resultados de algoritmos de IA, o que viabiliza a conformidade com as regulamentações (Manzano; Langer, 2018)

No modelo operacional Pharma 4.0 definido pelo ISPE existem quatro elementos: (i) recursos, (ii) sistema de informação, (iii) cultura e, (iv) organização e processos. Este modelo é apresentado conforme Figura 7.

Figura 7- Modelo operacional Pharma 4.0



Fonte: (Manzano; Langer, 2018)

Os recursos são os atributos tangíveis de uma instituição, definidos como recursos humanos (força de trabalho), recursos físicos (máquinas, equipamentos e ferramentas) e o produto final. Os sistemas de informação são sistemas ligados ao processo responsáveis por preparar, processar, armazenar e transferir dados e informações. A estrutura organizacional é orientada e capacitada para efetuar processos ágeis para obter resultados rápidos na qualidade pretendida. E cultura são os valores dentro de uma empresa, com integração entre departamentos e implementação de decisões nos processos produtivos (Heesakkers *et al.*, 2024).

Devido a digitalização, automação e integração dos dados em tempo real, novos modelos operacionais devem surgir com a tendência de alcançar uma qualidade superior na produção farmacêutica. Essa urgência de novas tecnologias industriais, que reduzam a intervenção humana e atendam emergencialmente às variações rápidas de demanda por produtos, teve grande destaque na recente crise de saúde pública da COVID-19 (Arden *et al.*, 2021).

No cenário do setor farmacêutico, a perspectiva das atuais BPFs fundamentadas em análise de riscos estabelece uma produção farmacêutica eficiente, ajustável e capaz de obter produtos de alta qualidade com conformidade regulatória. Dessa forma, no setor farmacêutico

existe um relevante interesse no desenvolvimento e adoção de tecnologias nessa área estratégica (Sardjono *et al.*, 2023).

2.2 QUALIFICAÇÃO DE EQUIPAMENTO ANALÍTICO

Existem muitos tipos de instrumentos analíticos que são utilizados nos processos da indústria farmacêutica, com a finalidade de obter dados de medição e monitorar o atendimento às especificações do produto. Os resultados de medição adquiridos podem ser utilizados como base na tomada de decisões que visam controlar e garantir o cumprimento das especificações dos produtos. Os instrumentos variam conforme o tipo de medição do atributo químico-físico das substâncias (por exemplo: medidas de pH, concentração massa/volume), exibindo diferentes graus de complexidade de seu funcionamento; ou seja, os instrumentos variam de um simples aparato a dispositivos com *softwares* de controle e aquisição de dados (United States Pharmacopeia, 2022)

Segundo a (World Health Organization, 2019) a qualificação é definida como uma evidência documentada de que equipamentos ou sistemas são instalados e funcionam corretamente, de acordo com as especificações predefinidas a fim de gerar resultados esperados na rotina de análise/produção.

Há quatro elementos essenciais para a obtenção de dados confiáveis e consistentes, chamados dados de qualidade. Esses elementos são as atividades colocadas como camadas em um triângulo da qualidade, em que cada atividade realizada contribui para o aumento da qualidade geral. A base do triângulo é a qualificação do instrumento analítico, as outras etapas incluem as etapas de validação de métodos analíticos, testes de adequação do sistema e amostras de verificação de controle de qualidade (United States Pharmacopeia, 2022). O triângulo da qualidade é demonstrado na Figura 8.

De acordo com a (United States Pharmacopeia, 2022), a utilização de um instrumento qualificado em análises aumenta a confiança na legitimidade dos dados gerados. Além disso, combinando com a validação de método, garante a confiança de que o procedimento gera dados com qualidade aceitável.

Testes de adequação do sistema certifica se o sistema funciona de acordo com os critérios do procedimento e são feitos juntamente com as análises de amostra. Além disso, para garantir o desempenho contínuo do instrumento, algumas análises exigem uma amostra como controle de qualidade. Portanto, as etapas de qualificação de instrumento e validação de método asseguram a qualidade das análises antes dos testes, enquanto as etapas de testes de adequação

e amostras de controle de qualidade asseguram logo em seguida ou durante os testes (United States Pharmacopeia, 2022)

Figura 8 - Triângulo da Qualidade: Elementos da qualidade dos dados



Fonte: Adaptação (United States Pharmacopeia, 2022)

O processo de qualificação de um instrumento analítico não é contínuo, mas sim dividido em fases. As fases principais são: Qualificação de Projeto (QPr), Qualificação de Instalação (QI), Qualificação de Operação (QO) e Qualificação de Desempenho (QD) (Kapoor; Vyas; Dadrwal, 2018).

Contudo, segundo a *UNITED STATES PHARMACOPEIA* (2022), a primeira etapa da qualificação é a elaboração do documento Especificação de Requisitos do Usuário, com as definições das necessidades do laboratório. A Figura 9 apresenta em ordem cronológica as fases da qualificação.

A qualificação de projeto é realizada no local onde é fabricado o instrumento. Além disso, deve garantir que o instrumento alcance os requisitos de uso e que o fabricante tenha um sistema da qualidade (Kapoor; Vyas; Dadrwal, 2018)

As atividades de IQ, OQ e PQ podem ser feitas de forma integrada, contanto que seja em um ordem lógica e cientificamente adequada (United States Pharmacopeia, 2022).

Figura 9 - Fases do Processo de Qualificação



Fonte: Adaptação (Swartz; Krull, 2012)

2.2.1 Qualificação de Instalação

Conjunto de verificações documentadas comprovando que equipamentos e sistemas são apropriados ao processo e instaladas corretamente, de acordo com as especificações estabelecidas (World Health Organization, 2019)

2.2.2 Qualificação de Operação

Conjunto de verificações documentadas comprovando que equipamentos e sistemas funcionam de acordo com o uso pretendido em todas as faixas operacionais de interesse (World Health Organization, 2019).

2.2.3 Qualificação de Desempenho

Conjunto de verificações documentadas comprovando que equipamentos, instrumentos, componentes de sistemas de computador, dispositivos de medição e utilidades funcionam de modo consolidado e reprodutível, dentro dos parâmetros definidos no ambiente de produção (World Health Organization, 2019).

2.2.4 Protocolo de Qualificação

Conforme a *World Health Organization* (2019), os protocolos de qualificação descrevem o processo que será realizado. Incluem descrição do procedimento, interpretação e avaliação dos resultados. Assim como, este documento pode incluir os seguintes tópicos:

- Número de documento e número de versão exclusivos;
- Objetivo;
- Escopo;
- Local;
- Pessoal responsável;
- Referência aos procedimentos operacionais padrão aplicáveis;
- Equipamentos ou instrumentos a serem utilizados;
- Referência a padrões, conforme apropriado;
- Identificar a fase da qualificação;
- Processos e/ou parâmetros;
- Testes de estresse, quando apropriado;
- Requisitos de calibração;
- Critérios de aceitação pré-determinados para tirar conclusões;
- Controle de mudanças, desvios;
- Anexos e referência ao anexos, incluindo dados de origem (quando relevante);
- Arquivamento e retenção.

2.3 PRINCÍPIOS E FUNDAMENTOS DO ESPECTRÔMETRO RAMAN

2.3.1 Espectroscopia Raman

A espectroscopia Raman foi observada pela primeira vez em 1928, pelo físico indiano Raman. Ele descobriu que a radiação espalhada por uma amostra, ao ser exposta em um feixe de luz incidente, possui comprimento de onda diferente da radiação incidente. Além disso, essa diferença depende da estrutura química das moléculas da amostra (Skoog; Holler; Crouch, 2018)

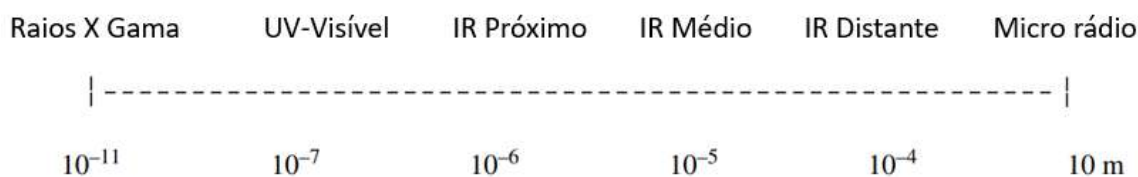
Uma fonte de radiação eletromagnética quando direcionada a uma matéria pode interagir com três possibilidades, assim os fótons da radiação eletromagnética podem ser absorvidos pela matéria, espalhados ou transmitidos (Orlando *et al.*, 2021). Quando a diferença entre a energia do estado fundamental e o estado excitado da molécula é equivalente a energia

de um fóton, a molécula absorve esse fóton e adquire um estado de maior energia. Nesse caso, a espectroscopia de absorção mede esta diferença de energia (entre o estado fundamental e excitado). Outra possibilidade é o espalhamento do fóton após o feixe luz incidente atingir a matéria, isso acontece porque o fóton não possui energia referente a diferença de energia do estado fundamental e excitado. A detecção desses fótons espalhados pode ser efetuada em um ângulo relativo o eixo da radiação incidente (Smith; Dent, 2019).

A espectroscopia envolve a utilização de um detector sensível à radiação aplicada e, em vista disso, uma ampla faixa de comprimentos de onda (λ) pode ser utilizada envolvendo muitos tipos de técnicas de espectroscopia. A Figura 10 apresenta a faixa de comprimento de onda em radiações na espectroscopia (Smith; Dent, 2019)

Os espectros Raman são obtidos ao utilizar uma fonte de laser com radiação monocromática visível ou infravermelho próximo na interação com uma amostra (Skoog; Holler; Crouch, 2018).

Figura 10 - Espectro eletromagnético na escala de comprimento de onda.



Fonte: Adaptação (Smith; Dent, 2019)

Na espectroscopia Raman é detectada a radiação espalhada pela molécula analisada. As informações sobre a radiação espalhada estão em termo de energia (E), frequência (ν) e número de onda (ϖ). As relações desses termos são fornecidas nas Equações 1.1, 1.2 e 1.3.

$$\lambda = \frac{c}{\nu} \quad (2.1)$$

$$\nu = \frac{\Delta E}{h} \quad (2.2)$$

$$\varpi = \frac{\nu}{c} = \frac{1}{h} \quad (2.3)$$

Conforme SMITH e DENT (2019), no espalhamento, um estado de energia chamado estado virtual forma-se quando a nuvem de elétrons ao redor do núcleo está distorcida devido a interação com um feixe de luz incidente.

No estado virtual, ocorre alteração da polarização das espécies devido a distorção da nuvem eletrônica. Esse estado é instável e com vida curta, em qualquer momento o fóton pode ser emitido se afastando do sistema, enquanto os elétrons retornam ao estado eletrônico de menor energia (Orlando *et al.*, 2021).

A Figura 11 representa o espalhamento de radiação. Segundo (Skoog; Holler; Crouch, 2018), as moléculas de uma amostra são excitadas e passam do estado vibracional fundamental para o estado virtual, à medida que a radiação incidente colide com a amostra.

Durante a emissão dos fótons podem ocorrer dois tipos de espalhamento. Nos casos em que a nuvem de elétrons é distorcida e retorna ao modo inicial, os fótons serão emitidos e espalhados na mesma frequência que a radiação incidente, com isso o espalhamento é elástico e chamado Rayleigh. Por outro lado, se a molécula atinge o estado virtual e a nuvem de elétrons é distorcida e, nesse estágio instável, os fótons são espalhados mas a nuvem não atinge o modo inicial, indica que o espalhamento é inelástico e os fótons são emitidos em uma frequência diferente da radiação incidente. Neste caso, o espalhamento é chamado Raman (Smith; Dent, 2019).

No espalhamento inelástico, a diferença de energia dos níveis eletrônicos final e inicial corresponde a perda ou ganho de energia do fóton emitido. O espalhamento é denominado Stokes quando o fóton emitido tem menor energia do que o fóton incidente, o contrário é denominado espalhamento anti-Stokes (Orlando *et al.*, 2021). Ou seja, quando o estado eletrônico da molécula retorna para um nível de energia maior do que o inicial, indica que o fóton tem uma perda de energia ao ser emitido e o espalhamento é Stokes. No caso em que o estado eletrônico retorna para uma energia menor que a inicial, o fóton é emitido com um ganho de energia e o espalhamento é anti-Stokes.

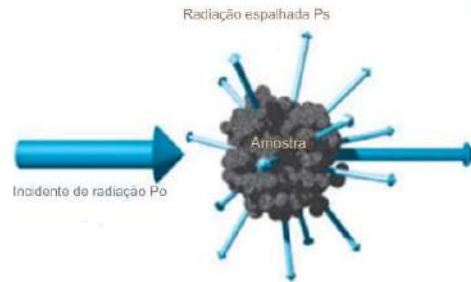
O diagrama de energia dado pela Figura 12 representa os processos de espalhamento *Rayleigh* e *Raman*. Neste diagrama, os estados vibracionais virtuais são formados no momento em que o laser interage com os elétrons da molécula e distorce a nuvem eletrônica. Esse estado é instável e quando o fóton se afasta da molécula, o elétron pode retornar ao estado de energia em três possibilidades de nível de energia: igual o estado inicial (espalhamento elástico – *Rayleigh*), maior que o inicial (espalhamento inelástico – Stokes) ou menor que o inicial (espalhamento inelástico – anti-Stokes). O espalhamento inelástico é chamado Raman.

A Figura 13 representa o espectro dos espalhamentos Rayleigh, Stokes e anti-Stokes.

De forma geral, o espalhamento Raman acontece e pode ser observado quando radiações eletromagnéticas, na faixa do visível ou infravermelho próximo, causam mudanças da polarizabilidade da nuvem eletrônica molecular, quando a molécula executa vibrações ou

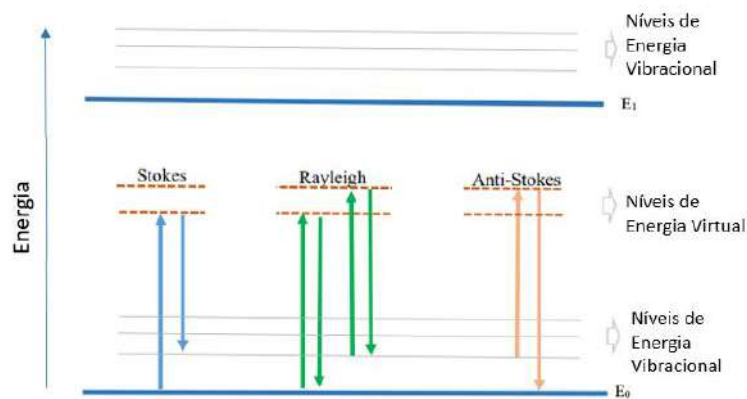
rotações. Os movimentos de vibrações simétricas da molécula favorecem a mudança de polarizabilidade (Smith; Dent, 2019).

Figura 11 - Radiação espalhada



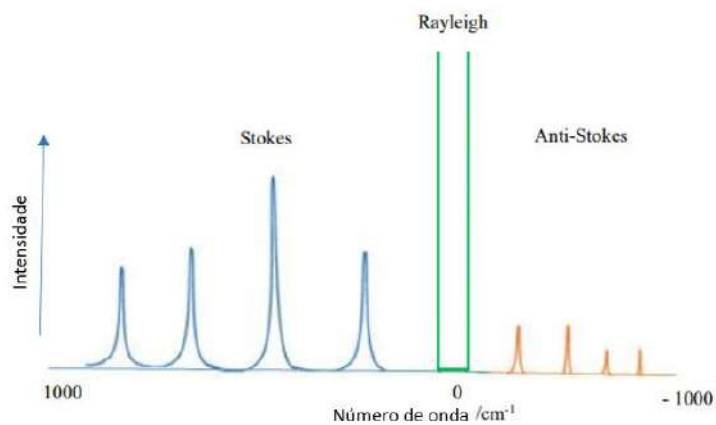
Fonte: Adaptação (Skoog; Holler; Crouch, 2018)

Figura 12 - Diagrama de energia dos espalhamentos elástico e inelástico



Fonte: Adaptação (Jesus; Löbenberg; Bou-Chacra, 2020)

Figura 13 - Espectros dos espalhamentos elástico e inelástico



Fonte: Adaptação (Jesus; Löbenberg; Bou-Chacra, 2020)

De forma geral, o espalhamento Raman acontece e pode ser observado quando radiações eletromagnéticas, na faixa do visível ou infravermelho próximo, causam mudanças da polarizabilidade da nuvem eletrônica molecular, quando a molécula executa vibrações ou rotações. Os movimentos de vibrações simétricas da molécula favorecem a mudança de polarizabilidade (Smith; Dent, 2019)

No espectro Raman, os picos de frequência caracterizam as vibrações moleculares que ocorrem quando as moléculas interagem com a luz, e essas vibrações moleculares têm diferentes faixas de energia expressas em unidades de cm^{-1} . Por exemplo, os grupos carbonila geralmente apresentam picos em torno de $\sim 1700 \text{ cm}^{-1}$ (Smith; Dent, 2019). Isso é típico para ligações duplas carbono-oxigênio ($\text{C}=\text{O}$), como em cetonas e aldeídos. Observar um pico nessa região pode indicar a presença desses grupos funcionais em uma molécula.

As intensidades dos picos específicos permitem afirmar a vibração do grupo funcional (Smith; Dent, 2019). As intensidades dos picos estão relacionadas à probabilidade de uma determinada vibração ocorrer. Picos mais intensos geralmente indicam vibrações mais prováveis e mais fortes, o que pode ser usado para confirmar a presença de certos grupos funcionais.

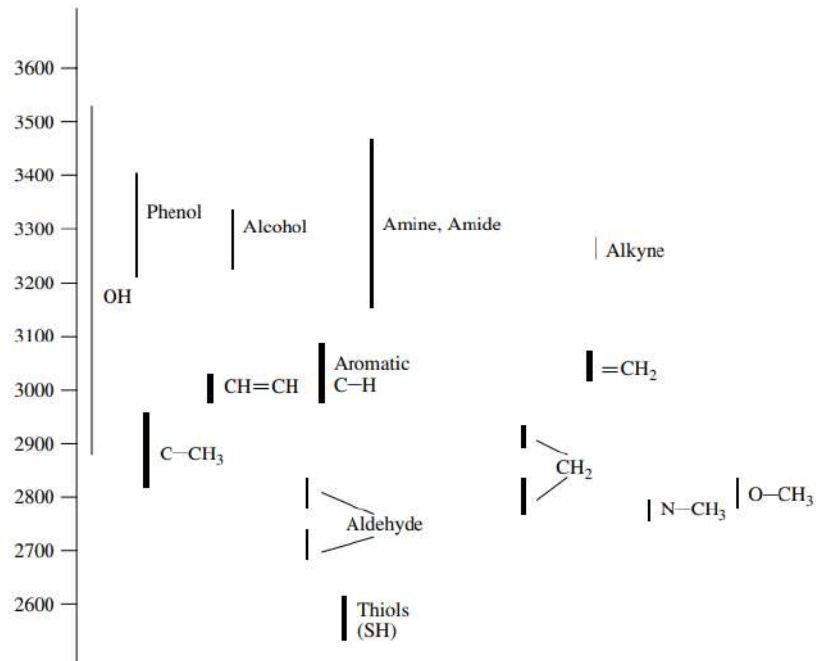
Portanto, ao analisar um espectro Raman, a posição dos picos pode fornecer informações sobre os grupos funcionais presentes, enquanto as intensidades relativas podem ajudar a confirmar a identificação desses grupos.

As Figuras 13 a 18 fornecem informações sobre as faixas de frequência de vibrações responsáveis por bandas na espectroscopia Raman e podem ser utilizadas para iniciar a interpretação de espectros obtidos experimentalmente e atribuir as faixas específicas a grupos moleculares.

De acordo com (Smith; Dent, 2019) as faixas de frequência indicadas nas Figuras 14 a 18 são aproximadas para grupos presentes na maioria das estruturas, contudo grupos em estruturas menos comuns possam produzir bandas fora dessas faixas. Além disso, a espessura indica a força da vibração.

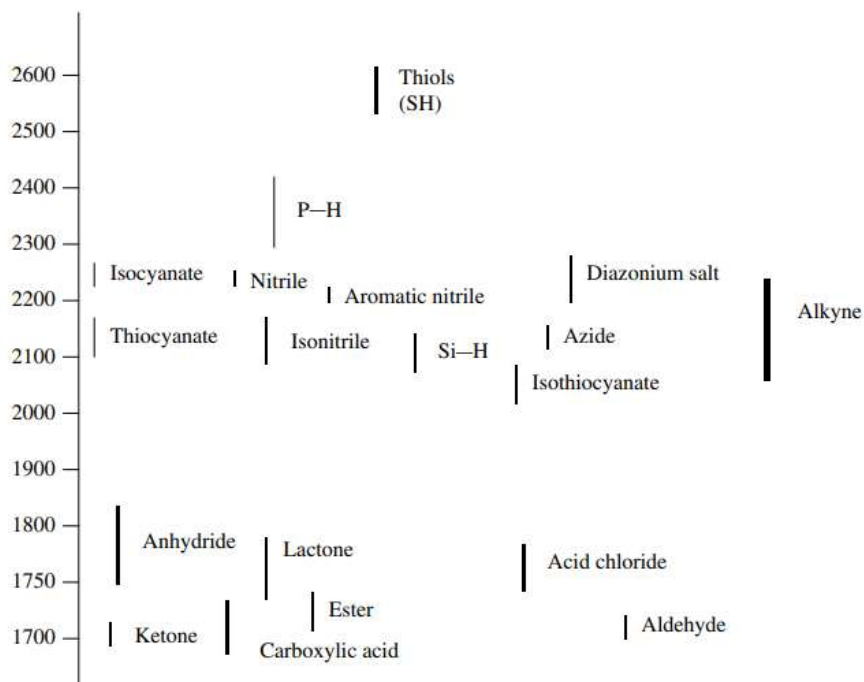
Muitos laboratórios utilizam bibliotecas eletrônicas com espectros completos armazenados na determinação de picos específicos. Os equipamentos espectrômetros contêm um *software* por onde obtêm-se os espectros das amostras e realiza a comparação com espectros armazenados na biblioteca, identificando as semelhanças e as diferenças com os espectros da biblioteca (Smith; Dent, 2019). Essa análise permite identificar a substância e torna o processo de interpretação dos dados espectroscópicos mais eficiente e confiável.

Figura 14 - Intensidades de picos identificados no Raman (3600 a 2600 cm^{-1})



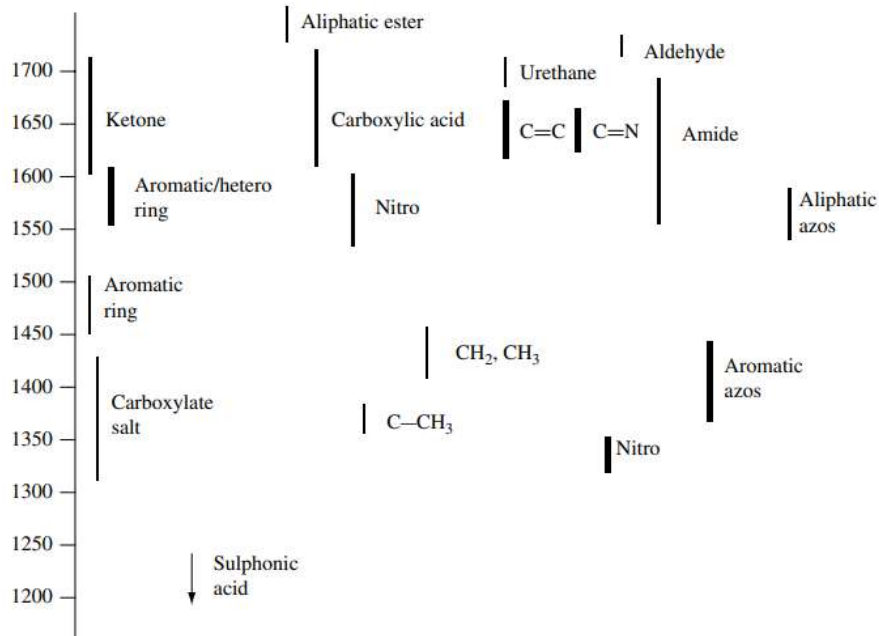
Fonte: (Smith; Dent, 2019)

Figura 15- Intensidades de picos identificados no Raman (2600 a 1700 cm^{-1})



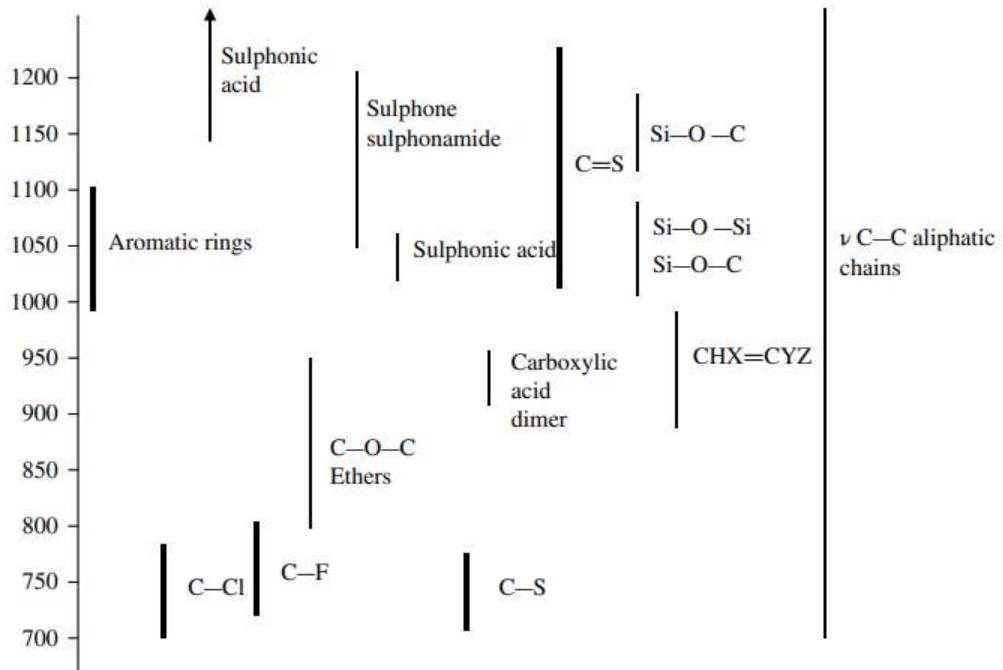
Fonte: (Smith; Dent, 2019)

Figura 16 - Intensidades de picos identificados no Raman (1700 a 1200 cm^{-1})



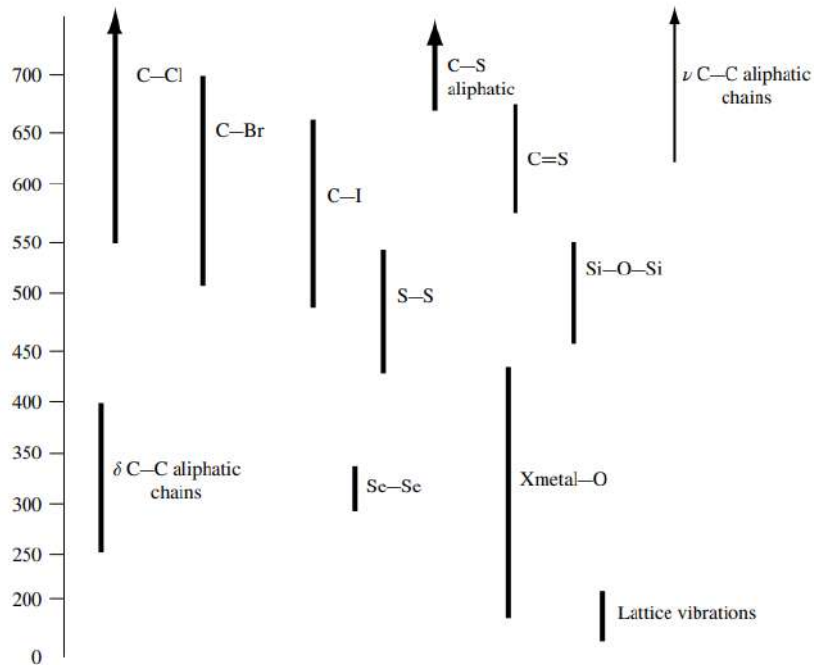
Fonte: (Smith; Dent, 2019)

Figura 17 - Intensidades de picos identificados no Raman (1200 a 700 cm^{-1})



Fonte: (Smith; Dent, 2019)

Figura 18 - Intensidades de picos identificados no Raman (700 a 200 cm^{-1})



Fonte: (Smith; Dent, 2019)

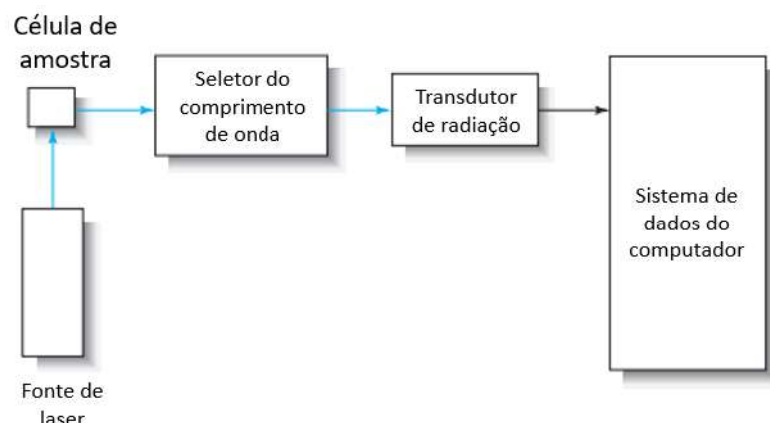
2.3.2 Instrumento: espectrômetro Raman

Segundo (Smith; Dent, 2019), os componentes principais do instrumento, e que são indispensáveis para a escolha do tipo de instrumento, são:

- Laser
- Filtros
- Monocromador ou seletor de comprimento de onda
- Óptica da amostragem

A Figura 19 apresenta um esquema dos principais componentes do espectrômetro Raman.

Figura 19- Diagrama de blocos de componentes do instrumento Raman



Fonte Adaptação (Skoog; Holler; Crouch, 2018)

Segundo (Skoog; Holler; Crouch, 2018), no espectrômetro Raman, a radiação é direcionada para a amostra, e ao atingir a amostra ocorre o espalhamento Raman. Esse espalhamento é medido em ângulo e aproximadamente 90° , para evitar a medição de radiação diretamente da fonte. A seleção da região espectral é feita pelo seletor de comprimento de onda. Por fim, pelo transdutor, o sinal Raman é convertido em sinal elétrico para processamento de dados no computador.

A fonte de luz escolhida são as regiões infravermelhas e visíveis, necessária para provocar o espalhamento Raman com frequência estáveis e vida útil longa. A desvantagem do visível é apresentar efeito de fluorescência em alguns compostos. Como o espalhamento Raman é fraco perante a fluorescência, pode ocorrer detecção de impurezas. Nesse caso, os lasers NIR, faixa onde os compostos apresentam baixa fluorescência, são comumente utilizados (SMITH; DENT, 2019).

Os tipos de lasers mais utilizados estão conforme Figura 20 (Skoog; Holler; Crouch, 2018).

Figura 20 - Tipos de laser utilizados na espectrometria Raman

Tipo de laser	Comprimento de onda, nm
Íon argônio	488.0 or 514.5
Íon <u>kriptônio</u>	413.1, 530.9, 647.1
Hélio-neon	632.8
Diodo	660–880
<u>Nd-YAG</u>	1064

Fonte: Adaptação (Skoog; Holler; Crouch, 2018)

Segundo (SMITH; DENT, 2019), quanto aos detectores são utilizados geralmente tipos como chip CCD, um pedaço de silício setorizado onde a radiação necessita ser focada com precisão na superfície para garantir a sensibilidade. Dessa forma, a escolha detector e seletor de comprimento de onda tem que ser combinada.

Um seletor de comprimento de onda de alta qualidade é essencial na espectroscopia Raman para distinguir as linhas Raman relativamente fracas da intensa radiação espalhada de Rayleigh. (Skoog; Holler; Crouch, 2018)

A maioria dos espectrômetros Raman disponíveis comercialmente são instrumentos de transformada de Fourier com transdutores de germânio resfriados ou instrumentos multicanais que utilizam dispositivos de carga acoplada (CCDs) (Skoog; Holler; Crouch, 2018).

O espectrômetro Raman com transformada de Fourier (FT-Raman) utiliza laser Nd-YAG de onda contínua, que elimina ao mínimo a fluorescência das amostras. Dessa forma, compostos fluorescentes conseguem ser analisados com instrumentos FT-Raman (Skoog; Holler; Crouch, 2018).

A introdução de lasers de diodo econômicos, filtros de banda estreita e detectores CCD promoveu o avanço de instrumentos Raman portáteis. Várias empresas de equipamentos desenvolveram esses dispositivos, que podem ser aplicados para identificar, verificar e certificar materiais nas áreas da indústria, segurança nacional e perícia forense (Skoog; Holler; Crouch, 2018).

A Figura 21 apresenta um instrumento FT-Raman, fabricante Bruker e a Figura 22 apresenta um instrumento Raman portátil, fabricante Anton-Paar.

Figura 21 - Instrumento FT-Raman



Fonte: (MultiRAM FT-Raman Spectrometer, 2024)

Figura 22 - Instrumento Raman portátil



Fonte: (Espectrômetro portátil Raman, 2024)

2.3.3 Aplicação na indústria farmacêutica

Segundo (Jesus; Löbenberg; Bou-Chacra, 2020), a espectroscopia Raman tem destaque na indústria farmacêutica em diversas aplicações como a identificação de medicamentos falsos, desenvolvimento de produto e controle em tempo real dos processos, em acordo com as BPFs Farmacêuticas.

A espectroscopia Raman tem vantagem na área farmacêutica por não ser uma técnica invasiva, não utiliza solventes ou exige preparo prévio da amostra e pode ocorrer a penetração do laser em embalagens, como material polimérico ou vidro (Jesus; Löbenberg; Bou-Chacra, 2020)

2.3.4 Qualificação do espectrômetro Raman

Conforme a *United States Pharmacopeia* (2020), no capítulo <858>, a qualificação de um instrumento espectrômetro Raman é composta das fases QI, QO, QP. A QI fornece evidências que o instrumento e *software* associado foram instalados corretamente. Na QO são executados os testes de exatidão do comprimento de onda e precisão fotométrica. A QP garante o desempenho do instrumento dentro do limite de interesse em relação ao comprimento de onda e precisão fotométrica.

Na QO, o teste de exatidão do comprimento de onda assegura a integridade da posição dos picos Raman. Para este teste utiliza-se um padrão de alta pureza, chamados Material Padrão de Referência da ASTM, como exemplos acetaminofeno (paracetamol), ciclohexano e poliestireno. Recomenda-se um padrão com bandas em toda faixa espectral do instrumento, para que seja avaliada a precisão ao longo do espectro (United States Pharmacopeia, 2020).

Na exatidão do comprimento de onda, conforme *United States Pharmacopeia* (2020), deve-se realizar varredura na faixa espectral do instrumento analítico e com algoritmo correto identificar os picos, para comparar o número de onda do pico máximo com os deslocamentos Raman das substâncias padrão (mostrados na Tabela 1). Para utilização quantitativa, basta atender o critério da Tabela 1, para utilização qualitativa o critério de aceitação é $\pm 3\text{cm}^{-1}$.

Variações dos fótons do laser entre duas medições podem originar alteração na precisão fotométrica. É difícil diferenciar entre as alterações na medição causadas por variações na quantidade de luz emitida pelas amostras e as alterações que são causadas por interferências ou erros introduzidos durante o processo de coleta das amostras. Dessa forma, o critério de aceitação do teste é definido de forma flexível, mas recomenda-se o critério e 10% a partir da leitura de um material e referência (*United States Pharmacopeia*, 2020).

A QD do instrumento garante o funcionamento dentro do limite especificado de exatidão do comprimento de onda e precisão fotométrica. Dependendo da configuração de medição no uso do instrumento, os padrões de referência e medições do comprimento de onda feitos na QO não atendem mais como o desejável nesta fase. O padrão de verificação de performance deve ser o mais próximo possível da amostra e devem ser utilizados parâmetros de aquisição espectral similar a rotina. Precisão fotométrica e exatidão do comprimento de onda devem ser verificados com medições de um padrão de verificação de performance (*United States Pharmacopeia*, 2020).

Os valores do critério de aceitação do teste de exatidão de comprimento de onda na QO do espectrômetro Raman estão descritos pela Tabela 1.

Tabela 1 - Critério de Aceitação do teste de exatidão de comprimento de onda na QO do espectrômetro Raman.

Substância	Número de onda (cm ⁻¹)	Critério (cm ⁻¹)	
Poliestireno	620,9	± 1,5	
	1001,4		
	1031,8		
	1602,3		
	3054,3		± 3,0
Acetamonifeno	797,2	± 1,5	
	857,9		
	1168,5		
	1236,8		
	1323,9		
Cilohexano	1648,4	± 2,0	
	2931,1		
	801,3		± 1,5
	1028,3		± 1,0
	1266,4		
1444,4			
	2852,9	± 2,0	

Fonte: (United States Pharmacopeia, 2020)

3 METODOLOGIA

Neste trabalho foi realizado um levantamento bibliográfico de publicações de documentos regulatórios vigentes e referentes aos últimos 10 anos, em sites de órgãos e agências reguladoras no Brasil, Europa e Estados Unidos. A pesquisa foi realizada em *sites* das agências: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA), *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) e, *World Health Organization* (WHO), no período de 02/10/2023 a 23/10/2023 e com uso das palavras chaves: boas práticas, qualificação, validação, equipamento analítico, equipamento, *good practices*, *qualification*, *validation*, *equipment*, *analytical equipment*.

Após a obtenção dos documentos regulatórios foi realizada uma busca em todo texto dos documentos pelas palavras chaves: *qualification*, qualificação, equipamento, *equipment*. Adicionalmente, foi feita uma análise em sumários e capítulos da documentação levantada.

Os documentos atribuídos à qualificação de equipamento foram selecionados e, a partir destes, foi realizada uma análise comparativa a fim de determinar as etapas em comum da qualificação e os respectivos testes. Por meio dos testes identificados, houve a elaboração de um protocolo de qualificação de equipamento analítico.

Realizou-se um estudo de caso com a qualificação de um espectrofotômetro Raman, utilizado na identificação de matéria-prima na indústria farmacêutica.

4 RESULTADOS

4.1 LEVANTAMENTO DE DOCUMENTAÇÕES TÉCNICAS

Esta seção apresenta as documentações técnicas vigentes sobre qualificação de equipamentos analíticos, após o levantamento nos sites de agências reguladoras.

Durante a pesquisa no site ANVISA, observou-se que os documentos encontram-se divididos por bibliotecas temáticas, de acordo com a área de atuação da agência. A partir da consulta no site foram encontrados o total de 18 documentos que citam a qualificação de equipamento analítico, vigentes e publicados nos últimos 10 anos. Os documentos encontrados estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2 - Documentos normativos ANVISA com referência a qualificação de equipamentos.

Tema	Ano	Número	Título
COSMÉTICOS	2013	RDC 48/2013	Aprova o Regulamento Técnico de Boas Práticas de Fabricação para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, e dá outras providências.
INSUMOS FARMACÊUTICOS	2013	RDC 31/2013	Aprova o Regulamento Técnico de procedimentos comuns para as inspeções nos estabelecimentos farmacêuticos nos Estados Partes e Conteúdo Mínimo de Relatórios de Inspeção nos Estabelecimentos Farmacêuticos nos Estados Partes
INSUMOS FARMACÊUTICOS	2022	RDC 654/2022	Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos.
LABORATÓRIOS ANALÍTICOS	2021	RDC 512/2021	Dispõe sobre as Boas Práticas para Laboratórios de Controle de Qualidade
LABORATÓRIOS ANALÍTICOS	2019	GUIA N° 25/2019	Guia para Elaboração de Relatório de Avaliação de Laboratórios Analíticos
MEDICAMENTOS	2022	RDC 658/2022	Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

Tema	Ano	Número	Título
MEDICAMENTOS	2022	IN 128/2022	Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Medicamentos Radiofármacos.
MEDICAMENTOS	2022	IN 138/2022	Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares às atividades de qualificação e validação.
ORGANIZAÇÃO E GESTÃO DO SNVS	2019	IN 32/2019	Dispõe sobre os procedimentos, fluxos, instrumentos e cronograma relativos ao cumprimento, pelos estados, Distrito Federal e municípios, dos requisitos para delegação da inspeção para verificação das Boas Práticas de Fabricação de fabricantes de insumos farmacêuticos ativos, produtos para a saúde de classe de risco III e IV e medicamentos, exceto gases medicinais, para fins de emissão da Autorização de Funcionamento e do Certificado de Boas Práticas de Fabricação.
SANEANTES	2013	RDC 47/2013	Aprova o Regulamento Técnico de Boas Práticas de Fabricação para Produtos Saneantes, e dá outras providências.
SANGUE, TECIDOS,ETC	2022	RDC 707/2022	Dispõe sobre as Boas Práticas em Tecidos humanos para uso terapêutico.
SANGUE, TECIDOS,ETC	2022	RDC 771/2022	Dispõe sobre as Boas Práticas em Células Germinativas, Tecidos Germinativos e Embriões Humanos, para uso terapêutico, e dá outras providências.
SANGUE, TECIDOS,ETC	2014	RDC 34/2014	Dispõe sobre as Boas Práticas no Ciclo do Sangue
SANGUE, TECIDOS,ETC	2021	RDC 508/2021	Dispõe sobre as Boas Práticas em Células Humanas para Uso Terapêutico e pesquisa clínica, e dá outras providências.

Tema	Ano	Número	Título
SANGUE, TECIDOS,ETC	2019	RDC 301/2019	Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.
TEMAS TRANSVERSAIS	2021	RDC 508/2021	Dispõe sobre as Boas Práticas em Células Humanas para Uso Terapêutico e pesquisa clínica, e dá outras providências.
TEMAS TRANSVERSAIS	2020	GUIA Nº 33/2020	Guia para Validação de Sistemas Computadorizados
TEMAS TRANSVERSAIS	2023	GUIA Nº 62/2023	Guia de Gerenciamento de Riscos da Qualidade

Na consulta aos sites EMA, PDA e WHO e USP foram encontrados o total de 11 documentos vigentes e que citam a qualificação de equipamentos. Os documentos estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3 - Guias e documentos normativos internacionais com referência a qualificação de equipamento analítico.

Instituição	Ano	Número	Título
FDA	2015	-	Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics - Guidance for Industry
FDA	2011	-	Process Validation: General Principles and Practices - Guidance for Industry
USP	2022	1058	Analytical Instrument Qualification
European Medicines Agency	2023	ICH guideline Q9 (R1)	ICH guideline Q9 (R1) on quality risk management
European Medicines Agency	2015	Volume 4 - Annex 15: Qualification and Validation	EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use
European Medicines Agency	2014	Volume 4 - Part 1/Chapter 6: Quality Control	EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use

Instituição	Ano	Número	Título
European Medicines Agency	2013	Volume 4 - Chapter 1 / Pharmaceutical Quality System	EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use
WHO	2022	Technical Report Series, No. 1044, Annex 5	Good manufacturing practices for medicinal gases
WHO	2020	Technical Report Series, No. 1025, Annex 4	Good chromatography practice
WHO	2020	Technical Report Series, No. 1025, Annex 2	International Atomic Energy Agency and World Health Organization guideline on good manufacturing practices for radiopharmaceutical products
WHO	2019	Technical Report Series, No. 1019, Annex 3	Good manufacturing practices: guidelines on validation
WHO	2018	Technical Report Series, No. 1010, Annex 2	Guidelines on good manufacturing practices for the manufacture of herbal medicines
WHO	2014	Technical Report Series No. 986, Annex 2	Good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles

Entre os documentos identificados, observa-se que existe um amplo espaço na indústria ligada aos bens de saúde que exigem a qualificação de equipamentos, para manter a qualidade nas medições de processo, produtos e insumos. Essa exigência é observada no âmbito nacional e internacional. Enquanto que no âmbito internacional os documentos são definidos aos produtos farmacêuticos para humanos, veterinários ou ligados à saúde de uma forma geral, no cenário nacional a documentação é específica para cada tema de atuação da agência regulatória como: cosméticos, medicamentos, saneantes e entre outros. Ou seja, é possível verificar que a qualificação é um requisito geral de qualidade para garantir a confiabilidade das medições feitas pelos equipamentos.

Durante a pesquisa foi observado que os documentos citam a necessidade de qualificação de equipamento, contudo alguns documentos são específicos em relação às ações e atividades necessárias na execução da qualificação do equipamento. Ou seja, definem como deve ser feita a qualificação. Esses documentos específicos foram selecionados e estão listados na Tabela 4.

Tabela 4 - Documentos normativos com abordagem para qualificação de equipamentos.

Instituição	Ano	Número	Título
USP	2022	1058	Analytical Instrument Qualification
European Medicines Agency	2015	Volume 4 - Annex 15: Qualification and Validation	EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use
WHO	2019	WHO Technical Report Series, No. 1019, Annex 3	Good manufacturing practices: guidelines on validation
ANVISA	2020	GUIA N° 33/2020	Guia para Validação de Sistemas Computadorizados
ANVISA	2022	IN 138/2022	Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares às atividades de qualificação e validação

Entre os documentos normativos descritos pela Tabela 4, apenas o capítulo <1058> da USP é específico e exclusivo para instrumento analítico. O documento Technical Report Series, No. 1019, Annex 3 da WHO cita equipamento analítico no escopo, juntamente com outros tipos de equipamentos. Os demais documentos citam apenas equipamento, em um âmbito geral, utilizado na indústria farmacêutica.

Uma observação interessante é que a ANVISA não apresenta documento específico para qualificação de equipamento analítico, contudo existe um Guia para Validação de Sistemas Computadorizados, cujo escopo pode ser aplicável a equipamentos analíticos. Uma vez que muitos equipamentos analíticos são controlados por meio de um sistema computadorizado, este documento apresenta uma abordagem bastante útil na qualificação do equipamento analítico.

A Tabela 5 contém as etapas de qualificação identificadas e exigidas em cada documento.

Tabela 5 - Etapas da qualificação.

Etapa	Chapter <1058>	Volume 4, Annex 15	Technical Report Series, No. 1019, Annex 3	GUIA Nº33/2020	IN 138/2022
	USP	EMA	WHO	ANVISA	ANVISA
Avaliação de Risco	x	x	x	x	x
Categorização do <i>Software</i> e Hardware	x			x	
Especificação de Requisitos do Usuário	x	x	x	x	x
Especificações Funcionais				x	
Plano de Testes para Sistemas Computadorizados				x	
Qualificação de Projeto	x	x	x	x	x
Testes de Aceitação de Fábrica	x	x	x	x	x
Testes de Aceitação no Local	x	x	x	x	x
Qualificação de Instalação	x	x	x	x	x
Qualificação de Operação	x	x	x	x	x
Qualificação de Desempenho	x	x	x	x	x
Revisão de Projeto				x	
Relatório de Validação				x	
Relatório de Qualificação			x		

Nota-se que como o Guia N° 33/2022 da ANVISA é referente a validação de sistema computadorizado, portanto as etapas para o processo de validação são diferentes para o processo de qualificação. Contudo, no próprio documento contém uma correspondência entre a etapa tradicional da qualificação e a atividade de validação descrita neste Guia. Dessa forma, observou-se que todas as de QI, QO e QD fazem parte do Plano de Testes para Sistema Computadorizado, e a etapa de QP faz parte da atividade complementar da validação de sistema computadorizado chamada de Revisão do Projeto.

Após comparação entre os documentos normativos vigentes conforme Tabela 4, foram identificadas as etapas necessárias para qualificação de equipamento. Além disso, observa-se que como capítulo <1058> da USP é o único exclusivo para equipamento analítico, foram consideradas todas as etapas desse documento na qualificação.

- Avaliação de Risco
- Categorização do hardware e *software*
- Especificações de Requisitos do Usuário
- Qualificação de Projeto
- Testes de Aceitação de Fábrica e Testes de Aceitação de Local
- Qualificação de Instalação
- Qualificação de Operação
- Qualificação de Desempenho

4.2 IDENTIFICAÇÃO TESTES NAS DOCUMENTAÇÕES TÉCNICAS

A partir da avaliação dos documentos citados na Tabela, alguns aspectos importantes são observados em cada etapa necessária da qualificação e serão descritos a seguir.

4.2.1 USP – Capítulo <1058>, 2022

A Tabela 6 apresenta os testes identificados no capítulo <1058> da USP, em cada etapa da qualificação.

Tabela 6 - Testes de Qualificação identificados no Capítulo <1058> - USP.

Etapa	Testes
QPr	Documento com a especificação funcional, operacional e finalidade do instrumento.
	Testes de aceitação de fábrica, se aplicável.
	Verificar entrega do instrumento, <i>software</i> , manual e componentes acessórios.
QI	Documentar a descrição do instrumento.
	Verificar condições de instalação: utilidades e ambientais.
	Montagem do equipamento.
	Instalação do <i>software</i> .
	Verificar funcionamento do equipamento.
	Medir parâmetros físico do equipamento.
QO	Testar as funções do <i>software</i> relacionadas a parâmetros críticos: aquisição de dados, controles de acesso, trilhas de auditoria, emissão de relatório.
	Testar backup e armazenamento de dados.
	Testar os parâmetros funcionais.
QD	Verificação do desempenho utilizando reagentes padrões ou análise de rotina.
	Programa de manutenção periódica e corretiva.
	Programa de calibração.
	Programa de controle de mudança: alterações de configuração.
	Verificação periódica: procedimentos, registros no controle de mudanças, estado qualificado, registros, backup.

O documento capítulo <1058> da USP enfatiza e orienta que a qualificação deve ser baseada em uma avaliação de risco do equipamento analítico e quanto ao uso pretendido. Essa avaliação de risco determina uma classificação para o equipamento, de forma que, quanto mais complexo o equipamento maior será a extensão dos testes de qualificação. De acordo com o documento, os instrumentos analíticos podem ser classificados em três grupos:

- Grupo A: instrumentos simples de uso em laboratório analítico, contudo não realiza medições e não necessita de ações de qualificação. Por exemplo: agitador magnético.
- Grupo B: instrumentos que realizam algum tipo de medição ou fornece preparo para as condições de medição. Pode ser que tenham um tela de interface com *firmware* para controle do instrumento. As ações necessárias para garantir a integridade das medições

são manutenção do instrumento, calibração de rotina e verificação do desempenho. Por exemplo: pHmetro.

- Grupo C: instrumentos mais complexos que contenham o uso de computador com *software* de controle. Para garantir o funcionamento adequado, deve-se realizar a qualificação completa do instrumento e considerar a validação de *software* em casos complexos. Exemplo: cromatógrafo de alta pressão.

O uso pretendido é definido como documento de Especificações de Requerimento do Usuário, e contém todas as características desejadas e necessárias para o uso do equipamento que devem ser atendidos.

O documento descreve que as etapas devem ser realizadas em ordem lógica e sequencial, por exemplo ações de QO devem ser realizadas após a aprovação da QI, e as ações de QD após a aprovação da QO.

O documento <1058> foi observado como o mais robusto perante aos outros documentos em relação aos tipos de teste em cada etapa. Define que qualificação de projeto é uma verificação documental das especificações do equipamento visando o atendimento ao propósito de uso. Nessa fase, os testes FAT podem ser considerados como parte da QO. Além disso, o documento determina que em relação aos equipamentos comerciais prontos para uso, os pontos avaliados devem ser mínimos.

Por outro lado, na qualificação de instalação, o documento <1058> descreve que pode ser realizada para equipamentos novos e antigos, neste caso por motivo de mudanças ou por nunca ter sido executada a qualificação. A qualificação de operação deve ser executada com base nos requisitos do usuário, além dos parâmetros operacionais descritos nos capítulos das técnicas analíticas específicas.

A qualificação de desempenho também é determinada pelo capítulo <1058> como as atividades documentadas que comprovem o adequado funcionamento do equipamento nas condições reais de rotina do laboratório, e realizadas após a aprovação da QI e QO. Além disso, o documento define que outro modo de realizar a QD seriam testes similares aos testes de QO, com os mesmo critérios de aprovação ou com critérios diferentes, mas de acordo com a necessidade da rotina. O documento determina que os testes de QD devem ser repetidos periodicamente, e essa frequência depende da complexidade do equipamento e da criticidade dos métodos analíticos em uso. A repetição dos testes de tempos em tempos é importante para avaliar se o instrumento é mantido qualificado. Outra prática de QD realizada em rotina que deve ser documentada é verificação periódica do equipamento, em que se avalia se houveram

mudanças como *software*, computador, configurações, procedimentos e qualquer outro quesito que comprometa a condição de qualificação do equipamento.

Por fim, o capítulo <1058> cita sobre *firmwares* e *softwares* atribuídos aos equipamentos analíticos. O documento descreve a respeito da classificação do *software* e do firmware, em contrapartida cita poucos aspectos que necessitam ser testados.

4.2.2 EMA - Volume 4, Annex 15, 2015

A Tabela 7 apresenta os testes identificados no Volume 4 – Anexo 15 da EMA, em cada etapa da qualificação.

Tabela 7 - Testes de Qualificação identificados no Volume 4 - Annex 15: Qualification and Validation - EMA.

Etapa	Teste
QPr	Verificar e documentar que o projeto atende as BPFs.
	Verificar e documentar que especificações atendem aos requisitos do usuário.
FAT	Verificar se as especificações atendem ao ERU.
SAT	Verificar se as especificações atendem ao ERU.
QI	Verificar a instalação dos componentes conforme especificações da engenharia.
	Verificar a correta instalação em atendimento ao ERU.
	Verificar documentação do fornecedor: instrução de trabalho, funcionamento, e manutenção
	Verificar requisitos de manutenção.
	Calibração de instrumentos.
QO	Verificar material de construção.
	Testes desenvolvidos a partir do conhecimento do equipamento para garantir a correta operação.
	Testes em condição de limites operacionais superior ou inferior.
	Verificação de procedimento operacional padrão.
QD	Treinamento de usuários.
	Manutenção preventiva.
	Testes com material de produção ou produto de comportamento equivalente, em condições de rotina com quantidade de lote no pior caso.
	Testes em toda faixa operacional do processo a ser utilizado.

O documento Volume 4 - Annex 15: Qualification and Validation da EMA orienta a qualificação com base na avaliação de risco, considerando o ciclo de vida do equipamento. De forma que, os testes necessários para qualificação e a extensão da qualificação sejam determinados de acordo com riscos associados ao equipamento. Além disso, as ações de qualificação devem ser realizadas desde a concepção do equipamento até o encerramento do uso.

Este documento considera a Especificação de Requerimento do Usuário como a etapa inicial, onde devem ser abordados os aspectos necessários do equipamento e os riscos minimizados sobre as BPFs. É visto a abordagem de QD com a verificação do atendimento a ERU de forma documentada; assim como, a necessidade de testes de FAT e SAT em equipamentos complexos ou com novidade tecnológica, a fim de comprovar a funcionalidade do equipamento não foi impactada pelo transporte.

Na QI, observa-se que os testes são parecidos com a USP, contudo neste documento existem testes diferentes como a verificação dos documentos do fornecedor, calibração de instrumentos associados, que são testes importantes para garantir a instalação correta e que a qualificação será feita por pessoa apta e treinada. Não são observados testes de QI referentes a *software*, como visto na USP. Nota-se também que os testes de QI devem incluir mas não são limitados aos testes informados.

Em relação a QO, os testes são desenvolvidos com base no conhecimento sobre o equipamento. Além disso, devem ser realizados em condições de pior operação, que testa nos limites superior e inferior de condições operacionais. Em vista que este documento não é específico para equipamento analítico, as condições de teste em pior caso não seriam aplicáveis, pois o equipamento analítico tende a ser utilizado em diversas condições análises. Por isso é importante que os testes contemplem toda faixa de operação do equipamento.

Observa-se que os testes de QD são totalmente referentes a equipamentos de processo, ou seja, são condições que não atendem a equipamento analítico em escala laboratorial. De mesmo modo, o documento cita que a QD pode ser realizada com a validação de processo.

4.2.3 WHO - Technical Report Series, No. 1019, 2019

A Tabela 8 apresenta os testes identificados no documento da WHO - Technical Report Series, No. 1019 - Annex 3.

Tabela 8 - Testes de Qualificação identificados no Annex 3 – Good manufacturing practices: guidelines on validation - WHO

Etapa	Teste
QPr	Verificar e documentar que o projeto atende as BPF. Verificar e documentar que especificações atendem aos requisitos do usuário.
FAT	Verificar se as especificações atendem ao ERU.
SAT	Verificar se as especificações atendem ao ERU.
QI	Verificar a instalação e identificação dos componentes. Verificar a calibração dos instrumentos de medição.
QO	Testes a partir do conhecimento sobre o equipamento e em condições acima do limite operacional.
QD	Testes com materiais de produção ou produtos com mesmo comportamento em condições de operação, contemplando a faixa operacional desejada.

O documento Technical Report Series, No. 1019, Annex 3 da WHO orienta a avaliação de risco do equipamento como base para determinar as ações na qualificação. Os aspectos considerados na avaliação de risco incluem o entendimento do sistema, minimizar os potenciais riscos ao processo e qualidade, a identificação de falhas e erros conforme o tempo de uso do equipamento e deterioração, definição dos controles do processo que mitiguem riscos, procedimentos da qualidade que determinem o impacto no produto caso ocorra falha e a verificação da implementação dos controles, por meio de evidências de projeto, comissionamento e qualificação.

O documento cita a necessidade de ERU para equipamentos, porém não contém detalhes dos elementos necessários. Determina apenas que será utilizada para verificar a conformidade do equipamento com o desejado.

Observa-se que, semelhante aos outros documentos vistos, a QPr avalia se o equipamento atende a ERU de forma documental. As etapas FAT e SAT são necessárias apenas em equipamentos montados no fabricante e enviados assim para o local de instalação. Dessa forma, antes do equipamento ser liberado para a entrega, os testes de FAT são realizados para avaliar o atendimento a ERU, e após a chegada do equipamento no local de instalação, os testes de SAT devem ser realizados a fim de verificar se não houveram danos no transporte.

Na etapa de QI, os testes informados são apenas instalação e identificação dos componentes do equipamento e verificar a calibração de instrumentos de medição. Em comparação aos documentos anteriores, não há referências sobre condições da instalação de

equipamentos, instalação do *software*, descrição do equipamento. Em contrapartida, este documento define que desvios observados nos testes desta etapa e em etapas anteriores devem ser avaliados e corrigidos, para finalizar a QI e iniciar a etapa de QO.

As etapas de QO e QD são muito similares ao observado no documento anterior da EMA. Na etapa de QO, observa-se apenas que os testes são desenvolvidos com base no conhecimento sobre o equipamento e em condições acima da operação, ou seja, não há nenhuma informação específica para equipamento analítico. Além disso, antes de iniciar a etapa de QO devem ser especificados procedimentos operacionais, de manutenção e limpeza do equipamento. Antes de iniciar a etapa de QD, qualquer desvio observado nesta etapa de QO deve ser solucionado. Na última etapa, a QD observa-se que são utilizados produtos ou algum material de mesmo comportamento durante a operação, para os testes que devem conter a faixa operacional de uso pretendido. Contudo, a QD não está limitada a estas condições podem haver outras.

4.2.4 ANVISA – Instrução Normativa IN N° 138, de 30 de março de 2022

A Tabela 9 apresenta os testes identificados nas etapas de qualificação.

Tabela 9 - Testes de Qualificação identificados na IN N° 138, de 30 de março de 2022 - ANVISA

Etapa	Teste
QPr	Verificar e documentar que o projeto atende as BPFs.
	Verificar e documentar que especificações atendem aos requisitos do usuário.
FAT	Verificar se as especificações atendem ao ERU.
SAT	Verificar se as especificações atendem ao ERU.
QI	Verificar a instalação dos componentes conforme especificações da engenharia.
	Verificar a correta instalação em atendimento ao ERU.
	Verificar documentação do fornecedor: instrução de trabalho, funcionamento, e manutenção.
	Verificar requisitos de manutenção.
	Calibração de instrumentos.
	Verificar material de construção.

Etapa	Teste
QO	Testes desenvolvidos a partir do conhecimento do equipamento para garantir a correta operação.
	Testes em condição de limites operacionais superior ou inferior.
	Verificação de procedimento operacional padrão.
	Treinamento de usuários.
QD	Testes com material de produção ou produto de comportamento equivalente, em condições de rotina com quantidade de lote no pior caso.
	Testes em toda faixa operacional do processo a ser utilizado.

Esta Instrução Normativa estabelece as orientações de Boas Práticas associadas aos processos de qualificação e validação do PIC/S, complementares às diretrizes gerais de Boas Práticas de Fabricação.

O documento determina a abordagem de qualificação de equipamento de modo similar aos documentos já vistos. As atividades da qualificação são baseadas em uma avaliação de risco, que contempla o ciclo de vida do equipamento. Ou seja, as atividades de qualificação devem verificar os aspectos do equipamento para que os riscos quanto ao funcionamento sejam mitigados, e que esses riscos sejam identificados considerando desde a aquisição do equipamento até o final do uso. O documento também determina que a qualificação deve ser realizada por um profissional treinado. As etapas de qualificação deste documento seguem os mesmos testes e observações feitas para o documento Volume 4 - Annex 15: Qualification and Validation, 2015 da EMA.

4.2.5 ANVISA – Guia nº 33/2020, 2020

Os testes das etapas de qualificação identificados neste Guia são apresentados conforme a Tabela 10.

Tabela 10 - Testes de Qualificação identificados no Guia N° 33/2020 - ANVISA

Etapa	Teste
QP	Verificar se o projeto atende a ERU.
QI	Verificar se a instalação e configuração do hardware e do <i>software</i> foram realizadas corretamente.
QO	Verificar se a operação do sistema está correta e atende as especificações pré aprovadas.
QD	Verificar se o sistema atende ao uso pretendido. Aceitação do sistema conforme requisitos especificados.

Este guia é definido como diretrizes para validação de sistemas computadorizados utilizados em equipamentos, ou em atividades de fabricação de medicamentos. Portanto, não é um documento desenvolvido para qualificação de equipamento analítico, porém como alguns equipamentos analíticos possuem sistema computadorizado, torna-se oportuno utilizar as atividades descritas para avaliar e garantir o correto funcionamento do sistema.

Observa-se que o guia dispõe de uma correlação entre as terminologias de qualificação e o nome dos testes de validação de sistema descritos no guia.

Assim como nos outros documentos, os testes são baseados em uma análise de risco do sistema considerando o ciclo de vida, ou seja desde o início com a oportunidade de automatizar um processo até a aposentadoria do sistema. Dessa forma, os requisitos necessários para o sistema, na condição de riscos minimizados, são testados na qualificação.

O guia possui uma orientação de realizar a avaliação de risco e categorização do *software* antes de iniciar as etapas de qualificação. Conforme o documento, a avaliação de risco dispõe de 5 etapas: avaliação de risco inicial; identificar funções com impacto na segurança do paciente, integridade de dados e qualidade do produto; avaliação de riscos funcionais e identificar ações de controle; implementar ações de controle; revisar os riscos e monitorar ações de controle.

Observa-se que a categorização é feita para o *software* e para o hardware e atende aos critérios da norma GAMP. A partir da categorização é possível determinar a necessidade de validação do sistema e os documentos necessários. O documento orienta todas as etapas de validação do sistema, quais documentos devem ser desenvolvidos em cada etapa e como o roteiro e estratégias de testes devem ser desenvolvidos; ou seja, quais informações devem ser descritas nesses documentos como por exemplo, título do teste, descrição do teste, critérios de aceitação. Contudo o guia especifica apenas dois tipos de testes:

- Testes de caixa branca: testes estruturais, baseados em documentos de especificação e desenvolvimento.
- Testes de caixa preta: teste funcionais, basicamente testes de desafio às funções do sistema.

Em vista do propósito para o sistema, nota-se que muitos testes são diferentes dos observados nos outros documentos avaliados anteriormente. Contudo, observa-se que o guia dispõe de uma correlação entre as terminologias de qualificação e as ações de validação. Nota-se uma lacuna na definição do teste porque estes irão depender das características do *software* a ser testado.

4.2.6 Seleção de testes

A seleção dos testes tem como referência principal o capítulo <1058> da USP, por ser o único documento específico de qualificação de instrumento analítico. Portanto, os testes da etapa de qualificação de design, que inclui as etapas de aceitação (FAT e SAT), não serão citados no Protocolo devido a necessidade dessa etapa ser conforme a alta robustez do instrumento. Além de avaliar o atendimento aos requisitos de uso antes da instalação.

A partir das Tabelas 5 a 9 foram identificados os testes comum a todas as documentações, necessários e aplicáveis na qualificação de um instrumento analítico. Os testes da etapa de QI estão apresentados na Tabela 11, os testes de QO de acordo com Tabela 12 e testes de QD na Tabela 13.

Tabela 11 - Testes de Qualificação de Instalação de Instrumento Analítico.

Teste	Descrição
1	Verificar entrega do instrumento, <i>software</i> , manual e componentes acessórios.
2	Documentar a descrição do instrumento.
3	Verificar condições de instalação: utilidades e ambientais.
4	Montagem do equipamento.
5	Instalação do <i>software</i> .
6	Verificar o funcionamento do equipamento.
7	Verificar requisitos de manutenção.
8	Calibração de instrumentos componentes.
9	Verificar a instalação e identificação dos instrumentos componentes.

Tabela 12 - Testes de Qualificação de Operação de Instrumento Analítico.

Teste	Descrição
1	Medir parâmetros físicos do equipamento.
2	Testar as funções do <i>software</i> relacionadas a parâmetros críticos: aquisição de dados, controles de acesso, trilhas de auditoria, emissão de relatório.
3	Testar backup e armazenamento de dados.
4	Testar os parâmetros funcionais.
5	Testes desenvolvidos a partir do conhecimento do equipamento para garantir a correta operação.
6	Testes em condição de limites operacionais superior ou inferior.
7	Verificação de procedimento operacional padrão.
8	Treinamento de usuários.
9	Manutenção preventiva.
10	Verificar se a operação do sistema está correta e atende as especificações pré aprovadas.

Tabela 13 - Testes de Qualificação de Desempenho de Instrumento Analítico.

Teste	Descrição
1	Verificação do desempenho utilizando reagentes padrões ou análise de rotina.
2	Programa de manutenção periódica e corretiva.
3	Programa de calibração.
4	Programa de controle de mudança: alterações de configuração.
5	Verificação periódica: procedimentos, registros no controle de mudanças, estado qualificado, registros, backup.

4.3 ELABORAÇÃO DO PROTOCOLO DE QUALIFICAÇÃO PARA EQUIPAMENTOS ANALÍTICOS

Nesta seção apresenta-se a elaboração de um protocolo de qualificação para equipamentos analíticos.

4.3.1 Título: Protocolo de Qualificação de Instrumentos Analíticos

4.3.2 Objetivo

Este protocolo de qualificação de instalação, operação e desempenho tem como objetivo fornecer evidências documentadas de que os requisitos de instalação, operação e desempenho do instrumento analítico são cumpridos e estão conforme os requisitos de Boas Práticas e uso pretendido.

4.3.3 Escopo

Este protocolo é aplicado a instrumentos analíticos e as ações necessárias para a execução das etapas de qualificação de instalação, qualificação de operação e qualificação de desempenho.

4.3.4 Responsabilidades

Estão previstas a seguintes responsabilidades:

- Executor dos testes, que corresponde ao Prestador de Serviços, deve:
 - Revisar os testes descritos neste protocolo;
 - Executar os testes descritos no protocolo;
 - Registrar os resultados, assinar e escrever a data.
- Revisor dos testes, que trata-se da Equipe de Validação/Qualificação, deve:
 - Elaborar este protocolo de qualificação;
 - Realizar o acompanhamento e observação durante a execução dos testes;
 - Assinar a revisão dos testes e escrever a data;
- Aprovador dos testes, referente a Equipe da Garantia da Qualidade, que deve:
 - Aprovar este protocolo de qualificação.

4.3.5 Documentos de Referência

O desenvolvimento do protocolo foi baseado nas referências mundiais, mencionadas anteriormente, sendo empregados os seguintes documentos:

- USP (Estados Unidos), **Analytical Instrument Qualification**, Chapter <1058>, 2022.
- EMA (União Europeia), **EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use**, Volume 4 - Annex 15: Qualification and Validation, 2015.
- WHO (Global), **Good manufacturing practices: guidelines on validation**, Technical Report Series, No. 1019, Annex 3, 2019.
- ANVISA (Brasil), **Guia para Validação de Sistemas Computadorizados**, Guia N° 33/2020, 2020.
- ANVISA (Brasil), **Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares às atividades de qualificação e validação**, Instrução Normativa N°138, 30 de março de 2022.

4.3.6 Categorização dos Instrumentos Analíticos

Os instrumentos analíticos são categorizados de acordo com critérios de tipo de instrumento, aplicações, inclusão de *software* de controle e locais de uso. A categorização auxilia na organização dos instrumentos, a fim de direcionar esforços da qualificação de forma mais específica.

Os instrumentos podem ser categorizados em três grupos: Grupo A, Grupo B e Grupo C.

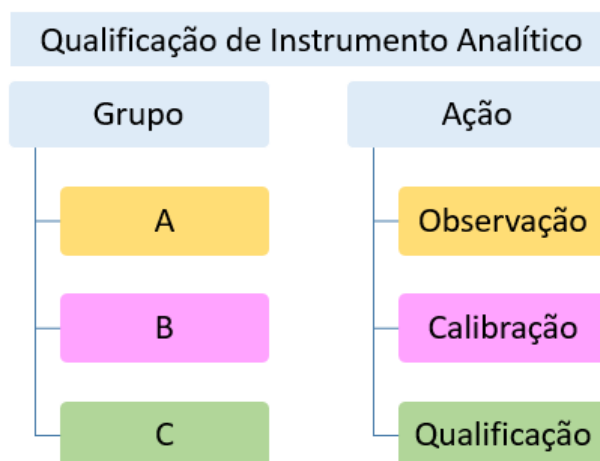
Grupo A: instrumentos simples e utilizados sem a necessidade de medição. Exemplo: agitador magnético.

Grupo B: instrumentos utilizados com capacidade de medição ou em condição que afeta uma medição. Exemplo: pHmetro de bancada.

Grupo C: instrumento analítico complexo com alto nível de informatização. Exemplo: cromatógrafo.

Para cada categoria adota-se uma estratégia de controle cuja ação está indicada no diagrama ilustrado pela Figura 23.

Figura 23 - Diagrama de Estratégia de Qualificação de Instrumento Analítico.



Fonte: Elaboração própria com base em (United States Pharmacopeia, 2022)

4.3.7 Estrutura da Qualificação

A qualificação do instrumento analítico contém fases distintas e deve ser realizada de forma sistemática e sequencial. Cada fase contém objetivos específicos e atividades próprias. A estrutura sequencial da qualificação contém as etapas de qualificação.

A Qualificação de Projeto é a fase inicial e verifica se o projeto do equipamento atende aos requisitos de uso pretendido. Esta etapa envolve a definição do documento de especificação de requisitos do usuário, e a entrega da especificação técnica pelo fabricante para verificar o atendimento das necessidades de operação e regulamentares. Esta etapa é estabelecida pela entrega do fabricante e espera-se que os requisitos mínimos de instrumentos comerciais prontos para uso sejam atendidos.

Na fase Qualificação de Instalação (IQ) é certificado se o instrumento foi instalado corretamente de acordo com as especificações do fabricante e as necessidades internas. Esta fase inclui testes para garantir que todos os componentes estejam presentes e instalados de modo correto.

Na fase Qualificação Operacional (OQ) são realizados testes específicos para verificar se o equipamento tem funcionamento correto dentro da faixa de operação. Nesta fase pode incluir testes adicionais específicos conforme a aplicação da técnica analítica de interesse.

A fase Qualificação de Desempenho (PQ) verifica o funcionamento estável e reprodutível do equipamento, nas condições que será utilizado em rotina. Testes com amostras de controle de qualidade podem ser incluídos, para verificar se o funcionamento do equipamento atende ao uso pretendido em condições de rotina.

Cada fase deve ser realizada após a aprovação da fase anterior, para garantir que todas as etapas sejam finalizadas até a liberação do equipamento para uso. Durante a execução dos testes, os resultados devem ser documentados em folhas de teste, assinados e datados.

Testes específicos para o instrumento analítico devem ser executados técnica nas fases de QO e QD de acordo com a técnica analítica aplicada, a descrição destes testes segue conforme sessão Anexo deste Protocolo

Os testes a serem executados na Qualificação de Instalação envolvem mas não se limitam a:

- Verificar a aprovação da Qualificação de Projeto, se a execução for aplicável;
- Verificar entrega do instrumento, *software*, manual e componentes acessórios;
- Documentar a descrição do instrumento;
- Verificar condições de instalação: utilidades e ambientais;
- Montagem do equipamento;
- Instalação do *software*;
- Verificar funcionamento do equipamento;
- Verificar requisitos de manutenção;
- Calibração de instrumentos componentes;
- Verificar a instalação e identificação dos instrumentos componentes;
- Revisar e aprovar a QI.

Os testes a serem executados na Qualificação de Operação envolvem mas não se limitam a:

- Verificar se a QI está aprovada e os possíveis desvios abertos não tenham impacto na QO;
- Medir parâmetros físicos do equipamento;
- Testar as funções do *software* relacionadas a parâmetros críticos: aquisição de dados, controles de acesso, trilhas de auditoria, emissão de relatório;
- Testar backup e armazenamento de dados;
- Testar os parâmetros funcionais;
- Testes desenvolvidos a partir do conhecimento do equipamento para garantir a correta operação;
- Testes em condição de limites operacionais superior ou inferior;
- Verificação de procedimento operacional padrão;

- Treinamento de usuários;
- Verificar se o instrumento está contemplado em um plano de manutenção preventiva;
- Revisar e aprovar a QO.

Os testes a serem executados na Qualificação de Desempenho envolvem mas não se limitam a:

- Verificar se a QO está aprovada e os possíveis desvios abertos não tenham impacto na QD;
- Verificação do desempenho utilizando reagentes padrões ou análise de rotina.
- Programa de manutenção periódica e corretiva.
- Programa de calibração.
- Programa de controle de mudança: alterações de configuração.
- Verificação periódica: procedimentos, registros no controle de mudanças, estado qualificado, registros, backup.

4.3.8 Lista de Testes

Tabela 14 - Lista de Testes - QI, QO, QD

Número	Descrição
Teste 01 – QI	Verificar a aprovação da Qualificação de Projeto
Teste 02 – QI	Entrega.
Teste 03 – QI	Descrição do instrumento.
Teste 04 – QI	Condições de instalação.
Teste 05 – QI	Montagem.
Teste 06 – QI	Instalação de <i>software</i> .
Teste 07 – QI	Funcionamento.
Teste 08 – QI	Requisitos de manutenção.
Teste 09 – QI	Calibração dos instrumentos componentes.
Teste 10 – QI	Instalação e identificação dos instrumentos componentes.
Teste 01 – QO	Verificar a aprovação da Qualificação de Instalação.
Teste 02 – QO	Padrões de referência.
Teste 03 – QO	Parâmetros físicos.
Teste 04 – QO	Funções de <i>software</i> .
Teste 05 – QO	Backup e armazenamento de dados.

Número	Descrição
Teste 06 – QO	Parâmetros funcionais.
Teste 07 – QO	Testes específicos (conforme a técnica analítica)
Teste 08 – QO	Condição máxima e mínima.
Teste 09 – QO	Procedimento operacional padrão.
Teste 10 – QO	Treinamento de usuários.
Teste 11 – QO	Manutenção preventiva
Teste 01 – QD	Verificar aprovação da Qualificação de Operação
Teste 02 – QD	Padrões de referência.
Teste 03 – QD	Corrida de desempenho.
Teste 04 – QD	Programa de manutenção preventiva e corretiva.
Teste 05 – QD	Programa de calibração.
Teste 06 – QD	Programa de controle de mudanças.
Teste 07 – QD	Verificação periódica

4.3.9 Procedimentos dos Testes

Qualificação de Instalação

- Teste 01 – QI: Verificar a aprovação da Qualificação de Projeto.
Verificar se a Qualificação de Projeto foi concluída e entregue pelo fabricante.
- Teste 02 – QI: Entrega.
Verificar se a entrega do instrumento foi realizada corretamente, juntamente com *software*, manual e componentes acessórios, se aplicáveis.
- Teste 03 – QI: Descrição do instrumento.
Documentar corretamente a descrição do instrumento, com fabricante, número de série, modelo.
- Teste 04 – QI: Condições de instalação.
Verificar e documentar as condições ambientais e de utilidades do local de instalação.
- Teste 05 – QI: Montagem.
Verificar e documentar a correta montagem do equipamento conforme manual.
- Teste 06 – QI: Instalação do *software*.

Verificar e documentar informações do *software* quando aplicáveis (nome, versão, versão do firmware, identificação do sistema operacional, identificação da máquina).

- Teste 07 – QI: Funcionamento.

Verificar e documentar se o instrumento liga e funciona corretamente, após a instalação.

- Teste 08 – QI: Requisitos de manutenção.

Verificar e documentar se o manual do fabricante especifica requisitos de manutenção.

- Teste 09 – QI: Calibração de instrumentos componentes.

Verificar e documentar os certificados de calibração dos instrumentos componentes e verificar se a calibração é válida.

- Teste 10 – QI - Instalação e identificação dos instrumentos componentes.

Verificar se os instrumentos que são componentes foram corretamente instalados conforme manual do fabricante e foram identificados.

Qualificação de Operação

- Teste 01 – QO: Verificar a aprovação da Qualificação de Instalação.

Verificar se a QI foi aprovada e se os possíveis desvios que estejam abertos não causam impacto na QO.

- Teste 02 – QO: Padrões de referência

Verificar e documentar os certificados de calibração dos instrumentos de referência, certificados de análise de reagentes padrões assim como a validade da calibração e dos reagentes.

- Teste 03 – QO: Parâmetros físicos

Verificar os parâmetros que são fixos do instrumento e não mudam durante o ciclo de vida e que sejam críticos ao processo, como dimensões, tensão, pressões e carga aceitável.

- Teste 04 – QO: Funções do *software*.

Testar e documentar funções do *software* que sejam críticas ao processo, incluir testes das funções: aquisição de dados, controles de acesso, trilhas de auditoria e emissão de relatório.

- Teste 05 – QO: Backup e armazenamento de dados.

Testar e documentar a execução do backup e armazenamento de dados.

- Teste 06 – QO: Parâmetros funcionais.

Testar e documentar todos os parâmetros funcionais que são projetados pelo fabricante.

- Teste 07 – QO: Testes específicos.

Testar e documentar todos os parâmetros referentes à técnica analítica específica do instrumento, com base no conhecimento prévio do instrumento e da técnica a qual se aplica. Verificar testes na sessão anexo.

- Teste 08 – QO: Condição máxima e mínima.

Testar e documentar os parâmetros específicos em condições críticas da faixa de operação do instrumento, limites superior e inferior, se for aplicável.

- Teste 09 – QO: Procedimento operacional padrão.

Verificar e documentar a identificação de procedimento operacional padrão.

- Teste 10 – QO: Treinamento de usuários.

Verificar e documentar a identificação de treinamento dos usuários.

- Teste 11 – QO: Manutenção preventiva.

Verificar e documentar se o instrumento está contemplado em um plano de manutenção preventiva.

Qualificação de Desempenho

- Teste 01 – QD: Verificar aprovação da QO.

Verificar se a QO está aprovada e os possíveis desvios abertos não causam impacto na QD;

- Teste 02 – QD: Padrões de referência

Verificar e documentar os certificados de calibração dos instrumentos de referência, certificados de análise de reagentes padrões assim como a validade da calibração e dos reagentes.

- Teste 03 – QD: Corrida de desempenho

Verificar e documentar o correto desempenho do instrumento a partir de uma operação utilizando reagentes padrões ou análise de rotina.

- Teste 04 – QD: Programa de manutenção periódica e corretiva.

Verificar se o instrumento está contemplado no programa, documentar a identificação do procedimento e periodicidade.

- Teste 05 – QD: Programa de calibração.

Verificar se o instrumento e seus componentes estão contemplados em plano de calibração (se forem aplicáveis), documentar a identificação do procedimento e periodicidade.

- Teste 06 – QD: Programa de controle de mudança.

Verificar e documentar o procedimento de controle de mudança, contemplando instrumento analítico.

- Teste 07 – QD: Verificação periódica: procedimentos, registros no controle de mudanças, estado qualificado, registros, backup.

Verificar e documentar o procedimento de revisão periódica do instrumento realizada pelo usuário, que deve incluir as alterações feitas nas configurações dos instrumentos e *softwares*, para garantir que o sistema está em controle. Ações observadas na revisão periódica: atualização do procedimento, status de qualificação, registro do controle de alterações, backup e recuperação de dados, correção e integridade dos dados gerados pelo instrumento/*software*.

4.3.10 Critérios de Aprovação

As tabelas 15 a 17 a seguir apresentam os critérios de aceitação dos testes nas etapas QI, QO e QD.

Tabela 15 - Critérios de Aceitação - QI

Teste	Critério de Aceitação
Teste 01 – QI	QPr aprovada.
Teste 02 – QI	Entrega de manual, instrumento e todos os componentes sem danos.
Teste 03 – QI	Descrição do instrumento registrada.
Teste 04 – QI	Condições de instalação conforme manual do fabricante.
Teste 05 – QI	Montagem conforme manual do fabricante.
Teste 06 – QI	<i>Software</i> instalado.
Teste 07 – QI	Equipamento liga sem erros.
Teste 08 – QI	Identificação dos requisitos estabelecidos no manual.
Teste 09 – QI	Certificados de calibração dos componentes entregues e calibração válida.
Teste 10 – QI	Componentes instalados conforme manual e identificados.

Tabela 16 - Critérios de Aceitação - QO

Teste	Descrição
Teste 01 – QO	QI aprovada.
Teste 02 – QO	Certificados dos padrões entregues e válidos.
Teste 03 – QO	Parâmetros fixos dentro da faixa de medição indicada no manual.
Teste 04 – QO	Funções do <i>software</i> são executáveis conforme manual: aquisição de dados, controles de acesso, trilhas de auditoria e emissão de relatório.
Teste 05 – QO	Backup de dados é realizado e a restauração de dados concluída.
Teste 06 – QO	Parâmetros funcionais atendem conforme manual e especificação do instrumento.
Teste 07 – QO	Os resultados dos testes específicos atendem conforme documentação técnica regulamentada sobre a técnica analítica.
Teste 08 – QO	Instrumento funciona sem erros em condições críticas da faixa operacional.
Teste 09 – QO	Procedimento operacional padrão identificado.
Teste 10 – QO	Registro de treinamento dos usuários identificado.
Teste 11 – QO	Instrumento identificado no plano de manutenção preventiva.

Tabela 17 - Critérios de Aceitação - QD

Teste	Descrição
Teste 01 – QD	QI aprovada.
Teste 02 – QD	Certificados dos padrões entregues e válidos.
Teste 03 – QD	Corrida de desempenho apresenta resultado satisfatório com a intenção de uso, equipamento sem falhas.
Teste 04 – QD	Procedimento de manutenção e periodicidade identificados.
Teste 05 – QD	Procedimento de calibração identificado.
Teste 06 – QD	Procedimento de controle de mudanças identificado.
Teste 07 – QD	Procedimento de revisão periódica identificado.

4.3.11 Gestão de Desvios

Os desvios encontrados durante o processo de qualificação devem ser investigados, avaliados em relação ao impacto no produto e/ou processo e executadas ações para mitigação

dos desvios. A qualificação será concluída e aprovada quando todos os desvios forem solucionados.

4.3.12 Controle de mudanças

As alterações na configuração do instrumento, incluindo o *firmware* e *software* associados, devem ser tratadas conforme o procedimento de controle de mudanças vigente e determinado pela garantia da qualidade, para que sejam avaliados os impactos da mudança no estado qualificado do instrumento. As mudanças podem exigir repetição de todas fases de QI, QO, QP ou partes, a depender da robustez do equipamento e do impacto da técnica analítica no processo e/ou produto.

4.3.13 Manutenção do estado qualificado

A requalificação garante que o instrumento esteja funcionando satisfatoriamente e permaneça em estado qualificado. Ações típicas que asseguram o estado qualificado do instrumento:

- Manutenção preventiva;
- Manutenção corretiva;
- Revisão periódica;
- Repetição de testes do QO e QP após manutenção preventiva;
- Repetição de testes da QO e QP após manutenção corretiva, se aplicável na causa da falha do instrumento.

4.3.14 Anexos

Espectrômetro RAMAN

Descrição do instrumento

O instrumento espectrômetro Raman é um dispositivo utilizado para realizar espectroscopia Raman, uma técnica analítica para informações sobre a composição molecular e estrutural de uma amostra por meio da análise da luz espalhada. Os componentes principais são fonte de laser, sistema óptico composto de lentes e espelhos, filtro óptico, detector e processador de dados.

Plano de Testes

Qualificação de Operação

No caso específico do instrumento Raman os seguintes testes devem ser executados com materiais de referência, mas não se limitam a:

- Precisão do comprimento de onda;
- Precisão fotométrica.

Qualificação de Desempenho

No caso específico do instrumento Raman os seguintes testes devem ser executados com substância padrão de desempenho semelhante as amostras de análise em rotina, mas não se limitam a:

- Precisão do comprimento de onda;
- Precisão fotométrica.

Procedimento

Qualificação de Operação

- Precisão do comprimento de onda:

Realizar a varredura na faixa espectral do instrumento espectro utilizando material padrão de referência. Identificar os picos e o número do comprimento de onda correspondente, comparar o número do comprimento de onda com o esperado para o material de referência.

- Precisão fotométrica:

Realizar três vezes a leitura do espectro Raman com um material padrão de referência, na sequência e em mesmas condições laboratoriais. Com auxílio do *software* do instrumento, analisar a altura da intensidade Raman dos picos selecionados. Realizar os cálculos de média e desvio padrão, conforme Equações 4 e 5, respectivamente.

$$Média = \bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \quad (4)$$

$$Desvio\ padrão = s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n x_i^2} \quad (5)$$

Qualificação de Desempenho

No caso específico do instrumento Raman os seguintes testes devem ser executados com substância padrão de desempenho semelhante às amostras de análise em rotina, mas não se limitam a:

- Precisão do comprimento de onda:

Realizar a varredura na faixa espectral do instrumento espectro utilizando padrão de verificação de performance. Identificar os picos e o número do comprimento de onda correspondente, comparar o número do comprimento de onda com o esperado para o padrão.

- Precisão fotométrica:

Realizar três vezes a leitura do espectro Raman com padrão de desempenho, na sequência e em mesmas condições laboratoriais. Com auxílio do *software* do instrumento, analisar a altura da intensidade Raman dos picos selecionados. Realizar os cálculos de média e desvio padrão, conforme Equações 1 e 2.

Critérios de Aceitação

Os critérios de aprovação dos testes são apresentados na tabela 18 a seguir.

Tabela 18 - Critérios de Aceitação - Específicos para espectrômetro Raman

Teste	Critério de aceitação
	Poliestireno
	620,9 ± 1,5 (cm ⁻¹)
	1001,4 ± 1,5 (cm ⁻¹)
	1031,8 ± 1,5 (cm ⁻¹)
	1602,3 ± 1,5 (cm ⁻¹)
	3054,3 ± 3,0 (cm ⁻¹)
	Acetaminofeno
	797,2 ± 1,5 (cm ⁻¹)
	857,9 ± 1,5 (cm ⁻¹)
QO - Precisão do comprimento de onda	1168,5 ± 1,5 (cm ⁻¹)
	1236,8 ± 1,5 (cm ⁻¹)
	1323,9 ± 1,5 (cm ⁻¹)
	1648,4 ± 1,5 (cm ⁻¹)
	2931,1 ± 2,0 (cm ⁻¹)
	Ciclohexano
	801,3 ± 1,5 (cm ⁻¹)
	1028,3 ± 1,0 (cm ⁻¹)
	1266,4 ± 1,0 (cm ⁻¹)
	1444,4 ± 1,0 (cm ⁻¹)
	2852,9 ± 2,0 (cm ⁻¹)
QO - Precisão fotométrica	CV < 10%
QD – Precisão do comprimento de onda	± 3,0 (cm ⁻¹)
QD – Precisão fotométrica	CV < 10%

4.3.15 Controle de Revisão

Versão do documento	Justificativa
000	Emissão inicial.

4.3.16 Controle de Aprovações

Elaboração	Validação	Ass.: _____	Data: _____
Aprovação	Garantia da Qualidade	Ass.: _____	Data: _____

4.4 ESTUDO DE CASO

Neste trabalho foi utilizado como estudo de caso a qualificação de um espectrômetro Raman portátil, fabricante Thermo Scientific e modelo Truscan RM. O instrumento é composto de uma plataforma óptica com mecanismo quimiométrico e *software* para gerenciamento de dados. Utilizado na indústria farmacêutica para identificação de ingredientes ativos farmacêuticos e matéria-prima em geral, com operação não destrutiva e dita como apontar e disparar para o material, mesmo através da embalagem.

Neste estudo de caso, o protocolo de qualificação utilizado no caso real foi elaborado pelo fabricante e realizado por um fornecedor terceirizado, em uma indústria do ramo farmacêutico. A qualificação incluiu as fases de QI, QO, QD.

Para avaliar a eficácia do protocolo elaborado neste estudo, foi realizada uma comparação detalhada entre os testes previstos no protocolo desenvolvido e aqueles executados no protocolo no caso real.

O sigilo sobre o detalhes específicos dos testes e sobre a empresa é necessário para preservar a confidencialidade dos dados. Contudo as conclusões e análises que serão apresentadas tem como base resultados replicáveis, o que colabora para o avanço científico.

4.4.1 Análise dos testes realizados

No âmbito geral e resumidamente, os seguintes testes foram realizados conforme protocolo de qualificação do fabricante, conforme Tabela 19.

A correspondência entre os testes realizados pelo protocolo do fabricante e pelo protocolo de Qualificação de Instrumento Analítico elaborado neste trabalho está exposta na Tabela 20.

Tabela 19 - Testes Caso Real - Espectrômetro Raman.

Teste	Descrição
01 – QI	Informações do instrumento adquirido e acessórios
02 – QI	Verificações ambientais
03 – QI	Informações de <i>software</i> , versão e configurações de rede
04 – QO	Verificação de <i>login</i>
05 – QO	Configurações de data e hora
06 – QO	Criação e acessos de perfis usuários
07 – QO	Mudança de senha
08 – QO	Assinaturas de aquisição, importação e exportação de dados
09 – QO	Criação, edição e seletividade de métodos
10 – QO	Teste de perda de energia
11 – QO	Testes de rede: configurações, conectividade e armazenamento de dados
12 – QO	Importação/exportação de métodos
13 – QO	Verificação de material de referência
14 – QO	Qualificação de performance: corrida com material de referência

Tabela 20 - Testes do Protocolo QIO versus Testes do Protocolo de Qualificação Espectrômetro Raman.

Protocolo de QIA		Protocolo Raman – Estudo de caso	
Teste 02 – QI	Entrega.	01 – QI	Informações do instrumento adquirido e acessórios
Teste 03 – QI	Registro da descrição do instrumento.	02 – QI	Verificações ambientais
Teste 04 – QI	Condições de instalação.	03 – QI	Informações de <i>software</i> e rede
Teste 05 – QO	Backup e armazenamento de dados.	11 – QO	Testes de rede: configurações, conectividade e armazenamento de dados
Teste 04 – QO	Funções do <i>software</i>	04 – QO	Verificação de <i>login</i>
		05 – QO	Configurações de data e hora

Protocolo de QIA		Protocolo Raman – Estudo de caso	
Teste 06 – QO	Parâmetros funcionais.	06 – QO	Criação e acessos de perfis usuários
		07 – QO	Mudança de senha
		08 – QO	Assinaturas de aquisição, importação e exportação de dados
		09 – QO	Criação, edição e seletividade de métodos
		10 – QO	Teste de perda de energia: recuperação de dados
		12 – QO	Importação/exportação de métodos
Teste 02 – QO	Padrões de referência.	13 – QO	Verificação de material de referência
Teste 07 – QO	Testes específicos (conforme a técnica analítica Raman)	14 – QO	Qualificação de performance: corrida com material de referência

Os testes de registro da descrição do instrumento executado no protocolo do Raman correspondem aos testes 02 e 03 na fase QI do protocolo QIA elaborado. Assim como, o teste de verificações ambientais corresponde ao teste 4 e o teste de registro de versão do *software* e configuração de rede é semelhante ao teste 6.

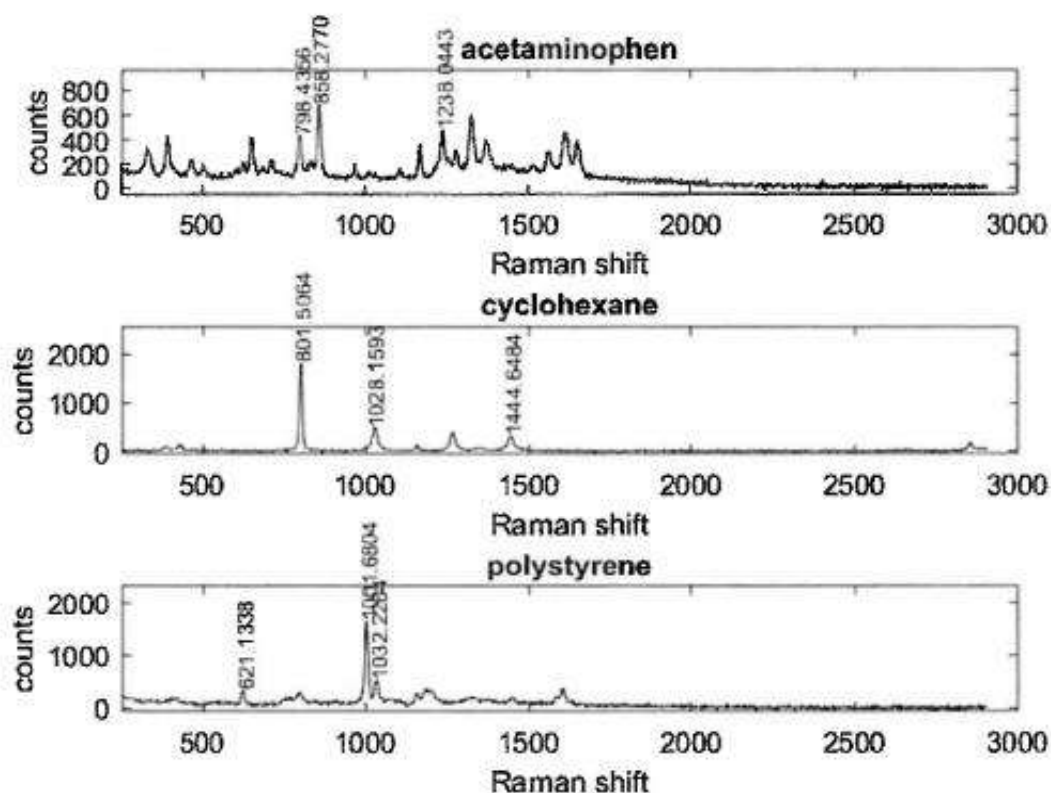
Na fase de QO, nota-se que o teste de configuração de rede, conectividade e armazenamento corresponde ao teste 05 no Protocolo QIA. Da mesma forma, verifica-se a semelhança entre os testes 04 a 10 e 12, definidos como funções que podem ser realizadas no *software* acoplado ao instrumento, com o teste 06 de parâmetros funcionais descrito no Protocolo QIA. Esses testes de funcionalidade são importantes, pois, é avaliado se de fato o instrumento permite criação de usuário e senha, assinatura de dados obtidos e recuperação de dados, conforme as premissas de BPFs.

Além destes, na fase QO também são identificados mais dois testes realizados no protocolo Raman, sendo eles a verificação dos materiais de referência, no qual verifica-se o certificado de análise da substância e data de validade, e a corrida de desempenho, por onde

realiza-se uma análise com o material de referência e avalia-se se houve identificação das substâncias conforme esperado.

Na qualificação de operação, no teste 14, a verificação de performance foi realizada com o espectro de três padrões de referência, sendo eles, poliestireno, acetaminofeno e ciclohexano. Os espectros obtidos podem ser visualizados na Figura 24.

Figura 24 - Espectros Raman



Os testes específicos de Raman no protocolo de QIA correspondem à exatidão do comprimento de onda e precisão fotométrica. Nesse caso, com os valores obtidos da análise no protocolo Raman do estudo de caso, pode-se aplicar o critério de exatidão de comprimento de onda. Por outro lado, torna-se inviável aplicar a precisão fotométrica, uma vez que necessita da leitura em triplicata e isto não ocorreu. Em vista disso, a avaliação da execução da precisão fotométrica no instrumento portátil Raman, com aplicação apenas para identificação de substâncias e com ausência de rotina de análises quantitativas, não está no escopo do presente trabalho e poderá ser verificada em estudos futuros.

As posições dos picos observadas nas análises com substâncias padrões e a aplicação do critério de comprimento de onda estão na Tabela 21.

Tabela 21 - Exatidão do comprimento de onda.

Substâncias	Posições do pico (cm ⁻¹)	USP <858> (cm ⁻¹)	Resultado
Acetaminofeno	798,4356	797,2 ± 1,5	Passou
	858,2770	857,9 ± 1,5	Passou
	1238,0443	1236,8 ± 1,5	Passou
Ciclohexano	801,5064	801,3 ± 1,5	Passou
	1028,1593	1028,3 ± 1,0	Passou
	1444,6484	1444,4 ± 1,0	Passou
Poliestireno	621,1338	620,9 ± 1,5	Passou
	1001,6804	1001,4 ± 1,5	Passou
	1032,2264	1031,8 ± 1,5	Passou

O resultado obtido na análise com padrões de referência, feita na QO do espectrômetro Raman, ao ser aplicado nos testes específicos de Raman no protocolo QIA observa-se que o instrumento atende os critérios de exatidão do comprimento de onda.

Neste caso, observa-se que alguns testes do protocolo de QIA não foram executados no protocolo de qualificação de qualificação do espectrômetro Raman. Sendo estes testes mostrados na Tabela 22.

Observa-se que os testes não realizados na fase de QI correspondem ao instrumento mais robusto, uma vez que o espectrômetro Raman é portátil, não necessita de montagem e componentes acessórios. Outro ponto, seria a funcionalidade que foi completamente avaliada na fase QO. O único teste nesta fase com destaque é a verificação e registro dos requisitos de manutenção preventiva necessários para manter o bom estado do instrumento, porém esses requisitos podem ser verificados pelo laboratório no manual do instrumento.

Os testes não executados na fase QO correspondem à verificação de parâmetros físicos, como medições do instrumento que pode ser não aplicável devido ao instrumento ser portátil e destinado a uso rápido, e análise próximo a ao extremo máxima e mínima da faixa, o que seria não aplicável pois o protocolo segue com as medições utilizando padrão indicado em farmacopeia. Os outros testes do protocolo QIA seriam específicos para verificação de procedimentos e treinamento do usuário implementados na empresa. O teste importante não executado no estudo de caso foi a verificação da aprovação da QI, este teste é extremamente recomendado para seguir para a próxima etapa sem pendências na fase anterior, em casos de equipamentos robustos e que apresentam muitos módulos. No caso de instrumentos menores e

portáteis, a verificação de todos os testes realizados e aprovados é suficiente para seguir para as próximas etapas.

Tabela 22 - Testes não executados do Protocolo de QIA.

Número	Descrição
Teste 01 – QI	Verificar a aprovação da Qualificação de Projeto
Teste 05 – QI	Montagem.
Teste 07 – QI	Funcionamento.
Teste 08 – QI	Requisitos de manutenção.
Teste 09 – QI	Calibração dos instrumentos componentes.
Teste 10 – QI	Instalação e identificação dos instrumentos componentes.
Teste 01 – QO	Verificar a aprovação da Qualificação de Instalação.
Teste 03 – QO	Parâmetros físicos.
Teste 08 – QO	Condição máxima e mínima.
Teste 09 – QO	Procedimento operacional padrão.
Teste 10 – QO	Treinamento de usuários.
Teste 11 – QO	Manutenção preventiva
Teste 01 – QD	Verificar aprovação da Qualificação de Operação
Teste 02 – QD	Padrões de referência.
Teste 03 – QD	Corrida de desempenho.
Teste 04 – QD	Programa de manutenção preventiva e corretiva.
Teste 05 – QD	Programa de calibração.
Teste 06 – QD	Programa de controle de mudanças.
Teste 07 – QD	Verificação periódica

Em relação aos testes de QD do protocolo elaborado QIA, nenhum teste foi executado no estudo de caso. Contudo, a QD no estudo de caso foi identificada como a inclusão de espectros de substâncias padrões na biblioteca do equipamento e treinamento dos usuários, e outros procedimentos internos da empresa, que não estão incluídos nos escopo do trabalho. Por fim, a fim de verificar a verificação correta do instrumento em rotina, uma corrida foi realizada pelo laboratório usuário após a conclusão da qualificação. A corrida corresponde a análise de reagente glicina, que foi identificada corretamente pelo instrumento, com resultado “PASS” para espectro de glicina na biblioteca do instrumento, conforme Figura 25. Em contrapartida, a

análise da substância arginina obteve resultado “FAIL” para o espectro de glicina na biblioteca do instrumento, conforme Figura 26.

Figura 25 - Espectro Raman de glicina

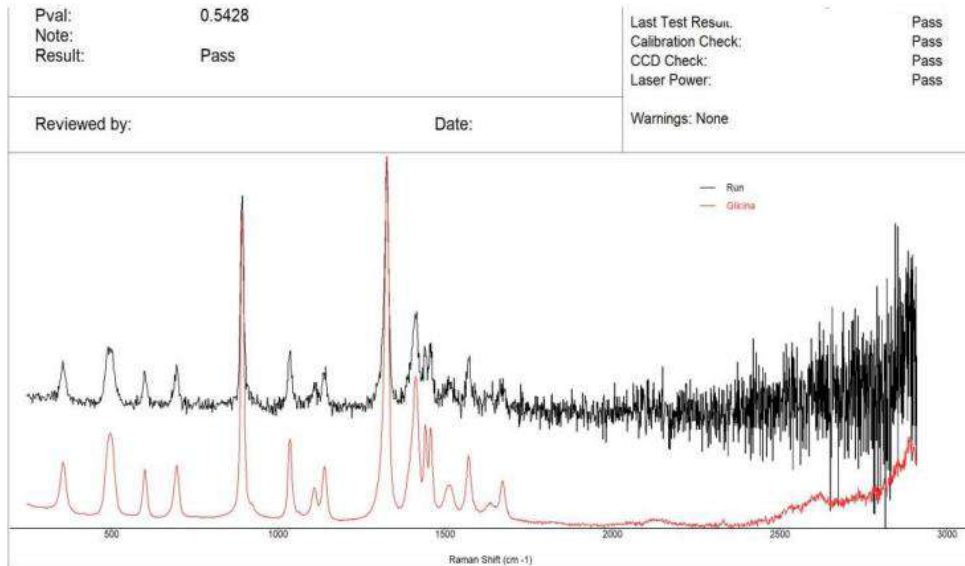
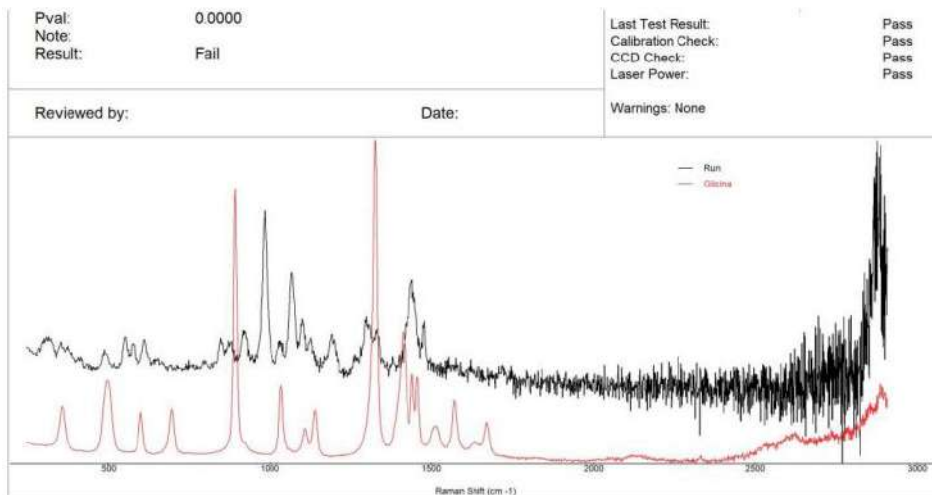


Figura 26 - Espectro Raman de arginina.



5 CONCLUSÕES

O protocolo de qualificação de instrumento analítico elaborado neste trabalho atende a testes abrangentes que incluem abordagem para instrumentos mais robustos e verificação de procedimentos e programas internos da empresa. Além de uma abordagem sobre a qualificação de desempenho e atendimento do estado qualificado do instrumento ao longo do tempo de uso.

Conclui-se que o protocolo de qualificação de instrumento analítico proposto apresentou resultado satisfatório, diante do confronto com a qualificação de um instrumento específico espectrômetro Raman, uma vez que atendeu a todos os testes já estabelecidos no estudo de caso.

Todos os documentos tomados como base para a elaboração do protocolo orientam a qualificação de equipamentos em geral utilizados na indústria, contudo, o único documento orientativo exclusivamente para equipamento que seja analítico é o capítulo <1058> da Farmacopeia dos Estados Unidos.

A qualificação de instrumentos analíticos tem destaque para garantir a integridade dos dados gerados, os resultados obtidos devido aos testes com padrões de referência, além da segurança de pacientes e sociedade no cenário da indústria farmacêutica.

Para trabalhos futuros, sugere-se a elaboração de documentação com testes específicos para diversos tipos de técnicas analíticas, com base em referências como USP, guias e normas relacionadas.

6 REFERÊNCIAS

ARDEN, N. Sarah *et al.* Industry 4.0 for pharmaceutical manufacturing: Preparing for the smart factories of the future. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 602, p. 120554, 2021. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517321003598>. Acesso em: 17 jun. 2024.

CRUZ, Fundação Oswaldo. **Panorama da produção local de medicamentos no Brasil: Desafios e Vulnerabilidades**. Brasília, DF: Escola Nacional De Formação E Qualificação Profissional Dos Farmacêuticos, 2023.

CYTRYNOWICZ, Roney; SINDUSFARMA (org.). **Indústria farmacêutica no Brasil: memória iconográfica**. São Paulo: Narrativa um : SINDUSFARMA, 2018.

DEIDDA, Riccardo *et al.* Vibrational spectroscopy in analysis of pharmaceuticals: Critical review of innovative portable and handheld NIR and Raman spectrophotometers. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, [s. l.], v. 114, p. 251–259, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165993618306307>. Acesso em: 17 jun. 2024.

EFPIA. **The Pharmaceutical Industry in Figures Key Data 2023**. Bélgica: EFPIA - European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, 2023.

ESPECTRÔMETRO PORTÁTIL RAMAN: CORA 100. [S. l.], 2024. Disponível em: <https://www.anton-paar.com/br-pt/produtos/detalhes/espectrometro-portatil-raman-cora-100/>. Acesso em: 26 jun. 2024.

GRUPO FARMABRASIL. **Grupo FARMABRASIL: 10 anos construindo a inovação**. Brasília, DF: Grupo FARMABRASIL, 2022.

HEESAKKERS, Hans *et al.* **Applying Holistic Control Strategy in Pharma 4.0™ | Pharmaceutical Engineering**. [S. l.], 2024. Disponível em: <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/january-february-2020/applying-holistic-control-strategy-pharma-40>. Acesso em: 19 maio 2024.

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM Q10. *In*: INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. [S. l.]: ICH, 2008. p. 1041–1053. Disponível em: https://brill.com/view/book/edcoll/9789004181564/Bej.9789004163300.i-1081_085.xml. Acesso em: 24 jun. 2024.

JESUS, José Izo Santana Da Silva De; LÖBENBERG, Raimar; BOU-CHACRA, Nádia Araci. Raman Spectroscopy for Quantitative Analysis in the Pharmaceutical Industry. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 24–46, 2020. Disponível em: <https://journals.library.ualberta.ca/jpps/index.php/JPPS/article/view/30649>. Acesso em: 18 jun. 2024.

KAPOOR, Devesh; VYAS, Ruchi B.; DADRWAL, Diwaker. AN OVERVIEW OF ANALYTICAL INSTRUMENT QUALIFICATION WITH REFERENCE OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, [s. l.], v.

8, n. 5, p. 99–103, 2018. Disponível em: <http://jddtonline.info/index.php/jddt/article/view/1858>. Acesso em: 2 jun. 2024.

LEWIS, Ian R.; EDWARDS, Howell. **Handbook of Raman Spectroscopy**. 0. ed. Research Laboratory to the Process Line: CRC Press, 2001. Disponível em: <https://www.taylorfrancis.com/books/9781420029253>. Acesso em: 17 jun. 2024.

MANZANO, PhD Toni; LANGER, PhD Gilad. GETTING READY FOR PHARMA 4.0 Data integrity in cloud and big data applications. [s. l.], 2018. Disponível em: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:244486400>.

MULTIRAM FT-RAMAN SPECTROMETER. [S. l.], 2024. Disponível em: <https://www.bruker.com/en/products-and-solutions/infrared-and-raman/raman-spectrometers/multiram-ft-raman-spectrometer.html>. Acesso em: 25 jun. 2024.

ORLANDO, Andrea *et al.* A Comprehensive Review on Raman Spectroscopy Applications. **Chemosensors**, [s. l.], v. 9, n. 9, p. 262, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2227-9040/9/9/262>. Acesso em: 18 jun. 2024.

PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME. **LIST OF PIC/S PARTICIPATING AUTHORITIES**. [S. l.], 2024. Disponível em: <https://picscheme.org/en/members>. Acesso em: 26 fev. 2024.

RODRIGUES, Paulo Henrique Almeida; COSTA, Roberta Dorneles Ferreira Da; KISS, Catalina. A evolução recente da indústria farmacêutica brasileira nos limites da subordinação econômica. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, [s. l.], v. 28, n. 1, 2018. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-73312018000100401&lng=pt&tlng=pt. Acesso em: 27 fev. 2024.

RODRIGUES, Paulo Henrique De Almeida; SILVA, Roberta Dorneles Ferreira Da Costa; KISS, Catalina. Mudanças recentes e continuidade da dependência tecnológica e econômica na indústria farmacêutica no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 38, n. suppl 2, p. e00104020, 2022. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2022001405004&tlng=pt. Acesso em: 28 fev. 2024.

SABALE, Swati; THORAT, Santosh. An Overview on Validation Process in Pharmaceutical Industries. **Scholars Academic Journal of Pharmacy**, [s. l.], v. 10, n. 6, p. 95–101, 2021. Disponível em: https://saspublishers.com/media/articles/SAJP_106_95-101.pdf. Acesso em: 17 jun. 2024.

SACOMANO, José Benedito *et al.* **Indústria 4.0: conceitos e fundamentos**. São Paulo: Editora Edgard Blucher, 2022.

SANTOS, B P; ALBERTO, A. INDÚSTRIA 4.0: DESAFIOS E OPORTUNIDADES. [s. l.], v. 4, n. 1, p. 111–124, 2018.

SARDJONO, Wahyu *et al.* Impact of Track and Trace (T&T) in Industrial Revolution 4.0 of the Pharmaceutical Industry (Pharma 4.0). **E3S Web of Conferences**, [s. l.], v. 388, p. 03014, 2023. Disponível em: <https://www.e3s-conferences.org/10.1051/e3sconf/202338803014>. Acesso em: 28 abr. 2024.

SCMED. **Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico 2022**. Brasília, DF: ANVISA, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/cmed/anuario-estatistico-2022>. .

SINDUSFARMA. **Perfil da indústria farmacêutica e aspectos relevantes do setor**. [S. l.: s. n.], 2023.

SKOOG, Douglas A.; HOLLER, F. James; CROUCH, Stanley R. **Principles of instrumental analysis**. Seventh editioned. Australia: Cengage Learning, 2018.

SMITH, Ewen; DENT, Geoffrey. **Modern Raman spectroscopy: a practical approach**. Second editioned. Hoboken, NJ: Wiley, 2019.

SWARTZ, Michael E.; KRULL, Ira S. **Handbook of Analytical Validation**. 0. ed. [S. l.]: CRC Press, 2012. Disponível em: <https://www.taylorfrancis.com/books/9781420014488>. Acesso em: 2 jun. 2024.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. <1058> Analytical Instrument Qualification. *In*: UNITED STATES PHARMACOPEIA. Estados Unidos: United States Pharmacopeia, 2022. (, v. <1058>). Disponível em: https://doi.usp.org/USPNF/USPNF_M1124_01_01.html. Acesso em: 2 jun. 2024.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. <858> Raman Spectroscopy. *In*: UNITED STATES PHARMACOPEIA. Estados Unidos: United States Pharmacopeia, 2020. Disponível em: https://doi.usp.org/USPNF/USPNF_M8188_02_01.html. Acesso em: 5 jun. 2024.

VIEIRA, Fabiola Sulpino; SANTOS, Maria Angelica Borges Dos. TD 2615 - O Setor Farmacêutico no Brasil sob as Lentes da Conta-satélite de Saúde. **Texto para Discussão**, [s. l.], p. 1–74, 2020. Disponível em: https://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/TDs/td_2615.pdf. Acesso em: 17 jun. 2024.

WHO TECHNICAL REPORT SERIES NO. 986 - ANNEX 2 WHO GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR PHARMACEUTICAL PRODUCTS: MAIN PRINCIPLES. 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Annex 3 Good manufacturing practices: guidelines on validation**: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. [S. l.]: World Health Organization, 2019. Fifty-third report.