

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

RISCO NA AVALIAÇÃO DE CONFORMIDADE DE MEDICAMENTOS
RELACIONADO À INCERTEZA DE AMOSTRAGEM

Victória Aparecida Vit Crivilari

Trabalho de Conclusão do Curso
de Farmácia-Bioquímica da
Faculdade de Ciências
Farmacêuticas da Universidade
de São Paulo.

Orientador(a):

Prof.(a). Dr(a) Felipe Rebello
Lourenço

São Paulo

2024

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	2
1. INTRODUÇÃO.....	5
2. OBJETIVOS.....	6
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	6
3.1. Amostras.....	6
3.2. Metodologia Empírica ou Top-down.....	7
3.3. Coleta e análise de dados.....	8
3.4. Risco do consumidor e do produtor.....	9
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	10
4.1. Doseamento do ativo nas amostras.....	10
4.2. Estimativa da incerteza.....	13
4.3. Simulação de Monte Carlo e avaliação do risco de conformidade.....	15
4.3.1. Paracetamol	15
4.3.2. Mebendazol.....	17
5. CONCLUSÃO.....	20
6. REFERÊNCIAS.....	21
7. ANEXO.....	23

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GUM	<i>Guide to the expression of uncertainty in measurement</i>

RESUMO

CRIVILARI, V. A. V. **Risco na avaliação de conformidade de medicamentos relacionado à incerteza de amostragem.** 2024. No. 1461-23 Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2024.

Palavras-chave: Incerteza de medição; Amostragem; Avaliação de conformidade.

Todos os medicamentos produzidos em uma indústria farmacêutica precisam ter sua qualidade atestada para garantir a segurança e eficácia destes para os pacientes. O setor responsável pela qualidade utiliza resultados provenientes de análises físico-químicas e microbiológicas para determinar a conformidade com as especificações do medicamento, e decidir pela aprovação ou rejeição do lote produzido. Entretanto, o resultado analítico é sempre acompanhado por uma incerteza de medição. A incerteza de medição pode ser definida como uma faixa de valores que podem ser atribuídos ao mensurando. A incerteza pode ser analítica ou de amostragem, sendo que a incerteza de amostragem pode representar parcela significativa da incerteza de medição. O principal fator que contribui para o aumento da incerteza relacionada à amostra é a heterogeneidade do material a ser amostrado e analisado. Desta forma, este trabalho teve como objetivo primário estimar a incerteza de amostragem em duas formulações farmacêuticas com diferentes graus de heterogeneidade, e estimar ainda a incerteza analítica e padrão das duas formulações. Como representante das formulações farmacêuticas homogêneas foi utilizado o paracetamol solução oral e para representar as heterogêneas foi utilizado mebendazol suspensão oral. Os medicamentos foram obtidos em farmácias populares e analisados segundo metodologia descrita pela Farmacopeia Brasileira para o doseamento do ativo por espectrofotometria. Para a estimativa da incerteza de amostragem foi utilizada a abordagem empírica ou top-down através da metodologia dos duplicados segundo descrito pelo guia da Eurachem/Citac de 2019 para a estimativa da incerteza de amostragem. Foram estimadas a incerteza analítica, de amostragem e a incerteza padrão para os dois medicamentos, e a partir dos resultados obtidos foram realizadas simulações de Monte Carlo com o objetivo de avaliar o risco na avaliação da conformidade de medicamentos. A incerteza de amostragem obtida para o mebendazol suspensão oral foi significativamente maior que a incerteza da amostragem obtida para o paracetamol, confirmando que a heterogeneidade do material analisado pode aumentar significativamente a incerteza e dessa forma aumentar o risco de avaliações falsas de conformidade do medicamento, oferecendo riscos ao consumidor e ao produtor. Além disso, os resultados obtidos para o teor de ambos os medicamentos, as incertezas e as simulações de Monte Carlo evidenciam um risco mais baixo de falsa decisão de conformidade para a solução de paracetamol, evidenciando menor variabilidade da solução oral quando comparado a suspensão oral. Os desafios para a análise de suspensões são diversos, dado a complexidade de sua formulação, sua instabilidade física e a dificuldade de obtenção de resultados representativos e reprodutíveis, devido a variabilidade mais elevada. Como maneiras de contornar esses desafios e diminuir o risco de avaliações incorretas quanto à conformidade, podem ser empregadas técnicas analíticas que proporcionem maior estabilidade das amostras,

homogeneização adequada durante o preparo e coleta de alíquota, e aumento do tamanho da amostra para reduzir a incerteza de medição.

1. INTRODUÇÃO

Segundo a RDC n.º 658 de 2022, todo ambiente autorizado a fabricar medicamentos deve possuir um Sistema da Qualidade Farmacêutica, de modo a atender parâmetros que garantam a segurança e eficácia dos medicamentos (Brasil, 2022).

A qualidade de um medicamento é uma característica ética e moral, que tem obrigatoriedade de ser assegurada. Na indústria farmacêutica é a garantia da qualidade e o controle de qualidade que asseguram que os produtos que chegam às farmácias para comercialização estejam dentro da conformidade (Gil, 2010).

A avaliação da conformidade e consequente aceitação ou rejeição de um lote de medicamento é realizada através de ensaios analíticos, que determinam se o material analisado atende determinadas especificações de doseamento, uniformidade, dissolução, entre outros. Entretanto, o resultado de uma medição analítica vem sempre acompanhado de uma incerteza, e o conhecimento desta garante a confiabilidade do resultado medido e segurança na tomada de decisões (Eurachem, 2019; Saviano e Lourenço, 2013).

A incerteza é um parâmetro associado a uma medição que caracteriza a distribuição de valores que podem ser atribuídos ao valor medido. Outra maneira de caracterizar a incerteza de medição está em considerar que a incerteza corresponde a uma faixa de valores associados ao resultado de um ensaio analítico onde o valor verdadeiro se encontra (Eurachem, 2019; GUM, 2008).

A primeira etapa do ensaio analítico consiste na coleta de amostra representativa do alvo de amostragem, ou seja, do lote produzido. Essa etapa possui considerável influência analítica, podendo representar parcela representativa da incerteza de medição (Gil, 2010). Vários fatores podem contribuir para a incerteza de amostragem, mas a heterogeneidade do material amostrado é o fator crucial, isso porque, num material heterogêneo cada coleta de amostra pode apresentar um valor consideravelmente diferente do analito de interesse a depender do local em que a coleta é feita no alvo de amostragem. Isso acontece graças a distribuição não uniforme do constituinte em materiais heterogêneos quando comparado aos homogêneos (Gil, 2010; Eurachem, 2019).

Dito isto, a incerteza de medição relacionada à amostragem deve ser levada em consideração para a decisão de aceitação ou rejeição de um lote, pois incertezas

muito altas podem levar a riscos elevados de decisões falsas quanto a avaliação de conformidade de medicamentos. Existem dois riscos principais: a) o risco do consumidor, caso um lote fora da especificação seja aprovado (ou seja, corresponde a probabilidade de uma aceitação incorreta), podendo ocasionar riscos à segurança do paciente; e b) o risco do produtor, caso um lote dentro da especificação seja reprovado (ou seja, corresponde a probabilidade de uma rejeição incorreta), gerando prejuízo financeiro e retrabalho ao fabricante. Além disso, os riscos podem ser globais, quando se deseja estimar o risco para um lote ainda não analisado com uma incerteza conhecida, e o risco específico em que se estima o risco a partir do resultado analítico de um lote testado (Separovic, 2021; Separovic e Lourenço, 2020).

2. OBJETIVOS

Este trabalho de conclusão de curso tem como objetivo estimar a incerteza de amostragem em duas formulações farmacêuticas com diferentes graus de heterogeneidade, sendo uma solução e uma suspensão. A partir da estimativa da incerteza pretende-se analisar criticamente como a heterogeneidade de uma amostra pode influenciar no resultado analítico e na tomada de decisão quanto à conformidade na indústria farmacêutica, com isso pretende-se calcular o risco global do consumidor e do produtor na aceitação e rejeição de lotes.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Amostras

Segundo o guia da Eurachem/Citac de 2019, a heterogeneidade é o fator que mais contribui para a incerteza de amostragem, portanto, para fins deste trabalho, foram analisados o teor de ativo de duas formulações farmacêuticas com diferentes graus de heterogeneidade. Como formulação homogênea, foi utilizado paracetamol solução oral 20mg/mL e como formulação heterogênea foi utilizado mebendazol suspensão oral 20mg/mL.

Os medicamentos foram obtidos em farmácias populares.

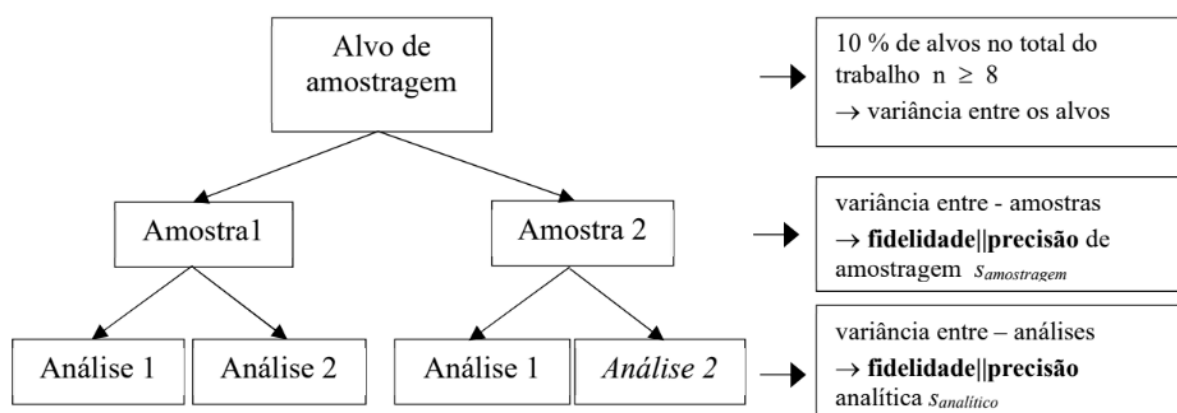
3.2. Metodologia Empírica ou *Top-down*

A metodologia empírica, ou também conhecida como *Top-down*, objetiva estimar a incerteza com confiabilidade, sem que seja necessário conhecer todas as fontes de incerteza individualmente, baseando-se na precisão e exatidão de um método (Eurachem, 2019).

Segundo a metodologia, as fontes de incerteza podem ser classificadas como provenientes do processo analítico ou do processo de amostragem, e dentro dessas classificações podem ser divididas em aleatórias (quando as variações se dão de maneira imprevisível) ou sistemáticas (quando se dão de maneira previsível ou constante entre as tomadas de ensaio) (Separovic, 2021; Eurachem, 2019).

Para o fim de estimar a incerteza decorrente do processo de amostragem, foi utilizado o Método dos Duplicados, aplicado pela abordagem empírica. Conforme esquematizado na figura 1, retirada do Guia da Eurachem de 2019, para a estimativa de incerteza de amostragem, é sugerida a análise em 8 alvos de amostragem diferentes, ou seja, 8 lotes. Duas amostras diferentes para cada um dos 8 lotes de medicamento devem ser testadas, ou seja, devem ser analisados dois frascos de medicamento de cada um dos 8 lotes diferentes. As análises devem ser realizadas em duplicata, portanto, são retiradas duas alíquotas de cada amostra, totalizando 32 medições analíticas para cada medicamento.

Figura 1. Método dos duplicados



Fonte: Eurachem/Citac de 2019

3.3. Coleta e análise de dados

Para o paracetamol solução oral, foram realizadas 32 tomadas de ensaio no total, resultado da análise de 8 alvos de amostragem distintos. No caso do mebendazol suspensão oral, foram realizadas 24 tomadas de ensaio no total, resultado da análise de 6 alvos de amostragem distintos. Para a suspensão, as análises foram realizadas com dois lotes a menos em relação à solução, isso ocorreu devido a dificuldade para a obtenção das amostras.

Para a tomada de ensaio de paracetamol solução oral 20 mg/mL, as amostras foram diluídas em álcool metílico e ácido clorídrico 0,1 N, de modo a resultar em uma concentração final de 0,01 mg/mL. O doseamento foi realizado através de espectrofotometria de absorção no ultravioleta, com medição das soluções obtidas em comprimento de onda de 249 nm, utilizando como branco solução de ácido clorídrico 0,1 N e metanol.

Para a análise de mebendazol suspensão oral 20 mg/mL, foi utilizado ácido fórmico, ácido clorídrico 0,1 N e álcool isopropílico para a diluição das amostras, resultando em uma solução com concentração final de 0,01 mg/mL. Foram realizadas pequenas alterações, julgadas como necessárias, na metodologia descrita pela Farmacopeia Brasileira, 6ª edição. Essas alterações consistiram na retirada das etapas de fervura e filtração indicadas pela monografia.

Para o doseamento da suspensão também foi utilizada espectrofotometria de absorção no ultravioleta, com a leitura das absorbâncias das soluções resultantes em comprimento de onda de 310 nm. Como branco foi utilizada uma solução de ácido fórmico, ácido clorídrico 0,1 N e álcool isopropílico.

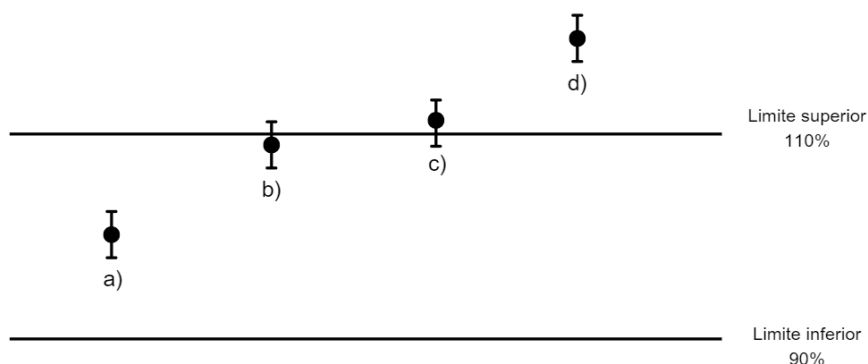
Os cálculos de teor de paracetamol foram realizados com base nas absorbâncias obtidas nas análises e considerando $A(1\%, 1\text{cm}) = 880$, em 249 nm, dado fornecido pela Farmacopeia Brasileira, 6ª edição. Já os cálculos de teor de mebendazol foram realizados considerando a média das absorbâncias obtidas como valor de referência a 100% do teor nas amostras, ou seja, considerando a média como referente a 0,01 mg/mL do ativo.

3.4. Risco do consumidor e do produtor

O resultado analítico obtido pelos setores da qualidade em uma indústria farmacêutica são utilizados para avaliar a conformidade do lote produzido, em casos como este, a incerteza de medição deve ser levada em consideração. Segundo a Eurachem/Citac de 2021, sobre o uso da incerteza para avaliação de conformidade existem alguns casos possíveis, descritos a seguir, e conforme exemplifica a figura 2.

No caso a) o mensurando e sua incerteza encontram-se dentro da faixa de especificação, portanto, a conformidade é atestada; em b) o mensurando encontra-se dentro da especificação, entretanto, quando avaliamos a incerteza associada, esta apresenta-se parcialmente acima do limite superior; em c) o mensurando encontra-se fora da especificação, entretanto quando observa-se a incerteza de medição associada, esta apresenta-se parcialmente dentro do limite de especificação; e em d) o mensurando e a incerteza de medição encontram-se fora dos limites de especificação, portanto, o lote não está conforme.

Figura 2. Cenários probabilísticos na avaliação de conformidade



Fonte: elaborado pelo próprio autor

No caso a) e d) a decisão de conformidade é facilmente tomada, em a) o lote é aceito e em d) o lote é rejeitado. Nos casos b) e c) a decisão de conformidade não está tão clara, e podemos observar riscos quanto a aceitação ou rejeição do lote. Os riscos serão do consumidor, quando um lote fora da especificação for

aceito e serão do produtor quando um lote dentro da especificação for reprovado (Separovic, 2021).

Para estimar os riscos globais do consumidor e do produtor foi utilizada a simulação de Monte Carlo adotando uma abordagem bayesiana. Foram considerados dois resultados de cada um dos medicamentos para realizar a simulação, assumindo distribuição normal, a média dos teores e a incerteza associada. Foi considerada a faixa de especificação de 90% a 110% para determinar a conformidade. Abaixo encontram-se as equações utilizadas para determinar o risco (Lourenço, 2019):

Equação 1. Risco global do consumidor:

$$Rc (\%) = \frac{nr}{N}$$

Equação 2. Risco global do produtor:

$$Rp (\%) = \frac{na}{N}$$

Onde, nr é referente aos número de valores considerados como rejeitados e na é referente ao número de valores considerados como aprovados e N é o número total de lotes simulados.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Doseamento do ativo nas amostras

A partir das absorbâncias obtidas pelas análises de doseamento realizadas foram encontrados o valor percentual de ativo nas amostras. Nas tabelas 1 e 2 se encontram os valores obtidos bem como a média referente a cada lote de paracetamol e mebendazol.

Tabela 1. Porcentagem de teor de paracetamol nas amostras de solução

Paracetamol	Amostra 1		Amostra 2		
Lotes	Análise 1	Análise 2	Análise 1	Análise 2	Média
A	94,80	96,30	94,10	94,30	94,88
B	95,00	97,10	95,90	95,50	95,88
C	91,10	92,60	96,10	96,70	94,13
D	92,60	104,50	93,20	93,10	95,85
E	90,80	92,40	92,50	92,80	92,13
F	93,20	94,60	93,40	92,00	93,30
G	91,90	96,90	94,60	92,90	94,08
H	95,30	88,90	88,60	92,80	91,40

Fonte: elaborado pelo próprio autor

Tabela 2. Porcentagem de teor de mebendazol nas amostras de suspensão

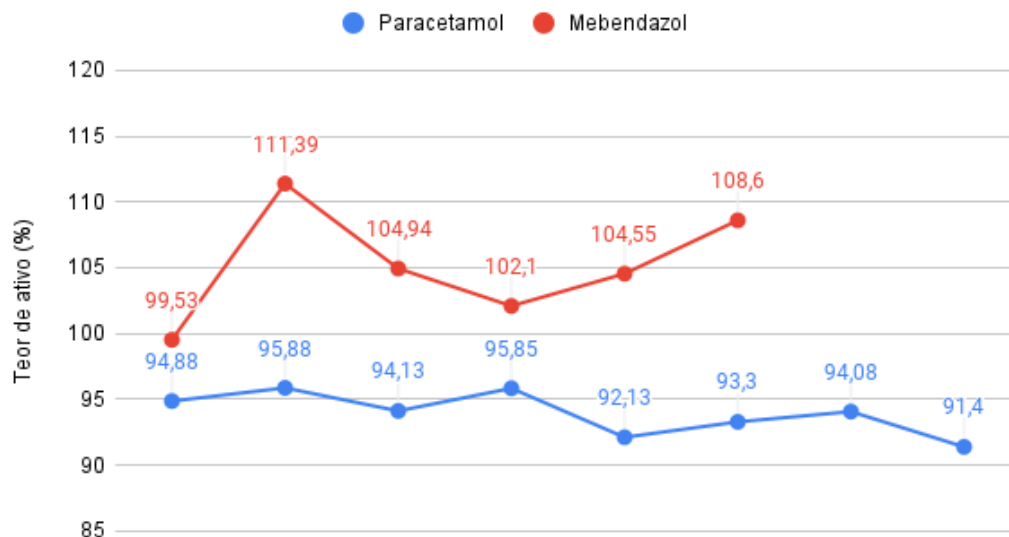
Mebendazol	Amostra 1		Amostra 2		
Lotes	Análise 1	Análise 2	Análise 1	Análise 2	Média
A	95,53	96,46	110,18	102,61	99,53
B	109,64	111,90	110,87	121,57	111,39
C	104,53	115,29	103,10	105,34	104,94
D	99,60	104,60	106,70	98,51	102,10
E	104,59	105,30	104,50	104,51	104,55
F	116,66	120,77	96,83	100,53	108,60

Fonte: elaborado pelo próprio autor

Ao realizar uma análise comparativa dos teores obtidos através das análises, observa-se uma dispersão maior entre as médias do teor de ativo obtidas para a suspensão oral em relação à solução oral, essa dispersão pode ser visualizada no Gráfico 1.

Gráfico 1. Comparativo entre a média dos teores obtidas através da tomada de ensaio

Teor de ativo nas amostras de paracetamol e mebendazol



Fonte: elaborado pelo próprio autor

Vários fatores podem explicar esta dispersão maior dos resultados entre as amostras de mebendazol, se tratando da análise físico química de uma suspensão. O primeiro dos motivos se trata da heterogeneidade do medicamento. Considerando as suspensões como materiais particulados com tamanhos e formas variados, incluindo princípio ativo, excipientes e estabilizadores dispersos em um líquido nos quais estas partículas não são solúveis, há uma dificuldade em analisar e interpretar os resultados, e ainda em obter resultados precisos e reprodutíveis (Anvisa, 2022; Magalhães e Arruda, 1998).

Além disso, as suspensões orais em geral apresentam instabilidade física, o que dificulta ainda mais a análise destes medicamentos. Esta instabilidade é devida a possibilidade de sedimentação a que esses fármacos são suscetíveis, dessa forma, erros no doseamento do ativo podem ser ocasionados devido à dificuldade de ressuspensão das partículas sólidas, mesmo sob agitação (Ferreira; Souza, 2006).

A alta dispersão dos resultados obtidos também se deve à dificuldade no preparo das amostras, pois é necessário garantir durante a tomada de ensaio que há uma dispersão homogênea das partículas e que não há a formação de aglomerados, dessa forma é necessário o emprego da homogeneização adequada para garantir a representatividade da amostra (Magalhães e Arruda, 1998).

Os desafios para a análise de suspensões apresentados anteriormente podem explicar a dispersão maior dos resultados obtidos observada para a suspensão oral de mebendazol em relação à solução de paracetamol. Explicam também o resultado analítico fora da especificação estabelecida de 90% a 110% para o lote B de mebendazol, em que a média de teor de ativo das amostras foi igual a 111,39%. No caso, as análises foram realizadas em lotes de medicamentos obtidos em farmácias populares, portanto, esses lotes passaram pelo controle de qualidade interno da empresa, dessa forma, o resultado obtido possivelmente não condiz com o valor verdadeiro do mensurando, e evidencia uma falha analítica provocada pela dificuldade em se analisar o material heterogêneo.

4.2. Estimativa da incerteza

Com o resultado analítico obtido do teor de ativo das amostras de paracetamol e mebendazol foram calculadas as incertezas de amostragem e analítica das duas formulações, e a incerteza total.

A partir da concentração de ativo no alvo de amostragem, os cálculos são realizados pela aplicação da análise de variância (ANOVA).

A incerteza padrão (u) é calculada conforme a equação:

Equação 3. Incerteza padrão (u):

$$u = s_{med} = \sqrt{s_{amostragem}^2 + s_{analitica}^2}$$

Na equação, temos que $s_{amostragem}$ é uma estimativa da precisão da amostragem, enquanto $s_{analitico}$ é uma estimativa da precisão analítica.

Para se obter a incerteza expandida (U) com 95% de confiança, deve-se multiplicar o s_{med} pelo fator de abrangência de 2, dessa forma:

Equação 4. Incerteza expandida (U):

$$U = 2s_{med}$$

Os cálculos foram realizados utilizando uma planilha no excel desenvolvida e disponibilizada pelo Guia da Eurachem/Citac de 2019 para a estimativa de incerteza de medição resultante da amostragem. A planilha reproduz as equações e cálculos acima citados, com base nos resultados obtidos de teor dos lotes analisados, e fornece os valores de incerteza de amostragem, incerteza analítica e incerteza padrão. Os resultados obtidos pela aplicação da planilha estão esquematizados na tabela 3, abaixo:

Tabela 3. Dados da incerteza obtidos através de análise de variância

	Paracetamol	Mebendazol
Média teores (%)	93,9530	106,2600
Incerteza de amostragem	0,0000	6,2360
Incerteza analítica	2,7622	4,1919
Incerteza total	2,7622	7,5140

Fonte: elaborado pelo próprio autor

A partir das incertezas individuais obtidas para cada um dos medicamentos, algumas conclusões podem ser feitas.

Primeiramente, em relação à incerteza de amostragem, há a confirmação de que a heterogeneidade do material analisado é um fator crítico para os erros de medição dos resultados analíticos. Isto é evidenciado pelos valores discrepantes obtidos para a solução oral de paracetamol, em que a incerteza de amostragem é nula, enquanto para a suspensão oral de mebendazol, a incerteza de amostragem é de 6,2360, valor significativo.

A incerteza analítica também fornece dados que confirmam a criticidade da heterogeneidade e os desafios da análise de suspensões quando comparadas a análise de outras formulações farmacêuticas. Enquanto a solução oral de paracetamol apresentou uma incerteza analítica de 2,7622, a suspensão oral de mebendazol obteve um valor 1,52 vezes maior, com um valor de incerteza de 4,1919.

4.3. Simulação de Monte Carlo e avaliação do risco de conformidade

A partir da coleta de dados de teor obtidos para cada lote de medicamento e a incerteza de cada uma das formulações farmacêuticas, foram realizadas simulações de Monte Carlo para estimar os riscos globais do produtor e do consumidor.

As simulações foram realizadas utilizando MS-Excel, através da fórmula =INV.NORM(ALEATÓRIO, assumindo distribuição normal e considerando duas médias dos teores obtidos para cada medicamento e a incerteza associada. A escolha dentre todos os teores obtidos e os utilizados para a simulação foram realizadas considerando um resultado analítico mediano à faixa de especificação de 90% a 110% e outro resultado próximo aos limites da especificação, conforme demonstrado na tabela abaixo:

Tabela 4. Média de teores (%) associados à incerteza utilizados na simulação de Monte Carlo

Média teores (%)	Paracetamol	Mebendazol
Em conformidade	95,88 ± 2,8	99,53 ± 7,5
Próximo ao limite	91,40 ± 2,8	108,60 ± 7,5

Fonte: elaborado pelo próprio autor

O objetivo da simulação de Monte Carlo foi fornecer uma estimativa da quantidade de lotes que estariam ou não em conformidade com as especificações, com base na incerteza obtida para os medicamentos dentre os 10 mil lotes simulados, e a partir dessa informação calcular os riscos.

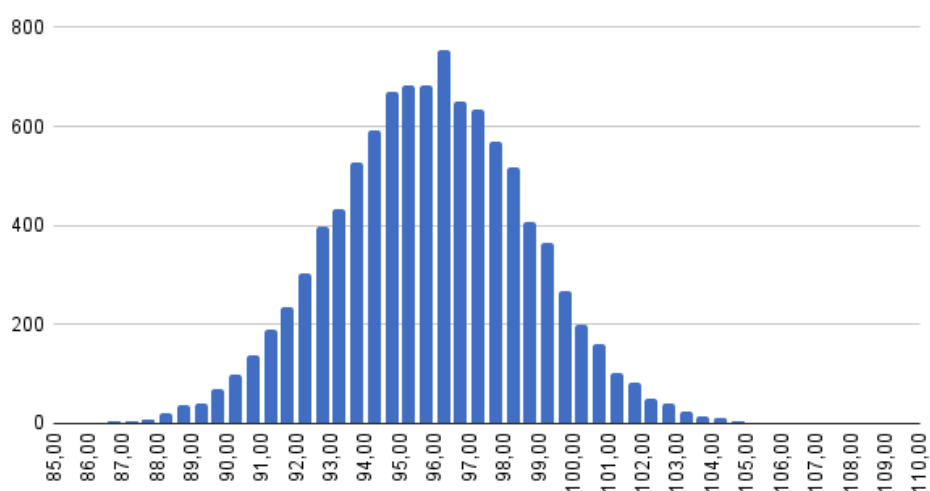
4.3.1. Paracetamol

Quando utilizado como média para a simulação de Monte Carlo o valor de 95,88 para a solução oral de paracetamol e sua incerteza associada igual a 2,8, obtemos dentre os 10 mil lotes simulados, 9847 lotes em conformidade com a especificação e 153 que não atenderam a conformidade, conforme representado no histograma do Gráfico 2, abaixo.

Com os resultados obtidos é possível calcular o risco do consumidor, que é em torno de 1,5%, isto significa que existe 1,5% de probabilidade de o lote utilizado no tratamento de um paciente ter sido aprovado incorretamente. Da mesma forma pode-se calcular o risco do produtor, que é cerca de 98,47%. O que significa que um lote que tenha sido reprovado tem 98,47% de chance de ter sido reprovado incorretamente.

Gráfico 2. Histograma considerando 10 mil simulações de Monte Carlo para $95,88 \pm 2,8$

Histograma paracetamol ($95,88 \pm 2,8$)



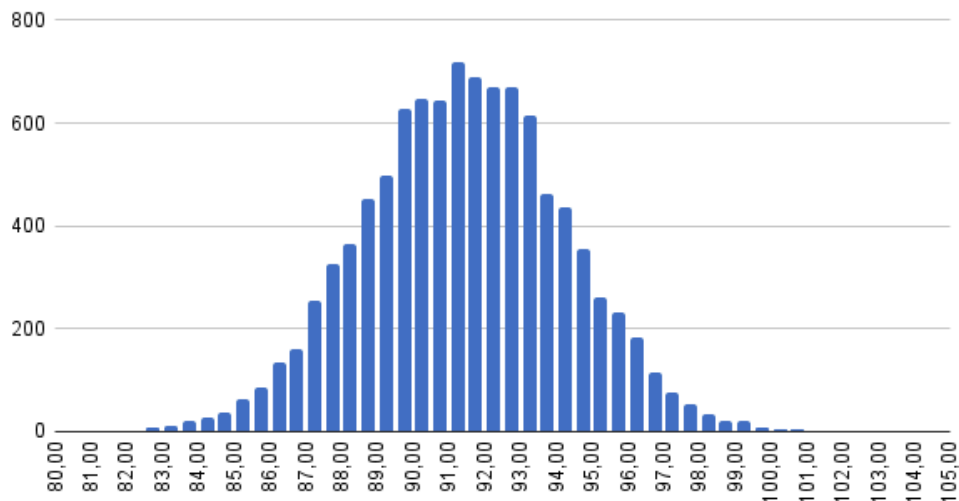
Fonte: elaborado pelo próprio autor

Quando realizado a mesma estimativa, porém considerando como média um valor mais próximo do limite inferior da especificação, obtém-se um risco mais acentuado, principalmente em relação ao risco do consumidor. Portanto, ao utilizar o valor de 91,40 e incerteza de 2,8 obtemos dentre os 10 mil lotes simulados, 6889 lotes em conformidade com a especificação e 3111 que não atenderam a conformidade. Ao calcular o risco do consumidor na avaliação de conformidade, tem-se 31,1% de probabilidade de o lote utilizado no tratamento de um paciente ter sido aprovado incorretamente. E 68,89% de chance de um lote que tenha sido reprovado ter tido uma avaliação incorreta.

O histograma para esta simulação está representado abaixo, em Gráfico 3.

Gráfico 3. Histograma considerando 10 mil simulações de Monte Carlo para $91,40 \pm 2,8$

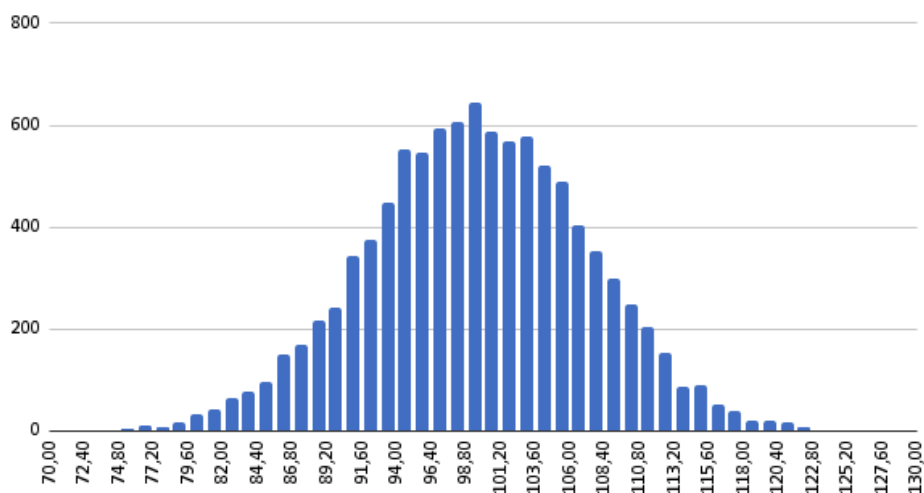
Histograma paracetamol ($91,40 \pm 2,8$)



Fonte: elaborado pelo próprio autor

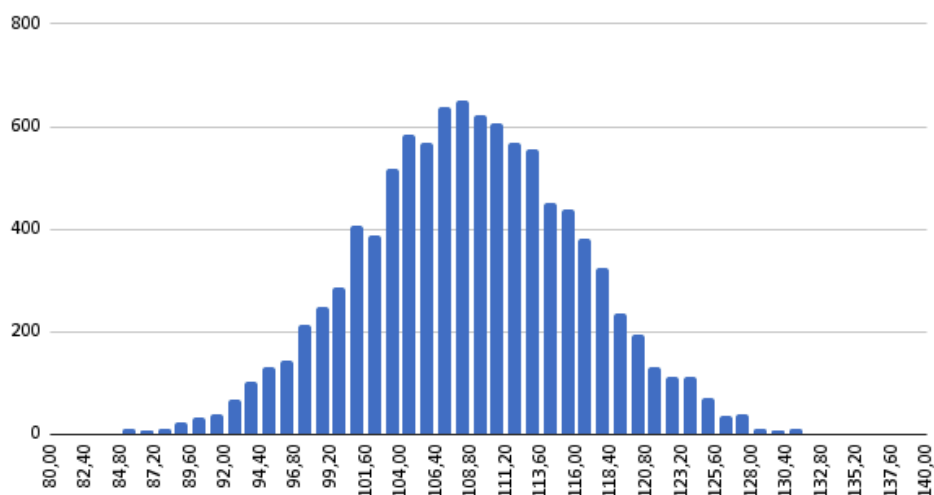
4.3.2. Mebendazol

Utilizando a mesma abordagem para a suspensão oral de mebendazol, realizando a simulação de Monte Carlo considerando como média um resultado dentro da especificação, de 99,53 e a incerteza associada de 7,5, obtemos 8154 lotes dentro da especificação dentre os 10 mil lotes simulados e 1846 lotes com resultados não conformes, conforme representado pelo histograma do Gráfico 4. Realizando a avaliação de risco, obtemos um risco para o consumidor de 18,46%, sendo assim essa a possibilidade de um lote aprovado não estar realmente em conformidade com a especificação. Em relação ao risco para o produtor, obtemos um valor de 81,54%, ou seja, essa é a possibilidade de um lote que tenha sido reprovado na realidade esteja dentro da conformidade.

Gráfico 4. Histograma considerando 10 mil simulações de Monte Carlo para $99,53 \pm 7,5$ **Histograma mebendazol ($99,53 \pm 7,5$)**

Fonte: elaborado pelo próprio autor

Quando realizada a mesma simulação considerando como média um resultado do teor do ativo próximo ao limite superior, com valor de 108,60 e a incerteza associada de 7,5, obtemos entre os 10 mil lotes simulados um resultado igual a: 5628 lotes com resultados dentro da especificação e 4372 com resultados fora da especificação, conforme o histograma representado no Gráfico 5. Ao calcular os riscos na avaliação da conformidade para esta média e incerteza obtemos, um risco para o consumidor de 56,28% e um risco para o produtor de 43,72%.

Gráfico 5. Histograma considerando 10 mil simulações de Monte Carlo para $108,60 \pm 7,5$ **Histograma mebendazol ($108,60 \pm 7,5$)**

Fonte: elaborado pelo próprio autor

Em geral, é considerado um valor máximo admissível de 5% para o risco de decisões falsas (Lourenço; Bettencourt, 2019). Analisando primeiramente a solução oral de paracetamol, quando a simulação é realizada utilizando a média obtida para o lote B (95,88%) e a incerteza associada, o risco do consumidor é considerável aceitável (1,5%) entretanto, quando a mesma simulação é realizada utilizando a média obtida para o lote H (91,40%) o risco do consumidor torna-se muito alto (31,1%), esse valor de risco pode ser explicado pelo resultado do ensaio analítico próximo ao limite inferior da especificação, pois mesmo em conformidade com a especificação estabelecida de 90%-110%, um resultado tão próximo ao limite pode representar um risco significativo de falsas decisões quando associado à sua incerteza.

A mesma análise comparativa pode ser realizada para a suspensão oral de mebendazol, utilizando para a simulação a média do lote A (99,53%) o risco do consumidor obtido foi de 18,46% e utilizando a média do lote F (108,60%) o risco do consumidor obtido foi de 56,28%. Ambos os riscos encontrados são elevados e podem ser explicados pelo também elevado valor da incerteza de medição de 7,5. Além disso, o lote F apresentou valor médio próximo ao limite superior da especificação que quando associado a incerteza gera um risco para o consumidor maior que 50% de falsa avaliação de conformidade.

5. CONCLUSÃO

A incerteza de medição é um indicador da qualidade do processo de uma medição realizada. Na indústria farmacêutica são os resultados analíticos obtidos pelos setores da qualidade decisórios para que um medicamento produzido seja comercializado e utilizado na terapia de muitos pacientes.

Para a análise da incerteza de medição muitos fatores devem ser considerados sobre o processo de tomada de ensaio. A incerteza de amostragem é um desses fatores, e conforme discutido pelo presente trabalho a heterogeneidade das amostras é crítica para aumentar os valores de incerteza.

Valores obtidos nas tomadas de ensaio com resultados próximos aos limites da especificação e incertezas muito altas (analíticas ou de amostragem) podem levar a riscos de falsas decisões de conformidade de lotes de medicamentos produzidos pelas indústrias farmacêuticas, e podem significar em prejuízos tanto para a terapêutica de pacientes quanto para os produtores que podem ter prejuízos ao rejeitarem lotes.

Por isso, ao estimar a incerteza de um processo analítico devem ser realizados estudos que promovam a identificação das etapas do processo que fornecem um risco aumentado para a incerteza, como por exemplo, a heterogeneidade do material para a incerteza de amostragem. E após a identificação desses fatores devem ser tomadas ações com objetivo de diminuir a influência destes, de modo a garantir tomadas de decisões mais precisas e seguras.

No caso das suspensões, em que o material amostrado é heterogêneo e instável fisicamente, algumas ações podem ser tomadas para facilitar a análise e diminuir os riscos. O material amostrado precisa passar por um processo adequado de homogeneização e estabilização. Além disso, o aumento nas réplicas de tomadas de ensaio podem ajudar a diminuir a incerteza analítica e consequentemente a incerteza de medição e os riscos na avaliação de conformidade.

6. REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. **Farmacopeia Brasileira**. 6ª ed., Brasília, 2019. v.1, 904 p. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br>. Acesso em: 10 maio de 2024

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. Mebendazol Suspensão Oral. In: **Farmacopeia Brasileira**. 6ª ed., Brasília, 2019. v.2, p. 1091-1092. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br>. Acesso em: 30 abril de 2024

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. Paracetamol Solução Oral. In: **Farmacopeia Brasileira**. 6ª ed., Brasília, 2019. v.2, p. 1241-1243. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br>. Acesso em: 30 abril de 2024

BRASIL, RDC nº 658, de 30 de março de 2021. **Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos**. Diário oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 31 março. 2021. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-658-de-30-de-marco-de-2022-389846242>. Acesso em: 10 de maio de 2024.

WILLIAMS, A.; MAGNUSSON, B. (eds.) Eurachem/CITAC Guide. **Use of uncertainty information in compliance assessment**. 2 ed, 2021. Eurachem, 2021. Disponível em: https://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf/MUC2021_P1_EN.pdf. Acesso em: 12 maio de 2024.

AMARAL, G. K. T. P.; LOURENÇO, F. R.. **Risk of false conformity decisions due to measurement uncertainty of Active Pharmaceutical Ingredient: a multiparametric evaluation**. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 60, p. 1-9, 2024. Tradução. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1590/s2175-97902024e23565>. Acesso em: 12 maio 2024.

FERREIRA, A. O; SOUZA, G. F. **Preparações Orais Líquidas: formulário, procedimento de preparo, flavorização, estabilidade e conservação**. São Paulo: Pharmabooks, 2011.

GIL, E.S. **Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos**. São Paulo: Pharmabooks, 2010. 512 p.

GUM. **Avaliação de dados de medição - Guia para a expressão de Incerteza de medição-GUM**. Primeira edição Brasileira da 1 do BIPM de 2008. Rio de Janeiro. 2008. Disponível em: https://www.gov.br/inmetro/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/documentos-tecnicos-em-metrologia/gum_final.pdf. Acesso em: 01 maio de 2024.

MAGALHÃES, C. E. C.; ARRUDA, M. A. Z. **Slurry sampling: the technique employment in the direct sample analysis**. Quím. Nova. São Paulo, v. 21, n. 4, 1998. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/qn/a/pqmZbfj9ggs895W74kwPLRm/?lang=pt>. Acesso em: 05 maio de 2024.

RAMSEY, M. H.; ELLISON, S. L. R.; ROSTRON, P. (eds). Eurachem/EUROLAB/CITAC/Nordtest/AMC Guide. **Measurement uncertainty arising from sampling: a guide to methods and approaches**. 2 ed., Eurachem, 2019. Disponível em: <https://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf/UfS_2019_EN_P2.pdf> Acesso em: 03 de maio de 2024.

SAVIANO, A. M.; LOURENÇO, F. R. **Uncertainty evaluation for determining linezolid in injectable solution by UV spectrophotometry**. J. pharm. biomed. anal. São Paulo, v. 46, p. 3924-3928, 2013.

SEPAROVIC, L. **Incerteza de medição na avaliação de desempenho de métodos analíticos e estratégias de melhoria com a aplicação do *Analytical Quality by Design***. 2021. 104 f. Tese (Doutorado em Farmácia) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.


SEPAROVIC, L *et al.* **Measurement Uncertainty and Conformity Assessment Applied to Drug and Medicine Analyses – A Review**. Critical Reviews in Analytical Chemistry. v. 53, p. 123-138, 2021.

SEPAROVIC, L.; LOURENÇO, F. R. **Frequentist approach for estimation of false decision risks in conformity assessment based on measurement uncertainty of liquid chromatography analytical procedures**. J. pharm. biomed. anal. São Paulo, v. 184, 2020.

7. ANEXO

Victoria Pinheiro 19/05/24

Data e assinatura do aluno(a)

Documento assinado digitalmente
 FELIPE REBELLO LOURENCO
Data: 20/05/2024 18:50:48-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Data e assinatura do orientador(a)