
Avaliação da qualidade de medicamentos baseada na estimativa dos riscos do consumidor e do produtor

Quality assessment of medicines based on consumer's and producer's risk estimation

Arthur Massakbi Caffaro

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1942-4826>

Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, Brasil

E-mail: arthur.caffaro@usp.br

Felipe Rebello Lourenço

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2630-151X>

Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, Brasil

E-mail: feliperl@usp.br

RESUMO

Usualmente, as análises de controle de qualidade utilizadas na avaliação de conformidade de medicamentos não levam em consideração a informação da incerteza de medição, o que pode ocasionar riscos do consumidor e do produtor elevados. O objetivo deste trabalho é apresentar como a incerteza de medição por ser utilizada na estimativa dos riscos do consumidor e do produtor, de forma a suportar a tomada de decisões. Seis lotes de paracetamol comprimidos foram submetidos aos testes de doseamento e uniformidade de doses unitárias. Os riscos do consumidor e do produtor foram estimados utilizando o método de simulações de Monte Carlo, utilizando código Python. Três lotes apresentaram elevada probabilidade de aprovação (>95%) e baixos valores de risco do consumidor e produtor (<1%). Um dos lotes apresentou elevada probabilidade de aprovação (>95%), no entanto o valor do risco do consumidor foi elevado (>1%). Dois lotes apresentaram baixa probabilidade de aprovação (<95%) e valores elevados de risco do consumidor e do produtor (>1%). Os riscos do consumidor e do produtor fornecem informações importantes para suportar as tomadas de decisão quanto à conformidade.

Palavras-chave: Conformidade; Incerteza; Qualidade; Risco do consumidor; Risco do produtor.

ABSTRACT

Usually, quality control analysis used in the conformity assessment of medicines do not take into account measurement uncertainty information, which can cause high consumer's and producer's risks. The objective of this work is to present how measurement uncertainty could be used to estimate consumer's and producer's risks, in order to support decision making. Six batches of paracetamol tablets were subjected to dosage and unit dose uniformity tests. Consumer's and producer's risks were estimated using the Monte Carlo simulation method, using Python code. Three batches had a high approval probability (>95%) and low consumer's and producer's risk values (<1%). One of the batches had a high probability of approval (>95%), however the consumer's risk value was high (>1%). Two batches had a low probability of approval (<95%) and high consumer's and producer's risk values (>1%). Consumer's and producer's risks provide important information for making compliance decisions.

Keywords: Conformity, Uncertainty; Quality, Consumer's risk; Producer's risk.

INTRODUÇÃO

A organização mundial da saúde (WHO – World Health Organization) estima que 1 em cada 10 medicamentos são medicamentos falsificados ou de baixa qualidade. Em países subdesenvolvidos, a incidência de medicamentos falsificados ou de baixa qualidade pode ser ainda maior. Os medicamentos que tenham sua identidade, composição ou origem alteradas de forma deliberada ou fraudulenta são considerados medicamentos falsificados. Por outro lado, os medicamentos de baixa qualidade são medicamentos registrados ou autorizados que não atendem aos padrões de qualidade requeridos (ICH Q8(R2), 2017; ICH Q9(R1), 2023; ICH Q10, 2015).

Ainda que os medicamentos de baixa qualidade não causem reações adversas agudas, muitas vezes não apresentam a eficácia e a segurança desejada, e podem levar a graves consequências para a saúde dos pacientes. Os medicamentos de baixa qualidade podem não conter o ingrediente farmacêutico ativo (IFA), conter o IFA errado ou conter quantidades do IFA acima ou abaixo das especificações regulatórias. As autoridades regulatórias de medicamentos estabelecem e mantêm as regras, leis e políticas necessárias para garantir que os medicamentos sejam seguros e eficazes e atendam aos padrões de qualidade definidos nos compêndios oficiais (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2021; FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Para assegurar o atendimento aos padrões de qualidade, cada lote de medicamento deve ser submetido a análises de controle de qualidade, incluindo o doseamento do IFA, a determinação de peso dos comprimidos, uniformidade de doses unitárias, dentre outros ensaios. Os resultados obtidos durante as análises de controle de qualidade são comparados com as especificações regulatórias e suportam a tomada de decisão quanto a aprovação ou reprovação do lote de medicamento (ICH Q2(R2), 2022; ICH Q14, 2022).

No entanto, ainda que as análises de controle de qualidade sejam realizadas utilizando métodos oficiais e/ou validados, com equipamentos e instrumentos calibrados, substâncias químicas de referência, existirá sempre alguma incerteza associada à medição (WEITZEL, JOHNSON, 2012; WEITZEL, 2012). A incerteza de medição é a expressão da dispersão dos valores que podem ser atribuídos a uma grandeza medida. Todas as medições estão sujeitas a incerteza e um resultado só é completo quando é acompanhado por uma declaração da incerteza associada (ELLISON, WILLIAMS, 2012).

Quando o valor medido está próximo da incerteza e/ou quando a incerteza de medição é inadequadamente alta, a tomada de decisão quanto a conformidade (ou não-conformidade) fica prejudicada (JCGM, 2012; WILLIAMS, MAGNUSSON, 2021). Dois tipos de riscos decorrem dessa situação: a) risco do consumidor: corresponde à probabilidade de aprovar erroneamente um lote ou item testado, e b) risco do produtor: corresponde à probabilidade de reprovar erroneamente um lote ou item testado (WILLIAMS, MAGNUSSON, 2021; SEPAROVIC et al, 2023).

Usualmente, as análises de controle de qualidade utilizadas na avaliação de conformidade (ou não-conformidade) de medicamentos não leva em consideração a informação da incerteza de medição, o que pode ocasionar riscos do consumidor e/ou produtor demasiadamente elevados. O objetivo deste trabalho é apresentar como a informação da incerteza de medição por ser utilizada na estimativa dos riscos do consumidor e do produtor, de forma a suportar a tomada de decisões quanto a avaliação de conformidade (ou não-conformidade) de medicamentos.

METODOLOGIA

Seis lotes de paracetamol 750 mg comprimidos foram analisados, de acordo com a monografia da Farmacopeia Brasileira (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010). Para cada lote, amostras de 10 comprimidos foram submetidos aos testes de doseamento de paracetamol por espectrofotometria de absorção no ultravioleta, peso dos comprimidos e teste de uniformidade de doses unitárias por variação de peso. A avaliação das incertezas de medição associadas ao doseamento do IFA levou em consideração as incertezas relacionadas a balança analítica (incerteza do certificado de calibração), aos balões e pipetas volumétricas (incerteza dos certificados de calibração) e às leituras instrumentais (desvio padrão das leituras de absorbância) (SAVIANO, LOURENÇO, 2013; TAKANO et al. 2017). As incertezas padrão foram combinadas utilizando-se o método da planilha de Kragten (ELLISON, 2005; HIBBERT, 2003; SEPAROVIC, BETTENCOURT DA SILVA, LOURENÇO, 2019).

Os riscos do consumidor e do produtor foram estimados utilizando o método de simulações de Monte Carlo. As simulações foram realizadas em duas etapas: a) simulações dos valores "reais" da quantidade do IFA em cada comprimido, assumindo-

se distribuição normal com média igual ao doseamento do IFA e desvio padrão corresponde à variação de peso obtido no teste de uniformidade de doses unitárias; e b) simulações do valor da medição do IFA em cada comprimido, assumindo-se distribuição normal com média correspondente ao valor da primeira etapa de simulação e desvio padrão igual à incerteza de medição (BETTENCOURT DA SILVA, 2019; SEPAROVIC, SAVIANO, LOURENÇO, 2018).

Com base nos valores obtidos nas duas etapas de simulações, avaliou-se o número de simulações em que houve concordância e discordância entre os valores "real" e os da medição. Quando ambos os valores "real" e o da medição estão dentro do intervalo de especificação regulatória, concluiu-se pela correta aprovação do item testado. Semelhantemente, quando ambos os valores "real" e o da medição estão fora dos limites de especificação regulatória, concluiu-se pela correta reprovação do item testado. Por outro lado, quando o valor "real" se encontra dentro dos limites de especificação, porém o valor da medição está fora dos limites; concluiu-se pela reprovação errônea. Finalmente, quando o valor "real" está fora dos limites, porém o valor da medição encontra-se dentro dos limites, concluiu-se pela aprovação errônea (BETTENCOURT DA SILVA, 2019; SEPAROVIC, SAVIANO, LOURENÇO, 2018).

A estimativa dos riscos do consumidor e do produtor foi realizada utilizando-se código Python, disponibilizado neste trabalho.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos para o doseamento de paracetamol para os 10 comprimidos dos 6 lotes estão apresentados na **Tabela 1**. Considerando-se os limites de especificação regulatória de 95 a 105% do valor declarado para o doseamento de paracetamol, todos os 6 lotes podem ser considerados aprovados. Adicionalmente, os 6 lotes também podem ser considerados aprovados quanto ao peso dos comprimidos (variação inferior a 5%) e ao teste de uniformidade de doses unitárias por variação de peso (valor de aceitação inferior a 15).

Tabela 1 – Resultados de doseamento de paracetamol para 10 comprimidos (#1 a 10) de 6 lotes.

#	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 4	Lote 5	Lote 6
1	100,58%	99,78%	97,82%	99,38%	99,29%	95,86%
2	100,08%	100,02%	97,55%	99,85%	98,53%	95,97%
3	103,31%	99,74%	98,03%	99,50%	99,14%	94,98%
4	102,07%	99,96%	98,15%	99,03%	98,13%	95,66%
5	102,32%	100,31%	95,74%	99,03%	98,28%	95,73%
6	103,93%	99,58%	96,36%	99,73%	100,35%	94,79%
7	104,30%	99,82%	100,35%	99,62%	98,99%	95,24%
8	101,45%	99,30%	97,41%	99,38%	99,18%	95,73%
9	103,81%	99,46%	99,74%	99,38%	99,03%	96,08%
10	103,43%	99,54%	97,55%	99,03%	101,05%	94,82%
Média	102,53%	99,75%	97,87%	99,39%	99,20%	95,49%
DP	1,47%	0,30%	1,37%	0,30%	0,90%	0,49%

Fonte: Autores. DP = desvio padrão

As incertezas de medição associadas ao doseamento do IFA foram avaliadas utilizando-se o método da planilha de Kratgen. Os valores das massas de amostra, dos volumes de balões e pipetas volumétrica utilizados nas diluições e as leituras instrumentais, assim como as respectivas incertezas padrão, estão apresentadas na **Tabela 2**. Semelhantemente, calculou-se as incertezas para os lotes 2 a 6. Os valores de doseamento médio e incerteza de medição obtidos foram de $102,53 \pm 0,57\%$, $99,75 \pm 0,34\%$, $97,87 \pm 0,54\%$, $99,39 \pm 0,34\%$, $99,2 \pm 0,43\%$ e $95,49 \pm 0,36\%$ para os lotes de 1 a 6.

Tabela 2 – Planilha de Kragten para avaliação da incerteza de medição do doseamento de paracetamol relativo ao lote 1.

	u_{PM}	u_A	u_m	u_{BV1}	u_{PV}	u_{BV2}
	0.0037	0.001	0.0001	0.1	0.002	0.1
PM	0.8257	0.8294	0.8257	0.8257	0.8257	0.8257
A	0.550	0.550	0.551	0.550	0.550	0.550
m	0.0826	0.0826	0.0826	0.0827	0.0826	0.0826
BV1	100.0	100.0	100.0	100.0	100.1	100.0
PV	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
BV2	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.1
D%	102.53	102.99	102.71	102.40	102.63	102.63
$u_{D\%}$	0.57	0.22	0.03	0.02	0.01	0.01

Fonte: Autores. PM = peso médio, A = absorvância da amostra, m = massa da amostra, BV1 e BV2 = balões volumétricos 1 e 2, PV = pipeta volumétrica, D% = doseamento, e u = incerteza padrão.

Considerando-se os valores de doseamento do IFA e a variação dos pesos dos comprimidos, realizou-se a primeira etapa das simulações de Monte Carlo dos valores "reais". Em seguida, a segunda etapa de simulações foi realizada com base nos valores "reais" e na incerteza de medição. Por fim, os valores "reais" e das medições foram comparados com os limites de especificação regulatória, a fim de estimar os riscos do consumidor e do produtor, assim como as probabilidades de aprovação e reprovação corretas. O código Python utilizado para a realização dos cálculos está apresentado na **Figura 1**. Os valores de entrada para a execução do código Python correspondem ao valor médio do doseamento do IFA ("Mean"), o desvio padrão do doseamento de IFA relativos aos 10 comprimidos ("SD"), a incerteza de medição ("Unc"), os limites inferior e superior de especificação ("LSL" e "USL", respectivamente) e o número de simulações ("n") (correspondente ao número de comprimidos do lote). A partir dos dados de entrada, são calculados os seguintes valores de saída: risco do consumidor ("RGc"), risco do produtor ("RGp"), probabilidade de aprovação correta ("AccProb") e probabilidade de reprovação correta ("RejProb").

Figura 1 – Código Python para estimativa dos riscos do consumidor e do produtor e da probabilidade de aprovação e reprovação corretas.

```
#Input data
Mean = float(input("Mean = "))
SD = float(input("SD = "))
Unc = float(input("Unc = "))
LSL = float(input("LSL = "))
USL = float(input("USL = "))
NumTablets = int(input("n = "))

#Calculations
FalseIN = 0
FalseOUT = 0
CorrectIN = 0
CorrectOUT = 0

for i in range(NumTablets):
    Prior = NP.random.normal(Mean, SD, 1)
    Posterior = NP.random.normal(Prior, Unc, 1)

    if (Prior >= LSL and Prior <= USL) and (Posterior >= LSL and Posterior <= USL):
        CorrectIN = CorrectIN + 1
    elif (Prior < LSL or Prior > USL) and (Posterior < LSL or Posterior > USL):
        CorrectOUT = CorrectOUT + 1
    elif (Prior < LSL or Prior > USL) and (Posterior >= LSL and Posterior <= USL):
        FalseIN = FalseIN + 1
    elif (Prior >= LSL and Prior <= USL) and (Posterior < LSL or Posterior > USL):
        FalseOUT = FalseOUT + 1

AccProb = CorrectIN / NumTablets * 100
RejProb = CorrectOUT / NumTablets * 100
RGc = FalseOUT / NumTablets * 100
RGp = FalseIN / NumTablets * 100

#Output results
print("AccProb =", AccProb)
print("RejProb =", RejProb)
print("RGc =", RGc)
print("RGp =", RGp)
```

Fonte: Autotes.

O resumo das estimativas dos riscos do produtor e do consumidor e das probabilidades de aprovação e reprovação corretas para os comprimidos paracetamol está apresentado na **Tabela 3**.

Tabela 3 – Estimativas dos riscos do consumidor e do produtor e das probabilidades de aprovação e reprovação corretas para os 6 lotes de comprimidos de paracetamol.

#	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 4	Lote 5	Lote 6
AccProb	93,102%	100,000%	96,992%	100,000%	99,998%	74,608%
RejProb	3,643%	0,000%	1,367%	0,000%	0,000%	11,507%
RGc	2,230%	0,000%	1,195%	0,000%	0,002%	9,520%
RGp	1,024%	0,000%	0,446%	0,000%	0,000%	4,365%

Fonte: Autores. RGc = risco do consumidor, RGp = risco do produtor, AccProb = probabilidade de aprovação correta, e RejProb = probabilidade de reprovação correta.

Com base nos valores obtidos com o código Python, podemos considerar que os lotes 2, 4 e 5 apresentaram elevada probabilidade de aprovação correta (> 95%) e baixa probabilidade de reprovação correta (< 1%). Ademais, os valores de risco do consumidor e do produtor foram baixos. Dessa forma, podemos concluir que os lotes 2, 4 e 5 podem ser aprovados. O lote 3 apresentou elevada probabilidade de aprovação correta (> 95%); no entanto, a probabilidade de reprovação incorreta foi elevada (> 1%). O valor do risco do consumidor também foi elevado (> 1%). Por fim, os lotes 1 e 6 apresentaram baixa probabilidade de aprovação correta (< 95%) e elevada probabilidade de reprovação correta (> 1%). Adicionalmente, os valores de risco do consumidor e do produtor foram elevados (> 1%), particularmente, para o lote 6. Dessa forma, um número significativo de comprimidos dos lotes 1 e 6 podem apresentar quantidade insuficiente do IFA, o que pode comprometer sua eficácia e segurança.

Destacamos que o código Python apresentado nesse trabalho pode ser útil na avaliação de conformidade (ou não-conformidade) de outros produtos além dos medicamentos, tais como na avaliação da qualidade de alimentos, análises ambientais, derivados de petróleo, dentre outras aplicações (MORGADO, PALMA, DA SILVA, 2021; MORGADO, PALMA, DA SILVA, 2022; DE OLIVEIRA, LOURENÇO, 2021).

CONCLUSÕES

Concluimos que a incerteza de medição é útil na estimativa dos riscos do consumidor e do produtor. A estimativa dos riscos do consumidor e do produtor e as probabilidades de aprovação e reprovação corretas fornecem informações importantes para suportar as tomadas de decisão quanto a conformidade (ou não-conformidade) dos medicamentos às especificações regulatórias.

REFERÊNCIAS

BETTENCOURT DA SILVA, R. J. N. et al. Spreadsheet for evaluation of global risks in conformity assessment of a multicomponent material or object. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, v. 188, p. 1-5, 2019.

DE OLIVEIRA, E. C.; LOURENÇO, F. R. Risk of false conformity assessment applied to automotive fuel analysis: a multiparameter approach. *Chemosphere*, 263, p. 128265, 2021.

ELLISON, S. L. R. Including correlation effects in an improved spreadsheet calculation of combined standard uncertainties. *Accreditation and Quality Assurance*, v.10, p.338-343, 2005.

ELLISON, S. R. L.; WILLIAMS, A. *Eurachem/CITAC Guide: Quantifying uncertainty in analytical measurement*. 3rd ed, 2012.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), 2019, 6th Ed.

HIBBERT, D.B. The measurement uncertainty of ratios which share uncertainty components in numerator and denominator. *Accreditation and Quality Assurance*, v.8, p.195-199, 2003.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION. Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development. Q8(R2), 2017.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION. Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH guideline Q9 (R1) on quality risk management. Q9(R1), 2023.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION. Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system. Q10, 2015.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION. Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH guideline Q14 on analytical procedure development. Q14, 2022.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION. Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH guideline Q2(R2) on validation of analytical procedures. Q2(R2), 2022.

JOINT COMMITTEE FOR GUIDES IN METROLOGY. JCGM 106:2012, Evaluation of measurement data – The role of measurement uncertainty in conformity assessment. 2012.

MORGADO, V., PALMA, C., DA SILVA, R. J. N. B. Bottom-up evaluation of the uncertainty of the quantification of microplastics contamination in sediment samples. *Environmental Sciences & Technology*, v.56, p.110890-110890, 2022.

MORGADO, V., PALMA, C., DA SILVA, R.J.N. B. Monte Carlo bottom-up evaluation of the uncertainty of complex sample preparation: elemental determination in sediments. *Analytica Chimica Acta*, v.1175, p. 338732, 2021.

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

SEPAROVIC, L. et al. Measurement uncertainty and conformity assessment applied to drug and medicine analysis – a review. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, v.53(1), p. 123-138, 2023.

SEPAROVIC, L.; BETTENCOURT DA SILVA, R. J. N.; LOURENÇO, F. R. Improved spreadsheet method for determination of between components metrological correlation due to the sharing of analytical steps. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, v. 189, p. 161-168, 2019.

SEPAROVIC, L.; SAVIANO, A. M.; LOURENÇO, F. R. Using measurement uncertainty to assess the fitness for purpose of an HPLC analytical method in the pharmaceutical industry. *Measurement*, v.119; p.41-45, 2018.

TAKANO, D. E. N. et al. Estimation of uncertainty for measuring desloratadine in tablets formulation using UV spectrophotometry. *Measurement*, v. 101, p.40-44, 2017.

UNITED STATES PHARMACOPEIA – National Formulary (USP-NF). United States Pharmacopeial Convention, 2021, 43rd Ed.

WEITZEL, M. L. J.; JOHNSON, W. M. Using target measurement uncertainty to determine fitness for purpose. *Accreditation and Quality Assurance*, v.17, p.491-495, 2012.

WEITZEL, M.L.J. The estimation and use of measurement uncertainty fro a drug substance test procedure validated according to USP <1225>. *Accreditation and Quality Assurance*, v.17, p.139-146, 2012.

WILLIAMS, A.; MAGNUSSON, B. Eurachem/CITAC Guide: Use of uncertainty information in compliance assessment (2nd ed.) ISBN 978-0-948926-38-9, 2021.