

Gynna Paola Gómez Barrios

**Uso da incerteza de medição na avaliação da
conformidade e índices de capacidade
de processo na avaliação da qualidade
de processos de fabricação
farmacêutica**

Dissertação de Mestrado

Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção do grau de Mestre pelo Programa de
Pós-Graduação em Metrologia da PUC-Rio.

Orientador: Prof. Elcio Cruz de Oliveira
Co-orientador: Prof. Felipe Rebello Lourenço

Rio de Janeiro,
setembro de 2025



Gynna Paola Gómez Barrios

Uso da incerteza de medição na avaliação da conformidade e índices de capacidade de processo na avaliação da qualidade de processos de fabricação farmacêutica

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de mestre pelo Programa de Pós-graduação em Metrologia da PUC-Rio. Aprovada pela Comissão Examinadora abaixo.

Prof. Elcio Cruz de Oliveira

Orientador

Programa de Pós-Graduação em Metrologia - PUC-Rio

Prof. Felipe Rebello Lourenço

Co-orientador

Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP

Profa. Elisabeth Costa Monteiro

Programa de Pós-Graduação em Metrologia - PUC-Rio

Prof. Ricardo Jorge Neves Bettencourt da Silva

Faculdade de Ciências - ULisboa

Prof. Fernando Simón Castro Gómez

Faculdade de Química e Farmácia - Universidad del
Atlántico

Rio de Janeiro, 30 de setembro de 2025

Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial do trabalho sem autorização da universidade, do autor e do orientador.

Gynna Paola Gómez Barrios

Formada em Farmácia pela Universidad del Atlántico em 2017. As áreas de atual interesse são Metrologia, Controle de qualidade, Avaliação da conformidade e Incerteza de medição. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Metrologia (PósMQI) pela PUC-Rio.

Ficha Catalográfica

Gómez Barrios, Gynna Paola

Uso da incerteza de medição na avaliação da conformidade e índices de capacidade de processo na avaliação da qualidade de processos de fabricação farmacêutica / Gynna Paola Gómez Barrios ; orientador: Elcio Cruz de Oliveira ; coorientador: Felipe Rebello Lourenço. – 2025.

80 f. : il. color. ; 30 cm

Dissertação (mestrado)—Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Centro Técnico Científico, Programa de Pós-Graduação em Metrologia, 2025.

Inclui bibliografia

1. Metrologia – Teses. 2. Metrologia para Qualidade e Inovação – Teses. 3. Bandas de guarda. 4. Incerteza de medição. 5. Limites de aceitação. 6. Risco do consumidor. 7. Risco do produtor. I. Oliveira, Elcio Cruz de. II. Lourenço, Felipe Rebello. III. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Centro Técnico Científico. Programa de Pós-Graduação em Metrologia. IV. Título.

CDD: 389.1

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço a Deus, por me conceder esta oportunidade de crescimento profissional e pessoal, por ser sempre minha fortaleza, meu refúgio e meu consolo em todos os momentos.

À minha mãe, pelo esforço incansável e pela motivação constante; ao meu pai (in memoriam), que com sua partida inesperada me ensinou uma das maiores lições da vida.

À minha querida avó, pelo amor incondicional, pela motivação e pela presença carinhosa em cada etapa da minha vida.

A Sergio De La Hoz, pela paciência, motivação, apoio, esforço e, sobretudo, por acreditar em mim até nos momentos mais difíceis.

Ao meu orientador, professor Elcio Cruz de Oliveira, agradeço de coração pela confiança, pela motivação, pelas palavras certas no momento certo, pela ajuda generosa, pela disponibilidade e por todos os ensinamentos que foram indispensáveis para a realização deste trabalho.

Ao meu coorientador, professor Felipe Rebello Lourenço, pela generosidade de compartilhar seu conhecimento e por todas as orientações que enriqueceram significativamente minha formação.

À Luciene Pires Brandão, pelo apoio essencial em toda a parte experimental desta pesquisa.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Metrologia (PósMQI), pela dedicação e pelos conhecimentos transmitidos, que foram fundamentais para meu desenvolvimento acadêmico e profissional.

À equipe do Programa, especialmente ao coordenador Hall Barbosa e aos secretários Márcia Ribeiro e Felipe Coimbra, pelo apoio, atenção e suporte nos momentos em que mais precisei.

Aos colegas e amigos da PósMQI, em especial Ariadne Mayra Silva e Mauro Alves Corrêa, pela amizade, pelo convívio acolhedor e pelas trocas de conhecimento que nos fizeram crescer juntos.

Aos membros da banca examinadora, minha sincera gratidão pelas contribuições valiosas ao aprimoramento deste trabalho.

E a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para este trabalho.

Por fim, agradeço à PUC-Rio pelo suporte financeiro e institucional, que viabilizaram a realização deste projeto.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001, e da Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), pelo financiamento da bolsa de mestrado por meio do programa Bolsa Nota 10.

Resumo

Gómez Barris, Gynna Paola; Cruz de Oliveira, Elcio (Orientador). **Uso da incerteza de medição na avaliação da conformidade e índices de capacidade de processo na avaliação da qualidade de processos de fabricação farmacêutica**, 2025. 80p. Dissertação de Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Metrologia. Área de concentração: Metrologia para Qualidade e Inovação, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

A indústria farmacêutica opera sob rígidos padrões regulatórios para garantir produtos de alta qualidade, seguros e eficazes. Vários índices e métricas-chave são empregados para assegurar que a indústria farmacêutica opere de acordo com esses padrões, sendo os índices de capacidade de processo (C_p e C_{pk}) os mais amplamente utilizados. O monitoramento e a análise regulares dessa métrica ajudam as organizações a manter a conformidade, melhorar processos e, em última instância, proteger a saúde pública. Como a abordagem tradicional de avaliação de conformidade (ou seja, a simples regra de aceitação) não considera explicitamente a incerteza de medição, este estudo propõe índices de capacidade de medição, C_m e C_{mk} análogos aos índices de capacidade de processo C_p e C_{pk} , mas baseados na incerteza de medição. O índice foi aplicado para avaliar a conformidade de comprimidos de paracetamol de 750 mg. Os resultados indicaram que, enquanto 99,9 % dos lotes do produto farmacêutico de referência eram conformes, apenas 68,02 % dos lotes do produto farmacêutico genérico atendiam a essas especificações. Além disso, simulações de Monte Carlo estimaram um risco para o consumidor de 4,76 % para a aceitação de lotes não conformes e um risco para o produtor de 6,82 % para a rejeição incorreta de lotes conformes. Ao combinar C_{mk} e C_{pk} , fortalece o controle de qualidade ao permitir limites de aceitação mais conservadores e fornecer uma base estatística robusta para decisões de conformidade, minimizando assim o risco de aceitação ou rejeição errônea de lotes. Essa abordagem reduz riscos para consumidores ou produtores, melhora a confiabilidade na produção farmacêutica e fornece uma ferramenta precisa

para garantir a qualidade e segurança do produto.

Palavras-chave

Metrologia; bandas de guarda; incerteza de medição; limites de aceitação; risco do consumidor; risco do produtor.

Abstract

Gomez Barrios, Gynna Paola; Cruz de Oliveira, Elcio (Orientador). **Use of measurement uncertainty in conformity assessment and process capability indices in quality evaluation of pharmaceutical manufacturing processes**, 2025. 80p. Dissertação de Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Metrologia. Área de concentração: Metrologia para Qualidade e Inovação, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

The pharmaceutical industry operates under strict regulatory standards to ensure the production of high-quality, safe, and effective products. Various key indices and metrics are employed to maintain compliance with these standards, with process capability indices (C_p and C_{pk}) being among the most widely used. Regular monitoring and analysis of these metrics help organizations uphold regulatory conformity, improve processes, and ultimately protect public health. Since the traditional approach to conformity assessment (i.e., the simple acceptance rule) does not explicitly account for measurement uncertainty, this study proposes the use of measurement capability indices, C_m and C_{mk} , which are analogous to process capability indices C_p and C_{pk} but based on measurement uncertainty. These indices were applied to assess the conformity of 750 mg paracetamol tablets. The results showed that while 99.9% of the batches of the reference pharmaceutical product were compliant, only 68.02 % of the batches of the generic pharmaceutical product met these specifications. In addition, Monte Carlo simulations estimated a consumer risk of 4.76 % for the acceptance of non-compliant batches and a producer risk of 6.82 % for the incorrect rejection of compliant batches. By combining C_{mk} and C_{pk} , quality control is strengthened through the adoption of more conservative acceptance limits and a robust statistical basis for conformity decisions, thereby minimizing the risk of incorrect acceptance or rejection of batches. This approach reduces risks for consumers or producers, improves reliability in pharmaceutical manufacturing, and provides a precise tool to ensure product quality and safety.

Keywords

Metrology; guard bands; measurement uncertainty; acceptance limits; consumer risk; producer risk.

Sumário

| | |
|--|----|
| Sumário..... | 10 |
| Lista de siglas e abreviaturas | 12 |
| Lista de figuras | 14 |
| Lista de tabelas | 15 |
| 1 Introdução | 16 |
| 1.1. Contextualização..... | 16 |
| 1.2. Motivação | 18 |
| 1.3. Objetivos: Geral e específicos..... | 20 |
| 1.4. Estrutura da dissertação | 20 |
| 2 Revisão Bibliográfica | 22 |
| 2.1. Legislação e Regulamentações - Arcabouço legal | 22 |
| 2.2. Sistema de Controle de Qualidade..... | 25 |
| 2.2.1 Formas farmacêuticas sólidas..... | 27 |
| 2.2.2. Uniformidade de dose unitária..... | 29 |
| 2.3. Incerteza de medição | 33 |
| 2.4. Avaliação da conformidade | 35 |
| 2.5. Risco do produtor e risco do consumidor | 36 |
| 2.6. Índices de capacidade de processo | 38 |
| 3 Proposição de índices de capacidade de medição, C_m e C_{mk} | 42 |
| 3.1. Determinação do teor de paracetamol por espectrofotometria | |

| | |
|---|----|
| UV/Vis | 42 |
| 3.2. Capacidade de processo | 44 |
| 3.3. Estimativa da incerteza de medição | 44 |
| 3.4. Bandas de guarda | 46 |
| 3.5. Proposição dos índices de capacidade de medição, C_m e C_{mk} | 50 |
| 4 Resultados e Discussões | 52 |
| 4.1. Resultados do ensaio de teor de paracetamol | 52 |
| 4.2. Resultados dos índices de capacidade de processo | 54 |
| 4.3. Resultados da estimativa da incerteza de medição | 56 |
| 4.4. Determinação das bandas de guarda | 57 |
| 4.5. Determinação dos índices de capacidade das medições, C_m e C_{mk} | 61 |
| 5. Conclusões e Recomendações futuras..... | 65 |
| Referências bibliográficas..... | 67 |
| Apêndice A..... | 72 |
| Apêndice B..... | 73 |
| Anexo A - Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems - 2025 | 74 |

Lista de siglas e abreviaturas

| | |
|----------|--|
| ABNT | Associação Brasileira de Normas Técnicas |
| ANOVA | Analysis of Variance (Análise de Variância) |
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| BPF | Boas Práticas de Fabricação |
| Cm | Índice de Capacidade Potencial da Medição |
| Cmk | Índice de Capacidade Real da Medição |
| Cp | Índice de Capacidade Potencial do Processo |
| Cpk | Índice de Capacidade Real do Processo |
| EMA | European Medicines Agency (Agência Europeia de Medicamentos) |
| EURACHEM | European Network of Analytical Chemistry |
| FDA | Food and Drug Administration (Agência de Alimentos e Medicamentos dos EUA) |
| FMEA | Failure Mode and Effect Analysis (Análise de Modos de Falha e Efeitos) |
| GUM | Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement (Guia para a Expressão da Incerteza de Medição) |
| ICH | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos de Uso Humano) |
| ILAC | International Laboratory Accreditation Cooperation (Cooperação Internacional de Acreditação de Laboratórios) |
| ISO | International Organization for Standardization (Organização Internacional de Normalização) |

| | |
|----------|--|
| JCGM | Joint Committee for Guides in Metrology (Comitê Conjunto para Guias em Metrologia) |
| OIML | International Organization of Legal Metrology (Organização Internacional de Metrologia Legal) |
| Ph. Eur. | Pharmacopoeia Europaea (Farmacopeia Europeia) |
| PIC/S | Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (Esquema de Cooperação de Inspeção Farmacêutica) |
| UC | Uniformidade de Conteúdo |
| USP | United States Pharmacopeia (Farmacopeia dos Estados Unidos) |
| UV/Vis | Ultravioleta/Visível (Espectrofotometria UV/Vis) |
| VM | Variação de massa |

Lista de figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1 - Riscos do produtor e consumidor associados a falsa aceitação ou falsa rejeição. Fonte: adaptado de WILLIAMS, MAGNUSSON, 2021..... | 37 |
| Figura 2 - Esquema do método de amostragem em duplicata. Fonte: adaptado de EURACHEM, 2019. | 45 |
| Figura 3 - Avaliação da conformidade em relação ao limite superior da especificação Fonte: adaptado de WILLIAMS, MAGNUSSON, 2021..... | 48 |
| Figura 4 - Zonas de aceitação e rejeição para limites superior e inferior. Fonte: adaptado de JCGM, 2012; WILLIAMS, MAGNUSSON, 2021. | 49 |
| Figura 5 - Teor de paracetamol em 30 lotes de comprimidos, com base nos resultados do ensaio espectrofotométrico UV/Vis e sua incerteza combinada. .. | 53 |
| Figura 6 - Índices de capacidade do processo (C_p e C_{pk}) dos resultados do ensaio por espectrofotometria de comprimidos de paracetamol 750 mg (medicamento de referência). | 55 |
| Figura 7 - Índices de capacidade do processo (C_p e C_{pk}) dos resultados do ensaio por espectrofotometria de comprimidos de paracetamol 750 mg (medicamento genérico)..... | 55 |
| Figura 8 - Dispersão dos 10 000 ensaios simulados por espectrofotometria UV/Vis para lotes virtuais de medicamento de referência. | 59 |
| Figura 9 - Dispersão dos 10 000 ensaios simulados por espectrofotometria UV/Vis para lotes virtuais de medicamentos genéricos..... | 60 |
| Figura 10 - Índices de processo (C_p e C_{pk}) e índices de medição (C_m e C_{mk}) para o medicamento de referência..... | 61 |
| Figura 11 - Índices de processo (C_p e C_{pk}) e índices de medição (C_m e C_{mk}) para o medicamento genérico..... | 62 |
| Figura 12 - Probabilidade de aceitação e risco do consumidor em função dos índices C_{pk} e C_{mk} | 64 |

Lista de tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela 1 - Aplicação do método de Uniformidade de conteúdo (UC) ou de Variação de massa (VM) de acordo com a forma farmacêutica, quantidade declarada e proporção do fármaco Fonte: adaptado de FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2024. | 30 |
| Tabela 2 - Relação entre Nível Sigma, Conformidade do Processo e Defeitos por Milhão no conceito de Six Sigma. Fonte: adaptado de MONTGOMERY, 2020.. | 39 |
| Tabela 3 - Incerteza combinada e incerteza expandida. | 57 |
| Tabela 4 - Limites de aceitação para o medicamento de referência e o medicamento genérico no teor de paracetamol por ensaio de espectrofotometria. | 58 |
| Tabela 5 - Frequências do teor de paracetamol em lotes de medicamentos de referência e genéricos (dentro e fora das especificações), assim como os resultados espectrofotométricos (aceitos e rejeitados) obtidos por meio de simulações de Monte Carlo..... | 58 |

1

Introdução

A indústria farmacêutica opera sob um marco regulatório rigoroso, que exige que os medicamentos atendam a padrões estritos de qualidade, segurança e eficácia. A literatura recente destaca a importância de conceitos como capacidade do processo, probabilidade de conformidade e análise de risco das medições, demonstrando serem ferramentas eficazes para a declaração de conformidade de produtos. Estas avaliações visam demonstrar que processos, operando dentro de limites estabelecidos, produzem lotes consistentes em relação ao atendimento às especificações, garantindo alto grau de qualidade e confiabilidade (NOGUEIRA, 2014).

1.1.

Contextualização

A indústria farmacêutica desempenha um papel essencial na saúde pública, sendo responsável pela produção de medicamentos seguros e eficazes. Seguindo as diretrizes regulatórias baseadas em normas farmacopeicas, os países enfatizam a necessidade de que os medicamentos cumpram especificações precisas para evitar riscos tanto para a saúde do paciente quanto para o produtor, especialmente considerando os custos adicionais associados a recolhimentos ou reproprocessamento (RAMOS; ANDRADE, 2022). Nesse cenário, as Boas Práticas de Fabricação (BPF) são cruciais, exigindo dos laboratórios farmacêuticos um controle metrológico rigoroso dos equipamentos e sistemas de medição nos processos de fabricação (NOGUEIRA, 2014).

A avaliação da conformidade, em formas farmacêuticas sólidas e líquidas,

envolve os testes de identificação, pureza, doseamento, entre outros, conforme estabelecido pela Farmacopeia Brasileira (2024) nos quais, o uso da incerteza de medição pode mitigar o risco de se aceitar lotes de produtos que não atendam aos limites de tolerância ou rejeitar aqueles que estão dentro destes limites (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA ANVISA, 2024; SEPAROVIC et al., 2023).

Além disso, os índices de capacidade de processo têm ganho destaque na comunidade científica como uma ferramenta valiosa para avaliar a conformidade e a qualidade dos produtos farmacêuticos (SEPAROVIC; SAVIANO; LOURENÇO, 2018). Estes índices, como C_p e C_{pk} , fornecem uma medida quantitativa da habilidade de um processo em produzir resultados dentro dos limites de especificação estabelecidos ajudando a identificar processos capazes e promovendo a melhoria contínua da qualidade (PEARN; WU; WU, 2015). No entanto, apesar de sua ampla aplicação, esses índices não incorporam a incerteza de medição, o que pode levar a decisões equivocadas na avaliação de conformidade, especialmente quando os resultados estão próximos dos limites regulamentares (JCGM, 2012).

Para reduzir o risco associado a decisões de conformidade incorretas, pesquisadores estão introduzindo a técnica de bandas de guarda. Esta metodologia, tradicionalmente univariada, avalia se o resultado das medições está dentro da zona de aceitação ou na zona de rejeição, analisando cada parâmetro de qualidade separadamente (ELLISON; WILLIAMS, 2010). Por sua vez, a incerteza de medição permite estimar a faixa de valores dentro da qual o valor verdadeiro do mensurando está contido, com uma determinada probabilidade (JCGM, 2008).

No entanto, a incerteza proveniente da amostragem, por conta das características da amostra, da estratégia adotada, do ambiente da amostragem e do grau de complexidade do procedimento, nem sempre é devidamente considerada para o cálculo da incerteza de medição (SANO; LOURENÇO, 2023). Porém, tem se evidenciado que as informações sobre a amostragem deveriam ser tão bem detalhadas como as do processo analítico. O processo que envolve a amostragem (consequentemente a sua incerteza associada), de um modo geral, não tem sido foco das avaliações por conta de uma cultura que não foi consolidada, o que leva à pouca informação disponível sobre o grau de seu impacto na qualidade do resultado. Com os avanços nas metodologias analíticas

e suas validações na indústria farmacêutica, a precisão das medidas aumenta significativamente, refletindo na diminuição do valor da incerteza analítica. Assim, o percentual de incerteza total pode ser mais impactado pela incerteza da amostragem.

Portanto, torna-se evidente a necessidade de um modelo abrangente de avaliação de conformidade que combine três pilares essenciais:

- (i) Bandas de guarda, para incorporar a incerteza de medição na tomada de decisões.
- (ii) Índices de capacidade do processo (C_p e C_{pk}), para avaliar a variabilidade e a capacidade real dos processos produtivos.
- (iii) Incerteza da amostragem conectada à incerteza analítica, para garantir uma estimativa mais realista e confiável da incerteza de medição.

Neste contexto, esta pesquisa visa preencher essa lacuna propondo um modelo estatístico inovador que integra a estratégia de bandas de guarda, a incerteza analítica e da amostragem, e os índices de capacidade do processo. Espera-se que os resultados obtidos contribuam para o avanço do conhecimento nesta área e forneçam insights valiosos para a indústria farmacêutica, visando à melhoria contínua da qualidade e à garantia da segurança e eficácia dos medicamentos.

1.2.

Motivação

A indústria farmacêutica enfrenta desafios metodológicos relevantes na avaliação de conformidade de medicamentos, sobretudo ao se buscar uma visão ampla dos riscos associados. Esses desafios não se limitam às exigências regulatórias, mas envolvem principalmente a necessidade de definir estratégias mais eficientes e robustas para a garantia da qualidade. Nesse contexto, destaca-se a importância de integrar, de maneira sistemática, diferentes ferramentas estatísticas e metrológicas, como bandas de guarda, índices de capacidade (C_p , C_{pk}) e estimativas de incerteza que abranjam não apenas a etapa analítica, mas

também a variabilidade inerente à amostragem.

Essa conjuntura se torna ainda mais complexa diante de múltiplos fatores. Em primeiro lugar, há a variabilidade multidimensional dos atributos de qualidade, que, em geral, são analisados isoladamente, sem considerar possíveis correlações entre parâmetros críticos (teor do princípio ativo, uniformidade de massa, dissolução etc.). Em segundo lugar, embora existam diretrizes regulatórias como a RDC 301/2019 (posteriormente substituída pela RDC 658/2022) e documentos de organismos internacionais, como a Organização Mundial da Saúde (OMS), agências nacionais e regionais como a *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos e a European Medicines Agency (EMA) da União Europeia, que recomendam o uso de métodos estatísticos robustos, a adoção prática ainda ocorre de forma heterogênea. Consequentemente, muitas empresas baseiam-se em controles tradicionais e em estimativas de incerteza pouco detalhadas, subestimando a parcela proveniente da amostragem.

Um terceiro aspecto diz respeito às implicações éticas e econômicas: qualquer falha na determinação da conformidade pode colocar potencialmente em risco a saúde do consumidor, caso seja aceito um produto não conforme; além de acarretar prejuízos financeiros consideráveis, caso um lote de grandes proporções precise ser reprocessado, ou seja, indevidamente rejeitado. Ademais, observa-se uma carência de modelos integradores na literatura, pois a maioria dos estudos se concentra em análises pontuais de índices de capacidade ou na aplicação de bandas de guarda. Essa lacuna impede que a decisão sobre a liberação de lotes farmacêuticos seja pautada em uma avaliação estatística verdadeiramente completa.

Por fim, destaca-se a necessidade de ferramentas de apoio que facilitem a tomada de decisão, permitindo ajustar limites de aceitação de forma estatisticamente fundamentada. A adoção de bandas de guarda conjugada com índices de capacidade, aliada ao cálculo de incerteza total (analítica + amostragem), poderia oferecer uma visão mais abrangente do processo, reduzindo a probabilidade de falsas rejeições ou aceitações.

Assim, esta pesquisa poderá contribuir sobremaneira com o propósito de minimizar os riscos de avaliação de falsa conformidade na indústria farmacêutica, aplicando uma ferramenta que ajuda a avaliar a capacidade das medições e do processo, além de auxiliar as tomadas de decisão evitando assim conflitos entre

o produtor e consumidor.

1.3.

Objetivos: Geral e específicos

A pesquisa tem como objetivo geral propor um modelo que combine as estratégias de bandas de guarda, análise abrangente de incerteza e índices de capacidade de processo para avaliação de risco quanto à tomada de decisão para a avaliação da conformidade e da qualidade de processo de fabricação de fármacos e medicamentos.

Para alcançar este objetivo geral, definem-se os seguintes objetivos específicos, devidamente justificados:

- Discutir as contribuições de referenciais teórico e normativo aplicáveis à avaliação de risco associados às falsas decisões de conformidade de medicamentos;
- Selecionar os métodos e ferramentas que podem ser adotadas para a avaliação de risco em processos decisórios da conformidade de medicamentos;
- Propor uma abordagem para a integração de metodologias de bandas de guarda e de capacidade de processo que minimize os riscos de decisões falsas quanto à avaliação de conformidade.

1.4.

Estrutura da dissertação

Esta dissertação está estruturada em cinco capítulos, incluindo esta introdução. O segundo capítulo apresenta o arcabouço legal e os tipos de sistemas de medição aplicáveis às atividades envolvidas no controle de qualidade e avaliação da conformidade de medicamentos, além das técnicas de medição, apresentando também brevemente os conceitos de incerteza de medição e avaliação da conformidade e índices de capacidade de processo. No capítulo 3 são descritos os procedimentos experimentais e o desenvolvimento da proposta

metodológica, contemplando a determinação do teor de paracetamol por espectrofotometria, os métodos de avaliação da capacidade de processo, a estimativa da incerteza de medição, a definição das bandas de guarda e a proposição dos índices de capacidade de medição (C_m e C_{mk}). Em seguida, no Capítulo 4, são apresentados e discutidos os resultados obtidos, incluindo a aplicação das ferramentas estatísticas e metrológicas propostas e sua contribuição para uma abordagem mais robusta de garantia da qualidade. Por fim, no Capítulo 5 são apresentadas as conclusões deste trabalho, as suas principais contribuições e limitações, bem como sugestões para trabalhos futuros.

2

Revisão Bibliográfica

2.1.

Legislação e Regulamentações - Arcabouço legal

A evolução do marco regulatório na indústria farmacêutica foi profundamente influenciada por eventos históricos que expuseram as limitações dos sistemas de controle de qualidade então existentes e evidenciaram a necessidade de estabelecer normas mais rigorosas. Um dos episódios mais emblemáticos foi o caso da talidomida, um fármaco inicialmente indicado para o tratamento de náuseas matinais durante a gestação. Sua comercialização, sem estudos adequados de teratogenicidade, resultou em milhares de casos de malformações congênitas em recém-nascidos, principalmente na Europa, culminando em uma grave crise de saúde pública (JANSSEN, 1981). Essa tragédia revelou uma fragilidade estrutural nos sistemas regulatórios da época e desencadeou uma série de reformas internacionais voltadas ao controle e à aprovação de medicamentos.

Nos Estados Unidos, por exemplo, o Congresso aprovou em 1962, de forma unânime, uma legislação que fortaleceu o controle sobre os ensaios clínicos e passou a exigir, pela primeira vez, que tanto a segurança quanto a eficácia de um medicamento fossem comprovadas antes de sua comercialização (NASR; LAUTERIO; DAVIS, 2011). A partir desse momento, os sistemas regulatórios passaram a incorporar requisitos técnicos mais exigentes, transformando radicalmente o ciclo de vida dos produtos farmacêuticos e estabelecendo novas responsabilidades para os fabricantes.

Com o avanço da globalização e o crescimento do comércio internacional de medicamentos, emergiu a necessidade de harmonizar critérios regulatórios entre os países. Essa demanda levou à criação de estruturas internacionais voltadas à unificação das exigências técnicas relacionadas à qualidade, segurança e eficácia dos produtos farmacêuticos. Um exemplo disso são as Boas Práticas de Fabricação (BPF), emitidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que estabelecem um conjunto de

diretrizes projetadas para assegurar que os medicamentos sejam produzidos de forma sistemática, controlada e conforme padrões adequados de qualidade para uso terapêutico (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION FDA, 2023; GOUVEIA et al., 2015).

Embora os princípios das BPF sejam compartilhados globalmente, sua aplicação apresenta particularidades entre as agências reguladoras. Organismos como a *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e a própria OMS interpretam e adaptam essas diretrizes conforme suas realidades históricas, sanitárias e regulatórias (JOSEPH, 2024). Essas diferenças, no entanto, não impedem a consolidação de uma base comum, reforçada por mecanismos de cooperação internacional e esquemas de harmonização regulatória.

Um avanço significativo nesse contexto foi o trabalho do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos de Uso Humano (ICH), cujo objetivo é uniformizar os critérios técnicos para o registro de medicamentos. Suas diretrizes foram adotadas por diversos países e organismos, tornando-se referência mundial. Dentre as mais relevantes, destacam-se o guia ICH Q2 (INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH), 2023b), centrado na validação de métodos analíticos e na definição de parâmetros como exatidão, precisão, linearidade e limites de detecção e quantificação; e o ICH Q9 (INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH), 2023a) que introduz o conceito de gerenciamento de risco da qualidade e promove o uso de ferramentas sistemáticas como a Análise de Modo e Efeito de Falha (FMEA) ao longo de todo o ciclo de vida do produto farmacêutico.

Além das estruturas regulatórias gerais e diretrizes técnicas, as farmacopeias oficiais são instrumentos essenciais para o estabelecimento de especificações de qualidade, metodologias analíticas e critérios de conformidade. A Farmacopeia dos Estados Unidos (USP) e a Farmacopeia Europeia (Ph. Eur.) são amplamente reconhecidas por sua rigorosidade científica e capacidade de adaptação aos avanços tecnológicos. Ambas apresentam monografias detalhadas que abrangem aspectos como pureza, dissolução, uniformidade de conteúdo e limites de impurezas, sendo atualizadas periodicamente para garantir sua atualidade. Seu cumprimento constitui uma base sólida para a avaliação técnica de medicamentos, tanto

por parte das agências reguladoras quanto dos laboratórios de controle de qualidade.

No Brasil, importantes avanços regulatórios foram realizados, consolidando um marco normativo que combina princípios internacionais com adaptações à realidade nacional. A criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em 1999, representou um marco na regulamentação de medicamentos no país. Desde então, a agência tem exercido funções regulatórias, fiscalizatórias e normativas, com crescente reconhecimento internacional. A ANVISA desenvolveu sua própria farmacopeia e promove sua constante atualização, conforme os avanços científicos, tecnológicos e as necessidades do sistema público de saúde.

Um marco recente desse processo foi a adesão do Brasil ao *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/S), formalizada em 2021. Essa adesão, resultado de um extenso processo de revisão normativa e fortalecimento institucional, implicou a modernização do sistema nacional de inspeção de medicamentos, a capacitação dos inspetores e a harmonização dos procedimentos conforme os padrões internacionais. A adoção das diretrizes do PIC/S foi consolidada por meio da Resolução RDC nº 658 de 2022, que estabelece os requisitos mínimos de BPF a serem observados na fabricação de medicamentos em todo o território nacional (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA ANVISA, 2022).

A condição de membro do PIC/S confere ao Brasil um status regulatório equivalente ao de outras agências internacionais de referência, permitindo o reconhecimento mútuo de inspeções e facilitando o acesso a mercados mais exigentes. Essa adesão também fortalece o posicionamento internacional da indústria farmacêutica brasileira, ao garantir padrões de qualidade comparáveis aos exigidos por autoridades como a FDA e a EMA.

O marco normativo brasileiro foi estruturado com base em leis e decretos que evoluíram ao longo do tempo. A Lei nº 6.360/1976 e o Decreto nº 79.094/1977 estabeleceram as primeiras diretrizes para a vigilância sanitária de produtos farmacêuticos, incluindo registro, rotulagem e fiscalização da produção. Posteriormente, com a Lei nº 9.782/1999, foi conferido à ANVISA o poder de emitir resoluções e regulamentos específicos sobre BPF. Desde então, diversas resoluções foram publicadas, aumentando progressivamente os requisitos de qualidade, rastreabilidade e documentação nos processos produtivos.

A RDC nº 210/2003 introduziu a obrigatoriedade da validação de

processos e da organização sistemática da documentação técnica. Mais tarde, a RDC nº 17/2010 aprofundou os requisitos em termos de gestão da qualidade e validação analítica. Por fim, as resoluções mais recentes, como a RDC nº 301/2019 e a RDC nº 658/2022, incorporaram o uso de ferramentas estatísticas para verificação da conformidade e a implementação de sistemas de gestão de riscos, em consonância com os guias ICH Q9 e Q10.

Em conjunto, o marco regulatório aplicável à indústria farmacêutica, tanto em âmbito internacional quanto nacional, estabelece as condições técnicas, legais e científicas necessárias para garantir que os medicamentos sejam produzidos com qualidade comprovável, eficácia terapêutica validada e segurança demonstrada. Essas normativas, longe de serem meros requisitos administrativos, são instrumentos fundamentais para a proteção da saúde pública, o fortalecimento do sistema de vigilância sanitária e a consolidação de uma indústria farmacêutica tecnologicamente avançada e responsável.

2.2.

Sistema de Controle de Qualidade

O controle de qualidade na indústria farmacêutica constitui um componente essencial dentro do sistema de garantia da qualidade, cuja finalidade é assegurar que os medicamentos fabricados estejam em conformidade com os padrões estabelecidos de segurança, eficácia e conformidade regulatória. Esse sistema atua como uma salvaguarda ao longo de todo o processo de fabricação, desde o recebimento das matérias-primas até a liberação do produto acabado, contribuindo diretamente para a proteção da saúde pública.

As Boas Práticas de Fabricação (BPF) estabelecem que toda empresa farmacêutica deve dispor de um sistema integral de garantia da qualidade que inclua políticas, procedimentos e atividades voltadas à manutenção da qualidade em todas as etapas da produção. Nesse contexto, o controle de qualidade é definido, de acordo com a Organização Internacional de Normalização (ISO), como o conjunto de operações, técnicas e atividades utilizadas para atender aos requisitos de qualidade (KATTA et al., 2020).

Esse sistema é composto por múltiplos processos inter-relacionados, que incluem ensaios físicos, químicos e biológicos aplicados tanto às matérias-primas quanto aos produtos intermediários e acabados. O objetivo

dessas avaliações é confirmar a identidade, pureza, potência, estabilidade e desempenho de cada lote produzido. Essas análises são realizadas por profissionais qualificados em laboratórios de controle de qualidade, utilizando métodos validados conforme a farmacopeia correspondente e as especificações do registro sanitário do produto.

Uma das características fundamentais do sistema de controle de qualidade é sua capacidade de tomar decisões sobre a aceitação ou rejeição de lotes. Cada etapa do processo produtivo gera registros e resultados que devem ser analisados com base em critérios previamente definidos. Caso um resultado se encontre fora da especificação (*Out of Specification* – OOS), é acionado um protocolo de investigação para identificar a causa raiz do desvio, seja relacionada ao processo de fabricação, ao método analítico ou a erro humano. Somente após a conclusão dessa investigação e a aplicação das medidas corretivas cabíveis é que se pode decidir pela aceitação do lote, quando for o caso. Essa abordagem sistemática contribui para evitar a liberação de produtos não conformes e para manter a confiança na cadeia de suprimentos.

Os controles realizados nas etapas iniciais, como a análise de matérias-primas e materiais de embalagem, são fundamentais, pois permitem prevenir desvios que possam comprometer a qualidade do produto final. Durante o processo de fabricação, são realizados controles em processo (*in-process control*) para garantir que as operações unitárias, como granulação, compressão, revestimento, entre outras, permaneçam dentro dos parâmetros estabelecidos. Por fim, o produto acabado é submetido a ensaios específicos que avaliam seu cumprimento às especificações técnicas e regulatórias, o que é confirmado por meio da emissão do certificado de análise, documento assinado pelo responsável pelo controle de qualidade e que respalda a liberação do lote.

Cabe destacar que o controle de qualidade não é uma atividade homogênea, devendo ser adaptado às particularidades de cada forma farmacêutica e produto específico. Por exemplo, os medicamentos sólidos, como comprimidos ou cápsulas, apresentam certas vantagens analíticas associadas à sua estabilidade físico-química e facilidade de manuseio. No entanto, outras formas farmacêuticas, como soluções estéreis, produtos biotecnológicos ou aerossóis, requerem ensaios mais complexos, condições analíticas específicas e equipamentos especializados para garantir resultados confiáveis e reproduzíveis. Portanto, os laboratórios de controle de qualidade

devem contar com infraestrutura, equipamentos e pessoal adequados ao tipo de produto que analisam, além de manter sistemas de qualidade documentados, rastreáveis e em constante revisão.

O cumprimento rigoroso das atividades de controle de qualidade permite minimizar os riscos inerentes ao processo produtivo e constitui a base para a avaliação da conformidade técnica, além de respaldar a tomada de decisões regulatórias, comerciais e clínicas. A implementação de sistemas robustos, baseados em princípios de qualidade e melhoria contínua, é condição indispensável para garantir a integridade do produto e a confiança dos consumidores, das autoridades sanitárias e do sistema de saúde como um todo.

2.2.1

Formas farmacêuticas sólidas

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA ANVISA, 2024), um medicamento é definido como um produto farmacêutico, tecnicamente elaborado, que contém um ou mais fármacos, além de outras substâncias, destinado ao uso no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de doenças. Para que esses fármacos possam ser administrados ao paciente, é necessário transformá-los por meio da execução de operações farmacêuticas apropriadas, a fim de facilitar seu uso, em uma forma física ou apresentação final de acordo com a via de administração determinada (oral, parenteral, tópica, nasal, etc.). Essa apresentação física do medicamento é conhecida como forma farmacêutica (KATTA et al., 2020).

As formas farmacêuticas permitem a administração dos medicamentos garantindo a estabilidade do princípio ativo, a dosagem precisa e o efeito terapêutico esperado (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA ANVISA, 2024). Elas são classificadas conforme seu estado físico (sólidas, líquidas, semissólidas) e a via de administração para a qual foram desenvolvidas. Dentre as formas sólidas mais utilizadas, destacam-se os comprimidos, cápsulas, pós e grânulos, sendo os comprimidos a modalidade mais comum devido às suas múltiplas vantagens biofarmacêuticas e tecnológicas. A seguir, serão abordadas as características específicas dos comprimidos e as técnicas de controle de qualidade aplicáveis a essa forma farmacêutica sólida.

2.2.1.2 Comprimidos

Os comprimidos são a forma farmacêutica preferida pelos pacientes devido à facilidade de administração, uso e acessibilidade (LIMENH et al., 2024). Consequentemente, representam a forma farmacêutica sólida de maior popularidade e utilização em nível mundial, consolidando-se como uma das principais alternativas terapêuticas na prática clínica (RALBOVSKY; SMITH, 2023). São definidos como preparações sólidas que contêm um ou mais princípios ativos, acompanhados de diversos excipientes, e que são geralmente obtidos por processos de compressão ou moldagem. Em sua maioria, são desenvolvidos para administração por via oral.

Entre suas principais vantagens destacam-se a alta precisão na dosagem do princípio ativo e a facilidade de administração, além da mitigação de sabores desagradáveis dos fármacos, fatores que favorecem tanto sua aceitação pelos pacientes quanto sua preferência pela indústria farmacêutica. Essas qualidades, somadas à sua estabilidade e à capacidade de fabricação em larga escala, contribuem para sua ampla distribuição e utilização no contexto terapêutico.

Do ponto de vista analítico, os comprimidos estão sujeitos a um conjunto de ensaios padronizados que permitem verificar suas características físicas, químicas e biofarmacêuticas. A aplicação sistemática dessas medições assegura que cada lote atenda aos requisitos técnicos definidos na monografia do produto e na farmacopeia correspondente. De acordo com a Farmacopeia Brasileira (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA ANVISA, 2024), os ensaios mais relevantes para essa forma farmacêutica incluem:

- Variação de massa: utilizada para avaliar a uniformidade da massa individual dos comprimidos.
- Dureza: mede a resistência mecânica do comprimido, sendo essencial para seu manuseio e armazenamento.
- Friabilidade: avalia a capacidade do comprimido de resistir ao desgaste mecânico.
- Desintegração: analisa o tempo necessário para que o comprimido se fragmente em condições simuladas.
- Dissolução: quantifica a velocidade e o grau de liberação do

princípio ativo em condições específicas.

- Uniformidade de conteúdo: determina se a quantidade de princípio ativo por unidade está dentro da faixa permitida.

Cada um desses testes é projetado para fornecer informações críticas sobre o comportamento do produto durante o manuseio, armazenamento e administração. A execução dos ensaios é realizada em amostras representativas, sob condições controladas e utilizando métodos validados. Os resultados obtidos são comparados com os limites estabelecidos nas especificações do produto, e qualquer desvio identificado deve ser investigado antes da possível liberação do lote.

O controle de qualidade aplicado aos comprimidos não cumpre apenas uma função técnica, mas representa uma garantia para o sistema de saúde e para os pacientes. A robustez dos métodos, a rastreabilidade dos dados e o cumprimento das normas regulatórias são elementos que sustentam a integridade do produto final. Além disso, os resultados gerados nessa etapa alimentam outros processos, como a avaliação da conformidade, a gestão de risco e a tomada de decisões regulatórias.

2.2.2.

Uniformidade de dose unitária

A uniformidade de dose unitária constitui um parâmetro essencial na garantia da qualidade de formas farmacêuticas sólidas, pois assegura que cada unidade contenha uma quantidade do princípio ativo compatível com a dose declarada. Este ensaio é fundamental para garantir a administração terapêutica correta, permitindo detectar variações no conteúdo do fármaco entre unidades, o que poderia comprometer a eficácia ou a segurança do tratamento.

O ensaio é aplicável a formas farmacêuticas que contenham um ou mais princípios ativos e pode ser avaliado por dois métodos: variação de massa (VM) ou uniformidade de conteúdo (UC). A escolha do método depende da quantidade e da proporção do princípio ativo presente na unidade posológica, bem como do tipo de forma farmacêutica, conforme resumido na Tabela 1. Contudo, é importante destacar que o método de uniformidade de conteúdo pode ser aplicado em todos os casos, independentemente da dose ou da porcentagem do princípio ativo, especialmente quando se exige maior

sensibilidade na detecção de variações.

Tabela 1 - Aplicação do método de Uniformidade de conteúdo (UC) ou de Variação de massa (VM) de acordo com a forma farmacêutica, quantidade declarada e proporção do fármaco Fonte: adaptado de *FARMACOPEIA BRASILEIRA*, 2024.

| Forma farmacêutica | Tipo | Subtipo | Quantidade e proporção do fármaco | |
|--------------------|----------------|------------------------------|-----------------------------------|-------------------|
| | | | ≥ 25 mg e ≥ 25 % | < 25 mg ou < 25 % |
| Comprimidos | Não revestidos | | VM | UC |
| | Revestidos | Filme | VM | UC |
| | | Outros | UC | UC |
| Cápsulas | Duras | | VM | UC |
| | Moles | Suspensões, géis ou emulsões | UC | UC |
| | | Soluções | VM | VM |

Conforme indicado na tabela 1, o método de variação de massa é mais adequado quando o princípio ativo representa uma fração significativa da massa total do produto (por exemplo, comprimidos de alta concentração), permitindo inferir indiretamente o conteúdo com base na análise da massa individual. Em contraste, o método de uniformidade de conteúdo baseia-se na quantificação direta do princípio ativo em cada unidade, utilizando técnicas analíticas validadas, como a espectrofotometria UV/Vis, oferecendo, assim, uma avaliação mais precisa da homogeneidade do lote.

Ambos os métodos devem ser realizados em condições controladas, com pessoal qualificado e equipamentos calibrados, assegurando a rastreabilidade dos dados e a confiabilidade dos resultados. Qualquer desvio em relação às especificações definidas requer investigação formal antes da liberação do lote, como parte integrante do sistema de controle da qualidade.

2.2.2.1.

Uniformidade de conteúdo

O ensaio de uniformidade de conteúdo é considerado um atributo crítico de qualidade (*Critical Quality Attribute* – CQA) para formas farmacêuticas sólidas, especialmente aquelas que contêm princípios ativos

em baixas concentrações ou quando não é possível garantir a homogeneidade por meio do controle de massa. Esse parâmetro está diretamente relacionado à segurança, eficácia e consistência terapêutica do medicamento, uma vez que permite verificar se cada unidade posológica contém a quantidade adequada de princípio ativo dentro dos limites especificados (GOODWIN et al., 2018).

Sua relevância como atributo crítico reside no fato de que pequenas variações no teor de princípio ativo podem afetar o resultado terapêutico, especialmente em medicamentos de estreita margem terapêutica. Ademais, a ausência de uniformidade entre unidades de um mesmo lote pode indicar deficiências no processo de mistura, granulação ou compressão, comprometendo a qualidade do produto acabado. Por essa razão, órgãos reguladores como a FDA, a EMA e a ANVISA, bem como as farmacopeias oficiais, exigem a avaliação sistemática desse atributo como parte dos ensaios rotineiros de controle de qualidade (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA ANVISA, 2024; *INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS HUMAN USE* ICH, 2009).

Nesse contexto, o ensaio de uniformidade de conteúdo tem como objetivo confirmar que a distribuição do princípio ativo entre as diferentes unidades do lote encontra-se dentro dos limites aceitáveis, definidos normativamente. Essa análise é essencial em produtos nos quais a massa da unidade não é indicativa do teor de fármaco, sendo necessária uma avaliação quantitativa direta para assegurar a conformidade do lote.

Um dos métodos mais empregados para a realização desse ensaio é a espectrofotometria na região do ultravioleta-visível (UV/Vis). Essa técnica fundamenta-se na capacidade do princípio ativo de absorver radiação eletromagnética em comprimentos de onda específicos dentro do espectro UV ou visível. A intensidade da absorbância registrada é proporcional à concentração da substância em solução, conforme a Lei de Beer-Lambert (SHEIKH WAJIHA SHABBIR; SHILPI CHAUHAN, 2024), expressa como:

$$A = \varepsilon b c \quad (1)$$

Em que A representa a absorbância, ε é o coeficiente de absorção molar (ou absortividade molar), b corresponde ao caminho ótico da célula (em cm) e c a concentração do mensurando em solução.

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA ANVISA, 2024), o procedimento analítico inicia-se com a seleção aleatória de 20 comprimidos do lote a ser analisado. Cada unidade é individualmente pesada, posteriormente desintegrada e dissolvida em volume conhecido de solvente apropriado, conforme as condições descritas no método validado ou na monografia correspondente do fármaco. A solução resultante é filtrada ou centrifugada para eliminar excipientes insolúveis, e em seguida mede-se a absorbância em um comprimento de onda previamente determinado como específico para o princípio ativo. A concentração é obtida comparando-se a absorbância da amostra com a de uma solução padrão de concentração conhecida, seja por interpolação em curva de calibração analítica, seja por cálculo direto quando a linearidade do método já tiver sido previamente validada.

A espectrofotometria UV/Vis é considerada uma técnica confiável, acessível e eficiente para a determinação quantitativa de princípios ativos, em especial em produtos que não demandam técnicas mais complexas, como a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). Entretanto, a exatidão dos resultados depende em grande medida da validação do método analítico, que deve incluir parâmetros como especificidade, linearidade, precisão, exatidão, robustez e limites de detecção e quantificação, conforme descrito no guia ICH Q2 (*INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH)*, 2023a) e nas orientações nacionais pertinentes descritas no documento DOQ-CGCRE-008 de 2020 (BRANDS et al., 2023; INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, 2020).

Nesse contexto, e considerando a relevância crítica do ensaio de uniformidade de conteúdo para a garantia da qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos, não basta obter resultados analíticos precisos e exatos: é igualmente essencial considerar a incerteza associada às medições realizadas. Nos sistemas atuais de controle de qualidade, as decisões sobre a conformidade de um lote dependem diretamente dos resultados analíticos. Contudo, para que essas decisões sejam tecnicamente válidas e estatisticamente confiáveis, tais resultados devem ser expressos juntamente com sua incerteza de medição correspondente, entendida como o intervalo no qual se espera que esteja contido o valor verdadeiro do mensurando, com uma probabilidade de abrangência previamente especificada.

Essa estimativa adquire importância particular quando os resultados

se situam próximos aos limites de especificação, influenciando diretamente a probabilidade de decisões equivocadas, tais como aceitar um lote não conforme (risco para o consumidor) ou rejeitar um lote conforme (risco para o produtor). Assim, a gestão adequada da incerteza não apenas fortalece a qualidade dos dados analíticos, como também respalda decisões mais seguras e transparentes no âmbito regulatório e produtivo. Esse tema será aprofundado na seção seguinte.

2.3. Incerteza de medição

A incerteza de medição constitui um parâmetro essencial na interpretação dos resultados analíticos, particularmente no contexto da avaliação da conformidade de medicamentos. Sob uma perspectiva metrológica, a incerteza é definida como uma medida da dispersão dos valores que podem ser razoavelmente atribuídos a um mensurando, permitindo expressar o resultado não como um valor absoluto, mas como um intervalo dentro do qual se espera que o valor verdadeiro se encontre, com uma probabilidade de abrangência especificada, conforme recomendado pelo GUM (SAVIANO; LOURENÇO, 2013; WILLIAMS; ELLISON, 2012).

Esse intervalo é construído a partir da identificação, estimativa e combinação de diversas fontes de incerteza que podem influenciar o resultado final. Entre elas destacam-se fatores relacionados à amostragem, aos efeitos da matriz, às condições ambientais, à calibração e ao desempenho dos equipamentos, à qualidade dos reagentes, à preparação das soluções e à execução do procedimento analítico, entre outros (SAVIANO; LOURENÇO, 2018; TAKANO et al., 2017).

A avaliação da incerteza envolve um conjunto de etapas sequenciais que permitem sua estimativa estruturada. Essas etapas incluem: a definição exata do mensurando; a identificação de todas as fontes relevantes de incerteza; a conversão de cada uma em uma forma quantificável como incerteza padrão; e a combinação estatística desses componentes para obter a incerteza combinada, que posteriormente pode ser expandida mediante um fator de abrangência adequado, de acordo com a probabilidade de abrangência especificada (WILLIAMS; ELLISON, 2012).

Existem dois enfoques principais para o cálculo da incerteza combinada: o enfoque descendente (*top-down*) e o enfoque ascendente

(*bottom-up*). O enfoque *top-down* estima a incerteza global do processo analítico a partir da variabilidade observada em estudos de validação, repetibilidade e reprodutibilidade. Esse método requer menos informações detalhadas, o que o torna mais simples de aplicar, embora tenda a superestimar a incerteza total e não permita identificar com precisão a contribuição individual de cada fonte de erro (SEPAROVIC, 2021; WILLIAMS; ELLISON, 2012). Por sua vez, o enfoque *bottom-up* baseia-se em uma análise detalhada do procedimento analítico, avaliando sistematicamente cada fonte de incerteza envolvida desde a preparação da amostra até a medição final. Embora esse enfoque seja mais trabalhoso e demande informações mais extensas, possibilita identificar os componentes que mais contribuem para a incerteza total, o que se mostra útil para seu controle e eventual redução (FRANCISCO; SAVIANO; LOURENÇO, 2016; TRAPLE et al., 2014).

Quanto às metodologias de cálculo, dispõem-se de diferentes ferramentas, conforme a complexidade do sistema de medição. Um dos métodos mais tradicionais é a Lei de Propagação da Incerteza, proposta no GUM, que requer o cálculo das derivadas parciais da função que relaciona as variáveis de entrada com o resultado final. Esse método permite estimar o impacto de cada fonte de incerteza sobre o resultado, por meio de coeficientes de sensibilidade (JCGM, 2008; WILLIAMS; ELLISON, 2012).

Outra metodologia amplamente utilizada, sobretudo em sistemas de medição complexos, é a Simulação de Monte Carlo. Esse método consiste em gerar múltiplas combinações aleatórias das variáveis de entrada, de acordo com suas distribuições de probabilidade, a fim de construir empiricamente a distribuição de probabilidade do resultado. Sua principal vantagem é que não requer linearização do modelo nem pressupostos rigorosos sobre a forma da função, sendo aplicável inclusive em sistemas não lineares ou com correlação entre variáveis (PAPADOPOULOS; YEUNG, 2001).

A adequada estimativa da incerteza de medição não apenas aprimora a interpretação dos resultados, como também possibilita que estes sejam comparáveis entre diferentes laboratórios e ao longo do tempo. Sua gestão correta é, portanto, um requisito indispensável para assegurar a comparabilidade metrológica dos resultados e sustentar decisões técnicas no âmbito da garantia da qualidade farmacêutica.

2.4.

Avaliação da conformidade

A avaliação da conformidade constitui um processo metrológico estruturado que permite determinar se um produto, processo ou resultado de medição atende aos requisitos previamente estabelecidos em normas, especificações técnicas ou regulamentos. Segundo o Vocabulário Internacional de Metrologia (VIM), essa avaliação fundamenta-se na comparação entre o resultado medido e os limites de aceitação definidos, com o objetivo de emitir um juízo técnico sobre sua conformidade (INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA INMETRO, 2012).

No âmbito do controle de qualidade de medicamentos, esse processo é essencial, uma vez que as decisões de aceitação ou rejeição de lotes baseiam-se nos resultados de ensaios analíticos. Entretanto, toda medição está sujeita à variabilidade e, portanto, esses resultados não devem ser interpretados como valores absolutos. É imprescindível considerar a incerteza de medição associada, pois esta fornece o intervalo dentro do qual se espera que o valor verdadeiro se encontre, com uma probabilidade de abrangência especificada (JCGM, 2008; RAMSEY; ELLISON; ROSTRON, 2019).

A avaliação da conformidade torna-se especialmente crítica quando os valores medidos se encontram próximos aos limites de especificação. Nesses casos, desconsiderar a incerteza pode conduzir a decisões equivocadas, como aceitar um produto não conforme (risco para o consumidor) ou rejeitar um produto conforme (risco para o produtor). Por esse motivo, diversas organizações internacionais estabeleceram diretrizes que orientam sobre como considerar a incerteza nesses processos, destacando a necessidade de regras claras e previamente acordadas (BETTENCOURT DA SILVA, 2019; JCGM, 2012).

Um dos elementos fundamentais dentro do processo de avaliação é a definição da regra de decisão, entendida como o critério formal mediante o qual se determina se um resultado atende ou não aos requisitos estabelecidos, levando em consideração a incerteza de medição. Essa regra deve ser definida antes da realização do ensaio, acordada entre as partes envolvidas e adaptada ao nível de risco aceitável. Sua aplicação correta permite tomar decisões mais robustas e transparentes, especialmente em contextos nos quais os resultados têm implicações regulatórias, econômicas ou de saúde pública (BETTENCOURT DA SILVA; LOURENÇO; HIBBERT,

2022; JCGM, 2012).

A implementação sistemática da avaliação da conformidade fortalece não apenas a qualidade do processo analítico, mas também a credibilidade dos juízos técnicos derivados dos ensaios. Nesse sentido, representa uma ferramenta fundamental para a harmonização de critérios entre laboratórios, fabricantes e autoridades reguladoras, contribuindo para a integridade do sistema de garantia da qualidade farmacêutica (LOMBARDO; DA SILVA; LOURENÇO, 2022).

2.5. Risco do produtor e risco do consumidor

No contexto da avaliação da conformidade, particularmente em processos que envolvem medições analíticas, os conceitos de risco do produtor e risco do consumidor assumem especial relevância. Ambos os riscos estão intrinsecamente ligados à incerteza de medição e ao posicionamento do valor medido em relação aos limites de especificação estabelecidos.

A Figura 1 ilustra graficamente os riscos do consumidor e do produtor associados a decisões baseadas em medições próximas aos limites de especificação. O risco do consumidor representa a possibilidade de que um produto não conforme seja aceito como satisfatório, o que poderia comprometer diretamente a segurança do paciente e a eficácia terapêutica do medicamento. Por outro lado, o risco do produtor refere-se à probabilidade de que um produto conforme seja erroneamente rejeitado. Esse tipo de erro pode gerar consequências econômicas significativas para o fabricante, incluindo a perda de lotes válidos, interrupções na cadeia de suprimentos e impactos reputacionais (JCGM, 2012; RAMSEY; ELLISON; ROSTRON, 2019).

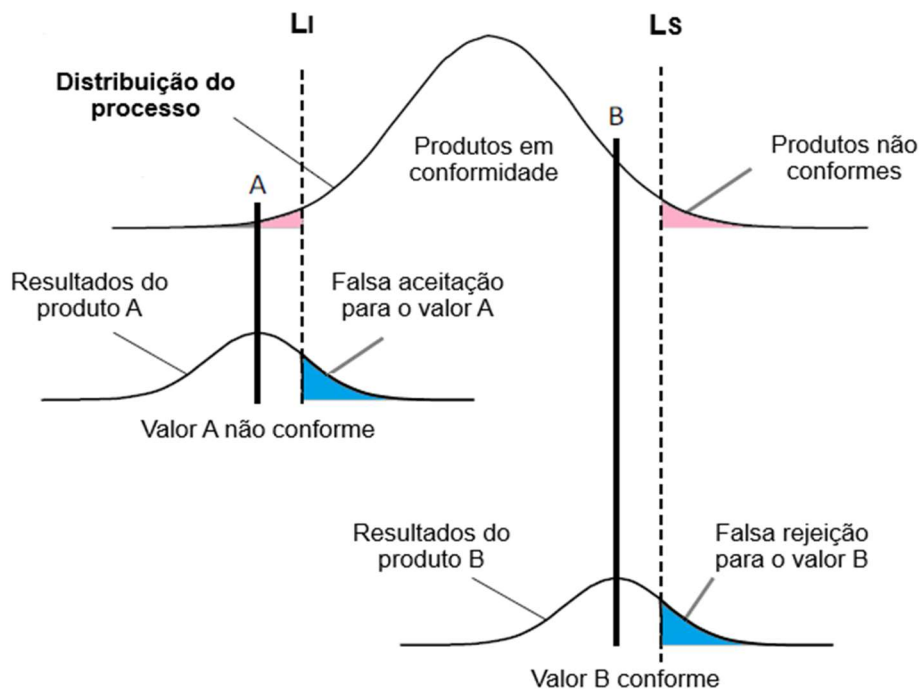


Figura 1 - Riscos do produtor e consumidor associados a falsa aceitação ou falsa rejeição. Fonte: adaptado de WILLIAMS, MAGNUSSON, 2021.

Conforme ilustrado na Figura 1, à esquerda apresenta-se o caso de um produto não conforme (A), cujo valor verdadeiro se encontra fora do limite inferior de aceitação. No entanto, devido à dispersão gerada pela incerteza, alguns resultados de medição podem situar-se dentro dos limites permitidos, conduzindo a uma decisão equivocada de aceitação: este é o risco do consumidor.

À direita, observa-se o caso oposto: um produto conforme (B), cujo valor verdadeiro está dentro do intervalo aceitável, mas que pode ser erroneamente rejeitado devido a resultados de medição que caem fora do limite superior; isso representa o risco do produtor.

Ambos os riscos se intensificam quando os valores medidos se encontram próximos aos limites de especificação. Nesses intervalos, a incerteza expandida de medição pode se sobrepor aos limites, gerando ambiguidade estatística na decisão de aceitar ou rejeitar o produto. Tal sobreposição pode resultar em decisões técnicas equivocadas, chegando a uma probabilidade de erro de até 50 %, caso critérios adicionais não sejam empregados (WILLIAMS et al., 2021).

2.6. Índices de capacidade de processo

Nos sistemas de produção farmacêutica, a conformidade do produto final depende criticamente da estabilidade e da capacidade dos processos envolvidos. Nesse contexto, os índices de capacidade do processo, denominados C_p e C_{pk} , constituem métricas essenciais para avaliar se um processo é capaz de atender consistentemente aos requisitos estabelecidos pelas especificações técnicas.

O índice C_p (*Process Capability Index*) quantifica a capacidade potencial do processo, ou seja, avalia quão ampla é a variabilidade permitida em relação à dispersão real do processo, supondo que este esteja perfeitamente centrado em relação aos limites de especificação. Matematicamente, define-se como:

$$C_p = \frac{USL - LSL}{6 \sigma} \quad (2)$$

onde USL e LSL representam, respectivamente, os limites superior e inferior de especificação, e σ corresponde ao desvio padrão do processo. O denominador 6σ refere-se ao intervalo que abrange três desvios-padrão de cada lado da média ($\pm 3\sigma$), o qual, sob uma distribuição normal, cobre aproximadamente 99,73 % dos resultados esperados.

Entretanto, na prática, os processos raramente permanecem perfeitamente centrados. Por essa razão, é introduzido o índice C_{pk} (*Process Capability Index adjusted for centering*), que incorpora o deslocamento da média (μ) em relação aos limites de especificação. Sua formulação é:

$$C_{pk} = \min \left(\frac{USL - \mu}{3 \sigma} ; \frac{\mu - LSL}{3 \sigma} \right) \quad (3)$$

O valor de C_{pk} reflete, portanto, a capacidade efetiva do processo para produzir dentro das especificações, considerando seu nível real de centragem. Em processos bem controlados, os valores de C_p e C_{pk} tendem a ser similares; no entanto, discrepâncias significativas entre ambos indicam descentragem, o que aumenta o risco de defeitos, mesmo quando a variabilidade é baixa.

Ambos os índices são empregados no contexto da melhoria contínua conhecida como Six Sigma, cujo objetivo é minimizar a variabilidade e atingir níveis excepcionais de qualidade. O conceito de *Six Sigma* foi desenvolvido pela Motorola no final da década de 1980 e estabelece que um processo deve possuir capacidade tal que, mesmo diante de um eventual deslocamento de $1,5\sigma$ na média, a proporção de produtos defeituosos não supere 3,4 partes por milhão (ppm) (FORREST W BREYFOGLE, 2003; MONTGOMERY, 2020).

Na Tabela 2, apresenta-se a relação entre o nível Sigma, a porcentagem de conformidade do processo e o número estimado de defeitos por milhão de unidades produzidas. Essa forma de representação permite compreender, de maneira clara, como a redução da variabilidade está diretamente associada a melhorias exponenciais na qualidade, evidenciando o impacto prático do controle estatístico sobre os resultados do processo.

Tabela 2 - Relação entre Nível Sigma, Conformidade do Processo e Defeitos por Milhão no conceito de Six Sigma. Fonte: adaptado de MONTGOMERY, 2020.

| Nível Sigma | Porcentagem de produtos dentro das especificações | Defeitos por milhão (ppm) |
|---------------|---|---------------------------|
| $\pm 1\sigma$ | 68,27 % | 317300 |
| $\pm 2\sigma$ | 95,45 % | 45500 |
| $\pm 3\sigma$ | 99,73 % | 2700 |
| $\pm 4\sigma$ | 99,9937 % | 63 |
| $\pm 5\sigma$ | 99,999943 % | 0,57 |
| $\pm 6\sigma$ | 99,9999998 % | 0,002 |

Conforme a Tabela 2, esses valores evidenciam o caráter exponencial da melhoria da qualidade à medida que aumenta a capacidade do processo. Um processo que opere com C_p próximo a 1,0 (equivalente a $\pm 3\sigma$) pode parecer adequado, mas, em produtos farmacêuticos, onde a confiabilidade e a segurança do paciente são imperativas, uma taxa de 2700 ppm de defeituosos pode ser crítico. Além disso, quando um medicamento é composto por múltiplos princípios ativos, excipientes, embalagens ou processos intermediários, a probabilidade de falha acumulativa aumenta significativamente se cada etapa não for controlada com critérios rigorosos de capacidade e centragem.

Por exemplo, se um produto requer a integração de 100 componentes independentes, cada um com probabilidade de sucesso de 99,73 % (3σ), a

probabilidade de que o produto final esteja completamente livre de defeitos reduz-se para aproximadamente 76,3 %, implicando que quase um quarto dos produtos será defeituoso. Esse cenário reforça a necessidade de projetar processos que alcancem níveis Six Sigma ($Cpk \geq 2,0$), especialmente na indústria farmacêutica, onde efeitos adversos decorrentes de falhas podem ter consequências críticas para a saúde pública.

Estudos recentes respaldam a eficácia do uso combinado de Cp e Cpk no controle e melhoria de processos farmacêuticos. Al-Kadhi et al. (2023) demonstraram que o monitoramento contínuo do índice Cpk em técnicas analíticas avançadas, como a cromatografia líquida de ultra alto desempenho (RP-UPLC), permitiu reduzir a variabilidade analítica e melhorar a precisão do método. Por sua vez, Mohamed (2021) integrou esses índices à metodologia *Lean Six Sigma*, otimizando procedimentos cromatográficos e reduzindo defeitos. Gijo et al. (2021) aplicaram Cpk no contexto do *Quality by Design* (QbD) para minimizar impurezas críticas, e Castañeda Hernández et al. (2021) utilizaram esses indicadores para avaliar a uniformidade de massa e a resistência mecânica de comprimidos. Em contrapartida, Alashaari (2021) evidenciou que valores baixos de Cp e Cpk constituem sinais de alerta sobre deficiências no controle de qualidade, exigindo ações corretivas imediatas.

Por fim, é importante salientar que a validade desses indicadores depende da estabilidade do processo. A capacidade do processo só pode ser interpretada de forma confiável se a média e o desvio-padrão forem estatisticamente constantes ao longo do tempo. Caso o processo apresente instabilidade ou deriva da média, as previsões baseadas em Cp e Cpk perdem representatividade, comprometendo decisões técnicas e regulatórias (*INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION (ISO), 2008*). Além disso, mesmo em processos estáveis, esses índices não incorporam diretamente a incerteza associada às medições, o que pode limitar sua aplicabilidade em contextos analíticos mais exigentes.

Diante desse cenário, torna-se necessário adotar uma abordagem integradora que considere simultaneamente a variabilidade do processo e a incerteza de medição. Nesse sentido, a utilização de bandas de guarda, conforme orientado pelo guia *Eurachem/CITAC*, pode aumentar a confiança na rejeição de resultados não conformes. Com base nisso, no próximo capítulo são apresentados os indicadores propostos, Cm e Cmk , análogos aos clássicos Cp e Cpk , que permitem avaliar a capacidade de medição. Esses índices, longe de substituir a validação analítica, são propostos como

ferramentas complementares para fortalecer a avaliação da conformidade, enquanto a definição de limites de aceitação apoiada em bandas de guarda facilita a correta aplicação dos critérios estabelecidos, oferecendo assim uma visão mais robusta e realista da qualidade farmacêutica.

3

Proposição de índices de capacidade de medição, C_m e C_{mk}

Apresenta-se neste capítulo o desenvolvimento dos índices de capacidade de medição C_m e C_{mk} , propostos como ferramentas complementares para a avaliação da conformidade em processos farmacêuticos. Esses índices foram concebidos com base em fundamentos estatísticos consolidados e inspirados nos clássicos C_p e C_{pk} , mas com a particularidade de incorporarem explicitamente a incerteza de medição no cálculo da capacidade. A proposta visa oferecer uma abordagem mais realista e metrologicamente robusta para decisões técnicas, especialmente em contextos nos quais a variabilidade analítica pode impactar significativamente a aceitação ou rejeição de lotes. O modelo desenvolvido considera a definição de limites de aceitação baseados em bandas de guarda, conforme orientado pelas diretrizes do guia *Eurachem/CITAC*, com o intuito de reduzir os riscos tanto para o produtor quanto para o consumidor.

Como parte deste trabalho, foi elaborado e publicado um artigo na revista *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* (BARRIOS; LOURENÇO; DE OLIVEIRA, 2025), o qual está apresentado no Anexo A. Esse artigo contém uma síntese estruturada da dissertação, descrevendo a proposta dos índices C_m e C_{mk} com base nos conceitos de incerteza de medição, bandas de guarda e capacidade de processo, bem como a sua aplicação prática na avaliação da conformidade de medicamentos. A publicação reforça a relevância da integração dessas abordagens nos processos de controle de qualidade farmacêutica.

3.1.

Determinação do teor de paracetamol por espectrofotometria UV/Vis

O ensaio de teor tem como finalidade quantificar o princípio ativo presente em medicamentos, constituindo etapa essencial para a avaliação da

qualidade e para a verificação da conformidade com os limites especificados em farmacopeias oficiais. Nesta pesquisa, foram analisados trinta lotes de comprimidos de paracetamol 750 mg, sendo quinze provenientes do medicamento de referência e quinze de medicamentos genéricos, todos de fabricação nacional.

O procedimento analítico seguiu o método oficial descrito na monografia Paracetamol Comprimidos da Farmacopeia Brasileira, 7ª edição (2024), na qual o doseamento do fármaco é realizado por espectrofotometria na região do ultravioleta-visível (UV/Vis). Essa técnica baseia-se na absorção característica do paracetamol em comprimento de onda específico, permitindo a determinação precisa do teor da substância ativa. Além disso, é reconhecida como método de referência em virtude de sua simplicidade, reprodutibilidade e ampla utilização em análises de controle de qualidade farmacêutico.

De acordo com a monografia, vinte comprimidos de cada lote foram pulverizados e, a partir desse pó, preparou-se uma solução equivalente a 0,15 g de paracetamol em hidróxido de sódio 0,1 mol/L e água purificada. A solução foi homogeneizada, filtrada e diluída, resultando em uma solução-teste com concentração final de 0,0075 mg/mL. Paralelamente, preparou-se uma solução padrão de paracetamol na mesma concentração, utilizada como referência para a calibração e comparação dos resultados.

A leitura de absorbância das soluções teste e padrão foram obtidas em espectrofotômetro UV-Vis (Thermo Scientific Genesys 50), utilizando comprimento de onda de 257 nm, região em que o fármaco apresenta máxima absorção. A absorbância medida para cada amostra foi comparada com a da solução de referência, permitindo o cálculo do teor percentual de princípio ativo nos comprimidos, a partir da relação estabelecida na Equação (4).

$$\% API = \frac{A_T}{A_R} \times \frac{C_R}{C_T} \times 100 \quad (4)$$

onde:

A_T = absorbância da solução-teste;

A_R = absorbância da solução padrão;

C_R = concentração real da solução padrão, em µg/mL;

C_T = concentração teórica da solução-teste, em µg/mL.

Cabe destacar que o método utilizado neste estudo encontra-se validado em nível compendial, conforme estabelecido na monografia Paracetamol comprimidos da Farmacopeia Brasileira 6ª edição (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019). Embora a farmacopeia tenha sido atualizada em 2024, não foram realizadas alterações no conteúdo da referida monografia, o que justifica sua adoção neste trabalho sem a necessidade de nova verificação de adequação. Assim sendo, o presente estudo não teve como objetivo proceder à validação inicial nem à verificação da adequação do método, mas, sim, avaliar a confiabilidade das medições em sua aplicação habitual.

3.2.

Capacidade de processo

A avaliação da capacidade do processo de fabricação dos comprimidos de paracetamol 750 mg foi realizada por meio do cálculo dos índices C_p e C_{pk} , aplicados tanto ao medicamento de referência quanto aos genéricos. Esses índices estatísticos permitem estimar a habilidade do processo em produzir unidades dentro dos limites especificados, fornecendo assim um parâmetro objetivo de conformidade e consistência.

Para o cálculo dos índices, adotaram-se como limites de especificação regulatória o intervalo de 90 – 110 % do teor rotulado, conforme estabelecido em farmacopeias oficiais. As expressões matemáticas utilizadas encontram-se descritas nas Equações 2 e 3 descritas no capítulo anterior.

Os valores de C_p e C_{pk} foram calculados separadamente para os lotes de referência e para os lotes de medicamentos genéricos, a partir das médias (μ) e desvios-padrão (σ) obtidos para cada grupo.

Um valor de C_p igual a 1 indica que a variação do processo é exatamente igual à faixa de especificação. Valores de C_p maiores que 1 indicam que o processo pode produzir dentro das especificações, enquanto valores menores que 1 sugerem que não consegue atendê-las. Além disso, valores de C_{pk} maiores que 1 indicam que o processo pode se manter dentro dos limites de especificação, mesmo considerando possíveis variações do processo.

3.3.

Estimativa da incerteza de medição

A presente seção descreve o procedimento adotado para a estimativa da incerteza, fundamental para assegurar a confiabilidade dos resultados obtidos em análises farmacêuticas. Essa abordagem possibilita a quantificação da variabilidade associada tanto ao processo analítico quanto à amostragem e, em etapa subsequente, a aplicação de ferramentas específicas, como as bandas de guarda, que auxiliam na definição de margens de segurança garantindo menores riscos na tomada de decisão em processos de avaliação da conformidade.

Para o delineamento experimental, foram selecionados dezesseis alvos de amostragem, sendo oito provenientes de um lote do medicamento de referência e oito de um lote de medicamento genérico. De cada alvo, foram coletadas duas amostras independentes, analisadas em duplicata. Esse arranjo experimental possibilitou a estimativa separada das contribuições da variabilidade de amostragem e da variabilidade analítica, conforme ilustrado na Figura 2.

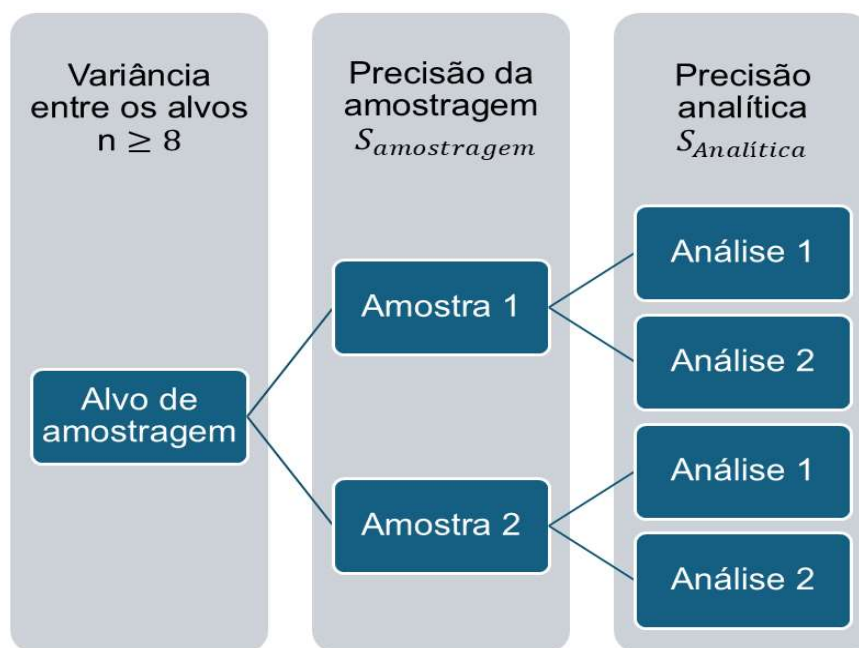


Figura 2 - Esquema do método de amostragem em duplicata. Fonte: adaptado de EURACHEM, 2019.

Conforme apresentado na Figura 2, esse esquema permite a aplicação da análise de variância em dois fatores (ANOVA), recomendada pelo *Eurachem Guide*, com delineamento hierárquico em dois estágios. O

objetivo é decompor a incerteza em dois componentes principais:

- i) incerteza associada ao procedimento analítico, que abrange fatores como a reprodutibilidade das leituras no espectrofotômetro, a curva de calibração analítica e a preparação das amostras; e
- ii) incerteza associada à amostragem, que reflete a variabilidade entre amostras retiradas de um mesmo lote.

A incerteza-padrão combinada (u_c) foi calculada pela combinação quadrática dos componentes identificados, conforme a Equação 5:

$$u_c = \sqrt{u_a^2 + u_s^2} \quad (5)$$

onde:

u_a = incerteza-padrão associada ao procedimento analítico;

u_s = incerteza-padrão associada à amostragem.

Em seguida, foi calculada a incerteza expandida (U) a partir do produto da incerteza-padrão combinada (u_c) pelo fator de abrangência (k). Conforme estabelecido pelo *Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement* (GUM), adotou-se o valor de $k = 2$, correspondente a uma probabilidade de abrangência de aproximadamente 95 %.

3.4. Bandas de guarda

O conceito de banda de guarda (*guard band*) foi introduzido no contexto da metrologia legal pelo Comitê Técnico TC 3/SC 5 da Organização Internacional de Metrologia Legal (OIML), que desde aproximadamente 2002 vem discutindo o papel da incerteza de medição nas decisões de conformidade (OIML, 2006). Essa iniciativa marcou o início da abordagem sistemática sobre a influência da incerteza nos processos de avaliação da conformidade e serviu de base para a definição posterior do termo no âmbito do *Joint Committee for Guides in Metrology* (JCGM). Em 2012, o documento *Evaluation of Measurement Data – The Role of Measurement Uncertainty in Conformity Assessment* (JCGM, 2012) formalizou a definição de bandas de

guarda como o intervalo existente entre um limite de tolerância e o limite de aceitação correspondente. Essa concepção foi posteriormente incorporada e reiterada pela OIML G19:2017, que consolidou o entendimento e a aplicação das bandas de guarda como instrumento de apoio às decisões de conformidade (OIML, 2017) .

Na avaliação da conformidade de medicamentos, a simples comparação dos resultados obtidos com os limites de especificação pode conduzir a decisões equivocadas, sobretudo quando os valores medidos se encontram muito próximos a esses limites ou quando a incerteza associada é elevada. Nessas condições, o risco de aceitar um lote não conforme (risco do consumidor) ou de rejeitar um lote conforme (risco do produtor) torna-se estatisticamente significativo, podendo alcançar até 50 % em cenários críticos.

De forma ilustrativa, a Figura 3 apresenta diferentes exemplos da posição do valor medido em relação aos limites de especificação. A curva representa a função de densidade de probabilidade do mensurando, indicando que a maior probabilidade de ocorrência se encontra próxima ao valor central, enquanto as extremidades correspondem aos limites da incerteza expandida. Observa-se que, quando o resultado se encontra claramente dentro ou fora das especificações (casos *a* e *e*), a decisão é inequívoca e segura. Entretanto, nos casos em que o valor medido se situa próximo ao limite (casos *b*, *c* e *d*), aumenta substancialmente o risco de decisão incorreta, seja por aceitação indevida ou por rejeição equivocada.

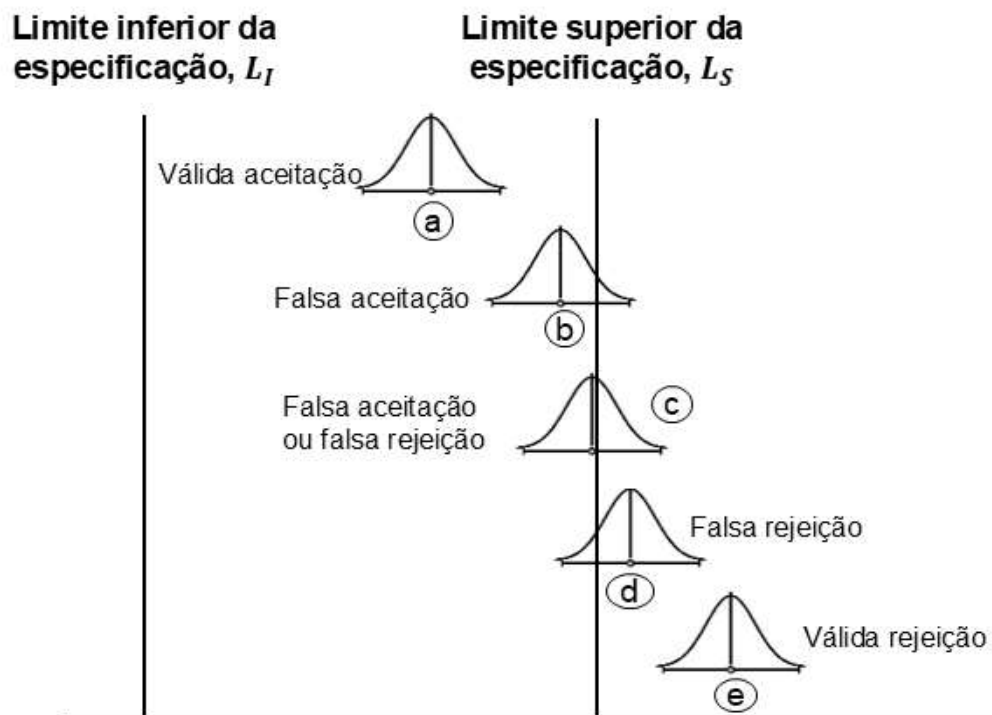


Figura 3 - Avaliação da conformidade em relação ao limite superior da especificação Fonte: adaptado de WILLIAMS, MAGNUSSON, 2021.

Como demonstrado na Figura 3, a análise desses cenários evidencia a necessidade de estratégias que permitam reduzir a probabilidade de erro em regiões críticas. Por essa razão, o guia *Eurachem/CITAC* recomenda a aplicação das bandas de guarda (*g*). Essa ferramenta consiste em ajustar os limites de aceitação de forma mais restritiva em relação aos limites de especificação, criando zonas de aceitação e rejeição mais seguras, com base na informação da incerteza de medição. Portanto, a largura da banda (*g*) é definida em função da incerteza associada à medição, sendo usualmente expressa como um múltiplo da incerteza-padrão (*u*), conforme a Equação (6):

$$g = k \times u \quad (6)$$

Onde *g* é a banda de guarda, *u* a incerteza-padrão combinada associada à medição, *k* o fator de abrangência, cujo valor determina o nível de risco tolerado.

A Figura 4 exemplifica a aplicação prática das bandas de guarda.

Nota-se que os limites inferior e superior de especificação são ajustados pela largura da banda (g), deslocando a zona de aceitação para dentro do intervalo regulamentar e ampliando as zonas de rejeição.

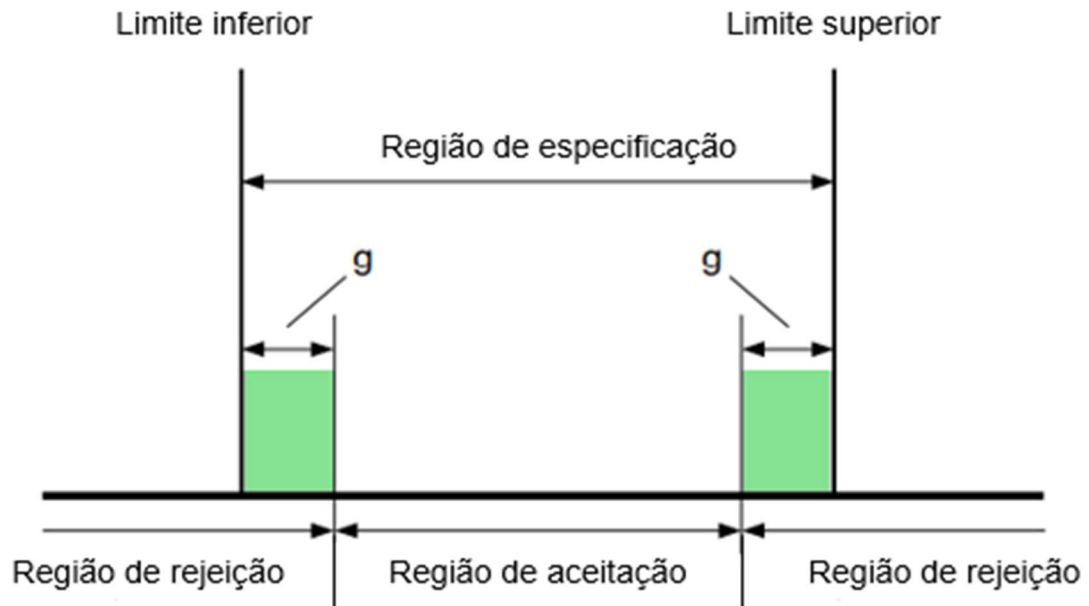


Figura 4 - Zonas de aceitação e rejeição para limites superior e inferior. Fonte: adaptado de JCGM, 2012; WILLIAMS, MAGNUSSON, 2021.

Como demonstrado na Figura 4, o deslocamento proporcionado pelas bandas de guarda contribui para reduzir o risco de decisões equivocadas toda vez que somente os resultados localizados de forma inequívoca dentro da zona de aceitação são considerados conformes, enquanto valores próximos aos limites originais passam a ser interpretados como potenciais não conformes. O parâmetro k é determinante nesse processo, pois define o nível de risco aceitável: quando $g = 1,64 u$, a probabilidade de erro situa-se em torno de 5 %; com $g = 2,33 u$, esse risco diminui para aproximadamente 1 %; já $g = 2 u$, correspondente à incerteza expandida (U), resulta em risco de cerca de 2,5 % (WILLIAMS et al., 2021).

Assim, as bandas de guarda são estabelecidas de forma a garantir que, em situações em que o resultado medido esteja dentro da região de aceitação, a chance de uma decisão incorreta não ultrapasse um valor de significância α previamente definido. A relação entre a incerteza de medição e o risco de erro é direta: valores mais elevados de u aumentam a probabilidade de resultados incoerentes, ao passo que valores mais baixos

de u exigem maior investimento no processo analítico. Dessa maneira, a definição da incerteza padrão deve equilibrar a busca por menor custo analítico com a necessidade de reduzir os impactos financeiros decorrentes de decisões equivocadas (*AMERICAN SOCIETY OF MECHANICAL ENGINEERS (ASME), 2002*).

3.5.

Proposição dos índices de capacidade de medição, C_m e C_{mk}

Na avaliação da conformidade, é fundamental considerar não apenas a incerteza associada às medições analíticas, mas também a variabilidade inerente ao processo de fabricação. As bandas de guarda, embora eficazes na gestão da incerteza de medição, concentram-se exclusivamente nos aspectos analíticos e não contemplam a variabilidade do processo produtivo ao longo do tempo, a qual pode gerar desvios relevantes na qualidade do produto final. Por outro lado, os índices de capacidade do processo (C_p e C_{pk}), embora sejam excelentes para avaliar a consistência e a centralização da produção, não incorporam de forma direta a incerteza de medição.

Diante dessas limitações, torna-se necessário um enfoque integrado que combine ambas as perspectivas.

Com base no cálculo do índice C_{pk} , foi desenvolvido um índice análogo denominado C_{mk} , o qual combina os limites de especificação (superior e inferior), a média das medições e a incerteza-padrão combinada, conforme apresentado na Equação 7.

$$C_{mk} = \min\left(\frac{UL - u_m}{3u}; \frac{u_m - LL}{3u}\right) \quad (7)$$

Onde UL é o limite superior da especificação, LL o limite inferior da especificação, u_m representa ao valor medido (a média da análise em duplicata), e u é a incerteza-padrão combinada.

O índice C_{mk} reflete, portanto, a confiabilidade dos sistemas de medição, uma vez que incorpora simultaneamente o valor médio obtido e a respectiva incerteza associada.

Quando analisado em conjunto com os índices de capacidade do processo (C_{pk}), o C_{mk} oferece uma perspectiva mais abrangente da avaliação da conformidade, permitindo a identificação de oportunidades de melhoria tanto nos procedimentos de medição quanto no próprio processo

de fabricação.

De forma complementar, foi calculado o índice C_m , cujo objetivo é avaliar a capacidade potencial do sistema de medição. Esse cálculo, representado na Eq. (8), é análogo ao do índice C_p , diferenciando-se apenas pela substituição do valor do desvio-padrão pela incerteza de medição.

$$C_m = \frac{UL - LL}{6u} \quad (8)$$

Os índices C_m e C_{mk} foram determinados a partir de dados obtidos em análises rotineiras, sem a utilização de materiais específicos de controle de qualidade externo. Ainda assim, a abordagem adotada é equivalente à avaliação de resultados provenientes de amostras de controle de qualidade (QC), permitindo verificar a confiabilidade do sistema de medição.

4

Resultados e Discussões

A presente seção reúne e discute os resultados obtidos ao longo da pesquisa, que teve como objetivo geral propor um modelo integrando estratégias de bandas de guarda, estimativa de incerteza de medição e índices de capacidade de processo, para reduzir os riscos associados à avaliação de conformidade e controle de qualidade de processos de fabricação de medicamentos. O desenvolvimento metodológico contemplou etapas sucessivas e complementares. Inicialmente, foi realizado o ensaio de teor de comprimidos de paracetamol 750 mg por espectrofotometria UV/Vis, conforme descrito na Farmacopeia Brasileira, 6ª edição. Em seguida, foram determinados os índices de capacidade de processo (C_p e C_{pk}) para os medicamentos de referência e genéricos, permitindo avaliar o desempenho produtivo em relação aos limites da especificação. Posteriormente, estimou-se a incerteza de medição a partir da variabilidade analítica e de amostragem, cujos valores subsidiaram a definição das bandas de guarda, utilizadas para estabelecer limites de aceitação mais conservadores e estatisticamente fundamentados. Por fim, foram desenvolvidos e aplicados os índices de capacidade de medição (C_m e C_{mk}), os quais permitiram integrar as dimensões da incerteza e da variabilidade de processo, oferecendo uma visão mais abrangente da confiabilidade dos resultados.

A seguir, são apresentados todos os resultados obtidos durante a pesquisa, destacando a importância de cada etapa na avaliação da conformidade dos medicamentos analisados.

4.1.

Resultados do ensaio de teor de paracetamol

A presente seção aborda os resultados obtidos a partir da aplicação do ensaio de teor de paracetamol 750 mg comprimidos, mediante a técnica de espectrofotometria UV/Vis. Foram tratados os dados correspondentes aos

30 lotes estudados conforme indicado no APÊNDICE A.

Esse ensaio foi essencial para verificar se os medicamentos cumprem com as especificações do conteúdo de princípio ativo que estabelece a Farmacopeia Brasileira (2024), lembrando que esse parâmetro influi diretamente no efeito farmacológico esperado do medicamento, ou seja, é um parâmetro crítico.

Na figura 5, podem-se apreciar que vinte e oito dos trinta lotes de comprimidos de paracetamol 750 mg analisados (quinze referentes ao medicamento de referência e quinze a medicamentos genéricos) atenderam às especificações, que estipulam um intervalo de 90,0 a 110,0 % em relação ao teor declarado na embalagem.

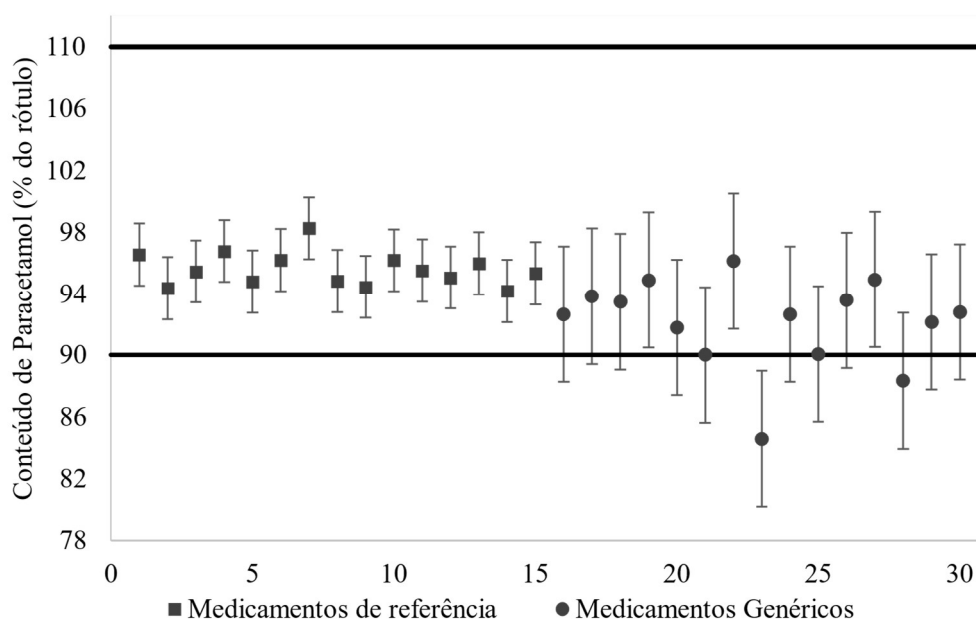


Figura 5 - Teor de paracetamol em 30 lotes de comprimidos, com base nos resultados do ensaio espectrofotométrico UV/Vis e sua incerteza combinada.

Observou-se, contudo, diferença no comportamento entre os grupos avaliados: enquanto os lotes do medicamento de referência apresentaram valores mais próximos da centralidade, os lotes de medicamentos genéricos evidenciaram maior dispersão dentro da faixa especificada.

Esse resultado inicial indica conformidade da maioria dos lotes

analisados com relação ao ensaio oficial de teor, embora tenha sido identificado ao menos um lote de medicamento genérico com resultado fora das especificações. Ao mesmo tempo, os dados evidenciam diferenças no desempenho entre os grupos de referência e genéricos, aspectos que serão aprofundados nas subseções seguintes por meio da análise dos índices de capacidade de processo e dos cálculos de incerteza de medição.

4.2.

Resultados dos índices de capacidade de processo

Após a etapa de ensaio de teor por espectrofotometria UV/Vis, em que foram determinados os valores médios e os desvios-padrão correspondentes aos trinta lotes analisados, esses parâmetros estatísticos foram utilizados como base para o cálculo dos índices de capacidade de processo. A partir das médias e variabilidades obtidas, foi possível avaliar não apenas a conformidade em relação aos limites regulamentares, mas também a consistência e o desempenho produtivo de cada grupo por meio dos índices C_p e C_{pk} .

Para complementar essa análise, empregou-se a simulação de Monte Carlo, a qual permitiu modelar a distribuição dos resultados considerando tanto a variabilidade observada quanto os limites de especificação. Essa abordagem probabilística é especialmente útil para estimar a frequência com que lotes poderiam, hipoteticamente, ultrapassar os limites de aceitação, mesmo quando a média do processo se encontra dentro da faixa estabelecida. Assim, foi possível obter uma visão mais realista sobre os riscos associados às decisões de conformidade.

As Figuras 6 e 7 ilustram o procedimento adotado, representando o esquema de simulação baseado em amostragem aleatória repetida, onde as médias e desvios-padrão de cada grupo (referência e genéricos) foram empregados como parâmetros de entrada. Esse arranjo possibilitou estimar a probabilidade de ocorrência de valores fora da especificação em cenários simulados, de forma a quantificar o risco de não conformidade associado a cada conjunto de lotes.

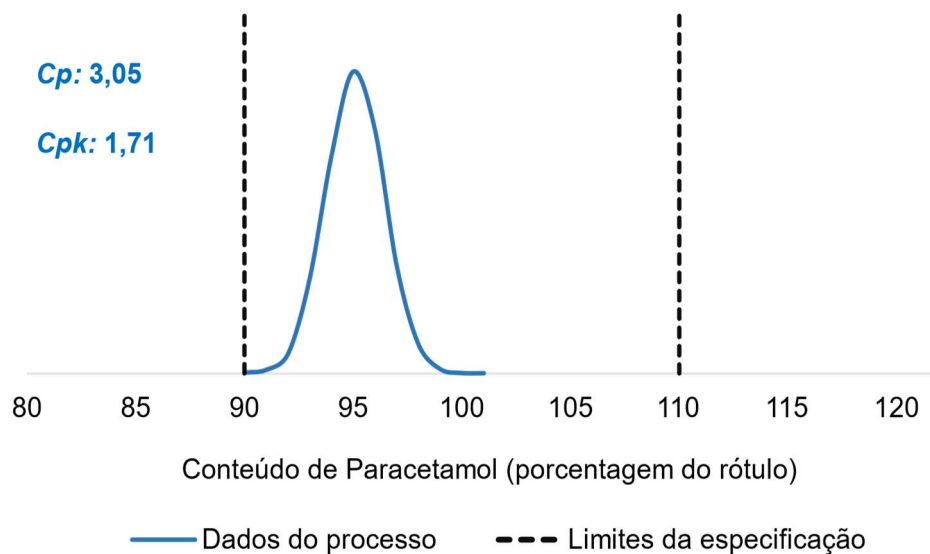


Figura 6 - Índices de capacidade do processo (C_p e C_{pk}) dos resultados do ensaio por espectrofotometria de comprimidos de paracetamol 750 mg (medicamento de referência).

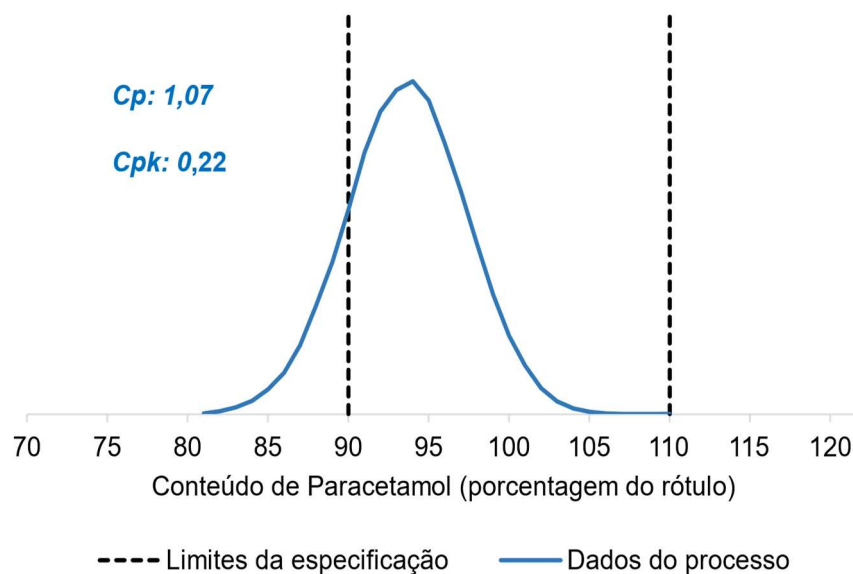


Figura 7 - Índices de capacidade do processo (C_p e C_{pk}) dos resultados do ensaio por espectrofotometria de comprimidos de paracetamol 750 mg (medicamento genérico).

Conforme apresentado nas Figuras 6 e 7, os resultados da simulação permitem visualizar a distribuição estimada dos valores de teor em relação aos limites regulamentares de 90,0 a 110,0 %. Nota-se que, para os medicamentos de referência, a maior parte da distribuição encontra-se centralizada em torno

de 95 %, com baixa probabilidade de ultrapassagem dos limites. Já para os genéricos, ainda que a maioria dos valores se mantenha dentro da especificação, observa-se maior dispersão, refletindo maior risco potencial de resultados próximos aos limites inferior e superior. Essa diferença evidencia que, embora ambos os grupos atendam às exigências oficiais, a robustez estatística e a confiabilidade do processo são distintas, o que justifica a necessidade de análises complementares com bandas de guarda e índices de capacidade de medição.

4.3.

Resultados da estimativa da incerteza de medição

Na presente seção, são apresentados os resultados da estimativa da incerteza de medição, onde a abordagem probabilística proporcionada pelo método oferece uma avaliação robusta da incerteza. Os dados registrados foram tratados com base no delineamento experimental em dois estágios, tal como se mostra no APENDICE B, considerando variabilidade analítica (repetibilidade das leituras, curva de calibração analítica e preparo das amostras) e variabilidade de amostragem (diferenças entre alvos de um mesmo lote), foi possível decompor a incerteza total em seus componentes principais.

Os resultados mostraram que a variabilidade analítica apresentou contribuição inferior à variabilidade de amostragem, evidenciando que as diferenças entre unidades do mesmo lote têm maior impacto na incerteza global do que o procedimento instrumental propriamente dito. Esse achado é consistente com a literatura e reforça a importância de considerar a amostragem como componente crítico na avaliação metrológica de produtos farmacêuticos.

A incerteza-padrão combinada (u_c) foi determinada pela combinação quadrática dos componentes identificados e, a partir desse valor, calculou-se a incerteza expandida (U), utilizando fator de abrangência $k = 2$, correspondente a uma probabilidade de abrangência de aproximadamente 95 %. Os valores de U , expressos em termos relativos, variaram de acordo com o grupo avaliado: os medicamentos de referência apresentaram incertezas ligeiramente menores quando comparados aos genéricos, refletindo maior homogeneidade entre os lotes do primeiro grupo. Os resultados completos desses cálculos podem ser encontrados na Tabela 3.

Tabela 3 - Incerteza combinada e incerteza expandida.

| | Incerteza da amostragem u_s | Incerteza analítica u_a | Incerteza combinada u_c | Incerteza expandida U |
|----------------------------------|---|-------------------------------------|-------------------------------------|--|
| Medicamento de Referência | 1,93% | 0,58% | 2,02% | 4,03% |
| Medicamento Genérico | 4,37% | 0,63% | 4,40% | 8,80% |

Agora, com a incerteza-padrão determinada, é preciso relacioná-la à banda de guarda para aumentar a segurança do produtor nos limites que serão propostos. A próxima seção abordará detalhadamente como esses resultados foram utilizados, proporcionando uma melhor compreensão da metodologia desenvolvida.

4.4.

Determinação das bandas de guarda

Nesta seção, os resultados mostram que as bandas de guarda tiveram como finalidade incorporar explicitamente a incerteza de medição na avaliação da conformidade, redefinindo os limites de aceitação de forma mais conservadora em relação aos limites de especificação. Para este estudo, adotou-se um risco máximo de decisão incorreta de 5 %, correspondendo a um fator de abrangência de $k = 1,64$. A partir das incertezas de medição estimadas para cada grupo, foram calculadas as larguras das bandas de guarda e, consequentemente, os limites ajustados, conforme apresentado na Tabela 4.

Tabela 4 - Limites de aceitação para o medicamento de referência e o medicamento genérico no teor de paracetamol por ensaio de espectrofotometria.

| Espectrofotometria UV/VIS | Limites de especificação (%) | Valor medido (%) | Banda de guarda (g, %) | Limites de aceitação ajustados (%) |
|----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---|
| Referência | 90,00 – 110,00 | 95,58 | 2,30 | 92,30 – 107,70 |
| Genérico | | 92,11 | 5,13 | 95,13 – 104,87 |

Os resultados mostram que os lotes de medicamento de referência mantiveram ampla margem de aceitação (92,30 – 107,70 %), enquanto os genéricos apresentaram limites consideravelmente mais restritos (95,13 – 104,87 %). Essa diferença reflete a maior variabilidade observada nos genéricos e demonstra que, ao se considerar a incerteza de medição, a tolerância estatística ao redor da média torna-se mais estreita, reduzindo o risco de decisões equivocadas.

Para estimar quantitativamente os riscos do consumidor (aceitação de lote não conforme) e do produtor (rejeição de lote conforme), foram realizadas simulações de Monte Carlo com 10 000 iterações para cada grupo de medicamentos, utilizando como parâmetros a média e o desvio-padrão observados nos ensaios espectrofotométricos. Os resultados estão sumarizados na Tabela 5.

Tabela 5 - Frequências do teor de paracetamol em lotes de medicamentos de referência e genéricos (dentro e fora das especificações), assim como os resultados espectrofotométricos (aceitos e rejeitados) obtidos por meio de simulações de Monte Carlo.

| Espectrofotometria UV/VIS | Medicamento de referência | | Medicamento genérico | |
|----------------------------------|----------------------------------|------------------|-----------------------------|------------------|
| | Aceito | Rejeitado | Aceito | Rejeitado |
| Dentro da especificação | 9999 | 0 | 6802 | 476 |
| Fora da especificação | 1 | 0 | 682 | 2040 |
| Total | 10000 | 0 | 7484 | 2516 |

Conforme demonstrado na Tabela 5, para os medicamentos de referência, 99,9 % dos lotes simulados cumpriram as especificações, não havendo riscos relevantes de aceitação ou rejeição incorreta. Já nos medicamentos genéricos, apenas 68,02 % dos lotes atenderam plenamente aos limites; entre eles, 476 lotes (4,76 %) foram erroneamente aceitos (risco do

consumidor) e 682 lotes (6,82 %) foram erroneamente rejeitados (risco do produtor). Além disso, 20,4 % dos lotes simulados não atenderam às especificações, evidenciando maior vulnerabilidade estatística neste grupo.

Esses resultados são mais bem visualizados nas Figuras 8 e 9, que apresentam o diagrama de dispersão dos 10 000 ensaios simulados para os grupos de referência e genéricos, respectivamente. Nas figuras, o eixo X representa os valores reais simulados, obtidos com base na média e no desvio padrão do processo produtivo, enquanto o eixo Y corresponde aos valores medidos simulados, gerados a partir dos valores reais simulados e na incerteza de medição.

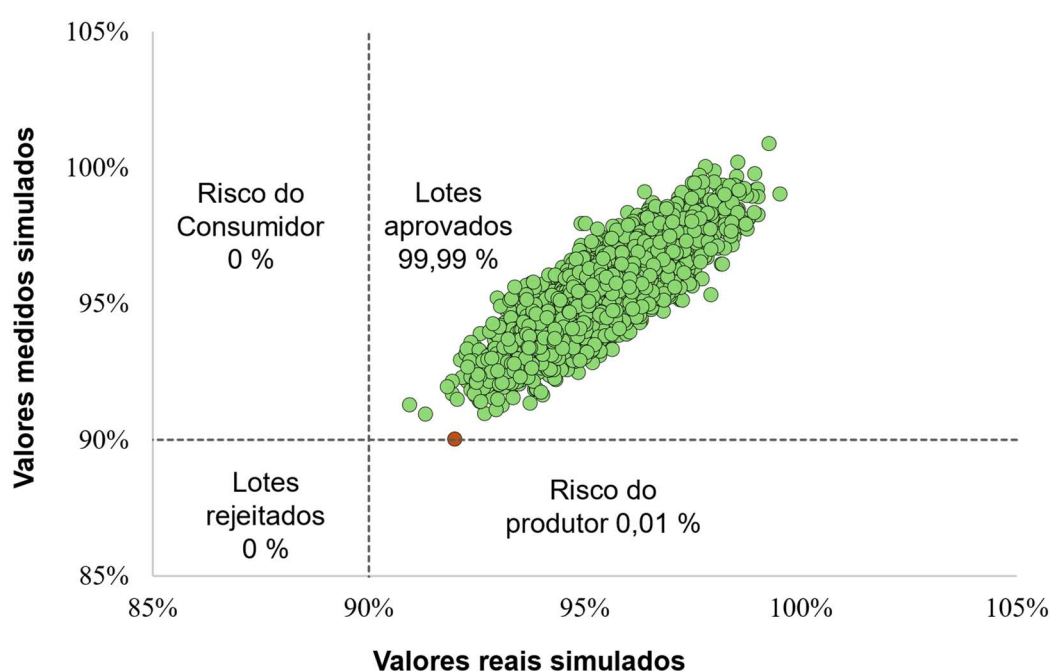


Figura 8 - Dispersão dos 10 000 ensaios simulados por espectrofotometria UV/Vis para lotes virtuais de medicamento de referência.

Na Figura 8 observa-se que praticamente a totalidade dos resultados encontra-se concentrada dentro da zona de aceitação, com valores médios centralizados em torno de 95,6 %. O risco do consumidor e o risco do produtor foram nulos, enquanto o percentual de rejeição equivocada foi de apenas 0,01 %, confirmando a elevada robustez estatística desse grupo.

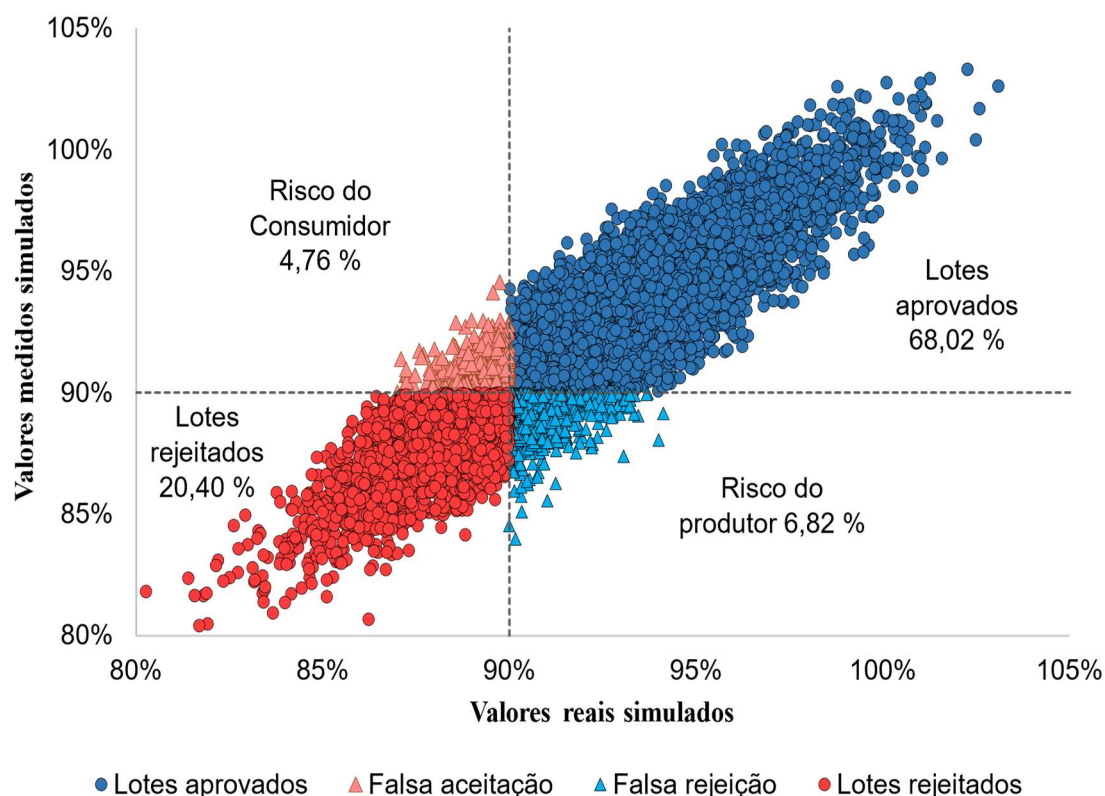


Figura 9 - Dispersão dos 10 000 ensaios simulados por espectrofotometria UV/Vis para lotes virtuais de medicamentos genéricos.

A Figura 9 evidencia maior dispersão entre os resultados dos genéricos. Nota-se que, embora a maioria dos pontos esteja dentro da especificação (68,02 %), uma fração considerável encontra-se próxima ou além dos limites. O risco do consumidor (aceitação de lotes não conformes) foi estimado em 4,76 %, enquanto o risco do produtor (rejeição de lotes conformes) atingiu 6,82 %, revelando maior vulnerabilidade estatística e implicações comerciais significativas.

Esses achados reforçam a eficácia da aplicação das bandas de guarda como ferramenta para reduzir riscos de decisão em avaliações de conformidade. Contudo, revelam também que, nos medicamentos genéricos, o risco do produtor supera o do consumidor, implicando potenciais perdas comerciais significativas. Tal constatação sugere que, além da aplicação de bandas de guarda, é necessário aprimorar os processos produtivos e os sistemas de amostragem e medição, a fim de equilibrar melhor os riscos e assegurar maior robustez estatística às decisões regulatórias.

4.5.

Determinação dos índices de capacidade das medições, C_m e C_{mk}

Embora a aplicação das bandas de guarda tenha se mostrado eficaz para reduzir os riscos de decisão em avaliações de conformidade, essa abordagem ainda se limita a considerar a incerteza de medição de forma isolada. Para complementar essa perspectiva e oferecer uma visão mais abrangente da confiabilidade dos resultados, foram empregados os índices de capacidade de medição (C_m e C_{mk}). Diferentemente dos índices tradicionais de processo (C_p e C_{pk}), que avaliam essencialmente a variabilidade produtiva e o centramento em relação às especificações, os índices C_m e C_{mk} incorporam explicitamente a incerteza associada ao sistema de medição, permitindo avaliar de maneira contínua a robustez e a confiabilidade das análises.

A comparação entre esses dois conjuntos de indicadores é apresentada nas Figuras 10 e 11, que ilustram os resultados obtidos para os medicamentos de referência e genéricos, respectivamente. Nessas representações, observa-se de forma clara como o desempenho do processo (C_p e C_{pk}) pode divergir do desempenho do sistema de medição (C_m e C_{mk}), ressaltando as vantagens do novo enfoque ao integrar ambas as dimensões na avaliação da conformidade.

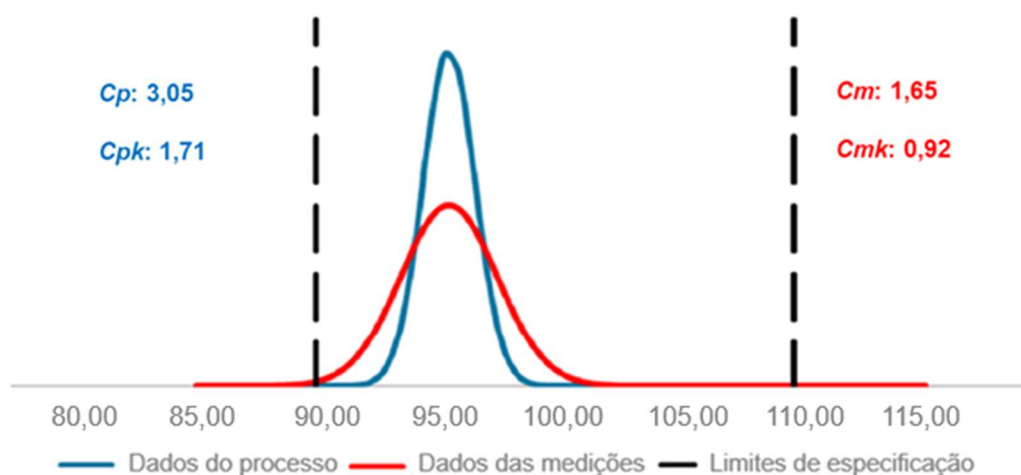


Figura 10 - Índices de processo (C_p e C_{pk}) e índices de medição (C_m e C_{mk}) para o medicamento de referência.

Como demonstrado na Figura 10, para os medicamentos de referência os resultados indicaram que o sistema de medição apresenta capacidade potencial adequada, com valor de $C_m = 1,65$. Entretanto, o índice $C_{mk} = 0,92$ ficou ligeiramente abaixo do valor mínimo recomendado ($\geq 1,0$), sugerindo que, embora o processo produtivo seja estável e bem centralizado ($C_p = 3,05$; $C_{pk} = 1,71$), a confiabilidade do sistema de medição ainda pode ser aprimorada. Esse resultado demonstra que índices elevados de C_p e C_{pk} não garantem, isoladamente, a robustez da conformidade se a incerteza analítica não for devidamente considerada.

Já para os medicamentos genéricos, como pode-se observar na Figura 11, os valores de $C_m = 0,76$ e $C_{mk} = 0,16$ revelaram que o sistema de medição é incapaz de assegurar resultados confiáveis, mesmo quando o processo apresenta índices $C_p = 1,07$ e $C_{pk} = 0,22$. Essa discrepância evidencia que a variabilidade do sistema de medição exerce papel determinante na avaliação da conformidade, sobretudo quando a média do processo se encontra próxima dos limites de especificação.

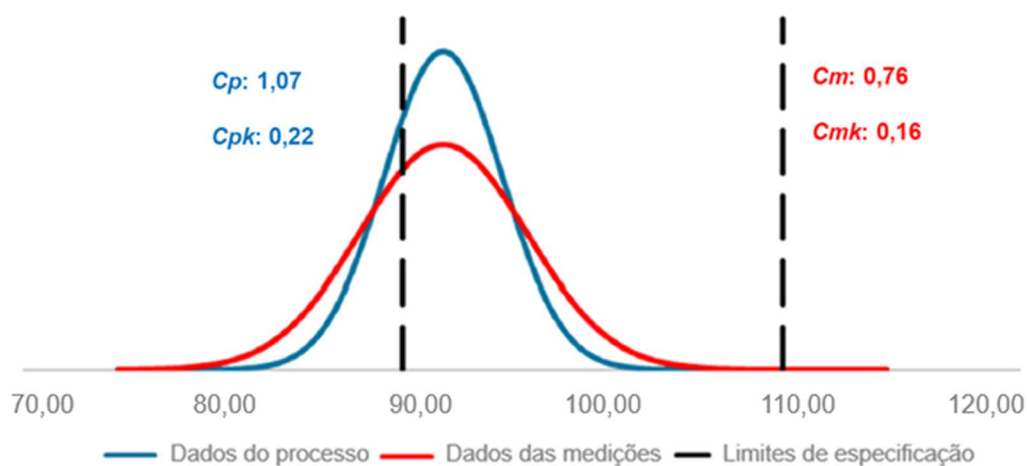


Figura 11 - Índices de processo (C_p e C_{pk}) e índices de medição (C_m e C_{mk}) para o medicamento genérico.

A comparação entre os dois grupos revela diferenças fundamentais entre os enfoques. Enquanto os índices de processo (C_p e C_{pk}) fornecem uma medida da variabilidade global do processo produtivo, os índices de medição

(C_m e C_{mk}) incorporam a incerteza metrológica, refletindo de forma mais direta a confiabilidade dos resultados analíticos utilizados para a tomada de decisão. Assim, mesmo em situações em que o processo parece atender às especificações ($C_p > 1,0$), a baixa capacidade de medição ($C_{mk} < 1,0$) pode indicar risco elevado de falsas aceitações ou rejeições.

Entre as vantagens desse novo enfoque, destaca-se a possibilidade de monitoramento contínuo da confiabilidade metrológica em análises de rotina, permitindo identificar não apenas falhas de processo, mas também limitações do sistema de medição e da amostragem. Essa integração de métricas oferece uma avaliação mais completa do risco, equilibrando de forma mais eficaz os interesses do produtor e do consumidor, além de alinhar-se às recomendações internacionais que enfatizam a necessidade de considerar explicitamente a incerteza de medição em avaliações de conformidade.

Uma vantagem significativa da utilização combinada dos índices C_p/C_{pk} e C_m/C_{mk} é a possibilidade de estabelecer uma escala quantitativa que relaciona diretamente a capacidade do processo e a confiabilidade do sistema de medição com a probabilidade de aceitação de lotes e o risco associado ao consumidor.

A Figura 12 ilustra essa relação, apresentando a variação simultânea da probabilidade de aceitação (linha azul) e do risco do consumidor (linha preta) em função dos valores combinados dos índices. Observa-se que, à medida que os valores de C_{pk} e C_{mk} se aproximam ou superam 1,0, a probabilidade de aceitação dos lotes cresce rapidamente, alcançando patamares próximos a 100 %. Em contrapartida, o risco do consumidor diminui drasticamente, aproximando-se de zero.

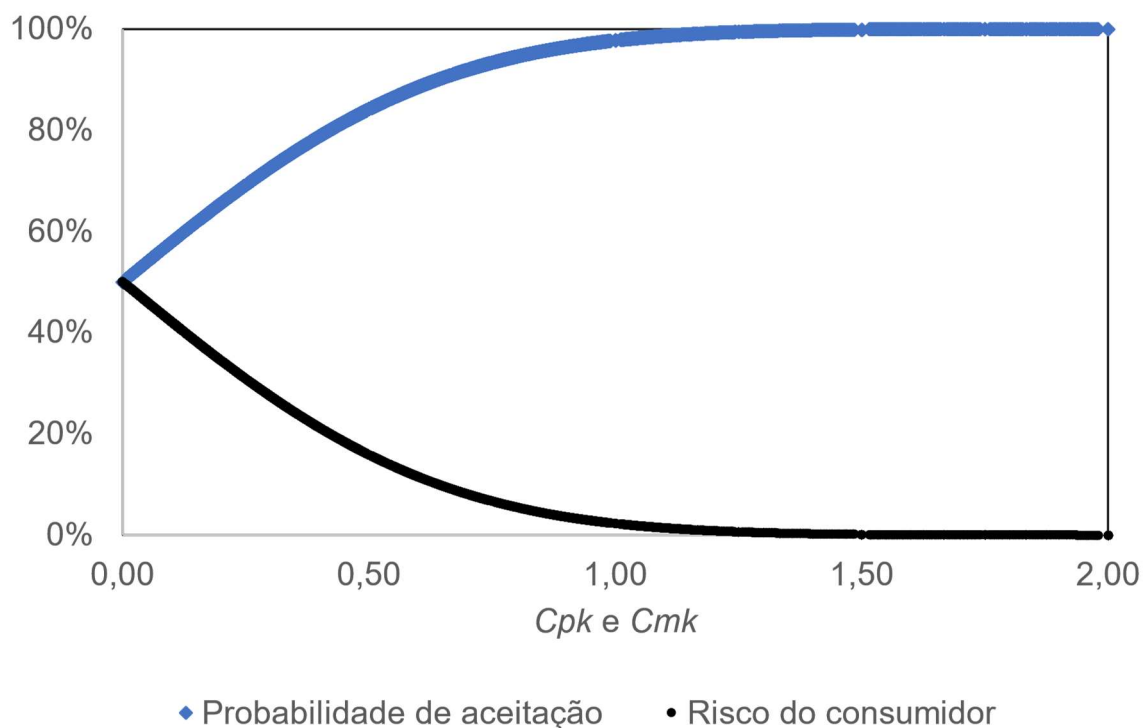


Figura 12 - Probabilidade de aceitação e risco do consumidor em função dos índices C_{pk} e C_{mk} .

Essa representação evidencia de forma clara que a análise isolada da variabilidade do processo (C_p e C_{pk}) não é suficiente para garantir decisões confiáveis, uma vez que a incerteza de medição pode impactar diretamente o risco associado. Ao integrar os índices de processo com os índices de medição, obtém-se uma avaliação mais robusta e alinhada ao objetivo primário do controle de qualidade: minimizar os riscos tanto para o consumidor quanto para o produtor, assegurando a produção de lotes que atendam consistentemente às especificações estabelecidas.

5. Conclusões e Recomendações futuras

No desenvolvimento desta dissertação de mestrado em Metrologia, cumpriram-se integralmente os objetivos estabelecidos, com contribuições relevantes ao entendimento e às práticas de avaliação da conformidade e de controle da qualidade em processos de fabricação de medicamentos.

O primeiro objetivo específico foi atendido pelo levantamento detalhado das bases normativas e regulatórias reconhecidas, tanto em nível internacional quanto em nível nacional, proporcionando compreensão abrangente dos aspectos mais relevantes da avaliação de conformidade e do controle da qualidade nos processos farmacêuticos. Esse levantamento forneceu fundamentação teórica e regulatória sólida para as etapas subsequentes da pesquisa.

Na sequência, a seleção criteriosa de métodos e ferramentas para a avaliação dos riscos de falsa conformidade mostrou-se determinante. A apreciação sistemática dessas abordagens permitiu identificar aquelas mais adequadas para reduzir a probabilidade de decisões equivocadas na avaliação da conformidade, atendendo ao segundo objetivo da pesquisa.

O terceiro objetivo específico foi atendido pela proposição de uma integração metodológica, representada pelos índices de capacidade das medições, C_m e C_{mk} , que reduz a probabilidade de decisões falsas, mediante a aplicação da ferramenta de bandas de guarda para os valores medidos de teor de princípio ativo evitando assim, potenciais erros na avaliação de conformidade. Os valores apresentados puderam estabelecer uma faixa de aceitação para que consumidores e produtores admitam um risco máximo de 5 % de um valor não conforme.

Evidenciou-se que a aplicação conjunta de C_{mk} e C_{pk} minimiza o risco de aceitação indevida de lotes não conformes e de rejeição indevida de lotes conformes, reforçando a precisão e a confiabilidade das decisões. Adicionalmente, o arcabouço proposto de avaliação de conformidade, baseado na integração entre incerteza de medição, índices de capacidade de processo e bandas de guarda identifica oportunidades de melhoria no sistema

de medição, fortalecendo o controle de qualidade e reduzindo riscos para consumidores e produtores. Importa ressaltar que *Cm* e *Cmk* não substituem a validação formal nem as rotinas de controle estatístico de processo; antes, acrescentam rigor estatístico à gestão do risco decisório e favorecem a harmonização entre laboratório e produção.

Embora os objetivos tenham sido cumpridos e a utilidade prática do modelo integrado tenha sido demonstrada, a pesquisa apoiou-se, maioritariamente, em hipóteses univariadas, normalidade e estabilidade do processo, além de um escopo empírico específico centrado na avaliação de conformidade de comprimidos de paracetamol (750 mg), utilizando dados provenientes de medicamentos de referência e genéricos comercializados no Brasil. Essas restrições do delineamento metodológico impõem desafios consideráveis e marcam a agenda de aprofundamento necessária para robustecer e generalizar o modelo proposto em contextos industriais diversos.

Em consonância, como recomendações futuras, sugere-se o seguinte:

- Avaliar o desempenho de *Cmk* e sua integração com *Cpk* em outros setores intensivos em qualidade e segurança, validando a robustez do arcabouço fora do domínio farmacêutico.
- Expandir a metodologia para lidar com múltiplos atributos correlacionados e distribuições que se afastam da normalidade, ampliando a utilidade em processos complexos.
- Investigar sobre o impacto econômico da adoção do enfoque integrado, em especial economias por redução de rejeições e recalls, de modo a evidenciar benefícios práticos para a tomada de decisão.
- Utilizar a evidência acumulada para ancorar a implementação do modelo proposto em marcos regulatórios internacionais, favorecendo a comparabilidade entre plantas e jurisdições.

Referências bibliográficas

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia Brasileira, 6ª edição**. Brasília.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA ANVISA. **RDC 658 DE 2022**. [s.l: s.n.].

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA ANVISA. **Farmacopeia Brasileira 7ª edição: Volume I**. Brasília.

ALASHAARI, G. A. A. The process capability to fulfill specifications with an application in pharmaceutical tablets weights. **International Journal of Advanced and Applied Sciences**, [s. l.], v. 8, n. 2, p. 70–76, 2021.

AL-KADHI, N. S.; MOHAMED, M. A.; AHMED, H. A.; NASSAR, H. F. Facile synthesis and eco-friendly analytical methods for concurrent estimation of selected pharmaceutical drugs in their solutions: application to quality by design, lean six sigma, and stability studies. **BMC Chemistry**, [s. l.], v. 17, n. 1, 2023.

AMERICAN SOCIETY OF MECHANICAL ENGINEERS (ASME). **B89.7.3.1 – Guideline for Decision Rules: Considering Measurement Uncertainty in Determining Conformance to Specifications**. New york.

BARRIOS, G. G.; LOURENÇO, F. R.; DE OLIVEIRA, E. C. Use of measurement uncertainty in conformity assessment and process capability indices in quality evaluation of pharmaceutical manufacturing processes. **Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems**, [s. l.], v. 264, p. 105470, 2025.

BETTENCOURT DA SILVA, R. **ILAC-G8: 2019 - Guidelines on Decision Rules and Statements of Conformity – A summary**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://www.eurachem.org/images/stories/workshops/2019_11_MU/pdf/PL3-03_ILAC_G8_intro_daSilva.pdf>. Acesso em: 27 out. 2025.

BETTENCOURT DA SILVA, R. J. N.; LOURENÇO, F.; HIBBERT, D. B. Setting Multivariate and Correlated Acceptance Limits for Assessing the Conformity of Items. **Analytical Letters**, [s. l.], v. 55, n. 13, p. 2011–2032, 2022.

BRANDS, R.; TEBART, N.; THOMMES, M.; BARTSCH, J. UV/Vis spectroscopy as an in-line monitoring tool for tablet content uniformity. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, [s. l.], v. 236, 2023.

CASTAÑEDA HERNÁNDEZ, O.; CARABALLO RODRÍGUEZ, I.; BERNAD

BERNAD, M. J.; MELGOZA CONTRERAS, L. M. Comparison of the performance of two grades of metformin hydrochloride elaboration by means of the SeDeM system, compressibility, compactability, and process capability indices. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, [s. l.], v. 47, n. 3, p. 484–497, 2021.

ELLISON, S. L. R.; WILLIAMS, A. Response to “About acceptance and rejection zones”. **Accreditation and Quality Assurance**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 49–51, 2010.

FDA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Current Good Manufacturing Practice (Cgmp) Regulations**. 2023.

FORREST W BREYFOGLE. Implementing Six Sigma: smarter solutions using statistical methods. Em: Second Edition ed. [s.l: s.n.].

FRANCISCO, F. L.; SAVIANO, A. M.; LOURENÇO, F. R. Measuring Uncertainty Using Different Approaches: A Case Study for Acetaminophen Quantification. **Journal of AOAC INTERNATIONAL**, [s. l.], v. 99, n. 3, p. 612–617, 2016.

GIJO, E. V. Application of tools and techniques of quality by design in pharmaceutical process. **International Journal of Productivity and Performance Management**, [s. l.], v. 71, n. 7, p. 2932–2950, 2022.

GOODWIN, D. J.; VAN DEN BAN, S.; DENHAM, M.; BARYLSKI, I. Real time release testing of tablet content and content uniformity. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 537, n. 1–2, p. 183–192, 2018.

GOUVEIA, B.; RIJO, P.; GONÇALO, T.; REIS, C. Good manufacturing practices for medicinal products for human use. **Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences**, [s. l.], v. 7, n. 2, p. 87, 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA INMETRO. **Vocabulário Internacional de Metrologia**. [s.l: s.n.].

INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, Q. e T. (INMETRO). **DOQ-CGCRE-008: Orientação sobre validação de métodos analíticos**. Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://www.gov.br/cdtn/pt-br/centrais-de-conteudo/documentos-cgcre-abnt-nbr-iso-iec-17025/doq-cgcre-008/view>>. Acesso em: 27 out. 2025.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS HUMAN USE ICH. **ICH Q8 (R2):Pharmaceutical development**. [s.l: s.n.].

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). **ICH Q9 (R1) – Quality Risk Management**. Geneva. Disponível em: <https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q9%28R1%29_Guideline_Step4_2025_0115_0.pdf>. Acesso em: 27 out. 2025a.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). **ICH Q2 (R2) Validation of Analytical Procedures — Guidance for Industry**. Geneva. Disponível em: <https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q2-R2_Document_Step2_Guideline_2022_0324.pdf>. Acesso em: 27 out. 2025b.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION (ISO). **ISO 9001:2008 – Quality management systems – Requirements**. [s.l: s.n.].

INTERNATIONAL ORGANIZATION OF LEGAL METROLOGY. **OIML TC 3/SC 5 Guide for the application of ISO/IEC 17025 to assessment of Testing Laboratories involved in legal metrology testing**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.oiml.org>.

INTERNATIONAL ORGANIZATION OF LEGAL METROLOGY. **OIML G 19: The role of measurement uncertainty in conformity assessment decisions in legal metrology**. [s.l: s.n.].

JANSSEN, W. F. **The Story of the Laws Behind the Labels**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.fda.gov>.

JOINT COMMITTEE FOR GUIDES IN METROLOGY (JCGM). Evaluation of measurement data — Guide to the expression of uncertainty in measurement. [s. l.], v. JCGM 100:2008, 2008. Disponível em: <www.bipm.org>

JOINT COMMITTEE FOR GUIDES IN METROLOGY (JCGM). Evaluation of measurement data – The role of measurement uncertainty in conformity assessment . **www.bipm.org**, [s. l.], v. JCGM 106:2012, 2012.

JOSEPH, I. Importance of Compliance With Regulations in the Pharmaceutical Industry. **SSRN Electronic Journal**, [s. l.], 2024.

KATTA, H. G.; SHENOY, R. U.; THUNGA, G.; AGRAWAL, S. K.; JOSHI, M.; SATHYANARAYANA, M. B.; TIPPAVAJHALA, V. K.; ABHINAYA, N.; KULYADI, G. P. Solid Dosage Forms: A Detailed Research on Non-conforming Product Quality. **Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research**, [s. l.], v. 54, n. 3s, p. s473–s484, 2020.

LIMENH, L.; TESSEMA, T.; SIMEGN, W.; AYENEW, W.; BAYLEYEGN, Z.; SENDEKIE, A.; CHANIE, G.; FENTA, E.; BEYNA, A.; KASAHUN, A. Patients' Preference for Pharmaceutical Dosage Forms: Does It Affect Medication Adherence? A Cross-Sectional Study in Community Pharmacies. **Patient Preference and Adherence**, [s. l.], v. Volume 18, p. 753–766, 2024.

LOMBARDO, M.; DA SILVA, C. M.; LOURENÇO, F. R. Conformity assessment of medicines containing antibiotics – A multivariate assessment. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, [s. l.], v. 136, 2022.

MOHAMED, M. A. Simultaneous Quantification of Cephalexin and Sodium Benzoate in their Dosage forms by high analytical technique. Application of Lean Six Sigma and In-Vitro Dissolution studies. **Annales Pharmaceutiques Françaises**, [s. l.], v. 79, n. 2, p. 152–169, 2021.

MONTGOMERY, D. C. Introduction to Statistical Quality Control. Em: Eighth edition ed. [s.l: s.n.].

NASR, A.; LAUTERIO, T. J.; DAVIS, M. W. **Unapproved drugs in the united states and the food and drug administration**, 2011.

NOGUEIRA, R. Metrological Traceability of Measurement Results in Pharmaceutical and Chemical Sciences: Selection and Use of Certified Reference Materials. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, [s. l.], 2014. Disponível em:
<https://jbcs.sbq.org.br/audiencia_pdf.asp?aid2=4128&nomeArquivo=v26n2a01.pdf>

PAPADOPOULOS, C. E.; YEUNG, H. Uncertainty estimation and Monte Carlo simulation method. **Flow Measurement and Instrumentation**, [s. l.], v. 12, n. 4, p. 291–298, 2001.

PEARN, W. L.; WU, C. C.; WU, C. H. Estimating process capability index Cpk: classical approach versus Bayesian approach. **Journal of Statistical Computation and Simulation**, [s. l.], v. 85, n. 10, p. 2007–2021, 2015.

RALBOVSKY, N. M.; SMITH, J. P. Raman spectroscopy and multivariate analysis for identification and classification of pharmaceutical pain reliever tablets. **Journal of Chemometrics**, [s. l.], v. 37, n. 3, 2023.

RAMOS, E. N.; ANDRADE, L. G. De. ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NO CONTROLE DE QUALIDADE. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, [s. l.], v. 8, n. 3, p. 422–431, 2022.

RAMSEY, M. H.; ELLISON, S. L. R.; ROSTRON, P. **Measurement uncertainty arising from sampling: a guide to methods and approaches** ISBN 978-0-948926-35-8. Available from www.eurachem.org. [s.l: s.n.].

SANO, A. Y.; LOURENÇO, F. R. Measurement uncertainty arising from sampling and analytical steps of dissolution test of prednisone tablets. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, [s. l.], v. 234, p. 115501, 2023.

SAVIANO, A. M.; LOURENÇO, F. R. Uncertainty evaluation for determining linezolid in injectable solution by UV spectrophotometry. **Measurement**, [s. l.], v. 46, n. 10, p. 3924–3928, 2013.

SAVIANO, A. M.; LOURENÇO, F. R. Measurement uncertainty estimation based on multiple regression analysis (MRA) and Monte Carlo (MC) simulations –

Application to agar diffusion method. **Measurement**, [s. l.], v. 115, p. 269–278, 2018. . Acesso em: 2 dez. 2023.

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. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

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**, [s. l.], v. 119, p. 41–45, 2018. . Acesso em: 10 mar. 2024.

SEPAROVIC, L.; SIMABUKURO, R. S.; COUTO, A. R.; BERTANHA, M. L. G.; DIAS, F. R. S.; SANO, A. Y.; CAFFARO, A. M.; LOURENÇO, F. R. Measurement Uncertainty and Conformity Assessment Applied to Drug and Medicine Analyses – A Review. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, [s. l.], v. 53, n. 1, p. 123–138, 2023.

SHEIKH WAJIHA SHABBIR; SHILPI CHAUHAN. A REVIEW ON USE OF ULTRAVIOLET SPECTROSCOPY. **Innovare Journal of Medical Sciences**, [s. l.], p. 5–11, 2024.

TAKANO, D. E. N.; DE SOUZA REIS, P. R.; SINGH, A. K.; LOURENÇO, F. R. Estimation of uncertainty for measuring desloratadine in tablets formulation using UV spectrophotometry. **Measurement**, [s. l.], v. 101, p. 40–44, 2017.

TRAPLE, M. A. L.; SAVIANO, A. M.; FRANCISCO, F. L.; LOURENÇO, F. R. Measurement uncertainty in pharmaceutical analysis and its application. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 1–5, 2014.

WILLIAMS, A.; ELLISON, S. L. R. Eurachem/CITAC guide: Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement, Third edition. **ISBN 978-0-948926-30-3 Available from: www.eurchem.org**, [s. l.], 2012.

WILLIAMS, A.; MAGNUSSON, B.; ELLISON CHAIR, S.; MAGNUSSON, B.; AB, T.; BETTENCOURT DA SILVA, S. R.; BECKER, R.; POLAND, E.; CHRISTIE, E.; DARBINYAN, K.; IVANOVA, D.; SLOVENIA, E.; LEITO, I.; LEVBARG, O.; NÄYKKI, T.; MORILLAS, P. P.; PELLEGRINO, O.; RÖSSLEIN, M.; RISE, E. S.; SEGA, S. M.; THEODORSSON, E.; THOMAS, P.; VAN DER VEEN, A.; WILLIAMS, A.; OMEROGU, P. Y.; LOURENÇO, F. R. **Use of Uncertainty Information in Compliance Assessment Second edition (2021) Editors Composition of the Working Group* Eurachem members A. Brzyski CITAC members**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.eurachem.org>

Apêndice A

Determinação do teor de paracetamol nos lotes analisados: apresentação dos valores individuais, médias e desvios-padrão.

| MEDICAMENTO | Lote | Absorbância | Teor (%) | Teor (mg) | Média do teor (%) | Desvio-Padrão |
|-------------|---------|-------------|----------|-----------|-------------------|---------------|
| Referência | AP4939 | 0,5116 | 96,54% | 724,04 | 95,6% | 1,1% |
| Referência | AP5937 | 0,5205 | 94,36% | 707,70 | | |
| Referência | AP8480 | 0,5148 | 95,44% | 715,79 | | |
| Referência | AR2752 | 0,5302 | 96,77% | 725,78 | | |
| Referência | AR2898 | 0,5251 | 94,79% | 710,93 | | |
| Referência | AR2899 | 0,5041 | 96,19% | 721,40 | | |
| Referência | AR3920 | 0,5564 | 98,26% | 736,92 | | |
| Referência | AR4161 | 0,5234 | 94,82% | 711,13 | | |
| Referência | AR4494 | 0,5175 | 94,44% | 708,29 | | |
| Referência | AR4495 | 0,5477 | 96,17% | 721,28 | | |
| Referência | AR4887 | 0,5254 | 95,50% | 716,26 | | |
| Referência | AR8508 | 0,5187 | 95,05% | 712,90 | | |
| Referência | AR8509 | 0,5219 | 95,97% | 719,80 | | |
| Referência | AT0024 | 0,5395 | 94,18% | 706,35 | | |
| Referência | AT0020 | 0,5322 | 95,32% | 714,90 | | |
| Genérico | L2O0151 | 0,5305 | 92,66% | 694,94 | 92,1% | 3,1% |
| Genérico | L2P0780 | 0,5041 | 93,84% | 703,78 | | |
| Genérico | L209985 | 0,5334 | 93,47% | 701,05 | | |
| Genérico | L2O9986 | 0,5332 | 94,88% | 711,63 | | |
| Genérico | L2O9987 | 0,5059 | 91,79% | 688,44 | | |
| Genérico | L2O9988 | 0,4808 | 90,03% | 675,19 | | |
| Genérico | L2P0784 | 0,4952 | 96,12% | 720,92 | | |
| Genérico | L2S9855 | 0,5135 | 83,58% | 626,87 | | |
| Genérico | L2S9859 | 0,5024 | 92,66% | 694,95 | | |
| Genérico | L2T6236 | 0,5033 | 90,07% | 675,54 | | |
| Genérico | L2T7518 | 0,4936 | 93,57% | 701,78 | | |
| Genérico | L2T8300 | 0,5300 | 94,92% | 711,92 | | |
| Genérico | L2V0137 | 0,4664 | 88,34% | 662,57 | | |
| Genérico | L2V3542 | 0,5176 | 92,15% | 691,14 | | |
| Genérico | L2V3544 | 0,4883 | 92,80% | 696,02 | | |

Apêndice B

Dados experimentais dos 16 lotes estudados por amostragem em duplicata:
ANOVA de dois fatores e estimativa da incerteza analítica e da amostragem.

| | Alvo de amostragem | S1A1 | S1A2 | S2A1 | S2A2 |
|----------------------------------|--------------------|--------|--------|--------|--------|
| Medicamento de Referência | T1 | 93,17% | 94,04% | 89,10% | 86,80% |
| | T2 | 93,79% | 94,24% | 95,77% | 95,92% |
| | T3 | 94,36% | 95,25% | 93,92% | 94,23% |
| | T4 | 89,74% | 89,17% | 93,39% | 93,79% |
| | T5 | 94,38% | 94,52% | 95,25% | 95,26% |
| | T6 | 95,90% | 96,13% | 94,94% | 94,70% |
| | T7 | 94,48% | 93,26% | 91,56% | 91,60% |
| | T8 | 94,89% | 95,76% | 97,09% | 96,40% |
| Medicamento Genérico | T1 | 92,5% | 92,4% | 93,6% | 93,1% |
| | T2 | 81,1% | 81,1% | 84,7% | 85,5% |
| | T3 | 85,9% | 85,5% | 87,1% | 87,1% |
| | T4 | 84,5% | 85,8% | 88,2% | 88,5% |
| | T5 | 91,4% | 88,6% | 91,1% | 91,2% |
| | T6 | 86,2% | 85,2% | 91,1% | 91,2% |
| | T7 | 75,3% | 75,5% | 91,4% | 90,4% |
| | T8 | 89,0% | 88,9% | 92,0% | 91,4% |

- Medicamento de referência

Classical ANOVA

| | | | | |
|---------------------------------------|-------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| Mean | 93,8% | No. Targets | | 8 |
| Total SD (std de | 2,4% | | | |
| | <u>Btn Target</u> | <u>Sampling</u> | <u>Analysis</u> | <u>Measure</u> |
| SD (or u) | 1,3% | 1,9% | 0,6% | 2,017% |
| % of total varian | 30,06 | 64,09 | 5,86 | 69,94 |
| U' (Exp relative uncertainty) (95%) | | 4,12 | 1,24 | 4,30 |
| FU (Uncertainty Factor) (95%) | | 1,043 | 1,0129 | 1,045 |

- Medicamento genérico

Classical ANOVA

| | | | | |
|---------------------------------------|-------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| Mean | 87,7% | No. Targets | | 8 |
| Total SD (std de | 4,7% | | | |
| | <u>Btn Target</u> | <u>Sampling</u> | <u>Analysis</u> | <u>Measure</u> |
| SD (or u) | 1,7% | 4,4% | 0,6% | 4,419% |
| % of total varian | 12,42 | 85,78 | 1,80 | 87,58 |
| U' (Exp relative uncertainty) (95%) | | 9,97 | 1,44 | 10,08 |
| FU (Uncertainty Factor) (95%) | | 1,1101 | 1,0144 | 1,1112 |

Anexo A - Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems - 2025

Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems 264 (2025) 105470



Contents lists available at ScienceDirect

Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems

journal homepage: www.elsevier.com/locate/chemometrics



Use of measurement uncertainty in conformity assessment and process capability indices in quality evaluation of pharmaceutical manufacturing processes

Gynna Gómez Barrios^a, Felipe Rebello Lourenço^b, Elcio Cruz de Oliveira^{a,c,*}

^a Postgraduate Programme in Metrology, Pontifical Catholic University of Rio de Janeiro, Marquês de São Vicente Street, 225, Gávea, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^b Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos, Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, Brazil

^c Logistics, Operational Planning and Control, Measurement and Product Inventory Management, PETROBRAS S.A., Av. Henrique Valadares 28, 20231-030, Rio de Janeiro, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Acceptance limits
Consumer and producer risks
Guard bands
Measurement uncertainty

ABSTRACT

The pharmaceutical industry operates under strict regulatory standards to ensure high-quality, safe, and effective products. Several key indices and metrics are employed to ensure that the pharmaceutical industry operates according to these standards, with process capability indices (C_p and C_{pk}) being the most widely utilized. Regular monitoring and analysis of this metric helps organizations maintain compliance, improve processes, and ultimately safeguard public health. Since the traditional conformity assessment approach (i.e., the simple acceptance rule) does not explicitly consider measurement uncertainty, this study proposes measurement capability indices, C_m and C_{mk} analogous to the process capability indices C_p and C_{pk} , but based on the measurement uncertainty. The C_{mk} index was applied to evaluate the conformity of 750 mg paracetamol tablets. The results indicated that while 99.9 % of the reference drug product lots were compliant, only 68.02 % of the generic drug product lots met these specifications. Furthermore, Monte Carlo simulations estimated a consumer risk of 4.76 % for accepting non-compliant lots and a producer risk of 6.82 % for incorrectly rejecting compliant lots. By combining C_{mk} and C_{pk} strengthens quality control by enabling more conservative acceptance limits and providing a robust statistical basis for conformity decisions, thereby minimizing the risk of erroneous lot acceptance or rejection. This approach reduces risks for consumers and producers, enhances reliability in pharmaceutical production, and provides a precise tool to ensure product quality and safety.

1. Introduction

Due to its profound impact on public health, the pharmaceutical industry operates under strict regulatory guidelines requiring medicines to comply with high quality, safety, and efficacy standards. Adhering to these specifications is essential to avoid risks to patients, consumers, and producers' health and prevent additional costs from product recalls or reprocessing. In this context, patients refer to the medicine's end-users, while consumers refer to broader stakeholders such as healthcare providers, regulators, or purchasers. Producers refer to the manufacturers, and risks include economic loss and reputational damage. The quality assurance system is crucial in this context, requiring rigorous metrological control of the equipment and measurement systems used in manufacturing processes [1–9].

The quality assurance system must ensure compliance with Good Manufacturing Practice (GMP), a set of guidelines designed to ensure consistent, controlled, and high-quality production and minimise the manufacturing process's inherent risks [10–12]. A critical component of this system is quality control activities, which are indispensable for verifying whether products meet their established specifications. These activities include assessments of chemical, physical, and biological properties through laboratory tests that ensure the identity, purity, potency, and performance of each lot produced [13,14].

Among the various statistical tools used in the pharmaceutical industry, the process capability indices C_p and C_{pk} are essential for monitoring process variability and ensuring production remains within specification limits. The C_p index measures the process's potential capability relative to the specification limits, while C_{pk} evaluates both

* Corresponding author. Pontifical Catholic University of Rio de Janeiro, Marquês de São Vicente Street, 225, Gávea, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.
E-mail address: elciooliveira@puc-rio.br (E.C. de Oliveira).

<https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2025.105470>

Received 22 May 2025; Accepted 13 June 2025

Available online 14 June 2025

0169-7439/© 2025 Elsevier B.V. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

the process variability and its alignment with the nominal target. Recent studies highlight the critical role of these indices in optimizing pharmaceutical production. Al-Kadhi et al. (2023) demonstrated that continuous monitoring of *Cpk* in advanced analytical methods, such as RP-UPLC chromatography, reduced critical variability and enhanced analytical precision [15]. Similarly, Abdul-Aziz et al. (2021) showed that combining *Cp* and *Cpk* within the Lean Six Sigma methodology optimizes chromatographic procedures and minimizes defects [16].

Moreover, *Cp* and *Cpk* are fundamental in continuous improvement and large-scale quality optimization. Gijo et al. (2021) demonstrated that implementing *Cpk* within the Quality by Design (QbD) framework effectively reduced critical impurities in pharmaceutical products [17]. Likewise, Castañeda Hernández et al. (2021) emphasized the application of these indices to evaluate tablet weight uniformity and mechanical strength, where higher *Cp* and *Cpk* values reflected robust control during the direct compression process [18]. However, Alashaari (2021) showed that low *Cp* and *Cpk* values in pharmaceutical processes indicate deficiencies in quality control, suggesting necessary adjustments to maintain compliance. These studies highlight that integrating *Cp* and *Cpk* minimizes risks associated with production deviations and strengthens efficiency and safety in pharmaceutical manufacturing [19].

While process capability indices monitor production consistency, addressing measurement uncertainty is equally critical to ensuring reliable decision-making. Decisions regarding medication compliance fundamentally rely on analytical results, highlighting the importance of data quality [20]. For compliance evaluation to be reliable, analytical results must be expressed along with their associated measurement uncertainty, a parameter representing the range of values that can reasonably be attributed to the result, considering a defined probability of error or a specified confidence level [21,22].

Measurement uncertainty becomes particularly relevant when analytical results are close to specification limits, as it directly impacts the risk of making erroneous decisions about the acceptance or rejection of a product [23]. These erroneous decisions can manifest as consumer risk (acceptance of a non-compliant lot) or producer risk (rejection of a compliant lot), which have significant repercussions regarding safety, efficacy, economics, and reputation.

To mitigate these risks, various researchers have adopted the use of uncertainty information in compliance assessment, whose decision rule is based on the guard band technique. This traditionally univariate methodology establishes acceptance and rejection zones for each evaluated quality parameter, incorporating measurement uncertainty into the decision-making process [24]. This approach offers significant advantages: (i) it allows the establishment of more conservative acceptance limits; (ii) it reduces the risk of accepting non-compliant products; and (iii) it provides a solid statistical basis for quality decisions [25–27].

However, the guard band method has important limitations that must be considered. Its univariate nature does not consider possible correlations among multiple quality parameters, which may result in an increased total risk of false decisions [28,29]. For instance, when multiple quality attributes are correlated, a univariate guard band approach may underestimate the true risk of false conformity decisions. Additionally, by focusing primarily on measurement uncertainty, the “top-down” approach used here does not adequately account for the natural variability inherent in the manufacturing process over time, which may lead to an insufficient evaluation of the real capability of the production process.

To ensure the quality of pharmaceutical products, it is also necessary to assess the performance of the manufacturing process. Process control has adopted advanced statistical methods, such as process capability indices (*Cp* and *Cpk*), to evaluate and improve process capability. These indices provide quantitative information about a process's ability to obtain products within established specification limits. The *Cp* index measures process variability relative to allowable tolerance, reflecting the consistency of product quality. The *Cpk* index, on the other hand, assesses both variability and process centering on to specification

values, providing a more comprehensive view of performance. *Cp* can be considered a measure of the potential process capability, while *Cpk* provides a measure of the actual process capability.

Guard bands, while effective in addressing measurement uncertainty, primarily focus on analytical measurements and do not capture process variability over time. Here, we refer to variability in the manufacturing process that can result in product deviations, not analytical variability already assessed in measurement uncertainty. Process capability indices, while excellent for evaluating production consistency and centering, do not directly incorporate the uncertainty associated with measurements. Therefore, an approach that combines both perspectives is necessary. This will ensure that specifications are met and risks to consumers and producers are fully assessed.

The novelty of this study lies in developing indicators (denoted *Cm* and *Cmk*), like the calculation of the *Cp* and *Cpk* indexes, which allows the assessment of measurement capability. The proposed *Cm* and *Cmk* indices are not substitutes for analytical method validation, which must be completed prior to routine use. Instead, these indices serve as supplementary tools for assessing the reliability of the measurement system during ongoing conformity assessments. This work evaluates both the manufacturing process capability (via *Cp* and *Cpk* indices) and the analytical measurement reliability during conformity assessment (via *Cm* and *Cmk* indices). These assessments provide complementary insights into pharmaceutical quality assurance.

2. Methodology

This section presents the measurand and the metrics applied in this study.

2.1. Paracetamol 750 mg tablets assay by spectrophotometry

The content assay determines the amount of active ingredients present in medicines. Thirty lots of 750 mg paracetamol tablets were analyzed, with 15 corresponding to the reference drug product and the other 15 to the generic drug product, from Brazilian manufacturers. The nominal labeled content of the API (active pharmaceutical ingredient) was determined in triplicate and in accordance with the procedure described in the Brazilian Pharmacopoeia, 6th Edition [30]. Twenty tablets were powdered and a solution equivalent to 0.15 g of paracetamol was prepared in 0.1 M sodium hydroxide and water, resulting in a test solution at the concentration of 0.0075 mg/mL. Paracetamol standard solution at concentration of 0.0075 mg/mL was also prepared. The absorbances of test and standard solutions were measured using an UV-Vis spectrophotometer (Thermo Scientific Genesys 50) at 257 nm.

The absorbance measured in the spectrophotometer was evaluated against the absorbance of the reference standard. The content of active pharmaceutical ingredient (API) in the dosage form (% API) was calculated using Eq. (1).

$$\% API = \frac{A_T}{A_R} \times \frac{c_R}{c_T} \times 100 \quad \text{Eq. (1)}$$

Where:

- A_T : absorbance of the test solution;
- A_R : absorbance of the standard solution;
- c_R : real concentration of the standard solution, in $\mu\text{g/mL}$;
- c_T : theoretical concentration of the test solution, in $\mu\text{g/mL}$.

The spectrophotometric assay of paracetamol was conducted according to the Brazilian Pharmacopoeia (6th Ed.). This method is validated at the compendial level. Our study does not aim to assess the initial validation or verification of the method's suitability but to evaluate the reliability of measurements in routine application through the proposed *Cm* and *Cmk* indices.

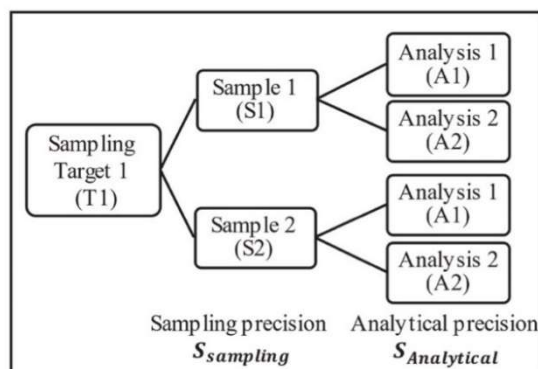


Fig. 1. Scheme of the duplicate sampling method.

2.2. Process capability

The manufacturing processes of 750 mg paracetamol tablets were evaluated by calculating the process capability indices C_p and C_{pk} for both reference and generic drug products. These indices allow for assessing the process's ability to produce tablets within the required specifications.

To calculate the C_p and C_{pk} indices, the regulatory specifications of 90–110 % of the labeled content were adopted, following Eqs. (2) and (3), respectively.

$$C_p = \frac{UL - LL}{6\sigma} \quad \text{Eq. (2)}$$

$$C_{pk} = \min\left(\frac{UL - \mu}{3\sigma}, \frac{\mu - LL}{3\sigma}\right) \quad \text{Eq. (3)}$$

Where UL represents the upper specification limit, LL represents the lower specification limit, σ is the process standard deviation, and μ is the process mean. Values of C_p and C_{pk} were calculated separately for the reference and generic drug products, based on the mean (μ) and standard deviation (σ) obtained from 15 lots of each drug product. C_p value equal to 1 indicates that the process variation is exactly equal to the specification range. C_p values greater than 1 indicate that the process can produce within specifications, while values less than 1 suggest it cannot meet them. Additionally, C_{pk} values greater than 1 indicate that the process can remain within specification limits, even considering possible process variations.

2.3. Measurement uncertainty estimation

To estimate uncertainty, a duplicate sampling method was employed. Sixteen sampling targets (eight from a batch of reference drug product and eight from a batch of generic drug product) were selected, and two samples were taken from each target, as shown in Fig. 1. These samples were independently analyzed in duplicate, allowing for evaluating both sampling and analytical variability contributions to measurement uncertainty.

The expanded uncertainty was calculated following the guidelines from the Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement (GUM). According to the Eurachem Guide [31], which uses a traditional two-way analysis of variance (ANOVA) employing a two-stage nested design, the uncertainty was divided into two main components: (i) uncertainty from the analytical procedure, which includes factors such as the repeatability of values obtained from the spectrophotometer, the analytical calibration curve, and sample preparation; and (ii) uncertainty from sampling, which evaluates variability among different

samples taken from the same lot. The combined standard uncertainty, u_c , was calculated by combining these components using the following Eq. (4):

$$u_c = \sqrt{u_a^2 + u_s^2} \quad \text{Eq. (4)}$$

Where:

u_a : standard uncertainty associated with the analytical procedure;

u_s : sampling uncertainty.

The expanded uncertainty, U , is calculated by $u_c \times k$, where k is the coverage factor corresponding to a confidence level of approximately 95 % ($k = 2$).

2.4. Defining guard bands

The value of the guard band was defined by multiplying the standard uncertainty (u) by an appropriate coverage factor (typically, $k = 1.64$ for a maximum risk of 5 %), as shown in Equation (5) [22,23]. When evaluating consumer risk, the adjusted lower acceptance limit was obtained by adding the guard band (g) to the lower specification limit. In contrast, the upper acceptance limit was obtained by subtracting the guard band (g) from the upper specification limit.

$$g = k \times u \quad \text{Eq. (5)}$$

2.5. Measurement capability indices, C_m and C_{mk}

Given the need to integrate the process capability index and guard bands into the conformity assessment, this study developed the measurement capability index, referred to as C_{mk} . This index is based on the concept of C_{pk} and aims to determine whether the measurements fall within specifications, considering both uncertainty and process centering. The C_{mk} was designed to enhance conformity assessment in industrial processes, especially in pharmaceutical manufacturing, where the accuracy of analytical measurements is crucial to ensuring product quality.

The C_{mk} is calculated using Eq. (6), which combines the specification limits (upper and lower), the mean of the measurements, and the combined standard uncertainty of these measurements. In this way, the C_{mk} index reflects the reliability of the measurement systems used, as the index is calculated based on measured value and its associated measurement uncertainty. When analyzed with the process capability index C_{pk} , it provides a broader view of conformity assessment, allowing for identifying improvement opportunities in both measurements and the manufacturing process.

$$C_{mk} = \min\left(\frac{UL - \mu_m}{3u}, \frac{\mu_m - LL}{3u}\right) \quad \text{Eq. (6)}$$

Where:

UL : upper specification limit;

LL : lower specification limit;

μ_m : measured value (mean value from duplicate analysis);

u : combined standard uncertainty, obtained as shown in Fig. 1.

Similarly, the C_m index can be calculated according to Eq. (7) and assesses the measurement system's potential capability.

$$C_m = \frac{UL - LL}{6u} \quad \text{Eq. (7)}$$

The C_m and C_{mk} indices were calculated based on measurement data obtained during routine assays; no specific external QC materials were employed. However, the approach is analogous to assessing QC sample results for evaluating measurement reliability.

3. Results and discussion

Typically, the evaluation of active ingredient content involves two

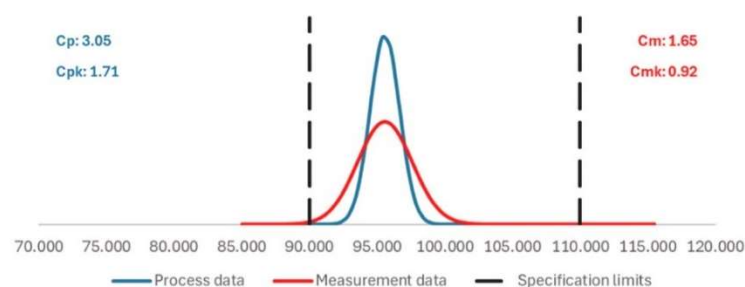


Fig. 2. Process capability indices (C_p and C_{pk}) and measurement capability indices (C_m and C_{mk}) of results from spectrophotometry assay of paracetamol 750 mg tablets (reference drug product).

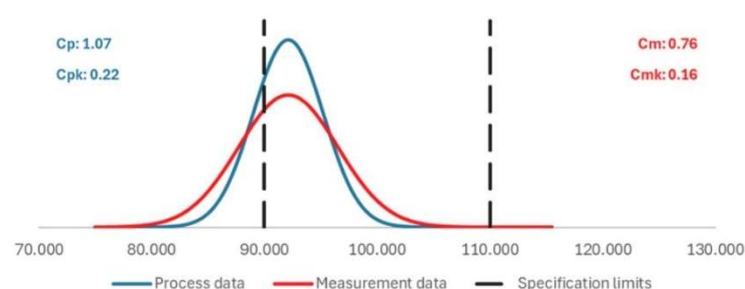


Fig. 3. Process capability indices (C_p and C_{pk}) and measurement capability indices (C_m and C_{mk}) of results from spectrophotometry assay of paracetamol 750 mg tablets (generic drug product).

steps: quantifying the active ingredient in the pharmaceutical form and assessing weight variation to evaluate the uniformity of the active pharmaceutical ingredient within a lot. In this study, we propose assessing the risks of compliance decisions for the active ingredient content test of paracetamol tablets in two presentations: the reference drug product and the generic drug product. The content analysis was conducted considering the active ingredient content of the lots, allowing for batch-to-batch comparison.

The 750 mg paracetamol tablets were analyzed by assay using Ultraviolet–visible (UV/VIS) spectrophotometry. Twenty-eight of the thirty lots showed results within specifications (from $LL = 90.00\%$ to $UL = 110.00\%$ of labeled content), with test results ranging from 90.03 % (lot #21) to 98.26 % (lot #7).

A spreadsheet is available as Supplementary Material in this manuscript to assist readers of Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems in performing the following calculations and generating figures.

Based on Monte Carlo simulations, the manufacturing process for the 750 mg reference drug product achieved a process capability index C_{pk} of 1.71 (Fig. 2), which is lower than the potential process capability index, which was C_p of 3.05. This result is because the process mean (mean = 95.60 %, standard deviation = 1.10 %) is not centered on the nominal specification value (expected value of 100.00 %).

In contrast, the process capability index C_{pk} for the generic drug product was 0.22, and the C_p was 1.07, indicating that, although the process has the potential to produce units within specifications, a significant portion of the produced batches may fall outside the limits, as the process is not centered, as shown in Fig. 3, based on Monte Carlo simulations.

The measurement system capability was evaluated by estimating the measurement uncertainty associated with the paracetamol tablet assay via UV/VIS spectrophotometry, quantified by the standard deviation obtained from a set of replicas in the application of a two-way ANOVA

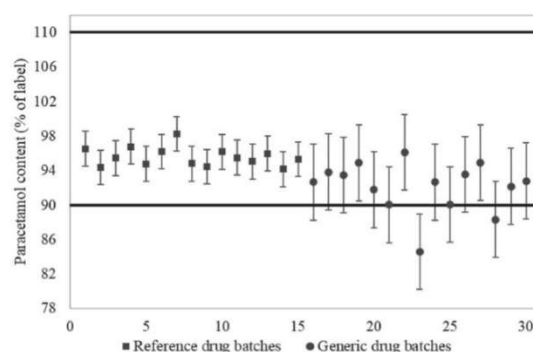


Fig. 4. Content of paracetamol tablets in 30 lots based on Spectrophotometric UV/VIS assay results and their uncertainties.

test with interaction. The combined uncertainty associated with the paracetamol tablet assay by UV/VIS spectrophotometry was calculated by taking the square root of the sum of the squares of analytical and sampling uncertainties, as described in Eq. (4). The combined and expanded uncertainties (using a coverage factor $k = 2$) were 2.02 % and 4.03 % for the reference drug product, and 4.40 % and 8.80 % for the generic drug product, respectively.

Information on measurement uncertainty is a valuable tool in assessing risks related to drug product compliance, as suggested by Fig. 4, where it can be observed that, when considering measurement uncertainty, 30 % of the batches (9 out of 30, i.e. batches #16, #17, #18, #20, #24, #25, #26, #29, and #30) may be erroneously accepted (90.00 %–110.00 %, considering the simple acceptance rule, that is,

Table 1

Acceptance limits for reference drug product and generic drug product for paracetamol content by spectrophotometry assay.

| Spectrophotometry UV/VIS | Specification limits | Measured values | Guard Band (g) | Acceptance limits (%) ^a |
|--------------------------|----------------------|-----------------|----------------|------------------------------------|
| Reference | 90.00–100.00 % | 95.58 % | 2.30 % | 92.30–107.70 % |
| Generic | | 92.11 % | 5.13 % | 95.13–104.87 % |

^a Acceptance limits are expressed as percentage of nominal content (% API).

Table 2

Frequencies of paracetamol content of reference and generic drug products lots (within the specification vs out-of-specification) and spectrophotometric results (accepted vs rejected) obtained from Monte Carlo simulations.

| Spectrophotometry UV/VIS | Reference | | Generic | |
|--------------------------|-----------|----------|----------|----------|
| | Accepted | Rejected | Accepted | Rejected |
| Within the specification | 9999 | 0 | 6802 | 476 |
| Out of specification | 1 | 0 | 682 | 2040 |
| Total | 10000 | 0 | 7484 | 2516 |

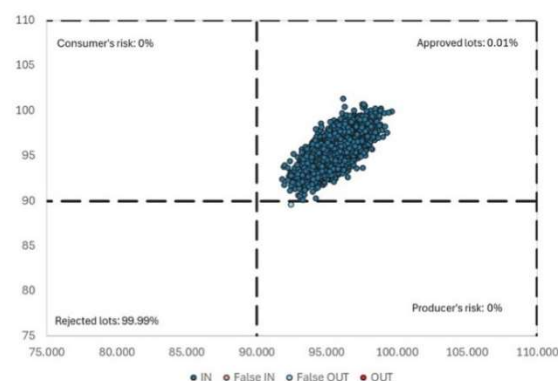


Fig. 5. Scatter plot of 10,000 simulated spectrophotometry assays vs. the paracetamol content in 10,000 virtual lots of Reference drug product.

without guard bands). In addition, 2 of 30 batches (i.e. #21 and #25) may be erroneously rejected. This means that both consumer and producer risk can be significantly elevated, affecting everything from the drug product's efficacy to additional costs resulting from the rejection of batches that meet specifications.

Based on the assay results for each paracetamol drug product and their respective measurement uncertainties, acceptance limits were determined to ensure risk reduction for both the consumer and the producer, as shown in Table 1. These acceptance limits allow a false compliance decision risk of 5 % or less, $k = u \times 1.64$. Measurement uncertainty values for reference and generic drug products were assumed to be 1.40 % and 3.11 %, respectively, considering there two samples were analyzed in duplicate. Measurement uncertainty is a property of the method under specified conditions, but specific sample matrices and handling may influence its magnitude during application, particularly due to the uncertainty arising from sampling.

To estimate consumer and producer risks, Monte Carlo simulations were performed, a crucial element to support modeling in natural sciences [32], based on the information from the 750 mg paracetamol tablet manufacturing process (mean = 95.60 % and standard deviation = 1.10 % for reference drug product; and mean = 92.10 % and standard deviation = 3.10 % for generic drug product), 10,000 iterations corresponding to product lot simulations from which 10,000 paracetamol content test results were generated for each lot taking into account measurement uncertainty and assuming a normal distribution. In

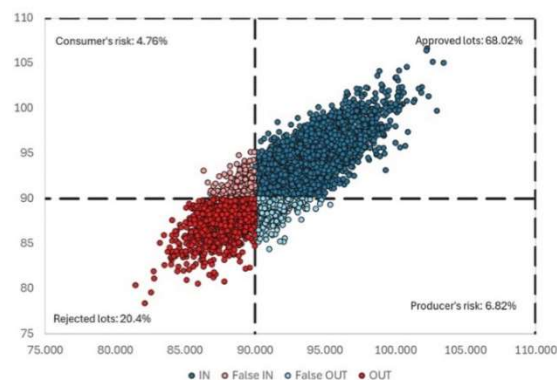


Fig. 6. Scatter plot of 10,000 simulated spectrophotometry assays vs. the paracetamol content in 10,000 virtual lots of generic drug product.

Table 2, it can be observed that for reference drug product, 99.9 % of the simulated lots met the specifications. In contrast, for the simulated generic drug product lots, the percentage of lots that met the specifications was 68.02 % (6802 out of 10,000). However, some of these lots presented a UV/VIS spectrophotometry test result outside these specifications (476 out of 6802), which allows for estimating the consumer risk (ratio between the number of erroneously accepted lots and the total simulated lots) of 4.76 %. On the other hand, although 20.4 % of the simulated lots did not meet the specifications (2040 out of 10,000), some of them had UV/VIS spectrophotometry test results within specifications (682 out of 2722), thus defining a producer risk (ratio between the number of erroneously rejected lots and the total simulated lots) of 6.82 %. Figs. 5 and 6 show the scatter plot of the 10,000 simulated spectrophotometry assays versus the paracetamol content in 10,000 virtual lots of reference and generic drug products, respectively.

It was observed that the producer risk is significantly higher than the consumer risk for generic drug product. One option to reduce this risk is to improve the process and its capability and/or the measurement and sampling system [33].

The C_m and C_{mk} calculation results for the paracetamol reference drug product indicated that the measurement system is potentially capable, with a C_m value of 1.65; however, the C_{mk} value, 0.92, was found to be below the minimum required value. For the paracetamol generic drug product, both C_m and C_{mk} values (0.76 and 0.16, respectively) indicated that the measurement system is incapable. Both C_m and C_{mk} values can be significantly improved by reducing combined uncertainty (4.40 %). About 98 % of overall measurement uncertainty is associated with sampling uncertainty. Consequently, an increase in sampling size may reduce significantly overall measurement uncertainty.

We emphasize that the analytical method is validated. C_m and C_{mk} provide additional ongoing evaluation of measurement reliability and conformity assessment in routine testing. Low C_m values indicate an increased risk of false acceptance due to an increased measurement uncertainty. On the other hand, when C_m value is high, low C_{mk} values indicate an increased risk of false acceptance due to a measured value close to the specification limits. When the measurement uncertainty value is high, and the measured value is close to the specification limits, both C_m and C_{mk} values will be low.

The C_{mk} index allows for assessing the distribution of measurements in relation to the specification limits, thereby providing a measure of the risk of making incorrect conformity decisions. Additionally, this indicator highlights the possibility of improving the measurement system by increasing the number of replicas and samples, as this reduces measurement uncertainty, increasing C_m and C_{mk} values.

The C_p and C_{pk} indices reflect overall process variability, primarily

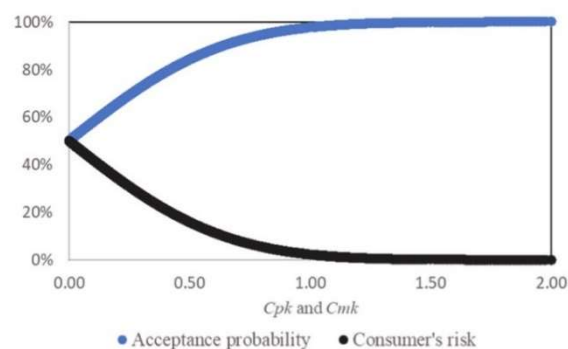


Fig. 7. Acceptance probability and consumer risk as a function of the Cpk and Cmk indices.

driven by manufacturing variation, with minor contributions from analytical variability. In contrast, Cm and Cmk focus exclusively on the analytical measurement uncertainty, providing a complementary evaluation of measurement reliability.

A significant advantage of this new metric is that, when analyzed together with the Cpk index, it allows for establishing a scale of values that defines the conditions under which the manufacturing process and the measurement system can produce products that meet established quality specifications, thus reducing risks for both producer and consumer. Fig. 7 shows the variation in batch acceptance probability and consumer risk as a function of the Cpk and Cmk indices. When these indicators reach values equal to or greater than 1.00, the probability of correctly accepting a batch increases, while consumer risk decreases significantly, thereby achieving the primary objective of the quality control system.

4. Conclusions

The Cm and Cmk indices are intended to support decision-making in conformity assessment by quantifying the reliability of the measurement system when results are near specification limits. They do not substitute for formal validation or process control tools but provide additional statistical insight for risk management. The joint application of Cmk and Cpk minimizes the risk of erroneous batch acceptance or rejection decisions, ensuring greater precision and reliability in results. Additionally, this approach identifies areas for improvement within the measurement system, strengthening quality control and reducing risks for consumers and producers.

Future studies could explore the applicability of Cmk and its integration with Cpk in other industries where stringent quality and safety standards are also critical. Moreover, expanding the methodology to handle multivariate scenarios or data distributions that deviate from normality could further enhance its utility in complex manufacturing processes. Investigating the economic impact of implementing this integrated approach, particularly in terms of cost savings from reduced batch rejection or recall, would also provide valuable insights into its practical benefits. Such studies would not only validate the robustness of Cmk in diverse contexts but also contribute to its implementation within international regulatory frameworks.

CRediT authorship contribution statement

Gynna Gómez Barrios: Data curation, Formal analysis, Investigation, Resources, Visualization, Writing – original draft. **Felipe Rebello Lourenço:** Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Investigation, Methodology, Project administration, Resources, Software, Supervision, Validation, Visualization, Writing – original draft, Writing –

review & editing. **Elcio Cruz de Oliveira:** Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Investigation, Methodology, Project administration, Supervision, Validation, Visualization, Writing – original draft, Writing – review & editing.

Declaration of competing interest

The authors declare the following financial interests/personal relationships which may be considered as potential competing interests: Use of measurement uncertainty in conformity assessment and process capability indices in quality evaluation of pharmaceutical manufacturing processes.

Acknowledgements

The authors thank the scholarship from the Brazilian agency CNPq (305479/2021-0) for the financial support. This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior—Brasil (CAPES)—Finance Code 001.

We would like to thank Luciene Pires Brandão for all the support related to the experimental part of this study.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2025.105470>.

Data availability

No data was used for the research described in the article.

References

- [1] M. Lombardo, C.M. da Silva, F.R. Lourenço, Conformity assessment of medicines containing antibiotics – a multivariate assessment, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 136 (2022) 105279, <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2022.105279>.
- [2] E.N. Ramos, L.G. de Andrade, ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NO CONTROLE DE QUALIDADE, *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação* 8 (2022) 422–431, <https://doi.org/10.51891/reae.v8i3.4599>.
- [3] A. Johnston, D.W. Holt, Substandard drugs: a potential crisis for public health, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 78 (2014) 218–243, <https://doi.org/10.1111/bcp.12298>.
- [4] D. V. S.H. Kumar, H.V. Gangadharappa, M.P. Gowrav, Handling of pharmaceutical deviations: a detailed case study, *Indian J. Pharmaceut. Sci.* 82 (2020), <https://doi.org/10.36468/pharmaceutical-sciences.725>.
- [5] R. Rojas-Cortés, Substandard, Falsified and Unregistered medicines in Latin America, 2017–2018 | Medicamentos de Calidad Subestándar, Falsificados Y No Registrados En América Latina, 2017–2018, vol. 44, *Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health*, 2020, <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.125>.
- [6] R. Nogueira, Metrological traceability of measurement results in pharmaceutical and chemical sciences: selection and use of certified reference materials, *J. Braz. Chem. Soc.* (2014), <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20140259>.
- [7] E. Lavrik, M. Shiroya, H.R. Schmidt, A. Toia, J.M. Heuser, Optical inspection of the silicon micro-strip sensors for the CBM experiment employing artificial intelligence, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. A Accel. Spectrom. Detect. Assoc. Equip.* 1021 (2022) 165932, <https://doi.org/10.1016/j.nima.2021.165932>.
- [8] V.A. Zobov, D.A. Chernousov, Analysis of the technology of automation of surface layer quality management during turning, *Russ. Metall.* (2021) 1814–1820, <https://doi.org/10.1134/S003602952113036X>.
- [9] N. Giannakas, Y. Zhang, G. Tosello, Investigation on product and process fingerprints for integrated quality assurance in injection molding of microstructured biochips, *J. Manuf. Mater. Process.* 2 (2018) 79, <https://doi.org/10.3390/jmmp2040079>.
- [10] B. Gouveia, P. Rijo, T. Gonçalves, C. Reis, Good manufacturing practices for medicinal products for human use, *J. Pharm. BioAllied Sci.* 7 (2015) 87, <https://doi.org/10.4103/0975-7406.154424>.
- [11] Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brazil, Resolução Rdc no 301, De 21 Agosto De 2019, 2019, 2019.
- [12] FDA Food and Drug Administration, Current good manufacturing practice (Cgmp) regulations, Food and Drug Administration (2023).
- [13] F.R. Lourenço, R.J.N. Bettencourt da Silva, Risk of false conformity decisions of multicomponent items controlled by correlated measurement results due to the sharing of analytical steps, *Talanta* 196 (2019) 174–181, <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.12.021>.
- [14] ISO/IEC 17025, General Requirements for the Competence of Testing and Calibration Laboratories, 2017.

- [15] N.S. Al-Kadhi, M.A. Mohamed, H.A. Ahmed, H.A. H.F. Nassar, Facile synthesis and eco-friendly analytical methods for concurrent estimation of selected pharmaceutical drugs in their solutions: application to quality by design, lean six sigma, and stability studies, *BMC Chemistry* 17 (2023) 136, <https://doi.org/10.1186/s13065-023-01028-8>.
- [16] M.A. Mohamed, Simultaneous quantification of cephalexin and sodium benzoate in their dosage forms by high analytical technique. Application of lean six Sigma and In-Vitro dissolution studies, *Ann. Pharm. Fr.* 79 (2) (2021) 152–169, <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2020.09.006>.
- [17] E.V. Gijo, Application of tools and techniques of quality by design in pharmaceutical process, *Int. J. Prod. Perform. Manag.* 71 (2022) 2932–2950, <https://doi.org/10.1108/IJPPM-09-2020-0472>.
- [18] O. Castañeda Hernández, R. Martínez, L. Pérez, Process capability indices in pharmaceutical tablet manufacturing: an assessment of weight uniformity and mechanical resistance, *J. Manuf. Process.* 64 (2021) 222–231, <https://doi.org/10.1016/j.jmapro.2021.03.017>.
- [19] G.A.A. Alashaari, The process capability to fulfill specifications with an application in pharmaceutical tablets weights international, *Journal of Advanced and Applied Sciences* 8 (2) (2021) 70–76, <https://doi.org/10.21833/jjaas.2021.02.010>.
- [20] A.M. Saviano, F.R. Lourenço, Uncertainty evaluation for determining linezolid in injectable solution by UV spectrophotometry, *Measurement* 46 (2013) 3924–3928, <https://doi.org/10.1016/j.measurement.2013.08.005>.
- [21] A. Williams, S.L.R. Ellison, Eurachem/CITAC Guide: Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement, Third edition, 2012, 978-0-948926-30-3 Available from: www.Eurchem.Org.
- [22] R.J.N. Bettencourt da Silva, F.R. Lourenço, F.R. Pennecchi, D.B. Hibbert, I. Kuselman, Spreadsheet for evaluation of global risks in conformity assessment of a multicomponent material or object, *Chemometr. Intell. Lab. Syst.* 188 (2019) 1–5, <https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2019.02.010>.
- [23] Joint Committee for Guides in Metrology JCGM, Evaluation of measurement data – the role of measurement uncertainty in conformity assessment, *Www.Bipm.Org JCGM 106* (2012) 2012.
- [24] S.L.R. Ellison, A. Williams, Response to “About acceptance and rejection zones,”, *Accred Qual. Assur.* 15 (2010) 49–51, <https://doi.org/10.1007/s00769-009-0603-y>.
- [25] I. Kuselman, F. Pennecchi, R.J.N.B. da Silva, D. Brynn Hibbert, Conformity assessment of multicomponent materials or objects: risk of false decisions due to measurement uncertainty – a case study of denatured alcohols, *Talanta* 164 (2017) 189–195, <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2016.11.035>.
- [26] E.C. Oliveira, Use of measurement uncertainty in compliance assessment with regulatory limits, *Brazilian Journal of Analytical Chemistry* 7 (28) (2020) 1–2, <https://doi.org/10.30744/brjac.2179-3425.editorial.ecoliveira.N28>.
- [27] R. Bettencourt da Silva, A. Williams, Eurachem/CITAC guide: setting and using target uncertainty in chemical measurement. www.Eurchem.OrgFirstedition, 2015.
- [28] C.M. da Silva, F.R. Lourenço, Definition of multivariate acceptance limits (guard-bands) applied to pharmaceutical equivalence assessment, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 222 (2023) 115080, <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.115080>.
- [29] M. Lombardo, C.M. da Silva Cm, F.R. Lourenço, Conformity assessment of medicines containing antibiotics – a multivariate assessment, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 136 (2022) 105279, <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2022.105279>.
- [30] Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Farmacopeia Brasileira, 6a Edição, Brasília, 2019.
- [31] M.H. Ramsey, S.L.R. Ellison, P. Rostron, Eurachem/EUROLAB/CITAC/Nordtest/AMC Guide: measurement uncertainty arising from sampling: a guide to methods and approaches. www.Eurchem.Org.Secondedition, 2019.
- [32] E. Heidaryan, A note on model selection based on the percentage of accuracy-precision, *ASME J. Energy Resour. Technol.* 141 (4) (2019) 045501, <https://doi.org/10.1115/1.4041844>.
- [33] L. Separovic, A.M. Saviano, F.R. Lourenço, Using measurement uncertainty to assess the fitness for purpose of an HPLC analytical method in the pharmaceutical industry, *Measurement* 119 (2018) 41–45, <https://doi.org/10.1016/J.MEASUREMENT.2018.01.048>.