

# Avaliação dos Processos de Amostragem no Setor de Matéria Prima na Indústria Farmacêutica

Emerson Wruck & Shamon H. F. de Souza

O trabalho consistiu em analisar os planos de amostragem de inspeção para atributos no setor de matéria prima de algumas indústrias farmacêuticas, simulando condições com diferentes tamanhos de lotes e diferentes níveis de frações de defeituosos. Foi verificado que os planos utilizados não apresentam uma consistência quanto os pontos específicos: Nível de Qualidade Aceitável (NQA) e o Percentual Aceitável de Defeituosos no Lote (PADL), podendo assim estar ocorrendo problemas como à aceitação com frequência de lotes ruins ou rejeição de lotes bons. Como alternativa planos de amostragem em um único e em dois estágios foram sugeridos, considerando níveis específicos, NQA e PADL, definidos a priori. Os planos sugeridos se mostraram mais consistentes, portanto mais confiáveis, e em algumas situações mais econômicos, pois exigiam um tamanho amostral menor.

**Palavras-chave:** *Amostragem de Aceitação; Amostragem de Inspeção; Indústria Farmacêutica.*

The paper consisted of analyzing the plans of sampling of inspection for attributes in the raw material sector of some pharmaceutical industries, simulating conditions with different sizes of lots and different levels of fractions of defective. It was verified that the used plans do not present a consistency how much to the specific points: Acceptable Quality Level (AQL) and the Acceptable Percentage of Defective in the Lot (APDL), thus being able to be occurring problems as the acceptance frequently of bad lots or rejection of good lots. As alternative, plans of sampling in an only and in two periods had been suggested, considering specific levels, AQL and APDL, previously defined. The suggested plans if had shown more consistent, therefore more trustworthy, and in some situations more economic, because they demanded a lesser sample size.

**Keywords:** *Sampling of Acceptance; Sampling of Inspection; Pharmaceutical Industries.*

## Introdução

Através de visitas técnicas realizadas a algumas indústrias farmacêuticas do Distrito Agro-Industrial de Anápolis (DAIA), foi verificado que na inspeção de matéria prima, os procedimentos de amostragem de inspeção seguem um padrão geral. Para produtos designados por princípio ativo, por determinação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária é feita a inspeção 100%, ou seja, todas as unidades no lote são inspecionadas e dessa forma todas as unidades de inspeção não conformes são rejeitados. No entanto, para produtos designados por incipientes, o plano amostral de inspeção segue uma metodologia, não encontrada na literatura referente ao problema de amostragem de aceitação. O plano se resume na análise de uma amostra aleatória de tamanho  $n = \sqrt{N} + 1$  unidades para um lote de tamanho  $N$ . Se nenhuma irregularidade é encontrada nessa amostra o lote é aceito, caso contrário o lote é rejeitado. Neste planejamento, não é considerado pontos específicos da amostragem de aceitação como: Nível de Qualidade Aceitável (NQA) e o Percentual Aceitável de Defeituosos no Lote (PADL)<sup>2,3</sup> além de desconsiderar os modelos probabilísticos relacionados ao fenômeno associado ao sorteio aleatório da amostra. Dessa forma podem estar ocorrendo problemas como à aceitação com frequência de lotes ruins ou rejeição de lotes bons, além de em algumas situações, quando o tamanho do lote ( $N$ ) é grande, ocorrer um alto custo operacional dado o alto valor de  $n$ .

O objetivo do trabalho foi de evidenciar os problemas que podem estar ocorrendo com a metodologia adotada atualmente e propor procedimentos mais eficazes para amostragem de inspeção de atributos no setor de matéria prima das indústrias farmacêuticas locais usando os conceitos da amostragem de aceitação<sup>4,5</sup>.

## Amostragem de Aceitação

A amostragem de aceitação diz respeito à inspeção e à tomada de decisão em relação aos produtos ou matéria prima, um dos mais antigos aspectos da garantia da qualidade<sup>3</sup>. Para este tipo de amostragem, no geral, toma-se uma amostra de um lote, e inspeciona-se alguma característica da qualidade das unidades na amostra. Com base na informação dessa amostra, toma-se uma decisão

em relação à disposição do lote. Usualmente, essa decisão é aceitar ou rejeitar o lote<sup>5</sup>.

Dois pontos específicos fundamentais para elaboração de um bom plano de aceitação são: o Nível de Qualidade Aceitável (NQA), que representa o nível de qualidade aceitável pelo consumidor como média do processo, ou seja, uma fração de defeitos na qual a probabilidade de aceitação deva ser alta e o Percentual Aceitável de Defeituosos no Lote (PADL), que representa o percentual aceitável de defeituosos do lote, ou seja, o mais baixo nível de qualidade que o consumidor está disposto a aceitar em um lote individual, uma fração de defeituosos na qual a probabilidade de aceitação deva ser pequena.

Uma medida importante do desempenho de um plano de amostragem de aceitação é a curva característica de operação (CO). Essa curva plota a probabilidade de aceitação do lote versus a fração de defeituosos no lote, mostrando assim o poder discriminatório do plano amostral. Para se construir essa curva, consideramos que o tamanho do lote seja grande, de forma que a relação  $\frac{n}{N} < 0.10$ . Com essa condição, a distribuição

do número de defeituosos  $d$  em uma amostra de  $n$  itens é bem aproximada por uma distribuição binomial, com parâmetros  $n$  e  $p$ , onde  $p$  é a fração de itens defeituosos no lote<sup>6</sup>. A probabilidade de aceitação é, simplesmente, a probabilidade de que  $d$  seja menor ou igual a  $c$ :

$$P[d \leq c] = \sum_{d=0}^c \frac{n!}{d!(n-d)!} p^d (1-p)^{n-d}, \quad (1)$$

onde  $c$  é o número máximo de defeituosos na amostra para o lote ser aceito.

Um plano de amostragem ideal seria aquele em que se discrimina perfeitamente entre lotes bons e lotes ruins. Por exemplo, considere um caso particular onde o NQA = 0.015, dessa forma, o plano deve aceitar em 100% das vezes lotes com até 0.015 de fração de defeituosos e aceitar com 0% lotes com fração de defeituosos maior que 0.015, este gráfico é ilustrado na Figura 1. Um dos grandes problemas na elaboração do plano de inspeção e determinar o tamanho  $n$  da amostra que atenda tanto as necessidades do consumidor como as do fornecedor. Este valor pode ser determinado, com o auxílio da curva CO e os com pontos específicos NQA e PADL fixados a

priori. Na Indústria, este problema aparece com grande frequência nos departamentos de controle de qualidade.

### AMOSTRAGEM ÚNICA

Um plano de amostragem única é definido apenas pelo tamanho amostral  $n$  e pelo número de aceitação  $c$ . Uma amostra aleatória de tamanho  $n$  é retirada da população (lote), observando-se o número de itens não-conformes ou defeituosos (obs.: os parâmetros de conformidade ou não são previamente estabelecidos). Se o número de defeituosos observado for menor ou igual a  $c$ , o lote será aceito. Se o número de defeituosos observado for maior do que  $c$ , o lote será rejeitado. Como a característica da qualidade inspecionada é um atributo, cada unidade na amostra é classificada como conforme ou não conforme, podendo ser inspecionados um ou mais atributos na mesma amostra. Pelo fato do lote ser julgado com base na informação contida numa única amostra, o procedimento é chamado de amostragem única.

Nesta situação, a curva característica (CO) é construída para cada valor de  $c$ , variando o valor de  $p$ . Dois pontos específicos da curva são o Nível de Qualidade Aceitável

(NQA) e o Percentual Aceitável de Defeituosos do Lote (PADL). O Nível de Qualidade aceitável representa o nível de qualidade aceitável pelo consumidor como média do processo, ou seja, o consumidor geralmente planejará o procedimento de amostragem de modo que a curva CO dê uma alta probabilidade de aceitação no NQA. O Percentual Aceitável de Defeituosos do Lote é o mais baixo nível de qualidade que o consumidor está disposto a aceitar em um lote individual. Neste caso, o consumidor deverá estabelecer um plano que lhe dê proteção para lotes que tenham este nível de qualidade, ou seja, planos com baixa probabilidade de aceitação de lotes no PADL.

Uma abordagem para a construção do plano de inspeção, é exigir que a curva CO passe por dois pontos designados, ou seja, atenda às especificações para os erros tipo I ( $\alpha$ ), “probabilidade de rejeitar um lote bom”, o erro tipo II ( $\beta$ ), “probabilidade de aceitar um lote ruim”, e os níveis de qualidade: NQA e PADL<sup>7</sup>. Suponha que se deseje construir um plano amostral de inspeção tal que a probabilidade de aceitação do lote a um nível de fração de defeituosos  $p_i$  (que pode ser pensada como NQA)

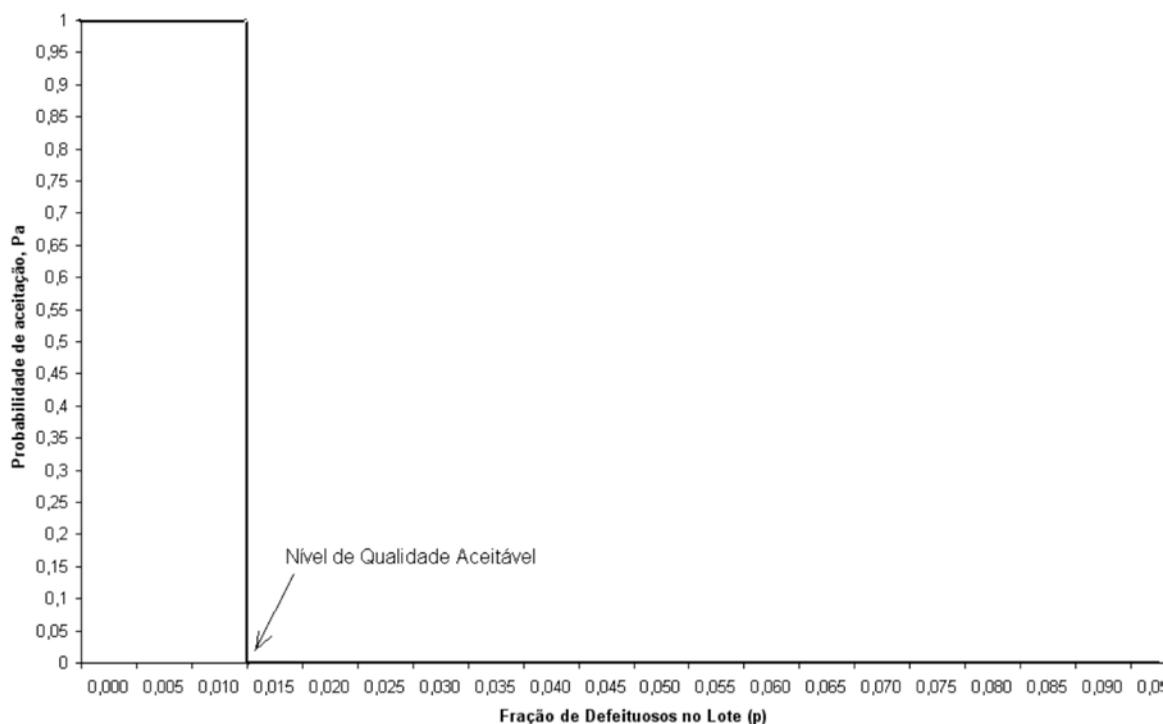


Figura 1: Curva CO ideal

seja  $1 - \alpha$ , e que a probabilidade de aceitação do lote a um nível  $p_2$  (que pode ser pensado como PADL) seja  $\beta$ . Supondo que o modelo binomial seja apropriado, então este plano deverá ter  $n$  e  $c$  que satisfaçam:

$$1 - \alpha = \sum_{x=0}^c \binom{n}{x} p_1^x (1 - p_1)^{n-x} \quad (2)$$

$$\beta = \sum_{x=0}^c \binom{n}{x} p_2^x (1 - p_2)^{n-x}$$

Neste trabalho, um algoritmo computacional foi implementado no Software R<sup>7</sup>, para resolver (2), encontrando o valor de  $n$  com  $c$  e os outros parâmetros especificados.

## Amostragem dupla

No plano de amostragem dupla, sob certas circunstâncias, é analisada uma segunda amostra antes de o lote ser sentenciado, diferente do plano de amostragem única no qual o lote é julgado com base em apenas uma amostra. Um plano de amostragem dupla é definido por quatro parâmetros:

- i.  $n_1$  = tamanho da primeira amostra
- ii.  $c_1$  = número de aceitação da primeira amostra
- iii.  $n_2$  = tamanho da segunda amostra
- iv.  $c_2$  = número de aceitação para ambas as amostras

Uma amostra de tamanho  $n_1$  é selecionada e o número de defeituosos ( $d_1$ ) observado. Se  $d_1 \leq c_1$ , o lote é aceito na primeira amostra. Se  $d_1 > c_1$ , o lote é rejeitado na primeira amostra. Se  $c_1 < d_1 \leq c_2$ , extrai-se uma segunda amostra e observa-se o número de defeituosos  $d_2$ . Se  $d_1 + d_2 \leq c_2$ , o lote é aceito. No entanto, se  $d_1 + d_2 > c_2$ , o lote é rejeitado.

Matematicamente, temos que a probabilidade de aceitação é:

$$P[A] = P[d_1 \leq c_1] + P[c_1 < d_1 \leq c_2] \times P[d_1 + d_2 \leq c_2] \quad (3)$$

onde,  $P[d \leq c]$ , é calculado como em (1).

O diagrama do procedimento é ilustrado na Figura 2.

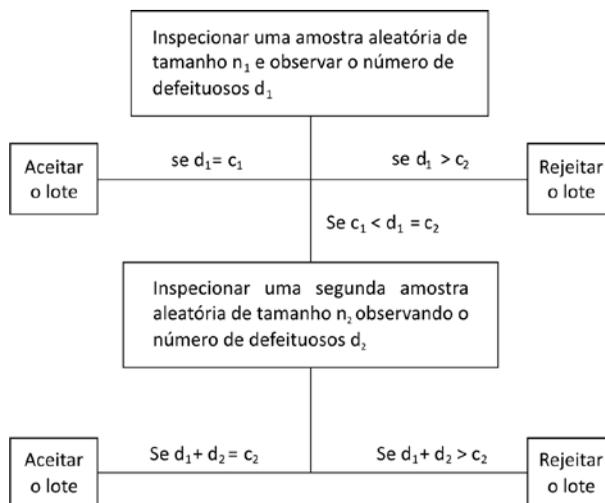


Figura 2: Diagrama amostragem dupla

## Metodologia

Atualmente, para a inspeção de matéria-prima na indústria farmacêutica local, são utilizados planos de amostragem única com número de aceitação igual a zero e o tamanho amostral é definido de acordo com o tamanho do lote (como citado anteriormente). Assim, para um lote de 10000 unidades, tem-se um plano amostral onde:

$$n = \sqrt{10000} + 1 = 101, \text{ com } c = 0.$$

Isso significa que, de um lote de 10000 unidades inspeciona-se uma amostra aleatória de 101 unidades, observando-se o número de itens não-conformes. Se nenhuma das unidades inspecionadas apresentarem defeito o lote é aceito, e se uma ou mais unidades inspecionadas apresentarem defeito todo o lote é rejeitado.

Dessa forma, foram simuladas várias situações de amostragem, considerando tamanhos de lotes variados e suas respectivas amostras, de acordo com a Tabela 1 abaixo:

Foram construídas curvas características de operação (CO) para planos de amostragem única e dupla, sendo comparados com os procedimentos atuais adotados.

Para definição dos planos de inspeção, estabeleceu-

**Tabela 1:** Tamanho amostral em função do tamanho do lote

N	10000	5000	1000	500	100
n	101	72	33	24	11

se um procedimento que consiste na pré-definição de parâmetros, como:

- i. Os níveis de erro (tipo I e tipo II);
- ii. O ponto, NQA, que representa o nível de qualidade aceitável pelo consumidor como média do processo, ou seja, uma fração de defeitos na qual a probabilidade de aceitação seja alta (está associado ao erro tipo I);
- iii. O ponto, PADL, que representa o percentual aceitável de defeituosos do lote, ou seja, o mais baixo nível de qualidade que o consumidor está disposto a aceitar em um lote individual, uma fração de defeituosos na qual a probabilidade de aceitação deve ser pequena (está associado ao erro tipo II).

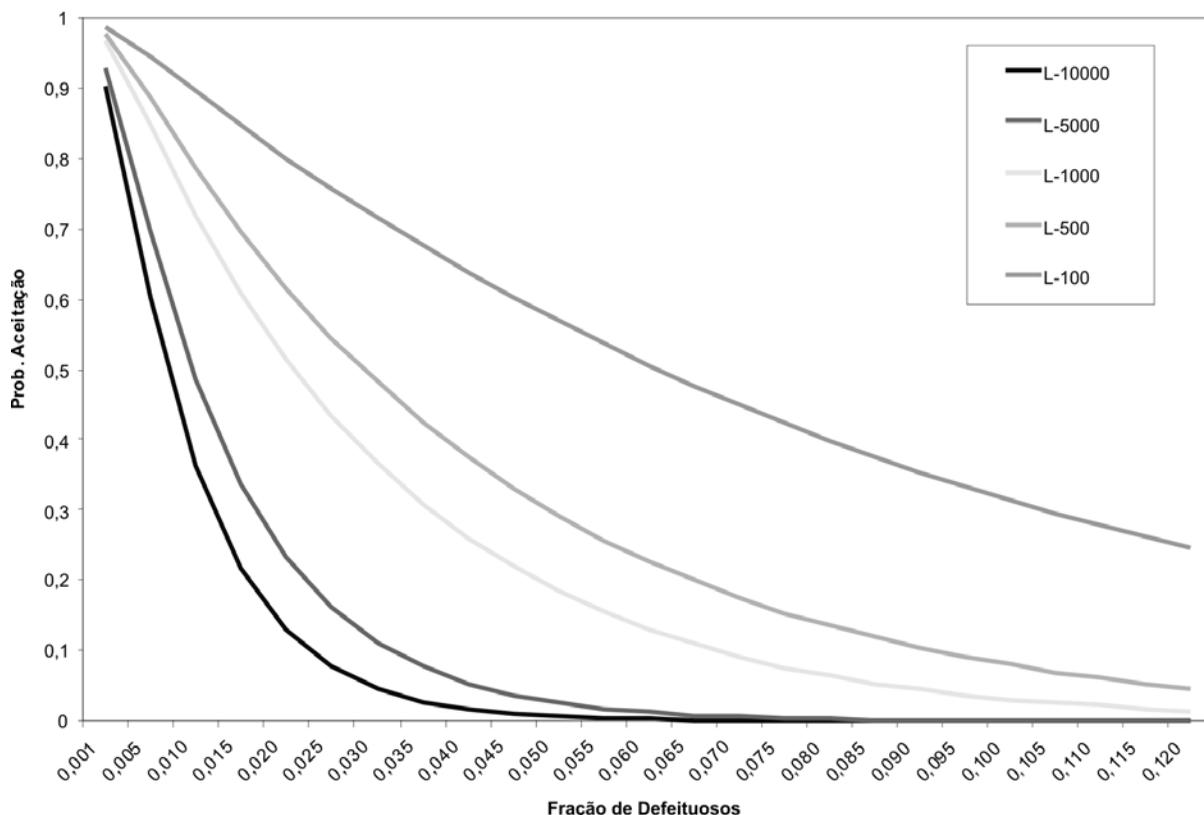
Tais parâmetros são determinados de acordo com as necessidades da indústria e do nível de confiança que o

processo industrial exige, independente do tamanho da população (lote). Através do algoritmo computacional para resolver a equação (2) e com o auxílio da curva característica de operação (CO), determinou-se planos de amostragem única e dupla a partir da pré-definição desses parâmetros.

## Resultados

Considerando os dados da Tabela 1, sendo usado o plano de amostragem única com  $c = 0$ , as curvas características de operação para diferentes tamanhos amostrais são ilustradas abaixo.

Nota-se claramente na Figura 3, que as probabilidades de aceitação dos lotes em função da fração de defeituosos variam muito de um lote para outro, mostrando assim que o método atual é falho e ineficiente. Os erros tipo I (probabilidade de rejeitar um lote bom) e tipo II (probabilidade de aceitar um lote ruim) não são constantes, gerando níveis de confiança muito diferentes.



**Figura 3:** Curvas CO, amostragem única e  $c = 0^*$ , onde \*L-x denota a curva CO para o lote com tamanho x.

Como exemplo, fixando a fração de defeituosos em 0.01 (1%) a probabilidade de aceitação, varia muito em função do valor amostral proporcional ao tamanho do lote. Pela Tabela 2, percebe-se que para um lote de tamanho 10000 a probabilidade de aceitação é de 0.3624, ao passo que para um lote de tamanho 100 a probabilidade de aceitar é 0.8953.

**Tabela 2:** Tamanho amostral em função do tamanho do lote

N	10000	5000	1000	500	100
n	101	72	33	24	11
P[A]	0,3624	0,4850	0,7177	0,7857	0,8953

Outra falha notória também nesse procedimento é a baixa probabilidade de aceitação para lotes de tamanho muito grande, a curva inicia num valor baixo e cai rapidamente, fazendo com que grande parte dos lotes bons sejam rejeitados. Portanto, no procedimento atual, não se verifica uma consistência nos níveis para os erros tipo I (erro tipo I =  $\alpha$  = probabilidade de rejeitar um lote bom) e tipo II (erro tipo II =  $\beta$  = probabilidade de aceitar um lote ruim), os quais oscilam de uma amostra para outra, podendo gerar perdas tanto para o fornecedor de matéria prima como para a indústria, pois em alguns casos quando o lote é grande pode-se estar rejeitando com grande frequência lotes bons e em outros casos quando o lote é pequeno pode-se estar aceitando com grande frequência lotes ruins.

Efetuada-se os cálculos através da Equação (2) com o auxílio do software R, para se obter um plano amostral com níveis de confiança pré-definidos, chegamos ao seguinte resultado: para que um plano de amostragem única com  $c = 0$ , que tenha os parâmetros  $\alpha = 0,05$ ;  $\beta = 0,10$ ; NQA = 0,001; e PADL = 0,045; o tamanho da amostra deve ser igual a 50. Ou seja, para que num plano de amostragem única com  $c = 0$ , a probabilidade de se aceitar um lote com 0,1% de defeituosos seja de 95%, e a probabilidade de aceitar um lote com 4,5% de defeituosos seja 10%, deve-se inspecionar uma amostra de tamanho 50, para qualquer tamanho de lote. A curva CO desde plano amostral é ilustrada na Figura 3.

Perceba uma melhor consistência para a curva L-Qualquer, comparada com as demais, pois esta se mostra mais rigorosa que as curvas com lotes menores e

ao mesmo tempo apresenta coerência na aceitação de lotes bons, sendo menos propícia a rejeitar lotes bons quando comparado com o procedimento adotado atualmente em situações de lotes grandes. Enfim a coerência é estabelecida a priori com a definição dos parâmetros, ou seja, o responsável pelo controle consegue de fato controlar os níveis de aceitação e rejeição e os respectivos erros envolvidos. No entanto, com planos de amostragem única com  $c = 0$ , ainda existe uma grande possibilidade de se rejeitar lotes bons. Uma forma de diminuir essa possibilidade é a adoção de uma segunda estratégia utilizando a amostragem dupla com  $c = 1$ , dando assim uma segunda chance ao lote.

Efetuada-se novamente os cálculos através do software R, chegou-se ao seguinte resultado: para que um plano de amostragem única com  $c = 0$ , que mantenha os mesmos parâmetros ( $\alpha = 0.05$ ;  $\beta = 0.10$ ; NQA = 0.001; e PADL = 0.045) o tamanho da amostra deve ser igual a 85. Ou seja, para que num plano de amostragem única com  $c = 0$ , a probabilidade de se aceitar um lote com 0.1% de defeituosos seja de 95%, e a probabilidade de aceitar um lote com 4.5% de defeituosos seja 10%, deve-se analisar uma amostra de tamanho 85.

Para se obter um plano de amostragem dupla no qual a probabilidade de aceitação na primeira amostra fosse igual à do plano de amostragem única (mesmos parâmetros de qualidade) com  $c = 0$  e  $n = 50$ , e para dar uma “segunda chance” ao lote, foi proposto um plano de amostragem dupla com  $n_1 = 50$ ,  $c_1 = 0$ ,  $n_2 = 35$  e  $c_2 = 1$ . As curvas CO de uma amostragem única ( $c = 0$  e  $n = 50$ ) com a curva de uma amostragem dupla ( $n_1 = 50$ ,  $c_1 = 0$ ,  $n_2 = 35$  e  $c_2 = 1$ ), são ilustradas na Figura 4.

Analisando a Figura 4 observa-se que a curva CO para a amostragem dupla possui um comportamento mais próximo do ideal, possuindo uma maior probabilidade de aceitação para lotes bons (pequena fração de defeituosos) e uma baixa probabilidade para lotes ruins (alta fração de defeituosos). No entanto, os parâmetros definidos a priori não se mantiveram, ocorrendo, principalmente um aumento do erro tipo II, ou seja, aumentou a probabilidade de se aceitar lotes ruins quando comparado ao plano de amostragem único. Dessa forma, novas simulações são realizadas, considerando o procedimento de amostragem dupla.

Para este plano, o controle de todos os níveis pré-

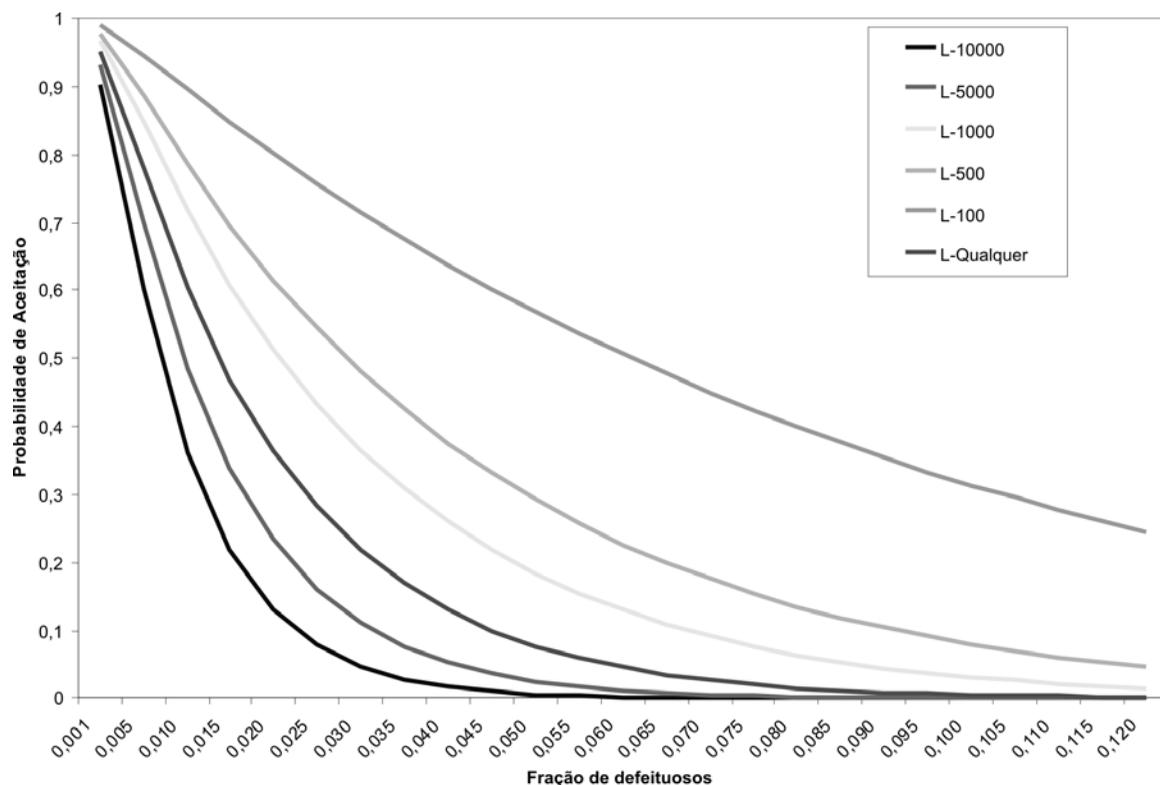


Figura 3: Comparação de Curvas com amostra fixa pré-definida (L-Qualquer).

estabelecidos fica impossível, assim, grande preocupação foi o aumento do erro tipo II, ou seja, no exemplo a probabilidade de aceitar um lote ruim passou de 0.10 para quase 0.15. Através de novas simulações, buscou-se um novo tamanho amostral que mantivesse o erro tipo II ao nível de 10%. Portanto, com o uso da curva CO, um novo plano foi estabelecido com  $n_1 = 60$ ;  $c_1 = 0$ ;  $n_2 = 35$  e  $c_2 = 0$ , o resultado é ilustrado na Figura 5.

Perceba que para este plano o erro tipo II se manteve em 0.10 e o erro tipo I diminuiu de forma considerável 0.004. Ou seja, com um pequeno aumento da amostra na primeira inspeção, garante-se uma qualidade considerável para o plano de amostragem de aceitação

## Conclusão

Após a análise com o procedimento atual e com os propostos, sugere-se a utilização da amostragem dupla com parâmetros fixos. O método se mostrou eficaz e viável economicamente, pois se a qualidade do

fornecedor tiver um nível satisfatório não será necessária à análise de uma segunda amostra, gerando assim um menor custo de inspeção. No geral, tem-se que, para lotes pequenos, o custo de inspeção será maior, pois será analisada uma amostra de tamanho superior, porém os níveis de qualidade oferecidos pelo método proposto são bem superiores, tornando-se mais vantajoso.

Considerando os lotes grandes, o custo de inspeção será bem menor, e a eficiência do processo será boa, ou seja, só serão aceitos lotes com bons níveis qualidade e não haverá o problema de lotes bons serem facilmente rejeitados, ver Figura 5 e Tabela 3.

Portanto, pelo exposto acima, sugere-se a utilização do plano de amostragem dupla com  $c=1$ , como uma alternativa que apresenta uma relação custo benefício melhor que o procedimento adotado atualmente. No entanto, cabe destacar a importância do conhecimento da capacidade do processo do fornecedor para a definição dos níveis de qualidade e os erros para a formulação de

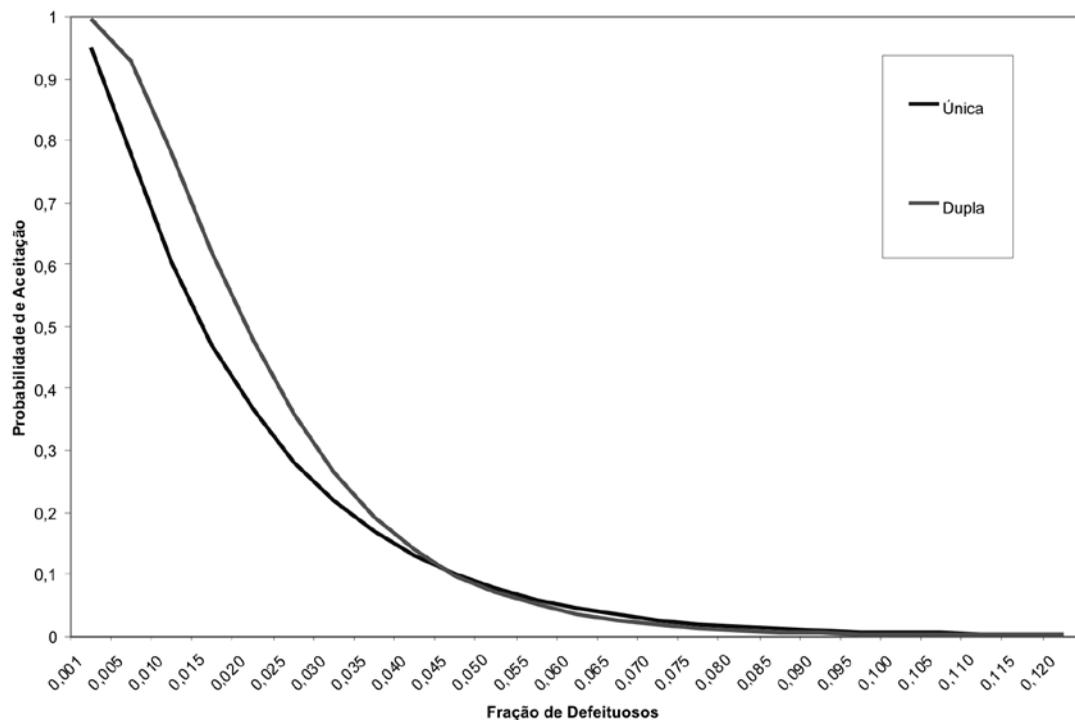


Figura 4: Comparação de Curvas Dupla (n=95) e Única.

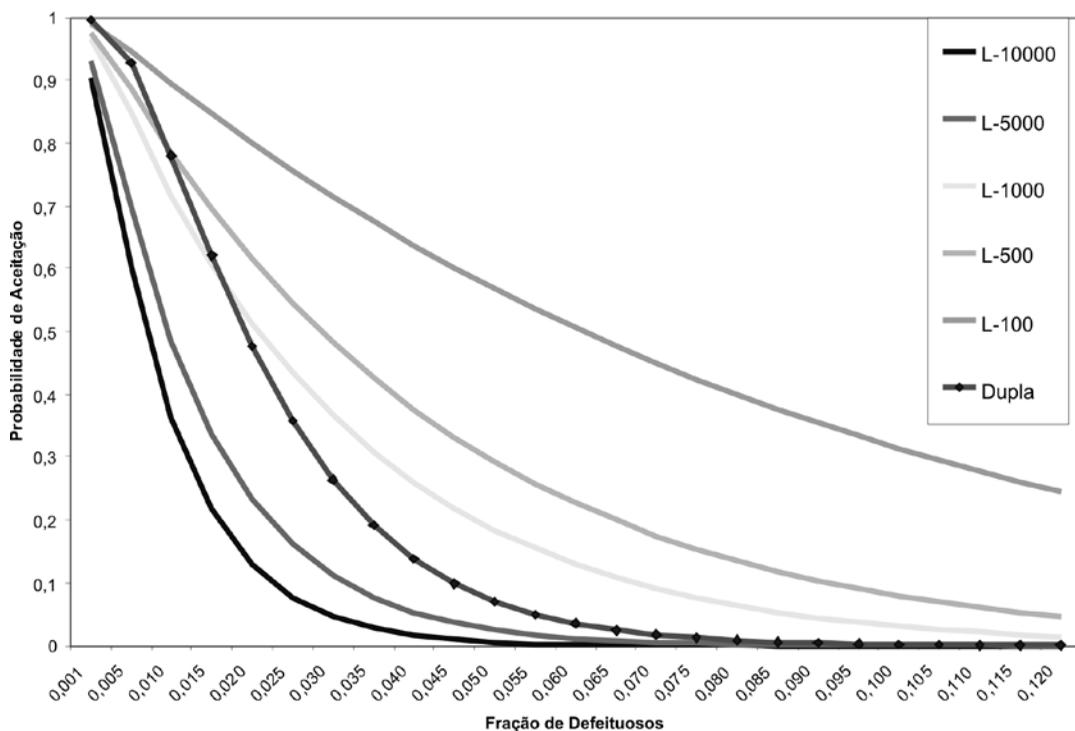


Figura 5: Comparação de Curvas Dupla e com planos variáveis

um bom plano de inspeção.

**Tabela 3:** Comparação de Curvas Dupla (n=95) e Única.

Parâmetros	Planos de Amostragem						Dupla
	L-10000	L-5000	L-1000	L-500	L-100	Única	
Erro Tipo I ( $\alpha$ )	0,096	0,07	0,032	0,024	0,011	0,049	0,004
Erro Tipo II ( $\beta$ )	0,01	0,036	0,219	0,331	0,603	0,1	0,099
Amostra	101	72	33	24	11	50	95*

(\*)  $n_1 = 60$  e  $n_2 = 35$

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. ANVISA – Resolução – RDC número 210, de 04 de Agosto de 2003. D.O.U. de 14/08/2003.
2. Costa, A.F.B.; Epprecht, E.K.; Carpinetti, L.C.R. Controle Estatístico de Qualidade. São Paulo: Atlas, 2004.
3. Duncan, A.J. Quality Control and Industrial Statistics, 5th ed., Irwin, Home Wood, IL, 1986.
4. Hald, A. Statistics Theory of Sampling Inspection by Attributes. New York, Academic Press, 1981.
5. Montgomery, D.C. Introdução ao Controle Estatístico de Qualidade, 4ª edição. Rio de Janeiro, RJ, LTC, 2004.
6. Johnson, N.L.; Kotz, S. & Balakrishnan, N. Univariate Discrete Distributions. 2 ed., New York, John Wiley & Sons, Inc (1992).
7. Wruck, E; Julião, F.S. Determinação do tamanho amostral para a validação de processo de produtos estéreis na indústria farmacêutica. Revista Processos Químicos. v.1,n.1,p.14-20, 2007.
8. Venables, W.N.; Smith, D. M. An Introduction to R: Notes on R: A programming Environment for data analysis and graphics, 2005. Site <http://www.r-project.org>. Acessado em março de 2008.

---

Emerson Wruck<sup>1,2\*</sup> & Shamon H. F. de Souza<sup>1</sup>

1 Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas – UEG, CEP 75000-000, Anápolis, GO, Brasil.

2 Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto Mange, CEP 75113-630, Anápolis, GO, Brasil.

\* wruck.senai@sistemafieg.org.br