

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

Facultad de Ciencias y Humanidades

**DISEÑO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE MUESTREO EN PROCESO
PARA EL ANÁLISIS DE LA VARIABILIDAD DE TABLETAS PRODUCIDAS
EN UNA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

**BIBLIOTECA
DE LA
UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA**

Víctor Manuel Betancourth García

Guatemala
2004

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

Facultad de Ciencias y Humanidades

**DISEÑO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE MUESTREO EN PROCESO
PARA EL ANÁLISIS DE LA VARIABILIDAD DE TABLETAS PRODUCIDAS
EN UNA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

Trabajo de investigación presentado para optar al grado académico de
Licenciado en Química Farmacéutica

Víctor Manuel Betancourth García

Guatemala
2004

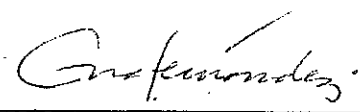
**BIBLIOTECA
DE LA
UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA**

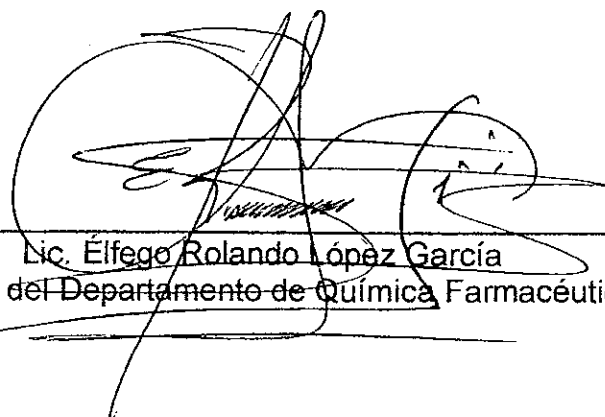
**DISEÑO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE MUESTREO EN PROCESO
PARA EL ANÁLISIS DE LA VARIABILIDAD DE TABLETAS PRODUCIDAS
EN UNA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

Vo.Bo.:

(f) 
Allan Estuardo Monterroso Escalante
(Asesor)

Tribunal:

(f) 
Licenciada Ana Lucía Fernández

(f) 
Lic. Élfego Rolando López García
(Director del Departamento de Química Farmacéutica)

Fecha de aprobación: 20 de enero de 2005

Índice

Listado de tablas	vii
Listado de figuras	viii
Listado de figuras	ix
RESUMEN	ix
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO CONCEPTUAL	3
A. Antecedentes del problema	3
B. Justificación	4
C. Planteamiento del problema	5
D. Alcances y limitantes	6
1. Alcances	6
2. Limitantes	7
III. MARCO TEÓRICO	8
A. Tabletas	8
1. Tabletas comprimidas	8
B. Proceso de preparación de tabletas	8
1. Mezclado	10
2. Granulación	10
3. Secado	11
C. Máquinas tableteadoras rotativas	11
D. Control de calidad de tabletas	11
1. Caracteres posológicos	12
E. Sistemas de muestreo	13
1. Sistema AQL	14
F. Robustez de procesos	15
1. Índices de capacidad	16
2. Herramientas para análisis de la variabilidad	18
a. Gráficas de caja	18
b. Gráficas de corridas	19
c. Estudios de R/R	20
3. Evaluación de procesos	21
4. Muestreo en análisis de robustez de procesos	21
5. Seis sigma	21
G. Validación de procesos	22
1. Validación de operaciones unitarias y procesos de manufactura	23
2. Procesos validados	23
3. Producto validado	23
IV. MARCO METODOLÓGICO	25
A. Objetivos	25
1. Generales	25
2. Específicos	25
B. Hipótesis	26
C. Variables	26
1. Independientes	26
2. Dependientes	26
D. Población y muestra	26

E.	Procedimiento	27
F.	Diseño de la investigación	27
G.	Análisis estadístico	28
V.	MARCO OPERATIVO	29
A.	Recabación y tratamiento de datos	29
1.	Recabación de datos	29
2.	Tratamiento de los datos	30
B.	Recursos	30
1.	Recursos humanos	30
2.	Recursos materiales	30
VI.	RESULTADOS	32
VII.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	37
VIII.	CONCLUSIONES	43
IX.	RECOMENDACIONES	45
X.	BIBLIOGRAFÍA	47
XI.	ANEXOS	49

Listado de tablas

Número	Título de la tabla	No. de página
1	Características físicas que se evalúan en el control de calidad de las tabletas.	12
2	Tabla K: clave del tamaño de la muestra MIL-STD-105D (normas ABC)	15
3	Resumen de los índices de capacidad de procesos.	17
4	Interpretación de los patrones no aleatorios encontrados con las gráficas de corridas	20
5	Resultados del estudio de reproducibilidad y repetibilidad.	32
6	Valores estadísticos de los diez lotes analizados usando el sistema de muestreo actual.	33
7	Valores estadísticos de los diez lotes analizados usando el sistema de muestreo propuesto.	33
8	Valores de Cpk para cada lote según el sistema de muestreo usado.	34
9	Valores de P para comportamientos no aleatorios de datos recabados con sistema de muestreo actual.	35
10	Valores de P para comportamientos no aleatorios de datos recabados con sistema de muestreo propuesto.	36
11	Valores de P para las de ANOVA realizadas a las diferentes características de los datos de peso.	53
12	Número de lotes producidos en cada línea de producción.	54
13	Tamaño de los lotes analizados y tamaño de la muestra.	54

Listado de figuras

Número	Título de la figura	No. de página
1	Diagrama de flujo del proceso de elaboración de tabletas.	9
2	Representación de una gráfica de caja y la explicación de sus partes.	18
3	Ventana desplegada por Microsoft Excel el escoger la opción PROMEDIO del listado de funciones matemáticas.	50
4	Ejemplo de la organización de una hoja electrónica para el cálculo de Cpk.	70

Listado de gráficas

Número	Título de la gráfica	No. de página
1	Comparación de la contribución del sistema de pesado a la variabilidad de los datos de peso.	32
2	Comparación de valores Cpk en base a sistema de muestreo utilizado.	34
3	Comparación de valores de Cpk agrupado por sistema de muestreo.	35
4	Número de lotes analizados según línea de producción.	54
5	Porcentaje analizado de cada lote.	55
6	Pesos del lote A en función del sistema de muestreo usado.	56
7	Pesos del lote B en función del sistema de muestreo usado.	56
8	Pesos del lote C en función del sistema de muestreo usado.	57
9	Pesos del lote D en función del sistema de muestreo usado.	57
10	Pesos del lote E en función del sistema de muestreo usado.	58
11	Pesos del lote F en función del sistema de muestreo usado.	58
12	Pesos del lote G en función del sistema de muestreo usado.	59
13	Pesos del lote H en función del sistema de muestreo usado.	59
14	Pesos del lote I en función del sistema de muestreo usado.	60
15	Pesos del lote J en función del sistema de muestreo usado.	60
16	Cpk de lote A, pesos individuales.	61

17	Cpk de lote A, pesos promedio.	61
18	Cpk de lote B, pesos individuales.	61
19	Cpk de lote B, pesos promedio.	61
20	Cpk de lote C, pesos individuales.	62
21	Cpk de lote C, pesos promedio.	62
22	Cpk de lote D, pesos individuales.	62
23	Cpk de lote D, pesos promedio.	62
24	Cpk de lote E, pesos individuales.	63
25	Cpk de lote E, pesos promedio.	63
26	Cpk de lote F, pesos individuales.	63
27	Cpk de lote F, pesos promedio.	63
28	Cpk de lote G, pesos individuales.	64
29	Cpk de lote G, pesos promedio.	64
30	Cpk de lote H, pesos individuales.	64
31	Cpk de lote H, pesos promedio.	64
32	Cpk de lote I, pesos individuales.	65
33	Cpk de lote I, pesos promedio.	65
34	Cpk de lote J, pesos individuales.	65
35	Cpk de lote J, pesos promedio.	65
36	Comparación de rangos encontrados con los dos sistemas de muestreo.	66
37	Comparación de desviación estándar encontradas con los dos sistemas de muestreo.	66
38	Comparación de desviación estándar encontradas con los dos sistemas de muestreo (en función de sistema de muestreo).	67

RESUMEN

Este trabajo de investigación tiene como principal objetivo comparar dos sistemas de muestreo en el proceso de producción de tabletas, y evaluar con cuál de estos dos métodos se obtienen datos que reflejen la variabilidad real de los datos analizados. Para esto, se usaron los datos de pesos de diez lotes de tabletas elaborados en las áreas de producción tabletas I y II.

El primer sistema de muestreo analizado (sistema A), que es el sistema utilizado por la industria donde se realizó el estudio, consistió en tomar una muestra de 10 tabletas cada 30 minutos y reportar el peso de estas diez tabletas como un promedio. En el sistema de muestreo propuesto (sistema B), también se seleccionaron 10 tabletas al azar cada 30 minutos, sin embargo, los datos se reportaron como pesos individuales.

Para analizar los datos se utilizó como medida de dispersión el índice de variación Cpk además de otras herramientas gráficas. Se encontró que el sistema de muestreo A, oculta la variabilidad real de los datos de pesos de las tabletas de los diez lotes analizados. Además también se encontró que con el sistema de muestreo A, se obtienen datos de pesos que no poseen un comportamiento normal aleatorio, ya que se encontraron mezclas, oscilaciones y tendencias que no se observan en los datos obtenidos con el sistema de muestreo propuesto.

Con estos resultados se demostró que con el sistema de muestreo propuesto, se obtienen datos que reflejan la variabilidad real de los datos de pesos de tabletas. De esta manera se demuestra la importancia de poseer sistemas de muestreo basados en datos individuales y no promedios.

Finalmente, como parte del estudio, también se realizó un análisis del sistema de pesado dentro de las dos áreas de producción estudiadas. Se encontró que la variabilidad reportada se debe principalmente, a la variabilidad real que existe entre cada tableta y no al sistema de medición por sí mismo.

I. INTRODUCCIÓN

La variabilidad es sumamente común, cualquier fenómeno está sujeto a un sinnúmero de variables que afectan su comportamiento a través del tiempo, sobre todo en los procesos de producción de medicamentos. Evitar esta variabilidad se convierte en un desafío que involucra un gran esfuerzo por parte de todo el equipo de trabajo que labora en el área de producción. Los medicamentos son productos que se utilizan para curar, mitigar, diagnosticar y prevenir enfermedades, por lo tanto es necesario evitar la variabilidad en estos productos como un asunto de calidad y de ética.

Por esta razón, se han desarrollado varias herramientas que permiten a la industria farmacéutica controlar, analizar y minimizar la variabilidad. Una de ellas es la validación, la cual se encarga de garantizar que un proceso haga lo que dice que hace, o visto desde de otra manera, que los productos que se obtienen de este proceso cumplan con las características de calidad que fueron establecidas.

No es suficiente asegurar que las características analizadas están dentro de ciertos límites de especificación. Debe efectuarse un método que permita detectar tendencias, agrupamientos y sobre todo, la variabilidad existente entre datos individuales de los medicamentos producidos. Este método debe generar la información necesaria para poder analizar los datos mientras estos se producen y relacionarlos con datos históricos para poder hacer una proyección de los futuros resultados.

Es aquí cuando interviene el análisis de robustez de procesos, cuyo objetivo es analizar la variabilidad de un proceso de fabricación que ya está validado y bajo control estadístico. Mediante este análisis se puede determinar si un proceso es estable y si los resultados obtenidos cumplen con un valor objetivo determinado. Además, en el caso de que un proceso no sea robusto,

proporciona las herramientas necesarias para realizar mejoras que ayuden a disminuir la variabilidad de dicho proceso.

Las ventajas de poseer procesos de producción robustos son muchas, no sólo para el fabricante sino también, y principalmente, para el paciente. El productor ahorra recursos, pues si un proceso es robusto, se disminuye la necesidad de hacer muestreos, se reduce el riesgo de lotes rechazados y también el riesgo de reprocesos. El paciente se beneficia al recibir medicamentos que cumplen con sus expectativas obteniendo de ellos el efecto farmacológico esperado.

La realización de un proyecto de robustez de procesos implica varios pasos. El primero de estos, es establecer sistemas de muestreos adecuados por medio de los cuales se obtengan datos representativos que reflejen la variabilidad real del proceso.

En la industria farmacéutica, es de uso común estimar datos promedio durante el control de procesos. Sin embargo, estos métodos podrían llegar a ocultar la variabilidad real que existe entre un medicamento y otro y entre lotes diferentes de un mismo medicamento.

El objetivo principal de este estudio, es diseñar y evaluar un sistema de muestreo de pesos de tabletas en una industria farmacéutica, para la realización de un sistema de robustez de procesos.

En la industria donde se realizó el estudio, el control de robustez de procesos es un proyecto relativamente nuevo. Mediante esta tesis se quiere dar a conocer este sistema, comenzando con la incorporación de sistemas de muestreo que consideren valores de productos individuales.

II. MARCO CONCEPTUAL

A. Antecedentes del problema

Una vez se ha validado un proceso y se sabe que el mismo está bajo control estadístico, el siguiente paso es asegurar que el proceso no sea susceptible a los pequeños cambios del entorno que lo rodea. En el ámbito mundial, asegurar la robustez de los procesos de fabricación de medicamentos tiene cada vez más importancia dados los beneficios que esto conlleva tanto para el productor como para el paciente.

En la industria farmacéutica en la que se realizó este estudio, se efectúa el sistema de control de robustez de procesos desde inicios del presente año y se encuentra en la etapa de recabación de datos para analizar si los procesos de fabricación en las áreas de líquidos y sólidos son robustos. Se han analizado datos de pesos, dureza, contenido, friabilidad y desintegración para tabletas y densidad, pH y contenido para líquidos.

Sin embargo, se deseaba determinar si el sistema de muestreo de pesos de tabletas que se ha venido utilizando, el cual toma en cuenta sólo el peso promedio de diez tabletas, oculta en algún grado la variabilidad entre los pesos de las tabletas. Esta observación se basa en el hecho de que al calcular un promedio de datos, se tiende a minimizar la variabilidad del fenómeno estudiado, y por lo tanto, se reportan datos de capacidad falsos que no revelan la situación real del proceso.

Tradicionalmente en las industrias farmacéuticas, se usa este tipo de medición de pesos de tabletas, debido a que por medio de él, el operario encargado se ahorra tiempo y se minimiza el gasto de recursos, pues en vez de reportar 10 datos individuales, se reporta un solo dato que se cree representativo de la población.

Además, se enfatiza en que el primer paso para determinar si un sistema es robusto, es diseñar un sistema de muestreo que produzca datos representativos de la población para que los índices de capacidad que se obtengan sean reflejo de la situación real del proceso de fabricación de medicamentos.

Es necesario agregar que no se ha realizado ningún estudio en el que se evalúe el sistema de muestreo en procesos de producción de tabletas.

B. Justificación

Alrededor del mundo los requerimientos para la producción de medicamentos son cada vez más exigentes. Se hace énfasis en la importancia de la eficacia y seguridad que los fármacos deben poseer debido a que estos son productos de consumo humano que intervienen directamente con la salud de las personas.

En la actualidad, ya no es suficiente con que los procesos de producción estén validados. La tendencia global es que los procesos de elaboración de medicamentos sean robustos, es decir que estén centrados en un valor objetivo sin desviarse de él significativamente. El que un proceso sea robusto o capaz supone varios beneficios como es el hecho de que se disminuye la cantidad de muestreos, se elimina la posibilidad de un rechazo por falta de especificaciones y se asegura que cada forma farmacéutica producida posea las características necesarias para cumplir su acción farmacológica en el paciente.

Para poder asegurar que un proceso es robusto, uno de los pasos es diseñar un sistema de muestreo de datos que permita analizar adecuadamente el comportamiento de dicho proceso. Este sistema debe ser capaz de mostrar la

variabilidad real que existe entre los medicamentos producidos y así, determinar si un proceso bajo control estadístico es en realidad robusto.

En la industria farmacéutica, existe la necesidad de diseñar sistemas de muestreo que no oculten la variabilidad entre medicamentos producidos y que permitan estratificar los datos para poder analizar a qué se debe la variación entre los mismos. Al evitar la variabilidad entre los productos fabricados, se disminuye el riesgo de rechazar lotes por falta de calidad y, por lo tanto, las industrias farmacéuticas se ahorran el costo que implica rechazar lotes o reprocesos.

En este estudio, se trabajó con un sistema de muestreo que cumple con dichas características. Luego se analizaron los datos obtenidos para demostrar su efectividad en el análisis de robustez de un proceso en comparación con un sistema de muestreo de uso habitual en la industria farmacéutica.

Por otro lado, actualmente se disponen de las tablas ABC del sistema de muestreo "Millitar Estándar" que ayudan a determinar el número de muestras que se deben tomar para analizar un lote de productos en función del tamaño del lote. Sin embargo, en estas tablas no se indica la frecuencia con la que se deben recolectar estas muestras y tampoco se indica la forma de reportar los datos con lo que se corre el riesgo de ocultar la variabilidad de los mismos. Este estudio será un aporte para la industria farmacéutica debido a que el sistema de muestreo que se propone además de indicar el número de muestras que se debe recolectar, indica la forma de reportar dichos datos.

C. Planteamiento del problema

El actual método de muestreo de tabletas no permite verificar si el proceso de tableteado cumple con los requerimientos necesarios. Esto se debe a que oculta la variabilidad entre datos individuales y tendencias que podrían

ayudar a identificar las causas que influyen en la desviación de las características críticas de las tabletas.

Se necesita establecer un nuevo método de muestreo, el cual debe ser apto para identificar si realmente el proceso de tableteado produce tabletas que cumplan con las características de calidad establecidas. De lo contrario, se obtendrán datos que no son representativos del comportamiento del proceso.

Al no tener un sistema de muestreo adecuado, las industrias farmacéuticas corren el riesgo de producir medicamentos que no estén dentro de las especificaciones de calidad establecidas y por lo tanto, no produzcan el efecto terapéutico deseado.

D. Alcance y limitantes del problema:

1. Alcance. Este estudio permitió evaluar el sistema de medición de las características individuales del producto semiterminado, dentro de las áreas de producción de la industria farmacéutica en estudio. Incluyó los aspectos relacionados con la toma de muestras durante el proceso de fabricación, así como el tratamiento que se le debe dar a estos datos.

La característica que se evaluó fue el peso de las tabletas. Sin embargo, los resultados son válidos para el muestreo de otras características críticas como la dureza, el contenido y la desintegración, que se puedan medir individualmente.

El estudio es válido tanto para el proceso de tableteado, como para procesos similares como por ejemplo el encapsulado, tanto dentro de la planta de producción donde se realizó el estudio como para otras industrias farmacéuticas.

2. Límites. Los resultados que se obtuvieron de este estudio son válidos para las industrias farmacéuticas que posean un área de producción de sólidos en donde se pueda determinar características de productos individuales. Por lo tanto, no aplican para productos farmacéuticos líquidos o semisólidos en donde se toma una sola muestra la cual es representativa de todo el lote.

El estudio tampoco es representativo para características críticas que por definición, son medidas usando dos o más tabletas, como es el caso de la friabilidad.

La evaluación se realizó para los lotes de tabletas que se fabricarán durante el período de un mes en las tableteadoras Fette P1000 en las líneas de producción Tablet 1 y Tablet 2, para un total de 10 lotes.

III. MARCO TEÓRICO

A. Tabletas

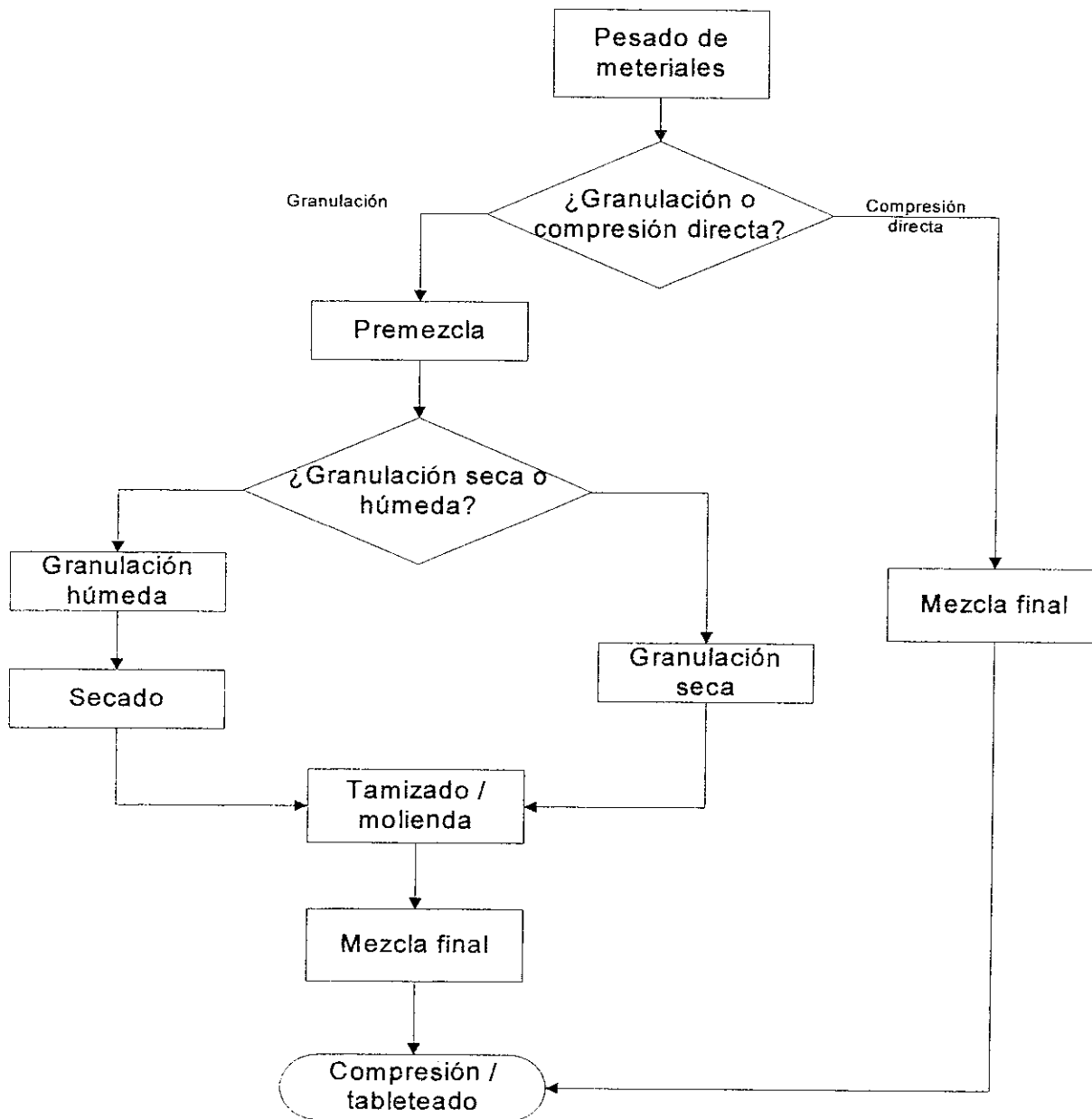
Formas farmacéuticas sólidas de dosificación que contienen drogas junto con diluyentes apropiados o sin ellos, y que se preparan mediante compresión. Las tabletas se usan mucho desde fines del siglo XIX y su popularidad persiste. Las tabletas continúan siendo una forma farmacéutica popular por las ventajas que ofrecen al fabricante y al paciente (Genaro 1995).

1. Tabletas comprimidas. Estas tabletas se forman mediante compresión y no contienen revestimientos especiales. Consisten en materiales en polvo, cristalinos o granulares, solos o en combinación con cohesivos, desintegrantes, lubricantes, diluyentes y, en muchos casos, colorantes (Genaro 1995).

B. Proceso de elaboración de tabletas

En la siguiente página se muestra un diagrama de flujo que resume el proceso de fabricación de una tableta.

Figura No. 1 Diagrama de flujo del proceso de elaboración de tabletas.



1. Mezclado. Permite darle a la mezcla del polvo características físicas y químicas homogéneas. Del proceso de mezclado depende la uniformidad de contenido (Genaro 1995).

2. Granulación.

a. Granulación húmeda. Es el método más usado y general para preparar tabletas. Satisface todos los requisitos físicos para compresión de tabletas que cumplan con las especificaciones de calidad establecidas. Sus desventajas principales son la cantidad de pasos individuales, así como el tiempo y el trabajo necesarios para realizar el procedimiento, en particular a gran escala. Los pasos del método húmedo son 1) pesada, 2) mezclado, 3) granulación 4) tamizado de la masa húmeda 5) secado 5) tamizado a seco 7) lubricación y 8) compresión (Genaro 1995).

b. Granulación seca. Se usa cuando los componentes son sensibles a la humedad o no soportan temperaturas altas durante el secado y cuando los constituyentes de las tabletas poseen suficientes propiedades cohesivas intrínsecas. También se conoce como doble compresión y comprende: 1) pesada, 2) mezclado, 3) baleado, 4) tamizado en seco, 5) lubricación) y 6) compresión. Se mezclan el componente activo, el diluyente y parte del lubricante. Uno de los constituyentes que puede ser el componente activo o el diluyente, debe tener propiedades cohesivas (Genaro 1995).

c. Compresión directa. Es la forma más rápida de fabricar tabletas debido a que se ahorran los pasos de la granulación por vía húmeda y vía seca. Sin embargo, el polvo debe tener características de cohesividad adecuadas por sí mismo. De lo contrario se obtendrán tabletas sin las características de calidad adecuadas debido a una variación muy alta en la dureza y desintegración (Genaro 1995).

3. Secado. Separación del líquido contenido en un gas, líquido o sólido. Las razones por las cuales los materiales se someten a esta operación pueden ser algunas de las siguientes: reducción de costos de transporte, facilitar el manejo posterior del producto, conferir determinadas propiedades a un material, preservar ciertos productos susceptibles de descomponerse (Genaro 1995).

C. Máquinas tableteadoras rotativas

Las máquinas rotativas son muy ventajosas para producir en gran escala. Un cabezal que tiene una cantidad de juegos de punzones y matrices gira continuamente mientras la granulación para las tabletas desciende de la tolva, pasa por un bastidor de alimentación y llega a las matrices dispuestas en gran placa de acero que gira debajo y por ende, el peso exacto de la tableta. La compresión tiene lugar a medida que los punzones superiores e inferiores pasan entre un par de rodillos. Esta acción produce un lento efecto de expresión sobre el material que está en la cavidad de la matriz desde arriba y desde abajo (Genaro 1995).

D. Control de calidad de tabletas.

La siguiente tabla muestra las características físicas que se evalúan en el control de calidad de las formas farmacéuticas sólidas.

Tabla No.1 Características físicas que se evalúan en el control de calidad de las tabletas.

<i>Caracteres organolépticos</i>	Apariencia visual Olor Textura Sabor
<i>Caracteres geométricos</i>	Forma y marcas Dimensiones (diámetro, corona, borde)
<i>Caracteres mecánicos</i>	Dureza Resistencia mecánica (friabilidad)
<i>Caracteres químicos</i>	Ensayo de los fármacos Ensayo de los productos de degradación Ensayo de contaminantes Contenido en agua (humedad)
<i>Caracteres posológicos</i>	Uniformidad de peso Uniformidad de contenido
<i>Caracteres de estabilidad</i>	Estabilidad del fármaco Estabilidad del color Efectos de la humedad Efectos de la luz Efectos del calor Condiciones de reposición
<i>Caracteres de biodisponibilidad</i>	Tiempo de desintegración Velocidad de disolución

(Helman 1984)

1. Caracteres posológicos.

a. Uniformidad de peso. Al ser obtenidos por interacción mecánica, es de esperar que los comprimidos tengan un peso individual razonablemente igual, ya que la constancia de la dosis presupone que el mismo no se desvía de los límites estipulados. En general, al comenzar la operación y una vez asentada la máquina, se hacen los ajustes adecuados para intentar que se logre un peso teórico que encerrará la dosis declarada de fármaco. Postulando que el granulado es homogéneo, o sea, que el fármaco está en él distribuido de manera uniforme, varios factores concurren para que el compacto formado no exhiba ese peso teórico (Helman 1984).

En primer término, debe considerarse la calidad y el estado de la máquina. Al ser un equipo de precisión, muchas veces no se le trata como tal, y hay factores mecánicos que inciden para que no se cumpla el postulado fundamental de la compresión. En segundo término, las desviaciones de peso pueden originarse en una falta de homogeneidad dimensional en el granulado de alimentación. En presencia de muchos polvos finos, y produciéndose su decantación en la tolva, la densidad de carga a la matriz será variable, y así lo será el peso de compacto resultante (Helman 1984).

E. Sistemas de muestreo

La inspección de aceptación es una parte necesaria de la fabricación, que se puede aplicar a la recepción de materiales, al producto parcialmente terminado en varios estados intermedio del proceso de fabricación, y al producto final (Grant *et al* 1990).

Gran parte del control de aceptación se hacer por muestreo. Con frecuencia la inspección al 100% es impracticable o al menos claramente antieconómica. Además la calidad del producto aceptado puede ser mejor empleando métodos estadísticos modernos de aceptación por muestreo, que si se sometiera el producto a una inspección al 100%. El control por muestreo posee una serie de ventajas psicológicas sobre el realizado al 100%. La fatiga de los inspectores a causa de operaciones repetitivas puede constituir un serio obstáculo para obtener un control adecuado al 100% (Grant *et al* 1990).

Se sabe que muchos tipos de inspección, incluso algunos hechos al 100%, no eliminarán todos los productos fuera de especificaciones que salen en un lote los cuales no se ajustan a las normas establecidas. La mejor protección contra la aceptación n producto fuera de especificaciones es fabricarlo correctamente (Grant *et al* 1990).

Sin embargo, cualquiera que emplee la aceptación por muestreo tiene que enfrentarse con el hecho de que algunos de los productos que no se ajustan a la especificaciones existen en cualquier parte de un lote sometido a control para su aceptación, pasarán probablemente como buenos en cualquier esquema de aceptación por muestreo (Grant *et al* 1990).

1. Sistema AQL para el muestreo de aceptación lote a lote por atributos. El concepto AQL (Nivel de Calidad Aceptable) usa un sistema de tablas, llamadas ABC, para determinar el tamaño de la muestra que se debe analizar según el tamaño de un lote. Su origen se remonta a 1960 cuando un grupo de trabajo conocido como ABC, desarrollo una norma común para el muestreo de aceptación por atributos que se utilizaría en Estados Unidos, Canadá y Gran Bretaña (Grant *et al* 1990).

Estos sistemas emplean una relación un tanto empírica entre el tamaño del lote y el de la muestra. Se basan en el hecho de que las muestras deben ser escogidas al azar y por lo tanto, a mayor tamaño de un lote, mayor debe ser la muestra que se debe recolectar de él para asegurar que el muestreo sea al azar. El uso de muestras mayores para lotes más grandes reconoce que es algo difícil lograr una muestra pequeña al azar de un lote muy grande. Debe hacerse resaltar que en el sistema AQL de muestreo, aunque el tamaño absoluto de la muestra aumenta con el tamaño del lote, su tamaño relativo decrece. A continuación se muestra la tabla K, donde se indica el tamaño de muestra en función del tamaño del lote usando el Nivel de inspección I (que es el que se utiliza en la industria farmacéutica donde se realizará este estudio) (Grant *et al* 1990).

Tabla No. 2 Tabla K: clave del tamaño de la muestra MIL-STD-105D (normas ABC)

<i>Tamaño del lote</i>	<i>Tamaño de la muestra según nivel de inspección I</i>
2 – 8	2
9 – 15	2
16 – 25	3
26 – 50	5
51 – 90	5
91 – 150	8
151 – 280	136
281 – 500	20
501 – 1 200	32
1 201 – 3 200	50
3 201 – 10 000	80
10 001 - 35 000	125
35 001 - 150 000	200
150 001 – 500 000	315
500 001 y más	500

(Grant *et al* 1990)

F. Robustez de procesos

La robustez es garantizar que todas las actividades de manufactura y procesos de soporte se mantengan siempre constantes con el tiempo dentro de las especificaciones, aunque las condiciones externas cambien (Breyfogle 1999).

Los beneficios de que un proceso sea robusto es que se evitan reprocesos o se disminuyen éstos al máximo, se disminuye el riesgo de que los productos estén fuera de especificaciones, se evitan los lotes rechazados, se disminuyen los defectos y desviaciones, y se disminuye el tiempo de ciclo de los procesos. Todo esto se traduce en ahorro de recursos en todo sentido (Breyfogle 1999).

Para determinar si un proceso es o no capaz, se debe recurrir al uso de herramientas gráficas (histogramas, gráficos de control y gráficos de probabilidad). También se usan los llamados índices de capacidad, que vendrán determinados por los cocientes entre la variación natural del proceso y el nivel de variación especificada. En principio, para que un proceso sea considerado capaz, su variación no debería representar más del 75% de la variación permitida.

Para representar la variación de un proceso se pueden usar seis desviaciones estándar. La comparación de seis desviaciones estándar de la variación del proceso con las especificaciones del mismo proporciona una medida de la capacidad.

1. Índices de capacidad. Los índices de capacidad son estimaciones numéricas de la capacidad del proceso, es decir, indican a qué nivel se cumple con las especificaciones. Estos datos, al no tener unidades de medidas, permiten comparar distintos procesos. Básicamente, son el cociente entre la amplitud tolerable del proceso (la distancia entre los límites de tolerancia o límites de especificación), y la amplitud real o natural del proceso.

Los índices de capacidad asociados con la variación a corto plazo son C_p , C_{pk} , C_{pu} y C_{pl} ; por otro lado, los asociados con la variación a largo plazo son P_p , P_{pk} , P_{pu} y P_{pl} . Se suele considerar que 1.33 es el valor mínimo aceptable para un índice de capacidad (Breyfogle 1999).

La siguiente tabla muestra un resumen de las características de cada uno de estos índices.

Tabla No. 3 Resumen de los índices de capacidad de procesos.

<i>Índice</i>	<i>Uso</i>	<i>Definición</i>	<i>Fórmula*</i>
Cp p Pp	El proceso está centrado en los límites de especificación	Es el radio entre la amplitud permitida (distancia entre los límites de especificación) y la amplitud natural	$(LES - LEI) / 6\delta$
CpK o PpK	El proceso no está centrado en los límites de especificación, pero está contenido en ellos	Es el cociente entre la amplitud permitida y la amplitud natural, teniendo en cuenta la medida del proceso respecto al punto medio de ambos límites de especificación	$\text{Min} \{ (LES - \mu) / 3\delta, (\mu - LEI) / 3\delta \}$
CPU o PPU	El proceso sólo tiene un límite de especificación superior		$(LES - \mu) - 3\delta$
CPL o PPL	El proceso sólo tiene un límite de especificación inferior		$(\mu - LEI) / 3\delta$

* Donde:

LES = Límite de especificación superior

LEI = Límite de especificación inferior

δ = desviación estándar

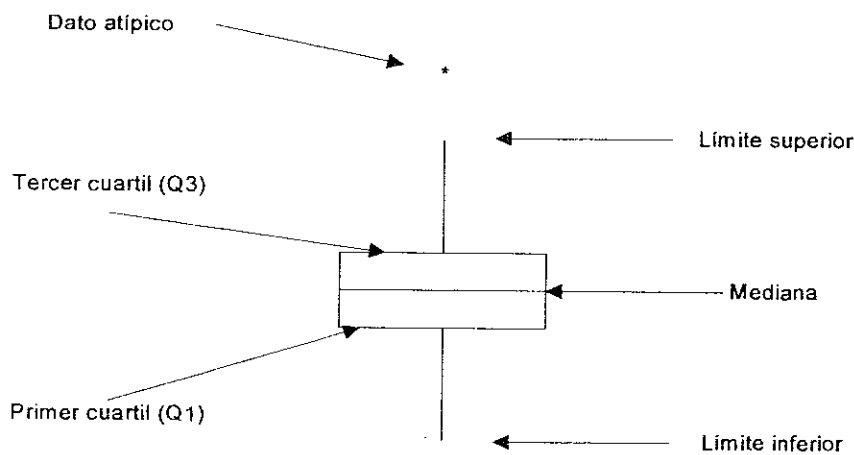
μ = media

Los índices CPL y CPU, para límite de especificaciones de un solo lado, y Cpk para límites de especificaciones de dos lados, no sólo miden la variación del proceso con respecto a la especificación permisible, sin que también tienen en cuenta la localización del promedio del proceso. CPK se considera una medida de la capacidad del proceso y se toma como el menor de CPU o CPL (Breyfogle 1999).

2. Herramientas para el análisis de la variabilidad

a. Gráficas de caja. Las gráficas de caja son útiles para analizar las características de la distribución de un grupo de datos. Consisten de una caja, sus patillas y datos atípicos (o "outliers") representados por asteriscos (Minitab Inc. 2000).

Figura No. 2 Representación de una gráfica de caja y la explicación de sus partes



Se dibuja una línea atravesando la caja en la mediana. Por definición, el fondo de la caja es el primer cuartil, mientras que la parte superior de la caja es el tercer cuartil. Las patillas son líneas que se extienden desde el fondo y la parte superior de la caja representando los límites inferior y superior de la distribución definidos por las siguientes fórmulas (Minitab Inc. 2000):

$$\text{Límite inferior: } Q_1 - 1.5 (Q_3 - Q_1) \quad (\text{Fórmula 1})$$

$$\text{Límite superior: } Q_3 + 1.5 (Q_3 - Q_1) \quad (\text{Fórmula 2})$$

Donde:

$Q_n =$ Cuartil n

Esto significa que mientras más ancha sea una caja, existe más variabilidad en los datos que se están representando en ella (Minitab Inc. 2000).

Las gráficas de caja se pueden construir estratificando los datos basándose en parámetros categóricos, de esta manera se puede comparar la variación existente entre los datos producidos en diferentes períodos de tiempo o antes y después de implantar medidas correctivas para disminuir la variabilidad (Minitab Inc. 2000).

b. Gráficas de corridas o “run charts”. Las gráficas de corrida son una herramienta que se utiliza para buscar evidencias de que existen patrones de comportamiento no aleatorios en los datos obtenidos de un proceso. En ella se grafican las observaciones individuales en función del tamaño del grupo y se dibuja una línea de referencia horizontal en la mediana. Cuando el tamaño de subgrupo es mayor a 1, se grafican las medias de cada subgrupo y se unen con una línea (Minitab Inc. 2000).

La gráfica también realiza dos pruebas de no-aleatoriedad las cuales pueden detectar, tendencias, oscilaciones, mezclas y agrupamientos en los datos. La presencia de este tipo de comportamiento indica que la variación observada en los datos se debe a *causas especiales* – o sea, causas provenientes de afuera del sistema y que pueden ser corregidas (Minitab Inc. 2000).

La variación debida a causas comunes, por otro lado, es la variación natural que existe en cualquier proceso. Un proceso está bajo control cuando sólo causas comunes – no causas especiales – afectan las salidas del proceso (Minitab Inc. 2000).

Para hacer las pruebas de normalidad, se parte de una hipótesis nula que indica que el comportamiento de los datos es aleatorio. Esta hipótesis se

rechaza si uno de los cuatro valores de P (para cada uno de las cuatro pruebas) es menor que el valor de α (0.05). De ser así, se concluirá que el comportamiento de los datos obtenidos no es aleatorio y que por lo tanto hay causas especiales que están provocando la variación de los resultados (Minitab Inc. 2000).

En la siguiente tabla se indican las causas especiales por las que se pueden presentar cualquiera de estos cuatro patrones no aleatorios:

Tabla No.4, Interpretación de los patrones no aleatorios encontrados con las gráficas de corridas

<i>Patrón</i>	<i>Descripción</i>	<i>Posibles causas especiales</i>
Mezcla	Caracterizada por ausencia de puntos en la línea central (mediana)	Indican datos combinados de dos poblaciones, procesos u operaciones a diferentes niveles
Agrupamiento	Agrupamientos de datos arriba o debajo de la media	Indican variación debida a causas especiales como problemas de medición o muestreo de un mal grupo de productos
Oscilación	Caracterizado por datos que fluctúan arriba y debajo de la mediana rápidamente	El proceso no es estable
Tendencias	Son fuentes sistemáticas y sostenidas de variación caracterizadas por grupos de puntos que se desplaza hacia arriba o hacia abajo	Alertas de que un proceso está cerca de salirse de control

(Minitab Inc. 2000)

c. Estudios de repetibilidad y reproducibilidad. Los estudio de repetibilidad y reproducibilidad o R&R determinan qué porcentaje de la variación observada es debida a la variación del sistema de medición. Estos estudios separan la variabilidad total en tres factores: la variación debida a la repetibilidad, la variación debida al a reproducibilidad y la variación parte a parte.

En la variación debida a la repetibilidad se incluyen los factores relacionados con el equipo de medición, en la reproducibilidad entran los factores relacionados con el personal que realiza las mediciones y el último factor, variación parta a parte, se refiere a la variación real que existe entre los productos analizados (Minitab Inc. 2000).

3. Evaluación de procesos. Se dice que un proceso está bajo control estadístico cuando no existen causas especiales. Cuando un proceso está en control estadístico, no implica que el proceso está produciendo la calidad deseada de productos en relación a ciertos límites de especificación. Las salidas a largo plazo de un proceso puede estar en control estadístico y todavía estar produciendo defecto a una razón de 20% (Breyfogle 1999).

Un proceso puede estar bajo control estadístico y no ser capaz de producir consistentemente productos que están dentro de los límites de especificación,. Esto puede ocurrir porque la media del proceso está movida excesivamente del valor nominar objetivo, o porque la variabilidad del proceso es excesiva. Los estudios de capacidad y desempeño de procesos pueden se usados para aclarar esta situación (Breyfogle 1999).

4. Muestreo en análisis de robustez de procesos. El muestreo adecuado incluye la selección de qué, cuándo, cómo y dónde medir. La frecuencia del muestreo es la adecuada si es capaz de monitorear cambios en el procesos. Las muestras recogidas deben llevar a un análisis profundo y no solamente porcentajes (Breyfogle 1999).

5. Seis sigma. El Seis sigma es un parámetro cuya base principal es la desviación estándar y su enfoque es reducir la variación y/o defectos en los procesos de producción (grupokazien 2004).

Su principal planteamiento es que si se establece la variación de un proceso, en más 6 sigma y menos 6 sigma (6 desviaciones estándar) del valor promedio, la probabilidad de que éste se salga del valor especificado es de 3.4 partes por millón (grupokazien 2004).

Sirve como parámetro de comparación común entre compañías iguales o diferentes e inclusive entre los mismos departamentos de una empresa, tan diferentes como compras, cuentas por cobrar, mantenimiento, ingeniería, producción, etc (grupokazien 2004).

Es una filosofía que busca hacer las cosas de una manera fácil, por medio de procesos robustos que permitan reducir las fallas. Podría considerarse como una metodología de pasos, que ofrecen herramientas probadas para la solución de problemas (grupokazien 2004).

El concepto Seis sigma ayuda a conocer y comprender los procesos, de tal manera que puedan ser modificados al punto de reducir el desperdicio generado en ellos. Esto se verá reflejado en la reducción de los costos de hacer las cosas, a la vez que permite asegurar que el precio de los productos o servicios sean competitivos, no mediante la reducción de ganancias o reducción de los costos de hacer bien las cosas, sino de la eliminación de los costos asociados con los errores o desperdicios. La filosofía Seis Sigma busca ofrecer mejores productos o servicios, de una manera cada vez más rápida y a más bajo costo, mediante la reducción de la variación de cualquiera de nuestros procesos (grupokazien 2004).

G. Validación de procesos.

La validación es el establecimiento de evidencia que provea un alto grado de certeza de que un proceso específico consistentemente, genera un producto que alcanza una calidad predeterminada (Rojas 1995).

También se puede decir que la validación es un conjunto de estudios para comprobar en forma amplia y completa y con base científicas las efectividad y capacidad de las operaciones unitarias y procesos para producir en forma continuada y sostenida productos consistentemente uniformes dentro de un lote, entre lotes, que satisfagan las especificaciones y sus tolerancias y con productividad óptima (FAD & PMA 1983).

1. Validación de operaciones unitarias y procesos de manufactura. Esto comprende un conjunto de estudios para comprobar en forma amplia y completa y con bases científicas la efectividad y capacidad de las operaciones unitarias y procesos para producir en forma continuada y sostenida productos consistentemente uniformes dentro de un lote, entre lotes, que satisfagan las especificaciones y sus tolerancias y con productividad óptima (FDA & PMA 1983).

2. Procesos validados. Un proceso validado es aquél que se sometió a estudios de validación y se demostró su efectividad y capacidad para producir productos consistentemente uniformes dentro de un lote, entre lotes, que satisfacen las especificaciones y sus tolerancias y con productividad óptima, cuando se ejecutan siguiendo las instrucciones escritas y los factores críticos de las operaciones se mantiene dentro de las tolerancias establecidas (FDA & PMA 1983).

3. Producto validado. Es aquél en el cual se comprobó por medios científicos apropiados que es consistentemente uniforme dentro del lote y entre lotes que posee características de diseño descritas en las especificaciones dentro de las tolerancias aceptadas (FDA & PMA 1983).

La validación de los procesos y el control de los mismos tiene un sentido netamente preventivo de la manufactura de productos con calidad subestándar

mientras la validación de los productos asegura la producción efectiva y sostenida de productos de calidad satisfactoria a lo largo del tiempo e indirectamente asegura la constancia y aceptabilidad de los procesos de manufactura (FDA & PMA 1983).

Los elementos esenciales del programa de validación de productos son:

- Plan de muestreo y método para toma de muestras, válidos
- Dos de análisis exactos y precisos, validados y
- Presentación estadística de los datos recopilados

Este programa requiere también, establecer la relación entre las características de calidad del producto y los factores críticos de las operaciones unitarias, para poder hacer inferencias sobre la aceptabilidad de éstos a través de valores obtenidos en las mediciones de las características de calidad (FDA & PMA 1983).

El programa de validación de productos se realiza evaluando retrospectivamente o acompañado, la producción de rutina. Requiere inicialmente un muestreo y un número de análisis intenso para obtener suficiente información como para poder construir las gráficas y calcular los límites de variación estadísticos (FDA & PMA 1983).

IV. MARCO METODOLÓGICO

A. Objetivos

1. Generales:

- ♦ Analizar el sistema de muestreo en proceso de fabricación de productos farmacéuticos.
- ♦ Comparar la variabilidad reportada por el sistema de muestreo de uso tradicional en la industria farmacéutica y el sistema de muestreo propuesto.
- ♦ Analizar la variabilidad de los productos farmacéuticos sólidos y las causas de esta variabilidad.
- ♦ Analizar el proceso de tableteo y las variables que lo afectan.

2. Específicos:

- ♦ Evaluar la eficacia de los actuales sistemas de muestreo que se usan para analizar lotes de tabletas producidos dentro de una industria farmacéutica.
- ♦ Determinar en qué grado el actual sistema de muestreo de tabletas oculta la variabilidad real del proceso de elaboración de estos medicamentos.
- ♦ Diseñar un formato para la toma de datos de pesos individuales durante el proceso de fabricación de tabletas.
- ♦ Analizar la variabilidad de los datos de peso de las tabletas producidas durante un mes dentro de la planta de una industria farmacéutica.
- ♦ Calcular qué tanto porcentaje de la variabilidad de los datos de peso, se debe al sistema de pesado de las áreas estudiadas y no a la variabilidad real o variabilidad parte-a-aparte.

- ♦ Elaborar un manual para calcular el índice de variabilidad Cpk en industrias farmacéuticas que no cuentan con el programa de computación Minitab 14.
- ♦ Recomendar medidas específicas para la implementación del nuevo sistema de muestreo.

B. Hipótesis

El actual sistema de muestreo de pesos de tabletas dentro de las áreas de producción, oculta la variabilidad real que existe entre datos individuales de un mismo producto.

C. Variables

1. Independientes
 - ♦ Forma farmacéutica.
 - ♦ Tipo de producto.
 - ♦ Tamaño de lote.
2. Dependientes
 - ♦ Peso individual de las tabletas.

D. Población y muestra

Población: Tabletadas producidas dentro del área de producción de una industria farmacéutica transnacional.

Muestra: Lotes de tabletas producidos durante el período de un mes en las líneas de producción Tabletadas I y Tabletadas II (tableteadoras Fette P1000).

E. Procedimiento

El estudio se llevó a cabo dentro de la planta de producción de una industria farmacéutica transnacional que tiene área de fabricación en Guatemala. Los objetivos principales de éste fueron: evaluar el actual método de muestreo en línea del proceso de tableteado, sugerir un nuevo método de muestreo y evaluar el estado real del proceso de tableteado en cuanto a control estadístico se refiere.

Para una descripción de la forma en la que se recopilaron los datos referirse a la sección de recabación de datos.

El dato que se midió fue el peso individual de tabletas

En la primera parte se determinó si el sistema de pesado de las áreas donde se realizó el estudio, no aportaba más variabilidad al los datos obtenidos. Esto se hizo mediante un estudio de repetibilidad y reproducibilidad (R&R).

Luego se diseñó un formato para la toma de datos de pesos individuales con el cual se facilitó la tarea de recabar y procesar los datos (ver Anexo No. 3).

Estos datos se compararon con los que el operario reporta usando el método actual de muestreo mediante el índice de capacidad C_{pk} y las gráficas de caja.

F. Diseño de investigación

La investigación se llevó a cabo en el área de producción de tabletas de una industria farmacéutica transnacional. Se evaluaron los lotes de tabletas producidos durante un mes en las líneas de producción Tablet I y Tablet II.

Los datos recabados se compararon con los valores de peso promedio que el operario reporta en el protocolo de fabricación para determinar si la forma actual de reportar los datos, ocultaba la variabilidad real del proceso, y con esto, probar o rechazar la hipótesis planteada.

G. Análisis estadístico

Los resultados del estudio de repetibilidad y reproducibilidad, se obtuvieron con el programa Minitab 14, el cual desplegó en porcentajes la contribución del sistema de muestreo a la variabilidad reportada.

Para estimar la variabilidad de los datos reportados con los dos sistemas de muestreo, se usó el índice de capacidad CpK. Éste se basa en comparar los datos con un valor central objetivo y dos límites (los límites de especificación inferior y superior). El Cpk se obtuvo mediante el programa Minitab 14. (para más detalles acerca de cómo se calcula éste referirse a la sección de Marco Teórico).

Además se calculó estadística descriptiva de los datos y se elaboraron gráficas de estratificación y análisis de tendencias (gráficos de caja y gráficos de corrida).

En las gráficas de caja se representaron los datos de peso tomados con los dos sistemas de muestreo para apreciar visualmente las diferencias de variabilidad de los mismos. Para una descripción de este tipo de gráficas referirse a la sección de Marco Teórico.

Como parte del estudio, también se elaboró un manual para calcular el índice Cpk usando el programa Microsoft Excel debido a que éste es más accesible y de uso más habitual en las industrias farmacéuticas.

V. MARCO OPERATIVO

A. Recabación y tratamiento de los datos

1. Recabación de datos.

a. Estudio de repetibilidad y reproducibilidad. Se seleccionaron al azar 20 tabletas de uno de los lotes analizados (lote C). La mitad de estas tabletas se usaron para hacer el estudio en el área de tabletas I y la otra mitad para tabletas II. Se indicó a las dos operarias que trabajan en estas áreas que pesaran cada una de las tabletas individualmente dos veces cada tableta. Las operarias no sabían de qué tabletas se trataba, pero éstas sí se tenían identificadas. Los datos se analizaron utilizando el programa Minitab 14.

b. Análisis de pesos utilizando los dos sistemas de muestreo. Se usaron dos tipos de datos: los obtenidos con el sistema de muestreo actual (sistema A) y los datos obtenidos con el sistema de muestreo propuesto (sistema B). A continuación se describen los dos sistemas:

1) *Sistema A.* Los datos de peso se determinaron a grupos de 10 tabletas cada 30 minutos, pesándolas todas juntas en una balanza analítica. Este dato se registró en el protocolo de fabricación.

2) *Sistema B.* Los datos de peso se determinaron tomando 10 tabletas cada 30 minutos y se pesaron individualmente, reportando el dato en el formato diseñado para tal propósito. Al recolectar 10 tabletas cada 30 minutos, se tenían suficientes muestras para llegar al nivel de inspección I de las tablas de muestreo del sistema AQL (referirse a Marco Teórico). En el formato también se incluyó la fecha, el producto que se fabricó y el lote.

2. Tratamiento de los datos. Los datos obtenidos del estudio de repetibilidad y reproducibilidad se analizaron con el programa Minitab 14.

A los datos obtenidos con los dos sistemas de muestreo se les determinó el Cpk, que es el índice de variabilidad que se usó para realizar este estudio. Éste se calculó para cada lote por separado.

Además, se hicieron gráficas de capacidad y gráficas de caja para comparar la variabilidad reportada con cada sistema de muestreo. Se elaboró una gráfica de caja por cada lote analizado y se ordenaron los datos en función del sistema de muestreo usado. En estas gráficas se apreciar el grado en el que el actual sistema de muestreo esconde la variabilidad de los datos.

B. Recursos

1. Recursos humanos.

Autor: Víctor Manuel Betancourth

Asesor: Lic. Allan Monterroso

Colaboradores:

- Jefe de Excelencia Industrial de la industria farmacéutica.
- Personal del área de producción de la industria farmacéutica.

2. Recursos materiales.

a. Materiales bibliográficos: libros, artículos de revistas, tesis, folletos e Internet.

b. Equipo:

2 Tableteadoras Fette P 1000

2 balanzas analíticas Mettler con impresora

c. Materiales: formato para recabación de datos, computadora, programa estadístico Minitab 14, materiales de escritorio, fotocopias.

d. Lugar: área de producción de medicamentos sólidos de una empresa farmacéutica transnacional con planta de producción en Guatemala.

VI. RESULTADOS

Se presentan a continuación los resultados finales obtenidos durante este estudio. Éstos se dividieron en tres secciones: en la sección A se incluyeron los resultados del estudio de reproducibilidad y repetibilidad, en la sección B, se incluyeron los valores estadísticos de los lotes analizados en este estudio y en la sección C, están los resultados finales de Cpk.

A. Resultados del estudio de reproducibilidad y repetibilidad (R&R):

Tabla No. 5 Resultados del estudio de reproducibilidad y repetibilidad.

<i>Aspecto</i>	<i>Contribución a la variabilidad</i>
Repetibilidad y reproducibilidad	0.96%
Repetibilidad	0.52%
Reproducibilidad	0.43%
Operario	0.24%
Interacción operario-equipo	0.20%
Variabilidad parte-a-parte	99.04%
TOTAL	100%

Gráfica No. 1, Comparación de la contribución del sistema de pesado a la variabilidad de los datos de peso

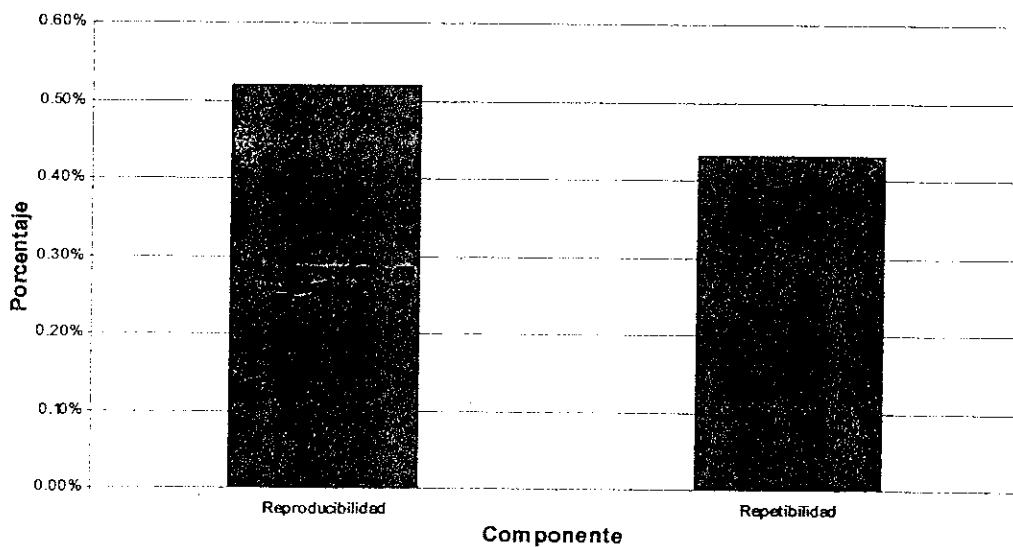


Tabla No. 6 Valores estadísticos de los diez lotes analizados usando el sistema de muestreo actual.

Lote	Peso objetivo (mg)	Media (mg)	Mediana (mg)	Desviación estándar (mg)	Rango	
					Valor mínimo (mg)	Valor máximo (mg)
A	530	529.95	530	1.46	525	534
B	530	530.59	531	1.30	528	533
C	530	530.16	530	1.27	527	534
D	530	529.64	530	1.52	525	533
E	530	529.88	530	1.29	529	533
F	160	160.08	160	1.06	158	162
G	160	159.91	160	0.73	159	161
H	160	160.00	160	0.70	159	162
I	555	555.20	555	1.58	552	558
J	555	555.18	555	1.14	553	557

Tabla No. 7 Valores estadísticos de los diez lotes analizados usando el sistema de muestreo propuesto.

Lote	Peso objetivo (mg)	Media (mg)	Mediana (mg)	Desviación estándar (mg)	Rango	
					Valor mínimo (mg)	Valor máximo (mg)
A	530	530.63	530	3.27	524	538
B	530	530.44	530	2.66	532	537
C	530	530.58	530	2.57	520	537
D	530	530.35	530	2.40	521	538
E	530	530.43	530	2.66	522	539
F	160	160.55	161	2.50	152	168
G	160	160.42	160	2.30	154	168
H	160	160.28	160	1.24	158	168
I	555	55.55	555	2.28	550	560
J	555	555.77	555	2.05	552	560

Ver el Anexo No. 3 donde se incluye una gráfica de comparación de los rangos encontrados con cada sistema de muestreo.

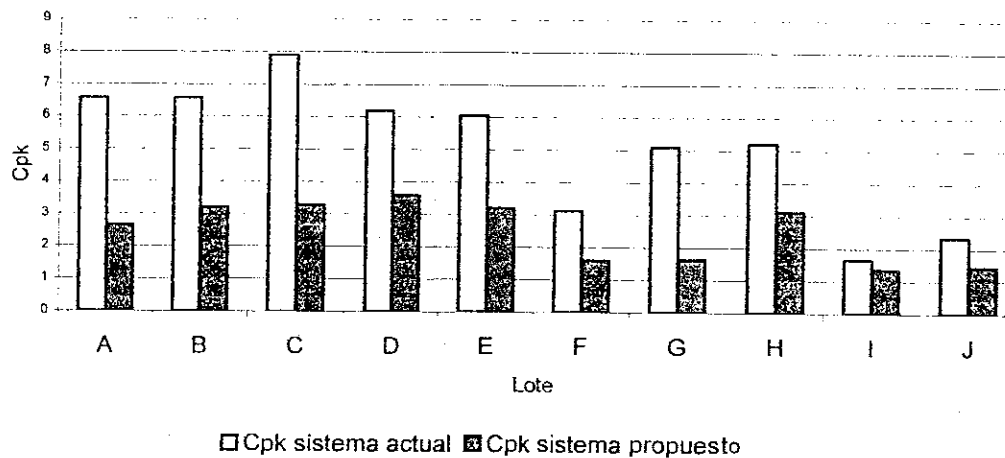
B. Resultados de estudio de variabilidad

En las siguientes tablas se denomina Sistema A, al sistema de muestreo actual el cual se basa en reportar datos promedio y Sistema B, al sistema de muestreo propuesto.

Tabla No. 8 Valores de Cpk para cada lote según el sistema de muestreo usado.

Lote	Producto	Valor de Cpk calculado en base a los datos reportados con el Sistema A	Valor de Cpk calculado en base a los datos reportados con el Sistema B
A	Producto I	6.58	2.64
B	Producto I	6.57	3.21
C	Producto I	7.90	3.28
D	Producto I	6.18	3.58
E	Producto I	6.05	3.21
F	Producto II	3.12	1.60
G	Producto III	5.11	1.64
H	Producto III	5.21	3.11
I	Producto IV	1.67	1.36
J	Producto IV	2.35	1.44

Gráfica No.2 Comparación de valores Cpk en base al sistema de muestreo utilizado



Gráfica No. 3 Comparación de valores de Cpk agrupado por sistema de muestreo

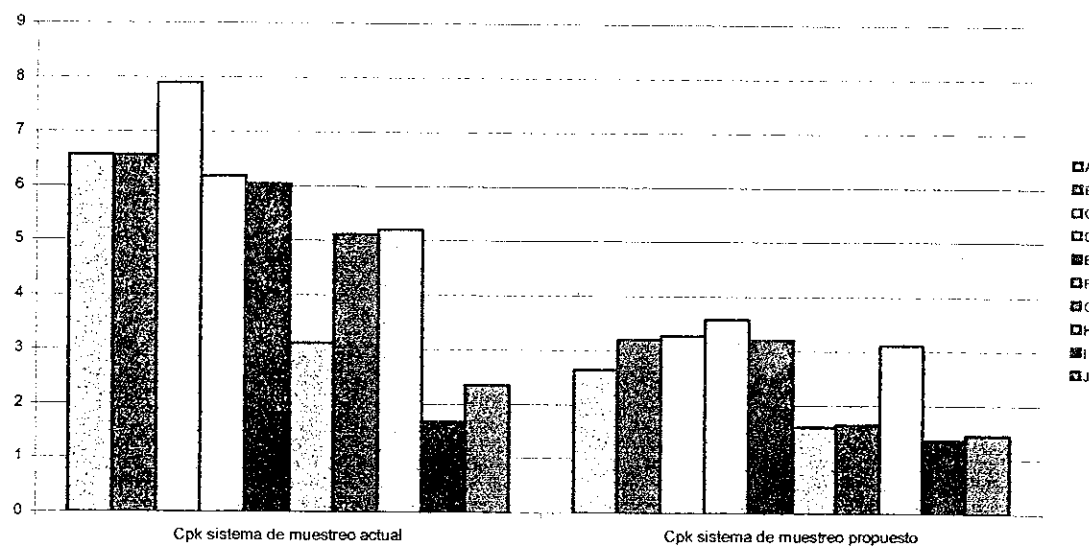


Tabla No. 9 Valores de P para comportamientos no aleatorios de datos recabados con sistema de muestreo actual.

Lote	Producto	Valores de P para comportamientos no aleatorios			
		Agrupamientos	Mezclas	Oscilaciones	Tendencias
A	Producto I	0.0617	0.9383	0.4199	0.5801
B	Producto I	0.4584	0.5416	0.3769	0.6231
C	Producto I	0.0697	0.9303	0.0400	0.9599
D	Producto I	0.7564	0.2436	0.6878	0.3122
E	Producto I	0.6142	0.3859	0.9986	0.0014
F	Producto II	0.9731	0.0270	0.0988	0.0122
G	Producto III	0.6246	0.3753	0.3366	0.6634
H	Producto III	0.7252	0.2748	0.9910	0.010
I	Producto IV	0.9715	0.0290	0.9523	0.0476
J	Producto IV	0.8577	0.1423	0.6376	0.3624

Tabla No.10 Valores de P para comportamientos no aleatorios de datos recabados con sistema de muestreo propuesto

<i>Lote</i>	<i>Producto</i>	<i>Valores de P para comportamientos no aleatorios</i>			
		<i>Agrupamientos</i>	<i>Mezclas</i>	<i>Oscilaciones</i>	<i>Tendencias</i>
A	Producto I	0.0591	0.9409	0.9419	0.7335
B	Producto I	0.3501	0.6499	0.6401	0.2199
C	Producto I	0.1995	0.8005	0.7144	0.2856
D	Producto I	0.4221	0.5779	0.0503	0.9497
E	Producto I	0.1824	0.8176	0.4491	0.5509
F	Producto II	0.0976	0.9024	0.2559	0.7441
G	Producto III	0.6424	0.3676	0.2495	0.7505
H	Producto III	0.8095	0.1905	0.8800	0.1200
I	Producto IV	0.3853	0.6147	0.0588	0.9412
J	Producto IV	0.7530	0.2470	0.1834	0.8166

VII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El principal objetivo de este estudio fue evaluar el actual sistema de muestreo en proceso utilizado durante la fabricación de tabletas en una industria farmacéutica. Se busca determinar si por medio de este sistema de muestreo, se podían obtener datos que reflejaran la variabilidad real del proceso de tableteado. Para hacer este análisis se diseñó un nuevo sistema de muestreo que se basó en la obtención de datos individuales en vez de datos promedio y se analizaron diez lotes tanto con el sistema propuesto como con el sistema de muestreo actual. Los datos obtenidos con los dos sistemas de muestreo, se compararon utilizando como patrón de referencia el índice de capacidad de procesos C_{pk} además de otras herramientas estadísticas y gráficas. A continuación se presenta el análisis de los resultados obtenidos divididos.

A. Estudio de repetibilidad y reproducibilidad (Estudio R&R)

Como parte preliminar se desarrolló un estudio de repetibilidad y reproducibilidad del sistema de pesado dentro de las áreas de producción que se estudiaron. Esto se hizo con el objetivo de determinar si el sistema de medición de pesos contribuía a la variabilidad reportada.

Se encontró que el sistema de medición contribuye sólo en un 0.96% a la variabilidad reportada en los datos de peso lo cual es despreciable al compararlo con el 99.04% de la variación parte a parte (es decir la variabilidad real en los pesos de las tabletas).

De este 0.96%, el 0.52% se debió a la repetibilidad del sistema, es decir, a factores que dependen exclusivamente del equipo usado (balanzas analíticas) dentro de lo cual se encuentra principalmente el ruido inherente a los equipos de medición y otros factores que pudieran influir en la variación como corrientes de aire provenientes de la ventilación del área de producción .

El restante 0.43% se debió a la reproducibilidad del sistema, factor que se subdivide en la variación debida al personal 0.24%, y la variación debida a la interacción operario-máquina 0.20%.

De acuerdo con estos resultados se puede decir que el sistema de medición de pesos en las áreas de producción estudiadas, no contribuye de forma significativa a la variación de los datos reportados y que la variación de los mismos se deben principalmente a la variación que existe entre tableta y tableta.

B. Análisis de la variación reportada por los dos sistemas de muestreo

Se analizaron diez lotes, de los cuales cinco corresponden al producto I, uno al producto II, dos al producto III y dos al producto IV. El 50% de los lotes (producto I) se fabricó en el área de producción tabletas I y el resto en tabletas II.

Con los lotes cuyo tamaño fue de 1,000,000 de tabletas (del lote A al H), se utilizó una muestra de 500 unidades lo cual representa un 0.05% de la población, mientras que para los lotes de 250,000 tabletas se usó una muestra de 350 tabletas que constituye un 0.14% de la población. Estas diferencias se deben a que en las tablas de muestreo ABC, mientras más grandes son los lotes, menor es el porcentaje que representa la muestra con respecto a la población.

Para comparar las diferencias en las estadísticas descriptivas de los datos obtenidos con los dos sistemas de muestreo, se usó una prueba de ANOVA que se basó en las siguientes hipótesis:

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 \text{ (hipótesis nula)}$$

$$H_0: \mu_1 \neq \mu_2 \text{ (hipótesis alternativa)}$$

Se encontró que no hay diferencia significativa en la medias y medianas de los datos encontrados con los dos sistemas de muestreo (se aceptó la hipótesis nula). Sin embargo, sí se encontró diferencia estadísticamente significativa en los valores de las desviaciones estándar y los rangos (se rechazó la hipótesis nula). Esto significa que tanto el sistema de muestreo de uso actual como el sistema de muestreo propuesto, reportan datos estadísticamente iguales de medidas de tendencia central (media y mediana). Por otro lado, las medidas de dispersión, como el rango y la desviación estándar, presentan diferencias y son significativamente mayores en los datos reportados con el sistema de muestreo propuesto (sistema B).¹

En las gráficas de barras de los rangos y desviaciones estándar (Anexo No. 4), también se observa que la variabilidad encontrada utilizando el sistema de muestreo propuesto, es mayor a la variabilidad reportada cuando se utiliza el sistema de muestreo actual. Lo anterior sustenta la hipótesis del este trabajo en la cual se plantea que el sistema de muestreo actual, oculta la variabilidad real del proceso de tableteado.

Por otro lado, se encontró que la diferencia en rango y desviación estándar fue mayor para el lote A, fabricado en la línea de producción tabletas I y fue menor para el lote I, el cual corresponde a la línea de producción tabletas II. No se observa que alguna de las dos líneas de producción tenga una diferencia mayor en cuanto a desviación estándar o rango.

Lo anterior, es un análisis preeliminar para determinar el grado en el que se oculta la variabilidad utilizando los datos reportados con el sistema de muestreo actual. A continuación se describirán los resultados encontrados con el análisis de capacidad, índices Cpk's, que además de reflejar la variabilidad de los datos, indican que tan alejados están éstos del valor de peso objetivo.

¹ Referirse al Anexo No. 2 donde se encuentran los valores del estadístico P de las pruebas de ANOVA realizadas en este estudio

Mientras más alto sea el valor de Cpk, se dice que el proceso origina medicamentos menos variables en cuanto a peso y más cerca del valor de peso objetivo.

Se observa en la tabla de resultados No. 10, que los valores de Cpk de los datos encontrados con el sistema de muestreo actual, son mucho mayores que los datos encontrados con el sistema de muestreo propuesto. Esto se observa en los diez lotes de tabletas analizados. En cuatro de los diez lotes el valor de Cpk de los datos del sistema A, incluso superó el doble de valor de Cpk de los datos obtenidos con el sistema B.

Mediante una prueba ANOVA se confirmó que esta diferencia es estadísticamente significativa y que por lo tanto, los valores de Cpk obtenidos con el sistema de muestreo actual son mayores a los obtenidos con el sistema de muestreo propuesto.

Esta diferencia se aprecia al examinar las gráficas de barra de Cpk's en función del sistema de muestreo usado, en las cuales, se observa que el Cpk de los datos obtenidos con el sistema de muestreo actual, es mucho mayor al de los datos obtenidos con el sistema propuesto. Lo anterior también se observa al comparar los histogramas obtenidos con los dos sistemas de muestreo para cada lote pues con el sistema A, se obtienen histogramas mucho más centralizados en el valor objetivo y más lejos de los límites de especificación permitidos. Esto también confirma la hipótesis en la cual se basó este estudio.

Asimismo, las gráficas de caja confirman el hecho de que con el sistema de muestreo actual se oculta la variabilidad real de los datos de peso de los diez lotes analizados, ya que las cajas que corresponden a este sistema de muestreo, son mucho más estrechas que las cajas de los datos obtenidos con el sistema de muestreo propuesto. En los diez lotes, se observa que los pesos obtenidos con el sistema A, están más centralizados en el valor objetivo y

además, no presentan datos atípicos. En la gráfica del lote H, incluso no aparece caja para los datos del sistema de muestreo A.

Por otro lado, mediante las gráficas de caja se observa que a pesar de que la variabilidad reportada con los dos métodos de muestreo es diferente (menor para el sistema A), el valor central es el mismo, lo cual confirma los resultados obtenidos al comparar las medias de los dos sistemas de muestreo usando la prueba de ANOVA.

Finalmente, las gráficas de corridas ("run charts") reflejan que en los datos de peso obtenidos con el sistema de muestreo actual, existen comportamientos no aleatorios que son evidencia de que el sistema de muestreo no refleja el comportamiento real de los datos de peso de los lotes analizados. Estos comportamientos incluyen mezclas, oscilaciones y tendencias para cuatro de los lotes analizados. Por el contrario, los datos de pesos obtenidos con el sistema de muestreo propuesto no presentan ninguno de estos comportamientos aleatorios. Se concluye que el sistema de muestreo propuesto refleja el comportamiento real de los datos de pesos de las tabletas analizadas.

Los valores de dispersión, las herramientas gráficas y la comparación de los valores de Cpk, confirman que el sistema de muestreo que se utiliza actualmente, oculta la variabilidad real que existen en los datos de peso de tabletas en los cuatro productos analizados.

Al utilizar datos promedio, los pesos lejanos al valor de peso objetivo (altos y bajos) se anulan entre sí, obteniéndose como resultado una dispersión menor que no ayuda a visualizar la situación real del proceso de tableteado. Si se utilizan estos datos, se corre el riesgo de pensar de que los pesos de las tabletas poseen valores satisfactorios cuando en realidad pudieran estar cerca de los límites de especificación permitidos.

Con el sistema de muestreo propuesto, se puede observar la variabilidad real que existe en los pesos de las tabletas debido a que este no se basa en la obtención de datos promedio. Los datos que se obtengan con el sistema propuesto, serán un reflejo real de la situación actual del proceso de tableteado. Este método puede implantarse también para analizar la dureza de las tabletas.

Es necesario que las industrias farmacéuticas que utilizan un control de pesos utilizando un sistema de muestreo que se basa en reportar datos promedio, implementen un sistema similar al propuesto en este trabajo. Con esto, se conocerá la variabilidad real en las características de las tabletas y se reducirá el riesgo de tener lotes rechazados por falta de especificación ahorrándose recursos valiosos.

VIII. CONCLUSIONES

- El sistema de muestreo de pesos de tabletas que se utiliza actualmente en la industria donde se realizó este estudio, oculta la variabilidad real que existe en los datos. Utilizando el sistema de muestreo propuesto se puede encontrar la variabilidad real de estos datos y utilizar dicha información para mejorar la capacidad del proceso de tableteado.
- El valor de C_{pk} de los diez lotes de tabletas analizados, fue significativamente menor al usar el sistema de muestreo propuesto.
- Se acepta la hipótesis planteada (hipótesis nula), en la que se establece que el sistema de muestreo utilizado actualmente esconde la variabilidad real de los datos de pesos de tabletas individuales.
- A pesar de las diferencias encontradas en la variabilidad reportada al usar cada uno de los sistemas de muestreo, los valores de tendencia central (media y mediana) fueron los mismos.
- Con el sistema de muestreo actual, se obtienen datos de peso con un comportamiento no aleatorio pues se presentan mezclas, oscilaciones y tendencias. Este tipo de comportamientos anormales no se presenta al usar el sistema de muestreo propuesto.
- Se encontraron resultados iguales para las dos líneas de producción analizada.
- El sistema de medición de pesos no aporta una variación significativa a los datos de pesos de tabletas. La variación parte a parte (tableta a tableta) es la principal fuente de variabilidad.

- Al utilizar el sistema de muestreo propuesto se puede conocer la variabilidad del proceso de tableteado y tomar acciones para disminuir dicha variabilidad. De esta manera se reduce el riesgo lotes rechazados por no cumplimiento de especificaciones.

IX. RECOMENDACIONES

- Implantar el sistema de muestreo propuesto para el análisis en proceso del peso de las tabletas fabricadas en la planta de producción.
- Cambiar el formato de la sección de muestreo en proceso en los protocolos de fabricación de productos farmacéuticos sólidos para poder implantar el nuevo sistema de muestreo. Tomar como ejemplo el formato propuesto en este trabajo de investigación (ver Anexo No. 6).
- Capacitar al personal operativo en el uso del nuevo sistema de muestreo y hacer conciencia en ellos de las ventajas que presenta un sistema de muestreo que se basa en reportar datos individuales y no datos promedio.
- Implantar este sistema de muestreo para el análisis en proceso de otras características críticas de las tabletas como la determinación de la dureza.
- Eliminar al sistema de medición de peso como una fuente de variabilidad durante los análisis de variabilidad de pesos.
- En sistemas de producción que están bajo control estadístico, se recomienda recolectar muestras con una frecuencia de 30 minutos. Luego, si se demuestra que el proceso es robusto, se puede disminuir la frecuencia a una hora.
- En sistemas de producción que no se sabe si están bajo control estadístico, se recomienda comenzar la toma de muestras con una frecuencia de 15 minutos.

- Realizar un estudio de repetibilidad y reproducibilidad para el sistema de medición de otras características críticas de las tabletas como la dureza para determinar en qué grado el sistema de medición contribuye a la variación reportada.
- Realizar estudios de reproducibilidad y repetibilidad periódicamente para verificar que los sistemas de medición funcionen correctamente y no sean fuente de variación a los datos.
- Para determinar el índice Cpk sin utilizar el programa Minitab, utilizar las instrucciones del Anexo No.1, para calcular este índice usando una hoja electrónica de Microsoft Excel.

X. BIBLIOGRAFÍA

- Breyfogle, Forrester. 1999. **Implementing Six Sigma**. John Wiley & Sons, INC. EEUU. 791 pp.
- Camey, Lesbia. 1997. **Desarrollo y validación de un método para el análisis de residuos de plaguicidas organofosforados en agua por cromatografía de gases de alta resolución**. Universidad del Valle de Guatemala. Guatemala. 184 pp
- Escobar, María. 2001. **Validación de un método para la cuantificación de penicilina G sódica en aguas residuales de una industria farmacéutica**. Universidad del Valle de Guatemala. Guatemala. 62 pp.
- Food and Drug Administration. 1983. **Federal Register** (y Guías Generales Tentativas). USA.
- Genaro, A. R. 1995. **Remington: The Science and Practice of Pharmacy**. Volume 2. 19th Ed. Mack Publishing Company. Pennsylvania. USA.
- Grant, Eugene L. ; Richard S. Leavenworth. 1990. **Control estadístico de calidad**. Compañía Editorial Continental, S.A. de C.V. México. 703 pp.
- Grizes, Yves-Laurent; Seewald W. 2000. **Statistical Experimental Design for Process Robustness**. Journal of Chemometrics. Suiza.
(<http://www.aicos.com/Qualeng/StavexCF98/text.html>)
- Grupokazien.com. 2004 . **¿Qué es Seis Sigma?**.
(<http://www.grupokaizen.com/mck11.htm>)

- Helman, J. 1984. **Farmacotécnica Teórica y Práctica**. Editorial Continental S.A. México.
- Harris, D. 1992. **Análisis Químico Cuantitativo**. Grupo Editorial Iberoamérica, México. 886 pp.
- ISixSigma. 2002. **Sampling**. USA.
(<http://www.isixsigma.com/dictionary/Sampling-325.htm>)
- Jones, Del. 2002. **Taking the Six Sigma approach**. USA Today. USA.
(http://www.usatoday.com/money/companies/management/2002-10-30-sigside_x.htm)
- Minitab Inc. 2000. **Minitab User's Guide 1 & 2**. Minitab Inc. USA.
- Pharmaceutical Manufacturing Association. **Proceedings of the PMA Seminars Programs on Validation**. USA.
- Skoog, D; West, Donald; Holler, F. 1999. **Química Analítica**. Sexta Edición. McGraw-Hill. Colombia, 612 pp.
- Sarceño, E. 1984. **Análisis Estadístico Descriptivo**. Editorial Universitaria. Guatemala, 329 pp.
- Rojas Menéndez, Berta Carolina. 1995. **Validación de procesos en la industria farmacéutica nacional**. UVG. Guatemala, 88 pp.
- Walpole, Ronald, E.; Myers, Raymond. 1992. **Probabilidad y estadística**. 4ta. Edición. McGraw-Hill. México. 797 pp.

XI. Anexos

Listado de Anexos

Anexo No.1 Instrucciones para cálculo de Cpk utilizando el programa Microsoft Excel.

Anexo No. 2 Estadístico P de las pruebas de ANOVA realizadas.

Anexo No. 3 Descripción de los lotes analizados.

Anexo No. 4 Gráficas de caja de los pesos de los diez lotes analizados utilizando los dos sistemas de muestreo estudiados

Anexo No. 5 Gráficas y resultados de Cpk de los 10 lotes analizados.

Anexo No. 6 Gráfica de los valores estadísticos de los datos recogidos con los dos sistemas de muestreo.

Anexo No. 7 Formato para el muestreo de pesos individuales durante el tableteado

Anexo No. 8 Propuesta de formato para el registro de pesos individuales durante el tableteado

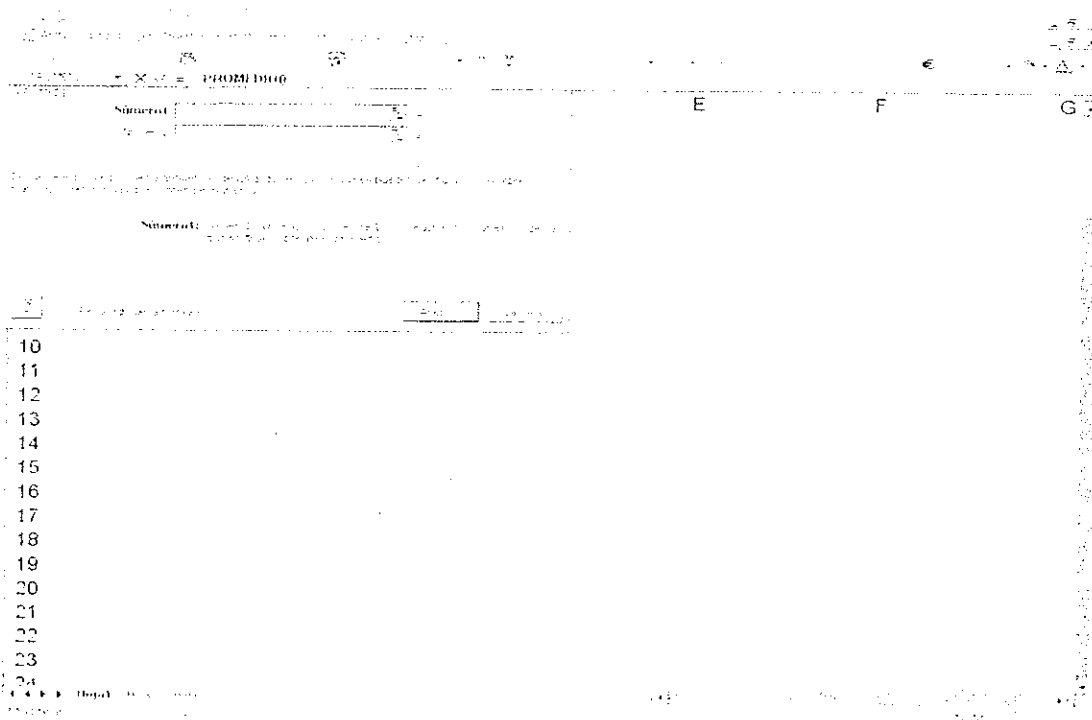
Anexo No. 9 Fotografía y características de las tableteadoras Fette P1000

Anexo No.1 Instrucciones para cálculo de Cpk utilizando el programa Microsoft Excel.

A continuación se dan instrucciones para calcular el índice Cpk utilizando el programa Microsoft Excel.

1. Organizar el grupo de datos que se van a analizar en forma vertical (Columna A).
2. En la siguiente columna escribir el Límite de Especificación Superior.
3. En la siguiente columna escribir el Límite de Especificación Inferior.
4. En la siguiente columna se debe escribir la media de los datos analizados, Para esto se debe seleccionar la opción "PROMEDIO" de las opciones de cálculos de fórmulas de Excel. La siguiente figura muestra la ventana que se despliega al abrir esta opción:

Figura No. 3 Ventana desplegada por Microsoft Excel al escoger la opción PROMEDIO del listado de funciones matemáticas.



Luego se debe calcular la desviación estándar de los datos a analizar. Para esto se debe seleccionar la opción "DESVEST" que desplegará una ventana similar a la del Promedio.

El siguiente paso es calcular los valores de CPSuperior y CPInferior (o CPU y CPL por sus siglas en inglés respectivamente). Estos se calculan en base a la siguiente fórmula:

$$CPU = \frac{(LES - Media)}{3\delta}$$

$$CPL = \frac{(Media - LEI)}{3\delta}$$

Donde δ es la desviación estándar

Si los datos a analizar se colocaron en la columna A y los valores de LES, LEI, media y desviación estándar se colocaron en columnas subsecuentes sin dejar columnas vacías, las fórmulas para calcular CPU y CPL serán:

$$CPU = (B2-D2)/(3*E2)$$

$$CPL = (D2-C2)/(3*E2)$$

El Cpk es el valor mínimo entre el valor de CPU y CPL. Esto se puede calcular por simple inspección comparando ambos valores o por medio de la opción "MIN" de Excel.

La siguiente ventana muestra un ejemplo en el que se analizaron 125 datos ficticios con un el valor objetivo es 530, y límites de especificación superior e inferior (LES y LEI) de 538 y 522 respectivamente. En este ejemplo el valor de Cpk fue 0.753565.

Figura No. 4 Ejemplo de la organización de una hoja electrónica para el cálculo de Cpk

	Pesos individuales	LES	LEI	Media	Desvi.Est	CPU	CPL	Cpk
		530	538	522	529.856	3.475035391	0.781181	0.753565
		531						
		532						
		530						
		528						
		529						
		528						
		529						
		526						
		530						
		530						
		533						
		536						
		534						
		532						
		536						
		532						
		532						
		530						
		531						
		532						
		532						
		530						
		530						
		531						
		530						

Anexo No. 2 Estadístico P de las pruebas de ANOVA realizadas.

Tabla No. 11 Valores de P para las de ANOVA realizadas a las diferentes características de los datos de peso.

<i>Datos analizados</i>	<i>Valor de estadístico P</i>	<i>Interpretación</i>
Rangos	0.000	Sí hay diferencia significativa entre los rangos reportados usando los dos sistemas de muestreos
Medias	0.579	No hay diferencia significativa entre las medias reportadas usando los dos sistemas de muestreos
Medianas	1.000	No hay diferencia significativa entre las medianas reportadas usando los dos sistemas de muestreos
Cpk	0.002	Sí hay diferencia significativa entre los Cpk's reportados usando los dos sistemas de muestreos

Anexo No. 3 Descripción de los lotes analizados.

Tabla No. 12 Número de lotes producidos en cada línea de producción.

<i>Línea de producción</i>	<i>Número de lotes</i>
Tabletas I	5
Tabletas II	5
TOTAL	10 lotes

Gráfica No. 4 Número de lotes analizados según línea de producción

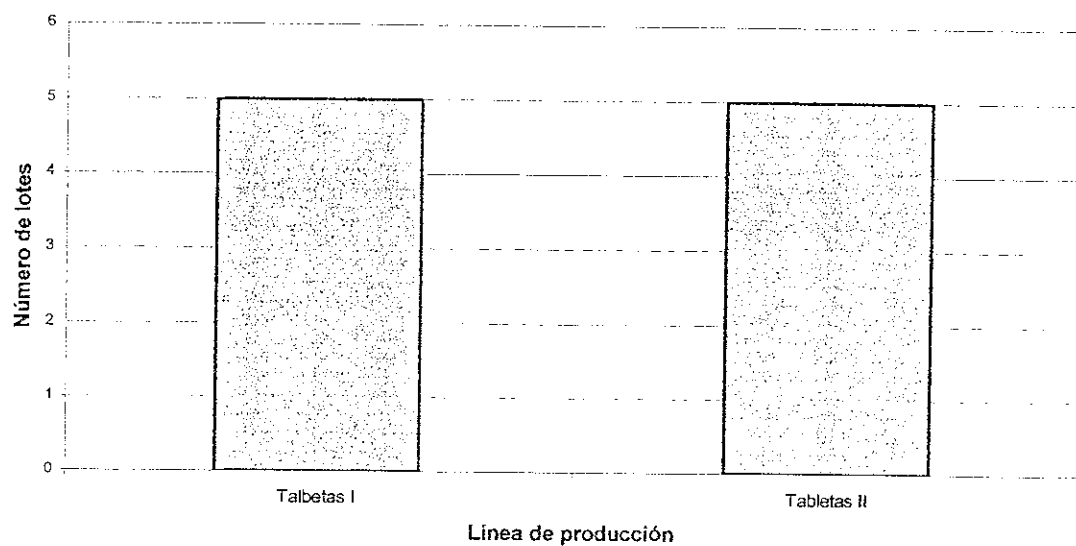
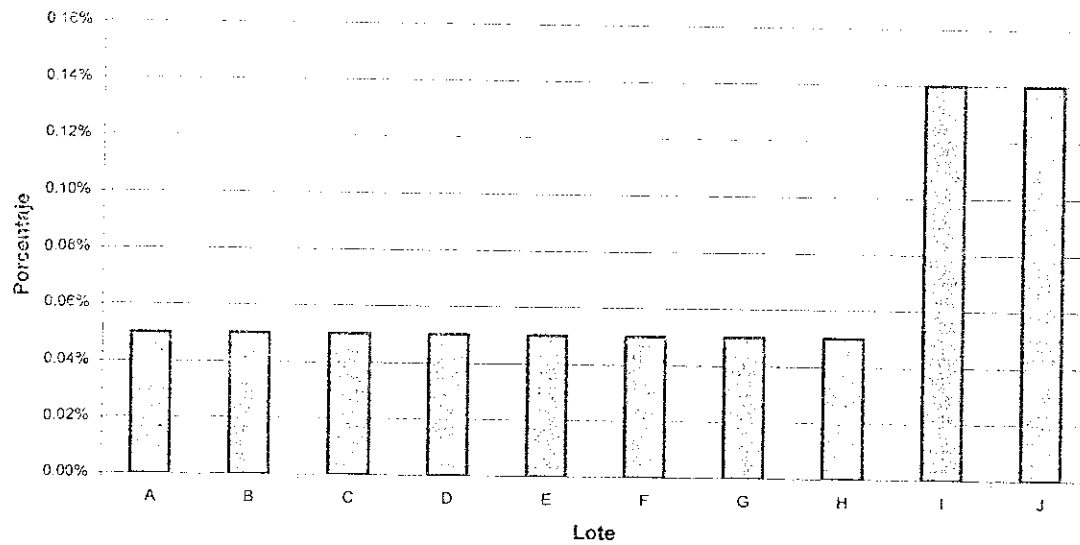


Tabla No. 13 Tamaño de los lotes analizados y tamaño de la muestra.

<i>Línea de producción</i>	<i>Lote</i>	<i>Producto</i>	<i>Tamaño de lote</i>	<i>Tamaño de la muestra</i>	<i>Porcentaje de lote analizado</i>
Tabletas I	A	I	1,000,000	500	0.05%
	B	I	1,000,000	500	0.05%
	C	I	1,000,000	500	0.05%
	D	I	1,000,000	500	0.05%
	E	I	1,000,000	500	0.05%
Tabletas II	F	II	1,000,000	500	0.05%
	G	III	1,000,000	500	0.05%
	H	III	1,000,000	500	0.05%
	I	IV	250,000	350	0.14%
	J	IV	250,000	350	0.14%

Gráfica No. 5 Porcentaje analizado de cada lote

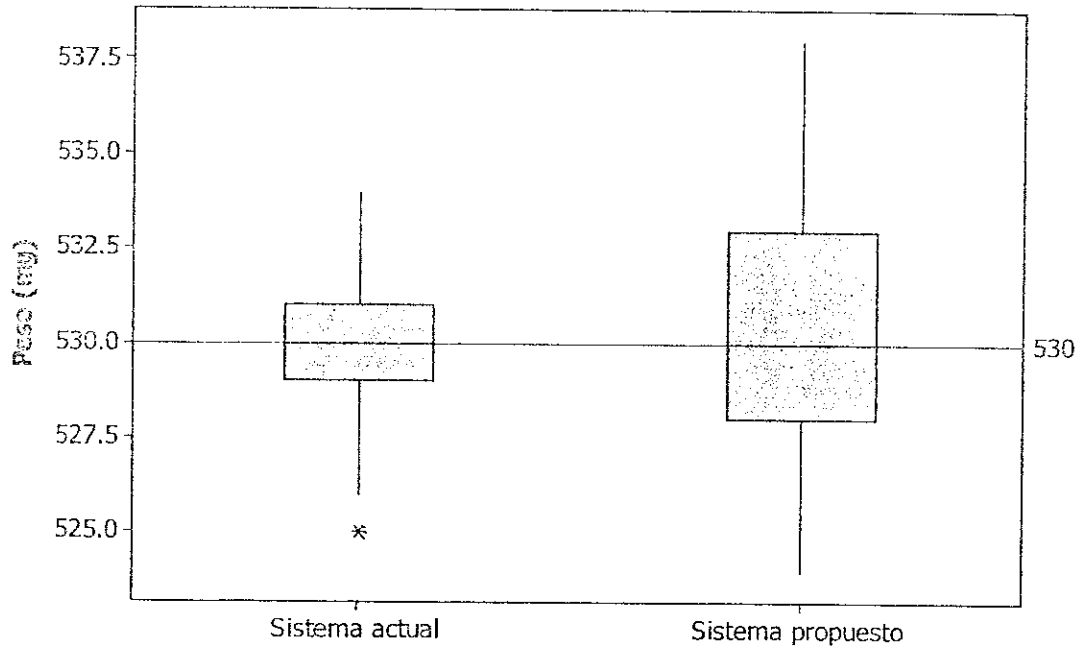


Anexo No. 4 Gráficas de caja de los pesos de los diez lotes analizados utilizando los dos sistemas de muestreo estudiados

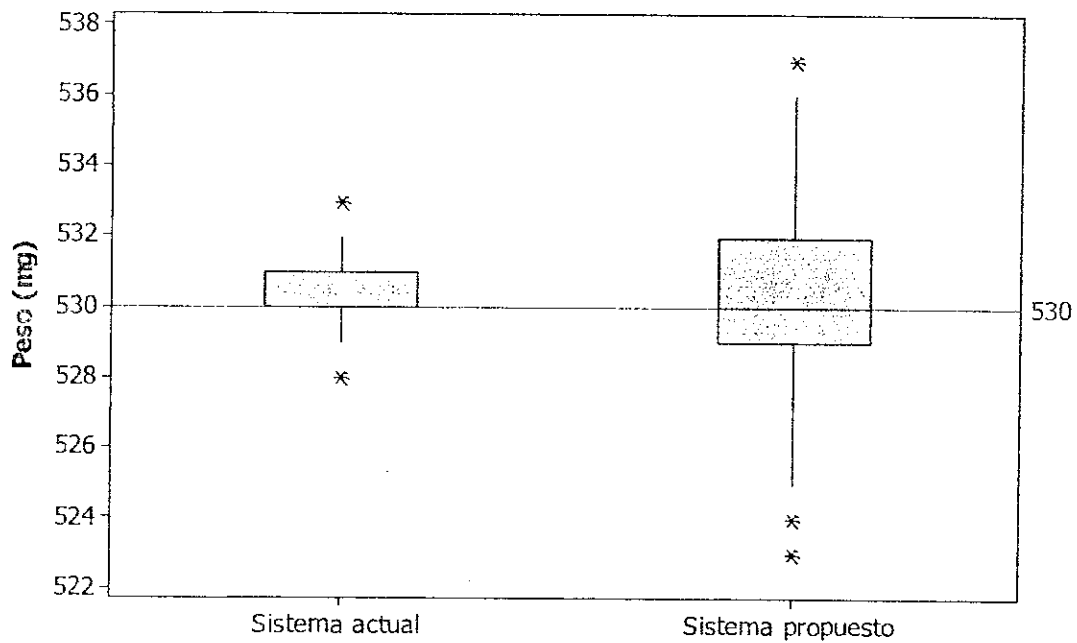
A continuación se presentan las gráficas de caja en donde se compara la variación de cada lote encontrada con los dos sistemas de muestreo²

² Referirse a la sección de Marco Teórico para una explicación de cómo interpretar estas gráficas

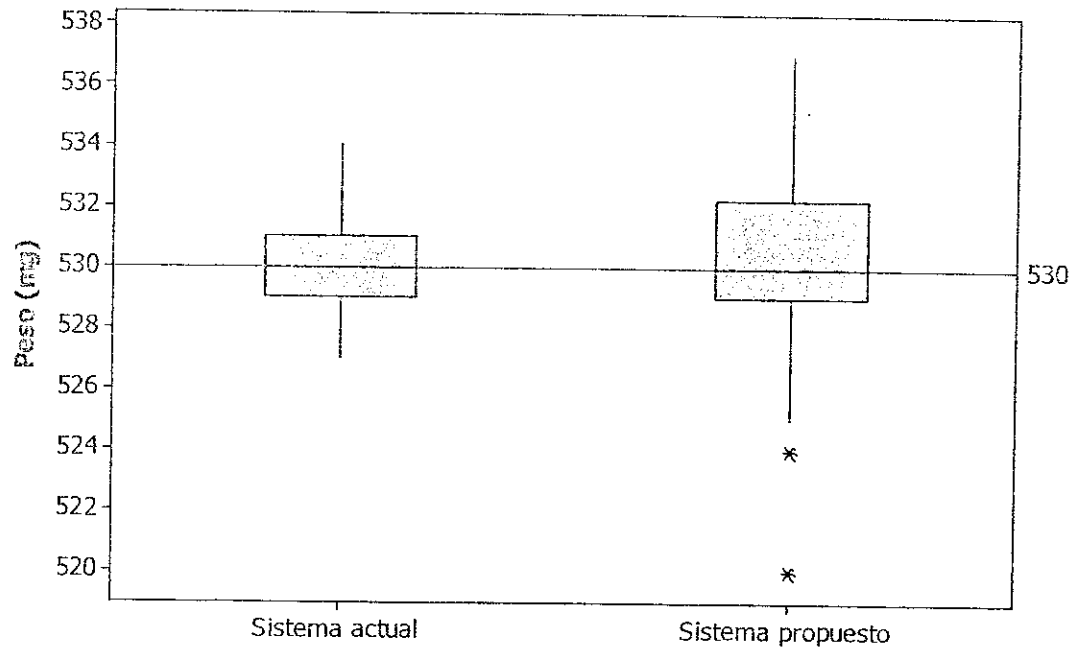
Gráfica No. 6, Pesos del lote A en función del sistema de muestreo utilizado



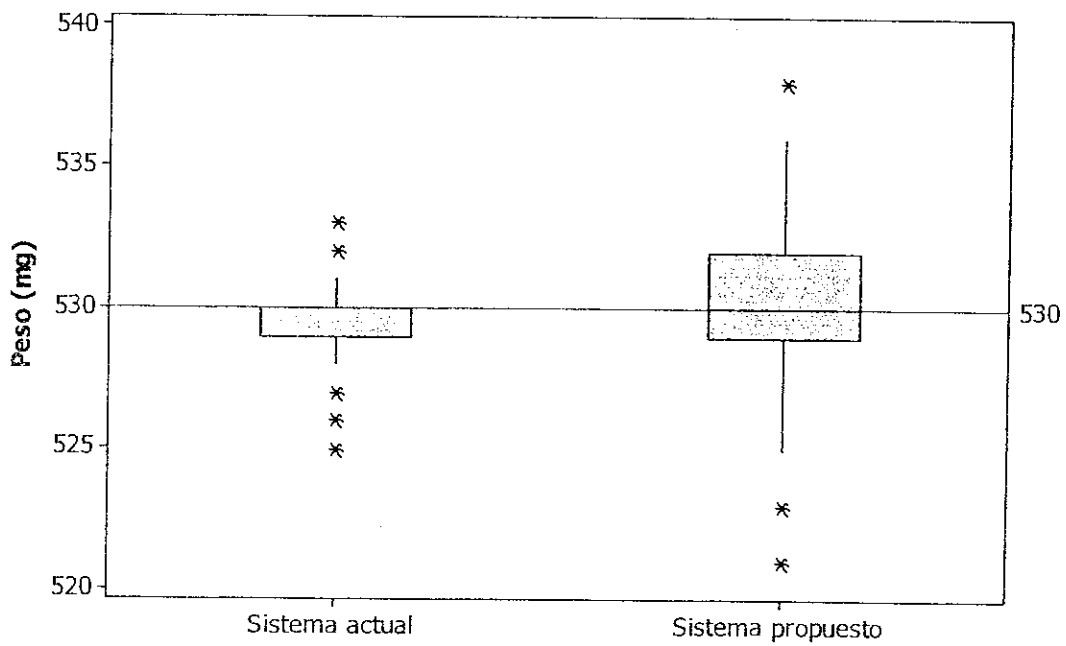
Gráfica No. 7, Pesos de lote B en función del sistema de muestreo utilizado



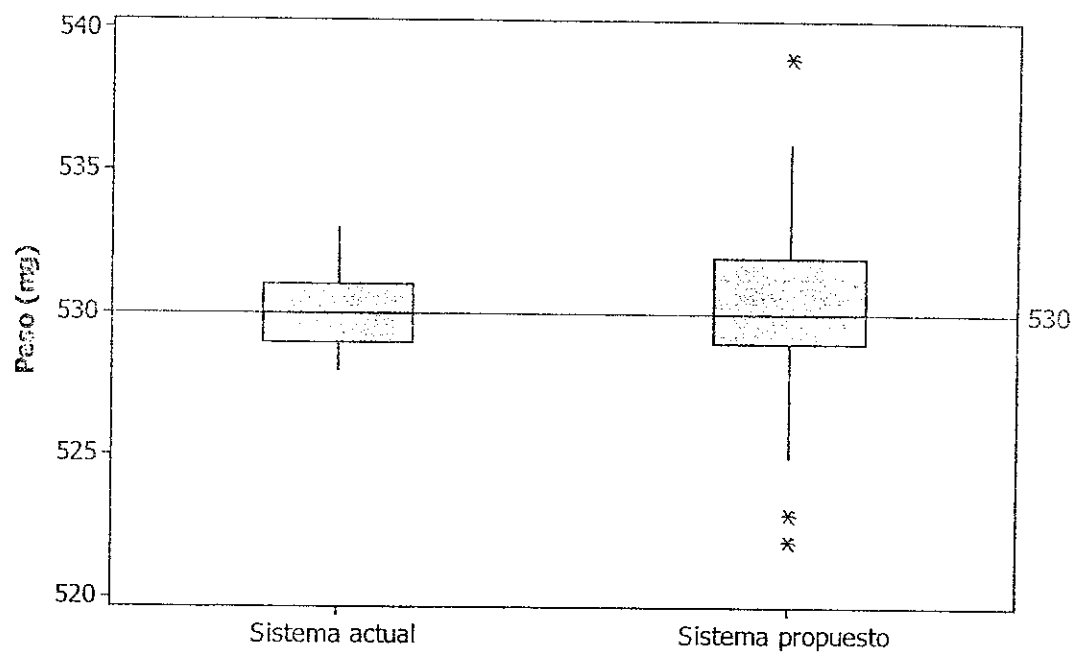
Gráfica No. 8, Pesos del lote C en función del sistema de muestreo utilizado



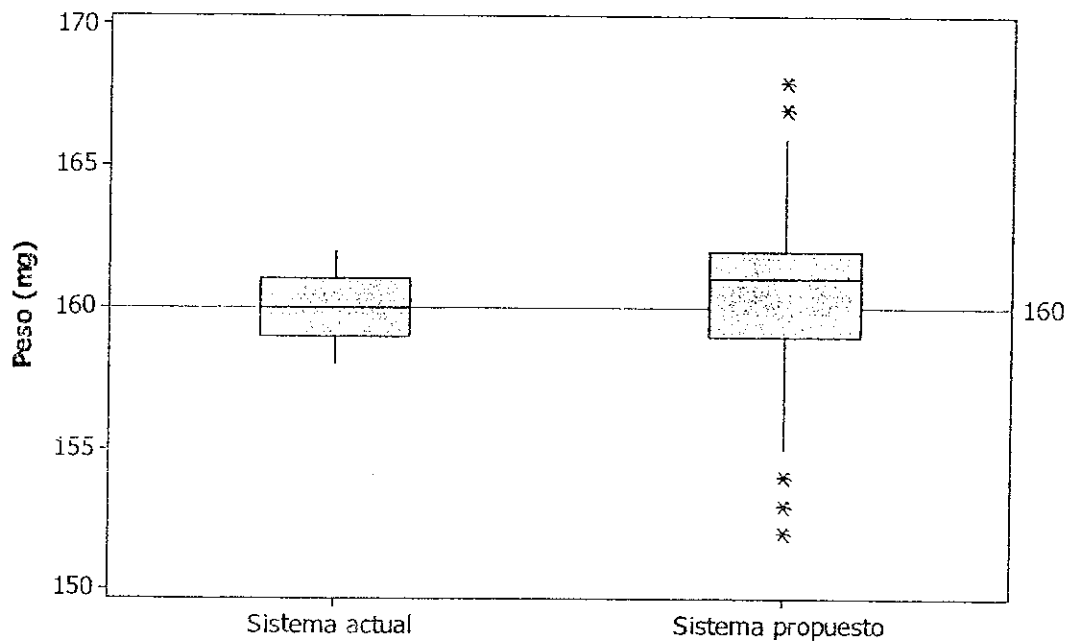
Gráfica No. 9, Pesos del lote D en función del sistema de muestreo utilizado



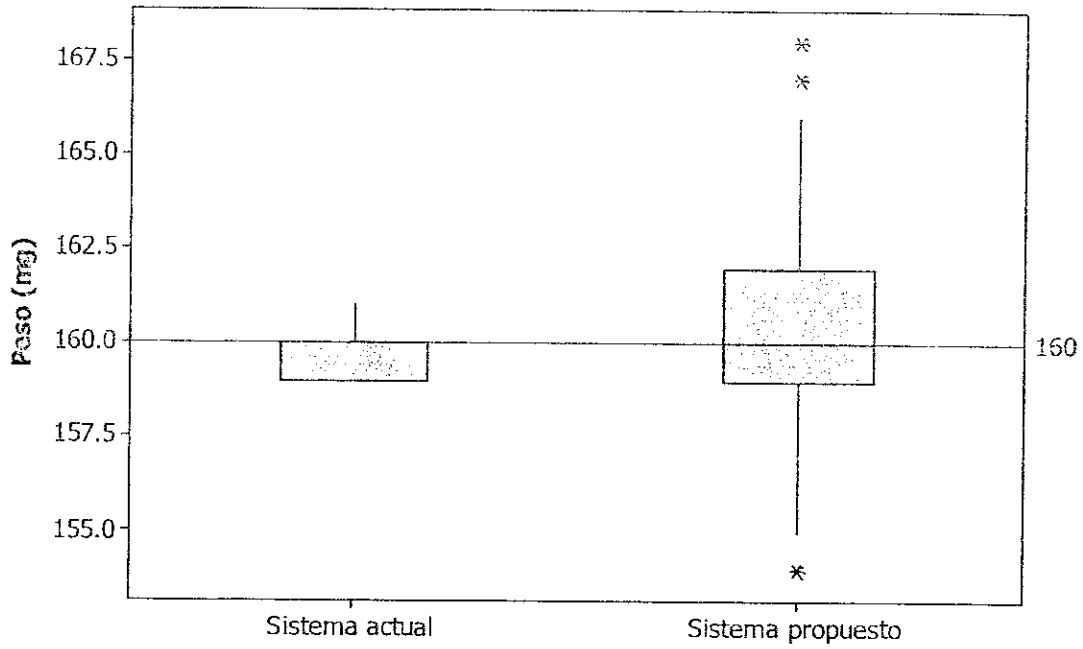
Gráfica No. 10, Pesos del lote E en función del sistema de muestreo utilizado



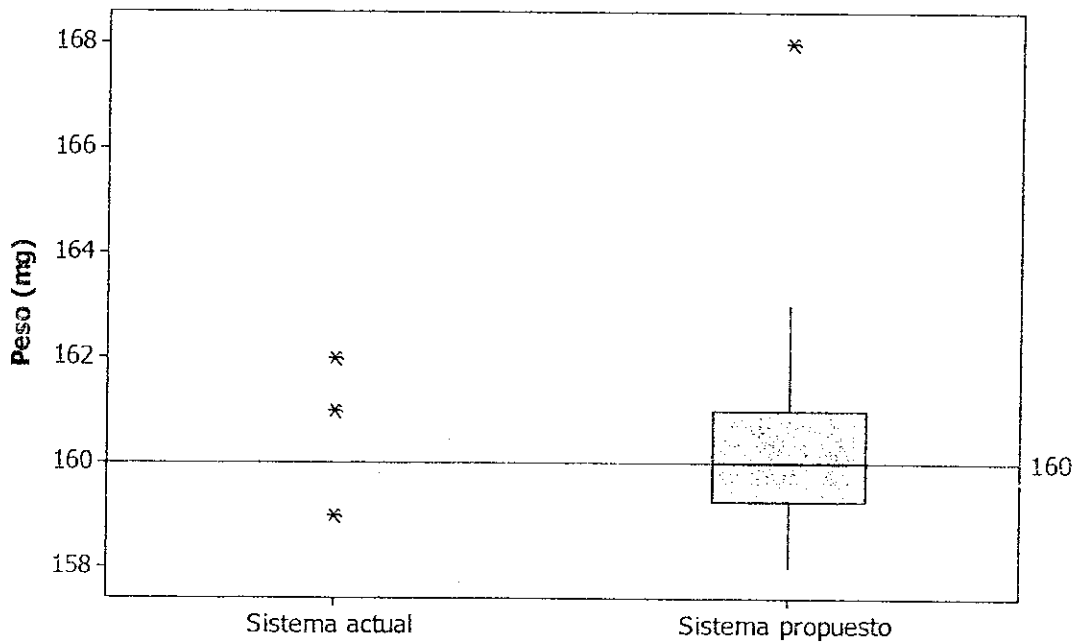
Gráfica No.11, Pesos del lote F en función de sistema de muestreo utilizado



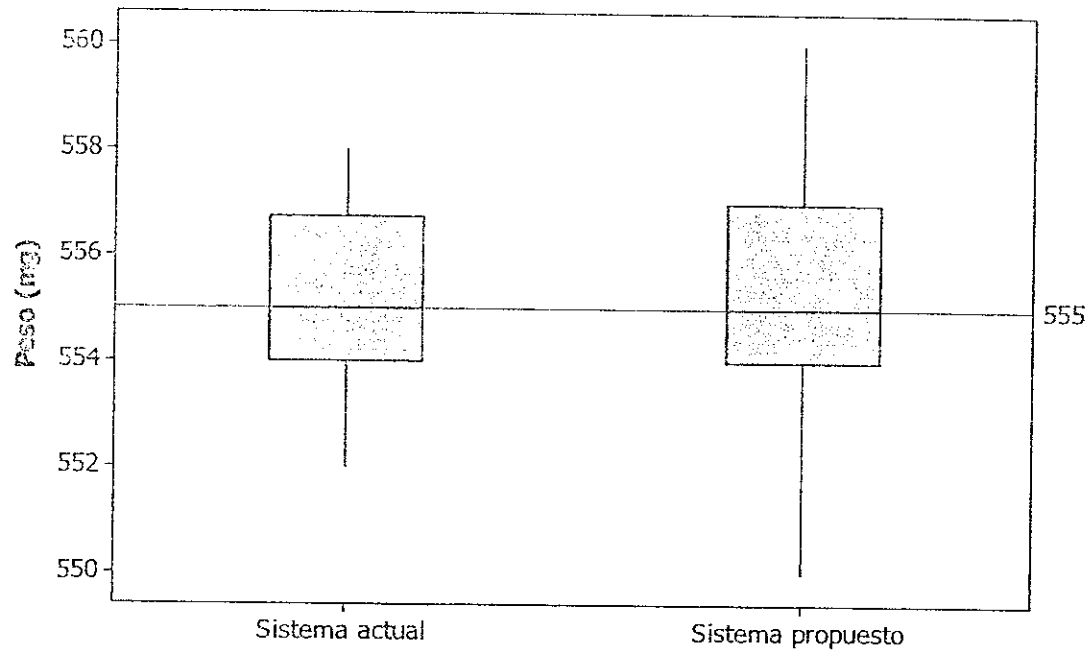
Gráfica No. 12, Pesos del lote G en función del sistema de muestreo utilizado



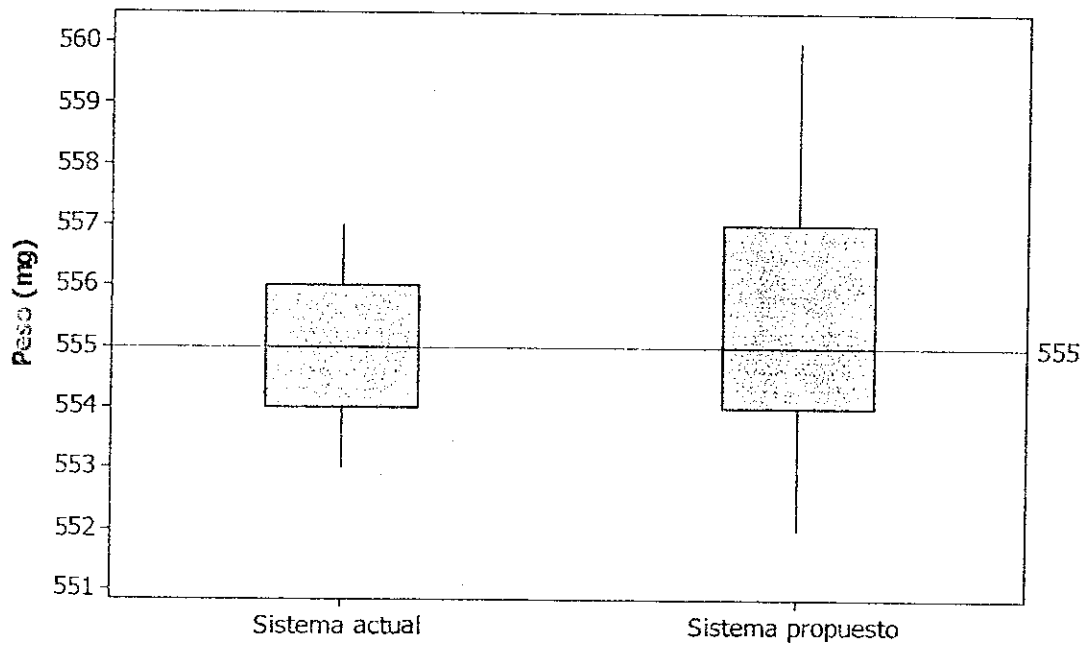
Gráfica No. 13, Pesos del lote H en función de sistema de muestreo utilizado



Gráfica No. 14, Pesos del lote I en función del sistema de muestreo utilizado

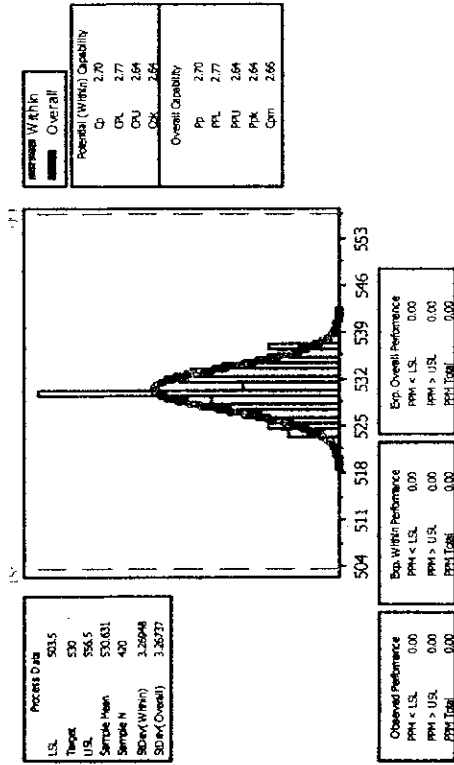


Gráfica No. 15, Pesos del lote J en función del sistema de muestreo utilizado

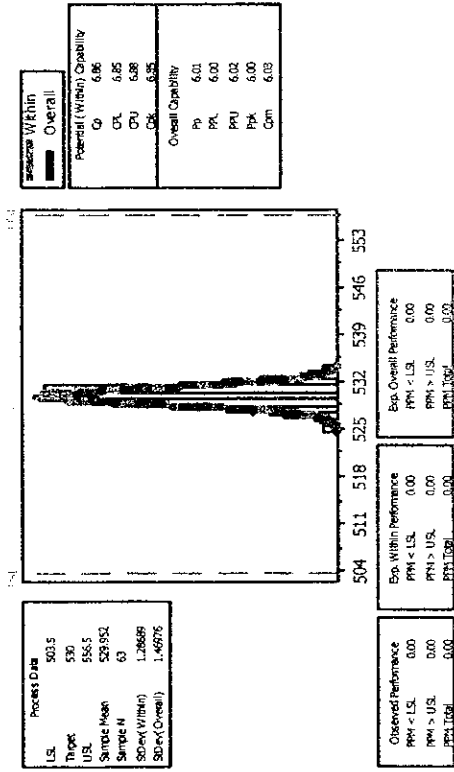


Anexo No. 5 Gráficas y resultados de Cpk de los 10 lotes analizados.

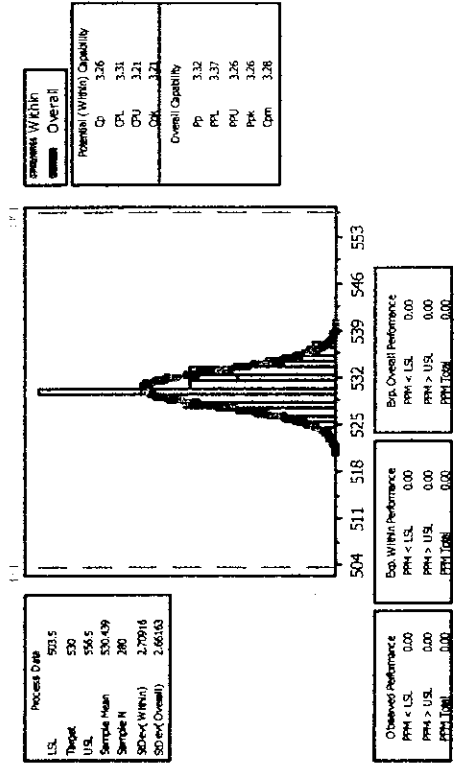
Gráfica No. 15, Cpk de lote A, pesos individuales



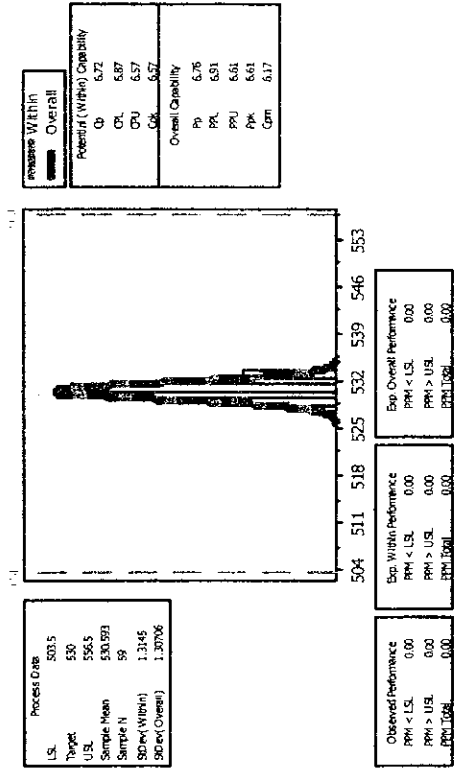
Gráfica No. 17, Cpk de lote A, pesos promedio



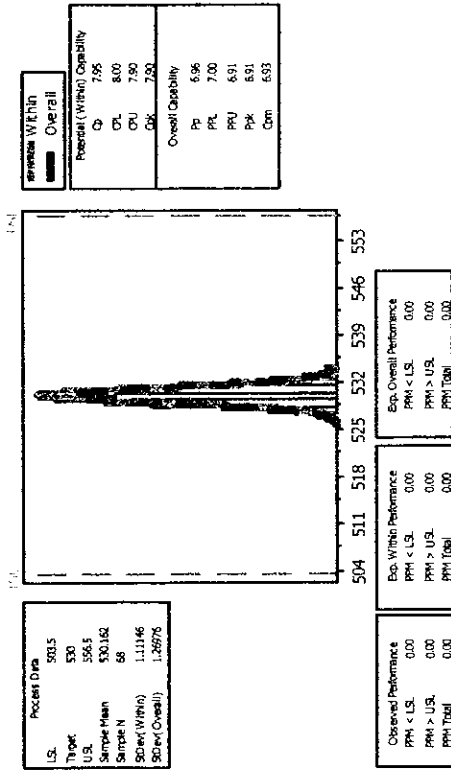
Gráfica No. 16, Cpk de lote B, pesos individuales



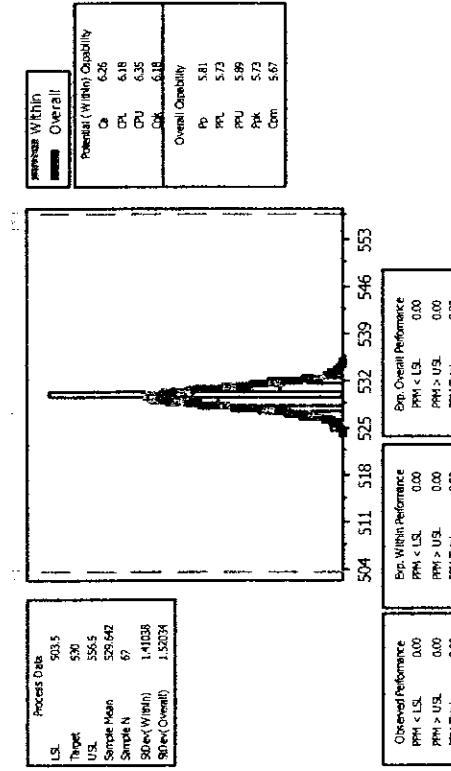
Gráfica No. 18, Cpk de lote B, pesos promedio



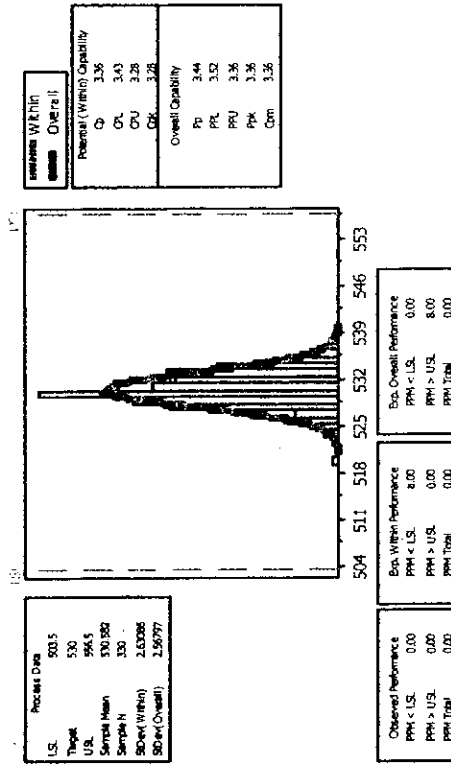
Gráfica No. 21, Cpk de lote C, pesos promedio



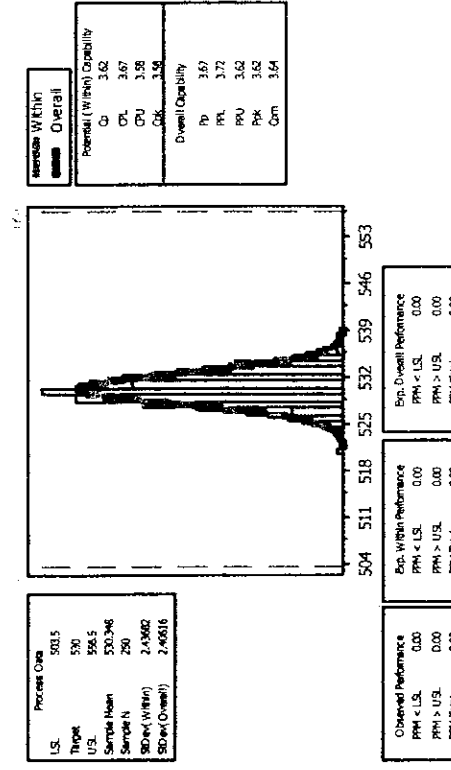
Gráfica No. 23, Cpk de lote D, pesos promedio



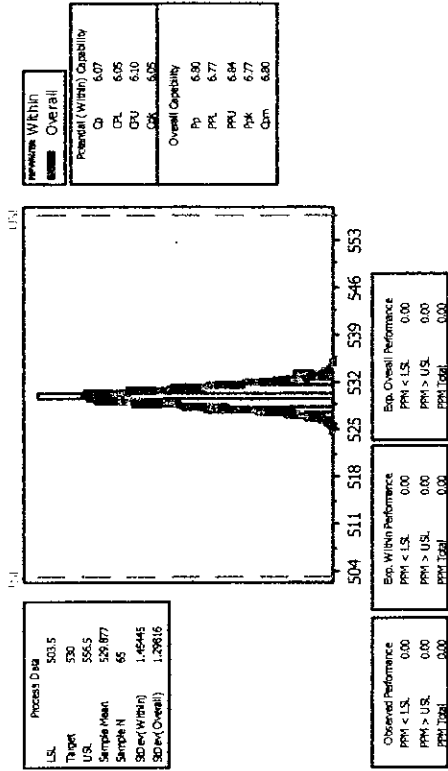
Gráfica No. 20, Cpk de lote C, pesos individuales



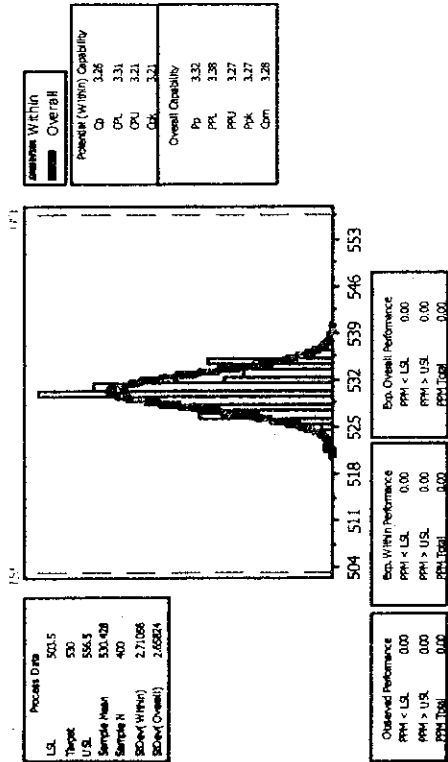
Gráfica No. 22, Cpk de lote D, pesos individuales



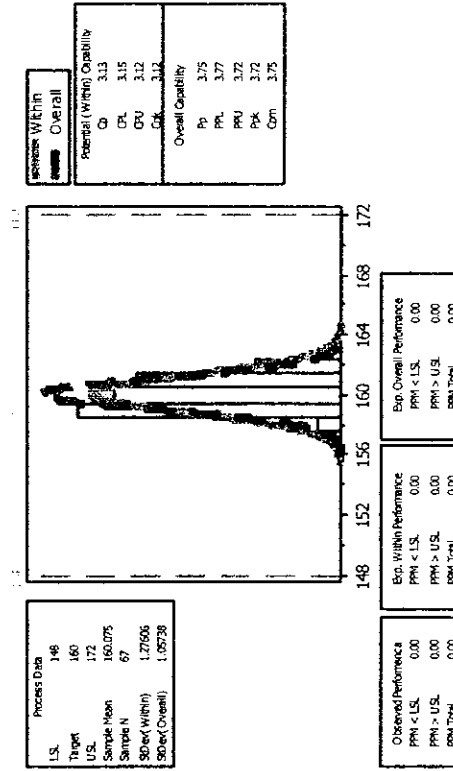
Gráfica No. 25, Cpk de lote E, pesos promedio



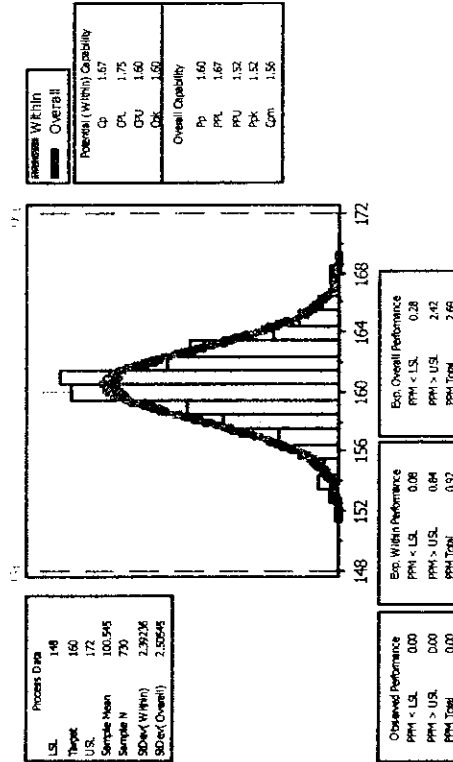
Gráfica No. 24, Cpk de lote E, pesos individuales



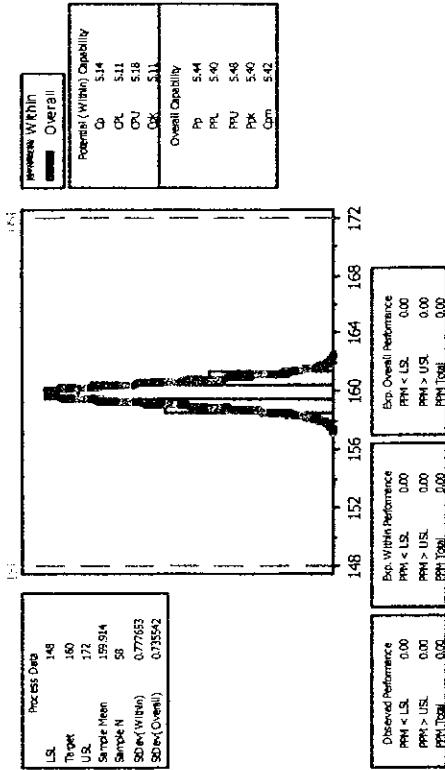
Gráfica No. 27, Cpk de lote F, pesos promedio



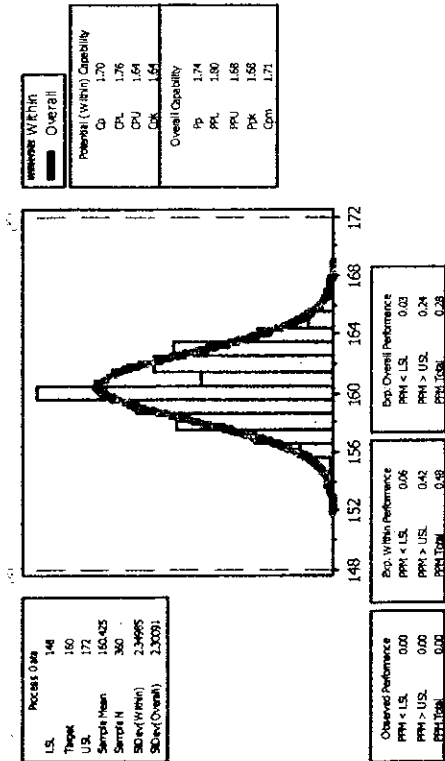
Gráfica No. 26, Cpk de lote F, pesos individuales



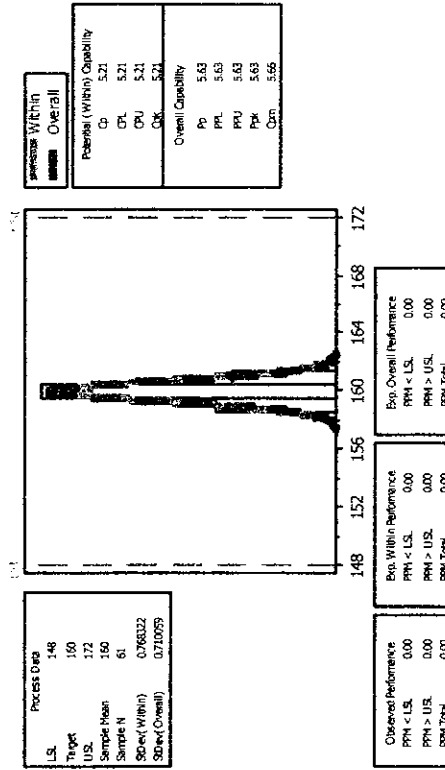
Gráfica No. 29, Cpk de lote G, pesos promedio



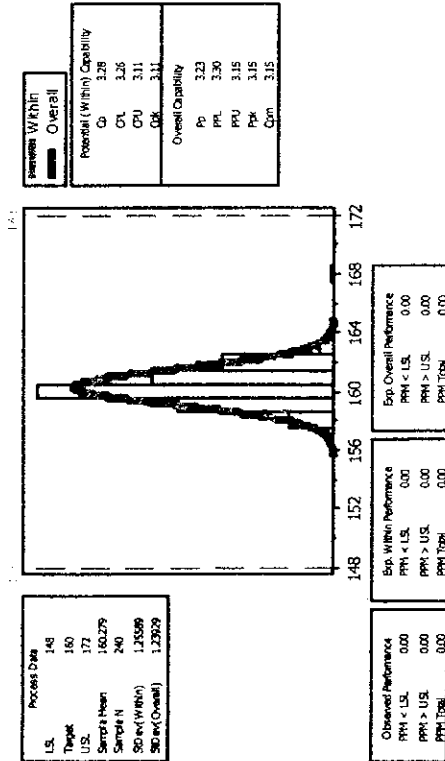
Gráfica No. 28, Cpk de lote G, pesos individuales



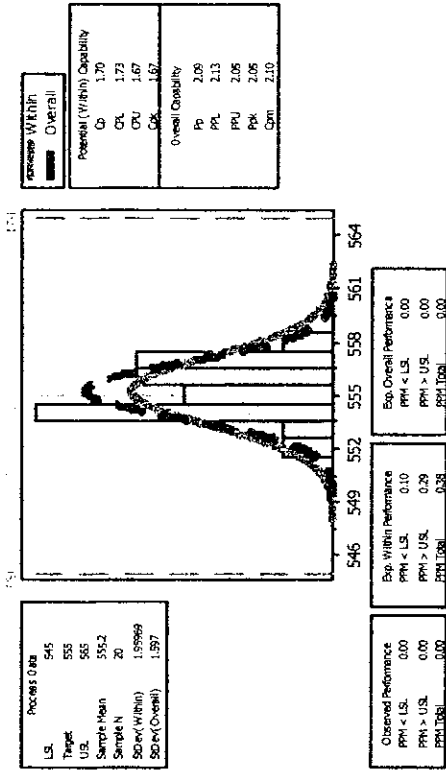
Gráfica No. 31, Cpk de lote H, pesos promedio



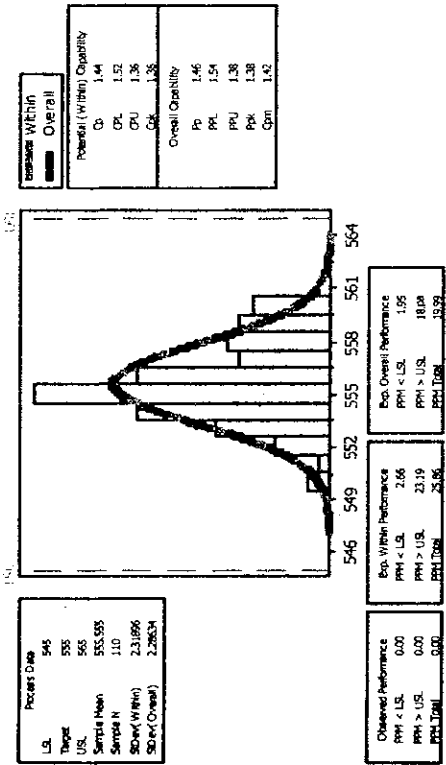
Gráfica No. 30, Cpk de lote H, pesos individuales



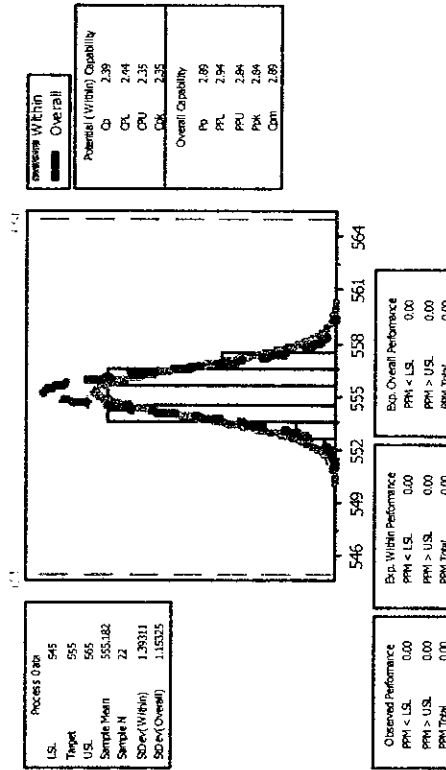
Gráfica No. 33, Cpk de lote I, pesos promedio



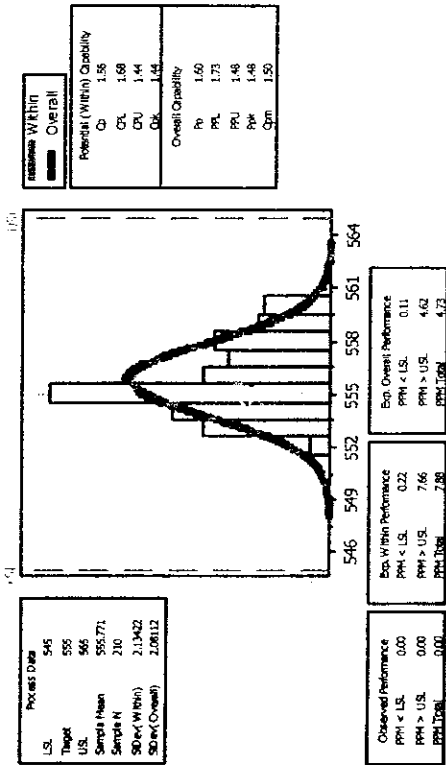
Gráfica No. 32, Cpk de lote I, pesos individuales



Gráfica No. 35, Cpk de lote J, pesos promedio

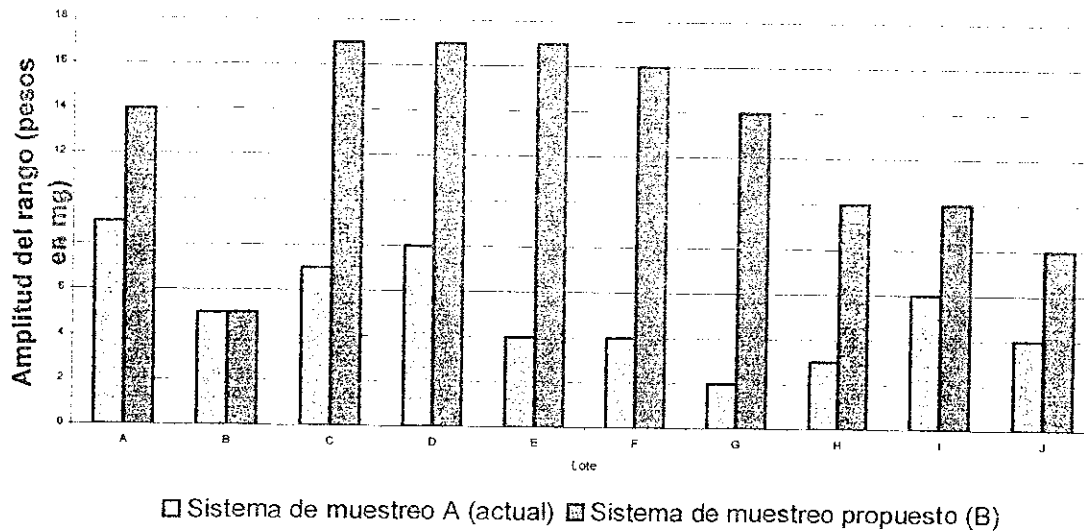


Gráfica No. 34, Cpk de lote J, pesos individuales

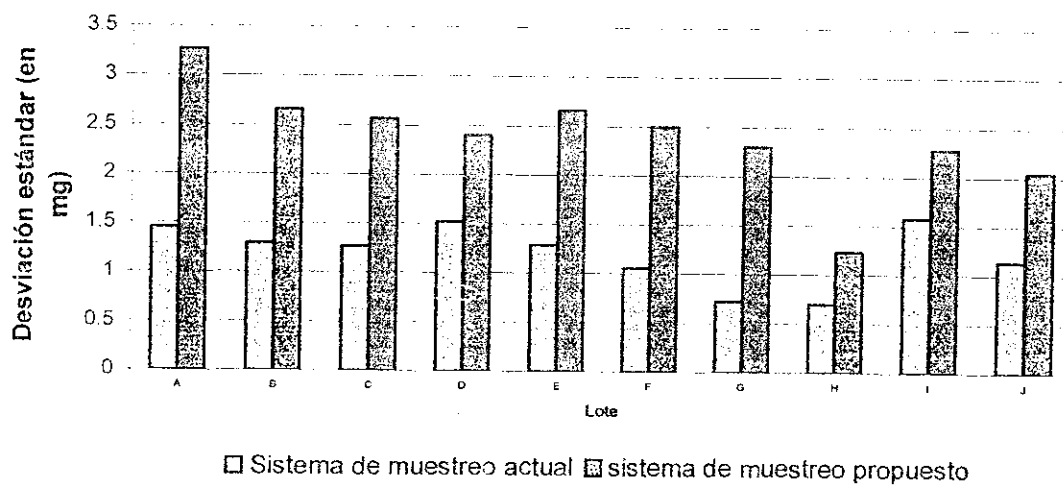


Anexo No. 6 Gráfica de los valores estadísticos de los datos recogidos con los dos sistemas de muestreo.

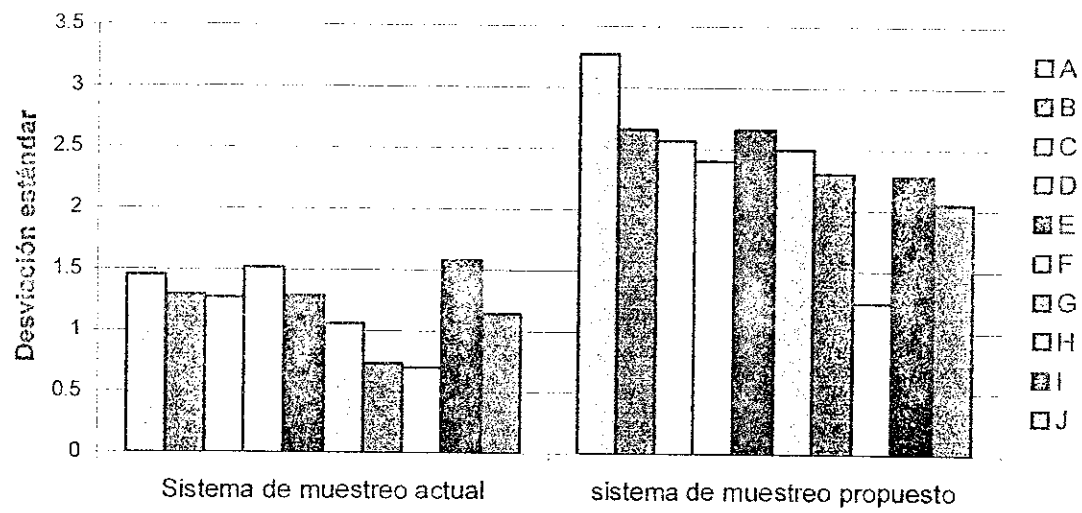
Gráfica No. 36 Comparación de rangos encontrados con los dos sistemas de muestreo



Gráfica No. 37 Desviación estándar encontrada con los dos sistemas de muestreo



Gráfica No. 38 Comparación de las desviación obtenidas con los dos sistemas de muestreo (en función del sistema de muestreo)



Anexo No. 7 Formato para el registro de pesos individuales durante el tableado

(Nombre del producto)
Control de peso individual de tabletas
Proceso de tableado

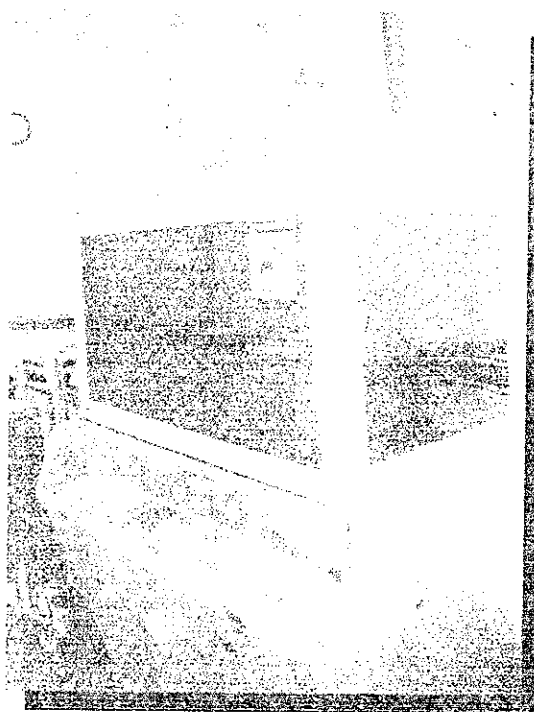
Lote:	Fecha:	Hora inicio:	Operario:
-------	--------	--------------	-----------

Hora:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
152	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0
160	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0
168	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0

Nombre y firma: _____

Anexo No. 9 Figura No. 5 Fotografía y características de las tableteadoras Fette P1000

Tableteadora Fette



Características:

- Tableteadora marca Fette modelo P 1000, equipo compuesto por una tolva de alimentación, 22 punzones, presión máxima de moldeo de 80kN y una producción máxima de 70,000 comprimidos por hora.
- Con tres volantes de ajuste que permiten modificar la dosificación, el grueso de los comprimidos y la zona de prensado.
- Sistema de lubricación interna que verifica cuando hay fallas en la lubricación del equipo.
- Dispositivos de seguridad y un interruptor - llave en el tablero que paraliza el proceso en caso de una emergencia-.
- Puertas con detectores que no permiten que se lleven a cabo la operación de compresión si se abre algunas de ellas

