

**UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA**  
ESTUDIOS CON RECONOCIMIENTO DE VALIDEZ OFICIAL POR DECRETO  
PRESIDENCIAL DEL 3 DE ABRIL DE 1981



“El Ciclo Deming como Herramienta de Manufactura  
Esbelta y la Optimización de Procesos en la Industria  
Farmacéutica”

**ESTUDIO DE CASO**

Que para obtener el grado de

**MAESTRO EN INGENIERÍA DE CALIDAD**

Presenta

**Juan Edgar Gutiérrez Briones**

Director de Estudio de Caso:  
**Dr. Primitivo Reyes Aguilar**

Lectores:  
**Dra. Odette Lobato Calleros**  
**Mtro. Alfonso Morales Ibarra**

México, D. F.

2011



## Índice

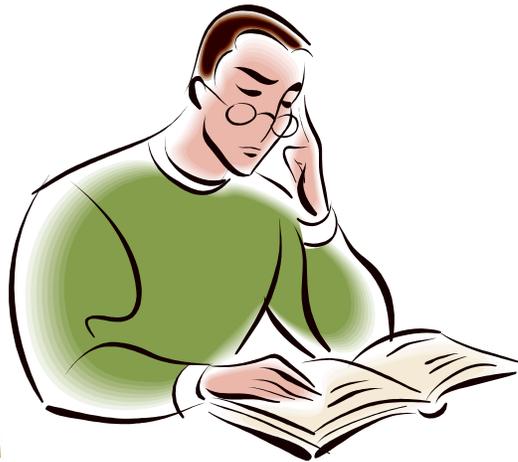
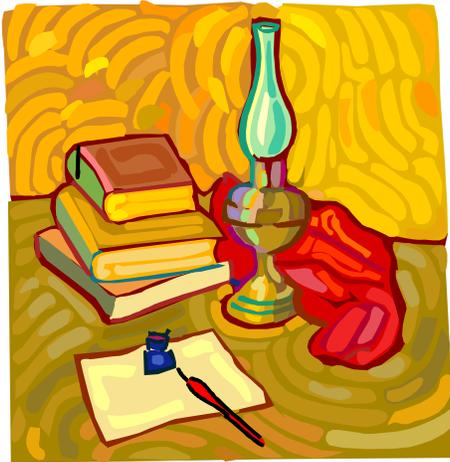
INTRODUCCIÓN AL ESTUDIO DE CASO	1
Antecedentes.	3
Justificación y trascendencia del estudio.	5
Planteamiento del problema.	6
Alcance del estudio.	7
Objetivos generales y particulares.	7
Metodología de estudio.	8
Contenido capitular.	10
CAPÍTULO 1. La industria farmacéutica	13
1. Introducción.	14
1.1.La industria farmacéutica por definición.	15
1.2.Características de la industria farmacéutica.	15
1.3.El proceso de investigación y desarrollo de un fármaco.	16
1.4.La evaluación pública de los medicamentos y su autorización de comercialización.	18
1.5.Operaciones.	20
1.6.El mercado farmacéutico.	24
1.7.Conclusiones del capítulo.	25
CAPÍTULO 2. La farmacia y su idioma	27
2. Introducción.	28
2.1.¿Qué es la farmacia?	29
2.2.El diseño de las formas farmacéuticas.	30
2.3.Aspectos biofarmacéuticos del diseño de las formas farmacéuticas.	32
2.4.Factores propios de los fármacos en el diseño de las formas farmacéuticas.	33
2.5.Comprimidos y compactación.	34
2.6.Atributos de calidad de los comprimidos.	36
2.7.Etapas de la formación de comprimidos y producción.	37
2.8.Tamaño de las partículas y vida útil de un fármaco.	39
2.9.Excipientes de comprimidos.	42
2.10.    Tipos de comprimidos y pruebas de evaluación.	44

2.11.	Conclusiones del capítulo.	50
CAPÍTULO 3. Manufactura Esbelta ( <i>Lean Manufacturing</i> )		51
3.	Introducción.	52
3.1.	¿Qué es y qué implica <i>Lean Manufacturing</i> ?	53
3.2.	Limitantes de la productividad.	59
3.3.	Modelo de trabajo de la Manufactura Esbelta.	70
3.4.	Mapeo de valor.	71
3.5.	Eventos <i>kaizen</i> para aplicar mejoras al proceso.	75
3.6.	El <i>Ciclo Deming</i> como herramienta de Manufactura Esbelta.	77
3.7.	Filosofía organizacional del Dr. W. Edwards Deming.	81
3.8.	Conclusiones del capítulo.	84
CAPÍTULO 4. Fases, etapas y herramientas del <i>Ciclo Deming</i>		87
4.	Introducción.	88
4.1.	¿Qué ocurre durante la fase “Planificar”?	89
4.2.	¿Qué ocurre durante la fase “Hacer”?	112
4.3.	¿Qué ocurre durante la fase “Estudiar”?	113
4.4.	¿Qué ocurre durante la fase “Actuar”?	113
4.5.	Conclusiones del capítulo.	114
CAPÍTULO 5. Optimización de procesos con metodología de superficie de respuesta		117
5.	Introducción.	118
5.1.	Región experimental y región de operabilidad.	119
5.2.	Mejor tratamiento y punto óptimo.	120
5.3.	Elementos de la MSR.	122
5.4.	Modelos.	124
5.5.	Técnicas de optimización.	127
5.6.	Diseños de superficie de respuesta.	133
5.7.	Conceptos básicos en diseños factoriales.	137
5.8.	Conclusiones del capítulo.	145
CAPÍTULO 6. Desarrollo del <i>Ciclo Deming</i> sobre el problema de interés y Optimización del proceso de fabricación		147

6. Introducción.	148
6.1. Aceptación del problema y formación de equipos de mejora.	149
6.2. Definición del problema.	150
6.3. Mediciones del desempeño.	152
6.4. Analizar el problema/proceso.	153
6.5. Determinar posibles causas.	158
6.6. Seleccionar e implementar la solución.	164
6.7. Evaluar la solución-el seguimiento.	175
6.8. Asegurar la permanencia.	176
6.9. Mantener la mejora continua.	178
6.10. Optimización del proceso de fabricación del producto CT25/100.	179
6.11. Presentación final de resultados.	224
6.12. Conclusiones del capítulo.	227
CONCLUSIONES GENERALES Y RECOMENDACIONES	229
BIBLIOGRAFÍA	235
ANEXO I. Análisis del diseño factorial $3^2$ y Regresión lineal múltiple.	237
ANEXO II. Gráficas de control $\bar{X}$ y $R$ formato hoja de cálculo Microsoft Excel®.	257
ANEXO III. Evaluación de la repetibilidad y la Reproducibilidad (r&R).	263



## *Introducción al estudio de caso*





## Antecedentes

Hoy por hoy en medio de un proceso de globalización, diferentes industrias están reformando sus estructuras organizacionales, optimizando procesos, calificando a su personal, y automatizando actividades, entre otras cosas, con el objetivo de mejorar sus ventajas competitivas (Martínez, 2008, pág. 32).

Con base en lo anterior, muchas empresas se están transformando en empresas *Lean*, reemplazando sus formas de producción masivas para inventario, con sistemas *esbeltos*, para mejorar la calidad, eliminar desperdicios y, reducir tiempos de respuesta y costos totales.

El sistema *Lean* enfatiza la prevención de «muda» o desperdicio, es decir: cualquier tiempo extra, personal adicional, o material que se consume al producir un producto o servicio, sin agregarle valor. Un sistema *Lean* utiliza herramientas y técnicas específicas para reducir los costos, entregas justo a tiempo (en la cantidad requerida, a la localidad adecuada, en el tiempo en que se requiere), y reducción de tiempo de ciclo.

En la empresa *Lean*, los empleados continuamente están mejorando sus habilidades y procesos de producción. Los productos y los servicios, se producen sólo cuando hay un pedido específico en lugar de ser agregados al inventario. El sistema *Lean* permite la producción de una amplia variedad de productos o servicios, cambios rápidos y eficientes entre ellos, respuesta eficiente a la demanda fluctuante y calidad superior (MacInnes, *The Lean Enterprise Memory Jogger*, 2002, pág. 1).

Desde hace algunos años, la industria farmacéutica en México está implementando sistemas *Lean* para eliminar desperdicios y mejorar sus sistemas de producción, con la intención de aumentar su rentabilidad y mercado al ofrecer productos elaborados con altos estándares de calidad a bajo costo.

La industria farmacéutica es uno de los sectores que crece más rápido, pues durante los últimos 25 años, este tipo de industria en el mundo ha sufrido una serie de transformaciones importantes que han favorecido un proceso constante de consolidación.

Tan sólo en el 2007 se concretaron más de 100 transacciones de fusiones y adquisiciones en la industria farmacéutica a nivel mundial, con un valor promedio estimado de 1,212 millones de dólares por transacción. La concentración de

ventas globales de los 10 laboratorios farmacéuticos más grandes en el mundo ha variado, desde 20% en 1985 hasta 48% en el año 2000 (Santos & Cuarón, 2009).

Estadísticas recientes muestran que la industria farmacéutica en México participa con 1.4% del PIB y representa cerca del 8.5% del PIB manufacturero (Alonso, 2010).

Según la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris), la industria farmacéutica ha sufrido “transformaciones aceleradas y profundas” mediante “la multiplicación de alianzas estratégicas entre laboratorios; el crecimiento en el gasto dedicado a investigación y desarrollo; la concentración de la capacidad fabril en pocos países; el impulso a productos genéricos intercambiables; el desarrollo de la biotecnología y el inicio de la medicina genómica”, además de la consolidación (Santos & Cuarón, 2009).

No obstante, a pesar de este panorama tan alentador para algunas economías de primer nivel, hoy en día las empresas farmacéuticas en México comienzan una desaceleración en su crecimiento económico debido a la reciente crisis mundial y a la reforma sobre el Reglamento de Insumos para la Salud –en sus artículos 168 y 170(fracción III) –, la cual elimina el requisito de planta para comercializar medicamentos en el país (Poder Ejecutivo, 2008, págs. 41-42) y que tendrá grandes consecuencias sobre la permanencia en el mercado de muchas empresas dedicadas a la manufactura de tales productos. Si bien, muchas empresas desaparecerán por falta de competitividad, otras más se fusionarán y muchas más retirarán gran parte de su inversión en México por así convenir a sus intereses, ya que solamente serán rentables aquellas empresas que puedan aprovechar al máximo sus recursos en toda la extensión de la palabra.

Para Laboratorios MRE esta situación es muy importante, pues representa nuevos retos económicos y la mejora de procesos para permanecer en el mercado, teniendo la importante tarea de replantear sus procesos en un contexto de manufactura esbelta, adoptando una nueva filosofía de trabajo que como se menciona al inicio de esta breve introducción, permita mejorar la calidad de sus productos, se elimine al máximo el desperdicio y se reduzcan sus tiempos de entrega, así como sus costos totales.

Con base en lo anterior y como consecuencia de la adopción de una *filosofía de trabajo esbelta* por parte de ésta empresa, el presente estudio de caso pretende lograr asimismo la adopción del *Ciclo Deming (PDSA)* para la solución de problemas en sus procesos de fabricación, estableciendo a la par los lineamientos de la mejora continua para mantener una postura competitiva de mercado.

## Justificación y trascendencia del estudio

Dentro de la línea de productos que fabrica Laboratorios MRE se encuentran aquellos dedicados al tratamiento de la hipertensión arterial. Uno de ellos, el producto CT25/100 de forma farmacéutica sólida (comprimidos orales) ha demostrado ser eficaz y seguro en el tratamiento de esta enfermedad, teniendo como consecuencia una excelente aceptación por parte de los consumidores alcanzando ventas anuales en México de aproximadamente dos millones trescientos mil dólares, equivalentes a casi 30 millones de pesos. No obstante, recientemente la fabricación del producto CT25/100 ha presentado problemas por baja disolución de Clortalidona, uno de los ingredientes activos de este medicamento.

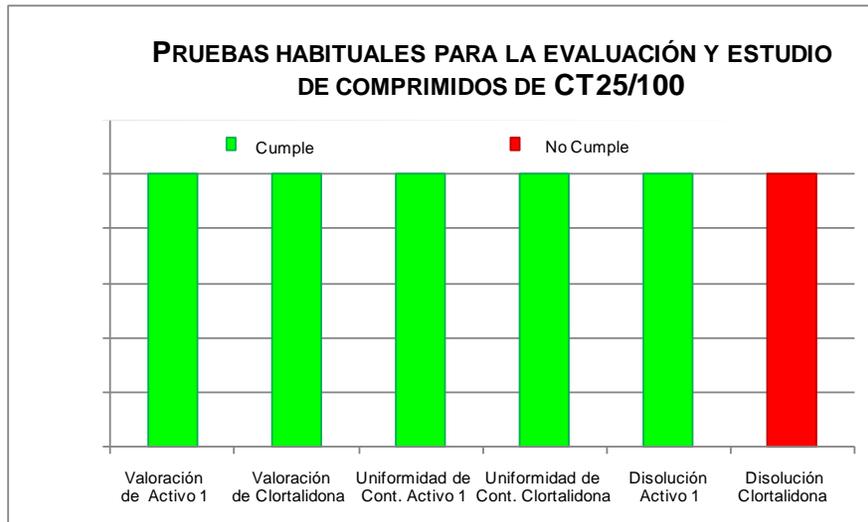
Así, sobre la base de esta información y bajo una perspectiva de mejora de procesos en Laboratorios MRE, el presente estudio adopta un rumbo especial al tratar de identificar a partir de la fabricación del producto CT25/100, aquellas fuentes de variación que pudieran influir negativamente en la disolución de comprimidos de Clortalidona, generando como consecuencia la adopción del *Ciclo Deming* para encontrar y aplicar soluciones a este problema, permitiendo la optimización posterior del proceso de fabricación involucrado, con la finalidad integral de continuar ofreciendo productos de alta calidad a los consumidores de Laboratorios MRE cuando y donde lo requieran a un precio competitivo en las cantidades y variedades que deseen.

De manera adicional, los beneficios que obtendría la empresa al realizar el presente estudio son los siguientes:

- ✚ Eliminación de productos defectuosos (mejora de la calidad) que pudieran llegar al consumidor.
- ✚ Reducción de costos de fabricación para aumentar la rentabilidad.
- ✚ Reducción de paros en la fabricación y análisis de productos.
- ✚ Mejora de producto para el cliente e incremento de la confianza en la empresa.
- ✚ Adopción de una nueva cultura de trabajo orientada a la eliminación de cualquier desperdicio.
- ✚ Optimización y evaluación sistemática de procesos de fabricación.

## Planteamiento del problema

Recientemente, el laboratorio de control de químico de Laboratorios MRE reportó un problema por baja disolución de Clortalidona en comprimidos orales del producto CT25/100 al realizar pruebas de control de calidad en uno de los lotes fabricados en campaña. Como consecuencia, el lote fue rechazado por no cumplir con el tiempo establecido ( $\geq 35$ ,  $\leq 40$  minutos) de liberación del activo, aun cuando las pruebas para valoración y uniformidad de contenido de este ingrediente activo hubiesen cumplido con los criterios de aceptación del producto, tal como se indica en la Figura 1.



**Figura 1.** Pruebas habituales de control de calidad para la evaluación de comprimidos orales.

Es evidente que debido al impacto financiero que representa esta situación, Laboratorios MRE puede ver en riesgo su competitividad si no continúa ofreciendo productos eficaces contra la hipertensión arterial en un lapso de tiempo prudente, considerando la alta aceptación del producto CT25/100 en el mercado.

Por consecuencia, la implementación conjunta de técnicas que permitan determinar la verdadera naturaleza de la baja disolución de Clortalidona a través del *Ciclo Deming*, conducirá a la identificación de la(s) causa(s) raíz para aplicar las soluciones correspondientes y finalmente eliminar el problema por baja disolución de este ingrediente activo.

Adicionalmente la fabricación de sólidos orales en Laboratorios MRE se vería favorecida, ya que actualmente se encuentra en una etapa de revalidación de procesos, misma que involucra actividades de pre control, monitoreo y evaluación de su desempeño o capacidades.

### Alcance del estudio

Dentro de los diferentes productos de forma farmacéutica sólida que fabrica Laboratorios MRE, se ha decidido aplicar el presente estudio únicamente al producto identificado como CT25/100, cuya concentración de Clortalidona es de 25 mg por comprimido, y como ya se mencionó, recientemente ha presentado problemas por baja disolución en uno de sus lotes durante las pruebas de control de calidad realizadas en laboratorio.

El desarrollo del estudio comprenderá las cuatro etapas del *Ciclo Deming*, desarrollando cada una hasta haber mejorado (controlado y estandarizado) el proceso de fabricación del producto CT25/100, eliminando como consecuencia las principales causas que influyen sobre la baja disolución de Clortalidona en comprimidos. Adicionalmente, como parte de este proceso de mejora se pretende optimizar el proceso de fabricación de comprimidos de Clortalidona en su etapa de compresión.

Finalmente, se aclara que la información a utilizar durante el estudio será verídica, sin embargo, la identidad de la empresa farmacéutica y el nombre del producto bajo estudio han sido cambiados por así considerarlo conveniente.

### Objetivos generales y particulares

1. Identificar y eliminar las principales causas que influyen sobre la baja disolución del ingrediente activo Clortalidona en comprimidos orales del producto CT25/100, utilizando para ello la metodología del *Ciclo Deming (PDSA)* como herramienta de manufactura esbelta y de resolución de problemas.
  - 1.1. Desarrollar la etapa “*planificar*” del *Ciclo Deming* describiendo y analizando la situación actual del proceso de fabricación, posibles causas de baja disolución y su discernimiento.
  - 1.2. Desarrollar la etapa “*hacer*” del *Ciclo Deming* estableciendo soluciones viables al problema y su impacto en las causas principales, concluyendo con la verificación de su ejecución.
  - 1.3. Desarrollar la etapa “*estudiar*” del *Ciclo Deming* revisando los resultados obtenidos durante el proceso de fabricación posterior a la implantación

de soluciones, corroborando si lo definido se desarrolla bajo el control de causas y resultados.

- 1.4. Desarrollar la etapa “actuar” del *Ciclo Deming* llevando a cabo acciones para asegurar el cambio (preventivas, correctivas, rentabilidad, etc.) con base en el análisis de resultados y plan de implementación.
2. Optimizar el proceso de fabricación del producto CT25/100 utilizando almidón de maíz parcialmente pregelatinizado, una vez implementadas las soluciones para eliminar las causas que dieron origen a la baja disolución del ingrediente activo Clortalidona.
  - 2.1. Evaluar el impacto del estado de segregación del granulado sobre las características de peso y dureza de los comprimidos de Clortalidona en lotes piloto.
  - 2.2. Evaluar el impacto del estado de segregación del granulado sobre los estudios de repetibilidad y reproducibilidad (r&R) para las magnitudes de peso y dureza de los comprimidos de Clortalidona en lotes piloto, determinando al mismo tiempo aquellos factores de mayor variabilidad en los estudios.
  - 2.3. Evaluar el impacto del estado de segregación del granulado sobre los tiempos de disolución de los comprimidos de Clortalidona en lotes piloto.

### Metodología de estudio

Como parte de una nueva cultura de trabajo, el presente estudio tiene la firme intención de lograr la adopción del *Ciclo Deming* como una metodología y herramienta de solución de problemas dentro del contexto de la *Manufactura Esbelta* aplicada a la estructura laboral de Laboratorios MRE.

Revisando diferentes referencias bibliográficas sobre la metodología del *Ciclo Deming*, se encontró que diferentes autores y compañías han adaptado este ciclo para diseñar sus propias metodologías. Por ejemplo, las 8 Disciplinas (8D's) de Ford Motor Company en los años 60 y 70 combina varios métodos y herramientas para la solución de problemas, entre los cuales destaca la formación de equipos orientados a dicho fin (Socconini, 2008, pág. 251). Seis Sigma (DMAIC) fue desarrollado originalmente por Bill Smith<sup>1</sup> a mediados de la década de los 1980 y aplicado por primera vez en 1987 por Motorola (Evans & Lindsay, 2008, pág. 134) como estrategia de negocio para la satisfacción total del cliente (Escalante Vázquez, 2003, pág. 9). En 1986 el “Ciclo de Control” de *Ishikawa* integra seis etapas en las cuatro fases originales del *Ciclo Deming*,

---

<sup>1</sup> Autores como Camisón, Cruz & González indican que fue Mikel Harry quien desarrolló esta metodología.

derivado de insuficiencias relacionadas con acciones preventivas, lo cual es un aspecto importante a considerar si se desea la mejora continua (Camisón, Cruz, & Gonzalez, 2007, págs. 876-877). Recientemente, en particular en el contexto de Six Sigma, las organizaciones han comenzado a aplicar un enfoque llamado TRIZ, que es el acrónimo ruso de la Teoría de la Solución Inventiva de Problemas (*Theory of Inventive Problem Solving*). TRIZ fue desarrollado por un empleado de la oficina de patentes rusa, quien estudió miles de presentaciones y observó patrones de innovación comunes en la evolución de los avances científicos y técnicos (Evans & Lindsay, 2008, pág. 662). Hoy en día, el *Ciclo Deming* se encuentra modificado en relación a sus etapas y uso de herramientas estadísticas, sin embargo, conserva sus cuatro fases originales.

Con base en lo anterior, es importante hacer notar que bajo el contexto que se desee considerar, la metodología del *Ciclo Deming* ha servido de sustento para el desarrollo de otras metodologías de solución de problemas y mejora de negocios, por consecuencia, esta metodología continúa vigente ofreciendo un proceso sistematizado que permite la consecución de la mejora de la calidad en cualquier proceso de una organización, tanto a corto plazo para la mejora continua, como a largo plazo para el aprendizaje organizacional.

Al utilizar el *Ciclo Deming* como herramienta de *Manufactura Esbelta*, se realizaron las siguientes actividades para cada fase del mismo durante los primeros tres meses del presente estudio:

- ✚ En la fase “*planificar*” se conforma un equipo interdisciplinario de mejora para investigar el problema por baja disolución del ingrediente activo Clortalidona, analizar los resultados del monitoreo del proceso de fabricación del producto CT25/100 y confirmar las causas raíz de la baja disolución de Clortalidona en comprimidos orales del producto CT25/100.
- ✚ En la fase “*hacer*” el grupo de mejora propone las posibles soluciones que son evaluadas por su impacto sobre diferentes áreas de la compañía, costo y tiempo, a fin de elegir aquellas con mayor factibilidad para ser implementadas bajo un esquema de 5W+1H.
- ✚ En la fase “*estudiar*” el grupo de mejora debe evaluar los resultados obtenidos antes y después de la implementación de soluciones por la baja disolución de Clortalidona, confirma la eficacia de estas a través del abatimiento de las causas raíz y la ausencia de pérdidas económicas para la compañía.
- ✚ En la fase “*actuar*” se desarrollan controles visuales y se pone a disposición del personal involucrado en el proceso de fabricación la documentación

necesaria para el desarrollo de sus actividades. Asimismo, la capacitación del personal involucrado en este proceso se vuelve continua.

Una vez concluida la gestión del *Ciclo Deming* y con la finalidad de ensayar sobre modificaciones al proceso de fabricación del producto CT25/100, la *Optimización de Procesos* abordó los siguientes eventos durante tres meses más para concluir esta fase del estudio:

- ✚ Con base en un diseño de experimentos  $3^2$  y el uso de la metodología de superficie de respuesta para optimización bajo el criterio de análisis canónico, se realizan tres lotes de evaluación del producto CT25/100 para establecer los parámetros óptimos del proceso de fabricación de comprimidos de Clortalidona.
- ✚ Posteriormente se realizan seis lotes piloto del producto CT25/100 para evaluar los parámetros optimizados de fabricación a través de gráficas de control y cálculos de desempeño del proceso, con la finalidad de realizar estudios posteriores de r&R para evaluar la influencia del estado de segregación de los granulados a comprimir sobre el peso y dureza de los comprimidos de Clortalidona.
- ✚ De forma adicional, en los granulados de los seis lotes piloto se evalúa el impacto de su estado de segregación sobre los tiempos de disolución de los comprimidos de Clortalidona.

### Contenido capitular

Con la finalidad de que los lectores del presente estudio de caso tengan una visión clara del orden y contenido del mismo, en la Figura 2 se presenta un mapa capitular a manera de resumen simplificado de lo que el lector encontrará en cada uno de los seis capítulos que integran este trabajo. Como se puede observar, el mapa inicia con el capítulo 1 (extremo superior izquierdo) referente a la industria farmacéutica, en donde se define y explican algunas de sus características, procesos de investigación, evaluación y operaciones implícitas en la fabricación de un medicamento. El mapa termina con la enunciación de las conclusiones generales y recomendaciones tras haber dado solución al problema de interés utilizando el *Ciclo Deming* como herramienta de manufactura esbelta, y haber optimizado el proceso de manufactura del producto CT25/100.

Adicionalmente, al inicio de cada capítulo se encontrará una breve introducción de lo que pretende abordar el contenido del mismo, siendo esta para el caso particular del capítulo 6 un poco más extensa por la complejidad del mismo.

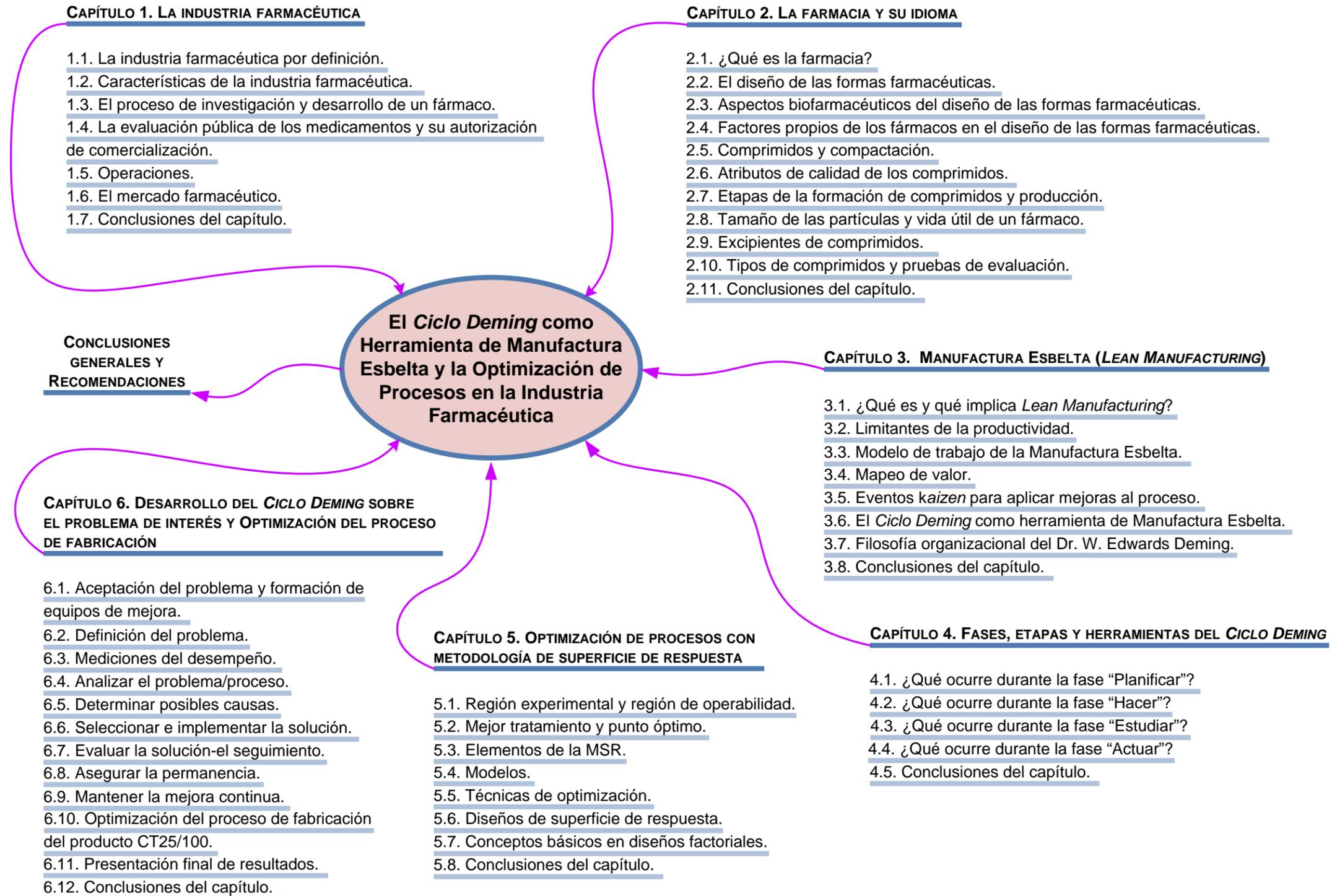


Figura 2. Mapa capitular de estudio de caso.



# *Capítulo 1*

## *La industria farmacéutica*



## 1. Introducción

*Los medicamentos tienen una gran importancia en los sistemas de salud de cualquier nación, ya que son una herramienta fundamental para enfrentar muchas de las enfermedades existentes, sin embargo, para la mayoría de las personas es un tanto complejo imaginar muchas de las actividades que giran en torno a la industria de dichos productos, es decir, la farmacéutica. Así, el presente capítulo ofrece una breve definición y características generales de esta industria, abordando de manera superficial el proceso de investigación y desarrollo de un fármaco, considerando para ello aspectos del desarrollo preclínico, farmacéutico y clínico, además de la evaluación y comercialización de un medicamento, cuya base de esta última radica en la calidad, seguridad y eficacia de un producto que se pretende lanzar al mercado.*

*Finalmente, se resalta la importancia de las operaciones implícitas en la fabricación de un medicamento, desde la planificación de la producción y control de calidad de sus insumos, hasta asegurar la calidad del mismo a través de un sistema de gestión trazable y conforme a políticas normativas, previo a su liberación en el mercado para ser recetado.*

## 1.1. La industria farmacéutica por definición

Si se recurre al *Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española* para establecer el significado del término *industria farmacéutica*, se encuentran las siguientes definiciones:

*Industria*. (Del lat. *industria*). f. Maña y destreza o artificio para hacer algo. || 2. Conjunto de operaciones materiales ejecutadas para la obtención, transformación o transporte de de uno o varios productos naturales. || 3. Instalación destinada a estas operaciones.

*Farmacéutico*. (Del lat. *pharmaceuticus*, y este del griego *φαρμακευτικός*). adj. Perteneciente o relativo a la farmacia. || 2. m. y f. Persona que provista del correspondiente título académico, profesa o ejerce la farmacia.

Los dos vocablos juntos casi siempre remiten a la producción en masa de medicamentos, con instalaciones enormes que pueden satisfacer las demandas de un gran número de personas.

## 1.2. Características de la industria farmacéutica

La industria farmacéutica está considerada como una rama de la industria química de manufactura (transformación), cuyas características específicas las hacen diferente, como lo indican los puntos a continuación:

1. Se requiere un largo periodo de tiempo para desarrollar y lanzar al mercado un nuevo fármaco.
2. El alto grado de riesgo financiero e incertidumbre sobre el futuro del medicamento una vez lanzado al mercado.
3. El extenso número de disposiciones altamente restrictivas, aunque fácilmente explicables, que norman todos los aspectos del desarrollo, producción y comercialización de un nuevo producto farmacéutico.
4. La imposibilidad de predecir cuándo ocurrirá un nuevo descubrimiento importante.
5. El gran número de factores y variables implicados en la experimentación biológica, el desarrollo técnico y especialmente en los estudios clínicos (Asociación Nacional de Fabricantes de Medicamentos, AC, 2006, págs. 3-4).

### 1.3. El proceso de investigación y desarrollo de un fármaco

La actividad de la industria farmacéutica se basa, principalmente, en la innovación y la búsqueda constante de nuevos productos. Las empresas que operan en este sector y que están presentes en todas las fases de la vida de un medicamento sólo pueden permanecer en él si sus actividades de investigación les llevan a obtener productos novedosos cuyas ventas permitirán recuperar la inversión hecha en su desarrollo, compensar otros proyectos que no hayan tenido éxito y generar los recursos necesarios para seguir creciendo e investigando con el fin de obtener otros productos nuevos que sustituirán a los anteriores cuando éstos terminen sus ciclo de vida, lo que sucede por ejemplo cuando aparecen terapias alternativas, productos sustitutivos y/o genéricos que reducen las ventas del fármaco original. También hay que destacar que las variables que influyen este proceso de desarrollo están presentes en toda la vida del medicamento. Así, no se puede olvidar que la investigación y desarrollo farmacéutica está directamente afectada por el sistema de patentes.

Una última precisión, todo medicamento sea cual sea su forma de administración, se compone de dos elementos básicos: a) un principio activo (en algunas ocasiones se combina más de uno, pero la mayoría de fármacos constan de uno), que es la sustancia que posee un efecto terapéutico, y b) una serie de excipientes que permiten la administración de ese principio activo de la forma adecuada, normalmente sin aportar valor terapéutico, aunque a veces potencian o regulan el efecto del principio activo. Empezaremos nuestra explicación hablando de las moléculas que pueden convertirse en principios activos. Esta fase se conoce normalmente como desarrollo pre clínico porque se lleva a cabo principalmente en los laboratorios, sin intervención todavía de personas en las que se prueben los efectos del medicamento. Una vez obtenido el principio activo, empieza la fase de desarrollo farmacéutico en la que intervienen los excipientes y en la que se trata de obtener la forma farmacéutica más adecuada en cada caso (cápsula, comprimido, pomada, gel, inyectable u otros). Cuando el desarrollo farmacéutico concluye con éxito, se obtiene el producto final que será objeto de los llamados ensayos clínicos y que se convertirá, si todo sale bien, en un medicamento que llegará a las oficinas de farmacia.

#### **EL DESARROLLO PRE CLÍNICO**

Los primeros pasos para descubrir y desarrollar un nuevo medicamento consisten en el estudio de la enfermedad que se pretende curar para después encontrar moléculas que puedan tener un efecto terapéutico sobre la misma. A partir del

conocimiento que se tenga de la enfermedad, de su origen y de la forma que actúa (a qué células afecta y mediante qué mecanismos), los equipos investigadores tratan de definir dianas u objetivos que el fármaco deberá alcanzar para prevenirla, curarla o paliar todos o parte de sus efectos. La investigación básica ha de determinar las mejores moléculas en función del impacto que pueden tener sobre la enfermedad, pero también sobre el conjunto de nuestro organismo, buscando siempre una relación beneficio-riesgo favorable, que se consigue cuando los beneficios que pueden derivarse del consumo del medicamento compensan los efectos adversos que cabe esperar del producto (Faus & Segarra, 2008, págs. 17-20).

### **EL DESARROLLO FARMACÉUTICO**

Ahora que los grandes chefs recurren a la química para presentar sus novedades en el ámbito gastronómico, podríamos comparar el desarrollo de una forma farmacéutica con la creación de una nueva receta, aunque conviene ser algo prudente al respecto. Es cierto que en el desarrollo farmacéutico, igual que hace un cocinero, se parte de un ingrediente básico y se pretende buscar la mejor forma de administrarlo, pero en el caso de los medicamentos las cosas son un poco más complejas, porque las actividades de investigación y desarrollo en este terreno tienen un impacto directo en la eficacia y la seguridad del fármaco. Así, cualquiera de las moléculas seleccionadas entre las miles investigadas en la fase de desarrollo químico a la que nos hemos referido en el apartado anterior puede generar los efectos deseados o no, con un nivel de seguridad aceptable o no, en función de cómo se formule, de cómo se presente para su administración a los pacientes.

Así pues, una de las actividades principales del desarrollo farmacéutico consiste en definir la forma farmacéutica con la que se elegirá administrar el fármaco (Faus & Segarra, 2008, págs. 35-36).

### **EL DESARROLLO CLÍNICO**

El concepto de ensayo clínico se refiere a las investigaciones llevadas a cabo en personas con el fin de determinar la seguridad y/o eficacia de un medicamento en investigación. En este sentido, el ensayo puede tener por objeto determinar o confirmar los efectos clínicos, detectar reacciones adversas, estudiar cómo se absorbe el medicamento, cómo se metaboliza o cómo se elimina. De hecho, cualquier investigación que suponga administrar un fármaco a un ser humano con el fin de evaluar cómo actúa el producto es un ensayo clínico.

Otra cuestión importante es entender quiénes son las personas o entidades que intervienen en esta fase del proceso. En primer lugar, el sujeto de ensayo. Así es como se llama a la persona que participa en el ensayo y a la que se administra el medicamento que se está analizando o a la que se suministra otro producto que sirve como control. Sin duda, es el componente principal del ensayo, y uno de los principios básicos de la investigación clínica es que los derechos, la seguridad y bienestar del sujeto del ensayo prevalecen sobre los intereses de la ciencia o de la sociedad. En segundo lugar, en todo ensayo interviene un promotor, que suele ser una empresa o una institución pública. El promotor es quien tiene interés en la realización del ensayo y lo financia. Junto a él, es frecuente encontrar monitores (personal profesional) que hacen el seguimiento del ensayo y empresas que prestan servicios de apoyo, las llamadas CROs (siglas que provienen del inglés Contract Research Organization). En todo ensayo encontraremos un investigador principal (profesionista sanitario) que se responsabiliza del estudio y que será quien finalmente suscriba el informe, recogiendo todos los aspectos relevantes del mismo.

Además de los miembros anteriores, en cualquier ensayo intervienen dos instituciones cuyo objetivo principal es velar por la protección de los sujetos que participan en él: la administración sanitaria que autoriza el ensayo (porque ninguno puede comenzar sin que el Ministerio de Sanidad haya dado su aprobación) y los llamados Comités Éticos de Investigación Clínica, que son organismos independientes, formados por profesionales sanitarios y otras personas entre las que debe figurar al menos un licenciado en derecho, que valoran los aspectos metodológicos, éticos y legales del ensayo antes de que la administración lo autorice. De hecho, no se puede autorizar un ensayo sin que uno de estos Comités lo haya aprobado (Faus & Segarra, 2008, págs. 45-46).

Finalizado el estudio, por tanto, si los resultados son satisfactorios, la compañía farmacéutica está en disposición de compilar lo que comúnmente se denomina *dossier* de registro, que comprende toda la documentación que se presentará a las autoridades sanitarias para obtener la autorización de comercialización (Faus & Segarra, 2008, pág. 54).

#### **1.4. La evaluación pública de los medicamentos y su autorización de comercialización**

La puesta en el mercado de un medicamento requiere una autorización de comercialización que concede una administración pública tras haber llevado a cabo una evaluación independiente de la calidad, la seguridad y la eficacia del

producto. Antes de completar este proceso, además, la administración habrá valorado si la entidad que solicita el permiso para comercializar el fármaco en cuestión dispone de los medios humanos y materiales suficientes para cumplir con las obligaciones que se imponen a las empresas que se dedican a vender medicamentos. En la actualidad la evaluación pública de medicamentos es un proceso altamente reglamentado, cuyo principal objetivo es proteger la salud de los ciudadanos, impidiendo que lleguen al mercado productos que no han sido investigados de forma completa y correcta, pero también en este ámbito debe destacarse que estamos ante una actuación administrativa que existe, en la forma como hoy la conocemos, desde hace relativamente poco tiempo.

De hecho, hasta principio de la década de 1960, el proceso de desarrollo y evaluación de un medicamento era radicalmente diferente del actual. Como tantas veces en la historia, también en este campo fue necesario que ocurriera una tragedia para provocar una reflexión profunda y una reacción. En aquellos años, no hace tanto tiempo, miles de niños nacieron con malformaciones congénitas porque sus madres habían tomado talidomida, un medicamento dotado de propiedades antiinflamatorias y sedativas que se lanzó al mercado en Alemania, y que había sido aprobado para el tratamiento de las náuseas típicas del embarazo. La talidomida no se autorizó en Estados Unidos, pero fue en este país donde se produjeron las primeras reformas en el sistema de evaluación de medicamentos. A partir de 1962, como respuesta al drama que sufrieron muchas familias en Europa, la administración estadounidense no autorizaría la puesta en el mercado de un medicamento si la empresa responsable del mismo no acreditaba la seguridad y la eficacia del producto presentando resultados de ensayos clínicos controlados. Además, se impuso a los fabricantes la obligación de informar de forma precisa acerca de las indicaciones y los efectos secundarios de los productos, y se intensificaron los controles sobre la investigación clínica.

A las primeras normas aprobadas en Estados Unidos siguieron toda una generación de leyes y reglamentos, en prácticamente todos los países de nuestro entorno, que fijaron los requisitos que debían cumplir los medicamentos para ser autorizados. En la actualidad, y aunque algunos casos recientes podrían justificar algunas dudas sobre la existencia de errores en los sistemas de evaluación y control, existen motivos suficientes para tener plena confianza en los procedimientos que se siguen antes de autorizar la comercialización de un producto (Faus & Segarra, 2008, págs. 59-60).

## 1.5. Operaciones

Llegados a este punto, el medicamento ha sido desarrollado, evaluado por las autoridades sanitarias y, finalmente, aprobado para ser comercializado. A partir de este momento, los laboratorios farmacéuticos han de empezar la actividad de fabricación y lanzamiento del producto, así como su venta.

Antes del lanzamiento del producto, es necesario un *stock* en función de las previsiones de venta que determinen los expertos del área comercial. Los primeros lotes que se fabriquen son especialmente delicados, ya que es posible que el método que se desarrolló y validó se tenga que ajustar: habrá que realizar una transferencia de tecnología desde los equipos que desarrollaron el producto a los que van a fabricarlo, y probablemente se habrán de hacer pequeños ajustes derivados del uso de maquinaria industrial, quizá ligeramente distinta a la que se utilizó en el desarrollo, teniendo siempre en cuenta que la tecnología, los materiales y el proceso de fabricación registrados solo se pueden variar dentro de los márgenes de tolerancia que se hayan aceptado en el mismo registro. Los tres primeros lotes de fabricación industrial servirán para validar el proceso que se empleará a partir de entonces, hasta que se introduzca un cambio con todos los requisitos formales necesarios, durante la posterior producción comercial ordinaria.

El producto farmacéutico no se suele fabricar sobre pedido (como muchos vehículos u otros productos), sino que se forma un *stock* –como se mencionó anteriormente– para atender la demanda de los clientes, el cual debe ser suficiente pero no excesivo porque los medicamentos suelen tener una fecha de caducidad, en general, entre 12 y 24 meses y, por ello, hay que evitar que parte del *stock* se pierda por este motivo. En algunos casos, por distintas razones como un precio muy elevado del principio activo, una demanda esporádica o estacional u otros, se puede fabricar en campañas y sobre pedido, pero no es habitual porque el periodo de fabricación farmacéutica acostumbra a ser relativamente largo.

Los procesos de fabricación en los laboratorios farmacéuticos son muy complejos. Todos los eslabones de la cadena, incluyendo los suministradores de materias primas y excipientes, y todas las fases siguientes están sometidos a estrictos controles de calidad para garantizar que el medicamento que llegue al paciente reúna las especificaciones que han sido aprobadas por las autoridades sanitarias. En las compañías farmacéuticas, la política de calidad está gestionada y controlada por los departamentos de garantía de calidad (distintos de los de

control de calidad, que son los laboratorios que realizan los análisis de materiales y productos).

Los departamentos de garantía de calidad realizan una función muy relevante en las empresas farmacéuticas, teniendo a su cargo el diseño de las políticas de calidad, su implementación y el control y la garantía de su cumplimiento. Son expertos en la normativa de calidad vigente, llevan a cabo su interpretación y su implementación en los distintos ámbitos afectados, desde logística hasta almacenes, producción, envasado o informática, de hecho, prácticamente en todos los departamentos, y velan por el cumplimiento de los estándares de calidad definidos en la empresa mediante auditorías, procedimientos y muchas otras herramientas, abarcando también a los proveedores, que han de cumplir con la normativa, y atendiendo a los clientes cuando estos detectan problemas de calidad.

La normativa de calidad farmacéutica está determinada por las autoridades sanitarias de cada país, aunque cada vez hay más intentos de unificar y homogenizar las distintas políticas.

El objetivo fundamental de la calidad es la eficacia y la seguridad, es decir, que el medicamento cure y tenga el efecto deseado y que no perjudique la salud del paciente. Para lograrlo, se trata de evitar los errores y la contaminación cruzada en la fabricación de medicamentos, es decir, conseguir que los procedimientos de fabricación estén diseñados de la forma que mejor garantice evitar errores y cruzar materiales entre productos distintos que pudieran alterar el resultado final, y en el caso de que, a pesar de todo, se presenten tales problemas, detectarlos lo antes posible y facilitar la acción que los corrija, todo con el objetivo de que, al final, las consecuencias de los errores no lleguen nunca a afectar, si es posible, al producto que ya haya consumido un paciente y a su salud. Para ello, la calidad ha de seguir el conocido ciclo Deming de la mejora continua *Plan-Do-Check-Act*: primero planificar, después hacer, y tras la acción verificar el resultado y las posibles desviaciones y mejoras que se deben implementar para mejorar el ciclo constantemente.

Para garantizar este objetivo básico, la calidad debe estar implementada y gestionada mediante una práctica documental con la siguiente jerarquía: ha de tener políticas normativas más generales que establecen los principios y objetivos fundamentales, procedimientos o normas de trabajo que fijan las pautas de actuación en cada ámbito afectado por la calidad, y registros verificaciones de que se cumple cada paso de los procedimientos mediante pruebas y firmas de las personas implicadas. Y se ha de garantizar una completa y fácilmente

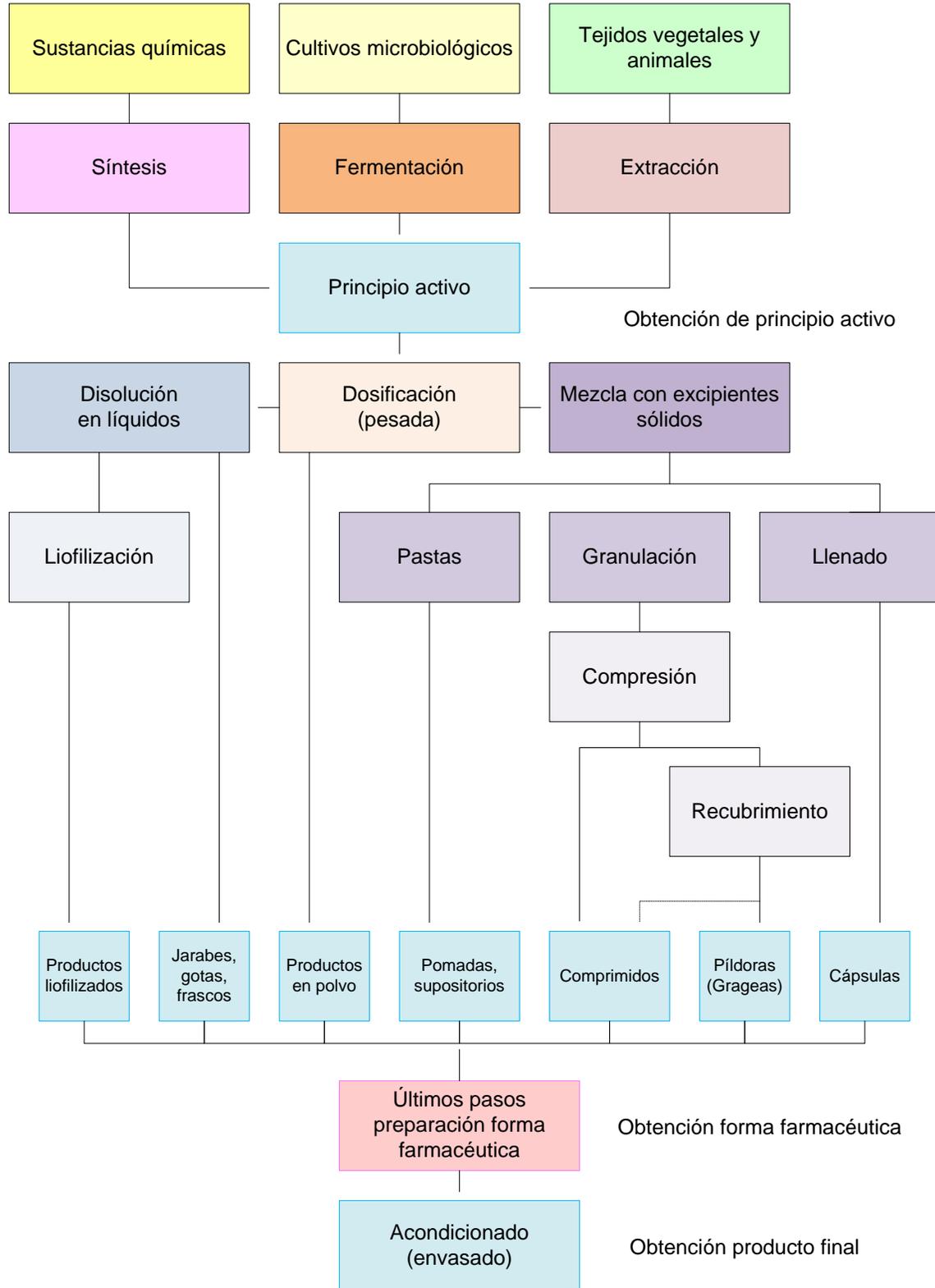
accesible trazabilidad: en cada lote de producto acabado se ha de poder definir de que lotes de materiales y principio activo provienen y donde ha ido a parar en el mercado, de forma que en cualquier momento que se detecte un error se pueda saber inmediatamente si el lote ha sido comercializado, donde (para retirarlo del mercado rápidamente si es necesario) y a quién puede afectar.

Esto significa que cada paso de la producción está debidamente documentado y registrado, mediante guías de fabricación, certificados de análisis y todos los documentos necesarios con datos y resultados adjuntos, para demostrar que se ha llevado a cabo conforme a las prácticas descritas en los procedimientos y, por tanto, óptimas desde un punto de vista de aseguramiento de la máxima calidad del producto.

La normativa de calidad afecta integralmente, con esta lógica, a todas las fases del proceso de fabricación: la planificación y aprovisionamiento de los materiales, su almacenamiento y uso, el control de calidad, la higiene de todas las zonas por las que transitan, la validación y limpieza de zonas y equipos, el mantenimiento, la distribución, etcétera (Faus & Segarra, 2008, págs. 125-128).

La fabricación del medicamento es normalmente un proceso físico, técnicamente más simple en apariencia, pero mucho más complejo desde el punto de vista logístico y de la calidad, debido a la gran cantidad de materiales, referencias, pasos y operaciones implicadas. A partir de uno o varios principios activos y de otros excipientes que han sido sometidos a los pertinentes controles de calidad, habitualmente la fabricación de un medicamento contempla varias operaciones de manipulación (mezcla, compresión, recubrimiento..., en función de la forma farmacéutica que se trate) hasta obtener el producto a granel, que una vez envasado y etiquetado se convertirá en el producto acabado que, después de analizarlo y verificar su óptima calidad, podrá ser comercializado. El volumen de negocio de este segundo tipo de producción es mayor que el de la química fina.

Los procedimientos más habituales son los que se resumen en la Figura 1.5.1, que si bien no es más que un esquema de los procesos productivos farmacéuticos, permite obtener una visión general de los mismos sin necesidad de abordar aspectos técnicos complejos.



**Figura 1.5.1.** Procedimientos habituales de los procesos productivos farmacéuticos.

En cualquiera de estos procesos existen unos pasos básicos que siempre están presentes y que constituyen un denominador común del proceso operativo farmacéutico:

- ✚ **Demanda estimada «forecast».** Previsión de venta futura que debe realizar el área comercial de la empresa, a partir de la cual se construye un plan de fabricación.
- ✚ **Planificación de la producción.** Según la demanda estimada, elaboración de un plan de fabricación: stock de seguridad requerido, puntas de producción y necesidad en cada periodo para confrontarla con la capacidad productiva, etc.
- ✚ **Aprovisionamiento.** A partir del plan de producción, compra de los materiales necesarios para cada fase, para aprovisionar los procesos productivos a tiempo.
- ✚ **Fabricación.** En función de los pasos que sean necesarios en cada tipo de producto.
- ✚ **Almacenaje.** En cada fase del proceso existe conservación de las materias primas y los excipientes que se reciben, los productos intermedios y los productos finales o acabados, antes de que sigan su curso en los siguientes pasos productivos o de salida al mercado para su comercialización.
- ✚ **Control de calidad.** Tanto en la entrada como después de cada paso y antes de la salida, en cada fase del proceso se realizan controles de calidad en el laboratorio pertinente y análisis de los resultados y de la documentación para poder liberar el material o producto, que quedará en cuarentena antes de que pueda seguir un curso hacia la siguiente etapa, para que pueda progresar en el proceso (Faus & Segarra, 2008, págs. 132-134).

## 1.6. El mercado farmacéutico

Finalmente, esta etapa considera al medicamento liberado y disponible para ser recetado por los profesionales sanitarios y lo podrán consumir miles de personas. La llegada al mercado es, sin duda, un momento álgido del trayecto, porque en definitiva los medicamentos se desarrollan con el objetivo de que los médicos los prescriban y los pacientes los utilicen. En el mercado, así como hasta ahora nos ha preocupado especialmente la seguridad, la calidad y la eficacia del medicamento, cobra en este momento especial importancia asegurar un uso racional del mismo. En este sentido, se seguirá vigilando la calidad y el modo como los fármacos se prescriben, se distribuyen y se utilizan en la práctica diaria (Faus & Segarra, 2008, pág. 143).

## 1.7. Conclusiones del capítulo

Este capítulo nos muestra algo de lo más relevante de la actividad científica que envuelve la industria farmacéutica para lanzar un producto al mercado, considerando la importancia de su evaluación previa para su comercialización, cuyo fin principal es garantizar su seguridad y eficacia para tratar un padecimiento determinado al ser prescrito a un paciente.

Adicional a lo anterior, el panorama general que se presenta sobre los procedimientos habituales que intervienen en la fabricación de diferentes formas farmacéuticas hasta su obtención como producto final, es claro y pone de manifiesto cuan relevante es la interacción entre las áreas de compras, planeación, control y aseguramiento de calidad, transferencia de tecnología, documentación y producción para dar origen a un producto que cumpla con las características de calidad necesarias para su comercialización, lo cual por su puesto, involucra una serie de operaciones y procedimientos apegados a lineamientos de buenas prácticas de manufactura, corporativos y regulatorios.



## *Capítulo 2*

### *La farmacia y su idioma*



## 2. Introducción

*Las ciencias farmacéuticas son una disciplina científica hecha a la medida para desarrollar medicamentos y evaluar el comportamiento de las sustancias farmacológicas (también llamadas principios activos) en el organismo, ya sea en seres humanos o animales.*

*Si bien, el presente capítulo no es un curso extenso sobre ciencias farmacéuticas, si pretende familiarizar de manera general al lector con algunas de las distintas materias que comprende el estudio de las mismas; desde qué es la farmacia, qué implica el diseño de las formas farmacéuticas y su relación con las ciencias básicas (física, química y biología), vías de administración y propiedades de las sustancias farmacológicas, así como de algunos materiales utilizados como excipientes en la fabricación de comprimidos orales, particularmente. Asimismo, se pone especial interés en algunos de los aspectos técnicos y de clasificación de los comprimidos orales; indicando algunas de sus ventajas ante otras formas farmacéuticas y atributos de calidad con los que deben cumplir, sin dejar de lado por supuesto algunas de las pruebas de evaluación más importantes a las que son sometidos para garantizar su calidad, seguridad y acción terapéutica.*

## 2.1. ¿Qué es la farmacia?

La palabra «farmacia» se emplea para abarcar muchas materias distintas, aunque todas asociadas a los pasos que sigue un fármaco (ingrediente o principio activo) hasta su desarrollo final, es decir, las sucesivas etapas tras su descubrimiento o síntesis, su aislamiento y purificación, así como la investigación de sus efectos farmacológicos beneficiosos y la ausencia de problemas toxicológicos graves. Dicho de forma más sencilla, la «farmacia» convierte un fármaco en una medicina. La farmacia comprende los aspectos científicos y tecnológicos del diseño y fabricación de las formas farmacéuticas.

Podría decirse que la farmacia es el área más diversificada de todo el campo de las ciencias farmacéuticas, pues abarca:

- ✚ El conocimiento de la química y la física básicas necesarias para el diseño eficiente de las formas farmacéuticas (física farmacéutica).
- ✚ El diseño y la formulación de los medicamentos (diseño de las formas farmacéuticas).
- ✚ La fabricación de estas medicinas a pequeña (composición) y gran escala (tecnología farmacéutica).
- ✚ El cultivo y eliminación de los microorganismos en los medicamentos (microbiología).

Los medicamentos son sistemas de administración de fármacos. Así pues, son medios para administrar los fármacos de una forma segura, eficaz, reproducible y conveniente.

Los medicamentos rara vez son fármacos puros, pues habitualmente precisan de aditivos para constituir las formas farmacéuticas, lo cual nos lleva al concepto de formulación. De esta manera, el diseño de las formas farmacéuticas requiere tres consideraciones principales:

1. Las propiedades fisicoquímicas del propio fármaco: color olor, sabor, forma cristalina, tamaño de los cristales, ionización, solubilidad, etc.
2. Consideraciones biofarmacéuticas: cómo la elección de la vía de administración de una forma farmacéutica influye en la velocidad y magnitud de la absorción del fármaco en el organismo.
3. Consideraciones terapéuticas sobre la enfermedad que se va a tratar, que a su vez condiciona el tipo de forma farmacéutica más adecuado, las posibles vías de administración y la duración de la acción y frecuencia de de las dosis de ese fármaco (Aulton, 2004, pág. xi).

## 2.2. El diseño de las formas farmacéuticas

Como se indicó anteriormente, es raro que los fármacos se administren como sustancias químicas puras; por el contrario, casi siempre se utilizan en forma de preparados farmacéuticos o medicamentos que varían desde soluciones relativamente sencillas a sistemas de liberación complejos conseguidos mediante el uso de aditivos o excipientes adecuados. Los excipientes desempeñan funciones farmacéuticas variadas y especializadas. Son los aditivos, de los preparados farmacéuticos los que, entre otras cosas, solubilizan, suspenden, espesan, conservan, emulsionan y modifican las disoluciones, mejoran la capacidad de compresión o añaden sabor a los fármacos con el fin de obtener distintos preparados o presentaciones.

El objetivo principal del diseño de las preparaciones, es lograr una respuesta terapéutica previsible a un fármaco que forma parte de una formulación y que pueda fabricarse a gran escala con una calidad reproducible. Para asegurar la calidad del producto han de cumplirse múltiples condiciones: estabilidad química y física, conservación adecuada frente a la contaminación microbiana, uniformidad de la dosis del fármaco, aceptabilidad por los usuarios, tanto prescriptores como pacientes, y un envasado y etiquetado idóneos. Lo ideal sería que las preparaciones fueran independientes de las variaciones de los pacientes, aunque esto es difícil de conseguir en la práctica.

Debe prestarse atención a las diferencias de biodisponibilidad<sup>2</sup> entre formulaciones en apariencia similares y a las posibles causas de las mismas. En los últimos años se está depositando atención creciente a la posibilidad de eliminar las variaciones de las características de biodisponibilidad, sobre todo en productos equivalentes químicamente, y hoy se sabe que los factores relacionados con las formulaciones pueden influir en el rendimiento terapéutico. Para optimizar la biodisponibilidad de los fármacos suele ser necesario seleccionar con cuidado la forma química más adecuada. Por ejemplo, esta selección debe tener en cuenta las necesidades de solubilidad, el tamaño y la forma física de las partículas del fármaco y considerar cuáles son los aditivos óptimos y los procesos de fabricación idóneos para seleccionar las vías de administración y formas farmacéuticas más adecuadas. Así mismo, también es necesario diseñar procesos de envasado óptimos.

---

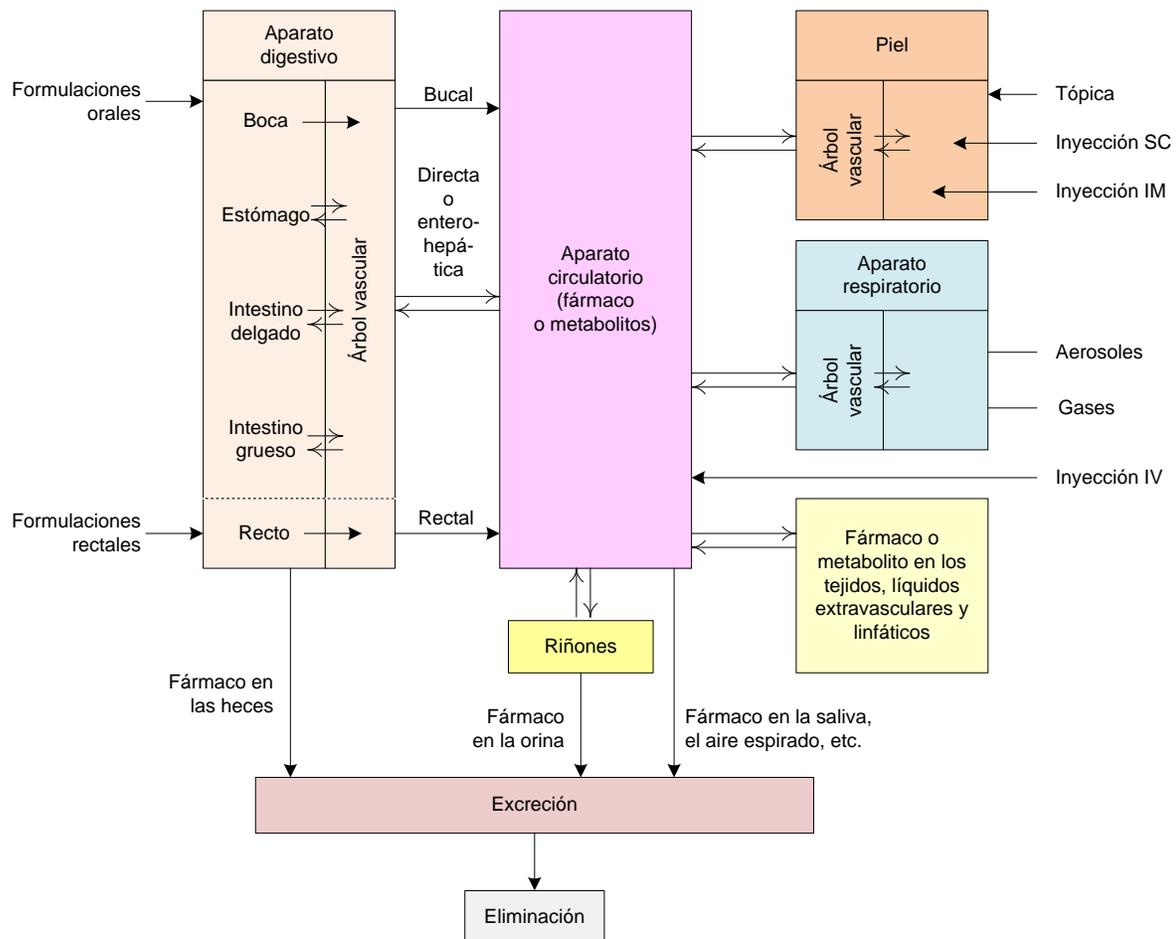
<sup>2</sup> La cantidad relativa de la dosis suministrada de un fármaco que llega intacta a la circulación sistémica y la velocidad a la que lo hace determinan su biodisponibilidad. Por lo tanto, la biodisponibilidad se define como la velocidad y la magnitud de la absorción del fármaco (Aulton, 2004). En otras palabras, es la fracción de la dosis de un fármaco administrada que llega hasta el tejido sobre el que realiza su actividad terapéutica.

Existen numerosas formas farmacéuticas a las que puede incorporarse un fármaco para tratar de manera eficaz y cómoda una enfermedad. Las formas farmacéuticas pueden diseñarse para ser administradas por vías alternativas, con objeto de conseguir una respuesta terapéutica máxima. Los preparados pueden administrarse por vía oral, en inyección, por inhalación o a través de la piel. En la Tabla 2.2.1 se recogen las presentaciones farmacéuticas que pueden utilizarse para administrar fármacos por distintas vías. Sin embargo, antes de que pueda hacerse una combinación correcta entre la sustancia farmacológica y su presentación farmacéutica, es necesario relacionar aquélla con la indicación clínica que se va a tratar, pues cada enfermedad suele precisar un tipo específico de tratamiento farmacológico. Además, cuando se diseña una forma farmacéutica, hay que tener en cuenta los factores que rigen la elección de la vía de administración y los requisitos específicos de dicha vía que influyen en la absorción del fármaco.

<b>Tabla 2.2.1. Formas farmacéuticas para las distintas vías de administración</b>	
Vía de administración	Formas farmacéuticas
Oral	Soluciones, jarabes, suspensiones, emulsiones, geles, polvos, gránulos, cápsulas, comprimidos
Rectal	Supositorios, pomadas, cremas, polvos, soluciones
Tópica	Pomadas, cremas, pastas, lociones, geles, soluciones, aerosoles tópicos
Parenteral	Inyecciones (solución, suspensión, emulsión), implantes, irrigación y soluciones para diálisis
Respiratoria	Aerosoles (solución, suspensión, emulsión, polvo), inhalaciones, aerosoles, gases
Nasal	Soluciones, inhalaciones
Ocular	Soluciones, pomadas, cremas
Oído	Soluciones, suspensiones, pomadas, cremas

### 2.3. Aspectos biofarmacéuticos del diseño de las formas farmacéuticas

La biofarmacia es el estudio de la relación entre las ciencias física, química y biológica aplicadas a los fármacos, las formas farmacéuticas y la acción de las sustancias farmacológicas. Es evidente que el conocimiento de los fundamentos de esta ciencia es importante para el diseño de las formas farmacéuticas, en especial en lo que se refiere a la absorción del fármaco y a su distribución, metabolismo y excreción. En general, una sustancia farmacológica debe encontrarse en forma de solución para que pueda absorberse a través de las membranas o epitelios de la piel, el aparato digestivo o los pulmones. Una vez absorbido, el fármaco puede ejercer su efecto terapéutico a nivel local o en un lugar de acción distante del de administración. En este último caso, el fármaco ha de ser transportado en los líquidos orgánicos, Figura 2.3.1 (Aulton, 2004, págs. 1-3).



**Figura 2.3.1.** Vías que puede seguir un fármaco tras la administración de una forma farmacéutica por vías diferentes.

## 2.4. Factores propios de los fármacos en el diseño de las formas farmacéuticas

Cada tipo de forma farmacéutica requiere un estudio cuidadoso de las propiedades físicas y químicas de las sustancias farmacológicas con el fin de lograr que el producto sea estable y eficaz. Estas propiedades, entre las que se encuentran la disolución, el tamaño de los cristales y su polimorfismo, la estabilidad en estado sólido y las interacciones aditivas del fármaco (Tabla 2.4.1), pueden tener un efecto muy importante sobre la disponibilidad fisiológica y la estabilidad física y química del mismo (Aulton, 2004, págs. 6-7).

<b>Tabla 2.4.1. Propiedades de las sustancias farmacológicas con importancia para el diseño de la forma farmacéutica y posibles condiciones extremas que ocurren durante los procesos de fabricación</b>		
Propiedades	Condiciones extremas del procesamiento	Procedimiento de fabricación
Tamaño de las partículas, área de superficie	Presión	Precipitación
Solubilidad	Mecánicas	Filtración
Disolución	Radiación	Emulsificación
Coefficiente de partición	Exposición a líquidos	Trituración
Constante de ionización	Exposición a gases y vapores	Mezcla
Propiedades cristalinas, polimorfismo	Temperatura	Granulación
Estabilidad		Desecación
Organolépticos		Compresión
(Otras propiedades)		Autoclavado
		Cristalización
		Manejo
		Conservación
		Transporte

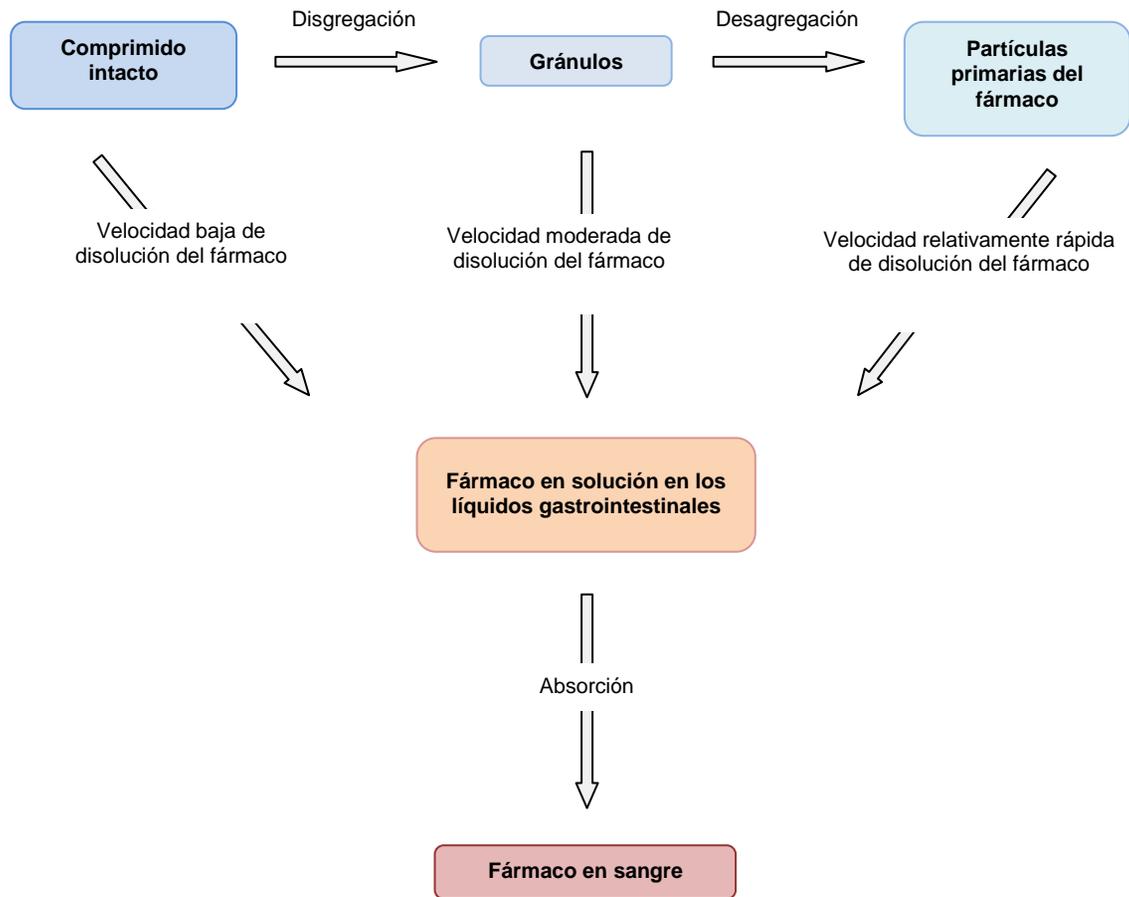
## 2.5. Comprimidos y compactación

Dado que el presente estudio de caso trata sobre la baja disolución de un fármaco en comprimidos orales, esta sección versará especialmente en dicha forma farmacéutica, evitando por razones obvias abordar otras formas que no integran el alcance del mismo.

Aunque existen varios tipos de comprimidos, con pocas excepciones los comprimidos se forman por compresión de un polvo que se mantiene dentro de un espacio limitado. La idea de formar una forma farmacéutica sólida por compresión de polvo no es nueva. En 1843 se concedió la primera patente para un dispositivo manual usado para formar un comprimido. El uso de comprimidos como forma farmacéutica atrajo la atención de la industria farmacéutica floreciente, pero dentro de las farmacias la píldora (una forma farmacéutica para administración oral que recibe a mano una forma esférica de 4-6 mm de diámetro) siguió siendo la forma farmacéutica sólida más popular durante mucho tiempo.

Un comprimido incluye uno o más fármacos, además de otras sustancias que se usan en la formulación de un preparado completo. En la Farmacopea Europea (3ª edición, 1997) se definen los comprimidos como «preparados sólidos que contienen una dosis única de uno o más principios activos que se obtiene por compresión de volúmenes uniformes de partículas». Están destinados a la administración oral. Algunos se tragan simplemente, otros después de ser masticados, otros se disuelven o dispersan en agua antes de su administración y algunos se mantienen en la boca, donde se «libera» el principio activo. Es decir, hay varios tipos de comprimidos y los excipientes y las formas en que se incorporan al comprimido varían en cada uno de ellos. También hay otras formas farmacéuticas que se pueden preparar de forma similar, como los supositorios, pero se administran por otras vías.

Los comprimidos se usan principalmente para la liberación sistémica del fármaco, pero también para su acción local. Como se ha indicado anteriormente, para que el fármaco tenga un efecto sistémico, primero debe liberarse del comprimido, es decir, disolverse normalmente en los líquidos de la boca, estómago o intestino y después absorberse hacia la circulación sistémica, a través de la cual llega a su lugar de acción. En la Figura 2.5.1, se muestra un esquema de la liberación del fármaco a partir de un comprimido que se disgrega (Aulton, 2004, págs. 398, 407).



**Figura 2.5.1.** Representación esquemática del proceso de liberación de un fármaco desde el comprimido por disgregación y disolución<sup>3</sup>.

Como alternativa, los comprimidos se pueden formular para la liberación local de fármacos en la boca o en el tracto gastrointestinal.

Los comprimidos son populares por varios motivos:

- 🇺🇸 La vía oral representa una forma cómoda y segura de administrar fármacos.

<sup>3</sup> El proceso de disgregación de un comprimido se produce en dos pasos. En primer lugar, el líquido humedece el sólido y penetra en los poros del comprimido para después fragmentar el comprimido en trozos más pequeños. La fragmentación real del comprimido también puede ser escalonada, es decir, el comprimido se disgrega en agregados de partículas primarias que después se desagregan en sus partículas primarias de fármaco. La desagregación directa en partículas primarias de polvo establece las condiciones de la disolución más rápida posible del fármaco (Aulton, 2004, pág. 406).

- ✚ Comparados con las formas farmacéuticas líquidas, los comprimidos tienen ventajas generales en cuanto a la estabilidad química y física de la forma farmacéutica.
- ✚ El procedimiento de preparación permite una posología exacta del fármaco.
- ✚ Los comprimidos son cómodos de manejar y se pueden preparar de una forma versátil con respecto a su uso y la liberación del fármaco.
- ✚ Por último, los comprimidos pueden producirse en masa con procedimientos de producción estrictos y sometidos a un control de calidad que dan un preparado de calidad homogénea y, en términos relativos, a un precio bajo.

## 2.6. Atributos de calidad de los comprimidos

Como todas las demás formas farmacéuticas, los comprimidos deben cumplir varias especificaciones sobre sus propiedades químicas, físicas y biológicas. Los aspectos de calidad relacionados con el producto definitivo deben tenerse en cuenta desde las primeras etapas del proceso de desarrollo, ya que sirven para indicar el objetivo que se debe alcanzar durante el desarrollo y fabricación de los comprimidos.

Las pruebas y especificaciones de algunas de estas propiedades se encuentran en las farmacopeas. Las más importantes entre ellas son el contenido de la dosis y la uniformidad de la misma, la liberación del fármaco en relación con la desintegración del comprimido y la disolución del fármaco y la calidad microbiana del preparado. Además, las autoridades y los fabricantes definen otro grupo de especificaciones. Otra propiedad importante es la resistencia del comprimido frente al desgaste y la rotura.

Los atributos de calidad que debe cumplir el comprimido se pueden resumir como sigue:

- ✚ El comprimido debe incluir la dosis correcta del fármaco.
- ✚ El aspecto del comprimido debe ser elegante y su peso, tamaño y aspecto deben ser homogéneos.
- ✚ El fármaco se debe liberar del comprimido de una forma controlada y reproducible.
- ✚ El comprimido debe ser biocompatible, es decir, libre de excipientes, contaminantes y microorganismos que pudieran provocar daños a los pacientes.

- ✚ El comprimido debe tener una resistencia mecánica suficiente para soportar la fractura y erosión durante su manipulación.
- ✚ El comprimido debe ser física, química y microbiológicamente estable durante el período de validez del producto.
- ✚ El comprimido debe formularse en un producto que sea aceptable para el paciente.
- ✚ El comprimido debe envasarse de forma segura.

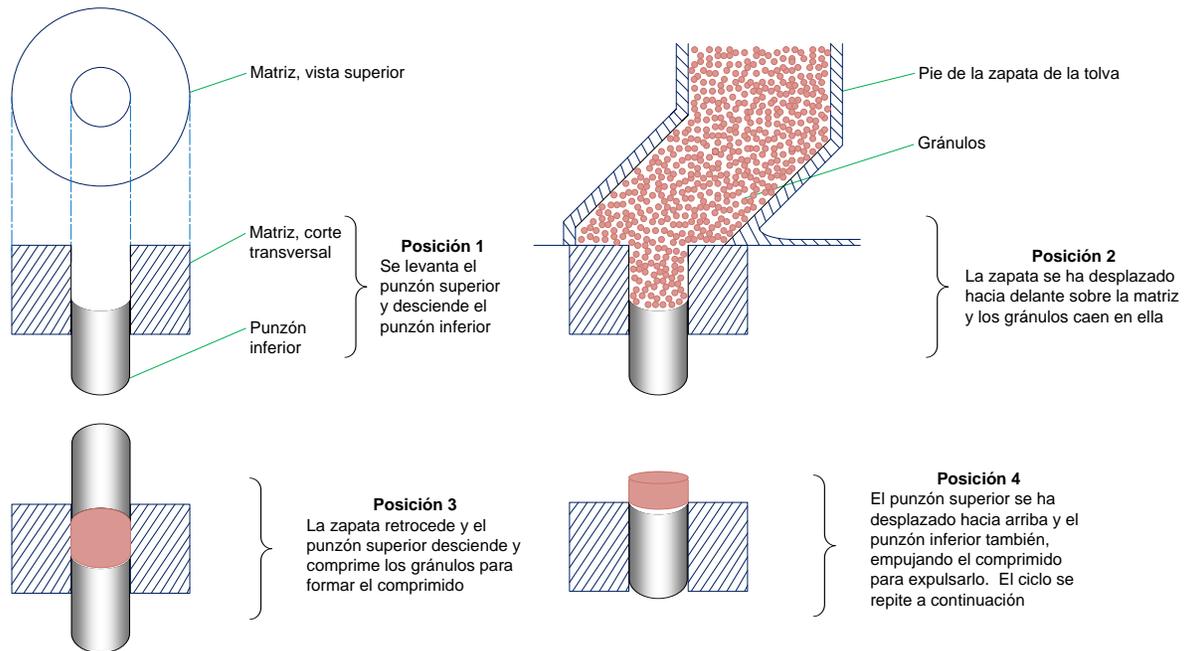
## 2.7. Etapas de la formación de comprimidos y producción

Los comprimidos se preparan forzando a las partículas a mantenerse estrechamente unidas entre sí por compresión del polvo, que permite que las partículas cohesionen en una pieza porosa sólida de una geometría definida. La compresión se produce en una matriz por la acción de dos punzones o troqueles, el inferior y el superior, a través de los cuales se aplica la fuerza compresiva. La compresión del polvo se define como la reducción del volumen de un polvo por la aplicación de una fuerza. Dada la mayor proximidad de las superficies de las partículas mediante compresión, se forman enlaces entre ellas que proporcionan la cohesión del polvo, es decir, se forma una estructura compacta. La Imagen 2.7.1 muestra varios tipos de punzones y matrices de compresión estándar para formar comprimidos.



**Imagen 2.7.1.** Diámetros estándar de punzones y matrices, y forma de los comprimidos.

El proceso de tableteado se puede dividir en tres etapas (que a veces se conocen como ciclo de compactación), como se observa en la Figura 2.8.1 (Aulton, 2004, págs. 398-399).



**Figura 2.7.1.** Secuencia de pasos implicados en la formación de los comprimidos.

### PROBLEMAS TÉCNICOS DURANTE EL TABLETEADO

Durante el proceso de tableteado pueden surgir varios problemas técnicos, entre los cuales destacan:

- ✚ Variación importante en el peso y dosis de los comprimidos.
- ✚ Resistencia mecánica baja de los comprimidos.
- ✚ Decapado y laminación de los comprimidos.
- ✚ Adhesión y pegado del polvo a las puntas de los punzones.
- ✚ Fricción elevada durante la eyección de los comprimidos.

Tales problemas están relacionados con las propiedades del polvo destinado a formar los comprimidos, también con el diseño y condiciones de la prensa. Esto se deben evitar comprobando que el polvo posee propiedades técnicas adecuadas y que se usa la tableteadora apropiada bien ajustada, por ejemplo, en cuanto al uso de dispositivos de alimentación forzada, matrices y punzones pulidos.

Las propiedades técnicas más importantes que hay que controlar en el polvo para garantizar el éxito del tableteado son:

- ✚ Homogeneidad y tendencia a la segregación.

- Desplazamiento o flujo.
- Propiedades de compresión y compactibilidad.
- Propiedades de fricción y adhesión.

Las propiedades técnicas del polvo se controlan a través de los ingredientes de la formulación (es decir, del fármaco y los excipientes) y por la forma en que estos se combinan en el polvo durante el proceso previo a la compactación. Es frecuente que este proceso previo consista en una serie de operaciones aisladas secuenciales. Habitualmente, el punto de partida es el fármaco en estado puro, más a menudo en forma cristalina. Las operaciones aisladas que se utilizan durante este tratamiento previo a la compactación son principalmente la reducción del tamaño de partículas, la mezcla del polvo, el aumento del tamaño de partículas y el secado del polvo. Tradicionalmente, el uso de una operación de aumento del tamaño de partículas, lo que se conoce como granulación, es el procedimiento dominante en la preparación del polvo para el tableteado. No obstante, para ahorrar tiempo y energía en ciertas formulaciones, existe un procedimiento que permite procesar el producto sin tener que aumentar el tamaño de las partículas, el cual consiste en la producción de comprimidos por *compresión directa* o *compactación directa* (Aulton, 2004, pág. 402).

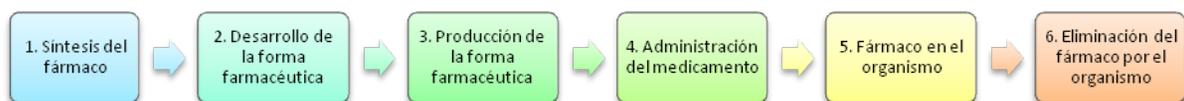
## 2.8. Tamaño de las partículas y vida útil de un fármaco

Las dimensiones de las partículas de los materiales sólidos son importantes para lograr una producción óptima de medicamentos eficaces. La Figura 2.8.1 muestra un perfil de la vida útil de un fármaco; durante las fases 1 y 2, en las que se sintetiza y formula un fármaco, se determina el tamaño de las partículas de este y otros polvos, que después influye sobre el rendimiento físico posterior del medicamento y sobre el rendimiento farmacológico del producto (Aulton, 2004, pág. 154).

El tamaño de las partículas influye en la producción de los medicamentos (fase 3, Figura 2.8.1) que se formulan en presentaciones sólidas. Tanto de los comprimidos como las cápsulas se producen utilizando equipos que controlan la masa del fármaco y de las demás partículas mediante un llenado volumétrico. Por tanto, cualquier variación de la uniformidad de los volúmenes de llenado puede alterar la masa del fármaco que entra a formar parte del comprimido o de la cápsula, con la siguiente variación de la uniformidad de contenido del medicamento. Los polvos cuyas partículas tienen tamaños distintos poseen diferentes propiedades de flujo y envasado, lo que altera los volúmenes del polvo durante cada proceso de compresión del comprimido o de encapsulación. Con el fin de evitar estos

problemas durante la formulación, pueden definirse los tamaños de las partículas del fármaco y de los demás polvos para prevenir los problemas de producción.

Tras la administración del medicamento (fase 4, Figura 2.8.1), la forma farmacéutica debe liberar el fármaco hacia la solución a una velocidad óptima, lo que depende de varios factores, uno de los cuales es el tamaño de las partículas del fármaco, previsto a partir de consideraciones teóricas sobre disolución y difusión. Una disminución en el tamaño suele dar lugar a un incremento del área de superficie específica de las partículas, generando asimismo otro incremento en la velocidad de disolución, es decir, la velocidad de disolución tiende a ser mayor en las partículas más pequeñas.



**Figura 2.8.1.** Representación esquemática de la vida útil de un fármaco.

#### **DIMENSIONES DE TAMAÑO DE LAS PARTÍCULAS**

Cuando se determina el tamaño de un sólido relativamente grande, lo habitual es medir tres dimensiones, pero si este mismo sólido se rompe y sus fragmentos se trituran, las finas partículas resultantes serán irregulares, con distinto número de caras y resultará difícil o poco práctico determinar más de una sola dimensión. Por ello, suele considerarse que una partícula de un sólido es aproximadamente esférica, lo que permite caracterizarla midiendo sólo su diámetro. Como en este caso la medición se refiere a una esfera hipotética que sólo representa una aproximación a la forma verdadera de la partícula, la dimensión considerada se conoce como *diámetro equivalente* de la partícula.

#### **DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE LAS PARTÍCULAS**

Una población de partículas formada por esferas o esferas equivalentes de dimensiones uniformes es monodimensional y sus características pueden describirse mediante un solo diámetro o diámetro equivalente.

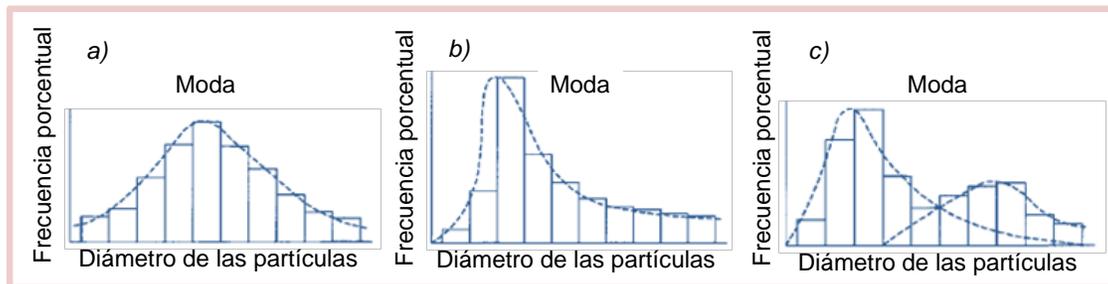
Sin embargo, es poco habitual que las partículas sean completamente monodimensionales: casi todos los polvos contienen partículas con un gran número de diámetros equivalentes distintos. Para poder definir la distribución de los tamaños o comparar las características de dos o más polvos formados por

partículas con muchos diámetros distintos, la distribución del tamaño se separa en distintos intervalos, que a su vez se representan en forma de histograma, dibujado a partir de datos como los de la Tabla 2.8.1. Este tipo de histogramas representa una interpretación de la distribución del tamaño de las partículas y permite determinar el porcentaje de aquellas que tienen un diámetro equivalente dado. La representación mediante histograma hace posible comparar las distribuciones de las partículas de distintos tamaños; por ejemplo la distribución del tamaño mostrada en la Figura 2.8.2b contiene una proporción de partículas finas mayor que el polvo representado en la Figura 2.8.2a, en la que las partículas muestran una *distribución normal*. El valor de frecuencia máximo, conocido como la *moda*, separa la *curva normal* en dos mitades idénticas, ya que la distribución del tamaño es completamente simétrica.

No todas las poblaciones de partículas se caracterizan por una distribución normal simétrica de sus tamaños y las frecuencias de las distribuciones de estas poblaciones muestran desviaciones (Figura 2.8.2b). Una curva de frecuencia con una cola alargada hacia los intervalos de tamaños mayores muestra *asimetría positiva* (Figura 2.8.2b), mientras que en el caso inverso se tratará de una *asimetría negativa*. A veces, las distribuciones desviadas pueden normalizarse volviendo a representar los diámetros equivalentes de las partículas mediante una escala logarítmica, a lo que se le llama habitualmente distribución normal logarítmica.

Tabla 2.8.1. Datos de distribución de frecuencias		
Diámetro equivalente de las partículas ( $\mu\text{m}$ )	Número de partículas en cada intervalo de diámetros (frecuencia)	Porcentaje de partículas en cada intervalo de diámetros (frecuencia porcentual)
20	100	4.5
40	200	9.1
60	400	18.2
80	800	36.4
100	400	18.2
120	200	9.1
140	100	4.5

En algunas distribuciones de tamaño se produce más de una moda: la Figura 2.8.2c muestra una distribución de frecuencia bimodal de un polvo sometido a trituración. Algunas de las partículas más gruesas de la población no triturada permanecen intactas y producen una moda hacia las partículas de mayor tamaño, mientras que las partículas fracturadas tienen una nueva moda que aparece en una posición inferior en el intervalo de tamaños (Aulton, 2004, págs. 154-156).



**Figura 2.8.2.** Curvas de distribución de frecuencia correspondientes a a) una distribución normal, b) una distribución con asimetría positiva y c) una distribución bimodal.

## 2.9. Excipientes de comprimidos

En el desarrollo y búsqueda de las funciones deseadas de un medicamento, los excipientes que acompañan al principio activo o principios activos desempeñan un papel muy importante en su manipulación y administración segura al paciente (Faus & Segarra, 2008, pág. 39). En un comprimido se incluyen normalmente varios excipientes cuyo papel consiste en garantizar que la operación de tableteo puede efectuarse satisfactoriamente y garantizar que se preparan comprimidos de una calidad especificada. Dependiendo de la función principal buscada, los excipientes que se van a usar en los comprimidos se subdividen en varios grupos aunque un excipiente puede afectar a las propiedades del polvo o del comprimido de varias formas, y muchas de las sustancias usadas en la formulación de un comprimido se pueden describir como multifuncionales. A continuación se describen las funciones de los tipos de excipientes más frecuentes que se usan en los comprimidos. En la Tabla 2.9.1, se incluyen algunos ejemplos de sustancias usadas como excipientes en los comprimidos (Aulton, 2004, págs. 404-405).

**Tabla 2.9.1. Ejemplos de sustancias usadas como excipientes en la formulación de comprimidos**

Tipo de excipiente	Ejemplo de sustancias
Material de relleno	Lactosa Sacarosa Glucosa Manitol Sorbitol Fosfato de calcio Carbonato de calcio Celulosa
Desintegrante	Almidón Celulosa Polivinilpirrolidona reticulada Glicolato sódico de almidón Carboximetilcelulosa sódica
Aglutinante en solución	Gelatina Polivinilpirrolidona Derivados de celulosa (como hidroxipropilmetil celulosa) Polietilenglicol Sacarosa Almidón
Aglutinante seco	Celulosa Metilcelulosa Polivinilpirrolidona Polietilenglicol
Deslizante	Sílice Estearato de magnesio Talco
Lubricante	Estearato de magnesio Ácido esteárico Polietilenglicol Laurilsulfato sódico Estearilfumarato sódico Parafina líquida
Antiadherente	Estearato de magnesio Talco Almidón Celulosa

## 2.10. Tipos de comprimidos y pruebas de evaluación

### *CLASIFICACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS*

Según las características de liberación del fármaco, los comprimidos pueden clasificarse en tres tipos, liberación inmediata, liberación modificada y liberación retardada. En el caso de los comprimidos de liberación inmediata, el fármaco está destinado a liberarse rápidamente después de la administración o el comprimido se disuelve y se administra en forma de solución. Éste es el tipo más frecuente de comprimido e incluye los comprimidos disgregantes, masticables, efervescentes, sublinguales y bucales.

Normalmente, los comprimidos de liberación modificada deben tragarse intactos. La formulación y, por tanto, cualquier tipo de excipiente que se use en estos comprimidos serían bastante diferentes de los utilizados en los comprimidos de liberación inmediata. El fármaco se libera lentamente a partir del comprimido de liberación modificada a una velocidad casi constante.

En cuanto a los comprimidos de liberación retardada, el fármaco se libera del comprimido algún tiempo después de la administración. Una vez transcurrido este periodo de tiempo, la liberación es normalmente rápida. El tipo más frecuente de comprimido de liberación retardada es un comprimido entérico en el cual el fármaco se libera en la parte alta del intestino delgado después de que el preparado ha atravesado el estómago (Aulton, 2004, págs. 410-411).

### *PRUEBAS DE EVALUACIÓN BASADAS EN ATRIBUTOS DE CALIDAD DE LOS COMPRIMIDOS*

#### *UNIFORMIDAD DEL CONTENIDO DEL PRINCIPIO ACTIVO*

Un atributo fundamental de calidad de todos los preparados farmacéuticos es el requisito de que haya una dosis constante de fármaco en cada comprimido. En la práctica, se aceptan pequeñas variaciones entre los preparados y los límites de esta variación se definen como estándares en las farmacopeas. En cuanto a los comprimidos, la uniformidad de la dosis o la variación de la misma se estudian en dos pruebas distintas, la uniformidad del peso y la uniformidad del principio activo, que respectivamente reflejan indirectamente o miden directamente la cantidad de principio activo que contiene el comprimido.

#### *DISGREGACIÓN*

Como se ha comentado en varias ocasiones, el proceso de liberación del fármaco de los comprimidos de liberación inmediata incluye a menudo un paso en el cual el comprimido se disgrega en fragmentos más pequeños. Para valorar

este proceso se han desarrollado métodos de análisis cuyos ejemplos se describen como estándares oficiales en las farmacopeas.

La prueba se realiza agitando un número de comprimidos en un medio acuoso a una temperatura definida y se anota el tiempo en que se alcanza el punto final de la prueba. El preparado cumple la prueba si el tiempo que se tarda en alcanzar este punto final se encuentra por debajo de un límite dado. El punto final de la prueba es aquel en que todas las partículas visibles de los comprimidos se han eliminado de un grupo de tubos en los cuales se habían mantenido los comprimidos con agitación. Los tubos se cierran en su extremo inferior con un tamiz a través de cuyos orificios se eliminan los fragmentos de comprimidos que se forman durante la disgregación, es decir, se considera que se ha completado la disgregación cuando no quedan fragmentos del comprimido en el tamiz (aunque pueden quedar fragmentos del recubrimiento).

Un equipo de disgregación (Imagen 2.10.1) se compone normalmente de seis cámaras o tubos abiertos en su extremo superior y cerrados con un tamiz en el inferior. Antes del estudio de disgregación se coloca un comprimido en cada tubo y habitualmente se tapa con un disco de plástico por encima. Los tubos se introducen en un baño de agua y se hacen subir y bajar en el agua con una frecuencia constante de forma que el tamiz queda sumergido en el agua cuando se alcanza la posición más alta de los tubos.



**Imagen 2.10.1.** Imagen de un equipo de disgregación para el estudio del tiempo de disgregación de un comprimido.

Las pruebas de disgregación normalmente no intentan establecer una correlación con el comportamiento *in vivo* del producto, por lo que el cumplimiento de esta especificación no es una garantía de liberación y

captación aceptables del fármaco *in vivo* y, por tanto, de su efecto clínico aceptable. No obstante, es razonable pensar que si un preparado no cumple con la prueba no tiene muchas posibilidades de ser eficaz. Las pruebas de desintegración son útiles para evaluar la importancia que pueden llegar a tener las variables de la formulación y del proceso sobre las propiedades biofarmacéuticas del comprimido y como procedimiento de control para evaluar la reproducibilidad de la calidad del comprimido durante su producción.

### DISOLUCIÓN

La prueba de disolución es la forma más importante que tenemos para estudiar *in vitro* la liberación de un fármaco desde una forma posológica sólida, por lo que representa una herramienta importante para evaluar los factores que afectan a la biodisponibilidad de un fármaco desde el preparado sólido. Durante la prueba de disolución se estudia la cantidad acumulada del fármaco que va entrando en la disolución en función del tiempo. Por tanto, la prueba describe la velocidad global de todos los procesos implicados en la liberación del fármaco hacia una forma biodisponible.

Los estudios de disolución se realizan por varias razones:

- ✚ Evaluar el efecto que tienen la formulación y las variables del proceso sobre la biodisponibilidad de un fármaco.
- ✚ Garantizar que los preparados cumplen con las especificaciones del producto.
- ✚ Indicar el comportamiento del preparado *in vivo*.

Este último aspecto requiere que los datos de disolución *in vitro* se correlacionen con el comportamiento *in vivo* de la forma farmacéutica, lo que se deberá verificar experimentalmente. El término *in vitro/in vivo*, tal como se usa en este contexto, se refiere a la correlación existente entre la disolución *in vitro* y la liberación o captación del fármaco *in vivo*. Establecer esta correlación es uno de los aspectos más importantes de una prueba de disolución para un preparado que se encuentra en la fase de desarrollo de la formulación.

La disolución se efectúa introduciendo el comprimido en una cámara que contiene un medio de disolución fluido de forma que, para que el método sea reproducible, todos los factores que pueden afectar al proceso de disolución deben estar estandarizados. Esta condición incluye factores que afectan a la solubilidad de la sustancia (es decir, la composición y temperatura del medio de disolución) y otros que afectan al proceso de disolución (como la concentración

de la sustancia disuelta y, en las condiciones de flujo, el líquido que se encuentre en la cámara de disolución). Normalmente, la concentración del principio activo en el medio de disolución en conjunto no excederá al 10% de la solubilidad del fármaco, es decir, cuando esté sumergido.

Hay varios métodos oficiales y no oficiales para el estudio de la disolución que se pueden aplicar a los principios activos y a los preparados formulados. Con respecto a estos últimos, los principales métodos de estudio se basan en la convección forzada del medio de disolución y se pueden clasificar en dos grupos:

1. **Métodos en vaso con agitación.** Los métodos más importantes que utilizan un vaso con agitación son el método de las palas y el método de la cesta giratoria (Imagen 2.10.2). En las monografías oficiales de las farmacopeas europea y estadounidense se pueden encontrar los detalles de ambos procedimientos. Utilizan el mismo tipo de vaso, que se llena con el medio de disolución a un volumen y temperatura controlados. En el método de las palas se coloca el comprimido en el vaso y el medio de disolución se agita haciéndolas girar, mientras que en el método de la cesta giratoria se introduce el comprimido en una pequeña cesta a modo de tamiz que a su vez se sumerge en el medio de disolución y se hace girar a una velocidad dada.



**Imagen 2.10.2.** Imagen de un equipo de disolución basado en los métodos de pala y cesta giratoria para el estudio de la velocidad de disolución de un comprimido.

La cantidad de fármaco disuelto se analiza de una forma más o menos continua en forma de concentración en el vaso en una serie de tiempos consecutivos. No obstante, en ocasiones se puede realizar una única medición si así lo requiere la farmacopea o la especificación del producto,

es decir, se determina la cantidad de fármaco disuelto en un periodo de tiempo determinado.

2. **Métodos de flujo continuo.** Cuando se utiliza el flujo continuo, el preparado se mantiene en el interior de una celda de flujo a través de la cual se bombea el medio de disolución desde un reservorio grande a una velocidad controlada. El líquido que ha atravesado la celda se recoge para analizar el contenido del fármaco. Este método puede tener ventajas con respecto a los métodos de agitación, ya que mantiene las condiciones de inmersión durante todo el experimento y evita que el preparado flote. La composición del medio de disolución podría variar en las distintas situaciones de la prueba. Se puede usar agua pura pero, en muchos casos, se usa un medio que se parezca mucho a algún líquido fisiológico. En un medio de ese tipo se pueden controlar el pH<sup>4</sup> y la fuerza iónica<sup>5</sup> y se pueden añadir agentes tensoactivos que afecten la tensión superficial del líquido y a la solubilidad del fármaco. Estos líquidos se suelen denominar fluidos gástricos o intestinales simulados. Además, si la solubilidad del fármaco es muy baja se pueden usar otros medios de disolución, como mezclas de disolventes.

### *RESISTENCIA MECÁNICA*

La resistencia mecánica de un comprimido se asocia con la resistencia de la muestra sólida frente a la rotura y el desgaste. Un comprimido aceptable debe mantenerse intacto durante su manipulación desde que se fabrica hasta que se consume. De esta forma, determinar su resistencia mecánica es una parte importante de los procesos de formulación producción de los comprimidos. Este estudio se realiza por varios motivos, como son:

- ✚ Evaluar la importancia que tienen las variables de formulación y producción para la resistencia del comprimido ante la rotura y desgaste durante el trabajo de formulación, diseño del proceso y escalado.
- ✚ Controlar la calidad de los comprimidos durante la producción (controles de proceso y de lote).
- ✚ Identificar las propiedades mecánicas fundamentales de los materiales que se usan en la formulación del comprimido.

Existen varios métodos para medir la resistencia mecánica y cada uno obtiene resultados diferentes. Se usan métodos de análisis que derivan de los materiales

---

<sup>4</sup> Grado de acidez o basicidad (alcalinidad) de una sustancia en solución.

<sup>5</sup> Concentración total de iones –y su carga– de una o varias sustancias en solución.

utilizados, especialmente aplicables a los datos de resistencia que evalúan las propiedades del material. Los métodos más utilizados para el estudio de la resistencia se pueden clasificar en dos grupos principales:

1. **Métodos de resistencia al desgaste.** La idea que subyace detrás de los métodos de estudio de la resistencia al desgaste es simular la clase de fuerzas a las que se ve sometido un comprimido durante su manipulación desde la producción hasta su administración. También se conocen como pruebas de friabilidad, considerando que un comprimido es friable cuando es propenso a sufrir un desgaste mecánico durante su manipulación. Así bien, durante su manipulación los comprimidos están sujetos a tensiones por colisiones y deslizamiento de los comprimidos entre sí y contra otras superficies sólidas, lo que puede provocar el desprendimiento de pequeños fragmentos y partículas de la superficie del comprimido con una reducción progresiva del peso del mismo y un cambio de su aspecto. El procedimiento experimental más frecuente para determinar la resistencia al desgaste implica el volteado de los comprimidos en un cilindro (Imagen 2.10.3), seguido por la determinación de la pérdida de peso tras un número dado de rotaciones. Normalmente, se exige una pérdida de peso inferior al 1% durante la prueba de friabilidad. Además los comprimidos no deben mostrar signos de decapado o agrietado durante las pruebas.



**Imagen 2.10.3.** Imagen de un equipo de resistencia al desgaste basado en el método de cilindro giratorio para el estudio de la pérdida de peso de un comprimido.

2. El **análisis de la resistencia a la fractura** de los comprimidos implica la aplicación de una carga sobre el comprimido y la determinación de la fuerza necesaria para fracturar o romper la muestra por su diámetro. Para obtener una carga controlada, se debe procurar que el tipo de carga aplicada (compresión, tracción, giro, etc.) y la velocidad de la misma se apliquen bajo condiciones definidas y reproducibles.

En esta prueba de compresión el comprimido se coloca contra una placa y se aplica la carga sobre su diámetro utilizando otra placa móvil (Imagen 2.10.4). Lo ideal es que el comprimido falle a lo largo de su diámetro, es decir, paralelamente a la carga de compresión, con una sola fractura generando dos piezas de tamaño similar, y se registre la fuerza de fractura (Aulton, 2004, págs. 417-422).



**Imagen 2.10.4.** Imagen de un equipo de resistencia a la fractura basado en el método de placas para el estudio de la fuerza de fractura de un comprimido.

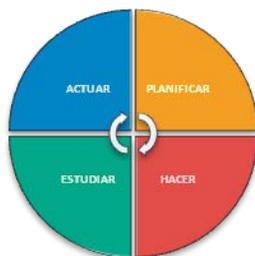
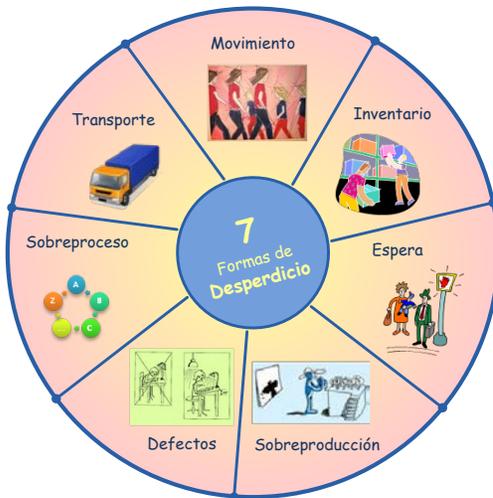
## 2.11. Conclusiones del capítulo

Durante este capítulo se definen aspectos básicos de diseño para convertir un fármaco o principio activo en un medicamento, así como las vías de administración por las cuales puede ingresar al organismo de un paciente para tratar un padecimiento; momento a partir del cual los aspectos de biodisponibilidad toman un papel importante en la acción terapéutica del mismo.

Aunque existen diversas formas farmacéuticas cuyas cualidades en respuesta a un tratamiento son mayores a las de los comprimidos, éstos representan una forma cómoda y segura de administrar un ingrediente activo a un paciente capaz de ingerirlo, punto en el que se da inicio al proceso de separación de los excipientes que lo acompañan y liberan para poder ser absorbido por el organismo para entrar a la circulación sistémica.

Como todo producto farmacéutico, el proceso de fabricación de un comprimido está sujeto a aspectos técnicos (propiedades de sus polvos o granulado) que son necesarios tomar en cuenta para la obtención de un medicamento que cumpla con diversos criterios de evaluación de acuerdo a pruebas establecidas que garanticen la calidad del mismo sobre sus propiedades físicas, químicas y biológicas antes de su liberación al mercado.

*Capítulo 3*  
*Manufactura Esbelta*  
*(Lean Manufacturing)*



### 3. Introducción

Hoy en día las empresas buscan reducir costos y ganar competitividad. Seguramente, al menos una vez en los últimos años hemos escuchado el concepto de Manufactura Esbelta (Lean Manufacturing) en la industria, sin embargo, es importante aclarar que Lean no sólo es aplicable a la manufactura, sino también a cualquier área de una empresa u organización que pueda aprovechar sus conceptos y verse beneficiada por su pensamiento de eliminación de actividades que no agregan valor, es decir, hacer más con menos – menos tiempo, menos espacio, menos esfuerzos humanos, menos maquinaria, menos materiales-, siempre y cuando se le esté dando al cliente lo que desea.

Bajo este concepto, el presente capítulo pretende abordar aspectos básicos de lo que implica la filosofía de Lean Manufacturing, las limitantes que afectan la productividad, modelos de trabajo e implementación, mapeo de valor y eventos kaizen para aplicar mejoras al proceso, entre los cuales el Ciclo Deming y su filosofía organizacional, conforman algunos de los elementos importantes que hoy por hoy bastantes compañías toman como modelo a seguir para mejorar su productividad y adoptar una nueva cultura de trabajo, pues una práctica sistemática y planeada de lo esbelto conduce asimismo a una mejora de la calidad, mejor flujo de efectivo, aumento de las ventas y mayor rendimiento, además de mejorar el ánimo y conducta de las personas.

### 3.1 ¿Qué es y qué implica *Lean Manufacturing*?

*Lean Manufacturing* (manufactura esbelta o ágil) es el nombre que recibe el sistema *Just In Time* en Occidente. También se ha llamado Manufactura de Clase Mundial y Sistema de Producción Toyota.

Se puede definir como un proceso continuo y sistemático de identificación y eliminación del desperdicio o excesos, entendiendo como exceso toda aquella actividad que no agrega valor en un proceso, pero sí costo y trabajo. Esta eliminación sistemática se lleva a cabo mediante trabajo con equipos de personas bien organizados y capacitados. Debemos entender que *Lean Manufacturing* es el esfuerzo incansable y continuo de para crear empresas más efectivas, innovadoras y eficientes.

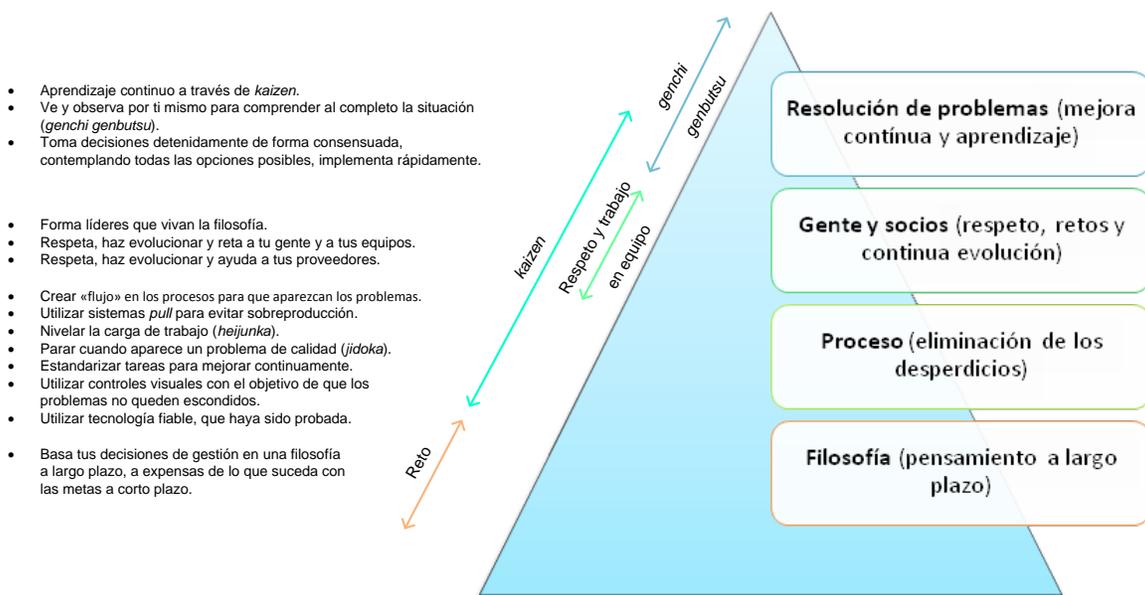
El verdadero poder de *Lean Manufacturing* radica en descubrir continuamente en toda la empresa aquellas oportunidades de mejora que están escondidas, pues siempre desperdicios susceptibles de de ser eliminados. Se trata entonces de crear una forma de vida en la que se reconozca que los desperdicios existen y siempre serán un reto para aquellos que estén dispuestos a encontrarlos y eliminarlos (Socconini, 2008, pág. 11).

Una empresa *Lean*, esbelta o ágil, que quiera obtener el mejor beneficio dadas las condiciones cambiantes de un mundo globalizado, debe ser capaz de adaptarse rápidamente a los cambios. Para ello debe recurrir a las herramientas idóneas de mejora, prevención, solución de problemas y administración disponibles, tener hábitos que influyan en la cultura y disponer de una administración congruente con liderazgo que motive el cambio y el auto crecimiento (Socconini, 2008, pág. 11). La agilidad se requiere en entornos poco predecibles donde la demanda para la variedad es alta. Lo esbelto en entornos predecibles de mayor volumen y poca variedad (Christopher & Towill, "Don't Lean Too Far – Distinguishing Between the Lean and Agile Manufacturing Paradigms", 2000, págs. 1-5).

#### **MODELO ESTRATÉGICO**

Cuando se habla de *Just In Time*, con frecuencia se comete el error de afirmar que el principal objeto de estudio de este sistema es el inventario, y que la reducción de este es la meta final que hay que lograr. Se llega incluso, en un afán de simplificación de esta idea, usar sinónimos como "inventario cero". Esto no es más que un mito originado por un malentendido, como puede verse en el modelo que la misma Toyota diseño para el sistema (Figura 3.1.1). Como en

cualquier negocio, la meta por lograr es la satisfacción del cliente y la rentabilidad sostenida. Este mensaje de la meta de la compañía revela un evidente interés no sólo en darles a los clientes lo que piden, sino en ir más allá buscando su verdadera satisfacción. Además, esto debe lograrse de manera económica, sin derrochar los recursos que los accionistas de la empresa han depositado en ella. Así pues, la rentabilidad se refiere a que todos aquellos relacionados con el producto o la marca, así como los clientes, proveedores, trabajadores y accionistas, deberán buscar que el negocio genere ganancias.

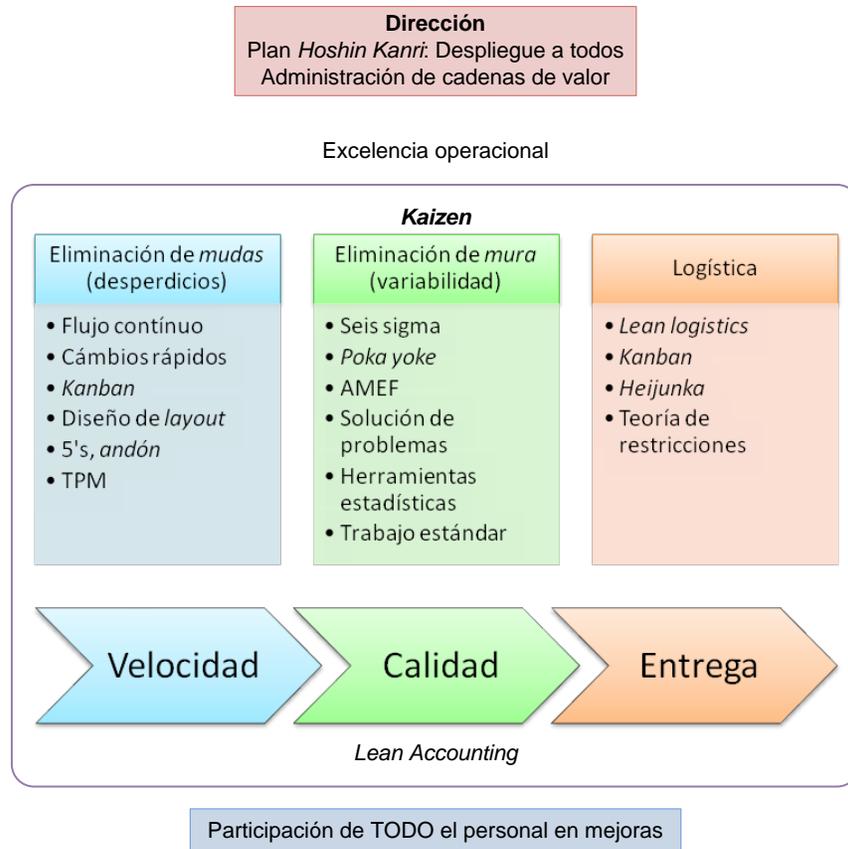


**Figura 3.1.1.** Pirámide «4P» del modelo Toyota (Liker, 2006, pág. 35).

La efectividad de en las operaciones y en los procesos de producción debe ser parte de una estrategia. Existen muchos casos de empresas que han implementado desde herramientas muy sencillas hasta sistemas de administración, o costosos sistemas de información, sin que ello forme parte de una estrategia de mediano a largo plazo. Cuando las herramientas, las mejoras, la capacitación, la compra de maquinaria y demás implementaciones no forman parte de una estrategia, la historia demuestra que –en la gran mayoría de los casos– estos esfuerzos están destinados a fracasar.

En la Figura 3.1.2, podemos observar un enfoque estratégico basado en la filosofía de la compañía, la cual se despliega en todos los niveles utilizando administración y comunicación de políticas mediante *Hoshin Kanri*. Esto permite que le llegue a

cada trabajador la parte del plan y estrategia que le corresponde para lograr los objetivos de la compañía. La administración se basa principalmente en el valor generado para los clientes y los procesos que así lo llevan a cabo. En ello radica la importancia de realizar un análisis de valor.



**Figura 3.1.2.** Enfoque estratégico basado en la filosofía de la compañía.

En los mercados de hoy, los clientes y consumidores requieren respuestas cada vez más rápidas a sus necesidades. Desde la entrega la entrega de pizzas a domicilio hasta la autorización de un crédito para un cliente, el mercado cada vez está menos dispuesto a esperar. Junto a esta realidad, *Lean Manufacturing* ha identificado una estrecha relación entre la velocidad de respuesta y la rentabilidad del negocio. En otras palabras, se entiende que detrás de un proceso que toma mucho tiempo puede haber una serie de desperdicios costosos, como esperas o fallas en la planeación de la producción,

descomposturas en las máquinas, producción en lotes grandes, transportes, etc., la mayoría invisibles para la gerencia. Estos desperdicios ocultos dejan casi siempre una huella que nos puede ayudar a descubrirlos: el tiempo. Los tiempos largos de respuesta normalmente indican la presencia de otro tipo de problemas recurrentes. Por ello, en la manufactura hay que procurar procesos con mínimo tiempo de ciclo; es decir, con menos desperdicios y con un sistema de flujo continuo de producción.

Por su parte, la calidad de los productos y los procesos se deberá lograr durante las operaciones mismas que los generan, y no sólo medirla o evaluarla al final del proceso mediante un muestreo. Éste permitirá descubrir una parte de los defectos después de que se hayan generado, pero difícilmente permitirá prevenirlos. Calidad en la fuente significa que los operadores y su equipo contribuyen en sus procesos a lograr una calidad excelente desde la primera vez que se realiza el trabajo.

No es suficiente con ser capaz de hacer un trabajo de excelente calidad, si la máquina con la que se opera está descompuesta. Por ello, en este sistema de Manufactura Esbelta es indispensable la máxima eficiencia en la maquinaria para optimizar también su eficacia, lo cual se logra poniendo al operador al cuidado de su equipo mediante actividades diarias de limpieza, lubricación, revisiones generales y pequeños ajustes. Esto es parte fundamental de *Lean Manufacturing*, que se basa en la participación activa del personal en las mejoras por iniciativa propia. Este enfoque se logra facultando a la gente para participar en las mejoras y permitiéndoles tomar decisiones sobre lo que para la producción y sus procesos es relevante en la creación de valor.

Finalmente, el control visual es parte importante de *Lean Manufacturing*, ya que le permite a cualquier persona detectar anomalías y tomar decisiones sobre éstas simplemente con ayudas visuales, como avisos, lámparas, guías y procedimientos. El reto consiste en crear fábricas para "sordomudos" en donde no sea necesario gritar, buscar, explicar, etc., y que además se genere valor con el mínimo de desperdicio.

### **IMPLICACIONES DEL ÉXITO**

A veces pensamos que basta con introducir nuevas metodologías y herramientas para que las empresas logren cambios significativos. Sin embargo, cuando estos esfuerzos no son suficientes para producir dichos cambios, nos preguntamos: ¿Qué habrá faltado para obtener los resultados esperados?

En una empresa de clase mundial es válido considerar que no sólo se trata de implementar herramientas, sino de adoptar una actitud de liderazgo y trabajar para crear una nueva cultura.



**Figura 3.1.3.** Relación de elementos del éxito.

El reto consiste realmente en modificar de manera positiva la cultura, y no sólo en introducir nuevas estrategias, herramientas o planes.

El liderazgo que emprenda la dirección será fundamental, pues permitirá establecer las metas y objetivos a corto, mediano y largo plazos; conseguir los medios para su realización; generar y monitorear planes de trabajo, y asegurar que estos planes se conozcan y realicen, aportando para ello los recursos y supervisando la ejecución.

Las herramientas son muy valiosas, pero no son suficientes si no se implementan mediante un buen liderazgo, pues de éste dependerá que las personas no sólo se involucren, sino que se comprometan. El liderazgo es la mecha que enciende el vigor de un cambio radical en las organizaciones.

La cultura es sencillamente la manera de ser, pensar y actuar de una sociedad, sea ésta una nación, una empresa o una familia. La base de la cultura son los hábitos, y si bien éstos pueden ser buenos o malos (virtudes o vicios), se forman por la constante repetición de una acción. Hay dos aspectos que son cruciales en la práctica de los hábitos: iniciarlos y eliminarlos.

En el concepto de los hábitos radica la resistencia al cambio que muchas personas exhiben hacia nuevas formas de operar los negocios. Esta resistencia es una manera de expresar un miedo hacia lo desconocido, o a lo que puede

sacarlo a uno de una zona de comodidad a la que ha llegado sin hacer más que lo absolutamente necesario para mantenerse en un empleo.

### ¿POR QUÉ ALGUNOS PUEDEN Y OTROS NO?

Las empresas que logran cambios se caracterizan por contar con una combinación exitosa de esfuerzos, como los siguientes:



**Figura 3.1.4.** Combinación de esfuerzos al cambio.

Ante la ausencia de alguno de estos componentes, es muy probable que los cambios duren poco, o que no generen los resultados esperados.

Si no hay visión ni liderazgo, habrá incertidumbre ante los nuevos retos que afronte la empresa; sin motivación, los cambios tardarán mucho en producirse; sin el conocimiento y las habilidades para poner en marcha las iniciativas, se producirá un sentimiento de frustración pues tendremos todos los elementos, pero no sabremos cómo concretarlos; sin planes y su debido seguimiento, solamente tendremos salidas en falso y tarde o temprano los programas quedarán olvidados como otro proyecto más; sin el tiempo y los recursos, solamente habrá buenas intenciones, pero no tendremos poder de cambiar las cosas; por último, sin una mentalidad ganadora, mediante la cual desde antes de empezar podamos imaginar el futuro de la empresa con cambios significativos, difícilmente obtendremos resultados extraordinarios. Es necesario que en todos los integrantes de la organización se impregne una mentalidad ganadora y que se lleven a cabo proyectos apoyados en personas que crean en sí mismas y que tengan sensibilidad.

### CALIDAD PERSONAL

La calidad personal es la base de todas las calidades. Para poder pensar en la calidad de nuestros productos, primero necesitamos que haya calidad en las personas. Ello permitirá tener calidad en los departamentos, y con esto lograremos calidad en los procesos. La calidad en los productos o servicios será el resultado final de todo este ciclo. Tendremos calidad sólo si la exigimos, y es por ello que este gran esfuerzo debe iniciar en las personas.

Si queremos empresas exitosas, necesitamos contratar gente con esa mentalidad. Queremos gerentes sanos y fuertes que irradian esa vitalidad en los demás. La experiencia es un componente necesario, pero lo son más el sentido común y la capacidad para tomar buenas decisiones con base en la información disponible. La edad no es lo importante, sino la creatividad y el entusiasmo por aprender y dar lo mejor de sí en esa gran empresa que es el trabajo, donde pasamos la tercera parte de nuestra vida.

### **COMPROMISO**

En tiempos de alta competitividad en los negocios, en donde grandes corporaciones desaparecen sólo por descuidos en su manera de pensar y ejecutar, y también en donde empresas pequeñas encuentran la forma de ser las mejores gracias a su mentalidad y forma de trabajo, nos damos cuenta de que solamente la velocidad con calidad puede construir economías fuertes y sólidas, fruto de productos y servicios diseñados con creatividad. Por ello, el compromiso de los que toman decisiones todos los días, las cuales marcan el rumbo de nuestras empresas y nuestros países, es fundamental en este mundo competitivo y global (Socconini, 2008, págs. 12-19).

## **3.2. Limitantes de la productividad**

### **LA PRODUCTIVIDAD**

Si bien en la actualidad se habla mucho sobre la productividad, en realidad muy pocos son los que conocen su significado y, sobre todo, cómo medirla para poder mejorarla.

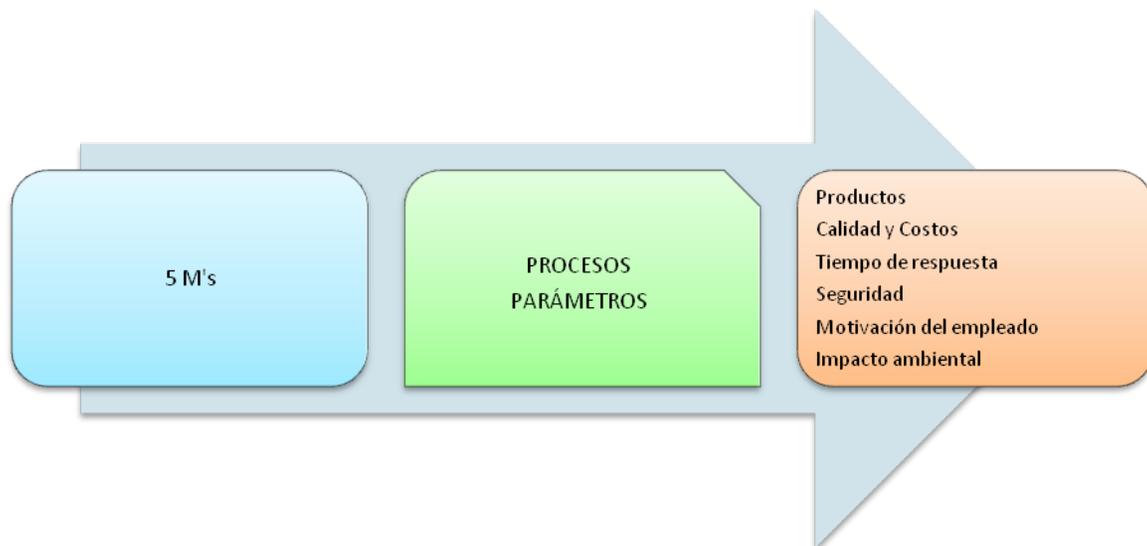
En un mundo global, en donde la competitividad se ha convertido en la mayor arma estratégica, muchas empresas se esfuerzan por aumentar sus ventas, disminuir sus costos y mejorar su imagen, pero son pocas las que realmente están logrando resultados tangibles.

### **MODELO DE LA PRODUCTIVIDAD**

En todo negocio, sea una empresa de transformación o de servicio, se cuenta con una serie de insumos que se resumen en cuatro grandes grupos básicos: los materiales, las máquinas, la mano de obra, los métodos y el medio ambiente. Muchos autores han coincidido en referirse a ellos como las 5 M's. Es importante reconocer que cada uno de estos grupos es muy diferente a los otros, pero existe un factor común inherente a todos ellos: el dinero. Es tan evidente que lo anterior implica un costo, que muchas empresas con problemas de liquidez tratan de

reducir ese costo “destajando” las 5 M’s: despidiendo personal, reduciendo la calidad de los materiales, reduciendo el mantenimiento de la maquinaria, etc. Sin embargo, ha quedado plenamente demostrado que estos recortes a las 5 M’s sólo producen un impacto inmediato en el estado de resultados pero no resuelven el problema a mediano plazo. Recordemos que la principal fuente de pérdidas en los procesos son los desperdicios, y éstos no se resuelven simplemente despidiendo personal; por el contrario, en ocasiones esto genera nuevos desperdicios y los costos respectivos.

Si seguimos la cadena valor (Figura 3.2.1), dentro de la empresa estas 5 M’s (digamos “lo que entra al negocio”) se combinan y transforman en productos o servicios mediante procesos definidos. Estos procesos deberán ser estandarizados por medio de parámetros específicos que describan claramente la forma de obtener el desempeño deseado de cada proceso, permitiendo así el control del mismo. Como resultado de los procesos se generan varias salidas (es decir, “lo que sale del negocio”): los productos que se elaboran, la calidad de los mismos, su costo, el tiempo que toma elaborarlos, los accidentes o no accidentes que ocurren como consecuencia de los procesos en el medio ambiente. La relación entre dichas salidas y los insumos es lo que conocemos como productividad. La mejora de la productividad es la obtención de mejores resultados de un proceso. En pocas palabras: “hacer más con menos”.



**Figura 3.2.1.** Modelo de la productividad.

De acuerdo con este modelo, es evidente la importancia de los procesos en la productividad y, por ende, la implementación de *Lean Manufacturing*. La

productividad, es la relación entre los resultados y los insumos, y es en los procesos donde los insumos se transforman en resultados. Es aquí donde se hace evidente la importancia del dominio de los procesos, entendiendo que lograr ese dominio implica conocerlos, controlarlos y mejorarlos.

### **LOS GRANDES DESPERDICIOS Y SUS GENERADORES**

Para muchos resultará una sorpresa saber que, en la mayoría de los casos, sólo de 5 a 10% de todas las actividades que se desarrollan en las empresas agregan valor; el resto es desperdicio. Si somos capaces de eliminar progresivamente estos desperdicios, comprenderemos el éxito de las empresas que están marcando la diferencia en cuanto a competitividad.

El gran problema es que estos desperdicios son la razón principal de la baja competitividad de aquellas empresas que en la actualidad están cerrando, y no se dan cuenta de ello. Buscan superar sus problemas de liquidez despidiendo personal o modificando la calidad de sus insumos, pero no atacan los desperdicios. La causa de estos desperdicios radica generalmente en políticas y formas de pensar impuestas en el pasado que no han sido revisadas, ya no se diga mejoradas.

Una vez que se aprenda a observar y descubrir los desperdicios, la cultura de la empresa irá eliminando paulatinamente éstas pérdidas de tiempo, retrasos, esfuerzos extra y costos elevados.

Como consecuencia de los desperdicios en los procesos, es común que se deriven otras pérdidas, siendo éstas más evidentes que los mismos desperdicios. Entre las pérdidas más comunes se encuentran la pérdida de tiempo, la pérdida de capacidad, la pérdida de recursos y, finalmente, la pérdida de oportunidades.

### **REQUISITOS PARA LA ELIMINACIÓN DEL DESPERDICIO**

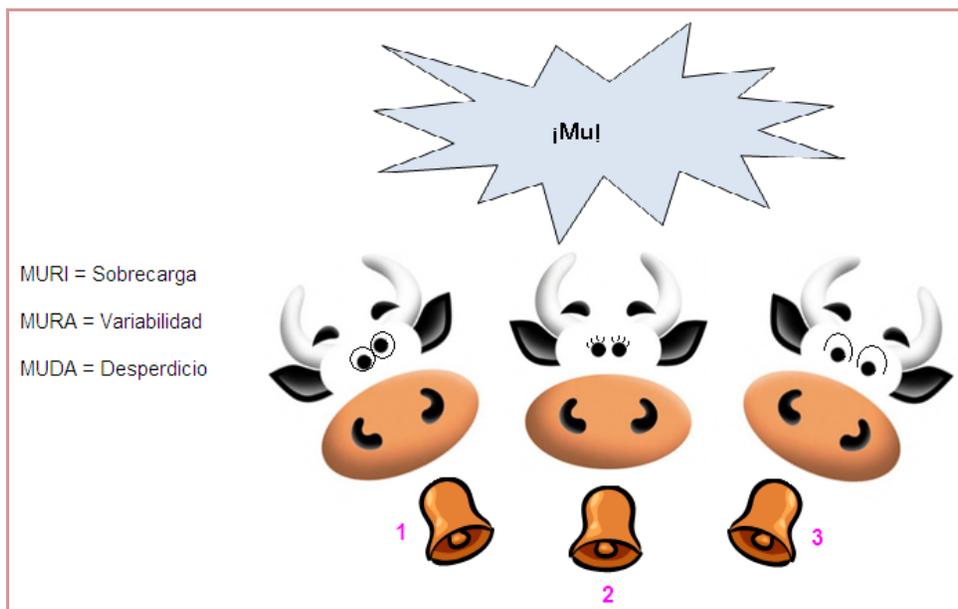
- ✚ Tener un fuerte liderazgo.
- ✚ Tener la convicción de que es necesario apoyar la capacitación continua.
- ✚ Contar con un equipo de gerentes adecuado a la realidad actual.
- ✚ Tener una visión clara del futuro de la organización.
- ✚ Contar con una administración participativa.
- ✚ Tener planes y estrategias bien definidos.
- ✚ Difundir las estrategias entre todo el personal.
- ✚ Tomar conciencia de cuáles son los desperdicios que afectan a la empresa.
- ✚ Reconocer el impacto que esos desperdicios tienen sobre la empresa.

- ✚ Convencer plenamente a todo el personal sobre la importancia de eliminar sistemáticamente los desperdicios.

### TRES LIMITANTES DE LA PRODUCTIVIDAD

En un proceso se utilizan materiales, personas, recursos naturales, tecnología y recursos financieros que dan como resultado un producto o servicio. En todo proceso se realizan ciertas actividades de transformación cuya eficacia se mide por sus indicadores de productividad, tal como se explicó en párrafos anteriores.

Sin embargo, en los negocios la productividad no es infinita. Ésta se ve afectada por una gama muy amplia de problemas que limitan los resultados que se pueden obtener a partir de los recursos disponibles. Los ingenieros japoneses han clasificado estas limitantes en tres grupos a los que llamaron las 3 "Mu", debido a que todas inician con la sílaba mu.



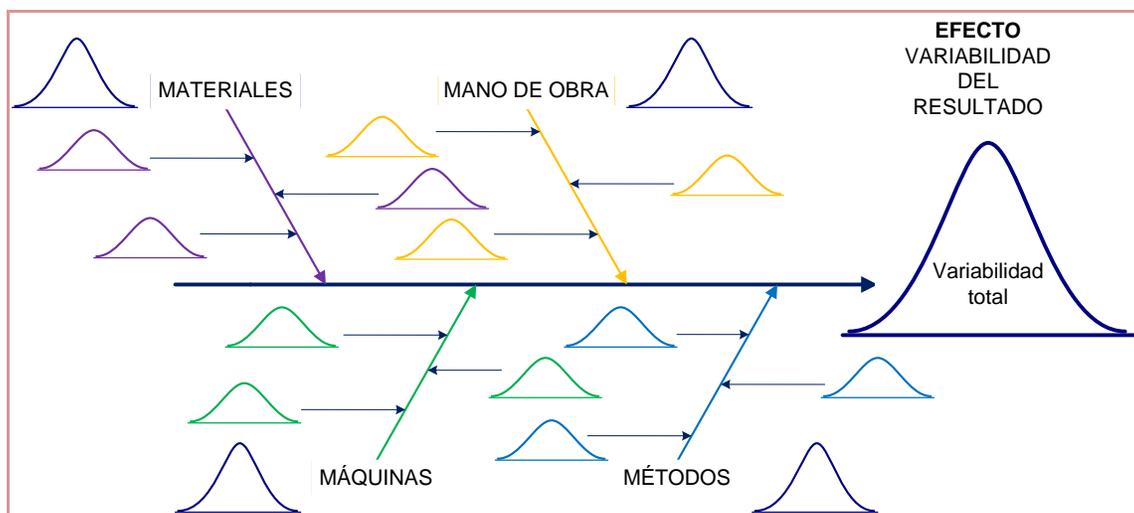
**Figura 3.2.2.** Limitantes de la productividad.

**Sobrecarga o muri.** La productividad de los negocios y las personas disminuye cuando se les impone una carga de trabajo que rebasa su capacidad. Si a los operadores se les exige que produzcan por arriba de sus límites normales, o cuando a las máquinas se les hace producir por encima de su capacidad, se provoca un agotamiento de los recursos más valiosos de la organización, disminuyendo así la productividad.



**Figura 3.2.3.** Sobrecarga de trabajo.

**Variabilidad o *mura*.** Se refiere a la falta de uniformidad generada desde los elementos de entrada a los procesos, como los materiales, las especificaciones, el entrenamiento, las habilidades, los métodos y las condiciones de la maquinaria; esto produce, a su vez, una falta de uniformidad en los procesos, lo que se traduce en la generación de productos o servicios que tampoco son uniformes, es decir, muestran variabilidad. Esta variación puede o no causar problemas a nuestros clientes, por lo que es importante reconocer el tipo de variación y si ésta es natural. Cuando la variabilidad de un cierto proceso y de sus resultados es natural, se dice que el proceso está controlado. Pero si se introduce una fuente de variación nueva al proceso, entonces se dice que el proceso se salió de control. La variabilidad es el tema central de estudio y control de metodologías estadísticas como el Control Estadístico de Procesos o Seis Sigma.



**Figura 3.2.4.** Fuentes de variación.



**Desperdicios o mudas.** La mejor traducción de la palabra japonesa *muda* debería ser “exceso”. Los siete tipos de desperdicio que afectan negativamente la productividad deben ser bien entendidos, detectados y eliminados o minimizados todos los días en empresas e instituciones.

Uno de los principales objetivos de *Lean Manufacturing* es conocer, detectar y eliminar sistemáticamente todos los desperdicios en la industria, ya que diariamente reducen la capacidad de las empresas y representan un reto para administradores, gerentes y empleados en general.

Para entender que es un desperdicio, es conveniente explicar primero que son las actividades que generan valor (VA por sus siglas en inglés). Las VA son aquellas que producen directamente un cambio que el cliente desea, al grado que esté dispuesto a pagar por ese esfuerzo. Desperdicio o exceso será cualquier otro esfuerzo realizado en la empresa que no sea absolutamente esencial para agregar valor al producto o servicio tal como lo requiere el cliente. Estos esfuerzos aumentan los costos y disminuyen el nivel de servicio, con lo cual afectan los resultados obtenidos en el negocio. Toyota clasifica en siete grandes grupos los desperdicios o *mudas*:

1. Muda de sobreproducción.
2. Muda de sobreinventario.
3. Muda de productos defectuosos.
4. Muda de transporte de materiales y herramientas.
5. Muda de procesos innecesarios.
6. Muda de espera.
7. Muda de movimientos innecesarios del trabajador.

Tabla 3.2.1. Los siete grandes desperdicios de Toyota			
	Muda	Características	Causas
1.	 <p><b>Sobreproducción</b></p> <p>Sobreproducir significa básicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Producir más de lo que se necesita.</li> <li>* Producir más rápido de los que se requiere.</li> <li>* Manufacturar productos antes de que se necesiten.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Inventario acumulado.</li> <li>* Exceso de equipo de gran capacidad.</li> <li>* Flujo desbalanceado de material.</li> <li>* Más mano de obra que la necesaria.</li> <li>* Administración compleja de inventarios.</li> <li>* Demasiada capacidad instalada/inversión.</li> <li>* Grandes espacios en el piso.</li> <li>* Problemas ocultos.</li> <li>* Sensación de ambiente de trabajo inseguro.</li> <li>* Obsolescencia de materiales.</li> <li>* Lotes de fabricación de tamaño excesivo.</li> <li>* Fabricación anticipada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* La producción se adelanta “por si acaso” (<i>Just in Case</i>).</li> <li>* La comunicación entre departamentos y/o con el cliente es mala, o no existe.</li> <li>* La optimización de las máquinas se hace de forma individual, sin tener una visión global de la cadena de valor.</li> <li>* Automatización de operaciones que no lo requieren.</li> <li>* Cambios y reajustes muy lentos.</li> <li>* Prácticas de contabilidad de costos inadecuados para la toma de decisiones en piso.</li> <li>* Insuficiente mantenimiento preventivo.</li> <li>* Falta de consistencia en la programación de la producción.</li> <li>* Enfoque en las expectativas optimistas de los pronósticos de venta.</li> <li>* Procesos con capacidad potencial muy baja.</li> </ul>
2.	 <p><b>Inventario</b></p> <p>El sobreinventario es cualquier material, producto en proceso o productos terminados que exceden a lo que se necesita para satisfacer la demanda del cliente.</p> <p>Los inventarios se generan para evitar ineficiencias como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Pronósticos erróneos sobre la demanda esperada.</li> <li>* Poca confianza en que no haya descomposturas en la maquinaria empleada para la producción.</li> <li>* Desconocimiento de la capacidad real de producción.</li> <li>* Procesos o máquinas separadas por grandes distancias.</li> <li>* Productos defectuosos que hay que sustituir mediante un aumento de en la producción.</li> <li>* Altos colchones de producto sin plan de producción entre los procesos, con lo cual se ocultan los problemas, entre otros.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Espacios engrandes en el andén de recepción de materias primas.</li> <li>* Permanencia de las primeras entradas, en lugar de aplicar el principio “primeras entradas, primeras salidas”.</li> <li>* Grandes cantidades de producto en espera de ser procesadas..</li> <li>* Grandes áreas destinadas al almacenamiento de producto (materias primas, materiales, producto en proceso y producto terminado).</li> <li>* Tiempos prolongados de proceso cuando se implementan cambios de ingeniería.</li> <li>* Necesidad de recursos adicionales para el manejo de los materiales (hombres, equipo, estantes, almacenes, espacios, sistemas).</li> <li>* Baja rotación de inventarios.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Escaso conocimiento de la velocidad con la que se presenta la demanda real.</li> <li>* Procesos inadecuados para satisfacer los requerimientos y especificaciones de los clientes.</li> <li>* Cuellos de botella sin control.</li> <li>* Capacidad insuficiente de los proveedores.</li> <li>* Programación excesiva de tiempo extra.</li> <li>* Malas decisiones administrativas.</li> <li>* No se logra la optimización del trabajo de la gente y de los centros de trabajo.</li> <li>* Bonos de productividad mal aplicados.</li> </ul>

**Tabla 3.2.1. Los siete grandes desperdicios de Toyota**

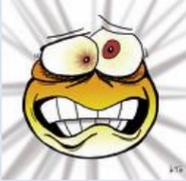
	Muda	Características	Causas
3.	 <p><b>Defectos</b></p> <p>Pérdida de los recursos empleados para producir un artículo o servicio defectuoso, ya que se invirtieron materiales, tiempo-máquina y, lo más importante, tiempo de una persona para realizar un trabajo que, a fin de cuentas, no sirvió para agregar valor al cliente. Es algo similar a lo que ocurre cuando se quema un pastel al hornearlo: se desperdician ingredientes, gas y el trabajo de los cocineros; todo va a dar a la basura, incluidos el tiempo y dinero invertidos.</p> <p>En este rubro entran también los retrabajos, ya que si bien el defecto puede ser corregido, el retrabajo implica realizar una o más tareas dos o más veces, incurriendo así en más gastos y en la pérdida de disponibilidad de los recursos de la empresa.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Exceso de operarios dedicados a inspeccionar, retrabajar o reparar.</li> <li>* Inventario acumulado específicamente para ser retrabajado.</li> <li>* Flujo complejo del producto dentro de la planta.</li> <li>* Producto o servicio de calidad cuestionable.</li> <li>* Fallas en los embarques y en las entregas.</li> <li>* Poca interacción entre cliente y proveedores.</li> <li>* Pocas ganancias debido a los retrabajos, desechos y costos por primas de fletes urgentes y devoluciones.</li> <li>* La organización se vuelve reactiva: se "apagan fuegos".</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Procesos ineficientes.</li> <li>* Variación excesiva en el proceso de producción.</li> <li>* Incapacidad de los proveedores.</li> <li>* Falta de control del proceso.</li> <li>* Falta de control de los errores del operario.</li> <li>* Decisiones administrativas inadecuadas.</li> <li>* Capacitación inadecuada.</li> <li>* Equipo y herramientas inadecuados.</li> <li>* Distribución inadecuada de la planta o manejo excesivo de los materiales.</li> <li>* Altos niveles de inventario.</li> <li>* Malas condiciones ambientales.</li> <li>* Falta de cultura de calidad.</li> <li>* Falta de liderazgo en el tema de la calidad.</li> <li>* Desconocimiento de las causas de los problemas.</li> </ul>
4.	 <p><b>Transporte</b></p> <p>Todos aquellos traslados de materiales que no apoyan directamente el sistema de producción. Mover los productos de un lado a otro de la planta no se traduce en un cambio significativo para el cliente, pero sí implica un costo, e incluso pone en riesgo la integridad del producto. Cabe aclarar que nos referimos en este caso al transporte dentro de la empresa, y no a la entrega del producto a los clientes o centros de distribución.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Exceso de equipo para transportar materiales en montacargas.</li> <li>* Exceso de bandas transportadoras, rampas o tuberías.</li> <li>* Demasiados sitios de almacenamiento.</li> <li>* Exceso de estantes o racks para materiales.</li> <li>* Mala administración de los inventarios.</li> <li>* Inadecuado diseño y aprovechamiento de las instalaciones.</li> <li>* Demasiado personal para transporte de materiales.</li> <li>* Distancias largas entre procesos y almacenes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Fabricación de lotes de producción grandes.</li> <li>* Programas de producción inconsistentes y con muchos cambios.</li> <li>* Falta de programas de producción.</li> <li>* Falta de organización en el lugar de trabajo.</li> <li>* Distribución inadecuada de las instalaciones.</li> <li>* Cambios en los productos sin hacer los cambios correspondientes en los procesos.</li> <li>* Adquisición de máquinas más eficientes de lo necesario.</li> <li>* Inventario excesivo de productos en proceso.</li> <li>* Inversión en horas extras de producción sin contar con un programa definido.</li> </ul>
5.	 <p><b>Sobreproceso</b></p> <p>Los procesos estandarizados no siempre agregan directamente valor para el cliente. Muchos de los trabajos son consecuencia de las necesidades del taller (como el cambio de un troquel de una prensa), de la calidad de la manufactura (como la inspección de un artículo antes de enviarlo a la siguiente estación) o de la mala planeación de las entregas (como el desempacar la materia prima antes de iniciar la producción). El manejo adecuado de este tipo de desperdicio va desde su eliminación total, su combinación con otro proceso que sí agregue valor, su reducción o hasta su simplificación. Los ingenieros de planta se refieren a este proceso como ECRS (Eliminación, Combinación, Reducción, Simplificación).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Presencia de cuellos de botella en el proceso.</li> <li>* Falta de especificaciones claras por parte del cliente.</li> <li>* Exceso de inspecciones o verificaciones.</li> <li>* Falta de equipos con dispositivos a prueba de errores.</li> <li>* Algunas estaciones permanecen detenidas mientras se hace trabajo administrativo.</li> <li>* Información excesiva (en el proceso se cuenta con muchos documentos que no se utilizan).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Mala comprensión de los procesos.</li> <li>* Se realizan cambios en ingeniería sin efectuar los cambios correspondientes en el proceso.</li> <li>* Tecnología nueva mal utilizada.</li> <li>* Toma de decisiones en niveles inadecuados.</li> <li>* Políticas y procedimientos inadecuados.</li> <li>* Falta de información de los requerimientos del cliente, así como de sus especificaciones.</li> <li>* No se cuenta con una definición del proceso productivo ni del flujo del proceso.</li> </ul>
6.	 <p><b>Espera</b></p> <p>Tiempo que se pierde cuando un operador espera a que su máquina termine su trabajo, cuando las máquinas se detienen en espera de que el operador haga algún ajuste, o incluso cuando tanto el operador como la máquina están en espera de materiales, herramientas o instrucciones. Todo esto implica un consumo de tiempo que no agrega valor, y constituye el más común de todos los desperdicios en la industria.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* El operador espera a que la máquina termine su ciclo de procesamiento.</li> <li>* La máquina espera que el operario termine su ciclo.</li> <li>* Los tiempos necesarios para el cambio de un producto o para la preparación de una máquina obligan a esperar a la gente.</li> <li>* Un operario espera a otro operario para poder empezar o terminar su trabajo.</li> <li>* El operario y la máquina están en espera de instrucciones, de un programa o de materiales.</li> <li>* Despreocupación por las fallas de los equipos.</li> <li>* Paros inesperados de equipos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Mala programación de la producción.</li> <li>* Poco control de la producción.</li> <li>* Desequilibrio de las operaciones.</li> <li>* Falta de programación de los cambios de producto.</li> <li>* Programación inadecuada de tiempos extras.</li> <li>* No se cuenta con la maquinaria adecuada.</li> <li>* Se emplea demasiado personal.</li> <li>* El trabajo se organiza por departamentos y existe demasiada especialización.</li> <li>* Falta de programas de capacitación en multihabilidades.</li> <li>* Falta de capacitación de los operadores.</li> </ul>

Tabla 3.2.1. Los siete grandes desperdicios de Toyota			
	Muda	Características	Causas
7.	 <p>Movimiento</p> <p>Traslado de personas de un punto a otro en su lugar de trabajo o en toda la empresa, sin que ello sea indispensable para aportar valor al producto y sin que contribuya a la transformación o beneficio del cliente. Si observamos con cuidado cada ciclo de un trabajador, encontraremos fácilmente este tipo de desperdicio: si contamos sus pasos o seguimos sus rutas (algo a lo que no estamos acostumbrados), descubriremos que muchas veces el trabajador camina más de lo necesario. Otro ejemplo muy común de este desperdicio son las búsquedas de herramientas, materiales o información. Todos reducen la productividad de un proceso.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Se emplea mucho tiempo en localizar materiales.</li> <li>* Se emplea mucho tiempo en localizar personas e instrucciones.</li> <li>* Se emplea mucho tiempo en localizar herramientas.</li> <li>* Se realizan movimientos innecesarios al agacharse o caminar.</li> <li>* Se realizan esfuerzos para alcanzar las herramientas o materiales en cada ciclo de trabajo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Distribución inadecuada de la planta.</li> <li>* Mala organización del área de trabajo.</li> <li>* Métodos de trabajo mal definido o sin actualizar.</li> <li>* Lotes de producción grandes.</li> <li>* Los equipos a las personas no trabajan a su máxima capacidad.</li> <li>* Poco control de la producción.</li> </ul>

#### OTROS GRANDES DESPERDICIOS

Además de los siete grandes grupos de desperdicios propuestos por Toyota, es importante presentar otros cuya detección también puede ser de utilidad en los negocios, ya sean industriales o de servicio (Socconini, 2008, págs. 23-43).

1. Desperdicio de energía (sea ésta electricidad, combustibles o vapor).
2. Gastos excesivos por falta de liderazgo y control.
3. Mala administración financiera.
4. Desperdicio en el diseño.
5. Mala comunicación.
6. Desperdicio de talento.
7. Políticas erróneas u obsoletas.

Tabla 3.2.2. Otros grandes desperdicios			
	Muda	Características	Causas
1.	 <p>Desperdicio de energía</p> <p>Es muy común que las empresas desperdicien energía sin darse cuenta. La energía generalmente es un fluido que se transforma en trabajo; éste puede ser electricidad, gases, combustibles, etcétera.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Muchas fugas de aire en la planta.</li> <li>* Instalación inadecuada de las máquinas, cableados, redes, etcétera.</li> <li>* Tierras físicas mal instaladas o ausentes.</li> <li>* Mala sincronización del arranque de los equipos.</li> <li>* Mala iluminación de espacios de trabajo.</li> <li>* Utilización de luz eléctrica durante días soleados.</li> <li>* Uso indiscriminado de equipos sin ser necesario.</li> <li>* Fugas de agua que requieren constante bombeo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Instalaciones deficientes u obsoletas.</li> <li>* Falta de mantenimiento al sistema de distribución de energía.</li> <li>* Falta de mantenimiento a equipo de soporte y maquinaria de procesos.</li> </ul>
2.	 <p>Gastos excesivos por falta de liderazgo</p> <p>La falta de control debido a un liderazgo pobre genera un enorme desaprovechamiento de talento, recursos, etc. Por ello, se requieren líderes que realmente sepan escuchar a sus clientes, empleados y proveedores, que conozcan los procesos y la problemática de sus empresas y, sobre todo, que aporten conocimiento, motivación y confianza.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Personal sin definición de puestos.</li> <li>* Mala selección de personal competente.</li> <li>* Resultados pobres en el desempeño operacional y financiero.</li> <li>* Personal insatisfecho.</li> <li>* Nulo conocimiento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Calidad ética y profesional deficiente en los líderes de la empresa.</li> <li>* Mala salud integral de los gerentes.</li> <li>* Poca preparación para tomar decisiones.</li> <li>* Información poco confiable para la toma de decisiones.</li> </ul>

**Tabla 3.2.2. Otros grandes desperdicios**

	Muda	Características	Causas	
3.	 <p>Mala administración financiera</p>	<p>La contabilidad tradicional a veces se utiliza sólo para satisfacer requisitos con la autoridad fiscal o con los gerentes y accionistas, por lo que no se reconoce la gran importancia que tienen los indicadores financieros, administrativos y operacionales para la toma de decisiones.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Poco conocimiento de los procesos y sus variantes.</li> <li>* Sensación de que se vende más, pero se gana menos.</li> <li>* Las cuentas por pagar superan a las cuentas por cobrar.</li> <li>* Información incompleta para la toma de decisiones.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Personal incompetente en las áreas de administración y finanzas.</li> <li>* Sistema de información poco útil o inexistente.</li> </ul>
4.	 <p>Desperdicio en el diseño</p>	<p>Se elaboran productos que cuentan con más funciones de las necesarias.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Se producen demasiados cambios de producto en la fase de producción.</li> <li>* Proceso muy complicado debido a un diseño poco manufacturable.</li> <li>* Altos costos de proceso debido a un mal diseño.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Falta de técnicas de diseño para manufactura.</li> <li>* Diseño pensado sólo para lucir y no para fabricar.</li> <li>* Poca interacción entre ingenieros, cliente y diseñadores.</li> </ul>
5.	 <p>Mala comunicación</p>	<p>En muchas organizaciones existen diversos medios tecnológicos para mejorar la comunicación, como Internet, telefonía celular, etc. Sin embargo, ello no necesariamente garantiza una buena comunicación, pues es posible constatar que muchas veces se trabaja para obtener resultados apoyándose en información incorrecta, incompleta o falsa, y en muchas ocasiones se ha perdido el contacto directo con las personas y ya no es posible interactuar con ellas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Personal que no tiene o no tiene claras sus funciones.</li> <li>* Objetivos que no conocen todos los miembros de la organización.</li> <li>* Malas relaciones humanas.</li> <li>* Incertidumbre en la toma de decisiones.</li> <li>* Falta de información para la toma de decisiones.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Poca habilidad gerencial para comunicar objetivos.</li> <li>* Mal diseño de los medios de comunicación.</li> <li>* Medios inadecuados para integrar la comunicación.</li> <li>* Poca comunicación directa entre las personas (sólo se usa la tecnología).</li> </ul>
6.	 <p>Desperdicio de talento</p>	<p>No siempre se aprovechan adecuadamente los conocimientos de las personas, las valiosas experiencias que han ido acumulando a lo largo de su vida profesional, su creatividad, ni sus ideas innovadoras.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* El personal siente que se le toma poco en cuenta.</li> <li>* Inseguridad cuando se trata de proponer ideas nuevas.</li> <li>* Pocas o ninguna sugerencia de mejora al año por parte del personal.</li> <li>* Ambiente de inestabilidad y alta rotación.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* No se toman en cuenta las opiniones de las personas.</li> <li>* No existe un sistema adecuado de sugerencias.</li> <li>* Los líderes toman como algo personal las sugerencias, lo que las convierte en quejas.</li> <li>* Poca capacidad receptiva y liderazgo en la dirección.</li> </ul>
7.	 <p>Políticas erróneas u obsoletas</p>	<p>Ésta es una de las áreas de oportunidad más grandes y menos costosas para la mejora de una empresa, ya que revisando constantemente las políticas de trabajo se evita que se vuelvan obsoletas o limiten la productividad.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Decisiones basadas en políticas establecidas y no en necesidades reales.</li> <li>* El personal toma decisiones sin estar totalmente convencido de que sean las mejores.</li> <li>* Se requiere demasiado tiempo para resolver los problemas.</li> <li>* El personal gerencial invierte demasiado tiempo en juntas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* No hay una revisión fundamental de las políticas ni de la razón de su existencia.</li> <li>* Los directivos caen en la costumbre y la ceguera de taller.</li> <li>* Falta de interés por cambiar las formas de hacer las cosas.</li> <li>* Se hace poco análisis de las mejores prácticas de la industria.</li> </ul>

## QUÉ HACER PARA ELIMINAR ESTOS DESPERDICIOS

Para detectar los desperdicios generados, es necesario que la empresa haga un análisis exhaustivo de cada uno de ellos, para lo cual debe utilizar la guía de detección de desperdicios para encontrar áreas de oportunidad de manera general. Esto debe hacerse visitando directamente el sitio real donde se hace el trabajo (los japoneses lo llaman *Gemba*, que significa “lugar de los hechos”).

La guía servirá para documentar los desperdicios encontrados a simple vista y en colaboración con el personal que trabaja en cada área. Por ello, es muy importante que se explique a todos el análisis que se llevará a cabo.

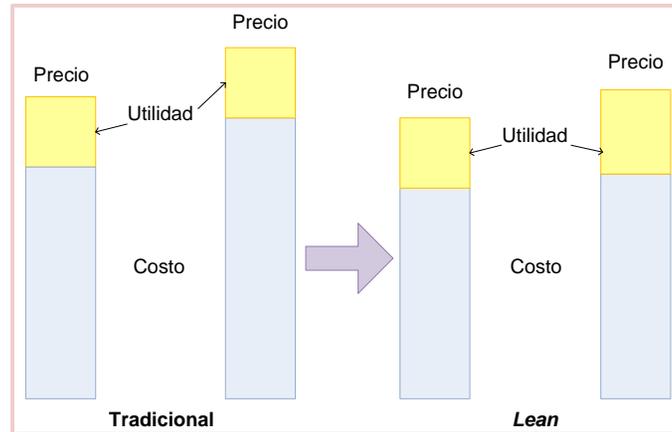
**Programa de sugerencias de todo el personal.** Para que un proceso de eliminación de prácticas de desperdicio y el efecto de *Lean Manufacturing* se manifieste en una reducción de costos y tengan éxito, es necesario que todos los empleados de la organización aporten ideas de mejora en todas las áreas de la empresa y que la responsabilidad sea compartida.

Para entender mejor este concepto sería útil preguntarnos cuántas mejoras propone cada empleado al año, al mes o a la semana. Es aquí donde radica el verdadero secreto de las organizaciones que crecen más allá de los límites establecidos por las prácticas comunes de administración de empresas. Basta con poner en práctica un programa de sugerencias en el que cada empleado aporte el menos una sugerencia de mejora al mes durante el primer año, dos al mes para el segundo y así sucesivamente. La empresa tendrá entonces un enorme potencial convertido en realidad.

Es importante procurar que las mejoras propuestas no necesariamente impliquen gastos y que sean motivadas por la creatividad y la autosatisfacción de aportar algo bueno para el lugar de trabajo. Ello se traducirá en una mayor satisfacción para el trabajador, que no tendrá la sensación de realizar un trabajo monótono y sin retos. Para poner en práctica esta sugerencia, se recomienda implementar un sistema visual que permita observar las sugerencias en el lugar mismo donde éstas se encuentran.

**El principio de reducción de costos.** En la mayoría de las empresas que utilizan un modelo tradicional de trabajo es normal que sólo del tres al cinco por ciento de sus actividades agregue valor. Lo anterior representa una gran oportunidad para generar proyectos de alto valor. Como sabemos que la presión para reducir costos es una prioridad de la dirección y que es más fácil decirlo que hacerlo, el proceso tradicional de la reducción de costos se limita a despedir personal y

reducir gastos que supuestamente son superfluos. En el sistema tradicional para fijar el precio normalmente se parte del costo y se le agrega un margen de utilidad deseado. Cuando el costo aumenta, simplemente se aumenta el precio y se mantiene el margen de utilidad.



**Figura 3.2.5.** Sistemas de reducción de costos.

En el caso de la Manufactura de Clase Mundial, hay que tomar en cuenta que ahora el mercado es el que fija los precios, y más que aumentar, éstos tienden a disminuir. Por ello es necesario diseñar un programa vigoroso de reducción de costos que nos permita mejorar la utilidad sin subir los precios. La única manera de mantener competitiva a una empresa es tener un control detallado de los costos y esforzarnos continuamente por reducirlos, o cuando menos no permitir que aumenten (Socconini, 2008, págs. 45-48).

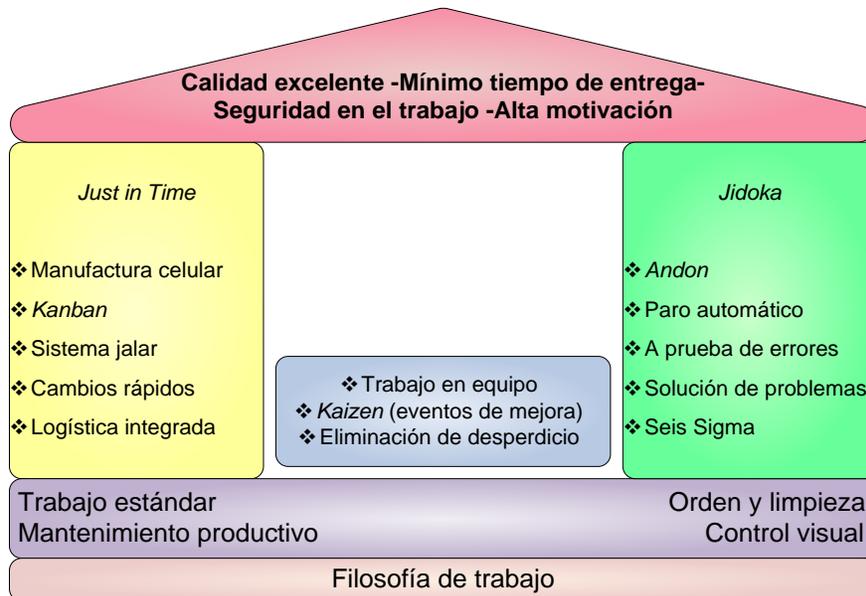
### 3.3. Modelo de trabajo de la Manufactura Esbelta

La filosofía del modelo de *Lean Manufacturing* se basa en el amor al conocimiento y al trabajo como forma de vivir y crecer. Además, la estandarización, el orden y la limpieza, el mantenimiento productivo y el control visual son puntales que permiten avanzar y combatir las grandes limitantes de la productividad. Como pilar del *Just in Time* se utiliza la manufactura celular para establecer un flujo continuo y eliminar el trabajo por lotes; el sistema *kanban* para controlar el material y el flujo de producción; los cambios rápidos como recurso elemental de la flexibilidad, y la logística integrada como fortaleza en las operaciones. El pilar *Jidoka* muestra la faceta de la calidad en los procesos para

generar productos de calidad. En este pilar se utilizan señales visuales para descubrir cuando hay defectos y emprender acciones inmediatas para eliminarlos, como paros automáticos y mecanismos a prueba de errores; asimismo, se establecen métodos para solucionar problemas y se utilizan metodologías para reducir las variaciones, como Seis Sigma.

El elemento que hace funcionar esta maquinaria de manufactura o estos procesos de servicio es el trabajo en equipo, por medio de eventos de mejora planeados con un propósito claro y objetivos alcanzables. Su principal objetivo es la eliminación de prácticas desperdiciadoras o *mudas*.

Todo lo anterior tiene como fin último lograr una calidad sobresaliente, con mínimos tiempos de entrega para los clientes, seguridad en el trabajo y alta motivación para las personas que laboren en empresas que, al lograr sus objetivos, contribuyan a construir naciones más prósperas y economías competitivas a nivel mundial (Socconini, 2008, págs. 68-69).



**Figura 3.3.1.** Modelo de trabajo de la Manufactura Esbelta.

### 3.4. Mapeo del valor

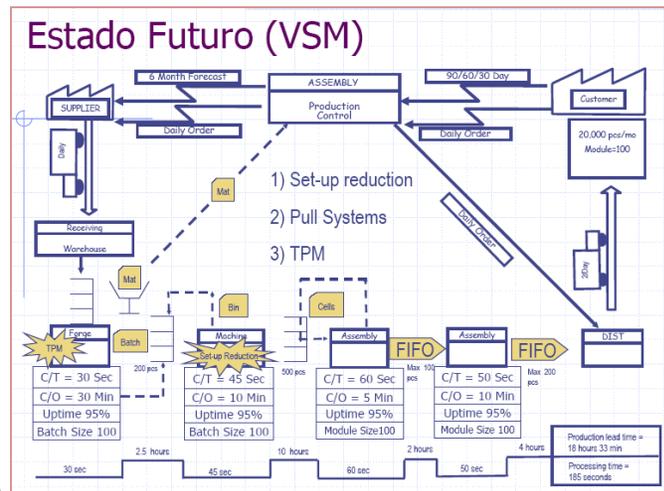
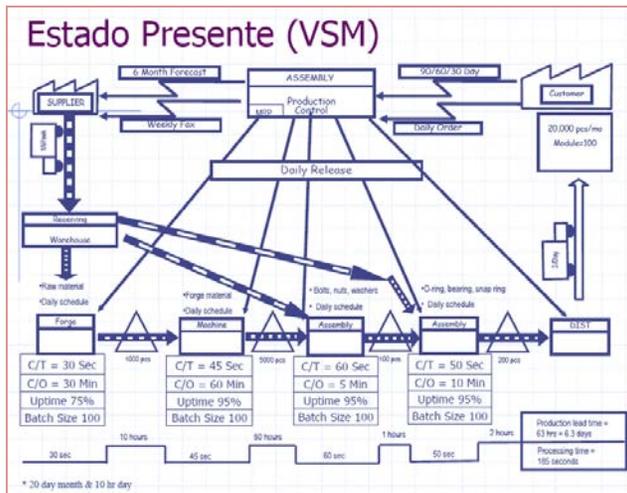
Un mapa de valor es una representación gráfica de elementos de producción e información que permite conocer y documentar el estado actual y futuro de un proceso, es la base para el análisis de valor que se aporta al producto o servicio, y

es la fuente del conocimiento de las restricciones reales de una empresa, ya que permite visualizar en dónde se encuentra el valor y en donde el desperdicio.

En el mapa de valor se puede observar y entender el flujo de la información y el flujo de materiales, ya que una empresa de manufactura no sólo fabrica bienes, sino que también produce información.

### TIPOS DE MAPAS

- 📊 Mapa del estado actual o presente.
- 📊 Mapa del estado futuro.



(Asociación de Calidad Nogales, A.C.)

El mapa del estado actual será un documento de referencia para determinar excesos en el proceso y documentar la situación actual de la cadena de valor.

En este mapa podemos observar los inventarios en proceso e información para cada operación relacionada con su capacidad, disponibilidad y eficiencia. Además proporciona información sobre la demanda del cliente, la forma de procesar la información del cliente a la planta y de la planta a los proveedores, la forma en que se distribuye al cliente y la distribución por parte de los proveedores, y finalmente la manera en que se suministra la información a los procesos. Un mapa de valor es una herramienta valiosa para el análisis de la información, pues en una sola hoja de papel podemos ver:

- ✚ La demanda del cliente y la forma de confirmar los pedidos.
- ✚ La demanda hacia los proveedores y la forma de confirmar los pedidos.
- ✚ La forma de planear la producción y las compras.
- ✚ El proceso de entregas de los proveedores y al cliente.
- ✚ La secuencia de las operaciones de producción.
- ✚ La información relevante de cada operación.
- ✚ Los inventarios en materia prima, proceso y producto terminado.
- ✚ El tiempo que agrega valor y el que no agrega valor.
- ✚ Los tiempos de entrega desde materia prima hasta producto terminado.

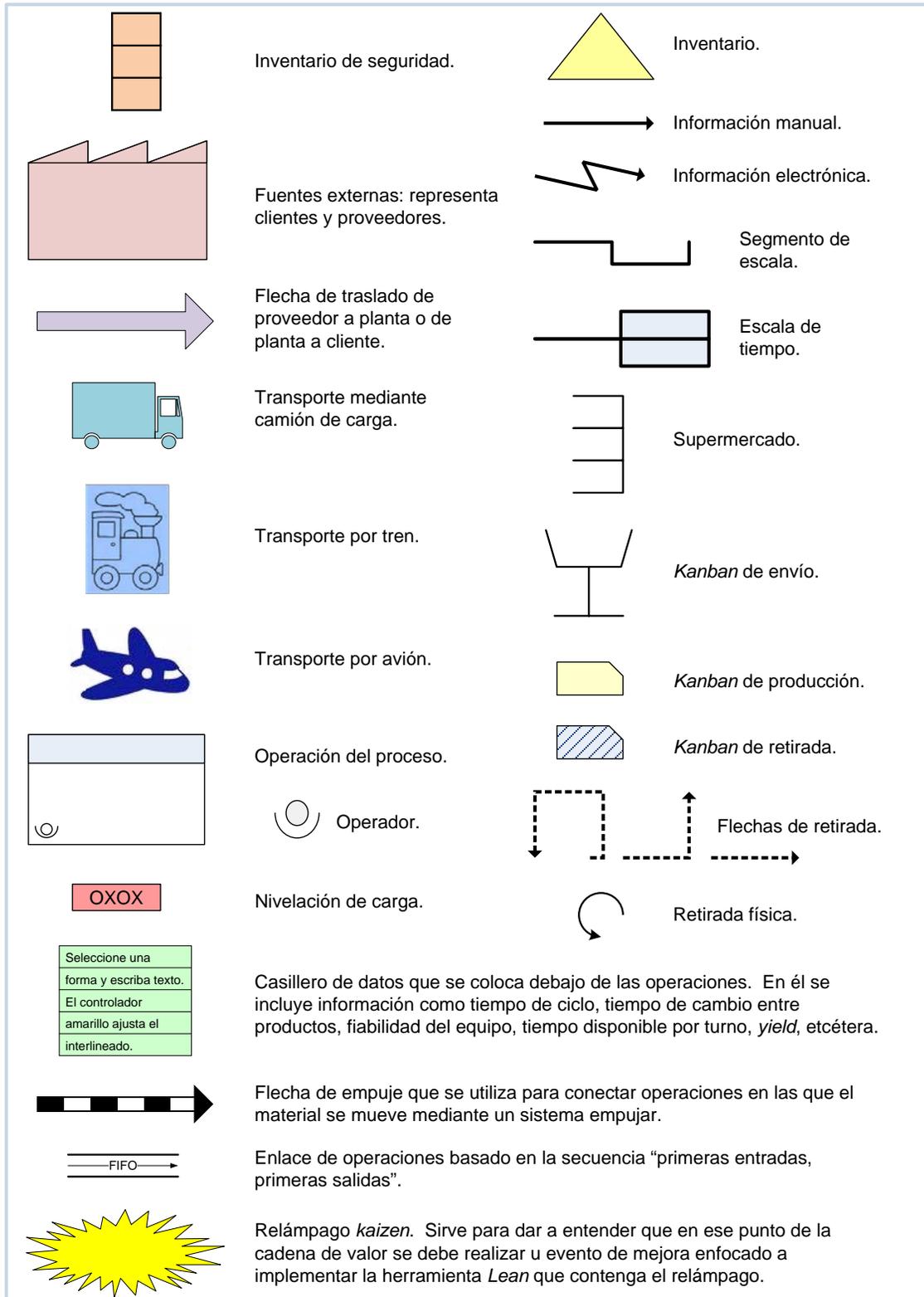
El mapa de valor futuro presenta la mejor solución a corto plazo para la operación, tomando en cuenta las mejoras que se van a incorporar al sistema productivo. Es importante observar que los mapas futuros presentan sistemas jalar, a diferencia de los mapas actuales, que muestran sistemas de empuje.

El mapa futuro representa parte del plan de acción para implementar las herramientas *Lean*, dada una situación previamente analizada. Las herramientas *Lean* que se muestran en este mapa como un relámpago representan la serie de eventos *kaizen* que debe realizar el equipo de trabajo.

Es importante aclarar que no todas las mejoras se implementan al mismo tiempo, sino que se presenta un plan de ataque y una priorización de actividades. El mapa del estado futuro es el plan de inicio para la construcción de un nuevo esquema de trabajo y debe ser claro, a fin de que todo el equipo hable un lenguaje común y esté consciente de los cambios y mejoras que se introducirán al proceso (Socconini, 2008, págs. 103-106).

#### **SÍMBOLOS QUE MÁS SE UTILIZAN EN UN MAPA DE VALOR**

Para la elaboración de un mapa de valor existen diferentes tipos de iconos como los que se muestran a continuación:



(Socconini, 2008, págs. 109-110), (Villaseñor & Galindo, 2009, pág. 46)

### 3.5. Eventos *kaizen* para aplicar mejoras al proceso

Un evento *kaizen* es una cadena de acciones realizadas por equipos de trabajo cuyo objetivo es mejorar los resultados de los procesos existentes. Mediante estas acciones, los dueños de los procesos y los operadores pueden realizar mejoras significativas en su lugar de trabajo que se traducirán en beneficios de productividad (y como consecuencia, de rentabilidad) para el negocio.

#### ¿PARA QUÉ SIRVEN LOS EVENTOS KAIZEN?

Los eventos *kaizen* resultan extremadamente efectivos para mejorar rápidamente un proceso mediante la implementación de herramientas que ayudan a:

- ✚ Reducir los desperdicios (menos *mudas*).
- ✚ Mejorar la calidad y reducir la variabilidad (menos *muras*).
- ✚ Mejorar las condiciones de trabajo (menos *muris*).

Será en la implementación de estos eventos *kaizen* cuando surja la necesidad de utilizar herramientas *Lean*, dependiendo de las metas que cada organización quiera alcanzar.

#### ¿CUÁNDO SE UTILIZAN LOS EVENTOS KAIZEN?

Por lo general, la aplicación de eventos de mejora se lleva a cabo cuando:

- ✚ Existe un problema de calidad.
- ✚ Queremos mejorar la distribución de áreas.
- ✚ Necesitamos reducir el tiempo de preparación de las máquinas.
- ✚ Deseamos reducir los gastos de operación.
- ✚ Queremos reducir la variabilidad de una característica de calidad.
- ✚ Deseamos hacer más eficiente el uso de los equipos.
- ✚ Necesitamos reducir el tiempo de entrega a los clientes (internos y externos).

#### ¿QUÉ SE PUEDE LOGRAR CON LOS EVENTOS KAIZEN?

- ✚ Mejoras rápidas en el desempeño de procesos específicos de producción o células de manufactura.
- ✚ Tiempos muy cortos de cambio de productos.
- ✚ Mejores distribuciones de planta.
- ✚ Mejor desempeño de la maquinaria.
- ✚ Mejora en orden y limpieza.
- ✚ Mejor calidad a la primera vez.

- ✚ Mejor comunicación entre los operadores.
- ✚ Condiciones de trabajo más seguras y ergonómicas.
- ✚ Mejor capacidad de producción (Socconini, 2008, págs. 130-131).

#### *HERRAMIENTAS LEAN PARA EVENTOS KAIZEN*

Cada evento tiene un tema y un objetivo particular, pero el fin siempre es aportar ideas para mejorar y aplicarlas a través de herramientas.

#### *HERRAMIENTAS BÁSICAS*

- ✚ 5's para orden y limpieza.
- ✚ Control visual.

#### *HERRAMIENTAS PARA MEJORAR LA EFECTIVIDAD DE LOS EQUIPOS*

- ✚ Mantenimiento productivo total (MPT o TPM).

#### *HERRAMIENTAS PARA MEJORAR EL TIEMPO DE ENTREGA Y LA CAPACIDAD*

- ✚ Manufactura celular.
- ✚ Cambios rápidos de productos (SMED).

#### *HERRAMIENTAS PARA MEJORAR LA CALIDAD*

- ✚ Análisis de modo y efecto de fallas (AMEF).
- ✚ A prueba de errores (*Poka Yoke*).
- ✚ Solución de problemas (8 D's, PDSA o Ciclo Deming).
- ✚ Seis sigma para reducción de la variación (DMAIC).

#### *HERRAMIENTAS PARA CONTROL DE MATERIALES Y DE PRODUCCIÓN*

- ✚ *Kanban* para control de materiales y de producción.
- ✚ *Heijunka* para la secuenciación de la producción.

#### *REGLAS DEL EVENTO KAIZEN*

- ✚ Mantenga la mente abierta para realizar cambios.
- ✚ Mantenga una actitud positiva incluso ante las cosas negativas.
- ✚ Nunca se reserve para usted sus desacuerdos y dudas.
- ✚ Ayude a crear un ambiente de cooperación.
- ✚ Procure que haya un respeto mutuo.
- ✚ Todos los votos tienen la misma importancia, independientemente de la posición jerárquica de quien vote.

(Socconini, 2008, págs. 142, 145, 161, 173, 191, 209, 221, 237, 249, 261, 275, 287).

### 3.6. El Ciclo Deming como herramienta de Manufactura Esbelta

Como se indicó en la sección anterior, una herramienta de la filosofía *kaizen* para mejorar la calidad es el *Ciclo Deming*, el cual guía y motiva las actividades de mejora de muchas empresas a través de cuatro fases principales de desarrollo y una filosofía de mejora continua.

Cuando nos enfrentamos a la mejora de procesos, es importante determinar la causa raíz de la variación. Al buscar las causas de variación del proceso, el doctor Deming recomienda utilizar el ciclo Planificar – Hacer – Estudiar – Actuar (conocido también como ciclo PDSA, por las siglas en inglés de *Planificar* [Plan] – *Hacer* [Do] – *Estudiar* [Study] – *Actuar* [Act]) en lugar de implementar una especie de solución de emergencia (Figura 3.6.1). El ciclo PDSA es un método sistemático para la resolución de problemas. Durante la fase Planificar, los usuarios del ciclo analizan un problema y planifican su solución. Esta parte del ciclo debe ser a la que mayor atención se preste, ya que la formulación de buenos planes redundará en soluciones bien pensadas. La solución, se implementa durante la fase Hacer del ciclo. En la fase Estudiar, se estudian las modificaciones introducidas al proceso. Por último, durante la fase Actuar, una vez que los resultados de la fase Estudiar revelan que la causa raíz del problema ha sido aislada y eliminada del proceso de forma total, los cambios se instauran permanentemente. Si el problema no se ha resuelto, se lleva a cabo una nueva fase de Planear para profundizar en la investigación (Summers, 2006, pág. 23).



**Figura 3.6.1.** El Ciclo Deming<sup>6</sup>.

<sup>6</sup> FUENTE: Tomado de *Out the Crisis*, de W. Edwards Deming, con autorización del MIT y del W. Edwards Deming Institute. Publicación del centro para servicios avanzados del MIT, Cambridge, Massachusetts 02139. Copyright © 1986 por The W. Edwards Deming Institute.



Este ciclo fue desarrollado originalmente por el doctor Walter Shewhart, pero en 1950 los japoneses cambiaron su nombre por el de *Ciclo Deming*, y en 1990 el doctor W. Edwards Deming hizo el cambio del nombre inicial de la tercera etapa llamada *revisar* por la de *estudiar*, ya que es más apropiado, pues con una "revisión" solamente, podríamos pasar algún hecho por alto (Evans & Lindsay, 2008, pág. 657).

Desde que se puso en práctica esta metodología, las organizaciones eficientes lo han utilizado como guía para desarrollar sus propias metodologías de resolución de problemas. Por ejemplo, Motorola la dividió en cinco fases su metodología de resolución de problemas Seis Sigma: Definir, Medir, Analizar, Mejorar y Controlar (DMAIC). En la Figura 3.6.2, se muestra la metodología con sus fases originales para la resolución de problemas, así como las herramientas (técnicas) asociadas que se presentarán en el capítulo 4, siendo algunas de las más utilizadas las siguientes<sup>7</sup>:

- ✚ Hojas de verificación.
- ✚ Histogramas.
- ✚ Gráficas de desempeño.
- ✚ Diagramas de Pareto.
- ✚ Lluvia de ideas.
- ✚ Diagramas de causa y efecto.
- ✚ Diagrama de por qué – por qué.
- ✚ Diagramas de dispersión.
- ✚ Gráficas de control.
- ✚ Diagramas de ejecución.
- ✚ Análisis de campo de fuerza (Summers, 2006, pág. 241).

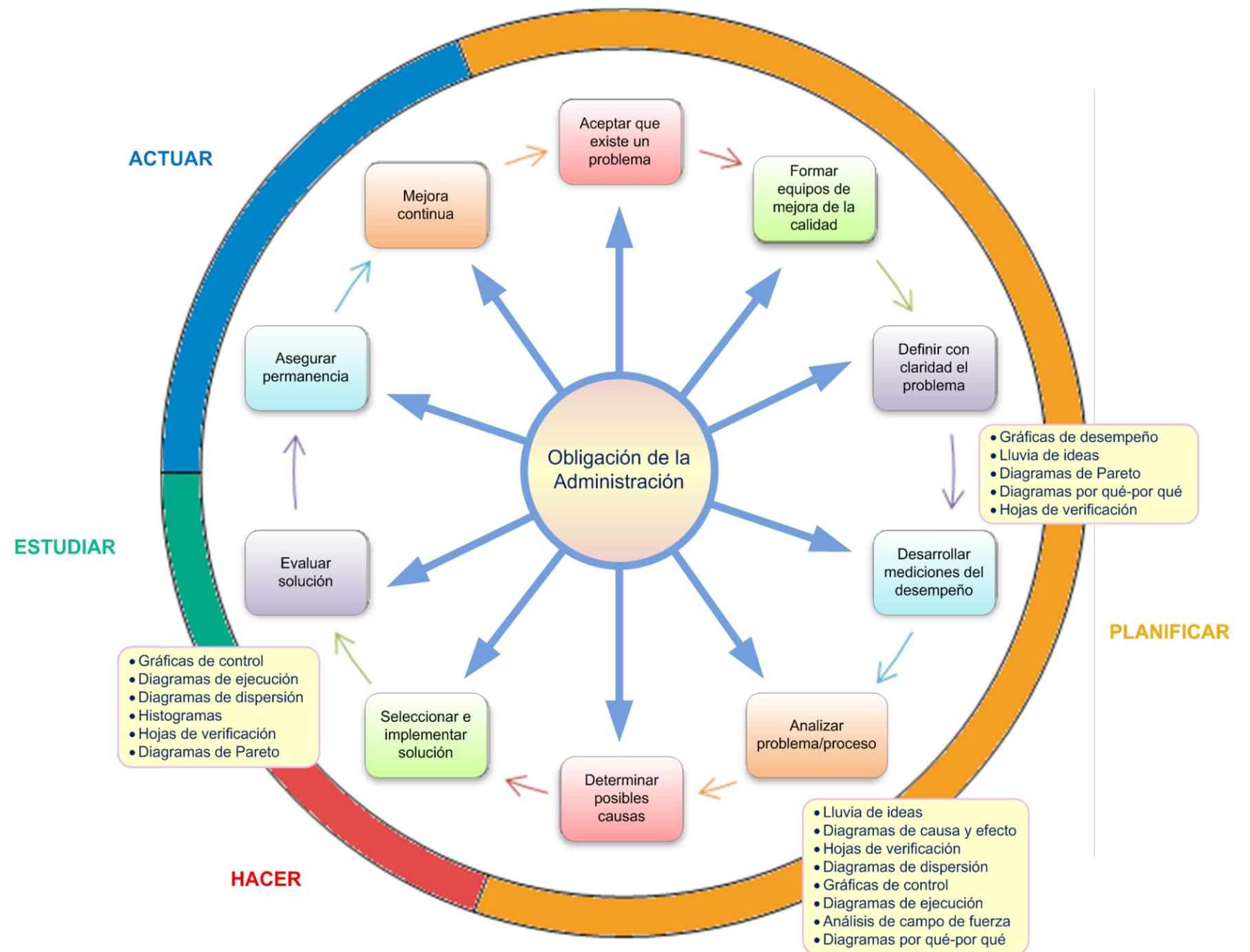


Figura 3.6.2. Pasos en la resolución de problemas y algunas herramientas utilizadas.

<sup>7</sup> Las diferentes herramientas empleadas en la solución de problemas se pueden agrupar por fase del *Ciclo Deming* de acuerdo a las etapas involucradas en cada una de estas.



### 3.7. Filosofía organizacional del Dr. W. Edwards Deming

El doctor W. Edwards Deming (1900 – 1993) asumió la misión de divulgar estrategias y prácticas de administración para lograr organizaciones eficientes, recomendando que los directivos de primer nivel se involucren en el proceso de creación de un ambiente que apoye la mejora continua. Especialista en estadística, el doctor Deming se graduó de Yale University en 1928, y durante su desempeño profesional en el Departamento de Censos (Bureau of Census) de Estados Unidos –poco después de la Segunda Guerra Mundial– comenzó a difundir su mensaje en relación con la calidad. En virtud de que el país estaba experimentando una época de prosperidad tras la guerra, sus ideas no penetraron en los estadounidenses. Su labor en el Departamento de Censos y en otros organismos gubernamentales le llevó a mantener contacto con Japón durante su etapa de reconstrucción, objetivo que apoyó contribuyendo a la transformación de la nación nipona en una fuerza industrial de primer nivel. Sería hasta principios de los años ochenta, al aparecer en el programa de televisión “Si Japón puede, ¿por qué nosotros no?”, que el doctor Deming llegó a la gran audiencia estadounidense. Con el paso del tiempo se convertiría en uno de los expertos más influyentes en el campo del aseguramiento de la calidad.

El doctor Deming, quien describió su trabajo como “administración de la calidad”, consideraba que el consumidor es el factor más importante en la generación de productos o en el ofrecimiento de servicios. Tener en cuenta la voz del consumidor y luego utilizar la información obtenida para mejorar los productos y servicios, es parte integral de sus enseñanzas. Para él, la calidad debe definirse en términos de la satisfacción del cliente. Este enfoque en el cliente implica que la calidad de un producto o servicio es multidimensional, y también que hay diferentes grados de calidad, un producto que satisface por completo al cliente A tal vez no satisfaga al cliente B.

El doctor Deming plantea que las actividades tendentes a mejorar la calidad y los procesos constituyen el catalizador necesario para echar andar una reacción económica en cadena. Mejorar la calidad provoca una disminución de los costos, menos errores, reducción del número de retrasos y mejorar la utilización de los recursos, factores que, a su vez, conducen a una mejor productividad, lo cual da a la compañía la oportunidad de alcanzar una mayor participación de mercado, lo que lo permite asegurar su permanencia en el negocio, con lo que se da lugar a la creación de más empleos. Deming creía que si no se realizaban esfuerzos para mejorar la calidad, este proceso nunca se iniciaría.

Las filosofías del doctor Deming hacen gran hincapié en la participación de la administración, la mejora continua, el análisis estadístico, la fijación de metas y la comunicación. Su mensaje, que puede resumirse en 14 axiomas (Tabla 3.7.1), está dirigido sobre todo a los directivos (Summers, 2006, págs. 17-19).

**Tabla 3.7.1. Los 14 axiomas de Deming<sup>8</sup>**

1. Crear constancia de propósito hacia la mejora del producto o servicio, con los objetivos de volverse competitivos, permanecer en el negocio y proporcionar empleos.
2. Adoptar la nueva filosofía.
3. Dejar de depender de la inspección como mecanismo para lograr calidad.
4. Terminar con la práctica de cerrar un negocio tomando en cuenta únicamente el precio.  
En lugar de ello, debe buscarse minimizar el costo total.
5. Mejorar de forma constante e ininterrumpida, el sistema de producción y servicio.
6. Instituir programas de capacitación para el trabajo.
7. Instituir liderazgo.
8. Perder el miedo.
9. Eliminar las barreras entre departamentos.
10. Eliminar las consignas, exhortaciones y metas dirigidas a la fuerza laboral.
11. Eliminar el establecimiento de estándares y cuotas numéricas arbitrarias respecto del trabajo.  
Sustituir por liderazgo.
12. Eliminar las barreras que privan a las personas de su derecho a enorgullecerse de su trabajo
13. Instituir un vigoroso programa de educación y auto mejora.
14. Impulsar el trabajo de todos los miembros de la empresa hacia el cumplimiento de la transformación.

<sup>8</sup> FUENTE: Tomado de *Out the Crisis*, de W. Edwards Deming, con autorización del MIT y del W. Edwards Deming Institute. Publicación del centro para servicios avanzados del MIT, Cambridge, Massachusetts 02139. Copyright © 1986 por The W. Edwards Deming Institute.

Sobre los axiomas 2 a 14 del doctor Deming, los profesores R. Basu y N. Wright – autores del enfoque Fit Sigma– realizan los siguientes comentarios de acuerdo a su interpretación:

**Axioma 2.** La gerencia debe comprender sus responsabilidades y asumir el liderazgo. Es difícil para la gerencia aceptar que el 90% de los problemas tiene su origen en la administración y el proceso.

**Axioma 3.** Los salarios de la supervisión y los supervisores no añaden valor, son costo adicional; es mucho mejor que el personal asuma sus responsabilidades y se auto supervise. Deming también agregó que si la calidad se inter-construye en el proceso, la inspección no será necesaria.

**Axioma 4.** Mientras más bajo sea el precio, mayor será el número de defectos. Cambiar a proveedores responsables y agregar como factores la confiabilidad del valor suministrado, las entregas a tiempo y la calidad.

**Axioma 5.** Esto es una ampliación de la filosofía japonesa kaizen, en la cual no debe pasar un día sin lograr alguna mejora incremental en la organización.

**Axioma 6.** Convertirse en una organización que aprende con deseos de compartir los conocimientos.

**Axioma 7.** Todos a cualquier nivel, en especial los supervisores, deben ser líderes de equipos y no capataces disciplinarios. Todos deben ser alentados a desarrollar su auto liderazgo. La calidad es demasiado importante para dejarla en manos de la gerencia.

**Axioma 8.** Alentar a la gente a admitir sus errores; la meta consiste en corregir, no en castigar. Sin embargo, se espera que la gente no siga cometiendo los mismos errores.

**Axioma 9.** Eliminar las sospechas entre departamentos. Esto requiere objetivos claros, con todo mundo perseverando en su trabajo para el bien común.

**Axioma 10.** No tiene sentido exigir cero defectos si el diseño del proceso o el producto no es perfecto; un requerimiento de una reducción del 10% de los costos genera una baja moral cuando no es posible lograrlo.

**Axioma 11.** Como ejemplo, 100 piezas por hora con un bono para 110 resultará en 110 piezas, pero no necesariamente de productos de calidad. El esfuerzo se centrará en cifras de resultados y no en la calidad. Si se motiva al trabajador

para que considere la calidad, 95 piezas por hora de alta calidad valdrán mucho más que 110 si 15 (de las 110) son subsecuentemente rechazadas o devueltas por el cliente.

**Axioma 12.** Proporcionar a los trabajadores las herramientas adecuadas, los materiales apropiados, los procesos correctos, condiciones de trabajo cómodas y seguras; trátelos con respeto. Asimismo, es necesario incluir sistemas de evaluación y recompensas en función de los resultados de la última línea y disminución de presupuestos de gastos, no ignorando la satisfacción del cliente. Si el único impulsor es el costo; la capacitación, el mantenimiento, el servicio al cliente, etc., sufrirían en consecuencia.

**Axioma 13.** Alentando al personal a lograr mejores niveles de preparación; convertirse en una organización basada en el conocimiento.

**Axioma 14.** Los cambios culturales son difíciles de lograr. El doctor Deming sostenía que todo el mundo debería estar involucrado en la transformación cultural de la empresa (Basu & Wright, 2008, págs. 28-29).

### 3.7. Conclusiones del capítulo

Para la puesta en práctica de la Manufactura Esbelta, es necesario partir de un modelo estratégico que adopte una nueva cultura de liderazgo y que permita no sólo aplicar herramientas, es decir, que permita una interacción creativa y comprometida con las personas, a fin de establecer metas y objetivos claros que definan el rumbo de una organización sobre sólidos planes de trabajo sustentados en una combinación de esfuerzos, donde la motivación, el conocimiento, las habilidades y calidad humana del personal entre otros elementos, provoquen cambios significativos.

Una compañía u organización cualquiera debe estar consciente de que para ser competitiva debe eliminar muchos de sus desperdicios, apartando progresivamente todas aquellas actividades que no agregan valor a sus procesos basadas en lineamientos obsoletos incapaces de mejorar la productividad, cuyas limitantes (sobrecarga, variabilidad y desperdicio) impiden la obtención de resultados que satisfagan las necesidades de los clientes y aumente la rentabilidad de la misma.

Los modelos de trabajo e implementación de *Lean* permiten agrupar las herramientas de mejora en esquemas que permitan estabilizar y estandarizar sus procesos, así como simplificarlos. Además, se crean modelos de trabajo por

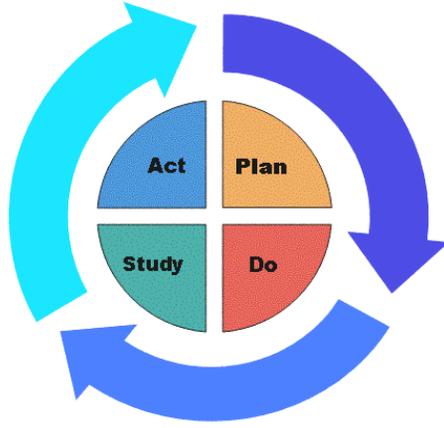
procesos que promueven el compromiso de todos los involucrados y una mejor administración del conocimiento que permite a la organización tener el control de todas las actividades de mejora y prevención.

El *Ciclo Deming* como herramienta *Lean* es simple y se basa en el sentido común, pero la puesta en práctica y el mantenimiento requieren de conocimientos, disciplina, motivación, incentivos, buena gestión del cambio y un liderazgo fuerte a largo plazo que permita a las personas desarrollar su potencial y sistemas de producción donde disfruten día a día su trabajo, diseñando la calidad de sus productos o servicios y, sobre todo impulsando la creatividad a través de ideas innovadoras producto de la educación y capacitación continua, como lo indica la filosofía de trabajo del Dr. W. Edwards Deming.



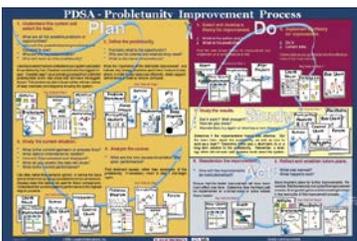
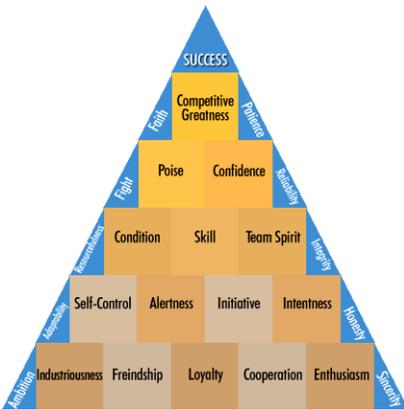
*Capítulo 4*  
*Fases, etapas y herramientas del Ciclo*  
*Deming*

#### 4. Introducción



*Hoy en día las estrategias, metodologías y estándares relacionados con la calidad, constituyen una filosofía que sirve de base para satisfacer los deseos de los clientes y crear organizaciones eficientes y sustentables, lo cual por consecuencia debe involucrar la mejora continua en la calidad de productos y servicios, reduciendo la variabilidad en los procesos de diseño, manufactura y servicio.*

*El presente capítulo describe los pasos comunes de la metodología de resolución de problemas conocida como: Plan (Planificar) – Do (Hacer) – Study (Estudiar) – Act (Actuar), también llamado ciclo Deming de la mejora continua, el cual considera en su desarrollo diversas herramientas (técnicas) que permiten definir con claridad, analizar y determinar las posibles causas de un suceso, así como desarrollar mediciones de desempeño y capacidad de un proceso para la evaluación e implementación de soluciones, a fin de asegurar la permanencia de una o varias acciones de cambio que se verán traducidas en más y mejores beneficios para una organización, representando asimismo un estímulo para todos sus empleados bajo el liderazgo de los directores.*



#### 4.1. ¿Qué ocurre durante la fase “Planificar”?

Muchos solucionadores de problemas sienten tanta ansiedad por hacer algo que se ven tentados a reducir el tiempo necesario para la planificación y proponen soluciones inmediatas. Las mejores soluciones resuelven realmente el problema y sólo se encuentran después de identificar la causa raíz del mismo.

En la resolución de problemas, el ciclo PDSA pone un gran énfasis en determinar las condiciones actuales y en planificar como abordar un problema. En la fase de planificación, los investigadores del problema revisan los procesos, productos o servicios involucrados para determinar cómo se desempeñan en la actualidad. Esto da al equipo un punto de comparación contra el cual medir el éxito de sus mejoras. La planificación es la parte del ciclo PDSA que más tiempo toma, aunque también es la más importante. En las siguientes secciones se describen las etapas de la fase de planificar.

##### **ETAPA 1. ACEPTAR QUE EXISTE UN PROBLEMA**

La información referente al (a los) problema(s) puede provenir de diferentes fuentes, incluyendo, pero no limitándose a, los departamentos de manufactura, ensamble, embarque o diseño de productos, o de empleados o clientes. Para remarcar la importancia de solucionar problemas, la administración debe participar en la aceptación e identificación de problemas.

Durante la etapa de aceptación de problemas, éstos se describen en términos muy generales. En este punto del proceso de resolución de problemas, la administración ha aceptado o identificado que existe un problema, pero aún no se han identificado claramente los aspectos específicos del problema.

##### **ETAPA 2. FORMAR EQUIPOS DE MEJORA DE LA CALIDAD**

Una vez que se acepta la existencia de un problema y antes de enfrentar éste, se debe crear un *equipo interdisciplinario de resolución de problemas o mejora de la calidad*. A este equipo se le debe encomendar la *tarea de investigar, analizar y buscar una solución al problema en un plazo determinado*. El equipo de resolución de problemas debe formarse con gente que tenga conocimiento del proceso o problema bajo estudio. La administración asigna a los equipos de proyecto un proceso, área o problema específico. Por lo general, este equipo se conforma con aquellos más cercanos al problema así como con algunos gerentes de nivel medio con facultades para realizar cambios.

### ETAPA 3. DEFINIR EL PROBLEMA

Una vez formado, el equipo de mejora de la calidad se dedica a definir con claridad el problema y su alcance. Existen diversas técnicas que pueden ayudar al equipo a determinar la verdadera naturaleza de su problema. La más básica de éstas es la hoja de verificación.

#### TÉCNICA: HOJA DE VERIFICACIÓN

Una hoja de verificación es un recurso para registrar datos y en esencia se trata de una lista de categorías. Conforme ocurren eventos de estas categorías, se coloca una marca en la categoría correspondiente de la hoja de verificación. Dada una lista de elementos o eventos, el usuario de la hoja de verificación marca la cantidad de ocasiones que ocurre un evento o elemento específico. Una hoja de verificación tiene muchas aplicaciones y el usuario puede adaptarla a cualquier situación particular. Las hojas de verificación se utilizan con frecuencia en conjunto con otras técnicas de aseguramiento de la calidad (Summers, 2006, págs. 240-242).

#### TÉCNICA: DIAGRAMA DE PARETO

*El diagrama de Pareto es una herramienta gráfica para clasificar las causas de un problema desde la más significativa hasta la menos significativa.* Bautizados con el nombre de Wilfredo Pareto, los diagramas de Pareto son representaciones gráficas de la regla 80-20, a través de los diagramas de Pareto, se ha aplicado a una amplia diversidad de situaciones, incluyendo tasas de desperdicio, ventas y errores de facturación.

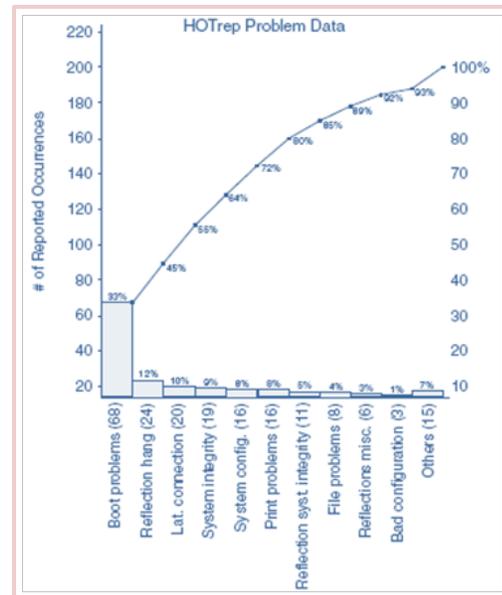
Los diagramas de Pareto constituyen una útil herramienta para el análisis de problemas. Los problemas y sus costos asociados se acomodan de acuerdo con su importancia relativa en forma de gráfica de barras. Aunque el reparto no siempre es 80-20, el diagrama es un método visual para identificar cuáles problemas son más significativos. Los diagramas de Pareto permiten a los usuarios separar los pocos problemas vitales de los muchos que son triviales. El uso de los diagramas de Pareto también limita la tendencia de la gente a enfocarse en los problemas más recientes en lugar de los más importantes (Summers, 2006, págs. 244-245).

La Figura 4.1.1 ilustra las técnicas antes descritas para la definición del problema:

Mistakes	March			Total
	1	2	3	
Centering	II	III	III	8
Spelling	IIII II	IIII III I	IIII	23
Punctuation	IIII III III	IIII III	IIII III III	40
Missed paragraph	II	I	I	4
Wrong numbers	III	III	III	10
Wrong page numbers	I	I	II	4
Tables	III	IIII	III	13
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>35</b>	<b>33</b>	<b>102</b>

a)

**Figura 4.1.1.** Técnicas: a) hoja de verificación, b) diagrama de Pareto (Brassard, Field, Oddo, Page, Ritter, & Smith, 2000, págs. 35, 98).



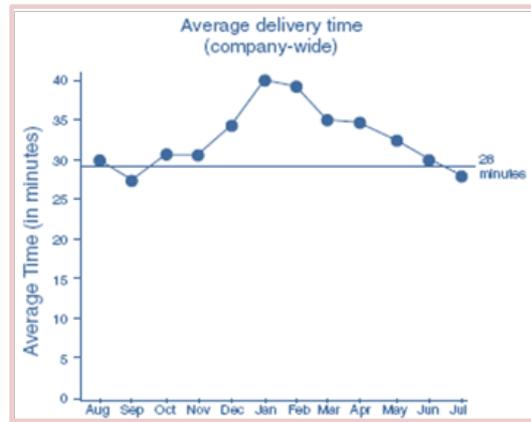
b)

#### ETAPA 4. DESARROLLAR MEDICIONES DEL DESEMPEÑO

Las mediciones del desempeño permiten a los solucionadores de problemas contestar la pregunta: "¿Cómo sabremos si se realizaron los cambios correctos?". Las mediciones pueden ser de naturaleza financiera, orientadas al cliente o relativas al funcionamiento interno de la organización. Entre los ejemplos de mediciones financieras están los costos, el rendimiento de la inversión, el valor agregado y la utilización de activos. Por lo general, las mediciones financieras se enfocan en determinar si los cambios hechos mejorarán el desempeño financiero de una organización. Las empresas usan mediciones orientadas al cliente para determinar si sus planificaciones y estrategias mantienen satisfechos a sus clientes existentes, atraen nuevos clientes y animan a sus clientes a regresar. Estas mediciones podrían incluir tiempos de respuesta, tiempos de entrega, funcionalidad de un producto o servicio, precio, calidad u otros factores intangibles. Las mediciones relativas al funcionamiento interno de una organización se enfocan en los procesos de negocios críticos para lograr la satisfacción del cliente. Estas mediciones se enfocan en la mejora de procesos y la productividad; las capacidades de los empleados y los sistemas de información, y en la satisfacción, retención y productividad de los empleados. Una vez establecidas, las mediciones se deben aprovechar para desarrollar

escenarios costo-beneficio que ayuden a convencer a la administración de la empresa sobre la factibilidad de las sugerencias de mejora.

La Figura 4.1.2 ilustra gráficamente una medición del desempeño orientada al cliente:

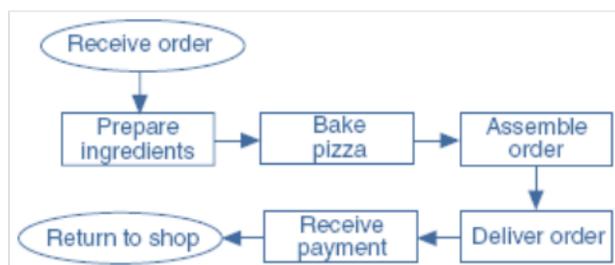


**Figura 4.1.2.** Gráfica de desempeño (Brassard & Ritter, 1994, pág. 129).

#### ETAPA 5. ANALIZAR EL PROBLEMA/PROCESO

Una vez que se ha definido el problema, éste y sus procesos se investigan para rectificar las restricciones potenciales y determinar las fuentes de dificultades. Los investigadores tratan de entender el problema de una manera más profunda. La información recopilada en esta etapa ayudará a determinar posibles soluciones. El análisis debe ser exhaustivo para poner al descubierto todas las complejidades implícitas u ocultas en el problema. Para entender un proceso involucrado, los solucionadores de problemas utilizan con frecuencia diagramas de flujo.

La Figura 4.1.3 ilustra un diagrama para analizar el problema/proceso:



**Figura 4.1.3.** Diagrama de flujo general (Brassard & Ritter, 1994, pág. 119).

## ETAPA 6. DETERMINAR POSIBLES CAUSAS

La determinación de las posibles causas de un problema requiere que el problema se defina claramente. Un diagrama de flujo da a los solucionadores de problemas una mayor comprensión de los procesos involucrados. Ahora la definición del problema se puede combinar con el conocimiento del proceso para aislar posibles causas del problema. La lluvia de ideas es excelente para empezar a determinar las causas.

### TÉCNICA: LLUVIA DE IDEAS

El propósito de la lluvia de ideas es que un grupo de personas genere una lista de problemas, oportunidades o ideas. Todos los presentes en la sesión deben participar. El líder del grupo debe asegurarse de que todos reciban una oportunidad para externar sus comentarios y aportar ideas. La clave de la lluvia de ideas es que durante la sesión no deben permitirse el debate, la crítica, la negatividad, ni la evaluación de las ideas, problemas u oportunidades. Es una sesión enteramente dedicada a la generación de ideas.

La duración de la lluvia de ideas es variable; las sesiones pueden ir de los 10 a los 45 minutos. Una sesión finaliza cuando se agotan las ideas. El resultado de la sesión será una lista de ideas, problemas u oportunidades que se deben enfrentar. Después de que se anotan, las ideas se ordenan y clasifican por categoría, importancia, prioridad, beneficio, costo, impacto, tiempo u otras consideraciones (Summers, 2006, págs. 248-249).

La Figura 4.1.4 ilustra la técnica antes descrita para determinar posibles causas:



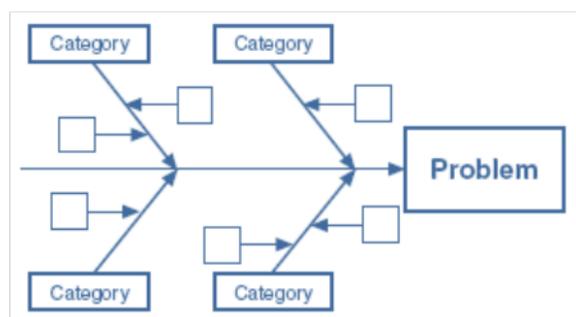
**Figura 4.1.4.** Técnica: Lluvia de ideas (Brassard, Carolyn, Oddo, Page, Ritter, & Smith, 2000, pág. 51).

#### TÉCNICA: DIAGRAMAS DE CAUSA Y EFECTO

Otro excelente método para determinar causas raíz es el diagrama de causa y efecto. El diagrama de causa y efecto también se conoce como *diagrama de Ishikawa* por Kaoru Ishikawa, quién lo desarrolló, y como *diagrama de pescado* porque el diagrama terminado se parece al esqueleto de un pez. Un diagrama de este tipo puede ayudar a *identificar causas de no conformidad o productos o servicios defectuosos*. Los diagramas de causa y efecto se pueden utilizar junto con diagramas de flujo y diagramas de Pareto para identificar la(s) causa(s) de un problema.

Este diagrama es útil en una sesión de lluvia de ideas porque permite organizar las ideas que surgen. Los solucionadores de problemas sacan provecho de este diagrama pues les permite dividir un problema grande en partes más manejables. También sirve como representación visual para comprender los problemas y sus causas. El problema o efecto se identifica claramente en la parte derecha del diagrama, y las posibles causas del mismo se organizan en el lado izquierdo. El diagrama de causa y efecto también permite al líder de la sesión organizar lógicamente las posibles causas del problema y enfocarse en un área al mismo tiempo. El diagrama no sólo permite la representación de las causas del problema, también muestra las subcategorías relacionadas con estas causas (Summers, 2006, pág. 251).

La Figura 4.1.5 ilustra la técnica antes descrita para determinar posibles causas:



**Figura 4.1.5.** Técnica: Diagramas de causa y efecto (Brassard, Carolyn, Oddo, Page, Ritter, & Smith, 2000, pág. 49).

#### TÉCNICA: DIAGRAMAS POR QUÉ-POR QUÉ

Una excelente técnica para encontrar la(s) causa(s) raíz de un problema es hacer cinco veces la pregunta "¿Por qué?". Éste es también un excelente método para

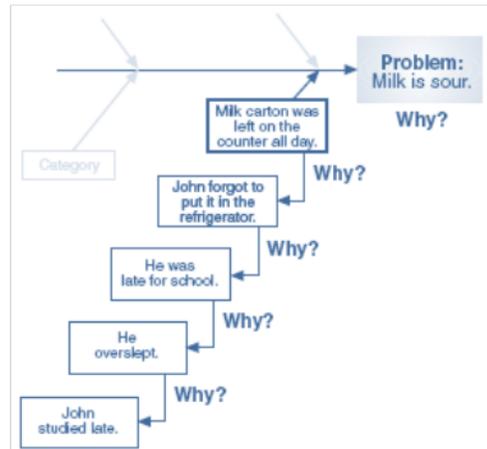
determinar qué factores deben existir para responder a una oportunidad. Los *diagramas por qué-por qué* organizan la forma de pensar de un grupo de resolución de problemas e ilustran una cadena de síntomas que conducen a la verdadera causa del problema. Al preguntar “¿Por qué?” cinco veces, los solucionadores de problemas sacan a la luz los síntomas que rodean a un problema y se acercan a una verdadera causa. Al final de una sesión debe surgir un enunciado positivo y directo que defina el verdadero problema a investigar.

Desarrollado con el consenso del grupo, el diagrama por qué-por qué fluye de izquierda a derecha. El diagrama da inicio a la izquierda con un enunciado del problema a resolver. Se le pregunta al grupo por qué podría existir el problema. Las respuestas deben ser enunciados de las causas que, según el grupo, contribuyen al problema que se discute. Podría haber sólo una causa o podrían ser varias. Las causas podrían ser independientes o estar relacionadas. Sin que importe el número de causas o sus relaciones, aquéllas se deben escribir en el diagrama en un enunciado sencillo y claro. Los enunciados “¿Por qué?”, deben respaldarse con hechos tanto como sea posible y no con rumores u opiniones infundadas.

Esta investigación se realiza a través de los niveles que sean necesarios hasta encontrar una causa raíz para cada uno de los enunciados de los problemas, originales o desarrollados durante las discusiones. Con frecuencia se requieren cinco niveles de “¿Por qué?” para determinar la causa raíz. Al final, este proceso conduce a una red de razones por las cuales ocurrieron los problemas originales. Los puntos finales indican áreas que requieren ser atendidas para resolver el problema original. Estas serán las acciones que la compañía debe emprender para resolver la situación. Los diagramas por qué-por qué se pueden ampliar para incluir anotaciones que indiquen quién será el responsable de llevar a cabo esas acciones y cuándo deben terminarse (Summers, 2006, pág. 253).

Los diagramas de causa y efecto y por qué-por qué nos permiten aislar las posibles causas de un problema. Una vez identificadas, es necesario investigar estas causas midiendo y organizando los datos relacionados con el proceso. La medición del proceso ayudará a los investigadores a entender mejor el problema y a separar la información relevante de la irrelevante. También ayudará a mantener la objetividad a los individuos involucrados en el problema. La medición se puede realizar con histogramas, diagramas de dispersión, gráficas de control y diagramas de ejecución.

La Figura 4.1.6 ilustra la técnica antes descrita para determinar posibles causas:



**Figura 4.1.6.** Técnica: Diagramas por qué-por qué (Brassard, Carolyn, Oddo, Page, Ritter, & Smith, 2000, pág. 50).

#### TÉCNICA: HISTOGRAMAS

Un histograma es un resumen gráfico de la distribución de frecuencia de los datos. Cuando se toman mediciones de un proceso, se pueden resumir mediante un histograma. Los datos se organizan en un histograma para permitir a quienes investigan el proceso apreciar los patrones de los datos que son difícil ver en una simple tabla de números. Los datos se separan en clases en el histograma. Cada intervalo de un histograma muestra el número total de observaciones hechas en cada clase. Los histogramas reflejan la variación presente en un conjunto de datos tomados de un proceso (Summers, 2006, pág. 255).

#### Análisis de histogramas

Al analizar una distribución, es importante recordar que tiene las siguientes características: *forma*, *posición* y *dispersión*. Estas tres características se combinan para darnos la capacidad de describir una distribución.

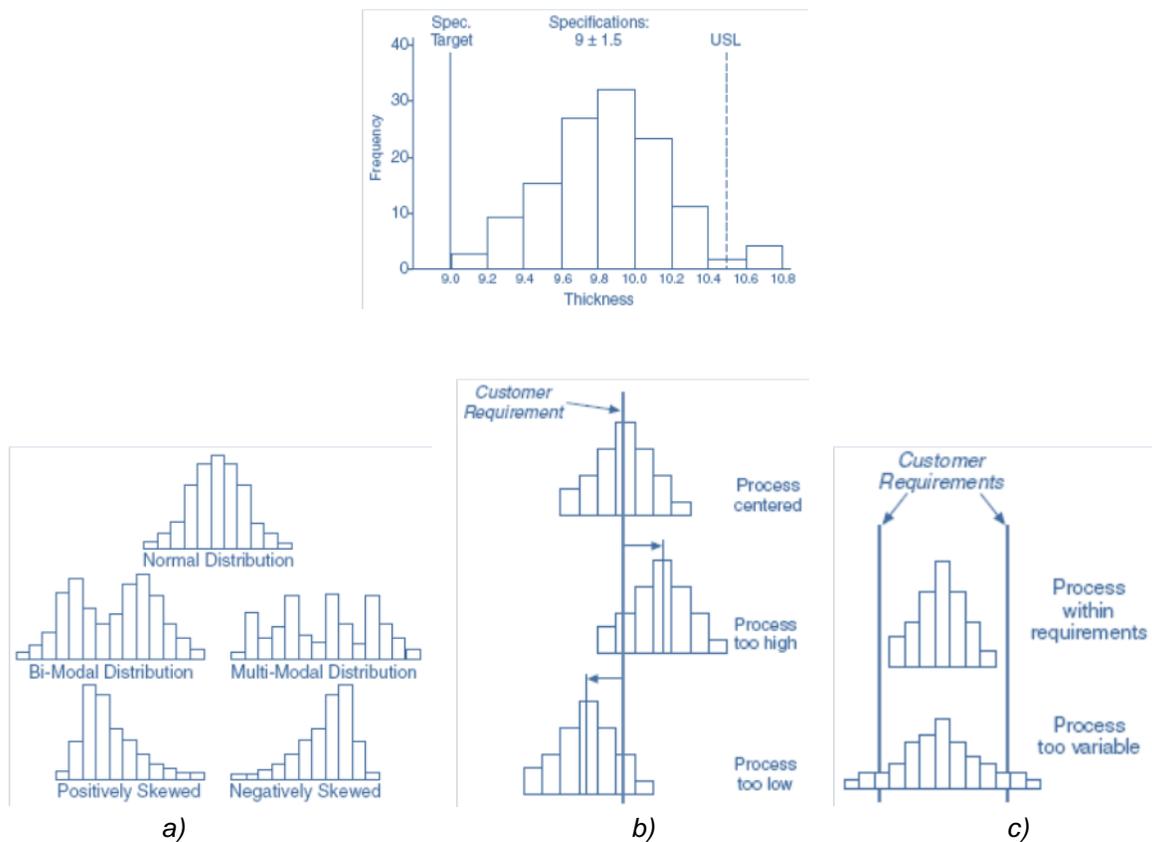
*Forma: Simetría, sesgo, curtosis.* La forma es la que toman los valores de las características medibles cuando se grafican. Las características identificables incluyen *simetría* o, en caso de falta de ésta, *sesgo* de los datos; *curtosis* o *apuntamiento* de los datos, y *modas*, el número de picos en los datos.

Cuando una distribución es simétrica, las mitades son imágenes de espejo una de otra. Las mitades son similares en tamaño, forma y disposición. Cuando una distribución no es simétrica, se considera que es *sesgada*. Con una distribución sesgada, la mayoría de los datos se agrupan ya sea a la izquierda o a la derecha

de un valor central, y en el lado opuesto unos pocos valores se desvanecen desde el centro. Cuando una distribución está sesgada a la derecha, la mayoría de los datos se encuentran en el lado izquierdo de la figura, y la cola de la distribución se desplaza a la derecha. Ocurre lo contrario cuando la distribución está sesgada a la izquierda.

La *curtosis* describe el apuntamiento de la distribución. Una distribución con un pico alto se conoce como *leptocúrtica*; una curva aplanada se conoce como *platicúrtica*. Por lo general, la curtosis de un histograma se analiza comparándola con otra distribución. Como se verá después, el sesgo y la curtosis se pueden calcular numéricamente. En ocasiones las distribuciones mostrarán patrones poco comunes. Si la distribución refleja más de un pico, se considera *multimodal*. Las distribuciones con dos picos distintos se denominan *bimodales* (Summers, 2006, págs. 260-261).

La Figura 4.1.7 ilustra la técnica antes descrita y su análisis para determinar posibles causas:



**Figura 4.1.7.** Técnica: Histograma y análisis con base en a) forma, b) posición, c) dispersión (Brassard & Ritter, 1994, págs. 70-72).

## TÉCNICA: GRÁFICAS DE CONTROL

Una gráfica de control es una gráfica con una línea central que muestra el promedio de los datos producidos. Tiene límites de control superiores e inferiores basados en cálculos estadísticos. Se utiliza para determinar el centrado y la variación de procesos y para localizar los patrones o tendencias poco comunes en los datos.

Con frecuencia, el análisis del desempeño de un proceso comienza con la elaboración de un histograma y el cálculo de rangos, promedios y desviaciones estándar. La única desventaja de este tipo de análisis es que no muestra el desempeño del proceso con el transcurso del tiempo.

Las gráficas de control tienen dos funciones básicas:

1. **Las gráficas de control son herramientas para la toma de decisiones.** Proporcionan una base económica para tomar una decisión, como la de investigar posibles problemas, ajustar el proceso o abandonar el proceso. La información de una gráfica de control sirve para determinar la capacidad de un proceso. Muestras de productos terminados se pueden comparar estadísticamente con las especificaciones del proceso.
2. **Las gráficas de control son herramientas de resolución de problemas.** Ayudan a identificar problemas en el proceso. Sirven para determinar una base sobre la cual formular acciones de mejora. La información de una gráfica de control se puede utilizar para localizar e investigar las causas<sup>9</sup> de la calidad inaceptable o marginal. Los gráficos de control mejoran el análisis de un proceso al mostrar cómo se está desempeñando ese proceso con el transcurso del tiempo. Al combinar las gráficas de control con un resumen estadístico adecuado, quienes estudian un proceso pueden entender lo que es capaz de producir el proceso.

Para crear un gráfico de control, durante el proceso se toman muestras, organizadas en subgrupos. Los promedios de los valores del subgrupo se grafican

---

<sup>9</sup> A las fuentes de variabilidad que no son parte del patrón de las causas fortuitas se les llama “*causas asignables*”. Esta variabilidad en las características clave de la calidad se originan de tres fuentes: máquinas ajustadas o controladas incorrectamente, errores del operador, o materia prima defectuosa. En general, esta variabilidad es grande cuando se le compara con el ruido de fondo, y suele representar un nivel inaceptable del desempeño del proceso. Se dice que un proceso que opera en presencia de causas asignables está fuera de control.

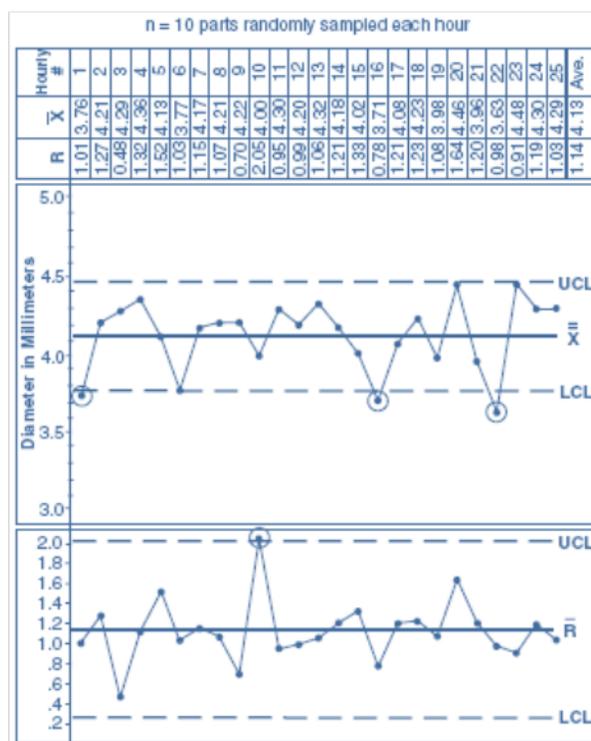
La variabilidad inherente o natural (ruido de fondo), es el efecto acumulado de muchas causas pequeñas y en esencia inevitables. A esta variabilidad natural se le denomina un “*sistema estable de causas fortuitas*”. Se dice que un proceso que opera únicamente con causas fortuitas de variación está bajo control estadístico. En otras palabras, las causas fortuitas son una parte inherente del proceso (Montgomery, Control Estadístico de la Calidad, 2007, págs. 154-155).

en la gráfica de control. La línea central (LC) de la gráfica muestra donde se centra el promedio del proceso, o la tendencia central de los dato. El límite de control superior (LCS) y el límite de control inferior (LCI), calculados con base en  $\pm 3$  sigma, describen la dispersión del proceso. Una vez que se elabora la gráfica, le da al usuario un panorama de lo que el proceso es capaz de producir actualmente. En otras palabras, podemos esperar que la producción futura caiga el 99.73 por ciento de las veces entre estos límites  $\pm 3$  sigma, siempre y cuando el proceso no cambie y se encuentre bajo control.

Existen dos categorías de gráficas de control: gráficas de variables y gráficas de atributos, sin embargo, en el presente capítulo únicamente estudiaremos las gráficas de control por variables.

### Gráficas $\bar{X}$ y R

Las variables son las características medibles de un producto o servicio, por ejemplo, la altura, peso o longitud de una parte. Una de las combinaciones de gráficas de variables que más se utilizan en el control estadístico del proceso (CEP) es la de las gráficas  $\bar{X}$  (también llamadas de  $\bar{X}$  barra) y R. En la figura 4.1.8 se muestran gráficas  $\bar{X}$  y R típicas:



**Figura 4.1.8.** Técnica: Gráficas de control (Brassard & Ritter, 1994, pág. 51).

La gráfica  $\bar{X}$  se utiliza para supervisar la variación de los promedios de los subgrupos que se calcularon a partir de los datos individuales muestreados. En las gráficas de control se utilizan promedios, en lugar de observaciones individuales, porque los valores promedio indicarán un cambio en la cantidad de variación mucho más rápido que los valores individuales. En esta gráfica se utilizan límites de control para evaluar la variación de un subgrupo a otro (Summers, 2006, págs. 262-266).

La gráfica  $R$  se utiliza para monitorear la variabilidad de un proceso graficando los valores del rango muestral por subgrupo (Montgomery, Control Estadístico de la Calidad, 2007, pág. 207).

Concretamente, este tipo de gráficas son una herramienta estadística que muestra el comportamiento de la media (posición) y la variación (dispersión) de cierta característica de calidad de un proceso con respecto a un valor objetivo a través del tiempo. Estas gráficas se utilizan para controlar<sup>10</sup> una característica de calidad continua tomando muestras de tamaño entre 2 y 10. La finalidad es evaluar, controlar y mejorar la característica de calidad de interés (Escalante Vázquez, 2003, pág. 196).

### *Variación de un proceso*

Puesto que la variación está presente en todos los aspectos de nuestras vidas, hemos aprendido a reconocer cuando una variación es normal o fuera de lo normal. Por ejemplo, después de seis meses de ir y venir al trabajo, podríamos esperar que el traslado a éste nos tome 25 minutos, con uno o dos minutos de más o de menos. Nos sorprendería si el traslado nos tomara sólo 15 minutos. Buscaríamos una causa atribuible: quizá el tráfico fue más ligero porque salimos más temprano. De la misma forma, nos molestaría si el traslado nos tomara 40 minutos, y buscaríamos saber el porqué. Un accidente de tránsito podría ser la causa atribuible o asignable al incremento en el tiempo de traslado.

### *Estado de control del proceso*

Se considera que un proceso se encuentra en estado de control, o bajo control, cuando el desempeño del proceso cae dentro de los límites de control calculados por medios estadísticos y sólo muestra causas aleatorias o comunes. Cuando un proceso está bajo control, se considera estable y la cantidad de variación futura es predecible. Un proceso estable no necesariamente cumple

---

<sup>10</sup> Mantener bajo control tanto la media como la variabilidad del proceso (Montgomery, Control Estadístico de la Calidad, 2007, pág. 207).

las especificaciones establecidas por el diseñador ni presenta una variación mínima; tan sólo tiene una cantidad predecible de variación.

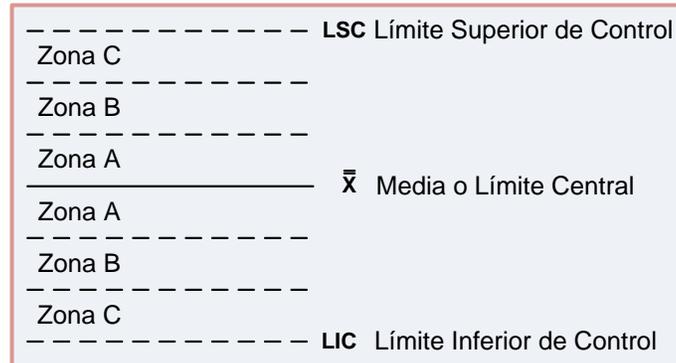
Son diversos los beneficios de un proceso estable con una variación predecible. Cuando el desempeño de un proceso es predecible, hay una base razonable para planificar. Es bastante sencillo determinar los costos asociados a un proceso estable. Los niveles de calidad de un periodo a otro son predecibles. Cuando se realizan cambios, adiciones o mejoras a un proceso estable, los efectos del cambio se pueden determinar con rapidez y confiabilidad.

Cuando existe una causa atribuible, se considera que el proceso es inestable, que está fuera de control o que rebasa la variación normal esperada. En un proceso inestable la variación es impredecible; es decir, la magnitud de la variación puede cambiar de un periodo a otro. Los analistas de aseguramiento de la calidad necesitan determinar si la variación presente en un proceso es común o atribuible. Dar tratamiento de causa aleatoria a una causa atribuible podría dar como resultado una alteración del sistema o un proceso que funcione correctamente excepto por la causa atribuible. Dar tratamiento de causa atribuible a una causa aleatoria representa un uso ineficiente de recursos porque la variación es inherente al proceso.

Cuando un sistema solamente está sujeto a causas aleatorias de variación, 99.73% de las partes producidas caerán de  $\pm 3\sigma$ . Por lo tanto, se muestrean 1,000 subgrupos, 997 de éstos tendrán valores dentro de los límites de control superior e inferior. Tomando como base la curva normal, una gráfica de control se puede dividir en tres zonas. La zona A está a  $\pm 1$  desviación estándar de la línea central y debe contener aproximadamente 68.3% de los promedios o rangos calculados de las muestras. La zona B está a  $\pm 2$  desviaciones estándar de la línea central y debe contener 27.2% (95.5% – 68.3%) de los puntos. La zona C está a  $\pm 3$  desviaciones estándar de la línea central y debe contener sólo aproximadamente 4.2% de los puntos (99.7% – 95.5%). Con estas zonas como guía, una gráfica de control muestra un estado de control cuando:

1. Dos tercios de los puntos están cerca del valor central.
2. Algunos de los puntos están en o cerca del valor central.
3. Los puntos parecen flotar de un lado a otro de la línea central.
4. Los puntos están balanceados (casi en el mismo número) en ambos lados de la línea central.
5. No existen puntos fuera de los límites de control.
6. No hay patrones o tendencias en la gráfica.

La Figura 4.1.9 ilustra las zonas de una gráfica de control:



**Figura 4.1.9.** Zonas de una gráfica de control.

Al analizar gráficas  $\bar{X}$  y  $R$ , tómese un momento para estudiar la escala de la gráfica de rangos. La dispersión de los límites de control superior e inferior pondrá de manifiesto si existe una cantidad significativa de variación en el proceso. Esta señal de la cantidad de variación presente podría ignorarse si sólo se buscan patrones o puntos fuera de control en la gráfica  $R$ .

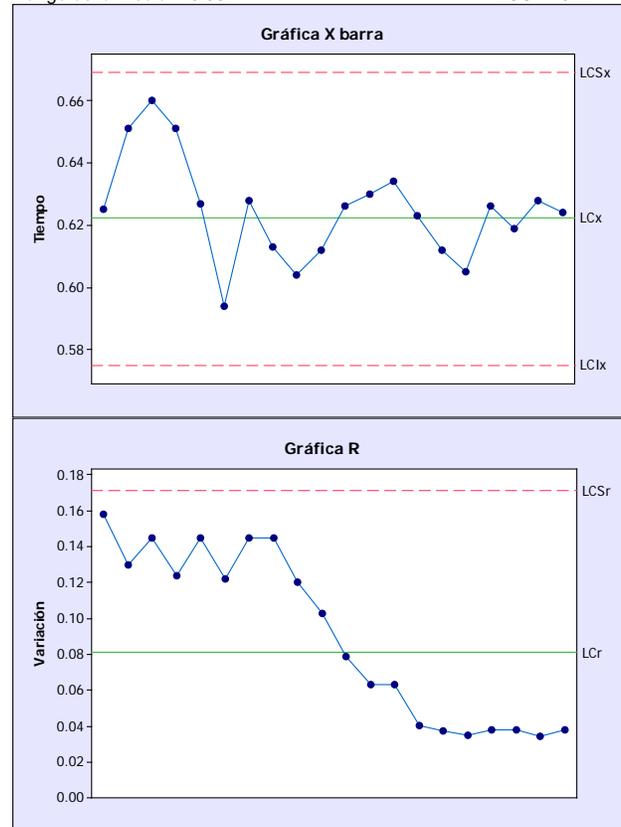
#### *Identificación de patrones*

Un proceso que no está bajo control o que es inestable muestra patrones de variación. Los patrones señalan la necesidad de investigar el proceso y determinar si se puede encontrar una causa atribuible para la variación. Las Figuras 4.1.10 a 4.1.15 muestran una diversidad de condiciones fuera de control. Se exageraron los patrones de estas figuras con la finalidad de que sean evidentes.

**Tendencias o cambios constantes de nivel.** Una tendencia es un cambio constante y progresivo en donde se centran los datos de la gráfica. La Figura 4.1.10 muestra una tendencia a la baja en la gráfica  $R$ . Observe que al comienzo del proceso los puntos estaban principalmente en la mitad superior de la gráfica de control y al final se ubicaron en la mitad inferior. La clave para identificar una tendencia o cambio constante de nivel es reconocer que los puntos están pasando lenta y constantemente de un nivel de la gráfica a otro.

PATRÓN: Tendencia por disminución de variación  
 Gran media: 0.0.622  
 Rango de la media = 0.081

NOMBRE DE PARTE: Temporizador  
 VARIABLE: Tiempo  
 LCLx = 0.0.75  
 LCSx = 0.669  
 LCSR = 0.171



**Figura 4.1.10.** Tendencia que muestra una disminución de la variación.

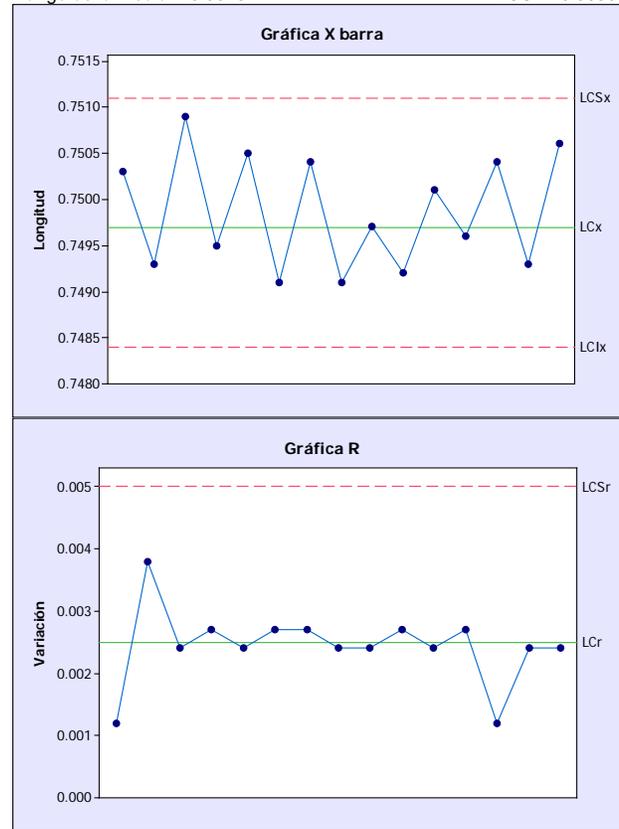
Una tendencia podría aparecer en la gráfica  $\bar{x}$  debido a desgaste de herramientas o troqueles, un deterioro gradual del equipo, una acumulación de pedacería, un porta piezas que se afloja lentamente, una alteración de los químicos utilizados en el proceso, o algún otro cambio gradual.

Las tendencias de la gráfica  $R$  pueden deberse a cambios en las capacidades de los trabajadores, desplazamiento de porta piezas o desgaste del equipo. Las mejoras reducirían la variación; el incremento en ésta reflejaría un descenso en la capacidad o un cambio en la calidad de los materiales entrantes.

Una tendencia oscilatoria también requeriría investigación (Figura 4.1.11). En este tipo de tendencia los puntos oscilan arriba y abajo por aproximadamente 14 puntos o más. Esto podría deberse a una falta de homogeneidad, quizá a una mezcla de la salida de dos máquinas que elaboran el mismo producto.

PATRÓN: Tendencia  
oscilatoria  
Gran media: 0.7497  
Rango de la media = 0.0025

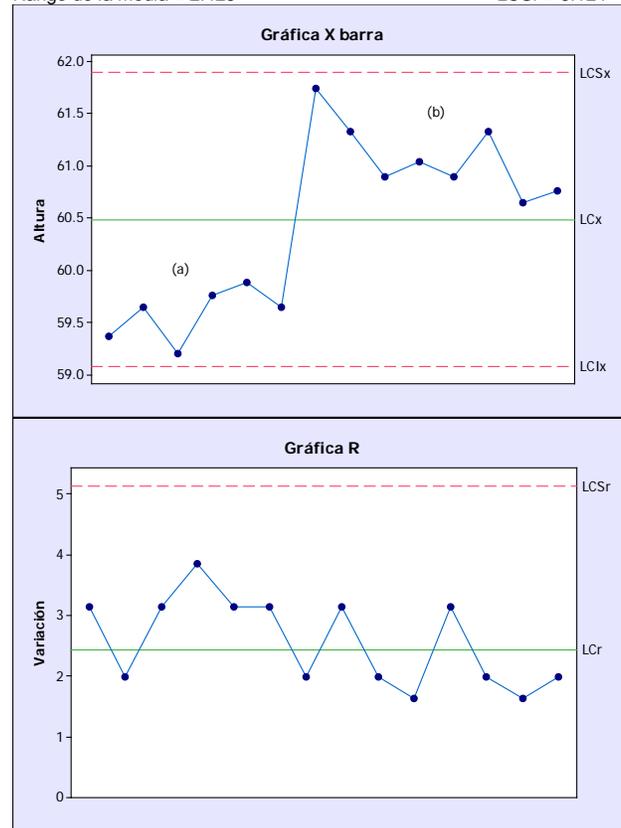
NOMBRE DE PARTE: Bloque patrón  
VARIABLE: Longitud  
LCI<sub>x</sub> = 0.7483  
LCS<sub>x</sub> = 0.7511  
LCS<sub>r</sub> = 0.0050



**Figura 4.1.11.** Tendencia oscilatoria.

**Cambio, salto o desplazamiento de nivel.** La Figura 4.1.12 ilustra lo que significa cambio, salto o desplazamiento de nivel. Observe que el proceso comienza en un nivel (Figura 4.1.12a) y salta rápidamente a otro nivel (Figura 4.1.12b) conforme el proceso continúa funcionando. Las causas de un repentino desplazamiento de nivel reflejan alguna nueva diferencia, sumamente significativa, en el proceso. Para la gráfica  $\bar{X}$ , las causas incluyen máquinas, troqueles o herramientas nuevos; una falla menor de alguna parte de una máquina; trabajadores nuevos e inexpertos; nuevos lotes de materia prima; nuevos métodos de producción, o cambios a las especificaciones del proceso. Para la gráfica  $R$ , las posibles fuentes de saltos o desplazamientos de nivel que ocasionan un cambio en la variabilidad o dispersión del proceso incluyen un operario nuevo o inexperto, un repentino incremento en el papel de equipos o porta piezas, o una mayor variación en el material entrante.

PATRÓN: Cambio de nivel      NOMBRE DE PARTE: Sensor de altura  
 VARIABLE: Altura  
 Gran media: 60.485      LCix = 59.084      LCSx = 61.887  
 Rango de la media = 2.428      LCSr = 5.124

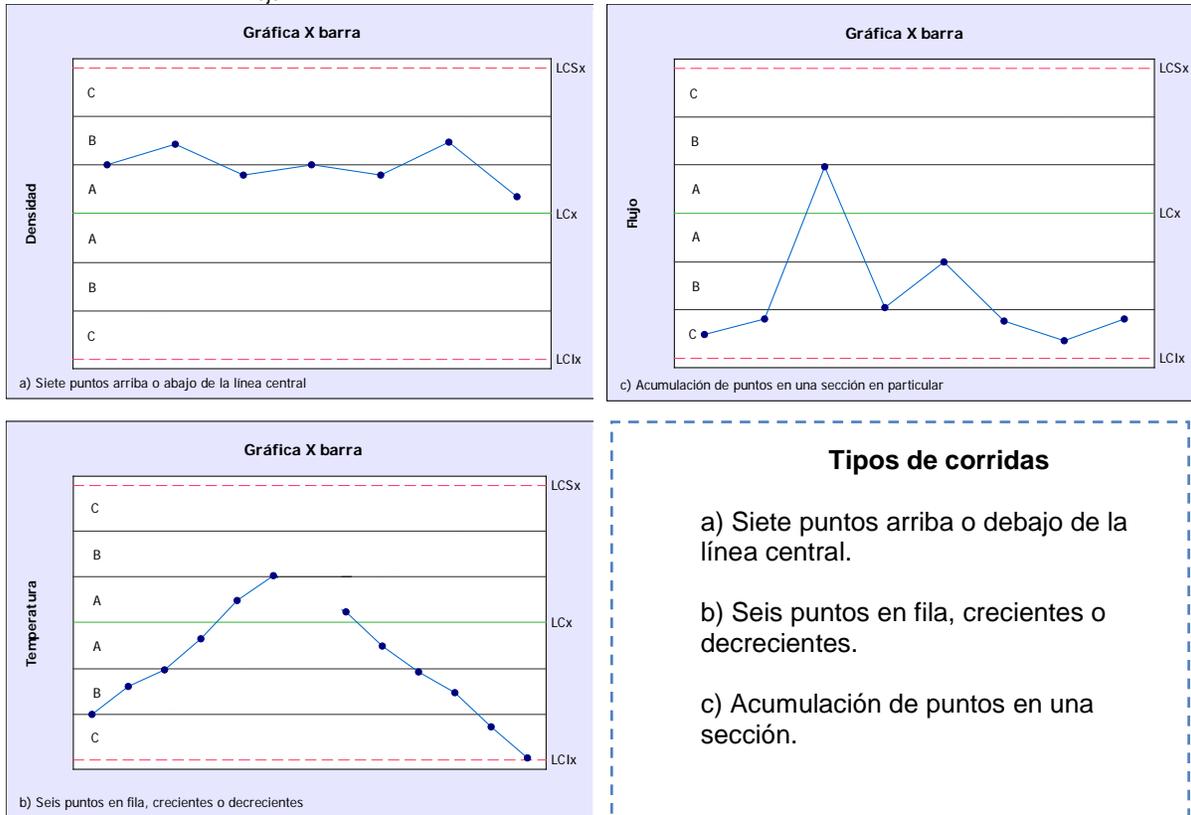


**Figura 4.1.12.** Cambio de nivel.

**Corridas.** Un proceso puede considerarse fuera de control cuando presenta corridas fuera de lo normal. Aunque los puntos de una gráfica de control no necesariamente alternan abajo y arriba de la línea central. Una acumulación de 7 puntos en fila arriba o debajo de la línea central sería improbable y tal vez tendría una causa atribuible. Lo mismo podría decirse de situaciones donde 10 de 11 o 12 de 14 puntos se localicen en alguno de los lados de la línea central (Figura 4.1.13a, b, c). Una corrida también se puede considerar como una tendencia si muestra valores crecientes o decrecientes.

PATRÓN: Corridas

NOMBRE DE PARTE: Sensor DTF  
VARIABLE: Densidad, temperatura,  
flujo



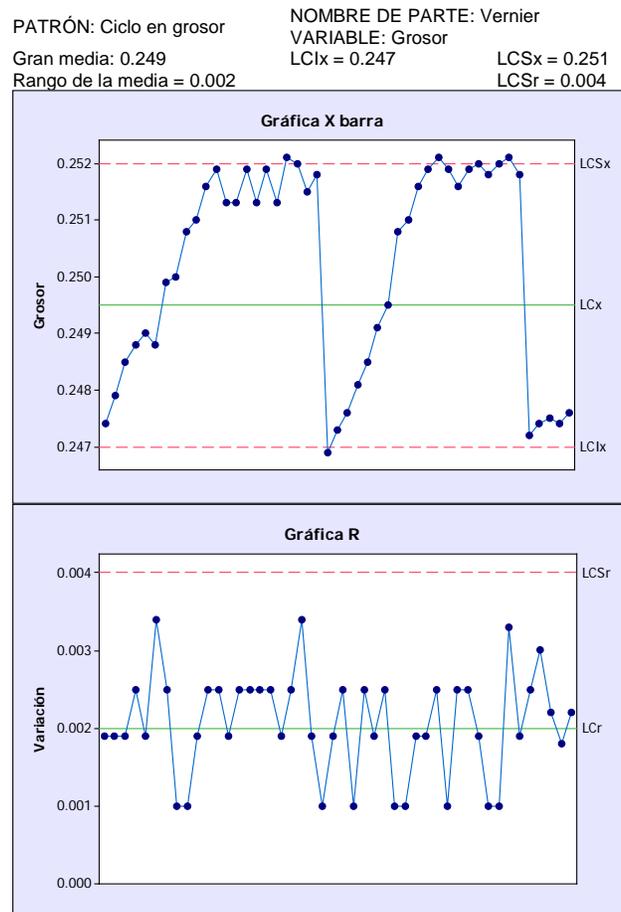
**Figura 4.1.13.** Corridas.

Las corridas en una gráfica  $\bar{X}$  pueden ser ocasionadas por cambios en la temperatura; desgaste de herramientas o troqueles; deterioro gradual del proceso, o deterioro de los químicos, lubricantes o refrigerantes utilizados en el proceso. Las corridas en la gráfica  $R$  son señal de un cambio en la variación del proceso. Las causas de estas corridas en la gráfica  $R$  podrían ser un cambio en la capacidad del operario, ya sea una mejora o una baja, o una mejora gradual en la homogeneidad del proceso debido a cambios en el material entrante o en el proceso mismo.

**Ciclos recurrentes.** Los ciclos recurrentes son ocasionados por cambios sistemáticos relacionados con el proceso. Al investigar ciclos aparentes (Figura 4.1.14) en la gráfica, es importante buscar causas que cambiarán, variarán o se repetirán cíclicamente con el tiempo. Para la gráfica  $\bar{X}$ , las posibles causas son condiciones de desgaste de máquinas o herramientas, una acumulación y posterior limpieza de pedacería u otro material de desperdicio alrededor del

herramental, programas de mantenimiento, rotación periódica de operarios, cansancio del trabajador, reemplazo periódico de refrigerante o lubricante, o cambios en el entorno del proceso como temperatura o humedad. Los ciclos en una gráfica *R* no son tan comunes; una gráfica *R* muestra la variación o dispersión del proceso, que por lo general no son cíclicas. Las posibles causas están relacionadas con ciclos de lubricación o cansancio del operario.

Los ciclos son difíciles de localizar porque tal vez el ciclo completo no esté presente en una sola gráfica. La frecuencia de inspección podría ocasionar que un ciclo pasara inadvertido. Por ejemplo, si el ciclo ocurre cada 15 minutos y las muestras se toman sólo cada 30 minutos, es posible que el ciclo pase inadvertido.



**Figura 4.1.14.** Ciclos recurrentes.

**Dos poblaciones.** Cuando una gráfica de control está bajo control, aproximadamente 68% de los promedios de las muestras caerán dentro de  $\pm 1\sigma$

de la línea central. Cuando una parte considerable de los promedios de las muestras aparecen cerca o fuera de los límites de control, podrían existir dos poblaciones de muestras. "Dos poblaciones" se refiere a la existencia de dos (o más) fuentes de datos, Figura 4.1.15.

En una gráfica  $\bar{X}$  las diferentes fuentes de producción podrían deberse a la salida de dos o más máquinas que se combinaron antes de tomar las muestras. Esto también podría deberse a la combinación del trabajo de dos operarios diferentes o a que en el proceso se hayan utilizado juntas dos fuentes distintas de materia prima. Un caso de dos poblaciones significa que los elementos muestreados no son homogéneos.

Este tipo de patrón en una gráfica  $R$  es señal de que diferentes trabajadores están usando la misma gráfica o de que la variación se debe a que se están utilizando materias primas procedentes de distintos proveedores (Summers, 2006, págs. 275-283).

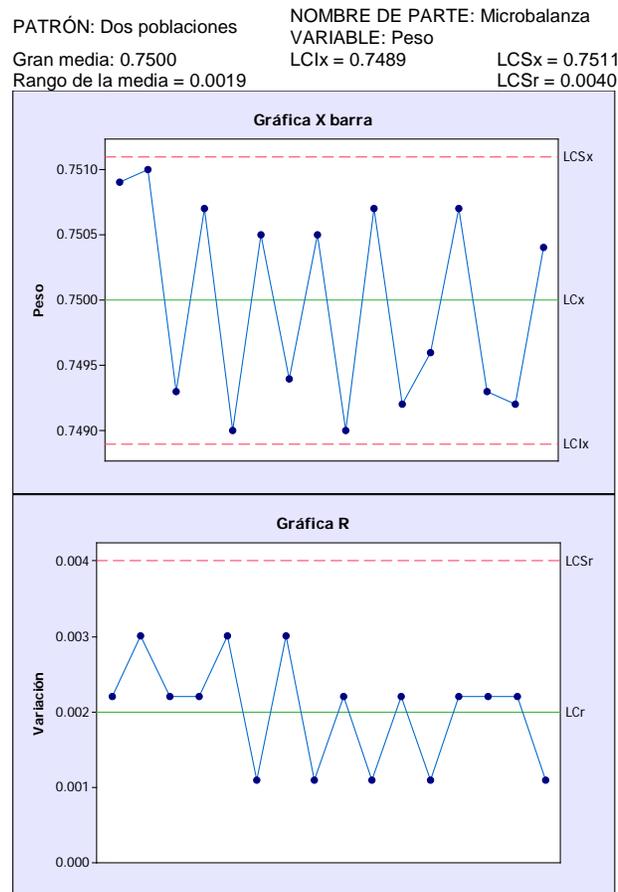


Figura 4.1.15. Dos poblaciones.

### Efecto del incumplimiento de la normalidad en las gráficas $\bar{X}$ y $R$

Pocas veces se encuentra una variable con valores que son infinitamente pequeños ( $-\infty$ ) o infinitamente grandes ( $+\infty$ ). Aún así, muchas variables aleatorias *positivas* (como estaturas, pesos y tiempos) tienen distribuciones que se aproximan bien mediante una distribución normal. Según la regla empírica, casi todos los valores de una variable aleatoria normal se encuentran en el intervalo de  $\mu \pm 3\sigma$ . Siempre que los valores ubicados a tres desviaciones estándar de la media sean *positivos*, la distribución normal proporciona un buen modelo para describir los datos (Mendenhall, Beaver, & Beaver, 2008, pág. 224).

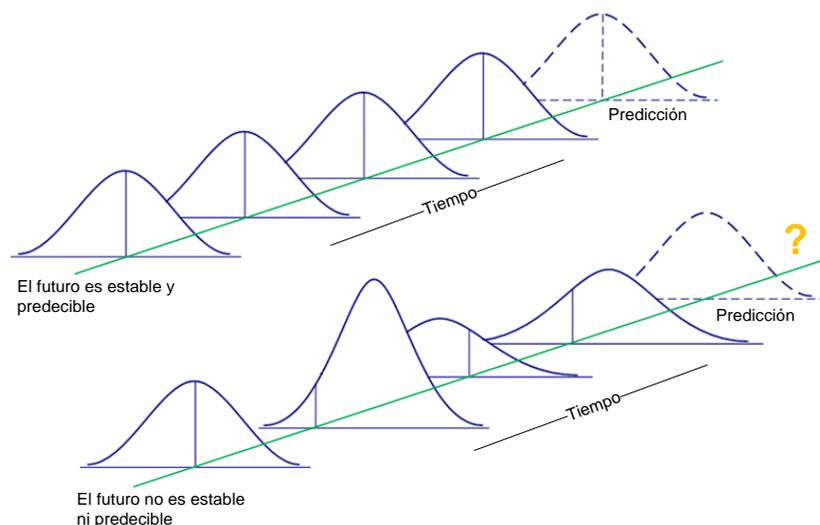
Un supuesto esencial en el desarrollo de las gráficas de control  $\bar{X}$  y  $R$  es que la distribución de la característica de la calidad es *normal*. En muchas situaciones puede haber razones para dudar de la validez de este supuesto. Por ejemplo, puede saberse que la distribución fundamental no es normal porque se ha recabado un gran número de datos que indican que el supuesto de normalidad no es apropiado. Ahora bien, si se conoce la forma de la distribución fundamental, es posible derivar distribuciones de muestreo de  $\bar{X}$  y  $R$  (o de alguna otra medida de variabilidad del proceso) y obtener límites de probabilidad exactos para las gráficas de control. Este enfoque podría resultar complicado en algunos casos, y la mayoría de los analistas seguramente preferirían utilizar el enfoque estándar basado en el supuesto de normalidad si sintieran que el efecto de la desviación de este supuesto no es serio. Sin embargo, quizá no se sepa nada de la forma de la distribución fundamental y entonces la única opción puede ser utilizar los resultados de la teoría normal. Evidentemente, en cualquiera de los casos, el interés se encontraría en conocer el efecto de las desviaciones de la normalidad sobre las cartas de control usuales para  $\bar{X}$  y  $R$  (Montgomery, Control Estadístico de la Calidad, 2007, págs. 232-233).

Varios autores han investigado el efecto de las desviaciones de la normalidad sobre las cartas de control. Burr señala que las constantes del límite de control de la teoría normal convencional son muy robustas para el supuesto de normalidad y pueden emplearse a menos que la población se aparte de manera extrema de la distribución normal. Schilling y Nelson investigaron que en distribuciones bimodales formadas como mezclas de dos distribuciones normales, una muestra de cuatro o cinco elementos es suficiente para asegurar una robustez razonable para el supuesto de normalidad en gráficas de control  $\bar{X}$ , no obstante, la gráfica  $R$  es más sensible a las desviaciones de la normalidad (Montgomery, Control Estadístico de la Calidad, 2007, pág. 233).

## Capacidad del proceso

Capacidad del proceso se refiere a la posibilidad de un proceso para producir productos o proporcionar servicios capaces de cumplir las especificaciones establecidas por el cliente o el diseñador. Al reducir la variabilidad de un proceso y crear calidad consistente se incrementa la viabilidad de predecir el desempeño futuro del proceso (Figura 4.1.16). El conocimiento de la capacidad del proceso permite saber si éste será capaz de cumplir las demandas de sus clientes. Los fabricantes de productos y los proveedores de servicios que conocen la capacidad del proceso pueden transmitir esta información a sus clientes. Luego, la pueden utilizar para apoyar decisiones relativas a especificaciones de un producto o proceso, métodos de producción adecuados, equipo por utilizar y compromisos de tiempo.

Los índices de capacidad de un proceso ( $C_p$  y  $C_{pk}$ ) son proporciones matemáticas que cuantifican la capacidad de un proceso de producir productos dentro de las especificaciones. Los índices de capacidad comparan la dispersión de los individuos creados por el proceso con los límites de especificación establecidos por el cliente o el diseñador. La dispersión 6 sigma de los individuos se puede calcular para un nuevo proceso que no ha producido un número significativo de partes o para un proceso que está actualmente en funcionamiento. En cualquier caso, no se puede determinar un verdadero valor 6 sigma hasta que el proceso haya alcanzado estabilidad, como lo describen las gráficas  $\bar{X}$  y  $R$ . Si el proceso no es estable, los valores calculados podrían no ser representativos de la verdadera capacidad del proceso (Summers, 2006, págs. 283-284).



**Figura 4.1.16.** Predicciones futuras.

Las siguientes son las relaciones entre los índices de capacidad  $C_{pk}$  y  $C_p$ :

1. Cuando  $C_p$  tiene un valor de 1.33 ó mayor, el proceso está produciendo un producto capaz de cumplir las especificaciones.
2. El valor  $C_p$  no refleja el centrado del proceso.
3. Cuando el proceso está centrado,  $C_p = C_{pk}$ .
4.  $C_{pk}$  siempre es menor que o igual a  $C_p$ .
5. Cuando  $C_p$  es mayor que o igual a 1.33 y  $C_{pk}$  tiene un valor de 1.33 o mayor, indica que el proceso está produciendo un producto que se apega a las especificaciones.
6. Cuando  $C_{pk}$  tiene un valor menor de 1.33, indica que el proceso está produciendo un producto que no se apega a las especificaciones.
7. Un valor  $C_p$  menor que 1.33 indica que el proceso no es capaz.
8. Un valor  $C_{pk}$  de cero indica que el promedio del proceso es igual a uno de los límites de la especificación.
9. Un valor  $C_{pk}$  negativo indica que el promedio está fuera de los límites de la especificación (Summers, 2006, pág. 288), (Montgomery, Control Estadístico de la Calidad, 2007, pág. 361).

### *Desempeño de un proceso*

Cuando un proceso no está bajo control, el Grupo de Acción de la Industria Automotriz (AIAG por sus siglas en inglés) integrado por representantes de las compañías automotrices Ford, General Motors y Daimler Chrysler, y de la American Society for Quality (ASQ); recomienda utilizar los *índices de desempeño del proceso*  $P_p$  y  $P_{pk}$ <sup>11</sup>. Incluso la American National Standards Institute, en el ANSI Standard Z1 para el análisis de Capacidad de Proceso (1996) establece que deberán usarse  $P_p$  y  $P_{pk}$  cuando el proceso no está bajo control.

Ahora, es claro que cuando el proceso tiene una distribución normal y está bajo control,  $P_p$  es en esencia  $C_p$  y  $P_{pk}$  es en esencia  $C_{pk}$ , ya que para un proceso estable la diferencia entre la desviación estándar muestral usual y la desviación estándar poblacional estimada es mínima. Sin embargo, cabe hacer notar que si el proceso no está bajo control, los índices  $P_p$  y  $P_{pk}$  no tienen ninguna interpretación razonable respecto a la capacidad del proceso, ya que no pueden predecir el desempeño del mismo. Además, sus propiedades estadísticas no son determinables y, en consecuencia, no pueden hacerse inferencias válidas respecto de sus verdaderos valores, los poblacionales (Montgomery, Control Estadístico de la Calidad, 2007, págs. 372-373).

<sup>11</sup> El cálculo podrá hacerse utilizando la desviación estándar muestral usual, o bien una expresión insesgada de esta, siempre y cuando no existan causas asignables a la variación del proceso.

## 4.2. ¿Qué ocurre durante la fase “Hacer”?

### ETAPA 7. SELECCIONAR E IMPLEMENTAR LA SOLUCIÓN

Hemos estado aplicando técnicas de resolución de problemas para encontrar la causa raíz de un problema. Una vez que se identifica la causa, es el momento de proponer posibles soluciones. Esto inicia la sección Hacer del ciclo PDSA, la parte del ciclo que atrae la atención de todo mundo. Tan fuerte es el deseo de hacer algo que muchos solucionadores de problemas se ven tentados a reducir a prácticamente nada la cantidad de tiempo destinada a planificar. Se debe evitar la tentación de proponer soluciones de inmediato. Las mejores soluciones son aquellas que resuelven el problema real. Éstas sólo se encuentran después de identificar la causa raíz del problema.

La parte más significativa del esfuerzo de resolución de problemas se debe concentrar en la fase Planificar.

Es importante reconocer que la aplicación de estas técnicas no significa que debe ignorarse el problema inmediato. Se deben emprender acciones inmediatas para rectificar cualquier situación que no satisfaga las necesidades, requerimientos y expectativas razonables del cliente. Sin embargo, estos remedios rápidos son sólo eso: un arreglo rápido de un problema para el corto plazo; estos remedios simplemente dan tiempo para encontrar una solución para el largo plazo. Un remedio rápido nunca se debe considerar como el fin de un problema. Los problemas sólo se pueden dar por resueltos cuando no se vuelven a presentar.

La selección e implementación de la solución requiere que el equipo del proyecto elija la mejor solución para el problema que se analiza. La solución se debe evaluar contra cuatro criterios generales:

1. La solución se debe elegir con base en su potencial para evitar una recurrencia del problema. Un remedio rápido o a corto plazo para un problema sólo significa que se desperdiciará tiempo en resolver este problema cuando se vuelva a presentar en el futuro.
2. La solución debe abordar la causa de raíz del problema. Un remedio rápido o a corto plazo que se enfoque en corregir los síntomas de un problema desperdiciará tiempo porque el problema se presentará nuevamente en el futuro.
3. La solución debe ser rentable. La solución más cara no necesariamente es la mejor para los intereses de la compañía. Las soluciones podrían requerir

determinar los planes futuros de la compañía para un proceso o un producto el particular. Cambios mayores al proceso, sistema o equipo tal vez no sean una solución adecuada para un proceso o producto que se discontinuará en un futuro cercano. Será necesario investigar los avances tecnológicos para determinar si representan las soluciones más rentables.

4. **La solución debe tener la capacidad de implementarse en un tiempo razonable.** Es necesaria una solución oportuna para el problema con el fin de evitar a la compañía la carga de monitorear el problema actual y sus remedios rápidos asociados.

Con frecuencia, los integrantes del equipo de resolución de problemas implementan la solución. Para garantizar el éxito de la implementación de la solución es de vital importancia asignar deberes a individuos específicos y hacerlos responsables de llevar a cabo la tarea. Saber quién va a hacer qué y cuándo, ayudará a garantizar que el proyecto irá por buen camino.

#### 4.3. ¿Qué ocurre durante la fase “Estudiar”?

##### **ETAPA 8. EVALUAR LA SOLUCIÓN-EL SEGUIMIENTO**

Después de implementadas y de haberles dado tiempo para funcionar, las acciones emprendidas para resolver el problema se revisan con el fin de saber si realmente se ha resuelto el problema. Durante esta fase estudiamos los resultados y preguntamos: “¿Está funcionando la solución que elegimos? ¿Qué aprendimos?”. Para determinar si la solución ha funcionado, se deben aplicar las mediciones del desempeño creadas en el paso 4. Los datos recopilados durante la fase de análisis del proyecto deben compararse con datos actuales tomados del proceso. Se deben utilizar gráficas de control, histogramas y diagramas de ejecución para supervisar el proceso, tanto antes como después. Si se utilizaron estos recursos durante el análisis inicial del problema, se puede hacer una comparación directa para determinar qué tan bien se está ejecutando la solución. Si la solución no está corrigiendo el problema, entonces se debe volver a empezar el ciclo PDSA para determinar una mejor solución.

#### 4.4. ¿Qué ocurre durante la fase “Actuar”?

##### **ETAPA 9. ASEGURAR LA PERMANENCIA**

La última etapa, Actuar, implica tomar la decisión de adoptar el cambio, abandonarlo o repetir el ciclo de resolución de problemas. Si se adopta el cambio, entonces se deben realizar esfuerzos para asegurar que los nuevos

métodos se han establecido de tal manera que se pueda mantener el nuevo nivel de desempeño de la calidad. Ahora que una investigación de seguimiento ha puesto de manifiesto que el problema se ha solucionado, es importante que continúe el desempeño mejorado. Esta etapa del proceso de mejora de calidad tiene como propósito asegurar que los nuevos controles y procedimientos se mantengan vigentes. Es fácil creer que el método “nuevo y mejorado” debe utilizarse sin fallas; sin embargo, en cualquier situación en que tiene lugar un cambio, existe la tendencia de regresar a los viejos métodos, controles y procedimientos cuando se incrementa el estrés. Bajo estrés, la gente tiene la tendencia a regresar a sus prácticas originales.

Para evitar que la gente caiga en las viejas rutinas y métodos, debe haber controles para recordarle el nuevo método. La capacitación extensiva y una breve capacitación de seguimiento son muy útiles para arraigar el nuevo método. Se deben establecer los métodos e implantar revisiones de seguimiento para evitar recurrencias de un problema.

#### **ETAPA 10. MANTENER LA MEJORA CONTINUA**

Es fácil identificar los proyectos de mejora. Una revisión de operaciones pondrá al descubierto muchas oportunidades de mejora. Cualquier fuente de desperdicio, como las reclamaciones de garantía, horas extra, recortes, repetición de procesos, retrasos de la producción o áreas que necesiten más capacidad, son proyectos potenciales. Incluso las mejoras pequeñas pueden dar como resultado un impacto significativo en las utilidades de la organización (Summers, 2006, págs. 290-293).

### **4.5. Conclusiones del capítulo**

El desarrollo del *ciclo Deming* en cada una de sus etapas y pasos permite concretar el conocimiento de las diferentes herramientas (técnicas) que pueden ser aplicadas de forma sistemática en la solución de problemas para identificar causas raíz y proponer soluciones mediante acciones correctivas basadas en criterios de eficacia, recurrencia, rentabilidad y tiempo, a fin de asegurar su permanencia y promover la mejora continua; así como aprender de las experiencias obtenidas para crear un conocimiento sólido que sirva de referencia en futuras situaciones y en aras del desarrollo de una cultura de prevención acorde a las necesidades de cada compañía.

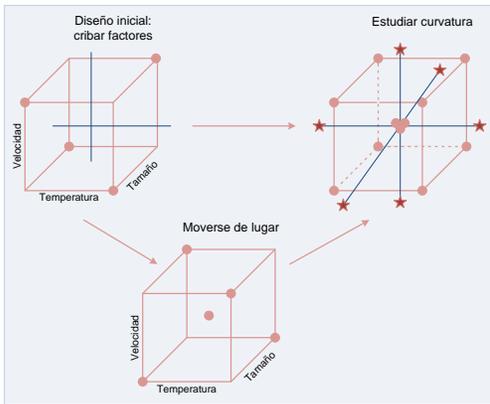
Por otra parte, el seguimiento de las soluciones implementadas permite evaluar que tan bien están funcionando estas, para lo cual es importante comparar el

“antes y después” con la finalidad de identificar si el problema se ha corregido, en cuyo caso es importante asegurar el nuevo desempeño de la calidad a través de controles y procedimientos adecuados que permitan la toma acertada de decisiones y eviten la recurrencia de fallas y viejas actitudes de trabajo, dando por consecuencia oportunidad a la mejora continua de procesos.



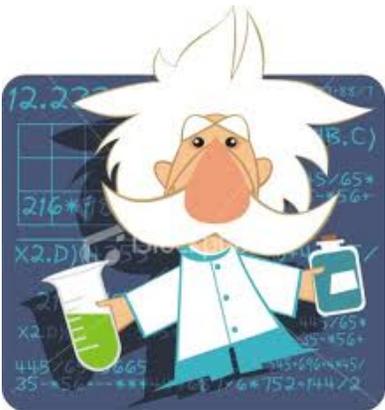
*Capítulo 5*

*Optimización de procesos con  
metodología de superficie de respuesta*

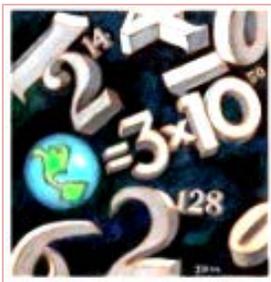


## 5. Introducción

*Algunas veces hay experimentos con los que no se obtienen las respuestas buscadas o el nivel de mejora logrado no es suficiente, por lo que es necesario experimentar de manera secuencial hasta encontrar los niveles de mejora deseado. En este caso, después de una primera etapa experimental quizá sea necesario desplazar la región experimental (moverse de lugar) en una dirección adecuada, o bien, explorar en forma más detallada la región experimental inicial. La forma de realizar ambas cosas son parte de la llamada metodología de superficie de respuesta (MSR).*



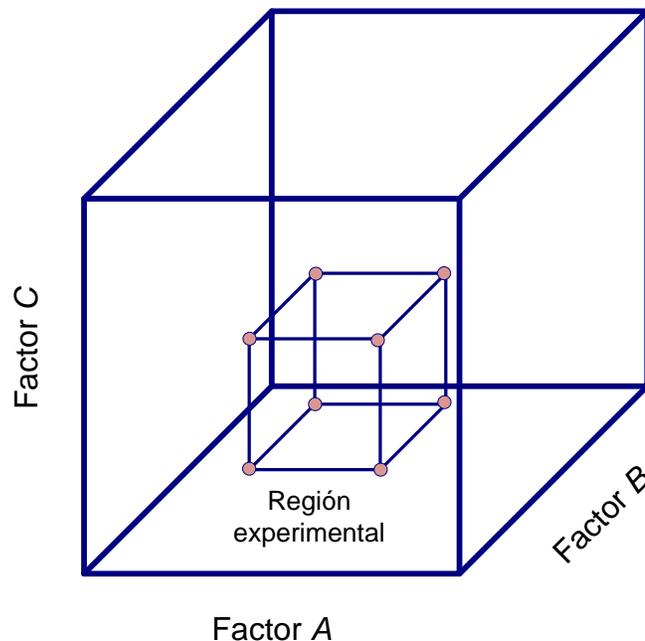
*La MSR es la estrategia experimental y de análisis que permite resolver el problema de encontrar las condiciones de operación óptimas de un proceso, es decir, aquellas que dan por resultado “valores óptimos” de una o varias características de calidad del producto.*



*Con base en lo anterior, el presente capítulo aborda el concepto de optimización y su relación con la superficie de respuesta, incluyendo de manera somera sus diseños y modelos, así como las principales técnicas de optimización empleadas básicamente en una amplia variedad de procesos aplicables en diversos tipos de la industria de manufactura.*

## 5.1. Región experimental y región de operabilidad

La *región experimental* es el espacio delimitado por los rangos de experimentación utilizados con cada factor. La *región de operabilidad* está delimitada por el conjunto de puntos o condiciones donde el equipo o proceso puede ser operado. Es difícil delimitar con certeza el tamaño de la región de operabilidad, ya que aun cuando se conozca (por especificaciones del equipo) el rango en que se puede colocar cada factor individual, es necesario determinar esos límites considerando varios factores de manera simultánea. Por ejemplo, es posible que la *temperatura* se pueda correr en su nivel más alto de operabilidad, siempre y cuando los factores *velocidad* y *fuerza* se mantengan bajos. La región de operabilidad considera todas las combinaciones posibles de los niveles de los factores donde el proceso puede operarse y ésta siempre es igual o más grande que la región experimental. Para mayor sencillez se consideran regiones de forma regular; en la Figura 5.1.1 se presentan las regiones de operabilidad y experimental.



**Figura 5.1.1.** Regiones de operabilidad (cubo mayor) y experimental.

En la MSR es importante tener presente esta visión de regiones de operabilidad y experimental, ya que en principio, el punto óptimo que interesa encontrar pudiera localizarse en cualquier lugar de la región de operabilidad, dentro o fuera de la

región experimental inicial. En procesos ya establecidos y muy estudiados, es de esperarse que dicho punto óptimo se encuentre “no muy lejos” de las condiciones de operación usuales, posiblemente dentro de la región experimental inicial. En cambio, cuando el proceso es nuevo o cuando se está escalando o rediseñando, es más probable que el punto de interés se ubique fuera de la primera región experimental propuesta para el experimento inicial, y en ese caso primero será necesario acercarse a dicho punto para luego “atraparlo”.

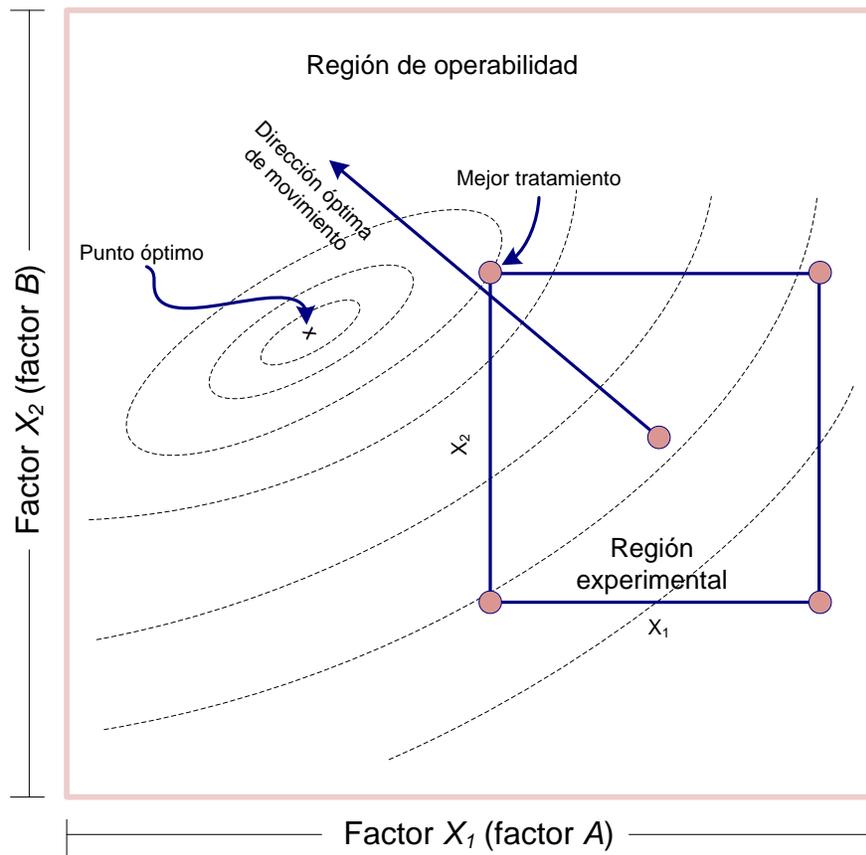
## 5.2. Mejor tratamiento y punto óptimo

Como conclusión de un experimento se puede encontrar el *mejor tratamiento* o *mejor combinación de niveles de los factores estudiados*, y muchas veces éste resulta ser uno de los que se corrieron en el experimento. En particular, en diseños factoriales completos el mejor tratamiento es el “tratamiento ganador”, desde el punto de vista estadístico, de entre todos los que se probaron en el estudio. En cambio, el *punto óptimo* implica que es la mejor combinación posible en toda la región de operabilidad. Así, determinar el *punto óptimo* plantea un reto más fuerte para el experimentador y requiere de una estrategia más completa, que incluye la posibilidad de realizar varios experimentos en forma secuencial y el uso de otras técnicas de análisis.

En la Figura 5.2.1 se muestra la diferencia entre punto óptimo y mejor tratamiento. Supóngase que las *curvas de nivel* o *isolíneas* en esta figura representan el “verdadero comportamiento” de la respuesta, el cual tiene un punto óptimo localizado en el centro de la elipse más pequeña, que por cierto está fuera de la región experimental actual. La superficie de respuesta representada en la figura se puede imaginar como una montaña y la región experimental se ubica a un costado de la cima; cada curva de nivel representa puntos sobre la montaña que tiene la misma altura. El problema es encontrar la combinación  $(x_{01}, x_{02})$  que da por resultado el *rendimiento óptimo del proceso*.

Por otra parte, el mejor tratamiento o “tratamiento ganador” representado en la Figura 5.2.1 es la combinación de niveles  $(x_1 = -1, x_2 = 1)$ , que resultaría de analizar el experimento  $2^2$  con un punto al centro representado en la figura. Es razonable que el tratamiento ganador sea el punto experimental más cercano al verdadero punto óptimo, sobre todo si el experimento inicial tiene una buena región experimental. En el caso de la figura, para atrapar el óptimo es preciso desplazarse de la región actual en la mejor dirección y correr al menos otro diseño experimental que abarque al punto en cuestión y permita estudiar los

efectos de curvatura pura. En la práctica, la realidad del proceso no se conoce, por lo tanto no se sabe dónde está el punto óptimo y sólo se dispone de la información obtenida en la región experimental para inferir hacia dónde se debe continuar explorando. En la Figura 5.2.1 se supone conocida la realidad del proceso con el fin de ilustrar los conceptos, en especial la diferencia entre el mejor tratamiento y el punto óptimo.



**Figura 5.2.1.** Mejor tratamiento y punto óptimo, región experimental y región de operabilidad.

En algunos procesos ocurrirá que el tratamiento ganador resulta ser casi tan bueno como el punto óptimo. Por ejemplo, si el tratamiento ganador proporciona un rendimiento de 97%, ¿vale la pena realizar el esfuerzo experimental y de análisis para encontrar el punto óptimo de operación sólo por el 3% restante? La respuesta a esta pregunta depende, entre otras cosas, de cuanta ganancia en términos económicos representa 3%, y si el proceso tiene la capacidad de dar el 100% de rendimiento.

### 5.3. Elementos de la MSR

La metodología de superficie de respuesta implica tres aspectos: *diseño*, *modelo* y *técnica de optimización*. El diseño y el modelo se piensan al mismo tiempo, y dependen del tipo de comportamiento que se espera en la respuesta. De manera específica, el modelo puede ser de primero o segundo orden (plano o con curvatura); por ello, el tipo de diseño utilizado y el método de optimización se clasifican, según sea el caso, como de primero o segundo orden.

El aspecto *diseño* implica que para optimizar un proceso se debe aplicar el *diseño de experimentos*, en particular aquellos que sirven para ajustar un *modelo de regresión lineal múltiple* (Anexo I). Más adelante se presentan algunos de estos diseños, conocidos genéricamente como *diseños para superficie de respuesta*.

El aspecto del *modelo* utiliza el *análisis de regresión lineal múltiple*, junto con sus elementos básicos que son: parámetros del modelo, modelo ajustado, significancia del modelo, prueba de falta de ajuste, residuos, predichos, intervalos de confianza para predichos y coeficiente de determinación.

Por último, el aspecto de *optimización* está formado por algunas técnicas matemáticas que sirven para que, dado un modelo ajustado, sea factible explorarlo a fin de obtener información sobre el punto óptimo. Conviene recordar técnicas como: derivadas de funciones, multiplicadores de Lagrange, operaciones con matrices, valores y vectores propios y sistemas de ecuaciones simultáneas.

La metodología de superficie de respuesta distingue tres etapas en la búsqueda del punto óptimo, y estas son: *cribado*, *búsqueda I o de primer orden* y *búsqueda II o de segundo orden*.

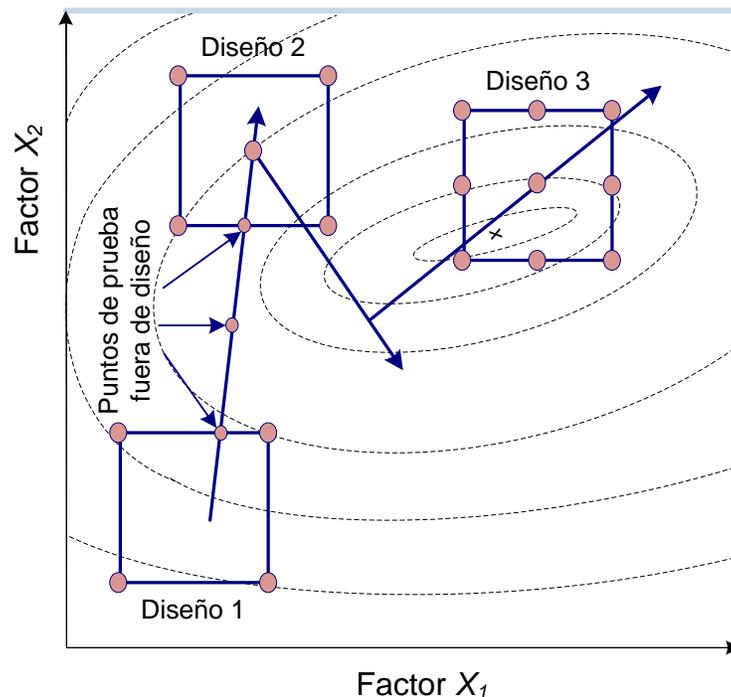
A continuación se describe brevemente cada una de estas etapas:

1. **Cribado.** La optimización de un proceso se inicia con esta etapa cuando tiene muchos factores (más de 6 u 8) que influyen en la variable de interés. Por ejemplo, pensemos en una máquina que se puede manipular en 10 parámetros diferentes y que no se tiene una idea clara de cómo influye cada uno de ellos; en primer lugar es preciso correr un experimento para identificar los pocos factores que tienen mayor influencia.
2. **Búsqueda I o de primer orden.** Esta etapa se aplica cuando se tienen pocos factores ( $k \leq 5$ ), y se sabe que éstos influyen en la variable de respuesta. En esta etapa se corre un diseño de primer orden que permita

caracterizar en forma preliminar el tipo de superficie de respuesta y detectar presencia de curvatura.

3. **Búsqueda II o de segundo orden.** En el momento en que se detecta la presencia de curvatura, o bien, que la superficie es más complicada que un hiperplano, se corre o se completa un diseño de segundo orden para caracterizar mejor la superficie de respuesta y modelar la curvatura. Con el modelo ajustado se determinan las condiciones óptimas de operación del proceso (Figura 5.3.1).

Si la superficie no tiene curvatura y es descrita de manera adecuada por el modelo de primer orden, entonces este modelo se utiliza para moverse experimentando en la mejor dirección hasta detectar un cambio de tendencia (Figura 5.3.1). En este caso se aplica de nuevo la búsqueda I. Pero si hay curvatura o la superficie es más complicada se pasa a la búsqueda II.



**Figura 5.3.1.** Visión gráfica de la metodología de superficie de respuesta.

La metodología de superficie de respuesta representada en la Figura 5.3.1, supone ya rebasada la etapa de cribado y se presentan sólo las etapas de búsqueda de primero y segundo orden (I y II), considerando dos variables de

proceso. La realidad del proceso está representada por las curvas de nivel, y el punto óptimo deseado se encuentra en el centro de la superficie de más pequeña, marcado con una cruz. En la práctica no se conoce a *priori* dónde se ubica el punto óptimo debido a que la realidad se desconoce, no obstante, la MSR es buena estrategia para llegar a éste<sup>12</sup>.

Imagínese a los tres diseños como ventanas por las que se observa la realidad desconocida del proceso; el modelo ajustado sobre cada diseño representa una aproximado a esa realidad. En el primer diseño se está lejos del punto óptimo, y el comportamiento de la superficie se modela bien con un plano y no se detecta curvatura. Con este primer modelo se encuentran puntos en la dirección de máximo ascenso para probarlos en el proceso, y se experimenta en ellos hasta que el proceso no sigue la tendencia marcada por el plano. El último punto en donde el proceso mantuvo la tendencia es el centro del diseño 2.

En el diseño 2 vuelve a ser suficiente un modelo de primer orden para modelar el comportamiento de la respuesta. Se determina la dirección óptima de movimiento, se experimenta en esa dirección hasta detectar que ya no conviene seguirla. Asimismo, se cambia de rumbo sin experimentar, al observar de dónde se partió; se determinan puntos para probar el proceso en esta nueva dirección hasta detectar un cambio en la tendencia. Entonces, se plantea un tercer diseño, cuyo punto al centro ahora sí detecta la presencia de curvatura. Se aumenta el diseño, este caso a un  $3^2$  y se estima el modelo de segundo orden. Puesto que el punto óptimo se encuentra dentro de la región experimental puede atraparse determinando sus coordenadas.

#### 5.4. Modelos

Como se explicó antes, la superficie de respuesta se caracterizan ajustando un modelo a los datos experimentales. Los modelos que se utilizan en MSR son básicamente polinomios. De esta manera, si se tienen  $k$  factores, el *modelo de primer orden* está dado por:

$$Y = \beta_0 + \sum_{i=1}^k \beta_i x_i + \varepsilon$$

---

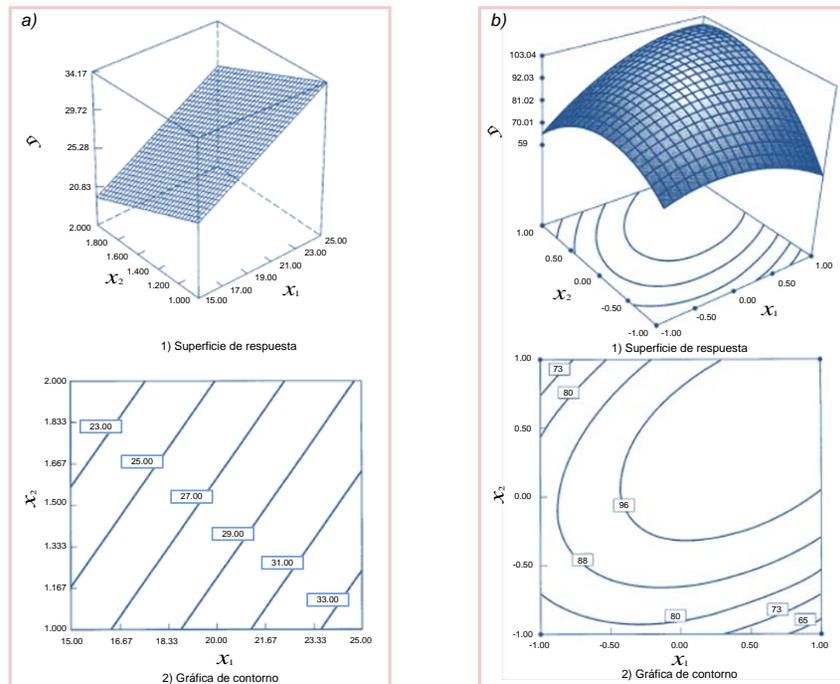
<sup>12</sup> Aunque baja, exista la posibilidad de que la MSR lleve a un óptimo local. por lo que el experimentador debe estar consciente de ello y tener idea del potencial del proceso.

y el modelo de segundo orden es:

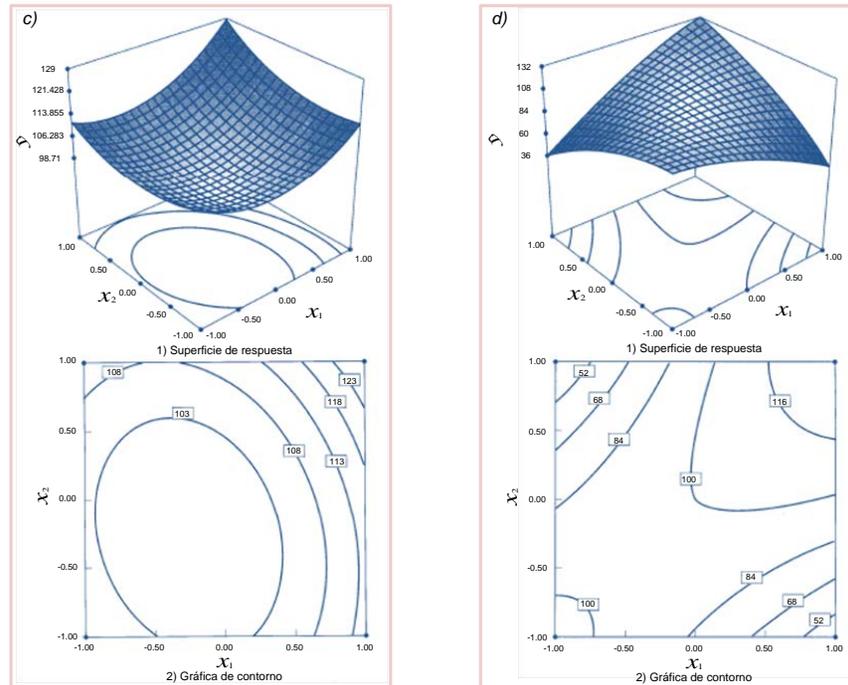
$$Y = \beta_0 + \sum_{i=1}^k \beta_i x_i + \sum_{i=1}^k \beta_{ii} x_i^2 + \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^k \beta_{ij} x_i x_j + \varepsilon$$

La forma de estimar los parámetros de estos modelos y su interpretación se puede consultar en el Anexo I.

En la figura 5.4.1 se muestran las gráficas para los modelos dados por las ecuaciones anteriores, en donde se consideran variables de proceso  $x_1$  y  $x_2$ , así como diferentes valores de los parámetros. La figura 5.4.1a representa un modelo de primer orden y se observa que su superficie es un plano. En las figuras 5.4.1b, c y d se representan varios modelos de segundo orden. La forma específica que toma la superficie depende de los signos y magnitudes de los coeficientes en el modelo. En las figuras se representan las tres formas básicas, que son: b) superficie de máximo (*montaña*), c) superficie de mínimo (*valle*) y d) superficie con punto de silla (*minimax*).



**Figura 5.4.1.** Superficies de respuesta y gráficas de contorno que ilustran: a) un modelo de primer orden y b) un punto de respuesta máxima (Montgomery, Diseño y Análisis de Experimentos, 2007).



**Figura 5.4.1.** Superficies de respuesta y gráficas de contorno que ilustran: c) un punto de respuesta mínima y d) un punto de silla o minimax (Montgomery, Diseño y Análisis de Experimentos, 2007).

Para más de dos factores las superficies de respuesta no se pueden graficar completas de una sola vez porque se encuentran en cuatro dimensiones o más, pero se preserva la misma idea. Esto es, para  $k > 2$  el modelo de primer orden representa un *hiperplano* y el de segundo orden constituye un *hiperelipsoide* o *hiperboloide*. Sin embargo, para  $k = 3$  factores es posible graficar la superficie haciendo las tres gráficas con dos factores a la vez, con el tercero constante.

### MODELOS JERÁRQUICOS

Un modelo de superficie de respuesta es jerárquico si contiene todos los términos más simples que componen los términos de mayor orden que están en el modelo. Por ejemplo, el modelo  $\hat{Y} = \hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 x_1 + \hat{\beta}_{12} x_1 x_2 + \hat{\beta}_{11} x_1^2$  no es jerárquico, puesto que no está el término  $\hat{\beta}_2 x_2$ , pero si contiene la interacción  $\hat{\beta}_{12} x_1 x_2$ ; para convertirlo en un modelo jerárquico habría que incluir el término  $\hat{\beta}_2 x_2$  o eliminar el término de interacción  $\hat{\beta}_{12} x_1 x_2$ .

En superficie de respuesta se prefieren los modelos jerárquicos, ya que tienen un comportamiento más estable y suave que facilita la exploración de las superficies que representan. Esto implica que la eliminación de efectos o términos del

modelo debe ser menos estricta que en análisis de varianza, cuando el objetivo es encontrar un tratamiento ganador, además, además de permitir que algunos términos no significativos permanezcan en el modelo para lograr la jerarquía.

## 5.5. Técnicas de optimización

Una vez que se tiene el modelo debidamente ajustado y validado se procede a explorar la superficie descrita por el modelo para encontrar la combinación de niveles en los factores que dan por resultado un valor óptimo de respuesta, o bien, para determinar la dirección óptima de movimiento en la que se debe experimentar en el futuro. Si el modelo no explica un mínimo de 70% del comportamiento de la respuesta, en términos del  $R^2_{aj}$ , no se recomienda utilizarlo para fines de optimización porque su calidad de predicción es mala. En adelante supondremos niveles codificados para los factores (-1, +1), lo cual facilita las interpretaciones y los cálculos. Por lo que siempre que se encuentren las condiciones óptimas o la dirección de experimentación futura, primero se hará en condiciones codificadas y después eso se debe traducir a condiciones o niveles reales. Aunque el uso de software puede evitar el uso de códigos.

La técnica de optimización a utilizar depende del tipo de modelo ajustado y existen básicamente tres métodos, que son:

1. Escalamiento ascendente (o descendente).
2. Análisis canónico.
3. Análisis de cordillera.

El *escalamiento ascendente* es para el modelo de primer orden y las otras dos técnicas son para el modelo de segundo orden (Gutiérrez Pulido & De la Vara Salazar, 2008, págs. 386-394).

Por razones inherentes al presente estudio de caso, los métodos de *escalamiento ascendente* y *análisis de cordillera* son descritos brevemente para abordar con mayor énfasis el método de *análisis canónico*.

### ESCALAMIENTO ASCENDENTE (DESCENDENTE)

Cuando la variable de respuesta de interés es del tipo: mientras más grande mejor, se tiene un *escalamiento ascendente*; pero si lo que interesa es: mientras más pequeño mejor, se trata de *escalamiento descendente*. Cuando la respuesta es del tipo: el valor nominal es lo mejor, el problema es localizar la curva de nivel específica que tenga la altura o valor requerido de la variable de

respuesta. En este caso, cada punto sobre la curva de nivel es una solución, y de todos ellos se elige el de menor variabilidad y/o menor costo.

La técnica de *optimización de escalamiento* se aplica cuando, de acuerdo con la valoración inicial, se cree que se está lejos de la condición óptima, por lo que será necesario explorar una región de experimentación inicial y a partir de esta determinar una dirección en la cual experimentar fuera de la región inicial.

Así, a partir del conocimiento que ya se tiene del problema es preciso seleccionar los niveles de los factores para determinar la región de exploración. A continuación se corre un diseño de primer orden (típicamente un diseño  $2^k$  completo o fraccionado con puntos al centro) para explorar la región experimental determinada antes. Se analizan con detalle los resultados y se ajusta un modelo de primer orden con niveles codificados. Si éste explica satisfactoriamente la variabilidad observada es necesario continuar, de lo contrario, investigar a qué se debe la falta de ajuste.

### ANÁLISIS CANÓNICO

Se aplica un diseño de segundo orden cuando se quiere explorar con más amplitud una región experimental y/o cuando se espera que el punto óptimo ya esté cerca (probablemente dentro de la región experimental). El *análisis canónico* es una de las técnicas para analizar el modelo de segundo orden y consiste en los siguientes pasos:

1. A partir del conocimiento que ya se tiene del problema, seleccionar los niveles de los factores para determinar la región de exploración.
2. Correr un diseño de segundo orden (un diseño de composición central, por ejemplo) para explorar la región experimental determinada antes.
3. Ajustar un modelo de segundo orden con niveles codificados. Si este explica bien la variabilidad observada continuar al siguiente paso; de lo contrario, investigar por qué la falta de ajuste (¿mucha variabilidad?, ¿región más complicada?) y proceder en consecuencia.
4. Encontrar las coordenadas del punto estacionario.
5. Expresar el modelo ajustado en su forma canónica. El análisis canónico consiste en reescribir el modelo ajustado de segundo orden en su *forma canónica*, es decir, se expresa en términos de nuevas variables llamadas *variables canónicas*, las cuales son transformaciones de las variables codificadas. La ventaja es que la ecuación canónica proporciona información a simple vista sobre el tipo de superficie que se está observando y sobre su forma.

6. Evidenciar la relación entre las variables canónicas y las variables codificadas.

En la práctica, si se cuenta con un software adecuado no necesariamente se siguen los últimos tres pasos de dicho análisis. La mejor estrategia será encontrar, primero los coeficientes de la ecuación canónica que indican el tipo de superficie observada y sólo si ésta es del tipo que interesa (por ejemplo un máximo), entonces se procede a localizar las coordenadas del punto estacionario. Si la superficie encontrada no es del tipo deseado se sigue el análisis de cordillera descrito en la siguiente subsección. Sin embargo, primero veamos cómo determinar el punto estacionario, dado que interviene en el término independiente de la ecuación canónica.

#### *DETERMINACIÓN DEL PUNTO ESTACIONARIO (CANDIDATO ÓPTIMO)*

El *punto estacionario* es el punto  $(x_{10}, x_{20}, \dots, x_{k0})$  en el espacio de factores, sobre el cual el plano tangente a la superficie tiene pendiente igual a cero. Por ejemplo, si la superficie tiene un máximo, el punto estacionario es justo el punto donde se ubica ese máximo. De aquí que el punto estacionario sea un candidato natural o punto óptimo, que resulta "electo" sólo cuando es del tipo que interesa y se encuentra dentro de la región experimental. Podría pasar que aunque se esté buscando un máximo, el punto estacionario sea un mínimo o punto de silla, en cuyo caso evidentemente no se trataría del óptimo buscado.

Suponga que ya se realizaron los tres primeros pasos de un análisis canónico, y que por lo tanto ya se tiene ajustado un modelo de segundo orden (Gutiérrez Pulido & De la Vara Salazar, 2008, págs. 394, 399-400):

$$Y = \beta_0 + \sum_{i=1}^k \beta_i x_i + \sum_{i=1}^k \beta_{ii} x_i^2 + \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^k \beta_{ij} x_i x_j$$

para el cual se quiere encontrar su punto estacionario (donde la derivada es igual a cero). El punto se localiza derivando al modelo con respecto a cada variable  $x_i$ , igualando a cero y resolviendo en forma simultánea todas las ecuaciones. Todo esto se facilita si el modelo se reescribe en notación matricial como:

$$\hat{Y} = \hat{\beta}_0 + \mathbf{x}'\mathbf{b} + \mathbf{x}'\mathbf{B}\mathbf{x}$$

donde  $\mathbf{x}' = (x_1, x_2, \dots, x_k)$  es cualquier punto en la región de operabilidad del proceso, en unidades codificadas; el vector  $\mathbf{b}$  son los coeficientes de la parte lineal (efectos principales) del modelo y la matriz  $\mathbf{B}$  son los coeficientes de las interacciones y de los términos cuadráticos puros. Esto es:

$$\mathbf{b} = \begin{bmatrix} \hat{\beta}_1 \\ \hat{\beta}_2 \\ \hat{\beta}_3 \\ \vdots \\ \hat{\beta}_k \end{bmatrix}; \mathbf{B} = \begin{bmatrix} \hat{\beta}_{11} & \hat{\beta}_{12}/2 & \hat{\beta}_{13}/2 & \dots & \hat{\beta}_{1k}/2 \\ \hat{\beta}_{12}/2 & \hat{\beta}_{22} & \hat{\beta}_{23}/2 & \dots & \hat{\beta}_{2k}/2 \\ \hat{\beta}_{13}/2 & \hat{\beta}_{23}/2 & \hat{\beta}_{33} & \dots & \hat{\beta}_{3k}/2 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \hat{\beta}_{1k}/2 & \hat{\beta}_{2k}/2 & \hat{\beta}_{3k}/2 & \dots & \hat{\beta}_{kk} \end{bmatrix}$$

en otras palabras,  $\mathbf{b}$  es un vector ( $k \times 1$ ) de los coeficientes de regresión de primer orden y  $\mathbf{B}$  es una matriz simétrica ( $k \times k$ ) cuyos elementos de la diagonal son los coeficientes cuadráticos puros ( $\hat{\beta}_{ii}$ ), los elementos que están fuera de la diagonal son la mitad de los coeficientes cuadráticos mixtos ( $\hat{\beta}_{ij}, i \neq j$ ).

Derivando el modelo en notación matricial con respecto al vector  $\mathbf{x}$  e igualando a cero se obtiene:

$$\frac{\partial \hat{Y}}{\partial \mathbf{x}} = \mathbf{b} + 2\mathbf{B}\mathbf{x} = 0$$

Resolviendo para  $\mathbf{x}$  se llega a que el punto estacionario está dado por:

$$\mathbf{x}_0 = \frac{-\mathbf{B}^{-1}\mathbf{b}}{2}$$

donde  $\mathbf{B}^{-1}$  es la inversa de la matriz B.

Además, al sustituir esta expresión en nuestra ecuación de notación matricial, la respuesta predicha en el punto estacionario puede encontrarse como:

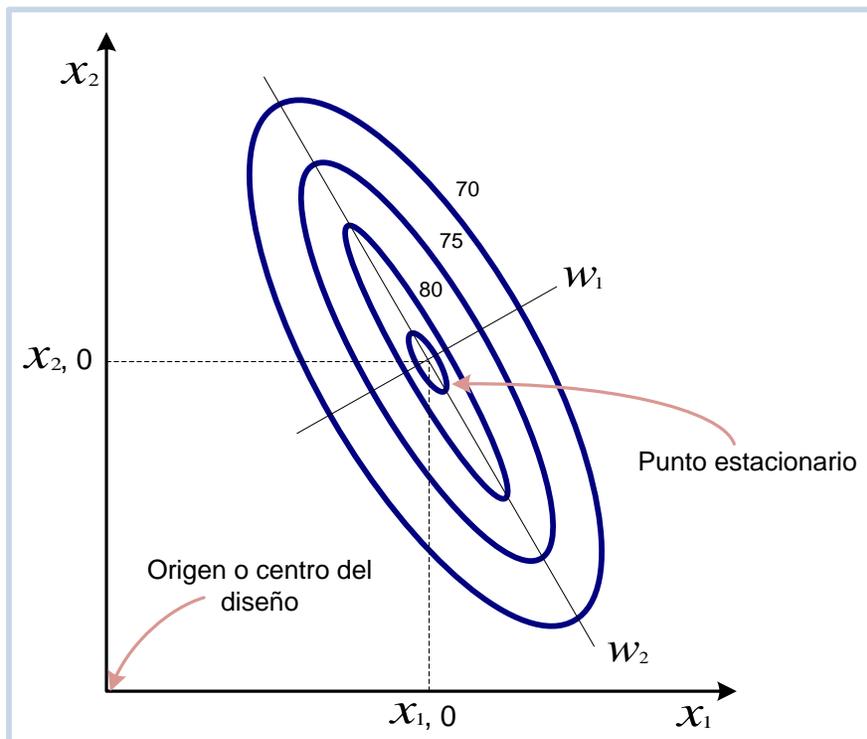
$$\hat{Y}_s = \hat{\beta}_0 + \frac{1}{2}\mathbf{x}'_s\mathbf{b}$$

### TIPOS DE SUPERFICIE DE RESPUESTA Y ECUACIÓN CANÓNICA

En algunos problemas de optimización, en especial con diversas variables el tipo de superficie de respuesta no es tan claro. Por ello se utiliza la *ecuación canónica*, que es otra forma de escribir los modelos de segundo orden anteriormente expuestos. La *forma canónica* del modelo de segundo orden está dada por:

$$\hat{Y} = \hat{Y}_0 + \lambda_1 w_1^2 + \lambda_2 w_2^2 + \dots + \lambda_k w_k^2$$

donde  $\hat{Y}_0$  es el valor predicho por el modelo sobre el punto estacionario; las  $w_i$  son nuevas variables independientes entre sí, transformadas las  $x_i$  ( $i = 1, 2, \dots, k$ ), que se llaman *variables canónicas*. En términos geométricos la ecuación canónica es una *rotación* de los ejes coordenados del modelo original, seguida de una *traslación* de los mismos (Figura 5.5.1) a un nuevo origen.



**Figura 5.5.1.** Significado gráfico de la ecuación canónica para dos factores.

El origen de los nuevos ejes se coloca sobre el punto estacionario, y los ejes de las variables  $w_i$  están orientados en el sentido de la cordillera de la superficie:  $w_1$

corre en la dirección de la cordillera más abrupta, o sea, con declive máximo;  $w_2$  va en dirección perpendicular al eje de la primera variable explicando la siguiente dirección más abrupta;  $w_3$  explica la tercera dirección en importancia, y así sucesivamente hasta  $w_k$ .

Los coeficientes  $\lambda$  de la ecuación canónica son *valores propios* o *característicos* de la matriz  $B$  definida anteriormente y sus signos determinan el tipo de punto estacionario que se encontró de acuerdo con la siguiente regla:

1. Si  $\lambda_i$  es positivo para toda  $i$ , es un MÍNIMO.
2. Si  $\lambda_i$  es negativo para toda  $i$ , es un MÁXIMO.
3. Si hay ambos signos es un PUNTO DE SILLA.

(Gutiérrez Pulido & De la Vara Salazar, 2008, págs. 400, 402-404), (Montgomery, Diseño y Análisis de Experimentos, 2007, págs. 440-441).

Los tipos de superficie que pueden resultar para los puntos estacionarios anteriores se representaron en la Figura 5.4.1 (b, c y d) para  $k = 2$  factores.

Además de superficies con *máximo*, *mínimo* o *punto de silla*, aparecen otros dos casos que se derivan de estos y que dependen de las magnitudes de los coeficientes  $\lambda_i$ : la *cresta ascendente* (*descendente*) ocurre cuando se tiene un máximo (o mínimo), pero el punto estacionario cae fuera de la región experimental y lo que se observa entonces en la figura es un "costado de la montaña". Cabe hacer notar que la forma de la cresta ascendente también puede aparecer (aunque es más improbable) cuando la región experimental se ubica justo sobre una de las cuatro familias de parábolas que componen al punto de silla. La *cordillera estacionaria* es un caso límite, ya sea del máximo o mínimo o del punto de silla, y ocurre cuando uno de los valores propios se aproxima a cero. Las formas de cresta ascendente o descendente y de cordillera estacionaria se pueden apreciar en la Figura 5.5.2.

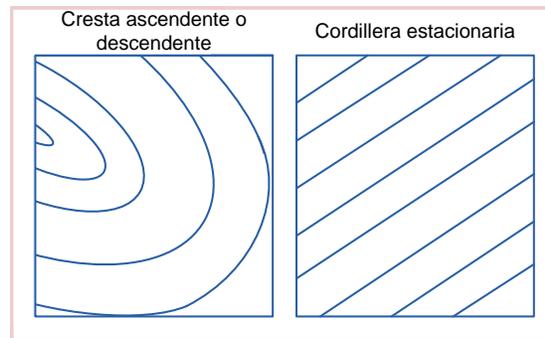
Así, para saber qué tipo de superficie se tiene es necesario obtener los valores propios de la matriz  $B$ . Los valores propios, también conocidos como valores característicos o *eigenvalores* cumplen con la relación:

$$Bm_i = \lambda_i m_i$$

donde  $m_i$  es un vector propio asociado al valor propio  $\lambda_i$ . Para obtener los valores propios se resuelve el polinomio en términos de  $\lambda$ , que resulta de resolver la ecuación *determinante*:

$$|B - \lambda I| = 0$$

donde  $I$  es la matriz identidad de dimensión  $k$ . Se recomienda apoyarse en un sistema computacional para obtener los valores propios.



**Figura 5.5.2.** Superficies de respuesta derivadas.

### ANÁLISIS DE CORDILLERA

Muchas veces, el punto estacionario no es del tipo que se requiere, y en estos casos la opción es encontrar el “mejor punto posible” dentro de la región experimental. Este punto se ubica sobre la cordillera óptima a partir del centro del diseño, y es aquel que predice la mejor respuesta sobre la región. Esta búsqueda se hace precisamente con el llamado *análisis de cordillera*, que consiste en calcular el máximo o mínimo de la superficie de respuesta sobre esferas concéntricas al centro del diseño, empezando por una esfera de radio casi cero y posteriormente se abre la exploración incrementando el radio de la siguiente esfera. Así se continúa hasta llegar a la primera esfera que cubre los puntos experimentales. El mejor punto posible es aquel sobre el que se predice el óptimo desempeño de la variable de respuesta. Con frecuencia, este punto se ubica en la esfera de radio más grande. En el caso de  $k = 2$  factores, no son esferas sino circunferencias.

## 5.6. Diseños de superficie de respuesta

Los *diseños de superficie de respuesta* se clasifican con base en el gado del modelo que se pretende utilizar. Estos diseños proporcionan los tratamientos a correr para generar datos que permitan ajustar un modelo que describa una variable de respuesta en una región experimental. Algunas propiedades deseables en los diseños para la MSR son:

1. Que genere una distribución satisfactoria de los puntos experimentales sobre la región experimental. Los diseños más utilizados son puntos de distribuidos de manera uniforme sobre la región experimental, o cuando menos tienen alguna simetría con respecto al centro de ésta.
2. El diseño debe requerir un número mínimo de corridas experimentales, ya que en cada prueba realizada se gastan recursos que siempre son escasos.
3. El diseño debe permitir que otros diseños de orden mayor se construyan a partir de él. Esto permite que, cuando el comportamiento de la respuesta resulta ser más complicado de lo que se pensaba (por ejemplo, se detecta curvatura), se agregan puntos adicionales al diseño para tratar de explicar ese comportamiento.
4. El experimento debe permitir la detección de la falta de ajuste, para lo cual se requieren repeticiones al menos en el centro del diseño.
5. El diseño debe proporcionar un estimador puro de la varianza del error, lo cual se logra con repeticiones al menos en el punto central.

Otras propiedades deseables en los diseños para superficie de respuesta son la *ortogonabilidad* y la *rotabilidad*. Estas propiedades aumentan la eficiencia de los diseños que las poseen, en el sentido de que facilitan la interpretación de los parámetros estimados en el modelo y de la superficie de respuesta.

#### ORTOGONABILIDAD Y ROTABILIDAD

Se considera que un *diseño* es *ortogonal* cuando los coeficientes estimados en el modelo ajustado no están correlacionados entre sí, lo cual hace que el efecto de cada término, representado por el parámetro correspondiente, se estime de manera más precisa. Un *experimento* es *ortogonal* si en la matriz de diseño todos los vectores columna son independientes entre sí. Es fácil verificar que en un diseño factorial completo  $2^k$  las columnas de su matriz de diseño son independientes: multiplique dos columnas cualesquiera, término a término utilizando la notación -1 y +1, y el resultado es cero.

Un *diseño* se llama *rotable* si la varianza de  $\hat{Y}(x)$  sólo depende de la distancia del punto  $x$  al centro del diseño y no de la dirección en que se encuentra. Es decir, si pensamos en la variable  $var[\hat{Y}(x)]$  como otra respuesta, su gráfica de contornos tiene la forma de círculos concéntricos alrededor del centro del diseño. La rotabilidad del diseño asegura que la calidad de la predicción, medida por  $var[\hat{Y}(x)]$ , sea invariante a cualquier rotación del diseño alrededor del centro del mismo; de aquí se deriva el nombre de esta propiedad.

La importancia práctica de la rotabilidad en el problema de encontrar un punto óptimo es porque asegura que, con independencia de la dirección en que se explore a partir del centro del diseño, la calidad de predicción se comporta de igual manera.

### DISEÑOS DE PRIMER ORDEN

Suponga que se desea utilizar el modelo de primer orden dado por la ecuación  $Y = \beta_0 + \sum_{i=1}^k \beta_i x_i + \varepsilon$  para estudiar el comportamiento de cierta característica de calidad, que se supone de  $k$  factores de proceso. En principio, al proponer un *diseño de primer orden* se supone que sólo son importantes los efectos principales. Estrictamente hablando, para estimar los  $k + 1$  parámetros del modelo de primer orden se requiere un mínimo de  $k + 1$  puntos experimentales.

Un criterio de selección del diseño de primer orden es que la varianza de la respuesta predicha ( $\text{var}[\hat{Y}(x)]$ ) en el punto  $x' = (x_1, x_2, \dots, x_k)$  sea mínima. Este criterio es importante porque cuando se busca determinar la dirección óptima de movimiento a partir de los predichos por el modelo, éstos tienen mayor precisión, lo cual se traduce en mayor certeza de la dirección seleccionada. Los diseños que satisfacen este criterio son los que tienen la propiedad de ortogonalidad. Entre los más utilizados están los siguientes:

1. Diseños factoriales  $2^k$ .
2. Diseños factoriales fraccionados  $2^{k-p}$ .
3. Diseños de Plackett-Burman.
4. Diseño simplex.

### DISEÑOS DE SEGUNDO ORDEN

Se llaman *diseños de segundo orden* aquellos que permiten ajustar un modelo de segundo orden para así estudiar, además de los efectos lineales y de interacción, los efectos cuadráticos o de curvatura pura. Por consiguiente, estos diseños se emplean cuando se quiere explorar una región que se espera sea más compleja o cuando se cree que el punto óptimo ya se encuentra dentro de la región experimental. El modelo de segundo orden  $Y = \beta_0 + \sum_{i=1}^k \beta_i x_i + \sum_{i=1}^k \beta_{ii} x_i^2 + \sum_{i=1}^k \sum_{j=1, j \neq i}^k \beta_{ij} x_i x_j + \varepsilon$  tiene  $p = (k + 1)(k + 2)/2$  términos, por lo tanto se requiere al menos esa cantidad de puntos de diseño. El diseño debe tener al menos tres niveles en cada factor para estimar la curvatura de la superficie en la dirección de cada factor. Es deseable que estos diseños sean ortogonales, pero a veces no es tan fácil que cumplan esta propiedad y se admite alguna dependencia entre las columnas de los contrastes. Lo más utilizados tienen la propiedad de ser rotables.

Los diseños de segundo orden más recomendados son los siguientes:

1. Diseño de Box-Behnken.
2. Diseño central compuesto o de composición central (DCC).
  - a. Diseño de composición central con centros en las caras.
  - b. Diseño central compuesto pequeño (Draper y Lin).
3. Diseño factorial  $3^k$ .

### ¿CUÁL DISEÑO DE SEGUNDO ORDEN UTILIZAR?

Existen varios criterios que se pueden tomar en cuenta para seleccionar un diseño de segundo orden, entre los que destacan:

1. Que tenga un número mínimo de tratamientos y que permita estimar todos los parámetros del modelo de segundo orden completo (Tabla 5.6.1).
2. Que sea flexible, en el sentido de que se pueda construir a partir de diseños de primer orden.
3. Que tenga buenas propiedades como *ortogonalidad*, *rotabilidad* y/o *precisión uniforme*, las cuales tienen que ver con la calidad de estimación con el modelo.

Tabla 5.6.1. Número de puntos en los diseños de segundo orden					
Número de factores	Número de parámetros	Número de corridas			
		Factorial completo $3^k$	Central compuesto	Box-Behnken	Draper y Lin
2	6	9	13-16	—	—
3	10	27	17-23	15	12
4	15	81	27-36	27	18
5	21	243	29-36	46	24
6	28	729	47-59	54	30

En cuanto a economía, el diseño  $3^k$  no compite con los de Box-Behnken y DCC, excepto cuando se tienen dos factores. El diseño central compuesto es el más flexible y se puede construir de manera que cumpla alguna o varias propiedades deseables. El diseño de Box-Behnken es una buena alternativa porque tiene un número competitivo de tratamientos, además de que por su construcción los

puntos de prueba no son extremos, en el sentido de que cualquiera de ellos siempre tiene, al menos unos de los factores en su nivel intermedio.

La flexibilidad del diseño central compuesto es en el sentido de que se puede construir a partir de aumentar diseños más simples. Esta propiedad es de suma importancia porque permite optimizar el gasto de los recursos experimentales, es decir, si ya se corrió un factorial completo y con punto central, y se detectó la presencia de curvatura, ahora se corren los puntos axiales para completar el diseño. No hay necesidad de comenzar de cero, sino que se aprovechan las corridas que ya se han hecho. Aquí es clave, al hacer las corridas adicionales, poder reproducir fielmente las condiciones ambientales que se tenían antes, y en cualquier caso se debe vigilar que no aparezca algún efecto de bloque imprevisto. Por lo anterior, se prefiere el diseño central compuesto, seguido del Box-Benhken y en última instancia el factorial  $3^k$ .

Los diseños de Draper y Lin son diseños centrales compuestos con un número mínimo de corridas experimentales. Estos diseños son útiles en una situación en la que desde el primer diseño se quieren correr los puntos necesarios para ajustar el modelo de segundo orden de manera económica, debido a lo caro de las corridas experimentales, y se está dispuesto a asumir el riesgo de que algunos efectos potencialmente importantes sean alias (Gutiérrez Pulido & De la Vara Salazar, 2008, págs. 405-407, 413-416, 419-420).

Con base a lo anterior y por cuestiones propias del presente estudio de caso, a continuación se abordarán con mayor detalle los diseños factoriales, haciendo énfasis en los diseños  $3^k$ .

## 5.7 Conceptos básicos en diseños factoriales

El objetivo de un *diseño factorial* es estudiar el efecto de varios factores sobre una o varias respuestas, cuando se tiene el mismo interés sobre todos los factores. Por ejemplo, uno de los objetivos particulares más importantes que en ocasiones tiene un diseño factorial es determinar una combinación de niveles de los factores en la que el desempeño del proceso sea mejor.

Los *factores* pueden ser del tipo *cualitativo* (máquinas, tipos de material, operador, la presencia o ausencia de una operación previa, etc.), o de tipo *cuantitativo* (temperatura, humedad, velocidad, presión, etc.) Para estudiar la manera en que influye cada factor sobre la variable de respuesta es necesario elegir al menos dos niveles de prueba para cada uno de ellos. Con el diseño

factorial completo se corren aleatoriamente todas las posibles combinaciones que pueden formarse con los niveles de los factores a investigar.

Así, la matriz de diseño o *arreglo factorial* es el conjunto de puntos experimentales o tratamientos que pueden formarse considerando todas las posibles combinaciones de los niveles de los factores. Por ejemplo, con  $k = 2$  factores, ambos con dos niveles, se forma el diseño factorial  $2 \times 2 = 2^2$ , que consiste en cuatro combinaciones o puntos experimentales. Si ahora uno tiene tres niveles y el otro dos, se pueden construir  $3 \times 2$  combinaciones que dan lugar al diseño factorial  $3 \times 2$ . Observe que en el nombre del diseño factorial va implícito el número de tratamientos que lo componen. Para obtener el número de corridas experimentales se multiplica el número de tratamientos por el número de *réplicas*<sup>13</sup>, donde una de estas se lleva a cabo cada vez que se corre el arreglo completo.

En general, la familia de diseños factoriales  $2^k$  consiste en  $k$  factores, todos con dos niveles de prueba; y la familia de diseños factoriales  $3^k$  consiste en  $k$  factores cada uno con tres niveles de prueba. Es claro que si los  $k$  factores no tienen la misma cantidad de niveles, debe escribirse el producto de manera explícita; por ejemplo, con  $k = 3$  factores, el primero con cuatro niveles y los dos restantes con dos niveles, se tiene el diseño factorial  $4 \times 2 \times 2$  ó  $4 \times 2^2$ .

#### EFFECTO PRINCIPAL Y EFECTO DE INTERACCIÓN

El *efecto de un factor* se define como el cambio observado en la variable de respuesta debido a un cambio de nivel de tal factor. En particular, los efectos principales son los cambios en la media de la variable de respuesta que se deben a la acción individual de cada factor. En términos matemáticos, el *efecto principal* de un factor con dos niveles es la diferencia entre la respuesta media observada cuando tal factor estuvo en su primer nivel, y la respuesta media observada cuando el factor estuvo en su segundo nivel. Para un proceso con dos factores se calcularía el efecto *A* y el efecto *B*.

Por otra parte, se dice que dos factores interactúan entre sí o tienen un *efecto de interacción* sobre la variable de respuesta, cuando el efecto de un factor depende del nivel en que se encuentra el otro: efecto *A* con factor *B* bajo y

---

<sup>13</sup> Se llama réplica a cada corrida completa del arreglo factorial. Los diseños factoriales que involucran menos de cuatro factores por lo regular se corren replicados para tener la potencia necesaria en las pruebas estadísticas sobre los efectos de interés. Si se hacen  $n$  réplicas, el número de corridas experimentales es  $n(a \times b)$ , donde  $a$  y  $b$  se consideran niveles de prueba ( $\geq 2$ ) de los factores *A* y *B* respectivamente. Con estos niveles se puede construir el arreglo o diseño factorial  $a \times b$ , el cual originalmente consiste en  $a \times b$  tratamientos sin considerar réplicas (Gutiérrez Pulido & De la Vara Salazar, 2008, pág. 134).

efecto  $A$  con factor  $B$  alto. En la práctica, el cálculo del efecto de  $A$  en cada nivel de  $B$  no se hace, y más bien se calcula el efecto global de la interacción de los dos factores, que es denotado por  $AB$  y se calculan como la diferencia entre la respuesta media cuando ambos factores se encuentran en el mismo nivel, y la respuesta media cuando los factores se encuentran en niveles opuestos.

Los valores absolutos (sin importar el signo) de los efectos principales y del efecto de interacción son una medida de importancia de su efecto sobre la variable de respuesta. Sin embargo, como se tienen estimaciones muestrales, para saber si los efectos son estadísticamente significativos (diferentes de cero) se requiere el análisis de varianza "ANOVA".

#### REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LOS EFECTOS PRINCIPALES Y LA INTERACCIÓN

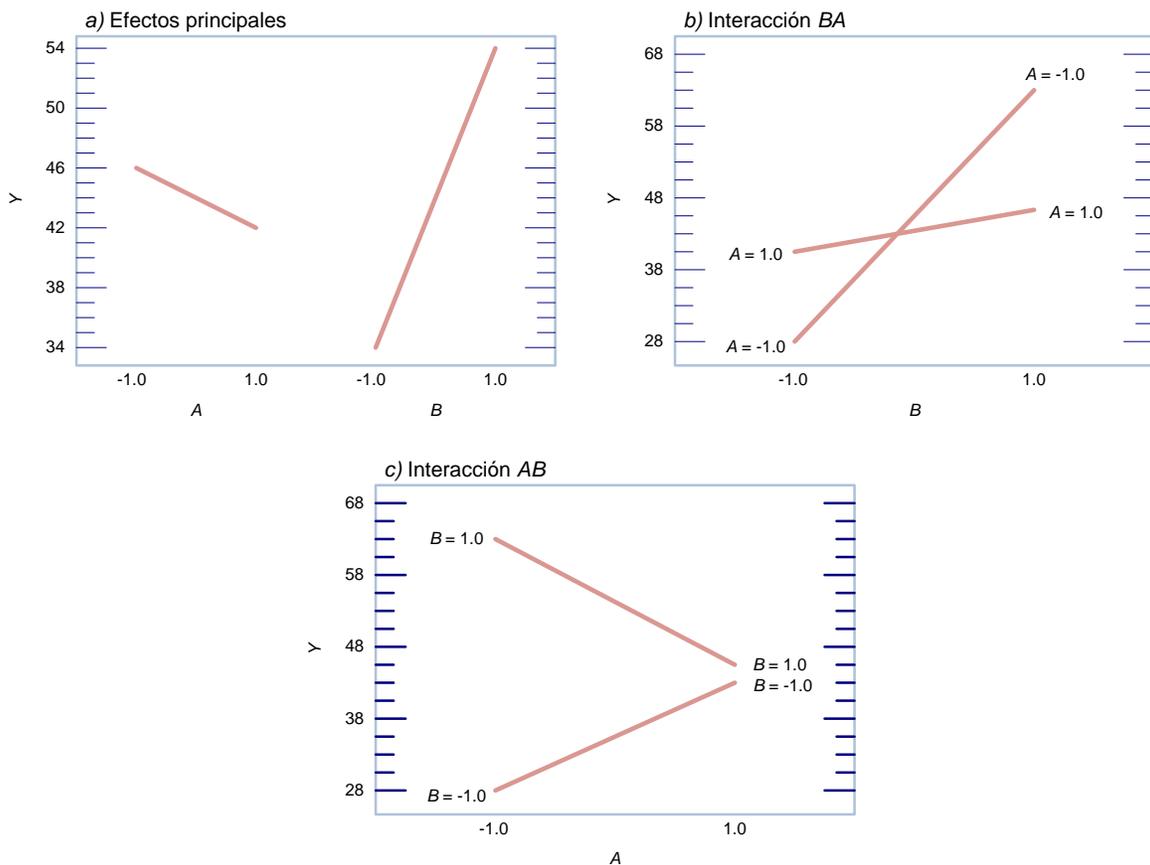
El efecto principal de un factor se representa de manera gráfica como en la Figura 5.7.1a, en cuyo eje horizontal se ubican los niveles del factor y en el eje vertical se encuentran la media de la respuesta observada en los correspondientes niveles. En la figura referida se aprecia el efecto principal (individual) de un factor  $B$  que es mayor al de un factor  $A$ .

El efecto de interacción de los dos factores se puede graficar como en la Figura 5.7.1b; en el eje vertical se pone una escala que represente la magnitud de la variable de respuesta, luego uno de los factores se representa con sus dos niveles en el eje horizontal y en dirección vertical de cada uno de estos niveles, se anota un punto que represente la respuesta promedio en cada nivel del otro factor. Al final, cada punto del lado izquierdo se une con su correspondiente punto del lado derecho mediante una línea recta. Resulta que cuando existe interacción las líneas obtenidas tienen una pendiente muy diferente, y si no hay interacción las líneas tienen pendientes similares, que son aproximadamente paralelas (Figura 5.7.2a). Por ejemplo, en la Figura 5.7.1b se muestra la interacción  $AB$ , poniendo el factor  $B$  en el eje horizontal, mientras en la Figura 5.7.1c se representa el mismo efecto de interacción pero con el factor  $A$  en el eje horizontal.

Para entender e interpretar de qué manera un efecto de interacción afecta la variable de respuesta, se debe ser cuidadoso y analizar con detalle lo que pasa en  $Y$  cuando se mueve un factor dependiendo del nivel en que esté el otro. Por ejemplo, en el caso del inciso c) de la Figura 5.7.1 se aprecia que si  $A$  se cambia de su nivel (-1) al (1), cuando  $B = -1$ , la respuesta  $Y$  también se incrementa; pero si  $B = 1$ , la respuesta decrece de manera importante. En otras palabras, el factor  $A$  tiene un efecto positivo o negativo sobre  $Y$ , dependiendo del nivel de  $B$ . En el caso del inciso b) de esta misma figura se puede ver que si  $B$  se incrementa

(cambia) de (-1) al (1), cuando  $A = 1$ , la respuesta  $Y$  se incrementa ligeramente; pero si  $A = -1$ , la respuesta se incrementa mucho.

De esta manera, con un efecto de interacción como el de la Figura 5.7.1, si se quiere maximizar, minimizar o llevar a un valor objetivo a  $Y$ , no se puede mover al factor  $A$  sin tomar en cuenta en qué nivel está  $B$ , y viceversa.

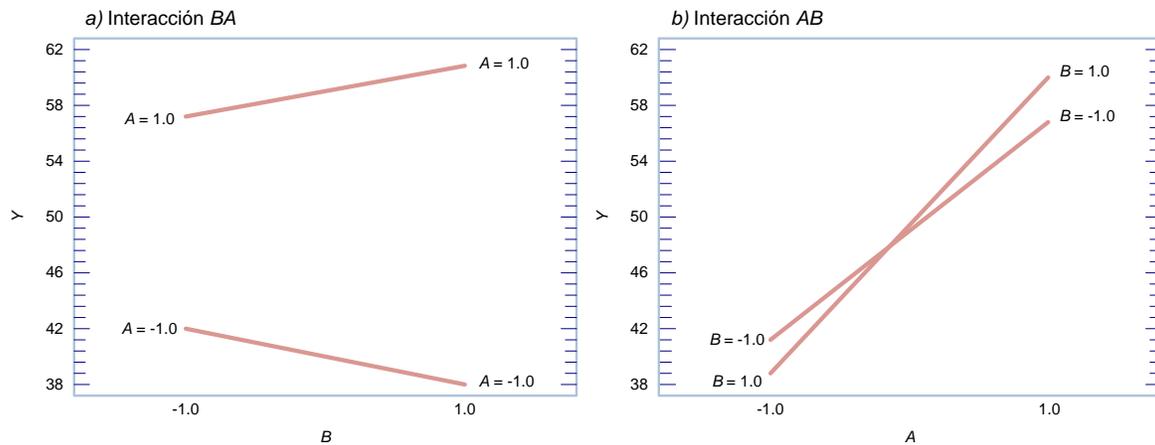


**Figura 5.7.1.** Efecto de interacción entre factores.

Cabe señalar que en muchos procesos industriales y biológicos hay factores que tienen un efecto fuerte de interacción sobre  $Y$ , y que si esto se ignora, lo que algunas veces es una solución (incrementar  $B$  cuando  $A = -1$ ), en otras ocasiones es insuficiente o incluso contraproducente (incrementar  $B$  cuando  $A = 1$ ). Esto en la práctica provoca desconcierto en los ingenieros e investigadores, les genera explicaciones falsas y finalmente los lleva a ignorar aspectos básicos de sus procesos.

La interacción  $AB$  en la Figura 5.7.1 contrasta con la interacción en la Figura 5.7.2, ya que en el inciso  $b$ ) se aprecia que si el factor  $A$  se cambia de su valor (-1) al (1), la variable de respuesta  $Y$  aumenta de forma similar para ambos niveles del factor  $B$ . Mientras que en el inciso  $a$ ) de esta figura se ve que si el factor  $B$  se aumenta, la respuesta  $Y$  prácticamente no cambia en ambos niveles de  $A$ . De esta manera, la figura 5.7.2 muestra que no hay interacción, ya que el efecto de  $A$  no depende del nivel donde esté  $B$  y viceversa.

Cuando se concluye que una interacción doble (de dos factores) tiene un efecto estadísticamente importante sobre la respuesta, su interpretación *tiene prioridad* sobre los correspondientes efectos principales, aunque estos también sean significativos. Esto se debe a que la interacción termina dominando el proceso.



**Figura 5.7.2.** Ausencia de interacción entre factores.

Una de las principales utilidades de una gráfica de interacción es que ayuda a seleccionar la condición en la que debe operarse el proceso para mejorar su desempeño. Por ejemplo, en el caso de la Figura 5.7.1b, el mínimo de  $Y$  se logra en  $A = -1$  y  $B = -1$ ; mientras que el máximo en  $A = -1$  y  $B = 1$ .

#### VENTAJAS DE LOS DISEÑOS FACTORIALES

1. Permiten estudiar el efecto individual y de interacción de los distintos factores.
2. Son diseños que se pueden aumentar para formar diseños compuestos en caso de que se requiera una exploración más completa. Por ejemplo, es

útil aumentar el diseño si el comportamiento de la respuesta no es lineal en los factores controlados<sup>14</sup>.

3. Se pueden correr fracciones de diseños factoriales, las cuales son de gran utilidad en las primeras etapas de una investigación que involucra a muchos factores, cuando interesa descartar de manera económica los que no son importantes, antes de hacer un estudio más detallado con los factores que sí son importantes.
4. Pueden utilizarse en combinación con diseños de bloques en situaciones en las que no puede correrse todo el diseño factorial bajo las mismas condiciones. Por ejemplo, cuando cada lote de material sólo alcanza para correr la mitad del experimento, éste se puede realizar en dos bloques (dos lotes), lo cual implica repartir las pruebas en los dos lotes de la manera más conveniente posible.
5. La interpretación y el cálculo de los efectos en los experimentos factoriales se puede hacer con aritmética elemental, en particular cuando cada factor se prueba en dos niveles (Gutiérrez Pulido & De la Vara Salazar, 2008, págs. 128-134).

### DISEÑOS FACTORIALES $3^k$

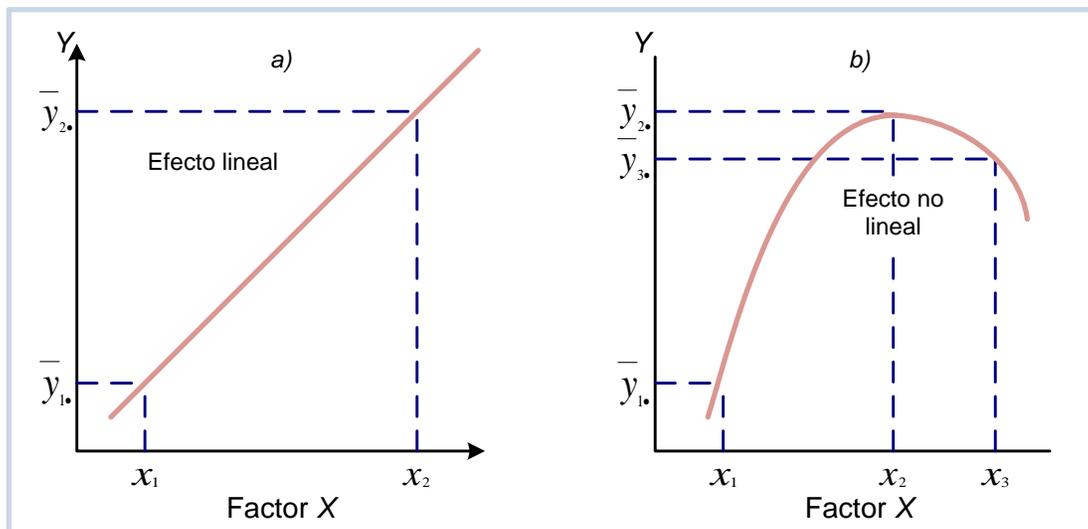
Como se indicó anteriormente, el *diseño factorial  $3^k$*  considera  $k$  factores con tres niveles cada uno y tiene  $3^k$  tratamientos. No obstante, la primera desventaja de los diseños  $3^k$  es que al aplicarse requieren mayor cantidad de pruebas que el diseño  $2^k$ . Por ejemplo, si se quieren estudiar cuatro factores, y se considera sólo una repetición, el diseño  $3^4$  requiere un total de 81 pruebas, una para cada tratamiento; mientras que el diseño  $2^4$  sólo necesita 16 pruebas. De esta forma, cuando se tienen muchos factores, cuatro o más, prácticamente es prohibitivo pensar en correr un diseño  $3^k$ . Sin embargo, cuando se tienen pocos factores, tres como máximo, o en el peor de los casos cuatro, hay algunas situaciones prácticas en las que el diseño  $3^k$  es una buena alternativa. De manera específica, hay dos razones que hacen viable el diseño  $3^k$ .

- ✚ Se tienen factores de tipo continuo e interesa estudiar efectos cuadráticos como  $A^2, B^2, \dots, A^2B, B^2A, A^2B^2, \dots$  (efectos de curvatura). Esto se hace cuando se cree que la variable de respuesta no es lineal, ni aproximadamente lineal en el rango de variación de los factores estudiados (Figura 5.7.3b).
- ✚ Los factores son categóricos o discretos y de manera natural tienen tres niveles cada uno. Esto ocurre en factores como tipo de material, diferentes

<sup>14</sup> Son variables de proceso y/o características de los materiales que se pueden fijar en un nivel dado (Gutiérrez Pulido & De la Vara Salazar, 2008, pág. 8).

medios de cultivo, factor máquina, etc., los cuales pueden tener naturalmente tres niveles. Por ejemplo, si uno de los factores es un *reactivo* del cual existen tres marcas, resulta natural que el experimentador quiera probar las tres marcas con la idea de comparar su desempeño en las diferentes combinaciones de los factores restantes.

Ahora, profundizando en la posible existencia de curvatura, consideremos un factor  $X$  de tipo continuo que se supone tiene efecto sobre la respuesta  $Y$ . Dicho efecto desconocido podría ser del tipo lineal, al menos en forma aproximada, como en la Figura 5.7.3a, o de tipo cuadrático como en la Figura 5.7.3b. En esta misma figura se observa que para estudiar un efecto lineal, o aproximadamente lineal, basta con probar el factor  $X$  en dos niveles, mientras que para estudiar un efecto cuadrático son necesarios al menos tres niveles del factor  $X$ . El problema es que de antemano no se sabe cómo será el efecto del factor y a veces se corre el riesgo de utilizar dos niveles, cuando en realidad se requerirían de al menos tres. Entonces, se recomienda contar con una estrategia experimental que permita detectar de manera económica la presencia de curvatura. Éste es precisamente el propósito de agregar puntos al centro en un diseño  $2^k$ . Sin embargo, con esta estrategia sólo se detecta si hay una curvatura, pero no es posible estudiarla (modelarla).



**Figura 5.7.3.** Ejemplos de efecto lineal y efecto con curvatura.

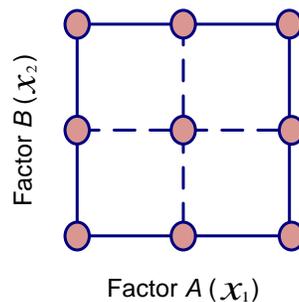
El diseño factorial  $3^k$  es una de las alternativas experimentales que permite estudiar efectos de curvatura, además de efectos lineales y de interacción.

### DISEÑO FACTORIAL $3^2$

Este diseño consiste en  $3^2 = 9$  tratamientos diferentes, que corresponden a todas las posibles maneras en que se pueden combinar dos factores en tres niveles cada uno. Sean  $A$  y  $B$  los factores, cada uno con tres niveles, a los cuales se les suele llamar *bajo*, *medio* y *alto*. Los nueve tratamientos se pueden escribir de varias maneras, algunas de las cuales se muestran en la Tabla 5.7.1.

Tabla 5.7.1. Diseño factorial $3^2$ en tres notaciones útiles						
Tratamiento	$A$	$B$	$A$	$B$	$A$	$B$
1	bajo	bajo	-1	-1	0	0
2	medio	bajo	0	-1	1	0
3	alto	bajo	1	-1	2	0
4	bajo	medio	-1	0	0	1
5	medio	medio	0	0	1	1
6	alto	medio	1	0	2	1
7	bajo	alto	-1	1	0	2
8	medio	alto	0	1	1	2
9	alto	alto	1	1	2	2

Los nueve puntos de diseño se pueden representar en forma geométrica sobre el cuadrado de la Figura 5.7.4 que delimita la región experimental. El análisis de este diseño se aborda en el Anexo I (Gutiérrez Pulido & De la Vara Salazar, 2008, págs. 238-240).



**Figura 5.7.4.** Representación en el plano del diseño  $3^2$ .

## 5.8 Conclusiones del capítulo

Conocer un proceso implica entendimiento del mismo y de las variables (factores) que pueden tener un impacto determinado en los atributos de calidad del producto final, por consecuencia, cuando se requiere optimizar un proceso además de conocer el mismo, es necesario evaluar regiones de experimentación dentro del intervalo de operación de los equipos involucrados en la manufactura de un producto. Así, al diseñar un experimento para encontrar el mejor tratamiento que conlleve a alcanzar el punto óptimo de un proceso, es importante considerar los niveles de los factores a estudiar para elegir la mejor combinación en toda la región de operación del mismo.

En todo proceso de optimización, además del diseño son necesarios otros dos elementos: un modelo y una técnica bien definida para tal efecto; si bien el diseño sirve para ajustar un modelo de regresión lineal, la técnica de optimización considera algunas técnicas matemáticas para explorar y obtener información sobre el punto óptimo asociado a una superficie de respuesta. Los diseños de superficie de respuesta se clasifican de acuerdo al grado de modelo a utilizar, siendo preferibles aquellos con ciertas propiedades para una mejor interpretación de los parámetros estimados en el modelo y de la superficie de respuesta misma.

Finalmente, es importante aclarar que cada diseño de experimentos presenta ventajas respecto a otros según lo que se pretenda estudiar y en cuanto a economía por el número de replicas a realizar por cada tratamiento.



## *Capítulo 6*

*Desarrollo del Ciclo Deming sobre el  
problema de interés y Optimización del  
proceso de fabricación*

## 6. Introducción

Para abordar el desarrollo del ciclo Deming sobre la baja disolución de comprimidos orales de Clortalidona y Optimización del proceso de fabricación del producto CT25/100, a continuación se describen e ilustran las etapas que conforman las fases de esta herramienta empleada en la solución sistemática de problemas, así como los análisis estadísticos requeridos para la optimización, monitoreo y evaluación del proceso de fabricación involucrado; sin olvidar considerar como elemento final la presentación de resultados obtenidos una vez concluidas ambas partes del presente estudio.

En esta etapa se hace evidente el hecho de la baja disolución de uno de los ingredientes activos (Clortalidona) presente en el producto CT25/100 (comprimidos) fabricado por Laboratorios MRE.



**1. Aceptar el problema y formar equipos de mejora**

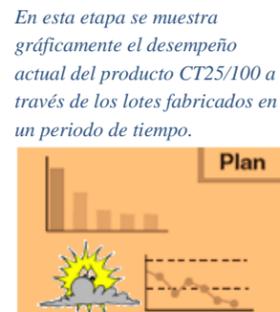
La gerencia de Aseguramiento y Control de Calidad, así como la Dirección de Operaciones aceptan el hecho y promueven la conformación de un equipo multidisciplinario de mejora, con la finalidad de investigar, analizar y plantear las soluciones más viables al problema en un periodo no mayor a tres meses.

En esta etapa se define el rumbo de la investigación a desarrollar tras evaluar los aspectos más relevantes involucrados en la fabricación y análisis de comprimidos orales de Clortalidona.



**2. Definir el problema**

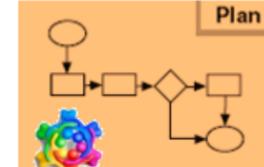
Los métodos de análisis de materias primas y producto terminado son evaluados de forma retrospectiva sin encontrar inconsistencias y falta de exactitud en los mismos. Se plantea el monitoreo del proceso de fabricación por el equipo de mejora para conocerlo más a detalle y evidenciar posibles inconsistencias.



**3. Medición del desempeño**

Adicionalmente se establece la pérdida económica que representa para Laboratorios MRE el problema por baja disolución de Clortalidona en comprimidos orales del producto CT25/100, así como el desempeño futuro deseable en un periodo no mayor a cuatro meses tras la solución del problema.

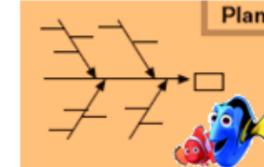
En esta etapa se describe de manera detallada el proceso de fabricación del producto CT25/100 monitoreado por los integrantes del equipo de mejora.



**4. Analizar el problema/proceso**

Se presenta un mapa de valor (VSM) e imágenes del proceso de fabricación en planta (piso,) las cuales muestran instalaciones, equipos y personal involucrado en cada una de las actividades realizadas.

En esta etapa se generan y definen varias ideas sobre la baja disolución de Clortalidona, las ideas principales se agrupan en categorías y se confrontan a través de cuestionar el origen de su posible causa.



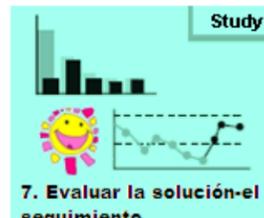
**5. Determinar posibles causas**

Las posibles causas se verifican a través de actividades administrativas y de proceso para confirmarse como causas raíz de la baja disolución de Clortalidona en comprimidos orales del producto CT25/100.



**6. Seleccionar e implementar la solución**

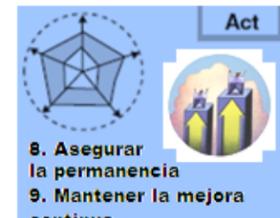
Se evalúa el impacto en diferentes áreas de la compañía, costos de inversión y tiempos de implementación con la finalidad de elegir las mejores soluciones de acuerdo a su factibilidad. Las soluciones categorizadas con mayor factibilidad se seleccionan para su implementación utilizando un esquema de 5W+1H para establecer el plan de gestión.



**7. Evaluar la solución-el seguimiento**

En esta etapa se evalúan los resultados de las soluciones implantadas a través de la disminución significativa de inconsistencias en el proceso de fabricación del producto CT25/100.

Los resultados obtenidos tras el periodo de seguimiento se comparan con las mediciones de desempeño previas a la implementación de soluciones, las cuales al ser acordes a las causas raíz sobre la baja disolución de comprimidos de Clortalidona evitan pérdidas económicas para Laboratorios MRE.



**8. Asegurar la permanencia  
9. Mantener la mejora continua**

En esta etapa se utilizan controles visuales desarrollados durante el proceso de mejora para asegurar la permanencia de la nueva forma de trabajo.

Asimismo, se facilita el acceso del personal (operario y de supervisión) de las áreas fabricación y surtido de materiales a procedimientos vigentes que respalden las actividades a realizar durante su jornada laboral. Como parte de la mejora continua, el personal involucrado en los procesos de fabricación recibe capacitación constante.



**10. Optimización del proceso de fabricación**

Para la optimización del proceso de fabricación de comprimidos orales del producto CT25/100 se utilizan algunas herramientas estadísticas como el diseño de experimentos (DOE), análisis de varianza (ANOVA) y de regresión múltiple a través del método de superficie de respuesta (RSM), las cuales tuvieron gran importancia durante la fabricación de lotes de evaluación para determinar variables significativas y parámetros óptimos de proceso.

Posteriormente se fabrican lotes piloto para probar los parámetros de optimización determinados, utilizando para el monitoreo de los mismos gráficas de control (X-R) y cálculos de desempeño del proceso, con la finalidad de realizar estudios posteriores de r&R para evaluar la influencia que tiene el estado de segregación de los granulados a comprimir sobre el peso y dureza en los comprimidos orales de Clortalidona, así como su impacto en los tiempos de disolución obtenidos en los mismos.



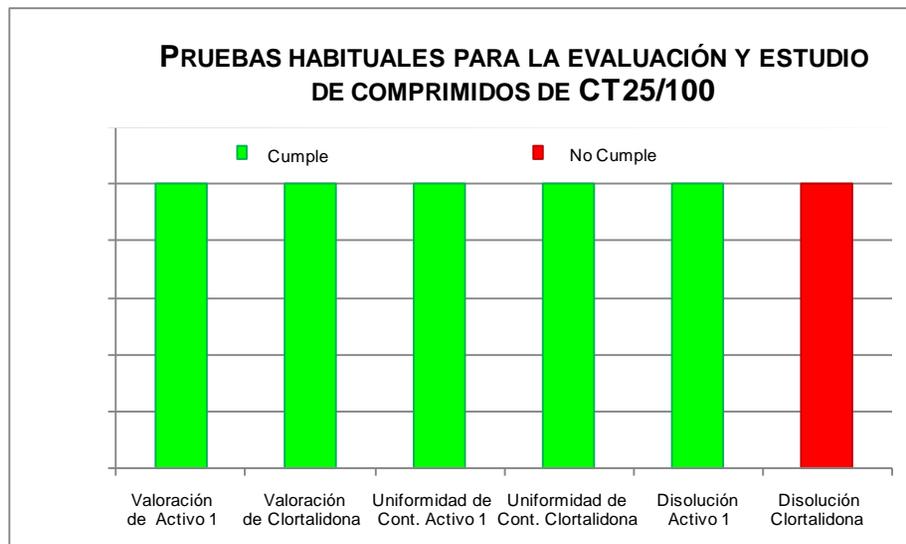
**11. Presentación final de resultados**

Finalmente se presentan los resultados obtenidos para la baja disolución de Clortalidona en comprimidos orales del producto CT25/100, así como los resultados de optimización del proceso de fabricación de este producto. Los resultados son presentados a los directivos, gerentes y jefes de área de Laboratorios MRE en dos periodos de tiempo establecidos previamente, ambos bajo un formato electrónico A3 para su mejor apreciación.

## 6.1. Aceptación del problema y formación de equipos de mejora

Para definir el problema de la baja disolución de Clortalidona en comprimidos orales, previamente se tuvo que aceptar la existencia del mismo a través de la información proveniente por parte del Laboratorio de Control Químico, el cual pertenece al Departamento de Aseguramiento y Control de Calidad de Laboratorios MRE. La Gerencia de este departamento junto la Dirección de Operaciones desconocían hasta ese momento los factores causales de dicha condición que presentaba el ingrediente activo del producto CT25/100.

La figura siguiente fue de gran utilidad para mostrar gráficamente la existencia del problema en relación al producto, tomando como referencia las pruebas habituales de control de calidad para la evaluación de estos comprimidos en el lote donde se detectó el problema.



Posteriormente a la aceptación del problema, se conformó un equipo multidisciplinario de mejora (Los 007) integrado por cinco personas provenientes de los departamentos de aseguramiento y control de calidad, manufactura y compras; con la finalidad de investigar, analizar y plantear las soluciones más viables a la baja disolución de Clortalidona en un periodo no mayor a tres meses, en relación a los siguientes puntos:

- 🔧 Análisis de materias primas y producto terminado o en proceso.

- Especificaciones de materias primas.
- Etapas del proceso de fabricación.

## 6.2. Definición del problema

Inicialmente se determinó de forma retrospectiva la exactitud de los métodos de análisis empleados para producto en proceso y terminado, así como de aquellos empleados para todas las materias primas que conforman los ingredientes de fabricación en comprimidos orales del producto CT25/100. Para producto en proceso y terminado, fue posible descartar los métodos de análisis como posible causa de la baja disolución de Clortalidona, ya que en 20 lotes anteriores al lote donde se detectó el problema no se encontraron valores menores a 98% de recobro de este activo, demostrando con esto su consistencia a lo establecido en el reporte de transferencia y validación de método para este producto. Con respecto a las materias primas, fueron revisados los certificados de origen en 10 lotes iniciales que ingresaron a Laboratorios MRE para cada una, no encontrándose en los reportes de análisis variaciones significativas a las especificaciones del proveedor, con lo cual se demostró consistencia entre resultados, descartando así la influencia de los métodos de análisis de materias primas en la baja disolución de Clortalidona.

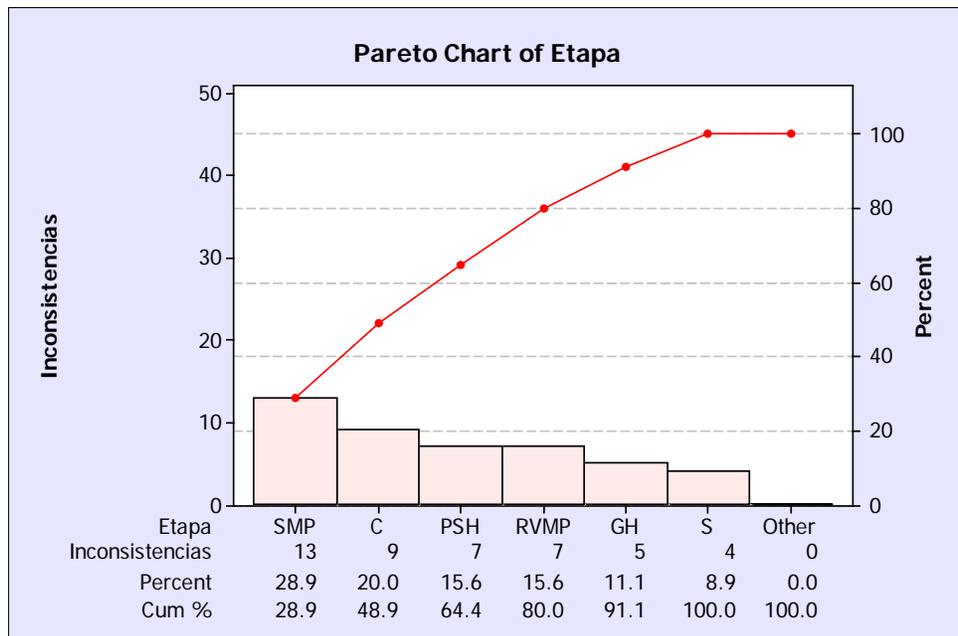
Con base en lo anterior, se consideró la importancia de monitorear el proceso de fabricación de comprimidos orales del producto CT25/100, a fin de conocer las etapas de proceso por cada uno de los integrantes del equipo, e identificar todas aquellas posibles fuentes de variación en el mismo y poder eliminarlas posteriormente, aprovechando la oportunidad que esto representa para preparar el camino hacia revalidación de procesos de fabricación en Laboratorios MRE.

Tras el monitoreo del proceso de fabricación del producto CT25/100 durante un mes, se convocó una reunión a los miembros del equipo para establecer una hoja de verificación lo más completa posible, considerando desde las etapas de suministro de materias primas hasta la formación de comprimidos.

Una vez delimitadas las etapas de fabricación sobre las cuales se realizaría otro monitoreo para cuantificar inconsistencias al proceso, los miembros del equipo se organizaron por etapas para cubrir en un mes más dichas actividades, a fin de reportar de forma más precisa sus hallazgos, ya que las actividades indicadas en los registros de fabricación no eran ejecutadas conforme a lo establecido en estos documentos por el personal de surtido de materiales y fabricación. La hoja de verificación quedó registrada como se muestra a continuación:

HOJA DE VERIFICACIÓN: PROCESO DE FABRICACIÓN DEL PRODUCTO CT25/100		
Etapa de proceso	Número de inconsistencias	Subtotal
Surtido de materias primas (SMP).	//// // //	13
Recepción y verificación de materias primas (RVMP).	//// //	7
Preparación de solución humectante (PSH).	//// //	7
Trasvase de materias primas (TMP).		0
Mezcla seca de polvos (MSP).		0
Granulación húmeda (GH).	////	5
Tamizado (T).		0
Secado (S)	///	4
Molienda y adición de lubricantes (MAL).		0
Mezclado final (MF).		0
Compresión (C).	//// ///	9
<b>Total</b>		<b>45</b>

Posteriormente, se elaboró el diagrama de Pareto correspondiente a partir de la información registrada en la hoja de verificación del proceso para el producto CT25/100.

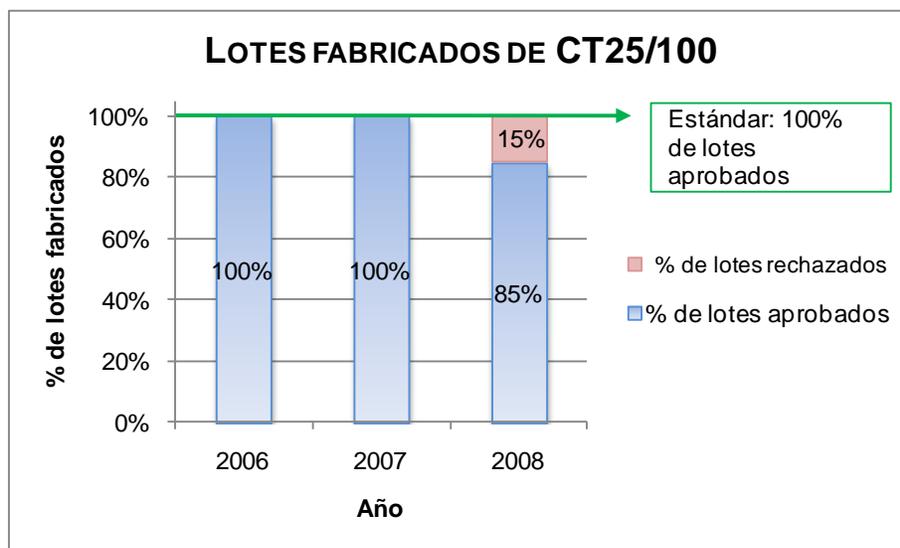


Al analizar el diagrama, es fácil observar que las etapas de proceso con mayor número de inconsistencias son el de surtido de materias primas (SMP) y la compresión (C), representando en conjunto aproximadamente el 50% de las oportunidades del proceso. Las etapas de preparación de solución humectante (PSH), recepción y verificación de materias primas (RVMP), granulación húmeda (GH) y secado (S), estuvieron por debajo del 20% individual.

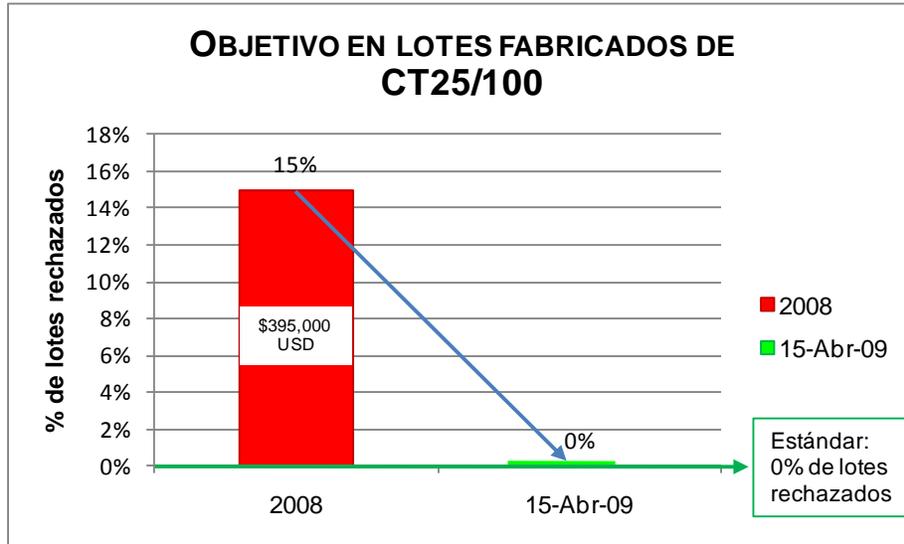
Por otra parte, es importante aclarar que las etapas de trasvase de materias primas (TMP), mezcla seca de polvos (GSP), tamizado (T), molienda y adición de lubricantes (MAL), así como el mezclado final (MF), fueron categorizados como otros (*Other*) al momento de elaborar el diagrama, ya que no presentaron inconsistencias durante el tiempo de monitoreo del proceso de fabricación.

### 6.3. Mediciones del desempeño

Para evidenciar gráficamente el desempeño general del proceso de fabricación para el producto CT25/100 se tomó como referencia el porcentaje de lotes rechazados en 2008 respecto a un par de años atrás, tal como lo muestra la siguiente gráfica:



Por otra parte, con la finalidad de establecer un objetivo económico de mejora sobre las pérdidas causadas por la baja disolución de Clortalidona en comprimidos orales de este producto, se propuso alcanzar un valor objetivo de cero pérdidas tras la mejora, tal como se muestra en esta otra gráfica:



Como se puede apreciar, el desempeño en las ganancias del año 2008 no fue muy bueno para Laboratorios MRE, pues hubieron pérdidas por casi cuatrocientos mil dólares, equivalentes a casi cuatro millones de pesos, lo cual como en cualquier compañía, deriva en la pérdida de utilidades y de beneficios a sus empleados, razón misma por la que para el primer cuarto del año 2009 se estableció llevar a 0% el número de lotes rechazados por baja disolución de Clortalidona en comprimidos orales del producto CT25/100.

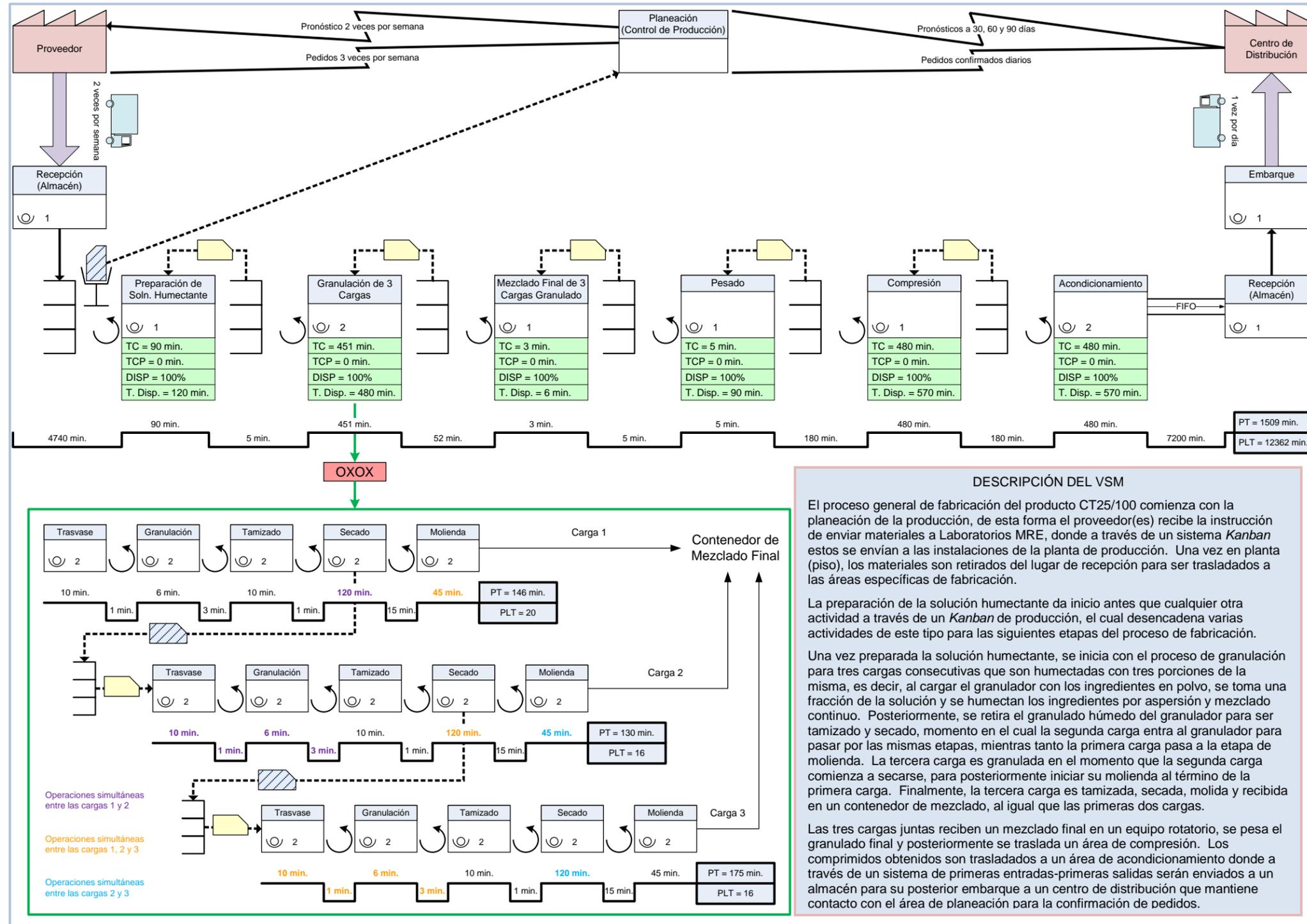
#### 6.4. Analizar el problema/proceso

En esta etapa del problema el equipo encargado de investigar sobre la baja disolución de Clortalidona, decidió mostrar a través de un mapa de valor (VSM) e imágenes de proceso la fabricación de comprimidos del producto CT25/100. En este caso fue necesario hacer del conocimiento del personal operativo y dueños del proceso la importancia de su participación en el desarrollo de las actividades implícitas para la solución del problema, ya que mucho del éxito obtenido dependería de su completa cooperación y disponibilidad al intercambio de información.

A continuación se presenta el VSM general y algunas imágenes de la secuencia detallada de actividades que forman parte del proceso de fabricación en planta (piso) del producto CT25/100, comprimidos orales de Clortalidona:



VSM GENERAL DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE COMPRIMIDOS DE CLORTALIDONA





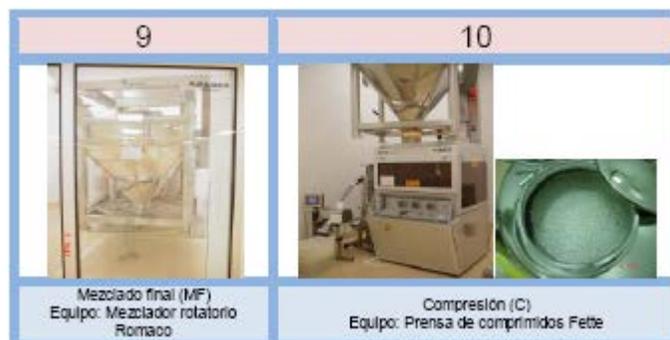
IMÁGENES DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE COMPRIMIDOS DE CLORTALIDONA



Los pasos 1 a 3 son secuenciales y solamente se realizan una vez durante el proceso de fabricación.



Los pasos 4 a 8 también son secuenciales, sin embargo se repiten para tres cargas balanceadas que conforman un lote de fabricación.



Los pasos 9 y 10 son secuenciales y representan la parte final del proceso de fabricación, ya que después de la compresión se obtiene producto a granel, siendo en este caso comprimidos orales de Clortalidona.

Como se indicó en la definición del problema –a través de la hoja de verificación y del diagrama de Pareto–, las etapas que presentaron mayor número de inconsistencias en el proceso de fabricación fueron el surtido de materia prima y la compresión, mismas que posiblemente tendrían mayor impacto sobre la baja disolución de Clortalidona en comprimidos orales del producto CT25/100.

### 6.5. Determinar posibles causas

Para determinar las posibles causas que dieron como consecuencia la baja disolución de Clortalidona en comprimidos orales del producto CT25/100, primeramente se organizaron varias reuniones con todos los integrantes del equipo responsable de encontrar la solución a dicho problema. Durante estas reuniones se utilizaron principalmente tres técnicas para tal efecto, las cuales son:

- ✚ Lluvia de ideas
- ✚ Diagrama e causa - efecto.
- ✚ Diagrama de por qué - por qué.

A través de la primera técnica se generaron varias ideas sobre la baja disolución de Clortalidona, las cuales se definen a continuación:

<b>Ideas sobre baja disolución de Clortalidona en comprimidos orales</b>
Trasvase de materias primas de bolsa a contenedor.
Posibilidad de error en la identificación de materias primas.
Falta de coincidencia de los pesos de contenedores más materia prima con lo indicado en tickets.
La forma de surtir las materias primas no corresponde con la información del procedimiento de fabricación.
Entrega no oportuna de la hoja de verificación de materias primas a los pesadores.
Confusión de cargas de materias primas en contenedores.
Ejecución de las actividades de pesado de memoria.
Colocación de materias primas en un mismo Contenedor.
Medición inconsistente de la cantidad de agua requerida para la preparación de solución humectante de acuerdo a lo indicado en el PF.
Enjuagues no indicados en el PF durante la adición de materias primas al agua de la solución humectante.
Aforo de la solución humectante utilizando una varilla de nivel, no indicado en el PF.

<b>Ideas sobre baja disolución de Clortalidona en comprimidos orales</b>
No siempre se agrega la misma cantidad de solución humectante a cada carga durante la etapa de granulación húmeda.
Valor de torque inadecuado para control de la granulación húmeda.
Tiempo adicional variable durante el mezclado del granulado húmedo.
Misma malla de tamizado para todos los productos.
Ausencia de identificación en mallas.
Aglomeración de granulado húmedo en la tina del secador.
Las materias primas no son equivalentes entre sí.
Existen parámetros críticos en la etapa de compresión que no se verifican constantemente durante el proceso.

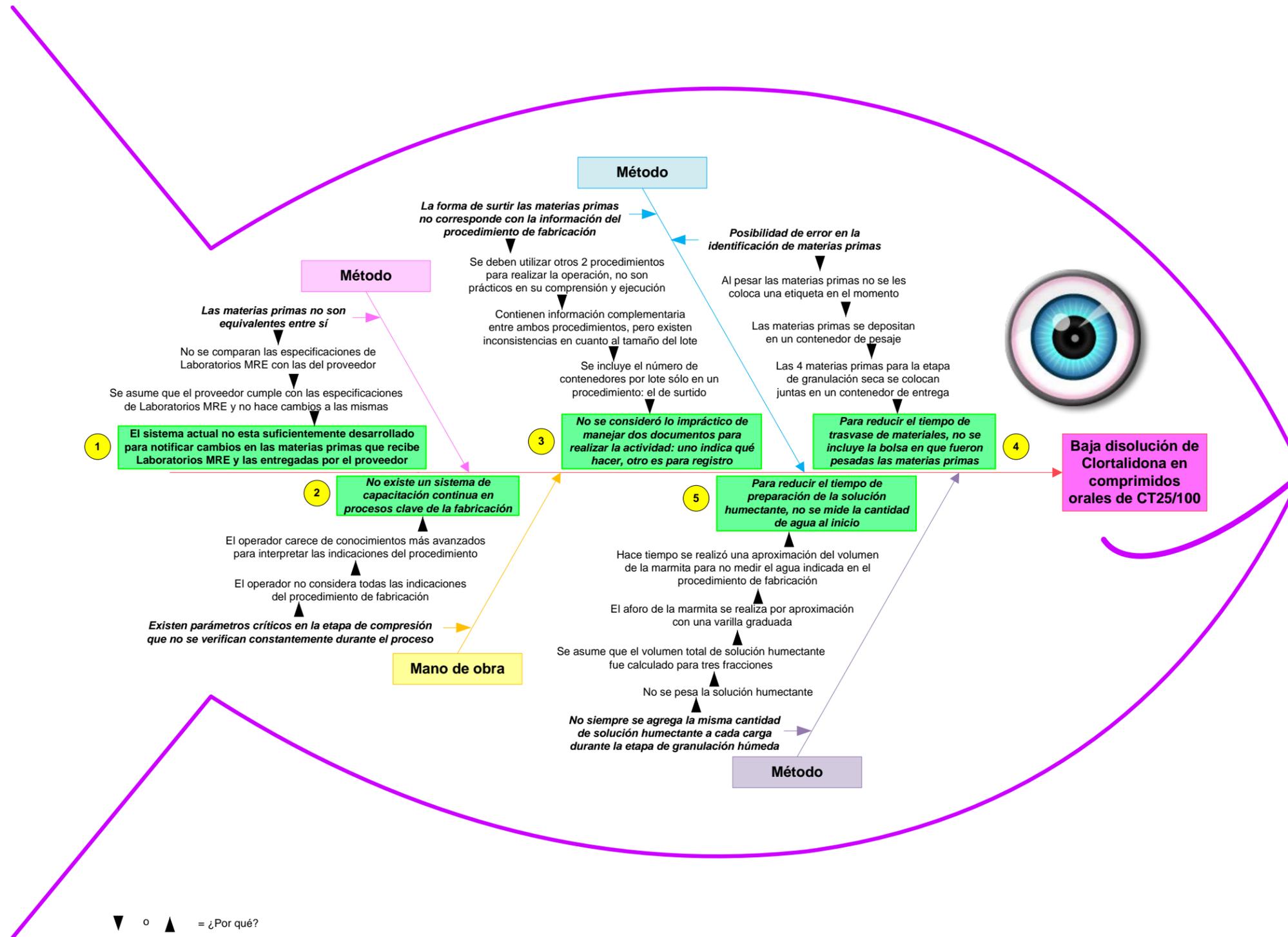
Del conjunto anterior se eligieron cinco ideas principales que se muestran en la figura siguiente:



La conjunción del diagrama de causa - efecto y del diagrama de por qué - por qué, permitió elaborar un solo diagrama como el que se ilustra a continuación:



DIAGRAMA DE CAUSA – EFECTO EN CONJUNCIÓN CON DIAGRAMA DE POR QUÉ – POR QUÉ





Al observar el diagrama anterior, se puede apreciar cómo a través de cinco ideas principales agrupadas en dos categorías substanciales se llegó a establecer cinco posibles causas (recuadros en color verde) sobre la baja disolución de Clortalidona, las cuales fueron verificadas a través de actividades administrativas y de proceso como se describe a continuación:

<b>POSIBLES CAUSAS DE LA BAJA DISOLUCIÓN DE CLORTALIDONA EN COMPRIMIDOS ORALES DEL PRODUCTO CT25/100</b>	
<b>Causa</b>	<b>Verificación</b>
1. El sistema actual no está suficientemente desarrollado para notificar cambios en las materias primas que recibe Laboratorios MRE y las entregadas por el proveedor.	Al revisar certificados de origen en lotes intermedios de las materias primas involucradas en la fabricación del producto CT25/100, se pudo comprobar –contra las especificaciones de Laboratorios MRE– que las especificaciones del almidón de maíz convencional utilizado en la preparación de la solución humectante era diferente a lo requerido, aun cuando la denominación parecía ser la misma, razón por la cual no fue detectada por el sistema de administración productiva de la compañía.
2. No existe un buen sistema de capacitación continua del personal involucrado en los procesos de fabricación.	Se realizaron evaluaciones al personal operativo sobre la actualización de conocimientos para desempeñar su trabajo, las cuales mostraron poca claridad en conceptos sobre control de procesos y ajuste de maquinaria para la etapa de compresión.
3. No se consideró lo impráctico de manejar dos documentos para realizar la actividad de surtido de materiales: uno indica qué hacer, otro es para registro.	Al monitorear el surtido de materiales para cualquier proceso de fabricación, se comprobó lo impráctico de utilizar dos documentos para realizar dicha actividad, lo cual representa un problema potencial de manera general para la compañía.
4. Para reducir el tiempo de trasvase de materiales, no se incluye la bolsa en que fueron pesadas las materias primas.	Al monitorear el trasvase de materiales para cualquier proceso de fabricación, se comprobó que nunca se incluye la bolsa en que fueron pesadas las materias primas, lo cual también representa un problema potencial de manera general para la compañía.
5. Para reducir el tiempo de preparación de la solución humectante, no se pesa la cantidad de agua al inicio.	Al monitorear la preparación de la solución humectante para cualquier proceso de fabricación que así la requiera, se comprobó que nunca se pesa la cantidad de agua al inicio. De igual manera que las dos causas anteriores, esto representa un problema potencial general para la compañía.

Si bien la verificación de las posibles causas tomó como base el problema de la baja disolución de Clortalidona en comprimidos orales del producto CT25/100, también tuvo alcance en otros procesos de fabricación realizados en Laboratorios MRE, ya que la mayoría de los procesos de este laboratorio tienen la misma secuencia de pasos, difiriendo únicamente en la cantidad de cargas de materias primas de acuerdo al tamaño del lote por producto en particular; evidenciando que, aunque las causas 3 a 5 se pudieron verificar bajo actividades de proceso durante la investigación, éstas situaciones no eran exclusivas de la fabricación del producto CT25/100.

### 6.6. Seleccionar e implementar la solución

Después de haber identificado las causas probables y confirmadas como causas raíz de la baja disolución de Clortalidona, el equipo designado para la solución del problema propuso las posibles soluciones con base en su potencial para evitar la recurrencia, considerando asimismo su rentabilidad e implementación inmediata. Los cambios propuestos se describen en la siguiente tabla:

<b>SOLUCIONES PARA LA BAJA DISOLUCIÓN DE CLORTALIDONA EN COMPRIMIDOS ORALES DEL PRODUCTO CT25/100</b>	
<b>Causa</b>	<b>Soluciones</b>
<p><b>1.</b> El sistema actual no está suficientemente desarrollado para notificar cambios en las materias primas que recibe Laboratorios MRE y las entregadas por el proveedor.</p>	<p>1.1. Implantar un sistema automatizado de especificaciones entre el proveedor y Laboratorios MRE</p> <p>1.2. Variar los planes de muestreo para análisis químico de materias primas</p> <p>1.3. Implantar un nuevo sistema de identificación de materias primas</p> <p>1.4. Desarrollar complementos al sistema de administración productiva de la compañía</p> <p>1.5. Desarrollar modificaciones al proceso de fabricación del producto CT25/100</p> <p>1.6. Certificación de proveedor de materias primas</p>
<p><b>2.</b> No existe un buen sistema de capacitación continua del personal involucrado en los procesos de fabricación.</p>	<p>2.1. Capacitación externa del personal operativo</p> <p>2.2. Implantar un sistema continuo de capacitación interna del personal operativo</p> <p>2.3. Capacitación mixta del personal operativo</p>

SOLUCIONES PARA LA BAJA DISOLUCIÓN DE CLORTALIDONA EN COMPRIMIDOS ORALES DEL PRODUCTO CT25/100	
Causa	Soluciones
3. No se consideró lo impráctico de manejar dos documentos para realizar la actividad de surtido de materiales: un procedimiento indica qué hacer, el otro procedimiento es únicamente para registro.	3.1. Generar un solo documento para el surtido de materias primas a través de la modificación del procedimiento de fabricación del producto CT25/100 3.2. Generar norma operacional para el surtido de materias primas del proceso de fabricación 3.3. Surtido de materias primas por etapas y cargas del proceso de fabricación
4. Para reducir el tiempo de trasvase de materiales, no se incluye la bolsa en que fueron pesadas las materias primas.	4.1. Implementar el pesado e identificación individual de materias primas 4.2. Generar norma operacional para la recepción y verificación de materias primas del proceso de fabricación 4.3. Asignar un inspector de aseguramiento de calidad para supervisar las actividades de surtido y verificación de pesos de materias primas
5. Para reducir el tiempo de preparación de la solución humectante, no se pesa la cantidad de agua al inicio.	5.1. Instalar un fluxómetro en la marmita de preparación de solución humectante 5.2. Medir el volumen final de la solución humectante preparada 5.3. Generar norma operacional para el pesado de cada fracción de solución humectante

Todas las soluciones propuestas fueron bien recibidas por el Departamento de Aseguramiento y Control de Calidad, así como por la Dirección de Operaciones; no obstante, con la finalidad de evaluar el impacto en diferentes áreas de la compañía, reducir costos de inversión y tiempo de implementación, se realizó un segundo análisis junto con la Dirección de Finanzas para elegir las mejores soluciones de acuerdo a su factibilidad:

Causa	Soluciones	Impacto sobre otras áreas	Consideraciones de costo	Observaciones	Factibilidad
1.	1.1. Implantar un sistema automatizado de especificaciones entre el proveedor y Laboratorios MRE	Moderado	Alto	Se requiere de infraestructura entre el proveedor y Laboratorios MRE para actualizar especificaciones de materias primas	Menor

Causa	Soluciones	Impacto sobre otras áreas	Consideraciones de costo	Observaciones	Factibilidad
1.	1.2. Variar los planes de muestreo para análisis químico de materias primas	Moderado	Moderado	Laboratorios MRE requiere mayor inversión en personal y reactivos para realizar el análisis químico con base en el desempeño de las especificaciones de los proveedores	Media
	1.3. Implantar un nuevo sistema de identificación de materias primas	Bajo	Bajo	Laboratorios MRE cuenta con un equipo de infrarrojo cercano (NIR) para la implementación del nuevo sistema, sin requerir mayor inversión al utilizar diversos planes de muestreo de acuerdo al desempeño de las especificaciones de los proveedores	Mayor
	1.4. Desarrollar complementos al sistema de administración productiva de la compañía	Bajo	Moderado	Laboratorios MRE solicitará al área de sistemas el desarrollo de complementos al sistema de administración productiva para identificar cambios en especificaciones de materias primas entre el proveedor y Laboratorios MRE	Mayor
	1.5. Desarrollar modificaciones al proceso de fabricación del producto CT25/100	Moderado	Alto	El departamento de validaciones de Laboratorios MRE realizará las pruebas o experimentos necesarios para la optimización del proceso con las materias primas de especificaciones diferentes	Menor

Causa	Soluciones	Impacto sobre otras áreas	Consideraciones de costo	Observaciones	Factibilidad
1.	1.6. Certificación de proveedor de materias primas	Bajo	Bajo	El área de auditorías de Laboratorios MRE dará seguimiento a la implementación de sistemas de calidad ISO 9000 por parte de sus proveedores de materias primas para conseguir su certificación	Mayor
2.	2.1. Capacitación externa del personal operativo	Moderado	Alto	Se requieren los servicios de instituciones de capacitación que dominen procesos farmacéuticos de fabricación para su impartición fuera de Laboratorios MRE, además del pago de sueldos y viáticos, entre otros	Menor
	2.2. Implantar un sistema continuo de capacitación interna del personal operativo de acuerdo	Moderado	Bajo	Se requiere de personal interno con habilidades diversas y conocimiento específico sobre determinados aspectos clave de la fabricación en Laboratorios MRE	Mayor
	2.3. Capacitación mixta del personal operativo	Moderado	Moderado	Se requiere del servicio de personal interno, externo e instituciones de capacitación que dominen procesos farmacéuticos de fabricación para su impartición dentro o fuera de Laboratorios MRE	Media
3.	3.1. Generar un solo documento para surtido de materias primas a través de la modificación del procedimiento de fabricación del producto CT25/100	Bajo	Nulo	Se requiere que el personal responsable de surtir y recibir materias primas para el proceso de fabricación, realicen en conjunto esta actividad	Mayor

Causa	Soluciones	Impacto sobre otras áreas	Consideraciones de costo	Observaciones	Factibilidad
3.	3.2. Generar norma operacional para el surtido de materias primas del proceso de fabricación	Nulo	Nulo	Se requiere que el personal responsable de surtir las materias primas realice esta actividad	Mayor
	3.3. Surtido de materias primas por etapas y cargas del proceso de fabricación	Nulo	Nulo	Se requiere que el personal responsable de surtir las materias primas realice esta actividad utilizando tarimas de colores para evitar confusiones	Mayor
4.	4.1. Implementar el pesado e identificación individual de materias primas	Nulo	Nulo	Se requiere que el personal responsable de surtir las materias primas realice esta actividad en bolsas, así como la colocación de etiquetas individuales correspondientes	Mayor
	4.2. Generar norma operacional para la recepción y verificación de materias primas del proceso de fabricación	Nulo	Nulo	Se requiere que el personal encargado de recibir y verificar las materias primas realice esta actividad	Mayor
	4.3. Asignar un inspector de aseguramiento de calidad para supervisar las actividades de surtido y verificación de pesos de materias primas	Moderado	Moderado	Se requiere contratar de personal con experiencia e invertir tiempo para que este conozca los procesos de fabricación de Laboratorios MRE	Media
5.	5.1. Instalar un fluxómetro en la marmita de preparación de solución humectante	Bajo	Moderado	El instrumento deberá ser instalado por el área de mantenimiento y ser ajustado - calibrado por el área de metrología para asegurar su buen funcionamiento y poder dispensar por volumen cada fracción a utilizar en la etapa de granulación húmeda	Menor

Causa	Soluciones	Impacto sobre otras áreas	Consideraciones de costo	Observaciones	Factibilidad
5.	5.2. Medir el volumen final de la solución humectante preparada	Nulo	Nulo	Se requiere que el personal responsable del proceso de fabricación realice esta actividad utilizando una regleta de acero inoxidable calibrada para aforo en la marmita antes de utilizar la solución en la etapa de granulación húmeda	Mayor
	5.3. Generar norma operacional para el pesado de cada fracción de solución humectante	Nulo	Nulo	Se requiere que el personal responsable del proceso de fabricación realice esta actividad utilizando una plataforma de pesado para poder dispensar por peso cada fracción a utilizar en la etapa de granulación húmeda	Mayor

Tras la evaluación con el personal de finanzas, las soluciones categorizadas con mayor factibilidad fueron seleccionadas para su implementación, utilizando para ello un esquema de 5W+1H para establecer el plan de gestión correspondiente como se describe a continuación:

Causa	Qué (What)	Quién (Who)	Por qué (Why)	Dónde (Where)	Cuándo (When)	Cómo (How)
1.	1.3. Implantar un nuevo sistema de identificación de materias primas	Departamento de aseguramiento y control de calidad	Para reducir el tiempo de emisión de resultados, costos y número de análisis químicos	En todas las materias primas de los productos fabricados por Laboratorios MRE	En un periodo de tres semanas	Utilizando un equipo de infrarrojo cercano (NIR) con galería de materiales de referencia, así como diversos planes de muestreo

Causa	Qué (What)	Quién (Who)	Por qué (Why)	Dónde (Where)	Cuándo (When)	Cómo (How)
1.	1.4. Desarrollar complementos al sistema de administración productiva de la compañía	Departamento de sistemas	Para identificar cambios en especificaciones de materias primas entre el proveedor y Laboratorios MRE	En el módulo de aseguramiento y control de calidad del sistema de administración productiva	En un periodo de tres semanas	Anexando nuevos campos al sistema de administración productiva para descarga de la información obtenida por un equipo de infrarrojo cercano (NIR)
	1.6. Certificación de proveedor de materias primas	Departamento de aseguramiento y control de calidad: área de auditorías	Para homologar sistemas de calidad entre proveedores y Laboratorios MRE	En las instalaciones de proveedores	En un periodo de tres meses	A través de auditorías de cumplimiento a sistemas de calidad ISO 9000
2.	2.2. Implantar un sistema continuo de capacitación interna del personal operativo	Departamento de recursos humanos de la dirección de operaciones	Para que el personal operativo actualice sus conocimientos y profundice en puntos clave de los procesos de fabricación	En las salas de capacitación de Laboratorios MRE	En un periodo de un mes	Formando grupos de capacitación para operarios, considerando su nivel de estudios para hacer más accesible la comprensión de los temas a abordar con personal de los departamentos de calidad y manufactura como instructores
3.	3.1. Generar un solo documento para el surtido de materias primas del producto CT25/100	Departamento de manufactura y Almacén de materiales	Para hacer más eficiente el surtido de materias primas	En todas las materias primas de los productos fabricados por Laboratorios MRE	En un periodo de dos semanas	Conjuntando los pasos del procedimiento de fabricación del producto CT25/100 con el procedimiento de surtido de materias primas
	3.2. Generar norma operacional para el surtido de materias primas del proceso de fabricación	Almacén de materiales	Para hacer más eficiente el surtido de materias primas	En el producto CT25/100, primeramente	En un periodo de una semana	Presentando la secuencia gráfica y escrita (precisa) de los pasos a seguir para el surtido de materias primas
	3.3. Surtido de materias primas por etapas y cargas del proceso de fabricación	Almacén de materiales	Para hacer más eficiente el surtido de materias primas	Todos los productos de Laboratorios MRE	Inmediato	Separando en tarimas de diferente color las materias primas surtidas

Causa	Qué (What)	Quién (Who)	Por qué (Why)	Dónde (Where)	Cuándo (When)	Cómo (How)
4.	4.1. Implementar el pesado e identificación individual de materias primas	Almacén de materiales	Para hacer más eficiente el surtido de materias primas	Todos los productos de Laboratorios MRE	Inmediato	Utilizando bolsas y colocando etiquetas para cada materia prima que es pesada
	4.2. Generar norma operacional para la recepción y verificación de materias primas del proceso de fabricación	Departamento de manufactura	Para hacer más eficiente la fabricación	En el producto CT25/100, primeramente	En un periodo de una semana	Presentando la secuencia gráfica y escrita (precisa) de los pasos a seguir para la recepción de materiales
5.	5.2. Medir el volumen final de la solución humectante preparada	Departamento de manufactura	Para hacer más eficiente la fabricación	En el producto CT25/100, primeramente	En un periodo de una semana	Utilizando una regleta de acero inoxidable calibrada
	5.3. Generar norma operacional para el pesado de cada fracción de solución humectante	Departamento de manufactura	Para hacer más eficiente la fabricación	En el producto CT25/100, primeramente	En un periodo de una semana	Presentando la secuencia gráfica y escrita (precisa) de los pasos a seguir para el pesado por fracciones de la solución humectante

Finalmente, para evaluar el cumplimiento del tiempo comprometido a la solución general del problema por baja disolución de Clortalidona en comprimidos orales del producto CT25/100, se elaboró una tabla de tiempos máximos para la implementación de soluciones por causa, como se presenta a continuación:

<b>RESUMEN DE CAUSAS Y TIEMPOS MÁXIMOS PARA IMPLEMENTACIÓN DE SOLUCIONES POR BAJA DISOLUCIÓN DE CLORTALIDONA EN COMPRIMIDOS ORALES DEL PRODUCTO CT25/100</b>		
Causa	Número de Soluciones	Tiempo máximo
1. El sistema actual no está suficientemente desarrollado para notificar cambios en las materias primas que recibe Laboratorios MRE y las entregadas por el proveedor.	3 (1.3, 1.4, 1.6)	3 meses
2. No existe un buen sistema de capacitación continua del personal involucrado en los procesos de fabricación.	1 (2.2)	1 mes

<b>RESUMEN DE CAUSAS Y TIEMPOS MÁXIMOS PARA IMPLEMENTACIÓN DE SOLUCIONES POR BAJA DISOLUCIÓN DE CLORTALIDONA EN COMPRIMIDOS ORALES DEL PRODUCTO CT25/100</b>		
<b>Causa</b>	<b>Número de Soluciones</b>	<b>Tiempo máximo</b>
<b>3.</b> No se consideró lo impráctico de manejar dos documentos para realizar la actividad de surtido de materiales: un procedimiento indica qué hacer, el otro procedimiento es únicamente para registro.	3 (3.1, 3.2, 3.3)	2 semanas
<b>4.</b> Para reducir el tiempo de trasvase de materiales, no se incluye la bolsa en que fueron pesadas las materias primas.	2 (4.1, 4.2)	1 semana
<b>5.</b> Para reducir el tiempo de preparación de la solución humectante, no se mide la cantidad de agua al inicio.	2 (5.2, 5.3)	1 semana

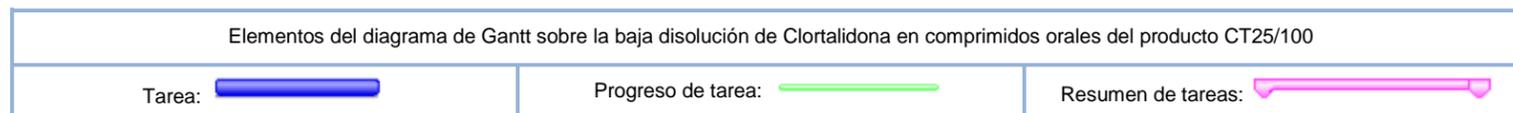
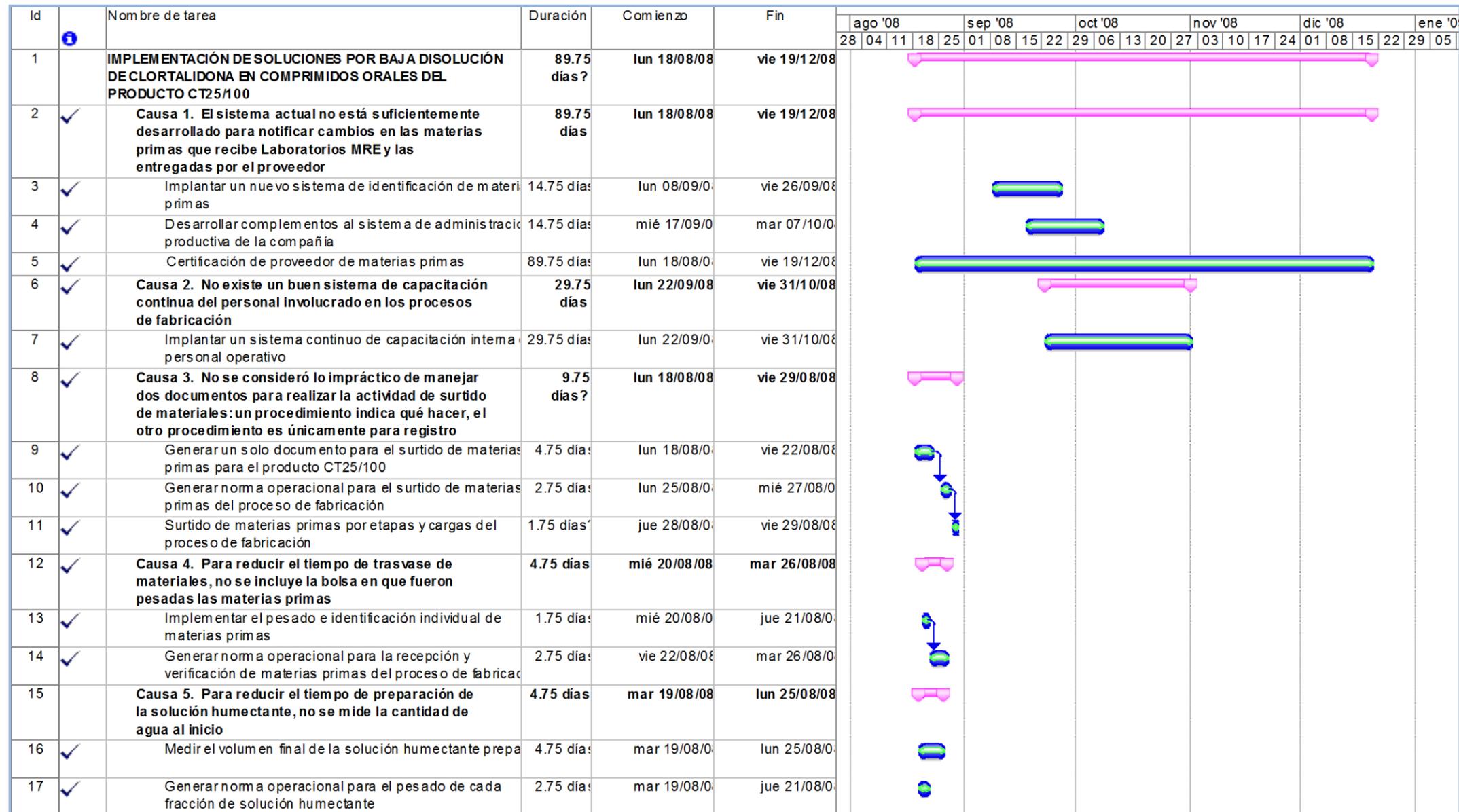
En el diagrama de Gantt de la página siguiente, se puede apreciar que la tarea que definió el término del proceso de implementación de soluciones a la baja disolución de Clortalidona fue la *certificación del proveedor de materias primas* – con una duración de aproximadamente 90 días–, ya que aunque las dos primeras tareas de la causa 1 tomaron un tiempo cercano a 15 días para cada una, éstas no dependieron de la culminación de la tercera para iniciar o finalizar las mismas de manera independiente.

Por otra parte, en la única solución de la causa 2 se invirtió un tiempo aproximado de 30 días, mismo que tuvo lugar en un periodo intermedio pero simultáneo a la tarea de certificación.

Aunque las tareas de las causas 3 y 4 fueron dependientes respecto a la culminación de una para el inicio de otra durante su ejecución, éstas tuvieron lugar en un tiempo total cercano a 10 y 5 días respectivamente, siendo además simultáneas a la tarea de certificación.

Por último, respecto a las tareas de la causa 5, éstas también fueron simultáneas a la tarea de certificación, no obstante, fueron independientes entre sí y con una duración total próxima a 5 días.

DIAGRAMA DE GANTT SOBRE IMPLEMENTACIÓN DE SOLUCIONES PARA LA BAJA DISOLUCIÓN DE CLORTALIDONA EN COMPRIMIDOS ORALES DEL PRODUCTO CT25/100





## 6.7. Evaluar la solución-el seguimiento

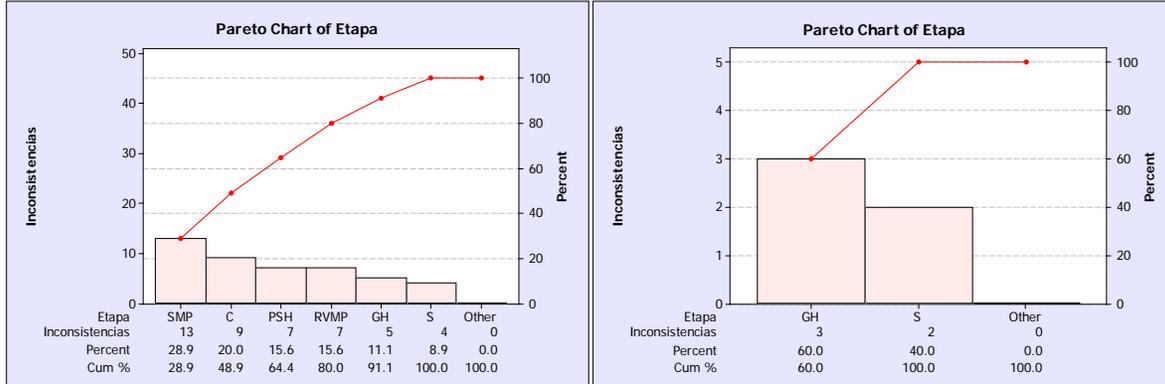
Una vez implantadas todas las soluciones, se evaluaron los resultados de las mismas durante tres meses<sup>15</sup>, tiempo durante el cual disminuyeron significativamente las inconsistencias al proceso de fabricación del producto identificado como CT25/100. Consecuentemente, tampoco se presentaron lotes rechazados por baja disolución de Clortalidona en los comprimidos del mismo.

La hoja de verificación con la que se dio inicio del proceso de investigación quedó registrada como se muestra a continuación tras el seguimiento:

HOJA DE VERIFICACIÓN: PROCESO DE FABRICACIÓN DEL PRODUCTO CT25/100		
Etapa de proceso	Número de inconsistencias	Subtotal
Surtido de materias primas (SMP).		0
Recepción y verificación de materias primas (RVMP).		0
Preparación de solución humectante (PSH).		0
Trasvase de materias primas (TMP).		0
Mezcla seca de polvos (MSP).		0
Granulación húmeda (GH).	///	3
Tamizado (T).		0
Secado (S).	//	2
Molienda y adición de lubricantes (MAL).		0
Mezclado final (MF).		0
Compresión (C).		0
<b>Total</b>		<b>5</b>

Posteriormente, se elaboró el diagrama de Pareto correspondiente a partir de la información registrada en la hoja de verificación después del periodo de seguimiento, observándose los siguientes cambios al compararlo con el Pareto inicial:

<sup>15</sup> Adicional al seguimiento de soluciones, se realizaron análisis físico-químicos y por NIR al almidón de maíz cuyas especificaciones eran diferentes a las registradas en el sistema de administración productiva de Laboratorios MRE, identificándose el mismo como un almidón de maíz parcialmente pregelatinizado.



**Pareto inicial**  
(previo a la implementación de soluciones)

**Pareto de seguimiento**  
(posterior a la implementación de soluciones)

Al analizar de nueva cuenta el diagrama, es fácil ver que el número de inconsistencias respecto al surtido de materias primas (SMP), compresión (C), preparación de solución humectante (PSH) y, recepción y verificación de materias primas (RVMP) fue eliminado, quedando ahora categorizadas como otros (*Other*). Sin embargo, permanecieron algunas inconsistencias en las etapas de granulación húmeda y secado, siendo éstas últimas no atribuibles al proceso de fabricación ni al personal operario, las cuales hasta el momento no tienen impacto negativo en el proceso de disolución de Clortalidona, pero si representan una oportunidad de mejora para un nuevo proceso de investigación con respecto a las características de diseño del equipo de granulación involucrado en la fabricación de comprimidos del producto CT25/100.

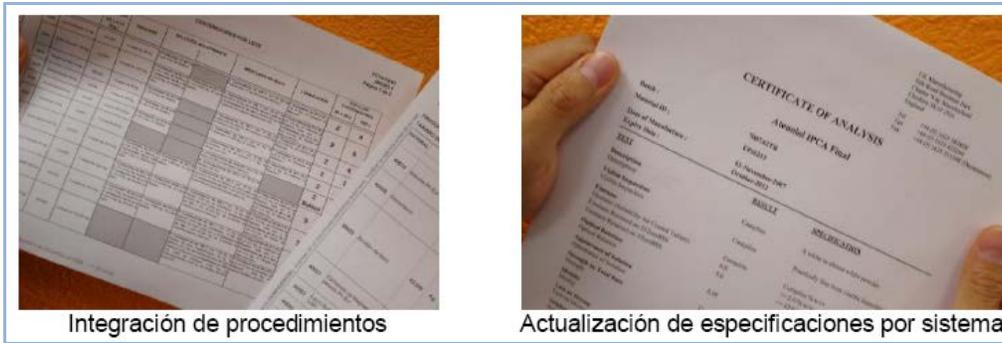
Por último, la implantación de soluciones acordes a cada causa raíz sobre la baja disolución de Clortalidona evitaron pérdidas económicas para Laboratorios MRE en el primer cuarto del año 2009, de acuerdo a nuevas gráficas de desempeño.

### 6.8. Asegurar la permanencia

Para asegurar la permanencia de la nueva forma de trabajo de Laboratorios MRE, durante el proceso de mejora se actualizaron procedimientos de operación (PNO's) y especificaciones de materiales, se desarrollaron normas operacionales para ser utilizadas como controles visuales dentro de las áreas de surtido de materiales y fabricación, además se colocaron en sitio papeleras sanitarias donde se depositaron PNO's y especificaciones vigentes de productos y materiales, esto con la finalidad de ser utilizados como información de respaldo de las actividades a realizar durante la jornada laboral del personal operario y de supervisión.

A continuación se ilustran algunos de los documentos generados durante esta etapa:

**PROCEDIMIENTOS Y ESPECIFICACIONES VIGENTES EN SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN PRODUCTIVA**



**NORMAS OPERACIONALES**

Laboratorios MRB		RECEPCIÓN DE MATERIAS PRIMAS			No.
Norma operacional		Aprobado:	Revisó:	Elaboró:	Rev.
No.	SECUENCIA DE OPERACIONES	PUNTOS CLAVE	CALIDAD/SEGURIDAD	Fotos	
1	VERIFICAR QUE LAS MATERIAS PRIMAS SURTIDAS INDICADAS EN EL VALE DE SALIDA DE MATERIALES Y LAS INSTRUCCIONES DE SURTIDO CORRESPONDAN EN LOTE Y CANTIDAD CONTRA LO SOLICITADO EN LA ORDEN DE PRODUCCIÓN (FOTO 1)	CORRESPONDENCIA DE LOTES Y CANTIDADES	USO DE EQUIPO DE SEGURIDAD		
2	VERIFICAR QUE LAS IDENTIFICACIONES DE LAS MATERIAS PRIMAS SURTIDAS CORRESPONDAN EN DESCRIPCIÓN, LOTE Y CANTIDAD CONTRA LO DESCRITO EN EL VALE DE SALIDA DE MATERIALES Y LAS INSTRUCCIONES DE SURTIDO (FOTOS 2 Y 3)	CORRESPONDENCIA DE LOTES Y CANTIDADES	USO DE EQUIPO DE SEGURIDAD		
3	VERIFICAR PESO DE LAS MATERIAS PRIMAS SURTIDAS EN CONTENEDORES DE ACERO Y EN BOLSAS DE PLÁSTICO (FOTOS 4 Y 5)	CORRESPONDENCIA DE PESOS	USO DE EQUIPO DE SEGURIDAD		
4					
5					
6					
Equipo de Seguridad		 			
Elementos de seguridad					
Revisión		Fecha		Descripción	

Laboratorios MRE		PESADO DE SOLUCIÓN HUMECTANTE			No.
Norma operacional		Aprobado:	Reviso:	Elaboro:	Rev.
No.	SECUENCIA DE OPERACIONES	PUNTOS CLAVE	CALIDAD/SEGURIDAD	Fotos	
1	VERIFICAR LIMPIEZA DEL TANQUE (FOTO 1)	IDENTIFICACIÓN	USO DE EQUIPO DE SEGURIDAD		
2	PESAR EL TANQUE Y COLOCAR COMO TARA EN LA PLATAFORMA DE PESADO ID7 (FOTO 2)	TARA	USO DE EQUIPO DE SEGURIDAD		
3	DISPENSAR SOLUCIÓN DENTRO DEL TANQUE (FOTO 3)	DISPENSAR POCO A POCO	USO DE EQUIPO DE SEGURIDAD		
4	PESAR EL TANQUE CON SOLUCIÓN PARA DETERMINAR EL PESO NETO (FOTO 4)	IMPRIMIR RESULTADO	USO DE EQUIPO DE SEGURIDAD		
5					
6					
Equipo de Seguridad					
Elementos de seguridad					
Revision		Dato		Descripcion	

## 6.9. Mantener la mejora continua

Al crearse una nueva área de mejora continua, todo el personal involucrado en los procesos de fabricación comenzaron a recibir capacitación constante en sesiones breves para mayor y mejor retención de la información, de acuerdo a los requerimientos de su perfil de puesto y desempeño de labores, a fin de que prevalezcan los métodos de trabajo implantados y generar consistencia en todos los niveles de la compañía, reforzando estas actividades con auditorías de seguimiento sobre capacitación, actualización de especificaciones de materiales en el sistema de administración productiva, manejo de normas operacionales e integración de procedimientos, entre otras.

### ANÁLISIS SOBRE LA BAJA DISOLUCIÓN DE CLORTALIDONA

Desde la aceptación del problema por baja disolución del ingrediente activo Clortalidona en comprimidos orales del producto CT25/100 hasta la etapa de

asegurar la permanencia de soluciones a corto plazo (mayor factibilidad) propuestas por el equipo de mejora, se utilizaron varias herramientas que permitieron desarrollar el *Ciclo Deming* para determinar las causas raíz del problema de interés, entre las cuales, una de las principales fue el uso de almidón de maíz parcialmente pregelatinizado en lugar de almidón de maíz convencional, debido a que el sistema de administración productiva de Laboratorios MRE no estaba suficientemente desarrollado para notificar cambios en las materias primas que recibe y las entregadas por el proveedor, aun cuando la denominación aparentemente fuera la misma. De manera conjunta, otras herramientas más fueron útiles durante la implementación y seguimiento a las soluciones propuestas, dando como resultado un proceso de fabricación consistente y seguro que permitiera lograr un balance económico favorable en los ingresos Laboratorios MRE, pues al término el primer cuarto del año 2009 la compañía registró a través de gráficas de desempeño, 0% de lotes rechazados por baja disolución de Clortalidona en los comprimidos de dicho producto.

#### 6.10. Optimización del proceso de fabricación del producto CT25/100

Con la finalidad de ensayar bajo un esquema bien estructurado las propiedades del almidón de maíz parcialmente pregelatinizado empleado en la fabricación de comprimidos orales del producto CT25/100 y que presentaron baja disolución del ingrediente activo Clortalidona, la optimización del proceso de fabricación de este producto toma como base la solución 1.5 (sección 5.6) del *Ciclo Deming* desarrollado en el presente estudio de caso, la cual permitirá evaluar la influencia del cambio en la fuerza de compresión durante el tableteado de granulados obtenidos por vía húmeda y formulados con diferentes cantidades de almidón parcialmente pregelatinizado. De esta forma, dicho almidón podría ser utilizado como material alternativo en la formulación del producto CT25/100, siempre que la combinación de la fuerza de compresión y contenido de este almidón sea la correcta.

Habitualmente, la manufactura del producto CT25/100 utiliza almidón de maíz convencional en la preparación de una solución humectante<sup>16</sup> que es empleada en la etapa de granulación húmeda del proceso de fabricación. Sin embargo, para los fines de optimización inherentes a esta sección del estudio de caso, se empleó el almidón de maíz parcialmente pregelatinizado, cual es un tipo de

---

<sup>16</sup> Al ser utilizado el almidón de maíz como ingrediente de esta solución, se forma una suspensión que sirve como aglutinante al ser aspersada sobre la mezcla seca de polvos que también componen la formulación del producto CT25/100.

almidón que ha sido previamente gelatinizado y secado para obtener un polvo con diferentes propiedades funcionales.

De acuerdo a la clasificación general siguiente, los almidones pregelatinizados se dividen en:

- ✚ Almidones completamente pregelatinizados.
- ✚ Almidones parcialmente pregelatinizados.

Los almidones completamente pregelatinizados se usan como aglutinantes en las formulaciones de granulación húmeda. Sin embargo, una gran parte de las propiedades disgregantes se pierden debido a la gelatinización. Por su parte, los almidones parcialmente pregelatinizados combinan las propiedades del almidón natural y de los almidones completamente gelatinizados. Esto hace que sean útiles, tanto como aglutinantes y como disgregantes en las formulaciones de granulación húmeda<sup>17</sup>, sin embargo, ambos pueden presentar problemas en la disolución de los comprimidos fabricados si no se toma en cuenta el correcto ajuste de las fuerzas de compresión en la tableteadora a emplear.

Para el desarrollo del proceso de optimización se utilizaron las herramientas estadísticas siguientes en la fabricación de lotes de evaluación y piloto:

- ✚ Lotes de evaluación
  - Diseño de experimentos factorial  $3^2$ .
  - Análisis de regresión múltiple.
- ✚ Lotes piloto
  - Gráficas de control  $\bar{X} - R$ .
  - Cálculos de desempeño de proceso ( $P_{pk}$ ).
  - Estudios de repetibilidad y reproducibilidad ( $r\&R$ ).
  - Análisis de varianza.

#### **DISEÑO DE EXPERIMENTOS PARA LOTES DE EVALUACIÓN**

El diseño de experimentos factorial  $3^2$  utilizando el software estadístico Statgraphics® (versión 15.1.02), comprendió realizar tres lotes de evaluación fabricados el mismo día para un tamaño de 30 kg del producto CT25/100, empleando tres niveles de compresión (fuerza) con tres niveles de almidón (contenido) en la fórmula unitaria, a fin de encontrar sus valores óptimos para alcanzar un tiempo de disolución en comprimidos  $\geq 35$  y  $\leq 40$  minutos.

---

<sup>17</sup> La granulación húmeda mediante procesos supercortantes de alta velocidad es apropiada para el uso de almidones parcialmente pregelatinizados.

La siguiente tabla muestra el diseño de experimentos  $3^2$  para dichos factores de optimización:

Factores	
FUERZA DE COMPRESIÓN	CONTENIDO DE ALMIDÓN
$A_1$	$B_1$
$A_1$	$B_2$
$A_1$	$B_3$
$A_2$	$B_1$
$A_2$	$B_2$
$A_2$	$B_3$
$A_3$	$B_1$
$A_3$	$B_2$
$A_3$	$B_3$

Donde:  
 $A_1 = 10 \text{ kN}$ ,  $A_2 = 12.5 \text{ kN}$ ,  $A_3 = 15 \text{ kN}$   
 $B_1 = 65 \text{ mg}$ ,  $B_2 = 67.5 \text{ mg}$ ,  $B_3 = 70 \text{ mg}$

#### PERSONAL

El personal involucrado en la fabricación de los lotes de evaluación provino de los departamentos de planeación, manufactura, aseguramiento y control de calidad, y validación y metrología, ejecutando el siguiente rol de responsabilidades acordes a sus puestos de trabajo:

Qué (What)	Quién (Who)	Por qué (Why)	Dónde (Where)	Cuándo (When)	Cómo (How)
Emisión de órdenes de fabricación	Departamento de planeación	Para iniciar el surtido de materias primas	Almacén de materiales	En un día	Utilizando el sistema de administración productiva
Fabricación de lotes de evaluación	Departamento de manufactura / Área de validación y metrología	Para establecer parámetros de fabricación óptimos	En tres lotes de 30 kg	En un día	Utilizando equipo de manufactura

Qué (What)	Quién (Who)	Por qué (Why)	Dónde (Where)	Cuándo (When)	Cómo (How)
Ejecución de pruebas de disolución y análisis de muestras	Departamento de aseguramiento y control de calidad	Para determinar los tiempos de disolución y concentración de Clortalidona	En los comprimidos fabricados	En tres días	Utilizando equipo analítico

#### EQUIPO DE MANUFACTURA Y ANALÍTICO

Para las tres formulaciones de almidón de maíz pregelatinizado, el granulado húmedo se obtuvo programando la velocidad del granulador Collette a 75 rpm y 6.4 kW como punto de torque. Posteriormente, el tamizado del granulado húmedo se realizó en el molino Quadro Comil, utilizando malla #8, potencia de 30% y una velocidad de transferencia de 450 m<sup>3</sup>/h hacia secador de lecho fluido Aeromatic, el cual terminado el tamizado se ajustó a una velocidad de flujo de 650 m<sup>3</sup>/h durante 15 minutos para el proceso de secado.

La molienda del granulado seco se llevó a cabo en el molino Frewit utilizando malla #1.5 y una potencia de 80%, adicionando los lubricantes cada 5 segundos a intervalos de 4 minutos. La mezcla final del granulado seco molido se realizó en el mezclador rotatorio Romaco a 5 rpm durante 1 minuto.

Para la formación de los comprimidos se utilizó prensa de comprimidos Fette P2000 (36 estaciones) equipada con punzones redondos cóncavos estándar de 10 mm de diámetro. Para cada formulación, se generó un perfil de compresión que cubrió los valores de 10, 12.5 y 15 kN a una velocidad de torreta de 30 rpm, muestreándose tres comprimidos<sup>18</sup> por cada tratamiento (combinación de factores) con once repeticiones de acuerdo a un orden aleatorio de compresión.

Después del proceso de compresión, la prueba de disolución<sup>19</sup> de los comprimidos se realizó de acuerdo a la USP 28, empleando agua deionizada en un equipo de disolución VanKel 7010, analizándose 108 muestras a través de un cromatógrafo de líquidos de alta resolución (HPLC) con detector de luz UV de longitud de onda variable y celda de flujo con volumen muerto igual a 10 µL.

Los tiempos individuales de disolución obtenidos para cada tratamiento de los lotes de evaluación se concentran en las tablas siguientes:

<sup>18</sup> Para cada tratamiento se empleó un tiempo de compresión de 1.5 minutos, tomando tres comprimidos de muestra a los 45 segundos.

<sup>19</sup> La prueba fue realizada para un solo comprimido por cada tratamiento, los comprimidos restantes fueron resguardados como muestras de contingencia para pruebas adicionales en caso de ser necesario.

$x_1$	$x_2$	$y$
COMPRESIÓN (kN)	ALMIDÓN (mg)	DISOLUCIÓN (min)
15	67.5	24.72
10	65	3.48
12.5	67.5	31.71
15	65	4.77
10	70	15.80
12.5	65	10.77
12.5	70	42.03
15	70	21.75
10	67.5	18.06
12.5	65	10.68
15	67.5	24.81
10	67.5	16.77
10	70	15.84
15	70	21.84
12.5	70	42.06
10	65	3.27
12.5	67.5	33.06
15	65	4.68
15	65	6.00
10	67.5	16.71
15	70	21.81
10	65	3.51
12.5	65	12.00
12.5	67.5	33.15
15	67.5	24.69
10	70	15.81
12.5	70	42.00

$x_1$	$x_2$	$y$
COMPRESIÓN (kN)	ALMIDÓN (mg)	DISOLUCIÓN (min)
12.5	67.5	33.21
10	65	3.33
10	67.5	18.12
15	67.5	24.75
10	70	15.99
12.5	65	10.74
15	65	4.74
15	70	21.99
12.5	70	42.12
15	67.5	24.84
12.5	65	10.65
15	70	21.87
12.5	70	42.06
10	65	3.39
12.5	67.5	31.77
10	70	15.87
10	67.5	18.21
15	65	4.65
15	70	22.02
10	65	3.45
12.5	67.5	33.00
15	65	4.71
12.5	70	42.09
12.5	65	10.71
10	67.5	18.12
15	67.5	24.75
10	70	16.02

$x_1$	$x_2$	$y$
COMPRESIÓN (kN)	ALMIDÓN (mg)	DISOLUCIÓN (min)
10	67.5	16.68
12.5	67.5	33.09
15	70	22.02
12.5	65	12.06
15	65	6.06
10	70	16.02
12.5	70	40.77
10	65	3.33
15	67.5	24.72
10	67.5	18.27
12.5	67.5	31.71
10	65	3.54
15	65	4.68
10	70	15.93
15	67.5	24.75
12.5	65	10.68
12.5	70	42.03
15	70	21.93
15	70	21.78
10	67.5	18.18
10	65	3.51
12.5	67.5	31.68
10	70	15.78
15	67.5	24.66
15	65	4.74
12.5	65	10.74
12.5	70	42.09

$x_1$	$x_2$	$y$
COMPRESIÓN (kN)	ALMIDÓN (mg)	DISOLUCIÓN (min)
10	65	3.30
15	67.5	24.81
10	70	15.84
10	67.5	18.3
12.5	67.5	33.12
12.5	65	12.09
15	65	6.09
12.5	70	42.06
15	70	21.84
15	67.5	24.78
12.5	70	42.00
10	67.5	16.65
10	65	3.42
15	65	6.03
12.5	65	12.03
15	70	21.96
12.5	67.5	31.65
10	70	15.96
10	67.5	18.33
15	65	4.71
15	67.5	24.63
15	70	21.90
12.5	65	10.71
12.5	67.5	31.74
10	70	15.90
10	65	3.45
12.5	70	42.09

### ANÁLISIS DE REGRESIÓN MÚLTIPLE PARA LOTES DE EVALUACIÓN

Para el análisis de regresión múltiple (Anexo I), primeramente fueron calculados los coeficientes de determinación y parámetros estadísticos que se indican a continuación utilizando el software estadístico Statgraphics®:

R-squared	92.1351%
R-squared (adjusted for d.f.)	91.7496%
Standard Error of Est.	3.60915
Mean absolute error	2.8623
Durbin-Watson statistic	2.29697 (p=0.9383)

Como se puede observar, el coeficiente  $R^2$  indica que el modelo así ajustado explica 92.1351% de la variabilidad en  $y$ , sin embargo, el coeficiente  $R^2$  ajustado que es más adecuado<sup>20</sup> para comparar modelos con diferente número de variables independientes, indica que el modelo así ajustado explica 91.7496% ( $\approx 92\%$ ) de la variabilidad en  $y$ <sup>21</sup>. Adicionalmente, el error estándar de estimación y la media del error absoluto indican una buena calidad de ajuste del modelo de regresión, ya que presentan valores relativamente bajos. Respecto al estadístico de Durbin-Watson (DW), el valor de probabilidad de este es mayor al 5.0%, por consecuencia, se puede afirmar con un nivel de confianza del 95.0% que no existe evidencia de autocorrelación serial en los residuales.

Posteriormente utilizando el software estadístico Statgraphics®, fueron calculados los errores estándar (error de muestreo) y factores de inflación de la varianza (VIF's) de los efectos principales del modelo y su interacción para el tiempo de disolución obtenido en los comprimidos de los lotes de evaluación. Es importante hacer notar que los errores de muestreo tienen una magnitud relativamente pequeña y que ninguno de los VIF's es mayor a 10, lo cual quiere decir que los coeficientes de regresión se encuentran bien estimados debido a la ausencia de colinealidad entre predictores, es decir, el modelo cuadrático representa una buena relación matemática entre los predictores y la respuesta.

Las tablas de la página siguiente muestran los errores estándar y VIF's de los efectos estimados y su interacción, así como los coeficientes de regresión para el modelo cuadrático:

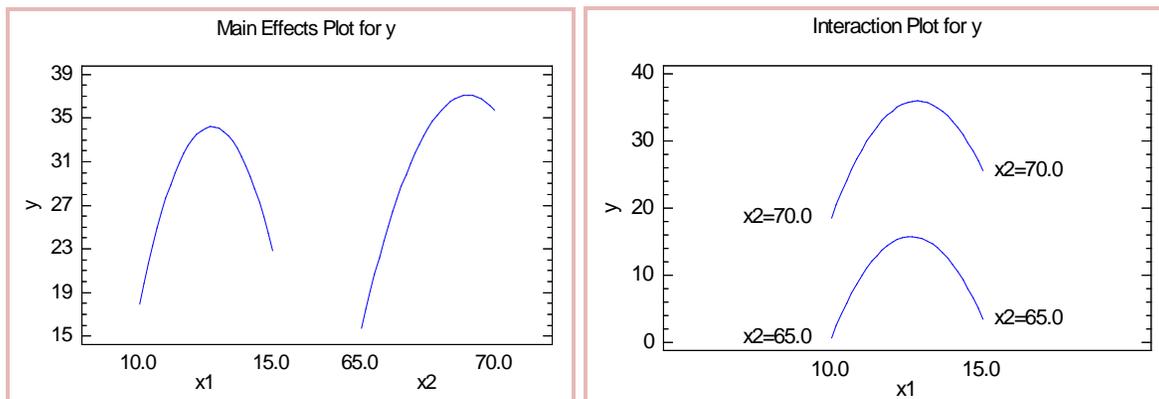
<sup>20</sup> De acuerdo a lo indicado en el libro: 55 Respuestas a dudas típicas de ESTADÍSTICA (Behar Gutiérrez & Grima Cintas, 2004, págs. 119-123).

<sup>21</sup> Se cumple que  $0 < R_{\text{adj}}^2 \leq R^2$  (Gutiérrez Pulido & De la Vara Salazar, 2008, pág. 368).

Effect	Estimate	Std. Error <sup>22</sup>	V.I.F.
average	34.0859	0.776566	
A:x1	4.92611	0.850685	1.0
B:x2	20.0047	0.850685	1.0
AA	-27.4078	1.47343	1.0
AB	2.12792	1.04187	1.0
BB	-16.7453	1.47343	1.0

Coefficient	Estimate
constant	-6550.91
A:x1	44.31
B:x2	182.722
AA	-2.19262
AB	0.170233
BB	-1.33962

A continuación se presentan los gráficos de Statgraphics® para los efectos principales y su interacción del tiempo de disolución obtenido en los comprimidos de los lotes de evaluación.



Como se puede observar en los gráficos anteriores, el efecto principal mayor corresponde a la cantidad de almidón parcialmente pregelatinizado (x2), y su

<sup>22</sup> Errores estándar basados en el error total con 91 grados de libertad.

mayor interacción con la fuerza de compresión (x1) ocurre cuando se encuentran en un nivel alto y medio respectivamente.

Por otra parte, la matriz de correlación siguiente obtenida de Statgraphics®, demuestra que no existe algún grado de confusión entre los efectos principales estimados y su interacción, ya que la misma presenta una ortogonalidad perfecta a través de una diagonal de 1's y pocos pares de correlaciones distintas de cero con valores menores de 0.5.

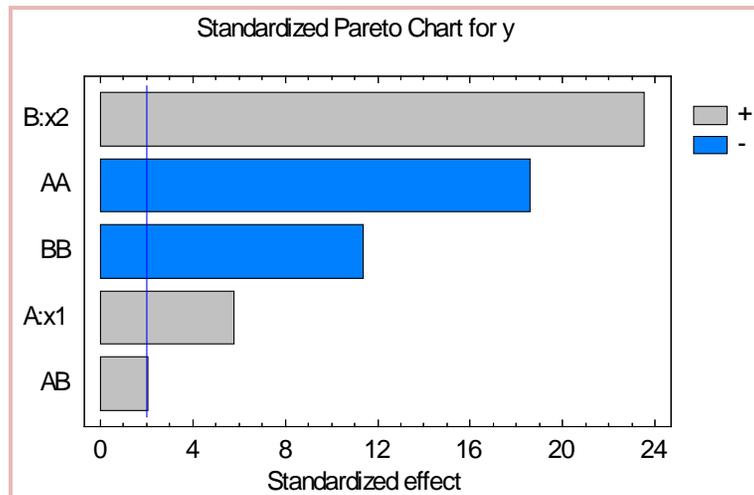
	Effect	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
(1)	average	1.0000	0.0000	0.0000	-0.6325	0.0000	-0.6325
(2)	A:x1	0.0000	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
(3)	B:x2	0.0000	0.0000	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000
(4)	AA	-0.6325	0.0000	0.0000	1.0000	0.0000	0.0000
(5)	AB	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000	0.0000
(6)	BB	-0.6325	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000

El análisis de varianza (ANOVA) realizado en Statgraphics® para el tiempo de disolución, permite demostrar diferencias estadísticas de cada efecto por comparación del cuadrado medio versus un estimado del error experimental. Para este caso existen cinco valores-*p* menores de 0.05, indicando con un nivel de confianza del 95% que los efectos principales y su interacción son significativamente diferentes de cero.

La tabla siguiente muestra el ANOVA para el tiempo de disolución de los lotes de evaluación:

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
A:x1	436.798	1	436.798	33.53	0.0000
B:x2	7203.4	1	7203.4	553.00	0.0000
AA	4507.12	1	4507.12	346.01	0.0000
AB	54.3364	1	54.3364	4.17	0.0440
BB	1682.43	1	1682.43	129.16	0.0000
Total error	1185.36	91	13.026		
Total (corr.)	15071.6	107			

Finalmente, la gráfica siguiente de Statgraphics® complementa los resultados del ANOVA, ya que la longitud de cada barra es proporcional al valor del estadístico *t* de student calculado para cada efecto e interacción. Cualquier barra que rebase la línea vertical se interpreta como un efecto estadísticamente significativo con un nivel de significancia del 5%.



Para la optimización del tiempo de disolución obtenido en los comprimidos de los lotes de evaluación, se construyó un modelo completo de segundo orden a partir de los coeficientes de regresión estimados en Statgraphics®, el cual bajo el método de superficie de respuesta con dos variables utilizó el criterio de análisis canónico para obtener los parámetros óptimos de la fuerza compresión (kN) y contenido de almidón parcialmente pregelatinizado (mg).

*Modelo de 2º orden completo*

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_{11} x_1^2 + \beta_{22} x_2^2 + \beta_{12} x_1 x_2 + \varepsilon$$

*Modelo de 2º orden ajustado*

$$\hat{y} = \tilde{\beta}_0 + \tilde{\beta}_1 x_1 + \tilde{\beta}_2 x_2 + \tilde{\beta}_{11} x_1^2 + \tilde{\beta}_{22} x_2^2 + \tilde{\beta}_{12} x_1 x_2$$

*Superficie de respuesta*

$$\hat{y} = -6550.9100 + 44.3100x_1 + 182.7220x_2 - 2.1926x_1^2 - 1.3396x_2^2 + 0.1702x_1x_2$$

Después se encuentran las raíces del polinomio característico que se muestra a continuación:

$$|B - \lambda I| = 0$$

*Solución de matrices*

$$\left| \begin{bmatrix} \hat{\beta}_{11} & \frac{\hat{\beta}_{21}}{2} \\ \frac{\hat{\beta}_{12}}{2} & \hat{\beta}_{22} \end{bmatrix} - \lambda \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \right| = 0$$

$$\left| \begin{bmatrix} -2.1926 & \frac{0.1702}{2} \\ \frac{0.1702}{2} & -1.3396 \end{bmatrix} - \lambda \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \right| = 0$$

$$\left| \begin{bmatrix} -2.1926 & 0.0851 \\ 0.0851 & -1.3396 \end{bmatrix} - \lambda \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \right| = 0$$

$$\left| \begin{bmatrix} -2.1926 - \lambda & 0.0851 \\ 0.0851 & -1.3396 - \lambda \end{bmatrix} \right| = 0$$

$$(-2.1926 - \lambda)(-1.3396 - \lambda) - (0.0851)(0.0851) = 0$$

$$(-2.1926)(-1.3396) + (-2.1926)(-\lambda) + (-\lambda)(-1.3396) + (-\lambda)(-\lambda) - 7.2420 \times 10^{-3} = 0$$

$$2.9372 + 2.1926 + 1.3396 + \lambda^2 - 7.2420 \times 10^{-3} = 0$$

*Obtención de polinomio general de 2º grado:*

$$\lambda^2 + 3.5322\lambda + 2.9299 = 0$$

*Solución de polinomio*

$$\lambda = \frac{-3.5322 \pm \sqrt{3.5322^2 - 4(1)(2.9299)}}{2(1)}$$

$$\lambda = \frac{-3.5322 \pm \sqrt{12.4764 - 11.7196}}{2}$$

$$\lambda = \frac{-3.5322 \pm \sqrt{0.7568}}{2}$$

$$\lambda = \frac{-3.5322 \pm 0.8699}{2}$$

$$\lambda_1 = \frac{-3.5322 + 0.8699}{2} = -1.3312$$

$$\lambda_2 = \frac{-3.5322 - 0.8699}{2} = -2.2011$$

Puesto que las raíces características (*eigenvalores*) son negativas, la función de la superficie de respuesta representa un máximo, el cual tiene el siguiente punto crítico:

$$x = -\frac{1}{2} B^{-1} b$$

*Solución de matrices*

$$x = -\frac{1}{2} \begin{bmatrix} \hat{\beta}_{11} & \frac{\hat{\beta}_{12}}{2} \\ \frac{\hat{\beta}_{12}}{2} & \hat{\beta}_{22} \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} \hat{\beta}_1 \\ \hat{\beta}_2 \end{bmatrix}$$

$$x = -\frac{1}{2} \begin{bmatrix} -0.4572 & -0.0290 \\ -0.0290 & -0.7483 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 44.3100 \\ 182.7220 \end{bmatrix}$$

$$x = -\frac{1}{2} \begin{bmatrix} -25.5667 \\ -138.0228 \end{bmatrix}$$

*Punto estacionario óptimo*

$$x_1 = 12.78 \text{ kN fuerza de compresión}$$

$$x_2 = 69.01 \text{ mg contenido de almidón parcialmente pregelatinizado}$$

Una vez determinados los valores del punto estacionario óptimo, estos son sustituidos en el modelo de superficie de respuesta para obtener el tiempo

estimado de disolución de los comprimidos de Clortalidona a fabricar bajo estas nuevas condiciones.

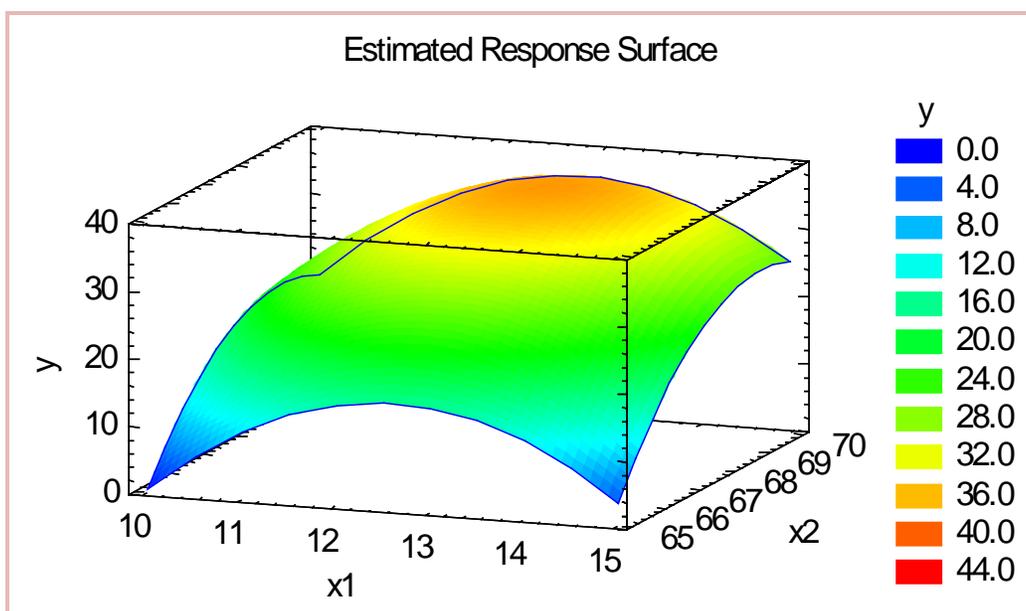
$$\hat{y} = -6550.91 + 44.31 * 12.78 + 182.722 * 69.01 - 2.1926 * 12.78^2 - 1.3396 * 69.01^2 + 0.1702 * 12.78 * 69.01$$

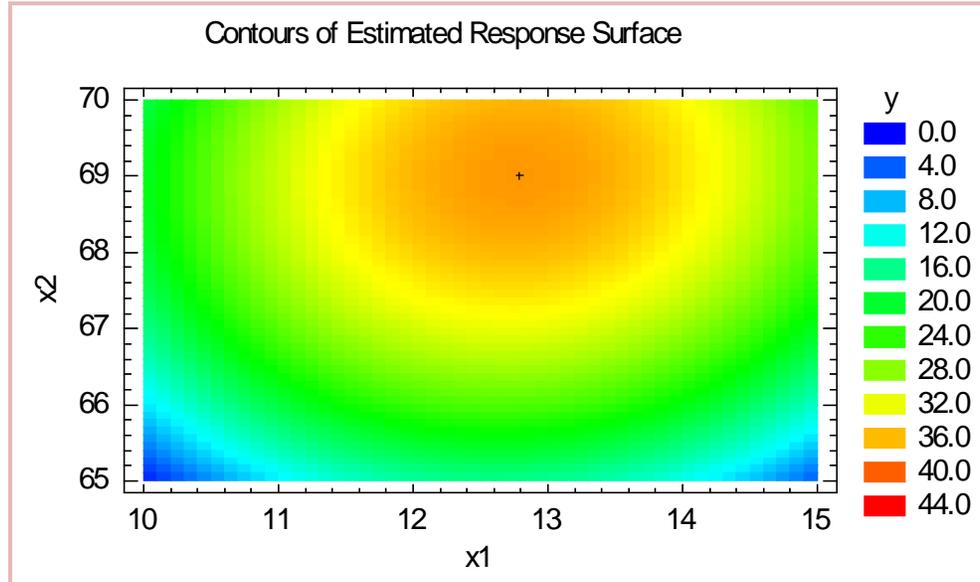
$$\hat{y} = -6550.91 + 566.2818 + 12609.6452 - 358.1138 - 6379.6844 + 150.1075$$

$$\hat{y} = 37.33 \text{ minutos}$$

Queda claro que el almidón parcialmente pregelatinizado tiene su máximo beneficio sobre el tiempo de disolución en comprimidos, cuando la fuerza de compresión es de 12.78 kN y cuando la fórmula unitaria contiene 69.01 mg del mismo en el producto CT25/100, ya que al sustituir los valores correspondientes en la función de superficie de respuesta se obtuvo un tiempo de 37.33 minutos, el cual cae dentro del intervalo establecido ( $\geq 35$  y  $\leq 40$  minutos) al inicio del estudio y con el cual se da por válida la mejora propuesta a la fabricación de comprimidos de Clortalidona.

Las gráficas de superficie de respuesta y contorno realizadas en Statgraphics® para el modelo de segundo orden desarrollado con los tiempos de disolución obtenidos en los comprimidos de los lotes de evaluación, son las siguientes:





<i>Factor</i>	<i>Low</i>	<i>High</i>	<i>Optimum</i>
x1	10.0	15.0	12.7835
x2	65.0	70.0	69.0115

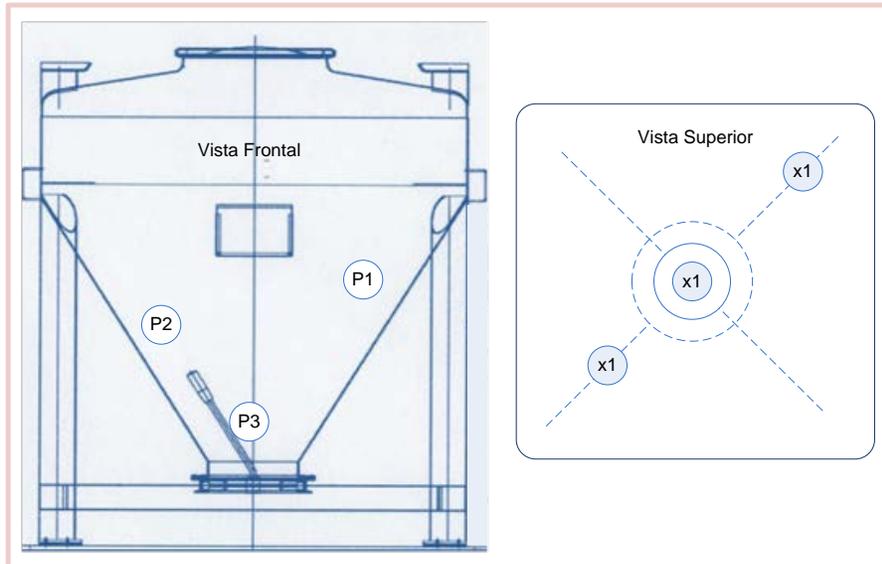
### FABRICACIÓN DE LOTES PILOTO 1 A 3

Una vez establecida la mejora propuesta, se fabricaron de manera consecutiva tres lotes piloto de mayor escala para estandarizar el proceso del producto CT25/100<sup>23</sup>, los cuales tuvieron un tamaño de 100 kg y consideraron en su ajuste de parámetros una fuerza óptima de compresión de 12.8 kN y la cantidad de 69 mg de almidón de maíz parcialmente pregelatinizado en su fórmula unitaria. Sin embargo, los granulados de cada lote permanecieron almacenados aproximadamente 24 horas antes de su compresión, con la finalidad de evaluar el tiempo de espera común entre lotes comerciales de este y otros productos de forma farmacéutica sólida (comprimidos) que manufactura Laboratorios MRE.

Transcurrido el tiempo de almacenamiento de los tres lotes piloto, se determinó el tamaño de partícula en muestras estratificadas del granulado antes de su compresión, a fin de obtener información que corroborara segregación de

<sup>23</sup> Es importante aclarar que para la fabricación de lotes piloto, los integrantes del equipo de mejora asumieron las mismas responsabilidades que para la fabricación de los lotes de evaluación, realizando en esta ocasión la manufactura y pruebas de disolución de un lote por día.

partículas del mismo después del tiempo de almacenamiento establecido. El muestreo fue realizado en un contenedor de almacenamiento tal como lo indica la siguiente figura, tomando una muestra de 50 g por punto:



Contenedor de almacenamiento indicando puntos de muestreo en vistas frontal y superior.



Granulado en interior de un contenedor de almacenamiento previo a su compresión.

Las muestras de granulado obtenidas de cada punto de muestreo de los lotes piloto 1 a 3, fueron tamizadas utilizando un juego de mallas de distinta denominación con una base final para recibir los polvos más finos.

Los resultados de la distribución de partículas retenidas de acuerdo a la denominación de malla se muestran a continuación:

	Malla	80	100	140	200	400	Base
Piloto 1	P1 (%)	34.1	32.6	5.2	8.3	10.7	7.6
	P2 (%)	3.6	4.4	4.4	11.9	36.3	37.8
	P3 (%)	2.4	3.1	4.1	7.3	38.4	43.3
Piloto 2	P1 (%)	36.1	33.8	7.2	9.3	6.5	5.6
	P2 (%)	2.9	3.5	5.7	11.7	36.7	38.2
	P3 (%)	2.2	3.3	4.5	6.9	38.8	42.7
Piloto 3	P1 (%)	35.1	33.6	4.8	7.5	9.4	8.2
	P2 (%)	3.0	3.2	6.0	11.4	36.9	38.0
	P3 (%)	2.4	3.1	4.1	7.3	38.4	43.3

Para determinar la normalidad del tamaño de partícula en cada punto de muestreo de los lotes piloto 1 a 3, se evaluó dicha propiedad estadística a través de la prueba de Kolmogorov-Smirnov en Minitab®, dado que el número de observaciones por punto en cada lote es menor a 15 elementos.

Los valores de probabilidad para cada punto de muestreo de los lotes piloto se muestran a continuación en la siguiente tabla:

	Punto	1	2	3
valor-p	Piloto 1	0.041	>0.150	0.029
	Piloto 2	0.026	0.146	0.024
	Piloto 3	0.023	0.126	0.029

Como se puede observar, debido a que presentaron segregación los granulados de los tres lotes piloto, dos de los tres puntos de muestreo no presentan una distribución normal ( $p \leq 0.05$ ) en el tamaño de sus partículas, siendo en este caso los puntos extremos de muestreo en el contenedor de almacenamiento.

Una vez comprobado el estado de segregación en los granulados de los lotes piloto 1 a 3, se inició el proceso de compresión de los mismos de manera consecutiva a fin de evaluar el impacto de dicha condición en la formación de comprimidos de Clortalidona, monitoreando las características (magnitudes) de peso y dureza de los mismos a través de gráficas  $\bar{X}$  y  $R$  para el control estadístico

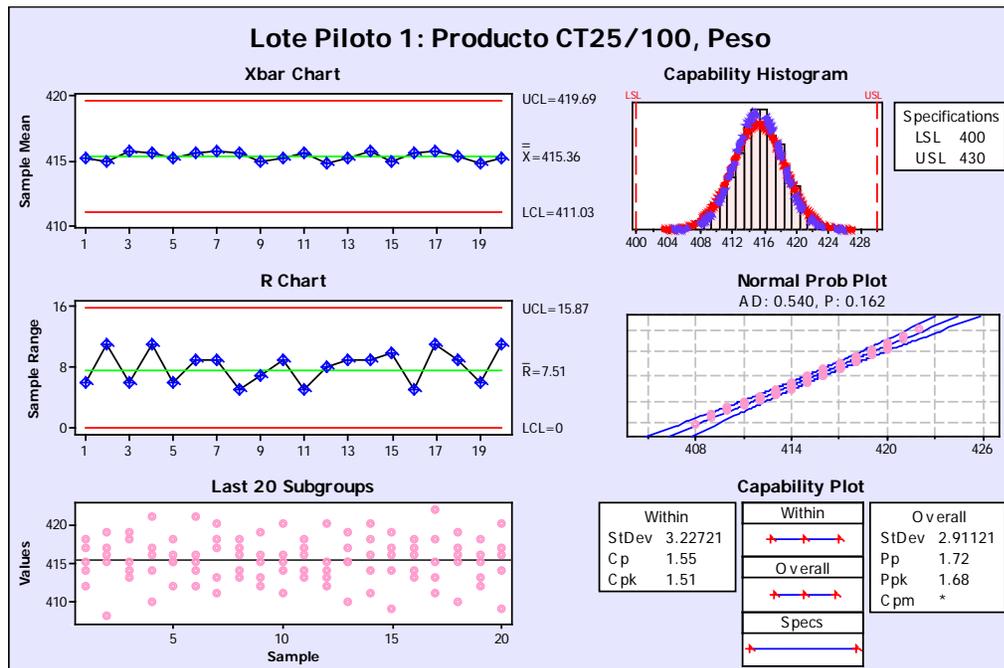
del proceso, empleando intervalos de muestreo de 10 minutos durante aproximadamente 3.5 horas de proceso con la finalidad de reunir 20 tiempos de muestreo de 5 unidades. De esta forma, las mediciones de peso y dureza fueron determinadas para un tamaño de muestra de 5 comprimidos, utilizando una balanza semianalítica (Mettler XP203S) y un durómetro de placas (Schleuniger 8M), ambos instrumentos con calibración vigente.

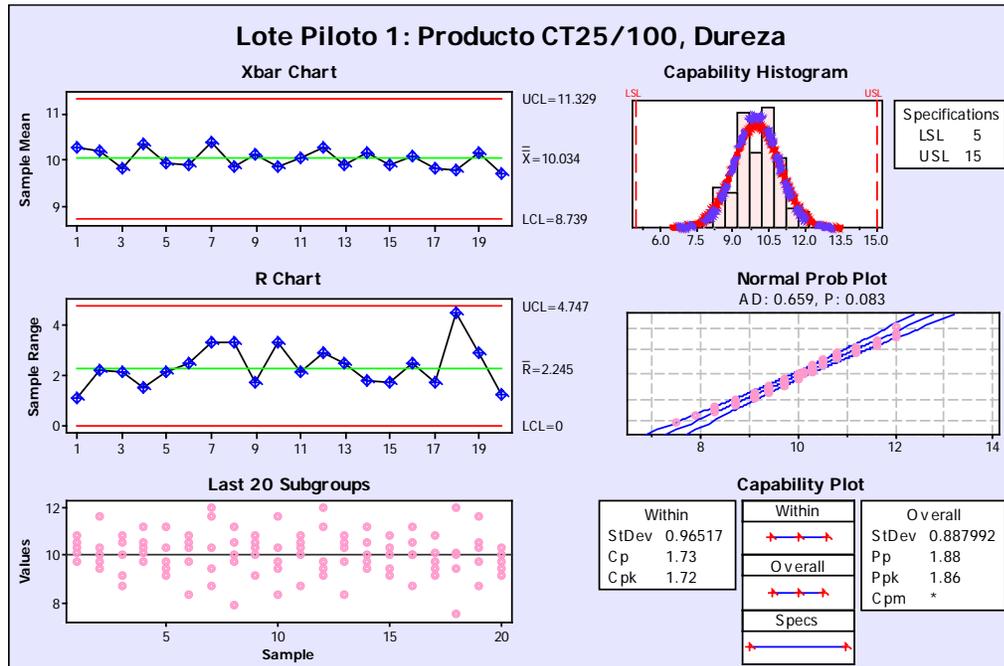
### GRÁFICAS DE CONTROL $\bar{X}$ -R Y CÁLCULOS DE DESEMPEÑO DE PROCESO ( $P_{pk}$ ), LOTES PILOTO 1 A 3

Las gráficas de control obtenidas para las magnitudes peso y dureza en los lotes piloto 1 a 3 se presentan de manera conjunta bajo dos formatos complementarios que se explican a continuación:

- El primer formato está realizado por el grupo interdisciplinario de mejora utilizando el software estadístico Minitab® (versión 15). El formato se compone de un elemento gráfico para promedios, un elemento gráfico para rangos, un elemento gráfico de valores individuales de proceso, un histograma de la capacidad de proceso, un elemento gráfico de la distribución normal de las observaciones y un último elemento gráfico que contiene la anchura de los intervalos de variabilidad a corto plazo (*within*), a largo plazo (*overall*), e intervalo de especificaciones; además de dos tablas para índices de proceso a corto ( $C_{pk}$ ) y largo plazo ( $P_{pk}$ ).

#### LOTE PILOTO 1: GRÁFICA PARA PESO Y DUREZA EN FORMATO MINITAB®

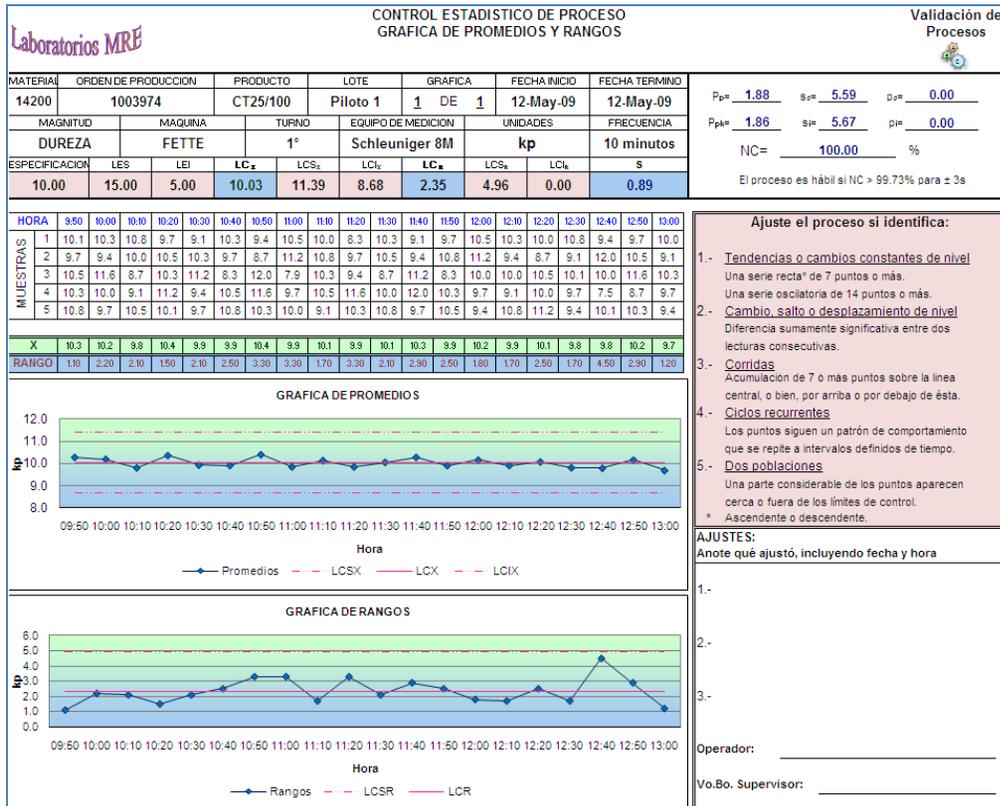
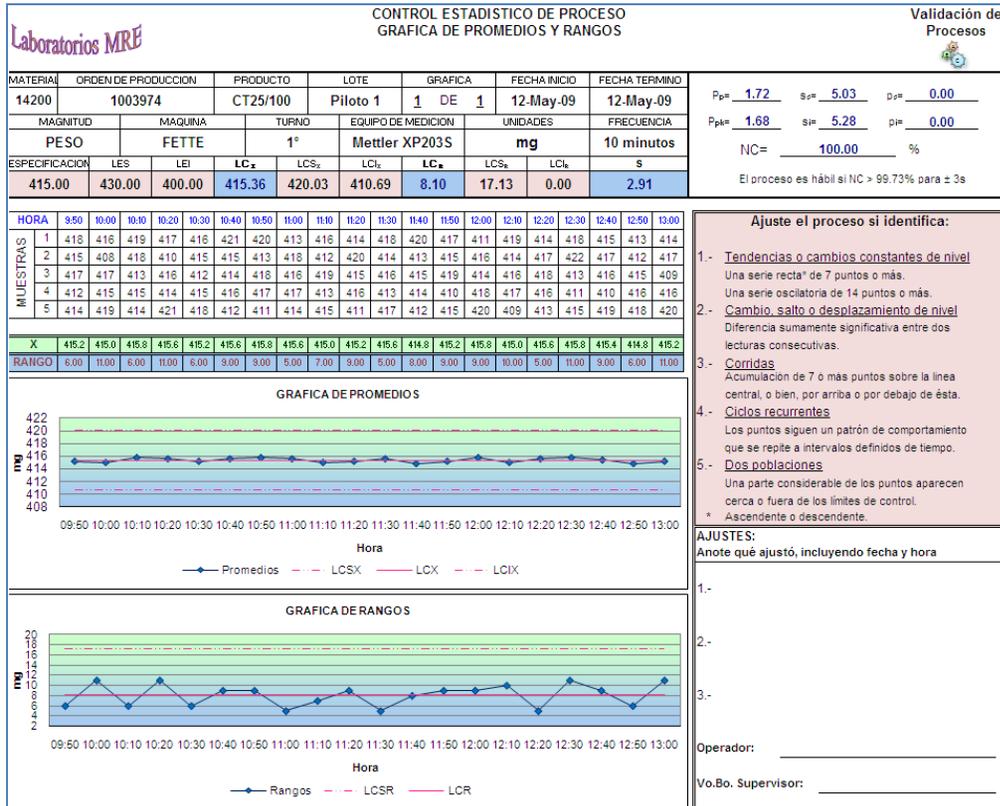




Analizando las gráficas y resultados para el primer lote, el formato de Minitab® muestra que el total de los valores correspondientes a peso y dureza de los comprimidos se distribuyen normalmente ( $p > 0.05$ ), observando asimismo que la variabilidad a corto y largo plazo para ambas magnitudes cumple satisfactoriamente el requisito de las siguientes especificaciones del producto CT25/100: 400 – 430 mg y dureza: 5 – 15 kp.

- El segundo formato representa una hoja de cálculo en Microsoft Excel® (versión 2007) para el monitoreo del proceso en tiempo real por parte del personal operario. El formato incluye una tabla con las mediciones del proceso de compresión en subgrupos de 5 comprimidos, un elemento gráfico para los promedios de las mediciones por subgrupo, un elemento gráfico para los rangos de las unidades por subgrupo, una tabla para valores de probabilidad, índices de proceso y nivel de calidad, así como algunos resultados tabulados en fila provenientes de una serie de fórmulas y funciones (Anexo II) ingresados en la hoja de cálculo misma, los cuales incluyen: promedios ( $\bar{X}$ ), media ( $LC_{\bar{X}}$ ), rangos, rango medio ( $LC_R$ ), límites de control  $\bar{X}$ -R ( $LCS_{\bar{X}}$ ,  $LCL_{\bar{X}}$ ,  $LCS_R$ ,  $LCL_R$ ) y desviación estándar del proceso ( $s$ ).

LOTE PILOTO 1: GRÁFICA PARA PESO Y DUREZA EN FORMATO MICROSOFT EXCEL®



Continuando con el análisis de gráficas y resultados, tanto en el formato de Minitab® como en el de Microsoft Excel® ambas magnitudes muestran adhesión a la media del proceso en la gráfica de promedios, mientras que en la de rangos se observan tendencias inestables que indican falta de control en el proceso de compresión; por consecuencia, se considerarán los índices de desempeño como referencia del comportamiento del proceso mismo, aun cuando por definición éstos no sean útiles para hacer predicciones e inferencias válidas con respecto al tiempo. Así, los índices de desempeño obtenidos fueron moderadamente aceptables ( $P_p$  y  $P_{pk} > 1.33$ ) para las dos magnitudes, observándose mayor valor numérico para la dureza en relación al peso en cada lote piloto.

Por otra parte, es importante aclarar que existen pequeñas diferencias con respecto a los resultados numéricos obtenidos en ambos formatos, lo cual puede atribuirse al número de cifras significativas presentes en los factores empleados ( $A_2$ ,  $D_4$ ) para la determinación de límites de control calculados en Microsoft Excel®, así como las cifras significativas y métodos de cálculo utilizados por Minitab® para el análisis de datos.

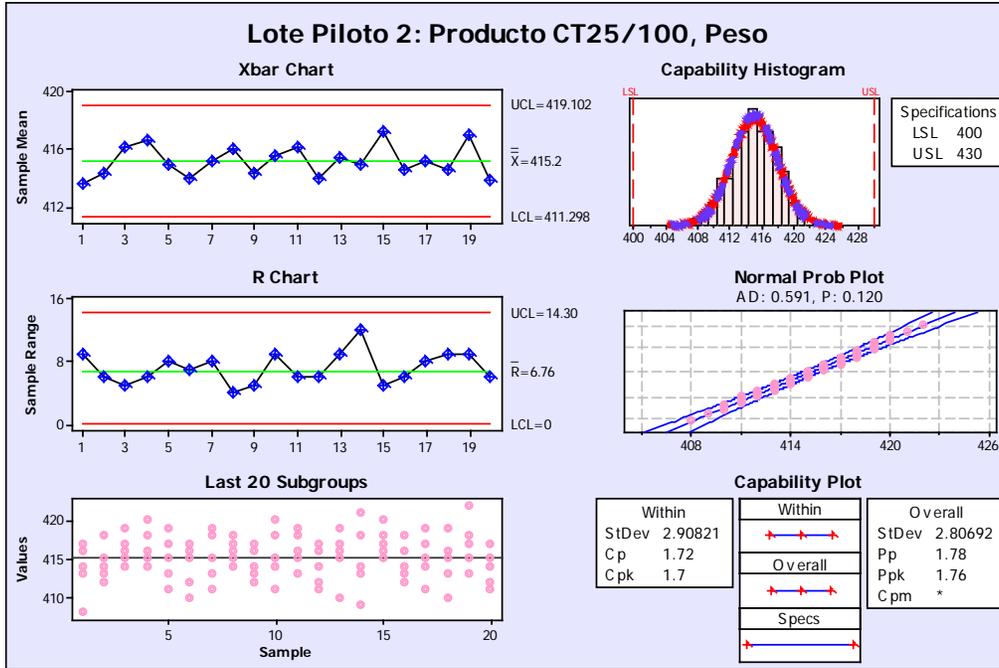
En el caso particular del cálculo de la desviación estándar obtenida por Microsoft Excel® y Minitab® prácticamente no existen diferencias, aún cuando el número de cifras significativas en ambos formatos va de dos a cinco para la magnitud de peso, y de dos a seis en el caso de la dureza.

Es importante mencionar que la desviación estándar utilizada en el cálculo de los índices de desempeño, es una expresión muestral usual, pues la teoría indica que no es posible utilizar una expresión insesgada si existen causas asignables a la variación y falta de control en el proceso, lo cual en este caso se atribuye a la ausencia de una distribución normal en el tamaño de partícula del granulado previo a su compresión y como resultado del estado de segregación causado por el tiempo de almacenamiento al que es sometido por procedimiento.

Pasando ahora a los lotes piloto 2 y 3, para estos lotes también aplican todas las observaciones realizadas al lote piloto 1, pues en sus gráficas para peso y dureza se aprecia un comportamiento muy parecido sobre dichas magnitudes en relación a este primer lote.

Con base en lo anterior, a continuación se presentan las gráficas de peso y dureza para los lotes piloto 2 y 3, alternando en esta ocasión ambos formatos para cada magnitud.

LOTE PILOTO 2: GRÁFICAS PARA PESO EN FORMATO MINITAB® Y MICROSOFT EXCEL®



Laboratorios MRE

CONTROL ESTADÍSTICO DE PROCESO  
GRAFICA DE PROMEDIOS Y RANGOS

Validación de  
Procesos

MATERIAL	ORDEN DE PRODUCCION	PRODUCTO	LOTE	GRAFICA	FECHA INICIO	FECHA TERMINO
14200	1003975	CT25/100	Piloto 2	1 DE 1	13-May-09	13-May-09
MAGNITUD	MAQUINA	TURNO	EQUIPO DE MEDICION	UNIDADES	FRECUENCIA	
PESO	FETTE	1°	Mettler XP203S	mg	10 minutos	
ESPECIFICACION	LES	LEI	LC <sub>s</sub>	LCS <sub>s</sub>	LC <sub>x</sub>	LCL <sub>x</sub>
415.00	430.00	400.00	415.20	419.33	411.07	7.15
						15.12
						0.00
						2.81

HORA	9:00	9:10	9:20	9:30	9:40	9:50	10:00	10:10	10:20	10:30	10:40	10:50	11:00	11:10	11:20	11:30	11:40	11:50	12:00	12:10	
MUESTRAS	1	414	413	416	418	415	417	413	416	417	411	419	412	417	414	418	413	415	410	415	417
	2	417	415	419	415	411	412	415	418	414	415	416	414	410	409	416	414	411	419	413	414
	3	413	412	414	420	417	416	419	414	413	420	418	417	415	413	420	418	417	415	418	412
	4	408	414	415	416	419	415	411	415	412	414	415	416	419	418	415	412	419	416	422	411
	5	416	418	417	414	413	410	418	417	416	418	413	411	416	421	417	416	414	413	417	415
X	413.6	414.4	416.2	416.6	415.0	414.0	415.2	416.0	414.4	415.6	416.2	414.0	415.4	415.0	417.2	414.8	415.2	414.6	417.0	413.8	
RANGO	9.00	6.00	5.00	6.00	8.00	7.00	8.00	4.00	5.00	9.00	8.00	8.00	9.00	12.00	5.00	6.00	8.00	9.00	9.00	6.00	

**Ajuste el proceso si identifica:**

- Tendencias o cambios constantes de nivel**  
Una serie recta<sup>a</sup> de 7 puntos o más.
- Cambio, salto o desplazamiento de nivel**  
Una serie oscilatoria de 14 puntos o más.
- Corridas**  
Diferencia sumamente significativa entre dos lecturas consecutivas.
- Ciclos recurrentes**  
Los puntos siguen un patrón de comportamiento que se repite a intervalos definidos de tiempo.
- Dos poblaciones**  
Una parte considerable de los puntos aparecen cerca o fuera de los límites de control.

<sup>a</sup> Ascendente o descendente.

**AJUSTES:**  
Anote qué ajustó, incluyendo fecha y hora

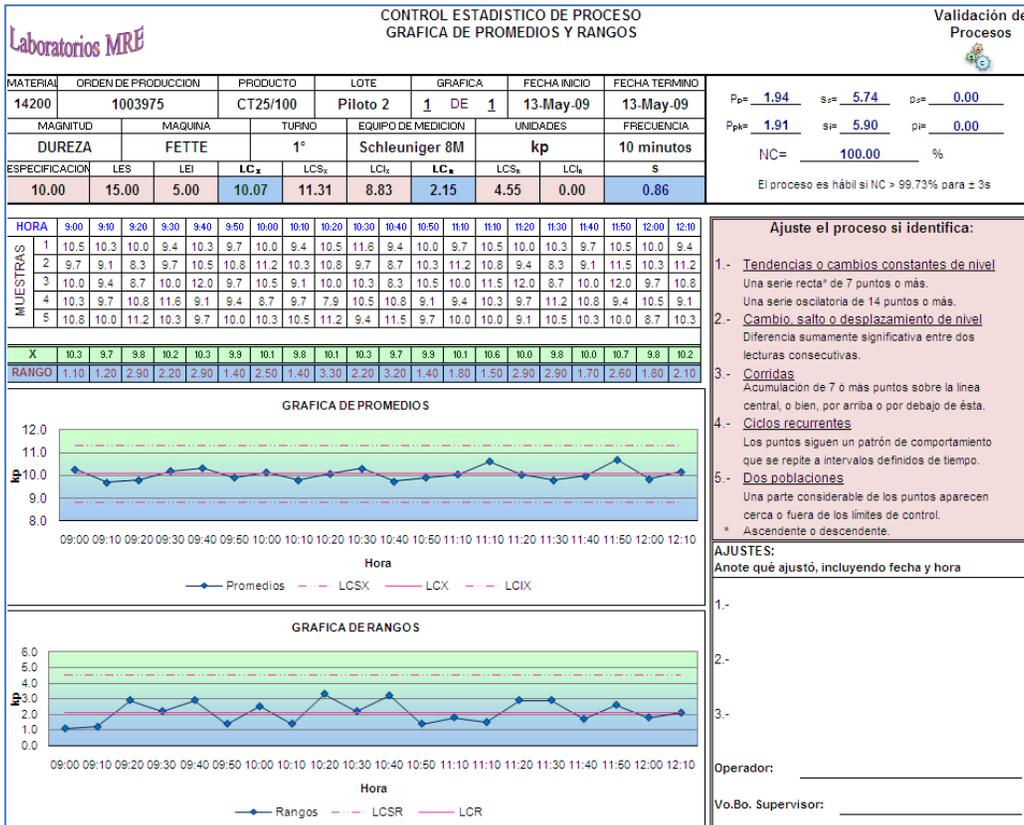
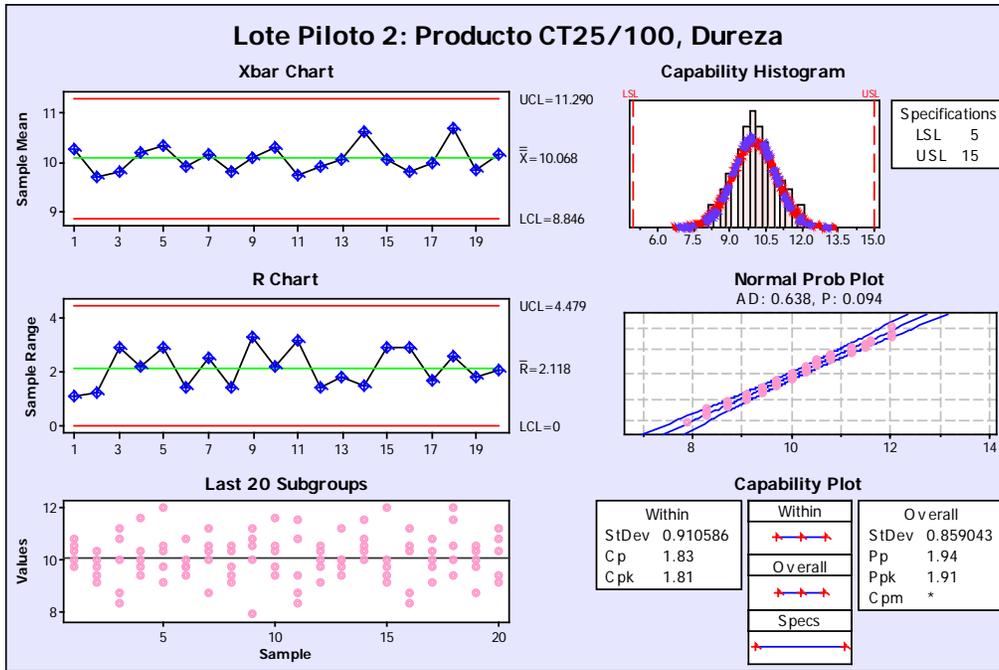
1.- \_\_\_\_\_  
2.- \_\_\_\_\_  
3.- \_\_\_\_\_

Operador: \_\_\_\_\_  
Vo.Bo. Supervisor: \_\_\_\_\_

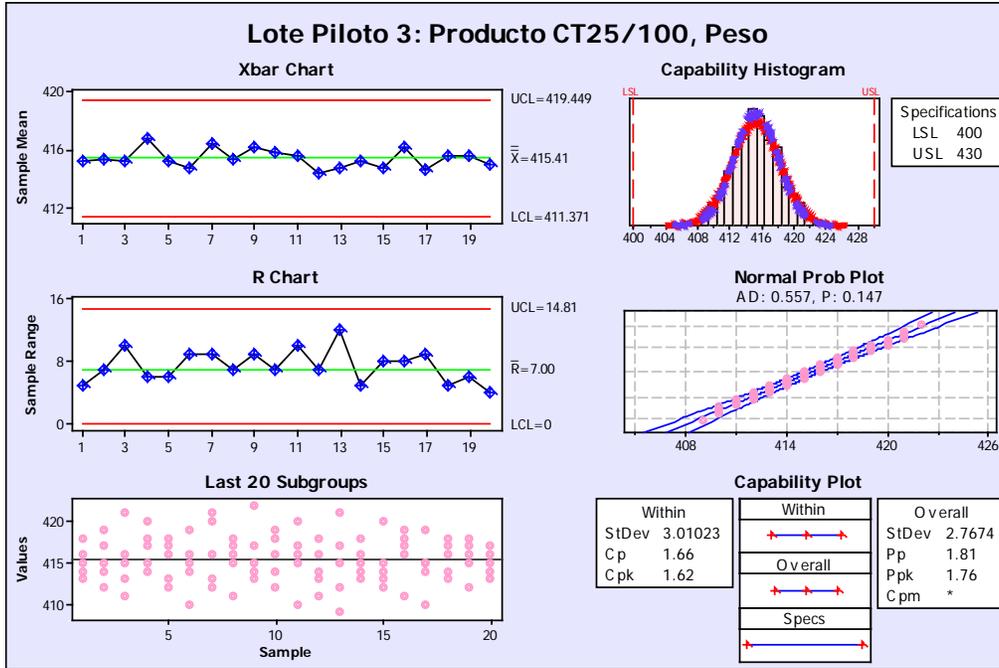
**GRAFICA DE PROMEDIOS**

**GRAFICA DE RANGOS**

LOTE PILOTO 2: GRÁFICAS PARA DUREZA EN FORMATO MINITAB® Y MICROSOFT EXCEL®



LOTE PILOTO 3: GRÁFICAS PARA PESO EN FORMATO MINITAB® Y MICROSOFT EXCEL®



Laboratorios MRE

CONTROL ESTADÍSTICO DE PROCESO  
GRAFICA DE PROMEDIOS Y RANGOS

Validación de  
Procesos

MATERIAL	ORDEN DE PRODUCCION	PRODUCTO	LOTE	GRAFICA	FECHA INICIO	FECHA TERMINO
14200	1003976	CT25/100	Piloto 3	1 DE 1	14-May-09	14-May-09
MAGNITUD	MAQUINA	TURNO	EQUIPO DE MEDICION	UNIDADES	FRECUENCIA	
PESO	FETTE	1°	Mettler XP203S	mg	10 minutos	
ESPECIFICACION	LES	LEI	LC <sub>s</sub>	LCS <sub>u</sub>	LC <sub>s</sub>	LC <sub>u</sub>
415.00	430.00	400.00	415.41	419.71	411.11	7.45
					15.76	0.00
						2.77

Pp =	1.81	S <sub>p</sub> =	5.27	D <sub>p</sub> =	0.00
Ppk =	1.76	S <sub>i</sub> =	5.57	pi =	0.00
NC =	100.00 %				

El proceso es hábil si NC > 99.73% para ± 3s

HORA	8:35	8:45	8:55	9:05	9:15	9:25	9:35	9:45	9:55	10:05	10:15	10:25	10:35	10:45	10:55	11:05	11:15	11:25	11:35	11:45	
MUESTRAS	1	416	415	413	414	412	416	413	415	414	418	417	416	412	415	414	417	419	414	415	417
2	414	417	411	418	417	410	420	411	417	416	420	413	409	418	413	416	415	413	418	416	
3	418	419	416	415	413	414	416	418	413	419	415	414	421	414	420	418	410	416	417	413	
4	415	414	421	420	416	415	421	417	415	412	416	411	417	416	415	411	414	418	412	415	
5	413	412	415	417	418	419	412	416	422	414	410	418	415	413	412	419	415	417	416	414	
X	415.2	415.4	415.2	416.8	415.2	414.8	416.4	415.4	416.2	415.8	415.6	414.4	414.8	415.2	414.8	416.2	414.6	415.6	415.6	415.0	
RANGO	5.00	7.00	10.00	6.00	6.00	9.00	9.00	7.00	9.00	7.00	10.00	7.00	12.00	5.00	8.00	8.00	9.00	5.00	6.00	4.00	

**GRAFICA DE PROMEDIOS**

**GRAFICA DE RANGOS**

**Ajuste el proceso si identifica:**

- 1.- **Tendencias o cambios constantes de nivel**  
Una serie recta<sup>a</sup> de 7 puntos o más.
- 2.- **Cambio, salto o desplazamiento de nivel**  
Una serie oscilatoria de 14 puntos o más.
- 3.- **Corridas**  
Acumulación de 7 o más puntos sobre la línea central, o bien, por arriba o por debajo de ésta.
- 4.- **Ciclos recurrentes**  
Los puntos siguen un patrón de comportamiento que se repite a intervalos definidos de tiempo.
- 5.- **Dos poblaciones**  
Una parte considerable de los puntos aparecen cerca o fuera de los límites de control.

\* Ascendente o descendente.

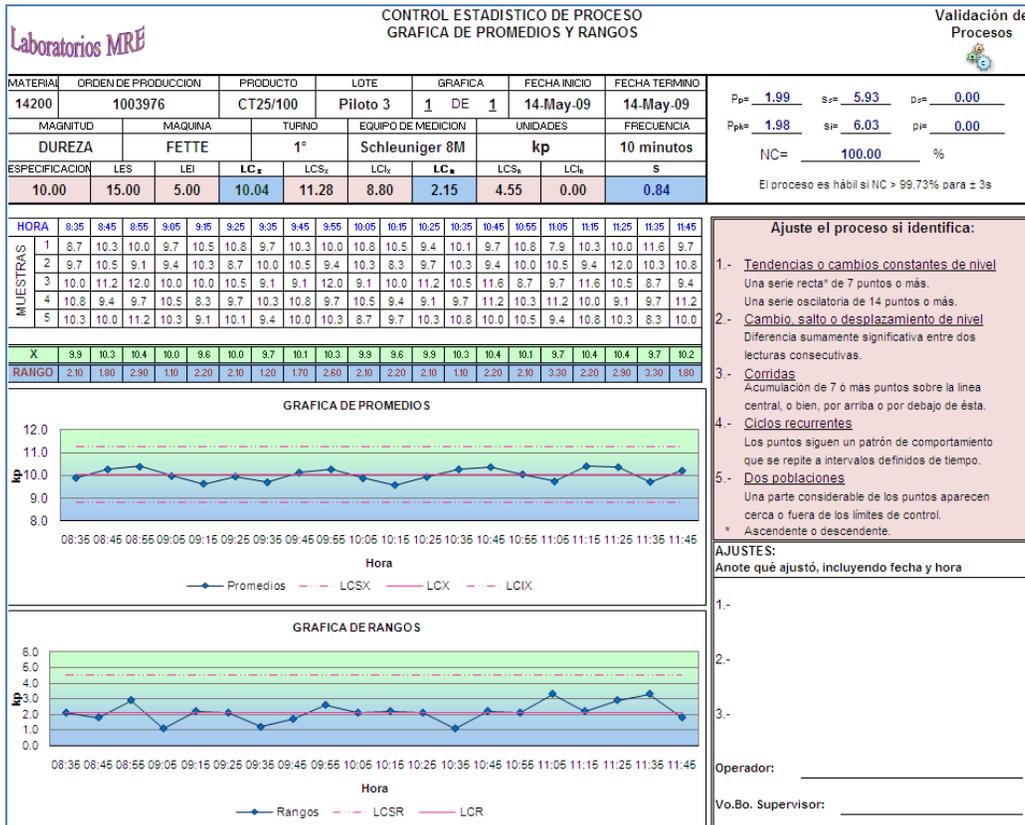
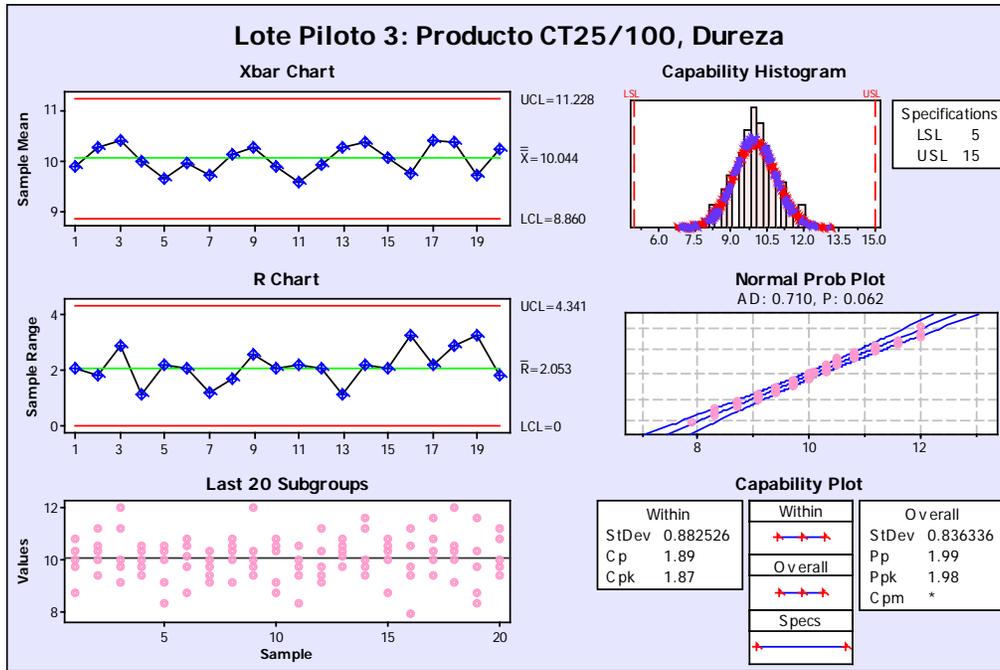
**AJUSTES:**  
Anote qué ajustó, incluyendo fecha y hora

Operador: \_\_\_\_\_

Vo.Bo. Supervisor: \_\_\_\_\_

201

LOTE PILOTO 3: GRÁFICAS PARA DUREZA EN FORMATO MINITAB® Y MICROSOFT EXCEL®



### ESTUDIOS DE REPETIBILIDAD Y REPRODUCIBILIDAD (r&R), LOTES PILOTO 1 A 3

Utilizando los datos obtenidos durante la fabricación de los tres lotes piloto, se realizó un estudio de repetibilidad y reproducibilidad (Anexo III) para evaluar la consistencia entre mediciones de proceso para las magnitudes de peso y dureza<sup>24</sup>, así como para el desempeño de los operarios; mismo que explicaría la variabilidad observada en las gráficas de rangos y falta de control en las gráficas de medias (formatos de Minitab® y Microsoft Excel®) antes ilustradas.

El análisis de repetibilidad y reproducibilidad (r&R) se realizó utilizando únicamente el software estadístico Minitab®, obteniéndose las siguientes salidas y gráficas respectivas para las magnitudes ya indicadas:

#### Gage R&R Study - Nested ANOVA

Gage R&R (Nested) for Peso

Source	DF	SS	MS	F	P
Operario	2	2.41	1.20333	0.438471	0.647
Pieza (Operario)	57	156.43	2.74439	0.296583	1.000
Repeatability	240	2220.80	9.25333		
Total	299	2379.64			

#### Gage R&R

Source	VarComp	%Contribution (of VarComp)
Total Gage R&R	9.25333	100.00
Repeatability	9.25333	100.00
Reproducibility	0.00000	0.00
Part-To-Part	0.00000	0.00
Total Variation	9.25333	100.00

Process tolerance = 30

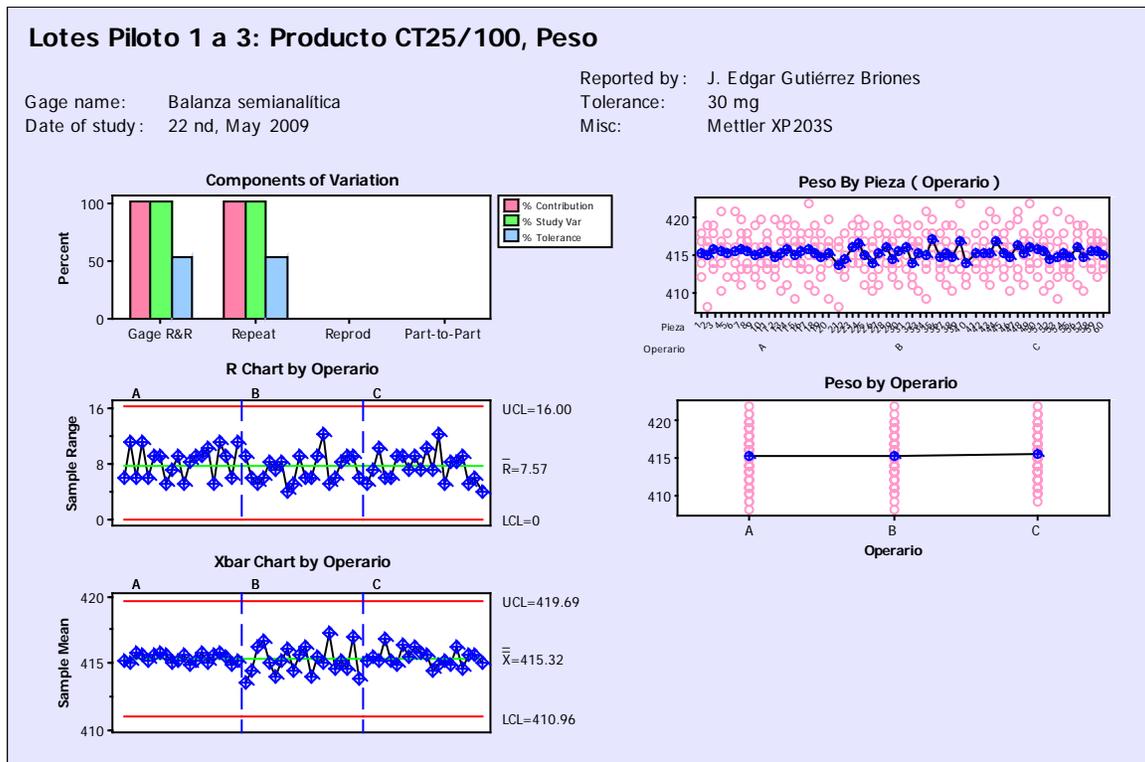
#### Variability Study

Source	StdDev (SD)	Study Var (5.15 * SD)	%Study Var (%SV)	%Tolerance (SV/Toler)
Total Gage R&R	3.04193	15.6659	100.00	52.22
Repeatability	3.04193	15.6659	100.00	52.22
Reproducibility	0.00000	0.0000	0.00	0.00
Part-To-Part	0.00000	0.0000	0.00	0.00
Total Variation	3.04193	15.6659	100.00	52.22

Number of Distinct Categories = 1

<sup>24</sup> Las magnitudes de peso y dureza son considerados atributos de calidad moderadamente críticos en la industria farmacéutica.

Como se puede observar en el análisis de varianza (ANOVA), de acuerdo al valor de " $p$ " ( $>0.05$ ) no existen diferencias significativas entre operarios ni entre piezas. Sin embargo, tanto el análisis de componentes de variación (Gage R&R) como su gráfica indican que la repetibilidad de las mediciones representa el 100% de la contribución, así como de la variabilidad total en el estudio correspondiente.



Por consecuencia, el sistema de medición para la magnitud de peso no es adecuado, ya que la anchura definida por su variabilidad (Total Gage R&R) es mayor del 30% del intervalo de especificaciones, observándose un valor de 52.22% en la columna de tolerancia y en la gráfica de componentes de variación, lo cual también es confirmado por el valor calculado para el número de categorías distintas por resolución, siendo inaceptable un valor menor a 5.

En la gráfica de Rangos (R Chart by Operario) se observa como los tres operarios presentan variabilidad similar en sus mediciones, acentuándose ligeramente más entre los operarios B y C versus A. De acuerdo a la gráfica de Medias (Xbar Chart by Operario) no existen puntos fuera de control, lo cual da un buen indicio de la falta de capacidad del sistema de medición para identificar diferencias entre las piezas. Con respecto a la gráfica de variación por pieza (By Pieza), esta muestra

claramente la falta de diferenciación promedio entre piezas por operario, sin embargo esta condición entre operarios aparentemente es favorable en la gráfica de variación correspondiente (By Operario), al observarse valores de medias casi iguales que indican buena reproducibilidad del sistema. Finalmente, la gráfica de componentes de variación ratifica que el sistema de medición no es el adecuado, ya que la zona correspondiente a la variabilidad entre piezas (Part to Part) representa el 0% de la contribución, al igual que su variabilidad total equivalente.

### Gage R&R Study - Nested ANOVA

Gage R&R (Nested) for Dureza

Source	DF	SS	MS	F	P
Operario	2	0.061	0.030533	0.094237	0.910
Pieza (Operario)	57	18.468	0.324007	0.385150	1.000
Repeatability	240	201.900	0.841250		
Total	299	220.429			

### Gage R&R

Source	VarComp	%Contribution (of VarComp)
Total Gage R&R	0.84125	100.00
Repeatability	0.84125	100.00
Reproducibility	0.00000	0.00
Part-To-Part	0.00000	0.00
Total Variation	0.84125	100.00

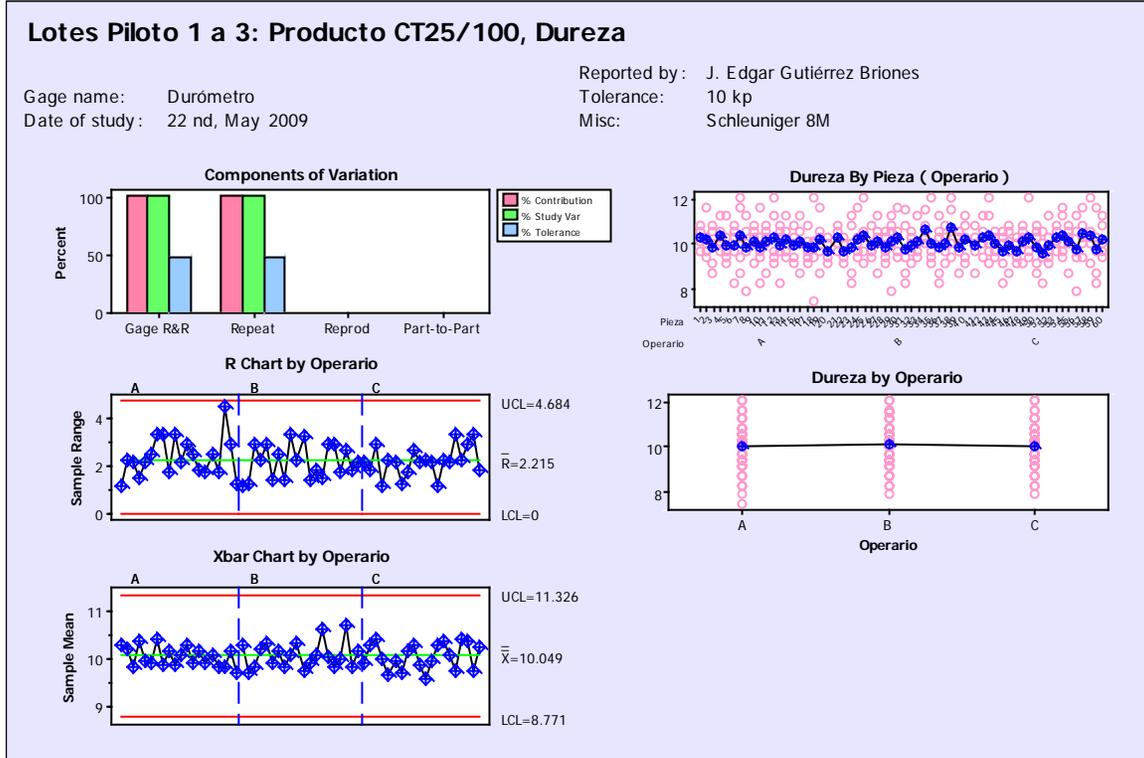
Process tolerance = 10

### Variability Study

Source	StdDev (SD)	Study Var (5.15 * SD)	%Study Var (%SV)	%Tolerance (SV/Toler)
Total Gage R&R	0.917197	4.72356	100.00	47.24
Repeatability	0.917197	4.72356	100.00	47.24
Reproducibility	0.000000	0.00000	0.00	0.00
Part-To-Part	0.000000	0.00000	0.00	0.00
Total Variation	0.917197	4.72356	100.00	47.24

Number of Distinct Categories = 1

Para el caso de la dureza se presenta el mismo ANOVA que para el peso, es decir, no existen diferencias significativas entre operarios ni entre piezas. También la repetibilidad de las mediciones representa el 100% de la contribución de acuerdo al análisis de componentes de variación y su gráfica correspondiente.



Así, el sistema de medición para la magnitud de dureza tampoco es adecuado, ya que la anchura definida por su variabilidad (Total Gage R&R) es mayor del 30% del intervalo de especificaciones, observándose un valor de 47.24% en la columna de tolerancia y en la gráfica de componentes de variación, lo cual también es confirmado por el valor calculado para el número de categorías distintas de resolución, siendo inaceptable un valor menor a 5.

También en la gráfica de Rangos (R Chart by Operario) se observa como los tres operarios presentan variabilidad similar en sus mediciones, acentuándose ligeramente más entre los operarios B y C versus A. De acuerdo a la gráfica de Medias (Xbar Chart by Operario) tampoco existen puntos fuera de control, lo cual da un buen indicio de la falta de capacidad del sistema de medición para identificar diferencias entre piezas. Con respecto a las graficas de variación por pieza (By Pieza) y operario (By Operario), se observa respectivamente falta de diferenciación promedio entre piezas por operario y entre medias de operarios.

Finalmente para este caso, la gráfica de componentes de variación también ratifica que el sistema de medición no es el adecuado, ya que la zona correspondiente a la variabilidad entre piezas (Part to Part) representa el 0% de la contribución, al igual que su variabilidad total equivalente.

De acuerdo a los resultados del análisis de repetibilidad y reproducibilidad (r&R), es evidente la ausencia de consistencia en los datos de peso y dureza obtenidos a partir de los lotes piloto 1 a 3, no obstante, las pruebas de disolución realizadas en muestras de comprimidos obtenidas al inicio, mitad y final de cada lote piloto, demostraron que el tiempo de disolución fue  $\geq 35$  y  $\leq 40$  minutos, como se puede observar en los datos de la siguiente tabla:

Tiempo de disolución de comprimidos obtenidos a 12.7 kN de fuerza de compresión y conteniendo 69 mg de almidón parcialmente pregelatinizado: mm.ss													
PILOTO	INICIO				MEDIO				FINAL				PROMEDIO
1	37.57	37.27	37.27	39.70	37.47	38.42	37.28	37.56	36.10	37.43	37.72	40.25	37.84
2	36.45	37.55	40.37	37.65	37.63	37.71	40.57	35.47	37.45	38.5	37.36	37.51	37.85
3	39.63	35.48	37.71	37.29	37.51	38.67	37.61	37.66	37.52	37.35	38.48	37.77	37.72

Para comprobar la consistencia de los tiempos de disolución obtenidos, se aplicaron pruebas de normalidad (Kolmogorov-Smirnov) a los mismos en Minitab®, obteniéndose los valores de probabilidad que se muestran en la siguiente tabla:

PILOTO	1	2	3
valor-p	<0.010	<0.010	0.046

Como se puede observar los valores de probabilidad fueron menores a 0.05, es decir, los tiempos de disolución no tienen una distribución normal aún cuando cumplen con el intervalo deseado ( $\geq 35$ ,  $\leq 40$ ) en minutos. No obstante, se realizó un análisis estadístico final en Minitab® para evaluar la igualdad entre los tiempos de disolución obtenidos:

### Kruskal-Wallis Test: Tiempo versus Piloto

Kruskal-Wallis Test on Tiempo

Piloto	N	Median	Ave Rank	Z
Piloto 1	12	38.52	16.9	-0.64
Piloto 2	12	38.59	18.9	0.17
Piloto 3	12	38.63	19.7	0.47
Overall	36		18.5	

H = 0.44 DF = 2 P = 0.804

Al analizar la prueba de Kruskal Wallis<sup>25</sup>, es claro que no existen diferencias significativas entre los tiempos de disolución de los tres lotes piloto ( $p > 0.05$ ), lo cual indica que la falta de normalidad en el tamaño de partícula del granulado no tiene un impacto negativo en dicha propiedad para los comprimidos de Clortalidona, sin con esto poder afirmar lo contrario para las magnitudes de peso y dureza en el mismo producto.

Por consecuencia, con la finalidad de comprobar si el estado de segregación del granulado podía ser revertido tras ser almacenado por aproximadamente 24 horas, el equipo de mejora involucrado en la fabricación de los primeros tres lotes, procedió a gestionar la fabricación de otros tres lotes piloto de 100 kg (4, 5 y 6).

En esta ocasión, transcurrido el tiempo de almacenamiento los granulados de los lotes piloto fueron sometidos a un proceso de mezclado mecánico por 45 segundos a 3 rpm previo al proceso de compresión, considerando para ello el diseño del mezclador y la velocidad a emplear, a fin de no mezclar por un tiempo mayor a un minuto y por debajo de la velocidad establecida para la mezcla final de los granulados (5 rpm), evitando así posible de-mezclado de los mismos y afectar la uniformidad de contenido de los activos presentes en la formulación del producto CT25/100.

Posterior al tiempo de mezclado fueron tomadas muestras estratificadas del granulado previo a su compresión (50 g), tal como se realizó para los primeros tres lotes piloto y conservar el mismo esquema en los puntos de muestreo, a fin de corroborar se haya eliminado el estado de segregación causado por el tiempo de almacenamiento.



Granulado en interior de un contenedor de mezclado previo a su compresión.

<sup>25</sup> Prueba no paramétrica equivalente al ANOVA para probar igualdad entre grupos de valores para una magnitud determinada

El análisis correspondiente al tamaño de partícula para el granulado de cada lote piloto arrojó los siguientes resultados.

	Malla	80	100	140	200	400	Base
Piloto 4	P1 (%)	3.6	4.4	6.8	16.6	36.7	30.5
	P2 (%)	3.8	4.7	7.6	19.8	35.6	27.2
	P3 (%)	3.4	4.5	7.2	17.9	37.4	28.1
Piloto 5	P1 (%)	4.0	4.5	7.7	18.5	36.1	27.6
	P2 (%)	3.3	4.1	7.5	18.7	36.3	28.7
	P3 (%)	3.1	4.2	7.1	18.9	37.2	28.0
Piloto 6	P1 (%)	3.9	4.5	7.6	18.4	36.3	27.8
	P2 (%)	3.5	4.6	6.7	16.9	37.0	29.9
	P3 (%)	3.0	4.3	7.2	17.3	38.4	28.5

Nuevamente, para determinar la normalidad del tamaño de partícula en cada punto de muestreo de los lotes piloto 4 a 6, se evaluó dicha propiedad estadística a través de la prueba de Kolmogorov-Smirnov en Minitab®.

Los valores de probabilidad para cada punto de muestreo de estos tres lotes piloto se muestran a continuación en la siguiente tabla:

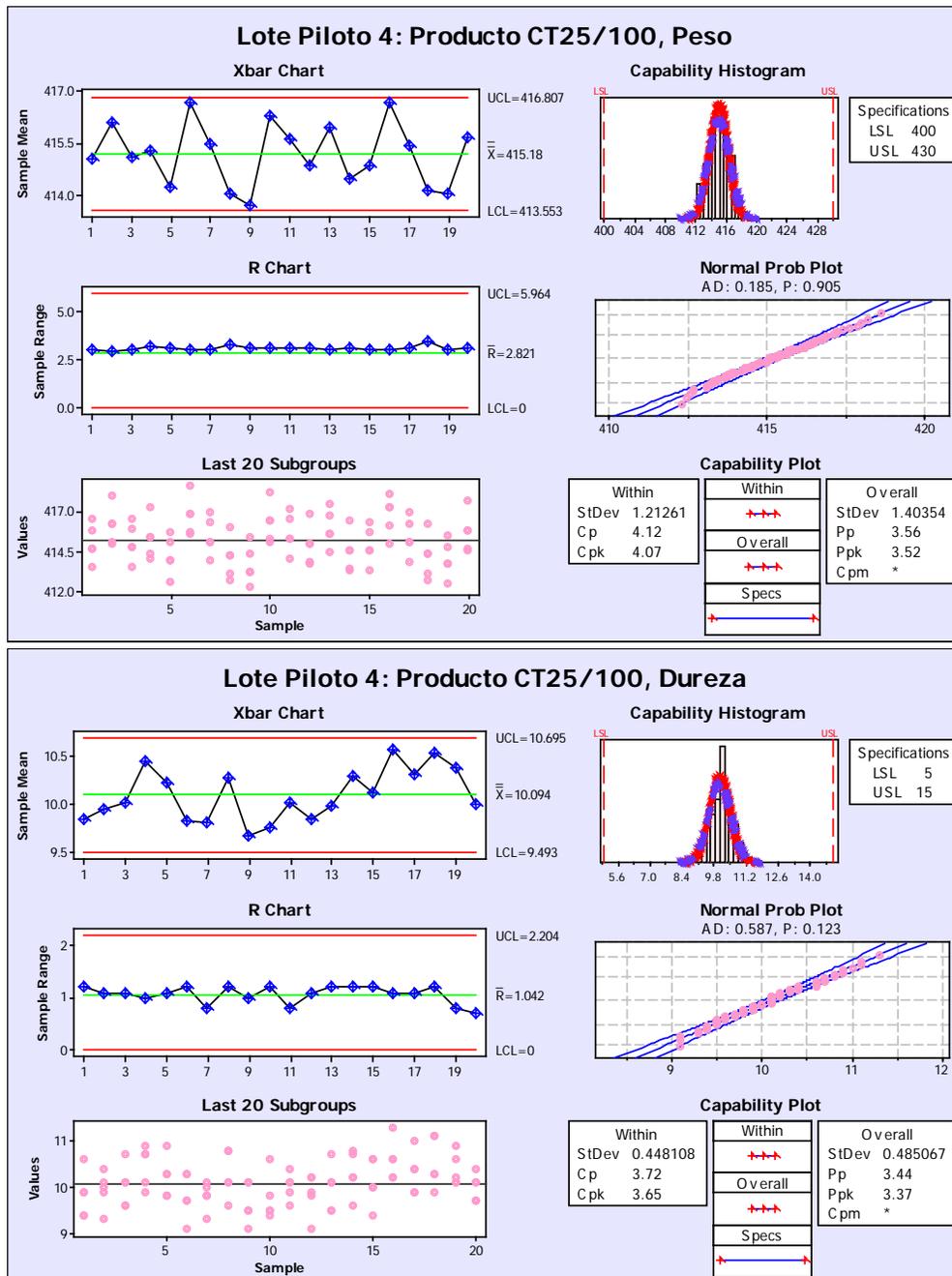
	Punto	1	2	3
valor-p	Piloto 4	>0.150	>0.150	>0.150
	Piloto 5	>0.150	>0.150	>0.150
	Piloto 6	>0.150	>0.150	>0.150

Como se puede apreciar en la tabla anterior, aparentemente las condiciones de mezclado adicional –posterior al tiempo de almacenamiento y previo a la compresión–, favorecieron notablemente la distribución normal del tamaño de partícula del granulado en los tres lotes piloto ( $p > 0.050$ ).

## GRÁFICAS DE CONTROL $\bar{X}$ -R Y CÁLCULOS DE DESEMPEÑO DE PROCESO ( $P_{pk}$ ), LOTES PILOTO 4 A 6

Durante el proceso de compresión al monitorear las características (magnitudes) de peso y dureza de los comprimidos de Clortalidona para los lotes piloto 4, 5 y 6, se elaboraron nuevamente gráficas  $\bar{X}$  y R para el control estadístico del proceso, conservando las mismas condiciones de muestro que en los lotes piloto anteriores.

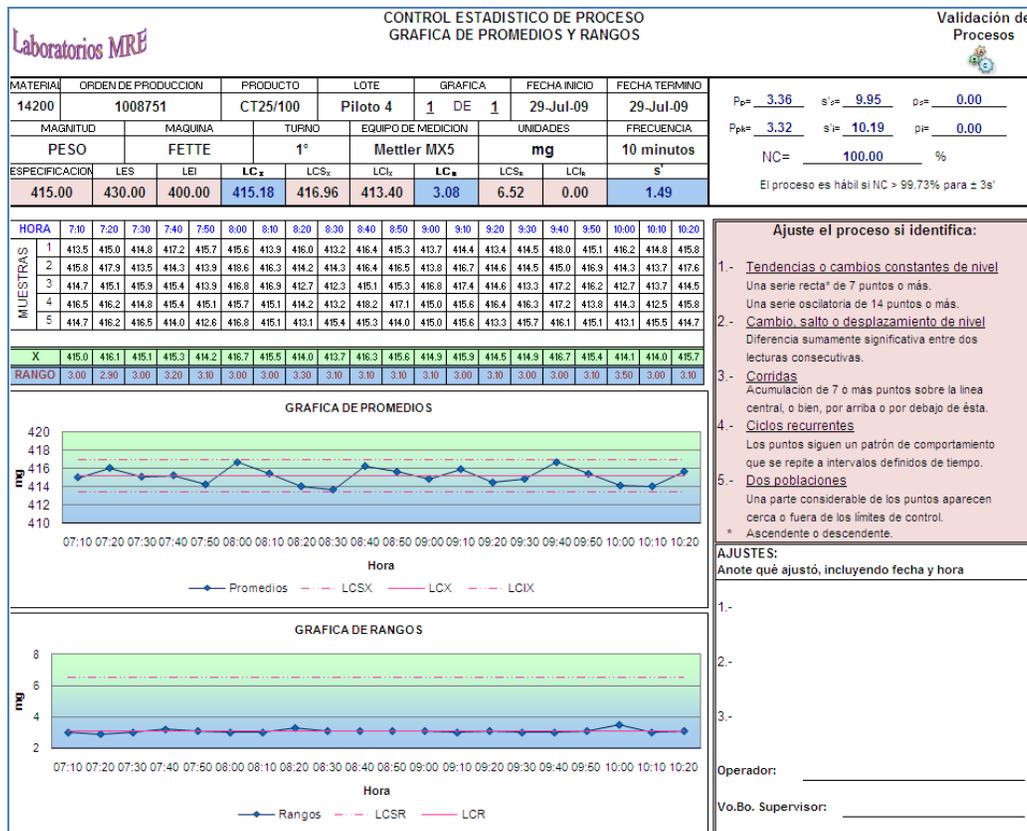
### LOTE PILOTO 4: GRÁFICAS PARA PESO EN FORMATO MINITAB® Y MICROSOFT EXCEL®

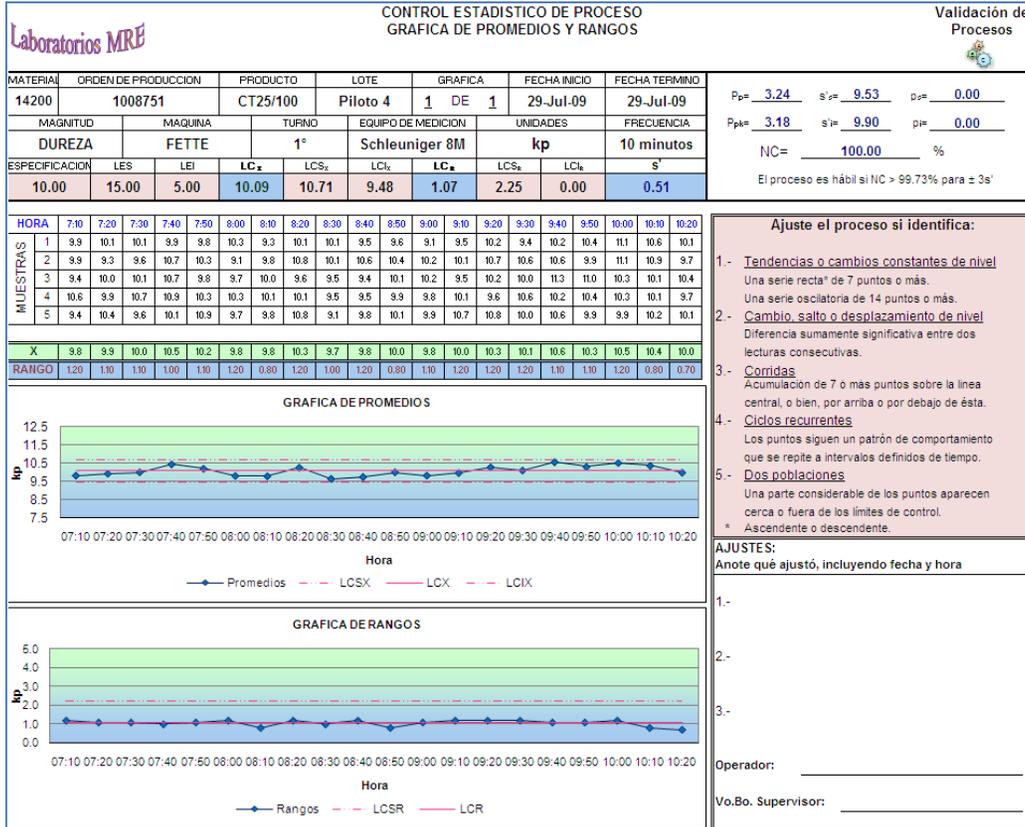


Al analizar las gráficas en Minitab® del cuarto lote piloto, se puede observar que los valores correspondientes al peso y dureza de los comprimidos se distribuyen normalmente ( $p > 0.05$ ) y mejor que en los lotes piloto 1, 2 y 3. Asimismo, la variabilidad a corto y largo plazo para estas magnitudes cumple satisfactoriamente el requisito de las especificaciones con anterioridad indicadas, peso: 400 – 430 mg y dureza: 5 – 15 kp.

Adicionalmente, tanto en el formato de Minitab® como en el de Microsoft Excel® ambas magnitudes muestran un patrón normal en la gráfica de promedios, sin tendencias hacia alguno de los límites de especificación y con una variación estable en la gráfica de rangos, aunque observándose notable adhesión al rango medio en esta última. Los índices de desempeño son bastante aceptables ( $P_p$  y  $P_{pk} > 1.33$ ) para ambas magnitudes, siendo ahora de mayor valor numérico para el peso en comparación con la dureza. No obstante por las razones expuestas en los lotes piloto anteriores (1, 2 y 3), siguen existiendo pequeñas diferencias tanto en los resultados de Minitab® como en los proporcionados por Microsoft Excel®.

LOTE PILOTO 4: GRÁFICAS PARA PESO Y DUREZA EN FORMATO MICROSOFT EXCEL®



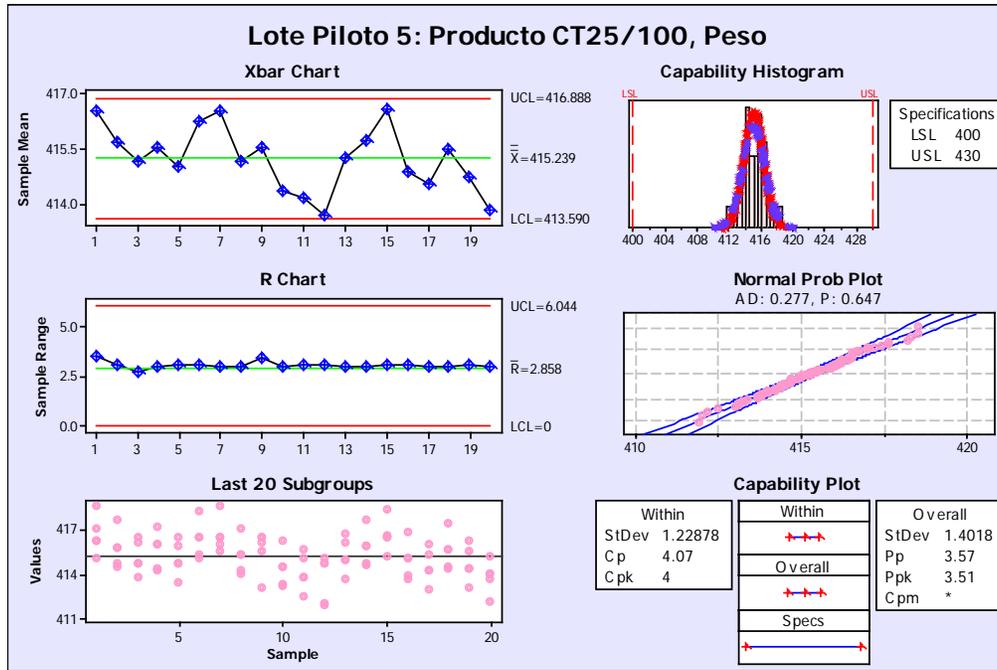


Es importante aclarar que en esta ocasión se utilizó una expresión insesgada de la desviación estándar muestral para el cálculo de los índices de desempeño, debido a que fueron eliminadas las causas asignables a la variación del proceso al lograr una distribución normal en el tamaño de partícula de los granulados, posterior al tiempo adicional de mezclado proporcionado y previo a su compresión.

Con respecto a los lotes piloto 5 y 6, para estos lotes también aplican todas las observaciones realizadas al lote piloto 4, pues en sus gráficas para peso y dureza se aprecia un comportamiento muy parecido sobre dichas magnitudes en relación al cuarto lote.

Con base en esto, a continuación se presentan las gráficas para peso y dureza de los lotes piloto 5 y 6, alternando en esta ocasión ambos formatos para cada magnitud.

LOTE PILOTO 5: GRÁFICAS PARA PESO EN FORMATO MINITAB® Y MICROSOFT EXCEL®



**Laboratorios MRE**

CONTROL ESTADÍSTICO DE PROCESO  
GRÁFICA DE PROMEDIOS Y RANGOS

Validación de  
Procesos

MATERIAL	ORDEN DE PRODUCCION	PRODUCTO	LOTE	GRÁFICA	FECHA INICIO	FECHA TERMINO
14200	1008752	CT25/100	Piloto 5	1 DE 1	30-Jul-09	30-Jul-09
MAGNITUD	MAQUINA	TURNO	EQUIPO DE MEDICION	UNIDADES	FRECUENCIA	
PESO	FETTE	1°	Mettler MX5	mg	10 minutos	
ESPECIFICACION	LES	LEI	LC <sub>s</sub>	LCS <sub>s</sub>	LC <sub>h</sub>	LC <sub>s</sub>
	415.00	430.00	400.00	415.24	417.01	413.47
					3.07	6.49
					0.00	1.49

Pp=	3.36	S <sub>p</sub> =	9.92	P <sub>p</sub> =	0.00
Ppk=	3.31	S <sub>p</sub> =	10.24	P <sub>p</sub> =	0.00
NC=	100.00 %				

El proceso es hábil si NC > 99.73% para ± 3s

HORA	6:50	7:00	7:10	7:20	7:30	7:40	7:50	8:00	8:10	8:20	8:30	8:40	8:50	9:00	9:10	9:20	9:30	9:40	9:50	10:00	
MUESTRAS	1	416.2	415.8	416.1	416.0	413.4	416.4	416.4	414.0	416.1	413.2	413.8	414.7	414.9	417.6	416.5	415.0	414.2	417.4	415.5	415.2
	2	417.0	417.6	414.7	416.0	416.5	415.3	415.3	413.1	414.5	415.6	412.0	414.9	414.6	416.6	413.3	416.0	414.5	414.4	414.4	413.7
	3	416.2	414.5	416.5	414.2	414.7	416.4	415.3	416.5	416.2	413.8	415.0	416.7	415.9	416.5	416.8	414.2	415.6	413.1	414.0	414.0
	4	415.0	415.8	414.7	417.2	415.9	416.2	418.5	414.2	416.5	413.3	412.5	414.7	413.7	414.7	418.3	415.0	413.0	414.4	414.4	412.2
	5	418.5	414.7	413.8	414.4	414.7	415.1	416.0	417.0	415.5	414.5	415.0	411.9	416.1	415.8	415.2	413.7	415.3	415.6	416.2	414.0
X		416.6	415.7	415.2	415.6	415.0	416.3	416.6	415.2	415.5	414.3	414.1	413.7	415.3	415.7	416.6	414.9	414.5	415.5	414.7	413.8
RANGO		3.50	3.10	2.70	3.00	3.10	3.10	3.00	3.00	3.40	3.00	3.10	3.10	3.00	3.00	3.10	3.10	3.00	3.00	3.10	3.00

GRÁFICA DE PROMEDIOS

GRÁFICA DE RANGOS

**Ajuste el proceso si identifica:**

- 1.- **Tendencias o cambios constantes de nivel**  
Una serie recta\* de 7 puntos o más.
- 2.- **Cambio, salto o desplazamiento de nivel**  
Una serie oscilatoria de 14 puntos o más.
- 3.- **Corridas**  
Acumulación de 7 o más puntos sobre la línea central, o bien, por arriba o por debajo de ésta.
- 4.- **Ciclos recurrentes**  
Los puntos siguen un patrón de comportamiento que se repite a intervalos definidos de tiempo.
- 5.- **Das poblaciones**  
Una parte considerable de los puntos aparecen cerca o fuera de los límites de control.

\* Ascendente o descendente.

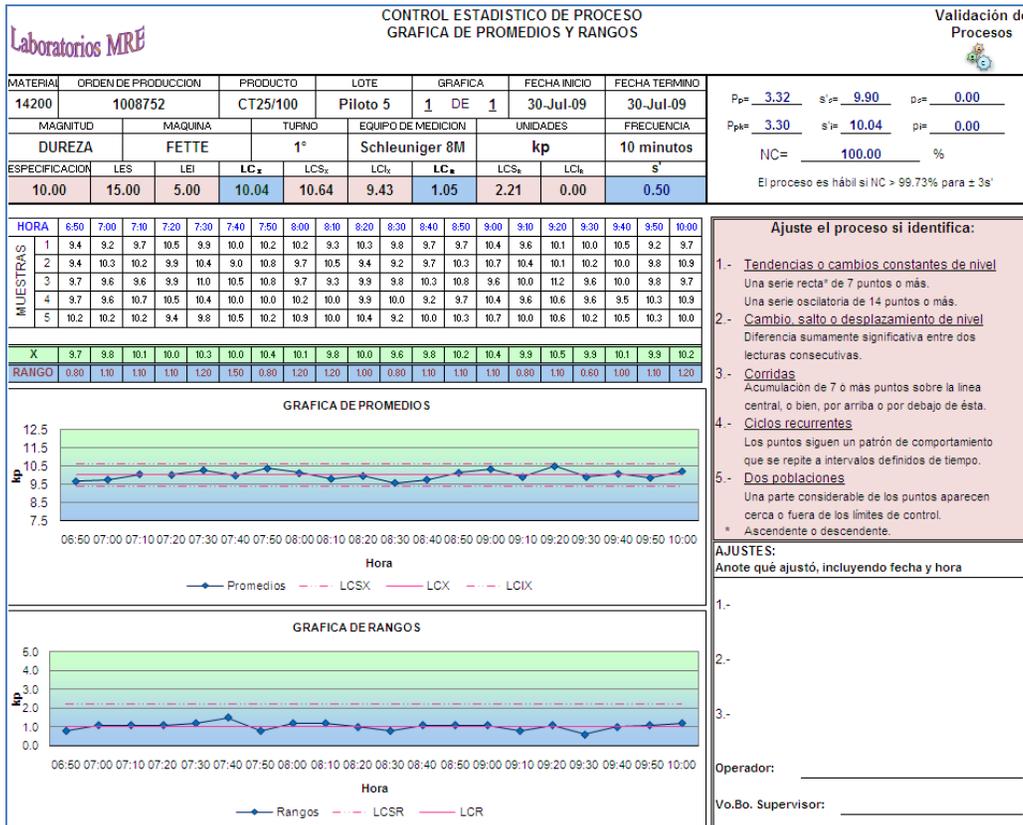
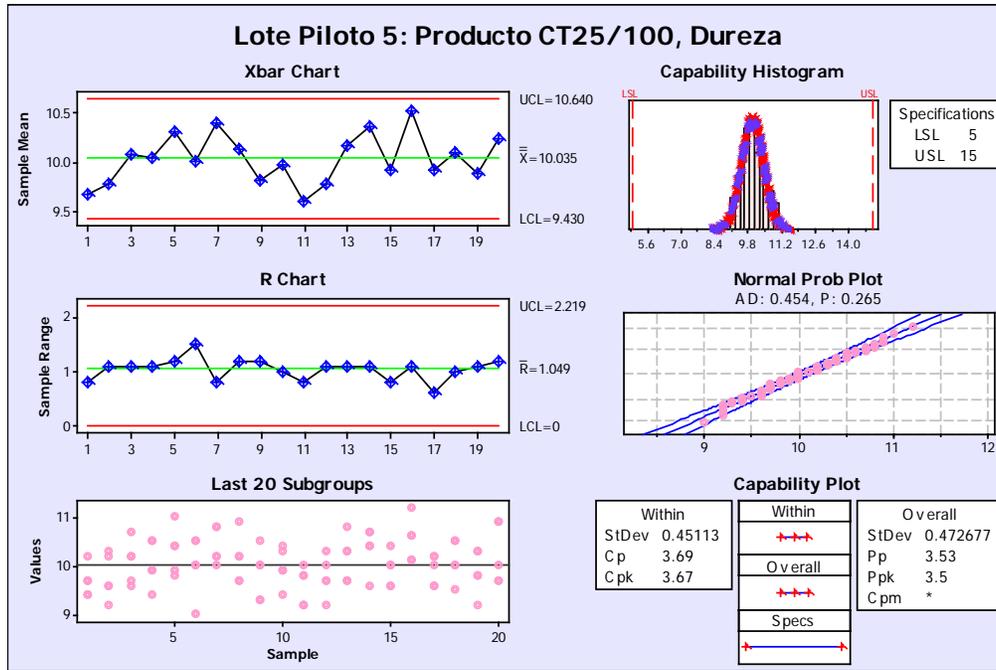
**AJUSTES:**  
Anote qué ajustó, incluyendo fecha y hora

Operador: \_\_\_\_\_

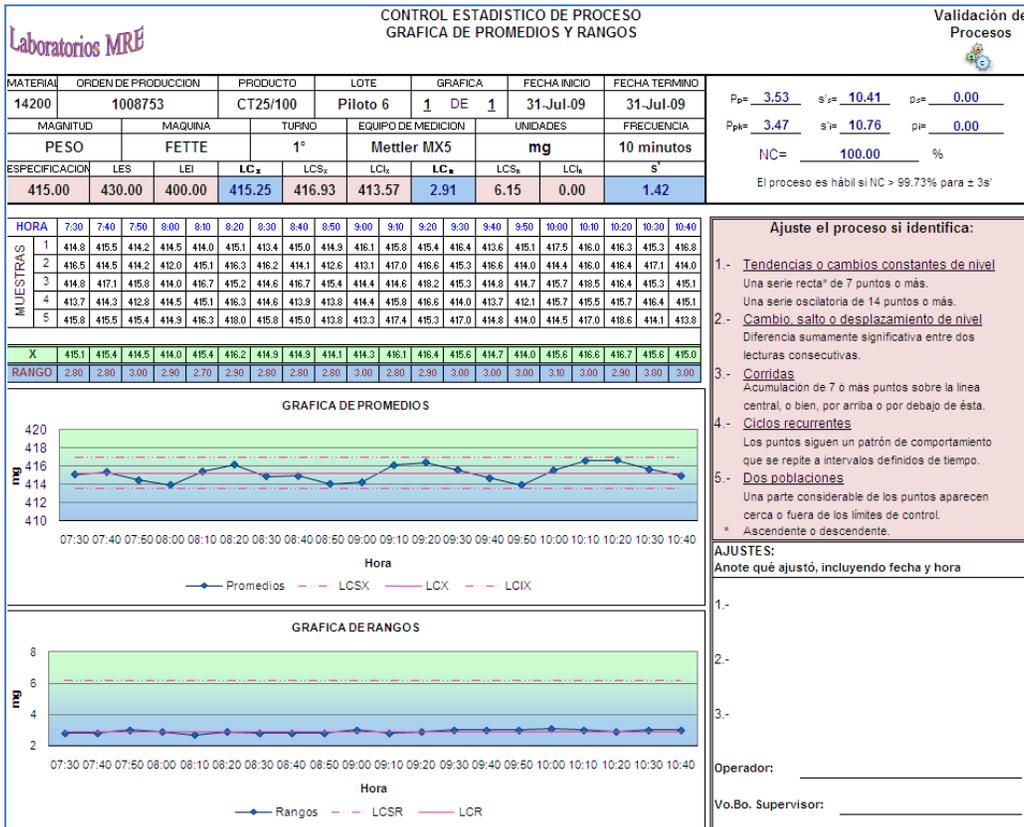
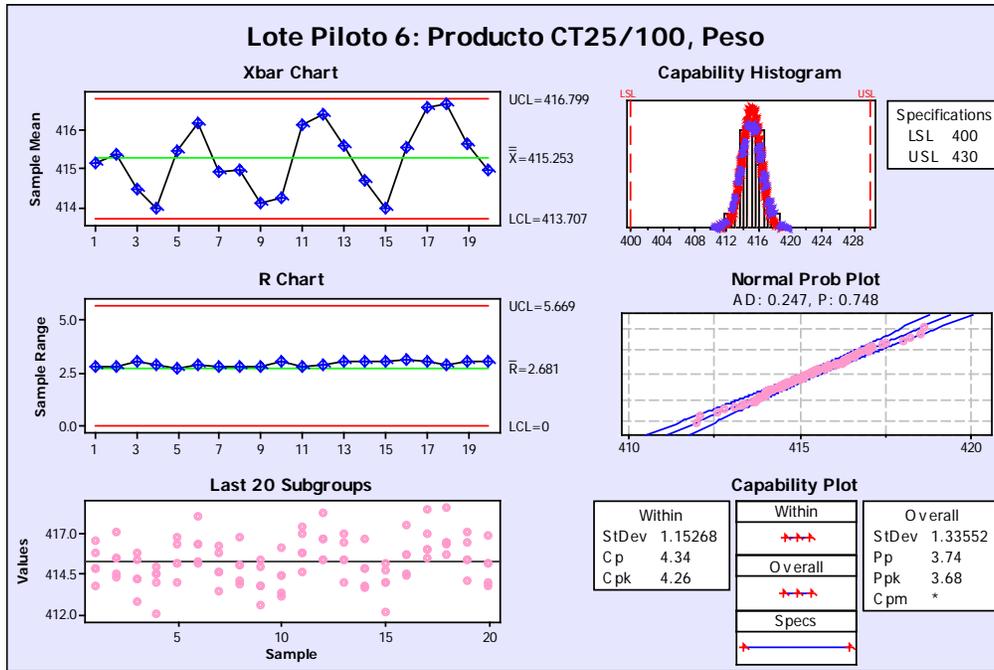
Vo.Bo. Supervisor: \_\_\_\_\_

213

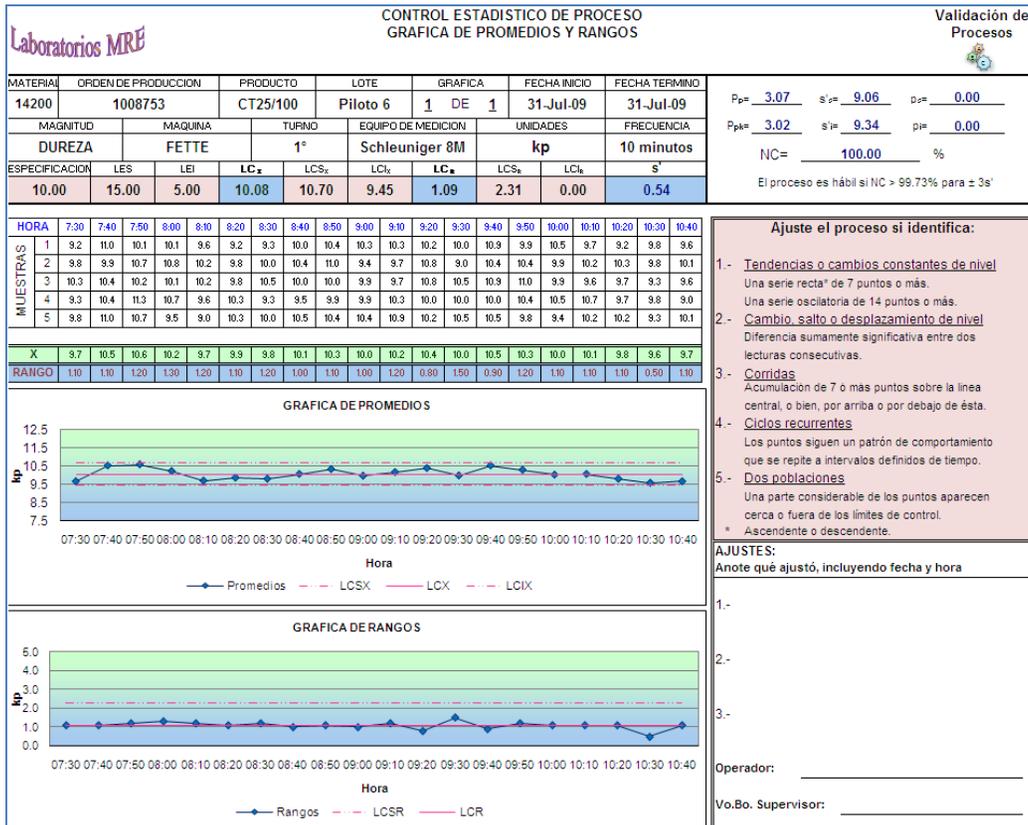
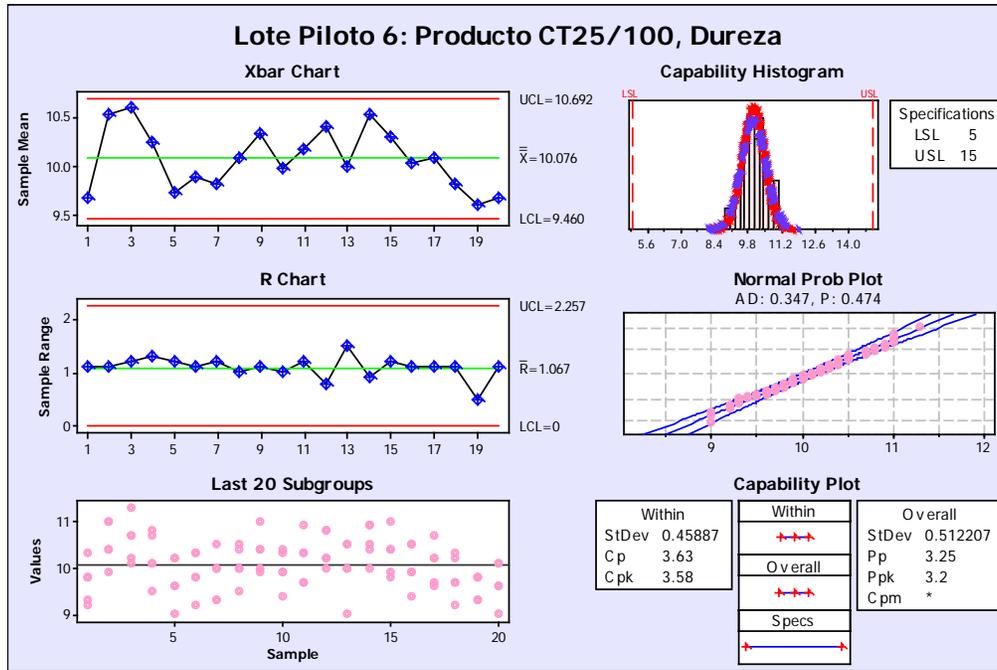
LOTE PILOTO 5: GRÁFICAS PARA DUREZA EN FORMATO MINITAB® Y MICROSOFT EXCEL®



LOTE PILOTO 6: GRÁFICAS PARA PESO EN FORMATO MINITAB® Y MICROSOFT EXCEL®



LOTE PILOTO 6: GRÁFICAS PARA DUREZA EN FORMATO MINITAB® Y MICROSOFT EXCEL®



### ESTUDIOS DE REPETIBILIDAD Y REPRODUCIBILIDAD (r&R), LOTES PILOTO 4 A 6

Utilizando los datos obtenidos durante la fabricación de los lotes piloto 4, 5 y 6, se realizó un nuevo estudio de repetibilidad y reproducibilidad (Anexo III) para evaluar la consistencia entre mediciones de proceso para las magnitudes de peso y dureza<sup>24</sup>, así como para el desempeño de los operarios; mismo que explicaría la adhesión al rango medio observada en las gráficas de rangos (formatos de Minitab® y Microsoft Excel®) antes ilustradas.

El análisis de repetibilidad y reproducibilidad (r&R) se realizó utilizando única y nuevamente el software estadístico Minitab®, obteniéndose las siguientes salidas y gráficas respectivas para las magnitudes ya indicadas:

#### Gage R&R Study - Nested ANOVA

Gage R&R (Nested) for Peso

Source	DF	SS	MS	F	P
Operario	2	0.300	0.15010	0.03876	0.962
Pieza (Operario)	57	220.715	3.87219	2.71279	0.000
Repeatability	240	342.572	1.42738		
Total	299	563.587			

#### Gage R&R

Source	VarComp	%Contribution (of VarComp)
Total Gage R&R	1.42738	74.48
Repeatability	1.42738	74.48
Reproducibility	0.00000	0.00
Part-To-Part	0.48896	25.52
Total Variation	1.91635	100.00

Process tolerance = 30

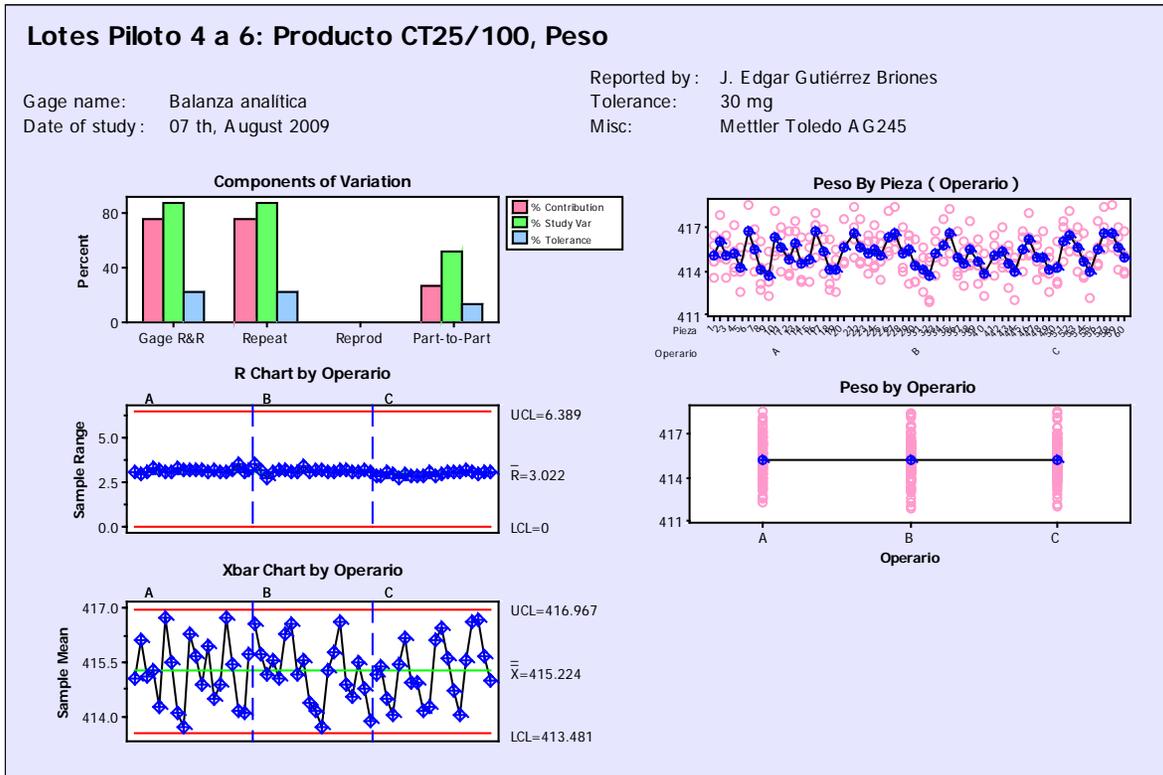
#### Variability Study

Source	StdDev (SD)	Study Var (5.15 * SD)	%Study Var (%SV)	%Tolerance (SV/Toler)
Total Gage R&R	1.19473	6.15287	86.30	20.51
Repeatability	1.19473	6.15287	86.30	20.51
Reproducibility	0.00000	0.00000	0.00	0.00
Part-To-Part	0.69926	3.60118	50.51	12.00
Total Variation	1.38432	7.12925	100.00	23.76

Number of Distinct Categories = 1

Como se puede observar en el análisis de varianza (ANOVA), de acuerdo al valor de "p" (>0.05) no existen diferencias significativas entre operarios, sin embargo,

tanto el análisis de componentes de variación (Gage R&R) como su gráfica, indican que la repetibilidad representa el 74.48% de la contribución y el 86.30% de la variabilidad total equivalente.



En esta ocasión, el sistema de medición para la magnitud de peso parece no ser tan inadecuado, ya que la anchura definida por su variabilidad (Total Gage R&R) es menor del 30% del intervalo de especificaciones, observándose un valor de 20.51% en la columna de tolerancia y en la gráfica de componentes de variación, no obstante, el valor calculado para el número de categorías distintas por resolución sigue siendo inaceptable, mostrando un valor menor a 5.

En la gráfica de Rangos (R Chart by Operario) se observa como los tres operarios (A, B y C) presentan variabilidad muy similar en sus mediciones. De acuerdo a la gráfica de Medias (Xbar Chart by Operario) aunque no existen puntos fuera de los límites de control, existen puntos muy cercanos a éstos, lo cual es un buen indicio de que la falta de capacidad del sistema de medición es atribuible a la inadecuada resolución del mismo, pudiendo inferir por consecuencia que la adhesión de los valores al rango medio en la gráfica de rangos es resultado de

esta condición en el sistema. Con respecto a la gráfica de variación por pieza (By Pieza), en esta ocasión muestra una moderada diferenciación promedio entre piezas por operario, no obstante dicha condición entre operarios presenta valores iguales de las medias en la gráfica de variación correspondiente (By Operario), confirmando la buena reproducibilidad del sistema. Finalmente, la gráfica de componentes de variación ratifica que el sistema de medición no es tan inadecuado, ya que la barra correspondiente a la variabilidad entre piezas (Part to Part) representa el 25.52% de la contribución y el 50.51% de la variabilidad total equivalente.

### Gage R&R Study - Nested ANOVA

Gage R&R (Nested) for Dureza

Source	DF	SS	MS	F	P
Operario	2	0.1829	0.091433	0.23537	0.791
Pieza (Operario)	57	22.1423	0.388461	1.90718	0.000
Repeatability	240	48.8840	0.203683		
Total	299	71.2092			

### Gage R&R

Source	VarComp	%Contribution (of VarComp)
Total Gage R&R	0.203683	84.64
Repeatability	0.203683	84.64
Reproducibility	0.000000	0.00
Part-To-Part	0.036956	15.36
Total Variation	0.240639	100.00

Process tolerance = 10

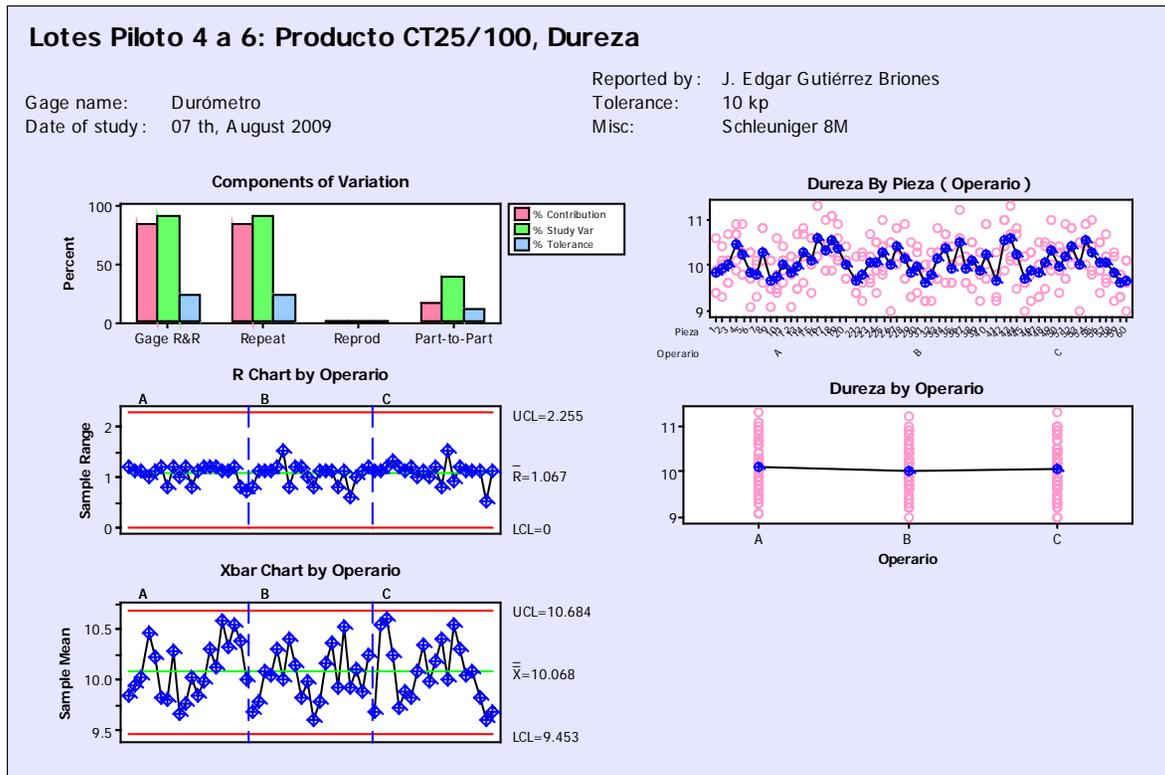
### Variability Study

Source	StdDev (SD)	Study Var (5.15 * SD)	%Study Var (%SV)	%Tolerance (SV/Toler)
Total Gage R&R	0.451313	2.32426	92.00	23.24
Repeatability	0.451313	2.32426	92.00	23.24
Reproducibility	0.000000	0.00000	0.00	0.00
Part-To-Part	0.192238	0.99003	39.19	9.90
Total Variation	0.490550	2.52633	100.00	25.26

Number of Distinct Categories = 1

Para el caso de la dureza se presenta el mismo ANOVA que para el peso. No existen diferencias significativas entre operarios ni entre piezas. La repetibilidad de

las mediciones representa el 84.64% de la contribución y el 92.00% de la variabilidad total equivalente.



El sistema de medición para la magnitud de dureza tampoco parece ser tan inadecuado, ya que la anchura definida por su variabilidad (Total Gage R&R) es menor del 30% del intervalo de especificaciones, observándose un valor de 23.24% en la columna de tolerancia y en la gráfica de componentes de variación, no obstante, el valor calculado para el número de categorías distintas por resolución sigue siendo inaceptable como en el caso del peso.

En la gráfica de Rangos (R Chart by Operario) se observa como los tres operarios presentan variabilidad similar en sus mediciones, acentuándose ligeramente más entre los operarios B y C versus A. Con respecto a las gráficas de Medias (Xbar Chart by Operario) y de variación por pieza (By Pieza) se observa el mismo comportamiento que para el caso del peso. Sin embargo para la gráfica de variación por operario (By Operario), aunque se observa una ligera diferenciación entre las medias, se sigue confirmando una buena reproducibilidad del sistema.

Nuevamente, la gráfica de componentes de variación para la dureza ratifica que el sistema de medición no es tan inadecuado, ya que la zona correspondiente a la variabilidad entre piezas (Part to Part) representa el 15.36% de la contribución y el 39.19% de la variabilidad total equivalente.

Así, con base en los resultados del análisis de repetibilidad y reproducibilidad (r&R) en los lotes piloto 4, 5 y 6, es evidente una mejoría en los datos de peso y dureza obtenidos, lo cual comprueba la influencia de la normalidad del tamaño de partícula del granulado obtenido en cada lote tras el mezclado mecánico adicional. Las pruebas de disolución realizadas en muestras de comprimidos obtenidas al inicio, mitad y final de estos tres lotes piloto demostraron que el tiempo de disolución también fue  $\geq 35$  y  $\leq 40$  minutos, como se puede observar en los datos de la siguiente tabla:

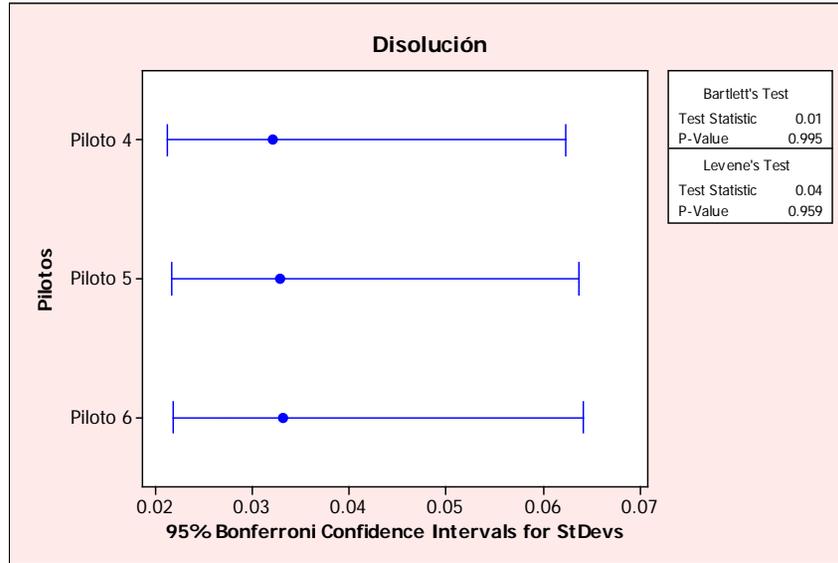
<b>Tiempo de disolución de comprimidos obtenidos a 12.7 kN de fuerza de compresión y conteniendo 69 mg de almidón parcialmente pregelatinizado: mm.ss</b>													
<b>LOTE</b>	<b>INICIO</b>				<b>MEDIO</b>				<b>FINAL</b>				<b>PROMEDIO</b>
4	37.41	37.33	37.35	37.39	37.37	37.36	37.42	37.40	37.43	37.38	37.34	37.40	37.38
5	37.37	37.43	37.44	37.40	37.36	37.39	37.35	37.42	37.37	37.43	37.35	37.41	37.39
6	37.36	37.39	37.37	37.42	37.43	37.33	37.40	37.39	37.34	37.38	37.36	37.43	37.38

Para comprobar la consistencia de los tiempos de disolución obtenidos, se aplicaron nuevamente pruebas de normalidad (Kolmogorov-Smirnov) a los mismos en Minitab®, obteniéndose los valores de probabilidad que se indican en la siguiente tabla:

<b>PILOTO</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
valor- <i>p</i>	>0.150	>0.150	>0.150

Al observar los valores de probabilidad, indudablemente estos son mayores a 0.05, es decir, los tiempos de disolución ahora tienen una distribución normal.

Por otra parte, tras realizar las pruebas de homogeneidad de varianzas y normalidad de residuales (Kolmogorov-Smirnov) para los tiempos de disolución de cada lote piloto en Minitab®, se obtuvieron la gráfica de intervalos de confianza (95%) para la desviación estándar y valores de probabilidad siguientes:



PILOTO	4	5	6
valor-p	>0.150	>0.150	>0.150

Puesto que las varianzas son homogéneas ( $p > 0.05$ ) y los residuales de los tiempos de disolución presentan una distribución normal ( $p > 0.05$ ), es posible realizar un análisis estadístico final en Minitab® para el conjunto de datos de los lotes piloto 4, 5 y 6, a fin de comprobar igualdad entre los tiempos de disolución obtenidos:

### One-way ANOVA: Tiempos versus Pilotos

Source	DF	SS	MS	F	P
Pilotos	2	0.00096	0.00048	0.45	0.644
Error	33	0.03530	0.00107		
Total	35	0.03626			

S = 0.03271    R-Sq = 2.64%    R-Sq(adj) = 0.00%

Level	N	Mean	StDev	Individual 95% CIs For Mean Based on Pooled StDev
Piloto 4	12	38.3817	0.0321	(-----*-----)
Piloto 5	12	38.3933	0.0328	(-----*-----)
Piloto 6	12	38.3833	0.0331	(-----*-----)

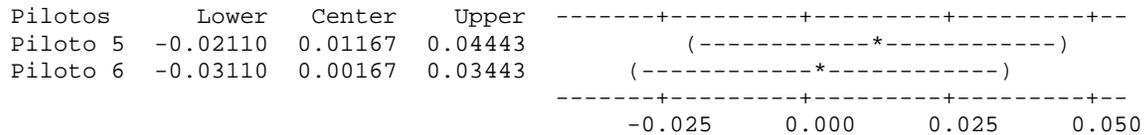
-----+-----+-----+-----+-----  
 38.370    38.385    38.400    38.415

Pooled StDev = 0.0327

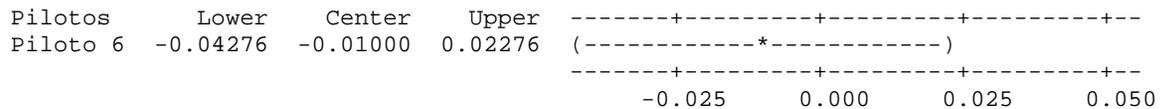
Tukey 95% Simultaneous Confidence Intervals  
All Pairwise Comparisons among Levels of Pilotos

Individual confidence level = 98.04%

Pilotos = Piloto 4 subtracted from:



Pilotos = Piloto 5 subtracted from:



Al analizar el ANOVA, es claro que no existen diferencias significativas entre los tiempos de disolución de los tres lotes piloto ( $p > 0.05$ ), con intervalos de confianza (95%) para la media de cada lote que al superponerse confirman su igualdad estadística. De igual forma, la prueba de comparación de Tukey entre lotes evidencia aun más esta condición, ya que en todas las comparaciones (4 & 5, 4 & 6 y 5 & 6) los intervalos de error (5%) contienen al 0, indicando de nueva cuenta la ausencia de diferencias significativas entre tiempos.

### ANÁLISIS SOBRE EL PROCESO DE OPTIMIZACIÓN

La optimización del proceso de fabricación del producto CT25/100 a través de la manufactura de 3 lotes de evaluación, permitió establecer la fuerza de compresión y cantidad de almidón pregelatinizado ideales para obtener una respuesta máxima sobre el tiempo de disolución en comprimidos orales de Clortalidona. De igual manera, tras la manufactura de 6 lotes piloto y el monitoreo de las magnitudes de peso y dureza para los comprimidos obtenidos del producto CT25/100, se pudieron realizar estudios sobre el desempeño del proceso de compresión, así como estudios de repetibilidad y reproducibilidad de las mediciones para dichas magnitudes, encontrando que la mayor variabilidad aportada a los datos fue determinada por la falta de resolución de los instrumentos de medición empleados (repetibilidad) durante la compresión. No obstante, es importante resaltar el efecto favorable que tuvo la normalidad del tamaño de partícula del granulado sobre la respuesta de ambos estudios, tanto para las magnitudes de peso y dureza como en la distribución normal de los tiempos de disolución de los últimos 3 lotes piloto fabricados de este producto.

### 6.11. Presentación final de resultados

Los resultados finales de la baja disolución de Clortalidona en comprimidos orales del producto CT25/100, y la optimización del proceso mismo de fabricación fueron presentados a los directivos, gerentes y jefes de área (grupo de interés) de Laboratorios MRE en un formato electrónico A3 en dos periodos de tiempo como se indica a continuación:

1. Baja disolución de Clortalidona en comprimidos orales, producto CT25/100. 20-Abril-2009.
2. Optimización del proceso de fabricación de comprimidos orales de Clortalidona, producto CT25/100. 14-Agosto-2009.

Para el *primer formato*, en la parte superior se muestra gráficamente las pruebas habituales a las que someten los comprimidos del producto CT25/100 y el porcentaje de lotes rechazados durante 2008 en relación a los años 2006 y 2007, así como un objetivo comercial planteado para el primer cuarto del año 2009. En la parte media del formato se muestra el proceso de fabricación de este producto, desde el surtido de materia prima hasta la obtención de comprimidos de Clortalidona. Por último, en la parte inferior del formato se muestra el diagrama de Ishikawa (pescado) utilizado para la obtención de las posibles causas que provocaron la baja disolución de Clortalidona en comprimidos del producto CT25/100, así como una tabla de verificación y soluciones propuestas que permitieron comparar el antes y después del proceso de fabricación.

Para el *segundo formato*, en la parte superior se muestra el diseño de experimentos y el modelo de regresión múltiple utilizados para optimizar el proceso de fabricación de comprimidos del producto CT25/100, así como un esquema de los puntos de muestreo empleados para probar la normalidad del tamaño de partícula en el granulado de los lotes piloto fabricados, cuyas especificaciones para comprimidos también son indicadas en una tabla del extremo superior derecho. En la parte media e inferior del formato se muestran los resultados de las pruebas de desempeño de proceso, estudios de r&R y pruebas de normalidad para tamaño de partícula en granulados, así como los tiempos de disolución en los comprimidos de los seis lotes piloto, incluyendo una prueba de Kruskal Wallis para los tiempos de disolución de los lotes piloto 1 a 3 y un Análisis de Varianza para los tiempos de disolución de los lotes piloto 4 a 6.

Los formatos elaborados se presentan en las páginas siguientes para su revisión.

BAJA DISOLUCIÓN DE CLORTALIDONA EN COMPRIMIDOS ORALES, PRODUCTO CT25/100

Fecha: 20-Abr-09  
Equipo: Los 007

### BAJA DISOLUCIÓN DE CLORTALIDONA EN COMPRIMIDOS ORALES, PRODUCTO CT25/100

#### PRUEBAS HABITUALES PARA LA EVALUACIÓN Y ESTUDIO DE COMPRIMIDOS DE CT25/100

#### LOTES FABRICADOS DE CT25/100

#### OBJETIVO EN LOTES FABRICADOS DE CT25/100

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

CAUSAS, VERIFICACIÓN Y SOLUCIONES PROPUESTAS A LA BAJA DISOLUCIÓN DE CLORTALIDONA EN COMPRIMIDOS ORALES DEL PRODUCTO CT25/100		
Causa	Verificación	Soluciones
1. El sistema actual no está suficientemente desarrollado para notificar cambios en las materias primas que recibe Laboratorios MRE y las entregas por el proveedor	Al revisar certificados de origen en lotes intermedios de las materias primas involucradas en la fabricación del producto CT25/100, se pudo comprobar -contra las especificaciones de Laboratorios MRE- que las especificaciones de uno de los ingredientes utilizados en la preparación de la solución humectante era diferente a lo requerido, aun cuando la denominación parecía ser la misma, razón por la cual no fue detectada por el sistema de administración productiva de la compañía	1.1. Implementar un sistema automatizado de especificaciones entre el proveedor y Laboratorios MRE 1.2. Usar los planes de muestreo para análisis químico de materias primas 1.3. Implantar un nuevo sistema de identificación de materias primas 1.4. Desarrollar complementos al sistema de administración productiva de la compañía 1.5. Desarrollar modificaciones al proceso de fabricación del producto CT25/100 1.6. Certificación de proveedor de materias primas
2. No existe un buen sistema de capacitación continua del personal involucrado en los procesos de fabricación	Se realizaron evaluaciones al personal operativo sobre la actualización de conocimientos para desempeñar su trabajo, las cuales mostraron poca claridad en conceptos sobre control de procesos y ajuste de maquinaria para la etapa de compresión	2.1. Capacitación externa del personal operativo 2.2. Implantar un sistema continuo de capacitación interna del personal operativo 2.3. Capacitación mixta del personal operativo
3. No se consideró lo impráctico de manejar dos documentos para realizar la actividad de surtido de materiales: uno indica qué hacer, otro es para registro	Al monitorear el surtido de materiales para cualquier proceso de fabricación, se comprobó lo impráctico de utilizar dos documentos para realizar dicha actividad, lo cual representa un problema potencial de manera general para la compañía	3.1. Generar un solo documento para el surtido de materias primas a través de la modificación del procedimiento de fabricación del producto CT25/100 3.2. Generar norma operacional para el surtido de materias primas del proceso de fabricación 3.3. Surtido de materias primas por etapas y cargas del proceso de fabricación
4. Para reducir el tiempo de preparación de la solución humectante, no se pesa la cantidad de agua al inicio	Al monitorear la preparación de la solución humectante para cualquier proceso de fabricación que así la requiera, se comprobó que nunca se pesa la cantidad de agua al inicio. De igual manera que las dos causas anteriores, esto representa un problema potencial general para la compañía	4.1. Implementar el pesado e identificación individual de materias primas 4.2. Generar norma operacional para la recepción y verificación de materias primas del proceso de fabricación 4.3. Asignar un inspector de aseguramiento de calidad para supervisar las actividades de surtido y verificación de peso de materias primas
5. Para reducir el tiempo de preparación de la solución humectante, no se pesa la cantidad de agua al inicio	Al monitorear la preparación de la solución humectante para cualquier proceso de fabricación que así la requiera, se comprobó que nunca se pesa la cantidad de agua al inicio. De igual manera que las dos causas anteriores, esto representa un problema potencial general para la compañía	5.1. Instalar un flujómetro en la marmitta de preparación de solución humectante 5.2. Medir el volumen final de la solución humectante preparada 5.3. Generar norma operacional para el pesado de cada fracción de solución humectante

#### Antes de implementar soluciones aprobadas

#### Después de implementar soluciones aprobadas

Laboratorios MRE

Fecha: 14-Ago-09  
Equipo: Los 007

OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE COMPRIMIDOS ORALES DE CLORTALIDONA, PRODUCTO CT25/100

$x_1$	$x_2$	$y$
10	65	3
10	67.5	18
10	70	16
12	65	11
12	67.5	32
12	70	42
15	65	5
15	67.5	25
15	70	22

$$\hat{y} = \hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1x_1 + \hat{\beta}_2x_2 + \hat{\beta}_{11}x_1^2 + \hat{\beta}_{22}x_2^2 + \hat{\beta}_{12}x_1x_2$$

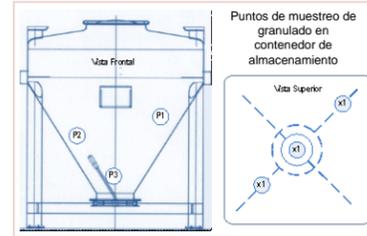
$$\hat{y} = -6550.9100 + 44.3100x_1 + 182.7220x_2 - 2.1926x_1^2 - 1.3396x_2^2 + 0.1702x_1x_2$$

$$x = -\frac{1}{2}B^{-1}b$$

$$x_1 = 12.78 \text{ kN}$$

$$x_2 = 69.01 \text{ mg}$$

$$\hat{y} = 37.33 \text{ minutos}$$



Especificaciones de comprimidos

MAGNITUD	LIE	LSE
Peso (mg)	400	430
Dureza (kp)	5	15

Normalidad de tamaño de partícula de granulados

Punto	1	2	3
Piloto 1	0.041	>0.150	0.029
Piloto 2	0.026	0.146	0.024
Piloto 3	0.023	0.126	0.029

Normalidad de tiempos de disolución de comprimidos

PILOTO	1	2	3
p-value	<0.010	<0.010	0.046

La ausencia de una distribución normal en los tiempos de disolución sólo permite efectuar una prueba de Kruskal Wallis para probar igualdad estadística entre tiempos.

Piloto	N	Median	Ave Rank	Z
Piloto 1	12	38.52	16.9	-0.64
Piloto 2	12	38.59	18.9	0.17
Piloto 3	12	38.63	19.7	0.47
Overall	36	18.5		

$$H = 0.44 \text{ DF} = 2 \text{ P} = 0.804$$

Normalidad de tamaño de partícula de granulados

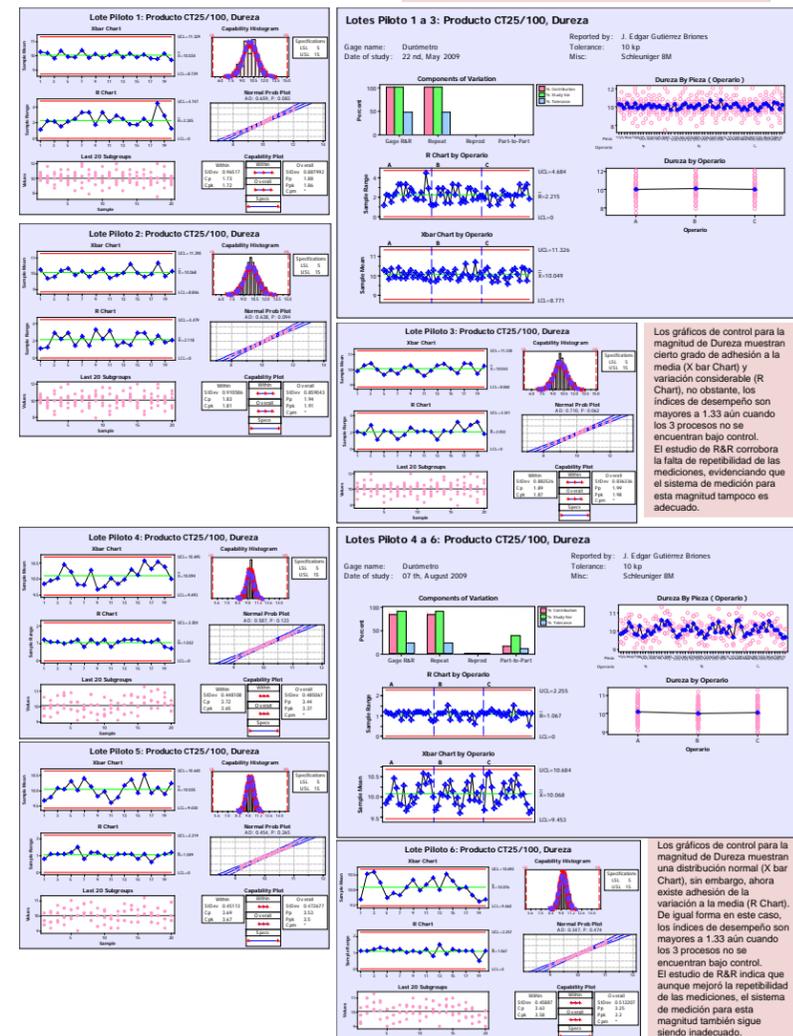
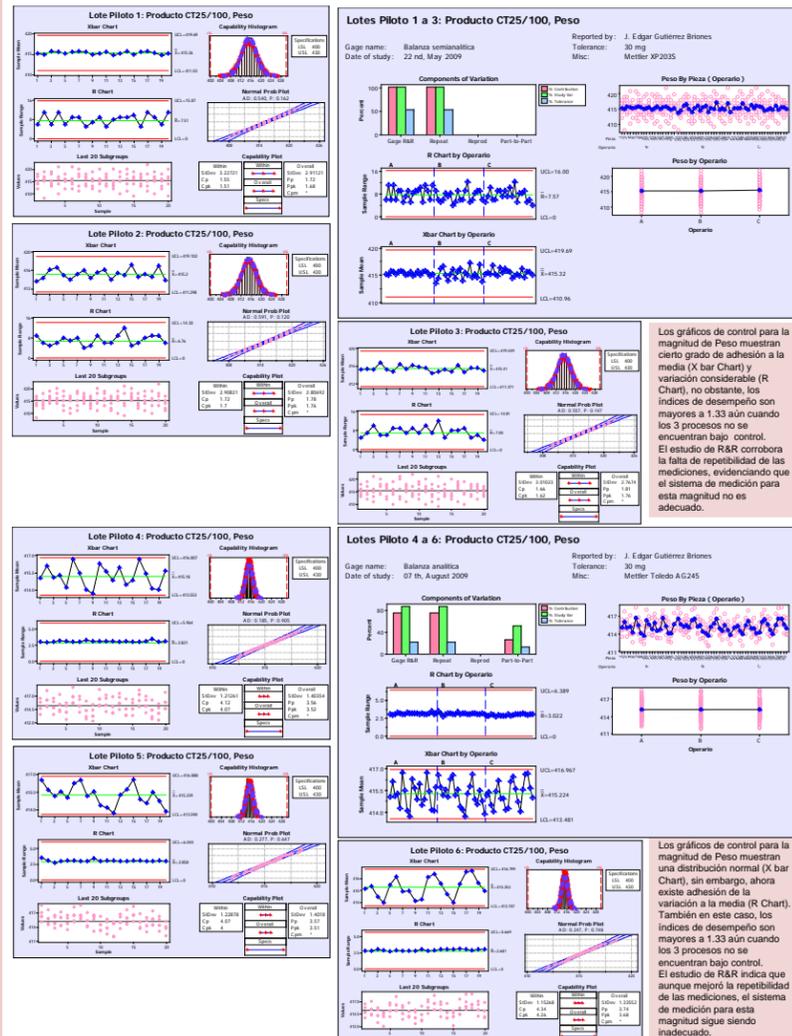
Punto	1	2	3
Piloto 4	>0.150	>0.150	>0.150
Piloto 5	>0.150	>0.150	>0.150
Piloto 6	>0.150	>0.150	>0.150

Normalidad de tiempos de disolución de comprimidos

PILOTO	4	5	6
p-value	>0.150	>0.150	>0.150

La presencia de una distribución normal en los tiempos de disolución, así como varianzas homogéneas y residuales normales, permite efectuar el ANOVA correspondiente para probar igualdad estadística entre tiempos.

Source	DF	SS	MS	F	P
Pilotos	2	0.00096	0.00048	0.45	0.644
Error	33	0.03530	0.00107		
Total	35	0.03626			



Los gráficos de control para la magnitud de Dureza muestran cierto grado de adhesión a la media (X bar Chart) y variación considerable (R Chart), no obstante, los índices de desempeño son mayores a 1.33 aún cuando los 3 procesos no se encuentran bajo control. El estudio de R&R corrobora la falta de repetibilidad de las mediciones, evidenciando que el sistema de medición para esta magnitud tampoco es adecuado.

Los gráficos de control para la magnitud de Dureza muestran una distribución normal (X bar Chart), sin embargo, ahora existe adhesión de la variación a la media (R Chart). De igual forma en este caso, los índices de desempeño son mayores a 1.33 aún cuando los 3 procesos no se encuentran bajo control. El estudio de R&R indica que aunque mejoró la repetibilidad de las mediciones, el sistema de medición para esta magnitud sigue siendo inadecuado.

## 6.12. Conclusiones del capítulo

Con respecto al primer objetivo general, el cual considera la identificación y eliminación de las principales causas que influyen sobre la baja disolución de Clortalidona en comprimidos orales del producto CT25/100 utilizando el Ciclo Deming, se concluye lo siguiente:

- ✚ La etapa “*planificar*” permitió definir con claridad el rumbo de la investigación a realizar por el equipo interdisciplinario de mejora, cuantificar la pérdida económica que representaba el problema de interés y definir el estado futuro de desempeño, así como analizar detalladamente el proceso de fabricación para definir varias ideas sobre la baja disolución y comprobar su causa a través de actividades administrativas y de proceso. Una de las principales causas que fue verificada en esta etapa, fue la deficiencia del sistema de administración productiva de Laboratorios MRE, ya que las especificaciones del almidón de maíz convencional utilizado en la preparación de la solución humectante eran diferente a lo requerido, aun cuando la denominación parecía ser la misma.
- ✚ La etapa “*hacer*” del ciclo permitió proponer e implementar diferentes soluciones sobre la baja disolución de Clortalidona con base en su factibilidad, así como la asignación de actividades por departamentos, áreas, personal y tiempos de entrega para la eliminación de las causas raíz. La utilización de un diagrama de Gantt fue de gran ayuda para administrar el cumplimiento de cada tarea respecto al tiempo y sus responsables.
- ✚ La etapa “*estudiar*” permitió evaluar el impacto de las soluciones implantadas a través de la permanencia de inconsistencias en el proceso de fabricación de comprimidos de Clortalidona. Adicionalmente, durante esta etapa se pudo identificar el almidón de maíz involucrado en la baja disolución de Clortalidona, como almidón parcialmente pregelatinizado.
- ✚ La etapa “*actuar*” del ciclo permitió llevar a cabo acciones para asegurar la permanencia de la nueva forma de trabajo por parte de las áreas y personal involucrado en la solución del problema que representó la baja disolución de Clortalidona. Asimismo, la capacitación constante del personal se vuelve parte de la mejora continua al crear una nueva área para dicho fin en las instalaciones de Laboratorios MRE.

Por otra parte y bajo un enfoque de mejora de procesos, para el segundo objetivo general que aborda la optimización del proceso de fabricación del producto CT25/100 (comprimidos de Clortalidona) utilizando almidón de maíz parcialmente pregelatinizado, se concluye lo siguiente:

- ✚ La fabricación inicial de tres lotes de evaluación permitió obtener los valores ideales de fuerza de compresión y contenido de almidón presente en la formulación de comprimidos de Clortalidona.
- ✚ La fabricación inicial de tres lotes piloto permitió evaluar el impacto negativo de la segregación del granulado previo a su compresión sobre las características de peso y dureza en comprimidos de Clortalidona. Por consecuencia, la fabricación posterior de tres lotes piloto con un granulado de distribución normal confirmó un efecto positivo sobre dichas características en comprimidos de Clortalidona.
- ✚ Para los primeros tres lotes piloto los estudios r&R permitieron comprobar un impacto negativo del granulado segregado sobre la diferenciación entre piezas para las magnitudes de peso y dureza de los comprimidos de Clortalidona. Asimismo, la falta de resolución de los instrumentos de medición empleados durante la compresión aportó gran variación a los datos, obteniéndose por consecuencia una baja repetibilidad en los valores para dichas magnitudes. En relación a los últimos tres lotes piloto, los estudios r&R permitieron comprobar el impacto positivo de la normalidad del tamaño de partícula del granulado sobre la diferenciación entre piezas para las magnitudes de peso y dureza de los comprimidos de Clortalidona. No obstante, la falta de resolución de los instrumentos de medición empleados durante la compresión continuó afectando la repetibilidad de las mediciones en ambas magnitudes, aún cuando la repetibilidad del sistema continuara siendo muy buena.
- ✚ Para los primeros tres lotes piloto se pudo comprobar que utilizando un granulado segregado, los tiempos de disolución de los comprimidos de Clortalidona son iguales aún sin presentar una distribución normal. Con respecto a los últimos tres lotes piloto se comprobó que al utilizar un granulado con una distribución normal en su tamaño de partícula, los tiempos de disolución de los comprimidos de Clortalidona también son iguales pero ahora presentan una distribución normal. En base a lo anterior, es evidente que la condición de normalidad en la distribución del granulado no influye sobre la igualdad en los tiempos de disolución de los comprimidos orales de Clortalidona bajo las condiciones experimentales empleadas.

## *Conclusiones generales y Recomendaciones*





## Conclusiones generales

### **DESARROLLO DEL CICLO DEMING SOBRE LA BAJA DISOLUCIÓN DE CLORTALIDONA**

Como herramienta de Manufactura Esbelta empleada en el desarrollo del presente estudio de caso, el *Ciclo Deming* permitió analizar las causas sobre la baja disolución del ingrediente activo Clortalidona en comprimidos orales del producto CT25/100, así como el desarrollo e implementación de soluciones permanentes por parte de Laboratorios MRE, a fin de mejorar la calidad del producto y eliminar los desperdicios asociados por la falta de esta sobre costos de fabricación y análisis de producto terminado.

Durante este proceso, la conformación de un equipo interdisciplinario de mejora y las técnicas empleadas<sup>26</sup> en cada una de las fases del ciclo fueron determinantes para lograr mejoras efectivas sobre el problema de interés, el cual estuvo principalmente asociado al uso de almidón de maíz parcialmente pregelatinizado en lugar de almidón de maíz convencional habitualmente empleado en la fabricación del producto CT25/100. No obstante, la gestión del proyecto mismo a través de un juicio sistematizado permitió asegurar la implantación de soluciones y la permanencia de la nueva forma de trabajo.

Posterior a tres meses de haber sido implementado el *Ciclo Deming* como herramienta de solución de problemas, Laboratorios MRE no registró pérdidas económicas en la fabricación del producto CT25/100, logrando con esto el incremento de su rentabilidad para el año 2009, así como el desarrollo de sus recursos humanos y actividades de mejora continua; permitiendo esto último no sólo saber *qué hacer*, sino *cómo hacer* lo necesario para llegar a obtener resultados valiosos.

### **OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DEL PRODUCTO CT25/100**

Por otra parte, bajo un enfoque de mejora de procesos y teniendo como base la implementación de las soluciones propuestas sobre la baja disolución de Clortalidona en comprimidos orales, la optimización del proceso de fabricación

---

<sup>26</sup> En la fase “Planificar” se utilizó hoja de verificación, diagrama de Pareto, gráficas de desempeño, mapa de valor (VSM), lluvia de ideas, diagrama de causa efecto con diagrama de por qué – por qué. En la fase “Hacer” se utilizó un análisis de factibilidad (impacto en áreas involucradas, costos de inversión y tiempo de implementación) para la selección de soluciones, la implementación se llevó a cabo a través de un esquema de 5W+1H y la administración a través de un diagrama de Gantt. En la fase “Estudiar” se utilizaron hoja de verificación, diagrama de Pareto y nuevas gráficas de desempeño. En la fase “Actuar” se utilizaron controles visuales y documentales, así como capacitación constante del personal.

del producto CT25/100 a través de tres lotes de evaluación<sup>27</sup> se desarrolló con éxito en las instalaciones de Laboratorios MRE, utilizando para ello almidón de maíz parcialmente pregelatinizado como material alternativo de fabricación.

La utilización de parámetros óptimos de fabricación –contenido de almidón y fuerza de compresión– en la producción posterior de seis lotes piloto permitió monitorear las características de peso y dureza de los comprimidos de Clortalidona, así como el desempeño del proceso mismo para cada magnitud y para cada lote<sup>28</sup>; observándose un impacto negativo del estado de segregación del granulado sobre dichas características para los primeros tres lotes, no obstante, esto pudo ser corregido en los últimos tres lotes al proporcionar un tiempo adicional de mezclado al granulado, obteniendo una distribución normal en el tamaño de sus partículas y un mejor desempeño de los procesos de compresión en estos tres lotes de fabricación del producto CT25/100.

Adicionalmente, los estudios realizados para evaluar la consistencia entre los seis lotes piloto<sup>29</sup> también se vieron impactados por las condiciones del granulado ya indicadas, observándose una mejor diferenciación entre piezas para las magnitudes de peso y dureza de los comprimidos de Clortalidona en los últimos tres lotes que fueron fabricados utilizando un granulado distribuido normalmente en el tamaño de sus partículas. No obstante, la falta de aptitud de los instrumentos de medición empleados para dichas magnitudes en los seis lotes fue permanente, ya que la resolución de los mismos fue inadecuada y continuó afectando la repetibilidad de las mediciones, no siendo así para la reproducibilidad del sistema.

Finalmente, el impacto de ambas condiciones del granulado sobre los tiempos de disolución de los comprimidos de Clortalidona no es significativo, ya que tanto en los primeros tres lotes piloto como en los últimos tres, estos tiempos son iguales<sup>30</sup>, sin embargo, la distribución normal de los mismos si es afectada por la segregación del granulado.

---

<sup>27</sup> La optimización del proceso de fabricación utilizó un diseño de experimentos  $3^2$  y el análisis de regresión polinomial para determinar variables significativas sobre el tiempo de disolución de comprimidos de Clortalidona en tres lotes de evaluación.

<sup>28</sup> El monitoreo de lotes piloto se realizó a través de gráficas de control  $\bar{X}$ -R y desempeño del proceso a través del índice *Ppk* para las magnitudes de peso y dureza en los comprimidos orales de Clortalidona.

<sup>29</sup> La consistencia entre lotes piloto se realizó a través de estudios de repetibilidad y reproducibilidad (*r&R*) para las magnitudes de peso y dureza.

<sup>30</sup> Para comprobar la igualdad en los tiempos de disolución de los primeros tres lotes piloto se utilizó la prueba de Kruskal Wallis, debido a la falta de normalidad en los valores obtenidos. En los últimos tres lotes piloto la igualdad en los tiempos de disolución se comprobó a través de un ANOVA, debido a que los valores obtenidos fueron normales, presentaron varianzas homogéneas y residuales normales.

## Recomendaciones

Con base a la experiencia obtenida al desarrollar el presente estudio de caso, se emiten las siguientes recomendaciones para la ejecución de estudios posteriores o similares al presente:

- ✚ Para un mejor desarrollo del *Ciclo Deming* como herramienta de solución de problemas, es importante concientizar a la alta dirección sobre la relevancia de su papel en la adopción de nuevas filosofías de trabajo, ya que es a través del ejemplo de esta como se logra una mejor adaptación al cambio por los demás niveles de una organización.
- ✚ Aún cuando la implementación de soluciones sobre un problema de interés es responsabilidad del equipo interdisciplinario de mejora que se haya designado para tal fin, es responsabilidad de todos los miembros de una organización hacer que permanezcan las mejoras alcanzadas, así como promover las actividades de mejora continua.
- ✚ Debido a que en un proceso de optimización es necesario el uso herramientas estadísticas, es importante conocer muy bien su aplicación y evaluar el cumplimiento de supuestos estadísticos para el análisis posterior de datos experimentales.
- ✚ Para estabilizar y controlar un proceso durante su evaluación, es importante considerar la determinación de causas asignables a la variación del proceso.
- ✚ Con relación a las propiedades de un granulado, es necesario establecer el tiempo máximo de almacenamiento previo a su compresión en base a perfiles de distribución de tamaño de partícula.
- ✚ En caso de ser necesario romper el estado de segregación de un granulado previo a su compresión, es importante establecer el tiempo adicional de mezclado en base a las características de diseño del mezclador a utilizar.
- ✚ Para el monitoreo de las características de calidad a evaluar, así como el desarrollo de estudios para evaluar su consistencia, es importante utilizar instrumentos de medición cuya resolución sea de al menos 1/10 del intervalo de las especificaciones de las magnitudes a medir para poder observar la variabilidad inherente a las piezas del producto y entre los operarios.



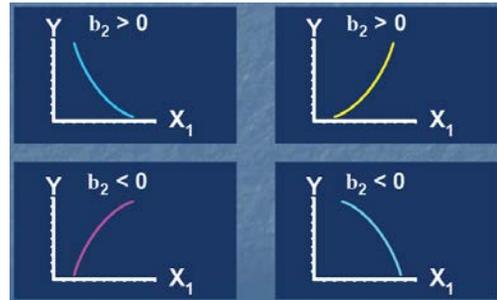
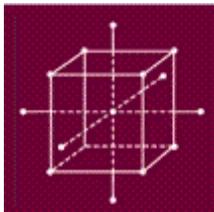
## Bibliografía

- Alonso, R. (12 de 11 de 2010). Canifarma pide no involucrar al sector en escándalos. *El Universal*, pág. <http://www.eluniversal.com.mx/nacion/181817.html>.
- Asociación de Calidad Nogales, A.C. (s.f.). *ASQ Nogales, México - American Society for Quality*. Recuperado el 10 de Septiembre de 2008, de AMBOS NOGALES – Sección 714: <http://www.asqnogales.org/>
- Asociación Nacional de Fabricantes de Medicamentos, AC. (2006). *La Industria Farmacéutica Mexicana: Orígenes, desarrollo y perspectivas*. México, D. F.: Editorial Porrúa.
- Aulton, M. E. (2004). *Farmacia: La Ciencia del Diseño de las Formas Farmacéuticas*. Madrid: Elsevier Churchill Livingston.
- Basu, R., & Wright, N. (2008). *Fit Sigma: Calidad y Six Sigma en las PYMES*. México, D.F.: Panorama Editorial, S.A. de C.V.
- Behar Gutiérrez, R., & Grima Cintas, P. (2004). *55 Respuestas a dudas típicas de ESTADÍSTICA*. Madrid: Ediciones Díaz de Santos.
- Brassard, M., & Ritter, D. (1994). *The Memory Jogger II*. Salem: GOAL/QPC.
- Brassard, M., Carolyn, F., Oddo, F., Page, B., Ritter, D., & Smith, L. (2000). *The Problem Solving Memory Jogger*. Salem: GOAL/QPC.
- Brassard, M., Field, C., Oddo, F., Page, B., Ritter, D., & Smith, L. (2000). *The Problem Solving Memory Jogger*. Manor Parkway: GOAL/QPC.
- Camisón, C., Cruz, S., & Gonzalez, T. (2007). *Gestión de la Calidad: Conceptos, enfoques, modelos y sistemas*. Madrid: Pearson Educación.
- Christopher, M., & Towill, D. R. (2000). “Don’t Lean Too Far – Distinguishing Between the Lean and Agile Manufacturing Paradigms”. *MIM 2000 Conference*, (págs. 1-12). Aston.
- Christopher, M., & Towill, D. R. (2000). “Don’t Lean Too Far – Distinguishing Between the Lean and Agile Manufacturing Paradigms”. *MIM 2000 Conference* (págs. 1-12). Aston: UNjobs.
- Down, M. H., Benham, D. R., Cvetkovski, P., Gruska, G., Martin, T., & Stahley, S. (2002). *Measurement Systems Analysis*. Southfield, Michigan: AIAG.
- Escalante Vázquez, E. J. (2003). *Seis-Sigma: Metodología y Técnicas*. México, D. F.: LIMUSA NORIEGA EDITORES.
- Evans, J. R., & Lindsay, W. M. (2008). *Administración y Control de la Calidad*. México D. F.: CENGAGE Learning.
- Faus, J., & Segarra, O. (2008). *Farma: Un viaje por la industria farmacéutica*. Barcelona: Ediciones Gestión 2000.

- Grima Cintas, P., Marco Almagro, L., & Tort-Martorell Llabarés, X. (2004). *Estadística Práctica con Minitab*. Madrid: PEARSON EDUCACIÓN.
- Gutiérrez Pulido, H., & De la Vara Salazar, R. (2008). *Análisis y diseño de experimentos*. México, D. F.: Mc Graw Hill/Interamericana Editores.
- Liker, J. K. (2006). *Las Claves del Éxito de Toyota*. Barcelona: Ediciones Gestión 2000.
- MacInnes, R. L. (2002). *The Lean Enterprise Memory Jogger*. Salem: GOAL/QPC.
- MacInnes, R. L. (2002). *The Lean Enterprise Memory Jogger*. Manor Parkway: GOAL/QPC.
- Martínez, E. (2008). Mantenimiento ¿Lo toma en serio? *Manufactura* , 32.
- Mendenhall, W., Beaver, R. J., & Beaver, B. M. (2008). *Introducción a la Probabilidad y Estadística*. México, D. F.: THOMSON Learning.
- MetAS & Metrólogos Asociados. (3 de Noviembre de 2003). Aplicación Metrológica de los Estudios r&R (Repetibilidad y Reproducibilidad). *La Guía MetAS* , pág. 2.
- Montgomery, D. C. (2007). *Control Estadístico de la Calidad*. México, D. F.: Limusa Wiley.
- Montgomery, D. C. (2007). *Diseño y Análisis de Experimentos*. México, D. F.: Limusa and John Wiley & Sons.
- Montgomery, D. C., Peck, E. A., & Vining, G. G. (2005). *Introducción al Análisis de Regresión Lineal*. México, D. F.: CECSA.
- Poder Ejecutivo, P. d. (5 de Agosto de 2008). Reforma a los Artículos 168 y 170 del Reglamento de Insumos para la Salud. *Dioario Oficial de la Federación* , págs. 41-42.
- Santos, V., & Cuarón, R. (9 de Febrero de 2009). Industria farmacéutica en México: retos y oportunidades. *El Economista* , págs. <http://eleconomista.com.mx/notas-impreso/columnas/espacio-ernst-and-young/2009/02/09/industria-farmaceutica-mexico-retos-oportu>.
- Socconini, L. (2008). *Lean Manufacturing Paso a Paso*. Tlalnepantla, Estado de México: Norma Ediciones, S.A. de C.V.
- Summers, D. C. (2006). *Administración de la Calidad*. México, D. F.: PEARSON Educación.
- Villaseñor, A., & Galindo, E. (2009). *Manual de Lean Manufacturing. Guía Básica*. México, D. F.: Limusa: Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey.

# Anexo I

## Análisis del diseño factorial $3^2$ y Regresión lineal múltiple





### Análisis del Diseño Factorial 3<sup>2</sup>

El modelo estadístico para el diseño 3<sup>2</sup> se puede escribir considerando el efecto individual de cada factor y de la interacción entre ambos, quedando como sigue:

$$Y_{ijk} = \mu + \gamma_i + \delta_j + (\gamma\delta)_{ij} + \varepsilon_{ijk}$$

$$\text{con } i = 1, 2, 3; j = 1, 2, 3; k = 1, \dots, n$$

donde  $\gamma_i$  es el efecto del factor  $A$  en su nivel  $i$ ,  $\delta_j$  representa el efecto del factor  $B$  en su nivel  $j$ ,  $(\gamma\delta)_{ij}$  es el efecto de interacción de ambos en los niveles  $ij$  y  $n$  es el número de repeticiones de cada tratamiento. En consecuencia, las hipótesis que se desean probar son:  $H_0: \gamma_i = 0$  (no hay efecto significativo del factor  $A$  sobre la variable de respuesta),  $H_0: \delta_j$  (no hay efecto del factor  $B$  sobre la variable de respuesta) y  $H_0: (\gamma\delta)_{ij}$  (no hay efecto de interacción de los factores  $A$  y  $B$  sobre la variable de respuesta). Estas hipótesis se probarán con el ANOVA; para ello, las sumas de cuadrados para los tres efectos incluidos en la ecuación anterior están dadas por:

$$SC_A = \sum_{i=1}^3 \frac{Y_{i..}^2}{3n} - \frac{Y_{...}^2}{n3^2}$$

$$SC_B = \sum_{j=1}^3 \frac{Y_{.j.}^2}{3n} - \frac{Y_{...}^2}{n3^2}$$

$$SC_{AB} = \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 \frac{Y_{ij.}^2}{n} - \frac{Y_{...}^2}{n3^2} - SC_A - SC_B$$

La suma de cuadrados total se obtiene con:

$$SC_T = \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 \sum_{k=1}^n Y_{ijk}^2 - \frac{Y_{...}^2}{n3^2}$$

y el error aleatorio se calcula con la diferencia:

$$SC_E = SC_T - SC_{AB} - SC_A - SC_B$$

Los grados de libertad asociados con cada suma de cuadrados de esta última relación son, respectivamente:

$$3^2(n-1) = (n3^2 - 1) - (3-1)(3-1) - (3-1) - (3-1)$$

El bosquejo del análisis de varianza para el diseño  $3^2$  se muestra en la Tabla Al.1. Observe que este diseño también requiere al menos de dos repeticiones para que haya grados de libertad para el error<sup>31</sup>. Note que las sumas de cuadrados de los efectos  $A$  y  $B$  tienen 2 grados de libertad (número de niveles menos 1) y que los grados de libertad para la interacción  $AB$  se obtienen con el producto  $2 \times 2 = 4$ . Si el valor- $p$  para un efecto es menor o igual que 0.05, entonces se rechaza la correspondiente hipótesis nula, y se concluye que tal fuente de variación afecta de manera significativa a la variable de respuesta.

<b>FV</b>	<b>SC</b>	<b>GL</b>	<b>CM</b>	<b>F<sub>0</sub></b>	<b>Valor-p</b>
$A$	$SC_A$	2	$CM_A$	$CM_A/CM_E$	$P(F > F_0)$
$B$	$SC_B$	2	$CM_B$	$CM_B/CM_E$	$P(F > F_0)$
$AB$	$SC_{AB}$	4	$CM_{AB}$	$CM_{AB}/CM_E$	$P(F > F_0)$
Error	$SC_E$	$3^2(n-1)$	$CM_E$		
Total	$SC_T$	$n3^k-1$			

**Tabla Al.1.** ANOVA para el diseño  $3^2$ .

#### DESCOMPOSICIÓN A EFECTOS CON UN GRADO DE LIBERTAD

El ANOVA de la Tabla Al.1 considera los efectos  $A$ ,  $B$ , y  $AB$  de manera global, es decir, sin especificar si influyen de manera lineal, cuadrática o de ambas formas. Las sumas de cuadrados de cada efecto se pueden descomponer en sumas de cuadrados con un grado de libertad. Por ejemplo, la suma de cuadrados del efecto  $A$  con 2 grados de libertad se puede desglosar en los componentes  $A_L$  y  $A^2$  (efecto lineal y cuadrático) cada uno con un grado de libertad. El subíndice  $L$  indica que es la parte lineal del efecto global  $A$ , y el exponente denota la parte cuadrática. Asimismo, la suma de cuadrados de  $AB$  dada en la Tabla Al.1 se puede partir en cuatro componentes con un grado de libertad:  $A_L B_L$ ,  $A_L B^2$ ,  $A^2 B_L$  y  $A^2 B^2$ . Así, para tener información más detallada de cómo es que afectan los factores, es necesario separar los ocho componentes con un grado de libertad y

<sup>31</sup> Si hay  $n$  réplicas, habrá  $n3^2-1$  grados de libertad totales y  $3^2(n-1)$  grados de libertad del error (Montgomery, Diseño y Análisis de Experimentos, 2007, pág. 365).

construir un ANOVA que muestre la significancia de cada uno de ellos. Este ANOVA desglosado se muestra en la Tabla Al.2.

Debemos señalar que en muchos casos el riesgo de tomar una decisión incorrecta con base en la Tabla Al.1, aun sin desglosar a los componentes, es pequeño o nulo, ya que al graficar los efectos globales  $A$ ,  $B$  y  $AB$  considerando los tres niveles de cada factor, se clarifica lo que ocurre con ellos (Figura Al.1), y se toma en cuenta al momento de interpretarlos. Es decir, el desglose dado en la Tabla Al.2 puede omitirse en la mayoría de las situaciones prácticas, pero aquí lo hemos hecho para que el lector comprenda mejor las bondades del diseño  $3^2$ . En la Figura Al.1 se muestra un ejemplo del efecto de  $A$ , la línea une las medias observadas ( $\bar{Y}_{1..}$ ,  $\bar{Y}_{2..}$ ,  $\bar{Y}_{3..}$ ) en cada nivel del factor  $A$ , respectivamente.

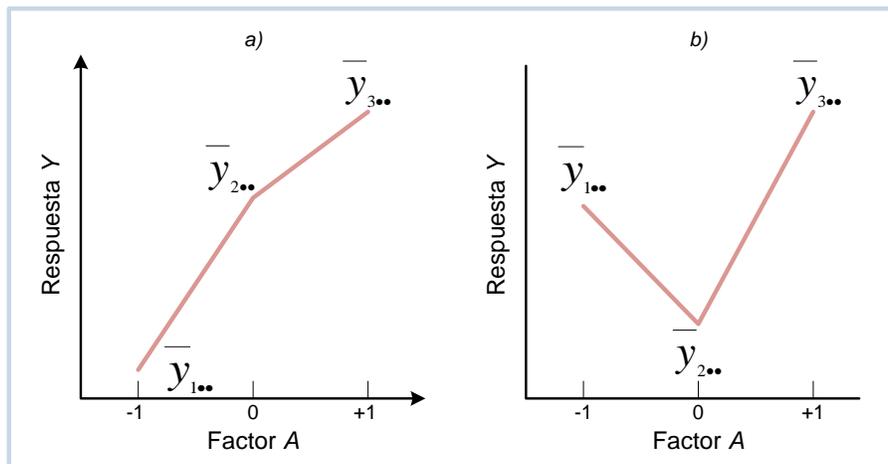
<b>FV</b>	<b>SC</b>	<b>GL</b>	<b>CM</b>	<b><math>F_0</math></b>	<b>Valor-p</b>
$A_L$	$SC_{AL}$	1	$CM_{AL}$	$CM_{AL}/CM_E$	$P(F>F_0)$
$B_L$	$SC_{BL}$	1	$CM_{BL}$	$CM_{BL}/CM_E$	$P(F>F_0)$
$A^2$	$SC_{A^2}$	1	$CM_{A^2}$	$CM_{A^2}/CM_E$	$P(F>F_0)$
$B^2$	$SC_{B^2}$	1	$CM_{B^2}$	$CM_{B^2}/CM_E$	$P(F>F_0)$
$A_L B_L$	$SC_{ALBL}$	1	$CM_{ALBL}$	$CM_{ALBL}/CM_E$	$P(F>F_0)$
$A^2 B_L$	$SC_{A^2BL}$	1	$CM_{A^2BL}$	$CM_{A^2BL}/CM_E$	$P(F>F_0)$
$A_L B^2$	$SC_{ALB^2}$	1	$CM_{ALB^2}$	$CM_{ALB^2}/CM_E$	$P(F>F_0)$
$A^2 B^2$	$SC_{A^2B^2}$	1	$CM_{A^2B^2}$	$CM_{A^2B^2}/CM_E$	$P(F>F_0)$
Error	$SC_E$	$3^2(n-1)$	$CM_E$		
Total	$SC_T$	$n3^2-1$			

**Tabla Al.2.** ANOVA desglosado para el diseño  $3^2$ .

En la práctica, un efecto puede ser lineal, como en la Figura Al.1a, ya que su componente más activo es la parte lineal  $A_L$ , o también puede ser prácticamente cuadrático, como en la Figura Al.1b, ya que su componente más activo es la parte cuadrática  $A^2$ . Como se observa, en cualquier caso la representación del efecto permite comprender cómo está actuando físicamente el factor sobre la variable de respuesta. Además, a partir de las gráficas es muy sencillo, en ambos casos, localizar el mejor tratamiento.

Cuando se tiene un efecto que parece ser cuadrático  $A^2$ , no es suficiente ver la gráfica correspondiente para saber si el efecto cuadrático es significativo, adicionalmente se requiere respaldarlo con el análisis de varianza. Para ello, se requiere estimar la suma de cuadrados  $SC_{A^2}$ , como se muestra en el ANOVA

desglosado de la Tabla A1.2. Sean  $Y_{1..}$ ,  $Y_{2..}$  y  $Y_{3..}$  los totales observados de la variable de respuesta en los niveles bajo, medio y alto del factor A, respectivamente. Recordemos que una combinación lineal de la forma  $C_1Y_{1..} + C_2Y_{2..} + C_3Y_{3..}$  con  $C_1 + C_2 + C_3 = 0$  se llama contraste, a partir de esto veremos que los coeficientes del contraste  $A^2$  son  $(1, -2, 1)$ , para medir con este contraste la diferencia entre la respuesta observada en el nivel medio y la respuesta en los niveles bajo y alto.



**Figura A1.1.** Gráfica de efectos predominantes: a) parte lineal  $A_1$  y b) parte cuadrática  $A^2$ .

Para deducir los coeficientes  $(1, -2, 1)$ , notemos que en la Figura A1.1a la curvatura pura se puede definir como la diferencia entre la pendiente del segundo y la del primer segmento. De esto se deduce que a mayor diferencia en tales pendientes, mayor es la curvatura (ver por ejemplo el caso de una parábola en la Figura A1.1b), y si no hay diferencia en las pendientes no existe curvatura. Recordemos que, en general, para calcular pendientes de una línea recta se divide el incremento en el eje vertical contra el incremento en el eje horizontal. Tomando en cuenta esto, la pendiente del segundo segmento es  $(Y_{3..} - Y_{2..})/1$ , ya que el incremento en eje horizontal es uno, y la pendiente del primer segmento es  $(Y_{2..} - Y_{1..})/1$ . Así, la diferencia de estas pendientes o contraste de la curvatura pura  $A^2$  queda como:

$$\begin{aligned} \text{Contraste } A^2 &= (Y_{3..} - Y_{2..}) - (Y_{2..} - Y_{1..}) \\ &= (1)Y_{3..} + (-2)Y_{2..} + (1)Y_{1..} \end{aligned}$$

que tiene los coeficientes (1, -2, 1). De manera análoga, la *parte lineal del efecto A* se puede explicar como la suma de las pendientes de los segmentos, de aquí que el contraste del efecto lineal está dado por:

$$\begin{aligned} \text{Contraste } A_L &= (Y_{3..} - Y_{2..}) + (Y_{2..} - Y_{1..}) \\ &= (1)Y_{3..} + (0)Y_{2..} + (-1)Y_{1..} \end{aligned}$$

Note que al sumar las pendientes se ignora la curvatura y queda como resultado el cambio entre los niveles -1 y 1; lo que pasó en el nivel intermedio no importa para fines del efecto lineal de *A*.

Del contraste para la curvatura dado en la primera ecuación (*Contraste A<sup>2</sup>*) se obtiene su correspondiente suma de cuadrados con la fórmula:

$$SC_{A^2} = \frac{(\text{Contraste } A^2)^2}{n \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 c_{ij}^2}$$

donde *n* es el número de réplicas,  $C_{1j} = 1$ ,  $C_{2j} = -2$  y  $C_{3j} = 1$ , y tiene un grado de libertad.

El efecto lineal de *A* se obtiene utilizando su contraste con coeficientes (1, 0, -1) que comparan el nivel alto con el nivel bajo. Para calcular la suma de cuadrados ( $SC_{A_L}$ ) se emplean las mismas operaciones que hicimos para el efecto cuadrático puro, pero usando el contraste dado por la relación de la segunda ecuación (*Contraste A<sub>L</sub>*).

### ¿CÓMO DECIDIR CUALES EFECTOS MANDAR AL ERROR?

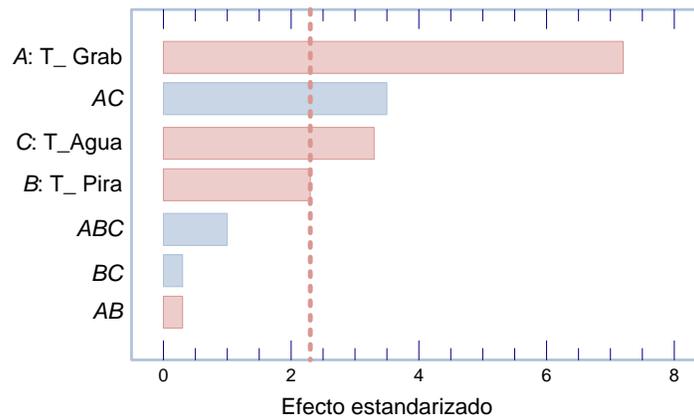
Cuando se corre sólo una réplica del experimento, el cuadrado medio del error ( $CM_E$ ), necesario para probar la significancia de cada efecto, debe construirse a partir de efectos pequeños o despreciables. Existen algunas técnicas que ayudan a detectar con bastante seguridad y sin necesidad de un ANOVA, los efectos que pueden utilizarse para conformar el error. El arte en el uso de tales técnicas es lo que permite construir un cuadrado medio del error lo más apegado a la realidad.

En cualquier experimento pueden existir tres tipos de efectos: los efectos que claramente afectan, los que claramente no afectan y los efectos intermedios. Cuando existen sólo efectos de los dos primeros es fácil decidir con cuáles

conformar el error. El problema es que cuando existen efectos intermedios, no está nada claro si afectan o no a la respuesta.

Las técnicas para decidir qué efectos mandar al error no funcionan bien cuando los efectos que tiene el diseño son pocos. Como es el caso de los diseños  $2^2$  y  $2^3$ . Pero, con frecuencia, estos diseños se corren con réplicas suficientes para construir el análisis de varianza directamente. Las técnicas que se describen a continuación tienen mayor utilidad en diseños con cuatro factores en adelante, en los que existen 10 o más efectos a investigar<sup>32</sup>.

1. **Gráfico de efectos en papel normal.** Gráfico que permite visualizar cuáles efectos pueden ser significativos: entre más se aleje un punto de la línea (diagonal), más importante será el correspondiente efecto.
2. **Papel probabilístico medio normal.** Gráfica de efectos basada sólo en la parte positiva de la distribución normal. Cuando se tienen efectos positivos y negativos da una mejor perspectiva de los que pueden ser significativos.
3. **Diagrama de Pareto de efectos.** Gráfica de barras (Figura Al.2) que representa los efectos ordenados en forma descendente de acuerdo con su magnitud absoluta<sup>33</sup> (Gutiérrez Pulido & De la Vara Salazar, 2008, págs. 187-188, 196-197, 240-243).



**Figura Al.2.** Pareto de efectos estimados.

<sup>32</sup> Sobre los diseños con dos factores y tres niveles ( $3^2$ ) los autores Gutiérrez Pulido & De la Vara Salazar no hacen observación alguna, sin embargo, para fines del presente estudio de caso se considerarán como viables cualquiera de las técnicas.

<sup>33</sup> Un diagrama similar al referido es el Pareto estandarizado, en el cual se representan los efectos divididos entre su error estándar. Para un diseño  $3^k$  el efecto estandarizado podría expresarse de la siguiente manera:

$$\text{Efecto estandarizado} = \frac{\text{efecto}}{\sqrt{CN_{\text{error}}/n2^{k-2}}}$$

## Regresión Lineal Múltiple

En muchas situaciones prácticas existen varias variables independientes que se cree que influyen o están relacionadas con una variable de respuesta  $Y$ , y por lo tanto será necesario tomar en cuenta si se requiere predecir o entender mejor el comportamiento de  $Y$ . Por ejemplo, para explicar o predecir el consumo de electricidad en una casa habitación tal vez sea necesario considerar el tipo de residencia, el número de personas que la habitan, la temperatura promedio de la zona, etcétera.

Sea  $X_1, X_2, \dots, X_k$  variables independientes o regresoras, y sea  $Y$  una variable de respuesta, entonces el *modelo de regresión lineal múltiple* con  $k$  variables independientes es el polinomio de primer orden:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k + \varepsilon$$

donde los  $\beta_j$  son los parámetros del modelo que se conocen como *coeficientes de regresión* y  $\varepsilon$  es el error aleatorio, con media cero,  $E(\varepsilon) = 0$  y  $V(\varepsilon) = \sigma^2$ . Si en la ecuación anterior  $k = 1$ , estamos en el caso de regresión lineal simple y el modelo es una línea recta; si  $k = 2$ , tal ecuación representa un plano. En general, la ecuación del polinomio de primer orden representa un hiperplano en el espacio de  $k$  dimensiones generado por las variables  $\{X_j\}$ .

El término lineal del modelo de regresión se emplea debido a que la ecuación del polinomio de primer orden es función lineal de los parámetros desconocidos  $\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_k$ . La interpretación de estos es muy similar al caso de regresión lineal simple:  $\beta_0$  es la ordenada al origen, y  $\beta_j$  mide el cambio esperado en  $Y$  por cambio unitario de  $X_j$  cuando el resto de las variables regresoras se mantienen fijas o constantes.

Es frecuente que en la práctica se requieran modelos de mayor orden para explicar el comportamiento de  $Y$  en función de las variables regresoras. Por ejemplo, supongamos que se tienen dos variables independientes y que se sospecha que la relación entre  $Y$  y algunas de las variables independientes es cuadrática, por ello quizá se requiera un polinomio de segundo orden como modelo de regresión:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_{12} X_1 X_2 + \beta_{11} X_1^2 + \beta_{22} X_2^2 + \varepsilon$$

Este también es un modelo de regresión lineal múltiple, ya que la ecuación anterior es una función lineal de los parámetros desconocidos  $\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_{22}$ . Pero si además definimos  $X_3 = X_1X_2, \beta_3 = \beta_{12}, X_4 = X_1^2, \beta_4 = \beta_{11}, X_5 = X_2^2$  y  $\beta_5 = \beta_{22}$ ; entonces la ecuación del polinomio de segundo orden puede escribirse así:

$$Y = \beta_0 + \beta_1X_1 + \beta_2X_2 + \beta_3X_3 + \beta_4X_4 + \beta_5X_5 + \varepsilon$$

la cual tiene la misma forma que el modelo general de regresión lineal múltiple de la expresión del polinomio de primer orden. Con lo visto antes, estamos en posibilidades de abordar el problema de estimación de los parámetros del modelo de regresión múltiple, que será aplicable a una amplia gama de modelos que pueden reducirse a la forma general de la expresión del polinomio de primer orden.

Para estimar los parámetros de la regresión lineal múltiple se necesita contar con  $n$  datos ( $n > k$ ), que tienen la estructura descrita en la Tabla A1.3. En esta se aprecia que para cada combinación de valores de las variables regresoras,  $(x_{1i}, \dots, x_{ki})$  se observa un valor de la variable dependiente,  $y_i$ .

Y	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	...	X <sub>k</sub>
y <sub>1</sub>	x <sub>11</sub>	x <sub>21</sub>	...	x <sub>k1</sub>
y <sub>2</sub>	x <sub>12</sub>	x <sub>22</sub>	...	x <sub>k2</sub>
.	.	.	...	.
.	.	.	...	.
.	.	.	...	.
y <sub>n</sub>	x <sub>1n</sub>	x <sub>2n</sub>	...	x <sub>kn</sub>

**Tabla A1.3.** Estructura de los datos para la regresión lineal múltiple.

En términos de los datos, el modelo de regresión lineal múltiple puede escribirse de la siguiente manera:

$$y_i = \beta_0 + \beta_1x_{1i} + \beta_2x_{2i} + \dots + \beta_kx_{ki} + \varepsilon_i$$

$$= \beta_0 + \sum_{j=1}^k \beta_j x_{ji} + \varepsilon_i, \quad i = 1, 2, \dots, n$$

Al despejar los errores, elevarlos al cuadrado y sumarlos obtenemos la siguiente función:

$$S = \sum_{i=1}^n \varepsilon_i^2 = \sum_{i=1}^n \left( y_i - \beta_0 - \sum_{j=1}^k \beta_j x_{ij} \right)^2$$

esta función depende de los parámetros  $\beta_j$ . Los estimadores de mínimos cuadrados para  $\beta_j$  se obtienen al minimizar los errores, es decir, minimizando  $S$ . Esto se logra si derivamos a  $S$  con respecto a cada parámetro  $\beta_j$ ,  $\frac{\partial S}{\partial \beta_j}$  ( $j = 0, 1, 2, \dots, k$ ), las  $k + 1$  ecuaciones resultantes se igualan a cero. La solución de las  $k + 1$  ecuaciones simultáneas son los estimadores de mínimos cuadrados,  $\hat{\beta}_j$ .

Ilustrar el procedimiento de estimación por mínimos cuadrados es más sencillo si se utiliza notación matricial. En términos de los datos, el modelo puede escribirse en notación matricial como:

$$\mathbf{y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\varepsilon}$$

donde,

$$\mathbf{y} = \begin{bmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \vdots \\ y_n \end{bmatrix} \quad \mathbf{X} = \begin{bmatrix} 1 & x_{11} & x_{21} & \dots & x_{k1} \\ 1 & x_{12} & x_{22} & \dots & x_{k2} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 1 & x_{1n} & x_{2n} & \dots & x_{kn} \end{bmatrix} \quad \boldsymbol{\beta} = \begin{bmatrix} \beta_0 \\ \beta_1 \\ \vdots \\ \beta_k \end{bmatrix} \quad \text{y} \quad \boldsymbol{\varepsilon} = \begin{bmatrix} \varepsilon_1 \\ \varepsilon_2 \\ \vdots \\ \varepsilon_n \end{bmatrix}$$

Queremos encontrar el vector de los estimadores de mínimos cuadrados,  $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ , que minimice:

$$\begin{aligned} S &= \sum_{i=1}^n \varepsilon_i^2 = \boldsymbol{\varepsilon}'\boldsymbol{\varepsilon} = (\mathbf{y} - \mathbf{X}\boldsymbol{\beta})'(\mathbf{y} - \mathbf{X}\boldsymbol{\beta}) \\ &= \mathbf{y}'\mathbf{y} - \boldsymbol{\beta}'\mathbf{X}'\mathbf{y} - \mathbf{y}'\mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\beta}'\mathbf{X}'\mathbf{X}\boldsymbol{\beta} \\ &= \mathbf{y}'\mathbf{y} - 2\boldsymbol{\beta}'\mathbf{X}'\mathbf{y} + \boldsymbol{\beta}'\mathbf{X}'\mathbf{X}\boldsymbol{\beta} \end{aligned}$$

La última igualdad se debe a que  $\boldsymbol{\beta}'\mathbf{X}'\mathbf{y}$  es una matriz (1 x 1), o un escalar, y por lo tanto su transpuesta  $(\boldsymbol{\beta}'\mathbf{X}'\mathbf{y})' = \mathbf{y}'\mathbf{X}\boldsymbol{\beta}$  es el mismo escalar. De aquí que los estimadores de mínimos cuadrados deban satisfacer la siguiente expresión:

$$\left. \frac{\partial S}{\partial \beta} \right|_{\hat{\beta}} = -2X'y + 2X'X\hat{\beta} = 0$$

esto implica que:

$$X'X\hat{\beta} = X'y$$

Para resolver esta ecuación en términos de  $\hat{\beta}$ , se multiplica por ambos lados de la ecuación anterior por la inversa de  $X'X$ , y se obtiene que el estimador de mínimos cuadrados de  $\beta$  es:

$$\hat{\beta} = (X'X)^{-1}X'y$$

por lo tanto, el modelo ajustado está dado por:

$$\hat{y} = X\hat{\beta}$$

Además, se puede demostrar que  $\hat{\beta}$  es un estimador insesgado,  $E(\hat{\beta}) = \beta$ , y la matriz de covarianza de  $\hat{\beta}$  es:

$$Cov(\hat{\beta}) = \sigma^2(X'X)^{-1}$$

Para hacer inferencias sobre  $\beta$  o, en general sobre el modelo, es necesario encontrar una forma de estimar  $\sigma^2$ . A partir de la ecuación  $\hat{y} = X\hat{\beta}$  es claro que el vector de residuos<sup>34</sup> está dado por  $e = y - \hat{y} = y - X\hat{\beta}$ . De aquí que la suma de cuadrados del error esté dada por:

$$\begin{aligned} SC_E &= \sum_{i=1}^n e_i^2 = e'e \\ &= (y - X\hat{\beta})'(y - X\hat{\beta}) = y'y - 2\hat{\beta}'X'y + \hat{\beta}'X'X\hat{\beta} \end{aligned}$$

---

<sup>34</sup> El *residuo* o *residual* se define como la diferencia entre el valor observado en cierto tratamiento y la respuesta predicha por el modelo para tal tratamiento. Los residuos permiten evaluar varios aspectos de calidad del modelo (sea un modelo de análisis de varianza o de regresión) que se propone para los datos, ya que en la medida en que los residuos sean pequeños, el modelo describirá de mejor manera el comportamiento de la respuesta (Gutiérrez Pulido & De la Vara Salazar, 2008, pág. 180).

De acuerdo con la ecuación  $X'X\hat{\beta} = X'y$ , entonces esta última ecuación toma la siguiente forma:

$$SC_E = y'y - \hat{\beta}'X'y$$

La suma de cuadrados del error dada por esta última expresión tiene  $n - k - 1$  grados de libertad, donde  $k + 1$  es igual al número de parámetros estimados en el modelo. Entonces, el *cuadrado medio del error* es:

$$CM_E = \frac{SC_E}{n - k - 1}$$

Se puede demostrar que el valor esperado de  $CM_E$  es  $\sigma^2$ , por lo que es natural que el estimador de  $\sigma^2$  esté dado por:

$$\hat{\sigma}^2 = CM_E$$

La raíz cuadrada del  $CM_E$  se conoce como *error estándar de estimación* del modelo (Gutiérrez Pulido & De la Vara Salazar, 2008, págs. 360-364).

#### PRUEBAS DE HIPÓTESIS EN REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE

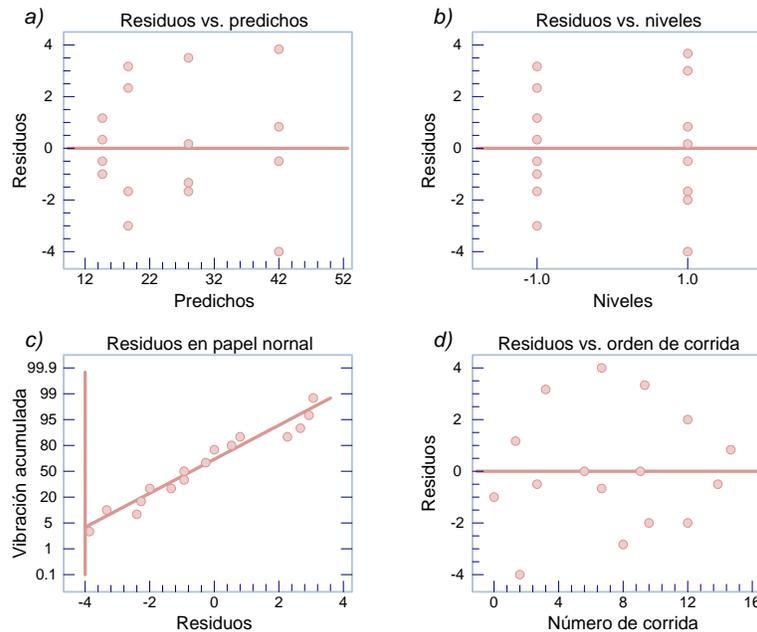
Las hipótesis sobre los parámetros del modelo son equivalentes a las realizadas para regresión lineal simple, pero ahora con más necesarias porque en regresión múltiple tenemos más parámetros en el modelo; sin embargo, por lo general es necesario evaluar su verdadera contribución a la explicación de la respuesta. También requerimos de la suposición de que los errores se distribuyen de forma normal, independientes, con media cero y varianza  $\sigma^2$  ( $\varepsilon_i \sim NID(0, \sigma^2)$ ). Una consecuencia de esta suposición es que las observaciones  $y_i$  son:  $NID(\beta_0 + \sum_{j=1}^k \beta_j X_{ij}, \sigma^2)$  (Gutiérrez Pulido & De la Vara Salazar, 2008, págs. 360-365).

#### VERIFICACIÓN DE SUPUESTOS

El supuesto de varianza constante se puede verificar graficando los residuos contra los valores estimados o predichos, y los puntos deben caer aleatoriamente en el sentido vertical dentro de una banda horizontal (Figura A1.3a). Otro gráfico que sirve para comprobar el supuesto de varianza es el de residuos contra cada factor (Figura A1.3b), en este gráfico se busca tener "más o menos" la misma dispersión en las columnas (niveles) de puntos de cada factor.

El supuesto de normalidad se verifica realizando un gráfico en formato de papel probabilístico normal (Figura A1.3c), el cual muestra como se apegan los valores residuales a una línea diagonal (no es línea de regresión) respecto al cuadrante que conforman las escalas de la variable de respuesta y la de residuos.

Para probar el supuesto de independencia se requiere registrar los datos en el orden en que fueron obtenidos, a fin de que se puedan graficar los residuos con respecto al tiempo u orden de corrida (Figura A1.3d). Al no observarse ninguna tendencia en los puntos (que suban o bajen) se concluye que no existe problema con la declaración de independencia (Gutiérrez Pulido & De la Vara Salazar, 2008, págs. 182-183).



**Figura A1.3.** Gráficas de residuos, a) residuos vs predichos, b) residuos vs niveles de factor, c) residuos probabilidad normal, d) residuos vs orden de corrida.

### PRUEBA DE DURBIN-WATSON

Esta prueba permite diagnosticar la presencia de correlación (autocorrelación) entre los residuos consecutivos (ordenados en el tiempo), que es una posible manifestación de la falta de independencia. La *autocorrelación* se presenta en experimentos en los cuales cada medición tiene una contaminación de la medición inmediata anterior, lo cual contradice el supuesto de independencia. Sea  $\rho$  el parámetro que presenta la correlación entre residuos consecutivos ( $\text{Corr}(e_t, e_{t-1}) = \rho; t = 2, 3, \dots, n$ ). La hipótesis en la prueba de Durbin-Watson es:

$$H_0: \rho = 0$$

$$H_A: \rho > 0$$

donde la alternativa se toma en el sentido mayor (>) porque la autocorrelación positiva es la más frecuente en la práctica. Cuando los puntos caen encadenados se tiene autocorrelación positiva, por el contrario, cuando los puntos se van alternando de negativos a positivos la autocorrelación es negativa (Gutiérrez Pulido & De la Vara Salazar, 2008, págs. 354-355).

#### ANÁLISIS DE VARIANZA

La hipótesis más importante sobre un modelo de regresión múltiple consiste en ver si la regresión es significativa. Esto se logra probando la siguiente hipótesis:

$$H_0: \beta_1 = \beta_2 = \dots = \beta_k = 0$$

$$H_A: \beta_j \neq 0 \text{ para al menos un } j = 1, 2, \dots, k$$

Aceptar  $H_0$  significa que ningún término o variable en el modelo tiene una contribución significativa al explorar la variable de respuesta,  $Y$ . Mientras que rechazar  $H_0$  implica que por lo menos un término en el modelo contribuye de manera significativa a explicar a  $Y$ . El procedimiento para probar esta hipótesis es una generalización del procedimiento utilizado para probar la hipótesis equivalente en regresión lineal simple. Aquí también se descompone la suma total de cuadrados en la suma de cuadrados de regresión y en la suma de cuadrados del error.

$$SS_{yy} = SC_R + SC_E$$

Si  $H_0: \beta_j = 0$  es verdadera, entonces  $SC_R/\sigma^2$  tiene una distribución  $\frac{\chi^2}{k}$ , donde el número de grados de libertad,  $k$ , es igual al número de términos en el modelo de regresión. Además,  $SC_E/\sigma^2 \sim \chi^2_{n-k-1}$ , y  $SC_E$  y  $SC_R$  son independientes. Luego, es natural que el estadístico de prueba para la significancia del modelo de regresión lineal múltiple está dado por:

$$F_0 = \frac{SC_R/k}{SC_E/(n-k-1)} = \frac{CM_R}{CM_E}$$

que bajo  $H_0$  tiene una distribución  $F_{(k,n-k-1)}$ . Así, se rechaza  $H_0$  si  $F_0 > F_{(\alpha,k,n-k-1)}$  o también si el valor- $p = P(F > F_0) < \alpha$ .

Para completar el procedimiento anterior necesitamos una forma explícita para calcular  $SC_E$ . Anteriormente vimos que una fórmula para calcular la suma de cuadrados del error es:

$$SC_E = y'y - \hat{\beta}'X'y$$

Además, como la suma total de cuadrados,  $S_{yy}$ , está dada por:

$$S_{yy} = \sum_{i=1}^n y_i^2 - \frac{(\sum_{i=1}^n y_i)^2}{n} = y'y - \frac{(\sum_{i=1}^n y_i)^2}{n}$$

La  $SC_E$  puede expresarse como:

$$\begin{aligned} SC_E &= \left[ y'y - \frac{(\sum_{i=1}^n y_i)^2}{n} \right] - \left[ \hat{\beta}'X'y - \frac{(\sum_{i=1}^n y_i)^2}{n} \right] \\ &= S_{yy} - SC_R \end{aligned}$$

Así, hemos obtenido una forma explícita para la suma de cuadrados de la regresión:

$$SC_R = \hat{\beta}'X'y - \frac{(\sum_{i=1}^n y_i)^2}{n}$$

El procedimiento de análisis de varianza para el modelo de regresión lineal múltiple se sintetiza en la Tabla A1.4.

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	$F_0$	Valor- $p$
Regresión	$SC_R = \hat{\beta}'X'y - \frac{(\sum_{i=1}^n y_i)^2}{n}$	$k$	$CM_R$	$CM_R/CM_E$	$\Pr(F > F_0)$
Error o residuo	$SC_E = y'y - \hat{\beta}'X'y$	$n-k-1$	$CM_E$		
Total	$S_{yy} = y'y - \frac{(\sum_{i=1}^n y_i)^2}{n}$	$n-1$			

**Tabla A1.4.** ANOVA para la significancia del modelo de regresión lineal múltiple.

### COEFICIENTE DE DETERMINACIÓN

El que un modelo sea significativo no necesariamente implica que sea bueno en términos de que explique la variación de los datos. Por ello es importante tener mediciones adicionales de la calidad del ajuste del modelo, como las gráficas de residuales y el coeficiente de determinación. Con la información del análisis de varianza de la Tabla A1.4 es muy sencillo calcular el coeficiente de determinación,  $R^2$ , y el coeficiente de determinación ajustado,  $R_{aj}^2$ :

$$R^2 = \frac{SC_R}{S_{yy}} = 1 - \frac{SC_E}{S_{yy}}$$

$$R_{aj}^2 = \frac{S_{yy}/(n-1) - CM_E}{S_{yy}/(n-1)} = \frac{CM_{total} - CM_E}{CM_{total}}$$

$$= 1 - \frac{CM_E}{CM_{total}}$$

Ambos coeficientes se interpretan de forma similar al caso de regresión lineal simple, es decir, como el porcentaje de variabilidad de los datos que son explicados por el modelo. Se cumple que  $0 < R_{aj}^2 \leq R^2 < 1$ ; en general, para hablar de un modelo que tiene un ajuste satisfactorio es necesario que ambos coeficientes tengan valores superiores a 0.7. Cuando en el modelo hay valores que no contribuyen de manera significativa a éste, el  $R_{aj}^2$  tiende a ser menor que  $R^2$ . Por lo tanto, es deseable depurar el modelo y para ello las siguientes pruebas de hipótesis son de mucha utilidad.

### COEFICIENTE DE CORRELACIÓN MÚLTIPLE

Es la raíz cuadrada del coeficiente de determinación  $R^2$ :

$$R = \sqrt{R^2}$$

y es una medida de la intensidad de la relación entre la variable dependiente,  $Y$ , y el conjunto de variables o términos en el modelo  $(X_1, X_2, \dots, X_k)$  (Gutiérrez Pulido & De la Vara Salazar, 2008).

### ERROR ESTÁNDAR DE ESTIMACIÓN Y MEDIA DEL ERROR ABSOLUTO

Al igual que en regresión lineal simple, el error estándar de estimación y la media del error absoluto (*mea*) de los residuos proporcionan dos medidas del error de

ajuste de un modelo. El error estándar es una estimación de la desviación estándar del error,  $\sigma$ . Es claro que a medida que el modelo ajusta mejor, la  $SC_E$  será menor y en consecuencia el error estándar de estimación también será menor.

Con respecto a la media del error, es claro que mientras mejor sea el ajuste, los residuos serán más pequeños y, en consecuencia, también la *mea* tenderá a ser más pequeña. La *mea* se puede ver como una medición para ver cuánto falla en promedio el modelo al hacer la estimación de la variable de respuesta. En cuanto al cálculo en el caso múltiple, la *mea* =  $(\sum_{i=1}^n |e_i|)/n$  y el error estándar de estimación,  $\hat{\sigma} = \sqrt{SC_E/(n - k - 1)}$ .

#### PRUEBAS SOBRE COEFICIENTES INDIVIDUALES DEL MODELO

Un aspecto clave en un análisis de regresión múltiple es valorar qué tanto contribuye cada término a la explicación de la variable de respuesta, para de esa forma eliminar los que tienen una contribución poco importante o quizá pensar en agregar otras variables no consideradas. Las hipótesis para probar la significancia de cualquier coeficiente individual,  $\beta_j$ , se especifica de la siguiente manera:

$$H_0: \beta_j = 0$$

$$H_A: \beta_j \neq 0 \quad j = 0, 1, 2, \dots, k$$

De acuerdo con la sección anterior, el estimador de mínimos cuadrados  $\hat{\beta}$  es un vector aleatorio, cuya distribución es normal con media  $\beta$  y matriz de covarianza  $\sigma^2(\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}$ . De aquí que la distribución de los coeficientes de regresión  $\hat{\beta}_j$  sea:

$$\hat{\beta}_j \sim N(\beta_j, \sigma^2 C_{j+1, j+1})$$

Donde  $C_{j+1, j+1}$  es el elemento de la diagonal de la matriz  $(\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}$  correspondiente al parámetro  $\hat{\beta}_j$ . De aquí, y dado que  $\sigma^2$  se estimó con el  $CM_E$ , entonces el estadístico de prueba para examinar las hipótesis de la expresión anterior está dado por:

$$t_0 = \frac{\hat{\beta}_j}{\sqrt{CM_E C_{j+1, j+1}}}$$

donde se rechaza  $H_0$  si  $|t_0| > t_{(\alpha/2, n-k-1)}$  o en forma equivalente si el valor- $p = P(T > |t_0| < \alpha)$ . En la Tabla A1.5 se muestra un resumen del análisis sobre el modelo de regresión basado en la prueba antes descrita.

Parámetro	Estimación	Error estándar	Estadístico	Valor-p
Intercepción	$\hat{\beta}_0$	$\sqrt{CM_E C_{11}}$	$\frac{\hat{\beta}_0}{\sqrt{CM_E C_{11}}}$	$\Pr(T >  t_0 )$
$\beta_1$	$\hat{\beta}_1$	$\sqrt{CM_E C_{22}}$	$\frac{\hat{\beta}_1}{\sqrt{CM_E C_{22}}}$	$\Pr(T >  t_0 )$
.	.	.	.	.
.	.	.	.	.
$\beta_k$	$\hat{\beta}_k$	$\sqrt{CM_E C_{k+k+1}}$	$\frac{\hat{\beta}_k}{\sqrt{CM_E C_{k+k+1}}}$	$\Pr(T >  t_k )$

**Tabla A1.5.** Análisis de regresión para el modelo  $Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_k X_k$ .

#### SELECCIÓN DE VARIABLES EN REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE

El procedimiento para probar la significancia de un coeficiente individual en el modelo no es completamente decisiva, debido a que en ocasiones los estimadores  $\hat{\beta}_j$  no son independientes entre sí, como se puede apreciar en los elementos fuera de la diagonal de la matriz  $(\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}$ . Esto hace que un coeficiente  $\beta_k$  aparente ser significativo porque su estimador está correlacionado con el estimador,  $\hat{\beta}_j$ , de otro coeficiente que sí tiene una contribución significativa.

A pesar de lo anterior, la prueba  $t$  sobre la significancia de los términos del modelo, combinada con los coeficientes de determinación y el error cuadrático medio,  $\sqrt{CM_E}$ , puede ser de utilidad para tener un modelo depurado en el cual la mayoría de los términos realmente ayuden a explicar la variable de respuesta. Un procedimiento con apoyo de un software estadístico sería el siguiente:

- + En una tabla en la que se muestre la prueba  $t$  para todos los términos se elige el que tuvo menor contribución (esto se aprecia en el valor más pequeño en términos absolutos de su correspondiente estadístico de prueba  $t_0$ ). Este término se quita del modelo, se ajusta un nuevo modelo y se comparan los cambios en  $R^2$ ,  $R_{\alpha_j}^2$  y  $\sqrt{CM_E}$  para los modelos. Si los cambios son menores, es decir, si  $\sqrt{CM_E}$  y  $R^2$  prácticamente quedan igual, y quizás el  $R_{\alpha_j}^2$  sube un poco, entonces ese primer término se puede eliminar definitivamente del modelo.

- Al modelo ajustado sin el término eliminado en el primer paso, se le aplica el paso anterior. Este proceso continúa hasta que sólo queden en el modelo términos significativos.

La aplicación del procedimiento anterior ayuda a depurar el modelo aunque puede dejar términos que en realidad no contribuyan en forma importante al ajuste del modelo. Además, es viable si se tiene un modelo con pocos términos; pero, si se tiene un modelo con muchos términos es necesario recurrir a un procedimiento más robusto que proporcione mayor garantía para construir modelos que sólo tengan términos significativos.

Estas técnicas se conocen como *técnicas de selección de variables por pasos*. Por ejemplo, la técnica *hacia delante (forward)*, en el primer paso compara todos posibles modelos de una sola variable, y se queda con el modelo que logra una mejor explicación. La variable o término que corresponde a este primer mejor modelo se convierte en parte del modelo final. En el segundo paso se inicia con el modelo del paso anterior y se le agrega el segundo término que mejor ayude a mejorar el ajuste del modelo. Este proceso continúa hasta que llega el momento en que agregar otro término no mejora de manera significativa el modelo. Otra técnica de selección de variables se conoce como *hacia atrás (backward)*, y tiene un proceso inverso al descrito antes: inicia con un modelo que incluye todos los términos, y paso a paso le va quitando las variables que menos contribuyen al ajuste. La forma de agregar o quitar variables se basa en pruebas de  $F$  y no en la prueba  $t$ . Obviamente estas técnicas de selección de variables tienen una alta demanda de cálculo. La mayoría de las aplicaciones de software estadístico incluye estas técnicas de selección de variables.

En resumen, si se cuenta con un modelo con muchos términos y se quiere tener un modelo depurado que incluya sólo términos que realmente ayuden a explicar la variable de respuesta, entonces se recomienda aplicar una técnica de selección de variables como la descrita antes, apoyándose desde luego en un software estadístico. Pero, si se tiene un modelo con pocos términos, entonces es posible sólo aplicar una técnica de selección de variables, o bien, recurrir al procedimiento basado en la prueba de  $t$  sobre los coeficientes individuales que se describió anteriormente (Gutiérrez Pulido & De la Vara Salazar, 2008, págs. 352-353, 366-371).

*Anexo II*  
*Gráficas de control  $\bar{X}$  y R formato hoja*  
*de cálculo Microsoft Excel®*





## Gráficas de control $\bar{X}$ y $R$ formato hoja de cálculo Microsoft Excel®

Para el desarrollo de las gráficas de control  $\bar{X}$  y  $R$  formato hoja de cálculo Microsoft Excel®, se empleó la versión 2007 de este programa que normalmente es utilizado por muchas compañías para la ejecución de tareas financieras y contables. No obstante en el ámbito laboral además de ser empleado para estas actividades, es muy útil para realizar representaciones gráficas de diversa índole.

Las fórmulas y funciones ingresadas en las hojas de cálculo de Microsoft Excel® para cada uno de los lotes piloto fabricados del producto CT25/100 se basan en el formulario<sup>35</sup> que muestra la tabla siguiente:

Nombre	Fórmula	Componentes/Observaciones
Promedio	$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n X_i}{n}$	$n$ = número de comprimidos o tamaño de muestra $X_i$ = peso o dureza de cada uno de los comprimidos muestreados
Rango	$R = X_{\max} - X_{\min}$	$X_{\max}$ = peso o dureza máxima de los comprimidos por muestra $X_{\min}$ = peso o dureza mínima de los comprimidos por muestra
Media	$\bar{\bar{X}} = \frac{\sum_{i=1}^m \bar{X}_i}{m}$	$m$ = número de muestras $\bar{\bar{X}}$ = promedio de los promedios de las muestras de comprimidos
Desviación estándar muestral <sup>36</sup>	<p>Muestral usual</p> $s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n - 1}}$ <p>Muestral insesgada</p> $s' = \frac{s}{c_4}$	La expresión de la desviación estándar muestral usual se utiliza cuando el proceso se encuentra fuera de control por causas asignables. Cuando no existen causas asignables a la variación del proceso, se recomienda utilizar una expresión insesgada de la desviación estándar muestral, la cual incluye el factor $c_4$ y cuyo valor es determinado por el tamaño de muestra utilizado.

<sup>35</sup> Referencia: (Montgomery, Control Estadístico de la Calidad, 2007, págs. 207-210, 240-242, 372, 751).

<sup>36</sup> Para un proceso controlado la desviación estándar es una estimación de la población, la cual es representada y calculada de la siguiente manera: para gráficas de control  $\bar{X}$  y  $R$ ,  $\hat{\sigma} = \bar{R}/d_2$ ; para gráficas de control  $\bar{X}$  y  $S$ ,  $\hat{\sigma} = \bar{S}/c_4$ . En ambos casos el valor de los factores  $d_2$  y  $c_4$  depende del tamaño de muestra utilizado.

**Tabla AII.1.** Formulas para el desarrollo de gráficas de control  $\bar{X}$  y R empleando Microsoft Excel®.

Nombre	Fórmula	Componentes/Observaciones
Rango promedio	$\bar{R} = \frac{\sum_{i=1}^m R_i}{m}$	$R_i$ = rango por muestra de comprimidos $m$ = número de muestras
Límites de control superior e inferior para promedios	$LCS_{\bar{X}} = \bar{\bar{X}} + A_2 \bar{R}$ $LCI_{\bar{X}} = \bar{\bar{X}} - A_2 \bar{R}$	$A_2$ es un factor cuyo valor depende del tamaño de muestra utilizado al monitorear un proceso Permite una buena aproximación de $3\sigma_{\bar{X}}$ al ser multiplicado por $\bar{R}$
Límites de control superior e inferior para rangos	$LCS_R = D_4 \bar{R}$ $LCI_R = D_3 \bar{R}$	$D_4$ y $D_3$ son factores cuyos valores dependen del tamaño de muestra utilizado al monitorear un proceso Permiten una buena aproximación de $3\sigma_R$ al ser multiplicados por $\bar{R}$ , sin embargo para el caso del límite inferior de control, el valor del factor $D_3$ es igual a 0 hasta un tamaño de muestra igual a 6
Índices de desempeño <sup>37</sup>	$P_p = \frac{LES - LEI}{6s}$ $P_{pk} = \frac{s(\text{mín})}{3}$	Cuando un proceso no está bajo control la AIAG recomienda utilizar los índices de desempeño del proceso $LES$ = Límite de especificación superior $LEI$ = Límite de especificación inferior $s(\text{mín})$ = valor mínimo entre $s_s$ y $s_i$
Desviaciones estándar para límites de especificación <sup>37</sup>	$s_s = \frac{LES - \bar{X}}{s}$ $s_i = \frac{\bar{X} - LEI}{s}$	
Función de densidad normal para fracción defectiva de límites de especificación <sup>37</sup>	$f(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}s} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{x-\mu}{s}\right)^2}$ $-\infty < x < \infty, -\infty < \mu < \infty, s > 0$	Si $x = LES$ : $u = (LES - \mu)^2 / (s^2)$ Si $x = LEI$ : $u = (\mu - LEI)^2 / (s^2)$ $\mu$ = media $e = 2.7183$ $\pi = 3.1416$
Nivel de calidad <sup>37</sup>	$NC = 100 - [(f(x_{1.5\sigma}) + f(x_{-1.5\sigma})) * 100]$	El proceso es hábil si $NC > 99.73\%$ para $\pm 3s$

**Tabla AII.1.** Formulas para el desarrollo de gráficas de control  $\bar{X}$  y R empleando Microsoft Excel®

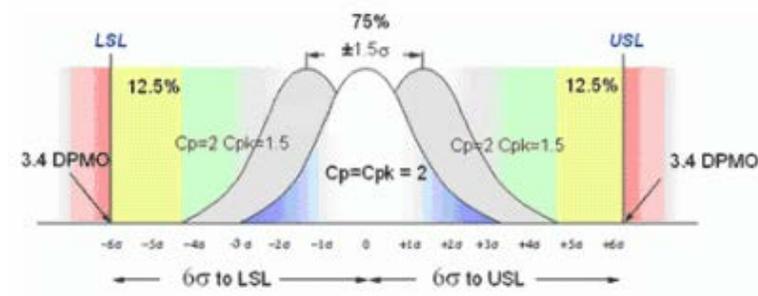
<sup>37</sup> La desviación estándar muestral usual ( $s$ ) puede ser sustituida por su expresión insesgada ( $s'$ ) cuando no existan causas asignables a la variación del proceso.





## Anexo III

### Evaluación de la repetibilidad y la Reproducibilidad (r&R)





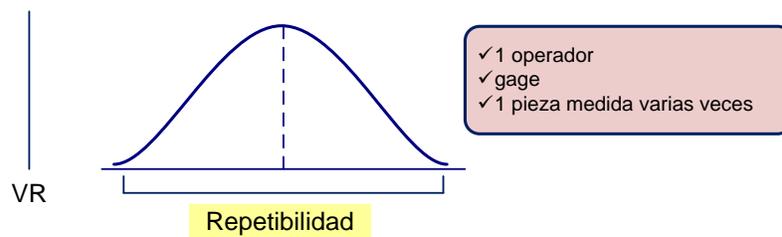
## Evaluación de la repetibilidad y la reproducibilidad

En todo *sistema de medición*<sup>38</sup>, la evaluación de la repetibilidad y la reproducibilidad representa un método para identificar la variabilidad inherente a los instrumentos de medida y de las diferentes condiciones en que éstos fueron utilizados para cuantificar una característica particular.

Tradicionalmente a la evaluación de la repetibilidad y la reproducibilidad en la industria se le conoce como *Estudios r&R*, cuyas aplicaciones principales son las siguientes:

- ✚ Evaluación de ensayos de aptitud.
- ✚ Validación de métodos de calibración.
- ✚ Análisis de comparaciones inter-laboratorio.
- ✚ Evaluación de la incertidumbre de medición.
- ✚ Evaluación de la deriva (estabilidad) de instrumentos.
- ✚ Evaluación de procesos de fabricación (gráficas de control).
- ✚ Conocer la variabilidad de mediciones e instrumentos: GR&R según MSA (MetAS & Metrólogos Asociados, 2003, pág. 2).

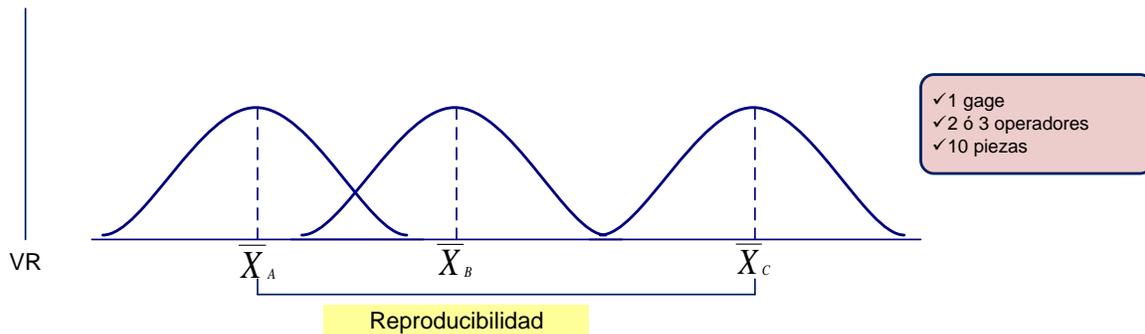
**Repetibilidad.** Es la variación en las mediciones por un solo operador en la misma pieza y con el mismo instrumento de medición. Se define como la variación alrededor de la media. Esta variación debe ser pequeña con respecto a las especificaciones y a la variación del proceso. Ver Figura AIII.1 (Escalante Vázquez, 2003, pág. 67).



**Figura AIII.1.** Definición gráfica de repetibilidad.

<sup>38</sup> Un *sistema de medición* “es la colección de instrumentos, estándares, operaciones, métodos, accesorios, software, personal, medio ambiente y adjudicaciones utilizadas para cuantificar una unidad de medida o asegurar la evaluación de la característica principal que está siendo medida; el proceso completo utilizado para obtener mediciones” (Down, Benham, Cvetkovski, Gruska, Martin, & Stahley, 2002, pág. 5).

**Reproducibilidad.** Es la variación entre los valores de las mediciones hechas por varios operarios con las mismas piezas y con el mismo instrumento de medición. Ver definición gráfica en la Figura AIII.2 (Escalante Vázquez, 2003, pág. 67).



**Figura AIII.2.** Definición gráfica de reproducibilidad.

#### MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE r&R

Los métodos aceptables para la determinación de estudios de repetibilidad y reproducibilidad se basan en la evaluación estadística de las dispersiones de los resultados, ya sea en forma de rango estadístico (método corto), medias y rangos (método largo) o su representación como varianzas o desviaciones estándar (método del ANOVA). A continuación se describen brevemente estos métodos, sin embargo, por razones inherentes al presente estudio de caso, únicamente se desarrollará más adelante el método de ANOVA para *evaluación de la repetibilidad y la reproducibilidad*:

1. **Rango.** Este método permite una rápida aproximación a la variabilidad de las mediciones, no descompone la variabilidad en repetibilidad y reproducibilidad, su aplicación típica es como el método rápido para verificar si la relación r&R no ha cambiado.
2. **Medias y rangos.** Este método permite una estimación tanto de repetibilidad como reproducibilidad, sin embargo, no permite conocer su interacción, esta interacción entre la repetibilidad y la reproducibilidad o entre el instrumento y el operador puede conocerse en caso de que exista con el método de ANOVA.
3. **ANOVA.** Las ventajas de la técnica de ANOVA comparada con el método de *medias y rangos* son:
  - a. Es posible manejar cualquier arreglo o estructura experimental.
  - b. Es posible estimar las varianzas más exactamente.

- c. Se obtiene mayor información de los datos experimentales.
- d. Permite conocer la interacción entre la repetibilidad y la reproducibilidad.
- e. La desventaja es que su computación numérica es más compleja, misma que puede ser resuelta mediante el uso de herramientas de análisis de datos, como las que proporciona el programa Minitab®, Statgraphics®, Microsoft Excel® o Lotus®, entre otros (MetAS & Metrólogos Asociados, 2003, págs. 2-3).
- f. Una desventaja adicional es que al ser cálculos numéricos más complejos, los usuarios requieren de cierto grado de conocimiento estadístico para interpretar los resultados (Down, Benham, Cvetkovski, Gruska, Martin, & Stahley, 2002, pág. 117)

#### MÉTODO DEL ANOVA

En este método se considera un modelo de efectos aleatorios para los factores: *operadores, piezas (partes), operadores-por-piezas y error de réplica debido al instrumento de prueba* (Escalante Vázquez, 2003, pág. 77), (Down, Benham, Cvetkovski, Gruska, Martin, & Stahley, 2002, pág. 117). El objetivo de este método radica en determinar si el porcentaje de la anchura definida por la variabilidad total respecto de las especificaciones (tolerancia) es atribuida a la repetibilidad, a la reproducibilidad, a la variación entre piezas, o a la variación entre operadores.

Los componentes de variación considerados son:

$$\sigma_{Gage(R\&R)}^2 = \sigma_{Reproducibilidad}^2 + \sigma_{Repetibilidad}^2$$

$$\sigma_{Reproducibilidad}^2 = \sigma_{op}^2 + \sigma_{p.op}^2$$

$$\sigma_{Repetibilidad}^2 = \sigma^2$$

$$\sigma_{Tot}^2 = \sigma_p^2 + \sigma_{op}^2 + \sigma_{p.op}^2 + \sigma^2$$

$$Variación\ total = var.pzas + var.op + var.pzas * op + var.repetibilidad\ (error)$$

Para entender mejor este método, a continuación se presenta un ejemplo sobre la medición que se realiza al espesor de un empaque cuya especificación es de 0.6 – 1.0 mm. Las piezas de empaque son medidas aleatoriamente 2 veces por 3

operadores, tal como se muestra a continuación (Escalante Vázquez, 2003, pág. 68).

Operador	Réplica	Pieza										Suma	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
A	1	0.650	1.000	0.850	0.850	0.550	1.000	0.950	0.850	1.000	0.600	16.700	A
	2	0.600	1.000	0.950	0.950	0.450	1.000	0.950	0.800	1.000	0.700		
B	1	0.550	1.050	0.800	0.800	0.400	1.000	0.950	0.750	1.000	0.550	15.350	B
	2	0.550	0.950	0.750	0.750	0.400	1.050	0.900	0.700	0.950	0.500		
C	1	0.500	1.050	0.80	0.800	0.450	1.000	0.950	0.800	1.050	0.850	16.500	C
	2	0.500	1.000	0.800	0.800	0.500	1.050	0.950	0.800	1.050	0.800		
<b>Suma</b>		<b>3.350</b>	<b>6.050</b>	<b>4.950</b>	<b>4.950</b>	<b>2.750</b>	<b>6.100</b>	<b>5.650</b>	<b>4.700</b>	<b>6.050</b>	<b>4.000</b>	<b>48.550</b>	Total
		P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>	P <sub>6</sub>	P <sub>7</sub>	P <sub>8</sub>	P <sub>9</sub>	P <sub>10</sub>		

Tabla AIII.1. Datos de mediciones de empaques.

$$SC_p = \frac{P_1^2 + P_2^2 + P_3^2 + \dots + P_{10}^2}{no} - \frac{Tot^2}{nro} = \frac{3.40^2 + 6.05^2 + 4.80^2 \dots + 4.00^2}{2(3)} - \frac{48.55^2}{60} = 2.0845$$

$$SC_{op} = \frac{A^2 + B^2 + C^2}{nr} - \frac{Tot^2}{nro} = \frac{16.55^2 + 15.35^2 + 16.55^2}{2(10)} - \frac{48.55^2}{60} = 0.0531$$

$$SC_{p,op} = \frac{\sum A_1^2 + \dots + \sum A_{10}^2 + \sum B_1^2 + \dots + \sum B_{10}^2 + \sum C_1^2 + \dots + \sum C_{10}^2}{r} - \frac{Tot^2}{nro} - SC_p - SC_{op}$$

$$SC_{p,op} = \frac{(0.65 + 0.60)^2 + \dots + (0.40 + 0.40)^2 \dots + (0.80 + 0.40)^2}{2} - \frac{48.55^2}{60} - 2.0845 - 0.0531 = 0.1186$$

$$SCT = (n_{individual})^2 - \frac{Tot^2}{nro} = 0.65^2 + \dots + 0.80^2 - \frac{48.55^2}{60} = 2.2975$$

$$SC_{Repat} = SC_{error} = SCT - SC_p - SC_{op} - SC_{p,op} = 2.2975 - 2.0845 - 0.0531 - 0.1186 = 0.0413$$

donde:

$r$  = número de ensayos por operador

$o$  = número de operadores

$n$  = número de partes medidas

El análisis de varianza completo en base a los cálculos y resultados obtenidos anteriormente se presenta en la tabla siguiente:

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F <sup>39</sup>	Probabilidad	Valor crítico para F <sup>40</sup>
Pieza ( <i>p</i> )	2.0845	9	0.2316	35.1574	0.000	2.2107
Operador ( <i>op</i> )	0.0531	2	0.0265	4.0288	0.036	3.3158
Pieza*Operador ( <i>p.op</i> )	0.1186	18	0.0066	4.7912	0.000	1.9601
Repetibilidad ( <i>error</i> )	0.0413	30	0.0014			
Total	2.2975	59				

$CM = SC/gl$ $gl$ : grados de libertad $gl(p) = n-1$ $gl(op) = o-1$ $gl(p.op) = gl(p)*gl(op)$ $gl(T) = nro-1$ $gl(error) = gl(Total) - gl(p) - gl(op) - gl(p.op)$	$F_p = CM_p / CM_{p.op}$ $F_{op} = CM_{op} / CM_{p.op}$ $F_{p.op} = CM_{p.op} / CM_{error}$ $F_{\alpha, gl_1, gl_2}$	$F_{0.05, 9, 18} = 2.46$ <sup>41</sup> $F_{0.05, 2, 18} = 3.55$ <sup>41</sup> $F_{0.05, 18, 30} = 1.93 - 2.01$ <sup>41</sup>
---	---	--

**Tabla AIII.2.** Análisis de varianza (ANOVA) para mediciones de empaques.

La tabla anterior se puede interpretar de la siguiente manera: comparando las *F*s del ANOVA con su correspondiente *F* crítica o de tablas, se observa que todos los factores son significativos<sup>42</sup>. Es decir, existe diferencia entre piezas, entre operadores y la interacción es importante. El significado de la interacción es que algunos operadores pudieran tener problemas para medir algunas piezas y otras no.

El estudio de componentes de variación es el siguiente:

$$\hat{\sigma}_p^2 = \frac{CM_p - CM_{p.op}}{ro} = \frac{0.2316 - 0.0066}{3(2)} = 0.0375 \quad \hat{\sigma}_{op}^2 = \frac{CM_{op} - CM_{p.op}}{nr} = \frac{0.0265 - 0.0066}{10(2)} = 0.001$$

<sup>39</sup> Valores de *F* calculados por Minitab®, sin embargo al realizar el Anova por Microsoft Excel®, los valores de *F* y los valores de Probabilidad son los siguientes:

Origen de las variaciones	F	Probabilidad
Pieza ( <i>p</i> )	168.4478114	3.55928E-23
Operador ( <i>op</i> )	19.3030303	4.08678E-06
Pieza*Operador ( <i>p.op</i> )	4.791245791	8.1205E-05

Al parecer Microsoft Excel® considera componentes de varianza negativos en su cálculo y obtiene todas las *F*s dividiendo el *CM* correspondiente entre el *CM<sub>error</sub>*.

<sup>40</sup> Valores críticos de *F* calculados por Microsoft Excel®.

<sup>41</sup> Valores críticos de *F* obtenidos de acuerdo a tablas contenidas en el libro: Introducción a la Probabilidad y Estadística (Mendenhall, Beaver, & Beaver, 2008, págs. 696, 699).

<sup>42</sup> Los valores de probabilidad son menores de 0.05, es decir, se rechazaría la hipótesis nula (*H<sub>0</sub>*) que establece la igualdad entre piezas y operadores respecto al proceso de medición. La hipótesis alterna (*H<sub>a</sub>*) establecería la diferencia entre piezas y operadores.

$$\hat{\sigma}_{p.op}^2 = \frac{CM_{p.op} - CM_{error}}{r} = \frac{0.0066 - 0.0014}{2} = 0.0026$$

$$\hat{\sigma}_{Repet}^2 = 0.0014$$

El estudio completo se muestra en la tabla siguiente<sup>43</sup>:

Fuente de variación	Varianza	Desv. Std.	5.15σ	%Variación Tot.	%Contribución
Total R&R	0.0049792	0.070563	0.36340	34.23	11.72
Repetibilidad ( <i>error</i> )	0.0013750	0.037081	0.19097	17.99	3.24
Reproducibilidad	0.0036042	0.060035	0.30918	29.13	8.48
Operador ( <i>op</i> )	0.0009977	0.031586	0.16267	15.32	2.35
Pieza*Operador ( <i>p.op</i> )	0.0026065	0.051054	0.26293	24.77	6.14
Pieza ( <i>p</i> )	0.0375046	0.193661	0.99735	93.96	88.28
Variación total	0.0424838	0.206116	1.06150	100.00	100.00

$$Varianza = \hat{\sigma}_i^2 \quad Desv. Std. = \hat{\sigma} = \sqrt{\hat{\sigma}_i^2} \quad 5.15\sigma = 5.15\hat{\sigma}$$

$$\%Variación = \frac{100(5.15\hat{\sigma}_i)}{Variación Tot. (5.15\hat{\sigma})} \quad \%Contribución = \frac{(5.15\hat{\sigma}_i)^2}{100}$$

**Tabla AIII.3.** Estudio de repetibilidad y reproducibilidad (*r&R*) con base en ANOVA.

La tabla anterior se puede interpretar así: el porcentaje de variación total de *r&R* es mayor a 30%, lo que indica que el calibrador no es apto (no está en condiciones adecuadas) para realizar este tipo de mediciones.

La variación entre las piezas es la que más contribuye a la variación total del estudio.

La comparación entre el método largo de *r&R* y el ANOVA se presenta en la siguiente tabla:

<sup>43</sup> En caso de tener componentes de varianza negativos, particularmente el término de la interacción entre piezas y operadores, se descarta este factor y se recalcula el Anova con los demás componentes, agregando al error los grados de libertad (*gl*) y la suma de cuadrados (*SC*) del término eliminado. En este caso todas las *F*s se obtienen dividiendo el *CM* correspondiente entre el *CM<sub>error</sub>* (Escalante Vázquez, 2003, pág. 80). Las fórmulas para estimar los componentes de variación son:

$$\hat{\sigma}_p^2 = \frac{CM_p - CM_{error}}{n_0} \quad \hat{\sigma}_{op}^2 = \frac{CM_{op} - CM_{error}}{nr} \quad \hat{\sigma}_{Repet}^2 = CM_{error}$$

%Variación Tot.		
Fuente de variación	ANOVA	r&R
<b>Total R&amp;R</b>	34.23	25.16
<b>Repetibilidad</b>	17.99	18.70
<b>Reproducibilidad</b>	29.13	16.82
<b>Operador</b>	15.32	16.82
<b>Pieza*Operador</b>	24.77	NA
<b>Pieza</b>	93.96	96.78

**Tabla AIII.4.** Comparación entre *R&R* y ANOVA.

De acuerdo con esta comparación, el estudio de *r&R* está subestimando la variación, pues no incluye la interacción entre piezas y operadores. Por lo tanto, es mejor usar el método del ANOVA.

El resultado del análisis completo en Minitab® se muestra a continuación:

Two-Way ANOVA Table With Interaction

Source	DF	SS	MS	F	P
Pieza	9	2.08454	0.231616	35.1574	0.000
Operador	2	0.05308	0.026542	4.0288	0.036
Pieza * Operador	18	0.11858	0.006588	4.7912	0.000
Repeatability	30	0.04125	0.001375		
Total	59	2.29746			

Alpha to remove interaction term = 0.25

Gage R&R

Source	VarComp	%Contribution (of VarComp)
Total Gage R&R	0.0049792	11.72
Repeatability	0.0013750	3.24
Reproducibility	0.0036042	8.48
Operator	0.0009977	2.35
Operator*Pieza	0.0026065	6.14
Part-To-Part	0.0375046	88.28
Total Variation	0.0424838	100.00

Process tolerance = 0.4

Variability Study

Source	StdDev (SD)	Study Var (5.15 * SD)	%Study Var (%SV)	%Tolerance (SV/Toler)
Total Gage R&R	0.070563	0.36340	34.23	90.85
Repeatability	0.037081	0.19097	17.99	47.74
Reproducibility	0.060035	0.30918	29.13	77.29
Operator	0.031586	0.16267	15.32	40.67
Operator*Pieza	0.051054	0.26293	24.77	65.73
Part-To-Part	0.193661	0.99735	93.96	249.34
Total Variation	0.206116	1.06150	100.00	265.37

Number of Distinct Categories = 3<sup>44</sup>

<sup>44</sup> Mayor o igual a 5 es aceptable, si  $r = 2, 4$  ó más es aceptable (Escalante Vázquez, 2003, pág. 71).

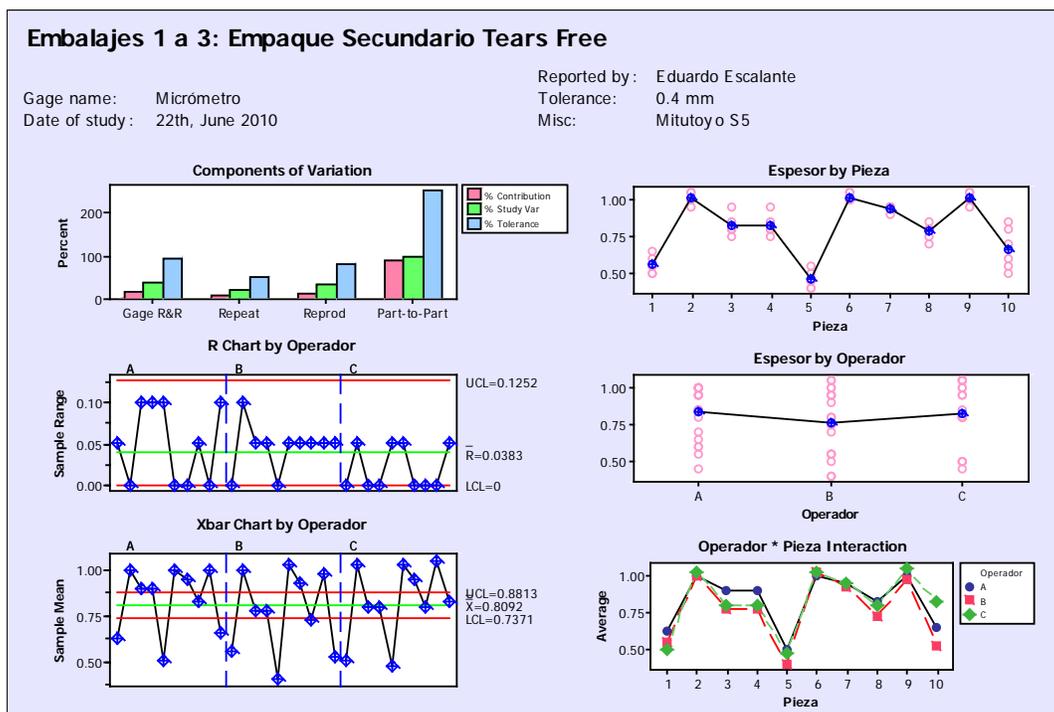
El porcentaje de la tolerancia se calcula utilizando la siguiente ecuación:

$$\%Tol = \frac{100(5.15\sigma_t)}{Tolerancia}$$

(Escalante Vázquez, 2003, págs. 78-81)

La cual representa la anchura de cada fuente de variación respecto a la anchura de la tolerancia. En general, un sistema de medida se considera correcto si la anchura definida por su variabilidad (*Total Gage R&R*) es menor del 20% del intervalo de especificaciones (Grima Cintas, Marco Almagro, & Tort-Martorell Llabarés, 2004, pág. 166). No obstante, de acuerdo al *Manual de Referencia para el Análisis de Sistemas de Medición (MSA)* en su tercera edición, se considera correcto un sistema de medición si la anchura definida por su variabilidad es menor del 30% (Down, Benham, Cvetkovski, Gruska, Martin, & Stahley, 2002, págs. 97, 175).

La representación gráfica del estudio completo de r&R generada por Minitab® se muestra a continuación:



Gráfica AIII.1. Conjunto de gráficas generadas en Minitab® para estudio de r&R por ANOVA.