

Diseño de experimentos con una máquina de revestimiento de tabletas en una industria farmacéutica

Carmen Montañez

Odalís Moreno

Candidatas a graduación

Sinopsis

Una forma de pérdidas sutil pero significativa, es la aceptación de creencias subjetivas en una organización. Las ganancias nunca han surgido del misticismo. La subjetividad sin una base precisa es una manera de mentir y, aunque no sea intencional, puede ser costosa y lamentable. Una manera de eliminar argumentos y discusiones subjetivos es mediante experimentos. En este estudio se diseñan experimentos que permitan seleccionar la mejor combinación de los valores de los parámetros más influyentes para lograr que en el revestimiento de tabletas en una industria farmacéutica no se produzcan defectos.

Abstract

A subtle but meaningful kind of loss is the acceptance of subjective beliefs within an organization. Profits are never a result of mysticism. Subjectivity without a precise base is a way of lying and, although it might not be intentional, it may be costly and deplorable. One way to avoid arguments and subjective discussions is by experimenting. In this study we design experiments to select the best combination of values of the most influential parameters to achieve zero defects during the coating of tablets in a pharmaceutical industry.

Diseño de experimentos

Los investigadores hacen experimentos para descubrir algo significativo sobre un proceso o sistema particular. El diseño de experimentos es el

Montañez y Moreno/Experimentos revestimiento tabletas

proceso para planificar experimentos que permitan recopilar y analizar datos estadísticamente para obtener conclusiones válidas y objetivas. El experimento diseñado es una serie de pruebas en las cuales se cambian los factores de entrada de un proceso o sistema para observar e identificar las razones para los cambios correspondientes en la respuesta. Los métodos de diseño de experimentos juegan un rol importante en el desarrollo de un proceso y para mejorar su rendimiento.

Conceptos básicos

Los conceptos básicos del diseño de experimentos son los siguientes:

- Repeticiones

Por repeticiones nos referimos al número de corridas en un experimento bajo las mismas condiciones experimentales, es decir, la repetición del experimento básico. Repetir el experimento permite obtener un estimado del error experimental que se convierte en una unidad básica de medida para determinar si las diferencias observadas en los datos son estadísticamente diferentes. También, si el valor medio de la muestra se usa para estimar el efecto de un factor en un experimento, entonces la repetición le permite al experimentador obtener un estimado más preciso del efecto.

- Aleatoriedad

Por aleatoriedad nos referimos a que la asignación del material experimental y el orden en el cual las corridas individuales del experimento se llevan a cabo se determinen al azar. Los métodos estadísticos requieren que las observaciones sean variables aleatorias distribuidas independientemente.

- Agrupar en bloques ("blocking")

La técnica de agrupar en bloques se usa para aumentar la precisión de un experimento. Un bloque es una opción del

material experimental que debe ser más homogénea que el material entero. El agrupar en bloques envuelve hacer comparaciones entre las condiciones de interés en el experimento, dentro de cada bloque.

Guías para diseñar experimentos

El procedimiento a seguir para llevar a cabo un experimento es el siguiente:

- Identificar el problema
- Seleccionar los factores y niveles
- Seleccionar la variable respuesta
- Seleccionar el diseño experimental
- Ejecutar el experimento
- Analizar los datos

Filosofía Taguchi

Taguchi¹ (1989) divide la calidad en dos aspectos principales: control de calidad fuera de la línea ("off-line") y control de calidad dentro de la línea ("on-line"). El control de calidad fuera de la línea se refiere al mejoramiento de la calidad en las etapas de desarrollo del producto o proceso. El control de calidad dentro de la línea se refiere al monitoreo del proceso de manufactura corriente para verificar los niveles de calidad producidos. Un ejemplo de esto es el control del proceso estadístico (SPC, por sus siglas en inglés).

La metodología fuera de línea define el desarrollo de un producto o proceso en tres etapas de operación:

¹ Taguchi, G., *Taguchi Methods Case Studies from the U.S. and Europe*, ASI Press, Michigan, 1989

Montañez y Moreno/Experimentos revestimiento tabletas

- **Diseño del sistema**
El diseño del sistema es la primera etapa de desarrollo. Durante ella se determina la arquitectura básica de un producto o proceso. En esta etapa, el ingeniero de diseño aplica sus conocimientos y experiencia en su campo de especialización para crear un producto o proceso.
- **Establecimiento de los parámetros**
El objetivo de la etapa de establecimiento de parámetros es especificar los valores nominales de los parámetros. En esta etapa se minimiza la variabilidad transmitida de las variables.
- **Diseño de las tolerancias**
El diseño de tolerancias se usa para determinar las mejores tolerancias para los parámetros. En este diseño el ingeniero sistemáticamente especifica por cuánto tendrá que ajustar las tolerancias de ciertos factores para seguir los requerimientos de la característica de calidad. Taguchi recomienda usar sus métodos de diseño experimental estadístico para descubrir cómo mejorar la calidad del producto o el proceso, particularmente durante las etapas de establecimiento de los parámetros y diseño de tolerancias.

Diseño convencional de experimentos versus el diseño por el método de Taguchi

La técnica de construir los diseños de experimentos usando muchos factores la propuso por Ronald Fisher en 1920. Este método se denomina diseño factorial. Como muchos experimentos usualmente envuelven un número alto de factores, un diseño completamente factorial resulta en un alto número de experimentos. Para reducir el número de experimentos a un nivel práctico se selecciona sólo una pequeña fracción de todas las posibilidades. Con este método cada experimentador puede diseñar un conjunto diferente de experimentos fraccionales factoriales. Es aquí donde

entra la contribución de Taguchi a la ciencia de diseño de experimentos.

En el diseño experimental de Taguchi se usan los mismos principios del diseño factorial, excepto que sus métodos son mucho más simples y estándares. El define primeramente un conjunto de arreglos ortogonales que se puede usar para muchas situaciones experimentales y proyecta un método estándar para analizar los resultados. En nuestro experimento usamos el método Taguchi en la etapa de establecer los parámetros.

Descripción del proceso de revestimiento de tabletas

Principios de revestimiento de tabletas

La aplicación de revestimiento a las tabletas es un paso adicional en el proceso de manufactura y por lo tanto aumenta el costo del producto. A continuación enumeramos los objetivos que llevan a decidir revestir una tableta. En el caso de esta industria farmacéutica y para el producto seleccionado la decisión hizo a base de los objetivos 2 y 6.

1. Disfrazar el sabor, el olor o el color del fármaco.
2. Proveerle protección física y química al fármaco.
3. Controlar el desprendimiento del fármaco en la tableta.
4. Proteger el fármaco del ambiente gástrico con un revestimiento resistente al ácido.
5. Incorporarle otro fármaco o fórmula junto con el revestimiento para evitar incompatibilidades químicas o para proveer alivio secuencial del fármaco.
6. Mejorar la elegancia farmacéutica con el uso de colores especiales e impresión contrastante.
7. Prolongar el tiempo durante el cual el organismo absorbe el fármaco.

Hay tres componentes principales envueltos en el revestimiento de tabletas:

Museo y Archivo Histórico

Montañez y Moreno/Experimentos revestimiento tabletas

- Propiedades de las tabletas
Las tabletas a revestir deben poseer unas características físicas apropiadas. Son importantes la resistencia de las tabletas a la abrasión y las láminas y la forma de las tabletas; también que no tengan superficies frágiles. La calidad de la aplicación del revestimiento a la tableta comprimida depende, entre otras cosas, de la calidad de la tableta antes de iniciar el proceso de revestimiento.
- Proceso de revestimiento
El revestimiento de tabletas es la aplicación de una composición de revestimiento a una camada de tabletas con el uso concurrente de aire caliente para facilitar la evaporación del disolvente.
- Equipo
La mayoría de los procesos de revestimiento utilizan una de tres clases generales de equipo:
 - la tómbola de revestimiento estándar
 - la tómbola de revestimiento perforada
 - la camada fluida (revestimiento por suspensión de aire)

Nuestro objeto de estudio es una tómbola de revestimiento perforada, la cual consiste de una tómbola total o parcialmente perforada que rota sobre su eje horizontal empotrada en una cobertura. El aire de secado entra a la tómbola, pasa a través de la camada de tabletas y sale a través de las perforaciones de la tómbola (fig. 1)

La solución de revestimiento se aplica a la superficie de la camada de tabletas que rota a través de boquillas atomizadoras que se posicionan dentro de la tómbola. Para la máquina que estudiamos se usa un sistema de atomización de baja presión. Aire a baja presión hace contacto con la corriente de líquido en la punta del atomizador y produce una atomización de solución finamente dividida (fig. 2).

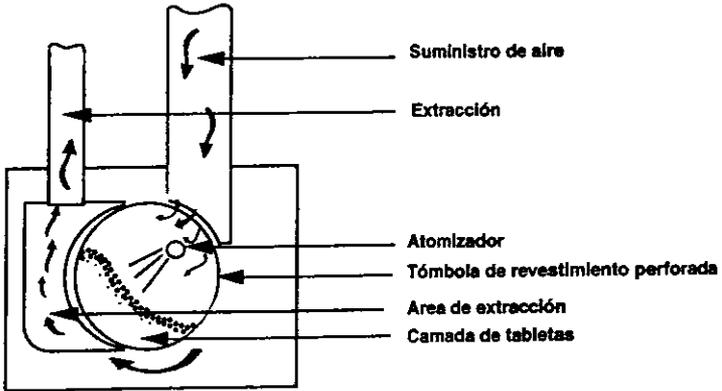


Figura 1. Diagrama simplificado de un sistema de aplicación de revestimiento

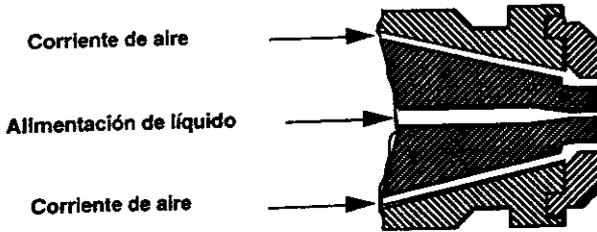


Figura 2. Diagrama simplificado de una boquilla de atomización de baja presión

La figura 3 presenta el sistema a estudiar, el cual es uno completamente automatizado.

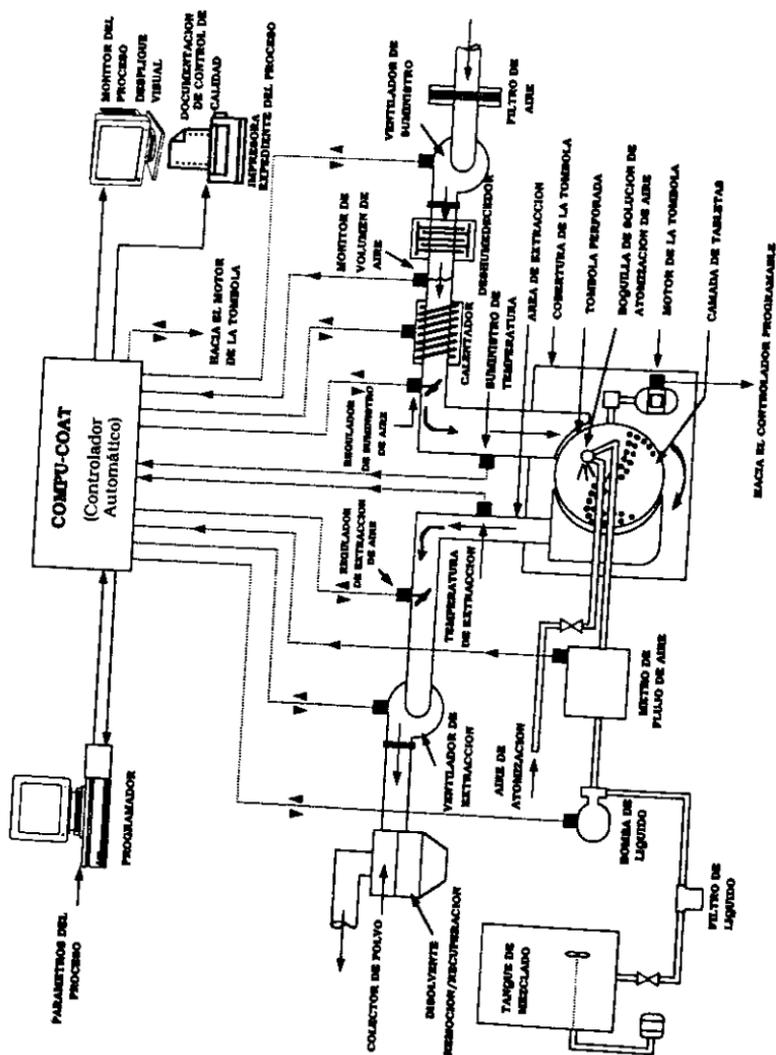


Figura 3. Diagrama de un sistema de revestimiento automatizado

Variables del proceso

Hemos clasificado las variables a controlar en nuestro proceso de revestimiento de la siguiente forma:

- Variables de la tómbola
velocidad
- Variables del sistema de aire
temperatura
flujo de aire
- Variables de las pistolas de atomización
razón de solución
atomización
distancia de las pistolas a la camada de tabletas
ángulo de las pistolas

Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se calculó utilizando un plan de muestreo sencillo con una aproximación de la distribución binomial a la distribución Poisson. El LTPD se calculó de la siguiente manera:

$$P_a = \Pr (x \leq 3) / nP' \quad (1)$$

$$0.10 = \sum_0^3 e^{-500P'} P'^X / X! \quad ; P(3; nP') \quad (2)$$

$$nP' = 6.75 \quad (3)$$

$$P' = 0.0135 \quad (4)$$

Montañez y Moreno/Experimentos revestimiento tabletas

Para calcular el tamaño de la muestra se utilizó un número de aceptación de cero defectos y un $\beta=10$:

$$n = \frac{e^{-n(0.135)}(0.135)}{0!} = 171 \quad (5)$$

La muestra se calculó además utilizando una distribución binomial. Los datos históricos usados para obtener la fracción de productos defectuosos tienen un valor medio de 3 tabletas defectuosas por cada muestra de 500 tabletas inspeccionadas, es decir $p=0.006$. Con este estimado, fijando el nivel de confianza en 95% y que el error (e) no exceda de 0.002

$$n = \frac{z^2 a / 2pq}{e^2} = 5726 \quad (7)$$

Para nuestro experimento usamos datos por atributos y, en adición, la técnica de la regla general ("rule of thumb") provista por Taguchi para datos por atributos. Esta regla nos dice que para los datos cuyas ocurrencias y no-ocurrencias sabemos, la categoría con la frecuencia menor debe tener por lo menos un total de 20 observaciones. Nuestro interés es determinar las tabletas defectuosas, cuyo número total debe ser por lo menos 20. Según esta regla el tamaño de la muestra debería ser 3,333 tabletas (20/0.0006). Las 20 tabletas defectuosas esperadas se distribuyen a través del total de las 27 corridas determinadas para este experimento, según se establece más adelante en la selección del arreglo ortogonal. La muestra de 3,333 tabletas equivale a 123 tabletas por corrida.

Otro método que nos permite obtener el tamaño de la muestra es el estándar militar MIL-STD-105E. Partiendo de lo establecido por la compañía, utilizamos el nivel de inspección II y un plan de muestreo sencillo normal para una sección de 125,000 tabletas. El resultado de la muestra a tomarse fue de 500 tabletas por corrida. La compañía establece estos criterios utilizando de guía unos estándares federales para propósitos

médicos establecidos por la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA).

Seleccionamos el tamaño de la muestra como 500 tabletas ya que se ajusta al sistema utilizado por la compañía, mantiene uniformidad en los procesos y nos permite concluir sobre el proceso sin aumentar los costos de la experimentación. Si lo comparamos con la muestra obtenida por el plan de muestreo sencillo y presumimos una relación directa podemos decir que los resultados obtenidos por este método son más confiables ya que la muestra es más grande. La muestra obtenida usando la distribución binomial es más confiable y permite adquirir más conocimiento sobre el proceso, pero aumenta el tiempo y los costos de experimentación. Más aún, los datos históricos usados para obtener la fracción de productos defectuosos con la técnica de Taguchi tiene un valor medio de tres defectos por cada muestra inspeccionada. Para nuestro objetivo de cero defectos es necesario una muestra más grande que nos permita llegar a conclusiones sobre el proceso con más certeza.

Diseño de experimentos para una máquina de revestimiento de tabletas

Selección de los factores y niveles

Para que un experimento sea exitoso y se realice eficientemente hay que planificarlo. Esta planificación comienza por tener cierto conocimiento sobre el proceso que es una combinación de experiencia práctica y entendimiento teórico. Los resultados de este proceso de investigación se pueden observar en la figura 4. La tabla 1 presenta los factores, los niveles en los cuales se ajustó cada factor y la forma de medir los factores que se incluyeron en el experimento.

Selección de la variable respuesta

En la selección de la variable respuesta, el experimentador debe estar seguro de que esta variable provee información útil sobre el proceso bajo

Montañez y Moreno/Experimentos revestimiento tabletas

estudio. Para este experimento, cuya respuesta es cualitativa, los resultados experimentales sólo pueden ser valores discretos. Para nuestro experimento esto significa que al final del proceso de producción se examina visualmente si hay algún defecto físico (láminas, tabletas gemelas, apariencia de corteza de naranja, variación de color, peladuras) en la tableta. Numéricamente esta situación puede presentarse asignando un valor de 1 a una tableta con defectos y un 0 a una tableta sin defectos y así cumplir con nuestro objetivo del proyecto de buscar los parámetros que nos lleven a cero defectuosos en la operación.

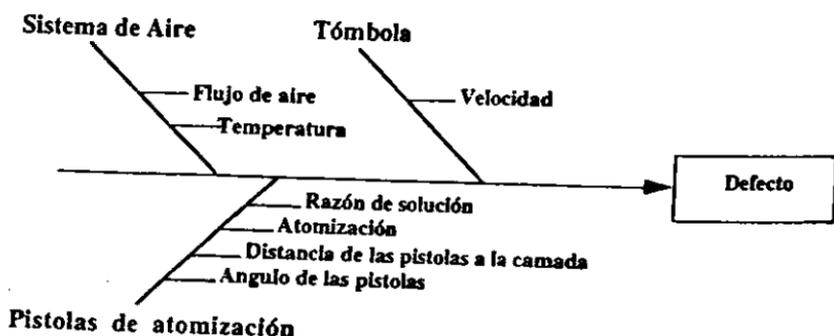


Figura 4. Diagrama de causa y efecto

Tabla 1. Factores y niveles

Factores	Bajo	Intermedio	Alto	Unidad
Razón de solución	130	270	300	ml/min
Temperatura	49	51	54	centígrados
Flujo de aire	2000	2300	2500	cfm
Angulo de la pistola	40	43	45	grados
Distancia de las pistolas a la camada	9	10	11	pulgadas
Atomización	70	75	80	psi
Velocidad de la tómbola	5.0	5.5	6.0	rpm

Selección del arreglo ortogonal

Para construir el arreglo ortogonal es importante saber los factores, las interacciones de interés y el número de niveles de estos factores. Para este experimento las siguientes interacciones son de interés:

- Razón de solución - temperatura
- Razón de solución - flujo de aire
- Temperatura - flujo de aire

El arreglo ortogonal para tres niveles que se adaptó convenientemente para nuestro experimento fue el L27. En este arreglo ortogonal se le asignó el número 1 al nivel bajo, el número 2 al nivel intermedio y el número 3 al nivel alto. Finalmente, nuestro arreglo ortogonal quedó configurado según muestra la tabla 2.

Análisis de los resultados

Una vez completadas las corridas del arreglo ortogonal se sugiere un análisis de varianza (ANOVA, por sus siglas en inglés) más avanzado, según muestra la tabla 3. Este ANOVA se utiliza para analizar los datos que provienen de la observación de un atributo en particular en la respuesta cuando hay solamente dos posibilidades (defectuoso/sin defectos).

La estadística de prueba F para cada factor e interacción debe compararse con la F crítica que se obtiene de la distribución F con un nivel de confianza de 99% y los números de grados de libertad correspondientes para las columnas y el error. Escogimos 99% como nivel de confianza ya que nuestro objetivo de cero defectos es bien ajustado debido a lo crítico del proceso farmacéutico.

A base del ANOVA, el siguiente factor resultó significativo para obtener una tableta sin defectos físicos: con un nivel de confianza de 99% el factor A. Utilizando el arreglo ortogonal L27 para la respuesta de condición, se calculó el valor medio de los efectos de los factores

Montañez y Moreno/Experimentos revestimiento tabletas

principales y el valor medio de los efectos de las interacciones significativas.

Tabla 2. Arreglo ortogonal L27 (tres niveles)

Corrida	A A A A B B													TD	ND	
	A		B		C	C		D	E	B						
	1	2	3	4		5	6			7	8	9	10			11
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	4	496
2	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	498
3	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	5	495
4	1	2	2	2	1	1	1	2	2	2	3	3	3	3	3	497
5	1	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	1	1	1	2	498
6	1	2	2	2	3	3	3	1	1	1	1	2	2	2	1	499
7	1	3	3	3	1	1	1	3	3	3	3	2	2	2	1	499
8	1	3	3	3	2	2	2	1	1	1	1	3	3	3	2	498
9	1	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	1	1	1	6	494
10	2	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	2	2	498
11	2	1	2	3	2	3	1	2	3	1	2	3	1	3	3	497
12	2	1	2	3	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	496
13	2	2	3	1	1	2	3	2	3	1	3	1	2	1	1	499
14	2	2	3	1	2	3	1	3	1	2	3	1	2	3	0	500
15	2	2	3	1	3	1	2	1	2	3	2	3	1	2	2	498
16	2	3	1	2	1	2	3	3	1	2	2	3	1	2	2	498
17	2	3	1	2	2	3	1	1	2	3	3	1	2	2	2	498
18	2	3	1	2	3	1	2	2	3	1	1	2	3	4	4	496
19	3	1	3	2	1	3	2	1	3	2	1	3	2	7	7	493
20	3	1	3	2	2	1	3	2	1	3	2	1	3	7	7	493
21	3	1	3	2	3	2	1	3	2	1	3	2	1	7	7	493
22	3	2	1	3	1	3	2	2	1	3	3	2	1	3	3	497
23	3	2	1	3	2	1	3	3	2	1	1	3	2	6	6	494
24	3	2	1	3	3	2	1	1	3	2	2	1	3	8	8	492
25	3	3	2	1	1	3	2	3	2	1	2	1	3	7	7	493
26	3	3	2	1	2	1	3	1	3	2	3	2	1	5	5	495
27	3	3	2	1	3	2	1	2	1	3	1	3	2	10	10	490

* Tabletas con defectos

** Tabletas sin defectos

Tabla 3. ANOVA avanzada

FUENTE	g.l	SS	MS	F
A	2	.2068	.10340	13.2564
B	2	.0295	.01480	1.89740
A X B	4	.0019	.00050	.0615
A X B	4	.0001	.00003	.0038
C	2	.0455	.02280	2.9231
A X C	4	.0006	.00020	.0256
A X C	4	.0028	.00070	.0897
B X C	4	.0046	.00120	.1538
D	2	.0019	.00100	.1282
E	2	.0010	.00050	.0641
B X C	4	.0108	.00270	.3462
F	2	.0357	.01760	2.2564
G	2	.0024	.00120	.1538
Error	13,461	104.41	.00780	
TOTAL	13,499	104.7536		

Conclusiones

Luego de nuestro análisis y usando los resultados del ANOVA y el valor medio de los efectos de los factores principales observamos que sólo el factor A (razón de solución) es el nivel intermedio. Sin embargo, durante las corridas, utilizando el valor medio de los efectos de los factores principales, se observaron unos niveles de ajuste para los demás factores que contribuyeron a que se obtengan tabletas sin defectos. Los resultados se pueden observar en la figura 5.

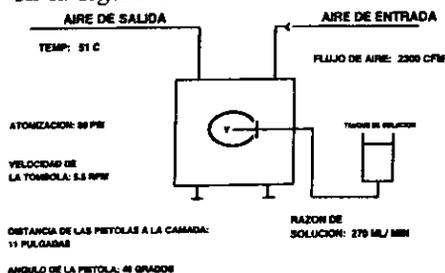


Figura 5. Configuración de los resultados

Montañez y Moreno/Experimentos revestimiento tabletas

Estos resultados se pudieron confirmar a través de tres corridas adicionales ajustando los parámetros en los niveles antes mencionados y en los tres casos no se obtuvieron tabletas con defectos físicos en la muestra seleccionada.