

OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE VALIDACIÓN DE CUMPLIMIENTO DE ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO INTERMEDIO1 EN EMPRESA FARMACÉUTICA

OPTIMIZATION OF THE PROCESS OF VALIDATION OF COMPLIANCE WITH SPECIFICATIONS OF THE INTERMEDIATE PRODUCT1 IN A PHARMACEUTICAL COMPANY

Gómez-Vicario M.A.¹, Bahena-Medina L.A.¹, Batallar-Soria J.¹, Hernández-Jasso A.M.^{1*}

¹Universidad Politécnica del Estado de Morelos (Upemor)

* *Boulevard Cuauhnáhuac No. 566, Col. Lomas del Texcal, Jiutepec, Morelos, C.P. 62550, Tel. (777) 2293500 y (777) 2293521*

*ajasso@upemor.edu.mx

RESUMEN

El sector farmacéutico posee una normativa nacional e internacional con altos estándares de cumplimiento, al estar relacionada con la salud y bienestar humano principalmente. La optimización de cada proceso, conlleva una mejora en la calidad del producto y los beneficios propios de una empresa privada. El objetivo fue optimizar el proceso de fabricación de un Producto Intermedio1 en una empresa farmacéutica mediante la metodología Kaizen, Estadística Descriptiva y Control Estadístico de la Calidad, estableciendo un plan de acción reduciendo los tiempos de operación total

en un 25%. Se realizó un diagnóstico a través de Estadística Descriptiva, identificando el área de oportunidad del proyecto, así como las variables que intervienen en él. Se analizó mediante Control Estadístico de la Calidad los datos muestreados de las diferentes variables categorizadas por relevancia y por afinidad a la fabricación del Producto Intermedio1. Se validó la correlación entre las variables seleccionadas mediante el Método de Regresión Lineal por mínimos cuadrados. Se obtuvieron cinco pruebas de correlación entre variables, de las cuales dos resultaron con un alto grado de correlación, descartando las que

presentaron menor índice. Fue posible evidenciar que las causas de variabilidad del Tiempo de operación del proceso, que iban de 8 minutos hasta 36 horas, provenían directamente del Tiempo total de muestreo, siendo ésta la coyuntura de variación correspondiente a las funciones del Departamento de Calidad. Se elaboró la propuesta de optimización con base al modelado matemático para el cumplimiento del objetivo.

Palabras clave: Control Estadístico de la Calidad; Estadística descriptiva; Regresión Lineal; Variabilidad; Kaizen.

ABSTRACT

The pharmaceutical sector has national and international regulations with high compliance standards, mainly related to human health and wellbeing. The optimization of each process entails an improvement in the quality of the product and the benefits of a private company. The objective was to optimize the

manufacturing process of an Intermediate Product1 in a pharmaceutical company using Kaizen methodology, Descriptive Statistics and Statistical Quality Control, establishing an action plan reducing the total operating times by 25%. A diagnosis was made through Descriptive Statistics, identifying the opportunity area of the project, as well as the variables that intervene in it. The sampled data of the different variables categorized by relevance and by affinity to the manufacture of the Intermediate Product1 were analyzed through Statistical Quality Control. The correlations between the variables selected by the Linear Regression minimum squared method were validated. Five correlation tests between variables were obtained, two of which resulted with a high degree of correlation, discarding those that presented lower index. It was possible to show that the causes of variability of the operating time of the process, which is

ranged from 8 minutes to 36 hours, came directly from the total sampling time, this being the conjuncture of variation corresponding to the functions of the Quality Department. The optimization proposal was elaborated based on the mathematical modeling for the fulfillment of the objective.

Keywords: Statistical quality control; Descriptive statistics; Linear regression; Variability; Kaizen.

INTRODUCCIÓN

La calidad de un producto farmacéutico terminado FPP (Finished Pharmaceutical Products) depende entre otros factores de la calidad de sus ingredientes farmacéuticos activos, API (Active Pharmaceutical Ingredient); por ello, se requiere de proveedores de APIs calificados que salvaguarden la salud humana. La 12^a Conferencia Internacional de Autoridades Regulatoras de Medicamentos en 2006, plasmó estas

observaciones en un procedimiento que coadyuve a estos propósitos y a la validación de los productos [1].

El presente trabajo se desarrolló en una empresa farmacéutica dedicada a la fabricación de APIs definida como *“una sustancia o mezcla de sustancias destinadas a ser usadas en la fabricación de un fármaco que, cuando se usa para la producción de dicho fármaco, se convierte en su ingrediente activo. Dichas sustancias están destinadas a proporcionar actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedad o afectación a la estructura y funcionamiento del cuerpo”* [2 y 3].

El proceso de fabricación del Producto Intermedio1, IP1 (para efectos de este trabajo, se refiere a la API) presenta irregularidades en el cumplimiento de las especificaciones. Actualmente el proceso cumple un promedio del 65% de estas, lo

que afecta notoriamente los siguientes rubros:

a) Se ven incrementados los tiempos totales de operación

b) Varía la cantidad del volumen total del lote reflejado en el rendimiento

c) No se alcanza el rendimiento esperado de cumplimiento del 94% en la política de cumplimiento establecida para este rubro

La metodología de Control Estadístico de la Calidad, ha sido ampliamente usada en procesos de manufactura y servicios [4], como una herramienta para el control, mejora y medición del cumplimiento de las especificaciones. También ha sido propuesto como una metodología útil en procesos termodinámicos [5].

Mediante el presente trabajo se busca elaborar una propuesta de mejora para el proceso de fabricación de un IP1 en una empresa farmacéutica mediante la metodología Kaizen, Estadística Descriptiva y Control Estadístico de la Calidad estableciendo un plan de acción

reduciendo los tiempos de operación total en un 25%, en el periodo Enero-Abril 2018.

Los beneficios de este proyecto se verían reflejados en los tiempos de producción del IP1, así como en el cumplimiento de las especificaciones establecidas por la empresa. Con ayuda de estas herramientas se plantea realizar lo siguiente:

a) Establecer condiciones que permitan la disminución de los tiempos totales de operación.

b) Reducir la variabilidad para el volumen total de los lotes a fabricar por la empresa.

c) Aumentar en un 10% el rendimiento de los lotes próximos a fabricar.

METODOLOGÍA

La empresa farmacéutica en la cual se desarrolló el proyecto elabora un API que requiere un proceso químico de fabricación, con un subproceso crítico de un producto intermedio, el objeto de estudio.

El subproceso tiene establecidas incumplimiento en ambos casos. A especificaciones que fueron definidas por continuación, se presenta la **Figura 1**, en los organismos internos de control de la cual es posible observar los rendimientos de los lotes medidos en comparación con la política establecida 94%. Sin embargo, existe un por la empresa:

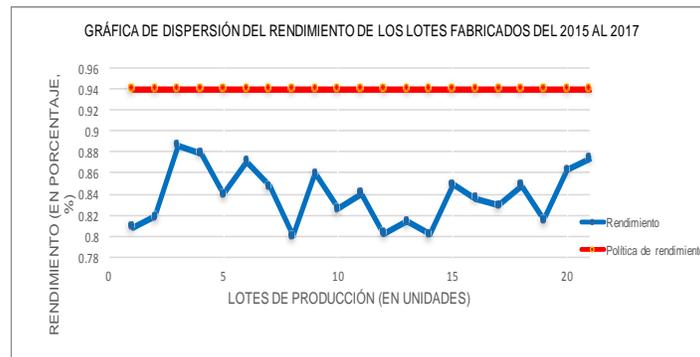


Figura 1. Gráfica de dispersión comparativa del Rendimiento esperado Vs Rendimiento Real por lote de fabricación del IP1

Como se puede observar en el gráfico anterior, los datos muestrados de rendimiento están por debajo del esperado. En la **Figura 2**, se muestra la falta de cumplimiento de la especificación de pH del proceso para elaborar el IP1:

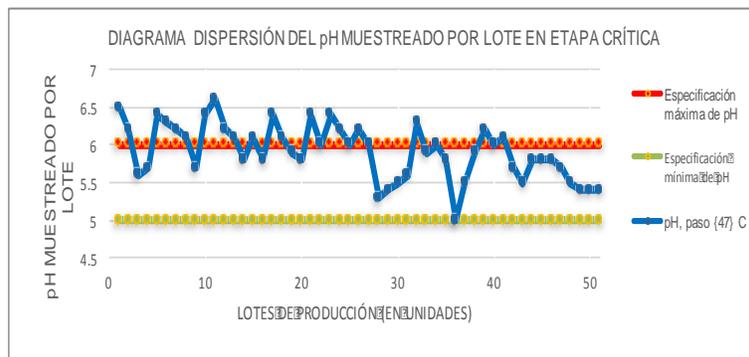


Figura 2. Gráfica de dispersión de pH por lote de fabricación del Producto Intermedio 1 Vs Especificaciones

Iniciando la Etapa Diagnóstica se recurrió al muestreo de datos históricos por lotes de producción del IP1. Lo anterior obedece a que los tiempos de fabricación de dichos lotes varían de acuerdo con la demanda de los clientes. Se tomaron los 21 lotes fabricados correspondientes a los años 2015, 2016 y 2017. La información sobre la cual se realizó el presente diagnóstico corresponde a la totalidad de los lotes fabricados del año 2015 al año 2017, durante los cuales, el proceso, personal, requerimientos, especificaciones y los elementos inherentes al proceso no han cambiado. Se tomaron los siguientes lotes ordenados de forma ascendente, como se muestra a continuación:

Año 2015:

ANIH000067, ANIH000077, ANIH000086, ANIH000114, ANIH000121, ANIH000127, ANIH000128, ANIH000137, ANIH000138, ANIH000148, ANIH000184.

Año 2016:

ANJH000050, ANJH000060, NJH000069, ANJH000077, ANJH000087.

Año 2017:

ANKH000020, ANKH000084, ANKH000085, ANKH000135, ANKH000142.

Los cuales contienen toda la información inherente al proceso de fabricación del IP1, como es tiempos por operación, cantidad de insumos empleados, tren de equipos utilizados, entre otros datos.

Definida la problemática, se determinó realizar el muestreo de dos parámetros cuyos comportamientos son críticos en el proceso:

- a) La medición y control de la acidez de la solución (pH) correspondiente a la Etapa Crítica.
- b) El porcentaje de rendimiento de la solución final por lote.

La relevancia de los dos parámetros anteriores tiene su base en que a partir de los resultados que se obtengan en esta Etapa Crítica (cumplimiento de especificación de pH) el producto *pasa o no pasa* a la siguiente fase.

También es relevante por la cantidad de insumos empleados, incluyendo el tiempo de medición de pH. De existir una falla en esta etapa el departamento de Aseguramiento de Calidad debe liderar una investigación formal del por qué se presentó dicha falla, pudiendo determinar el rechazo del lote completo y dar la indicación de que se destruya e incinere, resultando en una pérdida para la empresa.

De no alcanzar la política de rendimiento los resultados serían pérdida de recursos, de insumos de materia prima, horas hombre invertidas, entre otros, inclusive la depreciación del valor del producto final.

Como se pudo apreciar en la Figura 1, los datos correspondientes al rendimiento de los lotes muestreados no alcanzan la política del 94% establecida por la empresa, quedando un 88% como el valor más cercano, siendo el valor más alejado de la política un 80%.

Así como se mostró en la Figura 2, la gráfica de dispersión, muestra que el comportamiento de los datos presentados, al menos un 40% de las muestras de pH tomadas se encuentran fuera de la especificación.

A continuación, en la **Figura 3**, se presenta el Diagrama Causa-Efecto para el análisis de las posibles causas del incumplimiento de la especificación del pH muestreado.

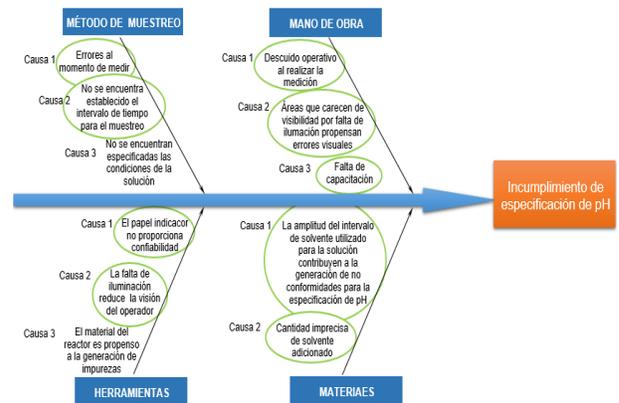


Figura 3. Diagrama Causa – Efecto del incumplimiento de la especificación del pH muestreado

La Figura 3, destaca las principales posibles causas que resultan en el incumplimiento del valor de pH muestreado de la solución, siendo éstas el *método de muestreo*, algunas

herramientas utilizadas durante el proceso, la mano de obra y materiales principalmente. Con respecto al cumplimiento de la política de rendimiento, también se realizó el mismo análisis el cual se presenta a continuación en la

Figura 4.

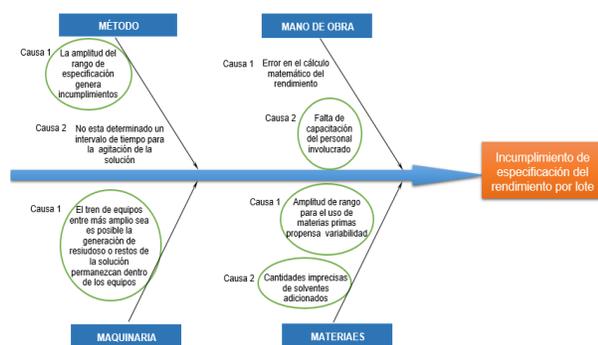


Figura 4. Diagrama Causa – Efecto del incumplimiento de la especificación del 94% del rendimiento por lote

Es de señalar que las principales causas de este incumplimiento se encuentran dentro de los rubros de estudio de: los *métodos empleados durante el proceso*, la maquinaria, o como comúnmente se le conoce en el campo laboral, el tren de equipos utilizados a lo largo del proceso, la mano de obra y finalmente los materiales empleados en el proceso.

Dados los resultados de ambos diagramas, se concluye en esta etapa la relevancia del estudio del proceso y los elementos que intervienen en éste, con un enfoque específico en:

- ✓ Etapa Crítica del proceso
- ✓ Materiales 4 causas
- ✓ Mano de obra 4 causas
- ✓ Método 3 causas
- ✓ Maquinaria/Herramientas/Equipos 3 causas

Proceso

Es un proceso farmacéutico cíclico, conformado por ocho reactores de acero inoxidable, dos tanques de desechos, en los cuales circula solución de ácido clorhídrico (HCl) e Hidróxido de Sodio (NaOH). Cada lote tiene un tiempo promedio de circulación en este proceso de catorce días. A continuación, en la **Figura 5**, se presenta un Diagrama de Proceso en donde se detallan las operaciones, transferencias, retrasos, inspecciones y almacenamientos del IP1. Del diagrama de proceso siguiente, se

destaca la existencia de dos demoras operaciones, sobre las cuales se propondrán algunas recomendaciones para la mejora del proceso más adelante.

operaciones, sobre las cuales se propondrán algunas recomendaciones para la mejora del proceso más adelante.

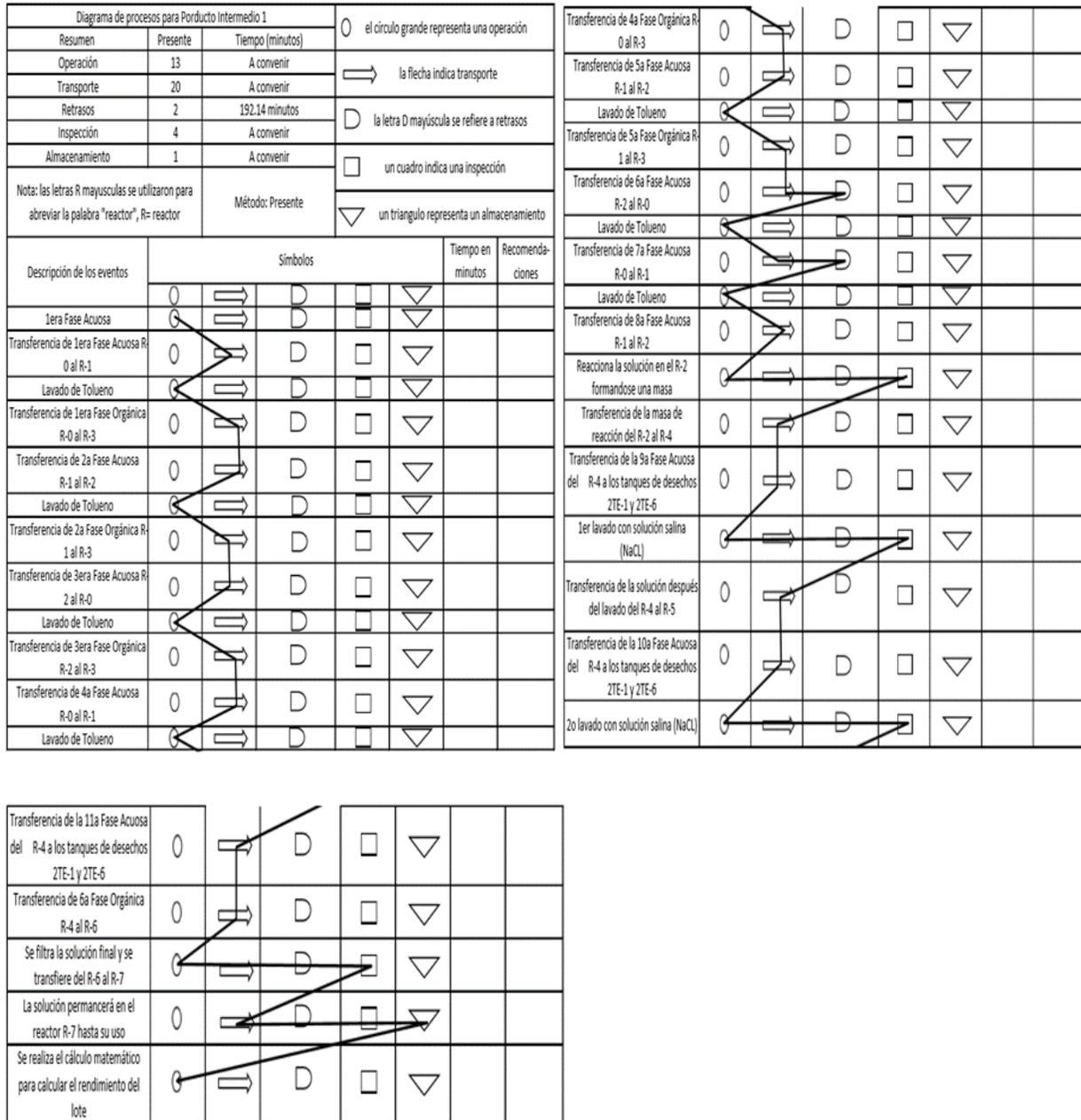


Figura 5. Diagrama de proceso del IP1

A los datos muestreados se les aplicó una prueba de distribución normal como parte relevante de la validación de los mismos. Mediante el software estadístico Minitab¹ en su versión 16, se ha empleado la herramienta Six Pack que incluye: Las Cartas de control por variables de medias y rangos, el gráfico de Habilidad del Proceso, gráfica de dispersión de la

muestra (que se analizarán más adelante) y la gráfica de Probabilidad Normal, en la cual se observa un cumplimiento de los datos, al tener un comportamiento ajustado a la recta y los índices que sitúan a los datos muestreados con una distribución de probabilidad normal, en la

Figura 6:

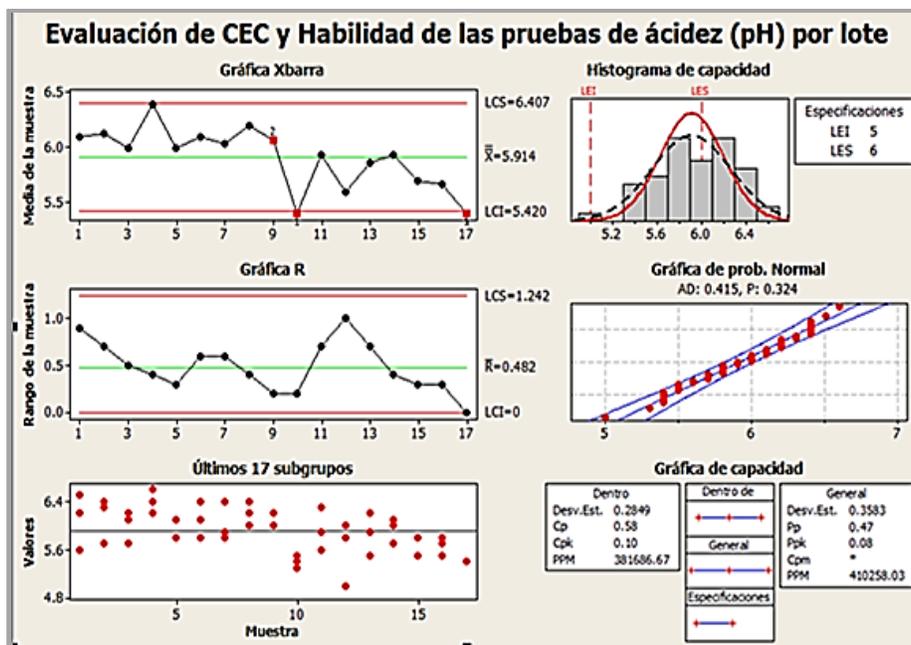


Figura 6. Pruebas de normalidad utilizando software Minitab (No. Licencia 975196)

A continuación, para complementar este apartado, se presenta en la **Figura 7** el

histograma realizado con los datos individuales de pH muestreados por lote:



Figura 7. Histograma de Pruebas de pH por lote

Como podemos observar en la Figura 7, los datos *tienden* a una distribución normal, observándose una de forma de una campana de Gauss con un leve sesgo a la izquierda, también se muestra que la frecuencia de datos de pH correspondiente a 6.6 que incumplen la especificación son mayores en el lado derecho e la gráfica. Lo anterior permite inferir que los datos empleados poseen un nivel de certidumbre confiable que proporciona el razonamiento necesario para justificar los resultados que de ésta y otras técnicas o métodos se utilicen.

A partir del histograma anterior se realizó un Diagrama de Pareto (**Figura 8**) donde se podrá comprobar que los datos muestreados de pH se encuentran en orden mayoritario fuera de especificación.

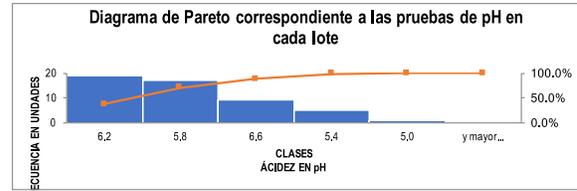


Figura 8. Diagrama de Pareto de pruebas de pH muestreado

Como se observa en la Figura 8, los datos de las pruebas muestreadas presentan una frecuencia de ordenamiento descendente que inicia en un valor de pH de 6.2, de ahí el ordenamiento baja a un valor de 5.8, este encontrándose dentro de los límites de especificación de pH (entre 5.0 y 6.0), después de este valor la frecuencia sube a un valor de pH de 6.6, esta frecuencia encontrándose nuevamente fuera de especificación, finalmente el Diagrama de Pareto termina con dos frecuencias de ordenamiento de valores de pH de 5.4 y 5.0, ambas encontrándose dentro de especificación.

El análisis que denota este Diagrama de Pareto es que la prioridad es controlar la basicidad de la solución para que esta no se encuentre arriba de un valor de 6.0 y

que como podemos observar por la Figura 10 la frecuencia (prioridad) más alta de los datos muestreados es de 6.2.

Como parte del desarrollo del diagnóstico y análisis del proceso, se encuentra la elaboración de cartas de control, para determinar si el proceso se encuentra o no bajo control estadístico e identificar el tipo de causa que podría ocasionar la variabilidad.

Se plantea la metodología de Control Estadístico de la Calidad (CEC), como una alternativa para identificar la relevancia de cada parámetro medido en el proceso y su capacidad para cumplir las especificaciones.

En este proyecto se identificaron y seleccionaron las variables medibles de un proceso farmacéutico y se analizaron las distribuciones de los datos.

Los datos se ajustaron a una distribución normal mediante una técnica estadística usando medias de datos agrupados. Los datos que presentaron distribuciones

normales fueron utilizados para la elaboración de cartas de control X-R y el cálculo de la habilidad del proceso. También se obtuvo, a partir de los subgrupos de datos la desviación estándar, que permitirá identificar la variabilidad del proceso.

Con esta investigación se identificaron los parámetros que son representativos del proceso para ser implementada la metodología de CEC.

Mediante el Teorema de Límite Central (TLC), ecuación 1, se verificó si cumplen los datos con una distribución normal:

$$\frac{y - \sum_{i=1}^n \mu_i}{\sqrt{\sum_{i=1}^n \sigma_i^2}} \rightarrow N(0,1) \quad \text{Ec. 1}$$

Para la elaboración de las cartas de control, se emplearon las siguientes ecuaciones [6]:

$$\bar{\bar{x}} = \frac{\bar{x}_1 + \bar{x}_2 + \dots + \bar{x}_m}{m} \quad \text{Ec. 2}$$

$$\bar{R} = \frac{R_1 + R_2 + \dots + R_m}{m} \quad \text{Ec. 3}$$

Los límites de control para la carta de medias, fueron obtenidos a partir de las ecuaciones 4,5 y 6:

$$LSC_{\bar{x}} = \bar{\bar{x}} + A_2 \bar{R} \quad \text{Ec. 4}$$

$$LC_{\bar{x}} = \bar{\bar{x}} \quad \text{Ec. 5}$$

$$LIC_{\bar{x}} = \bar{\bar{x}} - A_2 \bar{R} \quad \text{Ec. 6}$$

donde A_2 corresponde a una constante para sub grupos con $n = 5$

Las cartas de control de rangos, fueron elaboradas mediante las ecuaciones 7, 8 y 9:

$$LSC_R = D_4 \bar{R} \quad \text{Ec. 7}$$

$$LC_R = \bar{R} \quad \text{Ec. 8}$$

$$LIC_R = D_3 \bar{R} \quad \text{Ec. 9}$$

donde D_3 y D_4 corresponden a constantes para sub grupos con $n=5$.

Para la evaluación de la capacidad del proceso, considerando valores ideales de $C_p=1.0$ correspondiendo a un $C_{pk}=1$ (Montgomery, 2004), para 3σ de desviación estándar, se utilizaron las ecuaciones 10 a 14:

$$Cp = \frac{USL - LSL}{6\sigma} \quad \text{Ec. 10}$$

Capacidad del proceso

$$\sigma = \frac{\bar{R}}{d_2} \quad \text{Ec. 11}$$

Valor de la desviación estándar.

$$k = \frac{2|\mu - M|}{(LSE - LIE)} \quad \text{Ec. 12}$$

Constante para determinar C_{pk}

$$M = \frac{(LIE + LSE)}{2} \quad \text{Ec. 13}$$

Para determinar la media (M) de las especificaciones del proceso analizado.

$$Cpk = Cp [1 - K] \quad \text{Ec. 14}$$

Capacidad potencial del proceso, si el $LIE \leq \mu \leq LSE$, el resultado es $0 \leq K \leq 1$.

A continuación, se muestra la carta de control de medias que proporciona información sobre la calidad con la que se está realizando el proceso:

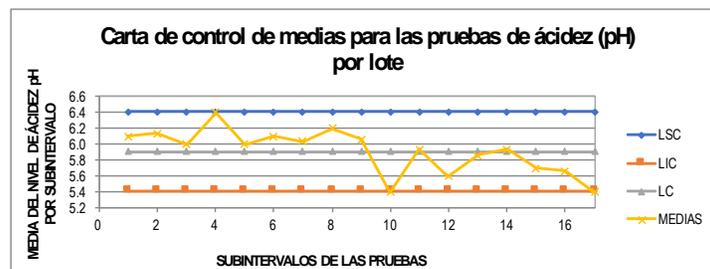


Figura 9. Carta de control de medias para las pruebas de acidez (pH) por lote

Como se puede observar en la Carta de Control de Medias de la **Figura 9**, las medias de los subgrupos de las pruebas de acidez *se encuentran fuera de control estadístico*, ya que se tienen 3 puntos fuera de control, así como se detecta la presencia de una corrida de datos, visible

en el cambio de sentido de los datos en la parte positiva y el descenso abrupto después del intervalo 8.

La siguiente carta de control corresponde a la Carta de Rangos para los subgrupos de las pruebas de acidez (pH) por lote:

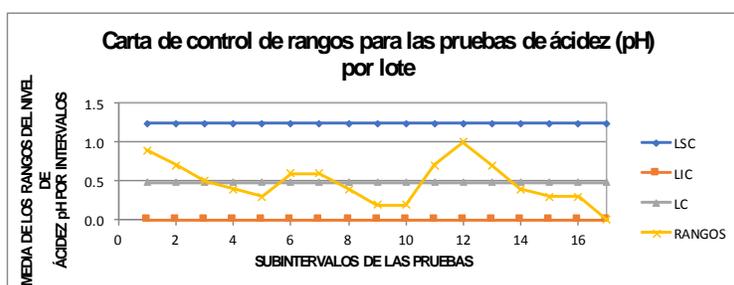


Figura 10. Carta de control para los rangos de las pruebas de acidez (pH) por lote. La Carta de Control de Rangos de la **Figura 10** muestra la variabilidad entre los datos. Como se puede apreciar es alta, pues las distancias entre los valores no presentan una estabilidad y consistencia, al contrario, la distancia entre el valor más alto de la carta en comparación con el más bajo abarca varias unidades de la escala, así como presenta una tendencia negativa, y en el último punto se observa que está por salir del Límite Inferior de Control. Resultado del comportamiento

observado en ambas Cartas de Control podemos concluir que éstas dos se complementan, ya que el *proceso se encuentra fuera de control estadístico* y las causas de variación son especiales, no inherentes al proceso.

Lo anterior coincide con los resultados obtenidos anteriormente, en lo referente a la urgencia del análisis del proceso como causa de incumplimiento de las especificaciones. Después de las Cartas de Control, para finalizar con el

diagnóstico con la metodología de Control Estadístico de la Calidad (CEC), se determinó la capacidad del proceso, el cual corresponde a la habilidad que muestra el proceso de IP1 para cumplir con las especificaciones.

| | |
|------------|-------|
| $C_p =$ | 0.585 |
| $M =$ | 5.500 |
| $\mu =$ | 5.914 |
| $k =$ | 0.207 |
| $C_{pk} =$ | 0.464 |

Figura 11. Resultados de C_p y C_{pk}

Dados los resultados obtenidos del cálculo del C_p y C_{pk} , ambos valores son menores de la unidad $C_{pk} < C_p < 1$, lo cual se define como que el *proceso no tiene la capacidad o habilidad para cumplir satisfactoriamente con la especificación establecida en la etapa crítica para el pH.* Evidenciado de manera analítica el incumplimiento del proceso con las

especificaciones y esto debido al proceso. El método de Regresión Lineal permitió determinar en esta etapa estadística la relación que existe entre las variables de la etapa crítica del proceso, así como la variable de peso para la solución final una vez concluido el proceso.

Primera prueba de Regresión Lineal

Se realizó con base a los resultados arrojados inicialmente, respecto al proceso, es decir, las dos variables con la “probable” relación más estrecha:

Cantidad de Ácido Clorhídrico que es necesario adicionar a la solución Vs Valor de acidez (pH) hasta llegar a la especificación definida 5.0 y 6.0

Como este valor está medido en pH, la segunda variable que se utilizó en esta prueba fue el resultado promedio del valor de pH muestreado por lote producido.

A continuación, se presenta en la **Tabla 1** un resumen de la primera prueba

Tabla 1. Resumen de la primera prueba de Regresión Lineal

| VARIABLES DE LA REGRESIÓN LINEAL | VALOR OBTENIDO | PRUEBA EXITOSA (SI/NO) |
|---|--|------------------------|
| CANTIDAD DE HCl (EN LITROS, L) | -0.0008, EJE X NO INFLUYE EN RELACIÓN CON EL VALOR DE Ph. REPRESENTADA EN EL EJE Y | NO |
| PROMEDIO DE pH OBTENIDO POR LOTE VALOR DE R | 0.0037 NO REFLEJA UNA CORRELACION LINEAL | |
| PENDIENTE "m" REPRESENTA EL TIPO DE RELACIÓ ENTRE VARIABLES "x" Y "y" | -0.0008 LA RELACIÓ ENTRE LAS VARIABLES ES INVERSA | |
| ORDENADA AL ORIGEN "b" REPRESENTA EL NUMERO DE HORAS CUANDO EL TIEMPO DE MUESTREO ES 0 | 6.2536 | |
| EVALUACIÓ DE LA REGRESIÓ LINEAL | $y = -0.0008x + 6.2536$ | |

Como se puede apreciar por la gráfica de Regresión Lineal de la primera prueba (Figura 12), la dispersión de los puntos no se acoplan a una tendencia de una línea

recta, confirmando de manera visual lo establecido por la ecuación de esta primera prueba en la siguiente gráfica y con el valor de R²:

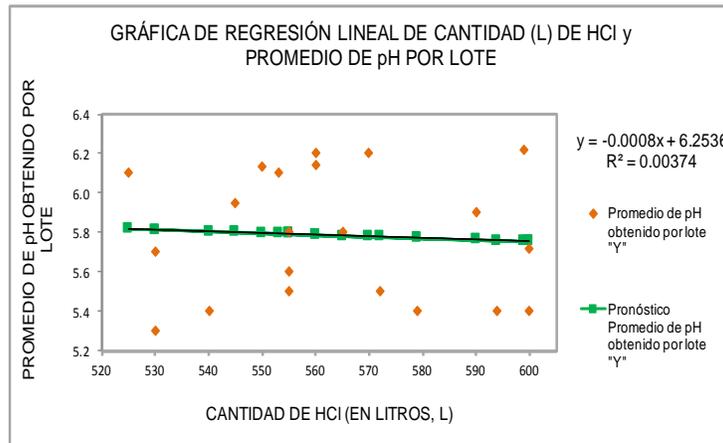


Figura 12. Gráfica de Regresión Lineal de Cantidad (L) de HCl y promedio de pH por lote.

Concluyendo la primera prueba se enuncia que *la prueba no presenta una correlación entre las variables evaluadas.*

Segunda prueba de Regresión Lineal

Corresponde a las variables en relación de la:

Cantidad de HCl adicionado en la etapa crítica con el peso final (Kg) de la solución Vs Peso de la solución final
 Se consideró como una opción posible, dado que al realizar esta medición en la etapa crítica y al adicionarse el HCl se

incrementa el volumen de dicha solución, esto implicaría que el valor de pH que requiere el cumplimiento de la especificación, así como el cumplimiento de la política de rendimiento que se mide en primera instancia en Kg de peso, podrían estar relacionadas, se realizó la linealización y los resultados se muestran a continuación en la **Tabla 2:**

Tabla 2. Resumen de la segunda prueba de Regresión Lineal

| VARIABLES DE LA REGRESIÓN LINEAL | VALOR OBTENIDO | PRUBA EXITOSA (SI/NO) |
|---|--|-----------------------|
| CANTIDAD DE HCl (EN LITROS, L) | 1.2376, EJE X NO INFLUYE EN RELACIÓN CON EL PESO DE LA SOLUCIÓN FINAL. | NO |
| PROMEDIO DE pH OBTENIDO POR LOTE VALOR DE R | 0.1134 NO REFLEJA UNA CORRELACION LINEAL | |
| PENDIENTE "m" REPRESENTA EL TIPO DE RELACIÓN ENTRE VARIABLES "X" Y "Y" ORDENADA AL ORIGEN "b" REPRESENTA EL NUMERO DE HORAS CUANDO EL TIEMPO DE MUESTREO ES 0 EVALUACIÓN DE LA REGRESIÓN LINEAL | 1.2376 LA RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES ES DIRECTA 1789.8911 $y = 1.2377x + 1789.8911$ | |

Como es posible observar en la tabla anterior, la evaluación *resultado sin éxito*, ya que *las variables no tienen relación lineal*.

La gráfica correspondiente a esta Regresión Lineal de la segunda prueba

tiene una dispersión de puntos alejada de tender hacia una línea recta, como se muestra a continuación en la **Figura 13:**

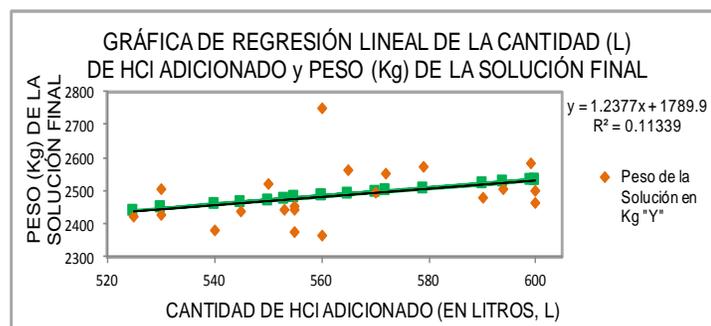


Figura 13. Gráfica de Regresión Lineal de la cantidad de HCl adicionado y peso en Kg de la solución final

Concluyendo la segunda prueba se enuncia que *la prueba no presenta una correlación entre las variables medidas.*

Tercera prueba de Regresión Lineal

Detalla la relación que existe entre las variables del:

Peso de la solución final Vs Promedio de pH obtenido por lote muestreado

Esta tercera prueba implica la cantidad adicionada de HCl para alcanzar la especificación necesaria de pH entre 5.0 y 6.0, como ya se ha mencionado anteriormente, para continuar con el resto

de las etapas del proceso y en la misma instancia esa adición se ve reflejada en el peso final de la solución. Los resultados de la prueba se dan a conocer a continuación de forma resumida en la **Tabla 3.**

La representación gráfica de la tercera prueba de Regresión Lineal expone una dispersión de puntos que no resulta en tendencia de línea recta, confirmándose nuevamente la ecuación de esta tercera prueba en la **Figura 14.**

Tabla 3. Resumen de la tercera prueba de Regresión Lineal

| VARIABLES DE LA REGRESIÓN LINEAL | VALOR OBTENIDO | PRUBA EXITOSA (SI/NO) |
|--|---|-----------------------|
| PESO DE LA SOLUCIÓN FINAL (EN KG) | 0.0004, EJE X | NO |
| PROMEDIO DE pH POR LOTE | NO INFLUYE EN RELACIÓN CON EL VALOR DE Ph POR LOTE REPRESENTADA EN EL EJE Y | |
| VALOR DE R | 0.0154 NO REFLEJA UNA CORRELACION LINEAL | |
| PENDIENTE "m" REPRESENTA EL TIPO DE RELACIÓ ENTRE VARIABLES "X" Y "Y" ORDENADA AL ORIGEN "b" | 0.0004 LA RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES ES INVERSA | |
| REPRESENTA EL NUMERO DE HORAS CUANDO EL TIEMPO DE MUESTREO ES 0 | 4.6385 | |
| EVALUACIÓN DE LA REGRESIÓN LINEAL | $y = 0.0005X + 4.6385$ | |

en dar respuesta al resultado de acidez de la muestra que tomó Departamento de Producción.

La quinta prueba de Regresión toma las mismas variables que en la cuarta prueba, solamente con la diferencia de que en lugar de presentarse los tiempos de las muestras cuyo primer resultado se definieron dentro de especificación se utilizaron los tiempos correspondientes de todos los lotes muestreados, inclusive si su primera muestra no se encontró con un resultado dentro de especificación.

La cuarta prueba se utilizó como un indicador de la amplitud en la relación que existe entre estas variables, se puede explicar que esta quinta prueba es un complemento de la cuarta prueba y dará una certeza de la correlación que presentan estas variables.

Las áreas de aplicación de este sistema para el proceso tratado en este diagnóstico son:

- Maquinaria
- Método
- Mano de obra
- Materiales
- Herramientas

Las etapas del evento Kaizen se realizaron en un lapso de 5 días, conjuntamente con el personal operativo e ingenieril de la empresa farmacéutica, en los cuales y a partir de las metodologías anteriores de lluvia de ideas, diagramas causa y efecto, diagrama de proceso, Estadística descriptiva y de Control Estadístico de la Calidad, se definieron una lista de acciones y actividades a realizar como parte de la propuesta de mejora:

- Establecer un método formal para las etapas del muestreo.
- Establecer un intervalo de tiempo para realizar las etapas de muestreo.
- Colocar lámparas y focos adicionales en las áreas donde se toman las lecturas de pH.
- Acondicionar el área donde se realizan las etapas de muestreo para

garantizar la comodidad del personal operativo.

- Realizar campañas semestrales de capacitación exclusivamente para las etapas de muestreo.
- Acondicionar con sensores medidores de pH los reactores ocupados en el tren de equipos del proceso.
- Evaluar las especificaciones para el cálculo del rendimiento del proceso.
- Reducir, mediante adiciones normalizadas y graduales, la amplitud del rango de solvente utilizado en la etapa crítica del proceso para lograr cumplir la especificación de acidez.

- Incluir dentro del Instructivo de

Fabricación del IP1 un paso adicional, antes de iniciar la Etapa Crítica, en el que se detalle el hacer una solicitud formal (por escrito, llenar un formato, etc.) para un análisis de muestra al departamento de Control de Calidad. En esta solicitud se deberá señalar la hora aproximada en la que se llevará la muestra para su análisis y posible liberación.

Como complemento se presenta a continuación en la **Figura 15** un Diagrama de Proceso:

| DIAGRAMA DE PROCESO PARA ETAPA CRÍTICA DE PRODUCTO INTERMEDIO 1 | | | | | | | |
|--|----------|-------------------------|---|--|---|-------------------|--|
| RESUMEN | PRESENTE | TIEMPO | | | | | |
| OPERACIÓN | 7 | 420 | | | | | |
| TRANSPORTE | 0 | 0 | | | | | |
| RETRASOS | 0 | 0 | | | | | |
| INSPECCIÓN | 3 | 40 a 45 | | | | | |
| ALMACENAMIENTO | 1 | N/A | | | | | |
| NOTAS: C. C. SE REFIERE AL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD | | MÉTODO: SITUACIÓN IDEAL | | | | | |
| | | | ○ | EL CÍRCULO GRANDE REPRESENTA UNA OPERACIÓN | | | |
| | | | ⇒ | LA FLECHA INDICA TRANSPORTE | | | |
| | | | D | LA LETRA "D" MAYÚSCULA INDICA RETRASOS | | | |
| | | | □ | UN CUADRO INDICA UNA INSPECCIÓN | | | |
| | | | ▽ | UN TRIÁNGULO REPRESENTA UN ALMACENAMIENTO | | | |
| DESCRIPCIÓN DE LOS EVENTOS | SÍMBOLOS | | | | | TIEMPO EN MINUTOS | COMENTARIOS |
| | ○ | ⇒ | D | □ | ▽ | | |
| SOLICITAR AL DEPARTAMENTO DE C.C. UN ANÁLISIS DE MUESTRA DENTRO DE 7 HORAS APROXIMADAMENTE | ○ | ⇒ | D | □ | ▽ | 10 | SE RECOMIENDA SOLICITAR ESTE ANÁLISIS PARA QUE EL DEPTO DE . C.C. ESTE PREVENIDO AL MOMENTO DE LLEGAR LA MUESTRA |
| AJUSTE DE TEMPERATURA | ○ | ⇒ | D | □ | ▽ | 20 | SIN COMENTARIOS |
| PRIMERA ADICIÓN DE HCL | ○ | ⇒ | D | □ | ▽ | 300 | SIN COMENTARIOS |
| SEGUNDA ADICIÓN DE HCL | ○ | ⇒ | D | □ | ▽ | 60 | SIN COMENTARIOS |
| TERCERA ADICIÓN DE HCL | ○ | ⇒ | D | □ | ▽ | 40 | GRADUALMENTE SE ADICIONA HASTA OBTENER LA ACIDEZ NECESARIA |
| MUESTREO | ○ | ⇒ | D | □ | ▽ | 5 a 10 | ESTE MUESTREO LO REALIZA EL DEPTO. DE PRODUCCIÓN |
| ANÁLISIS DE MUESTRA EN C.C. | ○ | ⇒ | D | □ | ▽ | 30 | PERSONAL DE PRODUCCIÓN LLEVA LA MUESTRA AL DEPTO. DE C.C. |
| SE CONTINUA CON LAS SIGUIENTES OPERACIONES DEL PROCESO | ○ | ⇒ | D | □ | ▽ | N/A | CONTINÚAN EL RESTO DE OPERACIONES |

Figura 15. Diagrama de Proceso para la Etapa Crítica con la mejora

Destacando de esta Figura 15 se tiene la situación ideal de operación para la Etapa Crítica del Producto Intermedio 1, aquí se incluye la descripción de las operaciones, así como los tiempos de operación mismos.

En el recuadro marcado con color verde se puede apreciar cómo se incluye la última propuesta de mejora, en la que se detalla el hacer una solicitud al Departamento de Control de Calidad para un análisis de muestra. Con esto se esperaría que al estar avisados formalmente se redujera el tiempo de atención proporcionado al departamento de Producción, evitando así posibles retrasos.

RESULTADOS

A través, del análisis en la 1^a, 2^a y 3^a Regresiones Lineales y la falta de correlación entre las variables inherentes al Proceso de Producción, fue necesario ampliar el estudio incluyendo áreas

relacionadas al departamento de Producción, siendo el más cercano el Departamento de Control de Calidad.

Las Regresiones Lineales se hicieron para conocer el grado en que se relacionan las variables participantes en la etapa crítica del proceso, variables tales como:

Del Departamento de Producción:

- ✓ Promedio de pH muestreado por lote^{1a} regresión
- ✓ Cantidad de HCl adicionado en la etapa crítica^{2a} regresión
- ✓ Peso final de la solución^{3a} regresión

Del Departamento de Producción y del Departamento de Control de Calidad:

- ✓ *Tiempo total de muestreo*
- ✓ *Tiempo total de operación de la etapa crítica*

Para cada una de las regresiones elaboradas se realizó el cálculo de la Coeficiente de correlación múltiple, Coeficiente de determinación R^2 , R^2 ajustado, Error típico y el número de observaciones, también sus respectivas

gráficas de probabilidad normal y su gráfica de regresión lineal, destacando los resultados en las tablas de resumen de cada prueba. Como resultado de los estudios de regresión lineal, se determinó que el incumplimiento de especificaciones tenía relación con el tiempo de atención que proporciona el Departamento de Control de Calidad. *Lo anterior, no hubiese sido posible, de no ser por la interpretación de las regresiones lineales, que forzaron a ver la problemática fuera del Departamento de Producción.*

Cuarta prueba de Regresión Lineal

Presenta las variables de los:

Tiempos totales de muestreo de la etapa crítica Vs Tiempos totales de operación

De esta misma etapa, estos tiempos corresponden únicamente a las muestras que en su primera medición realizada por el Departamento de Control de Calidad se encontraron dentro de especificación. No se han tomado en cuenta los tiempos de aquellas muestras cuya primera medición se encontró fuera de especificación.

La primera variable corresponde a la actividad de muestreo en la cual producción realiza un primer muestreo, utilizando como herramienta de medición de pH las tiras de papel indicador, si la medición tomada es satisfactoria, y se encuentra dentro de la especificación, se envía al Departamento de Control de Calidad en el cual, con ayuda de un sensor (pH-metro) con un rango preciso de medición se tomará lectura del pH.

De encontrarse la muestra fuera de la especificación de acidez (pH), el Departamento de Control de Calidad notificará al Departamento de Producción para que se tomen medidas que permitan entrar en especificación a la solución y pueda continuar con las siguientes etapas del proceso. La segunda variable corresponde al Tiempo total de operación de la etapa crítica, esto engloba las adiciones iniciales de Ácido Clorhídrico a la solución y posteriormente la toma(s) de muestra(s) que realiza el Departamento

de Producción, acoplado los tiempos que toma el Departamento de Control de Calidad en realizar las mediciones de

acidez. El resumen de la cuarta prueba de Regresión lineal es el siguiente **Tabla 4**:

Tabla 4. Resumen de la cuarta prueba de Regresión Lineal

| VARIABLES DE LA REGRESIÓN LINEAL | VALOR OBTENIDO | PRUBA EXITOSA (SI/NO) |
|--|--|-----------------------|
| TIEMPO TOTAL DE MUESTREO (EN MINUTOS) | 2.6418, EJE X SI INFLUYE EN RELACIÓN CON EL TIEMPO TOTAL DE OPERACION. | NO |
| TIEMPO TOTAL DE OPERACIÓN (EN MINUTOS) | REPRESENTADA EN EL EJE Y SI VA EN FUNCION MEDIA DEL TIEPO TOTAL DEL MUESTREO | |
| VALOR DE R | 0.0037 REFLEJA UNA CORRELACION LINEAL MEDIA | |
| PENDIENTE “m” REPRESENTA EL TIPO DE RELACIÓ ENTRE VARIABLES “X” Y “Y” ORDENADA AL ORIGEN “b” REPRESENTA EL NUMERO DE HORAS CUANDO EL TIEMPO DE MUESTREO ES 0 | 2.6418 LA RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES ES DIRECTA | |
| EVALUACIÓN DE LA REGRESIÓN LINEAL | 359.877 $y = 2.6418X + 359.8$ | |

El valor de $R^2 = 0.5624$ en esta Cuarta Regresión determina que si existe una relación entre ambas variables.

El valor de la pendiente “m” al ser positiva con un valor de 2.6418 representa una relación directa entre ambas variables y la proporción de ésta.

La ordenada al origen “b” 359.88 representa el tiempo en minutos, correspondiente a aproximadamente 6

horas del Tiempo total de la operación, si el tiempo de muestreo fuera cero.

Si el tiempo de muestreo, por ejemplo, fuera de diez minutos (es el tiempo promedio real), entonces el tiempo restante corresponde al tiempo que el Departamento de Control de Calidad ha empleado para realizar la prueba y para liberar o no la muestra.

Dado este hallazgo, se ha identificado por primera vez que la variabilidad del Tiempo

total de operación es afectada por las decisiones de un departamento ajeno al de Producción.

A continuación, se muestra el resultado gráfico del hallazgo **Figura 16**:

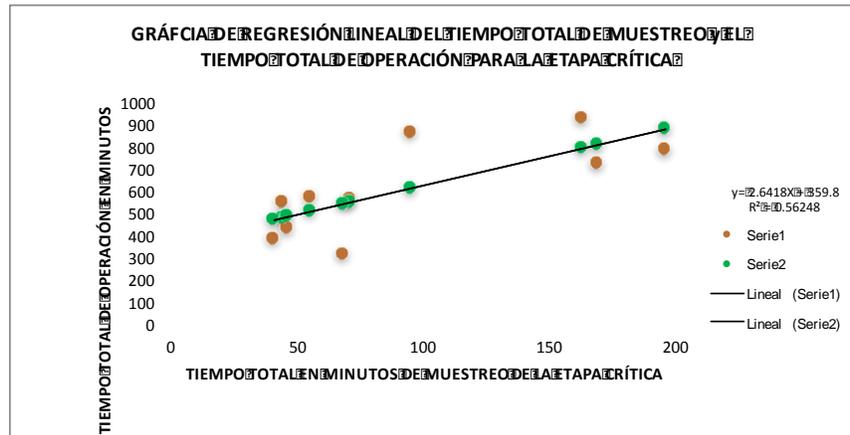


Figura 16. Gráfica de Regresión Lineal del Tiempo total de muestreo Vs Tiempo total de operación para las muestras por lote cuya primera medición se encontró en especificación

Concluyendo con esta prueba se observa por la representación gráfica de la Regresión Lineal muestra una dispersión de puntos y una pendiente que empiezan a denotar una cercanía entre los valores graficados, empieza a formarse una tendencia en línea recta, *dándose el caso del valor de $R^2 = 0.5624$ que se puede expresar como la existencia de una correlación media entre estas dos variables.*

Quinta prueba de Regresión Lineal

Observando el comportamiento de la cuarta prueba en la cual se evidencia una relación media entre ambas variables de tiempo total de muestreo y de operación, dio la pauta para realizar una quinta prueba de Regresión Lineal que involucrará todos los datos muestreados de las variables:

Tiempo total de muestreo Vs Tiempo total de operación

Cabe destacar que en esta Quinta Prueba a diferencia de la Cuarta Prueba en donde

los datos empleados correspondieron a muestreados, inclusive si su primera muestra no se encontró con un resultado dentro de especificación. A continuación, se presenta el resumen de esta Quinta Prueba en la **Tabla 5**:

Tabla 5. Resumen de la quinta prueba de Regresión Lineal

| VARIABLES DE LA REGRESIÓN LINEAL | VALOR OBTENIDO | PRUBA EXITOSA (SI/NO) |
|--|---|-----------------------|
| TIEMPO TOTAL DE MUESTREO (EN MINUTOS) | 0.9545, EJE X | NO |
| TIEMPO TOTAL E OPERACIÓN (EN MINUTOS) VALOR DE R | NO INFLUYE EN RELACIÓN CON EL VALOR DE Ph. REPRESENTADA EN EL EJE Y SI VA EN FUNCION MEDIA DEL TIEPO TOTAL DEL MUESTREO | |
| PENDIENTE "m" REPRESENTA EL TIPO DE RELACIÓ ENTRE VARIABLES "X" Y "Y" ORDENADA AL ORIGEN "b" REPRESENTA EL NUMERO DE HORAS CUANDO EL TIEMPO DE MUESTREO ES 0 EVALUACIÓN DE LA REGRESIÓN LINEAL | 0.8523 NO REFLEJA UNA CORRELACION LINEAL 0.9545 LA RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES ES INVERSA | |
| | 482.3296 | |
| | $y = 0.9546X + 482.33$ | |

Derivado del comportamiento de los datos obtenidos en la representación gráfica de la **Figura 17** se obtuvo como resultado una relación estrecha entre las variables medidas, dentro de este resultado se puede decir que la variable del Tiempo total de operación de la operación crítica se encuentra relacionada en 0.9546 con el Tiempo total de muestreo, como se muestra a continuación de forma gráfica:

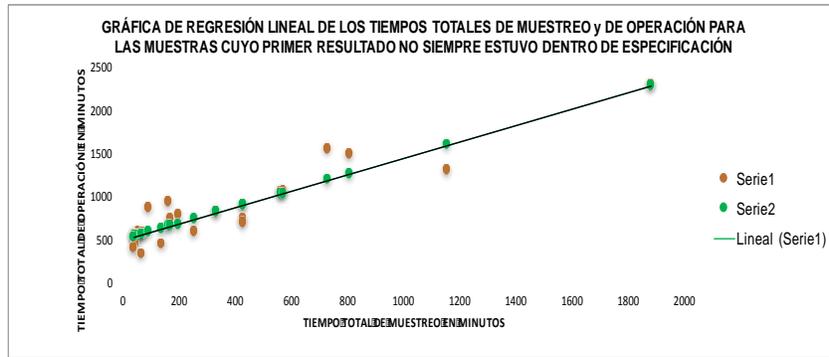


Figura 17. Gráfica de Regresión Lineal del tiempo total de muestreo y el tiempo total de operación por lote para la etapa crítica

Dado este enunciado y los resultados de esta prueba, se expone la relación estrecha entre estas dos variables.

El hallazgo del valor de la ordenada al origen “b” de la ecuación de regresión lineal cuyo valor fue de 482.33 medida en minutos:

$$y = 0.9546x + 482.33$$

El cual corresponde a aproximadamente 8 horas; de aquí se desprende que el

Tiempo total mínimo de la operación para la etapa crítica es de 8 horas.

Sin embargo, también deja en claro, por el resultado de la pendiente “m” de 0.9546 que después de esas 8 horas cada minuto que corra en el tiempo total de muestreo se verá aumentado en la misma proporción de minutos en el Tiempo total de operación de la etapa crítica. Por ejemplo:

Tabla 6. Tiempo de muestreo “x” aumentado 0, 1 y 2 minutos en contraste con Tiempo total de operación “y”

| Tiempo de muestreo “x” | Tiempo total de operación “y” |
|------------------------|-----------------------------------|
| 0 minutos | $y=(0.9546)(0) + 482.33 = 482.33$ |
| 1 minuto | $y=(0.9546)(1) + 482.33 = 483.30$ |
| 2 minutos | $y=(0.9546)(2) + 482.33 = 484.20$ |

Por lo que resulta muy interesante, que, de estos tiempos, solamente la parte de:

0.9546x, corresponde al Tiempo de muestreo.

Así las 8 horas restantes (482.33 minutos, “b” ordenada al origen), corresponden a la única operación restante cuyo responsable es el Departamento de Control de Calidad y consiste en la medición de la muestra y liberación o no de la misma.

Concluyendo con esta prueba se observa por el resumen y la representación gráfica que la dispersión de puntos y la pendiente resaltan un comportamiento agrupado

entre los valores graficados, empieza a formarse una tendencia en línea recta, *dandose el caso del valor de $R^2 = 0.8523$ se puede expresar que existe un alto grado de correlación entre estas dos variables siendo esta prueba un éxito.*

A continuación, en la **Figura 18**, se muestra un resumen gráfico comparativo de los resultados de R^2 que se realizaron en todas las Regresiones Lineales:

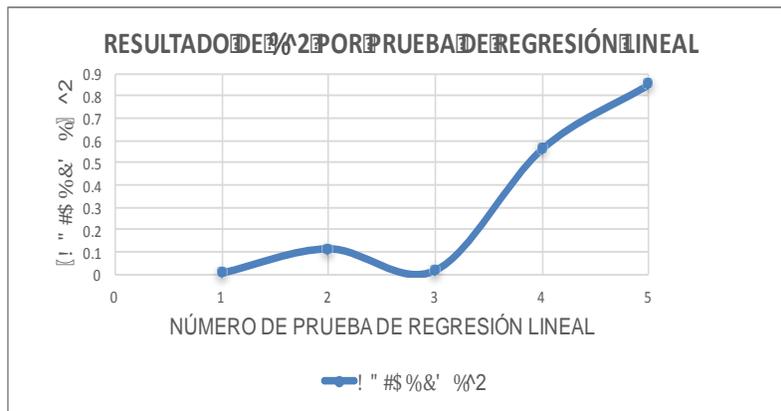


Figura 18. Resumen gráfico comparativo del valor de R^2 por cada prueba de Regresión Lineal

Como se puede apreciar en la Figura 18, los resultados de R^2 correspondientes a las primeras tres pruebas de Regresión Lineal presentan un valor máximo de 0.1,

dejando claro que la relación entre las variables de esas tres pruebas no es estrecha, y más aún el grado de relación que presentan las unas con las otras no es

significativo, descartando así que la propuesta de mejora planteada inicialmente sobre la relación entre el valor de pH obtenido iba en función de la cantidad de HCl adicionado a la solución resultando una planteamiento equivocado. Sin embargo, la cuarta y quinta prueba de Regresión obtuvieron un valor de R^2 de 0.56 y 0.85 respectivamente, dejando evidencia de un grado de relación significativo en comparación con las variables medidas en las primeras tres pruebas.

Así el resultado de los valores de R^2 permitió redireccionar la propuesta de mejora con el fin de encontrar alternativas de relación con un fundamento matemático, definiendo y exhibiendo la causa real de variación del proceso mediante la identificación del factor que propicia el incumplimiento de especificación.

DISCUSIÓN

Con base a los resultados anteriores se presenta lo siguiente:

El establecimiento de un Método de muestreo con los requerimientos, actividades, equipo y tiempos para realizarse en el Departamento de Producción. Cabe destacar, la relevancia del establecimiento de los intervalos de tiempo de muestreo y del seguimiento de los procedimientos establecidos, ya que, de no hacerlo, la **variabilidad** de este continuaría con un rango de **17 minutos como tiempo mínimo y hasta 38 horas como tiempo máximo** del Proceso de Producto Terminado 1.

Como resultado del análisis del proceso, se hace la recomendación de priorizar la realización periódica de al menos 2 veces al año. Con capacitaciones referentes a los métodos de muestreo empleados en la etapa crítica del proceso.

Partiendo de los resultados obtenidos mediante la metodología Kaizen, se

sugiere realizar un estudio de iluminación para colocar un refuerzo de iluminación (lámparas, focos) en las áreas donde se realizan los muestreos, según lo establezca las NOM's vigentes y aplicables.

Realizar un estudio de costos para la inversión en infraestructura, específicamente enfocados en el reemplazo a largo plazo de los reactores de acero inoxidable por unos reactores vidriados ya que estos son menos propensos a la formación de impurezas en las soluciones ácidas contenidos en éstos. Incluir dentro del Instructivo de Fabricación del Proceso del IP1 un paso adicional, antes de iniciar la Etapa Crítica, en el que se detalle el hacer una solicitud formal (por escrito, llenar un formato, etc.) para un análisis de muestra al Departamento de Control de Calidad.

Instalar sensores medidores de pH en los reactores por donde corre la etapa crítica

del proceso, reemplazando así el uso de tiras de papel pH.

La realización de un estudio que permita establecer un intervalo de tiempo que ayude a la estabilización de la volatilidad de la solución ya que estos intervalos afectan la acidez final de la solución.

Se recomienda trabajar con el Departamento de Control de Calidad de manera cercana, *ya que uno de los resultados significativos que mostró el Método de Regresiones Lineal, es que la relación entre las variables del Tiempo total de muestreo y el Tiempo Total de operación es estrecha (obteniendo un resultado de Coeficiente de correlación múltiple de $R^2=0.92$)*, dejándonos con el entendimiento de que el Tiempo total de operación va en función del Tiempo total de muestreo, en el cual los Tiempos de atención que proporciona el Departamento de Control de Calidad son claves para el flujo continuo y efectivo del proceso.

Se presenta un Diagrama de Gantt en la **Figura 19**, que muestra la réplica de una situación ideal para los Tiempos de operación de la etapa crítica que permitiría la disminución de la variabilidad.

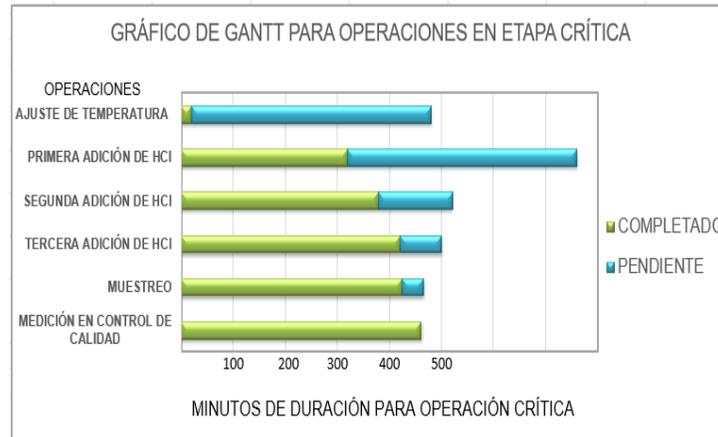


Figura 19. Gráfico de Gantt de la situación ideal para los tiempos de operación de la etapa crítica

Los tiempos de operación ideales para la etapa crítica serían:

Ajuste de Temperatura: 20 minutos

Primera adición de HCl:

300 minutos (5 horas, 300 L de HCl adicionado)

Segunda adición de HCl:

60 minutos (1 hora, 200 L de HCl adicionado)

Tercera adición de HCl:

40 minutos (se adicionan los últimos 30 L de HCl)

Muestreo en Producción: de 5 a 10 minutos

Medición de acidez en el departamento de Control de Calidad: 30 minutos

Se presenta en la Figura 19, un tiempo normalizado de 30 minutos de atención por parte del Departamento de Control de Calidad, es parte crucial para lograr el cumplimiento de especificaciones, esto soportado por los resultados de las pruebas de Regresión Lineal. Esta situación ideal conforma un tiempo total de **460 minutos (7.67 horas)**, suponiendo una mejora significativa en comparación con otros tiempos por lote que se midieron de igual manera.

CONCLUSIONES

El incumplimiento de las especificaciones o políticas establecidas por la empresa farmacéutica en donde se llevó a cabo el presente proyecto, brinda una oportunidad de mejora para disminuir la variabilidad en el tiempo del proceso y el incumplimiento detectado.

En la etapa diagnóstica, a través de la metodología de Estadística Descriptiva y Control Estadístico de la Calidad, fue posible identificar y evidenciar el incumplimiento de las especificaciones en la etapa crítica del Proceso del IP1, lo cual incrementa la variación del Tiempo total de operación.

Se planteó la relación entre las variables detectadas y muestreadas. Así como, la estrategia que permitiría reducir la variación del tiempo del proceso detectado en la etapa diagnóstica y el cumplimiento de las especificaciones de dicho proceso. Con el uso del Método de Regresión Lineal, se estableció la posible

relación entre las variables categorizadas del proceso.

A medida que se realizó cada una de las regresiones lineales, con cada par de variables con una “posible relación”, se fueron descartando una a una a través del análisis de los resultados en cada caso. Lo que dio pauta a buscar variables externas que se relacionan con el Departamento de Producción.

De esta manera, se encontró que el Tiempo total de muestreo “podría tener relación” con el Tiempo total de operación, a pesar de que el promedio del Tiempo total por muestreo es de diez minutos y el Tiempo total de operación tenía un rango de 5 horas y media como mínimo y hasta casi 38 horas como máximo.

El análisis de la cuarta y quinta regresión lineal, resultaron favorables, encontrando una relación estrecha entre estas dos últimas variables. En esta misma etapa, al continuar con el análisis se identificó que la proporción en la que el Tiempo total de

muestreo afecta el Tiempo total de operación es casi de un minuto ($m=0.9546$, valor de la pendiente). El Tiempo total de operación se veía afectado por al menos 8 horas que correspondían al tiempo de medición de la muestra del Departamento de control de calidad, siendo ésta la coyuntura del proceso y la propuesta de mejora con mayores posibilidades para el logro del objetivo general, con base al modelado matemático.

Se presentó mediante un Diagrama de Gantt la proyección de la reducción de tiempos esperada con respecto a la propuesta planteada, en la modificación de los tiempos, secuencia de operaciones y cantidades de HCl del Proceso del IP1 (Etapa Crítica). Las cuales mostraron una reducción de Tiempo promedio de operación total de 856.97 minutos a una reducción de una situación ideal de operación de 461 minutos (representando un porcentaje del 45% de mejora) el cual

rebasa el 25% planteado en el objetivo general del presente proyecto, dando así cumplimiento al mismo.

REFERENCIAS

- [1] World Health Organization (WHO). (2009) Technical Report Series, No. 953, WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Annexe 4, Procedure for assessing the acceptability, in principle, of active pharmaceutical ingredients for use in pharmaceutical products, 149-161. WHO Press, Switzerland.

Available in:

https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/ProcedureAssessingAcceptabilityPrincipleActivePharmaceuticalTRS953Annex4.pdf?ua=1

- [2] Roy, J. (2011). *An Introduction to Pharmaceutical Sciences: Production, Chemistry, Techniques and Technology*. Woodhead Publishing, UK and USA.

- [3] World Health Organization (WHO) (2007) Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guideline and related materials. Volume 2, second update edition. Good manufacturing practices and inspection. WHO Press, Switzerland.

Available in:

https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/QualityAssurancePharmVol2.pdf

- [4] Montgomery, D. C. (2009). *Statistical quality control* (Vol. 7). Wiley, New York.

- [5] Hdz-Jasso, A. M., Contreras-Valenzuela, M. R., Rodríguez-Martínez, A., Romero, R. J., &

Venegas, M. (2015). Experimental heat transformer monitoring based on linear modelling and statistical control process. *Applied Thermal Engineering*, 75, 1271-1286.

- [6] Hernández- Jasso A.M., Contreras-Valenzuela M.R., R. J. Romero-Domínguez R.J., Selección de parámetros en procesos termodinámicos para análisis estadístico utilizando la metodología CEP. Congreso Internacional de Investigación de AcademiaJournal.com. Celaya 2014. ISSN 1946-5351 Online, Vol. 6 No.5, p. 2172 – 2177.

NOMENCLATURA

A_2 : Constante para la carta de control (0.577 para $n = 5$)

D_3 : Constante para la carta de control (0 para $n = 5$)

D_4 : Constante para la carta de control (2.115 para $n=5$)

d_2 : Constante para la carta de control (2.326 para $n=5$)

LSC: Límite Superior de Control;

LIC: Límite Inferior de Control;

LC: Línea Central;

n : Tamaño de subgrupo;

\bar{x} : Media;

R: Rango

σ = Desviación estándar;

μ = Media poblacional;

\bar{R} : Media de los rangos;

C_p = Capacidad del proceso;

C_{pk} = Capacidad potencial del proceso;

LSE: Límite Superior de Especificación;

LIE: Límite Inferior de Especificación;