

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA.
UNAN - LEÓN
FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE MATEMATICA Y ESTADISTICAS



CONTROL ESTADISTICO DE CALIDAD DE LAS TABLETAS DIVINA
LABORATORIOS DIVINA S.A. MARZO – ABRIL DEL 2004

AUTORES:

BR. ESCALANTE ESCALANTE NATHANAEL.
BR. MOYA ARGUELLO XAVIER ANTONIO.
BR. SALINAS VASQUEZ JONATHAN ELIÉZER.

TUTORES:

MSC. ANA CRISTINA ROSTRAN.
DR. SIMON A. CASTILLO.

“A LA LIBERTAD POR LA UNIVERSIDAD”

195.649

c.2

EST
378.2
E74c
[2004]

I. INTRODUCCIÓN

La empresa de los Laboratorios Divina S.A. de la ciudad de León, nace el 30 de Junio de 1970, fundada por el Doctor Enrique Alvarado Sarrias, el nombre de Laboratorios Divina proviene del primer producto de su especialidad tabletas Divina.

La infraestructura de este Laboratorio comenzó en una casa particular mientras se construía el edificio que actualmente ocupa, contaba en ese entonces con maquinarias de producción de 2 pastilladoras, 3 encelofanadoras y 1 horno secador para la elaboración y empaque de las tabletas, además de un personal de 7 personas.

La calidad en los medicamentos que produce esta empresa tiene como objetivo la eficacia, seguridad y estabilidad de ellos, la implementación de normas como las Buenas Prácticas de Fabricación (BMF) y la Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), requiere especificaciones de la materia prima, manufactura y el material de empaque con el fin de mantener un control de todos los productos que se elaboran en esta empresa.

En general estas normas permiten eliminar confusiones entre los medicamentos, la contaminación, el daño durante la producción y almacenamiento, además de lograr rastrear el producto que sea la causa de defecto. El conjunto de operaciones y actividades organizadas en la empresa, tienen como objeto garantizar que los medicamentos posean la calidad requerida para su uso.

Los datos de este trabajo fueron tomados en el periodo de Marzo – Abril del 2004, teniendo como objetivo principal el análisis de las variables que determinan la calidad en las tabletas Divina, estas se analizarán bajo métodos de Control Estadístico de Calidad.

En nuestro trabajo analizamos el control de calidad en el área producción de las tabletas Divina bajo herramientas estadísticas con el fin de brindar información documental hacia la empresa y que esta pueda tomar



medidas estratégicas como producto terminado de tal manera que se puedan evitar perdidas y ayudar al desarrollo de la empresa.

II. OBJETIVOS.

2.1 OBJETIVO GENERAL.

- * Analizar bajo técnicas de Control Estadístico de Calidad las variables Peso, Grosor, Friabilidad, Desintegración y Dureza, que determinan la calidad de las tabletas Divina como producto terminado.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- * Determinar si el peso de las tabletas Divina es exacto y preciso.
- * Determinar el riesgo de aceptación de productos defectuosos para el productor y el consumidor de acuerdo al lote de las tabletas.
- * Construir gráficos de control para las variables peso, grosor, desintegración, friabilidad y dureza de las tabletas Divina.

III. MARCO TEORICO

Los Laboratorios Divina S. A. del departamento de León, es una Industria Farmacéutica en donde se elaboran las tabletas Divina, el cual es el producto tradicional de producción para la empresa y el mercado nacional.

El proceso de la elaboración de la Tabletas Divina involucra una serie de fases en la que se determina la calidad, la extracción de la muestra y los análisis estadísticos empleados en el trabajo. Existen diferentes factores que inciden en la calidad del producto en la mayoría de los casos no son detectables, pero se pueden reducir mejorando la tecnología, capacitando al personal y mejorando el proceso productivo el cual permite reducir los costos y elevar la rentabilidad en sus productos.

La empresa se caracteriza por mejorar la calidad de cada uno de sus productos donde cada uno de ellos está identificado por las normas de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) y Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).

Estas normas tienen como objetivo garantizar el cumplimiento de calidad y el procedimiento en función de la seguridad y eficacia de los productos fabricados, para esto es muy necesario especificar las condiciones bajo las cuales los productos (medicamentos) deben operar para mostrar una completa seguridad de que garanticen la salud del consumidor.

En la actualidad es difícil decidir cuando un proceso esta o no bajo control, si no se dispone de determinados elementos de análisis estadísticos para la descripción de las etapas de elaboración de la Tabletas Divina, daremos algunos conceptos y procedimientos importantes para el estudio de las variables que estaremos analizando.

Plantaremos los requisitos que la empresa cumple en la planta de producción de los Laboratorios Divina, S. A.

Objetivos de la planta de producción:

1. Que todo el personal involucrado en la planta de producción conozcan y cumplan con las normas generales en la planta para asegurar el cumplimiento de las normas.
2. Que el cumplimiento de estas normas sean de carácter obligado y de aplicación para todo el personal que labora de manera temporal o permanente en la planta de producción.

3.1 NORMAS DE CALIDAD DE LOS LABORATORIOS DIVINA S.A.

La importancia de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), requiere de las especificaciones de la materia prima, material de empaque y los métodos de control que estén definidos y escritos de antemano.

Las razones del porque surge esta norma en el caso de los medicamentos es por lo siguiente:

- a) Los medicamentos no son escogidos generalmente por los consumidores a la hora de su compra sino por una tercera persona; El medico.
- b) El costo del producto no es determinante, hay condiciones gratuitas al ser entregados por instituciones, como el ministerio de salud u otros organismos afines a la salud.
- c) El consumidor no tiene la habilidad y el conocimiento suficiente para juzgar los efectos terapéuticos y estabilidad del producto.

Para las normas de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) estas corresponden a una colección de recomendaciones en donde interviene.

Lograr la protección de los productos, eliminar el daño durante la producción y almacenamiento, eliminar la contaminación de los productos y lograr que sea posible rastrear un producto que cause un defecto en los demás.

En general estas normas son componentes de garantía de calidad que aseguran que los medicamentos sean producidos de forma controlada para la comercialización al consumidor o cliente.

3.2 COSTOS DE CALIDAD DE LOS LABORATORIOS DIVINA S.A.

Costos preventivos: Estos se basan en la supervisión de los materiales y materia prima que se utiliza para la producción, para ello se revisa si existe mal estado de la materia prima o de la maquinaria. Evitar, prevenir defectos y garantizar que el cliente no reciba productos defectuosos.

Costo de inspección: En este se toma en cuenta el tiempo en que se capacita al trabajador y la supervisión del cumplimiento de las normas existentes en cada una de las áreas de producción, evaluando la calidad de los productos en los talleres.

Costo de producción: Este costo inicia desde la importación de la materia prima que suma impuestos aduaneros y agencia de aduana, producción y almacenamiento del producto, material de empaque y como gastos indirectos de la empresa se toma el gasto de pago de agua, luz, teléfono, combustible, limpieza, etc.

Costo de adiestramiento: Son costos que se toman para la capacitación del personal y enseñanza del cumplimiento de los programas dados por normas establecidas para un control fiable de la seguridad del producto y el personal, esto suma gastos en la compra de afiches o rótulos de indicación para cada operario en las áreas.

Costos de evaluación: De conformidad con el cliente un agente de venta se encarga de capacitar al comprador sobre el buen mantenimiento de cada producto ofertado o vendido.

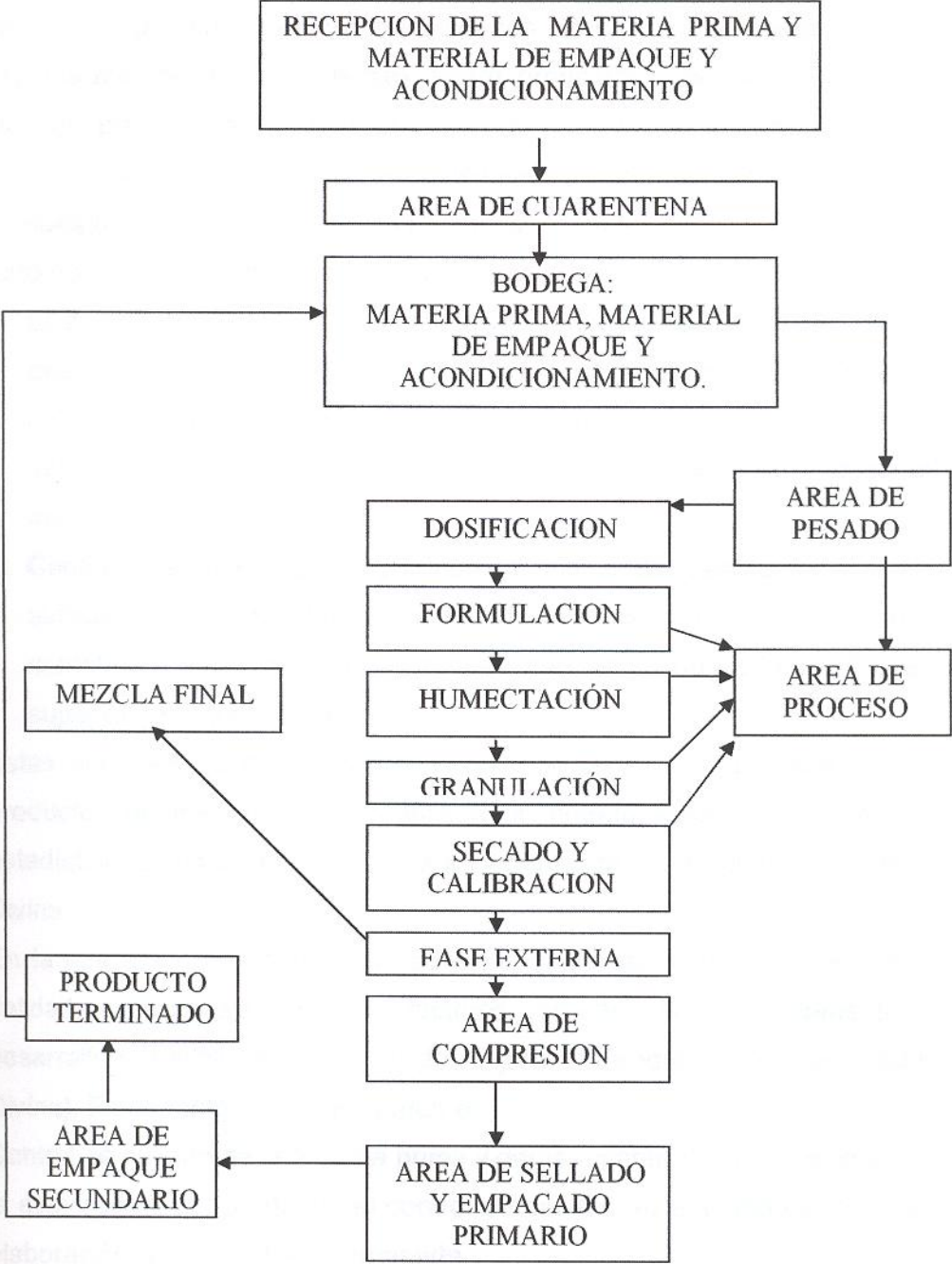
Costos de fallas internas: Este costo se presenta cuando un producto o materia prima presenta complicaciones, estos son defectos que suceden antes de entregar el producto o servicio al cliente.

Costos de fallas externas: Se presentan cuando el producto no funciona satisfactoriamente después de ser entregado al consumidor.

3.3 METODO DE FABRICACIÓN DE LAS TABLETAS.

- Verificar las pesadas de las materias primas y pesar el acetaminofen, cafeína y almidón.
- Mezclar por 15 minutos en el mezclador [V] y preparar el engrudo de almidón.
- Humectar la mezcla y amasar en el equipo amasador por 7 minutos.
- Granular en el granulador rotativo la masa húmeda resultante.
- Secar en el horno de 30 kilos de capacidad por 4 horas y calibrar el polvo seco en el granulador rotativo.
- Poner el polvo calibrado en el mezclador en V, agregar la aspirina al 10% almidón más el estearato de magnesio y mezclar por 3 minutos.
- Pasar este polvo resultante que es la Divina al área de compresión y se tabletea con un peso de 600mg por tableta.

**3.4 FLUJOGRAMA DEL PROCESO DE ELABORACIÓN DE LAS
TABLETAS DIVINA POR EL METODO DE GRANULACIÓN HUMEDA.**



3.5 FUNCIONES PRINCIPALES PARA EL CONTROL DE CALIDAD.

Las funciones principales del control estadístico de calidad se basa en satisfacer plenamente las necesidades del cliente, cumplir con las expectativas del mismo (cliente), lograr productos y servicios sin defectos, diseñar, producir, obtener un producto de satisfacción total de acuerdo con las normas establecidas por las cuales se rigen los productos farmacéuticos en nuestro caso los Laboratorios Divina, S. A.

Esto nos permite alcanzar objetivos como:

1. El de mantener el más elevado nivel de la calidad entre los productos elaborados y sus especificaciones, reduciendo al mínimo la producción defectuosa, tomando en cuenta las materias prima que son sustancias activas e inactivas que se utilizan directamente para la producción de medicamentos.
2. Contribuir a la elevación gradual del índice de calidad, con el fin de satisfacer a plenitud los requerimientos de los consumidores y además contribuir a alcanzar más elevados niveles de calidad e índice de calidad superior a un costo mínimo.

Estas acciones se encaminan a evitar que se produzcan defectos en los productos de manera que se aplique un criterio metodológico de calidad estadística prácticamente efectiva en el área de producción de las tabletas Divina.

En la aplicación de estas actividades se distinguen funciones de control de calidad en donde se muestran factores que intervienen directamente en el desarrollo del proceso con el fin de mejorar el producto elaborado (tabletas Divina). Estos factores se distinguen en:

Control de calidad de la materia prima y demás materiales que se emplean en la elaboración del producto, el control de calidad en el curso del proceso de elaboración y del producto terminado.

En definitiva el control estadístico de calidad es un conjunto de métodos estadísticos adoptados y desarrollados para su aplicación en un producto o

servicio en función del mejoramiento de las calidades de ellos, tomando como eje principalmente el proceso de producción.

Los planes que se adoptaron para el muestreo de aceptación son diseñados para facilitar la decisión de aceptar o rechazar un lote a partir del examen de una muestra tomada y los gráficos de control estadístico de calidad que constituyen métodos continuos y adecuados para estimar la importancia de las diferencias entre un valor maestro y un valor esperado en las muestras, lo que constituye gráficos que describen el proceso tal y como es y no como queremos que sea ya que es posible que la medida del proceso y los límites de control difieran considerablemente de las especificaciones fijadas por el fabricante del producto en este caso empresa Laboratorios Divina, S. A.

En el control estadístico de calidad, refiriéndonos a las variables peso, grosor, desintegración, friabilidad y dureza de las tabletas Divina producido por los Laboratorios Divina, se realizará para las variables en este caso continuas la recopilación de los datos a través de lotes con las especificaciones correspondientes a las normas por la que se rige la empresa.

Las unidades de medición para este muestreo por lotes se encaminan a la aseguración del proceso de producción lo que requiere métodos de razonamientos capaces de cubrir objetivos que permitan a los factores técnicos mantener un nivel de alto rendimiento en producción totalmente de calidad para los consumidores.

3.6 TECNICAS ESTADÍSTICAS PARA EL ANÁLISIS DE LOS DATOS.

La utilización correcta de las técnicas estadísticas, nos permiten describir con precisión los resultados del proceso de estudio para efectuar estimaciones y tomar decisiones.

Las técnicas Estadísticas utilizadas en nuestro estudio son:

- Un muestreo de aceptación por atributos de los datos.
- Prueba de normalidad Kolmogorov – Smirnov.
- Intervalos de confianza.
- Gráficos de control.

3.6.1 Muestreo de aceptación para productos defectuosos.

El objetivo principal del muestreo de aceptación es de reducir la proporción de artículos defectuosos enviados a los clientes. El muestreo de aceptación en una cantidad fija de n artículos de cada lote, se inspecciona cuidadosamente y se dictamina si cada artículo es defectuoso o no, si el número de artículos defectuosos es menor o igual a un número de aceptación.

Previamente especificado el lote se acepta de lo contrario se rechaza; el nivel de calidad aceptable es un límite superior a la fracción de artículos defectuosos que un fabricante esta dispuesto a tolerar.

El riesgo del productor es la probabilidad de rechazar lotes si en realidad la fracción de artículos defectuosos en el lote es el nivel de calidad aceptable o sea es la probabilidad de que el lote bueno sea rechazado.

El riesgo del consumidor es la probabilidad de aceptar lotes que contienen una fracción de artículos defectuosos donde el límite superior de la fracción de artículos defectuosos por lote resulta aceptable para el consumidor o sea es la probabilidad de que el lote malo sea aceptado.

3.6.2 Curva característica operativa.

La curva característica operativa (CO), es una grafica de la probabilidad de aceptar, rechazar y continuar el muestreo de aceptación en cada etapa del proceso. Si al final de cualquier etapa, el número de unidades defectuosas es igual o inferior al número de aceptación, el lote es aceptado. Si durante cualquier

etapa, el número de unidades defectuosas es igual o superior al número de rechazo, el lote es rechazado.

La función de potencia para las curvas características se presentan cuando

H_0 y H_A no son simples (los tamaños de los errores no son definidos correspondientemente), esto es si H_A no es simple $P_{H_A}(C^c)$ no es significativa; o sea que para H_A no es único el modelo de probabilidad para ser calculado sin embargo la probabilidad de aceptación de la región C^c es equivalente a la región crítica C . para cada hipótesis simple en H_A .

La función de potencia en el test.

$$\Pi(\theta) = P_{\theta}(\text{Rechaza } H_0) = P_{\theta}(C)$$

Algunas veces la probabilidad de H_0 es aceptada por una prueba en lugar de una función potencia. Esa probabilidad, también es una función de θ y esta es llamada característica de operación del test:

$$CO(\theta) = P_{\theta}(\text{Aceptar } H_0) = P_{\theta}(C^c)$$

Es completamente de la función potencia.

$$CO(\theta) = 1 - \Pi(\theta)$$

Para obtener un mejor test uno busca una probabilidad 1 de rechazo de H_0 cuando debe ser rechazada y una probabilidad 0 de rechazar H_0 cuando debe ser aceptada. Si llamamos a F_n : función ideal de potencia.

$$F(\theta) = \begin{cases} 0 & \text{Si } \theta \in H_0 \\ 1 & \text{Si } \theta \in H_A \end{cases}$$

Si el tamaño del lote es grande (N) y n es pequeña, la distribución de probabilidad se aproxima a una distribución binomial de modo que si n es mayor a (N) del tamaño del lote, su distribución de probabilidad se aproximará a una distribución hipergeométrica.

Distribución Binomial: Es importante en la probabilidad y estadística cuando los resultados de un ensayo son posibles éxitos o fracasos.

Esta distribución se ejecuta a experimentos que cumplen con las siguientes condiciones:

- El experimento consiste en n pruebas.
- En cada uno de los resultados del experimento existe una probabilidad de éxito denotado por p y una probabilidad de fracaso denotado por q y que se calcula como $q=1-p$.
- Las pruebas ejecutadas deben ser independientes.
- En cada prueba interesa x casos del total de casos.

Formula de la distribución binomial:

$$P\{X = x\} = p(x) = \binom{n}{x} p^x (1-p)^{n-x}$$

Donde:

n: Numero de pruebas de Bernoulli en el experimento.

X: Numero de éxitos, $X=0,1,2,\dots,n$.

p: Probabilidad de éxito del experimento.

La distribución binomial tiene un valor esperado.

Media: $\mu = np$

Varianza: $\sigma^2 = npq$

Desviación estándar: $\sigma = \sqrt{npq}$

La notación factorial $n!$ Se utiliza para representar el producto $n(n-1)(n-2)\dots$.

Distribución hipergeométrica: Esta función devuelve la probabilidad de obtener un número determinado de "éxitos" en una muestra conocida sin reemplazo en una población finita, donde cada observación sea un éxito o un fracaso, y donde cada subconjunto de un tamaño determinado pueda elegirse con la misma posibilidad.

Formula de la distribución hipergeométrica:

$$P\{Y = y\} = p(y) = \frac{\binom{r}{y} \binom{N-r}{n-y}}{\binom{N}{n}}$$

Donde:

N: Números de elementos en la población.

r: Número de elementos que tienen una característica específica.

n: Número de elementos en la muestra.

Media: $\mu = \frac{nr}{N}$

Varianza: $\sigma^2 = \frac{r(N-r)n(N-n)}{N^2(N-1)}$

Desviación estándar: $\sigma = \sqrt{\frac{r(N-r)n(N-n)}{N^2(N-1)}}$

3.6.3 Prueba de Kolmogorov – Smirnov.

Este contraste compara la función de distribución teórica con la empírica. Es válida solamente para variables continuas.

Aplicación del contraste: la hipótesis nula en este contraste se basa en que la muestra proviene de un modelo continuo $F(x)$. El procedimiento para construir el contraste es:

1) Ordenar los valores muestrales de manera que:

$$X_{(1)} \leq X_{(2)} \dots \leq X_{(n)}$$

2) Calcular la función de distribución empírica de la muestra, $F_{(n)}(x)$, con:

$$F_n(x) = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n e(x - x_{(k)}) \quad e(x) = \begin{cases} 0 & x \leq 0 \\ 1 & x \geq 1 \end{cases}$$

$$F_n(x) = \begin{cases} 0 & x < x_{(1)} \\ \frac{r}{n} & x_{(1)} \leq x < x_{(r+1)} \quad r = 1, 2, \dots, n-1 \\ 1 & x \geq x_{(n)} \end{cases}$$

3) Calcular la discrepancia máxima entre las funciones de distribución observadas (o empíricas) y teóricas con el estadístico:

$$D_n(x) = \text{Max} |F_n(x) - F(x)|$$

Cuya distribución, cuando $F(x)$ es cierta, se ha tabulado. Si la distancia calculada de su D_n es mayor que la encontrada en la tabla, fijado α rechazamos el modelo de $F(x)$.

Definición: El test de Kolmogorov – Smirnov se utiliza para determinar el grado de ajuste de unos datos a una distribución normal, uniforme o de Poisson. Se basa en la diferencia de porcentajes entre la distribución acumulada observada y estos mismos porcentajes por la función de distribución acumulada teórica, que puede ser normal, uniforme o de Poisson.

Su formula es:
$$D_n = \text{Max} |F_e - F_o|$$

Teorema de Kolmogorov –Smirnov:

Si $F(x)$ es continua, entonces, para todo $t > 0$.

$$\lim_{n \rightarrow \infty} P(\sqrt{n}D_n \leq t) = k(t) = \sum_{j=-\infty}^{+\infty} (-1)^j e^{-2j^2 t^2}$$

Se puede utilizar para ($n \geq 20$)

3.7 GRÁFICOS DE CONTROL:

Definición e importancia de los gráficos de control.

Los gráficos de control proporcionan información valiosa sobre la calidad del proceso de producción global, sobre todo si se juzga si el proceso está en control dado a la posibilidad de que un producto de fabricación no siempre se ajuste a las especificaciones.

Un gráfico de control para una variable de calidad, se obtiene graficando periódicamente las mediciones de las variables sobre el tiempo, estos gráficos se construyen una vez que el proceso se ha ajustado para corregir las causas de variación y se considera que el proceso está en control.

Para la construcción de estos gráficos debe plantearse un sistema de muestreo adecuado, la recolección de datos y la representación grafica de la información. En esta etapa se define entre otras cosas, la característica por estudiar, el número de grupos o muestras a tomar, el tamaño de cada grupo o muestra y el método de selección de las muestras. También se calculan los límites de control y se dispone la información para su análisis. Por último se construye el gráfico que permite visualizar el comportamiento del proceso.

Todos estos procedimientos deben de ejecutarse usando formularios especialmente diseñados con el fin de disponer la información adecuada y ordenada.

Un proceso de producción está en control si las características de calidad del producto está sujeto a variaciones aleatorias, estas variaciones en una variable

que mide una característica de calidad de un producto se debe a causas asignables o bien a variaciones aleatorias fortuitas.

Existen diferentes tipos de gráficos de control:

Gráficos de control para medias (Gráficos $\bar{x}$)

Se construye para vigilar una característica de calidad cuantitativa por lo regular se basan en muestras aleatorias de varias unidades del producto, este gráfico muestra los diámetros medios de la muestra donde cada media corresponde a un punto del tiempo.

En este gráfico se muestran líneas de centro y los límites de control superior e inferior para las medias.

Línea central y los límites de control.

$$\text{Línea central: } \bar{\bar{X}} = \frac{\sum_{i=1}^K \bar{X}_i}{K} \qquad \bar{R} = \frac{\sum_{i=1}^K R_i}{K}$$

$$\text{LCS: } \bar{\bar{X}} + A_2 \bar{R}$$

$$\text{LCI: } \bar{\bar{X}} - A_2 \bar{R}$$

Donde:

K: Número de muestras, cada una de tamaño n.

$\bar{X}_i$: Media de la i-esima muestra.

R_i : Intervalo o rango de la i-esima muestra.

En el caso de muestras grandes ($n \geq 15$) obtenidas de un proceso sin tendencia temporal los límites son:

$$\text{LCS: } \bar{\bar{X}} + \frac{3S}{\sqrt{n}} \qquad \text{LCI: } \bar{\bar{X}} - \frac{3S}{\sqrt{n}}$$

Donde S es la desviación estándar.

Gráficos de control para la variación del proceso (Gráficos R)

En el control de calidad no solo queremos controlar el valor medio de algunas características de calidad si no también su variabilidad. Un incremento en la desviación estándar implica que la variable de la característica de calidad varía dentro de un intervalo más amplio aumentando así la probabilidad de obtener un producto inferior.

La variación de una característica de calidad se vigila mediante estos gráficos por tanto además de vigilar la media de cada muestra también calculamos y graficamos el intervalo de la muestra.

Línea central y los límites de control.

Línea central: $\bar{R}$ donde $\bar{R} = \frac{\sum_{I=1}^K R_I}{K}$

LCS: $D_4 \bar{R}$ LCI: $D_3 \bar{R}$

D_3 Y D_4 se obtienen para valores desde $n=2$ hasta $n=25$.

Gráficos de control para porcentajes de productos defectuosos (Gráficos P)

Además de medir característica de calidad cuantitativa, nos interesa vigilar la proporción de artículos producidos que presenten defecto.

En este gráfico se seleccionan muestras aleatorias de n artículos de la línea de producción, al final de algún periodo especificado, para cada muestra se calcula la proporción de muestra.

Línea central y los límites de control.

La línea central se produce dividiendo el total de artículos defectuosos en K muestras entre el total de artículos inspeccionados.

Línea central:
$$\bar{p} = \frac{\sum_{i=1}^k p_i}{k}$$

LCS:
$$\bar{P} + 3\sqrt{\frac{P(1-P)}{n}}$$

LCI:
$$\bar{P} - 3\sqrt{\frac{P(1-P)}{n}}$$

Donde.

K: Número de muestra, cada uno de tamaño n.

Y_i : Número de artículos defectuosos en la i-esima muestra.

P_i : Es la proporción de artículos defectuosos en la i-esima muestra.

Gráficos de control para el número de defectos por piezas (Gráficos C)

En este gráfico nos interesa el número de defectos o imperfecciones contenido en cada artículo individual, el objetivo de este procedimiento es vigilar el número de defectos por artículos y detectar situaciones en la que cualquier variables este fuera de control.

Línea central y los límites de control.

Línea central: $\bar{C}$ Donde
$$\bar{C} = \frac{\sum_{I=1}^K C_I}{K}$$

LCS:
$$\bar{C} + 3\sqrt{\bar{C}}$$

LCI:
$$\bar{C} - 3\sqrt{\bar{C}}$$

En donde:

K : Número de periodo de tiempo muestreados.

C_i : Número de defectos por artículos observados en el tiempo.

3.7.1 El análisis del gráfico de control se efectúa.

Primero se compara la situación del proceso con respecto a los requerimientos de compartimiento estable, luego se observan peculiaridades y finalmente se analiza el cumplimiento de las especificaciones. Al efectuar el análisis de las características de calidad, las dificultades se mostrarán por medios de puntos fuera de límites del control. Peculiaridades de compartimiento y tendencia evidente. La intención principal no es solo un análisis correctivo si no, uno basado en acciones preventivas que corrijan los problemas detectados. Se investigan las causas para evitar que situaciones similares o relacionadas con los problemas detectados ocurran el futuro.

El estado de control del proceso se mide por comparaciones entre el comportamiento actual y el requerido para tener estabilidad, el cumplimiento con especificaciones se da al comparar los parámetros del proceso con los parámetros fijados por la especificación.

Detección de tendencia de una grafica de control (análisis de corridas).

Los gráficos de control pueden revelar tendencia en los valores recabados a lo largo del tiempo incluso si los valores de muestra caen dentro de los límites de control, tal tendencia puede indicar la presencia de una o mas causas de variación ya sea assignable o aleatoria. Las tendencias en los procesos puede detectarse observando corridas de puntos arriba o debajo de la línea central de una grafica de control.

En un control de calidad, las corridas se presentan como una secuencia de uno o más puntos consecutivos los cuales quedan arriba o debajo de la línea central y en el mismo lado, si ocurre este tipo de secuencia podremos confiar en que existe algún problema en el proceso de producción.

3.7.2 Causa de variación:

Los gráficos de control se basan en el estudio de características de la calidad que están expuestas a causas de variación que tienen su origen en los problemas de procesos en la calidad. Como se recalcó anteriormente ningún proceso de manufactura es capaz de producir dos unidades idénticas (tabletas), pues siempre existen variaciones.

Esta variación tiene su origen en la naturaleza tecnológica e interacción de los componentes del proceso (máquinas, materiales, recurso humano, medio ambiente, tecnología del proceso) y en la intervención de agentes externos que hacen que el comportamiento de la característica en estudio se altere.

Existen dos tipos de causas de variación: causas asignables y causas no asignables de variación.

Las causas no asignables ocurren al azar y se debe a la naturaleza tecnológica de maquinas, procesos y materiales. Los laboratorios Divina, tienen una influencia muy pequeña sobre la calidad de sus productos y no son determinante para que el proceso salga fuera de control.

Las causas asignables de variación ocurren debido al comportamiento anormal de uno o más factores de calidad, pueden ser pocas en números y bajas en frecuencias de ocurrencia, pero de gran influencia en la calidad del producto.

Estas causas pueden ser estudiadas a fondo para disminuir o anular su influencia, la distribución de probabilidad asociada a su ocurrencia es la distribución normal.

3.8 Exactitud y Precisión.

La exactitud se mide de acuerdo con la magnitud del movimiento que tenga el promedio y la precisión de acuerdo con la magnitud de la variabilidad con respecto a un valor prefijado. El análisis de exactitud y precisión de un proceso puede llevar a identificar anomalías, las cuales una vez eliminadas ocasionan la disminución de productos no conforme con especificaciones.

Si se tiene una especificación $M \pm T$, entonces se definirá la exactitud como el grado en que el promedio estimado del proceso coincide con el valor nominal (M) de especificación. Cuando se cumple esa condición se habla de un proceso centrado. Los procesos centrados deben ser usados solo cuando las condiciones físicas y económicas, arriba y abajo del valor nominal, son parecidas o iguales.

En la combinación de exactitud y precisión existen cuatro casos que son:

Primer caso:

Este es el mejor de los casos, ya que el porcentaje defectuoso según la distribución normal es 0.27% o menos. Si se tiene este caso se deben ejecutar actividades que permitan la prevalecía de esta condición (Figura 1).

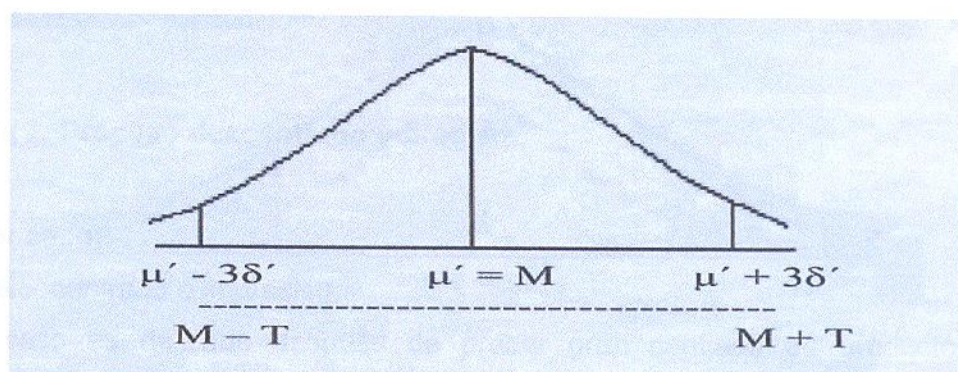


Figura 1: Proceso exacto y preciso.

Segundo caso:

Proceso descentrado y preciso. Al presentarse esta situación se pueden generar gran cantidad de productos defectuosos o no conforme con las especificaciones, a magnitud de esta cantidad depende de que tan grande es la diferencia entre las medias estimadas del proceso y el valor nominal especificado (Figura 2).

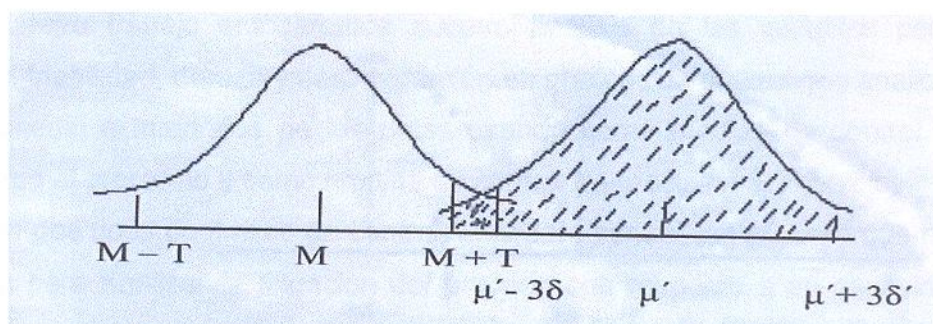


Figura 2: Proceso descentrado y preciso.

Tercer caso:

Proceso centrado e impreciso.

Este caso es delicado después de probar gran cantidad de productos defectuosos o no conformes con especificaciones, este no depende de magnitud de sigma (Figura 3).

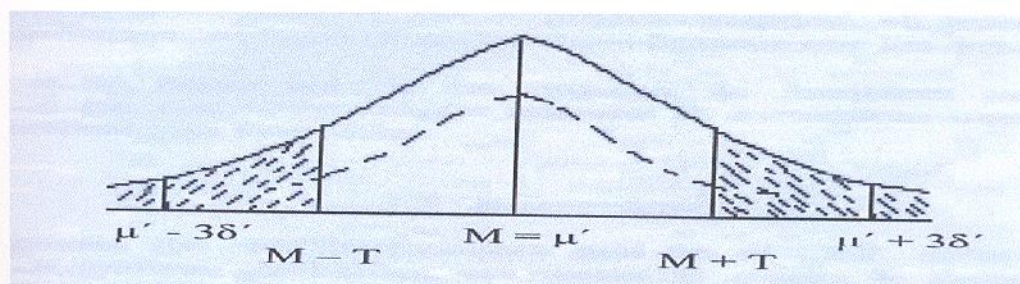


Figura 3: Proceso centrado e impreciso.

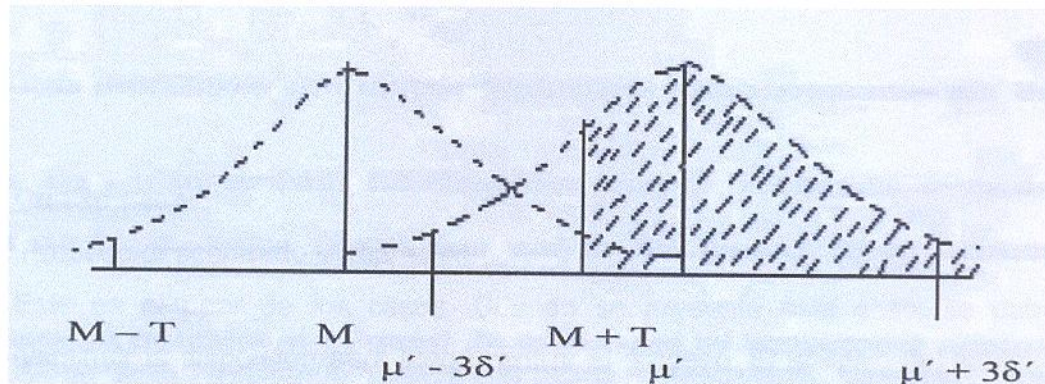


Figura 4: proceso descentrado e impreciso.

En nuestro trabajo enfocaremos nuestro análisis de las variables peso, grosor, friabilidad, dureza y desintegración en gráficos de control que analicen el promedio e intervalos de los datos usando como medida de control de exactitud el promedio y como medida de control de precisión el intervalo.

Existen dos tipos de límites de control. Límite de control del proceso que nos servirá para analizar la situación del proceso con respecto a su capacidad natural o sea aquellas sin la intervención de causas asignables y los límites de control especificados que son aquellos basados en especificaciones que sirven para analizar si el proceso cumple con ellas.

Todos los límites deben tener cifras más significativas que lo exigido por la especificación, la formula para el cálculo de ambos límites son:

Cuarto caso:

Proceso descentrado e impreciso.

Este es el peor de los casos. Cuando se presenta este caso, se debe disminuir la dispersión para luego centrar el proceso. El objetivo del proceso de descentrado e impreciso es disminuir la cantidad de producción defectuosa o no conforme con las especificaciones adecuadas (Figura 4).

Límites de control especificados.

Para promedios

$$LSE_{\bar{X}} = M + \frac{T}{\sqrt{n}}$$

$$LCE_{\bar{X}} = M$$

$$LIE_{\bar{X}} = M - \frac{T}{\sqrt{n}}$$

Límites de control del proceso.

Para promedios

$$LSC_{\bar{X}} = \bar{X} + A_2 * \bar{R}$$

$$LCC_{\bar{X}} = \bar{X}$$

$$LIC_{\bar{X}} = \bar{X} - A_2 * \bar{R}$$

Para intervalos

$$LSE_R = D_2 * \frac{T}{3}$$

$$LCE_R = d_2 * \frac{T}{3}$$

$$LIE_R = D_1 * \frac{T}{3}$$



Para intervalos

$$LSC_R = D_4 * \bar{R}$$

$$LCC_R = \bar{R}$$

$$LIC_R = D_3 * \bar{R}$$

Haremos referencia de las variables que determinan la calidad en las Tabletas Divina.

Peso: Es el ajuste de compresión en el peso de las tabletas, el cual está dado por un proceso volumétrico en función de la capacidad de la cámara de compresión.

Grosor: Es el espesor que mide un comprimido o tableta como resultado de la compresión en máquinas tableteadoras el cual es medible con el calibrador digital Mitutoyo.

Desintegración: Es la condición en la que no quedan más que residuos insolubles de la cubierta de la tableta sobre la malla del aparato de prueba, quedando una masa suave sin núcleo palpable.

Friabilidad: Es la resistencia del comprimido o tableta al desgaste por fricción mediante la ayuda de un Friabilómetro de Roche.

Dureza: Es la resistencia de las tabletas a la presión que se ejerce sobre ellas con una fuerza diametral de extremo a extremo mediante ciertos dispositivos denominados Durómetros, el que se utilizó para este proceso fue el Durómetro Stock.



IV. MATERIALES Y METODOS.

El departamento de Matemática Estadística contempla dentro de su currículum integral la asignatura de Prácticas Profesionales. Realizamos estas en los Laboratorios Divina, S. A. en el departamento de producción de la Empresa, teniendo como jefe del departamento a la Licenciada Nina Vásquez Díaz y como tutora monográfica por parte de la UNAN-LEON, Msc. Ana Cristina Rostrán.

Estas generaron la posibilidad de realizar nuestro trabajo monográfico en el área de Control de Calidad analizando las variables que definen el criterio de calidad de la Tabletas Divina producto principal de producción de la empresa. Las variables a analizar fueron peso, grosor, desintegración, friabilidad y dureza en el período Marzo - Abril 2004.

Estas se miden:

Peso: Este control de calidad se hace cada 17 minutos con un tamaño de muestra de 10 tabletas, su valor de tolerancia debe ser de $600\text{mg} \pm 5\%$, para hacer este control se utiliza una balanza digital Denver Instrumental.

Grosor: Este control se hace cada 17 minutos con un tamaño de muestra de 10 tabletas, su valor de tolerancia es de $4.9 - 5.1\text{ mm}$. El cual es medido con el calibrador digital Mitutoyo.

Desintegración: Este control se da al comienzo del proceso con un tamaño de muestra de 3 tabletas con un tiempo de desintegración de no más de 30 minutos, el aparato que se utiliza es un desintegrador.

Friabilidad: Este control se da al comienzo del proceso con un tamaño de muestra de 10 tabletas, este no debe de ser mayor del 1% en tolerancia de especificación con un tiempo de duración de 4 minutos y a una velocidad de 25 rpm. (Revoluciones por minuto). Con un Fiabilómetro de Roche.

Dureza: Este control se hace también al comienzo del proceso con un tamaño de muestra de 3 tabletas para analizar. El nivel de tolerancia de la tableta debe ser 5 – 7 kf (kilogramo fuerza). Este se mide con el Durómetro Stock.

- Para la realización de este trabajo se nos proporcionó una base de datos que fue tomada del departamento de producción de los Laboratorios Divina, S. A. León, la recolección de estos datos se dio por medio de hojas de control de calidad de la empresa, del cual nosotros elegimos únicamente la tableta Divina con un peso de 600 mg. durante los meses de Marzo a Abril del 2004 obteniendo una muestra de 4500 datos para esta tabletas.
- **Microsoft Windows Xp, Office Xp:** para la realización del trabajo
- El diseño de análisis estadístico fue iniciado una vez teniendo la información necesaria utilizando el paquete estadístico SPSS versión 10 para Windows en el cual elaboramos.

Gráficos de control: Los cuales trabajamos con cada una de las variables para realizar el análisis de peso, grosor, desintegración, friabilidad y dureza.

Histogramas: En este observamos la frecuencia de los datos y su distribución por medio de la curva característica de normalidad.

La prueba de contraste de Kolmogorov-Smirnov fue utilizada para ver si hay normalidad en los datos, esto se verifica con la hipótesis nula

H_0 : los datos tienen una distribución normal, contra la hipótesis alternativa H_a : los datos no se distribuyen normal. Aplicando esta prueba a la base de datos obtendremos una tabla de Kolmogorov-Smirnov

Lo cual no esperamos rechazar la hipótesis nula con un nivel de significación de $\alpha = 0.05$

Presentación del trabajo: finalizada la investigación y habiendo obtenido los resultados esperados, los presentaremos como tesis de monografía para optar al título de Licenciados en Estadística. Cuyo trabajo lo presentaremos en el programa Power Point (data show).

V. RESULTADO Y DISCUSION.

RESULTADOS DE LAS VARIABLES PESO Y GROSOR.

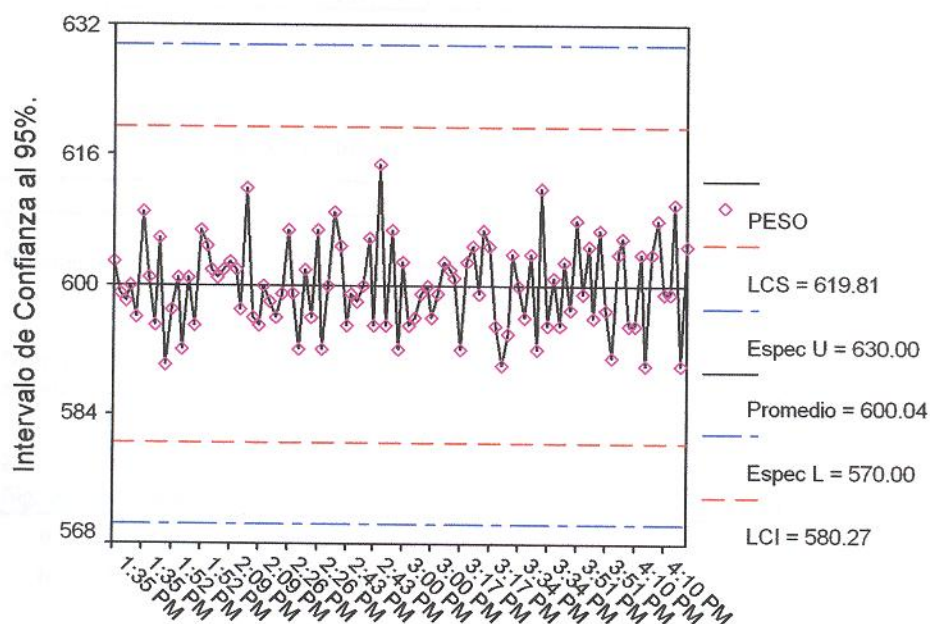


figura 1. Comportamiento del Peso lote 15 Pastilla Divina 600 mg.

Laboratorios Divina S.A. Marzo-Abril del 2004.

La **figura 1**: Podemos observar que el lote elaborado el día 11 de Marzo del 2004, muestra que el proceso está en control bajo los límites de tolerancia establecidos por la empresa, pero presenta pequeñas anomalías a medida que avanza, esto se debe a pequeños errores técnicos por parte de la máquina.

También podemos decir que estadísticamente el gráfico de control tiene todos sus datos normales, lo cual se demuestra en el **cuadro 1** (prueba de Kolmogorov – Smirnov) de lo resultados, este proceso de producción va cumpliendo siempre con los requisitos de controles establecidos por la empresa, manteniendo una excelente inspección de su personal logrando que su trabajo en equipo mantenga una excelente calidad. Por media del análisis de exactitud.

Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
PESO	100	600.04	5.51	590	615

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

			PESO
N			100
Parámetros normales	a,b	Media	600.04
		Desviación típica	5.51
Diferencias más extremas		Absoluta	.088
		Positiva	.088
		Negativa	-.060
Z de Kolmogorov-Smirnov			.884
Sig. asintót. (bilateral)			.415

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

Ho: La distribución de los datos es normal.

Ha: La distribución de los datos no es normal

Podemos observar que en la prueba de Kolmogorov - Smirnov $Z = 0.415$, o sea que es mayor que el valor de $\alpha = 0.05$, lo que concluye que se acepta la hipótesis nula lo cual nos dice que la distribución de los datos del peso en mg del lote número 15 se distribuye normal e indica que el personal de la empresa está realizando una buena labor de trabajo para el control de calidad.

Para variable peso.

Hipótesis de la media lote 15.

$$H_0 : \mu = 600mg$$

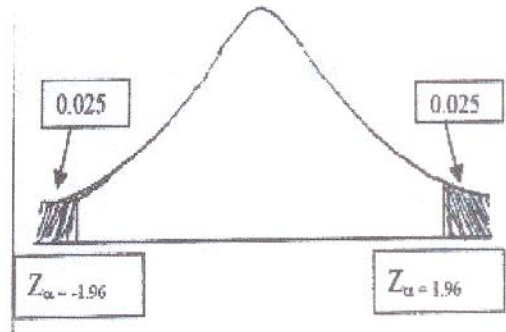
$$H_a : \mu \neq 600 mg.$$

$$Z_c = \frac{X - \mu}{\frac{\sigma}{\sqrt{n}}}$$

$$Z_c = \frac{600.04 - 600}{\frac{5.51}{\sqrt{100}}} = \frac{0.04}{0.551} = 0.0725$$

$$Z_{\frac{\alpha}{2}} > Z_c \text{ Por lo tanto no se rechaza.}$$

la hipótesis nula.



Análisis de precisión lote 15.

$$\sigma \leq \frac{T}{3}$$

$$5.51 \leq \frac{30}{3}$$

$$5.51 < 10 \text{ muestra precisión.}$$

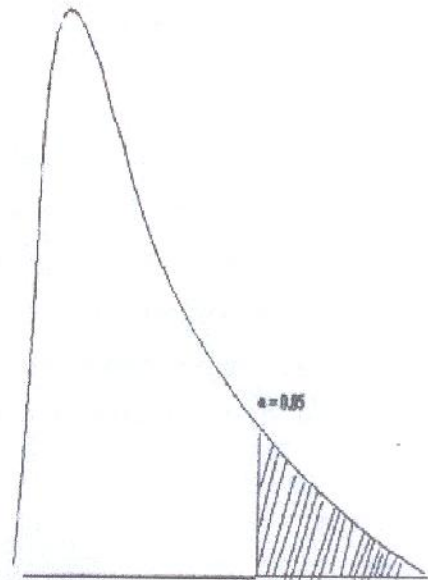
Hipótesis de la varianza.

$$H_0 : \sigma^2 = \left(\frac{T}{3}\right)^2$$

$$H_a : \sigma^2 \neq \left(\frac{T}{3}\right)^2$$

$$X_c^2 = \frac{n\sigma^2}{\left(\frac{T}{3}\right)^2}$$

$$X_c^2 = \frac{100(5.51)^2}{\left(\frac{30}{3}\right)^2} = 30.3601$$



$$X_{\alpha}^2 = 124.3$$

Por lo tanto no se rechaza H_0 a un nivel de significación de $\alpha = 0.05$ el proceso es preciso.

Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
PESO	100	600.64	2.59	595	607

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

			PESO
N			100
Parámetros normales	a,b	Media	600.64
		Desviación típica	2.59
Diferencias más extremas		Absoluta	.108
		Positiva	.108
		Negativa	-.079
Z de Kolmogorov-Smirnov			1.077
Sig. asintót. (bilateral)			.197

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

Ho: La distribución de los datos es normal.

Ha: La distribución de los datos no es normal.

Podemos observar que en la prueba de Kolmogorov - Smirnov su $Z = 0.197$, esta demuestra ser mayor que el valor de $\alpha = 0.05$, lo que concluye que se acepta la hipótesis nula la cual nos dice que la distribución del peso en mg es normal en el lote número 38, esto demuestra que el proceso productivo se encuentra bien controlado gracias al personal capacitado.

Hipótesis de la media lote 38.

$$H_0 : \mu = 600 \text{ mg}$$

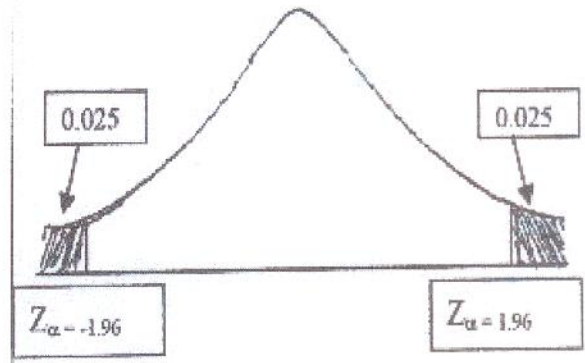
$$H_a : \mu \neq 600 \text{ mg.}$$

$$Z_c = \frac{X - \mu}{\frac{\sigma}{\sqrt{n}}}$$

$$Z_c = \frac{600.64 - 600}{2.59 / \sqrt{100}} = \frac{0.64}{0.259} = 2.47$$

$$Z_{\frac{\alpha}{2}} < Z_c \quad \text{Por lo tanto no se rechaza}$$

la hipótesis nula a un nivel
de sign. de $\alpha = 0.05$



Análisis de precisión lote 38.

$$\sigma \leq \frac{T}{3}$$

$$2.59 \leq \frac{30}{3}$$

$$2.59 < 10 \quad \text{muestra precisión.}$$

Hipótesis de la varianza.

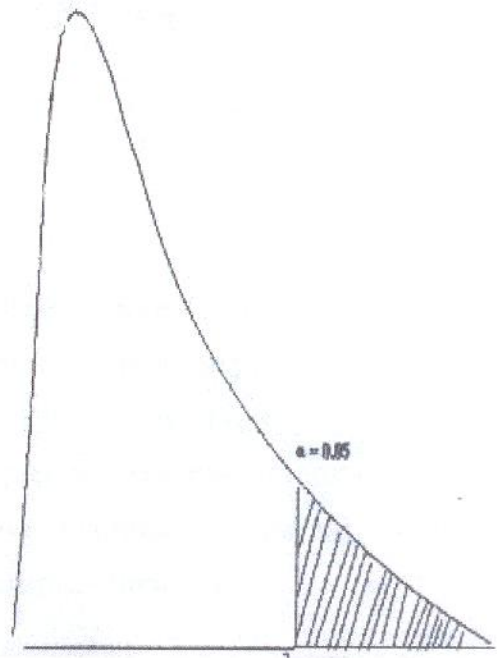
$$H_0 : \sigma^2 = \left(\frac{T}{3}\right)^2$$

$$H_a : \sigma^2 \neq \left(\frac{T}{3}\right)^2$$

$$X_c^2 = \frac{n\sigma^2}{\left(\frac{T}{3}\right)^2}$$

$$X_c^2 = \frac{100(2.59)^2}{\left(\frac{30}{3}\right)^2} = 6.7081$$

$$X_{\alpha}^2 = 124.3$$



Por lo tanto no se rechaza H_0 por lo que el proceso es preciso.

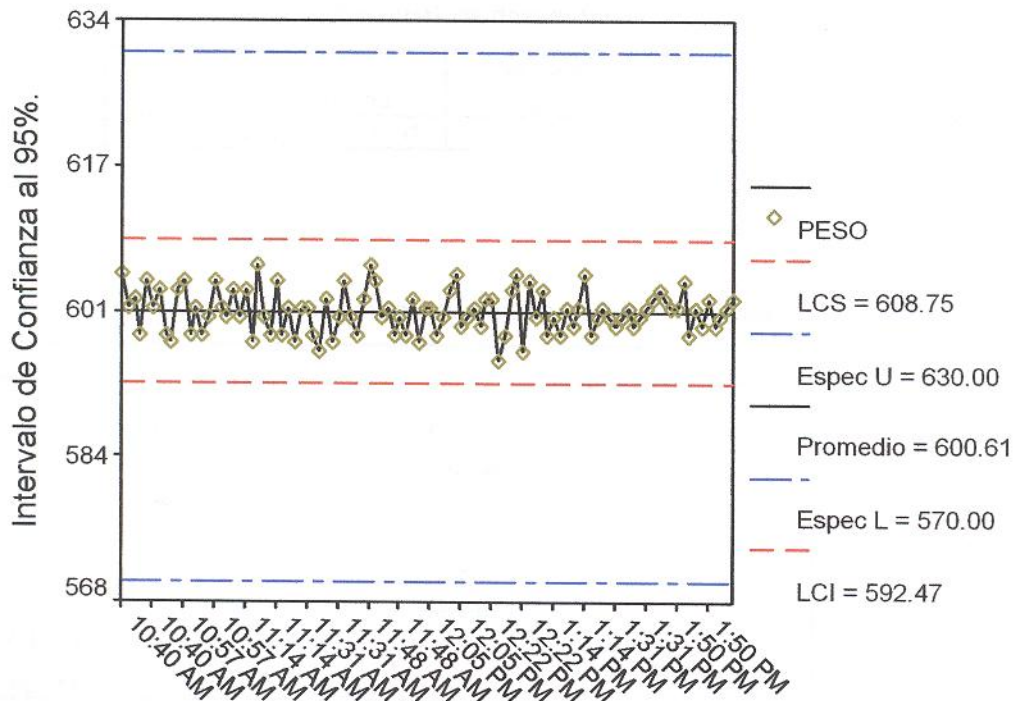


figura 3. Comportamiento del peso lote 39 pastilla Divina 600 mg.

Laboratorios Divina S.A. Marzo - Abril del 2004.

La **figura 3**: En esta se observa que su distribución también es aleatoria, todos sus puntos están dentro de los límites de tolerancia de la empresa. Este es otro gráfico que esta bajo un buen control de calidad y mantiene los estándares requeridos por los laboratorios. Por lo que el proceso cumple con las tolerancias especificadas, siempre que mantenga una distribución normal, esto se demuestra en el **cuadro 3** (prueba de Kolmogorov – Smirnov).

Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
PESO	100	600.61	2.39	595	606

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

			PESO
N			100
Parámetros normales	a,b	Media	600.61
		Desviación típica	2.39
Diferencias más extremas		Absoluta	.115
		Positiva	.115
		Negativa	-.089
Z de Kolmogorov-Smirnov			1.153
Sig. asintót. (bilateral)			.140

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

Ho: La distribución de los datos es normal.

Ha: La distribución de los datos no es normal.

Podemos observar que en la prueba de Kolmogorov - Smirnov su $Z = 0.140$, esta demuestra ser mayor que el valor de $\alpha = 0.05$, lo que concluye que se acepta la hipótesis nula la cual nos dice que la distribución del peso en mg es normal en el lote número 39, esto demuestra que el proceso productivo se encuentra bien controlado por el personal del departamento producción.

Hipótesis de la media lote 39.

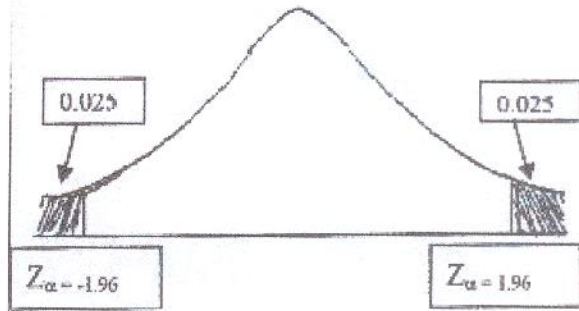
$$H_0 : \mu = 600\text{mg}$$

$$H_a : \mu \neq 600\text{mg}$$

$$Z_c = \frac{X - \mu}{\frac{\sigma}{\sqrt{n}}}$$

$$Z_c = \frac{600.61 - 600}{2.39 / \sqrt{100}} = \frac{0.61}{0.239} = 2.55$$

$Z_{\frac{\alpha}{2}} < Z_c$ Por lo tanto no se rechaza la hipótesis nula.



Análisis de precisión lote 39.

$$\sigma \leq \frac{T}{3}$$

$$2.39 \leq \frac{30}{3}$$

$2.39 < 10$ muestra precisión.

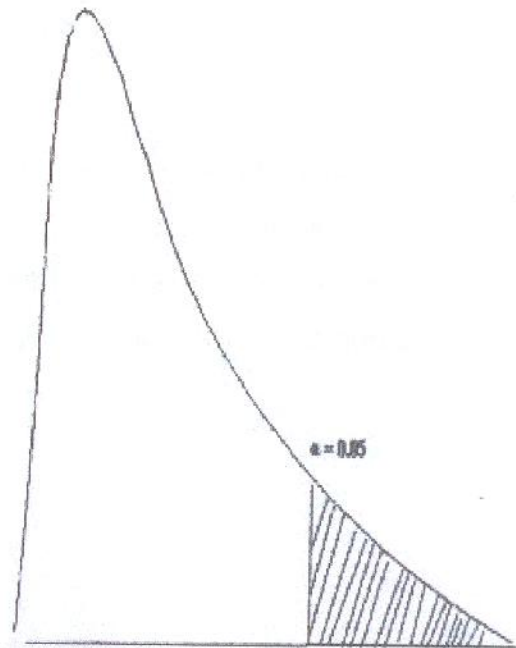
Hipótesis de la varianza.

$$H_0 : \sigma^2 = \left(\frac{T}{3}\right)^2$$

$$H_a : \sigma^2 \neq \left(\frac{T}{3}\right)^2$$

$$X_c^2 = \frac{n\sigma^2}{\left(\frac{T}{3}\right)^2}$$

$$X_c^2 = \frac{100(2.39)^2}{\left(\frac{30}{3}\right)^2} = 11.4921$$



$$X_{\alpha}^2 = 124.3$$

Por lo tanto no se rechaza H_0 y el proceso es preciso.

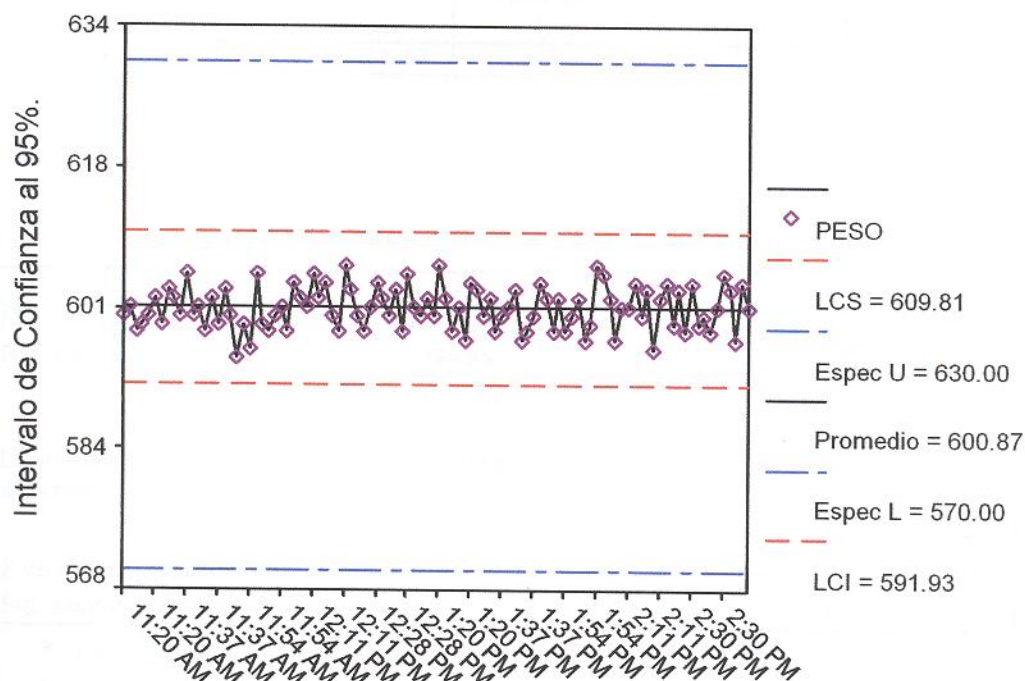


figura 4. Comportamiento del peso lote 40 pastilla Divina 600 mg.

Laboratorios Divina S.A. Marzo - Abril del 2004.

La **figura 4**: En este lote elaborado el día 02 de Abril del 2004 podemos decir que todos sus muestras están bajo control de calidad por la tolerancia de especificación de la empresa, aquí se muestra que el control del pesado esta bajo una vigilancia durante todo el proceso ya que no demuestra que sus datos estén fuera de los limites especificados.

Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
PESO	100	600.87	2.55	595	606

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

	PESO
N	100
Parámetros normales a,b	
Media	600.87
Desviación típica	2.55
Diferencias más extremas	
Absoluta	.104
Positiva	.104
Negativa	-.081
Z de Kolmogorov-Smirnov	1.038
Sig. asintót. (bilateral)	.232

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

Ho: La distribución de los datos es normal.

Ha: La distribución de los datos no es normal.

Podemos observar que en la prueba de Kolmogorov - Smirnov su $Z = 0.232$, esta demuestra ser mayor que el valor de $\alpha = 0.05$, lo que concluye que se acepta la hipótesis nula la cual nos dice que la distribución del peso en mg es normal en el lote número 40, esto demuestra que el proceso productivo se encuentra bien controlado.

Hipótesis de la media lote 40.

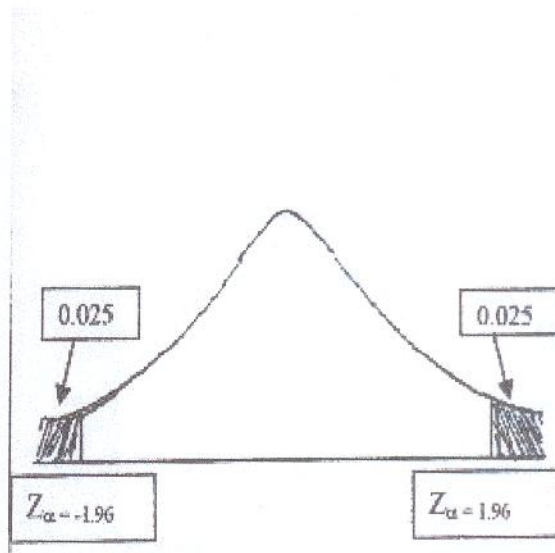
$$H_0 : \mu = 600mg$$

$$H_a : \mu \neq 600mg$$

$$Z_c = \frac{X - \mu}{\frac{\sigma}{\sqrt{n}}}$$

$$Z_c = \frac{600.87 - 600}{\frac{2.55}{\sqrt{100}}} = \frac{0.87}{0.255} = 3.41$$

$Z_{\frac{\alpha}{2}} < Z_c$ Por lo tanto no se rechaza la hipótesis nula a una sign. de $\alpha = 0.05$.



Análisis de precisión lote 40.

$$\sigma \leq \frac{T}{3}$$

$$2.55 \leq \frac{30}{3}$$

$2.55 < 10$ muestra precisión.

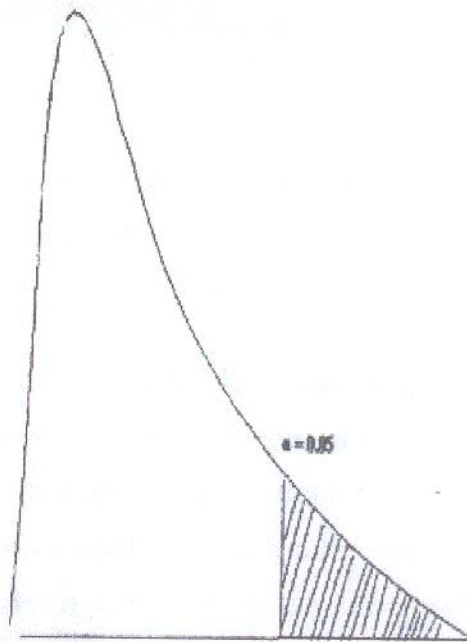
Hipótesis de la varianza.

$$H_0 : \sigma^2 = \left(\frac{T}{3}\right)^2$$

$$H_a : \sigma^2 \neq \left(\frac{T}{3}\right)^2$$

$$X_c^2 = \frac{n\sigma^2}{\left(\frac{T}{3}\right)^2}$$

$$X_c^2 = \frac{100(2.55)^2}{\left(\frac{30}{3}\right)^2} = 6.5025$$



$$X_{\alpha}^2 = 124.3$$

Por la tanto no se rechaza H_0 y es preciso.

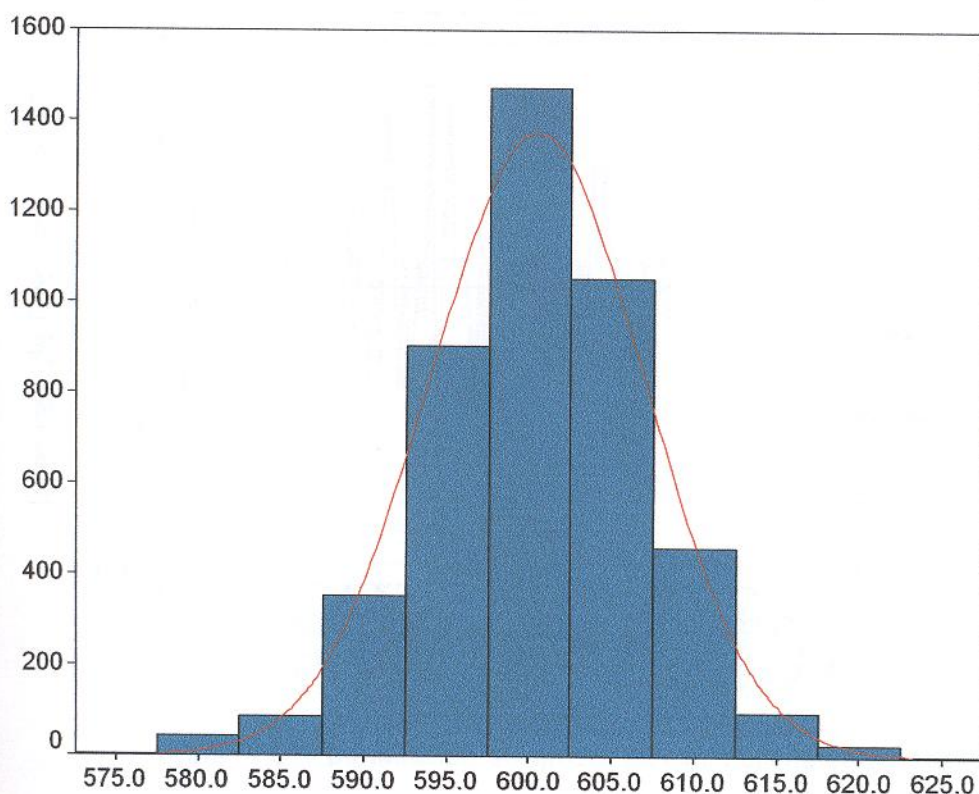


Figura 5: distribución de la variable peso de la tableta Divina de 600 mg.
Laboratorios Divina S. A. Marzo – Abril 2004.

El presente Histograma presenta la normalidad para todos los lotes estudiados para el análisis de control de calidad de la tableta Divina, la curva presenta una distribución normal lo cual nos demuestra que el análisis ha sido bien hecho y se puede concluir que el peso de la tableta Divina cumple con todos los requisitos necesarios para un buen control de calidad de la empresa de los Laboratorios Divina S. A.

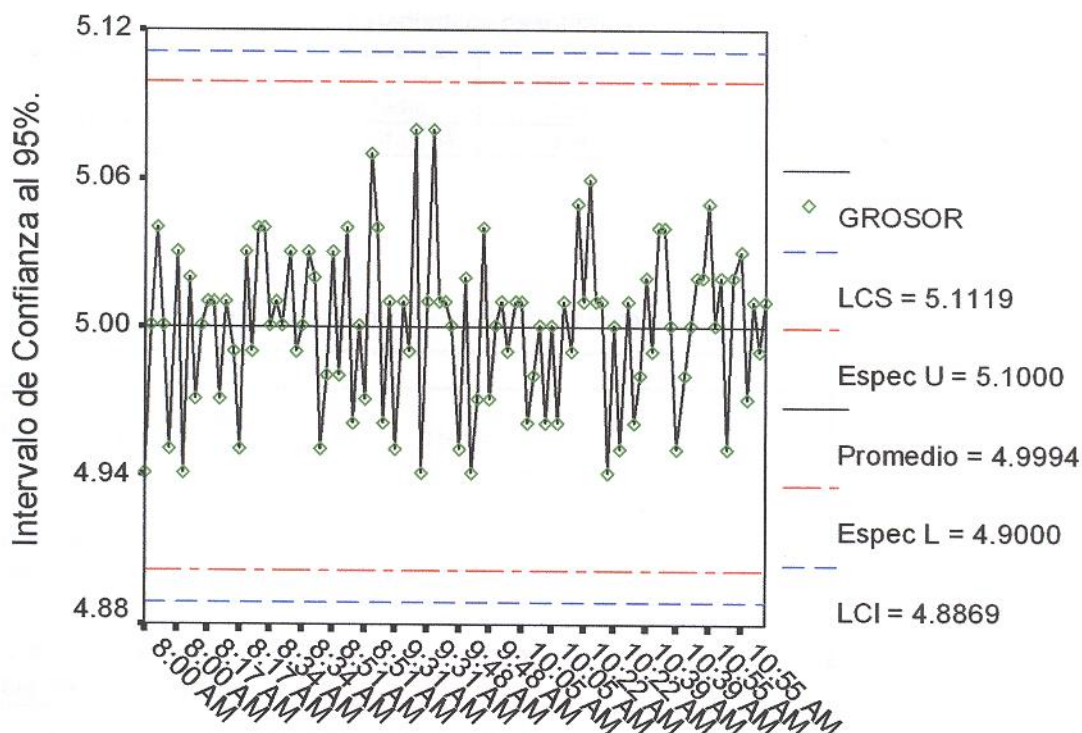


figura 6. Comportamiento del grosor en mm. del lote 10 pastilla Divina.

Laboratorios Divina S.A. Marzo - Abril del 2004.

La **figura 6**: El presente gráfico nos da una información relevante ya que desde el comienzo del proceso nos muestra un punto bajo y luego estos puntos forman ciclos de dos y tres muestras que después caen y suben constantemente con una tendencia decreciente para luego acercarse a los límites de especificación y seguir con el proceso, todos las muestras están bajo control de calidad especificada por la empresa.

Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
GROSOR	100	4.9994	3.262E-02	4.94	5.08

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

			GROSOR
N			100
Parámetros normales	a,b	Media	4.9994
		Desviación típica	3.262E-02
Diferencias más extremas		Absoluta	.127
		Positiva	.093
		Negativa	-.127
Z de Kolmogorov-Smirnov			1.273
Sig. asintót. (bilateral)			.078

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

Ho: La distribución de los datos es normal.

Ha: La distribución de los datos no es normal.

Podemos observar en la prueba que su $Z = 0.078$, lo cual nos indica que es mayor que el valor de $\alpha=0.05$, lo que concluye que se acepta la hipótesis nula y prevalece que la distribución de los datos de grosor del lote 10 se distribuyen normal durante el proceso.

Para variable grosor.

Hipótesis de la media lote 10.

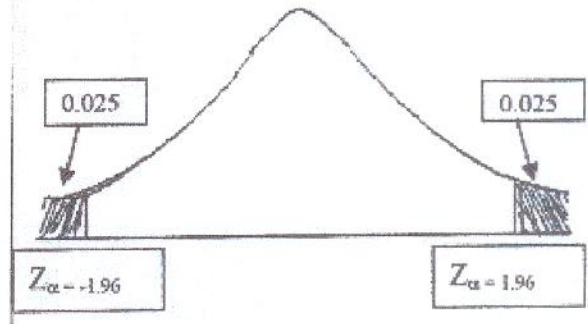
$$H_0 : \mu = 5mm$$

$$H_a : \mu \neq 5mm.$$

$$Z_c = \frac{X - \mu}{\frac{\sigma}{\sqrt{n}}}$$

$$Z_c = \frac{4.9994 - 5}{0.335 / \sqrt{100}} = -0.0179$$

$Z_{\frac{\alpha}{2}} > Z_c$ Por lo tanto no se rechaza la hipótesis nula a un nivel de sign de $\alpha = 0.05$.



Análisis de precisión lote 10.

$$\sigma \leq \frac{T}{3}$$

$$0.335 \leq \frac{30}{3}$$

$0.335 < 10$ muestra precisión.

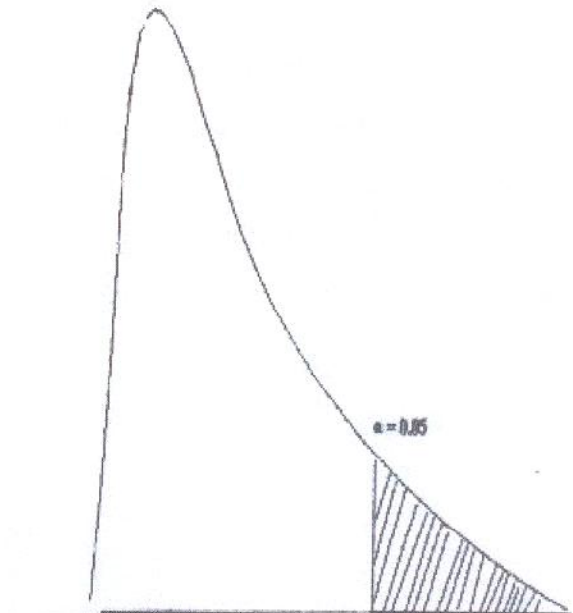
Hipótesis de la varianza.

$$H_0 : \sigma^2 = \left(\frac{T}{3}\right)^2$$

$$H_a : \sigma^2 \neq \left(\frac{T}{3}\right)^2$$

$$X_c^2 = \frac{n\sigma^2}{\left(\frac{T}{3}\right)^2}$$

$$X_c^2 = \frac{100(0.335)^2}{\left(\frac{30}{3}\right)^2} = X_c^2 = 0.1122$$



$$X_\alpha^2 = 124.3$$

Por lo tanto no se rechaza H_0 y el proceso es preciso.

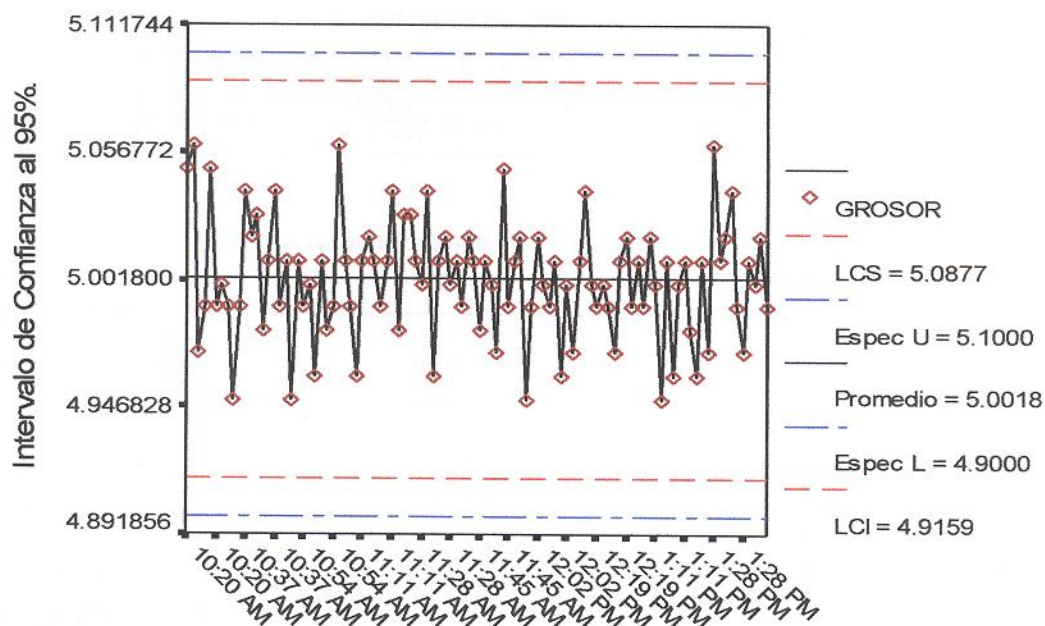


figura 7. Comportamiento del grosor en mm. del lote 21 pastilla Divina.

Laboratorios Divina S.A. Marzo - Abril del 2004.

La **figura 7**: Nos muestra una ciclicidad al comienzo y al final del gráfico donde los puntos se acumulan de forma continua de tendencia creciente y luego decreciente, aunque el gráfico presenta algunas anomalías no se puede decir que está fuera de control debido a que sus datos se encuentran dentro de los límites naturales, y esto nos indica que se está haciendo buen trabajo en el proceso de producción.

Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
GROSOR	100	5.0018	2.572E-02	4.95	5.06

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

			GROSOR
N			100
Parámetros normales	a,b	Media	5.0018
		Desviación típica	2.572E-02
Diferencias más extremas		Absoluta	.125
		Positiva	.125
		Negativa	-.113
Z de Kolmogorov-Smirnov			1.249
Sig. asintót. (bilateral)			.088

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

Ho: La distribución de los datos es normal.

Ha: La distribución de los datos no es normal.

Podemos observar en la prueba que su $Z = 0.088$, lo cual nos indica que es mayor que el valor de $\alpha=0.05$, lo que concluye que se acepta la hipótesis nula y prevalece que la distribución de los datos de grosor del lote 21 se distribuye normal durante el proceso.

Hipótesis de la media lote 21.

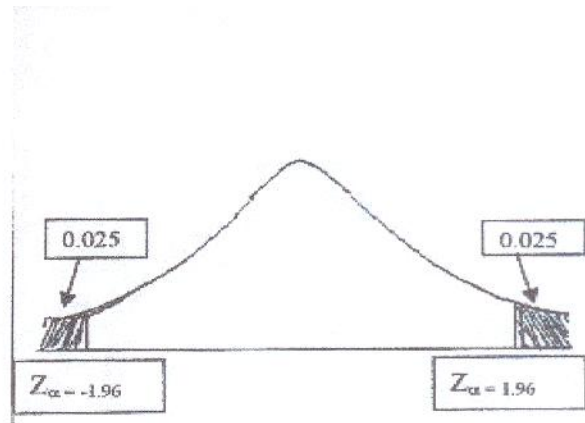
$$H_0 : \mu = 5mm$$

$$H_a : \mu \neq 5mm.$$

$$Z_c = \frac{X - \mu}{\frac{\sigma}{\sqrt{n}}}$$

$$Z_c = \frac{5.0018 - 5}{0.2257 / \sqrt{100}} = 0.0797$$

$$Z_{\frac{\alpha}{2}} > Z_c$$



Por lo tanto no se rechaza la hipótesis nula a un nivel de sign. de $\alpha = 0.05$.

Análisis de precisión lote 21.

$$\sigma \leq \frac{T}{3}$$

$$0.2257 \leq \frac{30}{3}$$

$0.2257 < 10$ muestra precisión.

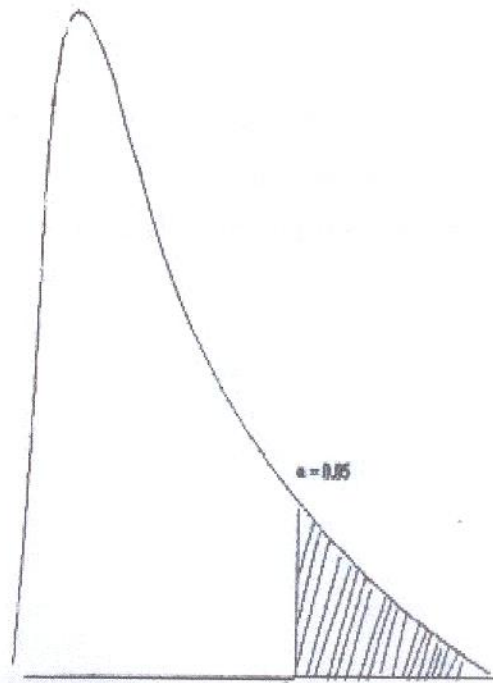
Hipótesis de la varianza.

$$H_0 : \sigma^2 = \left(\frac{T}{3}\right)^2$$

$$H_a : \sigma^2 \neq \left(\frac{T}{3}\right)^2$$

$$X_c^2 = \frac{n\sigma^2}{\left(\frac{T}{3}\right)^2}$$

$$X_c^2 = \frac{100(0.2257)^2}{\left(\frac{30}{3}\right)^2} = 0.4585$$



$$X_{\alpha}^2 = 124.3$$

Por lo tanto no se rechaza H_0 y el proceso es preciso.

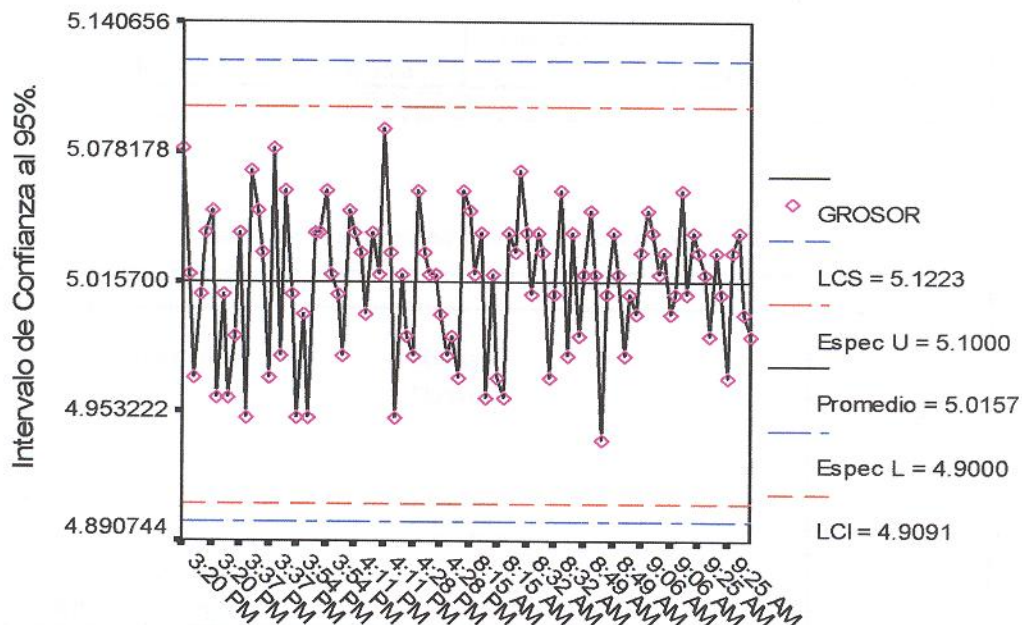


figura 8. Comportamiento del grosor en mm. del lote 27 pastilla Divina.

Laboratorios Divina S.A. Marzo - Abril del 2004.

La **figura 8**: Nos muestra la misma tendencia del gráfico anterior con una ciclicidad al comienzo y al final del gráfico donde los puntos se acumulan al principio del proceso todos sus datos están dentro de los límites de tolerancia lo que nos indica que están en control.

Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
GROSOR	100	5.0157	3.352E-02	4.94	5.09

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

	GROSOR
N	100
Parámetros normales a,b	
Media	5.0157
Desviación típica	3.352E-02
Diferencias más extremas	
Absoluta	.111
Positiva	.067
Negativa	-.111
Z de Kolmogorov-Smirnov	1.110
Sig. asintót. (bilateral)	.170

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

Ho: La distribución de los datos es normal.

Ha: La distribución de los datos no es normal.

Podemos observar en la prueba que su $Z = 0.170$, lo cual nos indica que es mayor que el valor de $\alpha=0.05$, lo que concluye que se acepta la hipótesis nula y prevalece que la distribución de los datos de grosor del lote 27 se distribuye normal durante el proceso.

Hipótesis de la media lote 27.

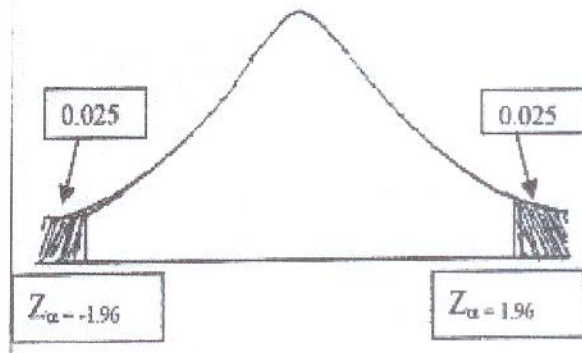
$$H_0 = \mu = 5\text{mm}$$

$$H_a : \mu \neq 5\text{mm}.$$

$$Z_c = \frac{X - \mu}{\frac{\sigma}{\sqrt{n}}}$$

$$Z_c = \frac{5.0157 - 5}{0.3352 / \sqrt{100}} = 0.4683$$

$Z_{\frac{\alpha}{2}} > Z_c$ Por lo tanto no se rechaza la hipótesis nula.



Análisis de precisión lote 27.

$$\sigma \leq \frac{T}{3}$$

$$0.3352 \leq \frac{30}{3}$$

$0.3352 < 10$ muestra precisión

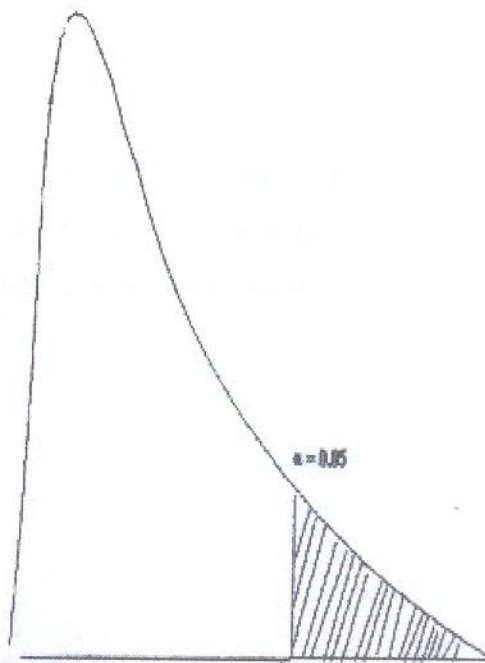
Hipótesis de la varianza.

$$H_0 : \sigma^2 = \left(\frac{T}{3}\right)^2$$

$$H_a : \sigma^2 \neq \left(\frac{T}{3}\right)^2$$

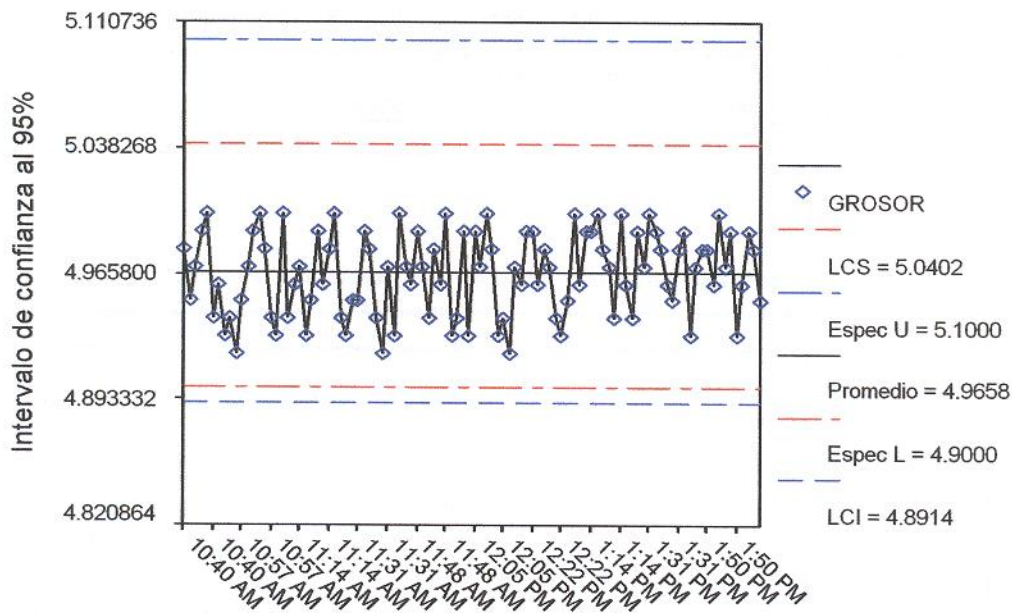
$$X_c^2 = \frac{n\sigma^2}{\left(\frac{T}{3}\right)^2}$$

$$X_c^2 = \frac{100(0.3352)^2}{\left(\frac{30}{3}\right)^2} = 1.0113$$



$$X_{\alpha}^2 = 124.3$$

Por lo tanto no se rechaza H_0 y el proceso es preciso.



Comportamiento del grosor en mm. del lote 39 pastilla Divina.

Laboratorios Divina S.A. Marzo - Abril del 2004

La **figura 9**: podemos decir de este proceso que tiene una tendencia hacia abajo pero no tiene una significancia importante de modo que el proceso según las especificaciones correspondiente a él, nos indica que está en control.

Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
GROSOR	100	4.9658	2.400E-02	4.92	5.00

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

			GROSOR
N			100
Parámetros normales	a,b	Media	4.9658
		Desviación típica	2.400E-02
Diferencias más extremas		Absoluta	.133
		Positiva	.119
		Negativa	-.133
Z de Kolmogorov-Smirnov			1.329
Sig. asintót. (bilateral)			.058

- a. La distribución de contraste es la Normal.
- b. Se han calculado a partir de los datos.

Ho: La distribución de los datos es normal.

Ha: La distribución de los datos no es normal.

Podemos observar en la prueba que su $Z = 0.058$, lo cual nos indica que es mayor que el valor de $\alpha=0.05$, lo que concluye que se acepta la hipótesis nula y prevalece que la distribución de los datos de grosor del lote 39 se distribuyen normal durante el proceso.

Hipótesis de la media lote 39.

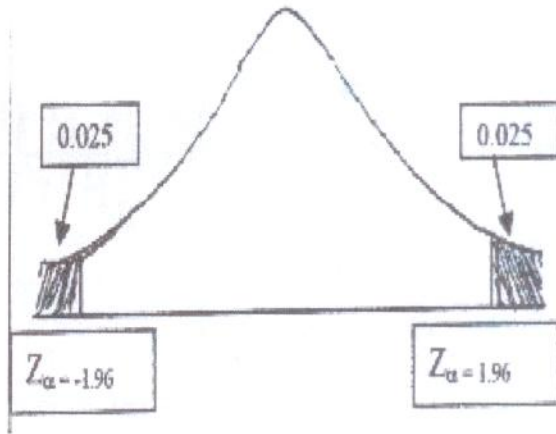
$$H_0 : \mu = 5mm$$

$$H_a : \mu \neq 5mm.$$

$$Z_c = \frac{X - \mu}{\frac{\sigma}{\sqrt{n}}}$$

$$Z_c = \frac{5.1000 - 5}{0.24 / \sqrt{100}} = 4.16$$

$Z_{\frac{\alpha}{2}} > Z_c$ Por lo tanto no se rechaza la hipótesis nula a un nivel de sign. de $\alpha = 0.05$.



Análisis de precisión lote 39.

$$\sigma \leq \frac{T}{3}$$

$$0.24 \leq \frac{30}{3}$$

$0.24 < 10$ muestra precisión

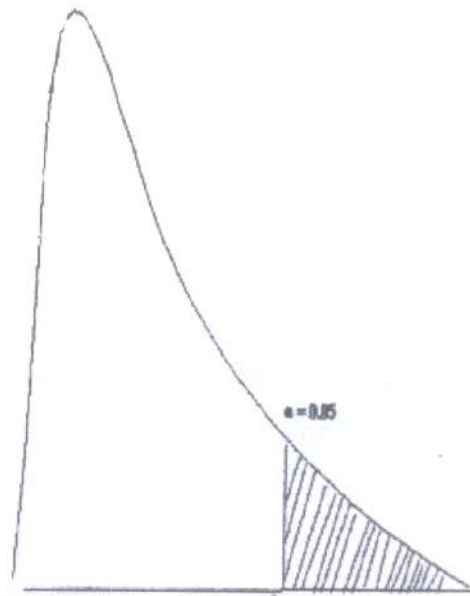
Hipótesis de la varianza.

$$H_0 : \sigma^2 = \left(\frac{T}{3}\right)^2$$

$$H_a : \sigma^2 \neq \left(\frac{T}{3}\right)^2$$

$$X_c^2 = \frac{n\sigma^2}{\left(\frac{T}{3}\right)^2}$$

$$X_c^2 = \frac{100(0.24)^2}{\left(\frac{30}{3}\right)^2} = 0.5184$$



$$X_{\alpha}^2 = 124.3$$

Por lo tanto no se rechaza H_0 y el proceso es preciso

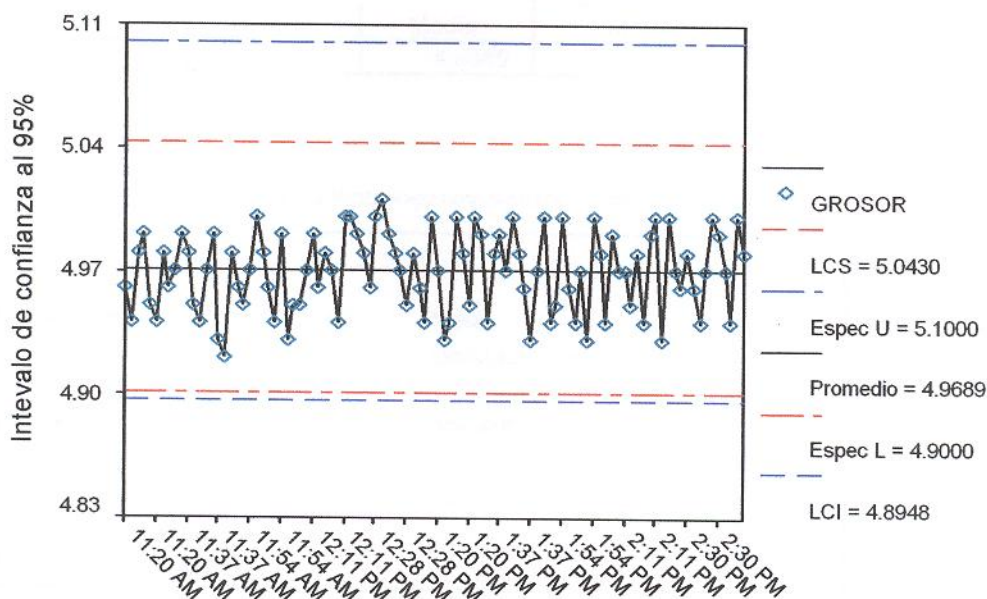


figura 10. Comportamiento del grosor en mm. lote 40 pastilla Divina.

Laboratorios Divina S.A. Marzo - Abril del 2004.

La **figura 10**: La presente figura nos da información de que el proceso comienza con dos puntos abajo y luego se eleva manteniéndose en los límites especificados después estos forman un ciclo controlado, también podemos observar que su media no es estable dentro de sus límites especificados pero dentro de estas observaciones se considera el proceso en control.

Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
GROSOR	100	4.9689	2.265E-02	4.92	5.01

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

			GROSOR
N			100
Parámetros normales	a,b	Media	4.9689
		Desviación típica	2.265E-02
Diferencias más extremas		Absoluta	.128
		Positiva	.109
		Negativa	-.128
Z de Kolmogorov-Smirnov			1.280
Sig. asintót. (bilateral)			.076

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

Ho: La distribución de los datos es normal.

Ha: La distribución de los datos no es normal.

Podemos observar en la prueba que su $Z = 0.076$, lo cual nos indica que es mayor que el valor de $\alpha=0.05$, lo que concluye que se acepta la hipótesis nula y prevalece que la distribución de los datos de grosor del lote 40 se distribuyen normal durante el proceso.

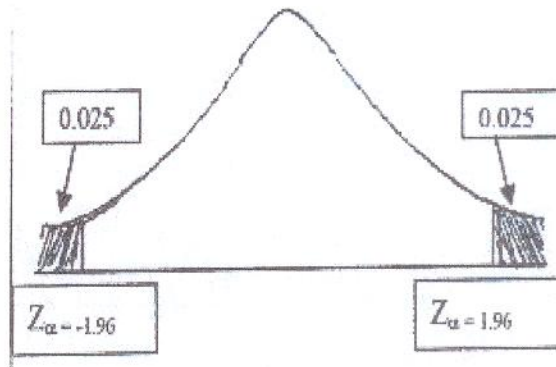
Hipótesis de la media lote 40.

$$H_0 : \mu = 5mm$$

$$H_a : \mu \neq 5mm.$$

$$Z_c = \frac{X - \mu}{\frac{\sigma}{\sqrt{n}}}$$

$$Z_c = \frac{4.9689 - 5}{0.2265 / \sqrt{100}} = -0.373$$



$Z_{\frac{\alpha}{2}} > Z_c$ Por lo tanto no se rechaza hipótesis nula.

la

Análisis de precisión lote 40.

$$\sigma \leq \frac{T}{3}$$

$$0.2265 \leq \frac{30}{3}$$

$0.2265 < 10$ muestra precisión.

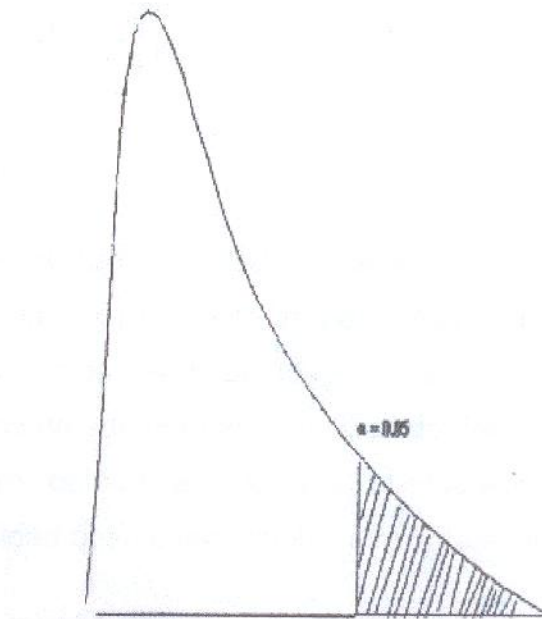
Hipótesis de la varianza.

$$H_0 : \sigma^2 = \left(\frac{T}{3}\right)^2$$

$$H_a : \sigma^2 \neq \left(\frac{T}{3}\right)^2$$

$$X_c^2 = \frac{n\sigma^2}{\left(\frac{T}{3}\right)^2}$$

$$X_c^2 = \frac{100(0.2265)^2}{\left(\frac{30}{3}\right)^2} = 0.4617$$



$$X_{\alpha}^2 = 124.3$$

Por lo tanto se rechaza H_0 y el proceso es preciso.

RESULTADOS DE LAS VARIABLES FRIABILIDAD Y DESINTEGRACION

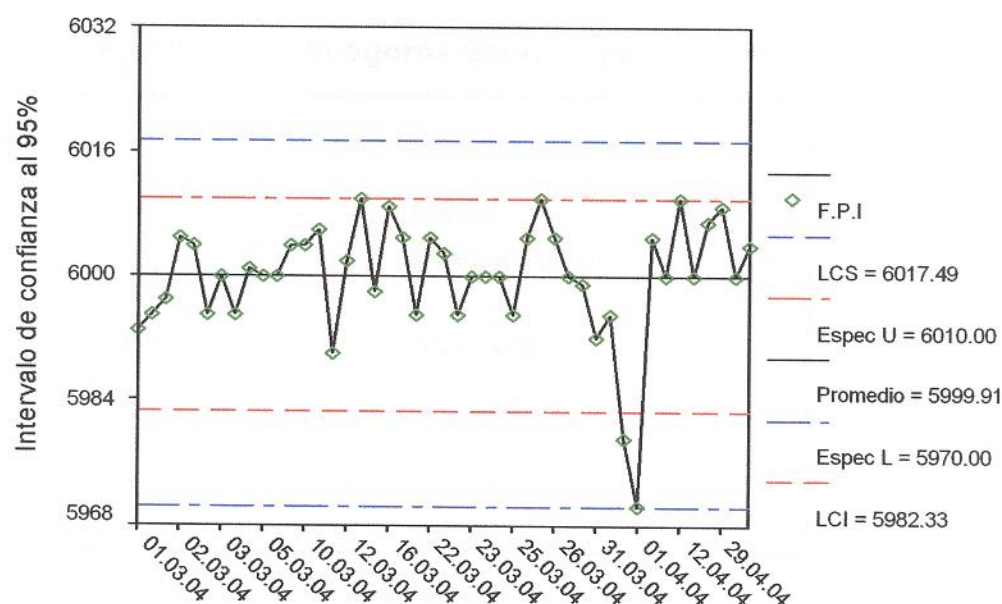


figura11: Comportamiento de la friabilidad de peso inicial.

Laboratorios Divina S.A Marzo - Abril 2004

La **figura 11**: En este grafico se presenta que el control de calidad se encuentra bajo las especificaciones requeridas por la empresa, este da pequeñas ciclicidades al comienzo del proceso de hasta tres puntos seguidos, luego miramos que este presenta una pequeña anomalía en unos de sus puntos esto se pudo dar debido a un descontrol de la maquinaria pero debido a que sus operadores están capacitados para tener un control de calidad óptimo este vuelve a la normalidad.

Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. tip.
F.P.I	45	5970	6010	5999.91	7.56
N válido (según lista)	45				

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

	F.P.I
N	45
Parámetros normales ^{a,b}	
Media	5999.91
Desviación típica	7.56
Diferencias más extremas	
Absoluta	.171
Positiva	.095
Negativa	-.171
Z de Kolmogorov-Smirnov	1.149
Sig. asintót. (bilateral)	.142

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

Apoyándose con la prueba de Kolmogorov – Smirnov llegamos a la siguiente hipótesis:

Ho: La distribución de los datos es normal.

Ha: La distribución de los datos no es normal.

Por lo tanto podemos observar en la prueba que su $Z = 0.142$, o sea que es mayor que el valor de $\alpha=0.05$, lo que concluye que se acepta la hipótesis de que la distribución de los datos es normal para la variable de friabilidad de peso inicial durante el periodo de Marzo – Abril 2004.

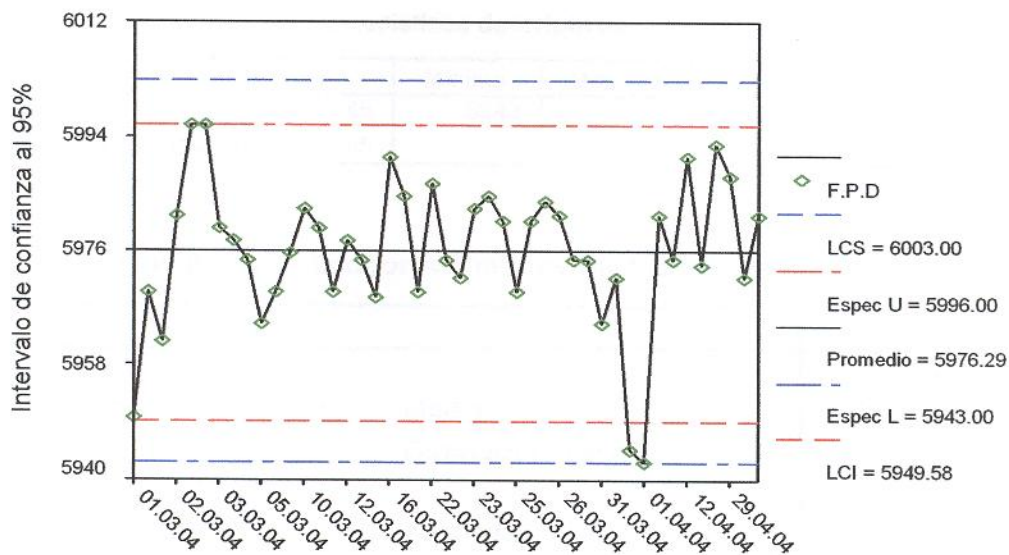


figura 12: Comportamiento de la friabilidad del peso con desgaste.

Laboratorios Divina S.A Marzo - Abril 2004.

La **figura 12**: Este gráfico nos muestra la friabilidad del peso de desgaste, nos presenta un crecimiento al dar inicio la producción, esto pudo haber sido porque la máquina estaba desajustada y esto forma ciclos lo que nos da un indicio de irregularidad en el proceso pero las muestras están dentro de límites de especificación y de los límites naturales, lo que indica que los datos se encuentran en control, todos sus datos tienen una distribución normal.

Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
F.P.D	45	5943	5996	5976.29	11.49
N válido (según lista)	45				

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

	F.P.D
N	45
Parámetros normales ^{a,b}	
Media	5976.29
Desviación típica	11.49
Diferencias más extremas	
Absoluta	.137
Positiva	.069
Negativa	-.137
Z de Kolmogorov-Smirnov	.916
Sig. asintót. (bilateral)	.371

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

Apoyándose con la prueba de Kolmogorov – Smirnov llegamos a la siguiente hipótesis:

Ho: La distribución de los datos es normal.

Ha: La distribución de los datos no es normal.

Por lo tanto podemos observar en la prueba que $Z = 0.371$, o sea que es mayor que el valor de $\alpha=0.05$, lo que concluye que se acepta la hipótesis de que la distribución de los datos es normal para la variable de friabilidad de peso con desgaste durante el periodo de Marzo – Abril 2004.

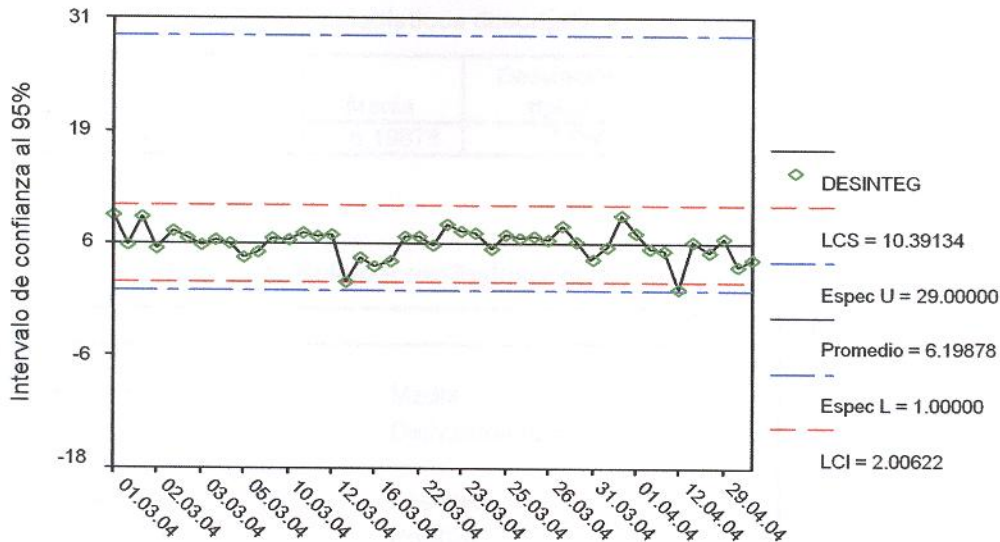


figura13: Comportamiento de la desintegración de la pastilla Divina.

Laboratorios Divina S.A Marzo - Abril 2004

La **figura 13**: En este gráfico podemos observar que se presenta una ciclicidad al comienzo y al final del proceso donde sus puntos se acumulan de forma continua, sin embargo tenemos dos datos que si bien están dentro de los límites especificados presentan una anomalía, esto se puede dar debido al desajuste de la máquina pero miramos que en sí el gráfico se encuentra bajo control, lo que nos indica que se está haciendo un buen trabajo en el proceso.

Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
DESINTEG	45	6.19878	1.66017	1.166	9.333

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

	DESINTEG
N	45
Parámetros normales ^{a,b}	
Media	6.19878
Desviación típica	1.66017
Diferencias más extremas	
Absoluta	.102
Positiva	.092
Negativa	-.102
Z de Kolmogorov-Smirnov	.684
Sig. asintót. (bilateral)	.738

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

Apoyándose con la prueba de Kolmogorov – Smirnov llegamos a la siguiente hipótesis:

Ho: La distribución de los datos es normal.

Ha: La distribución de los datos no es normal.

Por lo tanto podemos observar en la prueba que $Z = 0.738$, o sea que es mayor que el valor de $\alpha=0.05$, lo que concluye que se acepta la hipótesis de que la distribución de los datos es normal para la variable de desintegración durante el período de Marzo – Abril 2004.

RESULTADOS DE LA VARIABLES DUREZA.

Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
DUREZA	45	5.8756	.5633	5.00	6.75
DUREZA2	45	5.8000	.7492	4.50	7.50
DUREZA3	45	5.7500	.6329	5.00	7.00

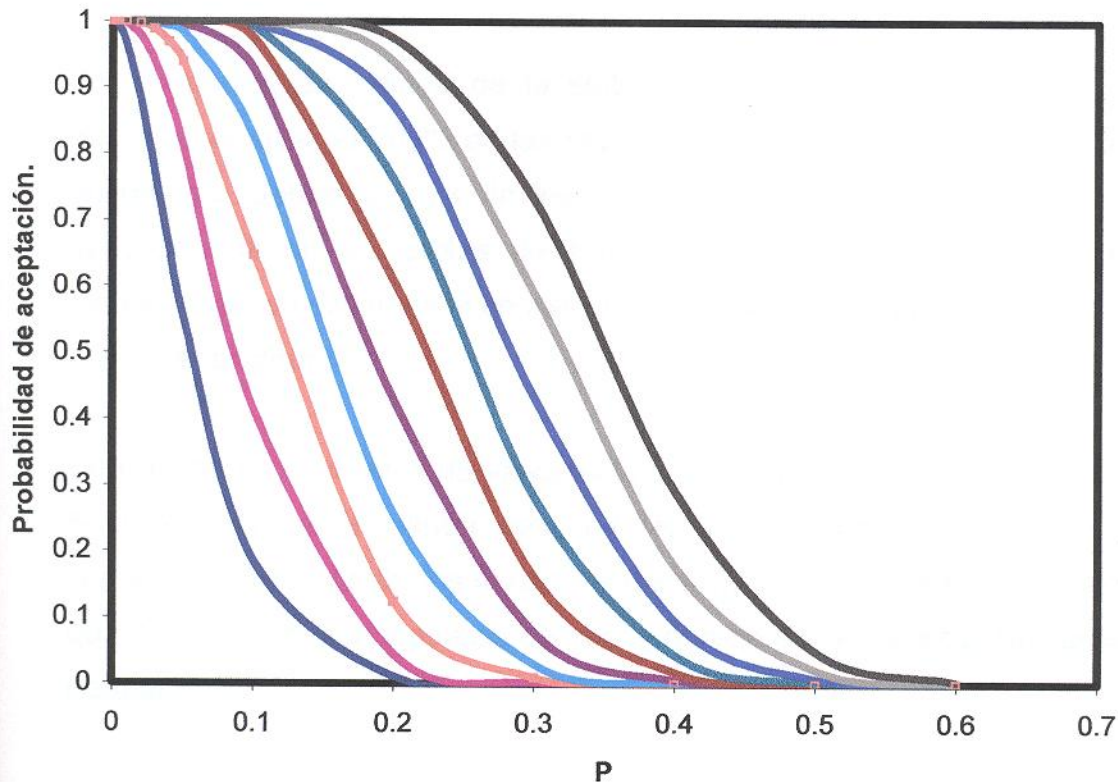
Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

		DUREZA	DUREZA2	DUREZA3
N		45	45	45
Parámetros normales ^{a,b}	Media	5.8756	5.8000	5.7500
	Desviación típica	.5633	.7492	.6329
Diferencias más extremas	Absoluta	.200	.136	.187
	Positiva	.192	.108	.187
	Negativa	-.200	-.136	-.171
Z de Kolmogorov-Smirnov		1.338	.913	1.254
Sig. asintót. (bilateral)		.056	.376	.086

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

Apoyándonos en la prueba de normalidad de Kolmogorov – Smirnov podemos concluir que los tres tipos de dureza analizada presentan una distribución normal para la Dureza 1 su $Z =$ de 0.056, la Dureza 2 su $Z = 0.376$ y la Dureza 3 su $Z = 0.086$ mayor que $\alpha=0.05$ lo que comprueba su normalidad.



Curva característica operativa.

Laboratorios Divina S.A. Marzo – Abril 2004

En este gráfico podemos observar la probabilidad de aceptación de la tableta Divina por lote de posibles muestras defectuosas en donde se analizan tres sobres de diez muestras cada uno donde se espera que por lo menos un sobre salga defectuoso para aceptar el lote, podemos observar que el nivel de aceptación para una muestra es de un 99% con tal solo el 1% de rechazo, ahora tenemos que para tres muestras el nivel de aceptación es de un 96% con tan solo el 4% de rechazo lo cual nos dice que el lote será aceptado. Podemos decir que de cada 50000 tabletas se espera que por lo menos se rechace un sobre para que el producto sea aceptado.

VI. CONCLUSIONES.

En el control de calidad de la elaboración de las tabletas Divina de 600 mg observamos que el 100% de las observaciones tanto del Peso como el Grosor se encuentran dentro de los límites de tolerancia especificados por la empresa, apoyándonos en las tablas de Kolmogorov – Smirnov podemos también dar mención que su distribución se muestra con normalidad para cada uno de los lotes que se analizaron.

Con respecto al análisis de la variable Dureza según la prueba de Kolmogorov – Smirnov esta se encuentra con una distribución normal ya que los valores de significancia de la tabla nos muestra valores mayores que $\alpha=0.05$ lo que nos prueba que no se rechaza la hipótesis de que la dureza de las tabletas Divina se distribuye normal.

Para el análisis de la hipótesis de exactitud y precisión a un nivel de significancia del 5% encontramos que no tenemos evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula ya que los datos cumplen con estándares establecidos por la empresa, por tanto el proceso es exacto y preciso.

Al calcular la curva característica operativa encontramos que el 99% de los lotes serán aceptados con una probabilidad de 0.4%. Siendo rechazados el 1%, estimando que de cada 50000 tabletas se espera que se rechace una muestra de 10 tabletas aproximadamente.

VII. RECOMENDACIONES

Para mantener los estándares de calidad de producción en las tabletas Divina 600 mg. Se recomienda la inspección permanente de maquinaria y equipo técnico.

Es conveniente mantener educación continuada al personal de los Laboratorios, para elevar la calidad científico técnico de los mismos.

Es conveniente calcular el riesgo del consumidor para competir con estándares internacionales y/o regionales en la Industria Farmacéutica.

Después de haber realizado el siguiente estudio recomendamos a las empresas que lleven un control de calidad en el proceso de sus productos; que utilicen herramientas estadísticas para validar la información obtenida, ya que por medio de estas técnicas se podrá obtener un mejor control de los procesos en la producción y de esta manera obtener mejores resultados en el futuro.

VIII. BIBLIOGRAFIA

- Acuña Acuña Jorge. Control de Calidad, tercera edición, editorial tecnológica. Costa Rica, 2002.
- Barbancho Alfonso. Estadística elemental moderna. Primera Edición, editorial Ariel. 1986.
- Duncan Achenson J. Control de calidad y estadística. Alfa Omega Grupo editor S.A., de C.V. México, D.F. 1996.
- Hansen Bertrand L. Teoria y practica del control de calidad. Segunda Edición, editorial Hispanoamérica. 1980.
- Ishikawa Kaoru. Guía de Control de Calidad, traducida por Martín F. Gonzáles. New York, UNIPUB, 1985.
- Johson Robert. Estadística elemental. México. Grupo editorial Iberoamérica. 1990.
- Montgomery Douglas. Introducción al control estadístico de calidad. México. Grupo editorial iberoamérica. 1991.
- Vinacua Visauta. Análisis estadístico con SPSS para Windows, editada por McGRAWHILL / Interamericano de España S.A. Derechos reservados 1997.

Otras documentos:

- Laboratorios Divina S.A., Área de producción.
- Laboratorios Divina S.A., Área administrativa.
- Msc. Montenegro Azucena. Controles a formas farmacéuticas.

- Lic. Sánchez Yader F. Controles a formas farmacéuticas.

ANEXO 1.

Análisis de los gráficos de control de la variable Peso de las tabletas Divina.

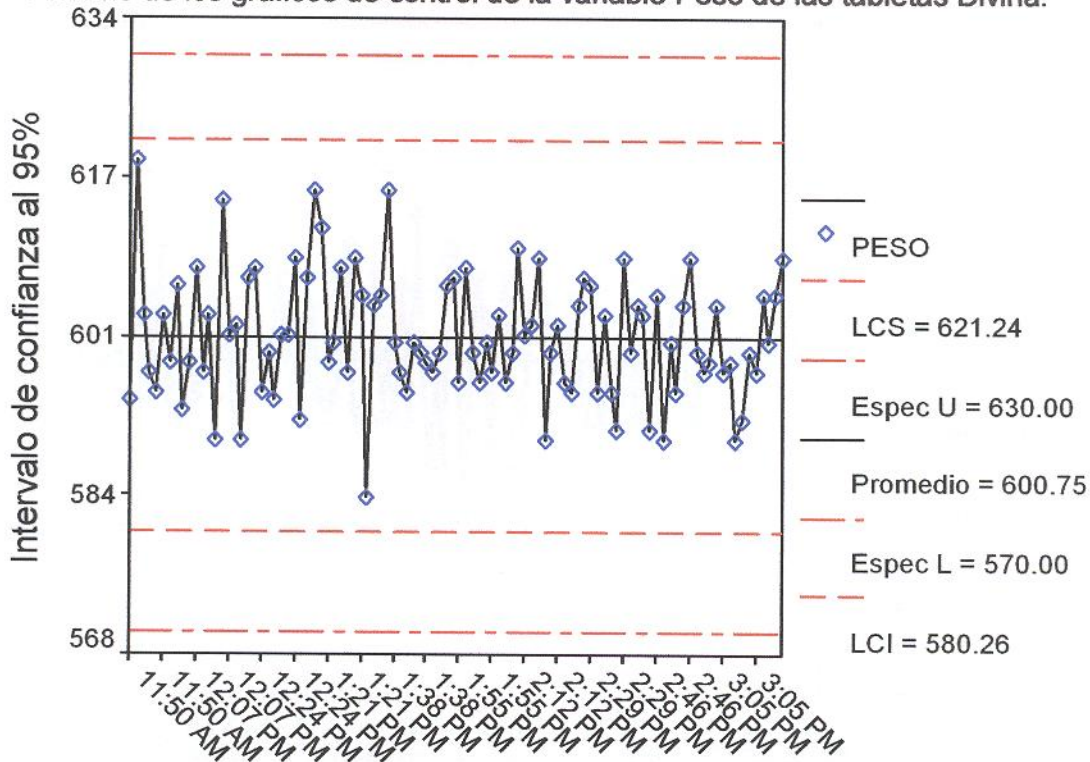


Figura 1. Comportamiento del peso lote 4 pastilla Divina 600 mg.

Laboratorio Divina S.A. Marzo - Abril del 2004.

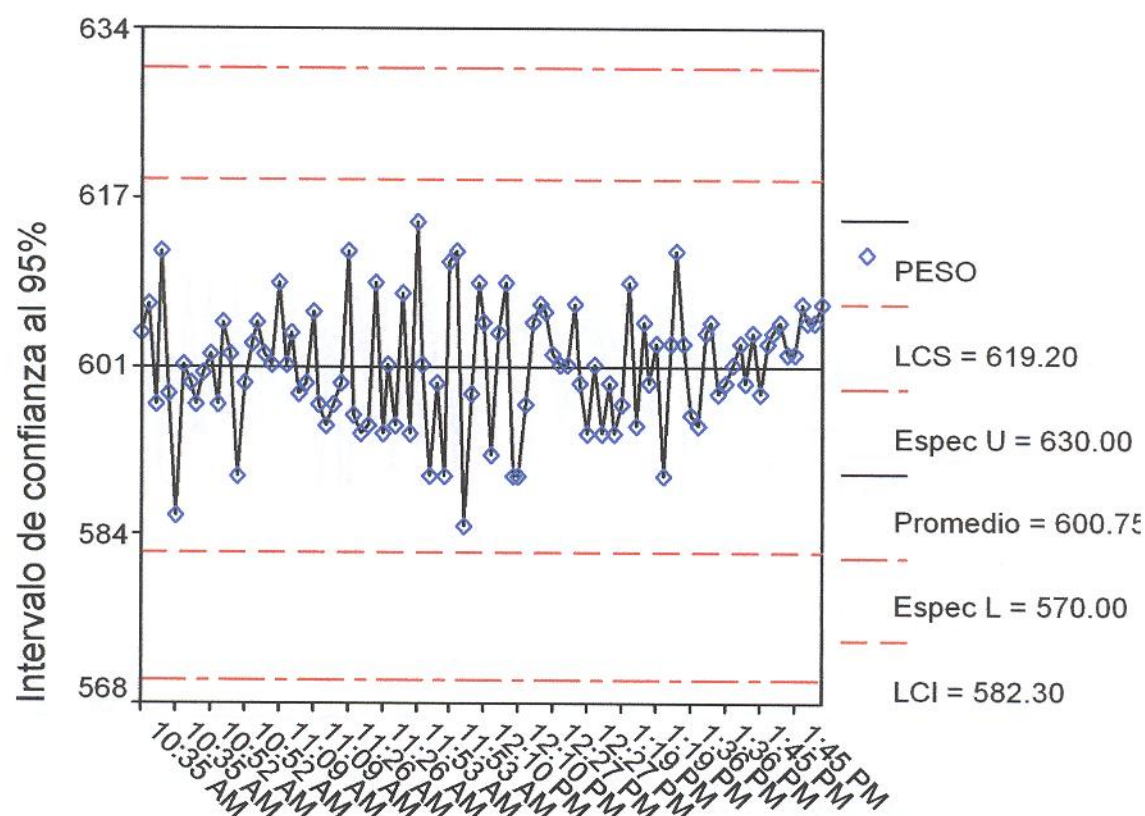


Figura 2. Comportamiento del peso lote 6 pastilla Divina 600 mg.

Laboratorio Divina S.A. Marzo - Abril del 2004.

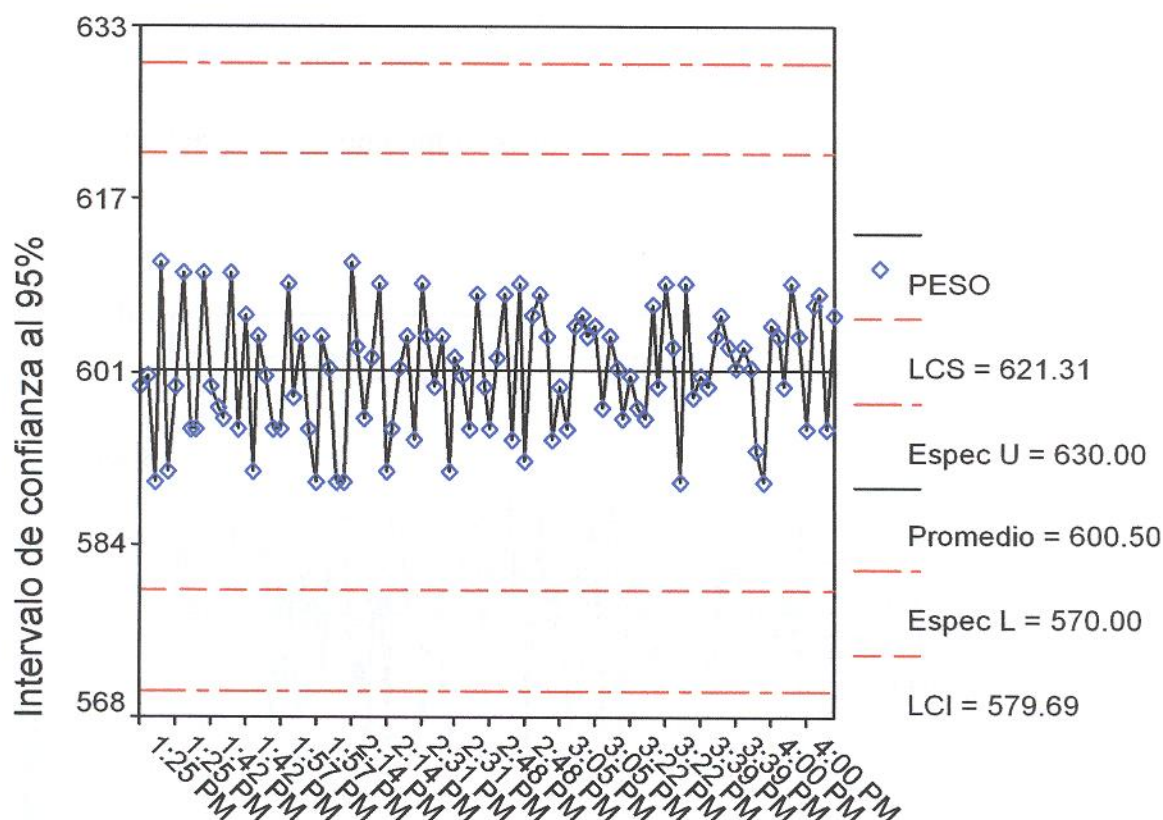


Figura 3. Comportamiento del peso lote 9 pastilla Divina 600 mg.

Laboratorio Divina S.A. Marzo - Abril del 2004.

ANEXO 2.

Análisis de los gráficos de control de la variable Grosor de las tabletas Divina.

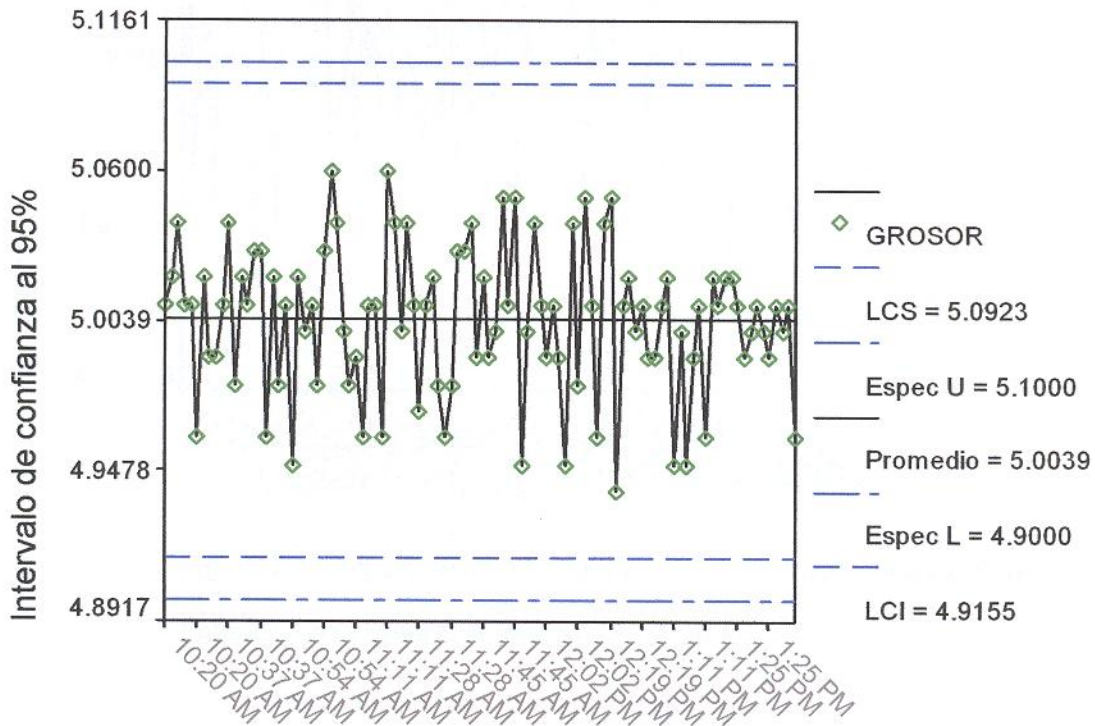


Figura 4. Comportamiento del grosor lote 12 pastilla Divina 600 mg.

Laboratorios Divina S.A. Marzo - Abril del 2004.

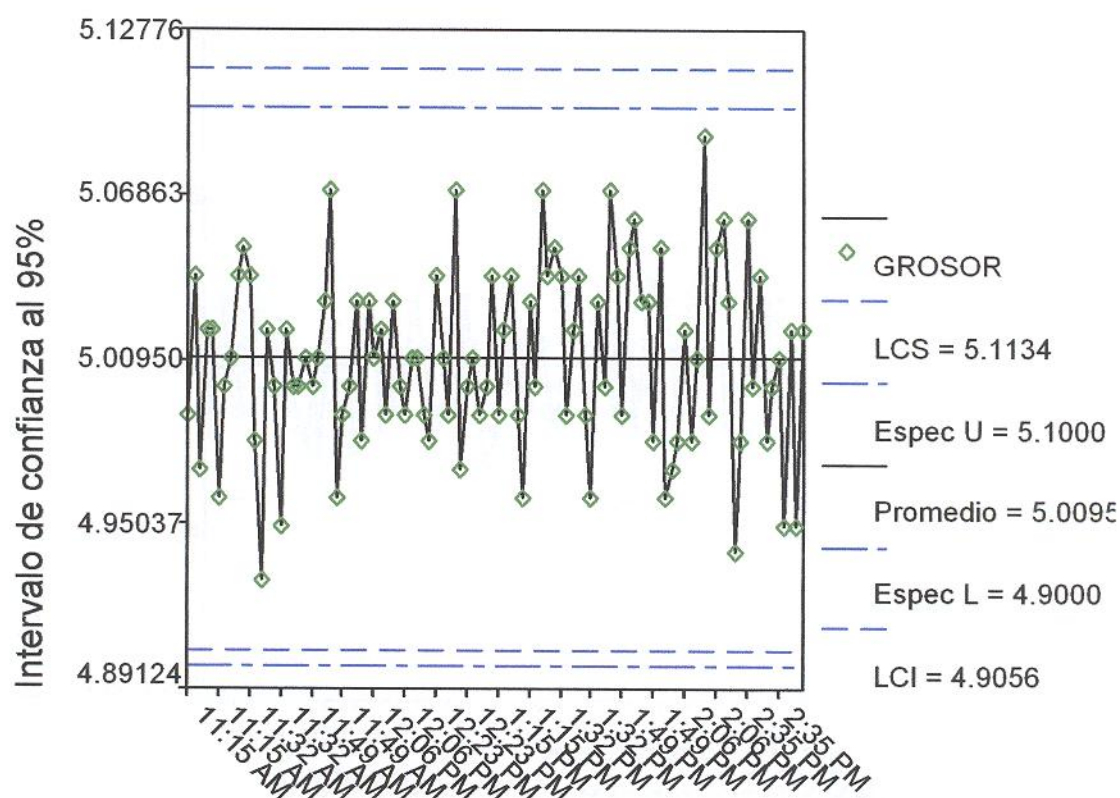


Figura 5. Comportamiento del grosor lote 24 pastilla Divina 600 mg.

Laboratorios Divina S.A. Marzo - Abril del 2004.

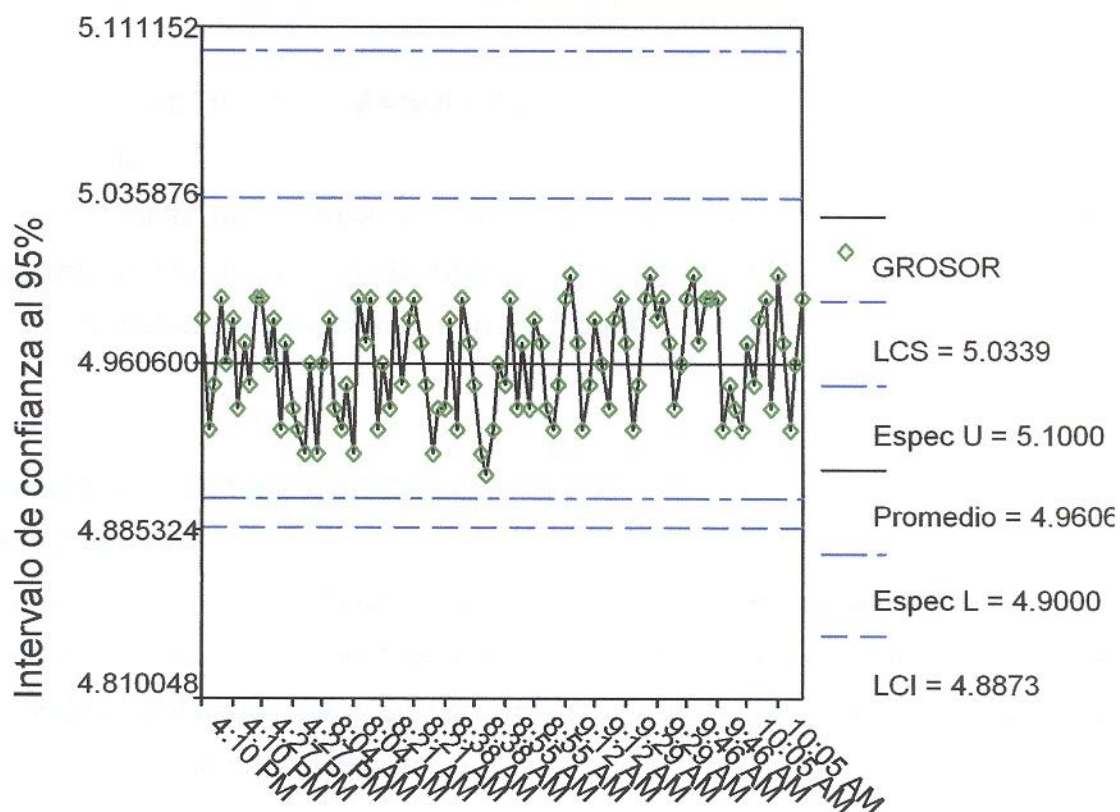


Figura 6. Comportamiento del grosor lote 38 pastilla Divina 600 mg.

Laboratorio Divina S.A. Marzo - Abril del 2004.

ANEXO 3.

BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA

DEFINICION:

Es en conjunto de normas y actividades relacionadas entre si, destinadas a garantizar que los productos elaborados tengan y mantengan las características de diseño, identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad para su uso.

NORMAS DE BUENA FABRICACION

DEFINICION:

Es aquel componente de la garantía de calidad que asegura que los medicamentos se produzcan de manera homogénea y son controlados para conseguir los niveles de calidad adecuados para su uso previsto y de acuerdo a los requisitos de la autorización de comercialización.

