

Optimización de sistemas vesiculares mediante métodos Taguchi

Pedro L. González Rodríguez¹, José M. Framiñán Torres¹, Rafael Ruiz-Usano¹, José M. López Pinto², Julia Palma Hueso²

¹ Dpto. de Organización Industrial y Gestión de Empresas. Escuela Superior de Ingenieros. Universidad de Sevilla. Avenida de los Descubrimientos, s/n. 41092 (Sevilla). pedroluis@esi.us.es, jose@esi.us.es, usano@esi.us.es

² Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, C/ Profesor García González, 2. 41012 (Sevilla). josemlpinto@hotmail.com, juliaph@us.es

Resumen

El diseño experimental (DOE) y los métodos Taguchi son una herramienta ampliamente utilizada en la optimización de productos, procesos o servicios, por lo que resulta de enorme interés en el ámbito de la Ingeniería de Organización. El objeto de este estudio es la aplicación de los métodos Taguchi a la optimización de un determinado proceso farmacéutico de formación de sistemas vesiculares. Dicho método permite seleccionar la mejor combinación de niveles de los factores de control con objeto de optimizar la robustez de una función respuesta dada del sistema. La respuesta del sistema, obtenida con dicha metodología, será la menos sensible ante las variaciones de los factores de ruido. En el presente trabajo se establecen los porcentajes de colesterol y minoxidil como variables de control, ya que sus niveles pueden ser variados por el experimentador. Como factor de ruido se seleccionó el tiempo transcurrido desde la elaboración de los sistemas.

Palabras clave: Optimización, Taguchi, robustez, liposoma

1. Introducción

El diseño experimental y los métodos Taguchi son una herramienta ampliamente utilizada en la optimización de productos, procesos o servicios, por lo que resulta de enorme interés en el ámbito de la Ingeniería de Organización. El objeto de este estudio es la aplicación de los métodos Taguchi a la optimización de un determinado proceso farmacéutico de formación de sistemas vesiculares. Los sistemas vesiculares lipídicos son sistemas de transporte de fármacos. Actualmente, este tipo de sistemas farmacéuticos es objeto de numerosos estudios que persiguen establecer tanto su eficacia terapéutica como sus parámetros biofarmacéuticos y galénicos, es decir, tratan de evaluar las características tecnológicas del preparado así como su comportamiento una vez en contacto con el organismo receptor. Sin embargo, hasta la fecha, son muy escasos los trabajos efectuados encaminados a la optimización de la producción de estos sistemas.

El presente trabajo pretende determinar qué niveles, de entre los diferentes factores considerados, proporcionan respuestas con una mayor robustez frente factores de ruido externo. Como paso previo es necesario determinar qué factores tienen una influencia significativa en el proceso. Para ello hemos aplicado la metodología de diseño experimental (o *DOE, Design of Experiments*), ver Montgomery (2002). Los factores de control considerados son la concentración de colesterol, % CHOL, medido como el peso en lípidos

totales y la concentración del fármaco, minoxidilo, % Mx, en los sistemas vesiculares. Por otra parte, el tiempo transcurrido desde la elaboración de los sistemas constituye una medida de la estabilidad de los mismos, por lo que se ha seleccionado como factor de ruido. Dicho de otra manera, nos interesa seleccionar los sistemas más robustos en el tiempo.

Las respuestas evaluadas en el sistema han sido dos: La primera es la eficacia de encapsulación, EE , medida como porcentaje de fármaco englobado en los sistemas con respecto al total de fármaco añadido en el proceso de elaboración. La segunda es el tamaño medio de las vesículas, T . Sería deseable obtener vesículas con una alta eficacia de encapsulación y, sin embargo, con valores bajos y constantes de tamaño medio con respecto al tiempo, ya que esto último significa que el sistema permanece estable, descartándose fenómenos de agregación intervesicular.

Al tratarse de un problema en el que se considera más de una función objetivo, hay que definir cómo se van a abordar el problema de optimización. Para ello se ha decidido emplear una función, denominada en terminología anglosajona *desirability*, ampliamente utilizada en este tipo de problemas (ver por ejemplo Russ *et al.*, 2003, Kim y Rhee, 2004).

Por tanto, el problema de optimización se va a resolver en dos fases. En una primera fase y mediante la aplicación de la función *desirability*, se produce la agregación del problema multiobjetivo. En una segunda fase se aplica la metodología de Taguchi para determinar la solución más robusta.

2. Función *desirability*

Las funciones *desirability* se emplean para expresar el nivel de satisfacción de una respuesta en un sistema con múltiples respuestas. La aplicación de este tipo de sistemas se debe a Derringer y Suich (1980), siendo hoy día objeto de estudio en distintas áreas por distintos investigadores en el campo de la optimización de procesos multiobjetivo (ver por ejemplo Hsu *et al.*, 2004, Russ *et al.*, 2003 o Kim y Rhee, 2004).

Supongamos un sistema con n respuestas, $y_i | 1 \leq i \leq n$, en el que intervienen m variables independientes, $x_j | 1 \leq j \leq m$. La idea básica de la función *desirability* es transformar un problema multirespuesta a un problema con una única respuesta, empleando para ello una transformación matemática. El procedimiento introduce para cada respuesta, y_i , una función, $d_i(y_i) | 1 \leq i \leq n$, denominada función *desirability* parcial. Dicha función podrá obtener un rango de valores entre cero y uno, donde el uno es el valor más deseable.

La función *desirability* considera tres casos distintos, según sea el carácter de la función objetivo. Por una parte puede ser deseable que la respuesta alcance un determinado valor objetivo, o bien se persiga la maximización o minimización de la respuesta. Para ello se definen las siguientes funciones:

Si lo que se desea es minimizar una determinada respuesta, se emplea la expresión (1). En este caso se establecen unas cotas mínimas y máximas, y_{\min} e y_{\max} , respectivamente. El significado de estas cotas es que, al perseguir la minimización de la respuesta, valores por debajo de la cota inferior, serán consideradas por la función como deseables, mientras, por el contrario, valores por encima del límite superior serán poco deseables como respuesta. Los

valores intermedios decrecerán a medida que nos alejemos de la cota inferior. La tendencia de la función entre los valores del límite inferior y superior depende del exponente w .

$$d_{i\min} \begin{cases} 1 & \text{si } \bar{y}_i < y_{\min} \\ \left(\frac{y_{\max} - \bar{y}_i}{y_{\max} - y_{\min}} \right)^w & \text{si } y_{\min} \leq \bar{y}_i \leq y_{\max} \\ 0 & \text{si } \bar{y}_i > y_{\max} \end{cases} \quad (1)$$

Si lo que se desea es maximizar una determinada respuesta, se emplea la expresión (2). En este caso las cotas significan justamente lo contrario al caso anterior, es decir, se penalizarán los valores por debajo del mínimo, mientras que serán deseables, valores por encima de la cota superior, ya que se busca la maximización. Igualmente, la tendencia entre los valores intermedios de las cotas depende del exponente w .

$$d_{i\max} \begin{cases} 0 & \text{si } \bar{y}_i < y_{\min} \\ \left(\frac{\bar{y}_i - y_{\min}}{y_{\max} - y_{\min}} \right)^w & \text{si } y_{\min} \leq \bar{y}_i \leq y_{\max} \\ 1 & \text{si } \bar{y}_i > y_{\max} \end{cases} \quad (2)$$

Si lo que se persigue es que la respuesta alcance un determinado valor nominal, se emplea la expresión (3). En este caso, la función incrementará su valor a medida que nos acerquemos al valor nominal, mientras que decrecerá a medida que nos alejemos del dicho valor. La forma de crecer o decrecer depende de los exponentes w_1 y w_2 .

$$d_{i.\text{nom}} \begin{cases} 0 & \text{si } \bar{y}_i < y_{\min} \\ \left(\frac{\bar{y}_i - y_{\min}}{y_{\text{nom}} - y_{\min}} \right)^{w_1} & \text{si } y_{\min} \leq \bar{y}_i \leq y_{\text{nom}} \\ \left(\frac{\bar{y}_i - y_{\text{nom}}}{y_{\max} - y_{\text{nom}}} \right)^{w_2} & \text{si } y_{\text{nom}} \leq \bar{y}_i \leq y_{\max} \\ 0 & \text{si } \bar{y}_i > y_{\max} \end{cases} \quad (3)$$

Por tanto, cada función objetivo se asocia a su propia función *desirability* parcial, d_i , obteniéndose siempre valores comprendidos entre cero y uno. El valor cero indica una *desirability* nula o no aceptable, mientras que un valor igual a la unidad indica el máximo valor de *desirability*.

Las funciones parciales de *desirability* se combinan entre sí mediante una media geométrica (ver Derringer y Suich, 1980). Por lo que para un sistema con n funciones objetivos, la función *desirability* global, viene determinada por la expresión (4).

$$D = \sqrt[n]{\prod_{i=1}^n d_i} \quad (4)$$

D alcanza el valor cero cuando una de las funciones parciales sea cero. Por otra parte hay que resaltar que los valores de las cotas se asignan en base a la experiencia de los experimentadores, por lo que los resultados pueden estar en parte influenciados por la propia experiencia del experimentador sobre el sistema. Por tanto este método parece, en principio, desaconsejable, en sistemas en los que el experimentador no sepa asignar las cotas máximas y mínimas. No obstante, la aplicación de esta técnica puede aportar ciertos conocimientos al experimentador de una manera más formal.

3. Metodología de Taguchi

Los métodos Taguchi constituyen una herramienta eficaz que permite seleccionar la mejor combinación de niveles de los factores de control de un sistema con objeto de obtener una combinación de factores que permita un comportamiento robusto frente la variación de factores de ruido. Entendemos como solución robusta a aquella combinación de los factores o variables de entrada en el proceso de manera que una variación en los factores no produzca un cambio sensible en la respuesta.

En la aplicación del diseño robusto, Taguchi define dos tipos de variables o factores que intervienen en el sistema: factores de control o factores de ruido. Un factor de control es aquel que puede seleccionarse y fijarse a un cierto nivel tras el diseño del sistema, mientras que, por el contrario, un factor de ruido es aquel que no puede ser controlado debido a razones prácticas, económicas o de cualquier otro tipo (Taguchi, 1991).

Así pues, la metodología de Taguchi pretende reducir los efectos no deseados causados por todas las fuentes de ruido presentes en la respuesta observada del sistema. Para ello, es necesario determinar si existe diferencia entre la magnitud de los errores de dos niveles de un factor de control. Si existiera una diferencia significativa en magnitud, podríamos seleccionar el nivel del factor de control con el menor error, determinando así la condición más robusta. La selección de los niveles más robustos se lleva a cabo mediante el cálculo y comparación de la relación señal-ruido (relación S/R). Cuanto mayor sea la relación S/R , menor deterioro sufrirá el sistema. Este parámetro constituye, por tanto, el mejor índice para cuantificar la calidad dentro de un modelo robusto (ver por ejemplo Madu y Madu, 1999 o Haro *et al.*, 2003).

Inicialmente, Taguchi diseñó su metodología para sistemas con una sola respuesta. Existen numerosas aportaciones sobre el tema en materia de sistemas con respuesta múltiple, basados en la idea original de Taguchi y la “función de pérdida” (ver por ejemplo Madu y Madu, 1999, Wu y Chyu, 2004 ó Wu *et al.*, 2004). En el presente trabajo se emplea la idea de sistema robusto según la metodología de Taguchi. En este caso la respuesta se obtiene a su vez como combinación de las distintas respuestas del sistema empleando la función *desirability*, explicada en la sección 2.

Conceptualmente, la relación S/R es la relación entre señal y ruido en términos de potencia, siendo usualmente medida en escala logarítmica, por lo que se expresa en decibelios, dB . Desde otro punto de vista, dicho concepto representa la relación existente entre sensibilidad y

variabilidad. El diseño de parámetros consiste pues en intentar maximizar la relación S/R alterando los niveles de los parámetros de control asociados con el diseño del producto. De esta forma, los factores de ruido permiten seleccionar el nivel de los factores de control para obtener una respuesta robusta del sistema (Fowlkes y Creveling, 1995).

El tipo de relación señal ruido varía dependiendo de si lo que se busca es maximizar, minimizar u obtener un determinado valor nominal de la respuesta. En nuestro caso buscamos maximizar la respuesta *desirability* global D , por lo que, para una respuesta genérica y_i empleamos la expresión (5). Ver por ejemplo Montgomery (2002) para mayor detalle sobre las funciones a aplicar.

$$SR = -10 \log \left(\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{1}{D_i^2} \right) \quad (5)$$

Mediante la expresión anterior se mide la robustez de un sistema en n distintas situaciones establecidas mediante combinaciones sobre los factores de ruido, siendo y_i el valor medio de la función *desirability* para una determinada combinación de factores de control.

4. Experimentación

En el presente estudio se seleccionaron las variables concentración de colesterol, % CHOL, medida como el peso en lípidos totales y la concentración del fármaco, minoxidilo, % Mx, en tanto por ciento sobre los sistemas vesiculares. Dichos factores resultaron significativos en un diseño experimental previo. Como factor de ruido se seleccionó el tiempo transcurrido desde la elaboración de los sistemas. El factor de ruido se ha estudiado en cuatro niveles, tiempos 0, 1, 2 y 3 semanas tras la elaboración de las vesículas.

Tabla 1. Respuestas EE y T.

Factores de control		Respuesta (EE[%], T[nm])			
Mx	CHOL	Factor de ruido: tiempo [semanas]			
		0	1	2	3
1	0	42.7, 301	38.2, 315	35.7, 318	36.1, 320
1	20	45.0, 322	44.2, 328	39.8, 331	39.7, 331
1	40	79.2, 327	78.9, 330	78.4, 329	78.5, 331
1	50	60.6, 345	60.2, 347	60.0, 347	60.3, 350
1.5	0	44.6, 305	40.2, 318	38.7, 323	38.5, 324
1.5	20	48.2, 320	47.5, 322	47.2, 321	47.3, 321
1.5	40	90.2, 331	88.2, 335	88.0, 340	87.5, 343
1.5	50	63.4, 342	61.1, 342	60.4, 345	59.0, 343
2	0	44.8, 303	40.2, 318	40.4, 316	39.7, 319
2	20	45.5, 312	44.6, 316	44.3, 319	43.2, 315
2	40	85.0, 339	83.4, 344	80.5, 345	81.0, 342
2	50	65.3, 341	64.4, 341	63.2, 345	60.7, 347

Por otra parte son necesarios establecer las cotas límites para el cálculo de las funciones de *desirability* parciales. Dichos valores se muestran en la tabla 3.

Tabla 2. Cotas sobre las respuestas EE y T.

Cotas	EE[%]	T[nm]
Función Objetivo	Maximizar	Minimizar
y_{\max}	100	500
y_{\min}	40	250

Una vez determinadas las cotas, se calcula la función *desirability* parcial para cada respuesta, d_{EE} para la eficacia de encapsulación y d_T para el tamaño. Los valores de los pesos, w , de la función *desirability* han sido establecidos a 1. Los resultados se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Resultado funciones *desirability* parciales (d_{EE} , d_T).

Factores de control		Factor de ruido: tiempo [semanas]			
Mx	CHOL	0	1	2	3
1	0	0.045, 0.796	0.000, 0.740	0.000, 0.728	0.000, 0.720
1	20	0.083, 0.712	0.070, 0.688	0.000, 0.676	0.000, 0.676
1	40	0.653, 0.692	0.648, 0.680	0.640, 0.684	0.642, 0.676
1	50	0.343, 0.620	0.337, 0.612	0.333, 0.612	0.338, 0.600
1.5	0	0.077, 0.780	0.003, 0.728	0.000, 0.708	0.000, 0.704
1.5	20	0.137, 0.720	0.125, 0.712	0.120, 0.716	0.122, 0.716
1.5	40	0.837, 0.676	0.803, 0.660	0.800, 0.640	0.792, 0.628
1.5	50	0.390, 0.632	0.352, 0.632	0.340, 0.620	0.317, 0.628
2	0	0.080, 0.788	0.003, 0.728	0.007, 0.736	0.000, 0.724
2	20	0.092, 0.752	0.077, 0.736	0.072, 0.724	0.053, 0.740
2	40	0.750, 0.644	0.723, 0.624	0.675, 0.620	0.683, 0.632
2	50	0.422, 0.636	0.407, 0.636	0.387, 0.620	0.345, 0.612

El resultado de la función global *desirability* global, así como el resultado del ratio señal ruido, S/R , se muestran en la tabla 4:

Tabla 4. Resultado de la función D y de la relación S/R .

Factores de control		Factor de ruido: tiempo [semanas]				$S/R(dB)$
Mx	CHOL	0	1	2	3	
1	0	0,189	0,000	0,000	0,000	$-\infty$
1	20	0,244	0,219	0,000	0,000	$-\infty$
1	40	0,672	0,664	0,662	0,659	-3,555
1	50	0,461	0,454	0,452	0,451	-6,853
1.5	0	0,245	0,049	0,000	0,000	$-\infty$
1.5	20	0,314	0,298	0,293	0,295	-10,465
1.5	40	0,752	0,728	0,716	0,705	-2,798
1.5	50	0,496	0,471	0,459	0,446	-6,611
2	0	0,251	0,049	0,070	0,000	$-\infty$
2	20	0,263	0,238	0,228	0,199	-12,835
2	40	0,695	0,672	0,647	0,657	-3,517
2	50	0,518	0,509	0,490	0,459	-6,155

Según la metodología de Taguchi, la combinación de factores que hace que el comportamiento sea el más robusto es aquella en la que se obtiene una máxima relación señal ruido, S/R . Por tanto, hemos seleccionado como solución más robusta del sistema vesicular estudiado, los valores de los factores de control en $CHOL = 40\%$ y $Mx = 1.5\%$. En la gráfica 1 se puede observar con mayor detalle el comportamiento de la función desirability global en función de los factores de control.

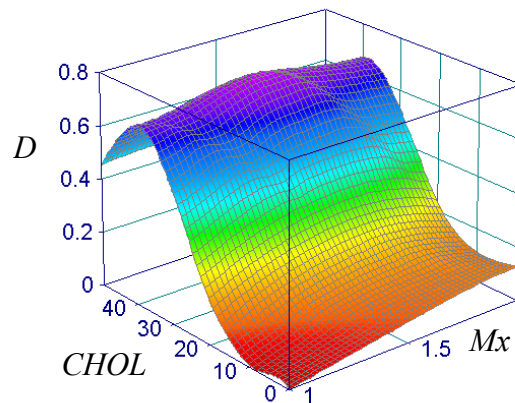


Figura 1. Resultado de la Función *desirability* global

5. Conclusiones

En el presente trabajo se ha abordado la aplicabilidad de la metodología del diseño robusto de Taguchi en el entorno de problemas multiobjetivo. Para ello se ha empleado una conocida función, denominada *desirability*, con la que se combinan las distintas respuestas en una sola. Posteriormente se calcula la relación señal ruido, según la metodología de Taguchi. La combinación de factores que maximiza la relación señal ruido es la más robusta. Esta metodología se ha aplicado a la optimización de sistemas vesiculares.

Hay que tener en cuenta que existen otros métodos para abordar el problema de optimización de problemas multiobjetivo, ver por ejemplo los trabajos de Madu y Madu (1999), Wu y Chyu (2004) o Wu *et al.* (2004). En futuros trabajos se podrían comparar el método aquí empleado con los que habitualmente se emplean en este tipo de problemas.

Referencias

- Dabbas, R.M.; Fowler, J.W.; Rollier, D.A.; MCarville, D. (2003). Multiple response optimization using mixture-designed experiments and desirability functions in semiconductor scheduling. *International Journal of Production Research*. Vol. 41, No. 5, pp. 939-961.
- Derringer, G.; Suich, R. (1980). Simultaneous optimization of several responses variables. *Journal of Quality Technology*. Vol. 1, No. 23, pp. 214-219.
- Hsu, C.M.; Su, C.T.; Liao, D. (2004). Simultaneous optimisation of the broadband tap coupler optical performance based on neural networks and exponential desirability functions. *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology*. Publisher: Springer-Verlag

London Ltd, ISSN: 0268-3768 (Paper) 1433-3015 (Online) DOI: 10.1007/s00170-003-1733-8
Issue: Online First.

Kim, D; Rhee, S. (2004). Optimization of a gas metal arc welding process using the desirability function and the genetic algorithm. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers -- Part B -- Engineering Manufacture*. Vol. 218, No. 1, pp. 35-41.

Madu, I.E.; Madu, C.N. (1999). Design optimization using signal-to-noise ratio. *Simulation Practice and Theory*. Vol. 7, No. 4, pp. 349-372.

Montgomery, D.C. (2002). *Diseño y análisis de experimentos*, México D.F. / Editorial Limusa.

Taguchi, G. (1986). *Introduction to quality engineering: designing quality into products and processes*. White Plains, New York / Kraus International Publications.

Wu, F-C.; Chyu, C-C. (2004). Optimization of robust design for multiple quality characteristics. *International Journal of Production Research*. Vol. 42, No 2, pp. 337-354.

Wu, Z.; Shamsuzzaman, M.; Pan, E.S. (2004). Optimization design control charts based on Taguchi's loss function and random process shifts. *International Journal of Production Research*. Vol. 42, No. 2, pp. 379-390.