



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"CUAUTITLAN"

APLICACION DEL METODO DE GRAFICAS DE
CONTROL PARA EVALUAR LA CONSISTENCIA DE
LA CALIDAD DEL PRODUCTO BIOLÓGICO
VACUNA D. P. T.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLÓGICO

P R E S E N T A N:

MARTHA PATRICIA CAMPOS PEON

ANA LAURA GARCIA MELLADO

DIRECTOR DE TESIS:

Q B.P. SILVIA GUADALUPE PEREZ DE LA MORA

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1985



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	PAG.
GLOSARIO DE TERMINOS	1
SIMBOLOS Y FORMULAS	3
I. INTRODUCCION	4
-OBJETIVO.	20
II. ANTECEDENTES	21
1. Importancia de las gráficas de control en el control de calidad.	
2. Generalidades sobre la vacuna D.P.T. y su importancia en México.	26
III. DESCRIPCION	32
1. Características de calidad requeridas para la vacuna D.P.T.	
2. Especificaciones para cada una de las características de calidad en la vacuna D.P.T.	34
IV. RESULTADOS	43
1. Datos obtenidos	
2. Gráficas de control	
V. ANALISIS DE RESULTADOS	82
VI. DISCUSION	99
VII. CONCLUSIONES	102
VIII. BIBLIOGRAFIA	103
APENDICE	106

GLOSARIO DE TERMINOS

- Especificación:** característica requerida para un producto que establece los valores límites o tolerancias requeridas para dicho producto en específico y los métodos de prueba para determinar o verificar los valores de esta especificación, esto es para comprobar los requisitos establecidos de tal forma que garantice la reproducibilidad de los resultados.
- Etapa granel:** material que durante su proceso ha quedado interrumpido en alguna fase por alguna circunstancia (comúnmente antes de envasarse), material semielaborado o semiterminado.
- Etapa final:** conjunto de envases definitivos herméticamente cerrados y homogéneos desde el punto de vista del riesgo de contaminación sufrido durante el llenado por lo consiguiente debe de haberse envasado a partir de un mismo recipiente en una misma sesión de trabajo.
- Información:** datos internos para el laboratorio de control del Instituto Nacional de Higiene de la Secretaría de Salud.
- Lote:** cantidad determinada de un cierto producto que se va a producir, que va a tener características iguales por lo tanto calidad igual, durante un ciclo de producción.

Tendencias: situación de anormalidad en que los puntos graficados siguen una forma particular, por lo que el proceso no presenta estado de control aún en el caso de que los puntos se encuentren dentro de los límites de control.

SIMBOLOS Y FORMULAS

- E_1 = factor de \bar{s} para determinar los límites de control de una gráfica para \bar{X} (valores individuales). En la tabla del apéndice se da para valores de n de 2 a 25.
- E_2 = factor de \bar{R} para determinar los límites de control de una gráfica para \bar{X} (valores individuales). En la tabla del apéndice se da para valores de n de 2 a 25.
- D_3 = factor de \bar{R} para determinar el límite de control inferior 3-sigma de una gráfica para R . En la tabla del apéndice se da para valores de n de 2 a 25.
- D_4 = factor de \bar{R} para determinar el límite de control superior 3-sigma de una gráfica para R . En la tabla del apéndice se da para valores de n de 2 a 25.
- LIC = límite inferior de control en una gráfica de control.
- LSC = límite superior de control en una gráfica de control.
- Lf = límite de floculación.
- n = número de valores observados.
- R = amplitud móvil.
- \bar{R} = promedio de un conjunto de amplitudes móviles.
- UIA = unidades internacionales de actividad.
- UP = unidades de potencia.
- \bar{X} = promedio de un conjunto de valores individuales (\bar{X}); es decir si se trata de una media de medias.
- \bar{s} = promedio de un conjunto de desviaciones estándar.

$$\bar{X} = \frac{X_1 + X_2 + X_3 + \dots + X_n}{n}$$

$$R = (X_{\text{máx}} - X_{\text{mín}})$$

En este caso particular se obtiene tomando en cuenta la diferencia entre dos observaciones sucesivas, motivo por el cual se le ha denominado amplitud móvil.

$$\bar{R} = \frac{\sum R}{n - 1}$$

$$\bar{X} = \bar{X} \pm E_2 \bar{R} = \bar{X} \pm 2.660(\bar{R})$$

$$D_4 \bar{R} = 3.267(\bar{R})$$

$$D_3 \bar{R} = 0.0(\bar{R})$$

I. INTRODUCCION

La tarea de elaborar biológicos para inmunoprofilaxis tiene como propósito fundamental satisfacer las necesidades nacionales de estos productos para su aplicación en programas para el control de enfermedades prevenibles por inmunización, bajo condiciones que permitan a nuestro país cierto grado de autosuficiencia.

Puede decirse que disponemos de las herramientas necesarias para lograr la erradicación total de la difteria y el tétanos como enfermedades del hombre; sin embargo, ambas enfermedades aún existen y en algunos países son una causa importante de muerte.

La difteria es la enfermedad bacteriana más profundamente estudiada en el hombre, de la cual se tiene un método eficaz de prevención: la inmunización con el toxoide diftérico. Es en la actualidad una enfermedad rara en la mayoría de los países. Su profilaxis es sencilla debido a que sólo el hombre es el portador de su agente causal, el Corynebacterium diphtheriae, y a que la patogenicidad del germen depende, sobre todo, de la elaboración de un único tipo antigénico de toxina. Por estas razones, es posible erradicar la enfermedad con métodos adecuados de inmunización y con la difusión del uso del toxoide diftérico. En países que por razones socioeconómicas la vacunación es poco practicada la enfermedad

es frecuente aún.

Las esporas del Clostridium tetani se hallan diseminadas ampliamente en el suelo, el único control eficaz del tétanos es la inmunización profiláctica. Puesto que se trata de un único tipo antigénico de toxina, ha sido posible obtener un toxoide específico que permite la vacunación profiláctica. Es una enfermedad cuya prevención está al alcance de todos los individuos y donde el médico y las autoridades sanitarias pueden ejercer la mayor influencia sobre su incidencia. A nivel mundial, esta enfermedad constituye un problema importante. ^{5,11}

La tos ferina, producida por Bordetella pertussis, está difundida por todo el mundo y se calcula que 9 de cada 10 personas contraen la enfermedad de una manera apreciable o latente, por lo general en la infancia. Su vacuna está compuesta de microorganismos de fase I muertos. En niños de la ciudad de México, diversas encuestas serológicas han demostrado que la infección natural es elevada. La enfermedad es muy contagiosa y las epidemias tienden a aparecer. ^{5,11}

Es altamente recomendable la inmunización activa de la totalidad de los niños en el primer año de vida, en el cual se administra la vacuna pertussis en combinación con los toxoides diftérico y tetánico, esta mezcla de productos biológicos es la llamada vacuna triple "Difteria-Tos ferina-Tétanos"; vacuna D.P.T.

El principal factor que limita la prestación de servicios eficaces de inmunización en los países en desarrollo es la falta de personal, de suministros y de equipo. No es posible ni siquiera conveniente formular un conjunto de recomendaciones de aplicación universal para la inmunización de los niños. Cada país debe formular su propia política sobre la base de una valoración práctica de los riesgos de la enfermedad y de los beneficios y los posibles riesgos que supone la inmunización. Entre las consideraciones de importancia figuran la disponibilidad y accesibilidad de servicios de atención de salud, las modalidades de utilización de esos servicios, la posibilidad de identificar y vigilar subsiguientemente a los niños no inmunizados, las posibilidades de que los niños acudan de nuevo a recibir la inmunización subsiguiente y la aceptabilidad sociocultural de determinados procedimientos. Entre las principales recomendaciones para la aplicación de los productos biológicos que pueden servir de orientación general figuran las siguientes:³

- Las autoridades sanitarias deben aprovechar todas las oportunidades para inmunizar a los niños que puedan ser vacunados. Ninguna vacuna está totalmente desprovista de reacciones adversas, pero los riesgos de complicaciones graves son muy inferiores a los inherentes a las enfermedades naturales.
- La decisión de aplazar la inmunización sólo debe tomarse

después de estudiar detenidamente las posibles consecuencias para el niño o la comunidad de que se trate.

- Es de particular importancia inmunizar a los niños malnutridos. La fiebre baja, las infecciones leves de las vías respiratorias o la diarrea y otras enfermedades menores no deben considerarse como contraindicaciones para la inmunización.
- La inmunización de los niños que por la gravedad de su enfermedad requieren hospitalización debe aplazarse y dejarse a la decisión de las autoridades del hospital.

La inmunización con productos biológicos, igual que la inmunización natural, no posee efectos permanentes.

Los fallos vacunales se deben casi siempre al empleo de vacunas inefectivas, aunque, en algunos casos, estos fallos podrían deberse a cambios antigénicos de la cepa infecciosa. Siendo lo primero lo más frecuente es necesario cuidar la calidad de los productos biológicos que se utilizan en la prevención de las enfermedades.

El presente trabajo de tesis tiene como finalidad enfatizar la importancia del método de gráficas de control como un instrumento de análisis para evaluar la solidez de la calidad de la vacuna D.P.T.

La aplicación del método de gráficas de control fue realizado sobre datos obtenidos del control fisicoquímico y del control biológico realizados en los años 1983 y 1984 concer-

nientes a los lotes 25-295 al DPT-013 en etapa granel y del 25-295 al DPT-003 en etapa final, para lo cual fue necesario recopilar los datos de acuerdo al orden de producción* y a las características de calidad más importantes realizadas a la vacuna en el Instituto Nacional de Higiene de la Secretaría de Salud.

La técnica de gráficas de control como método para evaluar el proceso de producción de la vacuna D,P.T. ha permitido verificar la estabilidad de la calidad al confirmar que la vacuna cumple con las especificaciones establecidas; así mismo se ha establecido la infraestructura de un sistema para el mejoramiento de la calidad de la misma dentro del Instituto.

En esta introducción sólo se hace mención de las ventajas que aporta el empleo de las gráficas de control de Shewhart de variables, no así de las demás, ya que es la técnica empleada en el desarrollo de este trabajo.

Estadística, es una palabra con dos significados completamente distintos. Uno de ellos, se refiere a aquellos hechos establecidos en forma de números, en este sentido es un nombre plural. Así, se puede decir; "Los estadísticos se guardan en el departamento de ventas para controlar a todas

* No fue posible su ubicación en el tiempo, ya que el orden de producción del producto biológico varía en ocasiones antes de que éste sea liberado.

las delegaciones". El segundo significado se refiere al conjunto de métodos, mediante cuyo empleo es posible sacar conclusiones a partir de datos numéricos, en este sentido es un nombre singular. Puede decirse "La Estadística se basa fundamentalmente en la ley de los grandes números y en la teoría matemática de las probabilidades". En la expresión control estadístico de calidad, el adjetivo estadístico tiene este último significado.¹⁰

El control de calidad del producto fabricado ha existido desde mucho antes de que los métodos estadísticos se aplicaran al análisis de los datos de calidad, y existe hoy, empleándose o no, las técnicas estadísticas. Cuando se usa, en su sentido propio, la expresión control de calidad se aplica a una función más amplia que el concepto control estadístico de calidad. La expresión control de calidad se utiliza, siempre que el control de calidad del producto se efectúa por cualquier método, introduciéndose el adjetivo estadístico siempre que dicho control se haga por métodos estadísticos.

En cualquier empresa, agencia de gobierno u otra organización en la que se vaya a aplicar el control estadístico de calidad, es necesario indicar que este tema puede abarcar cuatro campos distintos.

Uno de ellos es el de las matemáticas, en las cuales se basan las gráficas de control y las tablas de muestreo; así como su relación con muchos otros instrumentos para análisis

de datos, desarrollados por estadísticos matemáticos. Una persona que trabaja en este campo, debe de ser capaz de leer la literatura referente a la aplicación de las matemáticas en la estadística sin gran dificultad, y estar familiarizado con la misma. Cualquier programa completo de control estadístico, debería incluir una o más personas que estuviesen en estas condiciones.

El segundo campo es el del conocimiento de los tipos principales de gráficas de control y tablas de muestreo, es preciso conocer por qué se emplean estos métodos, como interpretar sus resultados y como decidir cual de ellos hay que aplicar en cada caso.

El tercer nivel se refiere a los objetivos y posibles aplicaciones del control estadístico de calidad aunque no se conozcan con suficiente precisión y detalle como para poder ejercer una estrecha vigilancia sobre el mismo. Esta información es particularmente útil a niveles de alta dirección.

El cuarto nivel requiere el conocimiento aplicado de una o varias técnicas. En cualquier fábrica el ejercicio de un control frecuente, exigirá sin duda, inspectores, operarios y administrativos, con este nivel de conocimientos.

Antes de empezar la producción, es necesario tener decidido lo que se va a fabricar. El siguiente paso es la fabricación real del producto. Finalmente se debe determinar si el producto fabricado responde a lo que se había propuesto.

Es conveniente pensar en todos los aspectos relacionados con la calidad del producto fabricado en los términos de estas tres funciones: especificación, producción y control.

El control estadístico de calidad debe considerarse como el instrumento que puede influir en las decisiones relacionadas con las tres funciones: especificación, producción e inspección. Para conseguir la mayor efectividad en su empleo, debe lograrse la cooperación de los responsables de estas tres diferentes funciones o mediante decisiones a un nivel más alto que el de aquellos. Por esta razón, estas técnicas deberían ser conocidas a un nivel de dirección que comprendiera las tres funciones.

Una queja frecuente entre el personal de producción es, que los técnicos responsables de las especificaciones no entienden los problemas de producción. El personal de inspección, por su parte, se queja a menudo no sólo de la deficiente calidad del producto fabricado sino también de que las tolerancias especificadas son poco razonables. La realidad es que con mucha frecuencia las normas prácticas de control conducen a la sustitución de las tolerancias consideradas como correctas desde el punto de vista de los controladores por las determinadas por los técnicos. En muchas organizaciones hay evidente necesidad de una base sobre la que proyectistas, personal de producción e inspectores puedan comprender los problemas que les afectan mutuamente.

En el pasado ha habido entre estos tres grupos frecuentes discusiones, llevadas con más ardor que razón, debido a la falta de hechos que constituyan base suficiente para llegar a un acuerdo. En muchos casos estos hechos puede proporcionarlos el empleo de las técnicas del control estadístico de calidad. En realidad, el control estadístico de calidad proporciona un lenguaje común que puede ser utilizado por los tres grupos para llegar a una solución racional que conjugue los problemas mutuos.

Muchas de las técnicas desarrolladas por estadísticos matemáticos para el análisis de datos, pueden usarse en el control de calidad del producto. La expresión control estadístico de calidad, puede emplearse para cubrir todas las aplicaciones de las técnicas estadísticas con este propósito. En los cuatro apartados siguientes se relacionan las técnicas estadísticas más utilizadas en control de calidad. Estas son:

1. Gráficas de control de Shewhart de las características de calidad medibles. En el lenguaje técnico se representan mediante gráficas de variables, o sea gráficas \bar{X} y R (media y amplitud) y gráficas de \bar{X} y s (media y desviación estándar).
2. Gráfica de control de Shewhart de fracción defectuosa. En el lenguaje técnico, se representa por la gráfica p.
3. Gráfica de control de Shewhart del número de defectos por

unidad. En lenguaje técnico, gráfica c.

4. Aquella parte de la teoría del control por muestreo, que trata de la protección de la calidad que proporciona cualquier método de aceptación especificado.

En el empleo de los métodos estadísticos para controlar la calidad de un producto, éstas son las técnicas utilizadas más ampliamente para reducir los costos y mejorar la calidad especialmente cuando se empiezan a manejar métodos estadísticos. A medida que se avanza en el conocimiento de las técnicas estadísticas relacionadas con la calidad, se emplean métodos más complicados, para obtener mayor provecho.

Estas técnicas se emplean en forma efectiva por cualquier persona que sea capaz de hacer sencillas operaciones aritméticas.

La gráfica de control de variables, tal como originalmente fué desarrollada por Shewhart en 1924, exigía cálculos frecuentes de cuadrados y raíces cuadradas para obtener desviaciones estándar. Esto fué un obstáculo definitivo para la introducción de las técnicas en muchos lugares. Posteriores desarrollos efectuados por estadísticos matemáticos, hicieron posible el empleo de la amplitud en lugar de la desviación estándar, sustituyéndose el cálculo de la raíz cuadrada de la suma de cuadrados por una simple sustracción. Este hecho hizo posible la utilización de la gráfica de control en muchos casos que anteriormente parecía estar fuera del alcan

ce.

En general, las aplicaciones del control estadístico de calidad sólo exigen simples cálculos aritméticos: suma, sustracción, multiplicación y división.

En el lenguaje técnico estadístico, es preciso distinguir entre variables y atributos.

Cuando se registra la medida real de una característica de calidad, tal como una dimensión expresada en milésimas de milímetro, se dice que la calidad viene expresada mediante variables. Cuando sólo se anota el número de artículos que cumplen, y el número de los que no cumplen, ciertas condiciones específicas, se dice que se lleva un control por atributos.

Todos los productos fabricados deben reunir ciertas condiciones, explícitas o implícitas, muchas de las cuales pueden definirse como variables, por ejemplo: dimensiones, dureza en grados Rockwell, temperaturas de funcionamiento o resistencia en kilos por centímetro cuadrado, porcentaje de determinada impureza en un compuesto químico, peso en kilos del contenido de un contenedor, tiempo en segundos que tarda en consumirse una mecha, vida en horas de una lámpara de incandescencia. La mayor parte de las especificaciones de las variables definen unos límites, máximo y mínimo, para el valor medido. Algunas, tal como el porcentaje de determinada impureza en un compuesto químico, sólo pueden tener un lími-

te máximo; otras, por el contrario, como la resistencia, sólo definirán un límite mínimo.

Los valores variables se estudian en las gráficas de control de Shewhart para \bar{X} y R, y para \bar{X} y s.

Muchas especificaciones se establecen necesariamente como atributos en lugar de variables por ejemplo, todas las que pueden determinarse con un examen visual. Si un cristal se ha roto en una prueba de presión, si el acabado de la pieza de un mueble presenta un aspecto satisfactorio; en general, si la cualidad examinada cumple con las especificaciones, o no las cumple.

Es frecuente que en la fabricación de un producto se presenten problemas. Las gráficas de control de Shewhart de \bar{X} y R son herramientas indispensables para resolver los problemas que se derivan de la obtención de las especificaciones de calidad que se expresan en las variables. Estas gráficas proporcionan tres tipos de información, cuyo conocimiento es imprescindible para formar un criterio de actuación.

1. Intervalo de variación en el que básicamente se mueve la característica de calidad.
2. Consistencia de la realización.
3. Nivel medio de la característica de calidad.

Ningún proceso de producción es suficientemente bueno como para que todas las unidades fabricadas sean exactamente iguales. Cierta variabilidad es inevitable. El intervalo bá-

sico de variación dependerá de varias características del proceso de producción, tales como, las máquinas, los materiales, los operarios. Cuando se especifican los valores máximo y mínimo de una característica de calidad, como en el caso de tolerancias de dimensiones, hay que ver si el campo de variación del proceso es tan amplio que resulta imposible que toda la producción se encuentre dentro de los límites especificados. Cuando la gráfica de control muestra que ésto es así y no se pueden cambiar las especificaciones, se presentan dos alternativas: modificar de base el proceso de producción, para reducir su campo de variación, o afrontar el hecho de que siempre será necesario separar el producto bueno del defectuoso. Sin embargo, algunas veces que la gráfica muestra un campo de variación en que parte de la producción está fuera de tolerancias; una revisión de la situación indica que, las tolerancias son más estrechas de lo necesario para el buen funcionamiento del producto. En este caso, se impone cambiar las especificaciones adoptando tolerancias más amplias.

La variabilidad de la característica de calidad puede seguir las leyes del azar, o presentar irregularidades por la presencia ocasional de causas atribuibles, que pueden ser descubiertas y eliminadas. Los límites de control están situados en la gráfica de tal forma que se pueda discernir la presencia o ausencia de dichas causas atribuibles. Aunque la

eliminación real de las mismas exige una labor técnica, la gráfica de control dice cuándo, y, en algunos casos, dónde actuar. Una ventaja de la gráfica de control es que dice cuando no hay que interrumpir un proceso, así como cuando es preciso actuar para corregir deficiencias. La eliminación de las causas atribuibles que provocan fluctuaciones irregulares, se denomina poner un proceso bajo control, y constituye una de las fuentes de ahorro más importante que proporciona el control estadístico de calidad.

Aun cuando el campo de variabilidad de un proceso es tal que la amplitud de la tolerancia natural, intrínseca del proceso, es menor que la amplitud de las tolerancias especificadas, y, además, el proceso está bajo control, mostrando un patrón estable de variabilidad, el producto puede ser insatisfactorio porque el nivel medio de la característica de calidad es demasiado bajo o demasiado alto. La gráfica de control también detectará esta situación indeseable. En algunos casos, la corrección del nivel medio puede ser sencilla, como cambiar un utillaje de una máquina; en otros, como el aumento de un nivel medio de resistencia, puede requerir un programa de trabajo de investigación y desarrollo. Una vez que la gráfica de control muestra que un proceso está bajo control, a un nivel satisfactorio y con unos límites de variabilidad buenos, puede confiarse en que el producto cumple las especificaciones. Esto sugiere la posibilidad de que los

métodos de aceptación se basan en la gráfica de control, empleándola para determinar si se mantiene esta situación satisfactoria del proceso. Bajo estas circunstancias favorables, se obtienen frecuentes ahorros sustanciosos en los costos de inspección. En los casos en que ésta consiste en ensayos destructivos, normalmente puede reducirse el número de elementos probados, lo que constituye un ahorro tanto en el costo de los ensayos como en el del producto destruido.

La calidad medida en el producto fabricado está siempre sujeta a un cierto grado de variación debido al azar. Cualquier esquema de producción e inspección lleva implícito al gún "sistema estable de causas debidas al azar". La variación de este patrón fijo es inevitable. Las razones por las que esa variación rebasa los límites de dicho patrón deben descubrirse y corregirse.

La fuerza de la técnica de Shewhart reside en su capacidad para distinguir las causas atribuibles a la variación de calidad. Esto hace posible el diagnóstico y la corrección de muchos problemas de producción, y, a menudo, produce mejoras sustanciales en la calidad del producto, así como en la reducción de la cantidad de productos desechables y recuperables.

Además, al identificar algunas de las variaciones de la calidad como inevitables y debidas al azar, la gráfica de control dice cuando hay que dejar que un proceso se desarro-

lle sin interrupciones; evitando así ajustes frecuentes e in-
necesarios que tienden a incrementar la variabilidad del pro-
ceso más que a disminuirla.

Conociendo las posibilidades que ofrece un proceso de
producción, la técnica de gráficas de control permite deci-
siones ventajosas en lo que respecta a tolerancias técnicas,
y comparaciones que ayudan a determinar cuál es el mejor en-
tre varios proyectos y métodos de producción. A través de
las mejoras introducidas en los procedimientos convenciona-
les de aceptación, la técnica de la gráfica de control pro-
porciona a menudo una mayor seguridad de calidad, a un menor
costo de inspección.

OBJETIVO

Aplicar gráficas de control para el análisis y presentación de los resultados obtenidos del control químico y biológico correspondientes a la vacuna D.P.T. de los años 1983 y 1984, con el objeto de establecer la infraestructura de un sistema de mejoramiento de la calidad del producto biológico mencionado dentro del Instituto Nacional de Higiene de la Secretaría de Salud.

II. ANTECEDENTES

1. Importancia de las gráficas de control en el control de calidad.

Control de calidad es el sistema ó métodos de inspección, comprobación, dirección y regulación que se aplican a las operaciones de manufactura, de manera que analizando una muestra del producto fabricado, se puedan efectuar los cambios necesarios en la elaboración del producto para evitar una fabricación final que se aparte del nivel de las especificaciones establecidas.

El Dr. Walter A. Shewhart, de los laboratorios de la Bell Telephone de New York, estableció el sistema de gráficas de control, por medio de las cuales se obtiene la representación de las variaciones que van sucediendo durante la elaboración de un producto, para comprobar de continuo si el proceso está bajo control, o bien, si la variación ha aumentado debido a una o varias causas asignables, lo que se manifiesta porque los puntos de la gráfica se salen de los límites de control.⁸

Las gráficas de control se emplean para manejar problemas tales como, el controlar la calidad de un producto durante su manufactura, poner de manifiesto la información necesaria para los registros de calidad, así como ayudar a juzgar si la calidad del producto está bajo control estadístico.

El método de la gráfica de control para el análisis de datos proporciona un resumen gráfico de los datos que se están analizando. Este resumen ayuda a determinar si hay evidencia de falta de control, y si existe alguna justificación para emplear el resumen como base para predecir el comportamiento futuro del proceso a partir de los datos que se han analizado.

Para que una gráfica sea eficiente en las operaciones de control es necesario que contenga su línea central y sus límites de control, para lo cual se hace necesario contar con los resultados de por lo menos 25 subgrupos a fin de que los valores que se calculen para esas líneas sean confiables.⁵

La línea central en estas gráficas, cuando se inician será el promedio de los valores correspondientes a los 25 subgrupos racionales, es decir a la media de medias ($\bar{\bar{X}}$), a la desviación estándar media (\bar{S}), ó a la amplitud media (\bar{R}).

El establecimiento de los límites de control depende de la variabilidad inherente del proceso en estudio, determinada a partir de los 25 subgrupos de muestras. Por lo que teóricamente se ha convenido tomar estos límites a una distancia ± 3 -sigma a partir del valor central.¹

En el cálculo de los límites de control se presentan dos casos:

- a) se dan valores estándar (media y desviación estándar media)

b) no se dan esos valores y hay que calcularlos a partir de por lo menos 25 subgrupos o muestras.

Los límites de control en una gráfica se emplean para verificar si la calidad de cada lote de producto, se encuentra bajo control estadístico de calidad, como una base para juzgar la significancia de las variaciones de la calidad de un lote a otro, o de una etapa a otra. Proporcionan una indicación de cuando el proceso empieza a alterarse por causas de variación que deberán identificarse forzosamente.

A menudo se presentan casos de fabricación en los cuales no se pueden tomar varios subgrupos de un período único de fabricación; por ejemplo: a) cuando se trata de un producto que se elabora en un conjunto único, como es el caso de una mezcla o agregado perfectamente homogenizado, en cuyo caso se consideran las mismas características generales en todo el conjunto, y una serie de muestras debe dar prácticamente idénticos resultados. b) cuando los análisis químicos o pruebas físicas resulten muy costosas ó bien cuando las pruebas que se deban de efectuar con el material, sean de carácter destructivo.

En estos casos, conviene tomar únicamente una sola muestra y verificar el control de las observaciones individuales a fin de comprobar que las diferencias con respecto al valor especificado, no pasen de cierto margen debido únicamente a causas al azar. Por lo tanto, es importante la construcción

de gráficas de observaciones individuales.

En este tipo de gráficas de observaciones individuales como línea central se toma la media general de todas las observaciones individuales y para los límites de control se usa la fórmula siguiente cuando se conoce el valor \bar{s} de los subgrupos:

$$\bar{\bar{X}} \pm E_1 \bar{s}$$

ó bien, cuando se parte del valor de la amplitud móvil de los subgrupos la fórmula a emplear será la siguiente:

$$\bar{\bar{X}} \pm E_2 \bar{R}$$

En el desarrollo de este trabajo no fué posible agrupar las observaciones en una forma racional por lo cual se procedió a realizar las gráficas de control para valores individuales y amplitud móvil (siendo ésta la diferencia de resultados entre dos observaciones sucesivas; por lo cual para establecer los límites de control se consideró el valor de $n = 2$).

Se trazó una gráfica para valores individuales (\bar{X}), en donde la línea central corresponde al promedio de las observaciones individuales; para la gráfica de amplitud móvil (R) la línea central será el promedio de las amplitudes móviles.

Para los límites de control se utilizan las siguientes fórmulas:

a) Límites de control para valores individuales

$$\bar{\bar{X}} \pm E_2 \bar{R}$$

donde para conocer el valor del factor E_2 se considera $n=2$ (*).

b) Límites de control para amplitud móvil

$$D_3\bar{R} \text{ y } D_4\bar{R}$$

donde para conocer el valor de D_3 y el de D_4 se considera $n=2$ (*).

De una manera muy general la gráfica de control nos indica cuándo y dónde ocurrió el problema, pero la identificación y la eliminación de ese problema corresponde a la persona encargada de la manufactura.

Debido a que la calidad de un producto tal se mide de muestra a muestra, o de un lote a otro, las variaciones que se pueden presentar pueden atribuirse a numerosas causas. Dichas variaciones se pueden clasificar en dos grandes grupos:

- a) como una variación que no amerita investigación
- b) como una variación significativa, indicadora de una causa asignable, la cual deberá de investigarse y corregirse siempre que sea posible.

Cuando se eliminan del proceso de producción las causas asignables, al grado de que prácticamente todos los puntos de la gráfica de control permanezcan dentro de los límites de control se dice que el proceso se encuentra en un estado de control estadístico con respecto a la medida de calidad considerada.

(*) Ver apéndice, Tabla I.

2. Generalidades sobre la vacuna D.P.T. y su importancia en México.

La vacuna D.P.T., también conocida como vacuna "triple" (Difteria - Tos ferina - Tétanos), se encuentra clasificada dentro de los productos biológicos, como un agente que produce inmunidad en contra de microorganismos infecciosos como son: Corynebacterium diphtheriae, Bordetella pertussis y Clostridium tetani.

Es una de las vacunas más usadas y se encuentra constituida por el toxoide diftérico, toxoide tetánico y la vacuna pertussis, que son sus tres principales componentes, además contiene hidróxido de aluminio diluido con solución salina fisiológica y como preservador merthiolate.

Los toxoides (diftérico y tetánico) son preparados a partir de la toxina diftérica y de la toxina tetánica respectivamente, tratadas con formaldehído de manera que pierdan su toxicidad sin que se destruya su actividad inmunogénica.

La vacuna pertussis es una suspensión de microorganismos muertos de Bordetella pertussis en suero salino.

La vacuna D.P.T. se administra intramuscularmente en 3 dosis a intervalos de 4 a 6 semanas. La primera dosis se administra aproximadamente a los 2 meses de edad; y a los 7 ó 12 meses después de la tercera dosis se administra una cuarta dosis. Debe mantenerse la inmunidad mediante la administración de una dosis de refuerzo a la edad de 4 años y des -

pués, mediante el uso de un antígeno de difteria y del tétanos a intervalos de 4 ó 5 años.

A pesar del alto grado de inocuidad de las vacunas utilizadas en el programa ampliado de inmunizaciones de la OMS se producen a veces complicaciones. Aunque es difícil estimar con precisión las tasas de esas complicaciones, es evidente que son mucho menos frecuentes que las complicaciones causadas por las mismas enfermedades. A veces es difícil determinar si un trastorno ha sido causado por una inmunización reciente o si es simplemente una coincidencia, ya que algunas afecciones pueden surgir espontáneamente entre niños no inmunizados (en particular la fiebre y los síndromes neurológicos).

Las complicaciones más graves subsiguientes a la inmunización con D.P.T. son neurológicas y se deben primordialmente, según se cree, al componente de la vacuna contra la tos ferina. En un vasto estudio efectuado recientemente en el Reino Unido se examinaron y compararon con un grupo control las historias de inmunización de niños de dos meses a tres años de edad hospitalizados con graves enfermedades neurológicas agudas (encefalitis o encefalopatías, convulsiones prolongadas, espasmos infantiles y síndrome de Reye). Se estimó que se producía una grave enfermedad neurológica atribuible a la vacuna D.P.T. una sola vez en cada 110 000 dosis de vacuna y que se producía daños neurológicos duraderos una sola vez en

cada 310 000 dosis de inmunización. No se encontraron pruebas de que la vacuna contra la tos ferina fuese causa directa de espasmos infantiles, aunque se sugirió que la vacuna podía desencadenar la aparición de esos espasmos en los niños destinados a contraer la enfermedad.

Los riesgos de la inmunización con D.P.T. deben compararse, sin embargo, con los riesgos que supone la ausencia de inmunización.

Según estudios efectuados en distintas partes del mundo, la tasa de mortalidad de la tos ferina natural oscila entre 0.1 % y 4.0 %, y la enfermedad puede causar lesiones cerebrales permanentes en una proporción de casos que va de 0.6 % a 2.0 %, encefalopatía o encefalitis (incluidos ataques, signos neurológicos focales y síndrome de Reye) en 0.09 % - 4 % de casos, y convulsiones en 0.6 % - 8.0 %.

En la mitad de los niños que reciben inmunización con D.P.T. suelen producirse fiebre y reacciones locales leves. Se estima que de 2 % a 5 % de los vacunados llegan a los 39°C o más de fiebre y que de 5 % a 10 % presentan hinchazón e induración o dolor que persiste durante más de 48 horas en el punto de la inyección³.

La dosis total humana inmunizante consiste en tres dosis de 0.5 ml a niños de 2 meses o más, pero no mayores de 5 años. Se puede aplicar una dosis de 0.5 ml como refuerzo un año después del tratamiento inicial, sin exceder el límite

de edad.

No debe de administrarse la segunda o tercera inyección de D.P.T. a un niño que haya presentado una reacción adversa grave a la dosis precedente. Se omitirá el componente de tos ferina y se limitará la reinmunización a los componentes de difteria y tétanos. las reacciones locales en el punto de la inyección o la fiebre baja no excluyen la administración posterior de D.P.T.³.

Las normas para este tipo de vacuna combinada son las mismas que se aplican a sus componentes, la necesidad de prueba en cada fase de la producción es muy importante por la interacción entre los antígenos y los efectos que puedan tener los adyuvantes y los conservadores sobre la actividad y la estabilidad del producto final.

Por lo tanto, se hace referencia a las pruebas prescritas para los distintos componentes, ya que no existen preparaciones internacionales de referencia destinadas específicamente a las vacunas combinadas y la actividad de cada componente se expresa en unidades internacionales por comparación con un material de referencia calibrado frente al material de referencia correspondiente a cada componente⁴.

Las técnicas y métodos, que se siguen en el Instituto Nacional de Higiene se renuevan continuamente para que la elaboración de los diversos biológicos sean de mejor calidad y llenen los requisitos de potencia, seguridad, inocuidad y

esterilidad que recomiendan tanto el comité de expertos de estandarización biológica de la Organización Mundial de la Salud, como los aprobados por los gobiernos extranjeros, particularmente el Instituto Nacional de Higiene de Bethesda, Md E.U.A..

A partir de 1940 se inició la elaboración de la vacuna pertussis simple, en 1948 se combinó con el toxoide diftérico y en mayo de 1958 Díaz Esparza y Alpuche en el Distrito Federal ensayaron por primera vez la mezcla de vacuna triple D.P.T. con buenos resultados de tolerancia y de antigenicidad¹².

En la campaña nacional contra tos ferina, tétanos y difteria se inmunizó a la población infantil por medio de la vacuna triple que se prepara en México. Hasta 1960 se habían aplicado 466 516 dosis que aunados a los trabajos realizados en años anteriores, han hecho que estos padecimientos disminuyan, sobre todo la tos ferina y la difteria. La distribución de la vacuna D.P.T. en 1964 fue de 16 424 276 ml incrementándose la aplicación de la vacuna triple a niños menores de 6 años, ascendiendo a 692 868 los vacunados en 1964, por lo que la inmunización activa aumenta paulativamente para lograr el control y la posible erradicación de tales enfermedades.

La mortalidad por estas enfermedades en México desde 1959 es de franco declive como se observa en la siguiente tabla I.

TADELA I MORTALIDAD POR DIFTERIA , TOS FERINA , TETANOS
(TASA POR 100 000 HABITANTES) EN LA REPUBLICA
MEXICANA CORRESPONDIENTE AL PERIODO 1922- 1978

AÑO	TASA %	DIFTERIA No. casos	TASA %	TOS FERINA No. casos	TASA %	TETANOS No. casos
1922	7.44	1,082	98.92	14,383	10.96	1,694
1923	6.29	929	118.61	17,497	11.74	1,732
1924	5.39	308	74.26	11,117	11.65	1,745
1925	4.38	666	72.62	11,035	10.97	1,652
1926	6.42	991	88.41	13,643	9.92	1,531
1927	5.15	808	63.75	9,992	9.95	1,561
1928	5.23	834	102.49	16,325	11.11	1,770
1929	5.17	886	115.31	18,668	15.22	2,465
1930	5.37	889	112.27	18,585	14.19	2,349
1931	6.49	1,096	63.07	10,645	16.64	2,810
1932	8.13	1,397	56.75	9,745	16.66	2,861
1933	7.73	1,351	79.96	13,970	14.34	2,506
1934	7.52	1,337	113.62	20,199	11.57	2,058
1935	7.20	1,303	65.15	11,787	10.60	1,918
1936	8.05	1,482	51.00	9,390	9.96	1,835
1937	8.12	1,522	65.99	12,365	9.89	1,854
1938	6.60	1,259	82.61	15,775	9.45	1,803
1939	6.04	1,173	75.15	14,596	11.68	2,269
1940	5.44	1,070	42.41	8,336	11.96	2,351
1941	5.00	1,018	53.66	10,912	11.47	2,337
1942	5.75	1,201	71.24	14,866	10.47	2,185
1943	5.84	2,252	54.56	11,686	10.41	2,231
1944	4.73	1,041	45.05	9,909	9.57	2,106
1945	4.31	975	46.52	10,504	9.67	2,169
1946	4.52	1,048	65.05	15,083	9.46	2,195
1947	3.21	762	46.68	11,117	9.42	2,245
1948	2.97	727	46.15	11,290	9.08	2,223
1949	2.76	695	44.74	11,246	9.09	2,267
1950	2.08	538	46.09	11,688	8.24	2,127
1951	2.19	582	32.91	8,758	7.25	1,925
1952	1.93	528	33.36	9,104	7.90	1,966
1953	2.07	583	32.33	9,015	6.73	1,800
1954	1.66	481	32.99	9,519	6.93	2,001
1955	1.77	427	25.14	7,462	6.58	1,955
1956	1.48	454	21.26	6,494	6.53	1,795
1957	1.42	447	22.65	7,121	6.48	2,037
1958	1.31	425	22.03	7,127	6.44	2,085
1959	1.3	446	25.6	8,538	7.5	2,498
1960	1.3	446	13.6	4,741	7.5	2,617
1961	1.0	346	15.1	5,452	7.3	2,635
1962	1.0	362	12.7	4,738	6.6	2,477
1963	0.85	326	11.8	5,299	6.1	2,340
1964	0.81	323	16.7	6,627	6.0	2,361
1965	0.60	244	8.8	3,596	5.2	2,121
1966	0.66	293	7.7	3,411	5.0	2,213
1967	0.55	249	11.3	5,170	4.5	2,073
1968	0.52	247	11.1	5,266	4.3	2,031
1969	0.42	201	8.2	3,865	4.0	1,913
1970	0.32	158	7.1	3,456	3.7	1,816
1971	0.24	123	11.1	5,654	3.5	1,793
1972	0.23	119	8.0	4,202	3.2	1,690
1973	0.20	109	6.0	3,584	3.2	1,737
1974	0.19	108	5.2	3,032	2.9	1,672
1975	0.14	86	2.7	1,638	2.5	1,488
1976	0.07	46	3.8	1,389	2.3	1,460
1977	0.08	49	4.9	3,099	2.3	1,447
1978	0.06	40	2.0	1,315	2.2	1,421

NOTA: Esta tabla es una recopilación de datos de la Secretaría de Salubridad y Asistencia, Direcciones Generales de Bioestadística y Salud Pública en estados y territorio. Anuario estadístico de Salubridad 1950-1960 y del libro Historia de la Salubridad y de la Asistencia Pública en México Tomo II y IV. Alvarez Amdequita Jose, E. Bustamante Miguel, López Picaso Antonio, Fernández del Castillo Francisco.

III. DESCRIPCION

1. Características de calidad requeridas para la vacuna D.P.T.

Las características de calidad de los productos farmacéuticos, son las necesidades que debe cumplir de acuerdo con la totalidad de normas oficiales establecidas para este producto. Todas estas normas son recomendadas por la Organización Mundial de la Salud, se hacen referencia, ya que se dispone de un sistema de control que garantiza la calidad de los productos farmacéuticos durante su manufactura.

Las características de calidad de los productos farmacéuticos se relacionan con los ensayos fisicoquímicos y biológicos que se efectúan por los laboratorios de control durante su manufactura. Estas características se dividen en:

- a) Características fisicoquímicas de calidad
- b) Características biológicas de calidad

En la vacuna D.P.T. éstas se clasifican en la forma siguiente.

Dentro de las primeras se encuentran las determinaciones de:

- | | |
|-------------------------------|------------------------|
| -Formaldehído | -Contenido de aluminio |
| -Merthiolate | -Cloruro de sodio |
| -Contenido de nitrógeno total | -pH |
| Proteínas | -Opacidad |

-Tiempo de sedimentación

-Volumen promedio

Entre las segundas encontramos las pruebas de:

-Potencia (para cada una de las fracciones diftérica, te
tánica y pertussis)

-Esterilidad

-Inocuidad

2. Especificaciones para cada una de las características de calidad de la vacuna D.P.T.

Las especificaciones de este producto biológico, dentro de las gráficas de control, son utilizadas como límites de especificación; los cuales tienen como finalidad definir los valores extremos permitidos de una característica de calidad que asegura el comportamiento correcto de cada unidad del producto.

CARACTERISTICAS	ESPECIFICACIONES
Formaldehído	máximo 0.20 mg/ml
Merthiolate	máximo 0.120 mg/ml
pH	6.7 - 7.0
Contenido de aluminio	máximo 2.5 mg/ml
Cloruro de sodio	máximo 9.5 mg/ml
Tiempo de sedimentación	información*
Opacidad	información*
Contenido de nitrógeno total	información*
Proteínas	información*
Volumen promedio	5.3 ± 0.2 ml
Potencia:	
Fracción diftérica	mínimo 2.0 UIA/ml
Fracción tetánica	mínimo 2.0 UIA/ml
Fracción pertussis	mínimo 8.0 UP/ml

* Ver glosario de términos.

CARACTERISTICAS

ESPECIFICACIONES

Esterilidad

ausencia de microorganismos contaminantes

Inocuidad

no ocurren muertes, ni pérdida de peso

* PRODUCCION Y PURIFICACION DEL TOXOIDE DIFTERICO

- 1.- Cepa liofilizada (comprobada su pureza).
- 2.- Se reconstituye en medio de Michigan 48 horas a 35°C.
- 3.- Se siembra en medio Loeffler 48 horas a 35°C.
- 4.- Siembra en medio de conservación.
- 5.- Preparación de inóculo 24 horas a 35°C en gradilla de 45° de inclinación (20 tubos).
- 6.- Inoculación del lote: 250 botellas Povistsky durante 7 días a 35°C.
- 7.- Cosecha 4-5 garrafones de 18 litros cada uno.
- 8.- Decantación.
- 9.- Clarificación (filtración). Ajuste de pH y adición de formaldehído, eliminación del paquete celular y partícu las indeseables.
- 10.- Filtración estéril con filtro milipore 0.22 , realizando prueba de esterilidad en los garrafones.
- 11.- Destoxificación con formol y temperatura durante 30 días a 34°C en estufa.
- 12.- Toma de muestra del toxoide para realizar: a) control químico, determinación de formaldehído residual y proteínas y b) control biológico, atoxicidad durante 35 días de observación en cobayos y determinar Lf/ml.
- 13.- Ultrafiltración para eliminar agua y sustancias de bajo peso molecular.

- 14.- Precipitación adicionando sulfato de amonio al 50 % por 24 horas a -4°C . Del toxoide ultrafiltrado se recuperan 12 litros y se elimina el sobrenadante.
Determinación de Lf/ml.
- 15.- Centrifugación en botellas de medio litro a 2 000 rpm durante 20 minutos.
- 16.- Eliminación del sobrenadante.
- 17.- Medición de la proteína precipitada en probeta.
- 18.- Diálisis en un recipiente de 50 litros de agua para eliminación del sulfato de amonio por 5 días con cambio de agua cada 24 horas.
- 19.- Ajuste de pH de la proteína dializada.
Toxoide + cloruro de sodio 0.85 5 + glicina.
Se determina Lf/ml.
- 20.- Filtración estéril con filtro milipore 0.22 .
- 21.- Control del toxoide diftérico concentrado.
Adición de merthiolate, determinación de esterilidad, toxicidad y Lf/ml.
- 22.- Refrigeración durante 35 días a -4°C .
- 23.- Control químico: proteínas, formaldehído residual, merthiolate, sulfatos y cloruros.
Control biológico: seguridad y esterilidad.
- 24.- Departamento de mezclas finales.

*Información obtenida verbalmente del Depto. de producción.

* PRODUCCION Y PURIFICACION DEL TOXOIDE TETANICO

- 1.- Rehidratación de la cepa de producción liofilizada de Clostridium tetani.
- 2.- Siembra en el medio de conservación (Tioglicolato) e incubación a 37°C de 28 a 48 horas en anaerobiosis sistema Gas-Pack.
- 3.- Siembra en medio de producción (Lathman) e incubación a 35°C durante 6 días.
- 4.- Lisis celular; refrigeración a 4°C durante 3 días.
Determinación de Lf, pureza y dosis mortal mínima.
- 5.- Adición de formaldehído en solución a 37 %.
- 6.- Destoxificación por incubación a 37°C durante 21 días.
- 7.- Clarificación, eliminación del paquete celular por pre-filtro mediante presión negativa.
- 8.- Clarificación por prefiltro y membrana de 0.80, 0.45 y 0.22 mediante presión positiva.
- 9.- Ajuste de pH. (En este caso no se adiciona merthiolate)
- 10.- Concentración por ultrafiltración; desecho de las sustancias de peso molecular bajo, agua y parte de formaldehído. Disminución del volumen de 300 litros a 16 litros.
- 11.- Filtración estéril mediante presión positiva.
- 12.- El producto se envía a procesos finales para su control químico y biológico.
- 13.- El toxoide tetánico concentrado es procesado para dar lu

gar a la vacuna D.P.T.

- 13.- El producto es conservado en refrigeración hasta su requerimiento en el departamento de mezclas finales.

*Información obtenida verbalmente del Depto. de producción.

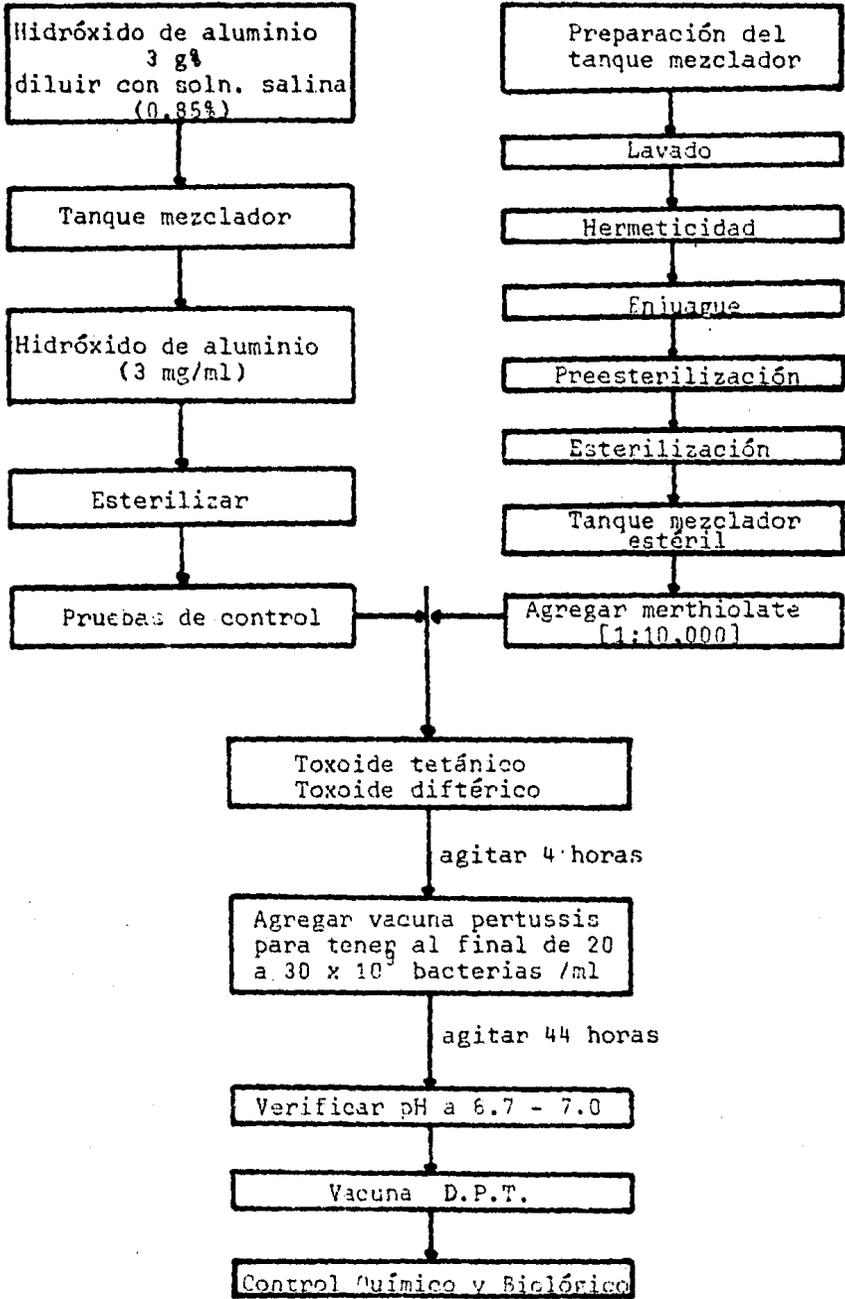
*PRODUCCION Y PURIFICACION DE LA VACUNA PERTUSSIS

- 1.- Cepa liofilizada (cepa 509 y cepa 134)!
- 2.- Reconstitución con agua peptonada 2 %, se diluye hasta 10^3 .
- 3.- Siembra de la última dilución en medio Bordet-Gengou de 96 - 105 horas a 35°C.
- 4.- Selección por morfología típica y siembra en cajas petri con medio Bordet-Gengou 48 horas a 35°C.
- 5.- Siembra en tubos con medio Bordet-Gengou 48 horas a 35°C.
- 6.- Resuspensión en 5 ml de medio HBP1 y siembra en matrazes, con el mismo medio (100 ml), en agitación 200 rpm 24 horas a 35°C.
- 7.- Siembra en garrafones con 1.5 litros de medio HBP1 con inóculo de 5 % v/v. Incubación con agitación 125 rpm a 35°C de 18 a 20 horas.
- 8.- Inoculación en fermentadores de diferentes capacidades según requerimiento.
Prueba de pureza y esterilidad. Mantenimiento de la cepa por liofilización.
Se inocula en cubas a razón de 4 % v/v, incubación de 40 a 44 horas a 35°C en agitación 700 rpm.
- 9.- Cosecha de aproximadamente 15 litros en garrafones cuando pH = 8.2.

- 10.- Adición de ácido cítrico 7 N hasta pH = 3.8 - 4.0.
Se realizan pruebas de pureza y esterilidad.
- 11.- Precipitación de las células y refrigeración a 4°C 24 horas.
- 12.- Eliminación del sobrenadante mediante equipo de succión.
- 13.- Recuperación del paquete celular con equipo de cosecha al vacío.
- 14.- Ajuste a pH = 6.8 - 7.0 con NaOH 5 N.
Adición de merthiolate al 10 % hasta [1:2000].
- 15.- Realización de prueba de esterilidad en Gelosa Sangre, BHI y Tioglicolato; y prueba de pureza con Gram.
- 16.- Refrigeración a 4°C durante 7 días mientras se aprueba lo anterior.
- 17.- Destoxificación por calentamiento a 56°C por 30 minutos.
- 18.- Se realiza prueba de pureza. Se envía 1 muestra a control biológico para pruebas de atoxicidad, potencia y esterilidad; otra a control químico para determinación de merthiolate, contenido de nitrógeno total, nitrógeno proteico, pH y opacidad; una tercera muestra se retiene.

*Información obtenida verbalmente del Depto. de producción.

*DIAGRAMA DE PRODUCCION DE LA VACUNA D.P.T.



*Información obtenida verbalmente del Depto. de producción.

III. RESULTADOS

ETAPA GRANEL

PARAMETROS DE CALIDAD	ESPECIFICACION	TABLA No.	GRAFICAS DE CONTROL						GRAFICA No.
			VALORES INDIVIDUALES (\bar{X})			AMPLITUD MOVIL (R)			
			\bar{X}	LSC	LIC	R	LSC	LIC	
Formaldehído	máximo 0.20mg/ml	1	0.066	0.119	0.013	0.020	0.065	0.0	1
Merthiolate	máx. 0.120mg/ml	3	0.098	0.122	0.074	0.009	0.029	0.0	3
pH	6.7 - 7.0	5	6.84	7.19	6.49	0.132	0.431	0.0	5
Contenido de aluminio	máximo 2.5mg/ml	7	1.030	1.261	0.799	0.087	0.284	0.0	7
Cloruro de sodio	máximo 9.5mg/ml	9	8.10	9.32	6.87	0.46	1.50	0.0	9
Tiempo de sedimentación	información	10	4.24	12.67	0.0	3.17	10.36	0.0	10
Opacidad	información	11	498.9	610.6	387.2	42.11	137.2	0.0	11
Nitrógeno total	información	12	0.413	0.612	0.213	0.075	0.245	0.0	12
Proteínas	información	14	2.58	3.88	1.28	0.49	1.60	0.0	14

ETAPA FINAL

PARAMETROS DE CALIDAD	ESPECIFICACION	TABLA No.	GRAFICAS DE CONTROL						GRAFICA No.
			VALORES INDIVIDUALES (\bar{X})			AMPLITUD MOVIL (R)			
			\bar{X}	LSC	LIC	R	LSC	LIC	
Formal dehidó	máximo 0.20mg/ml	2	0.076	0.134	0.018	0.022	0.072	0.0	2
Merthio late	máx. 0.120mg/ml	4	0.097	0.116	0.078	0.007	0.023	0.0	4
pH	6.7 - 7.0	6	6.94	7.12	6.78	0.063	0.21	0.0	6
Contenido de aluminio	máximo 2.5mg/ml	8	1.06	1.38	0.74	0.12	0.40	0.0	8
Nitrógeno total	información	13	0.409	0.560	0.262	0.055	0.180	0.0	13
Volumen promedio	5.3 ± 0.2 ml	15	5.25	5.60	4.90	0.13	0.42	0.0	15

CONTROL BIOLÓGICO

PARAMETROS DE CALIDAD	ESPECIFICACION	TABLA No.	GRAFICAS DE CONTROL						GRAFICA No.
			VALORES INDIVIDUALES (\bar{X})			AMPLITUD MOVIL (R)			
			\bar{X}	LSC	LIC	\bar{R}	LSC	LIC	
Potencia fracción difterica	mínimo 2.0 UIA/ml	16	7.11	11.76	2.455	1.750	5.720	0.0	16
Potencia fracción tetanica	mínimo 2.0 UIA/ml	17	41.100	80.84	1.36	14.94	48.81	0.0	17
Potencia fracción pertussis	mínimo 8.0 UP/ml	18	9.960	16.42	3.496	2.43	7.94	0.0	18

TABLA 1. Resultados obtenidos de formaldehído en vacuna D.P.T. (Etapa Granel)

n	Lote No.	\bar{X}	R
1	25-295	0.070	-
2	25-296	0.070	0.0
3	25-297	0.039	0.031
4	25-298	0.063	0.024
5	25-299	0.037	0.026
6	25-300	0.038	0.001
7	25-301	0.055	0.017
8	25-302	0.084	0.029
9	25-303	0.092	0.008
10	25-304	0.092	0.0
11	25-306	0.079	0.013
12	25-307	0.054	0.025
13	25-308	0.099	0.045
14	25-309	0.090	0.009
15	25-310	0.114	0.024
16	25-311	0.124	0.010
17	25-312	0.088	0.036
18	25-313	0.079	0.009
19	25-314	0.083	0.004
20	25-315	0.101	0.018

n		\bar{X}	R
21	25-316	0.105	0.004
22	25-317	0.106	0.001
23	25-318	0.103	0.003
24	DPT-001	0.091	0.012
25	DPT-002	0.006	0.085
26	DPT-003	0.009	0.003
27	DPT-004	0.006	0.003
28	DPT-005	0.005	0.001
29	DPT-006	0.007	0.002
30	DPT-007	0.006	0.001
31	DPT-008	0.076	0.070
32	DPT-009	0.088	0.012
33	DPT-010	0.065	0.023
34	DPT-011	0.031	0.034
35	DPT-012	0.058	0.027
36	DPT-013	0.067	0.009
		$\bar{\bar{X}}=0.066$	$\bar{R}=0.020$

Límites de control para la gráfica de valores individuales \bar{X}

$$LSC = \bar{\bar{X}} + E_2 \bar{R} = 0.066 + 2.66(0.020) = 0.119 \approx 0.120$$

$$LIC = \bar{\bar{X}} - E_2 \bar{R} = 0.066 - 2.66(0.020) = 0.013$$

Límites de control para la gráfica de amplitud móvil (R)

$$LSC = D_4 \bar{R} = 3.267(0.020) = 0.065$$

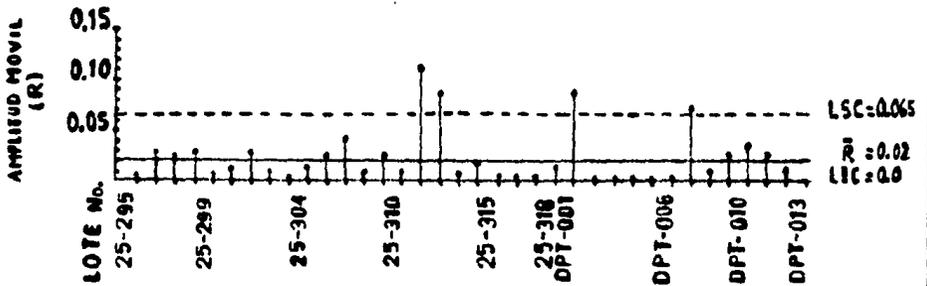
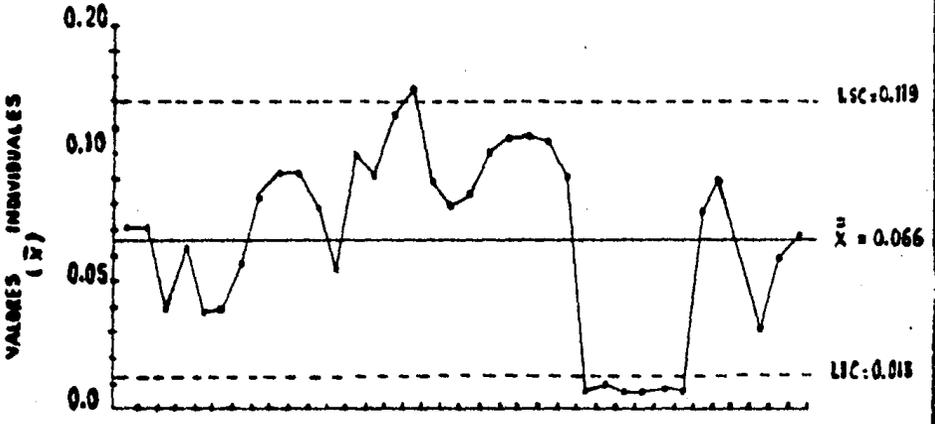
$$LIC = D_3 \bar{R} = 0.0(0.020) = 0.0$$

NOTA: En la gráfica, lote 25-311 fuera del LSC y del DPT-002 al DPT-007 fuera del LIC. Todos los lotes cumplen especificación.

GRAFICA 1

GRAFICAS DE CONTROL PARA VALORES INDIVIDUALES Y AMPLITUD MOVIL DE FORMALDEHIDO EN VACUNA DPT ETAPA GRANEL (VÉASE TABLA 1)

Unidad de medida <u>mg/ml</u>	Periodo graficado:
Límite especificado:	AÑOS: 1993 y 1994
Máximo <u>0.20 mg/ml</u>	LOTES: 25-295 al DPT-013



OBSERVACIONES: Lote 25-305 No Reportado

TABLA 2. Resultados obtenidos de formaldehído en vacuna D.P.T. (Etapa Final)

n	Lote No.	\bar{X}	R
1	25-295	0.084	-
2	25-296	0.081	0.003
3	25-297	0.049	0.032
4	25-298	0.083	0.034
5	25-299	0.060	0.023
6	25-300	0.061	0.001
7	25-301	0.072	0.011
8	25-302	0.061	0.011
9	25-303	0.117	0.056
10	25-304	0.098	0.019
11	25-305	0.108	0.010
12	25-306	0.074	0.034
13	25-307	0.057	0.017
14	25-308	0.095	0.038
15	25-309	0.091	0.004

n	Lote No.	\bar{X}	R
16	25-310	0.073	0.018
17	25-311	0.117	0.044
18	25-312	0.081	0.036
19	25-313	0.057	0.024
20	25-314	0.087	0.030
21	25-315	0.105	0.018
22	25-316	0.086	0.019
23	25-317	0.084	0.002
24	25-318	0.087	0.003
25	DPT-001	0.082	0.005
26	DPT-002	0.004	0.078
27	DPT-003	0.007	0.003
		$\bar{\bar{X}}=0.076$	$\bar{R}=0.022$

Límites de control para la gráfica de valores individuales \bar{X}

$$LSC = \bar{\bar{X}} + E_2\bar{R} = 0.076 + 2.660(0.022) = 0.134$$

$$LIC = \bar{\bar{X}} - E_2\bar{R} = 0.076 - 2.660(0.022) = 0.0175 \approx 0.018$$

Límites de control para la gráfica de amplitud móvil (R)

$$LSC = D_4\bar{R} = 3.267(0.022) = 0.072$$

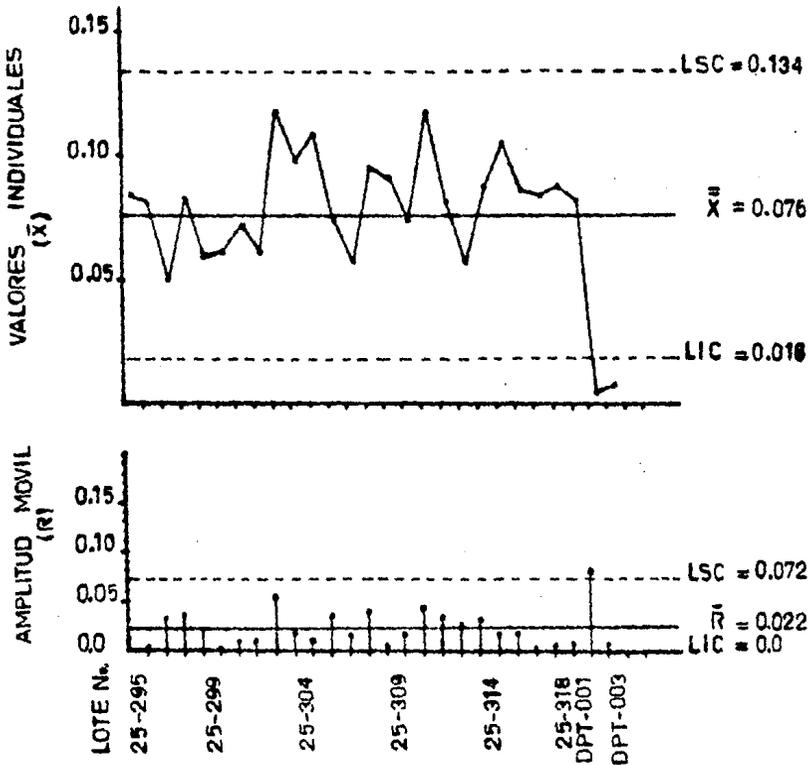
$$LIC = D_3\bar{R} = 0.0(0.022) = 0.0$$

NOTA: En la gráfica, continúan lotes DPT-002 y DPT-003 fuera del LIC. Todos los lotes cumplen con la especificación.

GRAFICA 2

GRAFICAS DE CONTROL PARA VALORES INDIVIDUALES Y
AMPLITUD MOVIL DE FORMALDEHIDO EN VACUNA DPT
ETAPA FINAL (VEASE TABLA 2)

Unidad de medida <u>mg/ml</u>	Periodo graficado
Límite especificado	AÑOS : <u>1983 Y 1984</u>
<u>0.20 mg/ml</u>	LOTES: <u>25-295 al DPT-003</u>



OBSERVACIONES:

TABLA 3. Resultados obtenidos de merthiolate en vacuna D.P.T. (Etapa Granel)

n	Lote No.	\bar{X}	R
1	25-295	0.103	-
2	25-296	0.112	0.009
3	25-297	0.1318	0.0198
4	25-298	0.106	0.0258
5	25-299	0.119	0.004
6	25-300	0.106	0.004
7	25-301	0.096	0.010
8	25-302	0.103	0.007
9	25-303	0.101	0.002
10	25-304	0.102	0.001
11	25-305	0.108	0.006
12	25-306	0.080	0.028
13	25-307	0.094	0.014
14	25-308	0.098	0.004
15	25-309	0.101	0.003
16	25-310	0.088	0.013
17	25-311	0.100	0.012
18	25-312	0.089	0.011
19	25-313	0.082	0.007
20	25-314	0.099	0.017

n	Lote No.	\bar{X}	R
21	25-315	0.099	0.0
22	25-316	0.106	0.007
23	25-317	0.093	0.013
24	25-318	0.0945	0.0015
25	DPT-001	0.096	0.0015
26	DPT-002	0.101	0.005
27	DPT-003	0.098	0.003
28	DPT-004	0.092	0.006
29	DPT-005	0.098	0.006
30	DPT-006	0.093	0.005
31	DPT-007	0.0988	0.0058
32	DPT-008	0.087	0.0118
33	DPT-009	0.085	0.002
34	DPT-010	0.081	0.004
35	DPT-011	0.076	0.005
36	DPT-012	0.117	0.041
37	DPT-013	0.106	0.011
		$\bar{X}=0.098$	$R=0.009$

Límites de control para la gráfica de valores individuales (\bar{X})

$$LSC = \bar{X} + E_2\bar{R} = 0.098 + 2.660(0.009) = 0.1219 \approx 0.122$$

$$LIC = \bar{X} - E_2\bar{R} = 0.098 - 2.660(0.009) = 0.074$$

Límites de control para la gráfica de amplitud móvil (R)

$$LSC = D_4\bar{R} = 3.267(0.009) = 0.029$$

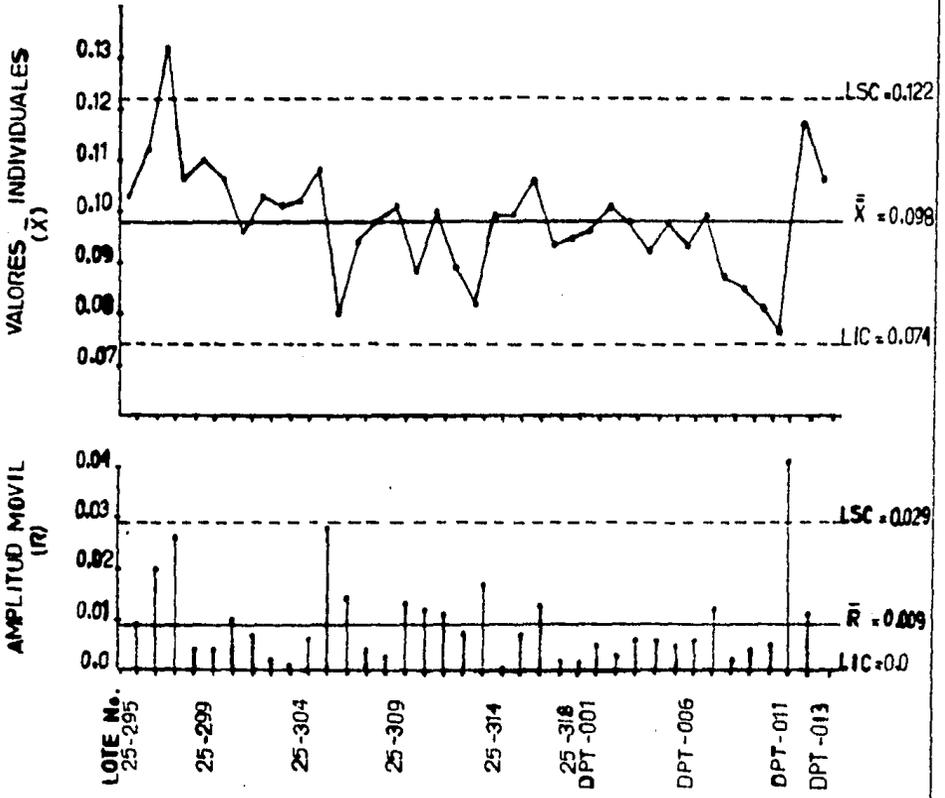
$$LIC = D_3\bar{R} = 0.0(0.009) = 0.0$$

NOTA: En la gráfica, el LSC ligeramente arriba de la especificación; solamente el lote 25-297 fuera de ambos.

GRAFICA 3

GRAFICAS DE CONTROL PARA VALORES INDIVIDUALES Y
AMPLITUD MOVIL DE MERTHIOLATE EN VACUNA DPT
ETAPA GRANEL (VÉASE TABLA 3)

Unidad de medida <u>mg/ml</u>	Periodo graficado
Límite especificado	<u>RÑOS: 1983 y 1984</u>
<u>0.120 mg/ml</u>	<u>LOTES: 25-295 al DPT-013</u>



OBSERVACIONES :

TABLA 4. Resultados obtenidos de merthiolate en vacuna D.P.T. (Etapa Final)

n	Lote No.	\bar{X}	R
1	25-295	0.075	-
2	25-296	0.109	0.034
3	25-297	0.100	0.009
4	25-298	0.104	0.004
5	25-299	0.112	0.006
6	25-300	0.118	0.006
7	25-301	0.114	0.004
8	25-302	0.095	0.019
9	25-303	0.099	0.004
10	25-304	0.096	0.003
11	25-305	0.097	0.001
12	25-306	0.098	0.001
13	25-307	0.091	0.007
14	25-308	0.098	0.007
15	25-309	0.096	0.002

n	Lote No.	\bar{X}	R
16	25-310	0.101	0.005
17	25-311	0.111	0.010
18	25-312	0.109	0.002
19	25-313	0.090	0.019
20	25-314	0.097	0.002
21	25-315	0.089	0.002
22	25-316	0.084	0.005
23	25-317	0.091	0.007
24	25-318	0.081	0.010
25	DPT-001	0.094	0.013
26	DPT-002	0.094	0.0
27	DPT-003	0.097	0.003
		$\bar{\bar{X}}=0.097$	$\bar{R}=0.007$

Límites de control para la gráfica de valores individuales (\bar{X})

$$LSC = \bar{\bar{X}} + E_2 \bar{R} = 0.097 + 2.660(0.007) = 0.1156 \approx 0.116$$

$$LIC = \bar{\bar{X}} - E_2 \bar{R} = 0.097 - 2.660(0.007) = 0.078$$

Límites de control para la gráfica de amplitud móvil (R)

$$LSC = D_4 \bar{R} = 3.267(0.007) = 0.0228 \quad 0.023$$

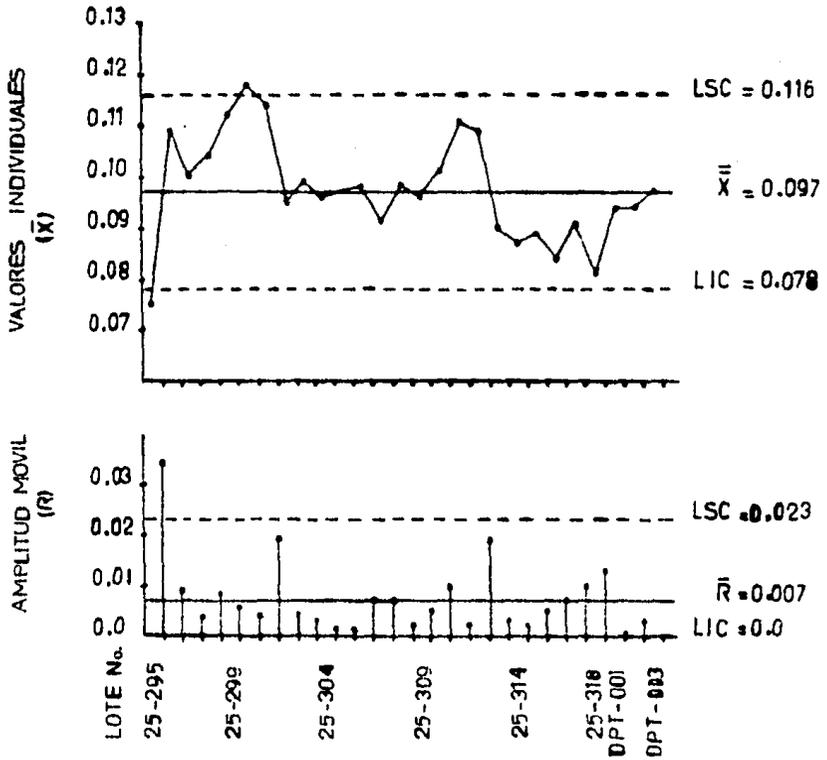
$$LIC = D_3 \bar{R} = 0.0(0.007) = 0.0$$

NOTA: En la gráfica; se corrige el LSC, el lote 25-295 fuera del LIC y el lote 25-300 fuera del LSC. Todos los lotes cumplen con la especificación.

GRAFICA 4

GRAFICA DE CONTROL PARA VALORES INDIVIDUALES Y AMPLITUD MOVIL DE MERTHIOIATE EN VACUNA DPT ETAPA FINAL (VEASE TABLA 4)

Unidad de medida mg/ml	Periodo graficado:
Límite específico 0.120 mg/ml.	AÑOS: 1983 Y 1984
	LOTES: 25-295 al DPT-003



OBSERVACIONES:

TABLA 5. Resultados obtenidos de pH en vacuna D.P.T. (Etapa Granel)

n	Lote No.	\bar{X}	R
1	25-295	6.96	-
2	25-296	6.86	0.1
3	25-297	6.84	0.02
4	25-298	6.85	0.01
5	25-299	6.88	0.03
6	25-300	6.9	0.02
7	25-301	6.71	0.19
8	25-302	6.86	0.15
9	25-303	6.79	0.07
10	25-304	7.04	0.25
11	25-305	6.9	0.14
12	25-306	6.73	0.17
13	25-307	6.7	0.03
14	25-308	6.84	0.14
15	25-309	6.78	0.06
16	25-310	6.9	0.12
17	25-311	6.92	0.02
18	25-312	6.81	0.11
19	25-313	7.1	0.29
20	25-314	6.8	0.3

n	Lote No.	\bar{X}	R
21	25-315	6.7	0.1
22	25-316	6.8	0.1
23	25-317	6.7	0.1
24	25-318	6.3	0.4
25	DPT-001	6.9	0.6
26	DPT-002	6.9	0.0
27	DPT-003	7.0	0.1
28	DPT-004	6.93	0.07
29	DPT-005	6.92	0.01
30	DPT-006	7.0	0.06
31	DPT-007	7.0	0.0
32	DPT-008	6.92	0.08
33	DPT-009	6.8	0.12
34	DPT-010	6.81	0.01
35	DPT-011	6.7	0.11
36	DPT-012	6.98	0.28
37	DPT-013	6.6	0.38
		$\bar{\bar{X}}=6.84$	$\bar{R}=0.132$

Límites de control para la gráfica de valores individuales (\bar{X})

$$LSC = \bar{\bar{X}} + E_2 \bar{R} = 6.84 + 2.660(0.132) = 7.19$$

$$LIC = \bar{\bar{X}} - E_2 \bar{R} = 6.84 - 2.660(0.132) = 6.488 \approx 6.49$$

Límites de control para la gráfica de amplitud móvil (R)

$$LSC = D_4 \bar{R} = 3.267(0.132) = 0.431$$

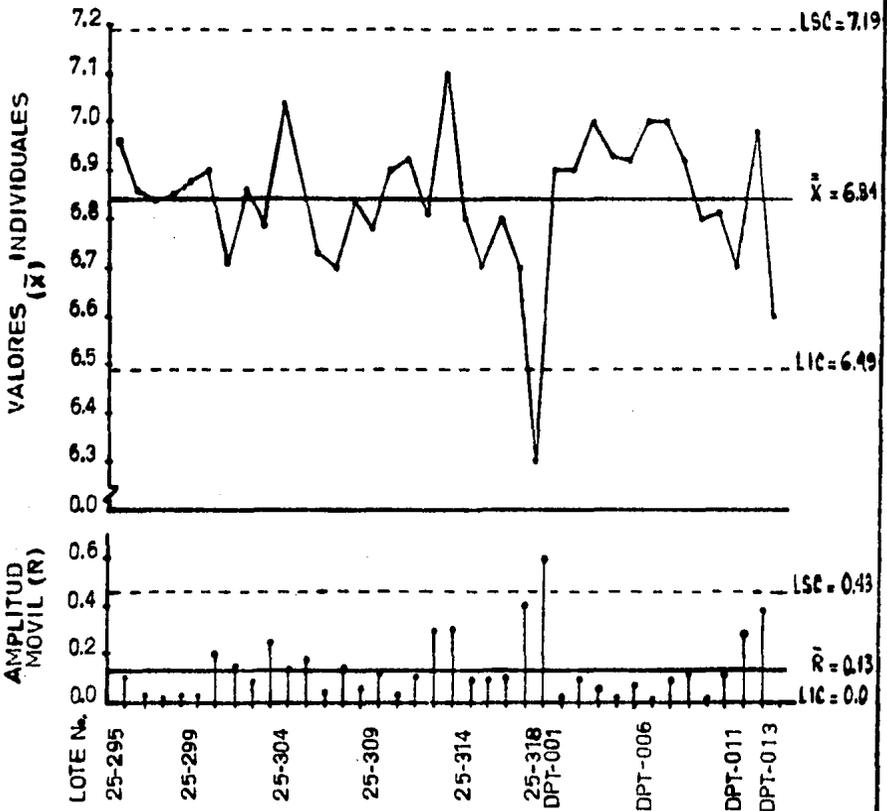
$$LIC = D_3 \bar{R} = 0.0(0.132) = 0.0$$

NOTA: En la gráfica; los límites de control se observan muy abiertos quedando dentro las especificaciones, esto se debe a la gran variabilidad que se presenta entre los lotes.

GRAFICA 5

GRAFICAS DE CONTROL PARA VALORES INDIVIDUALES Y
AMPLITUD MOVIL DE pH EN VACUNA DPT
ETAPA GRANUL (VEASE TABLA 5)

Unidad de medida <u>pH</u>	Período graficado
Límite especificado	AÑOS: 1983 y 1984
<u>6.7 a 7.0 pH</u>	LOTES: 25-295 al DPT-013



OBSERVACIONES:

TABLA 6. Resultados obtenidos de pH en vacuna D.P.T.
(Etapa final)

n	Lote No.	\bar{X}	R
1	25-295	7.07	-
2	25-296	7.02	0.05
3	25-297	7.03	0.01
4	25-298	6.97	0.06
5	25-299	6.7	0.27
6	25-300	6.87	0.17
7	25-301	6.7	0.17
8	25-302	6.99	0.29
9	25-303	6.98	0.01
10	25-304	6.85	0.13
11	25-305	6.86	0.01
12	25-306	6.8	0.06
13	25-307	6.93	0.13
14	25-308	6.93	0.0
15	25-309	6.98	0.05

n	Lote No.	\bar{X}	R
16	25-310	7.0	0.02
17	25-311	7.0	0.0
18	25-312	7.0	0.0
19	25-313	7.0	0.0
20	25-314	7.0	0.0
21	25-315	7.0	0.0
22	25-316	7.0	0.0
23	25-317	7.0	0.0
24	25-318	6.9	0.1
25	DPT-001	7.0	0.1
26	DPT-002	7.0	0.0
27	DPT-003	7.0	0.0
		$\bar{X}=6.94$	$\bar{R}=0.063$

Límites de control para la gráfica de valores individuales (\bar{X})

$$LSC = \bar{\bar{X}} + E_2 \bar{R} = 6.94 + 2.660(0.063) = 7.12$$

$$LIC = \bar{\bar{X}} - E_2 \bar{R} = 6.94 - 2.660(0.063) = 6.78$$

Límites de control para la gráfica de amplitud móvil (R)

$$LSC = D_4 \bar{R} = 3.267(0.063) = 0.2058 \approx 0.21$$

$$LIC = D_3 \bar{R} = 0.0(0.063) = 0.0$$

NOTA: En la gráfica, continua ligeramente arriba de la especificación el LSC. La mayoría de los lotes cumplen con las especificaciones, pero existe la tendencia de estar sobre la especificación máxima.

TABLA 7. Resultados obtenidos de aluminio en vacuna D.P.T.
(Etapa Granel)

n	Lote No	\bar{X}	R
1	25-295	1.07	-
2	25-296	1.05	0.02
3	25-297	0.95	0.10
4	25-298	0.998	0.048
5	25-299	0.903	0.095
6	25-300	0.94	0.037
7	25-301	0.995	0.055
8	25-302	0.701	0.294
9	25-303	0.843	0.142
10	25-304	1.005	0.162
11	25-305	1.0589	0.0539
12	25-306	1.072	0.0131
13	25-307	1.133	0.061
14	25-308	1.085	0.048
15	25-309	0.978	0.107
16	25-310	1.072	0.094
17	25-311	1.529	0.457
18	25-312	0.971	0.558
19	25-313	1.025	0.054
20	25-314	1.052	0.027

n	Lote No.	\bar{X}	R
21	25-315	1.065	0.013
22	25-316	1.038	0.027
23	25-317	0.971	0.067
24	25-318	0.998	0.027
25	DPT-001	0.991	0.007
26	DPT-002	1.025	0.034
27	DPT-003	1.006	0.019
28	DPT-004	1.025	0.019
29	DPT-005	1.11	0.085
30	DPT-006	1.04	0.07
31	DPT-007	0.980	0.06
32	DPT-008	1.07	0.09
33	DPT-009	1.10	0.03
34	DPT-010	1.13	0.03
35	DPT-011	1.07	0.06
36	DPT-012	1.01	0.06
37	DPT-013	1.01	0.0
		$\bar{\bar{X}}=1.03$	$\bar{R}=0.087$

Límites de control para la gráfica de valores individuales (\bar{X})

$$LSC = \bar{\bar{X}} + E_2 \bar{R} = 1.03 + 2.660(0.087) = 1.261$$

$$LIC = \bar{\bar{X}} - E_2 \bar{R} = 1.03 - 2.660(0.087) = 0.799 \approx 0.80$$

Límites de control para la gráfica de amplitud móvil (R)

$$LSC = D_4 \bar{R} = 3.267(0.087) = 0.284$$

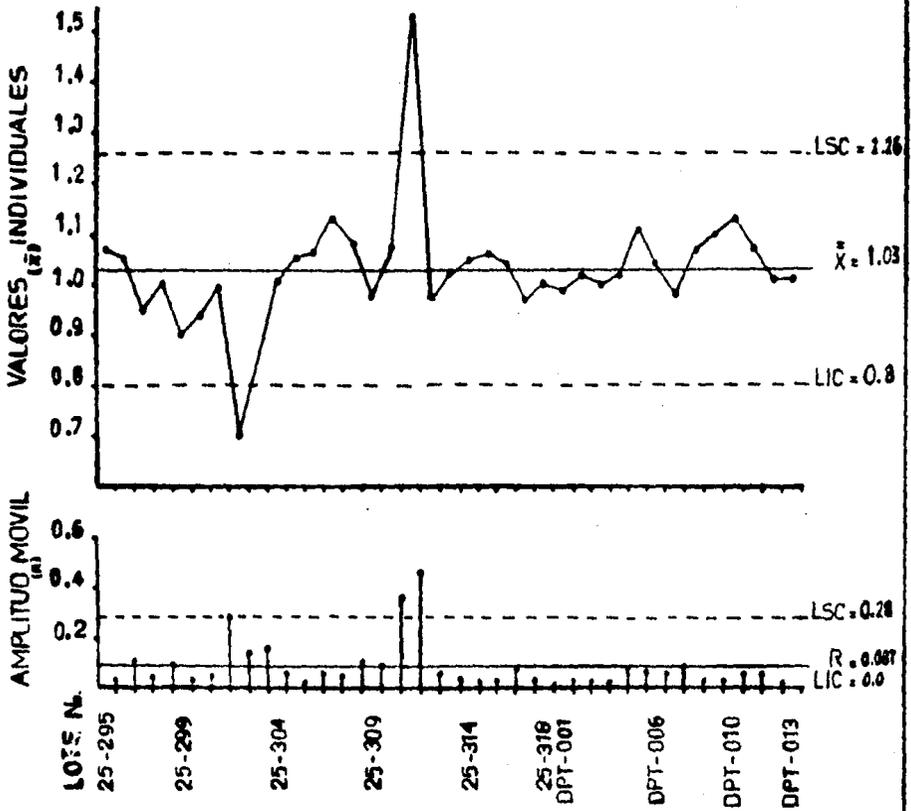
$$LIC = D_3 \bar{R} = 0.0(0.087) = 0.0$$

NOTA: En la gráfica, lote 25-302 fuera del LIC y lote 25-311 fuera del LSC. Todos los lotes cumplen con la especificación.

GRAFICA 7

GRAFICAS DE CONTROL PARA VALORES INDIVIDUALES Y AMPLITUD MOVIL DE ALUMINIO EN VACUNA DPT ETAPA GRANUL (VEASE TABLA 7)

Unidad de medida	Periodo graficado
Límite especificado	AÑOS: 1983 Y 1984
2.5 mg/ml	LOTES: 25-295 al DPT-013



OBSERVACIONES:

TABLA 8. Resultados obtenidos de aluminio en vacuna D.P.T.
(Etapa Final)

n	Lote No.	\bar{X}	R
1	25-295	1.05	-
2	25-296	1.031	0.019
3	25-297	0.91	0.121
4	25-298	0.9173	0.0073
5	25-299	0.937	0.0197
6	25-300	0.984	0.047
7	25-301	0.971	0.013
8	25-302	1.436	0.465
9	25-303	0.930	0.506
10	25-304	1.079	0.149
11	25-305	1.072	0.007
12	25-306	1.08	0.008
13	25-307	1.02	0.06
14	25-308	1.591	0.571
15	25-309	0.995	0.596

n	Lote No	\bar{X}	R
16	25-310	0.991	0.004
17	25-311	0.957	0.034
18	25-312	1.025	0.068
19	25-313	1.018	0.007
20	25-314	1.05	0.032
21	25-315	1.03	0.02
22	25-316	1.09	0.06
23	25-317	1.04	0.05
24	25-318	1.10	0.06
25	DPT-001	1.22	0.12
26	DPT-002	1.06	0.16
27	DPT-003	1.06	0.0
		$\bar{\bar{X}}=1.06$	$\bar{R}=0.12$

Límites de control para la gráfica de valores individuales (\bar{X})

$$LSC = \bar{\bar{X}} + E_2\bar{R} = 1.06 + 2.660(0.12) = 1.38$$

$$LIC = \bar{\bar{X}} - E_2\bar{R} = 1.06 - 2.660(0.12) = 0.74$$

Límites de control para la gráfica de amplitud móvil (R)

$$LSC = D_4\bar{R} = 3.267(0.12) = 0.39 \approx 0.4$$

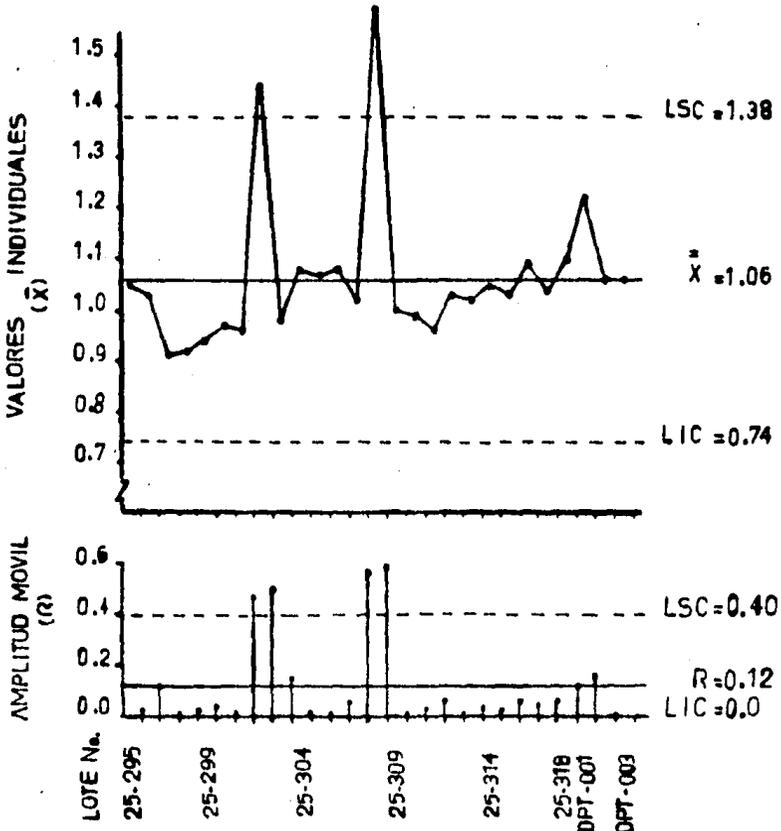
$$LIC = D_3\bar{R} = 0.0(0.12) = 0.0$$

NOTA: En la gráfica, lotes 25-302 y 25-308 fuera del LSC. Todos los lotes cumplen con la especificación.

GRAFICA 8

GRAFICAS DE CONTROL PARA VALORES INDIVIDUALES Y
 AMPLITUD MOVIL DE ALUMINIO PARA VACUNA DPT
 ETAPA FINAL (VEASE TABLA 8)

Unidad de medida <u>mg/ml</u>	Periodo graficado
Límite especificado <u>2.5 mg/ml</u>	AÑOS: <u>1983 y 1984</u>
	LOTES: <u>25-295 al DPT-003</u>



OBSERVACIONES

TABLA 9. Resultados obtenidos de cloruro de sodio en vacuna D.P.T. (Etapa Granel)

n	Lote No.	\bar{X}	R
1	25-295	8.07	-
2	25-296	8.23	0.16
3	25-297	8.2	0.03
4	25-298	9.74	1.54
5	25-299	8.57	1.17
6	25-300	9.5	0.93
7	25-301	9.68	0.18
8	25-302	7.01	2.67
9	25-303	7.90	0.89
10	25-304	7.5	0.4
11	25-306	7.7	0.2
12	25-307	7.73	0.03
13	25-308	7.46	0.27
14	25-309	8.11	0.65
15	25-310	7.46	0.65
16	25-311	7.84	0.38
17	25-312	7.25	0.59
18	25-313	7.7	0.45
19	25-314	7.35	0.35
20	25-315	7.62	0.27

n	Lote No	\bar{X}	R
21	25-316	7.79	0.17
22	25-317	8.05	0.26
23	25-318	7.7	0.35
24	DPT-001	8.23	0.53
25	DPT-002	8.58	0.35
26	DPT-003	8.38	0.20
27	DPT-004	8.50	0.12
28	DPT-005	7.92	0.58
29	DPT-006	8.21	0.29
30	DPT-007	8.18	0.03
31	DPT-008	8.45	0.27
32	DPT-009	8.32	0.13
33	DPT-010	8.24	0.08
34	DPT-011	8.18	0.06
35	DPT-012	8.42	0.24
36	DPT-013	7.76	0.66
		$\bar{\bar{X}}=8.1$	$\bar{R}=0.46$

Límites de control para la gráfica de valores individuales (\bar{X})

$$LSC = \bar{\bar{X}} + E_2 \bar{R} = 8.1 + 2.660(0.46) = 9.32$$

$$LIC = \bar{\bar{X}} - E_2 \bar{R} = 8.1 - 2.660(0.46) = 6.87 \approx 6.9$$

Límites de control para la gráfica de amplitud móvil (R)

$$LSC = D_4 \bar{R} = 3.267(0.46) = 1.50$$

$$LIC = D_3 \bar{R} = 0.0(0.46) = 0.0$$

NOTA: En la gráfica; los lotes 25-298, 25-300 y 25-301 fuera del LSC y de la especificación, se observa cierta tendencia de los lotes 25-302 al 25-318. La mayoría cumple la especificación

TABLA 10. Resultados obtenidos de tiempo de sedimentación en vacuna D.P.T. (Etapa Granel)

n.	Lote No.	\bar{X}	R
1	25-295	2	-
2	25-296	5	3
3	25-297	2	3
4	25-298	2	0
5	25-299	2	0
6	25-300	2	0
7	25-301	2	0
8	25-302	2	0
9	25-303	2	0
10	25-304	7	5
11	25-305	2	5
12	25-306	2	0
13	25-307	2	0
14	25-308	24	22
15	25-309	2	22
16	25-310	10	8
17	25-311	6	4
18	25-312	2	4
19	25-313	4	2
20	25-314	2	2

n	Lote No	\bar{X}	R
21	25-315	2	0
22	25-316	2	0
23	25-317	2	0
24	25-318	2	0
25	DPT-001	8	6
26	DPT-002	1	7
27	DPT-003	1	0
28	DPT-004	2	1
29	DPT-005	1	1
30	DPT-006	2	1
31	DPT-007	2	0
32	DPT-008	10	8
33	DPT-009	6	4
34	DPT-010	6	0
35	DPT-011	8	2
36	DPT-012	10	2
37	DPT-013	8	2
		$\bar{\bar{X}}=4.24$	$\bar{R}=3.17$

Límites de control para la gráfica de valores individuales (\bar{X})

$$LSC = \bar{\bar{X}} + E_2 \bar{R} = 4.24 + 2.660(3.17) = 12.67$$

$$LIC = \bar{\bar{X}} - E_2 \bar{R} = 4.24 - 2.660(3.17) = -4.19 \approx 0.0$$

Límites de control para la gráfica de amplitud móvil (R)

$$LSC = D_4 \bar{R} = 3.267(3.17) = 10.36$$

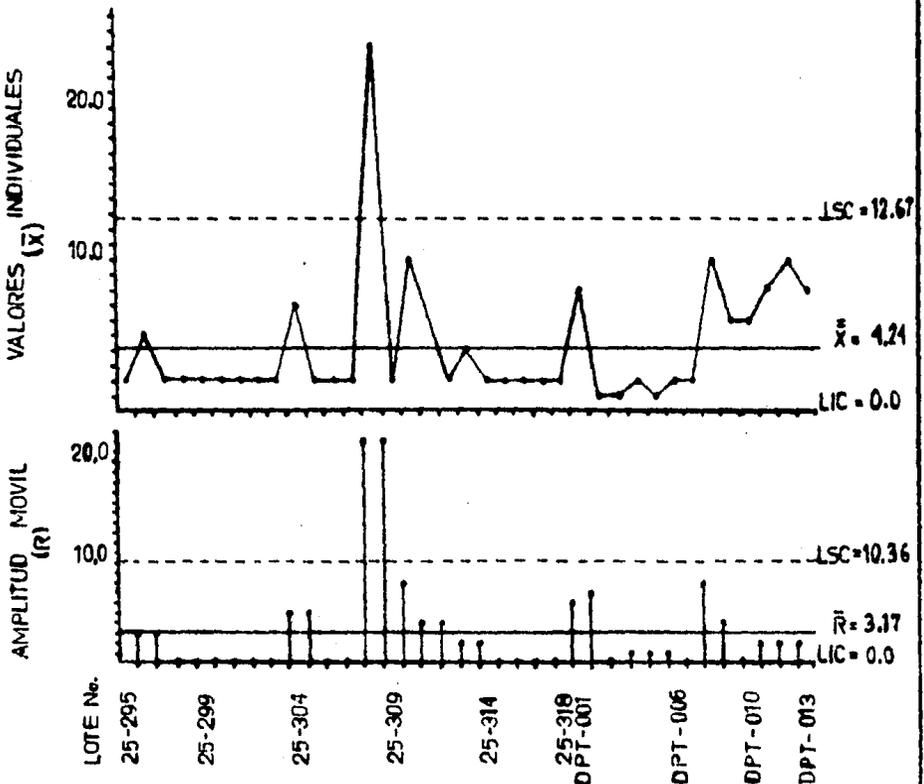
$$LIC = D_3 \bar{R} = 0.0(3.17) = 0.0$$

NOTA: En la gráfica, sólo el lote 25-308 fuera del LSC.

GRAFICA 10

GRAFICAS DE CONTROL PARA VALORES INDIVIDUALES Y AMPLITUD MOVIL DE TIEMPO DE SEDIMENTACION EN VACUNA DPT ETAPA GRANEL (VEASE TABLA 10)

Unidad de medida %	Periodo graficado
Límite especificado	AÑOS: 1963 y 1964
INFORMACION*	LOTES: 25-295 al DPT-013



OBSERVACIONES: * Ver glosario de términos

TABLA 11. Resultados obtenidos de opacidad en vacuna D.P.T.
(Etapa Granel)

n	Lote No.	\bar{X}	R
1	25-295	520	-
2	25-296	545	25
3	25-297	520	25
4	25-298	485	35
5	25-299	475	10
6	25-300	480	5
7	25-301	477	3
8	25-302	540	63
9	25-303	510	30
10	25-304	520	10
11	25-305	550	30
12	25-306	570	20
13	25-307	510	60
14	25-308	475	35
15	25-309	510	35
16	25-310	500	10
17	25-311	480	20
18	25-312	500	20
19	25-313	480	20
20	25-314	460	20

n	Lote No.	\bar{X}	R
21	25-315	475	15
22	25-315	475	0
23	25-317	498	23
24	25-318	498	0
25	DPT-001	520	22
26	DPT-002	450	70
27	DPT-003	550	100
28	DPT-004	418	132
29	DPT-005	355	63
30	DPT-006	460	105
31	DPT-007	460	0
32	DPT-008	520	60
33	DPT-009	480	40
34	DPT-010	540	60
35	DPT-011	660	120
36	DPT-012	475	185
37	DPT-013	520	45
		$\bar{\bar{X}}=498.95$	$\bar{R}=42.11$

Límites de control para la gráfica de valores individuales (\bar{X})

$$LSC = \bar{\bar{X}} + E_2 \bar{R} = 498.95 + 2.660(42) = 610.67$$

$$LIC = \bar{\bar{X}} - E_2 \bar{R} = 498.95 - 2.660(42) = 387.23$$

Límites de control para la gráfica de amplitud móvil (R)

$$LSC = D_4 \bar{R} = 3.267(42) = 137.214$$

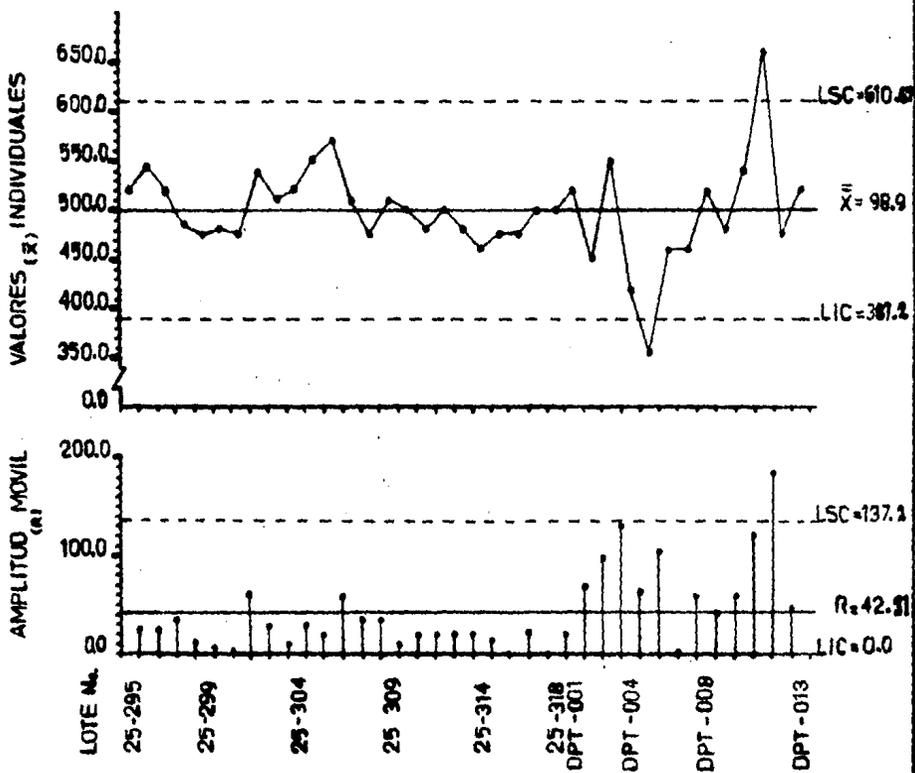
$$LIC = D_3 \bar{R} = 0.0(42) = 0.0$$

NOTA: En la gráfica, el lote DPT-005 queda fuera del LIC y el lote DPT-011 fuera del LSC.

GRAFICA 11

GRAFICAS DE CONTROL PARA VALORES INDIVIDUALES Y
 AMPLITUD MOVIL DE OPACIDAD EN VACUNA DPT
 ETAPA GRANEL (VEASE TABLA 11)

Unidad de medida mg/ml	Periodo graficado
Límite especificado	AÑOS: 1983 y 1984
INFORMACION*	LOTES: 25-295 al DPT-013



OBSERVACIONES: *Ver glosario de términos

TABLA 12. Resultados obtenidos de nitrógeno total en vacu-
na D.P.T. (Etapa Granel)

n	Lote No.	\bar{X}	R
1	25-295	0.455	-
2	25-296	0.53	0.075
3	25-297	0.522	0.008
4	25-298	0.44	0.082
5	25-299	0.38	0.06
6	25-300	0.289	0.091
7	25-301	0.401	0.112
8	25-302	0.38	0.021
9	25-303	0.495	0.115
10	25-304	0.425	0.07
11	25-305	0.380	0.045
12	25-306	0.387	0.007
13	25-307	0.353	0.034
14	25-308	0.44	0.087
15	25-309	0.38	0.06
16	25-310	0.419	0.039
17	25-311	0.42	0.001,
18	25-312	0.46	0.04
19	25-313	0.503	0.043
20	25-314	0.39	0.113

n	Lote No.	\bar{X}	R
21	25-315	0.522	0.132
22	25-316	0.35	0.172
23	25-317	0.375	0.025
24	25-318	0.319	0.056
25	DPT-001	0.473	0.154
26	DPT-002	0.304	0.169
27	DPT-003	0.304	0.0
28	DPT-004	0.33	0.026
29	DPT-005	0.254	0.076
30	DPT-006	0.278	0.024
31	DPT-007	0.315	0.037
32	DPT-008	0.554	0.239
33	DPT-009	0.437	0.117
34	DPT-010	0.613	0.176
35	DPT-011	0.485	0.128
36	DPT-012	0.441	0.044
37	DPT-013	0.460	0.019
		$\bar{\bar{X}}=0.413$	$\bar{R}=0.075$

Límites de control para la gráfica de valores individuales (\bar{X})

$$LSC = \bar{\bar{X}} + E_2\bar{R} = 0.413 + 2.660(0.075) = 0.6125$$

$$LIC = \bar{\bar{X}} - E_2\bar{R} = 0.413 - 2.660(0.075) = 0.2135$$

Límites de control para la gráfica de amplitud móvil (R)

$$LSC = D_4\bar{R} = 3.267(0.075) = 0.245$$

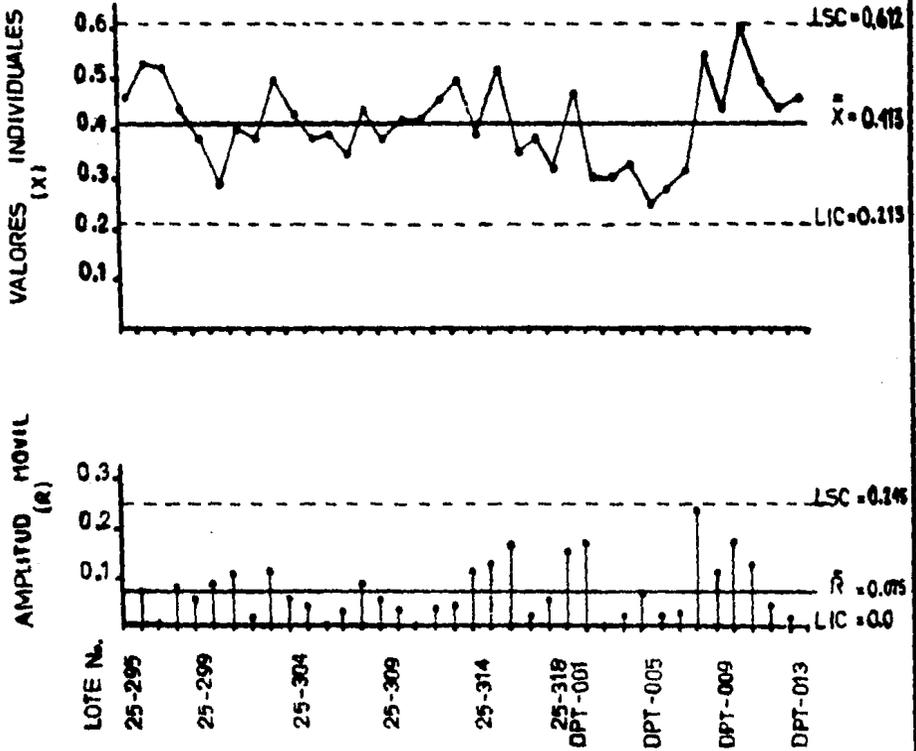
$$LIC = D_3\bar{R} = 0.0(0.075) = 0.0$$

NOTA: En la gráfica, los lotes tienden hacia la línea central.
Todos los lotes se encuentran dentro de los límites de control.

GRAFICA 12

GRAFICAS DE CONTROL PARA VALORES INDIVIDUALES Y
AMPLITUD MOVIL DE NITROGENO TOTAL EN VACUNA DPT
ETAPA GRANEL (VÉASE TABLA 12)

Unidad de medida <u>mg/ml</u>	Periodo graficado
Límite especificado	AÑOS: <u>1982 y 1984</u>
INFORMACION*	LOTES: <u>25-295 al DPT-013</u>



OBSERVACIONES: * Ver glosario de términos

TABLA 13. Resultados obtenidos de nitrógeno total en vacu-
na D.P.T. (Etapa Final)

n	Lote No	\bar{X}	R
1	25-295	0.433	-
2	25-296	0.49	0.057
3	25-297	0.513	0.023
4	25-298	0.42	0.093
5	25-299	0.33	0.09
6	25-300	0.355	0.025
7	25-301	0.375	0.02
8	25-302	0.405	0.03
9	25-303	0.422	0.017
10	25-304	0.379	0.043
11	25-305	0.39	0.011
12	25-306	0.400	0.01
13	25-307	0.404	0.004
14	25-308	0.38	0.024
15	25-309	0.391	0.011

n	Lote No	\bar{X}	R
16	25-310	0.451	0.06
17	25-311	0.547	0.096
18	25-312	0.453	0.094
19	25-313	0.507	0.054
20	25-314	0.406	0.101
21	25-315	0.469	0.063
22	25-316	0.374	0.095
23	25-317	0.344	0.03
24	25-318	0.357	0.013
25	DPT-001	0.4613	0.1043
26	DPT-002	0.262	0.1993
27	DPT-003	0.330	0.068
		$\bar{\bar{X}}=0.409$	$\bar{R}=0.055$

Límites de control para la gráfica de valores individuales (\bar{X})

$$LSC = \bar{\bar{X}} + E_2 \bar{R} = 0.409 + 2.660(0.055) = 0.56$$

$$LIC = \bar{\bar{X}} - E_2 \bar{R} = 0.409 - 2.660(0.055) = 0.262$$

Límites de control para la gráfica de amplitud móvil (R)

$$LSC = D_4 \bar{R} = 3.267(0.055) = 0.18$$

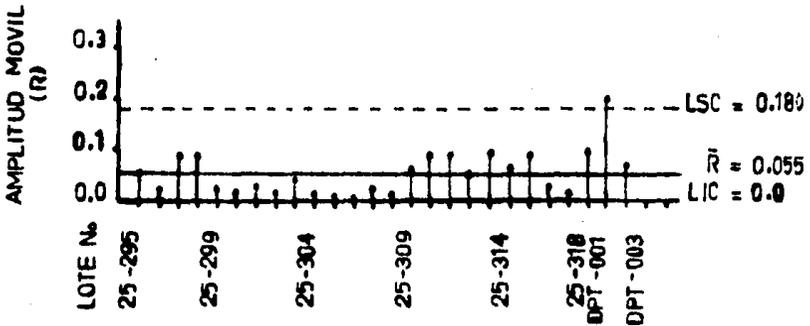
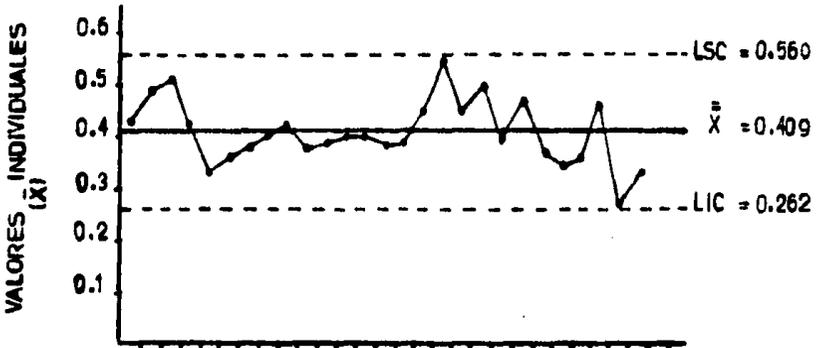
$$LIC = D_3 \bar{R} = 0.0(0.055) = 0.0$$

NOTA: En la gráfica, continua la tendencia de algunos lotes hacia la línea central. Todos los lotes se encuentran dentro de los límites de control.

GRAFICA 13

GRAFICAS DE CONTROL PARA VALORES INDIVIDUALES Y AMPLITUD MOVIL DE NITROGENO TOTAL EN VACUNA OPT ETAPA FINAL (VÉASE TABLA 13)

Unidad de medida $\frac{mg}{ml}$	Periodo graficado
Límite especificado:	AÑOS: 1983 Y 1984
INFORMACION*	LOTES: 25-295 al OPT-003



OBSERVACIONES: * Ver glosario de términos

TABLA 14. Resultados obtenidos de proteínas en vacuna
D.P.T. (Etapa)

n	Lote No	\bar{X}	R
1	25-295	2.84	-
2	25-296	3.31	0.47
3	25-297	3.26	0.05
4	25-298	2.76	0.50
5	25-299	2.38	0.38
6	25-300	1.8	0.58
7	25-301	2.5	0.7
8	25-302	2.38	0.12
9	25-303	3.097	0.717
10	25-304	2.65	0.447
11	25-306	2.41	0.24
12	25-307	2.206	0.204
13	25-308	2.78	0.574
14	25-309	2.42	0.36
15	25-310	2.62	0.20
16	25-312	2.87	0.25
17	25-313	3.14	0.27
18	25-314	2.44	0.7
19	25-315	3.26	0.82
20	25-316	2.19	1.07

n	Lote No	\bar{X}	R
21	25-317	2.34	0.15
22	25-318	1.99	0.35
23	DPT-001	2.95	0.96
24	DPT-002	1.90	1.05
25	DPT-003	1.90	0.0
26	DPT-004	2.06	0.16
27	DPT-005	1.59	0.47
28	DPT-006	1.739	0.149
29	DPT-007	1.968	0.229
30	DPT-008	3.462	1.494
31	DPT-009	2.731	0.731
32	DPT-010	3.85	1.119
33	DPT-011	3.031	0.819
34	DPT-012	2.756	0.275
35	DPT-013	2.875	0.119
		$\bar{\bar{X}}=2.58$	$\bar{R}=0.49$

Límites de control para la gráfica de valores individuales (\bar{X})

$$LSC = \bar{\bar{X}} + E_2 \bar{R} = 2.58 + 2.660(0.49) = 3.88$$

$$LIC = \bar{\bar{X}} - E_2 \bar{R} = 2.58 - 2.660(0.49) = 1.28$$

Límites de control para la gráfica de amplitud móvil (R)

$$LSC = D_4 \bar{R} = 3.267(0.49) = 1.60$$

$$LIC = D_3 \bar{R} = 0.0(0.49) = 0.0$$

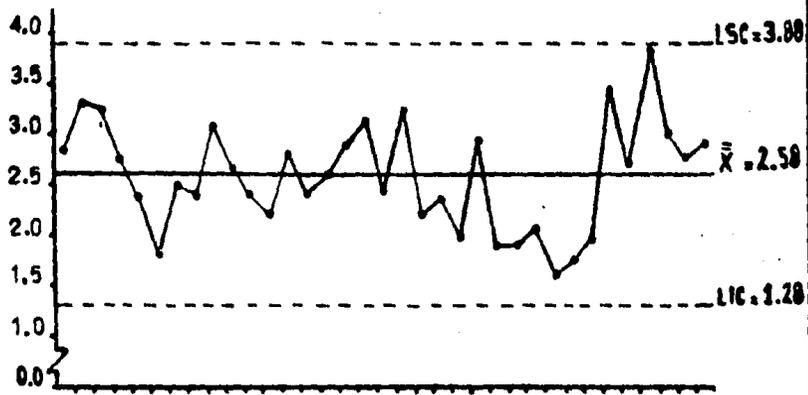
NOTA: En la gráfica, la mayoría de los lotes están cercanos a la línea central. Todos los lotes se encuentran dentro de los límites de control.

GRAFICA 14

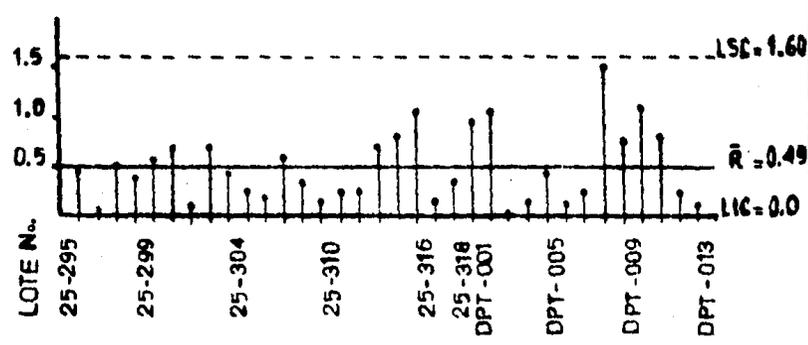
GRAFICAS DE CONTROL PARA VALORES INDIVIDUALES Y
AMPLITUD MOVIL DE PROTEINA EN VACUNA DPT
ETAPA GRANUL (VÉASE TABLA 14)

Unidad de medida <u>mg/ml</u>	Periodo graficado
Límite especificado	AÑOS: <u>1983 y 1984</u>
<u>INFORMACION*</u>	LOTES: <u>25-295 al DPT-013</u>

VALORES INDIVIDUALES (x)



AMPLITUD MOVIL (R)



OBSERVACIONES: Lotes 25-303 y 25-311 NO reportados
* Ver glosario de términos

TABLA 15. Resultados obtenidos de volumen en vacuna D.P.T.
(Etapa Final)

n	Lote No.	\bar{X}	R
1	25-295	5.15	-
2	25-296	5.34	0.19
3	25-297	5.2	0.14
4	25-298	5.24	0.04
5	25-299	5.16	0.06
6	25-300	5.27	0.09
7	25-301	5.2	0.07
8	25-302	5.37	0.17
9	25-303	5.1	0.27
10	25-304	5.24	0.14
11	25-305	5.58	0.34
12	25-306	5.17	0.41
13	25-307	5.16	0.01
14	25-308	5.3	0.14
15	25-309	5.4	0.1

n	Lote No	\bar{X}	R
16	25-310	5.3	0.1
17	25-311	5.22	0.08
18	25-312	5.1	0.12
19	25-313	5.1	0.0
20	25-314	5.32	0.22
21	25-315	5.13	0.19
22	25-316	5.29	0.16
23	25-317	5.14	0.15
24	25-318	5.23	0.09
25	DPT-001	5.28	0.05
26	DPT-002	5.34	0.06
27	DPT-003	5.31	0.03
		$\bar{\bar{X}}=5.25$	$\bar{R}=0.13$

Límites de control para la gráfica de valores individuales (\bar{X})

$$LSC = \bar{\bar{X}} + E_2 \bar{R} = 5.25 + 2.660(0.13) = 5.59 \approx 5.60$$

$$LIC = \bar{\bar{X}} - E_2 \bar{R} = 5.25 - 2.660(0.13) = 4.90$$

Límites de control para la gráfica de amplitud móvil (R)

$$LSC = D_4 \bar{R} = 3.267(0.13) = 0.42$$

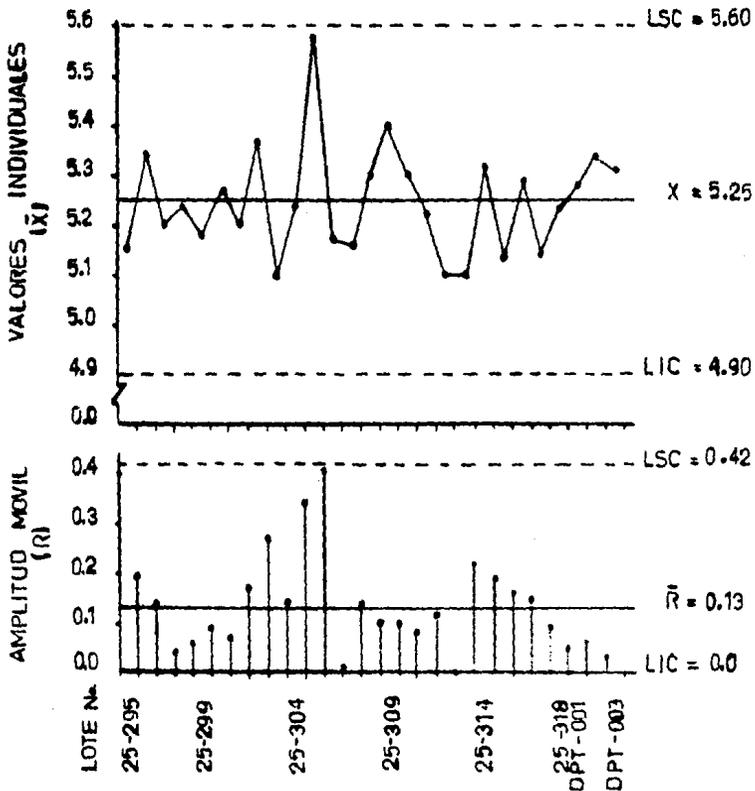
$$LIC = D_3 \bar{R} = 0.0(0.13) = 0.0$$

NOTA: En la gráfica; los límites de control se encuentran muy abiertos quedando dentro las especificaciones, esto se debe a la gran variabilidad que existe entre los lotes. Todos los lotes cumplen con las especificaciones exceptuando el 25-305.

GRAFICA 15

GRAFICAS DE CONTROL PARA VALORES INDIVIDUALES Y
 AMPLITUD MOVIL DE VOLUMEN PROMEDIO EN VACUNA
 DPT ETAPA FINAL (VEASE TABLA 15)

Unidad de medida ml.	Periodo graficado
Límite especificado	AÑOS: 1993 y 1994
Máximo 5.5 ml.	LOTES: 25-295 al DPT-003
Mínimo 5.1 ml.	



OBSERVACIONES:

TABLA 16. Resultados obtenidos de potencia fracción difté-
rica en vacuna D.P.T.

n	Lote No	\bar{X}	R
1	25-295	5.0	-
2	25-296	10.0	5.0
3	25-297	5.0	5.0
4	25-298	5.0	0.0
5	25-299	5.0	0.0
6	25-300	5.0	0.0
7	25-301	5.5	0.3
8	25-302	10.0	4.7
9	25-303	5.0	5.0
10	25-304	5.0	0.0
11	25-305	5.0	0.0
12	25-306	7.1	2.1
13	25-307	2.0	5.1
14	25-308	8.5	6.5
15	25-309	10.0	1.5

n	Lote No	\bar{X}	R
16	25-310	10.0	0.0
17	25-311	9.2	0.8
18	25-312	8.5	0.7
19	25-313	8.36	0.14
20	25-314	7.9	0.46
21	25-315	7.9	0.0
22	25-316	6.8	1.1
23	25-317	8.5	1.7
24	25-318	8.5	0.0
25	DPT-001	7.3	1.2
26	DPT-002	9.2	1.9
27	DPT-003	6.8	2.4
		$\bar{\bar{X}}=7.106$	$\bar{R}=1.75$

Límites de control para la gráfica de valores individuales (\bar{X})

$$LSC = \bar{\bar{X}} + E_2 \bar{R} = 7.11 + 2.660(1.75) = 11.765$$

$$LIC = \bar{\bar{X}} - E_2 \bar{R} = 7.11 - 2.660(1.75) = 2.455$$

Límites de control para la gráfica de amplitud móvil (R)

$$LSC = D_4 \bar{R} = 3.267(1.75) = 5.7172 \approx 5.72$$

$$LIC = D_3 \bar{R} = 0.0(1.75) = 0.0$$

NOTA: En la gráfica, lote 25-307 fuera del LIC; se observa cierta tendencia de los lotes. Todos los lotes cumplen con la especificación.

TABLA 17. Resultados obtenidos de potencia fracción tetáni
ca en vacuna D.P.T.

n	Lote No.	\bar{X}	R
1	25-295	48.44	-
2	25-296	65.2	16.76
3	25-297	45.86	19.34
4	25-298	54.35	8.49
5	25-299	35.7	18.65
6	25-300	24.93	10.77
7	25-301	30.79	5.86
8	25-302	37.13	6.34
9	25-303	34.81	2.32
10	25-304	35.0	0.19
11	25-305	26.6	8.4
12	25-306	46.6	20.0
13	25-307	6.77	39.83
14	25-308	54.77	48.0
15	25-309	22.6	32.17

n	Lote No	\bar{X}	R
16	25-310	43.5	20.9
17	25-311	46.6	3.1
18	25-312	40.2	6.4
19	25-313	37.37	2.83
20	25-314	49.37	12.0
21	25-315	30.08	19.29
22	25-316	32.5	2.42
23	25-317	32.2	0.3
24	25-318	39.74	7.54
25	DPT-001	81.5	41.76
26	DPT-002	60.5	21.0
27	DPT-003	46.7	13.8
		$\bar{\bar{X}}=41.10$	$\bar{R}=14.94$

Límites de control para la gráfica de valores individuales (\bar{X})

$$LSC = \bar{\bar{X}} + E_2 \bar{R} = 41.10 + 2.660(14.94) = 80.84$$

$$LIC = \bar{\bar{X}} - E_2 \bar{R} = 41.10 - 2.660(14.94) = 1.3596 \approx 1.36$$

Límites de control para la gráfica de amplitud móvil (R)

$$LSC = D_4 \bar{R} = 3.267(14.94) = 48.81$$

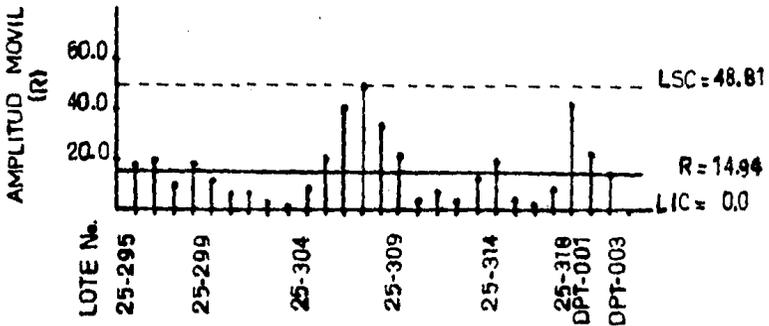
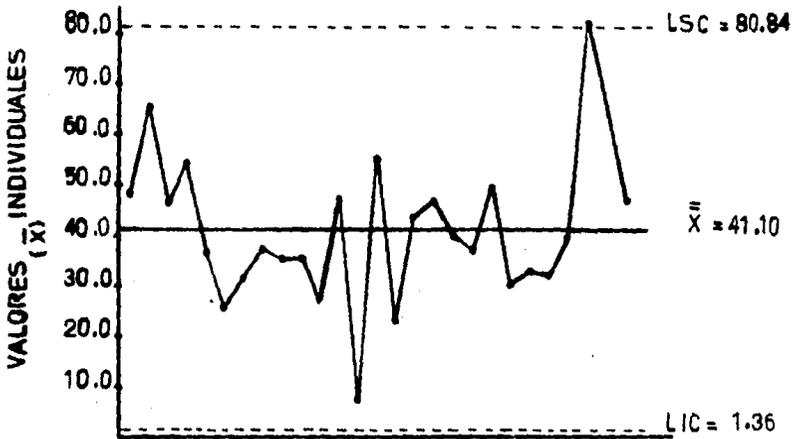
$$LIC = D_3 \bar{R} = 0.0(14.94) = 0.0$$

NOTA; En la gráfica; se observa gran variabilidad entre los lotes, por lo cual los límites de control se encuentran muy abiertos quedando dentro la especificación. Todos los lotes cumplen con la especificación.

GRAFICA 17

**GRAFICAS DE CONTROL PARA VALORES INDIVIDUALES Y
AMPLITUD MOVIL DE POTENCIA FRACCION TETANICA EN VACUNA
DPT CONTROL BIOLÓGICO (VEASE TABLA 17)**

Unidad de medida <u>VIA/ml</u>	Período graficado: Años: <u>1983 Y 1984</u>
Límite especificado: Mínimo <u>2.0 VIA/ml</u>	LOTES: <u>25-295 al DPT-003</u>



OBSERVACIONES:

TABLA 18. Resultados obtenidos de potencia fracción pertu-
 ssis en vacuna D.P.T.

n	Lote No	\bar{X}	R
1	25-295	12.2	-
2	25-296	10.88	1.32
3	25-297	7.32	3.56
4	25-298	10.98	3.66
5	25-299	8.45	2.53
6	25-300	9.82	1.37
7	25-301	9.17	0.65
8	25-302	8.0	1.17
9	25-303	11.36	3.36
10	25-304	7.15	4.21
11	25-305	11.2	4.05
12	25-306	8.96	2.24
13	25-307	7.78	1.18
14	25-308	8.18	0.4
15	25-309	12.0	3.82

n	Lote No	\bar{X}	R
16	25-310	11.52	0.48
17	25-311	9.74	1.78
18	25-312	8.82	0.92
19	25-313	8.72	0.1
20	25-314	8.52	0.2
21	25-315	13.6	5.08
22	25-316	9.76	3.84
23	25-317	13.68	3.92
24	25-318	9.92	3.76
25	DPT-001	11.6	1.68
26	DPT-002	7.78	3.82
27	DPT-003	11.92	4.14
		$\bar{\bar{X}}=9.96$	$\bar{R}=2.43$

Límites de control para la gráfica de valores individuales (\bar{X})

$$LSC = \bar{\bar{X}} + E_2 \bar{R} = 9.96 + 2.660(2.43) = 16.424$$

$$LIC = \bar{\bar{X}} - E_2 \bar{R} = 9.96 - 2.660(2.43) = 3.496 \approx 3.5$$

Límites de control para la gráfica de amplitud móvil (R)

$$LSC = D_4 \bar{R} = 3.267(2.43) = 7.94$$

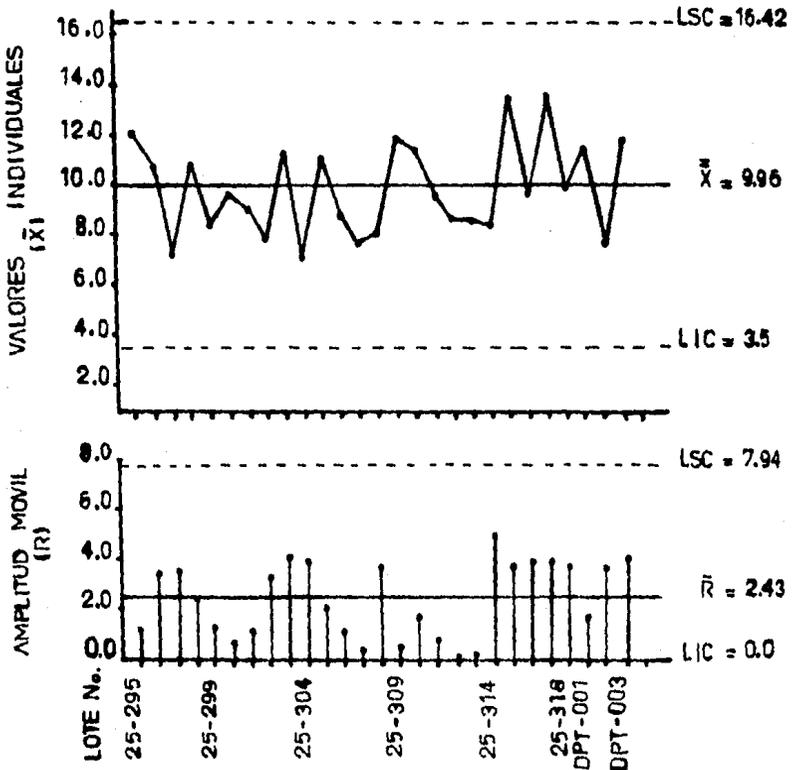
$$LIC = D_3 \bar{R} = 0.0(2.43) = 0.0$$

NOTA: En la gráfica; los límites de control se observan muy abiertos quedando dentro la especificación, existe gran variabilidad entre los lotes. La mayoría cumple la especificación.

GRAFICA 18

GRAFICAS DE CONTROL PARA VALORES INDIVIDUALES Y
 AMPLITUD MOVIL DE POTENCIA FRACCION PERTUSSIS EN VACUNA
 DPT CONTROL BIOLÓGICO (VEASE TABLA 18)

Unidad de medida <u>UP/ml</u>	Periodo graficado
Límite especificado:	Años: <u>1983 y 1984</u>
Mínimo <u>8.0 UP/ml</u>	lotes: <u>25-295 al DPT-003</u>



OBSERVACIONES:

IV. ANALISIS DE RESULTADOS

Análisis de las gráficas de control 1 y 2 de formaldehído.

La línea central y los límites de control obtenidos para cada una de las etapas son los siguientes:

Etapas	Gráfica No.	Línea central	Límites de control	
			LSC	LIC
granel	1	$\bar{X} = 0.066$	0.119	0.013
		$\bar{R} = 0.020$	0.065	0.0
final	2	$\bar{X} = 0.076$	0.134	0.018
		$\bar{R} = 0.022$	0.072	0.0

Los límites calculados para formaldehído en etapa final en relación con los obtenidos en la etapa granel, se puede decir que son un poco más abiertos, esto es debido a que se obtuvo una mayor variabilidad entre los lotes (de $\bar{R}=0.020$ a $\bar{R}=0.22$), además existe un desplazamiento de la línea central (de $X=0.066$ a $X=0.076$). Con respecto al límite de especificación se puede inferir que todos los valores obtenidos se encuentran dentro de éste. El lote 25-311 sale del límite superior de control calculado para la etapa granel, pero se puede observar claramente que en la etapa final este lote ya se encuentra dentro de los límites de control calculados para esta etapa. Sin embargo, los lotes DPT-002 y DPT-003 que se

encuentran fuera del límite inferior de control en etapa gra
nel permanecen fuera de los límites de control en etapa fi -
nal, por lo tanto, este mismo comportamiento se puede presen
tar en los lotes subsecuentes DPT-004 al DPT-007, debido a
que existe una relación directa entre una etapa y otra.

Análisis de las gráficas 3 y 4 de merthiolate.

La línea central y los límites de control obtenidos para cada una de las etapas son los siguientes:

Etapa	Gráfica No.	Línea central	Límites de control	
			LSC	LIC
granel	3	$\bar{X} = 0.098$	0.122	0.074
		$\bar{R} = 0.009$	0.029	0.0
final	4	$\bar{X} = 0.097$	0.116	0.078
		$\bar{R} = 0.007$	0.023	0.0

En base a la amplitud móvil promedio obtenida en la gráfica 4 ($\bar{R} = 0.007$) se refleja que existe una menor variabilidad entre los lotes de la etapa final en relación con la variabilidad entre los lotes de la etapa granel ($\bar{R} = 0.009$), por lo cual los límites de control son más cerrados en la etapa final.

En la gráfica 3 se observa que el límite superior de control (LSC = 0.122) para valores individuales se encuentra por arriba de la especificación (0.120), pero en la gráfica 4 este límite ya aparece por debajo de la especificación (LSC = 0.116).

En general, la mayoría de los lotes en ambas gráficas se encuentran dentro de los límites de control; con excepción del lote 25-297 (gráfica 3) que sale del límite supe -

rior y de la especificación y en la gráfica 4, el lote 25-295 fuera del límite inferior de control y el lote 25-300 sale del límite superior de control. Sin embargo, todos los lotes se mantienen dentro de la especificación en la etapa final.

Análisis de las gráficas 5 y 6 de pH.

La línea central y los límites de control obtenidos para cada una de las etapas son los siguientes:

Etapa	Gráfica No.	Línea central	Límites de control	
			LSC	LIC
granel	5	$\bar{X} = 6.84$	7.19	6.49
		$\bar{R} = 0.13$	0.43	0.0
final	6	$\bar{X} = 6.94$	7.12	6.78
		$\bar{R} = 0.06$	0.21	0.0

La variabilidad que se presenta entre los lotes de la gráfica 5 ($\bar{R} = 0.13$) es mayor que la variabilidad de la gráfica 6 ($\bar{R} = 0.06$) por lo que los límites de control son más abiertos en la etapa granel, encontrándose dentro las especificaciones (6.7 - 7.0). En la etapa final disminuye la amplitud móvil promedio así como cambia el valor de la línea central de los valores individuales, lo que hace se cierren los límites de control quedando todavía dentro del límite superior, la especificación. Por lo anterior, no se puede realizar un buen análisis ya que la evaluación no sería significativa si se utilizarán los límites de control obtenidos.

En general, la mayoría de los lotes se encuentran dentro de las especificaciones, observándose que del lote 25-310 al lote DPT-003 se presenta una clara tendencia a per

manecer sobre la línea de especificación máxima.

Análisis de las gráficas de control 7 y 8 de contenido de aluminio.

La línea central y los límites de control obtenidos para cada una de las etapas son los siguientes:

Etapa	Gráfica No.	Línea central	Límites de control	
			LSC	LIC
granel	7	$\bar{X} = 1.03$	1.26	0.80
		$\bar{R} = 0.087$	0.28	0.0
final	8	$\bar{X} = 1.06$	1.38	0.74
		$\bar{R} = 0.120$	0.40	0.0

La amplitud móvil promedio obtenida para la gráfica 7 ($\bar{R} = 0.087$) nos indica que se presenta poca variabilidad entre los lotes con respecto a la variabilidad de la gráfica 8 ($\bar{R} = 0.120$), lo cual influye para que los límites de control en la etapa final sean más amplios con respecto a los de la etapa granel.

En ambas gráficas se observa cierta tendencia de algunos lotes de encontrarse cercanos y por debajo de la línea central. En la gráfica 7 de valores individuales sólo el lote 25-302 sale del límite inferior de control y el lote 25-311 del límite superior de control; en la gráfica 8 los lotes 25-302, 25-308 se encuentran fuera del límite superior de control. Todos los demás lotes se encuentran dentro de los

límites de control.

En general, en ambas etapas todos los lotes están dentro de la especificación (2.5).

Análisis de la gráfica de control 9 de cloruro de sodio.

La línea central y los límites de control obtenidos para esta etapa son los siguientes:

Etapa	Gráfica No.	Línea central	Límites de control	
			LSC	LIC
granel	9	$\bar{X} = 8.10$	9.3	6.9
		$\bar{R} = 0.46$	1.5	0.0

De acuerdo con los límites de control, la mayoría de los lotes se encuentran dentro, con excepción de los lotes 25-298, 25-300 y 25-301 que salen del límite superior de control y de la especificación (9.5). Además se observa que del lote 25-302 al 25-318 presentan una clara tendencia a estar por abajo de la línea central.

NOTA: Esta determinación también se realiza en la etapa final pero no se trazó su gráfica de control porque las determinaciones en esta etapa sólo fueron realizadas en casos aislados y por lo tanto no se contaban con datos suficientes para que la gráfica fuera estable.

Análisis de la gráfica 10 de tiempo de sedimentación.

La línea central y los límites de control obtenidos para esta etapa son los siguientes:

Etapa	Gráfica No.	Línea central	Límites de control	
			LSC	LIC
granel	10	$\bar{X} = 4.24$	12.67	0.0
		$\bar{R} = 3.17$	10.36	0.0

En esta gráfica se observa que la mayoría de los lotes se encuentran dentro de los límites de control obtenidos, con excepción del lote 25-308 que rebasa el límite superior de control. También se observa que la mayoría de los lotes presentan una clara tendencia a estar cerca y por abajo de la línea central.

Análisis de la gráfica 11 de opacidad.

La línea central y los límites de control obtenidos para esta gráfica son los siguientes:

Etapa	Gráfica No.	Línea central	Límites de control	
			LSC	LIC
granel	11	$\bar{X} = 498.95$	610.67	387.23
		$\bar{R} = 42.11$	137.21	0.0

En base a estos límites de control la mayoría de los lotes se encuentran dentro de estos límites y cercanos a la línea central, con excepción del lote DPT-005 que queda fuera del límite inferior de control y del lote DPT-011 que sale del límite superior de control.

Análisis de las gráficas 12 y 13 de contenido de nitrógeno total.

La línea central y los límites de control obtenidos para cada una de las etapas son los siguientes:

Etapa	Gráfica No.	Línea central	Límites de control	
			LSC	LIC
granel	12	$\bar{X} = 0.413$	0.612	0.213
		$\bar{R} = 0.075$	0.245	0.0
final	13	$\bar{X} = 0.409$	0.560	0.262
		$\bar{R} = 0.055$	0.180	0.0

Del análisis de las gráficas 12 y 13 se puede inferir que el contenido de nitrógeno total de los lotes se encuentra dentro de los límites de control. También se observa que la mayoría de los lotes se encuentran cercanos a la línea central.

Debido a que la variabilidad entre lotes en etapa final es menor ($\bar{R} = 0.055$) que en la etapa granel ($\bar{R} = 0.075$), obsérvese gráfica de R para cada etapa, los límites de control para la etapa final difieren en que son un poco más cerrados que para la etapa granel, pero en general, puede decirse que no existe variación significativa para ambas etapas entre los límites de control y las líneas centrales obtenidas para las gráficas de valores individuales.

Análisis de la gráfica 14 de proteínas.

La línea central y los límites de control obtenidos para esta gráfica son los siguientes:

Etapa	Gráfica No.	Línea central	Límites de control	
			LSC	LIC
granel	14	$\bar{X} = 2.58$	3.88	1.28
		$\bar{R} = 0.49$	1.60	0.0

De la gráfica se infiere que los lotes se encuentran dentro de los límites de control y que la mayoría están cercanos a la línea central.

Debido a que las proteínas están relacionadas directamente con el contenido de nitrógeno total, esta gráfica guarda una estrecha relación con las gráficas 12 y 13.

Análisis de la gráfica 15 de volumen promedio.

La línea central y los límites de control obtenidos para esta gráfica son los siguientes:

Etapa	Gráfica No.	Línea central	Límites de control	
			LSC	LIC
final	15	$\bar{X} = 5.25$	5.60	4.90
		$\bar{R} = 0.13$	0.42	0.0

Debido a la gran variabilidad que se presenta entre los lotes ($\bar{R} = 0.13$) los límites de control obtenidos son muy abiertos, encontrándose fuera de las especificaciones establecidas (5.1 - 5.5), por lo cual no sería significativa una evaluación con respecto a estos límites.

En general, todos los lotes cumplen con las especificaciones con excepción del lote 25-305.

Análisis de la gráfica 16 de potencia en fracción diftérica.

La línea central y los límites de control obtenidos para esta gráfica son los siguientes:

Etapa	Gráfica No.	Línea central	Límites de control	
			LSC	LIC
control biológico	16	$\bar{X} = 7.10$	11.76	2.45
		$\bar{R} = 1.75$	5.72	0.0

De acuerdo con los límites de control, los lotes se encuentran dentro de estos límites y cercanos a la línea central con excepción del lote 25-307, el cual se halla fuera del límite inferior de control y sobre la línea de especificación (2.0). También se observa que del lote 25-295 al lote 25-307 la mayoría sigue una forma particular quedando abajo de la línea central, así como del lote 25-308 al DPT-002 que siguen la misma tendencia pero quedando todos los lotes arriba de la línea central.

La variabilidad entre los lotes presenta una amplitud móvil promedio ($\bar{R} = 1.75$) observándose que la mayoría de los lotes se encuentran abajo de la línea central (gráfica de R) y que sólo algunos lotes presentan entre ellos una variabilidad mayor.

Análisis de la gráfica 17 de potencia en fracción tetánica.

La línea central y los límites de control obtenidos para esta gráfica son los siguientes:

Etapa	Gráfica No.	Línea central	Límites de control	
			LSC	LIC
control biológico	17	$\bar{X} = 41.10$	80.84	1.36
		$\bar{R} = 14.94$	48.81	0.0

De acuerdo a los límites de control los lotes se hallan dentro de éstos y cercanos a la línea central, con excepción del lote DPT-001 que se halla levemente arriba del límite superior de control, se observa también que el lote 25-307 tiende hacia la línea de especificación (2.0) aunque no se encuentra fuera del límite inferior de control. Esto es debido a que se presenta una gran variabilidad entre los lotes que hace que los límites sean muy abiertos y que la especificación se encuentre dentro de ellos; por lo cual no sería significativo realizar la evaluación.

En general, todos los lotes cumplen con la especificación.

Análisis de la gráfica 18 de potencia en fracción perturbada.

La línea central y los límites de control obtenidos para esta gráfica son los siguientes:

Etapa	Gráfica No.	Línea central	Límites de control	
			LSC	LIC
control biológico	18	$\bar{X} = 9.96$	16.42	3.50
		$\bar{R} = 2.43$	7.94	0.0

Al analizar la amplitud móvil entre los lotes se observa que es amplia y variable, lo cual implica que los límites de control sean muy abiertos, quedando la especificación (8.0) dentro de ellos. Por lo anterior, todos los lotes se encuentran dentro de estos límites y por lo cual no sería significativo realizar la evaluación de los lotes.

En general, con excepción de los lotes 25-297, 25-304, 25-307 y el DPT-002 todos los demás cumplen con la especificación.

VI. DISCUSION

De acuerdo con los lotes analizados en el transcurso de esta investigación es necesario mencionar que si los registros de los resultados se hacen mucho tiempo después, existe la posibilidad de no poder asociar cualquier variación con posibles causas en el departamento de producción, por lo cual se debe realizar el registro continuo de los datos en forma gráfica para que no se manejen aisladamente sino como un conjunto que permita reflejar todo el proceso de producción de la vacuna, teniendo como finalidad hacer estos datos dinámicos y así permitan verificar con mayor seguridad la calidad de la vacuna D.P.T.

En referencia a las características de calidad: formaldehído, merthiolate, contenido de aluminio, cloruro de sodio, volumen promedio y potencia de cada componente; todas cumplen con las especificaciones establecidas para cada una de ellas, así como la mayoría se encuentra dentro de los límites de control estadístico de calidad establecidos, pero estrictamente hablando se presentan ciertas tendencias estadísticas durante el transcurso del proceso las cuales pueden llegar a afectar la consistencia de la calidad de la vacuna (dichas tendencias fueron mencionadas durante el análisis de de resultados).

Con respecto al tiempo de sedimentación, opacidad, con-

tenido de nitrógeno total y proteínas son parámetros internos del Instituto, en los cuales no se da un límite de especificación. Sin embargo en el estudio gráfico se observa que la mayoría de los lotes, en cada una de las características de calidad analizadas, se encuentran dentro de sus límites de control establecidos aunque también se presentan ciertas tendencias estadísticas.

El pH es la característica de calidad que presenta mayor atención debido a que a pesar de cumplir con su especificación, no presenta un buen estado de control estadístico de calidad; por lo cual, se sugiere utilizar gráficas de control en cada paso en que el pH sea determinado para asegurar que se encuentre dentro de los requerimientos necesarios para evitar alteraciones inherentes al mismo proceso.

Para las pruebas de actividad biológica es necesario la utilización de ratones y cobayos. El empleo de animales de experimentación para pruebas de control de los productos biológicos constituye una de las características primordiales del trabajo, debido a que es esencial un sistema biológico en el que se pueda demostrar la actividad del producto. La mayoría de los resultados de las pruebas dependen en cierta medida de factores ajenos al producto biológico (en este caso a la vacuna D.P.T.), como son la cepa de los animales y las condiciones en que son mantenidos éstos.

Debido a las características especiales que requieren

los sistemas biológicos se presenta una mayor dispersión de los resultados analizados de potencia, de cada componente de la vacuna, a causa del empleo de organismos vivos como un instrumento de medida.

Con respecto a las características biológicas de calidad: esterilidad e inocuidad, no se realizó ningún estudio gráfico ya que sólo son reportadas como Conforme cuando ambas pruebas son satisfactorias, en este caso los lotes analizados cumplieron este requisito.

No teniendo conocimientos suficientes a este nivel del método empleado, adquirimos experiencia para su aplicación en la industria, pero observamos que cuantas más personas conocen los principios básicos del control estadístico de calidad resulta más efectivo el empleo del método de gráficas de control y que debido a que la gráfica de control nos indica cuando hay que buscar el problema pero no puede indicar por sí misma dónde buscarlo es necesario conocer profundamente el proceso que se va a controlar.

Como sugerencia, realizar el control estadístico de calidad de cada componente de la vacuna: toxoide diftérico, toxoide tetánico y vacuna pertussis.

VII. CONCLUSIONES

- La vacuna D.P.T. cumple con las especificaciones establecidas por el Instituto Nacional de Higiene, las cuales están fundamentadas en las establecidas por la Organización Mundial de la Salud para este producto biológico.

- La aplicación del método de gráficas de control persigue aumentar la uniformidad y proporcionar una información constante de como se encuentra la consistencia de la calidad de cualquier producto a evaluar, ya sea bajo la producción o para la planificación de la misma.

- El método de gráficas de control de las características de calidad medibles (gráficas de variables) es aplicable a cualquier otro producto biológico que se produzca en el Instituto Nacional de Higiene.

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. American Standard.
Control Chart Method of Controlling Quality During Production.
American Society for Quality Control.
November 21, 1958.
2. ASTM Manual on Quality Control of Materials.
American Society for Testing Materials.
Print in Baltimore, U.S.A.
March, 1951.
3. A. M. Galazka, B. A. Laver, R. H. Henderson y J. Keja.
Práctica Sanitaria ¿Debe vacunarse a los lactantes en -
fermos?
Foro Mundial de la Salud.
Volumen 5, 1984.
4. Comité de Expertos de la O.M.S. en Patrones Biológicos
30° Informe.
Organización Mundial de la Salud, Serie de Informes Téc
nicos 638.
Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 1979.
5. Davis Bernard D., M.D.; Dulbecco Renato, M.D. y otros.
Tratado de Microbiología.
Salvat Editores, S. A.
Segunda Edición
Barcelona, España 1978.
6. E. Bustamante Miguel, Viesca Treviño Carlos y otros.
La Salud Pública en México.
1959 - 1982
Secretaría de Salubridad y Asistencia.

7. Edsall Geoffrey.
Toxoides Diftérico y Tetánico.
Salud Pública en México XXI - No. 3.
Mayo - Junio 1979.
Pags. 299 - 305.
8. Gonzalez Lara Enrique J.
Control Estadístico de Calidad.
Asociación Nacional Mexicana de Estadística y Control
de Calidad A.C.
Cuarta Edición, Primera Reimpresión.
9. Gonzalez Pacheco M.
Control de Calidad de los Productos Biológicos Elabora-
dos por la Secretaría de Salubridad y Asistencia.
Sal. Pub. México XXI - No. 4.
Julio - Agosto 1979.
Pags. 421 - 427.
10. Grant Eugene L. y S. Leavenworth Richard.
Control Estadístico de Calidad.
Cía. Editorial Continental, S.A. de C.V.
Sexta Impresión.
México, Junio de 1984.
11. Kumate Jesús, Gutierrez Gonzalo.
Manual de Infectología
M. C. Editor.
Décima Edición.
México, 1984
Pags. 141 - 160; 221 - 233.
12. Memorias de la Secretaría de Salubridad y Asistencia.
1958 - 1964.
Secretaría de Salubridad y Asistencia.
13. Manual de Procedimientos.
Descripción de los Procesos de Producción y Pruebas de

Control de la Vacuna Pertussis y Toxoides Diftérico y Tetánico.

Organización Mundial de la Salud.

Organización Panamericana de la Salud

Ref. ST/HLS.

May 1975

Gerencia General de Biológicos y Reactivos. Secretaría de Salud.

14. Specification for the Quality Control of Pharmaceutical Preparation.

World Health Organization.

Second Edition of International Pharmacopoeia

Genova, 1967.

15. World Health Organization.

Organization Mondiale de la Sante.

Manual of Details of Test Required on Final Vaccines Used in the Who Expanded Programme of Immunization.

BLG/UNDP/82.1

Original English.

APENDICE

TABLA I FACTORES PARA LIMITES DE CONTROL DE 3-Sigma. (Control por Variables)

Número de Observaciones en muestra. n	Gráfica de Medias			Gráfica de Desv. Estand.								Gráfica de Horquillas						Gráfica de Individuales	
	Factores para Lim. Control			Factores para Línea Central		Factores para Lim. Control				Factores L. Central		Factores para Lim. Control				Factores para Lim. Control			
	A	A ₁	A ₂	c ₁	1/c ₁	B ₁	B ₂	B ₃	B ₄	d ₁	1/d ₁	d ₂	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	E ₁	E ₂	
2	2.121	3.760	1.880	0.5642	1.7725	0	1.843	0	3.267	1.128	0.8845	0.853	0	3.686	0	3.267	5.318	2.660	
3	1.732	2.394	1.023	0.7236	1.3820	0	1.858	0	2.568	1.693	0.5907	0.888	0	4.358	0	2.575	4.148	1.772	
4	1.500	1.850	0.729	0.7919	1.2533	0	1.808	0	2.266	2.059	0.4857	0.880	0	4.698	0	2.282	3.780	1.487	
5	1.342	1.596	0.577	0.8407	1.1894	0	1.756	0	2.089	2.326	0.4299	0.864	0	4.918	0	2.119	3.508	1.280	
6	1.225	1.410	0.483	0.8686	1.1512	0.026	1.711	0.030	1.970	2.534	0.3946	0.848	0	5.078	0	2.004	3.484	1.184	
7	1.134	1.277	0.419	0.8882	1.1259	0.105	1.672	0.118	1.882	2.704	0.3698	0.833	0.205	5.203	0.076	1.924	3.378	1.109	
8	1.061	1.175	0.373	0.9027	1.1078	0.167	1.638	0.185	1.815	2.847	0.3512	0.820	0.387	5.307	0.136	1.864	3.323	1.044	
9	1.000	1.094	0.337	0.9139	1.0942	0.219	1.609	0.239	1.761	2.970	0.3367	0.808	0.546	5.394	0.184	1.816	3.283	1.010	
10	0.949	1.028	0.308	0.9227	1.0837	0.262	1.584	0.284	1.716	3.078	0.3249	0.797	0.687	5.469	0.223	1.777	3.251	0.976	
11	0.905	0.973	0.285	0.9300	1.0753	0.299	1.561	0.321	1.679	3.173	0.3152	0.787	0.812	5.534	0.256	1.744	3.228	0.948	
12	0.866	0.925	0.266	0.9359	1.0684	0.331	1.541	0.354	1.646	3.258	0.3069	0.778	0.924	5.592	0.284	1.716	3.206	0.921	
13	0.832	0.884	0.249	0.9410	1.0627	0.359	1.523	0.382	1.618	3.336	0.2998	0.770	1.026	5.646	0.308	1.692	3.188	0.899	
14	0.802	0.848	0.235	0.9453	1.0579	0.384	1.507	0.406	1.594	3.407	0.2935	0.762	1.121	5.693	0.329	1.671	3.174	0.881	
15	0.775	0.816	0.223	0.9490	1.0537	0.406	1.492	0.428	1.572	3.472	0.2880	0.755	1.207	5.737	0.348	1.653	3.161	0.864	
16	0.750	0.788	0.212	0.9523	1.0501	0.427	1.478	0.448	1.552	3.532	0.2831	0.749	1.285	5.779	0.364	1.636	3.150	0.849	
17	0.728	0.762	0.203	0.9551	1.0470	0.445	1.465	0.466	1.534	3.588	0.2787	0.743	1.359	5.817	0.379	1.621	3.141	0.836	
18	0.707	0.738	0.194	0.9576	1.0442	0.461	1.454	0.482	1.518	3.640	0.2747	0.738	1.426	5.851	0.392	1.608	3.133	0.824	
19	0.688	0.717	0.187	0.9599	1.0418	0.477	1.443	0.497	1.503	3.689	0.2711	0.733	1.490	5.888	0.404	1.596	3.125	0.813	
20	0.671	0.697	0.180	0.9619	1.0396	0.491	1.433	0.510	1.490	3.735	0.2677	0.729	1.548	5.922	0.416	1.586	3.118	0.803	
21	0.655	0.679	0.173	0.9638	1.0376	0.504	1.424	0.523	1.477	3.778	0.2647	0.724	1.606	5.950	0.425	1.575	3.113	0.794	
22	0.640	0.662	0.167	0.9655	1.0358	0.516	1.415	0.534	1.466	3.819	0.2618	0.720	1.659	5.979	0.434	1.566	3.107	0.785	
23	0.626	0.647	0.162	0.9670	1.0342	0.527	1.407	0.545	1.458	3.858	0.2592	0.716	1.710	6.006	0.443	1.557	3.103	0.778	
24	0.612	0.632	0.157	0.9684	1.0327	0.538	1.399	0.555	1.445	3.895	0.2567	0.712	1.759	6.031	0.452	1.548	3.098	0.770	
25	0.600	0.619	0.153	0.9696	1.0313	0.548	1.392	0.565	1.435	3.931	0.2544	0.709	1.804	6.058	0.459	1.541	3.094	0.763	

La Tabla anterior es una copia de las Tablas B2 y B3 del ASTM Manual on Quality Control of Materials (página 115, Suplemento B).