

51141 2
3
71



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"

CALIFICACION DE UNA MAQUINA LLENADORA DE
OVULOS APLICANDO DISEÑO DE EXPERIMENTOS

DE ESTUDIOS

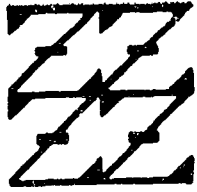


T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALIZACION EN PROCESOS
FARMACEUTICOS
PRESENTA:
Q.F.B. LUCIA NUÑEZ NARVAEZ

U N A M
F E S
Z A R A G O Z A

ASESOR DE TESINA: DRA. RAQUEL LOPEZ ARELLANO



LO HUBIERO LAS
DE NUESTRA REFLEXION

MEXICO, D. F.

1997

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

JURADO

Dra. Raquel López Arellano

M. en C. Armando Cervantes Sandoval

M. en C. Guillermo Carrasco Acevedo

Dr. Octavio Carreón Zepeda

D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez

..... "Yo creo en Dios y en la decencia humana, pero también creo firmemente que el mejor y mayor momento de cualquier hombre - su logro más grande y su mayor satisfacción - es aquel momento sublime en que, después de haber trabajado arduamente con todo su empuje, esfuerzo, dedicación y corazón en favor de una causa noble, se encuentra exhausto en el campo de batalla ¡victoriosos!"

Vince Lombardi

Gracias, a todas las personas que me han apoyado durante mi desarrollo profesional.

AGRADECIMIENTOS

1. A Sanofi Winthrop por darme la oportunidad de aprovechar mis conocimientos.
2. I.Q. Soledad Ortiz por confiar en mi y compartir conmigo su experiencia.
3. Dra. Raquel y D.A.R. Juan José por su motivación y amistad.

INDICE GENERAL

Indice general	<i>i</i>
Indice de tablas	<i>iv</i>
Indice de figuras	<i>v</i>
Indice de gráficas	<i>vi</i>
Abreviaturas	<i>vii</i>
Antecedentes	1
Introducción	3
Capítulo I Introducción al diseño experimental	
1.1 ¿Qué es el diseño experimental?	8
1.1.2 Principios básicos en el diseño de experimentos	10
1.1.3 Directrices para el diseño de experimentos	11
1.2 Diseño factorial 2^k	15
1.2.1 Diseño factorial 2^2	16
1.2.1 Diseño factorial 2^3	17
1.2.1 Diseño factorial 2^4	19
Capítulo II Herramientas estadísticas de interés	
2.1 Análisis de regresión	24
2.1.1 Técnicas de análisis de regresión	25
2.1.2 Análisis de regresión múltiple	26
2.2 Supuestos del ANVA	33
2.2.1 Relación funcional	33
2.2.2 Aditividad	34
2.2.3 Normalidad	34
2.2.4 Homogeneidad de varianza	36
2.2.5 Independencia de los errores	37

Capítulo III Generalidades de la forma farmacéutica "supositorios"

3.1 Supositorios	39
3.1.1 Tipos de supositorios	41
3.2 Absorción rectal	41
3.3 Factores que influyen en la cinética de liberación del principio activo	43
3.4 Factores que inciden sobre la absorción rectal	48
3.5 Bases usuales para la manufactura de supositorios	52
3.6 Métodos de obtención de supositorios	54
3.7 Envasado y almacenamiento de supositorios	55

Capítulo IV Parte experimental

4.1 Justificación del proyecto y planteamiento del problema	58
4.2 Objetivo	67
4.2.1 General	67
4.2.2 Particular	67
4.3 Metodología	68
4.3.1 Identificación de los factores controlables en el proceso de sellado	68
4.3.2 Determinación de la variable de respuesta a evaluar	69
4.3.2.1 Prueba de hermeticidad IMSS para supositorios	70
4.3.2.2 Prueba de hermeticidad aplicando vacío	71
4.4 Condiciones de operación que se mantuvieron fijas durante el sellado	72
4.5 Diseño estadístico	73
4.6 Resultados	75

Capítulo V. Analisis de Resultados

5. Comparación de la prueba de hermeticidad por el método de Vacío vs. prueba de hermeticidad de acuerdo a la norma IMSS	77
5.1 Comparación de varianzas: Prueba de "F"	77
5.1.2 Comparación de medias: prueba "T"	78
5.2 Análisis de resultados del plan de experiencias	80
5.2.1 Validación del modelo	81
5.2.1.1 Correcta relación funcional y aditividad	81
5.2.1.2 Normalidad	81
5.2.1.3 Homogeneidad de varianzas e independencia	82
5.3 Análisis de resultados con respuesta transformada	83
6.0 Conclusiones	90
Bibliografía	93
Anexo 1 Tratamiento estadístico	95
Anexo 2 Procedimiento de operación	104
Anexo 3 Monitoreo ambiental del área de óvulos	120

INDICE DE TABLAS

Tabla I	Distintas notaciones diseño 2^3	19
Tabla II	Distintas notaciones diseño 2^4	21
Tabla III	Constantes de contraste	29
Tabla IV	Métodos de selección de variables	32
Tabla V	Características Técnicas de la máquina	65
Tabla VI	Características del contenedor	66
Tabla VII	Niveles de variables independientes	73
Tabla VIII	Valores codificados y valores reales	74
Tabla IX	Resultados del porcentaje de fuga en contenedores de óvulos ..	75
Tabla X	Prueba de F	77
Tabla XI	Comparación de medias: prueba de "t"	78
Tabla XII	Método Stepwise	80
Tabla XIII	Factores que influyen sobre la respuesta	80
Tabla XIV	Análisis de resultados con respuesta transformada	83
Tabla XV	Resultado de ANVA para el modelo	83
Tabla XVI	Análisis de varianza del modelo	85

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Modelo general de un proceso o sistema	7
Figura 2. Combinaciones de tratamientos en el diseño 2^2	17
Figura 3. Diseño factorial 2^3	18
Figura 4. Diseño factorial 2^4	20
Figura 5. Absorción de los supositorios	42
Figura 6. Fisiología anorrectal	49
Figura 7. Contenedor de óvulos	55
Figura 8. Máquina llenadora de óvulos	60
Figura 9. Unidad selladora	62
Figura 10. Diagrama de flujo. Manufactura	63
Figura 11. Diagrama de flujo. Llenado	64
Figura 12. Prueba de hermeticidad IMSS para supositorios	70
Figura 13. Prueba de hermeticidad aplicando vacío	71

INDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1.	Prueba IMSS vs. Vacío	79
Gráfica 2.	Normalidad	81
Gráfica 3.	Independencia de datos	82
Gráfica 4.	Valores observados vs. valores predichos	84
Gráfica 5.	Coefficientes del modelo	86
Gráfica 6.	Residuos vs. No. de experiencias	87
Gráfica 7.	Superficie de respuesta IMSS.	88
Gráfica 8.	Superficie de respuesta vacío	88
Gráfica 9.	Curvas de iso respuesta o contorno IMSS.	89
Gráfica 10.	Curvas de iso respuesta o contorno vacío	89

LISTA DE ABREVIATURAS Y SIMBOLOS

Abreviaturas:

ANVA, ANOVA, ANADEVA y ANDEVA = Análisis de varianza

C.V. = Coeficiente de variación

gl = Grados de libertad

Ha = Hipótesis alterna

Ho = Hipótesis nula

Pr > Probabilidad de F

Root MSE = Raíz del cuadrado medio del error

SAS = Nombre del paquete estadístico Statistic System Analysis

SC = Suma de cuadrados

SM = Cuadrados medio del inglés mean square

SS = Suma de cuadrados del inglés square sum.

°C = Grados Centígrados

Value predicted = Valor predicho

IMSS = Instituto Mexicano del Seguro Social

lb/pulg² = Libras por pulgada al cuadrado (Unidad de presión)

ANTECEDENTES

Anteriormente se tenía la percepción de que se podía determinar la calidad del producto, examinándolo sólo como producto terminado. Esto ha sido cuestionado desde los años 50's y 60's, debido a varios incidentes que mostraron que las pruebas realizadas al producto final no garantizan la calidad del mismo.

Se ha dado importancia al concepto de Validación de Procesos, con la consecuente Calificación de Operación (OQ), Calificación de la Instalación (IQ), Calificación del funcionamiento (PQ) y la Calificación de equipo (EQ). A continuación se describen algunos términos.

El proceso de validación es el resultado de tener todo bajo control. Cuando se dice que un proceso está validado es porque el proceso puede predecirse y controlarse dentro de límites aceptables.

Existen varias definiciones de validación; de acuerdo a FDA es el establecimiento de evidencia documentada que provee un alto grado de seguridad de que un proceso específico, consistentemente produce un producto que cumple con sus atributos de calidad y especificaciones predeterminadas.

Se han establecido 3 tipos de validación:

Validación concurrente: Establece la evidencia documentada de que un proceso cumple con lo establecido durante la implementación de un protocolo pre-planeado. Se realiza cuando el producto ya se encuentra en el mercado.

Validación prospectiva: Establece la evidencia documentada de que un proceso cumple con lo establecido, se realiza antes de que el producto salga al mercado.

Validación retrospectiva: Establece evidencia documentada de que un proceso cumple con lo establecido, basándose en la revisión del análisis histórico de los datos. Se realiza cuando el producto, ya se encuentra en el mercado y no existen modificaciones significativas en el proceso de manufactura y/o equipo que puedan alterar la calidad del producto.

Se han realizado planes para la validación, por ejemplo:

Diseño	Avance	Instalación	Inicio		Facilidades de operación
→	→	→	→		→
Definiciones de sistemas y subsistemas	Plan Maestro	Calificación de la Instalación	Calificación de la operación	Validación prospectiva	Control de cambios, especificaciones, revisión de producto
Desarrollo de reportes	Calificación de la Instalación (IQ), Calificación de la Operación (OQ), Calificación del equipo (EQ) Mantenimiento preventivo, calibraciones, proceso de validación, protocolos y reportes.				Seguimiento de la validación y reportes
	Fase de Pre-venta				Seguimiento en la fase de venta

La **validación de un proceso** establece la evidencia científica documentada que demuestra con un alto grado de seguridad que un proceso, produce consistentemente un producto que cumple con sus especificaciones de diseño y de acuerdo a los estándares de Buenas Prácticas de Manufactura.

Calificación del equipo Verificación documentada que demuestra que un equipo cumple con los criterios de su calificación de instalación y calificación de operación.

Calificación de la instalación Verificación documentada que demuestra que todos los aspectos clave de la instalación, cumplen con las especificaciones de diseño, recomendaciones del fabricante o proveedor y las Buenas Prácticas de Manufactura.

Calificación de la operación Verificación documentada que demuestra que el sistema, equipo o instrumento funciona conforme a los requerimientos de la compañía, Buenas Prácticas de Manufactura y a lo especificado por el fabricante o proveedor.

INTRODUCCIÓN

Durante la calificación de la operación de un equipo, se verifica el funcionamiento del equipo, se pueden hacer desafíos y/o pruebas que no pongan el riesgo al producto ni al equipo.

En este trabajo se realizó la calificación de operación de una máquina llenadora de óvulos, aplicando diseño de experimentos, con la finalidad de mostrar el efecto que tienen diferentes factores de estudio, sobre una respuesta de interés.

Para lo cual se plantearon los siguientes objetivos:

OBJETIVO GENERAL:

Calificar una máquina llenadora de óvulos aplicando diseño de experimentos y determinar condiciones óptimas de operación del proceso de sellado de óvulos en el entorno propio de la fabricación.

OBJETIVOS PARTICULARES

1. Comparar la prueba de hermeticidad de sellado de óvulos aplicando vacío contra la prueba de hermeticidad especificada por el IMSS, para determinar si son técnicas estadísticamente equivalentes y si ambas son sensibles a cambios en las condiciones de operación en el proceso de sellado de óvulos.
2. Determinar las condiciones de operación del proceso de sellado que minimicen el porcentaje de piezas defectuosas por mal sellado.

Para el cumplimiento de estos objetivos, se dividió la información de éste trabajo en cinco capítulos, los cuales se describen a continuación:

En el capítulo I se hace la introducción al diseño de experimentos, se plantean los principios básicos y las directrices. Se describe ampliamente el diseño 2^k .

En el capítulo II, se muestran herramientas estadísticas, como conceptos básicos del análisis de regresión y supuestos del Análisis de Varianza.

En el capítulo III, se indican generalidades de las formas farmacéuticas "supositorios", absorción rectal y factores que influyen en ésta, así como, métodos de obtención de supositorios, envasado y almacenamiento.

En el capítulo IV se plantea la parte experimental, se describe ampliamente la justificación del proyecto, condiciones de operación y manufactura, se realiza el planteamiento formal de un diseño 2^4 , en el que se involucran los factores: Temperatura de la mordaza, Temperatura de precalor, Espesor del contenedor y Velocidad de la máquina. La respuesta de interés es el porcentaje de sellado, la cual se evalúa con dos pruebas, (IMSS y Vacío), las cuales se comparan estadísticamente.

El capítulo V presenta el análisis de resultados, para lo cual se hace uso de las herramientas estadísticas antes mencionadas, se verifica el cumplimiento de los supuestos del análisis de varianza, gráficos y sentido común, para la interpretación de los resultados y la formulación de conclusiones.

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN AL DISEÑO EXPERIMENTAL

- ⇒ Importancia del diseño experimental
- ⇒ Diseño 2^k

1.1 ¿Qué es el diseño experimental?

Literalmente, un experimento es una prueba o ensayo. Un experimento diseñado es una prueba o serie de pruebas en las cuales se inducen cambios deliberados en las variables de entrada de un proceso o sistema, de manera que sea posible observar e identificar las causas de los cambios en la respuesta de salida. (1)

El proceso o sistema bajo estudio puede representarse por medio del modelo de la figura 1 y otros recursos que transforman alguna entrada (a menudo un material) en una salida que tiene una o más respuestas observables. Algunas de las variables del proceso X_1, X_2, \dots, X_p son controladas, mientras que otras Z_1, Z_2, \dots, Z_q , son incontrolables (aunque pueden ser controlables para los fines de una prueba). Entre los **objetivos del experimento** pueden incluirse:

(3)

- ① Determinar cuales variables tienen mayor influencia en la respuesta, "y".
- ② Determinar el mejor valor de las "x" que influyen en "y", de modo que "y" tenga casi siempre un valor cercano al valor nominal deseado.
- ③ Determinar el mejor valor de las "x" que influyen en "y", de modo que la variabilidad de "y" sea pequeña.
- ④ Determinar el mejor valor de las "x" que influyen en "y", de modo que se minimicen los efectos de las variables incontrolables Z_1, Z_2, \dots, Z_q .

Los métodos de diseño experimental tienen un cometido importante en el desarrollo de procesos y en la depuración de procesos para mejorar el rendimiento. En muchos casos, el objetivo puede ser desarrollar un proceso consistente o robusto, esto es, un proceso que se afecta al mínimo por fuentes de variabilidad externas (las Z).

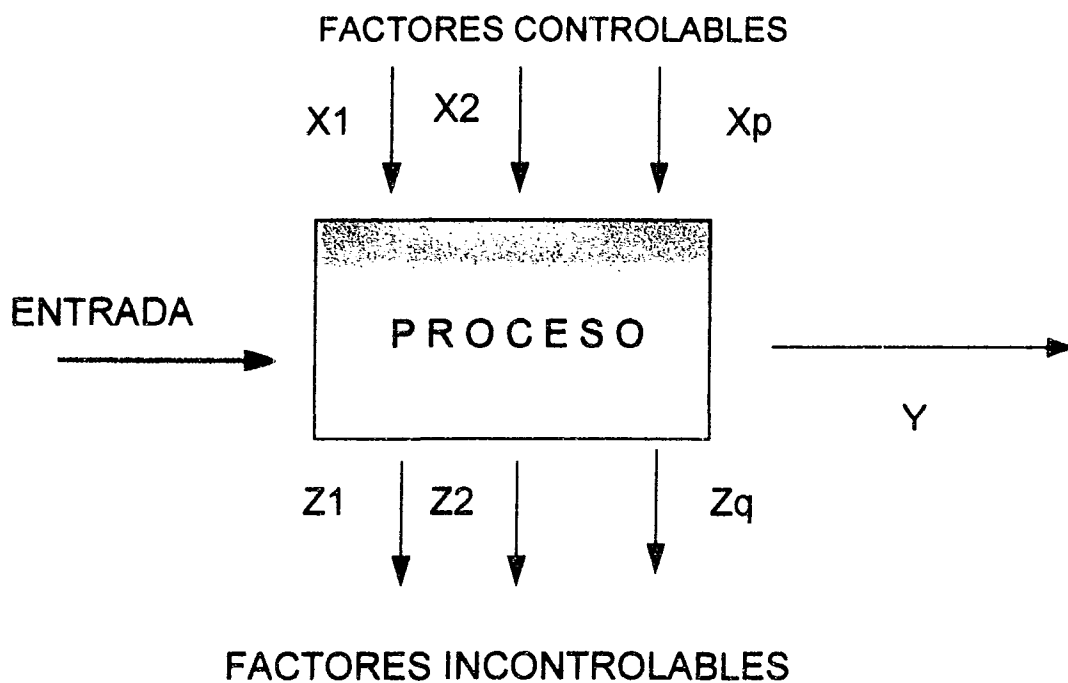


Figura 1. Modelo general de un proceso o sistema

Los métodos de diseño experimental tienen amplia aplicación en muchas disciplinas. En efecto, es posible considerar a la experimentación como parte del proceso científico y una de las formas en que aprendemos acerca del funcionamiento de los sistemas o procesos.

Por lo general este aprendizaje se da a través de una serie de actividades en las cuales hacemos conjeturas acerca de un proceso, realizamos experimentos para generar datos a partir del proceso y entonces usamos la información del experimento para establecer nuevas conjeturas, que llevan a realizar nuevos experimentos y así sucesivamente.

El diseño experimental es importante en la ingeniería para mejorar el rendimiento de un proceso de manufactura. También se emplea extensamente en el desarrollo de nuevos procesos. La aplicación de técnicas de diseño experimental en una fase temprana del desarrollo de un proceso puede dar por resultado: (3)

- Mejora en el rendimiento del proceso.
- Menor variabilidad y mayor apego a los requerimientos nominales u objetivos.
- Menor tiempo de desarrollo.
- Menores costos globales.

Los métodos de diseño experimental también tienen un cometido importante en las actividades de diseño técnico (o diseño de ingeniería), en las cuales se desarrollan nuevos productos y se mejoran otros ya existentes. Algunas aplicaciones del diseño experimental en el diseño técnico son: (2,3)

1. Evaluación y comparación de configuraciones de diseño básicas.

2. Evaluación de materiales alternativos.

3. Selección de parámetros de diseño, de modo que, el producto funcione bien en una amplia variedad de condiciones de campo (de uso real); esto es, de modo que el producto sea consistente (robusto).

El uso del diseño experimental en estas áreas puede dar por resultado productos con mayor confiabilidad y mejor funcionamiento en el campo, menores costos y menor tiempo de diseño y desarrollo del producto.

El diseño estadístico de experimentos es el proceso de planear un experimento para obtener datos apropiados, que pueden ser analizados mediante métodos estadísticos, con objeto de producir conclusiones válidas y objetivas. Se requiere de un enfoque estadístico del diseño de experimentos para obtener conclusiones significativas a partir de los datos. La metodología estadística es el único enfoque objetivo para analizar un problema que involucre datos sujetos a errores experimentales. Así que hay dos aspectos en cualquier problema experimental: el diseño del experimento y el análisis estadístico de los datos. Estos dos temas están estrechamente relacionados, ya que el método de análisis depende directamente del diseño empleado.

1.1.2 Los tres principios básicos en el diseño de experimentos son el de obtención de réplicas, aleatorización y análisis por bloques.

La réplica se refiere a una repetición del experimento básico. En primer lugar permite al experimentador obtener una estimación del error experimental. Tal estimación se convierte en la unidad básica para determinar si las diferencias observadas en los datos son estadísticamente significativas. En segundo lugar, el uso de réplicas permite al experimentador calcular una estimación más precisa del efecto de un factor en el experimento si se usa la media de la muestra (por ejemplo, "y") como una estimación de dicho efecto. (3)

La aleatorización es la piedra angular que fundamenta el uso de los métodos estadísticos en el diseño de experimentos. Se entiende por aleatorización el hecho de que tanto la asignación del material experimental como el orden en que se realizan las pruebas individuales o ensayos se determinan aleatoriamente. Los métodos estadísticos requieren que las observaciones (o los errores) sean variables aleatorias independientes.

La aleatorización usualmente confirma esta suposición. Además, al aleatorizar adecuadamente el experimento se ayuda a cancelar los efectos de factores extraños que pudieran estar presentes.

El análisis por bloques es una técnica que se usa para incrementar la precisión del experimento. Un bloque es una porción del material experimental que sea más homogénea que el total del material. Al realizarse un análisis por bloques se hacen comparaciones entre las condiciones de interés del experimento dentro de cada bloque.

1.1.3 DIRECTRICES PARA EL DISEÑO DE EXPERIMENTOS

1. Comprensión y planteamiento del problema: Este punto pudiera parecer obvio; sin embargo, en la práctica no es sencillo darse cuenta de que existe un problema que requiere experimentación, ni diseñar un planteamiento claro y aceptable del mismo. Es necesario desarrollar todas las ideas sobre los objetivos del experimento.

2. Elección de factores y niveles: El experimentador debe elegir los factores que variarán en el experimento, los intervalos de dicha variación y los niveles específicos a los cuales se hará el experimento. También debe considerarse la forma en que se controlarán estos factores para mantenerlos en los valores deseados y como se les medirá. *Cuando el objetivo es el escrutinio de factores o la caracterización del proceso, suele ser mejor mantener bajo el número de niveles de los factores (lo más común es usar dos niveles).*

3. Selección de la variable de respuesta: Al seleccionar la respuesta o variable dependiente, el experimentador debe estar seguro de que la respuesta que se va a medir realmente provea información útil acerca del proceso de estudio. Con mayor frecuencia, el promedio o la desviación estándar (o ambos) de la característica de medición (o el error de medición) también es un factor importante. Si la capacidad de medición es deficiente, sólo puede esperarse que el experimento detecte efectos relativamente grandes de los factores; en caso contrario deben hacerse repeticiones.

4. Elección del diseño experimental: Si los tres pasos anteriores se han seguido de la manera correcta, este cuarto paso es relativamente fácil. Para elegir el diseño es necesario considerar el tamaño muestra (número de repeticiones), seleccionar un orden adecuado para los ensayos experimentales y determinar si hay implicado bloqueo u otras restricciones de aleatorización.

5. Realización del experimento: Cuando se realiza el experimento, es vital vigilar el proceso cuidadosamente para asegurar que todo se haga conforme a lo planeado. En esta fase, los errores en el procedimiento suelen anular la validez experimental.

6. Análisis de datos: Deben emplearse métodos estadísticos para analizar los datos, de modo que los resultados y conclusiones sean objetivos más que apreciativos. Existen muchos excelentes paquetes de software para el análisis de datos, de residuos y la verificación de la idoneidad del modelo son también técnicas de análisis de gran utilidad.

Hay que recordar que los métodos estadísticos no pueden probar que un factor (o varios factores) tiene un efecto particular. Sólo proporcionan directrices para la veracidad y validez de los resultados. Los métodos estadísticos, aplicados adecuadamente, no permiten probar algo experimentalmente, sólo hacen posible obtener el probable error de una conclusión, o asignar un nivel de confiabilidad a los resultados. La principal ventaja de los métodos estadísticos es que agregan objetividad al proceso de tomar decisiones. Las técnicas estadísticas, aunadas a un buen conocimiento técnico o del proceso y al sentido común, suelen llevar a conclusiones razonables. (3)

7. Conclusiones y recomendaciones: Una vez que se han analizado los datos, el experimentador debe extraer conclusiones prácticas de los resultados y recomendar un curso de acción. Deben realizarse corridas de seguimiento y pruebas de confirmación para validar las conclusiones del experimento.

Para que un experimento sea exitoso es necesario conocer los factores, la cantidad adecuada de niveles por usar y las unidades de medida apropiadas para estas variables. Por lo general, no se conocen a la perfección las respuestas a estas preguntas, sino que se aprende acerca de ellas a medida que se avanza. Conforme progresa un programa experimental, con frecuencia se eliminan algunas variables de entrada, se agregan otras, se modifica la región de exploración de algunos factores, o se añaden nuevas variables de respuesta. En consecuencia, se suele experimentar en secuencia y como regla general, en el primer experimento no debe invertirse más de alrededor del 25% de los recursos disponibles. Esto asegurará que se disponga de recursos suficientes para realizar corridas de confirmación y en última instancia alcanzar el objetivo final del estudio. (3)

Muchas de las primeras aplicaciones de los métodos del diseño experimental se dieron en el área de agricultura y ciencias biológicas. Como resultado de ello, gran parte de la terminología proviene de estos antecedentes agrícolas. Sin embargo, las primeras aplicaciones industriales del diseño experimental se hicieron en la década de 1930, en las industrias textil y de lana británicas. Después de la Segunda Guerra Mundial, los métodos del diseño experimental se introdujeron en las industrias química y de transformación de Estados Unidos y Europa. Estos grupos industriales son todavía áreas muy fértiles para el uso del diseño experimental en el desarrollo de productos y procesos. La industria de los semiconductores y la electrónica se ha servido también por muchos años y con considerable éxito de los métodos del diseño experimental.

En años recientes ha habido un renovado interés por el diseño experimental en Estados Unidos, en virtud de que varias industrias han descubierto que sus competidores de ultramar han estado usando por muchos años experimentos diseñados y que esto ha sido un factor importante en su éxito competitivo. (3)

1.2 DISEÑO FACTORIAL 2^k

Los diseños factoriales son ampliamente utilizados en experimentos en los que intervienen varios factores para estudiar el efecto conjunto de éstos sobre una respuesta.

El más importante de estos casos especiales ocurre cuando se tiene k factores, cada uno con dos niveles. Estos niveles pueden ser cuantitativos como sería el caso de dos valores de temperatura, presión o tiempo. También pueden ser cualitativos como será el caso de dos máquinas, dos operadores, los niveles "superior" e "inferior" de un factor o, quizá la ausencia o presencia de un factor. Una réplica completa de tal diseño requiere que se recopilen $2 \times 2 \times \dots \times 2 = 2^k$ observaciones y se conoce como diseño factorial 2^k .

El diseño 2^k es particularmente útil en las primeras fases del trabajo experimental, cuando es probable que haya muchos factores por investigar. Conlleva el menor número de corridas con las cuales pueden estudiarse k factores en un diseño factorial completo. Debido a que sólo hay dos niveles para cada factor, debe suponerse que la respuesta es aproximadamente lineal en el intervalo de los niveles elegidos de los factores. (1,3)

Para el análisis de este diseño se supone:

1. Que los factores son fijos.
2. Que los diseños son completamente aleatorizados.
3. Que se satisface la suposición usual de normalidad.

1.2.1 Diseño 2^2

El diseño 2^k es aquel que tiene sólo dos factores, A y B, cada uno con dos niveles.

Este diseño se conoce como diseño factorial 2^2 . Arbitrariamente, los niveles del factor pueden llamarse "inferior" y "superior". Por convención, el efecto de un factor se denota por la letra latina mayúscula. De este modo "A" se refiere al efecto del factor A, "B" se refiere al efecto del factor B y "AB" se refiere a la interacción AB. En el diseño 2^2 , los niveles bajo y alto de A y B se denotan por "-" y "+", respectivamente, en los ejes A y B.

Las cuatro combinaciones de tratamientos en el diseño suelen representarse por letras minúsculas, como se muestra en la figura 2. En esta figura se aprecia que el nivel superior de cualquier factor de una combinación de tratamientos está representado por la presencia de la letra minúscula correspondiente, mientras que la ausencia de esta última representa el nivel inferior del factor.

Así "a" representa la combinación de tratamientos, en la que "A" se encuentra en el nivel superior y "B" en el inferior, "b" representa aquella en la que "A" se halla en el nivel inferior y "B" en el superior y "ab" representa a ambos factores en el nivel superior. Por convención se usa para representar a ambos factores en el nivel inferior.

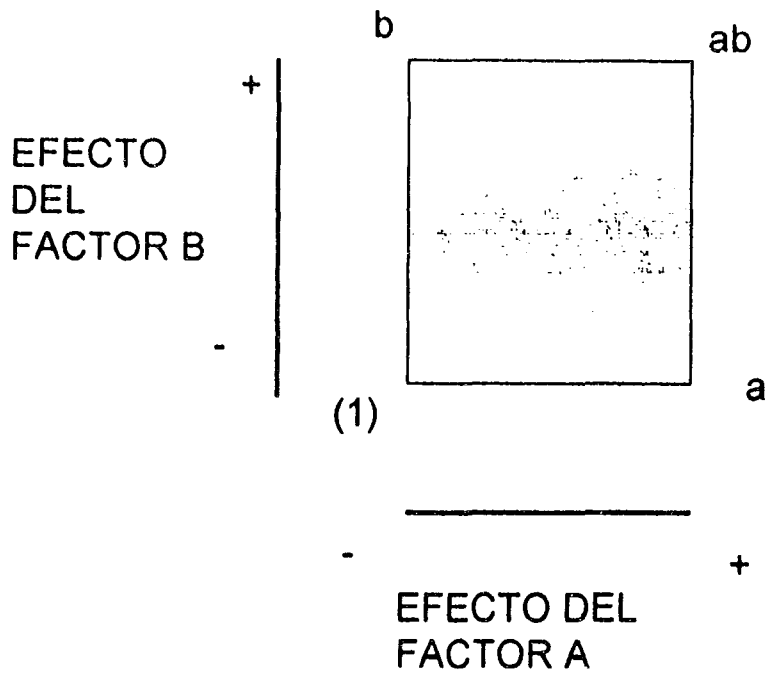


Figura 2. Combinaciones de tratamientos en el diseño 2^2

1.2.2 Diseño 2^3

Supongamos que se encuentran en estudio tres factores A, B y C, cada uno con dos niveles. Este diseño se conoce como diseño experimental 2^3 y las ocho combinaciones de tratamientos pueden representarse gráficamente mediante un cubo, tal como se muestra en la figura 3. (1,3).

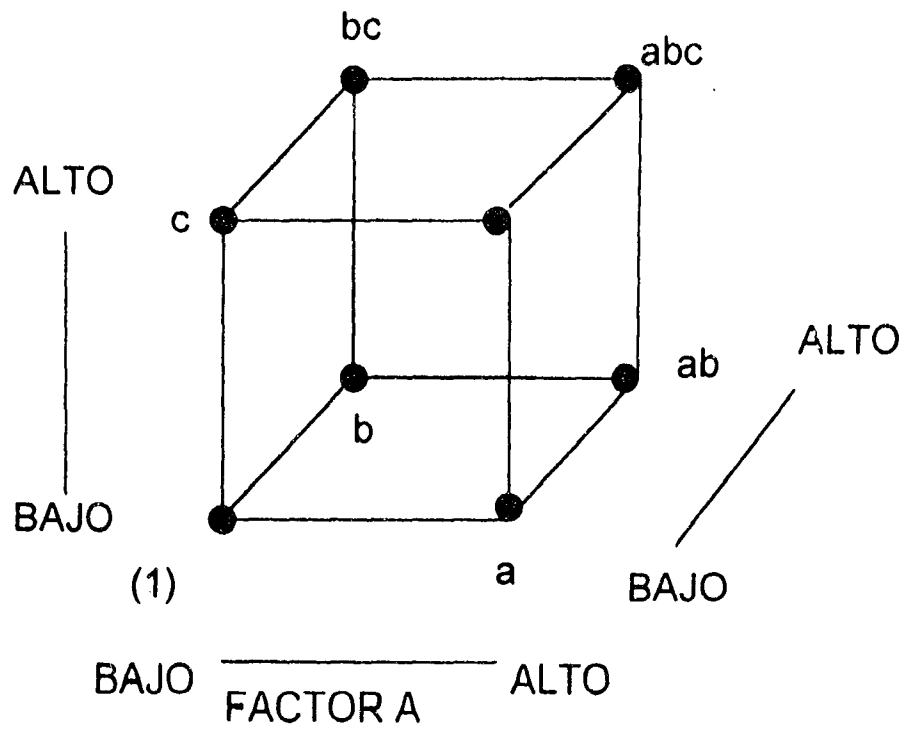


Figura 3. Diseño factorial 2^3

Existen en realidad tres notaciones distintas que se usan ampliamente para las corridas o ejecución en el diseño 2^k . La primera es la notación "+", "-" a menudo llamada "geométrica". La segunda consiste en el uso de letras minúsculas para identificar las combinaciones de tratamientos. En la tercera notación se utilizan los dígitos 1 y 0 para denotar los niveles alto y bajo del factor, respectivamente, en vez de los signos "-" y "+". Estas distintas notaciones se ilustran en seguida en la tabla I.

Tabla I. Distintas notaciones diseño 2^3

Corrida	A	B	C	Combinaciones de tratamientos	A	B	C
1	-	-	-	(1)	0	0	0
2	+	-	-	a	1	0	0
3	-	+	-	b	0	1	0
4	-	-	+	c	0	0	1
5	+	+	-	ab	1	1	0
6	+	-	+	ac	1	0	1
7	-	+	+	bc	0	1	1
8	+	+	+	abc	1	1	1

Como usualmente los recursos son limitados, el número de réplicas que un experimentador puede realizar puede estar limitado. Frecuentemente, los recursos disponibles permiten ejecutar sólo una vez el experimento a menos que el investigador este dispuesto a desechar algunos factores originales.

1.2.3 Diseño 2^4

Supongamos que se encuentran en estudio cuatro factores A,B,C y D cada uno con dos niveles. Este diseño se conoce como diseño experimental 2^4 y las 16 combinaciones de tratamientos pueden representarse gráficamente mediante un cubo, tal como se muestra en la figura 4.

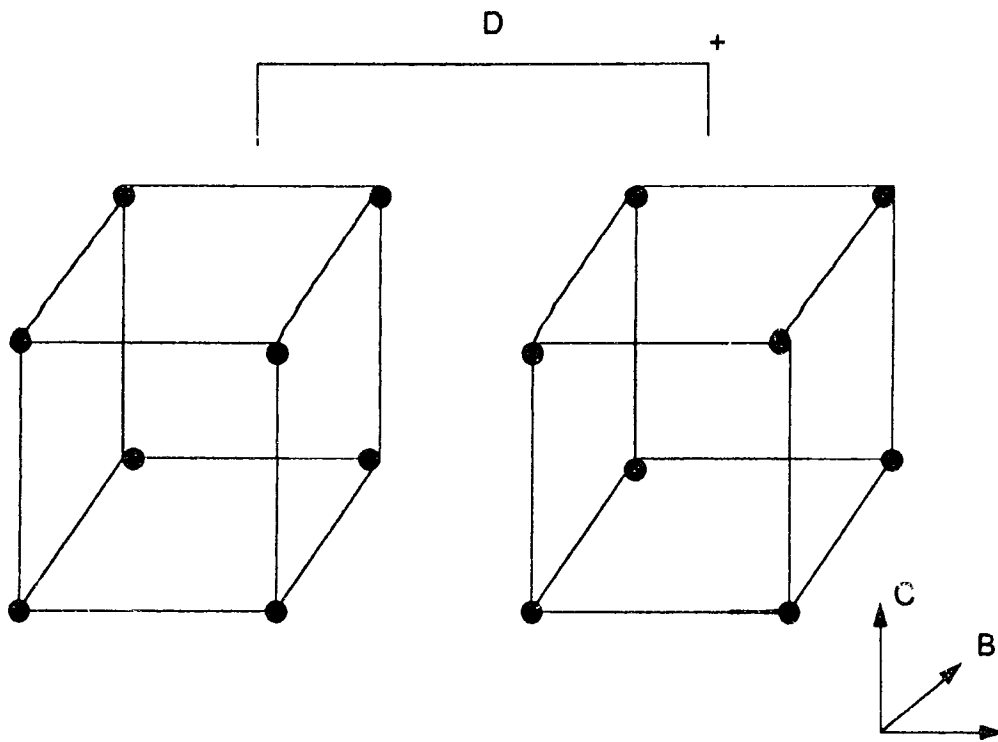


Figura 4. Diseño factorial 2⁴

Las distintas notaciones se ilustran en la tabla II.

Tabla II. Distintas notaciones diseño 2^4

Corrida	Factor				Combinación de tratamientos
	A	B	C	D	
1	-	-	-	-	(1)
2	+	-	-	-	a
3	-	+	-	-	b
4	-	-	+	-	c
5	-	-	-	+	d
6	+	+	-	-	ab
7	+	-	+	-	ac
8	+	-	-	+	ad
9	-	+	+	-	bc
10	-	+	-	+	bd
11	+	+	+	-	abc
12	-	-	+	+	cd
13	+	+	-	+	abd
14	+	-	+	+	acd
15	+	+	+	+	abcd
16	-	+	+	+	bcd

Dentro de un diseño 24 se requiere conocer las constantes de contraste, las cuales se muestran en la tabla III.

Tabla III. Constantes de contraste

Corrida	A	B	C	D	AB	AC	AD	BC	BD	CD	ABD	ACD	ABCD	BCD
1	-1	-1	-1	-1	1	1	1	1	1	1	-1	-1	1	-1
2	1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	1	1	1	1	1	-1	-1
3	-1	1	-1	-1	-1	1	1	-1	-1	1	1	-1	-1	1
4	1	1	-1	-1	1	-1	-1	-1	-1	1	-1	1	1	1
5	-1	-1	1	-1	1	-1	1	-1	1	-1	-1	1	-1	1
6	1	-1	1	-1	-1	1	-1	-1	1	-1	1	-1	1	1
7	-1	1	1	-1	-1	-1	1	1	-1	-1	1	1	1	-1
8	1	1	1	-1	1	1	-1	1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
9	-1	-1	-1	1	1	1	-1	1	-1	-1	1	1	-1	1
10	1	-1	-1	1	-1	-1	1	1	-1	-1	-1	-1	1	1
11	-1	1	-1	1	-1	1	-1	-1	1	-1	-1	1	1	-1
12	1	1	-1	1	1	-1	1	-1	1	-1	1	-1	-1	-1
13	-1	-1	1	1	1	-1	-1	-1	-1	1	1	-1	1	-1
14	1	-1	1	1	-1	1	1	-1	-1	1	-1	1	-1	-1
15	-1	1	1	1	-1	-1	-1	1	1	1	-1	-1	-1	1
16	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

CAPITULO II

HERRAMIENTAS ESTADÍSTICAS DE INTERÉS

- **Análisis de regresión**
- **Análisis de regresión múltiple**
- **Métodos de selección de variables**
- **Supuestos**

La interpretación de resultados y el análisis de los datos obtenidos, es una difícil labor, existe un sin número de herramientas estadísticas que son de gran utilidad. En éste capítulo se dan definiciones de interés:

2.1 ANÁLISIS DE REGRESIÓN

El análisis de regresión es una herramienta estadística que ayuda a evaluar la relación de una o más variables independientes y al menos una sola variable dependiente continua, es decir, proporciona una descripción de como se relacionan las variables de estudio.

El análisis de regresión proporciona una forma de relacionar las variables en estudio para predecir, optimizar o controlar un experimento o proceso.

Aplicaciones:

- ❶ Cuando se requiere caracterizar la relación entre la variable dependiente e independiente, para determinar la extensión, dirección y fuerza de asociación entre las variables.
- ❷ Para generar el mejor modelo matemático interpretativo, que describa la relación entre una variable dependiente como una función de una o más variables independientes. Por ejemplo cuando se desea describir un proceso por medio de una ecuación simple que relacione la respuesta Y para cada valor fijo de X.
- ❸ Cuando se necesita describir cuantitativa o cualitativamente la relación entre las variables independientes y la variable dependiente.
- ❹ Para determinar cuales variables independientes son importante en la descripción ó predicción del comportamiento de una variable dependiente o para clasificarlas en orden de importancia.
- ❺ Cuando se desean comparar diversas relaciones de regresión, para seleccionar aquella que mejor describa el comportamiento del fenómeno en estudio.

Sin embargo, es importante ser cauteloso acerca de los resultados de un análisis de regresión debido a que si se encuentra una fuerte relación entre las variables en estudio no necesariamente implica que las variables independientes serán la causa de la variable dependiente.

2.1.1 TÉCNICAS DE ANÁLISIS DE REGRESIÓN

En un experimento diseñado, el análisis de varianza ayuda a determinar que factores son importantes, usando la regresión para construir un modelo cuantitativo que relacione los factores importantes con la respuesta.

Dentro del análisis de regresión existen diversas técnicas cuya aplicación depende de la cantidad de factores o variables que se desean analizar, las cuales pueden clasificar en:

a) Análisis de regresión lineal

Análisis de regresión lineal simple, en el cual se estudia la relación que existe entre una sola variable independiente y una variable de respuesta.

Análisis de regresión lineal múltiple, en el cual las variables en estudio son dos o más variables independientes y al menos una variable dependiente (univariado) o más de una variable dependiente (multivariado).

b) Técnicas de análisis de regresión que no necesariamente son lineales, es decir, los datos pueden ajustarse a modelos cuadráticos, exponenciales, logarítmicos o cúbicos. Sin embargo, generalmente se busca un modelo de regresión lineal a través de una transformación de las variables, debido a que su manejo e interpretación es más fácil.

2.1.2 ANÁLISIS DE REGRESIÓN MÚLTIPLE

El análisis de regresión múltiple es una herramienta estadística que ayuda a evaluar la relación funcional entre dos o más variables de regresión o independientes (X_1, X_2, \dots, X_k) y una variable de respuesta Y . En muchos problemas de regresión intervienen más de una variable independiente. Por lo que es importante conocer los fundamentos del método de regresión múltiple. El análisis de regresión es considerablemente más difícil que trabajar con una sola variable independiente, por las razones siguientes:

- ① Es más difícil la elección del mejor modelo, ya que casi siempre hay varios candidatos razonables a elegirse.
- ② Es más difícil de visualizar el modelo a considerar, ya que no es posible representar de manera gráfica más de tres dimensiones.
- ③ Los cálculos son virtualmente imposibles sin el acceso a una computadora de alta velocidad y un programa computacional eficiente.

Existen diversas estrategias para estudiar el análisis de regresión múltiple, entre las más importantes se encuentran las siguientes:

- ⇒ Método Forward
- ⇒ Método Backward
- ⇒ Método Stepwise

La elección de la estrategia depende esencialmente del tipo de problema y de los datos que se tienen.

DETERMINACIÓN DE LA ECUACIÓN DE REGRESIÓN MÚLTIPLE

Al igual que en la regresión lineal simple, existen dos formas básicas para determinar la mejor estimación de una ecuación de regresión múltiple: Mínimos cuadrados y Varianza mínima.

El método de mínimos cuadrados elige el modelo de mejor ajuste como aquel en donde la suma de cuadrados de las distancias entre la respuesta observada y la predicha por el modelo es mínima.

CORRELACIÓN MÚLTIPLE, PARCIAL Y MULTIPLE-PARCIAL

Las características esenciales de la regresión lineal, además del modelo cuantitativo de predicción proporcionado por la ecuación de regresión ajustada por mínimos cuadrados, se puede describir en términos del coeficiente de correlación r , donde una de sus características es:

El coeficiente de correlación elevado al cuadrado r^2 mide la fuerza de la relación lineal entre la variable dependiente Y y la variable independiente X . Si r^2 es cercano a 1, es mayor la fuerza de la relación lineal, si r^2 es cercano a 0, la relación lineal es muy débil.

MÉTODOS DE SELECCIÓN DE VARIABLES

Existen diversos procedimientos estadísticos básicos para seleccionar la mejor ecuación de regresión, sin embargo, los que se emplean son:

- ① Procedimientos de todas las posibles regresiones
- ② Procedimiento de eliminación backward
- ③ Procedimiento de selección forward
- ④ Procedimiento de regresión stepwise

Antes de proceder a detallar los procedimientos, algunas consideraciones importantes son:

⇒ Algunas de las variables k independientes pueden consistir en funciones de mayor orden de unas cuantas variables básicas.

⇒ Es posible llegar a diferentes soluciones al usar los cuatro diferentes métodos. Cuando esto sucede, es necesario reflexionar acerca de los resultados y elegir el mejor modelo basándose en consideraciones prácticas observando las variables bajo estudio, la naturaleza de los datos y las interpretaciones que pueden hacerse con los diferentes modelos candidatos.

⇒ Algunas veces hasta un simple procedimiento proveerá un número de modelos razonablemente buenos, de los cuales se tendrá una elección.

PROCEDIMIENTO DE TODAS LAS POSIBLES REGRESIONES

El procedimiento de todas las posibles regresiones requiere fijar todas las posibles ecuaciones de regresión asociadas con todas las combinaciones posibles de las variables independientes:

PROCEDIMIENTO DE ELIMINACIÓN BACKWARD

La técnica de eliminación backward comienza calculando estadísticos para el modelo, incluyendo todas las variables independientes. Entonces las variables son eliminadas del modelo una por una hasta que todas las variables que queden en el modelo produzcan un estadístico F al nivel de significancia determinado. En cada paso, la variable que muestra la más baja contribución al modelo se elimina.

En el procedimiento de eliminación backward, se realizan los siguientes pasos:

- Determinara la ecuación de regresión ajustada que contenga todas las variables independientes.
- Calcular el estadístico F parcial para cada una de las variables en el modelo como si fuera la última variable que entra al modelo
- Enfocarse sobre el valor de F parcial más bajo (F_b)
- Comparar éste valor con un valor crítico preseleccionado de la distribución $F(F_c)$, es decir, probar la significancia del valor de F parcial más bajo.

⇒ Si $F_b < F_c$, remover del modelo la variable en consideración, recalculer la ecuación de regresión para las variables restantes y repetir los pasos 2,3 y 4.

⇒ Si $F_b > F_c$, adoptar la ecuación completa.

PROCEDIMIENTO DE SELECCIÓN FORWARD

La técnica de selección Forward comienza sin ninguna variable en el modelo. Para cada una de las variables independientes, FORWARD calcula los estadísticos F que reflejan la contribución de la variable al modelo si es incluida. Si el estadístico F no tiene un nivel de significancia mayor que el valor crítico seleccionado, el procedimiento forward termina.

De otra manera, Forward adiciona la variable que tienen el mayor estadístico F al modelo, calcula el estadístico F de nuevo para las variables que aun quedan en el modelo y el proceso de evaluación se repite. Así, las variables se adicionan una por una al modelo hasta que no queden variables que produzcan un estadístico F significativa.

Una vez que la variable esta en el modelo, se queda.

En este procedimiento se realizan los siguientes pasos:

❶ Seleccionar la primera variable a entrar en el modelo, la cual debe tener la mayor correlación con la variable dependiente y entonces fijar la ecuación de regresión lineal correspondiente. Se calcula el estadístico F y si no es significativo, se termina el procedimiento con la conclusión de que no existe una variable independiente importante para la predicción de la variable dependiente. Si el estadístico F es significativo, se incluye esta variable en el modelo y se realiza el paso 2.

❷ Calcular el estadístico F parcial asociado con cada una de las variables restantes basadas sobre una ecuación de regresión que contienen aquella variable y la variable inicialmente seleccionada.

❸ Enfocarse a la variable con un valor más grande del estadístico F parcial.

❹ Probar la significancia del estadístico F parcial asociado con la variable seleccionada en el paso 3.

⇒ Si esta prueba es significativa, adicionar la nueva variable a la ecuación de regresión.

⇒ Si esta prueba no es significativa, usar en el modelo solamente la variable adicionada en el paso 1.

❺ En cada paso subsecuente, determinar el estadístico F parcial para aquellas variables que aun no están en el modelo y adicionar al modelo la variable que tenga el valor F parcial más grande si es estadísticamente significativa. En algún paso, si la F parcial no es significativa, no incluir más variables en el modelo y el proceso se termina.

PROCEDIMIENTO DE REGRESIÓN STEPWISE

El método Stepwise es una modificación de la técnica de selección forward y difiere en que las variables que ya están en el modelo no necesariamente permanecen ahí, es decir, stepwise hace una reexaminación de las variables incorporadas en el modelo en un paso previo. Una variable que entra en una etapa temprana puede llegar a ser superflua en una etapa posterior debido a su relación con nuevas variables en el modelo. Como en el método de selección forward, las variables se adicionan una a una al modelo y en cada etapa se hace una prueba del estadístico F parcial para cada variable presente en el modelo, tratándola como si fuera la variable que se adiciona al último. La variable con el estadístico F parcial más pequeño no significativo se elimina y el modelo se reajusta con las variables restantes, se obtienen las F's parciales y se examinan similarmente y así sucesivamente. El proceso continúa hasta que no puedan entrar más variables o removerse del modelo.

A continuación en la tabla IV se presenta un resumen de los métodos de selección de variables.

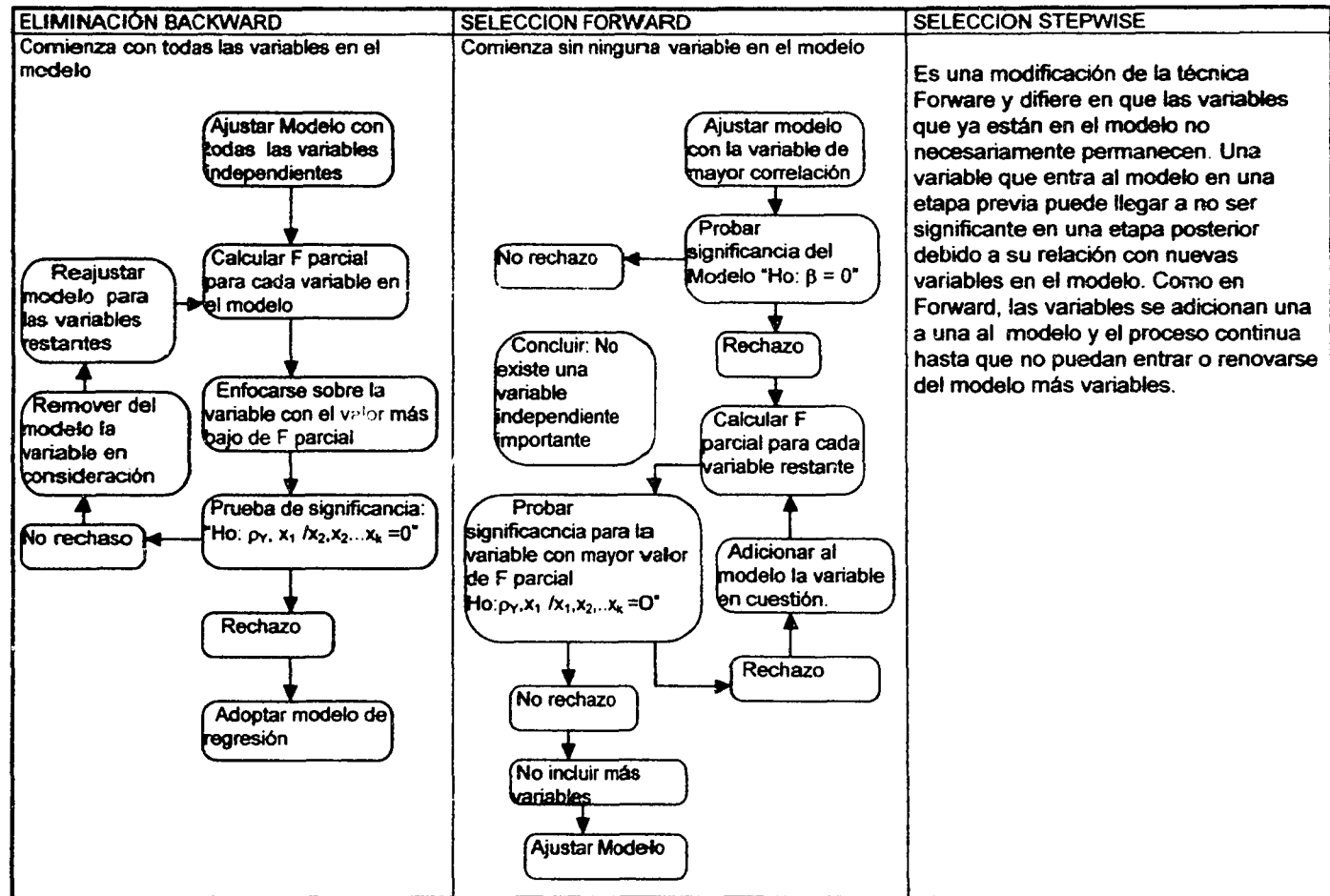


Tabla IV. Métodos de selección de variables

2.2 SUPUESTOS DEL ANVA

La forma en que se puede construir un análisis de varianza a partir de un modelo lineal es suponiendo ciertas características básicas en el modelo, las cuales son:

- ☛ Correcta relación funcional y aditividad
- ☛ Homogeneidad de varianzas
- ☛ Normalidad
- ☛ Independencia

En muchas ocasiones de experimentación se obtienen buenos resultados a pesar del incumplimiento de algunos supuestos, sin embargo, esto no quita la posibilidad de que se hayan desechado algunos buenos resultados por el hecho de no tomar en cuenta la veracidad de los supuestos, o que se hayan continuado líneas de investigación erróneas por aceptación del análisis de resultados sin tomar en cuenta los supuestos básicos:

2.2.1 *Relación Funcional*

Dependiendo del número de fuentes de variabilidad presentes durante el estudio, va a ser el tipo de modelo a emplear ya que el investigador debe considerar esto al diseñar un experimento formando un modelo que contenga todos aquellos factores que tienen efecto en la variabilidad del fenómeno, en caso de no considerar las fuentes de variabilidad el error se compone de todos los demás factores intrascendentes por sí solos. Cuando se consideran todas las fuentes de influencia sobre el factor de estudio se dirá que el modelo tiene una correcta relación funcional.

El utilizar el modelo con una incorrecta relación funcional puede traer muy serias consecuencias, dependiendo éstas de la importancia del factor o factores no considerados, esto nos podría llevar a conclusiones erróneas. Por lo tanto, es necesario que el modelo sea propuesto durante la planeación del experimento y una vez establecido no podrá cambiarse de modelo por estar éste asociado al tipo de diseño experimental usado. Debe tomarse en cuenta que la planeación de un experimento debe establecerse bajo las condiciones para las cuales sus resultados no se obtengan los beneficios esperados.

Otras medidas que pueden garantizar la validez del Modelo es un buen número de repeticiones y una buena aleatorización; en caso contrario lo que sucede es que el error se ve aumentado en gran medida, provocando que se requieran diferencias entre medidas mayores para que el análisis las detecte.

Otro efecto por no usar una correcta relación funcional es que se contamine el efecto de los tratamientos por otros factores existentes en el experimento pero no incluidos en el modelo provocando una posible pérdida de normalidad.

2.2.2 Aditividad

El modelo debe ser la suma de los factores que intervienen, o sea la diferencia entre las medias de un factor debe ser independiente del efecto del otro factor y viceversa, esto nos indica que los valores de las medias NO deben verse afectadas por el efecto de otro factor.

El modelo aditivo determina las diferencias entre los tratamientos que representan las distintas combinaciones del factor A con el factor B, probándose en realidad en cada nivel de B el comportamiento del factor A y viceversa.

2.2.3 Normalidad

El supuesto de normalidad consiste en que los errores deben tener una distribución de probabilidades aproximada a la normal, que es la distribución teórica más importante en la estadística, cuya importancia radica en el gran número de fenómenos que tienen distribución aproximada a ella, además de que sirve como punto de partida para el desarrollo de muchas técnicas de inferencia.

En la práctica no se da en forma estricta la distribución normal, pero es bastante común que se presenten distribuciones cercanas a la normal, que al poseer una buena aproximación los efectos en la prueba de hipótesis son insignificantes, de aquí se dirá que una variable en cierta población se distribuye normal cuando tenga una buena aproximación a la normal.

A continuación se describen los efectos que pueden presentarse cuando los datos no presentan una distribución normal:

①. La consecuencia inmediata de no normalidad son alteraciones en el nivel de significancia de la prueba F y de las pruebas de medias, a medida que la distribución de errores discrepe más de la distribución normal, mayor será la distorsión en los niveles de significancia.

② Otro efecto, es la introducción de sesgos en la estimación de los efectos de tratamientos. Esto podría llevar a conclusiones erróneas al tratar de encontrar diferencias entre las medias de los tratamientos, ya que al estimar estas diferencias serán muy distintas a las diferencias reales que presentan los promedios de las poblaciones.

Esto llevaría a una pérdida en el poder de la prueba F, es decir, aumentará la probabilidad de aceptar la hipótesis de igualdad de medias, cuando en realidad es falsa, por lo que será difícil detectar diferencias entre las medias de los tratamientos.

a) Aproximación a la normalidad a partir del Teorema del límite central

En general, se obtienen buenas aproximaciones a la normal en los datos debido al teorema Central del Límite que en su forma más general dice que si se tiene una suma de variables independientes con medias y varianzas por sí solas sea de poca importancia, la suma tiene a tener distribución normal.

b) Evidencias que indican falta de normalidad

①. Evidencia de varianzas distintas de una parte del experimento a otra

②. Presencia de una o más observaciones aberrantes o puntos extremos, entendiendo por observación aberrante a aquella que se dispara de lo común de las observaciones.

Las observaciones aberrantes pueden eliminarse si se nota que son causadas por los factores bajo estudio, esto es claro cuando la observación es incongruente a los resultados esperados.

El problema se presenta cuando se presenta una observación aberrante y no se le puede eliminar por caer dentro de la posible influencia de los factores de estudio. Entonces no se

sabe si el resultado aberrante se debe a las características del tratamiento aplicado o debido a la influencia de algún factor aleatorio cuya probabilidad de ocurrencia haga muy difícil que se vuelva a presentar un valor de este tipo al aplicar el tratamiento donde ocurrió, en este segundo caso, desechar esta observación aberrante distorsionaría los resultados.

2.2.4 Homogeneidad de Varianza

Esta suposición significa que los datos correspondientes a los diferentes tratamientos debe tener aproximadamente la misma varianza.

a) Efectos por heterogeneidad de varianza

La prueba F es poco afectada, pero las pruebas de Comparación Múltiple de medias, son más vulnerables y podrían conducir a conclusiones incorrectas.

Las diferencias basadas en la prueba F no afecta seriamente cuando el tamaño de muestra es igual, es decir, cuando los tratamientos tienen el mismo número de repeticiones, pero que pueden ser serios estos efectos cuando el número de repeticiones es muy distinto para cada tratamiento.

b) Causas de heterogeneidad de varianzas

- ① Observaciones aberrantes
- ② Pueden tenerse varianzas heterogéneas, aún cuando se presenten distribuciones normales con igual grado de generalidad, cuando alguno de los niveles de los tratamientos se asocia con efectos más cercanos de una o más de las variables que componen el error.
- ③ Por la naturaleza misma de las distribuciones de las variables, donde la varianza de los tratamientos esta ligada a la media de los mismos.
- ④ Cuando se tiene distinto grado de generalidad entre los tratamientos, es decir, cuando se pretendan hacer extensivas las conclusiones a tratamientos no considerados

2.2.5 Independencia de los errores

Esta suposición implica que la ocurrencia de un error dado en una unidad experimental no debe influir en la ocurrencia de un determinado error en otra unidad experimental, esto implica que los errores no deben estar correlacionados.

La falta de independencia es muy común en unidades experimentales vecinas, ya sea en lugar o en tiempo.

En la práctica no existe la independencia en los errores, es decir, siempre existe algo de correlación entre las observaciones. La aleatorización hace que el efecto de esta correlación, sobre cualquier comparación de tratamientos sea lo más pequeño posible.

Esta suposición es, quizá la más restrictiva en la realización del análisis de varianza, ya que al estar correlacionados los errores se está favoreciendo o perjudicando a alguno o algunos de los tratamientos provocando errores en la estimación de las diferencias entre tratamientos, que pueden provocar conclusiones falsas.

También es posible encontrar en la práctica estudios en los cuales ya sea por cuestiones físicas o económicas no se puede aleatorizar. En tales casos se deben tomar los resultados con todas las reservas del caso y tratar de no ser demasiado confiados con los resultados obtenidos.

CAPITULO III

GENERALIDADES DE LA FORMA FARMACÉUTICA "SUPOSITORIOS"

- Tipos de supositorios
- Absorción rectal
- Métodos de obtención de supositorios

3.1 SUPOSITORIOS

Los Medicamentos administrados por vía rectal se utilizan por sus efectos locales, o por su actividad sistémica cuando las otras vías de administración no son prácticas.(5)

⇒ En caso de vómitos, obstrucción gastrointestinal, etc.

⇒ Cuando los principios activos pueden ser inactivos por las secreciones gástricas ácidas, o por la secreciones enzimáticas intestinales.

⇒ Cuando el principio activo se altera durante su primer paso por el hígado.

⇒ Renuencia del paciente a ingerir un medicamento debido a sus caracteres organolépticos desagradables o existe riesgo de una irritación gástrica (de ésta manera puede evitarse la vía parenteral).

A pesar de lo anterior la vía rectal presenta *algunos inconvenientes*:

⇒ El inicio de la actividad terapéutica es frecuentemente más tardío que por otras vías.

⇒ La cantidad total de principio activo absorbido es, algunas veces, menor que la que se absorbe por otras vías.

Las formas farmacéuticas utilizadas principalmente por esta vía son los supositorios aunque pueden utilizarse también los enemas, los rectotampones y las cápsulas rectales.

En el presente trabajo se estudiaron los supositorios, los cuales pueden ser definidos como (5) : preparaciones medicamentosas sólidas a las que se da, mediante excipientes lipofílicos o hidrofílicos, una forma y una dureza que facilitan su introducción al recto; los principios activos son liberados por fusión (a la temperatura del cuerpo) o por disolución en el líquido rectal. El fármaco introducido de ésta manera en la circulación general, actúa específicamente sobre un órgano u otro según su acción farmacológica propia.

La *USP* (12) describe a los supositorios como sigue: "Son preparados sólidos de diversos pesos y formas, por lo general con dosis específica, que se introducen en el recto, vagina o uretra. Después de su inserción los óvulos se funden o se disuelven en los líquidos de la respectiva cavidad.

El uso de los óvulos se remonta a un pasado distante, ya que esta forma de administración se menciona en los escritos de los primitivos egipcios, griegos y romanos.(11)

3.1.1 TIPOS DE SUPOSITORIOS

Supositorios rectales

La USP (12) describe los supositorios rectales para adultos como afinados en uno o ambos de sus extremos y por lo general de unos 2 gramos cada uno.

Los supositorios rectales administran fármacos que surten efectos sistémicos, como sedantes, tranquilizantes y analgésicos. (4)

Supositorios vaginales (Óvulos)

La USP (17) describe los supositorios vaginales como óvulos de unos 5 gramos de peso cada uno.

Supositorios uretrales

Los supositorios uretrales no están descritos de manera específica en la USP por peso ni por dimensiones

3.2 ABSORCIÓN RECTAL

Aunque existen tres tipos de supositorios, la absorción del fármaco destinado a la actividad sistémica suele limitarse a la absorción rectal. (5,9)

Antes de ejercer su acción (local o sistémica), el principio activo debe ser liberado de su forma farmacéutica. Para los supositorios, la cinética de liberación se resume en la figura 5.

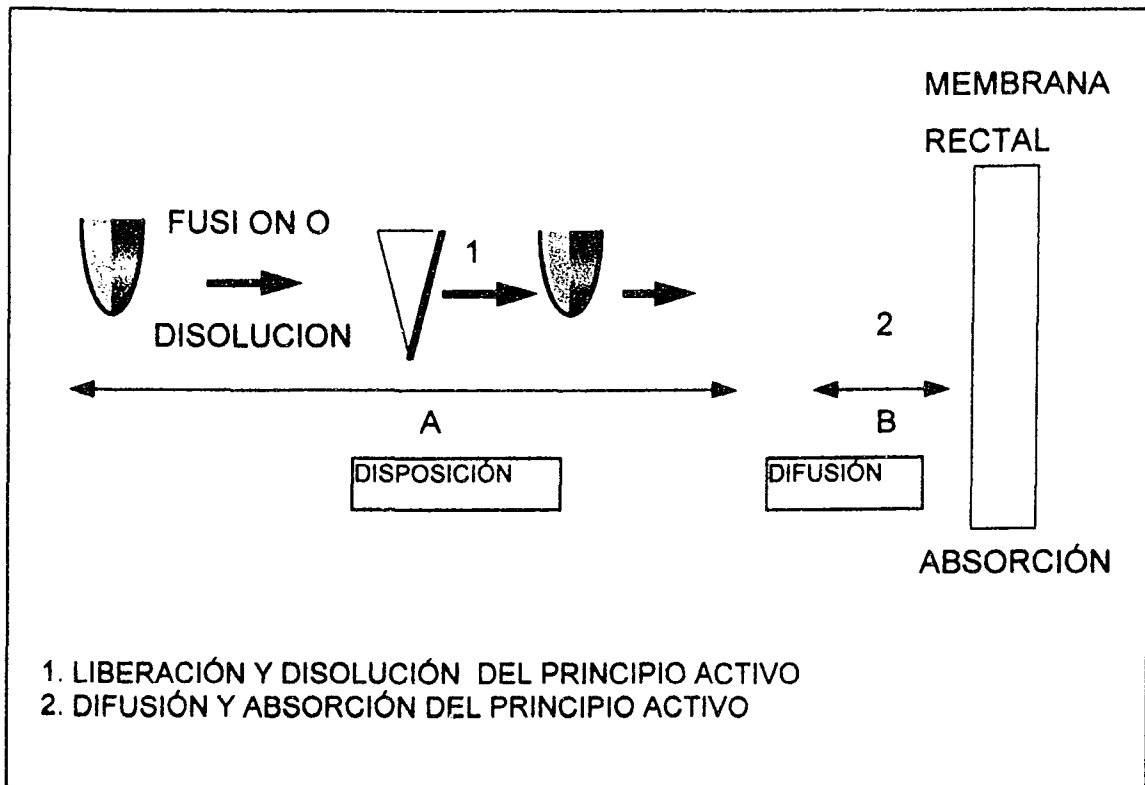


Figura 5. Absorción de los supositorios

La absorción del principio activo sólo se realiza después de su liberación, disolución y difusión en el líquido rectal. El conjunto de estos procesos puede englobarse bajo términos de cinética de liberación o de disposición" (A) y los fenómenos de difusión y de absorción bajo el término de "cinética de absorción" (B).

Este conjunto de cinéticas sucesivas es indisoluble aunque están bajo la influencia de numerosos factores.(5,9)

3.3 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA CINÉTICA DE LIBERACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.

Debido al particular modo de administración, el supositorio puede originar fenómenos de rechazo por lo que debe liberar inmediatamente el fármaco para que pueda ejercer su acción de manera eficaz como si hubiera sido administrado por otra vía. Estos imperativos de rapidez y eficacia exigen una perfecta tolerancia de los excipientes y de las sustancias activas.(5)

La cinética de liberación comprende dos etapas principales:

1. Fusión o disolución de la forma farmacéutica.

En general, la fusión de la forma farmacéutica esta en función del excipiente que lo compone.

① Si se trata de un excipiente que se funde en el recto (materias grasas); la temperatura rectal es cercana a los 37 °C por lo que se estima que a 36.5 °C se funde la forma farmacéutica. La fusión propiamente dicha esta precedida de un reblandecimiento, con lo que se favorece la liberación del fármaco. (5)

② Si la forma farmacéutica es a base de excipiente hidrosoluble (gernetina, glicerina o polioxietilenglicoles), la velocidad de disolución es proporcional a la solubilidad y a la velocidad de disolución del excipiente en los líquidos del recto, cuya cantidad total puede llegar a ser un factor limitante. Por otra parte, es necesario subrayar que toda tentativa de incrementar el volumen de estos líquidos conduce al fracaso puesto que provoca inmediatamente evacuación.(5)

De todas maneras, sea cual sea el excipiente utilizado, se convierte, después de la fusión o disolución, en una masa más o menos viscosa que forma una película en la superficie de la mucosa y a partir de esta película el principio activo difunde hacia el medio rectal.

2. Liberación y disolución del principio activo en los líquidos del recto

La transferencia del principio activo a partir de una película de excipiente, fundido o disuelto, extendido sobre la mucosa rectal (etapa limitante de toda esta secuencia) esta en función, no sólo de las propiedades de la película, sino también de su estado en el supositorio y de ciertas características fisicoquímicas propias, por ejemplo: (5)

Estado del principio activo en el supositorio:

En función de su solubilidad en el excipiente, el principio activo, presente en supositorio, puede encontrarse disuelto o en suspensión. Una sustancia disuelta en el excipiente se libera mucho más lentamente, pero de manera mucho más continua que si está en suspensión en esta base.

Solubilidad del principio activo:

Los principios activos liposolubles que existen en baja concentración en la base lipídica tienden poco a difundir hacia los líquidos rectales. Los principios activos poco solubles en la base lipídica, en cambio, pasan con facilidad al líquido rectal. Por lo tanto el coeficiente de partición entre la base del supositorio y el líquido rectal es un dato útil. En bases hidrosolubles, suponiendo que se disuelvan con rapidez, el paso que limita la absorción puede ser el transporte del principio activo a través de la mucosa rectal. (5,8)

Coefficiente de partición o reparto del fármaco entre la base lipofílica y el fluido rectal.

El coeficiente de partición se podría definir como la razón entre la concentración de una fase que contiene un activo en una concentración inicial y se pone en contacto con otra fase, en la cual es inmiscible, se establece un proceso de transferencia de masa hasta que se alcanza el equilibrio, entonces el activo se reparte entre ambas fases de acuerdo a lo siguiente: (5,8)

$$\text{Coeficiente de reparto} = \frac{\text{Concentración en fase orgánica}}{\text{Concentración en fase acuosa}}$$

A éste coeficiente de reparto del fármaco entre la base lipofílica y líquido rectal se añade el coeficiente de reparto normal del principio activo entre materia lipófila y agua, puesto que existe cierto equilibrio entre estas dos solubilidades.

En la administración rectal, los principios activos:

- Liposolubles se disuelven en primer lugar en la base lipofílica (fase orgánica) antes de pasar a la interfase película-líquido (fase acuosa) rectal por difusión simple.

- Hidrosolubles deben ser transportados a nivel de la interfase película-líquido rectal por diversos mecanismos de transporte. Llegado a esta interfase, el fármaco puede ser mojado por la fase acuosa y ser liberado de la fase lipofílica por disolución. Cuanto más soluble sea el principio activo más rápida será la velocidad de disolución.

Velocidad de disolución

Como el proceso de disolución procede al proceso de absorción, cualquier factor que influya sobre la velocidad de disolución ha de influir también sobre la velocidad de absorción, por ejemplo:(8)

- El coeficiente de Difusión aumenta al elevarse la temperatura y en consecuencia la velocidad de disolución depende de la temperatura.
- Por otra parte el coeficiente de difusión es inversamente proporcional a la viscosidad y la velocidad de disolución disminuye al incrementarse la viscosidad.
- El pH influyen en la solubilidad del medicamento y en la velocidad de disolución.
- La disminución en el tamaño de partícula incrementa la velocidad de disolución ya que la superficie de un objeto, sin tener en cuenta la forma, varía inversamente con su diámetro. De aquí que el tamaño de la partícula de un medicamento puede afectar la velocidad de disolución e influir sobre la absorción del medicamento.

Los efectos del tamaño de la partícula tienen especial influencia cuando se consideran Medicamentos lentamente solubles o poco solubles. La magnitud de estos efectos ha impulsado a muchos fabricantes a producir determinados Medicamentos bajo la forma de polvos micronizados (tamaño de partícula $< 5 \mu$) para ser incorporados en varias formas de dosificación.

La mayor superficie del medicamento finamente dividido, en contacto con los líquidos biológicos, acarrea una más rápida disolución y también una más rápida absorción.

La mayoría de los Medicamentos que son adecuados para la reducción del tamaño de partícula son hidrófobos, es decir, se resisten a la "humectación", por los líquidos acuosos.

La superficie efectiva de las partículas de Medicamentos hidrófobos también puede aumentarse mediante adición a la formulación de agentes humectantes o tensoactivos. La función de estos agentes es reducir la tensión interfacial entre el sólido y los líquidos.

3.4 FACTORES QUE INCIDEN SOBRE LA ABSORCIÓN RECTAL

La absorción rectal puede ser influida por los numerosos factores comunes a todas las vías de administración, a excepción de la vía intravenosa o intraarterial, en las que evidentemente no existe absorción.(5)

Sin embargo, existen factores específicos de la vía rectal, como son:

Fisiología anorrectal

El recto mide unos 150 mm de longitud y termina en la abertura anal, contiene una pequeña cantidad de líquido con escasa capacidad buffer. Se dice que el pH del líquido es de 7.2.

El epitelio rectal es lipóide y el recto se halla rodeado por las venas hemorroidales inferior, media y superior, pero sólo la vena superior va al sistema porta, en consecuencia, el fármaco absorbido por las venas hemorroidales inferior y media soslayan el hígado, por lo tanto, la absorción y distribución biológica del fármaco son modificadas por su situación en el recto, en el sentido de que por lo menos una porción del fármaco absorbida en el recto puede pasar directamente a la vena cava inferior y evitar el hígado. En la figura 6 se muestra la fisiología anorrectal.

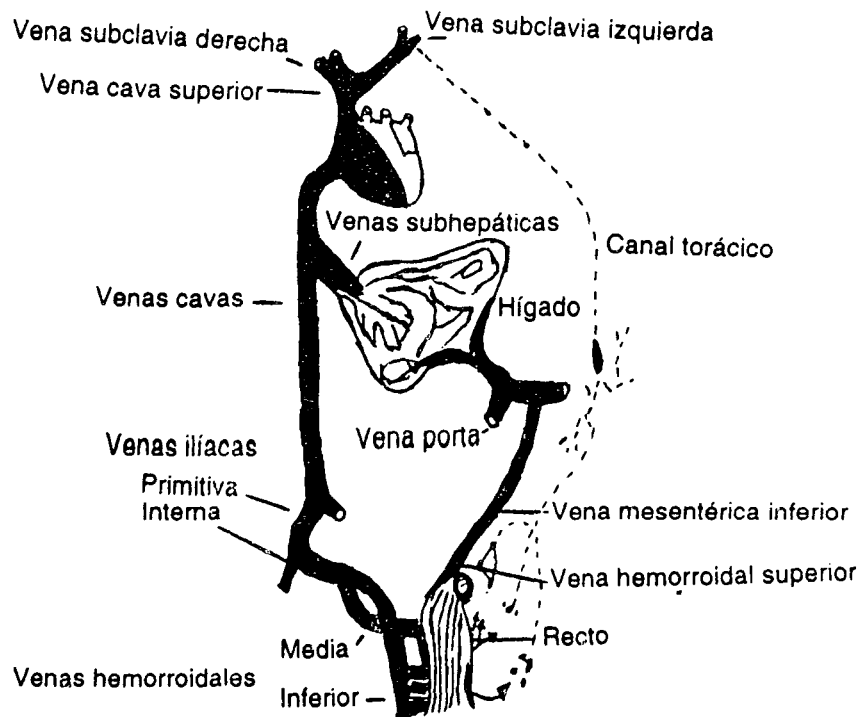


Figura 6. Fisiología anorrectal

Localización del supositorio después de su administración

Si el principio activo se libera en la parte superior de la cavidad rectal, es transportado por la sangre hacia el hígado, donde sufrirá un primer paso hepático que puede ser más o menos importante según sea el principio activo. (5,11)

pH del líquido rectal

La membrana rectal está constituida por células epiteliales que presentan cierta analogía con las de la mucosa gástrica por su naturaleza lipídica. En estas condiciones, la absorción se realiza principalmente mediante un mecanismo de transporte pasivo que depende de:

- Coeficiente de reparto aceite/agua del fármaco
- pKa del principio activo
- pH del medio que baña las membranas

Concentración del principio activo en el líquido rectal

Como el mecanismo de transporte a través de la membrana se realiza principalmente por difusión pasiva, la velocidad de difusión depende directamente del gradiente de concentración del principio activo en el líquido rectal. Cuanto más elevada es la concentración, mayor es la velocidad de absorción. Debe señalarse que la absorción de pequeñas dosis de principio activo es más completa que la de dosis elevadas ya que lo único que se consigue con esta última es una absorción prolongada.

La concentración del fármaco en el líquido rectal, es por supuesto, en función de la solubilidad y de la velocidad de disolución del principio activo en este medio. (5,11)

Vehículo del supositorio

La base ideal para supositorios debe reunir las siguientes especificaciones:

- ① No ser tóxica ni irritante para las mucosas.
- ② Ser compatible con una variedad de fármacos
- ③ Fundirse o disolverse en los líquidos rectales
- ④ Ser estable en almacenamiento; no debe fijarse ni inferir de otros modos la liberación y absorción del fármaco.

Para que pueda absorberse, el principio activo debe estar en solución. Por lo tanto, la solución debe ser precedida por la disolución del vehículo o de la fusión de éste, seguida por la partición del fármaco desde el vehículo hacia el líquido rectal.

(5,11)

Las bases para supositorios pueden clasificarse a grandes rasgos en dos tipos:

- ① Bases lipofílicas: El vehículo tradicionalmente empleado es la manteca de cacao, no es miscible con los líquidos acuosos de los tejidos, pero funde a temperatura corporal.
- ② Bases hidrosolubles: Por ejemplo el polietilenglicol. (4,11)

De acuerdo con los datos que se tienen, la biodisponibilidad de un fármaco que esta en forma de dosificación de supositorio, depende de las propiedades fisicoquímicas del fármaco y también de la composición de la base. Hay que conocer el índice de disolución del fármaco y cuando corresponda, el coeficiente de partición entre la fase lipídica y la acuosa.

Un parámetro conveniente para hacer comparaciones para la formulación en supositorios es la solubilidad relativa del fármaco en el vehículo. Los fármacos liposolubles que existen en baja concentración en la base de manteca de cacao tienden a poco difundir hacia los líquidos rectales. Los fármacos poco solubles en la base lipídica, en cambio, pasan con facilidad al

líquido rectal, por lo tanto, el coeficiente de reparto entre la base del supositorio y el líquido rectal se convierte en un dato útil. En las bases hidrosolubles, suponiendo que se disuelva con rapidez, el paso que limita la absorción puede ser el transporte del fármaco a través de la mucosa rectal. (4,11)

3.5 BASES USUALES PARA SUPOSITORIOS

La USP (12) enumera las siguientes *bases usuales para supositorios*: Manteca de cacao, gelatina glicerinada, aceites vegetales hidrogenados, mezcla de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol.

Manteca de cacao

El aceite de teobroma o manteca de cacao es un triglicérido natural. Como material natural, existe mucha variabilidad de un lote a otro. Es polimorfo, es decir, tiene capacidad para existir en más de una forma cristalina. La manteca de cacao funde rápidamente a temperatura corporal, pero no es miscible con los líquidos del organismo, lo cual puede inhibir la difusión del principio activo liposoluble a los sitios afectados.

Bases hidrosolubles o dispersables

Las bases para supositorios que son miscibles con agua son de uso relativamente recientes. La mayoría son polietilenglicoles o combinaciones de glicol y agente tensioactivo. Las bases para supositorios miscibles con agua tienen la ventaja de que no dependen de un punto de fusión que se aproxime a la temperatura corporal y además se simplifican mucho los problemas de manipulación, almacenamiento y transporte.

Se pueden preparar supositorios de distintos puntos de fusión y características de solubilidad mezclando polietilenglicoles de peso molecular 1000, 4000 ó 6000.

Gelatina glicerinada

La gelatina glicerinada se suele usar como vehículo para supositorios vaginales,. Para uso rectal se puede obtener un supositorio más firme al aumentar el contenido de gelatina. Los supositorios de gelatina glicerinada se preparan disolviendo o dispersando el principio activo en suficiente agua hasta igualar el 10% del peso final del supositorio. Después se añade glicerina (70%) y Pharmagel A o B (20%), según los requerimientos de compatibilidad del activo. Los supositorios de gelatina glicerinada deben formarse mediante moldeado y la masa no se puede procesar haciéndosela rodar a mano. Estos supositorios, si no son para uso inmediato, deben contener un conservador como metilparabeno o propilparabeno.

3.6 MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE SUPOSITORIOS

● *Método manual:*

El moldeado a mano de supositorios es el método más antiguo y sencillo. La manipulación requiere mucha pericia, pero evita las complicaciones de la preparación como calor y moldeado.(11)

El proceso en general se puede describir como sigue:

Tómese la cantidad prescrita de las sustancias medicinales y suficiente cantidad de aceite de teobroma rallado. En un mortero redúzcanse los componentes medicinales a polvo fino o si son extractos, ablándense con alcohol diluido y frótense hasta formar una pasta uniforme, agréguese entonces la cantidad correcta de aceite de teobroma rallado y hágase una masa semejante a una píldora incorporando muy bien los constituyentes con la mano del mortero, de forma a la masa y moldee con los dedos para producir una punta redonda.

● *Método de moldeado por compresión:*

Se hacen sin calentar. La masa para supositorios se introduce en el molde a presión por medio de una prensa accionada con una manivela. La masa entra con fuerza en las aberturas del molde, se deja de presionar, se saca el molde, se abre y se cambia.(11)

● *Método de moldeado por fusión:*

En éste método el principio activo se dispersa o se disuelve en la base para supositorios fundida. Luego se vierte la mezcla en un molde, se deja enfriar y los supositorios terminados se sacan abriendo el molde.

Existen moldes para preparar diversos tipos y tamaños de supositorios. Los moldes son de aleación de aluminio, latón o plástico y tienen varias cavidades.(11)

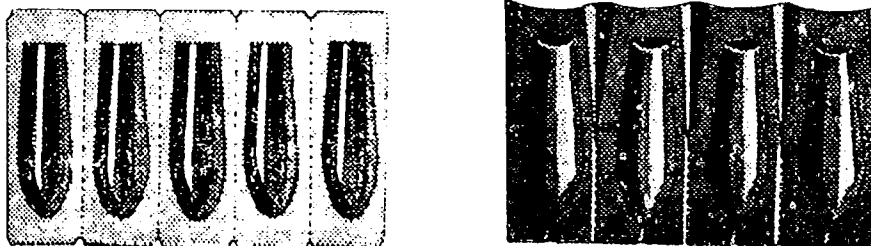
Los supositorios se suelen formar por peso, de modo que la medicación sustituye a una porción del vehículo de acuerdo con su peso específico.

3.7 . ENVASADO Y ALMACENAMIENTO DE SUPOSITORIOS

Los supositorios suelen envasarse en cajas tabicadas que mantienen los supositorios con la punta hacia arriba. Los supositorios de glicerina y gelatina glicerinada muchas veces se envasan en recipientes de vidrio con tapón de rosca, cerrándolos con firmeza. (6)

En la fabricación a gran escala los supositorios son envueltos individualmente o vienen separados en hojas metálicas. La envoltura individual puede variar desde el papel de extremos retorcidos, como los de las golosinas, hasta la hoja de aluminio más familiar o la tira de PVC.(11)

Figura 7. Contenedor de óvulos



La innovación más reciente en elaboración de supositorios es el procedimiento de moldear el supositorio directamente en su envase primario. En esta operación el molde dentro del cual fluye la masa del supositorio es una serie de moldes individuales de plástico o de hojas de aluminio. Una vez vertido y enfriado el supositorio, el exceso se recorta y las unidades se sellan y se cortan de 3 o 6, según se desee. Después se hace el enfriado y el empaquetado final en cartones.(11)

CAPITULO IV

PARTE EXPERIMENTAL

4.1 JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El empleo de la metodología de superficie de respuesta con diseños factoriales es un método efectivo que proporciona la máxima información con un limitado número de experimentos. Diversos autores han empleado análisis de regresión, por ejemplo Lindber et al (1985-1987) empleó análisis de regresión en el estudio de la influencia de la composición y variables de proceso sobre el tiempo de desintegración, dureza y friabilidad de tabletas. En granulación, Wehrle et al (1989) utilizaron el análisis de regresión stepwise para comparar diferentes granuladores. Posteriormente, Bos et al (1991 a,b,c) aplicaron el análisis de regresión para estudiar tabletas elaboradas por compresión directa.

Introducción

El sellado de los contenedores de óvulos es una etapa crítica del proceso, ya que las especificaciones de calidad dentro de la compañía en la que se realizó el estudio, consideran la fuga del producto, como defecto crítico.

Este proyecto define los requisitos de calificación y criterios de aceptación para el sellado de contenedores de óvulos fabricados en la empresa farmacéutica, en la cual se desarrolló el estudio.

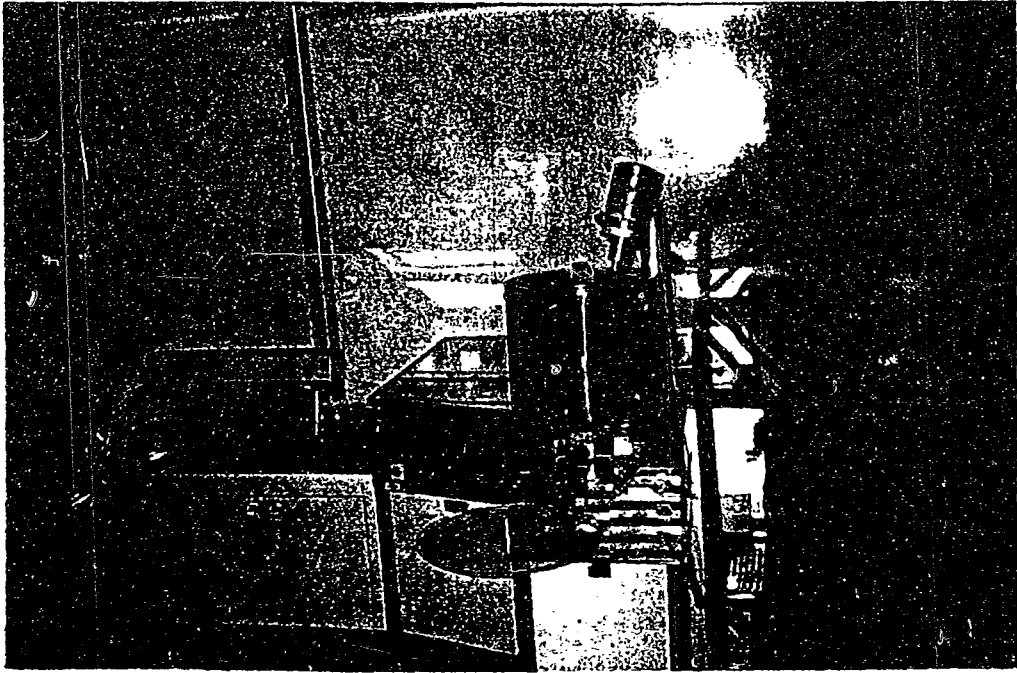
Descripción del proceso

En la compañía que se realizó el estudio se cuenta con 2 máquinas llenadoras-selladoras de óvulos, (Dott Bonaplace) cada una con velocidad de llenado fija y diferente una de la otra. En cada máquina se tienen dispositivos de control de temperatura de la mordaza de sellado y de la temperatura de precalentamiento de los contenedores de óvulos, los cuales son de PVC y más adelante se especifican sus características.

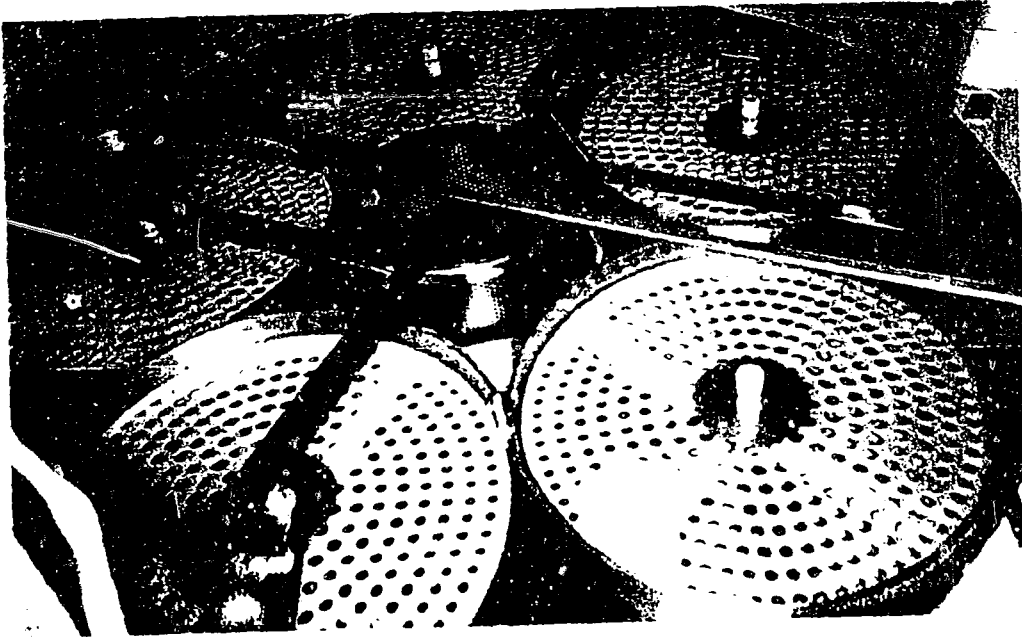
El sellado de los contenedores de óvulos se realiza en dos máquinas las cuales están diseñadas, con el fin de dosificar en contenedor pre-formado, conducir el rollo de contenedor lleno, hacia la zona de enfriamiento, la cual tiene una temperatura de $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, los rollos, permanecen ahí durante 25 minutos (tiempo suficiente para que el óvulo solidifique) y posteriormente, el rollo de contenedor pasa a la etapa de sellado, en la que existen una zona de precalentamiento del contenedor, en ésta zona se alcanzan temperatura de 269°C , posteriormente el rollo de contenedor es presionado con dos mordazas, las cuales realizan el sellado del contenedor. La temperatura de sellado de las mordazas, oscila entre 50 y $60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Es importante mencionar que no se cuenta con el manual de operación del equipo, por lo que las temperaturas, que aquí se mencionan, se determinaron físicamente, utilizando un termómetro digital de superficie.

La figura 8 muestra la máquina llenadora-selladora de óvulos completa; la tolva cuenta con una chaqueta de calentamiento, que permite tener el granel fundido, posteriormente, se dosifica en el contenedor y pasa a la zona de enfriamiento en la cual existe espacio para 5 rollos de contenedor, una vez que se solidificó el óvulo, pasa a la etapa de sellado.



A



B

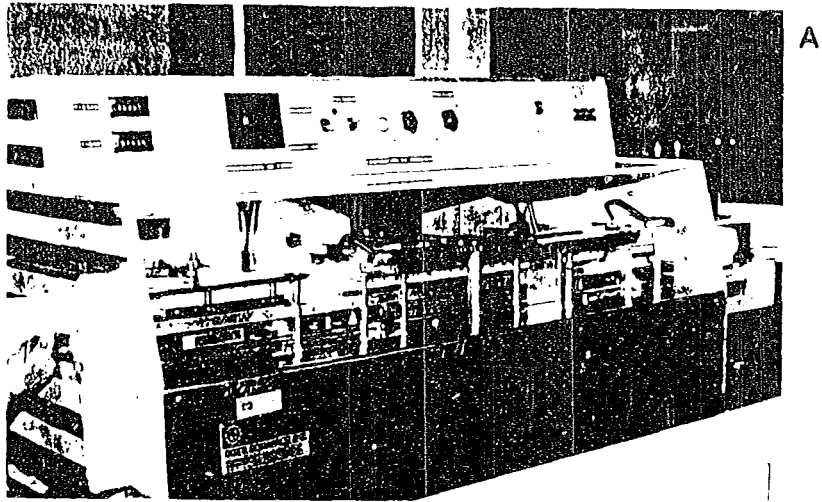
Figura 8. A) Máquina Llenadora-Selladora, B) Unidad Refrigerante

La figura 9 muestra los dispositivos a los que el operador tiene acceso, para controlar el proceso de sellado éstos son exclusivamente: temperatura de precalentamiento y temperatura de mordaza.

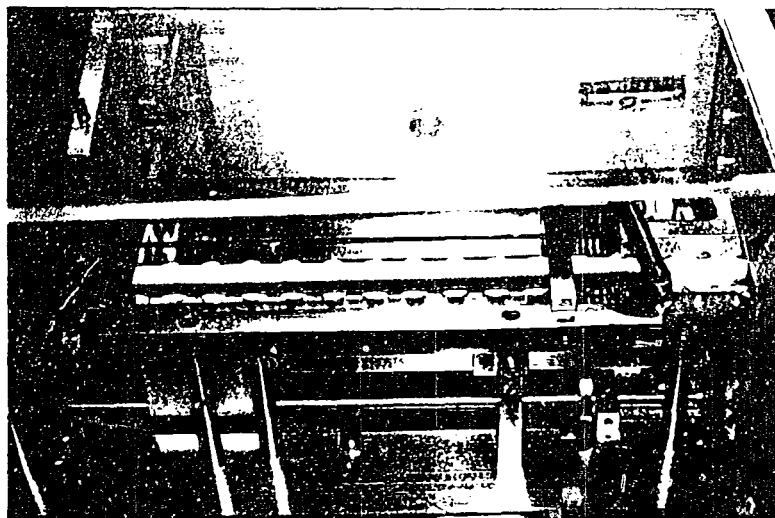
La máquina no tiene dispositivo, para controlar el sellado en base al espesor del contenedor de óvulos. El espesor del contenedor esta dado por el proveedor y para la aprobación de éste material no existe especificación de espesor del contenedor, se mide, sólo como un aspecto informativo. Se hizo una revisión histórica del espesor de los contenedores aprobados en los últimos 2 años y se detectaron valores que oscilan entre 0.086 y 0.116 mm.

Con el objetivo de evaluar las diferencias detectadas en el espesor de los contenedores de óvulos surtidas por un mismo proveedor, sobre el porcentaje de fuga de las tiras de óvulos se procedió a estudiar dichas diferencias conjuntamente con las variaciones de la temperatura de la mordaza y del precalentamiento de los contenedores en cada una de las máquinas disponibles; se procedió a establecer un plan de experiencias para estudiar los 3 factores antes mencionados y además estudiar la influencia de la velocidad de llenado de cada máquina, con el fin de calificar el desempeño de cada una de las máquinas selladoras. El presente estudio implica:

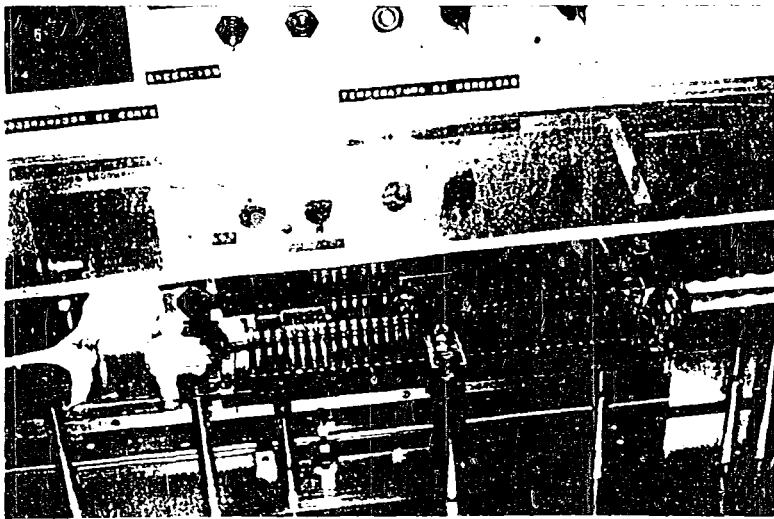
1. Determinar que método de cuantificación de fuga en los óvulos (método IMSS-método vacío) es afectada por las condiciones de operación. La prueba que sea más sensible a cambios en las condiciones de operación (espesor del contenedor, temperatura de mordaza, temperatura de precalentamiento del contenedor, velocidad de la máquina) seleccionarla para optimizar las condiciones de operación del proceso de sellado dentro del contorno del estudio.
2. Identificar los factores que afectan el porcentaje de fuga en contenedores de óvulos. Con esto buscamos asegurar el buen desempeño del proceso de sellado de los óvulos, o sea, minimizar la cantidad de producto rechazado por un mal sellado.



A



B



C

Figura 9. A) Unidad Selladora, B) Zona de Pre calentamiento.
C) Mordaza

La figura 10 muestra un diagrama de flujo en el cual se observan las diferentes etapas en el proceso de manufactura y los factores críticos a controlar.

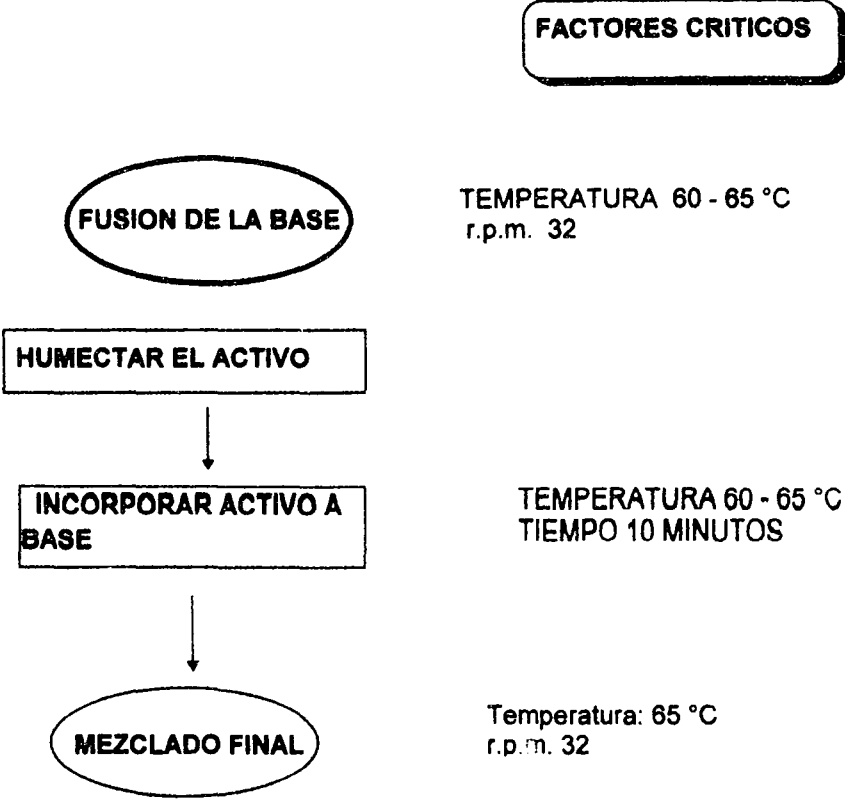


Figura 10. Diagrama de flujo. Manufactura

La figura 11 muestra el diagrama de flujo y los factores críticos del proceso de llenado.

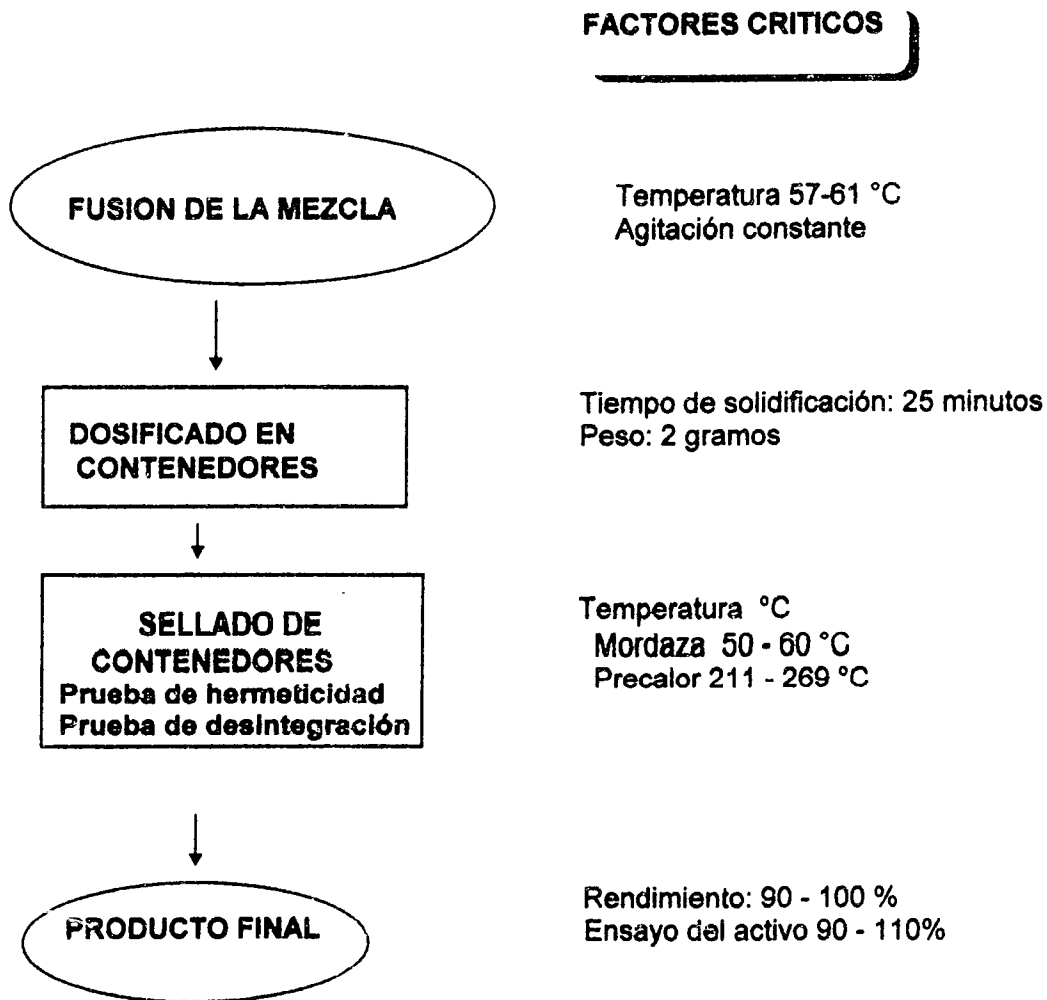


Figura 11. Diagrama de flujo. Llenado

A continuación se presenta en la tabla V las características técnicas de la máquina llenadora de óvulos útiles para su calificación:

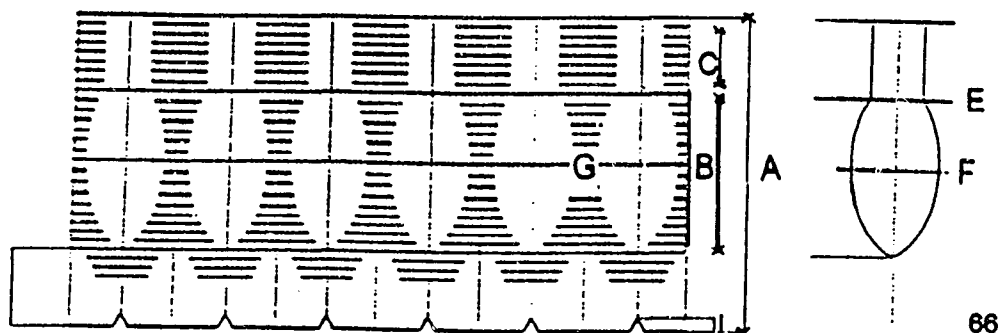
Tabla V. Características técnicas de la máquina

Descripción	Llenadora 1	Llenadora 2	Comentarios
Máquina llenadora			
Marca	Dott Bonapace	Dott Bonapace	Las características, aquí descritas, se tomaron directamente del equipo.
Dosificador			
Voltaje	220 Volts	220 Volts	
Número de serie	1128901	1120289/M	
Frecuencia	60 Hertz	60 Hertz	
Zona de enfriamiento			
Voltaje	220 Volts	220 Volts	
Número de serie	3A89	190	
Frecuencia	60 Hertz	60 Hertz	
Pirómetro			
Marca	Multilinear	Multilinear	
Tipo	Firenze	Firenze	
Rango	10 - 28 °C	10 - 28 °C	
Selladora			
Voltaje	220 Volts	220 Volts	
Número de serie	1138901	1130289/M	
Frecuencia	60 Hertz	60 Hertz	
Ventilador			
Marca	Moto-One	SUNON	
Modelo	Electronics. Inc.	DP2014	
Voltaje	220 Volts	220 Volts	
Frecuencia	50 / 60 Hertz	50 / 60 Hertz	
Corriente	0.125 Ampers	0.125 Ampers	

Las características del contenedor, se presentan en la tabla VI.

Tabla VI. Características del contenedor :

Contenedor para óvulos	
Descripción	Especificación
Material	PVC Calibre 110 x 22. Blanco opaco atóxico y antiestático de 0.086 ± 2 mm y 0.116 ± 2 mm de espesor (Informativo).
Colores	Texto tinta azul
Acabado	Sin rebabas ni filos cortantes
Dimensiones en mm:	
Altura total (A)	44.80 ± 0.50
Altura del cuerpo (B)	33.60 ± 0.30
Altura del cuello (C)	10.50 ± 0.20
Diámetro de cintura (E)	7.70 ± 0.20
Diámetro de globo (F)	13.50 ± 0.20
Distancia cuerpo-cuerpo (G)	18.00 ± 0.20
Volumen al hombro:	2.00 ml



4.2 OBJETIVO

4.2.1 GENERAL

Calificar una máquina llenadora de óvulos aplicando diseño de experimentos y determinar condiciones óptimas de operación del proceso de sellado de óvulos en el entorno propio de la fabricación.

4.2.2 PARTICULARES

- ① Comparar la prueba de hermeticidad de sellado de óvulos aplicando vacío contra la prueba de hermeticidad especificada por el IMSS, para determinar si son técnicas estadísticamente equivalentes y si ambas son sensibles a cambios en las condiciones de operación en el proceso de sellado de óvulos.
- ② Determinar las condiciones de operación del proceso de sellado que minimicen el porcentaje de piezas defectuosas por mal sellado.

4.3 METODOLOGÍA

4.3.1 Identificación de los factores que se controlaron en el proceso de sellado

Se realizó un análisis de las condiciones de operación del proceso de sellado. El resultado de dicho análisis mostró los siguientes factores factibles de controlar:

Temperatura de la mordaza de sellado

Se determinó el valor mínimo y máximo de temperatura de la mordaza en base al seguimiento de 3 lotes consecutivos. Se empleó un termómetro de superficie.

Temperatura de precalor de los contenedores de óvulos

Se determinó el valor mínimo y máximo de temperatura de la mordaza en base al seguimiento de 3 lotes consecutivos. Se empleó un termómetro de superficie.

Velocidad de corte de la máquina

En la compañía se cuenta con 2 máquinas cada una con velocidad fija. Por consiguiente se determinó la velocidad de cada una de las máquinas por conteo de las tiras obtenidas por minuto.

Espesor de los contenedor

Se realizó una revisión de los reportes de control de Calidad del material surtido por el proveedor durante los 2 últimos años . Se determinó el valor máximo y mínimo de espesor del material aprobado para la fabricación.

4.3.2 Determinación de la variable de respuesta a evaluar

La respuesta de interés es el sellado de los contenedores de óvulos, por lo que se evaluó el porcentaje de fuga. Se utilizaron 2 pruebas: la prueba de hermeticidad aplicando vacío y la prueba de hermeticidad especificada por el IMSS. En la primera de éstas pruebas el tiempo de análisis es de 10 minutos y en la segunda es de 80 minutos, en consecuencia se vió la conveniencia de utilizar la prueba de vacío en lugar de la del IMSS, però para ello se requiere demostrar que no hay diferencia significativa en los resultados obtenidos por una o por otra y que además ambas son sensibles a cambios en las condiciones de operación del proceso de sellado.

4.3.2.1 PRUEBA DE HERMETICIDAD IMSS PARA SUPOSITORIOS

Colocar los óvulos en agua a temperatura de 40 °C durante una hora y posteriormente aplicar presión en forma manual sobre el contenedor, observando si existe salida del producto. La figura 12 muestra la realización de ésta prueba.

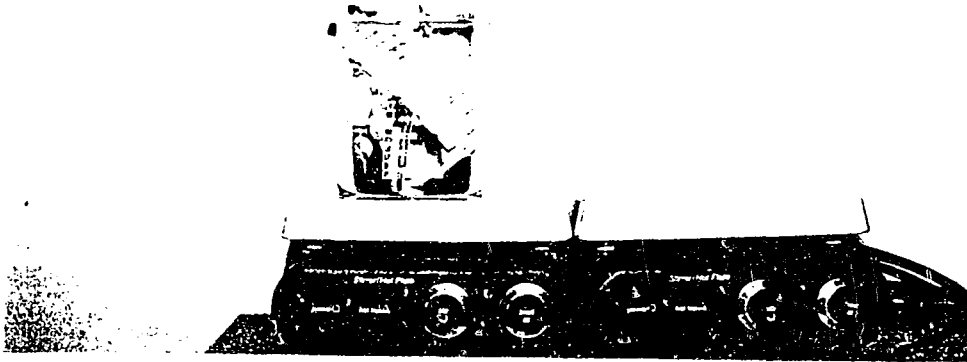


Figura 12. Prueba de hermeticidad IMSS para supositorios

4.3.2.2 PRUEBA DE HERMETICIDAD APLICANDO VACÍO

Colocar los óvulos en una solución colorida dentro de una cámara de vacío. Operar el vacío a una presión de 15 pulgadas de mercurio, secar las tiras del producto, romper el empaque primario y observar en el interior del contenedor, así como, en el producto, no debe existir solución colorida.

La figura 13 muestra la realización de ésta prueba.

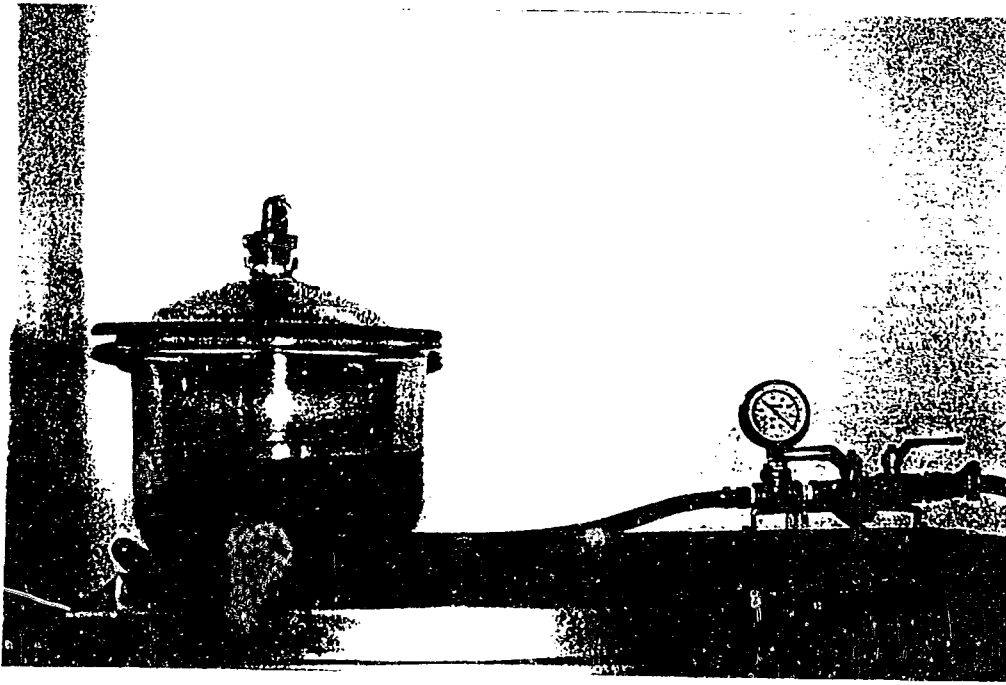


Figura 13. Prueba de hermeticidad aplicando Vacío.

4.4 Condiciones de operación que se mantuvieron fijas durante el proceso de sellado

Instalación:

Condiciones ambientales del área:

Temperatura: 19 - 25 °C

Humedad Relativa: 30 - 60 %

Cambios de aire por hora: 10 cambios de aire por hora mínimo, clase 1000

Material de empaque

Contenedor de PVC

Especificación: La descrita previamente

Proveedor: BONA

Operación:

Producto: "Ovulo Vaginal con Metronidazol"

Temperatura de fusión: 57 - 61 °C

Peso producto: 2 gramos

Corte por tira: 6 óvulos por tira

Tamaño de muestra: 50 piezas

4.5 Diseño estadístico

Los niveles de las variables independientes o factores de estudio se muestran en la tabla VII y VIII.

Tabla VII. Niveles de las variables independientes

Factores de estudio	Niveles		
	Dimensiones	+	-
X1. Espesor del contenedor	micras	0.116	0.086
X2. Temperatura de mordaza	°C	60	50
X3. Temperatura de precalentamiento	°C	269	211
X4. Velocidad de corte de máquina	tiras/min	39	36

La tabla VIII muestra la matriz de experimentación. Es importante mencionar por tratarse de un análisis preliminar, se realizaron las corridas una sola vez es decir, sin replicas.

Tabla VIII. Valores codificados y valores reales

Valores reales

No. corrida	orden	A	B	C	D
1	3	0,116	60	269	39
2	5	0,116	60	269	36
3	7	0,116	60	211	39
4	9	0,116	60	211	36
5	1	0,116	50	269	39
6	10	0,116	50	269	36
7	4	0,116	50	211	39
8	11	0,116	50	211	36
9	16	0,086	60	269	39
10	5	0,086	60	269	36
11	12	0,086	60	211	39
12	18	0,086	60	211	36
13	15	0,086	50	269	39
14	13	0,086	50	269	36
15	6	0,086	50	211	39
16	2	0,086	50	211	36

Valores codificados

No. corrida	orden	A	B	C	D
1	3	1	1	1	1
2	5	1	1	1	-1
3	7	1	1	-1	1
4	9	1	1	-1	-1
5	1	1	-1	1	1
6	10	1	-1	1	-1
7	4	1	-1	-1	1
8	11	1	-1	-1	-1
9	16	-1	1	1	1
10	5	-1	1	1	-1
11	12	-1	1	-1	1
12	18	-1	1	-1	-1
13	15	-1	-1	1	1
14	13	-1	-1	1	-1
15	6	-1	-1	-1	1
16	2	-1	-1	-1	-1

4.6 RESULTADOS

El ajuste de los resultados a un modelo de regresión que mejor describe la dependencia del porcentaje de fuga en función de espesor del contenedor, temperatura de mordaza, temperatura de precalor y velocidad de corte de máquina, se realizó con los resultados que se presentan en la tabla IX.

Tabla IX. Resultados del porcentaje de fuga en contenedores de óvulos

Corrida	X1 Espesor [mm]	X2 T.mord. [°C]	X3 T.prec. [°C]	X4 Vel. máq. [tira/min]	% FUGA	
					VACÍO	IMSS
1	0.116	60	269	39	4.4	6.7
2	0.116	60	269	36	6.2	8.8
3	0.116	60	211	39	2.2	8.8
4	0.116	60	211	36	6.7	6.7
5	0.116	50	269	39	0	23.3
6	0.116	50	269	36	1.1	3.3
7	0.116	50	211	39	10	16.67
8	0.116	50	211	36	1.1	1.1
9	0.086	60	269	39	2.2	4.4
10	0.086	60	269	36	1.1	2.2
11	0.086	60	211	39	2.2	5.5
12	0.086	60	211	36	0	0
13	0.086	50	269	39	1.1	2.2
14	0.086	50	269	36	0	2.2
15	0.086	50	211	39	2.2	4.4
16	0.086	50	211	36	3.3	3.3

CAPITULO V

**ANÁLISIS DE RESULTADOS Y
DISCUSIÓN**

5. COMPARACIÓN DE LA PRUEBA DE HERMETICIDAD POR EL MÉTODO DE VACÍO vs. LA PRUEBA DE HERMETICIDAD DE ACUERDO A LA NORMA IMSS

5.1 Comparación de varianzas: Prueba de "F"

La tabla X de resultados de la prueba de F, nos permite hacer una comparación de las varianzas de cada una de las pruebas de hermeticidad, observándose que se tienen F calculada de 0.2136, la cual es menor al valor crítico de F para un nivel de significancia de $0.0025 = 0.4161$, por lo tanto, se puede considerar que las varianzas de las 2 pruebas son iguales, porque la $F_{\text{Cal}} < F_{\alpha 0.0025}$ es decir, que con un nivel de confianza de 0.9975, se considera que NO hay diferencia de las varianzas de las 2 pruebas de hermeticidad.

Esto nos permite seleccionar la prueba para comparación de medias de las 2 pruebas considerando varianzas iguales.

Tabla X. Prueba de F

$H_0: \sigma^2_{\text{Vacio}} = \sigma^2_{\text{IMSS}}$

$H_a: \sigma^2_{\text{Vacio}} \neq \sigma^2_{\text{IMSS}}$

	VACIO	IMSS
Media	2.7313	6.2231
Varianza	7.8663	36.8188
Observaciones	16	16
Grados de libertad	15	15
F	0.2136	
p(F<f) una cola	0.9975	
Valor crítico para F (una cola)	0.4161	

5.1.2 Comparación de medias: prueba de "T"

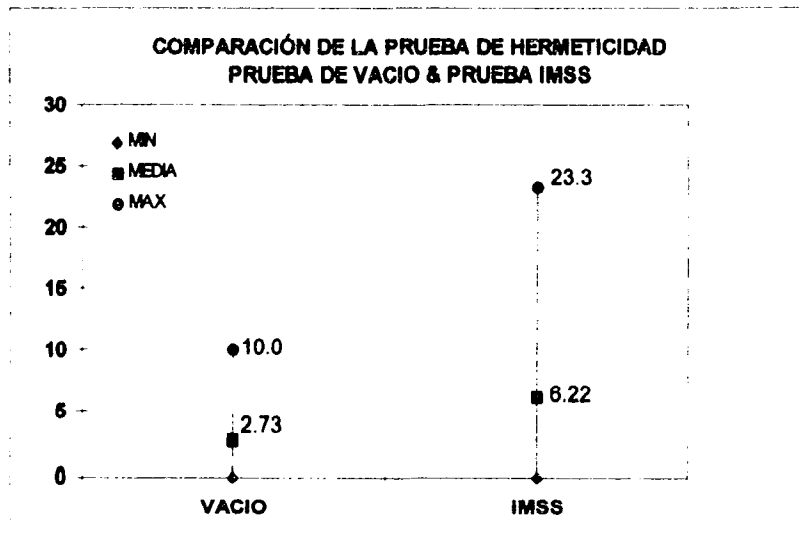
La tabla XI de comparación de medias nos permite observar que hay una diferencia estadísticamente significativa entre la prueba de hermeticidad realizada por el método de vacío y la prueba de hermeticidad realizada de acuerdo a la norma IMSS, ya que la t calculada (-2.0895) es mayor a la t crítica ($t_{\alpha = 0.0452} = -2.0423$), por lo tanto, podemos decir que éstas 2 pruebas NO son equivalentes.

Tabla XI
 $H_0: \mu_{\text{vacío}} = \mu_{\text{IMSS}}$

	VACÍO	IMSS
Media	2.7313	6.2231
Varianza	7.8663	36.8188
Observaciones	16	16
Varianza agrupada	22.3426	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	30	
Estadístico t	-2.0895	
$P(T \leq t)$ dos colas	0.0452	
Valor crítico de t (dos colas)	-2.0423	

En la gráfica 1 se muestra la diferencia de las dispersiones que muestra cada una de las 2 pruebas, observándose que la prueba por el método de vacío tiene menor dispersión que la prueba realizada de acuerdo a la norma IMSS.

Gráfica 1. Prueba IMSS vs. Vacío



La prueba de hermeticidad aplicando vacío NO es estadísticamente equivalente, con la prueba especificada por el IMSS.

La prueba de hermeticidad especificada por el IMSS, es más sensible a cambios en las condiciones de operación del proceso de sellado de óvulos.

5.2. Análisis de resultados del plan de experiencias

Los resultados del plan de experiencias se analizaron con el programa SAS ® versión 6.08, de acuerdo al método "stepwise", para regresión, a fin de determinar el mejor modelo que explique la variación de la respuesta - prueba de hermeticidad, según la norma IMSS para contenedores de óvulos- obteniéndose los resultados que se muestran en la tabla XII

Tabla XII. Método stepwise

Paso del análisis	Variable introducida en cada paso	R ² parcial	R ² modelo	F calculada	Prob > F
1	X1	0.2963	0.2963	5.8952	0.0293
2	X4	0.2228	0.5191	6.0227	0.0290
3	X2X4	0.0950	0.6141	2.9532	0.1114
4	X1X4	0.0811	0.6952	2.9266	0.1151

En la tabla XII se puede observar que todas las variables mostradas son significantes a un nivel de 0.15, observándose que NO hay un efecto significativo del factor X3 (temperatura de precalor), por consiguiente éste factor NO influye en el proceso de sellado de los óvulos.

En función de los resultados de la tabla XII, se determinó el siguiente modelo:

$$Y = 6.22 + 3.20X1 + 2.77X4 + 1.67X1X4 - 1.81X2X4$$

En la tabla XIII se muestran las estadísticas del modelo determinado, observándose que los factores que tienen mayor probabilidad de influir sobre el proceso son: X1 (espesor) con probabilidad de 0.9925 y X4 (velocidad de máquina) con probabilidad de 0.9838.

Tabla XIII. Factores que influyen sobre la respuesta

R ² modelo	F modelo	Prob modelo > F	Prob coeficiente > F
0.6952	6.27	0.0070	Intercepto = 0.0001 X1 = 0.0075 X4 = 0.0162 X1X4 = 0.1151 X2X4 = 0.0911

De acuerdo a los coeficientes determinados observamos que son los que tienen mayor peso sobre la variación de la respuesta.

5.2.1 VALIDACIÓN DEL MODELO (VERIFICACIÓN DE SUPUESTOS)

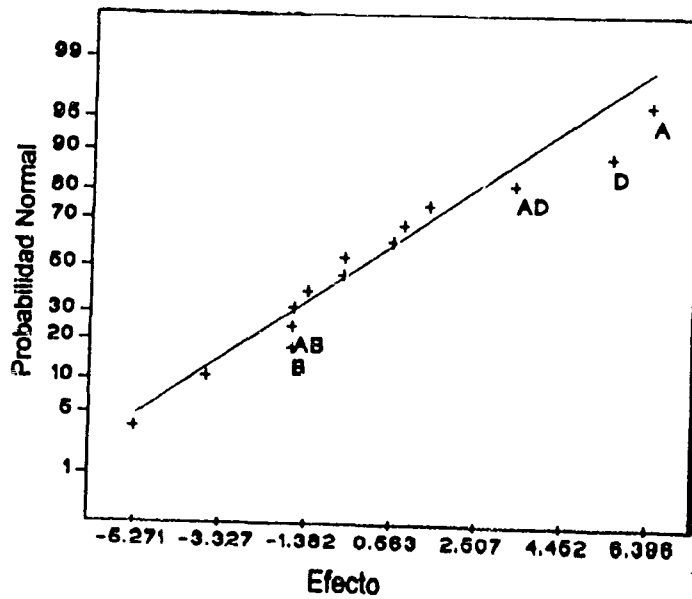
5.2.1.1 Relación funcional y aditividad

Existe aleatorización de las experiencias, se planteó un diseño experimental 2^4 en el que se consideraron los efectos que pueden tener influencia sobre la respuesta de estudio, por lo cual, éste supuesto se cumple.

5.2.1.2 Normalidad

La gráfica 2, muestra que los errores tienen una distribución de probabilidades aproximada a la normal, por lo cual, éste supuesto se cumple.

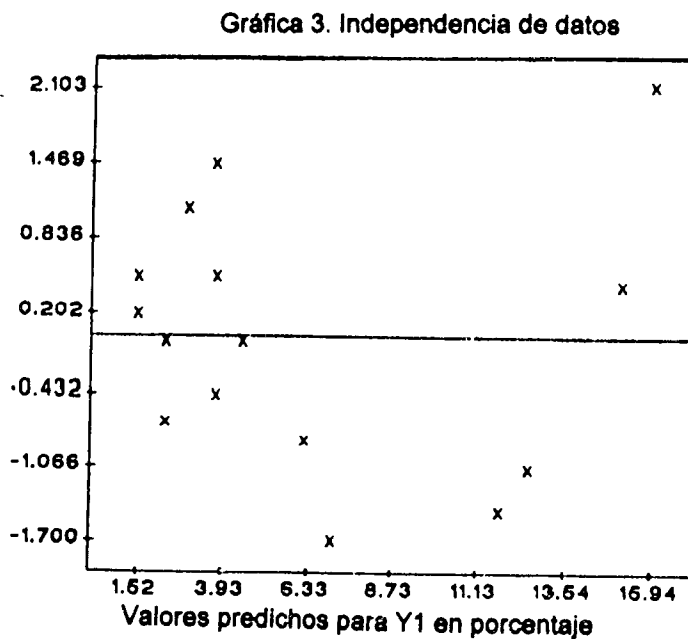
Gráfica 2. Normalidad



R1: Y1
A: 6.396
D: 5.546
AD: 3.346
AB: -1.671
B: -1.671

5.2.1.3 Homogeneidad de varianzas e independencia

En la gráfica 3 se observa que los resultados de cada experiencia tienen una varianza significativamente diferente, es decir, que NO hay homogeneidad de varianzas y que el cuadrado medio del error es un estimador sesgado de la varianza. Se requiere que éste estimador sea lineal o insesgado, lo cual NO se cumple.



Con la finalidad de evitar la heterogeneidad de varianza, se hizo una transformación de la respuesta, es decir, se consideró el logaritmo de la prueba de hermeticidad según norma IMSS y se verificó que ningún supuesto del análisis de varianza se violara.

A continuación se muestra el análisis de los resultados para la respuesta transformada.

5.3 Análisis de resultados con respuesta transformada

La tabla XIV de análisis de varianza para el modelo, nos muestra que el modelo es significativamente importante ya que presenta una probabilidad de 0.9757.

Tabla XIV Resultados de Análisis de Varianza para el modelo
 $\text{Log (IMSS)} = b_0 + b_1X_1 + b_4x_4 + b_{24}X_2X_4 + b_{14}X_1X_4$
 $H_0: b_1; b_4; b_{24}; b_{14} = 0$
 $H_a: \text{al menos uno de los coeficientes} \neq 0$

Fuente	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F	Pr>F
Modelo	4	5.992	1.498	4.511	0.0243
Error	10	3.321	0.332		
Total	14	9.313			

En la tabla XV del análisis de regresión del modelo determinado se presentan 2 coeficientes de correlación R^2 , uno es el NO ajustado y tiene un valor de 0.6434 y el otro que es el ajustado que presenta un valor de 0.5008, éste último siempre tiene un valor menor que el primero, pero es más realista porque considera las desviaciones estándar de los residuales con respecto a la sumatoria de los cuadrados medios de las desviaciones con respecto a la media de la respuesta; mientras que la R^2 NO ajustada sólo considera suma de cuadrados de los residuales sin tomar en cuenta su varianza.

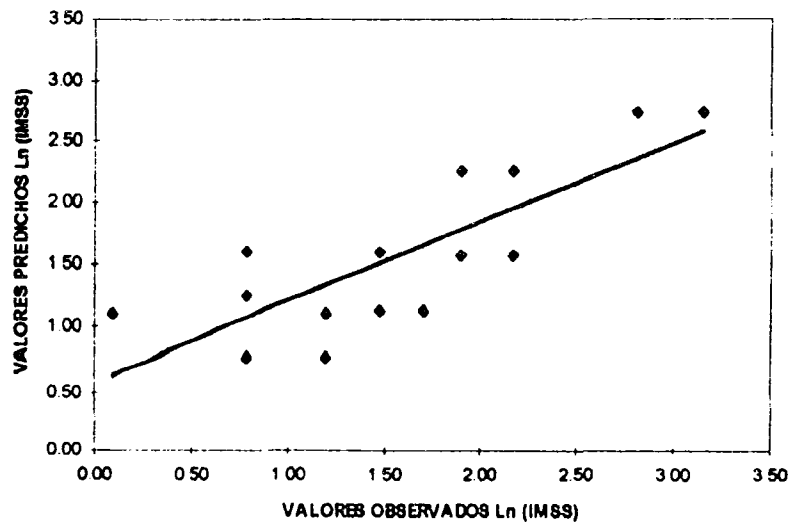
El modelo determinado presenta un C.V. de 36.578, lo cual indica que el modelo determinado no es satisfactorio para predecir la respuesta de la prueba de hermeticidad de acuerdo a la norma IMSS, sin embargo, el modelo determinado es importante ya que nos permite identificar los factores que afectan significativamente la variación de la respuesta estudiada.

Tabla XV. Resultados del ANVA para el modelo

R-cuadrada	0.6434	Raíz cuadrada del cuadrado medio del error	0.5763
Adj. R-cuadrada	0.5008	C.V	36.578

La gráfica 4 nos presenta la relación entre los valores observados y los valores predichos

Gráfica 4. Valores observados vs. valores predichos



La tabla XVI de resultados del análisis de varianza para los factores considerados en el modelo determinado permite detectar si los factores del modelo tienen un efecto sobre el valor esperado de la respuesta LOG(IMSS) que sea significativamente mayor a los niveles de ruido.

En éste caso la suma de cuadrados indica que los efectos de los factores espesor de los contenedores de óvulos (X1) y el factor velocidad de máquina (X4), tiene un efecto significativamente importante sobre el valor esperado de la respuesta, ya que tienen una probabilidad mayor a 0.95.

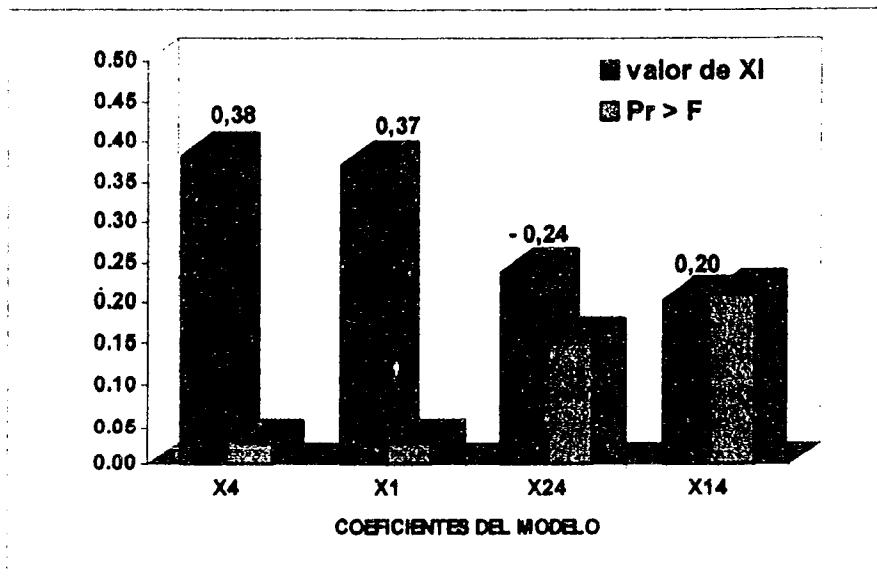
Las interacciones entre la velocidad de máquina y el espesor de los de los óvulos (X1X4), así como, la interacción entre velocidad de máquina y la temperatura de la mordaza (X2X4) presentan una probabilidad inferior a 0.95, por consiguiente estas interacciones se considera que NO tienen un efecto significativamente importante sobre la variación de la respuesta LOG(IMSS).

Tabla XVI. Análisis de varianza del modelo

Fuente	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F	Pr>F
X4	1	2.144	2.144	6.457	0.0293
X1	1	2.020	2.020	6.081	0.0333
X24	1	0.829	0.829	2.495	0.1453
X14	1	0.597	0.597	1.797	0.2097

La gráfica 5 Pareto nos muestra el orden de importancia de cada uno de los factores del modelo. El factor velocidad de la máquina X4, tiene un efecto mayor, después se observa que afecta casi de igual manera el factor espesor de los contenedores, mostrando que las interacciones X2X4 y X1X4 no afecta ya que presentan probabilidades menor al 0.9.

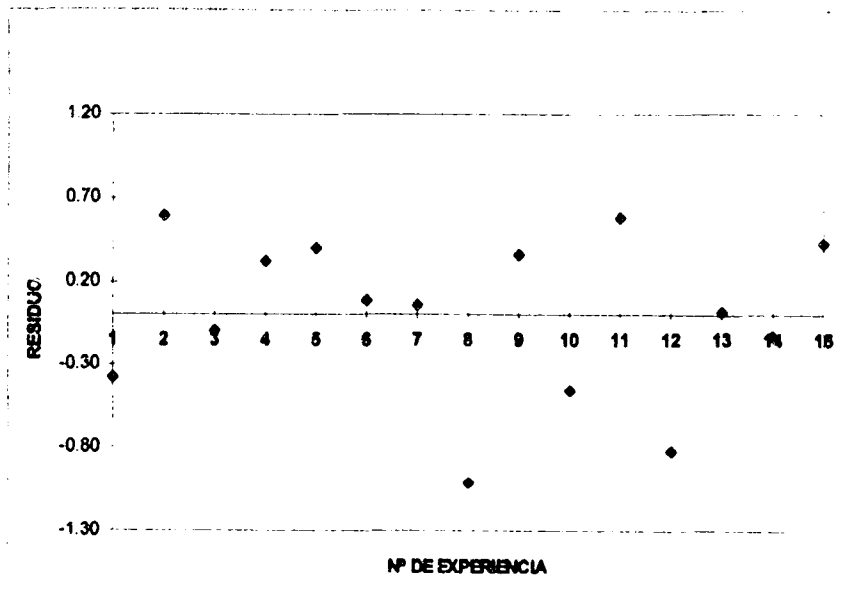
Gráfica 5. Coeficientes del modelo



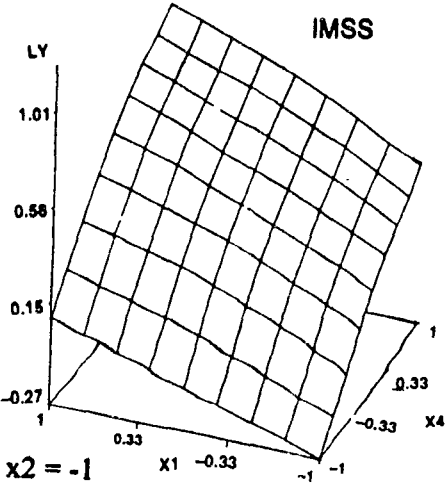
Un estudio completo de los residuos es importante a fin de detectar eventuales anomalías, en los diseños factoriales 2^k , que consideran los supuestos de que el error experimental o sea, la diferencia entre el valor experimental de la respuesta y el valor predicho por el modelo, satisface la suposición usual de normalidad, con una media nula y una desviación estándar constante, estas suposiciones imponen en toda investigación se debe asegurar que existe un comportamiento normal de los residuos, independencia de los residuos con respecto a la realización de las experiencias, independencia de los residuos con respecto a la magnitud de la respuesta.

En la gráfica 6 de comportamiento de los residuos con respecto al orden de cada una de las experiencias observamos que hay un comportamiento aleatorio y nos permite estimar que NO hay ninguna violación de los supuestos antes mencionados, lo cual atribuye un valor importante al modelo determinado.

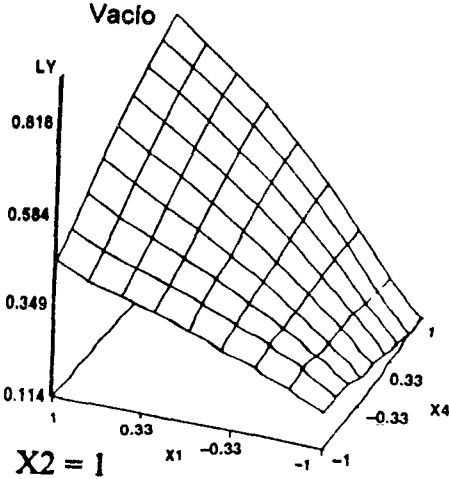
Gráfica 6. Residuo vs. No. de experiencia



La gráfica de superficie de respuesta (7 y 8) nos permite describir la evolución de la respuesta LOG(IMSS), en función de los 2 factores que la afectan significativamente, se obtuvieron 2 superficies de respuesta una donde se fijó el factor X2 (temperatura de la mordaza) que esta considerada en el modelo a un nivel mínimo ($X2 = -1 = 50^\circ\text{C}$) y observamos un comportamiento ligeramente diferente que cuando se fija dicho factor a su nivel máximo ($X2 = 1 = 60^\circ\text{C}$)



Gráfica 7 Superficie de respuesta

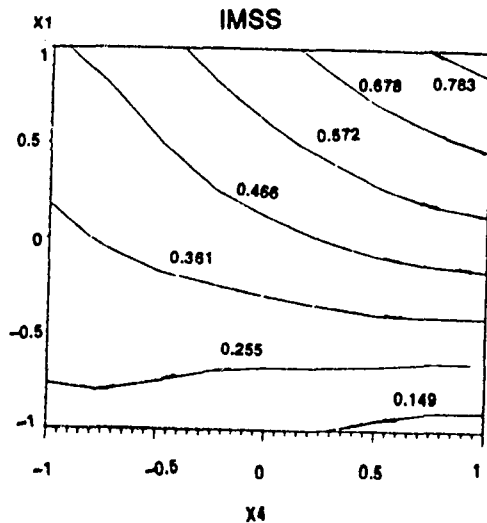


Gráfica 8

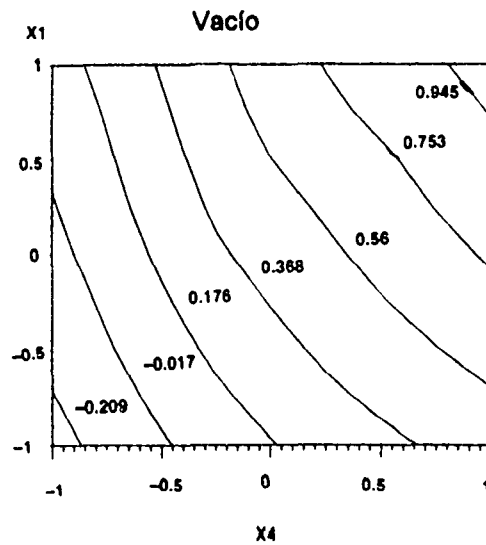
Las gráficas de iso respuesta o de contorno (9 y 10) son importantes porque nos facilitan la búsqueda de un óptimo de la respuesta en estudio, en nuestro caso, nos permite determinar las combinaciones que se pueden tener entre los factores considerados en el modelo, para minimizar nuestra respuesta que es el objetivo que se busca, ya que se quiere minimizar el número de piezas defectuosas por mal sellado.

Observamos tanto en la superficie de respuesta, como en la de iso respuesta que cuando se trabajó con el nivel mínimo de temperatura de la mordaza ($X_2 = -1 = 50\text{ }^\circ\text{C}$) se recomienda trabajar con el mínimo espesor del contenedor de óvulos ($X_1 = -1 = 0.086\text{ mm}$) y con la máquina que trabaja a la velocidad mínima de sellado ($X_4 = -1 = 36\text{ tiras/minuto}$), ya que con un nivel de probabilidad de 0.5 podemos estimar que vamos a obtener el mínimo de piezas defectuosas.

En el caso de que se trabaje con el máximo nivel de la temperatura de mordaza ($X_2 = 1 = 60\text{ }^\circ\text{C}$) de acuerdo a los resultados, se recomienda trabajar con el nivel mínimo de espesor ($X_1 = -1 = 0.086\text{ mm}$) y el nivel máximo de la velocidad de sellado ($X_4 = 1 = 39\text{ tiras/minuto}$).



$x_2 = 1$
Gráfica 9



$x_2 = -1$
Gráfica 10

Curvas de iso respuesta o de contorno

6. CONCLUSIONES

La prueba de hermeticidad, según el método IMSS NO es equivalente estadísticamente a la prueba aplicando vacío.

La prueba de hermeticidad del IMSS, presenta una correlación con las condiciones de operación del proceso de sellado de óvulos, mientras que la prueba aplicando vacío NO presenta correlación alguna, con las condiciones del proceso estudiadas, por lo tanto, la prueba de hermeticidad según el método IMSS, nos permite controlar el proceso de sellado.

Los factores de estudio que afectan la respuesta del proceso de sellado de óvulos - prueba de hermeticidad, según el método IMSS - son: espesor del contenedor (X1), velocidad de corte de la máquina (X4), las interacciones entre espesor de los contenedores de óvulos y la velocidad de corte de la máquina (X1X4) y la interacción entre la temperatura de la mordaza de la máquina y la velocidad de corte de la máquina (X2X4).

El factor que tiene mayor influencia sobre la variación de la respuesta - prueba de hermeticidad según método IMSS - es la velocidad de corte de máquina, sin embargo, el efecto del espesor de los contenedores, es también significativo. Existe una relación directamente proporcional entre éstos factores y el porcentaje de fuga en los contenedores.

La transformación de la respuesta de la prueba de hermeticidad según IMSS, expresada en forma logarítmica, nos permite obtener un modelo que explica su variación y que cumple con todos los supuestos de un análisis de varianza, por lo tanto, se considera que el modelo propuesto es válido. Este modelo queda expresado de la siguiente manera:

$$\text{Log}(Y) = 1.555 + 0.382 \cdot X4 + 0.371 \cdot X1 + 0.202 \cdot X1 \cdot X4 - 0.238 \cdot X2 \cdot X4$$

Y = Prueba de hermeticidad según IMSS [%]

X1 = Espesor de los contenedores [mm]

X2 = Temperatura de mordaza [°C]

X4 = Velocidad de corte de máquina [tiras / minuto]

El modelo es estadísticamente significativo, ya que presenta una probabilidad de 0.9757 es decir, el modelo propuesto se ajusta a los factores estudiados y a la respuesta o sea, la prueba de hermeticidad según el método IMSS.

El coeficiente de correlación (r^2) indica la capacidad predictiva inherente del modelo, en éste caso, tenemos un valor de 0.6434, lo cual quiere decir que la variación de la respuesta se explica solamente en un 64.34% por el modelo.

El Coeficiente de Variación (C.V.) es de 36.578%, lo cual muestra que existen factores, que afectan a la respuesta y que no se consideraron dentro del estudio.

Por lo antes descrito el modelo NO puede ser utilizado para hacer predicciones de la respuesta, pero nos permite seleccionar las condiciones de operación que minimizan la fuga en los contenedores.

Para obtener menor porcentaje de fuga, se recomienda trabajar en el nivel mínimo de temperatura de la mordaza (50 °C), con espesor mínimo de los contenedores (0.086 ± 2 mm) y con la velocidad mínima de la máquina (36 tiras/minuto).

Al utilizar la máquina con mayor velocidad (39 tiras/minuto) se recomienda trabajar con el nivel mínimo de espesor y con el nivel máximo de temperatura de mordaza.

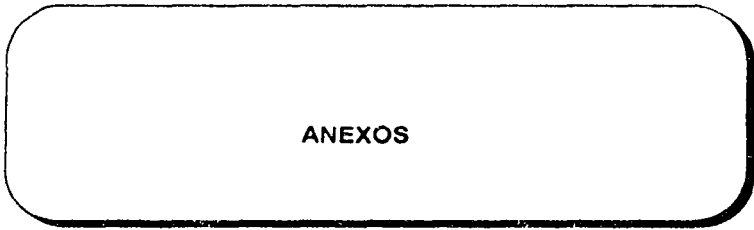
Se observó que el porcentaje de fugas, se ve disminuido en ambas máquinas llenadoras de óvulos, cuando se trabaja con contenedor de espesor 0.086 ± 2 mm. Esto da la pauta, para solicitar material con ésta especificación.

Este trabajo nos permitió mostrar como utilizar el diseño de experimentos para calificar y seleccionar condiciones de operación de un proceso de sellado de óvulos.

BIBLIOGRAFIA

- ❶ Box, G.E.P., Hunter, W.G. Hunter, J.S., *Statistics for Experimenters: An Introduction to Design, Data Analysis and Model Building*, John Wiley & Sons, New York (1978). Cap. 10. pp 306-342
- ❷ Daniel, C. *Applications of Statistics to Industrial Experiments*, John Wiley & Sons, New York (1976)
- ❸ Douglas Montgomery C. *Design and Analysis of Experiments*. De. John Wiley & Sons, New York (1991). Third Edition. Cap. 1. pp 1-10, Cap 9. 241-258 pp, Cap 11. pp 299-319. Cap. 16 pp 467.
- ❹ *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. 6ta. de. Secretaria de Salud. México. 1994 pp.18, 859
- ❺ Lachman Leon., Lieberman A. Herbert. "The theory and practice of industrial pharmacy" 3ra. de. Lea & Febiger. Philadelphia. 1986. Cap. 18 pp. 534-563. Cap 19 pp 564-588.
- ❻ Loftus T. Bernard. *Pharmaceutical Process Validation*. James Swarbrick. North Carolina. pp. 52-90
- ❼ Ma. Teresa Ventura Rios. *Diseños experimentales una herramienta estadística para la investigación en farmacia*. Cuautitlán Izcalli. Edo. de México. 1996. pp 67-80
- ❽ Milo Gibaldi. *Introducción a la Biofarmacia*. Editorial Acribia. España. 1974 pp.23- 45.
- ❾ Milo Gibaldi. *Biopharmaceutics and clinical Pharmacokinetics*. 3a. edición. Lea & Feriger. Filadelfia. 1984. pp. 104-108.

- ⑩ Nash R. A. Robert. *Pharmaceutical Process Validation*. 2da. de. Marcel Dekker, Inc. N.Y.
- ⑩⑨ Remington's *Pharmaceutical Sciences*. 17a. ed. Mack Publishing Co. Philadelphia. 1985 pp. Cap 37. pp. 726-738.
- ⑩⑩ The *United States Pharmacopeia*. XXIII-NF XVIII. Rand McNally. 1995. pp. 1948



**ANEXOS 1.
TRATAMIENTO ESTADISTICO**

Entrada datos SAS ®

```

data;
input ESPES TEMPOR TEMPREC VELMAQ VACIO IMSS;
X12=ESPES*TEMPOR; X13=ESPES*TEMPREC; X14=ESPES*VELMAQ;
X23=TEMPOR*TEMPREC; X24=VELMAQ*TEMPOR; X34=TEMPREC*VELMAQ;

CARDS;
+1 +1 +1 +1 4.4 6.7
+1 +1 +1 -1 6.2 8.8
+1 +1 -1 +1 2.2 8.8
+1 +1 -1 -1 6.7 6.7
+1 -1 +1 +1 0.0 23.3
+1 -1 +1 -1 1.1 3.3
+1 -1 -1 +1 10.0 18.67
+1 -1 -1 -1 1.1 1.1
-1 +1 +1 +1 2.2 4.4
-1 +1 +1 -1 1.1 2.2
-1 +1 -1 +1 2.1 5.5
-1 +1 -1 -1 0.0 0.0
-1 -1 +1 +1 1.1 2.2
-1 -1 +1 -1 0.0 2.2
-1 -1 -1 +1 2.2 4.4
-1 -1 -1 -1 3.3 3.3
.

PROC PRINT;
PROC REG;

MODEL IMSS= ESPES VELMAQ TEMPOR TEMPREC X12 X13 X14 X23 X24 X34
/SELECTION=BACKWARD SLE=0.05 SLS=0.05; /*SLE ES PARA QUE ENTRE UNA NUEVA
VARIABLE QUE SEA SIGNIFICATIVA A ESE NIVEL "SLS"
ES PARA QUE PERMANEZCA LA VARIABLE A ESE NIVEL*/
RUN;

```

Stepwise Procedure for Dependent Variable IMSS

Step 1 Variable ESPES Entered R-square = 0.29631231 C(p) = 2.57324498

	DF	Sum of Squares	Mean Square	F
Prob>F				
Regression	1	163.64805625	163.64805625	5.90
Error	14	388.63428750	27.75959196	
Total	15	552.28234375		

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Type II Sum of Squares	F
Prob>F				
INTERCEP	6.22312500	1.31718431	619.63655625	22.32
ESPES	3.19812500	1.31718431	163.64805625	5.90

Bounds on condition number: 1 1

Step 2 Variable VELMAQ Entered R-square = 0.51910335 C(p) = .04071716

	DF	Sum of Squares	Mean Square	F
Prob>F				
Regression	2	286.69161250	143.34580625	7.02
Error	13	265.59073125	20.43005625	
Total	15	552.28234375		

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Type II Sum of Squares	F
Prob>F				
INTERCEP	6.22312500	1.12999049	619.63655625	30.33
ESPES	3.19812500	1.12999049	163.64805625	8.01
VELMAQ	2.77312500	1.12999049	123.04355625	6.02

Bounds on condition number: 1 4

Step 3 Variable X24 Entered R-square = 0.61407978 C(p) = -0.00766190

	DF	Sum of Squares	Mean Square	F
Prob>F				
Regression	3	339.14541875	113.04847292	6.36
Error	12	213.13692500	17.76141042	
Total	15	552.28234375		

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Type II Sum of Squares	F
Prob>F				
INTERCEP	6.22312500	1.05360721	619.63655625	34.89
ESPEs	3.19812500	1.05360721	163.64805625	9.21
VELMAQ	2.77312500	1.05360721	123.04355625	6.93
X24	-1.81062500	1.05360721	52.45380625	2.95

Bounds on condition number: 1. 9

Step 4 Variable X14 Entered R-square = 0.69517880 C(p) = 0.31279206

	DF	Sum of Squares	Mean Square	F
Prob>F				
Regression	4	383.93497500	95.98374375	6.27
Error	11	168.34736875	15.30430625	
Total	15	552.28234375		

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Type II Sum of Squares	F
Prob>F				
INTERCEP	6.22312500	0.97801797	619.63655625	40.49
ESPEs	3.19812500	0.97801797	163.64805625	10.69
VELMAQ	2.77312500	0.97801797	123.04355625	8.04
X14	1.67312500	0.97801797	44.78955625	2.93
X24	-1.81062500	0.97801797	52.45380625	3.43

Bounds on condition number: 1. 16

All variables left in the model are significant at the 0.1500 level.
 No other variable met the 0.1500 significance level for entry into the model.

Summary of Stepwise Procedure for Dependent Variable IMSS

Step	Variable Entered	Removed	Number	Partial In	Model R**2	R**2	C(p)	F	Prob>F
1	ESPES		1	0.2963	0.2963	2.5732	5.8952		
2	VELMAQ		2	0.2228	0.5191	-0.0407	6.0227		
3	X24		3	0.0950	0.6141	-0.0077	2.9532		
4	X14		4	0.0811	0.6952	0.3128	2.9266		

SASUSER.LUCY3
Observations (N=16): all
ANALYSIS: Multiple regression and ANOVA
RESPONSE LOG(IMSS)
FACTORS X4 X1 X14 X24
CLASSES none
MODEL: Main effects only
OMITTED OBSERVATIONS none
ASSUMPTIONS VIOLATED none

INTERPRETATION:

There is statistical evidence that the explanatory variables in the model are related to the expected value of LOG(IMSS)

Overall Findings

This analysis is used to detect whether the expected value of LOG(IMSS) is related to the terms in the given model. 64.3% of the observed variation in LOG(IMSS) is attributable to variation among predictions based on the fitted model. Assuming that there is no relation between LOG(IMSS) and the explanatory variables in the model, there is a 2.43% chance of a proportion at least as large as this.

This constitutes statistical evidence that the expected value of LOG(IMSS) is related to the terms in the given model.

Response: LOG(IMSS)

R-square 0.6434 Root MSE 0.5763
Adj R-square 0.5008 C.V. 36.578

Source	DF	SS	MS	F	Pr > F
Model	4	5.992	1.498	4.511	<u>0.0243</u>
Error	10	3.321	0.332		
Total	14	9.313			

Overall Fit : The overall model is significant.

Analysis of Variance: ANOVA

Table Type III Sum of Squares

Response: LOG(IMSS)

Source	DF	SS	MS	F	Pr > F
X4	1	2.144	2.144	6.457	0.0293
X1	1	2.020	2.020	6.081	0.0333
X24	1	0.829	0.829	2.495	0.1453
X14	1	0.597	0.597	1.797	0.2097

Analysis of Variance

This analysis is used to detect which model effects have an effect on the expected value of LOG(IMSS) that is significantly greater than the background level of noise. In this case, the use of type III sums of squares indicates that the following model effects have a significant effect on the expected value of LOG(IMSS): VELMAQ, ESPES. Type I sums of square are appropriate for polynomial regression, i.e., all model terms are sequential powers of one predictor variable. In other cases type III sums of squares are preferred.

Analysis of Variance. ANOVA Table Type I Sum of Squares

Response: LOG(IMSS)

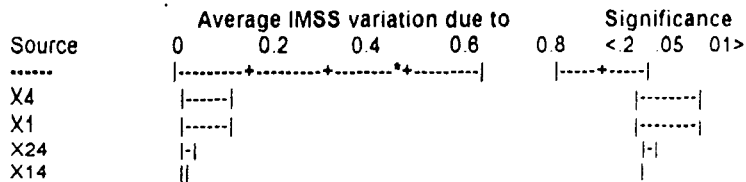
Source	DF	SS	MS	F	Pr > F
X4	1	2.239	2.239	6.743	0.0266
X1	1	2.435	2.435	7.334	0.0220
X14	1	0.489	0.489	1.472	0.2529
X24	1	0.829	0.829	2.495	0.1453

Analysis of Variance

This analysis is used to detect which model effects have an effect on the expected value of LOG(IMSS) that is significantly greater than the background level of noise. In this case, the use of type I sums of squares indicates that the following model effects have a significant effect on the expected value of LOG(IMSS): VELMAQ, ESPES. Type I sums of square are appropriate for polynomial regression, i.e., all model terms are sequential powers of one predictor variable. In other cases type III sums of squares are preferred.

Analysis of Variance: Pareto Chart Type I Sum of Squares

Response: LOG(IMSS)



Analysis of Variance

This analysis is used to detect which model effects have an effect on the expected value of LOG(IMSS) that is significantly greater than the background level of noise. In this case, the use of type I sums of squares indicates that the following model effects have a significant effect on the expected value of LOG(IMSS): VELMAQ, ESPES. Type I sums of square are appropriate for polynomial regression, i.e., all model terms are sequential powers of one predictor variable. In other cases type III sums of squares are preferred.

Parameter Estimates

Term	DF	Estimate	Std. Err	T	Pr > T
INTERCEPT	1	1.555	0.150	10.33	0.0000
X4	1	0.382	0.150	2.541	0.0293
X1	1	0.371	0.150	2.466	0.0333
X14	1	0.202	0.150	1.341	0.2097
X24	1	-0.238	0.150	-1.580	0.1453

The predicted model is :

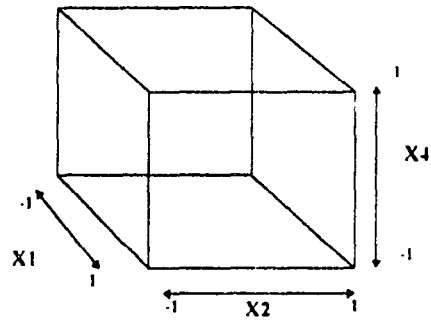
$$\text{LOG(IMSS)} = 1.555 + 0.382 \cdot X4 + 0.371 \cdot X1 + 0.202 \cdot X1 \cdot X4 - 0.238 \cdot X2 \cdot X4 .$$

Predicted values

Predicted LOG(IMSS)	Prediction Std Err	X4(VELMAQ)	X1(ESPESOR)	X2
0.80111	0.64137	-1.00000	-1.00000	-1

Predicted values

Predicted LOG(IMSS)	Prediction Std Err	X4(VELMAQ)	X1(ESPESOR)	X2
1.42117	0.64137	-1.00000	-1.00000	1
1.54326	0.62949	-1.00000	1.00000	1
0.94578	0.62949	-1.00000	1.00000	-1
1.56584	0.62949	1.00000	-1.00000	
2.16332	0.62949	1.00000	-1.00000	
2.30799	0.62949	1.00000	1.00000	
1.68793	0.62949	1.00000	1.00000	



LA INTERPRETACION.

Hay evidencia estadística que los factores explicativos en el modelo están relacionados con el valor esperado de la respuesta IMSS.

Los Hallazgos Totales

Este análisis se usa para detectar si el valor esperado de la respuesta (IMSS) está relacionado con los términos en el modelo determinado. 64.3% de la variación observada en la respuesta (IMSS) es atribuible a la variación entre pronósticos con base en el modelo determinado. Dado que no hay relación entre la respuesta (IMSS) y los factores explicativos en el modelo, hay un 2.43% de oportunidad de una proporción por lo menos tan grande como esto. Esto constituye evidencia estadística de que el que valor esperado de la respuesta (IMSS) está relacionado con los términos en el modelo determinado.

El Ajuste Total : El modelo total es importante.

El análisis de Varianza

Este análisis se usa para detectar si los factores del modelo tienen un efecto sobre el valor esperado de la respuesta (IMSS) que sea significativamente mayor a los niveles de ruido. En este caso, el uso de la suma de cuadrados del Tipo I indica que los efectos siguientes de modelo tienen un efecto importante sobre el valor esperado de la respuesta (IMSS): VEU, MAQ, ESPE. La suma de cuadrados de Tipo I es apropiada para la regresión de polinomio, es decir, todos los términos de modelo son las facultades secuenciales de una predictiva variable. En otros casos, las sumas de cuadrados de Tipo III se prefieren.

ANEXO 2. PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN

PASO	PROCEDIMIENTO	CONDICIONES	Vo.Bo.														
1	Aleatorize las diferentes corridas	Se utilizaron números aleatorios	Verificó: _____														
2	Fijar condiciones de operación de cada corrida	<table border="0"> <tr> <td>Máquina:</td> <td>Llenadora de óvulos</td> </tr> <tr> <td>Marca:</td> <td>DBP</td> </tr> <tr> <td>Temperatura mordaza: [°C]</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>Temperatura precalentamiento: [°C]</td> <td>289</td> </tr> <tr> <td>Espesor del contenedor: [mm]</td> <td>0.116</td> </tr> <tr> <td>Velocidad de corte: [tiras/min]</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>Producto:</td> <td>Ovulo Vaginal con Metronidazol</td> </tr> </table>	Máquina:	Llenadora de óvulos	Marca:	DBP	Temperatura mordaza: [°C]	60	Temperatura precalentamiento: [°C]	289	Espesor del contenedor: [mm]	0.116	Velocidad de corte: [tiras/min]	39	Producto:	Ovulo Vaginal con Metronidazol	Verificó: _____
Máquina:	Llenadora de óvulos																
Marca:	DBP																
Temperatura mordaza: [°C]	60																
Temperatura precalentamiento: [°C]	289																
Espesor del contenedor: [mm]	0.116																
Velocidad de corte: [tiras/min]	39																
Producto:	Ovulo Vaginal con Metronidazol																
3	Muestreo Tomar muestras de un rollo de contenedor PVC, seleccionando 10 tiras con 6 óvulos, cada una al inicio, medio y al final del rollo.	Uso de guantes de hule látex Sanitizante en uso Uniforme limpio Colocar en un recipiente plástico	Verificó: _____														
4	Realizar la prueba de hermeticidad aplicando vacío de acuerdo al procedimiento de la compañía.	Introducir las tiras en un desecador de vidrio, conteniendo agua con azul de metileno sometido a presión de 15 pulgadas de mercurio durante un minuto	Verificó: _____														
5	Realizar la prueba de hermeticidad de acuerdo a la norma IMSS	Introducir las tiras en un vaso de precipitado de vidrio de 1 litro que contenga 500 mililitros de agua a 40 °C	Verificó: _____														

ANEXO 2. (Continuación)

PASO	PROCEDIMIENTO	CONDICIONES	Vo.Bo.														
1	Aleatorize las diferentes corridas	Se utilizaron números aleatorios	Verificó: _____														
2	Fijar condiciones de operación de cada corrida	<table border="0"> <tr> <td>Máquina:</td> <td>Llenadora de óvulos</td> </tr> <tr> <td>Marca:</td> <td>DBP</td> </tr> <tr> <td>Temperatura mordaza: [°C]</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>Temperatura precalentamiento: [°C]</td> <td>269</td> </tr> <tr> <td>Espesor del contenedor: [mm]</td> <td>0.116</td> </tr> <tr> <td>Velocidad de corte: [tiras/min]</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>Producto:</td> <td>Ovulo Vaginal con Metronidazol</td> </tr> </table>	Máquina:	Llenadora de óvulos	Marca:	DBP	Temperatura mordaza: [°C]	60	Temperatura precalentamiento: [°C]	269	Espesor del contenedor: [mm]	0.116	Velocidad de corte: [tiras/min]	36	Producto:	Ovulo Vaginal con Metronidazol	Verificó: _____
Máquina:	Llenadora de óvulos																
Marca:	DBP																
Temperatura mordaza: [°C]	60																
Temperatura precalentamiento: [°C]	269																
Espesor del contenedor: [mm]	0.116																
Velocidad de corte: [tiras/min]	36																
Producto:	Ovulo Vaginal con Metronidazol																
3	Muestreo Tomar muestras de un rollo de contenedor PVC, seleccionando 10 tiras con 6 óvulos, cada una al inicio, medio y al final del rollo.	Uso de guantes de hule látex Sanitizante en uso Uniforme limpio Colocar en un recipiente plástico	Verificó: _____														
4	Realizar la prueba de hermeticidad aplicando vacío de acuerdo al procedimiento de la compañía.	Introducir las tiras en un desecador de vidrio, conteniendo agua con azul de metileno sometido a presión de 15 pulgadas de mercurio durante un minuto	Verificó: _____														
5	Realizar la prueba de hermeticidad de acuerdo a la norma IMSS	Introducir las tiras en un vaso de precipitado de vidrio de 1 litro que contenga 500 mililitros de agua a 40 °C	Verificó: _____														

ANEXO 2. (Continuación)

PASO	PROCEDIMIENTO	CONDICIONES	Vo.Bo.
1	Aleatorize las diferentes corridas	Se utilizaron números aleatorios	Verificó: _____
2	Fijar condiciones de operación de cada corrida	Máquina: Llenadora de óvulos Marca: DBP Temperatura mordaza: [°C] 60 Temperatura precalentamiento: [°C] 211 Espesor del contenedor: [mm] 0.116 Velocidad de corte: [tiras/min] 39 Producto: Ovulo Vaginal con Metronidazol	Verificó: _____
3	Muestreo Tomar muestras de un rollo de contenedor PVC, seleccionando 10 tiras con 6 óvulos, cada una al inicio, medio y al final del rollo.	Uso de guantes de hule látex Sanitizante en uso Uniforme limpio Colocar en un recipiente plástico	Verificó: _____
4	Realizar la prueba de hermeticidad aplicando vacío de acuerdo al procedimiento de la compañía.	Introducir las tiras en un desecador de vidrio, conteniendo agua con azul de metileno sometido a presión de 15 pulgadas de mercurio durante un minuto	Verificó: _____
5	Realizar la prueba de hermeticidad de acuerdo a la norma IMSS	Introducir las tiras en un vaso de precipitado de vidrio de 1 litro que contenga 500 mililitros de agua a 40 °C	Verificó: _____

ANEXO 2. (Continuación)

PASO	PROCEDIMIENTO	CONDICIONES	Vo.Bo.
1	Aleatorize las diferentes corridas	Se utilizaron números aleatorios	Verificó: _____
2	Fijar condiciones de operación de cada corrida	Máquina: Llenadora de óvulos Marca: DBP Temperatura mordaza: [°C] 60 Temperatura precalentamiento: [°C] 211 Espesor del contenedor: [mm] 0.116 Velocidad de corte: [tiras/min] 36 Producto: Ovulo Vaginal con Metronidazol	Verificó: _____
3	Muestreo Tomar muestras de un rollo de contenedor PVC, seleccionando 10 tiras con 6 óvulos, cada una al inicio, medio y al final del rollo.	Uso de guantes de hule látex Sanitizante en uso Uniforme limpio Colocar en un recipiente plástico	Verificó: _____
4	Realizar la prueba de hermeticidad aplicando vacío de acuerdo al procedimiento de la compañía.	Introducir las tiras en un desecador de vidrio, conteniendo agua con azul de metileno sometido a presión de 15 pulgadas de mercurio durante un minuto	Verificó: _____
5	Realizar la prueba de hermeticidad de acuerdo a la norma IMSS	Introducir las tiras en un vaso de precipitado de vidrio de 1 litro que contenga 500 mililitros de agua a 40 °C	Verificó: _____

ANEXO 2 (Continuación)

PASO	PROCEDIMIENTO	CONDICIONES	Vo.Bo.
1	Aleatorize las diferentes corridas	Se utilizaron números aleatorios	Verificó: _____
2	Fijar condiciones de operación de cada corrida	Máquina: Llenadora de óvulos Marca: DBP Temperatura mordaza: [°C] 50 Temperatura precalentamiento: [°C] 269 Espesor del contenedor: [mm] 0.116 Velocidad de corte: [tiras/min] 39 Producto: Ovulo Vaginal con Metronidazol	Verificó: _____
3	Muestreo Tomar muestras de un rollo de contenedor PVC, seleccionando 10 tiras con 6 óvulos, cada una al inicio, medio y al final del rollo.	Uso de guantes de hule látex Sanitizante en uso Uniforme limpio Colocar en un recipiente plástico	Verificó: _____
4	Realizar la prueba de hermeticidad aplicando vacío de acuerdo al procedimiento de la compañía.	Introducir las tiras en un desecador de vidrio, conteniendo agua con azul de metileno sometido a presión de 15 pulgadas de mercurio durante un minuto	Verificó: _____
5	Realizar la prueba de hermeticidad de acuerdo a la norma IMSS	Introducir las tiras en un vaso de precipitado de vidrio de 1 litro que contenga 500 mililitros de agua a 40 °C	Verificó: _____

ANEXO 2 (Continuación)

PASO	PROCEDIMIENTO	CONDICIONES	Vo.Bo.														
1	Aleatorize las diferentes comidas	Se utilizaron números aleatorios	Verificó: _____														
2	Fijar condiciones de operación de cada corrida	<table border="0"> <tr> <td>Máquina:</td> <td>Llenadora de óvulos</td> </tr> <tr> <td>Marca:</td> <td>DBP</td> </tr> <tr> <td>Temperatura mordaza: [°C]</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>Temperatura precalentamiento: [°C]</td> <td>269</td> </tr> <tr> <td>Espesor del contenedor: [mm]</td> <td>0.116</td> </tr> <tr> <td>Velocidad de corte: [tiras/min]</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>Producto:</td> <td>Ovulo Vaginal con Metronidazol</td> </tr> </table>	Máquina:	Llenadora de óvulos	Marca:	DBP	Temperatura mordaza: [°C]	50	Temperatura precalentamiento: [°C]	269	Espesor del contenedor: [mm]	0.116	Velocidad de corte: [tiras/min]	36	Producto:	Ovulo Vaginal con Metronidazol	Verificó: _____
Máquina:	Llenadora de óvulos																
Marca:	DBP																
Temperatura mordaza: [°C]	50																
Temperatura precalentamiento: [°C]	269																
Espesor del contenedor: [mm]	0.116																
Velocidad de corte: [tiras/min]	36																
Producto:	Ovulo Vaginal con Metronidazol																
3	Muestreo Tomar muestras de un rollo de contenedor PVC, seleccionando 10 tiras con 6 óvulos, cada una al inicio, medio y al final del rollo.	Uso de guantes de hule látex Sanitizante en uso Uniforme limpio Colocar en un recipiente plástico	Verificó: _____														
4	Realizar la prueba de hermeticidad aplicando vacío de acuerdo al procedimiento de la compañía.	Introducir las tiras en un desecador de vidrio, conteniendo agua con azul de metileno sometido a presión de 15 pulgadas de mercurio durante un minuto	Verificó: _____														
5	Realizar la prueba de hermeticidad de acuerdo a la norma IMSS	Introducir las tiras en un vaso de precipitado de vidrio de 1 litro que contenga 500 mililitros de agua a 40 °C	Verificó: _____														

ANEXO 2 (Continuación)

PASO	PROCEDIMIENTO	CONDICIONES	Vo.Bo.														
1	Aleatorize las diferentes corridas	Se utilizaron números aleatorios	Verificó: _____														
2	Fijar condiciones de operación de cada corrida	<table border="0"> <tr> <td>Máquina:</td> <td>Llenadora de óvulos</td> </tr> <tr> <td>Marca:</td> <td>DBP</td> </tr> <tr> <td>Temperatura mordaza: [°C]</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>Temperatura precalentamiento: [°C]</td> <td>211</td> </tr> <tr> <td>Espesor del contenedor: [mm]</td> <td>0.116</td> </tr> <tr> <td>Velocidad de corte: [tiras/min]</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>Producto:</td> <td>Ovulo Vaginal con Metronidazol</td> </tr> </table>	Máquina:	Llenadora de óvulos	Marca:	DBP	Temperatura mordaza: [°C]	50	Temperatura precalentamiento: [°C]	211	Espesor del contenedor: [mm]	0.116	Velocidad de corte: [tiras/min]	39	Producto:	Ovulo Vaginal con Metronidazol	Verificó: _____
Máquina:	Llenadora de óvulos																
Marca:	DBP																
Temperatura mordaza: [°C]	50																
Temperatura precalentamiento: [°C]	211																
Espesor del contenedor: [mm]	0.116																
Velocidad de corte: [tiras/min]	39																
Producto:	Ovulo Vaginal con Metronidazol																
3	Muestreo Tomar muestras de un rollo de contenedor PVC, seleccionando 10 tiras con 6 óvulos, cada una al inicio, medio y al final del rollo	Uso de guantes de hule látex Sanizante en uso Uniforme limpio Colocar en un recipiente plástico	Verificó: _____														
4	Realizar la prueba de hermeticidad aplicando vacío de acuerdo al procedimiento de la compañía.	Introducir las tiras en un desecador de vidrio, conteniendo agua con azul de metileno sometido a presión de 15 pulgadas de mercurio durante un minuto	Verificó: _____														
5	Realizar la prueba de hermeticidad de acuerdo a la norma IMSS	Introducir las tiras en un vaso de precipitado de vidrio de 1 litro que contenga 500 mililitros de agua a 40 °C	Verificó: _____														

ANEXO 2 (Continuación)

PASO	PROCEDIMIENTO	CONDICIONES	Vo.Bo.														
1	Aleatorize las diferentes corridas	Se utilizaron números aleatorios	Verificó: _____														
2	Fijar condiciones de operación de cada corrida	<table border="0"> <tr> <td>Máquina:</td> <td>Llenadora de óvulos</td> </tr> <tr> <td>Marca:</td> <td>DBP</td> </tr> <tr> <td>Temperatura mordaza: [°C]</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>Temperatura precalentamiento: [°C]</td> <td>211</td> </tr> <tr> <td>Espesor del contenedor: [mm]</td> <td>0.116</td> </tr> <tr> <td>Velocidad de corte: [tiras/min]</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>Producto:</td> <td>Ovulo Vaginal con Metronidazol</td> </tr> </table>	Máquina:	Llenadora de óvulos	Marca:	DBP	Temperatura mordaza: [°C]	50	Temperatura precalentamiento: [°C]	211	Espesor del contenedor: [mm]	0.116	Velocidad de corte: [tiras/min]	36	Producto:	Ovulo Vaginal con Metronidazol	Verificó: _____
Máquina:	Llenadora de óvulos																
Marca:	DBP																
Temperatura mordaza: [°C]	50																
Temperatura precalentamiento: [°C]	211																
Espesor del contenedor: [mm]	0.116																
Velocidad de corte: [tiras/min]	36																
Producto:	Ovulo Vaginal con Metronidazol																
3	<p>Muestreo</p> <p>Tomar muestras de un rollo de contenedor PVC, seleccionando 10 tiras con 6 óvulos, cada una al inicio, medio y al final del rollo.</p>	<p>Uso de guantes de hule látex</p> <p>Sanitizante en uso</p> <p>Uniforme limpio</p> <p>Colocar en un recipiente plástico</p>	Verificó: _____														
4	Realizar la prueba de hermeticidad aplicando vacío de acuerdo al procedimiento de la compañía.	Introducir las tiras en un desecador de vidrio, conteniendo agua con azul de metileno sometido a presión de 15 pulgadas de mercurio durante un minuto	Verificó: _____														
5	Realizar la prueba de hermeticidad de acuerdo a la norma IMSS	Introducir las tiras en un vaso de precipitado de vidrio de 1 litro que contenga 500 mililitros de agua a 40 °C	Verificó: _____														

ANEXO 2 (Continuación)

PASO	PROCEDIMIENTO	CONDICIONES	Vo.Bo.
1	Aleatorize las diferentes comidas	Se utilizaron números aleatorios	Verificó: _____
2	Fijar condiciones de operación de cada corrida	Máquina: Llenadora de óvulos Marca: DBP Temperatura mordaza: [°C] 60 Temperatura precalentamiento: [°C] 269 Espesor del contenedor: [mm] 0.086 Velocidad de corte: [tiras/min] 39 Producto: Ovulo Vaginal con Metronidazol	Verificó: _____
3	Muestreo Tomar muestras de un rollo de contenedor PVC, seleccionando 10 tiras con 6 óvulos, cada una al inicio, medio y al final del rollo.	Uso de guantes de hule látex Sanitizante en uso Uniforme limpio Colocar en un recipiente plástico	Verificó: _____
4	Realizar la prueba de hermeticidad aplicando vacío de acuerdo al procedimiento de la compañía.	Introducir las tiras en un desecador de vidrio, conteniendo agua con azul de metileno sometido a presión de 15 pulgadas de mercurio durante un minuto	Verificó: _____
5	Realizar la prueba de hermeticidad de acuerdo a la norma IMSS	Introducir las tiras en un vaso de precipitado de vidrio de 1 litro que contenga 500 mililitros de agua a 40 °C	Verificó: _____

ANEXO 2 (Continuación)

PASO	PROCEDIMIENTO	CONDICIONES	Vo.Bo.														
1	Aleatorize las diferentes corridas	Se utilizaron números aleatorios	Verificó: _____														
2	Fijar condiciones de operación de cada corrida	<table border="0"> <tr> <td>Máquina:</td> <td>Llenadora de óvulos</td> </tr> <tr> <td>Marca:</td> <td>DBP</td> </tr> <tr> <td>Temperatura mordaza: [°C]</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>Temperatura precalentamiento: [°C]</td> <td>269</td> </tr> <tr> <td>Espesor del contenedor: [mm]</td> <td>0.086</td> </tr> <tr> <td>Velocidad de corte: [tiras/min]</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>Producto:</td> <td>Ovulo Vaginal con Metronidazol</td> </tr> </table>	Máquina:	Llenadora de óvulos	Marca:	DBP	Temperatura mordaza: [°C]	60	Temperatura precalentamiento: [°C]	269	Espesor del contenedor: [mm]	0.086	Velocidad de corte: [tiras/min]	36	Producto:	Ovulo Vaginal con Metronidazol	Verificó: _____
Máquina:	Llenadora de óvulos																
Marca:	DBP																
Temperatura mordaza: [°C]	60																
Temperatura precalentamiento: [°C]	269																
Espesor del contenedor: [mm]	0.086																
Velocidad de corte: [tiras/min]	36																
Producto:	Ovulo Vaginal con Metronidazol																
3	Muestreo Tomar muestras de un rollo de contenedor PVC, seleccionando 10 tiras con 6 óvulos, cada una al inicio, medio y al final del rollo.	Uso de guantes de hule látex Sanitizante en uso Uniforme limpio Colocar en un recipiente plástico	Verificó: _____														
4	Realizar la prueba de hermeticidad aplicando vacío de acuerdo al procedimiento de la compañía.	Introducir las tiras en un desecador de vidrio, conteniendo agua con azul de metileno sometido a presión de 15 pulgadas de mercurio durante un minuto	Verificó: _____														
5	Realizar la prueba de hermeticidad de acuerdo a la norma IMSS	Introducir las tiras en un vaso de precipitado de vidrio de 1 litro que contenga 500 mililitros de agua a 40 °C	Verificó: _____														

ANEXO 2 (Continuación)

PASO	PROCEDIMIENTO	CONDICIONES	Vo.Bo.
1	Aleatorize las diferentes corridas	Se utilizaron números aleatorios	Verificó: _____
2	Fijar condiciones de operación de cada corrida	Máquina: Llenadora de óvulos Marca: DBP Temperatura mordaza: [°C] 60 Temperatura precalentamiento: [°C] 211 Espesor del contenedor: [mm] 0.086 Velocidad de corte: [tiras/min] 39 Producto: Ovulo Vaginal con Metronidazol	Verificó: _____
3	Muestreo Tomar muestras de un rollo de contenedor PVC, seleccionando 10 tiras con 6 óvulos, cada una al inicio, medio y al final del rollo.	Uso de guantes de hule látex Sanitizante en uso Uniforme limpio Colocar en un recipiente plástico	Verificó: _____
4	Realizar la prueba de hermeticidad aplicando vacío de acuerdo al procedimiento de la compañía.	Introducir las tiras en un desecador de vidrio, conteniendo agua con azul de metileno sometido a presión de 15 pulgadas de mercurio durante un minuto	Verificó: _____
5	Realizar la prueba de hermeticidad de acuerdo a la norma IMSS	Introducir las tiras en un vaso de precipitado de vidrio de 1 litro que contenga 500 mililitros de agua a 40 °C	Verificó: _____

ANEXO 2 (Continuación)

PASO	PROCEDIMIENTO	CONDICIONES	Vo.Bo.														
1	Aleatorize las diferentes corridas	Se utilizaron números aleatorios	Verificó: _____														
2	Fijar condiciones de operación de cada corrida	<table border="0"> <tr> <td>Máquina:</td> <td>Llenadora de óvulos</td> </tr> <tr> <td>Marca:</td> <td>DBP</td> </tr> <tr> <td>Temperatura mordaza: [°C]</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>Temperatura precalentamiento: [°C]</td> <td>211</td> </tr> <tr> <td>Espesor del contenedor: [mm]</td> <td>0.086</td> </tr> <tr> <td>Velocidad de corte: [tiras/min]</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>Producto:</td> <td>Ovulo Vaginal con Metronidazol</td> </tr> </table>	Máquina:	Llenadora de óvulos	Marca:	DBP	Temperatura mordaza: [°C]	60	Temperatura precalentamiento: [°C]	211	Espesor del contenedor: [mm]	0.086	Velocidad de corte: [tiras/min]	36	Producto:	Ovulo Vaginal con Metronidazol	Verificó: _____
Máquina:	Llenadora de óvulos																
Marca:	DBP																
Temperatura mordaza: [°C]	60																
Temperatura precalentamiento: [°C]	211																
Espesor del contenedor: [mm]	0.086																
Velocidad de corte: [tiras/min]	36																
Producto:	Ovulo Vaginal con Metronidazol																
3	Muestreo Tomar muestras de un rollo de contenedor PVC, seleccionando 10 tiras con 6 óvulos, cada una al inicio, medio y al final del rollo.	Uso de guantes de hule látex Sanitizante en uso Uniforme limpio Colocar en un recipiente plástico	Verificó: _____														
4	Realizar la prueba de hermeticidad aplicando vacío de acuerdo al procedimiento de la compañía.	Introducir las tiras en un desecador de vidrio, conteniendo agua con azul de metileno sometido a presión de 15 pulgadas de mercurio durante un minuto	Verificó: _____														
5	Realizar la prueba de hermeticidad de acuerdo a la norma IMSS	Introducir las tiras en un vaso de precipitado de vidrio de 1 litro que contenga 500 mililitros de agua a 40 °C	Verificó: _____														

ANEXO 2 (Continuación)

PASO	PROCEDIMIENTO	CONDICIONES	Vo.Bo.														
1	Aleatorize las diferentes corridas	Se utilizaron números aleatorios	Verificó: _____														
2	Fijar condiciones de operación de cada corrida	<table border="0"> <tr> <td>Máquina</td> <td>Llenadora de óvulos</td> </tr> <tr> <td>Marca:</td> <td>DBP</td> </tr> <tr> <td>Temperatura mordaza: [°C]</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>Temperatura precalentamiento: [°C]</td> <td>269</td> </tr> <tr> <td>Espesor del contenedor: [mm]</td> <td>0.086</td> </tr> <tr> <td>Velocidad de corte: [tiras/min]</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>Producto:</td> <td>Ovulo Vaginal con Metronidazol</td> </tr> </table>	Máquina	Llenadora de óvulos	Marca:	DBP	Temperatura mordaza: [°C]	50	Temperatura precalentamiento: [°C]	269	Espesor del contenedor: [mm]	0.086	Velocidad de corte: [tiras/min]	39	Producto:	Ovulo Vaginal con Metronidazol	Verificó: _____
Máquina	Llenadora de óvulos																
Marca:	DBP																
Temperatura mordaza: [°C]	50																
Temperatura precalentamiento: [°C]	269																
Espesor del contenedor: [mm]	0.086																
Velocidad de corte: [tiras/min]	39																
Producto:	Ovulo Vaginal con Metronidazol																
3	Muestreo Tomar muestras de un rollo de contenedor PVC, seleccionando 10 tiras con 6 óvulos, cada una al inicio, medio y al final del rollo.	Uso de guantes de hule látex Sanitizante en uso Uniforme limpio Colocar en un recipiente plástico	Verificó: _____														
4	Realizar la prueba de hermeticidad aplicando vacío de acuerdo al procedimiento de la compañía.	Introducir las tiras en un desecador de vidrio, conteniendo agua con azul de metileno sometido a presión de 15 pulgadas de mercurio durante un minuto	Verificó: _____														
5	Realizar la prueba de hermeticidad de acuerdo a la norma IMSS	Introducir las tiras en un vaso de precipitado de vidrio de 1 litro que contenga 500 mililitros de agua a 40 °C	Verificó: _____														

ANEXO 2 (Continuación)

PASO	PROCEDIMIENTO	CONDICIONES	Vo.Bo.														
1	Aleatorize las diferentes corridas	Se utilizaron números aleatorios	Verificó: _____														
2	Fijar condiciones de operación de cada corrida	<table border="0"> <tr> <td>Máquina:</td> <td>Llenadora de óvulos</td> </tr> <tr> <td>Marca:</td> <td>DBP</td> </tr> <tr> <td>Temperatura mordaza: [°C]</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>Temperatura precalentamiento: [°C]</td> <td>269</td> </tr> <tr> <td>Espesor del contenedor: [mm]</td> <td>0.086</td> </tr> <tr> <td>Velocidad de corte: [tiras/min]</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>Producto:</td> <td>Ovulo Vaginal con Metronidazol</td> </tr> </table>	Máquina:	Llenadora de óvulos	Marca:	DBP	Temperatura mordaza: [°C]	50	Temperatura precalentamiento: [°C]	269	Espesor del contenedor: [mm]	0.086	Velocidad de corte: [tiras/min]	36	Producto:	Ovulo Vaginal con Metronidazol	Verificó: _____
Máquina:	Llenadora de óvulos																
Marca:	DBP																
Temperatura mordaza: [°C]	50																
Temperatura precalentamiento: [°C]	269																
Espesor del contenedor: [mm]	0.086																
Velocidad de corte: [tiras/min]	36																
Producto:	Ovulo Vaginal con Metronidazol																
3	Muestreo Tomar muestras de un rollo de contenedor PVC, seleccionando 10 tiras con 6 óvulos, cada una al inicio, medio y al final del rollo.	Uso de guantes de hule látex Sanitizante en uso Uniforme limpio Colocar en un recipiente plástico	Verificó: _____														
4	Realizar la prueba de hermeticidad aplicando vacío de acuerdo al procedimiento de la compañía.	Introducir las tiras en un desecador de vidrio, conteniendo agua con azul de metileno sometido a presión de 15 pulgadas de mercurio durante un minuto	Verificó: _____														
5	Realizar la prueba de hermeticidad de acuerdo a la norma IMSS	Introducir las tiras en un vaso de precipitado de vidrio de 1 litro que contenga 500 mililitros de agua a 40 °C	Verificó: _____														

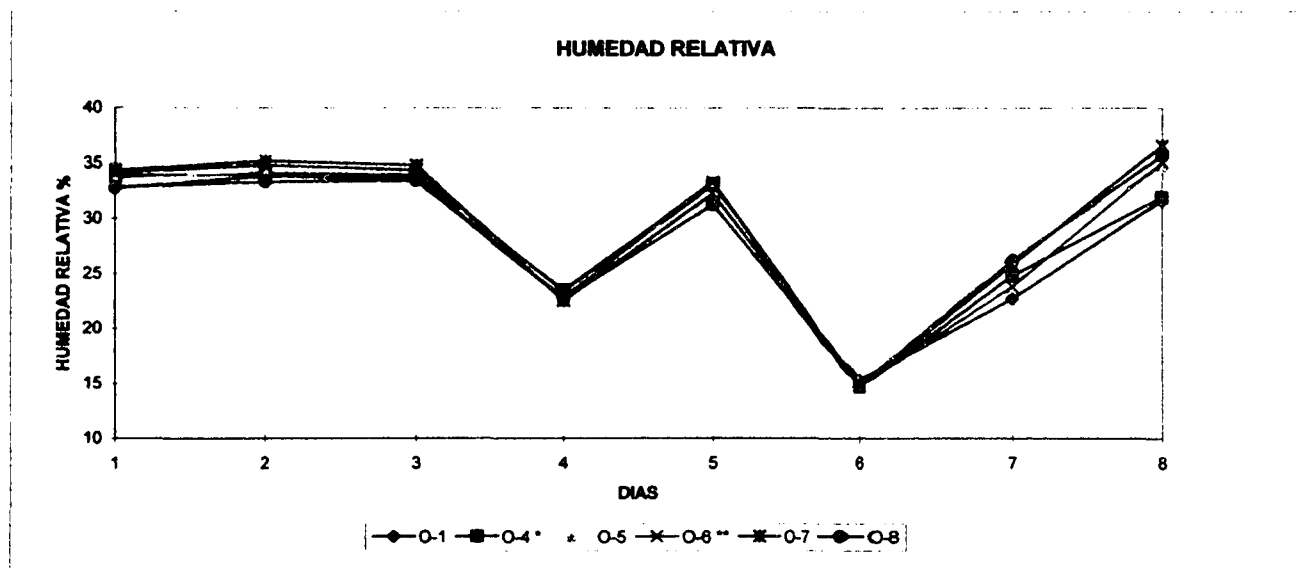
ANEXO 2 (Continuación)

PASO	PROCEDIMIENTO	CONDICIONES	Vo.Bo.														
1	Aleatorize las diferentes corridas	Se utilizaron números aleatorios	Verificó: _____														
2	Fijar condiciones de operación de cada corrida	<table border="0"> <tr> <td>Máquina:</td> <td>Llenadora de óvulos</td> </tr> <tr> <td>Marca:</td> <td>DBP</td> </tr> <tr> <td>Temperatura mordaza: [°C]</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>Temperatura precalentamiento: [°C]</td> <td>211</td> </tr> <tr> <td>Espesor del contenedor: [mm]</td> <td>0.086</td> </tr> <tr> <td>Velocidad de corte: [tiras/min]</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>Producto:</td> <td>Ovulo Vaginal con Metronidazol</td> </tr> </table>	Máquina:	Llenadora de óvulos	Marca:	DBP	Temperatura mordaza: [°C]	50	Temperatura precalentamiento: [°C]	211	Espesor del contenedor: [mm]	0.086	Velocidad de corte: [tiras/min]	39	Producto:	Ovulo Vaginal con Metronidazol	Verificó: _____
Máquina:	Llenadora de óvulos																
Marca:	DBP																
Temperatura mordaza: [°C]	50																
Temperatura precalentamiento: [°C]	211																
Espesor del contenedor: [mm]	0.086																
Velocidad de corte: [tiras/min]	39																
Producto:	Ovulo Vaginal con Metronidazol																
3	Muestreo Tomar muestras de un rollo de contenedor PVC, seleccionando 10 tiras con 6 óvulos, cada una al inicio, medio y al final del rollo.	Uso de guantes de hule látex Sanitizante en uso Uniforme limpio Colocar en un recipiente plástico	Verificó: _____														
4	Realizar la prueba de hermeticidad aplicando vacío de acuerdo al procedimiento de la compañía.	Introducir las tiras en un desecador de vidrio, conteniendo agua con azul de metileno sometido a presión de 15 pulgadas de mercurio durante un minuto	Verificó: _____														
5	Realizar la prueba de hermeticidad de acuerdo a la norma IMSS	Introducir las tiras en un vaso de precipitado de vidrio de 1 litro que contenga 500 mililitros de agua a 40 °C	Verificó: _____														

ANEXO 2 (Continuación)

PASO	PROCEDIMIENTO	CONDICIONES	Vo.Bo.
1	Aleatorize las diferentes corridas	Se utilizaron números aleatorios	Verificó: _____
2	Fijar condiciones de operación de cada corrida	Máquina: Llenadora de óvulos Marca: DBP Temperatura mordaza: [°C] 50 Temperatura precalentamiento: [°C] 211 Espesor del contenedor: [mm] 0.086 Velocidad de corte: [tiras/min] 36 Producto: Ovulo Vaginal con Metronidazol	Verificó: _____
3	Muestreo Tomar muestras de un rollo de contenedor PVC, seleccionando 10 tiras con 6 óvulos, cada una al inicio, medio y al final del rollo.	Uso de guantes de hule látex Sanitizante en uso Uniforme limpio Colocar en un recipiente plástico	Verificó: _____
4	Realizar la prueba de hermeticidad aplicando vacío de acuerdo al procedimiento de la compañía.	Introducir las tiras en un desecador de vidrio, conteniendo agua con azul de metileno sometido a presión de 15 pulgadas de mercurio durante un minuto	Verificó: _____
5	Realizar la prueba de hermeticidad de acuerdo a la norma IMSS	Introducir las tiras en un vaso de precipitado de vidrio de 1 litro que contenga 500 mililitros de agua a 40 °C	Verificó: _____

ANEXO 3. MONITOREO AMBIENTAL DEL ÁREA DE OVULOS



* Cuarto de fabricación

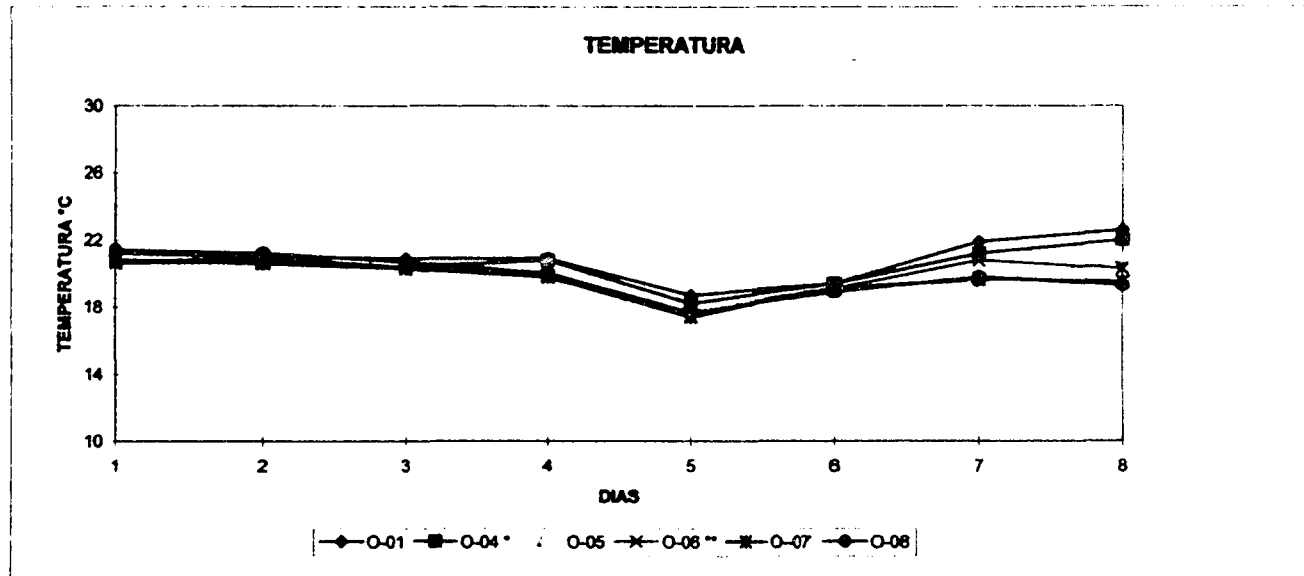
** Cuarto de llenado

CUARTO

DIAS MONITOREADOS

	1	2	3	4	5	6	7	8
O-1	32,7	33,8	33,6	22,8	33	15,3	22,7	31,6
O-4*	33,8	34	33,9	23,5	33,1	14,7	24,8	31,9
O-5	33,6	34,2	34,3	22,6	33,1	14,9	26,6	34,7
O-6**	34,1	34,8	34,4	23,3	33,3	14,8	23,8	35,1
O-7	34,3	35,2	34,8	22,5	32,2	14,8	25,8	36,6
O-8	32,8	33,3	33,4	22,7	31,2	15	26,1	35,7

ANEXO 3. (Continuación)

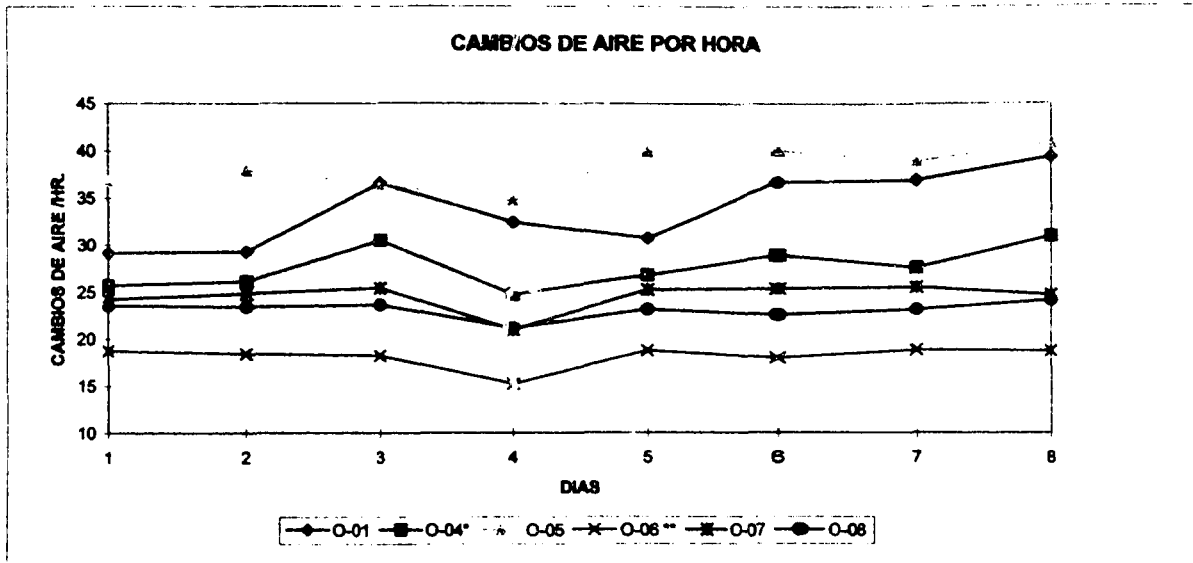


* Cuarto de fabricación

** Cuarto de llenado

CUARTO	DIAS MONITOREADOS							
	1	2	3	4	5	6	7	8
O-01	21,2	21	20,9	20,9	18,7	19,4	21,9	22,6
O-04*	20,7	20,9	20,4	20,8	18,2	19,4	21,2	22
O-05	20,7	20,8	20,4	20,1	17,8	19,2	19,5	20,7
O-06**	20,6	20,7	20,3	19,9	17,5	19,1	20,8	20,3
O-07	20,8	20,6	20,3	19,8	17,4	19,1	19,7	19,5
O-08	21,4	21,2	20,7	20	17,6	18,9	19,8	19,3

ANEXO 3. (Continuación)



* Cuarto de fabricación

** Cuarto de llenado

CUARTO	DIAS MONITOREADOS							
	1	2	3	4	5	6	7	8
O-01	29,14	29,3	36,6	32,4	30,74	36,68	36,9	39,36
O-04*	25,67	26,1	30,5	24,7	26,8	28,88	27,6	30,94
O-05	36,84	37,9	36,5	34,7	39,97	40,02	38,9	40,82
O-06**	18,72	18,4	18,2	15,2	18,73	17,95	18,8	18,7
O-07	24,19	24,8	25,4	20,9	25,21	25,28	25,5	24,66
O-08	23,53	23,4	23,6	21,1	23,11	22,5	23,1	24,1