

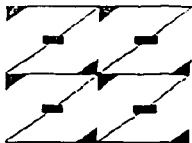
50524
76



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"**

*"Validación del proceso de revisado
electrónico de ampollas y viales en una
Máquina de Inspección Automática EISAI
AIM 287-1"*



T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
YESENIA OLMO MEZA
DIRECTOR: Q.F.B. JOSE LUIS BALDERAS LOPEZ
MEXICO, D.F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

A



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Agradezco a.....

A mi madre por su apoyo incondicional.

A Oscar por su cariño que me ha impulsado a seguir adelante, a pesar de todo.

A mi amigo y maestro José Luis B. por su infinita paciencia.

A mis amigos de quienes he aprendido tanto, sobre todo a Chayo, por que sin saberlo le inyecto alegría a mi vida..

A todas las personas que de alguna u otra forma me ayudaron en la realización de este trabajo, y particularmente a cada uno de los Sinodales, por su valiosa intervención.

"Dedico esta edición a mis enemigos, que tanto me han ayudado en mi carrera"
Camilo José C.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Este trabajo se desarrolló en:

Lemery, S.A. de C.V.,
Mártires de Río Blanco No. 54,
Col. Huichapan C.P. 16030
México, D.F. A.P. 23-14,
bajo la asesoría de
QFB Juan Francisco Herrera
QFB José Luis Balderas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
Tabla de contenido	3
Notaciones empleadas	4
Resumen	5
Introducción	6
Fundamentación teórica	7
A. Marco regulatorio	7
B. Contaminantes de Inyectables	11
C. Métodos de detección	14
D. Descripción de la Máquina de Inspección Automática	18
E. Principio de detección	28
F. Validación	31
Planteamiento del problema	34
Objetivos	35
Hipótesis	36
Metodología	37
A. Material	37
B. Tipo de estudio	38
C. Población	38
D. Criterios	38
E. Variables	39
F. Procedimiento	39
Procedimiento y Resultados	41
Conclusiones	74
Sugerencias	75
Referencias	76
Anexo	78

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

NOTACIONES EMPLEADAS

AIM	Máquina de Inspección Automática
BP	British Pharmacopeia
DA	Conjunto de fotodiodos verticales
EP	European Pharmacopeia
FDA	Food and Drugs Administration
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
LED	Lámpara Indicadora de rechazo
MGA	Método General de Análisis
USP	The United States Pharmacopeia
APK	Revisor Manual de ampollitas EISAI, voltaje 100v

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN

En el presente trabajo se realizó la validación prospectiva del proceso de Revisado Electrónico de la Máquina de Inspección Automática EISAI AIM 287-1. Con los resultados obtenidos se generó evidencia documentada de que el proceso inspecciona de manera confiable y consistente, ampollitas y viales, asegurando la calidad de los productos revisados por dicho proceso.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN

Uno de los objetivos de la industria farmacéutica, es el de garantizar la calidad de sus productos, a través de un diseño, evaluación y control del proceso de manufactura, lo que puede obtenerse, entre otras cosas, con buenas prácticas de manufactura y con la validación de procesos.

La validación de procesos asegura la calidad consistente de un medicamento, ya que de esta manera sus procesos serán más eficientes por lo que disminuyen los rechazos.⁽¹⁾

Una prueba requerida antes de la liberación de un producto parenteral terminado es: "La evaluación de material extraño".

Se reconoce desde hace mucho tiempo que el material extraño en soluciones parenterales es inaceptable porque cabe esperar que el usuario llegue a la conclusión de que el producto es de calidad inferior. Hoy en día se reconoce que la presencia de partículas en solución puede ser nociva, en especial si se administra por vía intravenosa. Si bien los datos que definen la magnitud del riesgo y los efectos producidos todavía son limitados, se ha demostrado que las partículas de goma, sustancias químicas insolubles, pelusas y otros materiales extraños pueden provocar embolias en órganos vitales de los animales y del hombre.^(1,2)

La revisión manual de las soluciones parenterales resulta subjetiva ya que la calidad y éxito depende de cada inspector, sin embargo, continúa siendo un método de control de calidad para detectar partículas visibles en productos parenterales. Con el sistema electrónico se pretende superar esta eficiencia.

En este trabajo se hablara de la importancia de la validación del proceso de inspección electrónica de los productos parenterales, la calificación del equipo, y los Procedimientos Normalizados de Operación que generan la evidencia documentada de que se obtendrán productos que cumplan con las especificaciones y atributos de calidad deseados.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

A. MARCO REGULATORIO

a) Antecedentes

Después de establecer que las soluciones inyectables deberían ser productos "substancialmente" claros, en la USP XII, se consideró oportuno cambiar el "substancialmente" por "perfectamente". En la décimo tercera edición de la USP que apareció en 1947, se regresó a la definición de 1942, es decir, que las soluciones inyectables deberían ser "substancialmente" libres de partículas, y en la página 666, bajo el título de "Clarity of solutions", se estableció un procedimiento oficial de revisión de las ampollitas y frascos de inyectables, que consiste en una observación a simple vista, es decir, sin aditamentos de amplificación, sobre un fondo negro primero y blanco después, de muy abundante muestra de los envases previamente agitados con cierta precaución. Se preveía también la intensidad y la distancia de las fuentes luminosas, pero no se proporcionaba límites para la aceptación o el rechazo⁽⁷⁾.

Dos años después, el 25 de enero de 1949, la Corte del Distrito Norte de la Ciudad de New York en un juicio del Gobierno de los Estados Unidos contra Bristol Laboratories, Inc., rechazó esta reglamentación, considerándola excesivamente vaga. Por esta razón, en la siguiente edición de la USP (XIV, 1950) la monografía fue suprimida por completo, pero apareció un nuevo concepto: "Los buenos procedimientos de manufactura exigen que cada inyectable, en su envase final, sea sometido individualmente a una inspección visual". A esta recomendación, en la USP XV, se le agrega la frase: "siempre y cuando la construcción del envase lo permita". Y así se publicó en las siguientes ediciones de la USP hasta 1970⁽⁷⁾.

En la USP XVIII vuelve a aparecer el problema de las partículas, ya que a la página 797 se antepone a la frase arriba transcrita, lo siguiente: "Debe tomarse toda la precaución en la preparación de todos los productos destinados a ser inyectados para prevenir la contaminación con microorganismos y con materiales extraños". La edición XIX de la USP de 1975, página 584, al final de la monografía dedicada a las soluciones inyectables reconstituídas, abre un inciso sobre partículas extrañas y establece que la solución es esencialmente libre de partículas de material extraño que puedan observarse en inspección visual". Unos meses después, en el primer suplemento (julio 1975), esta especificación se extiende a todos los inyectables, ya que a la recomendación acerca de la inspección visual de cada envase se le agrega: "... que todo envase cuyo contenido demuestre evidencia de contaminación con material extraño visible debe ser rechazado"⁽⁷⁾.

Finalmente, en la USP edición XX de 1980, se hace la distinción entre soluciones inyectables de pequeño volumen y de gran volumen, y para estas últimas se fija un procedimiento analítico de filtración por membrana y recuento microscópico de las partículas extrañas y se establecen límites de tolerancia por mL de 50 partículas iguales o mayores de 10 micras y 5 iguales o mayores de 25 micras. Según la USP XXIV, página 1971: define a las partículas extrañas, a las sustancias extrañas, móviles, no disueltas en la fase líquida, distintas de las burbujas

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

gaseosas, no intencionalmente presentes en las soluciones parenterales. La misma USP afirma que las soluciones inyectables de pequeño volumen son las que contienen 100ml. o menos⁽⁷⁾.

En esta revisión de antecedentes se ha tomado en cuenta solamente a la USP, y debido a que las demás farmacopeas no tratan el problema de las partículas, sino hasta 1970, conservando los mismos conceptos, variando solamente la forma de expresarlo.

b) Las farmacopeas

En un artículo titulado Calificación de personal para control óptico de ampollitas se hace una revisión de los límites para partículas en productos inyectables de pequeño volumen, que algunas farmacopeas indicaban anteriormente:⁽⁸⁾

Alemania Occidental: Prácticamente libre de partículas

USP XXI: Partículas $\leq 10\mu\text{m}$, no más de 10,000/recipiente Partículas $\geq 25\mu\text{m}$, no más de 1,000/recipiente

BP-1988. Sólo para parenterales de gran volumen

Farmacopea Japonesa X. Sólo para parenterales de gran volumen

Farmacopea Suiza. Ausencia de partículas suspendidas verificado por inspección óptica
Alemania Oriental. Partículas $\geq 10\mu\text{m}$, no más de 200/ml, y partículas $\geq 50\mu\text{m}$, no más de 0.5/ml.

Dinamarca: Libre de partículas bajo inspección óptica.

Actualmente se tiene lo siguiente:

- J USP XXV: Indica que todas las soluciones inyectables, de gran volumen y algunas de pequeño volumen estarán sujetas a los límites establecidos para las partículas en suspensión bajo el subtítulo de material particulado en inyectables lo cual se comprobará con una inspección de tipo manual o electrónico. Este capítulo excluye a las soluciones inyectables destinadas únicamente a la administración intramuscular y subcutánea.⁽²⁰⁾
- J BP 2000: Considera que las soluciones de infusión parenteral o soluciones inyectables con un volumen mayor a 100ml, sus partículas presentes no deben exceder a 25 por mililitro con un tamaño igual o mayor a $10\mu\text{m}$, y no exceder a 3 partículas de $25\mu\text{m}$ o más grandes. Para las soluciones de infusión parenteral o soluciones inyectables con volumen menor a 100ml, las partículas presentes no deben exceder a 6000 por contenedor con un tamaño de $10\mu\text{m}$ o mayores, y no deben exceder a las 600 partículas por contenedor de $25\mu\text{m}$ o más grandes. Para los polvos de uso parenteral con un volumen de 100ml. o menor, las partículas presentes no deben exceder a 10000 partículas por contenedor con un tamaño igual o mayor a $10\mu\text{m}$ y no deben exceder a 1000 partículas por contenedor de $25\mu\text{m}$ o de mayor tamaño⁽⁸⁾.
- J EP IV, 2002: Indica que las soluciones de infusión parenteral o soluciones inyectables con un volumen mayor a 100ml, las partículas presentes no deben exceder a 25 por mililitro con un tamaño igual o mayor a $10\mu\text{m}$, y no exceder a 3 partículas de $25\mu\text{m}$ o más grandes. Para las soluciones de infusión parenteral o soluciones inyectables con volumen menor a 100ml, las partículas presentes no deben exceder a 6000 por contenedor con un tamaño de $10\mu\text{m}$ o mayores, y no deben exceder a las 600 partículas por contenedor de $25\mu\text{m}$ o más grandes (si se

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

emplea un equipo de conteo de partículas por obstrucción de la luz). Si empleamos el método del microscópico; las soluciones de infusión parenteral o soluciones inyectables con un volumen mayor a 100mL, las partículas presentes no deben exceder a 12 partículas por mL de 10µm o de mayor tamaño. Para las soluciones de infusión parenteral o soluciones inyectables con volumen menor a 100mL, las partículas presentes de deben exceder a 3000 partículas por contenedor con un tamaño de 10µm o mayores y no deben exceder a 300 partículas por contenedor de 25µm o más grandes.⁽¹⁷⁾

- J FEUM 7ª edición: Contiene un MGA (0651) denominado: "Determinación microscópica de partículas en soluciones inyectables de gran volumen". Esta prueba se basa en la separación, por filtración, de las partículas contenidas en soluciones inyectables de gran volumen y en la medición y recuento de aquellas que tengan un tamaño de 10µm o mayor. Este método es aplicable a todas las soluciones inyectables de dosis única, para infusión intravenosa, cuya etiqueta declare un contenido mayor a 100mL.⁽¹⁷⁾
- J FEUM 7ª edición. Primer suplemento: Realiza una modificación al MGA (0651) denominándolo "Determinación de partículas en soluciones inyectables"; en este análisis se consideran partículas a las sustancias extrañas móviles, que no sean burbujas de aire, originadas en forma aleatoria, que no pueden ser cuantificadas por análisis químico por la pequeña cantidad de material que representan y por su composición heterogénea. La determinación de partículas se puede realizar por dos métodos:

1. Prueba de recuento microscópico de partículas, que se puede aplicar a las soluciones inyectables de pequeño y de gran volumen. Esta prueba cuenta las partículas subvisibles, esencialmente sólidas, en base al volumen o al envase después de su recolección sobre una membrana filtrante microporosa. El inyectable cumple con los requisitos de la prueba si el número de partículas promedio presente en las unidades probadas no excede los valores enumerados en la tabla ⁽¹⁸⁾.

	≥ 10µm	≥ 25µm
Inyectables de pequeño volumen	3000 por envase	300 por envase
Inyectables de gran volumen	12 por mL	2 por mL

Tabla 1. Recuento de partículas por el método microscópico⁽¹⁸⁾.

2. Recuento de partículas por obstrucción de luz. Si la monografía individual no especifica otra cosa, la prueba se realiza en soluciones inyectables de gran volumen con un contenido mayor a 100mL. Esta prueba contabiliza las partículas suspendidas, ya sean sólidas o líquidas. Esta prueba también se aplica a soluciones inyectables de pequeño volumen, de dosis única o dosis múltiple, con un volumen de 100mL o menor, ya sean soluciones o soluciones reconstituidas a partir de sólidos estériles, y a las que en la monografía individual se especifica que debe realizarse la prueba para partículas. Las soluciones inyectables envasadas en jeringas y cartuchos prellenados están exentas de estos requisitos, y del mismo modo, aquellos productos en los que la monografía individual especifica que la etiqueta debe indicar que el producto se debe emplear con un filtro terminal. El inyectable cumple con los requisitos de la prueba si el número de promedio de partículas presente en las unidades analizadas no excede el valor correspondiente indicado en la tabla ⁽¹⁸⁾.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

	$\geq 10\mu\text{m}$	$\geq 25\mu\text{m}$
Inyectables de pequeño volumen	6000 por envase	600 por envase
Inyectables de gran volumen	25 por mL	3 por mL

Tabla 2. Recuento de partículas por obstrucción de la luz⁽¹³⁾.

- J La ley del pulgar indica que una persona con visión 20/20⁽¹⁴⁾ está en condiciones de inspección, pues es capaz de detectar partículas de aproximadamente 50 μm , de acuerdo con un reporte de Brewer y Dunning. Esta limitante persevera desde 1957 aunque más tarde las investigaciones mostraban que los inspectores tienen una capacidad de detectar partículas de aproximadamente 20 μm ⁽¹⁵⁾.

⁽¹⁴⁾ Visión 20/20: Es la capacidad de distinguir claramente letras de 9mmx9mm a una distancia de 6m⁽¹⁶⁾.

B. CONTAMINANTES DE INYECTABLES

a) Peligrosidad de las partículas.

Las partículas contaminantes en inyectables, que pueden verse o no a simple vista, constituyen un riesgo potencial y esto ha conducido a la búsqueda de técnicas y recursos para determinar su presencia, investigar su origen, procurar eliminar las causas de su producción y disminuir su número en las soluciones inyectables, ya que su separación por completo es imposible.

La revelación de la peligrosidad de las partículas no surgió súbitamente, sino que fue el resultado de numerosos hallazgos e investigaciones. En 1951, se señaló que es posible producir experimentalmente granulomas por inyección de fibras de papel de filtro dispersas en solución isotónica de cloruro de sodio. Se observaron también granulomas vasculares en pulmones por inyección endovenosa de soluciones conteniendo fibras de celulosa⁶⁷.

En 1960, Stelbans y Florey advierten que después de la inyección endovenosa de soluciones con partículas en conejos, se produce aglutinación de plaquetas y que las partículas se adhieren a las masas aglutinadas. Luego, se agregan glóbulos rojos y blancos y se forma el trombo que ocluye los vasos. Garvan y Gunner demuestran tres años más tarde que una gran cantidad de soluciones contenía partículas en suspensión aun cuando no se advertían a simple vista. Un año después ponen en evidencia los efectos adversos de las partículas que sugieren sean de elastómeros o de tapones, agentes químicos, celulosa, hongos, otras no identificadas. Los granulomas hallados en sus experiencias, contenían fibras de celulosa. Al comentar los autores el efecto de estas partículas en la circulación cerebral durante una angiografía, hallan siete granulomas de los cuales cinco contenían fibras de celulosa y dos, gránulos de almidón. Al estudiar el contenido de los frascos con solución de cloruro de sodio del mismo tipo del que habían utilizado, hallaron numerosas partículas y también fibras de celulosa y gránulos de almidón similares a los encontrados en las muestras de cerebro⁶⁸.

La inyección intraarterial de soluciones contaminadas con partículas, ha dado lugar a accidentes espectaculares sobre todo en la práctica de las arteriografías. Las partículas extrañas son fuertes potenciales de microembolias, trombosis y granulomas y constituyen un riesgo de primera magnitud por vía endovenosa. Sin embargo, los riesgos de vía endovenosa no son clínicamente tan evidentes como los de la vía intraarterial. Tanto en las experiencias de laboratorio con animales como en la autopsia de personas que antes de su muerte habían recibido gran cantidad de soluciones por vía endovenosa, numerosos investigadores hallaron modificaciones patológicas debidas a partículas de las mismas. Aunque no se ha atribuido la muerte de muchos enfermos a estas partículas, lo cierto es que todos tuvieron en común el haber sido inyectados con grandes volúmenes de soluciones por vía endovenosa. Bloqueo directo de un vaso, embolias, reacciones antigénicas, artritis, nódulos en los pulmones de conejos y granulomas, constituyen la consecuencia posible de la inyección de las partículas. Las de papel filtro producen Intensas artritis, las de sílice granulomas y vasoconstricción refleja en los pulmones. Los efectos son diferentes según el tipo de contaminante, el modo de administración y volumen inyectado⁶⁹.

Gross y Carter informan de la formación de granulomas en pulmones de perros por la administración Intravenosa, Intramuscular o Intraarterial de una solución de cloruro de sodio

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

isotónica contaminada con 2,5mg de papel de filtro desmenuzado, con tamaño de partícula de 7-4µm o menos, que desde luego pasó por la aguja. En la mayor parte se manifestó a los cinco días de una sola inyección de 10ml⁽⁵⁴⁾.

Una interesante revisión sobre los efectos de algunas inyecciones endovenosas, en relación a su contaminación por partículas, fue presentada por Lockhart quien aportó la comprobación de que las soluciones intravenosas son las responsables de microembolias, trombos, o granulomas. La literatura ofrece otra verificación significativa. Durante 334 días se administró a conejos, por vía endovenosa, partículas de vidrio de unos 20µm, en total 4.1g. Se produjo un aumento de tamaño del hígado y del bazo y microscópicamente se advirtió síteosis. El estudio sobre los efectos biológicos de las partículas fue efectuado por Jonas quien determinó que el grado de peligrosidad de las mismas depende de su cantidad, características físicas y propiedades bioquímicas⁽⁵⁵⁾.

b) Tipos de partículas y su origen

Algo que directa o indirectamente tiene contacto con una solución parenteral, incluye el disolvente y la composición de la solución en sí. Las partículas que generalmente se llegan a encontrar en las soluciones inyectables son⁽¹⁾:

1. Químicas: sustancias insolubles, trazas de contaminantes.
2. Impurezas de los disolventes
3. Componentes del empaque: vidrio, plástico, caucho,
4. Contaminantes biológicos: aire, partes de insectos
5. Equipo del proceso: metal, vidrio, caucho,
6. Fibra del filtro
7. Del personal: cabello, piel

El Tipo y tamaño aproximado de las partículas encontradas en productos parenterales, se puede observar en la tabla 3.

Material	Tamaño aprox. (µm)
Vidrio	1
Metal	1
Caucho	1-500
Almidón	1
Oxido de zinc	1
Carbón negro	1
Arcilla	1
Bacteria	2
Hongos y esporas	20
Partes de insectos	20
Fibra de celulosa	1-100
Material cristalino	1
Talco	1
Fibra de asbesto	1-100
Fibra de origen desconocido	1

Tabla 3. Tipo y tamaño de las partículas encontradas en parenterales⁽¹⁾

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los pequeños vasos capilares sanguíneos tienen un diámetro de aproximadamente $7\mu\text{m}$. De esta manera, todas las partículas que tengan un tamaño igual o menor a $7\mu\text{m}$ pueden llegar a ser atrapadas y obstruir un vaso capilar sanguíneo. La mayoría de las partículas mostradas en la tabla anterior, por su tamaño y origen, representan un riesgo para la salud del paciente al ser administradas en medicamentos parenterales que contienen estos contaminantes⁽¹⁾.

Parece mentira que de todos los procedimientos empleados para eliminar las partículas contaminantes, siempre contienen un cierto grado de partículas. Siempre existirá la incertidumbre si las partículas se originan durante el proceso de manufactura, de acondicionamiento o bien es introducido durante el análisis de la solución para la presencia de partículas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

C. MÉTODOS DE DETECCIÓN

Los procedimientos para la identificación o caracterización de partículas extrañas en productos parenterales comprenden:⁽⁵⁾

- a) Manuales:
 1. Inspección visual de las muestras sobre un fondo blanco y uno negro.
 2. Aislamiento de las partículas a través de filtración.
 3. Selección y separación de un número suficiente de partículas de cada tipo en un porta objetos.
- b) Electrónicos:
 1. Monitoreo microscópico de las partículas en la superficie del filtro para determinar un número provisional de los tipos de partículas.
 2. Determinación de propiedades físicas ópticas por polarización microscópica.
 3. Exploración con un microscopio electrónico emitiendo rayos X para obtener la composición elemental de las partículas.
 4. Por difracción, especialmente para las partículas que son cristalinas.
 5. Análisis microquímico para confirmar o determinar los grupos funcionales.
 6. Espectroscopia.
 7. Sistema de inspección automática.

1. Método por procedimiento electrónico. El contador Coulter.

El procedimiento se fundamenta en las variaciones de resistencia creadas por el pasaje de las partículas a través de un microorificio fino, calibrado según la dimensión deseada, en el seno del líquido conductor y situado entre dos electrodos. Cuando una partícula en suspensión franquea el pasaje capilar reemplaza su propio volumen de electrolito y causa un momentáneo cambio en la resistencia entre los dos electrodos, lo que se traduce por un impulso de corriente sobre los electrodos cuya amplitud es proporcional al volumen de la partícula. De modo que en esta forma el contenedor mide directamente estos volúmenes. Por cierto, también se efectúa el recuento de las partículas pudiéndose sumar todas las que sobrepasen un umbral dimensional que se señala en el aparato. Se puede empezar con las medidas a partir de $1\mu\text{m}$ con el orificio más fino, $50\mu\text{m}$, y llegar hasta $250\mu\text{m}$ con el orificio de $500\mu\text{m}$. El método requiere el empleo de soluciones conductoras, de modo que las que no lo son deben convertirse en tales por el agregado de solución de electrolitos exenta de partículas. Además debe evitarse la formación de burbujas en una agitación, pues las burbujas cuentan como partículas.

No obstante las grandes ventajas del aparato, cabe enfatizar algunas limitaciones: Mide el volumen de una partícula y no sus dimensiones. Iguala las partículas a una esfera equivalente del mismo volumen. Esto puede conducir a equívocos. Por ejemplo, una fibra de $150\mu\text{m}$ de largo puede ser igualada a una esfera de $8\mu\text{m}$ de diámetro. El electrólito que se agrega a las soluciones no electrolíticas puede contaminar la solución. Las burbujas de aire también se cuentan como partículas. Se halla limitado en el máximo y mínimo tamaño que puede detectar. Un grupo de partículas puede detectarse como una partícula grande. Requiere frecuente calibración⁽⁶⁾.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2. Método por difusión de la luz.

Se utiliza el aparato Royco. Su fundamento radica en el fenómeno de difusión de la luz. Las partículas pasan unas tras otras a una celda en que reciben un rayo de luz incidente. Durante el pasaje la difunden en todas direcciones según una repartición espacial compleja. Los impulsos luminosos captados por un fotomultiplicador que los transforma en impulsos eléctricos. Estos se clasifican según el tamaño por medio de un dispositivo electrónico apropiado. Se pueden detectar partículas desde 5 a 600 μm ⁵¹.

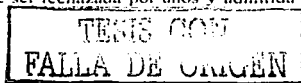
3. Métodos de filtración sobre membrana.

Se distinguen tres modalidades de apreciación fundamentadas en la filtración sobre membrana. Las dos primeras sólo dan información aproximada sobre el número de partículas. Una es la gravimétrica que da una idea de la contaminación global y se aplica sólo a soluciones sumamente contaminadas. Se fundamenta en la diferencia de peso de una membrana luego de pasar a través de ella un volumen conocido de solución y ulterior secado, con respecto a una membrana de iguales características por la que no se filtró. La otra modalidad permite evaluar el rendimiento de un filtro por el volumen que puede pasarse a través de él hasta quedar colmada su superficie, es decir, hasta llegar a la incapacidad de filtración. Este análisis informa sobre el mejor sistema de filtración para una solución dada. La tercera modalidad es la que nos permite la cuenta de partículas.

Un volumen determinado de producto a analizar se filtra sobre una membrana de superficie conocida, cuya cara cuadrícula permite delimitar áreas para la cuenta. En un segundo paso, la membrana se analiza bajo la lupa de un microscopio binocular. Con este método puede conocerse la forma, tamaño y número de las partículas además de su naturaleza y en muchos casos la fuente de contaminación. Se puede microfotografiar el campo para el análisis estadístico del número y tamaño de las partículas. Para las pruebas se necesita una cantidad de muestra adecuada al volumen del lote, un soporte para el filtro, un filtro de membrana de 0.45 μm cuadrículado de 47mm de diámetro y un microscopio binocular de inclinación variable. Para este ensayo el material debe lavarse bien con solventes ultralimpios filtrados por membrana apropiada en el momento de su empleo. Es aconsejable que el trabajo se ejecute en atmósfera libre de contaminantes, para lo cual lo mejor es efectuarlo bajo campana de flujo laminar de aire. Es cierto que en la apreciación visual la determinación cuantitativa no es posible en este caso sino en forma por demás imprecisa pero como contrapartida, permite trabajar sobre la totalidad de una muestra y sobre todo, conocer la forma y origen de las partículas⁵¹.

4. Método de inspección visual.

En este método se emplean operarios entrenados y de vista normal. Consiste en la observación de ampollitas y frascos viales con luz artificial, contra fondo blanco y negro. Los cierres defectuosos, el llenado imperfecto, partículas de carbón en la solución o en la caña de la ampollita próximas al cierre y fisuras, se advierten muy bien con este procedimiento. No obstante no ser mecánico, es rápido. Tiene en su contra que depende en gran medida de la agudeza visual del observador. Las mismas ampollitas a veces puede admitirlas y otras rechazarlas el mismo operario. De igual modo, una ampollita puede ser rechazada por unos y admitida por otros. Las



variaciones pueden obedecer a un alcance reducido de la vista y en parte a la fatiga. El procedimiento permite descubrir fácilmente partículas hasta de 75µm pero con experiencia y agudeza visual puede llegarse a 50µm. Es bueno contar siempre con los mismos operarios y también efectuar pruebas que permitan trazar curvas con los resultados hallados para cada uno. La curva es útil para eliminar del equipo a los que se aparten de la medida. Hay que tener en cuenta que el ojo se adapta a este trabajo al cabo de unos 10 minutos, tiempo necesario para arribar al rendimiento óptimo. A fin de evitar la fatiga visual suele darse a los operarios un descanso de 10 minutos cada hora. También es efectiva una rotación del personal cada 2 horas⁽⁵⁾.

Este método requiere personal con agudeza visual 20/20 que es el equivalente al 100% de la eficiencia visual. El local de inspección debe estar aislado con materiales sólidos, las dimensiones del mismo deben estar acordes al número de estaciones de inspección que vaya a contener, considerando que cada estación requiere un área mínima de 1.50m X 2.00m, la cual permite condiciones apropiadas de espacio a los inspectores y mantener ordenados los materiales. La iluminación del local debe impedir cambios de luz o reflejos hacia las estaciones de inspección.

Cada estación de inspección debe estar equipada con: Mesa de trabajo de superficie lisa y plana, dividida en dos secciones verticales para formar dos rectángulos pintados con pintura mate antirreflejante, uno en color blanco y otro en color negro, libres de esoriaciones, rayaduras, manchas etc. Fuente de luz ubicada en la parte superior externa de la cámara. La fuente luminosa debe estar integrada por un determinado número de lámparas que proporcionen una intensidad luminosa entre 100 y 350 candelas, medida en la parte media de los dos rectángulos⁽⁵⁾. El procedimiento básico de inspección manual para detectar partículas visibles en soluciones se muestra en la tabla 4.

Procedimiento básico de inspección manual para detectar partículas visibles en soluciones.

1. Los contenedores de soluciones parenterales deben estar libres de etiquetas y completamente limpias. Usar un paño húmedo o una esponja para remover las partículas externas.
 2. Tomar las ampollitas o frascos invertidos, colocando los dedos índice o anular por la base y el dedo pulgar en el extremo superior de las mismas. Invertir lentamente las ampollitas o frascos aplicando al final un ligero movimiento rotatorio, cuidando de no producir burbujas, volver a su posición inicial observando contra la superficie negra del rectángulo de la cámara de inspección.
 3. Invertir nuevamente las ampollitas o frascos de acuerdo al paso anterior o observar contra la superficie blanca del rectángulo de la cámara de inspección.
 4. En caso de que existan partículas no vistas, invertir el contenedor lentamente y observar las partículas pesadas que pudieron no ser suspendidas por los movimientos rotatorios.
 5. Rechazar los contenedores que presenten partículas durante el proceso de inspección.
-

Tabla 4. Procedimiento básico de inspección manual para detectar partículas visibles en soluciones⁽⁵⁾.

5. Métodos automáticos.

La inspección manual continua siendo el método más empleado como control de calidad para detectar partículas en productos parenterales. La deficiencia de esta inspección es que resulta subjetiva ya que la calidad y éxito depende de cada inspector. La tecnología se esfuerza en métodos automáticos sofisticados que reemplacen esta dependencia humana. La principal limitante en el uso de estos instrumentos para detectar partículas reside en el hecho de que el análisis es destructivo. Un cien por ciento de la inspección de cada contenedor de producto parenteral no puede mostrar el tipo de partícula detectada. La misma limitante tiene el método microscópico automatizado. La rama de la tecnología que ofrece el gran análisis para reemplazar la inspección humana en un 100% consiste en una inspección controlada por computadora, y en un sistema electrónico automático. Tal sistema es rápido, no-destructivo y reproducible⁽¹⁾.

a) Sistema Autoskan.

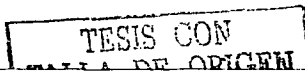
Las ampolletas provenientes del lugar de alimentación se ubican individualmente en los dispositivos de rotación. Puesto en movimiento el aparato, las ampolletas o frascos giran a velocidad variables en cuyo transcurso se limpian externamente y se pone en movimiento el contenido. Cuando la ampolleta llega a la quinta parada se produce el examen por medio de una cámara de televisión asociada a un conjunto electrónico. Una imagen tipo se guarda en la memoria. Se toman en seguida cuatro imágenes secundarias que se comparan con la tipo. Si una de las cuatro resulta diferente se produce la señal de error (con partículas). Las partículas estacionadas con polvo, manchas o impresión en el exterior del envase no son tomados en cuenta por el sistema de detección⁽²⁾.

b) Sistema con Visor Eléctrico Hitachi.

Las ampolletas llevadas por el plato de distribución pasan girando a dos puestos de control con velocidades diferentes para detenerse bruscamente. El líquido sigue girando y en ese momento reciben un luz luminoso. Los cuerpos extraños que se encuentran en el líquido producen señales de impulsos continuos y tienen un poder de reflexión que se traduce por una señal eléctrica (AC). Las reflexiones producidas por las impurezas y desigualdades de las ampolletas dan señales eléctricas DC que se distinguen bien de las AC. Estas son rechazadas y alimentan un sistema electrónico de control y de regulación. Cuando la potencia de las señales AC sobre pasa la marca que se ha señalado, la ampolleta se considera como sucia y es rechazada⁽³⁾.

c) Sistema Eisai, AIM.

Eisai detecta el movimiento de la sombra producida por la materia extraña en un contenedor de solución. Funciona como el sistema Autoskan, cada contenedor se pone a girar y se frena para que únicamente el líquido del contenedor siga girando. Las partículas flotan y giran en el líquido, la luz transmitida a través del líquido es bloqueada por la sombra de las partículas en movimiento. El sistema Eisai emplea un fototransmisor para convertir estas sombras en movimiento en señales eléctricas, con las cuales el contenedor es rechazado. El detector Eisai no funciona para myomas en el contenedor, manchas, colores del contenedor o del líquido que se perciben como objetos estacionarios. Este sistema también verifica el volumen del líquido en el contenedor y puede rechazar contenedores con alto y bajo volumen y si están vacíos los contenedores⁽⁴⁾.



D. DESCRIPCIÓN DE LA MÁQUINA DE INSPECCIÓN AUTOMÁTICA

La Eisai modelo AIM 287-1, es una máquina de inspección automática la cual revisa el contenido de las ampollitas, viales u otros contenedores, de partículas insolubles así como del volumen, y separa los productos aceptados de los rechazados basándose en los resultados de la inspección. En la figura 1 se muestra en contorno y las pantallas principales de la AIM.

La AIM, presenta las características siguientes:

Modelo:	AIM 287-1
Potencia requerida	200 volts, 3 fases, 1 hertz, 60 Hz, 2.2 KVA
Peso:	1550 Kg
Capacidad:	7000 contenedores/h
Opción	Sistema de 2 pies

Aplica para contenedores de:

Tamaño	Diámetro del torso	Longitud total	Diámetro de la boca
2ml ampollita	11.25 mm	56.0 mm	-
5ml ampollita	14.25 mm	70.0 mm	-
10ml ampollitas	17.25 mm	95.0 mm	-
5ml vial	21.50 mm	46.0 mm	22.8 mm

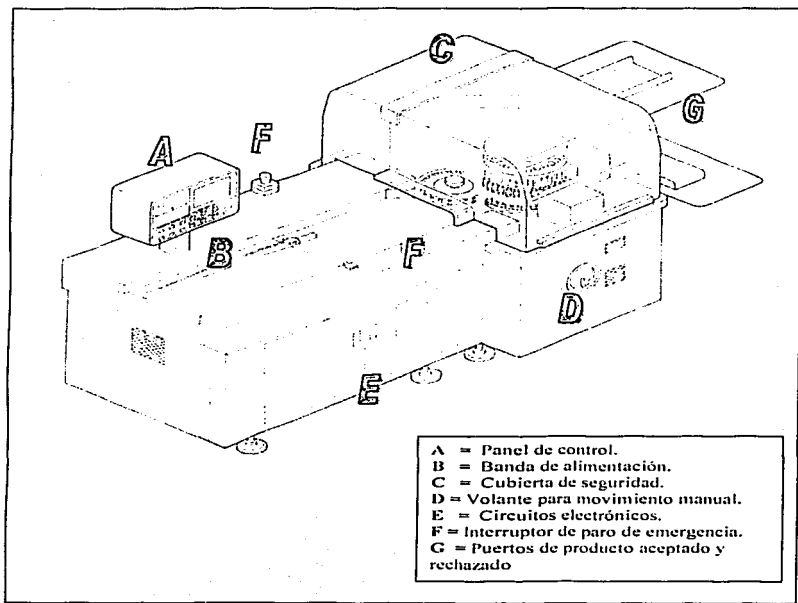


Figura 1. Máquina de Inspección Automática EISA⁽⁶⁾.

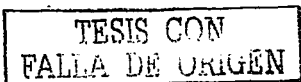
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Descripción del Sistema.

- Verificación de partículas, esta se realiza en la mesa de inspección que se observa en la figura 2 y el sistema de verificación se describe a continuación:

Los contenedores sobre el transportador se alimentan por una entrada tipo estrella, uno a la vez, a la mesa de inspección. En la mesa de inspección, el fondo y la punta de cada contenedor se sostienen por la base adjunta y la tapa. En la primera estación, un motor de giro (spin), hace girar al contenedor y a través de un mecanismo de paro, el contenedor se detiene de súbito, por lo que las posibles partículas contenidas en su interior, permanecerán girando. Después de este paro, el contenedor pasa a la primera inspección por el proyector 1 (primera estación de inspección); de allí el contenedor se mueve a la segunda inspección donde gira y para, proyector 2 (segunda estación de inspección). Después de que la inspección ha sido completada, los contenedores son transportados por la estrella de descarga y el sistema llevándolos a la sección de selección y, en esta sección, se dividen por un péndulo de selección los productos aceptados y los rechazados.

Si un producto se juzga defectuoso en cualquier estación de inspección, el LED (lámpara indicador de rechazo) en las luces del panel de operación indica que la inspección ha sido completada. Las señales indican los resultados de inspección al procesador de datos. El procesador de datos totaliza los resultados de inspección, mostrando el registro de producción en el monitor, e imprime los datos en la impresora.



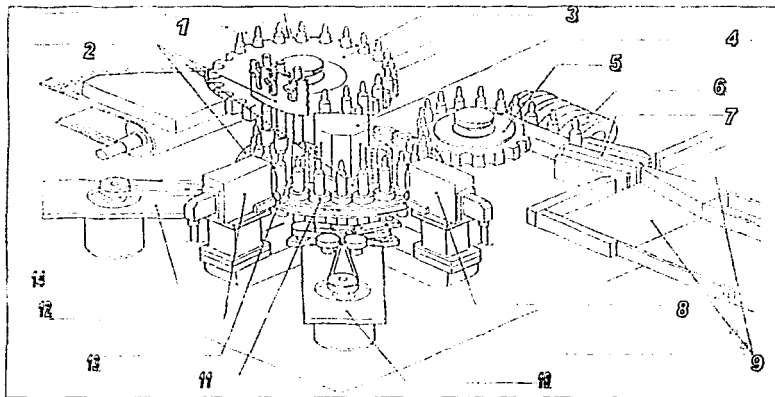


Figura 2. Mesa de inspección⁽⁶⁾.

1. Banda de alimentación.
2. Sección de la mesa de inspección.
3. Estrella de alimentación.
4. Sensor DA (inyecta el haz de luz).
5. Estrella de descarga.
6. Spin (motor de giro).
7. Péndulo de selección.
8. Proyector 2 (segunda estación de inspección).
9. Puertas de producto aceptado y rechazado.
10. Segunda estación de giro.
11. Base adjunta.
12. Tapa.
13. Proyector 1 (primera estación de inspección).
14. Primera estación de giro.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

• Verificación de llenado:

La AIM emplea un haz de luz que atraviesa por el sensor DA la imagen de un líquido en un contenedor, como una sombra. Para detectar la posición de la sombra por el nivel del líquido, un chequeo de llenado se efectúa para hacer que un producto se acepte o se rechace. Los productos aceptados siempre proveen una sombra en un nivel fijo. El circuito del fotodiodo correspondiente a ese nivel deberá ser fijado como una "vista de inspección" de llenado. Un producto será juzgado como aceptado si esta vista de inspección es oscura y defectuosa si es clara. Esta verificación de llenado se efectúa en la segunda estación de inspección.

La verificación de llenado se realiza por el monitoreo de la sombra creada por los meniscos como se puede observar en la figura 3. El método de inspección mencionado arriba no puede ser aplicado a productos que no producen sombra en el nivel líquido como por ejemplo: una sombra del nivel líquido clara y distinguible debido a la presencia de otras sombras formadas por factores como:

- Productos cuyas paredes internas están recubiertas por silicón.
- Productos con la impresión o escala cerca de los meniscos.
- Viales moldeados que crean la sombra por ellos mismos.
- Contenedores plásticos que crean la sombra por ellos mismos.
- Suspensiones o soluciones oscuras, en las cuales el haz de luz no puede atravesar libremente.
- Productos llenados hasta la parte del cuello del contenedor.

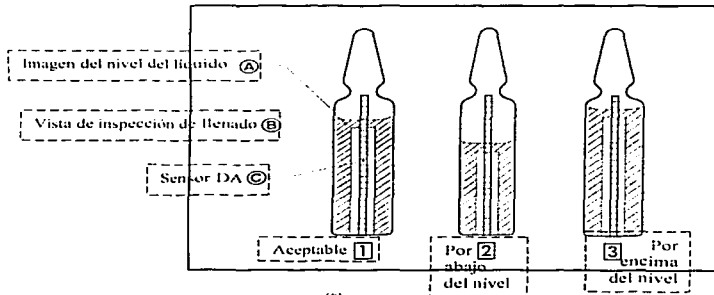


Figura 3. Verificación de llenado⁽⁹⁾.

Descripción del funcionamiento

Las figuras 4, 5 y 6 muestran las diferentes vistas de la AIM seguidas de una tabla donde se explica cual es la función de cada una de las partes que compone la Máquina de Inspección Automática.

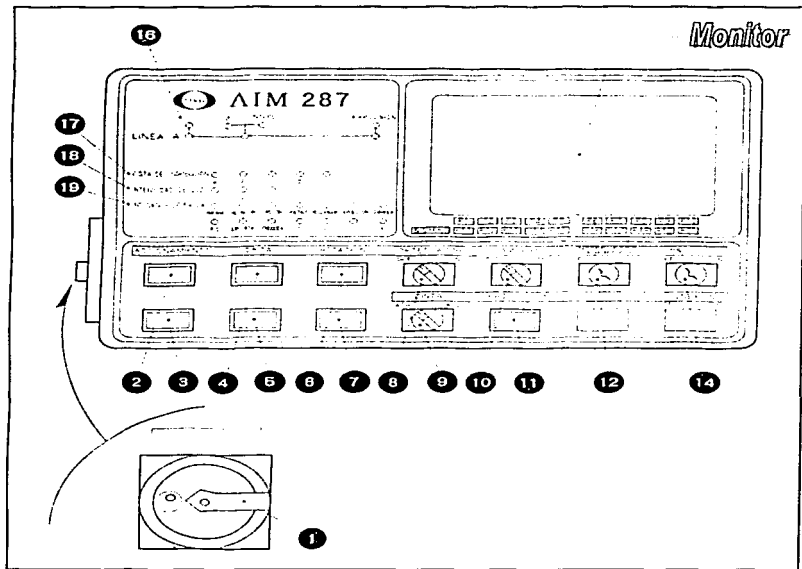
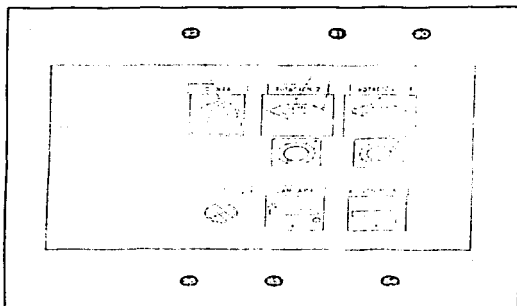


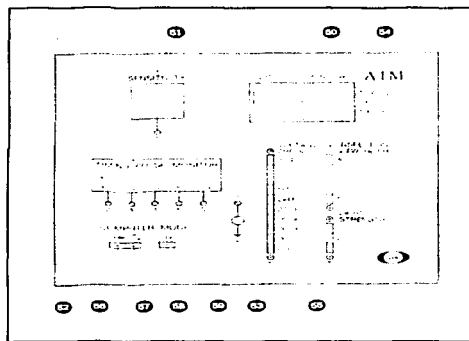
Figura 4. Vista del panel de operación⁹¹.

Parte No.	Descripción funcional
1. Interruptor principal	Es el interruptor que suministra la energía eléctrica a toda la máquina
2. Botón de accionamiento verde	Si se presiona la luz se enciende y la máquina empieza a trabajar
3. Botón de accionamiento rojo	Al presionar el botón la máquina se para y la luz se enciende
4. Botón de banda verde	Si se presiona la luz verde del mismo enciende y se activa la banda de alimentación
5. Botón de banda rojo	Si se presiona la luz roja del mismo se enciende y la banda de alimentación se detiene
6. Botón de rotación verde	Al presionar el botón se enciende la luz verde y se inicia el giro de la ampollita
7. Botón de rotación rojo	Al oprimir el botón la luz se enciende y se detiene el giro
8. Interruptor del detector	Apaga o enciende el circuito electrónico y la computadora para procesar datos
9. Interruptor de la banda	ATR: la banda va en reversa ADL: la banda va hacia adelante
10. Interruptor de la lámpara	Apaga o enciende la lámpara de halógeno que es utilizada durante la inspección
11. Botón de reactivación amarillo	Si una alarma es activada o si algún botón de paro de emergencia es presionado, se enciende la luz amarilla. Antes de presionar el botón amarillo de reactivación se debe asegurar de localizar la causa y solucionar el problema.
12. Interruptor de seguridad	Utilizado para activar (on) o desactivar (off) el circuito de seguridad
14. Interruptor para seleccionar el Sistema de dos pasos	Selecciona si el sistema de inspección trabaja con uno o dos pasos (es opcional)
15. Interruptor de conexión (opcional)	
16. Luces de rechazo	Se encienden indicando en que estación de inspección hay un rechazo
17. Luces de inspección	Indica la altura de inspección seleccionada para el contenedor
18. Luces de intensidad de luz	Indican la intensidad de luz seleccionada
19. Luces de indicador de falla	Indican en qué fase o sección de la máquina ha ocurrido la falla

Figura 5. Vista de la caja del panel de proyección⁽⁶⁾.

Parte No.	Descripción funcional
30. Control de selección de la velocidad de giro en la primera estación de giro	La escala indica la velocidad de la rotación del contenedor en la primera estación de giro
31. Control de selección de la velocidad de giro en la segunda estación de giro	La escala indica la velocidad de giro del contenedor en la segunda estación de giro
32. Control de la selección de la velocidad de la banda de alimentación	Se puede seleccionar la velocidad de la rotación de la banda de alimentación
33. Contador de tiempo de la lámpara de halógeno	Indica el tiempo en que la lámpara de halógeno permanece encendida
34. Contador de tiempo de la máquina principal	Indica el tiempo acumulado de funcionamiento del motor principal
35. Zumbador	Suena cuando el dispositivo de la alarma de seguridad actúa
36. Control de la selección de la velocidad del vial	Sólo cuando se trabaja con viales

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 6. Vista del circuito electrónico del panel frontal⁽⁶⁾.

Parte No.	Descripción funcional
50. Monitor de voltaje	Indica el voltaje seleccionado. La unidad de medición del número proyectado en el monitor es el voltio (V). La máxima medida de voltaje es 19.99V, y es imposible medir voltajes mayores a este límite. Si el valor se excede, el número 19.99 se vuelve intermitente en el monitor.
51. Selector de sensibilidad	Selecciona la sensibilidad de inspección de ampolletas. Las relaciones entre los números seleccionados y la sensibilidad es como sigue: Números pequeños: alta sensibilidad Números grandes: baja sensibilidad
52. Terminales de medición de la señal de sincronización	Con ayuda de un osciloscopio se puede verificar las mediciones de las señales a través de las terminaciones 2 y 6, donde el voltaje enviado debe ser de H=5V, L=0V
53. Selector de chequeo de voltaje	El interruptor de voltaje es ajustado por el monitor de voltaje. +12, +5, -12 Muestran el suministro de voltaje indicado en el tablero SENS1 Muestra el voltaje de la sensibilidad de inspección. LAMP. Muestra el paso de voltaje a la lámpara de halógeno. DC-A1 Muestra el voltaje DC de la estación de inspección 1-1 DC-A2 Muestra el voltaje DC de la estación de inspección 1-2 L-2 DC-B-1 y DC-B2. No son necesarios OFF. El voltaje del motor se encuentra en off

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Parte No.	Descripción funcional
54. Selector de inspección de altura de llenado de ampolletas	Utilizado para ajustar la inspección de altura de llenado de las ampolletas, al presionar cualquiera de los botones A, B, C, D ó E, se establece un circuito de inspección de altura de llenado de las ampolletas. La vista de inspección de altura de llenado de las ampolletas puede ser variada cambiando la posición de este interruptor.
55. Interruptor de intensidad de luz	Selecciona la intensidad de la luz de inspección de las ampolletas. La conexión de la intensidad de luz se efectúa cambiando hacia la posición de encendido el voltaje de la lámpara de halogeno. La relación entre las posiciones del interruptor y los voltajes encendidos o activados es como sigue: 1 18V, 2 18V, 3 20V. A mayor voltaje, mayor intensidad de luz.
56. Procesador de datos de producción	Después de presionar el botón, se coloca el interruptor del detector en ON, de esta manera se acciona el procesador de datos.
57. Procesador de datos de validación	Después de presionar el botón, poner el interruptor en ON, y así se acciona el procesador de datos de validación.
58. Interruptor de despejado	Este interruptor es solamente operable desde el modo de validación. El almacenamiento de los datos comienza después de que aparece el mensaje "esperando la señal de arranque" (waiting for start signal). La presión de este interruptor causa que la máquina proyecte de nuevo este mensaje.
59. Terminal de aterrizaje	Es el circuito eléctrico de la terminal de aterrizaje.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

E. PRINCIPIO DE DETECCIÓN

I- INSPECCIÓN DE PARTÍCULAS

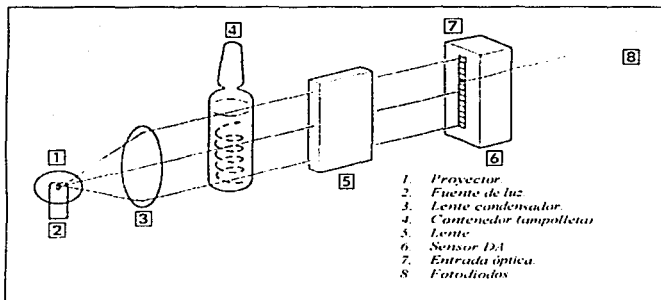


Figura 7. Representación de la inspección efectuada en la AIM⁽⁶⁾.

En la figura 7 se observa como la luz desde su fuente es convertida por el lente Condensador en rayos paralelos de luz que se proyectan en el contenedor. El lente sirve para arrojar una imagen del contenedor en el sensor DA.

El sensor DA consiste en un conjunto de fotodiodos verticales fijados en un área, cada fotodiodo es suministrado con un circuito independiente.

Después de que el contenedor experimenta la inspección, se pone a girar por la estación de giro. Cuando el contenedor está girando, su contenido es arrastrado por una fuerza centrífuga hacia el fondo del contenedor, lo que provoca que el nivel del líquido baje.

El contenedor posteriormente es trasladado por un mecanismo a una estación de paro donde es inspeccionado (Ver la figura 8). Las partículas extrañas flotan en el contenedor por una fuerza de restauración desde el fondo del líquido y por una fuerza de inercia. Las partículas extrañas que se encuentran flotando proyectan una sombra hacia el sensor DA. La sombra que atraviesa los fotodiodos provoca una variación en la intensidad de luz, y el contenedor es rechazado. En la AIM, cada contenedor experimenta un total de dos inspecciones.

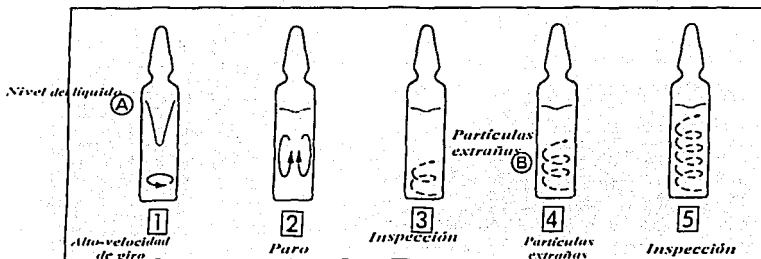


Figura 8. Muestra el movimiento de la partículas extrañas en un contenedor.⁽⁶⁾

Esta inspección puede alterarse por:

1. Si las partículas no se mueven por el giro (ejemplo cuando están pegadas a las paredes del contenedor)
2. Si las partículas se quedan en el menisco (sobre el nivel de inspección)
3. La solución es demasiado viscosa y las partículas paran rápidamente
4. Las burbujas de aire en la solución provocan sombra la cual es registrada y provoca el rechazo del contenedor.
5. La transparencia del contenedor afecta la detección de partículas extrañas. La poca transparencia del contenedor provoca una baja detección en comparación con una solución clara.

II- INSPECCIÓN DE LLENADO

Para seleccionar el tamaño del nivel de inspección se emplea el Selector de inspección de altura de llenado de ampollas (No. 54).

Hasta cinco diferentes niveles de inspección se pueden cubrir por una inspección empleando un tablero. En la figura numero 9 se muestra cual es el circuito de inspección de llenado.

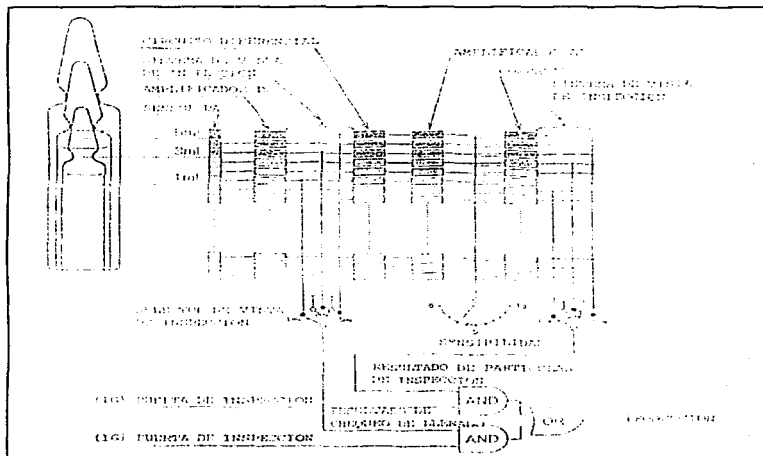


Figura 9. Diagrama de bloque del circuito de inspección de llenado⁽⁶⁾.

F. VALIDACIÓN

La FDA define la validación de procesos como un programa documentado que proporciona una gran seguridad de que un proceso específico, genera consistentemente un producto que cumpla con las especificaciones y atributos de calidad preestablecidos⁽¹¹⁾. Otra definición dada por la Secretaría de Salud en México, dice: "Validación es la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos"⁽¹⁶⁾.

Existen otras definiciones del término validación:

- A. Evidencia documentada, que establece que un proceso realiza su propósito, para lo cual fue creado⁽¹⁾.
- B. La validación es un método que demuestra en forma documentada la reproducibilidad y efectividad de un proceso. En la validación se establecen procedimientos que describen las pruebas, análisis y controles del proceso, que permiten registrar las condiciones en que se realiza cada operación, así como las características de los productos intermedios y finales^(15, 12).
- C. El proceso de validación involucra la documentación y evaluación de datos recolectados durante la fabricación, que den un alto grado de seguridad de que el proceso bajo consideración se encuentra controlado y que se realiza uniformemente, produciendo siempre un medicamento con los atributos de calidad deseados⁽¹²⁾.

La validación requiere la calificación de materiales, equipo, instalaciones y personal.

La Calificación se define según la Secretaría de Salud como: "La evaluación de las características de los elementos del proceso"⁽²¹⁾, por otro lado tenemos las siguientes definiciones de Calificación:

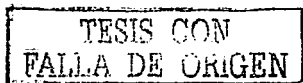
Calificación de las instalaciones son aquellas pruebas que permiten establecer que el equipo o proceso y los sistemas auxiliares son capaces de operar consistentemente dentro de los límites y tolerancias establecidas⁽²¹⁾.

Calificación significa evaluar las características de todo aquello que pueda afectar la calidad del producto.

Calificar se define como la acción de probar que cualquier equipo o proceso opera correcta y consistentemente y que además produce los resultados deseados.

Cuando un proceso de fabricación es validado, se prueba que funciona. La prueba de validación se obtiene mediante la recolección de datos y su evaluación, de preferencia empezando por la fase de desarrollo y continuando con la fase de producción.

En mayo de 1987, la FDA publicó la edición final sobre los principios generales de la validación de procesos. La aplicación final de estos lineamientos depende de la interpretación que hagan las compañías respecto a la manera que pretenden validar sus instalaciones. A continuación se dan algunos conceptos enmarcados en estos lineamientos.



A) Validación prospectiva.

Validación realizada antes de la distribución ya sea de un nuevo producto fabricado conforme a un proceso revisado de manufactura, donde las revisiones pueden afectar las características del producto. Debe ser usada antes de producir un protocolo totalmente nuevo o cuando hay cambios en el proceso de manufactura que puedan afectar atributos básicos del producto tales como identidad o uniformidad²²¹.

B) Validación retrospectiva.

Validación de un proceso para un producto que ya se está distribuyendo en base a la producción acumulada, en las pruebas y en los datos de control obtenidos. Debe ser usada en aquellos casos cuando el proceso ha sido usado, sin cambios, por un periodo de tiempo, y existen datos acumulados, suficientes y adecuados, disponibles para evaluar la efectividad del proceso. Los resultados analíticos específicos pueden ser estadísticamente evaluados para establecer la variabilidad y validez del proceso²²².

C) Protocolo de validación.

Plan escrito donde se especifica la manera de conducir la validación, incluyendo parámetros de prueba, características del producto, equipo de producción y puntos de decisión acerca de lo que se entiende por resultados aceptables.

D) Validación de procesos.

Recopilación de evidencia documentada que proporcione un alto grado de seguridad de que el proceso específico permitirá fabricar consistentemente un producto que cumpla las especificaciones y atributos de calidad previamente establecidos.

E) Calificación de diseño (DQ).

Es la definición del patrón óptimo del sistema al cual se desea llegar y en el se llevan a cabo las pruebas de capacidad, estabilidad y robustez.

F) Calificación de instalación (IQ).

Etapas del proceso de validación mediante la cual demostramos que el elemento de validación en cuestión esta instalado de acuerdo con sus especificaciones de diseño.

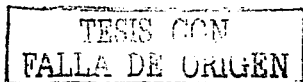
G) Calificación de operación (OQ).

Etapas del proceso de validación mediante la cual demostramos que el elemento de validación en cuestión opera de acuerdo con sus especificaciones de diseño.

H) Calificación de desempeño (PQ).

Etapas del proceso de validación mediante la cual demostramos que el elemento de validación en cuestión realiza un proceso efectivo y reproducible.

Los procedimientos de validación deben establecerse para monitorear la producción total y determinar si su realización puede ser responsable de causar la variabilidad en las propiedades del producto en proceso y terminado. La validación es un requerimiento registrado y estipulado en la Buenas Prácticas de Manufactura, que establece los requerimientos mínimos que debe satisfacer un producto. Como resultado de esto se obtendrán productos con la calidad deseada, mayor uniformidad y características reproducibles.



El protocolo de validación para un estudio prospectivo debe incluir los criterios de aceptación (límites) para cada atributo que impacte o este relacionado a la calidad del producto o a la efectividad del proceso. La validez del criterio de aceptación debe ser verificada hasta donde sea posible mediante análisis al producto terminado y retos al sistema de procesamiento. Cuando se reta al proceso para determinar si es o no adecuado es muy importante usar condiciones que simulen aquellas que se encontrarán durante la producción normal. Se debe usar un rango de condiciones tales que estén al borde, dentro de los límites y en ocasiones fuera de los límites de las especificaciones establecidas para el proceso⁽²²⁾.

El objetivo de cualquiera de los datos, o mejor dicho, de los estudios es establecer un rango de variación aceptable para los parámetros que son considerados, esto se completa con pruebas posteriores.

Los puntos críticos para la validación se fijan y se les da prioridad, especialmente donde se han detectado riesgos, que pueden tener graves efectos sobre la calidad del producto⁽¹²⁾.

El objetivo de la validación es la implementación de acciones que demuestren que todos los sistemas y subsistemas funcionan correctamente. Consecuentemente, un proceso de manufactura validado es aquel que ha demostrado hacer todo aquello para lo que fue diseñado. Para lograr la finalidad de la validación es necesario cumplir con el compromiso de tener programas continuos de calibración, mantenimiento, entrenamiento, documentación, seguimiento de procedimientos, registros del proceso y toma de acciones correctivas que aseguren que la operación diaria cumple con las especificaciones de proceso definidas durante la validación⁽²⁾.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El que un producto de solución inyectable cumpla con las especificaciones de partículas visibles indica que es un producto elaborado con calidad.

Existen tres razones básicas para llevar a cabo el control de partículas extrañas en los inyectables y son: razones de seguridad para el paciente, requerimientos legales y como un medio para evaluar la calidad y eficiencia de un proceso de manufactura.

Al detectar las partículas se deben hacer ajustes de formulación, cambios en los procedimientos de limpieza usados, cambio de detergente, sustituciones en equipo de proceso o tubos y filtros usados. Hay que tomar en cuenta que la identificación de la partícula es el paso más crítico.

Por lo anterior y debido al gran impacto que puede causar en la salud y los productos parenterales en el presente trabajo se realizará la validación de la inspección electrónica de ampollitas y viales con lo cual se espera reducir el tiempo de inspección obteniendo un producto de calidad mayor a bajo costo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVOS

GENERAL

- ⇒ Validar el proceso de Revisado Electrónico de la Máquina de Inspección Automática EISAI AIM 287-1 para ampolletas y viales, y generar evidencia documentada de que cumple con las especificaciones y atributos de calidad predeterminados.

ESPECÍFICOS:

- ⇒ Calificación de Instalación. Generar evidencia documentada de que la Máquina Automática de Inspección EISAI AIM 287-1 está instalada de acuerdo a las especificaciones que marca el fabricante.
- ⇒ Calificación de operación. Generar evidencia documentada de que la Máquina Automática de Inspección EISAI AIM 287-1 cumple con los requerimientos necesarios para su operación de acuerdo a los lineamientos del fabricante.
- ⇒ Calificación de desempeño. Generar evidencia documentada de que la Máquina Automática de Inspección EISAI AIM 287-1 realiza un proceso efectivo y reproducible.

HIPÓTESIS

Al llevarse acabo la validación del proceso de Revisado Electrónico de la Máquina de Inspección Automática EISAI AIM 287-I, se tendrá evidencia documentada de que la máquina inspecciona de manera confiable y consistente ampolletas y viales, obteniendo así productos de mejor calidad.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

METODOLOGÍA

A. MATERIAL

Equipo e instrumentos:

- Máquina de Inspección Automática EISAI AIM 287-1
- Multímetro, marca: Extech Instruments, modelo: 285 true rms, serie: 990801651
- Tacómetro: marca: compac, modelo: CT6/LSR, serie: ct 609870
- Osciloscopio: marca: agilent, serie: 54622a
- Termohigrómetro: marca: sper scientific, modelo: 800016, serie: 98050290-01
- Revisor manual de ampollitas APK, EISAI voltaje 100v.

Productos a inspeccionar:

- Solución en ampollitas transparentes de 2ml. con Amikacina.
- Solución en ampollitas ámbar de 2ml. con Hidroxocobalamina.
- Solución en ampollitas color amarillo transparentes de 2ml. con Clindamicina.
- Solución en ampollitas ámbar de 2ml. con Metoclopramida.
- Solución en ampollitas transparentes de 2ml. con agua inyectable.
- Solución en ampollitas ámbar de 2ml. con Ranitidina.
- Solución en ampollitas transparentes de 2ml. con Nalbufina.
- Solución en ampollitas transparentes de 2ml. con Dipiramidol.

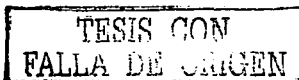
- Solución en ampollitas transparentes 5ml. con Etoposido
- Solución en ampollitas transparentes 5ml. agua inyectable.

- Solución en ampollitas transparentes de 10ml. con agua inyectable.
- Solución en ampollitas transparentes de 10ml. con Fluorouracilo.
- Solución en ampollitas ámbar de 10ml. con Metronidazol.
- Solución en ampollitas transparentes de 10ml. con Flurox, frasco transparente.

- Solución en viales ámbar de 5ml. con Metrotexato.
- Solución en viales transparentes de 5ml. con Flurox.

Material extra:

- Flexómetro: marca: micromex, serie: 370, dimensión: 5m
- Charolas de aluminio
- Bolsas de plástico (30X50)
- Cajas de plástico
- Pie de rey de precisión: marca: Vernier software & technology, longitud de medición 150mm, longitud de mordaza:45mm.



B. TIPO DE ESTUDIO

El tipo de estudio que será implementado es una validación prospectiva y experimental.

C. POBLACIÓN

PRODUCTO	Piezas que contienen características de:									TOTAL
	VOL.	Pg	Pc	Vg	Vc	pg	pc	Vv	lim	
Amikacina 500mg	2ml	12	12	12	12	12	12	6	22	100ampolletas
Hidroxicobalamina	2ml	12	12	12	12	12	12	6	22	100ampolletas
Clindamicina 300mg	2ml	12	12	12	12	12	12	6	22	100ampolletas
Metoclopramida 10mg	2ml	12	12	12	12	12	12	6	22	100ampolletas
Diluyente	10mL	12	12	12	12	12	12	6	22	100ampolletas
Diluyente	8mL	12	12	12	12	12	12	6	22	100ampolletas
Diluyente	5mL	12	12	12	12	12	12	6	22	100ampolletas
Diluyente	4mL	12	12	12	12	12	12	6	22	100ampolletas
Diluyente	2mL	12	12	12	12	12	12	6	22	100ampolletas
Diluyente	1mL	12	12	12	12	12	12	6	22	100ampolletas
Amikacina 100mg	2mL	12	12	12	12	12	12	6	22	100ampolletas
Ranitidina	2mL	12	12	12	12	12	12	6	22	100ampolletas
Etoposido 100mg	5mL	12	12	12	12	12	12	6	22	100ampolletas
Etoposido 100mg	4mL	12	12	12	12	12	12	6	22	100ampolletas
Fluorouracilo 250mg	10mL	12	12	12	12	12	12	6	22	100ampolletas
Metronidazol 200mg	10mL	12	12	12	12	12	12	6	22	100ampolletas
Nalbufina	2mL	12	12	12	12	12	12	6	22	100ampolletas
Metrotexato	5 mL	12	12	12	12	12	12	6	22	100viales
Dipiramidol 10mg	2mL	12	12	12	12	12	12	6	22	100ampolletas
Acido Folinico 3mg	1mL	12	12	12	12	12	12	6	22	100ampolletas
Flurox 250mg	5 mL	12	12	12	12	12	12	6	22	100viales
Flurox 250mg	10mL	12	12	12	12	12	12	6	22	100ampolletas

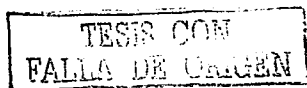
Pg: puntos grandes, Pc.: puntos chicos, Vg.: vidrios grandes, Vc.: vidrios chicos, pg.: pelusas grandes, pc.: pelusas chicos, lim: limpias sin partículas, V.v.: volumen variado.

TABLA 5: Productos a inspeccionar.

Cada grupo de 100 ampolletas o viales debe corresponder a un mismo numero de lote.

D. CRITERIOS

- Inclusión: Los contenedores a inspeccionar deben estar limpios, no deben estar etiquetados, cada grupo de 100 ampolletas o viales debe pertenecer a un mismo lote de producto, para productos como hidroxicobalamina, metoclopramida, ranitidina y metrotexato se debe emplear frascos ámbar, para el resto de los producto emplear frasco transparente.



2. Exclusión: No se inspeccionarán contenedores que no pertenezcan al grupo de inspección.
3. Eliminación: Se eliminarán los contenedores que estén rotos, mal sellados, sucios en su exterior y que hayan sido manipulados anteriormente

E. VARIABLES

1. Dependientes:
 - Probabilidad de detección
 - Eficiencia de revisado
2. Independientes:
 - Sensibilidad
 - Intensidad de luz
 - Velocidad de giro
 - Freno
 - Nivel de inspección
3. Constantes:
 - Número de revisiones: 1500
 - 100 contenedores por producto

F. PROCEDIMIENTO

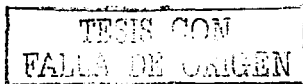
1. Se realizó una investigación bibliográfica en Normas, manuales y artículos relacionados con la presencia de partículas en los productos parenterales.

A. Diseño.

2. Se estableció un listado de características las cuales debe cumplir el equipo que pudiera ayudarnos en la revisión de partículas en parenterales, así como el realizar una revisión de lo que se encuentra en el mercado.

B. Instalación.

3. Se elaboró el Protocolo de Instalación definiendo los criterios de aceptación, en donde se verificaron las condiciones en las cuales se instaló la AIM.
4. Se diseñaron las Hojas de trabajo para verificar cuales fueron las condiciones de instalación y que los aditamentos empleados para cada formato cumplan con las características proporcionadas por el proveedor.
5. Posteriormente se realizó la evaluación de los resultados, para determinar si la AIM fue instalada adecuadamente.
6. Al concluir la instalación de la AIM se efectuó el reporte del Protocolo de Instalación que contiene los resultados de cada una de las pruebas y datos de campo recopilados.



C. Operación.

7. Se elaboró el Protocolo de Operación, para establecer cuales son las condiciones en que se debe operar la máquina de inspección.
8. Se realizaron todas las pruebas operativas, para detectar cualquier desviación con el funcionamiento de la AIM, además de realizar las acciones correctivas necesarias cuando se considero conveniente.
9. Posteriormente se realizó el reporte final del Protocolo de Operación, que contiene los resultados de las pruebas y datos de campo recopilados, así como el dictamen de aprobación para el sistema operativo de la AIM.

D. Desempeño

10. Con la finalidad de saber si el proceso que realiza la AIM es reproducible y efectivo se diseño el Protocolo de Desempeño.
11. Para poder clasificar e identificar las ampolletas y viales de referencia de acuerdo a la presencia de partículas y tipo de partículas que se pueden observar en cada uno de los productos inyectables, se empleo un APK.
12. Se determinó el índice de probabilidad de detección por producto utilizando los parámetros operativos de la AIM como los son el freno, la sensibilidad, la velocidad de giro y la intensidad de luz.
13. Se realizó un estudio comparativo con una inspección manual efectuado a las mismas ampolletas y viales que se inspeccionaron por el sistema electrónico. Cada contenedor se inspecciono por tres personas diferentes al menos cinco veces para un total de 15 revisiones por cada contenedor.
14. Al finalizar todas las pruebas de calificación de Desempeño, se realizó el Reporte de Calificación de desempeño de la Máquina de Inspección Automática, que contiene los resultados de cada una de las pruebas y los datos de campo recopilados, así como del Dictamen Final de Calificación de Desempeño.

TESIS CON
FALLA DE URGEN

PROCEDIMIENTO

(a cada procedimiento se anexan resultados y algunas observaciones)

A. CALIFICACIÓN DE DISEÑO (PROCEDIMIENTO).

Verificando cuales son las necesidades de la compañía en cuanto a reducir el tiempo de inspección para los productos parenterales y poder validar el proceso de inspección para obtener un proceso confiable y medible.

B. CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (PROCEDIMIENTO).

Para efectuar la Calificación de la Instalación de la AIM, se realizaron los pasos que se describen a continuación.

- 1.- Se hizo una Verificación de las condiciones en las cuales se instaló físicamente la AIM. Ver fig. 12
- 2.- Se verificó la integridad de cada parte de la máquina para cada formato de acuerdo a las hojas de verificación que se muestran a continuación, para garantizar que no presente ningún daño físico, actividad realizada por un grupo de trabajo integrado por Mantenimiento, Acondicionamiento y Validación de Lemery, S.A. de C.V. Ver fig. 10a, 10b, 11.
- 3.- Cualquier desviación a los resultados esperados o incumplimiento de los criterios de aceptación establecidos, se investigo a fondo, para efectuar de inmediato las acciones correctivas hasta lograr cumplir con los criterios.

PATRONES DE REFERENCIA

Durante la calificación de la Instalación de la AIM, se conoció las condiciones de temperatura y humedad para lo cual se empleo un termohigrómetro previamente calibrado. La medición de dimensiones y niveles, se efectuó con un flexómetro y un nivel de burbuja respectivamente, que no requieren de calibración, además de un vernier para dimensiones pequeñas.

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

Concepto	Criterio de Aceptación
Temperatura	En un rango de 10°C a 30°C
Humedad	En un rango de 20% a 80% de Humedad relativa
Emplazamiento	La máquina debe estar nivelada y fija al suelo
Energía eléctrica	200 volts, 3 fases, 1 Hz, 60 Hz, 2.2 KVA
Aceite empleado para la lubricación	Tipo G121-A, Viscosidad ISOVG680 (cSt/40°C), Cantidad aplicada (lt): 7.7

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Resultados

LISTADO DE VERIFICACIÓN (EISAI AIM 287 - 1):

ACTIVIDAD	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	CUMPLE	OBSERVACIONES
Verificar la Temperatura del cuarto	No deberá fríasarse con temperaturas menores a 10° ni mayores a 30°	Si	
Verificar las condiciones de humedad	La humedad debe manejarse entre 20% y 80%	Si	
Verificar las vibraciones	No deben haber ningún tipo de vibraciones en el cuarto donde se encuentra la revisadora	Si	
Verificar la inexistencia de otros aparatos	La revisadora automática debe encontrarse en un cuarto lejos de otros aparatos	Si	
Verificar la ausencia de gases corrosivos	Debe asegurarse que el cuarto no presente ningún tipo de gas corrosivo	Si	
Verificar la existencia de una fuente de corriente eléctrica. Además de proporcionar el voltaje necesario	La revisadora automática deberá encontrarse conectada a la fuente de energía sin que ningún otro aparato se encuentre conectado a la misma fuente y pueda proporcionar el voltaje requerido	Si	El proporcionado es de 219-221volts el regulador de la máquina se encarga de convertirla a 200volts
Verificar la existencia de espacio	Contar con un mínimo de 70cm de distancia entre la máquina y el límite del área en que se encuentra para proporcionar un mantenimiento y uso adecuado	Si	
Verificar la ventilación	El cuarto donde se encuentra la máquina revisadora deberá contar con una ventilación suficiente	Si	
Verificar el panel de control	El panel de control debe presentar un buen funcionamiento es decir del sistema de alarma las velocidades de giro, los sensores de partículas, el sistema de monitoreo, el paro automático	Si	
Verificar la lubricación	La lubricación debe realizarse empleando un aceite de tipo G121-A de viscosidad ISOVG68 (cS@40°C). Cantidad aplicada (lit) 7.7	Si	
Verificación de dimensiones de la máquina	Las dimensiones que presente la Máquina de Inspección automatizada deben corroborarse con los que muestra la fig 11	Si	
Verificar la existencia de un catálogo de las partes críticas y de reemplazo frecuente	Corroborar cada una de las partes críticas y de reemplazo existentes con las que se indiquen en el catálogo	Si	

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Resultados de la verificación de los aditamentos

LISTADO DE ADITAMENTOS, (empleados para cada formato, ver figuras 10a y 10b):

Aditivo/Contenedor	2ml. A	5ml. A	10ml. A	5ml. SAL	CUMPLE	OBSERVACIONES
Estrella de entrada	rojo	verde	blanco	amarillo	Si	
Guía de estrella de alimentación	rojo	verde	blanco	amarillo	Si	
Guía de estrella de transferencia	rojo	verde	blanco	amarillo	Si	
Guía de estrella (3)	rojo	verde	blanco	amarillo	Si	
Base adjunta	rojo	verde	blanca	Amarilla	Si	
Espesador	rojo	verde	blanca	Amarilla	Si	
Soporte de contraste	Posicion 1	Posicion 1	Posicion 2	Posicion 1	Si	
Lapa de ensamble	1	1	1	2	Si	
Base adjunta (2 pies)	Si	
Estrella de salida	rojo	verde	blanca	amarilla	Si	
Guía de salida del pendulo	rojo	verde	blanco	amarillo	Si	
Tornillo sin fin	rojo	verde	blanca	amarillo	Si	
Guía de transferencia	rojo	verde	blanca	amarillo	Si	
Pendulo oscilante	rojo	verde	blanca	amarillo	Si	
Guía de ubicación de posición	2 5ml.	2 5ml.	5ml. necesaria	5ml. necesaria	Si	
Plato	2ml.	5ml.	10ml.	5V	Si	

TERMINADO
FALLA DE ORIGEN



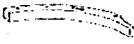





D G 5 4 LISTA DE PARTES Y MEDIDAS		EPCO 1998			
Nombre	2 M.L. ø 11.5mm	5 M.L. ø 14.0mm	10 M.L. ø 17.2mm	5 V. ø 21.5mm	
1. Engrane de alimentación 	2 M.L. rojo	5 M.L. verde claro	10 M.L. blanco	5 V. amarillo	
2. Cua de alimentación (1) 	2 M.L. rojo	5 M.L. verde claro	10 M.L. blanco	5 V. amarillo	
3. Cua de alimentación (2) 	2 M.L. rojo	5 M.L. verde claro	10 M.L. blanco	5 V. amarillo	
4. Cua de alimentación (3) 	2 M.L. rojo	5 M.L. verde claro	10 M.L. blanco	5 V. amarillo	
5. Apoyamiento de la base 	rojo	verde claro	blanco	amarillo	
6. Espaciador 	2 M.L. rojo	5 M.L. verde claro	10 M.L. blanco	5 V. amarillo	
7. Eje de posición 	①	①	②	①	
8. Chape de montaje 	①	①	①	②	

Figura 10-a. Aditamentos empleados para cada formato.

LISTA DE PARTES Y MEDIDAS








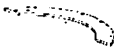
	2 ML	5 ML	10 ML	5 V
	φ 11,2mm	φ 14,2mm	φ 17,2mm	φ 21,2mm
9. Acoplamiento de la base 	—	—	—	○
10. Espina de descarga 	2 ML rojo	5 ML verde claro	10 ML blanco	5 V amarillo
11. Guía de descarga 	2 ML rojo	5 ML verde claro	10 ML blanco	5 V amarillo
12. Tornillo 	2 ML rojo	5 ML verde claro	10 ML blanco	5 V amarillo
13. Guía ancha 	2 ML rojo	5 ML verde claro	10 ML blanco	5 V amarillo
14. Prevlula 	2 ML rojo	5 ML verde claro	10 ML blanco	5 V amarillo
15. Gu a (alamentación) 	2 • 5 ML		No necesaria	No necesaria
16. Pinza 	2 • 5 • 10 ML			5 V

Figura 10-b. Aditamentos empleados para cada formato.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Resultados de verificar cuales son los aditamentos**LISTA DE ADITAMENTOS**

ADITAMENTO	CUMPLE	OBSERVACIONES
Empujador de ampolletas	Si	
Carro charolero	Si	Existen 3
Charolas de acero inoxidable	Si	Existen 2
Pinzas de conejo	Si	
Llave allen #5	Si	
Llave allen #6	Si	
Llave fija #6	Si	Se cuenta con dos llaves más la #4 y la #3
Aspiradora	Si	

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

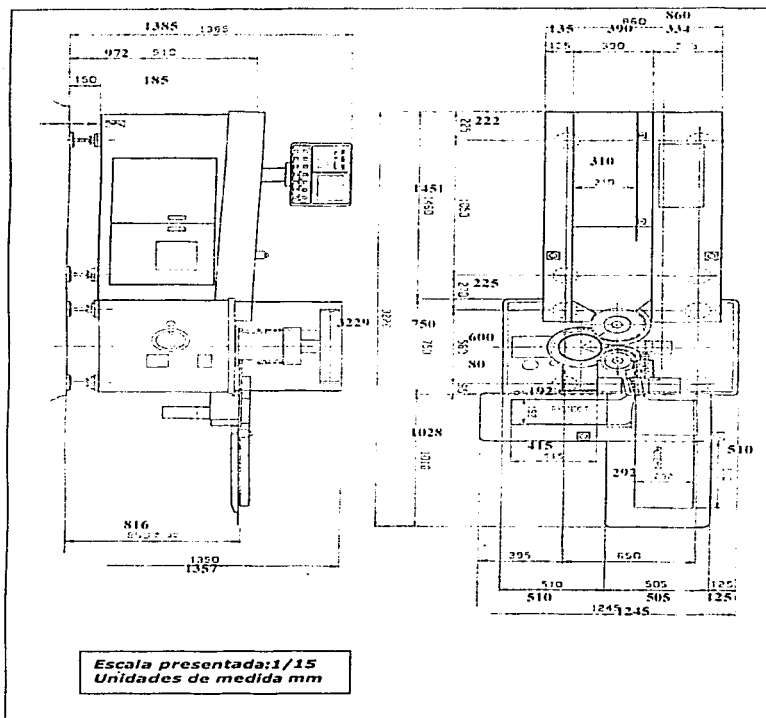


Figura 11. Muestra las dimensiones de la máquina reportadas por el fabricante y las lecturas tomadas con ayuda del flexómetro (indicadas con negritas)

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

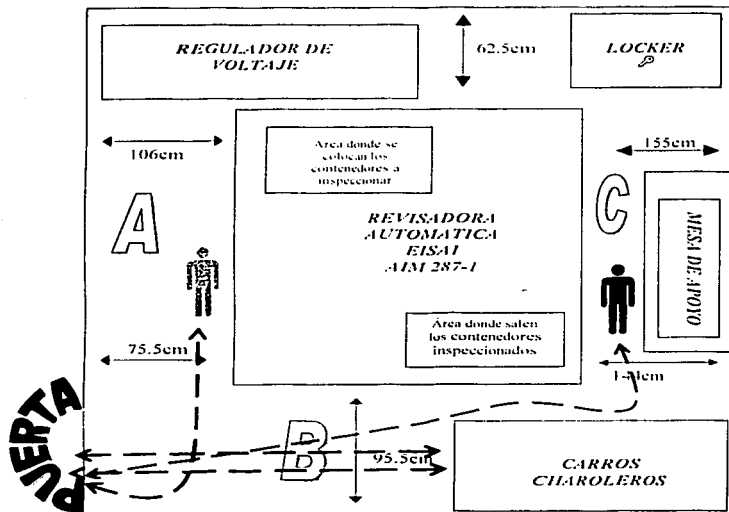


Figura 12. Muestra la distribución, la localización de los puntos de lectura y las distancias que se encuentran entre la máquina y el límite del área.

En donde:

☞ En este Locker se guardan los utensilios de limpieza para la AIM, los aditamentos empleados para cada formato, el APK y las bitácoras correspondientes a el uso y el mantenimiento de la AIM.

▶ Indica la circulación de los operarios, la doble flecha que se encuentra en la puerta además de indicar la entrada y salida del personal, también señala la entrada y la salida de los carros charoleros

↑↑ Indica la posición del operador durante la jornada de trabajo, el de color gris es quien introduce los contenedores a la Máquina y verifica el funcionamiento, el de color negro es quien recoge las charolas del producto inspeccionado

Resultados de calificación de Instalación.

Las lecturas de temperatura y humedad tomadas donde se instaló la AIM, generó los siguientes datos:

Punto de lectura	Hora de lectura	Temperatura °C	% humedad
A	8:57-8:58	22	49
B	8:58-8:59	22	50
C	8:59-9:00	22	50
A	9:27-9:28	22	52
B	9:28-9:29	22	52
C	9:29-9:30	22	52
A	9:57-9:58	22	55
B	9:58-9:59	22	53
C	9:59-10:00	22	53
A	12:57-12:58	29	61
B	12:58-12:59	28	53
C	12:59-13:00	28	52
A	13:27-13:28	30	31
B	13:28-13:29	29	31
C	13:29-13:30	29	31
A	13:57-13:58	29	31
B	13:58-13:59	29	31
C	13:59-14:00	29	31
A	16:57-16:58	28	41
B	16:58-16:59	28	37
C	16:59-17:00	29	36
A	17:27-17:28	30	36
B	17:28-17:29	30	36
C	17:29-17:30	30	36
A	17:57-17:58	30	34
B	17:58-17:59	30	34
C	17:59-18:00	30	34

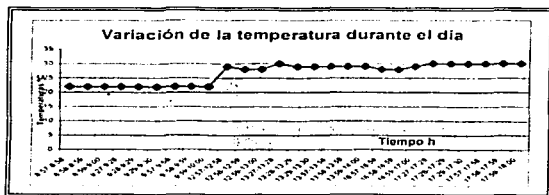


Gráfico 1: Lecturas de temperatura contra tiempo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

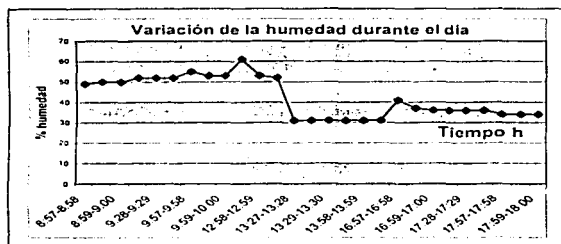


Gráfico 2: Lecturas de Humedad contra tiempo

C. PROCEDIMIENTO DE LA CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN

Para efectuar la Calificación de Operación de la AIM, se realizaron los pasos que se describen a continuación.

1. Se verificó las condiciones en las cuales opera la máquina de inspección, ejecutando las hojas de verificación que se anexan a continuación.
2. Cualquier desviación a los resultados esperados o incumplimiento de los criterios de aceptación establecidos, se investigó a fondo para efectuar de inmediato las acciones correctivas hasta lograr cumplir con los criterios.

PATRONES DE REFERENCIA

Durante la Calificación Operacional de la Máquina de Inspección Automática es necesario efectuar mediciones de velocidad de giro, voltaje y variaciones de corriente para lo que se empleará un tacómetro, un voltímetro y un osciloscopio, previamente calibrados.

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

Las especificaciones de operación deben corresponder con las descritas en el formato basándose en el manual del proveedor.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Resultados de la Operación del panel de operación

Lista de verificación, panel de operación (ver figura 4)

ACTIVIDAD	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	CUMPLE	OBSERVACIONES
Verificar el interruptor principal	OFF el suministro de energía eléctrica a toda la máquina está interrumpido ON el suministro de energía eléctrica a toda la máquina es activado	SI	
Verificar el interruptor del detector	Apaga o enciende el circuito electrónico y la computadora para procesar datos	SI	
Verificar el interruptor de la lámpara de inspección	Apaga o enciende la lámpara de inspección que es utilizada durante la inspección de las ampolletas	SI	
Verificar el interruptor de seguridad	Utilizado para activar o desactivar el circuito de seguridad	SI	
Verificar los botones de banda	Si se presiona el botón verde la luz del mismo enciende y la banda de alimentación de ampolletas se activara al encender la luz roja la banda de alimentación de ampolletas se detiene	SI	
Verificar los botones de rotación	Al presionar el botón verde la luz enciende y se inicia el giro o rotación de la ampolleta al oprimir el botón rojo la luz enciende y se detiene el giro	SI	
Verificar los botones de accionamiento	Si se presiona el botón verde la luz encendará y la máquina empieza a trabajar, al presionar el botón rojo la máquina se apaga y la luz se enciende	SI	
Verificar los cuatro Paros de Emergencia (PE) distribuidos en la máquina	Al presionar un Paro de Emergencia el circuito de seguridad actúa deteniendo la máquina	SI	
Verificar el botón de reactivación	Si una alarma es activada o si algún botón de paro de emergencia es presionado, se enciende la luz amarilla. Antes de presionar el botón amarillo de Reactivación se debe asegurar de localizar la causa y solucionar el problema	SI	La alarma se activa cuando se presionan los botones que se encuentran distribuidos en la máquina y se pueden observar en la figura 1 con las letras F...
Verificar las luces de intensidad de luz de la lámpara	Indican la intensidad de luz seleccionada en el selector de inspección. Si es 1 es para contenedor claro, si es 2, es para contenedor ambar, y si es 3, es para contenedor oscuro	SI	
Verificar el interruptor de la banda	ATR la banda va en reversa ADL la banda va hacia delante	SI	La banda solo va en reversa cuando se mantiene bajo presión el botón ATR
Verificar las luces de rechazo, Línea A	Al encenderse indica en que estación de inspección hubo un rechazo	SI	
Verificar las luces de inspección de altura de las ampolletas	Indica la altura de inspección seleccionada para el contenedor	SI	
Verificar las luces de indicador de falla	Indican en que fase o sección de la máquina ha ocurrido una falla. Cuando se presiona el botón de paro de emergencia (PE) la luz Paro de emergencia se enciende y la máquina se detiene automáticamente	SI	
Verificar el interruptor de conexión	Desactiva o activa todas las señales de la máquina acoplada se selecciona OFF únicamente cuando se utiliza la inspeccionadora sin conectarla a otra máquina. El resto del tiempo debe permanecer en ON	SI	

TEMAS CON
FALLA DE ORIGEN

Resultados de la Operación de las teclas de funciones.

LISTA DE VERIFICACIÓN

*TECLAS "DE FUNCIONES"

ACTIVIDAD	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	CÚMPLA	OBSERVACIONES
Verificar la introducción de 39 caracteres incluyendo 1 n. l. o. 119 y CFB	Indica la fecha Acepta 38 caracteres en combinaciones alfa numericas	SI	
Verificar la introducción de 39 caracteres incluyendo 1 n. l. o. 119 y CFB	Indica el nombre del producto Acepta 38 caracteres en combinaciones alfa numericas	SI	
Verificar la introducción de 39 caracteres incluyendo 1 n. l. o. 119 y CFB	Indica el volumen del contenedor a inspeccionar Acepta 38 caracteres en combinaciones alfa numericas	SI	
Verificar la introducción de 39 caracteres incluyendo 1 n. l. o. 119 y CFB	Indica el número de lote empleando una combinación de letras y numeros Acepta 38 caracteres	SI	
Verificar la introducción de 39 caracteres incluyendo 1 n. l. o. 119 y CFB	Indica el número de identificación de la máquina Acepta 38 caracteres en una combinación de letras y numeros	SI	
Verificar la introducción de 39 caracteres incluyendo 1 n. l. o. 119 y CFB	Indica el nombre del Operador Acepta 38 caracteres en una combinación de letras y numeros	SI	
Verificar la introducción de 33 caracteres incluyendo 1 n. l. o. 119 y CFB	Indica la sensibilidad asignada Acepta 32 caracteres en una combinación de letras y numeros	SI	
Verificar la introducción de velocidades de 2500, 10100, 3 y 100000, se pueden introducir 33 caracteres, donde se incluyen 1 n. l. o. 119 y CFB	Indica la velocidad de los gros en p.p.m Acepta 5 cifras 1-10000, pero sin letras	SI	
Verificar la introducción de valores de 2, 9, 95, 10, 1, 1, 005 y en3.	Indica el momento en que el giro debe frenar Acepta numeros de 0-0-10-0 y con 4 cifras mas, pero sin letras	SI	
Verificar la introducción de una inspección de A, I y 2H	Indica el campo de inspeccion Se pueden introducir 32 caracteres en una combinación de letras y numeros. Para el campo de inspeccion acepta un caracter que es de A hasta E	SI	

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Resultados de la Operación de las teclas de funciones.

LISTA DE VERIFICACIÓN

"TECLAS "DE FUNCIONES"

Para las siguientes funciones sostener la tecla "Shift" (Ejemplo: Shift + F1 = F11)

ACTIVIDAD	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	CUMPLE	OBSERVACIONES
Verificar la F11 Introducir una inspección de 1, 4 y A anexando comentarios usando 33 caracteres incluyendo 1 n i - o 119 y CFB	Indica la intensidad de la luz de la lámpara de halógeno. Acepta solamente números de una cifra, y son el 1, 2 y 3	SI	
Verificar la F12 Incluir 39 caracteres combinando letras y números	Indica algunos comentarios anexos a la inspección. Acepta 38 caracteres de una combinación de letras y números.	SI	
Verificar la F13 En la columna de horas introducir valores de 0, 11, 18 y 24 y en la columna de minutos 0, 34 y 60.	Indica el horario incluyendo horas y minutos. Acepta números desde 0-23 para las horas, y 0-59 para los minutos.	SI	
Verificar la F14 Introducir valores de 00, 1, 101, 3 y 25, 67.	Muestra en que porcentaje trabaja el sistema de alarma. Acepta 5 caracteres desde 0-0 hasta 100-0.	SI	
Verificar la F15 Eliminando la información obtenida hasta el momento	No tiene función	SI	No tiene función
Verificar la F17 Alimentando la impresora con papel	Elimina datos de la inspección con tan solo oprimir la tecla por dos segundos.	SI	
Verificar la F18 Traduciendo la información a un idioma diferente al español.	Al presionar la tecla la impresora se alimenta con el papel.	SI	
Verificar la F19 Presionando la tecla por dos segundos.	La información es traducida a otro idioma al oprimir la tecla por dos segundos.	NO	Lo que realiza es un cambio en la forma de presentar la información.
Verificar la F20 Al imprimir los datos.	Obtener un modelo de prueba al oprimir la tecla durante dos segundos.	SI	No se verificó
	Imprime los datos obtenidos de la inspección.	SI	

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Resultados de la Operación del panel de proyección.

Lista de verificación, caja del panel de proyección (ver figura 5)

ACTIVIDAD	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	CUMPLE	OBSERVACIONES
Verificar el control de selección de la velocidad de giro en la primera estación de giro tanto en las bases de giro como en el eje del motor.	La escala indica la velocidad de la rotación de la ampollita en la primera estación de giro, el control que se encuentra ubicado debajo de la escala, permite seleccionar la velocidad de la rotación de las ampollitas.	SI	Se verifico con un tacómetro marca Lutron DT-2236
Verificar el control de selección del giro en la segunda estación de giro tanto en las bases de giro como en el eje del motor.	La escala indica la velocidad de giro de las ampollitas en la segunda estación de giro, el control que se encuentra ubicado debajo de la escala permite seleccionar la velocidad de rotación.	SI	Se verifico con un tacómetro marca Lutron DT-2236
Verificar el control de selección de la velocidad de la banda de alimentación.	Al girar la perilla se puede seleccionar la velocidad de la rotación de la banda de alimentación de la ampollitas.	SI	
Verificar el contador del tiempo de la lámpara de halógeno para la inspección de ampollitas.	Indica el tiempo acumulado que permanece encendida la lámpara de halógeno (se provee un botón para volver a poner en cero este valor en caso de que se cambie la lámpara, y solo debe imprimirse en EBI edición 99)	SI	
Verificar el contador del tiempo de la máquina (accionamiento).	Indica el tiempo acumulado de funcionamiento del motor principal.	SI	
Verificar el Zumbador.	1. Si el zumbador suena cuando el dispositivo de la alarma de seguridad actúa.	SI	
Verificar el control de menisco para vial (LG)	Solo cuando se trabaja con viales; 1. Para productos con menisco estándar 2. Para productos sin menisco (la superficie del líquido es plana)	SI	

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Resultados de la Operación del panel frontal.

Lista de verificación, a. circuito electrónico del panel frontal (ver figura 6).

ACTIVIDAD	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	CUMPLE	OBSERVACIONES
Verificar el monitor de voltaje comparando el voltaje con el que presentan las tarjetas de los formatos	Indica el voltaje seleccionado. La unidad de medición del número proyectado en el monitor es el voltio (V). La máxima medida de voltaje es 19.99V, y es imposible medir voltajes mayores a este límite. Si el valor se excede, el número 19.99 se vuelve intermitente en el monitor.	SI	
Verificar el selector de sensibilidad	Selecciona la sensibilidad de inspección de ampolletas. Las relaciones entre los números seleccionados y la sensibilidad es como sigue: Números pequeños, alta sensibilidad. Números grandes, baja sensibilidad.	SI	
Verificar las terminales de medición de la señal de sincronización	Con ayuda de un osciloscopio chequear las mediciones de las señales a través de las terminaciones 2 y 6, dando el voltaje enviado debe ser de H=5V, LEDV.	SI	En las fig. 13, 14 y 15 se pueden observar las señales obtenidas con el osciloscopio.
Verificar el selector de voltaje	El interruptor de voltaje es ajustado por el monitor de voltaje. +12, +5, -12 Muestra el suministro de voltaje indicado en el tablero. SENSI Muestra el voltaje de la sensibilidad de inspección. LAMP Muestra el plano de voltaje a la lámpara de halógeno. DC-A1 Muestra el voltaje DC de la estación de inspección 1-1. DC-A2 Muestra el voltaje DC de la estación de inspección 1-2. DC-B-1 y DC-B2 No son necesarios. OFF El voltaje del motor se encuentra en off. Cuando se utilice la máquina para producción asegúrese de que el selector este colocado en posición OFF.	SI	

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Resultados de la Operación del panel frontal.

Lista de verificación, h. circuito electrónico del panel frontal (ver figura 6).

ACTIVIDAD	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	CUMPLE	OBSERVACIONES
Verificar el selector de inspección de altura de llenado de las ampollitas	Utilizado para ajustar la inspección de altura de llenado de las ampollitas, al presionar cualquiera de los botones A, B, C, D o E, se establece un circuito de inspección de altura de llenado de las ampollitas. La vista de inspección de altura de llenado de las ampollitas puede ser variada cambiando la posición de este interruptor.	SI	
Verificar el interruptor de selección de la intensidad de luz	Selecciona la intensidad de la luz de inspección de las ampollitas. La conexión de la intensidad de luz se efectúa cambiando hacia la posición de encendido el voltaje de la lámpara de halógeno. La relación entre las posiciones del interruptor y los voltajes encendidos o activados es como sigue: 1 16V 2 18V 3 20V. A mayor voltaje mayor intensidad de luz.	SI	Los voltajes reales fueron 1 16.02 2 17.99 3 19.93
Verificar el procesador de datos de producción	Después de presionar el botón, se coloca el interruptor del detector en ON, de esta manera se acciona el procesador de datos.	SI	Figura 16
Verificar el procesador de datos de validación	Después de presionar el botón, poner el interruptor en ON, y así se acciona el procesador de datos de validación.	SI	Figura 17
Verificar el interruptor de despejado (CLEAR)	Este interruptor es solamente operable desde el modo de validación. El gimencamiento de los datos comienza después de que aparece el mensaje "esperando la señal de arranque" (waiting for start signal). La presión de este interruptor causa que la máquina proyecte de nuevo este mensaje.	SI	

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

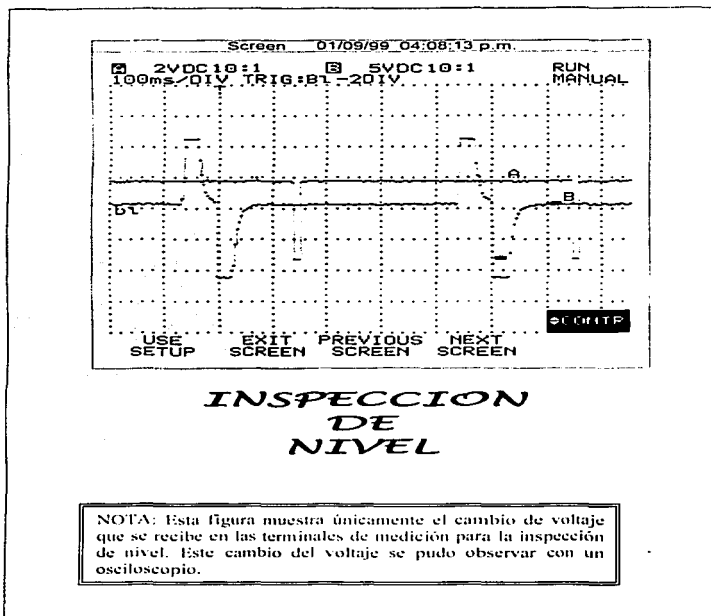


Figura 13. Resultados del nivel de inspección.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

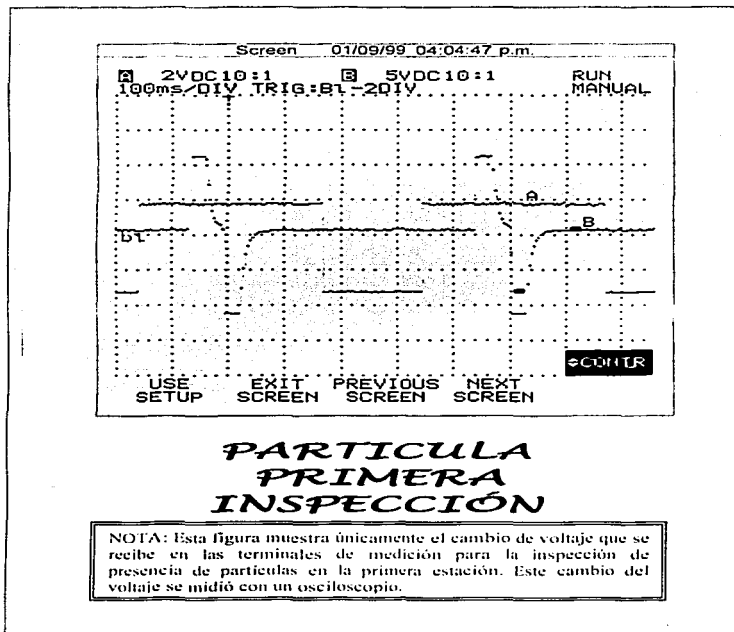


Figura 14. Resultados de primera inspección

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

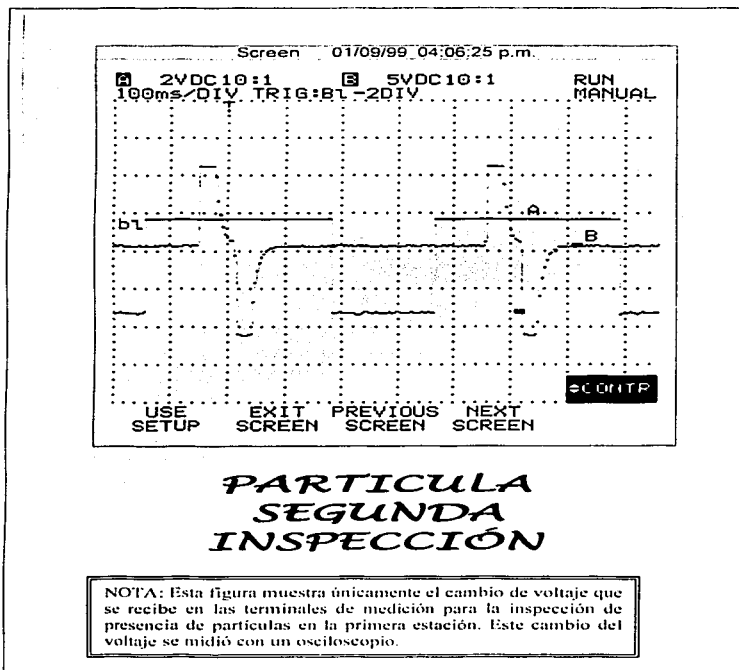


Figura 15. Resultados de la segunda inspección.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FECHA		PRUEBA DE MUESTRA VUELTA 10		HORA 16:07	
VUELTA	02	1	2		
MARCA	AMERICANA	NOO	MI		
MAQUINA NO.	10				
OPERADOR	2				
OPERADOR	RAFAEL M Y GUADALUPE R				
C I P O	1000				
F B E N O	D				
CANAL INSPEC	1				
INSTR. LIME	1				
NOTAS	LLENAO UNICO	(1)			
NO.	MUESTRA	A1	A2	NIV	A
1	PG	10	9	00000	10
2	PG	10	9	00000	10
3	PG	10	9	00000	10
4	PG	10	10	00000	10
5	PG	10	10	00000	10
6	PG	10	10	00000	10
7	VG	10	10	00000	10
8	VG	10	10	00000	10
9	VG	10	10	00000	10
10	VG	10	10	00000	10
11	PTO G	8	8	00000	10
12	PTO G	10	10	00000	10
13	PTO G	10	10	00000	10
14	PTO G	7	6	00000	10
15	PTO G	10	10	00000	10
16	P CH	9	10	00000	10
17	P CH	8	7	00000	10
18	P CH	10	10	00000	10
19	P CH	10	10	00000	10
20	P CH	10	10	00000	10
21	V CH	8	10	00000	10
22	V CH	10	10	00000	10
23	V CH	10	10	00000	10
24	V CH	10	10	00000	10
25	V CH	10	10	00000	10
26	V CH	5	5	00000	10
27	PTO CH	4	7	4	10
28	PTO CH	1	4	4	10
29	PTO CH	10	10	00000	10
30	PTO CH	10	10	00000	10
31	OK	1	0	00000	10
32	OK	1	0	00000	10
33	OK	1	0	00000	10
34	OK	6	6	00000	10
35	OK	9	9	00000	10
36	OK	10	10	00000	10
		TOTAL		>>>>>	
		A1	22		
		A2	22		
		NIV	02		
		OK	318		

DATOS DE
 VALIDACION

Figura 17. Presenta una hoja con resultados de una validación. Donde: PG: pelusas grandes, VG: vidrios grandes, PTO G: punto grande, P CH: pelusa chica, V CH: vidrio chico, PTO CH: punto chico, OK: contenedor sin partículas.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

10. PROCEDIMIENTO DE LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO

Para efectuar la Calificación de Desempeño de la AIM, se realizaron los siguientes pasos.

1. Clasificación e identificación de las ampolletas de referencia de acuerdo a la presencia de partículas y al tipo de partículas que se observan para cada uno de los productos inyectables en el área de acondicionamiento de Lemery, S.A. de C.V. (ver tabla número 5), lo cual se realizó con el APK, equipo que se muestra en la figura 18.

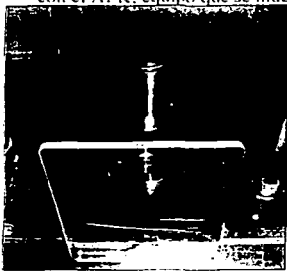


Figura 18. Revisor manual de ampolletas APK, EISA1 voltaje 100v

2. Determinación del índice de Probabilidad de detección para cada contenedor por producto utilizando los parámetros operativos de la Máquina de Inspección Automática EISA1 287-1 como los son el freno, la sensibilidad, la velocidad de giro y la intensidad de luz. El índice de probabilidad se calculó de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$PD = \frac{nD}{nTR}$$

Donde:

PD: Probabilidad de detección

nD: número de detecciones

nTR: número total de revisiones

Las determinaciones se realizaron de acuerdo al modo de operación "validación", utilizando el Software del mismo equipo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3. Comparación con los resultados de la inspección manual efectuado a las mismas ampolletas que se inspeccionaron por el sistema electrónico. Cada contenedor se inspecciono por tres personas diferentes al menos cinco veces para un total de 15 revisiones por cada contenedor. La revisión, fue de acuerdo con el Procedimiento de Revisado Óptico, PSO-42.

PATRONES DE REFERENCIA

Para realizar la clasificación de las ampolletas con respecto a que tipo de partículas contienen fue necesario hacer uso de un revisor manual de ampolletas, marca: EISA1, modelo: APK y serie: E429.

PARÁMETROS DE RESPUESTA

Durante la Calificación de desempeño de la Máquina de Inspección Automática, se consideran dos importantes Parámetros de Respuesta y son:

Probabilidad de detección
Eficiencia en revisado

CRITERIOS DE INSPECCIÓN

Los criterios bajo los cuales se realizaron las inspecciones son los siguientes:

REVISADO MANUAL
Número de revisiones 1500
Cantidad de operadores 3
Ampolletas con partículas
Parámetros del operador
Experiencia en revisado
Agudeza visual 20/20
Tiempo de revisión continua 90 min.
Edad 20-30 años

REVISADO ELECTRÓNICO
Número de revisiones 1500
1 Cabezal
Ampolletas con partículas
Parámetros de la máquina
Sensibilidad
Intensidad de luz
Velocidad de giro
Freno

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Programando la AIM en estado de validación con los parámetros anteriores y efectuando cambios con los factores de velocidad y freno, se obtienen datos como se muestran en la figura 17, donde la primera columna indica el número asignado a la ampollita que será su identificación durante la prueba de validación, la segunda columna indica el tipo de defecto que realmente presenta la ampollita según la inspección por APK. En la columna identificada como A1 muestra el número de detecciones por las 10 vueltas en la primera estación de inspección para cada ampollita, en la columna A2 se tiene el número de detecciones por las 10 vueltas en la segunda estación de inspección para cada ampollita. En la quinta columna identificada como NIV, indica el número de detecciones encontradas por productos con nivel de volumen por arriba o por abajo de lo esperado, en la última columna marcada como A da la cantidad de detecciones totales por producto para las 10 vueltas que ha dado la máquina.

La cantidad total de detecciones para las 10 vueltas en todas las ampollitas colocadas para la inspección al 100% debe ser de 300, considerando que se introducen 30 ampollitas con partículas o volumen variado, sin embargo nosotros esperamos un mínimo de 240 detecciones (80%).

Para facilitar el estudio de la eficiencia de revisado se estableció, el diseño factorial 3^2 para un total de 9 corridas, es decir 3 niveles, 2 factores.

Con cada producto que se indica en la tabla 5 se realizó la prueba de reto tomando como guía el siguiente cuadro de valores:

Producto:
Intensidad de luz:
Canal de Inspección:
Parámetro fijo:

FACTOR 1	FACTOR 2		
	*	*	*
	*	*	*
	*	*	*

* Indica la probabilidad de detección bajo las condiciones establecidas.

Con lo expuesto anteriormente se presentan las condiciones ideales para cada uno de los productos inspeccionados con la AIM. El valor colocado en cada recuadro es el resultado de la media de 3 determinaciones de la probabilidad de detección en por ciento.

Producto: Amikacina 100mg, 2ml.
 Intensidad de luz: 1
 Canal de Inspección: D
 Parámetro fijo: Sensibilidad: 30

FACTOR Freno	FACTOR Velocidad de giro		
	3000	3500	4000
3.5	0.7521	0.7910	0.7333
4.0	0.8630	0.8521	0.7852
4.5	0.7890	0.7833	0.7900

Los valores analizados tienen un significado estadístico para cada uno de los factores. El valor de p es menor de 0.05, este factor tiene un efecto significativo en la detección a un nivel de confianza de 95.0%.

Producto: Amikacina 500mg, 2ml.
 Intensidad de luz: 1
 Canal de Inspección: D
 Parámetro fijo: Sensibilidad: 30

FACTOR Freno	FACTOR Velocidad de giro		
	2500	3000	3500
2.0	0.9033	0.9266	0.9366
4.0	0.9433	0.9433	0.9400
6.0	0.9500	0.9500	1.0000

Los valores analizados tienen un significado estadístico para cada uno de los factores. Los valores de p son menor de 0.05, estos factores tienen un efecto significativo en la detección a un nivel de confianza de 95.0%.

Producto: Acido folico, 10ml.
 Intensidad de luz: 2
 Canal de Inspección: B
 Parámetro fijo: Sensibilidad: 20

FACTOR Freno	FACTOR Velocidad de giro		
	3000	3500	4000
3.0	0.9600	0.8965	0.8451
3.5	0.7891	0.7733	0.7410
4.0	0.8546	0.9852	0.8510

Los valores analizados tienen un significado estadístico para cada uno de los factores. El valor de p es menor de 0.05, este factor tiene un efecto significativo en la detección a un nivel de confianza de 95.0%.

Producto: Clindamicina, 2ml.
 Intensidad de luz: 1
 Canal de Inspección: D
 Parámetro fijo: Sensibilidad: 40

FACTOR Freno	FACTOR Velocidad de giro		
	2000	2500	3000
2.0	0.8546	0.9658	0.7531
4.0	0.9852	0.7412	0.7896
6.0	0.8800	0.8000	0.8966

Los valores analizados tienen un significado estadístico para cada uno de los factores. El valor de p es menor de 0.05, este factor tiene un efecto significativo en la detección a un nivel de confianza de 95.0%.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Producto: Diluyente, 1ml.
 Intensidad de luz: 2
 Canal de Inspección: B
 Parámetro fijo: Sensibilidad 20

FACTOR Freno	FACTOR Velocidad de giro		
	2500	2800	3000
3.0	0.7300	0.7000	0.7433
3.5	0.7733	0.8000	0.7333
4.0	0.7533	0.7900	0.8155

Los valores analizados tienen un significado estadístico para cada uno de los factores. Los valores de p son menores de 0.05, estos factores tienen un efecto significativo en la detección a un nivel de confianza de 95.0%.

Producto: Diluyente, 2ml.
 Intensidad de luz: 2
 Canal de Inspección: D
 Parámetro fijo: Sensibilidad 30

FACTOR Freno	FACTOR Velocidad de giro		
	3000	3800	4000
3.5	0.7964	0.7900	0.7951
4.0	0.7899	0.7531	0.8630
5.0	0.8540	0.9300	0.9300

Los valores analizados tienen un significado estadístico para cada uno de los factores. Los valores de p son menores de 0.05, estos factores tienen un efecto significativo en la detección a un nivel de confianza de 95.0%.

Producto: Diluyente, 4ml.
 Intensidad de luz: 2
 Canal de Inspección: B
 Parámetro fijo: Sensibilidad 20

FACTOR Freno	FACTOR Velocidad de giro		
	2000	2500	3000
3.0	0.8500	0.8460	0.8523
3.5	0.7410	0.852	0.9630
4.0	1.000	0.7853	0.9000

Los valores analizados tienen un significado estadístico para cada uno de los factores. El valor de p es menor de 0.05, este factor tiene un efecto significativo en la detección a un nivel de confianza de 95.0%.

Producto: Diluyente, 5ml.
 Intensidad de luz: 1
 Canal de Inspección: C
 Parámetro fijo: Sensibilidad: 30

FACTOR Freno	FACTOR Velocidad de giro		
	2500	3000	3500
2.5	0.9633	0.9874	0.9000
3.0	0.8536	0.7437	0.8462
3.5	0.8796	0.7000	0.8946

Los valores analizados tienen un significado estadístico para cada uno de los factores. Los valores de p son menores de 0.05, estos factores tienen un efecto significativo en la detección a un nivel de confianza de 95.0%.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Producto: Diluyente, 8ml.
 Intensidad de luz: 1
 Canal de Inspección: D
 Parámetro fijo: Sensibilidad: 30

FACTOR Freno	FACTOR Velocidad de giro		
	2000	2500	3000
0,0	0.8933	0.8000	0.8764
0,5	0.8600	0.8645	0.8500
1,0	0.8466	0.9642	0.8761

Los valores analizados tienen un significado estadístico para cada uno de los factores. Los valores de p son menores de 0,05, estos factores tienen un efecto significativo en la detección a un nivel de confianza de 95.0%.

Producto: Diluyente, 10ml.
 Intensidad de luz: 1
 Canal de Inspección: E
 Parámetro fijo: Sensibilidad: 40

FACTOR Freno	FACTOR Velocidad de giro		
	2000	2500	3000
2,0	0.4200	0.7066	0.7166
4,0	0.7166	0.8133	0.9633
6,0	0.9500	0.9833	1.0000

Los valores analizados tienen un significado estadístico para cada uno de los factores. Los valores de p son menores de 0,05, estos factores tienen un efecto significativo en la detección a un nivel de confianza de 95.0%.

Producto: Dipiramidol, 2ml.
 Intensidad de luz: 2
 Canal de Inspección: D
 Parámetro fijo: Sensibilidad: 30

FACTOR Freno	FACTOR Velocidad de giro		
	2500	3000	3500
3,5	0.8594	0.8965	0.9842
4,5	0.7456	0.7900	0.8000
5,5	0.7531	0.7800	0.7956

Los valores analizados tienen un significado estadístico para cada uno de los factores. Los valores de p son menores de 0,05, estos factores tienen un efecto significativo en la detección a un nivel de confianza de 95.0%.

Producto: Etoposido, 4ml.
 Intensidad de luz: 1
 Canal de Inspección: B
 Parámetro fijo: Sensibilidad: 30

FACTOR Freno	FACTOR Velocidad de giro		
	1600	1800	2000
3,0	0.7942	0.9813	0.7561
3,5	0.8462	0.6542	0.8000
4,0	1.000	0.9845	0.9751

Los valores analizados tienen un significado estadístico para cada uno de los factores. El valor de p es menor de 0,05, este factor tiene un efecto significativo en la detección a un nivel de confianza de 95.0%.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Producto: Etoposido, 5ml.
 Intensidad de luz: 1
 Canal de Inspección: C
 Parámetro fijo: Sensibilidad: 30

FACTOR Freno	FACTOR Velocidad de giro		
	1200	1600	2000
4.0	0.4562	0.3566	0.023
5.0	0.5000	0.5683	0.5941
6.0	0.7800	0.7964	0.7000

Los valores analizados tienen un significado estadístico para cada uno de los factores. Los valores de p son menores de 0.05, estos factores tienen un efecto significativo en la detección a un nivel de confianza de 95.0%.

Producto: Fluoracilo, 10ml.
 Intensidad de luz: 2
 Canal de Inspección: E
 Parámetro fijo: Sensibilidad: 20

FACTOR Freno	FACTOR Velocidad de giro		
	1800	1900	2000
0.0	0.7842	0.7418	0.7561
1.0	0.7000	0.8561	0.8000
2.0	0.6891	0.9812	0.8524

Los valores analizados tienen un significado estadístico para cada uno de los factores. Los valores de p son menores de 0.05, estos factores tienen un efecto significativo en la detección a un nivel de confianza de 95.0%.

Producto: Fluox, 5ml.
 Intensidad de luz: 2
 Canal de Inspección: C
 Parámetro fijo: Sensibilidad: 30

FACTOR Freno	FACTOR Velocidad de giro		
	1800	2000	2500
3.0	0.8645	0.9542	0.7564
4.0	0.790	0.8721	0.8564
5.0	0.7833	0.7800	0.7733

Los valores analizados tienen un significado estadístico para cada uno de los factores. Los valores de p son menores de 0.05, estos factores tienen un efecto significativo en la detección a un nivel de confianza de 95.0%.

Producto: Fluox, 10ml.
 Intensidad de luz: 2
 Canal de Inspección: E
 Parámetro fijo: Sensibilidad: 20

FACTOR Freno	FACTOR Velocidad de giro		
	1900	2000	2100
0.0	0.7963	0.8000	0.9845
1.0	0.7524	0.7462	0.6458
2.0	0.6987	0.9856	0.7845

Los valores analizados tienen un significado estadístico para cada uno de los factores. El valor de p es menor de 0.05, este factor tiene un efecto significativo en la detección a un nivel de confianza de 95.0%.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Producto: Hidroxocobalamina, 2ml.
 Intensidad de luz: 2
 Canal de Inspección: D
 Parámetro fijo: Sensibilidad: 40

FACTOR Freno	FACTOR Velocidad de giro		
	3000	3500	3800
3.5	0.8900	0.9600	0.8566
4.0	0.7866	0.8000	0.8900
4.5	0.73366	0.8521	0.9872

Los valores analizados tienen un significado estadístico para cada uno de los factores. Los valores de p son menores de 0.05, estos factores tienen un efecto significativo en la detección a un nivel de confianza de 95.0%.

Producto: Metoclopropanida, 2ml.
 Intensidad de luz: 1
 Canal de Inspección: D
 Parámetro fijo: Sensibilidad: 30

FACTOR Freno	FACTOR Velocidad de giro		
	3500	3600	3800
3.5	0.7333	0.7533	0.7533
4.0	0.7400	0.7366	0.7500
4.5	0.7433	0.7666	0.7533

Los valores analizados tienen un significado estadístico para cada uno de los factores. El valor de p es menor de 0.05, este factor tiene un efecto significativo en la detección a un nivel de confianza de 95.0%.

Producto: Metronidazol, 10ml.
 Intensidad de luz: 2
 Canal de Inspección: E
 Parámetro fijo: Sensibilidad: 30

FACTOR Freno	FACTOR Velocidad de giro		
	2000	2500	3000
3.0	0.8954	0.9654	0.7564
3.5	0.7000	0.8945	0.8460
4.0	0.7964	0.7900	0.7833

Los valores analizados tienen un significado estadístico para cada uno de los factores. Los valores de p son menores de 0.05, estos factores tienen un efecto significativo en la detección a un nivel de confianza de 95.0%.

Producto: Metrotrexato, 5ml.
 Intensidad de luz: 1
 Canal de Inspección: A
 Parámetro fijo: Sensibilidad: 30

FACTOR Freno	FACTOR Velocidad de giro		
	800	900	1000
3.5	0.8564	0.500	0.7845
4.0	0.7000	0.8965	0.5789
4.5	0.7800	0.7663	0.7566

Los valores analizados tienen un significado estadístico para cada uno de los factores. El valor de p es menor de 0.05, este factor tiene un efecto significativo en la detección a un nivel de confianza de 95.0%.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Producto: Nalbutina, 2ml.
 Intensidad de luz: 2
 Canal de Inspección: H
 Parámetro fijo: Sensibilidad: 20

FACTOR Freno	FACTOR Velocidad de giro		
	3000	3500	4000
3.5	0.8954	0.9654	0.7633
4.0	0.8000	0.7542	0.9875
4.5	0.7985	0.7856	0.7633

Los valores analizados tienen un significado estadístico para cada uno de los factores. El valor de p es menor de 0.05, este factor tiene un efecto significativo en la detección a un nivel de confianza de 95 %.

Producto: Ranitidina, 2ml.
 Intensidad de luz: 2
 Canal de Inspección: D
 Parámetro fijo: Sensibilidad: 20

FACTOR Freno	FACTOR Velocidad de giro		
	2000	2500	3000
3.5	0.8564	0.8921	0.9666
4.0	0.8000	0.7866	0.7854
4.5	0.8945	0.8654	0.9633

Los valores analizados tienen un significado estadístico para cada uno de los factores. Los valores de p son menores de 0.05, estos factores tienen un efecto significativo en la detección a un nivel de confianza de 95 %.

La segunda parte de la prueba de desempeño consistió en la revisión de ampollitas por un grupo de operarios que ya tenían más de un año de inspeccionar manualmente ampollitas. La tabla numero 6 muestra los resultados obtenidos en porcentaje de un grupo de 100ampollitas a inspeccionar.

Resultados de la inspección manual

Operario	%Pg	%Pc	%Vg	%Vc	%pg	%pc	%lim	%Vc	Vel. (amp/min)
1	13.25	9.63	20.48	15.66	14.45	13.25	20.48	1.20	2.82
2	12.04	6.02	18.29	13.25	24.09	8.43	18.29	0.0	2.76
3	8.42	9.63	12.04	25.30	7.22	28.91	3.61	4.81	3.30
Promedio	11.23	8.42	16.93	18.07	15.25	16.87	14.12	2.0	2.96
Mínimo	8.42	6.02	12.04	13.25	7.22	8.43	3.61	0.0	2.76
Máximo	13.25	9.63	20.48	25.30	24.09	28.91	20.48	4.81	3.30

Pg: puntos grandes, Pc: puntos chicos, Vg: vidrios grandes, Vc: vidrios chicos, pg: pelusas grandes, pc: pelusas chicas, lim: sin partículas, Vg: volumen variado.

TABLA 6: Resultados de una inspección manual, con un total de 3 operadores y 1500 revisiones por cada uno.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Realizando una comparación para la inspección manual y automática, se tiene:

Clasificación de ampollitas con ayuda del APK para el Diluyente 10ml.

Características	Cantidad de ampollitas	Se identificaron con el No.
Vidrios chicos	11	23, 24, 25, 26, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43
Vidrios grandes	16	11, 12, 13, 14, 15, 34, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54
Puntos grandes	8	1, 2, 3, 4, 5, 55, 56, 57
Sin particuladas	12	31, 32, 33, 34, 35, 36, 58, 59, 60, 61, 62, 63
Puntos chicos	9	27, 28, 29, 30, 64, 65, 66, 67, 68
Pelusas grandes	13	6, 7, 8, 9, 10, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76
Pelusas chicas	14	16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83

Clasificación de ampollitas con ayuda del APK para el Diluyente 8ml.

Características	Cantidad de ampollitas	Se identificaron con el No.
Vidrios chicos	22	11, 12, 13, 14, 15, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 78, 79, 80, 81, 82
Vidrios grandes	12	16, 17, 18, 19, 20, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64
Puntos grandes	10	21, 22, 23, 24, 25, 88, 89, 90, 91, 92
Sin particuladas	10	31, 32, 33, 34, 35, 36, 84, 85, 86, 87
Puntos chicos	9	6, 7, 8, 9, 10, 54, 55, 56, 57
Pelusas grandes	18	1, 2, 3, 4, 5, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77
Pelusas chicas	10	26, 27, 28, 29, 30, 37, 38, 39, 40, 41

Clasificación de ampollitas con ayuda del APK para el Diluyente 1ml.

Características	Cantidad de ampollitas	Se identificaron con el No.
Vidrios chicos	29	24, 25, 26, 27, 28, 29, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82
Vidrios grandes	13	5, 6, 7, 8, 9, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45
Puntos grandes	6	15, 16, 83, 84, 85, 86
Sin particuladas	17	30, 31, 32, 33, 34, 35, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97
Puntos chicos	5	10, 11, 12, 13, 36
Pelusas grandes	21	17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59
Pelusas chicas	2	14, 37
Volumen variable	5	1, 2, 3, 4, 98

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Resultados de la inspección manual y automática.

Producto Diluyente 10ml.

Característica	Inspección APK	Inspección Automática La probabilidad de detección según la AIM es 77.33%	Inspección manual
Vidrios chicos	11	8.50	12
Vidrios grandes	16	12.37	16
Puntos grandes	8	6.18	10
Sin partículas	12	9.27	16
Puntos chicos	9	6.95	7
Pelusas grandes	13	10.05	11
Pelusas chicas	14	10.82	10
Volumen variado	0	0	1

Producto Diluyente 8ml.

Característica	Inspección APK	Inspección Automática La probabilidad de detección según la AIM es 86%	Inspección manual
Vidrios chicos	22	18.92	11
Vidrios grandes	12	10.32	20
Puntos grandes	10	8.60	14
Sin partículas	10	8.60	16
Puntos chicos	9	7.74	0
Pelusas grandes	18	15.48	21
Pelusas chicas	10	8.60	9

Producto Diluyente 1ml.

Característica	Inspección APK	Inspección Automática La probabilidad de detección según la AIM es 81.33%	Inspección manual
Vidrios chicos	29	23.58	28
Vidrios grandes	13	10.57	12
Puntos grandes	6	4.87	9
Sin partículas	17	13.82	11
Puntos chicos	5	4.06	13
Pelusas grandes	21	17.07	13
Pelusas chicas	2	1.62	7
Volumen variable	5	4.06	4

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VARIABILIDAD QUE EXISTE ENTRE CADA INSPECTOR.

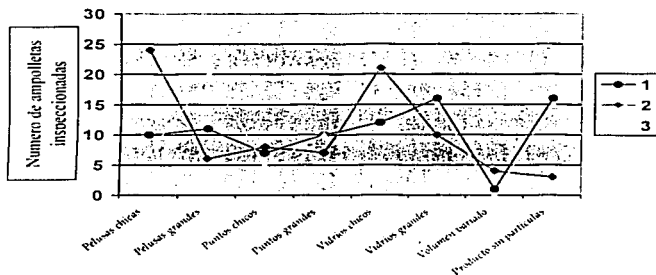


Gráfico 3. Variación que se registro entre cada inspector.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos, podemos concluir el siguiente dictamen para cada calificación de la AIM:

1. Instalación:

De acuerdo con los resultados obtenidos en la Calificación de Instalación de la Máquina Inspeccionadora Automática (EISA) AIM 287-1, se demostró que su instalación cumple con las especificaciones que menciona dicho.

2. Operación:

De acuerdo con los resultados obtenidos en la Calificación Operacional de la AIM se demostró que su funcionamiento cumple con los requerimientos necesarios para su operación según los criterios de aceptación establecidos.

3. Desempeño:

De acuerdo con los resultados obtenidos en la Calificación de Desempeño de la AIM se demostró que la AIM realiza un proceso efectivo y reproducible.

También se exponen las siguientes observaciones para cada sistema de inspección:

1. Manual

Se detectó que algunas ampolletas que habían sido rechazadas por un operario, estas mismas las podía aceptar otro operario, hecho atribuido tal vez a la fatiga o bien al campo visual de cada uno, por lo que el éxito de cada inspección realmente depende de cada inspector y no del método empleado en sí.

2. AIM

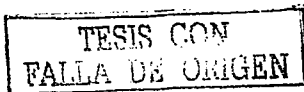
La EISA no detecta si el producto presenta ralladuras o manchas en el contenedor y bien si este se encuentra mal sellado, lo que debe detectar el operador al momento de introducir el producto a la máquina, realizando una ligera inspección a los contenedores.

Otro punto importante es que la inspección puede alterarse, ya sea por que las partículas presentes en el producto no sean detectadas por que no se muevan por el giro y se encuentren pegadas al contenedor, o queden en el menisco (sobre el nivel de inspección) debido a que son muy pequeñas.

Hay que tener cuidado con las soluciones muy viscosas ya que las partículas paran muy rápido en estas soluciones y no se detectan.

No se debe provocar demasiado movimiento en las soluciones ya que al formarse las burbujas estas provocan la formación de sombra, lo que es detectado por la EISA y se genera el rechazo del contenedor.

Es muy importante aclarar que ésta es la primera etapa del proceso de validación, ya que faltan evaluar las repeticiones de cada una de las pruebas realizadas, y considerando que este trabajo experimental, absorbió un lapso de seis meses, al hacer la repeticiones calcularíamos un promedio de 18 meses más.



SUGERENCIAS

Se recomiendan algunos puntos para obtener mejores resultados en la operación de la AIM:

1. Antes de introducir las ampolletas o viales a la AIM, es conveniente agitar la charola que se emplea para manipular el producto, ya que así se puede desprender algunas partículas que se encuentren adheridas al frasco y puedan ser detectadas por la AIM.
2. Se debe tener demasiado cuidado con la inspección de la AIM, ya que en ocasiones las partículas muy grandes o muy pequeñas no pueden ser detectadas.
3. Comparada con la inspección manual ésta es más constante en cuando a la detección de partículas, lo que con una inspección manual esto no se puede determinar.
4. Se puede obtener una excelente inspección manual cuando al personal se le capacita y orienta informándole los posibles riesgos de una mala inspección.
5. Debemos tener en cuenta que la inspección manual NO detecta partículas menores de 20µm, sin embargo la AIM no puede indicar o clasificar el tipo de partículas que se encuentra en el contenedor, solamente clasifica los contenedores con o sin partículas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

REFERENCIAS

1. Akers, M. 1994. Parenteral Quality Control 2ª edición Editorial Marcel Dekker, New York: 175-239
2. Carleton, P.J. 1986. Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes. Marcel Dekker, New York: 1-16, 29-46, 319-55, 558-593
3. Cemell P.J. 1985. La validación una filosofía y un sistema. Conferencia de la AEPI, Pamplona, España: 220-226
4. Council of Europe, 2002. European Pharmacopeia 4ª edición, European Directorate for the Quality of Medicines. Strausbourg: CD-ROM support
5. DeLuca P. y Boddapati S. 1980. Guidelines for the identification of particules in parenterals. U.S. Department of Health and Human services. Food and Drug Administration, EUA: 10(3):1-27
6. EISAL, 1998. Manual de operación de la AIM 287-I D654. China: 1.1 – 3.13
7. Galimberti G. 1986. Actualización sobre las partículas extrañas en los inyectables de pequeño volumen. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 17(3): 9-16
8. Galley F. 2000. British Pharmacopeia vol.II, The Stationery Office. London: 84.5-84.7
9. Información terapéutica del Sistema nacional de Salud. 1998. Grupos Terapéuticos y Principios Activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 1997. disponible en: www.msc.es/farmaciaz/infmedic, 22(5): 123-126.
10. Internacional Comité of Medical Journal Editors. 2001. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to biomedical Journals. URL disponible en: www.icmje.org
11. Morris J. M. y Pharm B.S., 1990. Development Pharmaceutics and Process Validation. *Drug Developmen and Industrial Pharmacy*, 16(11): 1749-1759.
12. Nally J. 1993. The Future of Validation: QC/QA to TQ", *Pharmaceutical Technology*, Octubre: 106.
13. Remington J.P. 1998. Farmacia. Editorial Medica Panamericana 19ª edición, Tomo II, Argentina: 2370 – 2372.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

14. **Rojo J.** 2002. Validación prospectiva del proceso de fabricación de bolos de liberación prolongada de sulfametazina sodica. Tesis de Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan, México: 4-19.
15. **Rosenstein E.** 2001 Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, Edición 47. Ediciones PLM, México: 559-560
16. **Secretaría de Salud.** 1991. Norma Oficial Mexicana. NOM-059-SSA1-1991. Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. México.
17. **Secretaría de Salud Comisión permanente de la FEUM 2000.** Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª edición Tomo I. México: 329-331
18. **Secretaría de Salud Comisión permanente de la FEUM 2000.** Primer Suplemento de la Séptima edición de la FEUM. México 2001. 2031-2041.
19. **Subdirección General de Abastecimiento Normas y Procedimientos.** 1992. Método General Inspección para materia particulada visible en soluciones y diluyentes inyectables. Instituto Mexicano del Seguro Social, México, 1-9.
20. **United States Pharmacopeial Convention INC.** 2002. The United States Pharmacopeia XXV, Mack Publishing, Easton Pennsylvania: 2046-2052.
21. **Villafuerte R L.** 1991. Calificación de personal para control óptico de ampolletas. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* 22(1): 22-32.
22. **Ylla M.** 1990. Validación de procesos en la Industria Farmacéutica. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 21(1): 17-23.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO

1. AMOXICILINA 100MG 2ML

Analysis of Variance for detection - Type III Sums of Squares					
Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Statistic	P-Value
MAIN EFFECTS					
Material	0.0246741	2	0.012337	74.23	0.0000
Machine	0.0014298	2	0.0007149	4.36	0.0081
RESIDUAL	0.0104481	79	0.0001323		
TOTAL (CORRECTED)	0.0421520	83			

All statistics are based on the residual mean square error.

The statistic

The ANOVA table measures the variability of detection contributions in the main factors. Since Type III sums of squares are used, the effect has been chosen, the contribution of each factor is measured having removed the effects of all other factors. The P-values test the statistical significance of each of the factors. Since P-values are less than 0.05, these factors have a statistically significant effect in detection at the 95.0% confidence level.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.AMOXICILINA 500MG 2ML

Analysis of Variance for Detection - Type III Sums of Squares				
Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio
MAIN EFFECTS				
A:Freco	0.00114411	2	0.000572054	13.97
B:Giro	0.00016436	2	0.00008218	0.01
RESIDUAL	0.00287127	27	0.000106343	
TOTAL (CORRECTED)	0.00417974	29		

All F-ratios are based on the residual mean square error.

The StatAdvisor

The ANOVA table decomposes the variability of Detection into contributions due to various factors. Since Type III sums of squares (the default) have been chosen, the contribution of each factor is measured having removed the effects of all other factors. The F-values test the statistical significance of each of the factors. Since 2 F-values are less than 0.05, these factors have a statistically significant effect on Detection at the 95.0% confidence level.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTADÍSTICA Y CALIDAD
INSTITUTO TECNOLÓGICO DE AERONÁUTICA

3. ACIDO FOLICO 10ML

Analysis of Variance of the Independent Type III Model of Quantal Data	Source				D.F.	Mean Square	F-Statistic	P-Value
.....								
Model	Sum of Squares	DF	Mean Square	F-Statistic	P-Value			
.....								
Main Effects								
Factor								
1. Error	0.214	2	0.107	4.33	0.011			
2. Error	0.014	2	0.007	0.27	0.606			
.....								
3. Total	0.228	4	0.057	2.28	0.092			
.....								
Pillai's Trace of the Error/Total Sum of Squares Ratio.								
.....								
The P-Value of Pillai's Trace is 0.092.								
.....								
The ANOVA table summarizes the variability of detection time among the different sources of variation. Since Type III Sum of Squares tests are used, the error term has been removed from the analysis of variance. The F-ratio tests the hypothesis of equal means of the factors. Since the analysis is done on the error term, a statistically significant result will indicate that the factors contribute to the								

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4. CLINDAMICINA 2ML

Analysis of Variance for Detection - Type III Sum of Squares

SOURCE	SUM of Squares	DF	Mean Square	F-Value	P-Value

MAIN EFFECTS					
Agegen	0.09425517	1	0.09425517	0.29	0.5917
Lot	0.01222222	1	0.01222222	0.04	0.8322

RESIDUAL	0.14352222	18	0.00797346		

TOTAL					

The Df of Agegen

The ANOVA table decomposes the variability of Detection into contributions due to various factors. Since Type III sums of squares (the default) have been chosen, the contribution of each factor is measured having removed the effect of all other factors. The F-value tests the statistical significance of each of the factors. Since the F-value is less than 0.05, this factor has a statistically significant effect on Detection at the 5% confidence level.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5. DILUENTE INL

```

Analysis of Variance for Determination of the INL rate of defect
and deterioration of electronic amplifiers, Type III
Source            Sum of Squares            DF            Mean Square            F-Value
-----            -
MAIN EFFECTS
    INL              1.1007475                10              .11007475                1.52179
    DEF             1.1627436                10              .11627436                1.61282
    DETER           1.1627436                10              .11627436                1.61282
    TOTAL          16.2243021                20              .811215105
    DIGITAL          0.11627436                10              .011627436
    ANALOG          15.1075578                10              1.51075578
    All treatments are equal in the general mean squares effect.

```

The **F**-Statistic

 The ABOVE table compares the variability of Determination
 and deterioration of electronic amplifiers, Type III
 sum of squares, the details have been shown, the
 concentration of the treatments under comparison and
 the number of observations for each. The **F**-values in the
 comparison are significant at the level of the **F**-value.
 The above table shows that all the treatments have a
 statistically significant effect on Determination at the 5%
 confidence level.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

6. DILUENTE 2ML.

ANALYSIS IS PERFORMED FOR THE FOLLOWING SAMPLES IN CASE OF DEFECTS.

GROUP NO. DATE OF ANALYSIS TIME OF ANALYSIS ANALYST LOCATION

MAIN DEFECTS

DEFECTS: 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100.

DEFECTS:

TOTAL: 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100.

 All defects are noted in the residual form number below.

The test results:

The ANOVA test is performed for the purpose of determining the contribution of each of the various factors. The test is performed for each of the defects. The data is analyzed and the results are presented in the form of a bar chart. The results show that the contribution of each of the defects is not equal. Some defects are more significant than others. These defects are the most significant in the test results. The results are presented in the form of a bar chart.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

7. DILUENTE 4MIL.

ANÁLISIS DE VARIACIONES EN LA INSPECCIÓN EN TIPO III DE UNA FUENTE

Este análisis se realizó con el propósito de determinar si el efecto de diluyente en la inspección en Tipo III tiene alguna influencia en la variabilidad de los datos.

Source: Factor of variation: μ Mean: Square: Probable: F-Value

Mean: 4.4333

Factor: Diluyente: 1.0000: 0.0000: 0.0000: 0.0000

Factor: Diluyente: 2.0000: 0.0000: 0.0000: 0.0000

Factor: Diluyente: 3.0000: 0.0000: 0.0000: 0.0000

Total: 0.0000: 0.0000: 0.0000: 0.0000

Factor: Error: 0.0000: 0.0000: 0.0000: 0.0000

Total: 0.0000: 0.0000: 0.0000: 0.0000

Diluyente: 1.0000: 1.0000: 1.0000: 1.0000

Diluyente: 2.0000: 2.0000: 2.0000: 2.0000

Diluyente: 3.0000: 3.0000: 3.0000: 3.0000

Total: 4.4333: 4.4333: 4.4333: 4.4333

Factor: Error: 0.0000: 0.0000: 0.0000: 0.0000

Total: 0.0000: 0.0000: 0.0000: 0.0000

COMENTARIOS:

El efecto de los diluyentes en la variabilidad de inspección por factores como: diluyente, no fue significativo. Como se puede observar en el análisis de variación, el efecto de diluyente no tuvo influencia en la variabilidad de los datos. El resultado del ANOVA muestra que el efecto de diluyente en la inspección en Tipo III no tiene una influencia significativa en la variabilidad de los datos, como se puede observar en el análisis de variación de los datos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

8. DILUENTE 5ML

Analysis of Variance for Detection - Type III Sums of Squares					
Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	F-Value
A (TIME)	0.102714	1	0.102714	18.95	0.0006
B (GIRO)	0.0491185	2	0.0245593	7.97	0.0043
RESIDUAL	0.0669377	26	0.0257453		
TOTAL (CORRECTED)					
	0.202741	26			

All F-ratios are based on the residual mean square error.

The StatAdvisor:

The ANOVA table decomposes the variability of Detection into contributions due to various factors. Since Type III sums of squares (the default) have been chosen, the contribution of each factor is measured having removed the effects of all other factors. The F-values test the statistical significance of each of the factors. Since 2 F-values are less than 0.05, these factors have a statistically significant effect on Detection at the 95.0% confidence level.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

9. DILUENTE SML

Analysis of Variance for Detection - Type III sums of squares

Source	Sum of Squares	DF	Mean Square	F-Ratio	P-Value
MAIN EFFECTS					
APERTURE	0.00714074	1	0.00714074	2.00	0.1569
SPALL	0.0011741	1	0.0011741	0.32	0.572
RESIDUAL	0.004704	32	0.147031		
TOTAL (REPEATED)	0.047816	34			

All F-ratios are based on the residual mean square error.

The Statistics:

The ANOVA table decomposes the variability of Detection into contributions due to various factors. Since Type III sums of squares (the default) have been chosen, the contribution of a factor is measured having removed the effects of all other factors. The P-values test the statistical significance of each of the factors. Since no P-values are less than 0.05, none of the factors have a statistically significant effect on Detection at the 5% confidence level.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

10. DILUENTE 10ML

Analysis of Variance for Detection - Type III Sums of Squares					
Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F-Value	P-Value
MAIN EFFECTS					
A: Freno	0.015563	2	0.007781	40.56	0.0000
B: Gato	7.15113	2	3.57557	183.9	0.0000
RESIDUAL	0.006637	22	0.0003017		
TOTAL (CORRECTED)	0.022337	24			

All F-ratios are based on the residual mean square error.

The StatAdvisor

The ANOVA table decomposes the variability of Detection into contributions due to various factors. Since Type III sums of squares (the default) have been chosen, the contribution of each factor is measured having removed the effects of all other factors. The P-values test the statistical significance of each of the factors. Since 2 P-values are less than 0.05, those factors have a statistically significant effect on Detection at the 0.05 confidence level.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

11. DIPYRAMIDOL, 2MI.

Analysis of the variation in Detection of Type III Sums of Squares

MAIN EFFECTS

Factor	Sum of Squares	D.F.	F	P
Factor 1	1.234	1	12.34	0.001
Factor 2	0.567	1	5.67	0.02
Factor 3	0.123	1	1.23	0.27

Two-Factor Interactions

Factor 1	Factor 2	Sum of Squares	D.F.	F	P
1	1	0.456	1	4.56	0.03
1	2	0.234	1	2.34	0.13
2	1	0.123	1	1.23	0.27
2	2	0.098	1	0.98	0.33

The ANOVA table decomposes the variability of detection into components due to various factors. Since Type III sums of squares are used, the details have been chosen. The contribution of each factor is measured having removed the effects of all other factors. The results show the interaction of the factors. Since the factors have a significant effect on detection at the 5% level, the results are as follows:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

12. ETOPOSIDO 4ML

Analysis of Variance for Detection Type III Sort of Defects					
Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value

MAIN EFFECTS					
E-Field	0.204	1	0.204	14.47	0.0002
Pressure	0.01121	1	0.01121	0.82	0.3701

RESIDUAL	0.14994	12	0.012495		

TOTAL CORRECTED	0.36515	13			

All F-ratios are based on the residual mean square error.

The Statistician

The ANOVA table decomposes the variability of Detection into contributions due to various factors. Since Type III Sort of Defects has defects have been removed, the contribution of each factor is measured having removed the effects of all other factors. The P-values test the statistical significance of each of the factors. Since one P-value is less than 0.01, this factor has a statistically significant effect on Detection at the 0.01 confidence level.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

13. ETOPOSIDO 5ML.

Analysis of Variance for Detection - Type III Sums of Squares				
Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value
MAIN EFFECTS				
A. Firm	1.144	2	0.572	12.44
RESIDUAL	0.00444	12	0.00037	
TOTAL CORRECTED	1.14844	14		

All F-ratios are listed at the residual mean square level.

The Statistics

The ANOVA table decomposes the variability of Detection into contributions due to various factors. Since Type III sums of squares are default have been chosen, the contribution of each factor is measured having removed the effects of all other factors. The F-values test the statistical significance of each of the factors. Since F-values are less than 0.05, these factors have a statistically significant effect on Detection at the 5% confidence level.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

14. FLUORACHILO 10ML.

Analysis of Variance for Detection - Type III Sums of Squares					
Source	Sum of Squares	DF	Mean Square	F Ratio	P-Value

MAIN EFFECTS					
A: Freno	0.0249682	1	0.0249682	3.94	0.0464
B: Dire	3.0529654	1	3.0529654	161.47	0.0000
RESIDUAL	0.0593148	22	0.0026961		

TOTAL CORRECTED	3.1372474	24			

All F-ratios are based on the residual mean square here.

The StatAdvisor

The ANOVA table decomposes the variability of Detection into contributions due to various factors. Since Type III sums of squares and F-tests have been chosen, the contribution of each factor is measured having removed the effects of all other factors. The F-values test the statistical significance of each of the factors. Since P-values are less than 0.05, these factors have a statistically significant effect on Detection at the 95.0% confidence level.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

15. FLUORON 5ML.

Analysis of Variance for Detection - Type III Sums of Squares					
Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Value	P-Value

MAIN EFFECTS					
A:Prenc	0.014444	1	0.014444	0.12	0.7294
B:Veloc	0.000000	1	0.000000	0.00	0.9604

RESIDUAL	0.0254444	22	0.0011566		

TOTAL UNCORRECTED	0.0522222	24			

All F-ratios are based on the residual mean square error.					

The STATISTICAL

The ANOVA table above depicts the variability of detection into contributions due to various factors. Since Type III sums of squares (the defaults) have been chosen, the contribution of each factor is measured having removed the effects of all other factors. The P-values test the statistical significance of each of the factors. Since 2 P-values are less than 0.05, these factors have a statistically significant effect on Detection at the 95.0% confidence level.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

16. FLUOROX 10ML

Analysis of Variance for Detection - Type III Sums of Squares					
Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Statistic	P-Value

MAIN EFFECTS					
A, Type	0.10447	1	0.10447	4.00	.04

RESIDUAL	0.18346	14	0.13099		

TOTAL (CORRECTED)	0.32794	15			

All F-ratios are based on the residual mean square error.

The STATISTICS

The ANOVA table decomposes the variability in Detection into contributions due to various factors. Since Type III sums of squares (the default) have been chosen, the contribution of each factor is measured having removed the effects of all other factors. The F-values test the statistical significance of each of the factors. Since one P-value is less than 0.05, this factor has a statistically significant effect on Detection at the 95.0% confidence level.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

17. HIDROXOCOBALAMINA 2ML

Analysis of Variance for Detection - Type III Sum of Squares					
Source	Sum of Squares	DF	Mean Square	F-Value	Prob > F
MAIN EFFECTS					
Factor	0.026027	1	0.026027	2.30	0.1294
	0.921108	1	0.921108	79.57	0.0000
RESIDUAL	0.067551	2	0.0337755		
TOTAL	0.140607				

All statistics are based on the residual mean square error.

The DF value is 2.

The ANOVA table decomposes the variability of detection into contributions due to various factors. Since Type III sums of squares (the defaults) have been chosen, the contribution of each factor is measured while ignoring the effects of all other factors. The F-values test the statistical significance of each of the factors. Since F-values are less than Q(0.05), these factors have a statistically significant effect on Detection at the 95.0% confidence level.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

18. METOCLOPRAMIDA 2ML

Analysis of Variance for Detection - Type III Sum of Squares

Source	Sum of Squares	DF	Mean Square	F-Value	P-Value
MAIN EFFECTS					
A:Flow	0.060366145	1	0.060366145	1.000	0.3601
B:Temp	0.000000000	1	0.000000000	0.000	0.9599
RESIDUAL	0.002125933	24	0.000088581		
TOTAL CORRECTED	0.062492078	26			

All F-ratios are based on the residual mean square error.

The Significance

The ANOVA table decomposes the variability of Detection into contributions due to various factors. Since Type III sums of squares (the default) have been chosen, the contribution of each factor is measured having removed the effects of all other factors. The F-values test the statistical significance of each of the factors. Since one F-value is less than 0.05, this factor has a statistically significant effect on Detection at the 5% confidence level.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

19. METRONIDAZOL 10ML

Analysis of Variance for Entrezon - Type III Sums of Squares				
Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Statistic

MAIN EFFECTS				
Ageprod	1.07457	2	0.53728	3.24
Lot	0.00000	1	0.00000	0.00

RESIDUAL	0.24242	21	0.01154	

TOTAL CORRECTED	1.31700	24		

All Statistics are based on the Residual Mean Square Error.				

The Statistics:				

The above table reports the statistical analysis of entrezon into contributions due to various factors. Since Type III sums of squares (the default) have been chosen, the statistics for each factor are based on the residual variance of all other factors. The F-values test the statistical significance of each of the factors. Since 2 F-values are less than 0.01, those factors have a statistically significant effect on entrezon at the 0.01 confidence level.				

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

20. METROTRENATO 5ML

Modelo	Material	Medida	Medida	Medida	Medida
Modelo	Material	Medida	Medida	Medida	Medida
MAIN EFFECTS					
Address	10.10000	0.00000000	0.00	0.00000	
Model	10.10000	0.00000000	0.00	0.00000	
INTERACTIONS					
All Interactions are listed in the Appendix, Test Report #1000.					
Test of Assumptions					
The ANOVA table demonstrates the validity of the assumptions of normality and constant variance. Since Type III sums of squares are detailed have been chosen, the contribution of each factor to the total variance remains the same. All other factors are not shown. The statistical significance of the main effects and interactions involves one less than the number of factors having a statistically significant effect or interaction at the 95% confidence level.					

TESTS CON
FALLA DE ORIGEN

22. RANITIDINA 2ML

Analysis of Variance for Deteccion - Type III Sums of Squares

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-Value	Probable
MAIN EFFECTS					
Altevo	21.794	1	21.794	43.52	0.0000
B-Dire	0.000	1	0.000	0.00	0.0000

STOTAL = 21.794

ERROR UNREPEATED = 0.000

All F-ratios are based on the residual mean square error.

The Statistica

The ANOVA table decomposes the variability of Deteccion into contributions due to various factors. Since Type III sums of squares are displayed here, the distribution of each factor is considered having removed the effects of all other factors. The F-ratio test the statistical significance of each of the factors. Since 2 is the number of degrees of freedom for the error term, the critical value for a 5% significance level is 16.01. The F-ratio for Altevo is 43.52, which is greater than the critical value, indicating a significant effect.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN