



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICAS Y MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA QUÍMICA, BIOTECNOLOGÍA Y
MATERIALES

**DEFINICIÓN Y EVALUACIÓN DE PARÁMETROS CRÍTICOS DE PROCESO
EN LA ETAPA DE REVISIÓN DE LA LÍNEA PRODUCTIVA DE AMPOLLAS
ABIERTAS**

MEMORIA PARA OPTAR AL TÍTULO DE INGENIERO CIVIL QUÍMICO

MATÍAS ANDRÉS PRENAFETA DROGUETT

PROFESOR GUÍA:

José Cristian Salgado Herrera

MIEMBROS DE LA COMISIÓN:

Álvaro Olivera Nappa

Franz Aravena Benett

Este trabajo ha sido financiado por:

Fresenius Kabi Chile

SANTIAGO DE CHILE

2022

RESUMEN DE LA MEMORIA PARA OPTAR
AL TÍTULO DE INGENIERO CIVIL QUÍMICO
POR: MATÍAS ANDRÉS PRENAFETA DROGUETT
FECHA: 2022
PROF. GUÍA: José Cristian Salgado.

DEFINICIÓN Y EVALUACIÓN DE PARÁMETROS CRÍTICOS DE PROCESO EN LA ETAPA DE REVISIÓN DE LA LÍNEA PRODUCTIVA DE AMPOLLAS ABIERTAS

Los nuevos requerimientos de calidad en el mercado de la salud y sus retos relativos a una mayor variedad en las familias de productos, plazos de entrega más cortos y garantía de calidad en el producto, exigen una mayor flexibilidad y eficiencia de los sistemas de producción. Esto ha motivado el surgimiento de nuevos paradigmas tecnológicos a modo de asegurar la calidad tanto del contenedor como del producto.

El proceso de revisión de productos terminados en una industria farmacéutica es por normativa necesario y debe ser calificado a modo de datar su eficacia al momento de ejecutarlo. En la planta farmacéutica Fresenius Kabi Chile, el producto final a envasar son medicamentos parenterales en contenedores de vidrio como ampollas o viales. La línea de revisión posee 2 equipos automáticos, EISAI AIM el cual se encarga de detectar productos que presenten material particulado en solución y NIKKA Densok el cual se encarga de detectar microfisuras presentes en el contenedor. En este documento se presenta la metodología de calificación de un equipo de inspección visual automático, validando parámetros que son capaces de detectar con una determinada probabilidad diferentes formas de material particulado, utilizando un kit certificado por el área de control en proceso de la empresa. Obteniendo mediciones sobre la detectabilidad promedio de la máquina, su falso rechazo. Adicionalmente se miden los índices de positividad, negatividad, precisión y exactitud de la máquina, generando mantos de respuesta en torno a estas medidas en función de los parámetros de rotación, sensibilidad y freno de la máquina. Los mantos son generados mediante una metodología Box-Behnken para 3 parámetros y 3 niveles. Las discusiones en torno a los resultados del óptimo obtenido comprenden la fenomenología del proceso y el perfil de posición de una partícula en un contenedor dado los diferentes parámetros de entrada del equipo.

La calificación de desempeño de la máquina de detección de microfisuras se realiza de manera parcial debido a que no se poseen instrumentos para formar microfisuras ni para reconocerlas por personal capacitado, por lo que se mide su error aleatorio comparando la respuesta de la máquina consigo mismo durante 10 corridas de máquina utilizando 40 ampollas muestreadas de una operación de rutina utilizando el sulfato de magnesio 20 % 10mL, donde se extraen 5 ampollas las cuales, en una etapa inicial, la máquina detectó y 35 que fueron aceptadas. El estudio comprende una metodología desagregada que incorpora tanto el voltaje por ampolla como su orden de entrada, utilizando una metodología de Bootstrap para obtener los intervalos de confianza de la máquina en torno a su respuesta promedio de voltaje y su error aleatorio con un 95 % de confianza. Las discusiones en torno a estos resultados tocan temas como la causalidad de la respuesta de la máquina ante una microfisura y la detección parcial de algunos contenedores.

"La presión es un privilegio"

Novak Djokovic

Agradecimientos

En alguna ocasión estuve compitiendo bajo una bandera con un equipo de atletas, donde Mauro nos gritó que habíamos llegado hasta este punto por nuestro esfuerzo, que nos llenáramos de orgullo y que nuestro ego era producto de lo bueno que éramos. Competir se volvió una costumbre. Gracias Mauro por llenarme de esa adrenalina que nunca se perdió inclusive fuera de la cancha, estoy en constante búsqueda de saltar más alto.

A todos los que me acompañaron, mi familia entera la cual estuvo presente en mis logros y en los momentos malos, la cual formó toda mi personalidad y supo educarme en el equilibrio entre disfrutar y no dejar de lado la conexión con las emociones. A mi papá que incentivó en mi la actitud estoica que me caracteriza, ayudándome a hacerle frente a una carrera que me apasionaba y me tuvo noches despierto.

Felipe Martinez, Kristel Zambrano, Marilén Cárdenas, ustedes fueron los que me iniciaron en el rubro de la calidad, ciertamente el único que me hizo alargar mis prácticas profesionales por gusto encontrando climas laborales amigables, que me hicieron crecer hasta encontrarme empresas como Fresenius Kabi donde el jefe Alirio Méndez me conectó a todos los procesos en una línea de ampollas abiertas y validar esos sistemas acompañado de un dunkin donut y unos tequeños.

Cristóbal Montt, Franz Aravena y Aurora Morales, muchas gracias por depositar su confianza en mí y hacerme responsable de la optimización de parámetros en la línea de revisión, acompañarme a reuniones con producción para coordinar actividades y apoderarme de mi tema de título.

Iki, muchas gracias por sacarme de mi modo trabajolico para viajar , disfrutar y enseñarme que siempre hay espacio para pasarla bien y hacer deporte (salir a comer jajaja). Valoro demasiado tu apoyo en todo.

J. Cristian Salgado y Alvaro Olivera muchas gracias por su guía en esta especialidad de química, sin duda tenerlos de profesores ha sido un concentrado de experiencia y un desafío considerando que es una tesis desarrollada durante una pandemia, de todas maneras, siento que pudimos desarrollar este trabajo en equipo y reírnos en el camino sin importar que las reuniones fueran solo por Zoom. Son excelentes personas.

Quizás se me quede mucha gente fuera, amigos de la universidad y colegas que me apoyaron en todo. Muchas gracias a ustedes también, hicieron de esta experiencia un disfrute.

Tabla de Contenido

| | |
|---|-----------|
| 1. Introducción | 1 |
| 1.1. Motivación y Problemática | 1 |
| 1.2. Objetivos | 2 |
| 1.2.1. Objetivo general | 2 |
| 1.2.2. Objetivos específicos | 2 |
| 2. Descripción de la planta y los procesos de inspección | 4 |
| 2.1. Normativa farmacéutica | 4 |
| 2.2. Contenedores primarios | 5 |
| 2.3. Inspección Visual | 6 |
| 2.4. Equipos de inspección automática | 7 |
| 2.4.1. Partículas en suspensión | 7 |
| 2.4.2. Parámetros de revisión de partículas en suspensión | 8 |
| 2.4.3. Componentes de operación de la maquinaria | 12 |
| 2.5. Inspección de microfisuras | 14 |
| 2.5.1. Parámetros de revisión de hermeticidad de ampollas | 14 |
| 2.5.2. Componentes de operación de la maquinaria | 16 |
| 2.5.3. Bracketing de productos | 18 |
| 3. Antecedentes del Proyecto | 19 |
| 3.1. Estado del Arte | 19 |
| 3.1.1. Industria | 19 |
| 3.1.2. Vórtices en fluidos | 20 |
| 3.2. Diseños experimentales | 21 |
| 3.2.1. Diseño Knapp test | 21 |
| 3.2.1.1. Aplicaciones del diseño Knapp test | 21 |
| 3.2.2. Diseños Factoriales | 21 |
| 3.2.2.1. Diseño Factorial | 22 |
| 3.2.2.2. Diseño Diagrama de Pareto | 22 |
| 3.2.2.3. Aplicaciones del diseño Diagrama de Pareto | 23 |
| 3.2.2.4. Aplicaciones del diseño Factorial ANOVA | 24 |
| 3.2.3. Diseño de Superficie de Respuesta | 25 |
| 3.2.3.1. Aplicación diseño Superficie de Respuesta | 26 |
| 3.2.4. Diseño de Bootstrap | 27 |
| 3.2.4.1. Aplicación de diseño de Bootstrap | 27 |
| 3.2.5. Diseño de Curva ROC | 28 |
| 3.2.6. Aplicación del diseño de Curva ROC | 28 |

| | |
|--|------------|
| 4. Metodología y Trabajo Experimental | 31 |
| 4.1. Máquina de inspección de partículas | 31 |
| 4.1.1. Bracketing por producto | 31 |
| 4.1.2. Elaboración del conjunto de Knapp test | 32 |
| 4.1.3. Optimización de parámetros de operación | 33 |
| 4.1.3.1. Diseño Experimental: | 33 |
| 4.2. Máquina de inspección de microfisuras | 35 |
| 4.2.1. Cuantificación del error aleatorio | 36 |
| 4.2.1.1. Diseño experimental | 36 |
| 4.2.1.1.1. Preparación de la máquina | 37 |
| 5. Resultados y Discusión | 40 |
| 5.1. Máquina de inspección de partículas | 40 |
| 5.1.1. Knapp test de Cianocobalamina 1mcg 1mL | 40 |
| 5.1.2. Manto de respuesta | 41 |
| 5.1.3. Discusiones | 69 |
| 5.1.4. Análisis sobre el fluido y la partícula como un solo sistema | 69 |
| 5.1.4.1. Perfil de velocidades en régimen transiente inicial | 69 |
| 5.1.4.2. superficie libre | 70 |
| 5.1.4.3. Perfil de velocidades en régimen transiente final | 71 |
| 5.1.5. Análisis sobre el fluido y la partícula como sistemas diferentes. | 73 |
| 5.1.5.1. Rotación | 73 |
| 5.1.5.2. Frenado | 75 |
| 5.1.5.3. Sensibilidad | 76 |
| 5.1.5.4. Macro Zonas | 83 |
| 5.2. Máquina de detección de microfisuras | 90 |
| 5.2.1. Discusiones | 103 |
| 5.2.1.1. Circuito | 103 |
| 5.2.1.2. Detección parcial de contenedores | 105 |
| 5.2.1.3. Tamaño de microfisura | 110 |
| 6. Conclusiones y Recomendaciones | 112 |
| 6.1. Conclusiones | 112 |
| 6.2. Recomendaciones y Proyecciones | 114 |
| 7. Glosario y Nomenclatura | 116 |
| 7.1. Glosario | 116 |
| 7.2. Nomenclatura | 117 |
| Bibliografía | 120 |
| 8. Anexos | 127 |
| Anexo A. Desglose normas ISO | 128 |
| Anexo B. Retiro de mercado | 129 |
| Anexo C. Revisión Óptica | 130 |

| | |
|---|-----|
| Anexo D. Datos revisión manual del kit knapp test | 131 |
| Anexo E. Datos para generación curva AUC | 137 |

Índice de Tablas

| | | |
|-------|--|-----|
| 3.1. | Metodologías utilizadas para el análisis estadístico en la industria | 22 |
| 3.2. | Ilustración de un Diseño factorial con Factores A,B,C y dos niveles. | 22 |
| 3.3. | Metodologías utilizadas para el análisis estadístico en la industria | 25 |
| 3.4. | Metodologías utilizadas para el análisis estadístico en la industria | 27 |
| 3.5. | Metodologías utilizadas para el análisis estadístico en la industria | 28 |
| 4.1. | Familia 2 de productos, agrupados en un rango de 0.5 de viscosidad | 32 |
| 4.2. | Parámetros de operación presentes en la actualidad en la máquina de detección de microfisuras. | 38 |
| 4.3. | Señales promedio de ampollas no detectadas, por cada canal de inspección . . | 39 |
| 4.4. | Referencia superior por canal | 39 |
| 5.1. | Frecuencia de las zonas de clasificación de ampolla | 40 |
| 5.2. | Caracterización del kit a utilizar para la experimentación | 40 |
| 5.3. | Listado de parametro en el producto: Cianocobalamina 1000mcg 1mL | 41 |
| 5.4. | Matriz de confusión generada por la clasificación de contenedores utilizando los parámetros iniciales | 42 |
| 5.5. | Ecuaciones de Navier - Stokes en coordenadas cartesianas, cilíndricas y esféricas | 69 |
| 5.6. | Probabilidad de detección promedio por característica de ampolla analizada . . | 79 |
| 5.7. | Tabla de combinación factorial completo de 3 parámetros con 3 niveles arrojada por el modelo simulado | 80 |
| 5.8. | Matriz de confusión generada por la clasificación de contenedores utilizando los parámetros óptimos encontrados | 88 |
| 5.9. | Respuesta de voltaje promedio de los contenedores cuando se ubicaron en una ubicación posterior a las ampollas 1,2,4 y 5. | 96 |
| 5.10. | Respuesta de voltaje promedio de los contenedores cuando no se ubicaron en una ubicación posterior a las ampollas 1,2,4 y 5. | 97 |
| 5.11. | Respuesta de voltaje promedio de los contenedores cuando se ubicaron en una ubicación anterior a las ampollas 1,2,4 y 5. | 98 |
| 5.12. | Respuesta de voltaje promedio de los contenedores cuando no se ubicaron en una ubicación anterior a las ampollas 1,2,4 y 5. | 98 |
| D.1. | Datos de revisión manual realizados por área de control en proceso - Ampollas de rechazo. | 132 |
| D.2. | Datos de revisión manual realizados por área de control en proceso - Ampollas de área gris. | 133 |
| D.3. | Datos de revisión manual realizados por área de control en proceso - Ampollas de aceptación. | 134 |
| D.4. | Datos de revisión manual realizados por área de control en proceso - Ampollas de aceptación. | 135 |

| | | |
|------|--|-----|
| D.5. | Datos de revisión manual realizados por área de control en proceso - Ampollas de aceptación. | 136 |
| E.1. | Datos de detectabilidad automática por ampolla versus detectabilidad manual con máquina en configuración inicial | 138 |
| E.2. | Datos de detectabilidad automática por ampolla versus detectabilidad manual con máquina en configuración inicial | 139 |
| E.3. | Datos de detectabilidad automática por ampolla versus detectabilidad manual con máquina en configuración inicial | 140 |
| E.4. | Datos de detectabilidad automática por ampolla versus detectabilidad manual con máquina en configuración inicial | 141 |
| E.5. | Datos de detectabilidad automática por ampolla versus detectabilidad manual con máquina en configuración inicial | 142 |
| E.6. | Datos de detectabilidad automática por ampolla versus detectabilidad manual con máquina en configuración inicial | 143 |
| E.7. | Datos de detectabilidad automática por ampolla versus detectabilidad manual con máquina en configuración inicial | 144 |
| E.8. | Datos de detectabilidad automática por ampolla versus detectabilidad manual con máquina en configuración inicial | 145 |

Índice de Ilustraciones

| | | |
|-------|---|----|
| 2.1. | Ilustración de partes de una ampolla ámbar, utilizada como contenedor primario en la industria. Imagen adaptada de [8] | 5 |
| 2.2. | Rango de tamaño de partículas según la farmacopea de EEUU[12] | 7 |
| 2.3. | Ilustración de la etapa inicial de rotación del contenedor tipo vial[14] | 9 |
| 2.4. | Ilustración de la etapa de frenado del contenedor tipo vial[14] | 9 |
| 2.5. | Ilustración de la etapa de inspección del contenedor tipo vial[14] | 10 |
| 2.6. | Ilustración en torno a los bits de inspección utilizados para la detección de partículas[14] | 10 |
| 2.7. | Ilustración en torno a los bits de inspección utilizados para la detección del menisco[14] | 11 |
| 2.8. | Layout generalizado de maquinaria EISAI AIM 288 D614, extraído del manual de operación [13] | 12 |
| 2.9. | Estación de rotación y freno | 13 |
| 2.10. | Ilustración de bits de inspección en nivel y particulado | 13 |
| 2.11. | Ilustración en la entrada de alto voltaje en un contenedor fisurado[14] | 15 |
| 2.12. | Ilustración de las diferentes señales de salida que pueden existir en un contenedor examinado[14]. | 16 |
| 2.13. | Layout generalizado de maquinaria máquina revisadora NIKKA modelo HDB-II-ASR desde manual operacional de la máquina | 17 |
| 2.14. | Zonas de inspección por canal | 17 |
| 3.1. | Comparación de la precisión de la inspección entre el método manual y el sistema automatizado[23]. | 21 |
| 3.2. | Diagrama Pareto para riesgo de contaminación en la producción [37] | 23 |
| 3.3. | ANOVA de parámetros críticos en la tasa de producción de hidrógeno[28] | 25 |
| 3.4. | Superficies de respuestas dejando de pares de parámetros dejando uno fijo[42] | 26 |
| 3.5. | Desviaciones estándar en cada muestra de la simulación de Bootstrap [42] | 28 |
| 3.6. | Curva ROC obtenida del modelo predictivo de pacientes con daño hepático [53] | 30 |
| 4.1. | Conductividad específica de sulfato de magnesio acuoso en función de la molalidad, graduando la temperatura en pasos de 5°C. Línea continua pertenece a las estimaciones de MSA. Línea punteada pertenece a data experimental [72]. | 37 |
| 5.1. | Curva ROC para máquina EISAI utilizando parámetros iniciales | 42 |
| 5.2. | Diagrama de Pareto de efectos estandarizados en la respuesta de RZE del modelo con un nivel de confianza del 95% | 45 |
| 5.3. | Manto de respuesta en la región experimental analizada de la detectabilidad (RZE) con respecto a la sensibilidad y la rotación | 46 |
| 5.4. | Manto de respuesta en la región experimental analizada de la detectabilidad (RZE) con respecto a la rotación y nivel de freno | 47 |

| | | |
|-------|---|----|
| 5.5. | Manto de respuesta en la región experimental analizada de la detectabilidad (RZE) con respecto a la sensibilidad y nivel de freno | 48 |
| 5.6. | Diagrama de Pareto de efectos estandarizados en la respuesta de Falso Rechazo del modelo con un nivel de confianza del 95 % | 49 |
| 5.7. | Manto de respuesta en la región experimental analizada del Falso Rechazo con respecto a la sensibilidad y rotación | 50 |
| 5.8. | Manto de respuesta en la región experimental analizada del Falso Rechazo con respecto a la rotación y el nivel de freno | 51 |
| 5.9. | Manto de respuesta en la región experimental analizada del Falso Rechazo con respecto a la sensibilidad y nivel de freno | 52 |
| 5.10. | Diagrama de Pareto de efectos estandarizados en la respuesta de Especificidad del modelo con un nivel de confianza del 95 % | 53 |
| 5.11. | Manto de respuesta en la región experimental analizada de Especificidad con respecto a la sensibilidad y rotación | 54 |
| 5.12. | Manto de respuesta en la región experimental analizada de Especificidad con respecto a la rotación y al nivel de freno | 55 |
| 5.13. | Manto de respuesta en la región experimental analizada de Especificidad con respecto a la sensibilidad y nivel de freno | 56 |
| 5.14. | Diagrama de Pareto de efectos estandarizados en la respuesta de Positividad del modelo con un nivel de confianza del 95 % | 57 |
| 5.15. | Manto de respuesta en la región experimental analizada de Positividad con respecto a la sensibilidad y rotación | 58 |
| 5.16. | Manto de respuesta en la región experimental analizada de Positividad con respecto a la rotación y nivel de freno | 59 |
| 5.17. | Manto de respuesta en la región experimental analizada de Positividad con respecto a la sensibilidad y nivel de freno | 60 |
| 5.18. | Diagrama de Pareto de efectos estandarizados en la respuesta de Precisión del modelo con un nivel de confianza del 95 % | 61 |
| 5.19. | Manto de respuesta en la región experimental analizada de Precisión con respecto a la sensibilidad y rotación | 62 |
| 5.20. | Manto de respuesta en la región experimental analizada de Precisión con respecto a la rotación y nivel de freno | 63 |
| 5.21. | Manto de respuesta en la región experimental analizada de Precisión con respecto a la sensibilidad y nivel de freno | 64 |
| 5.22. | Diagrama de Pareto de efectos estandarizados en la respuesta de Exactitud del modelo con un nivel de confianza del 95 % | 65 |
| 5.23. | Manto de respuesta en la región experimental analizada de Exactitud con respecto a la sensibilidad y rotación | 66 |
| 5.24. | Manto de respuesta en la región experimental analizada de Exactitud con respecto a la rotación y nivel de freno | 67 |
| 5.25. | Manto de respuesta en la región experimental analizada de Exactitud con respecto a la sensibilidad y nivel de freno | 68 |
| 5.26. | Perfil de corriente y momento angular de un fluido en un contenedor cilíndrico en rotación[63] | 70 |
| 5.27. | Estrella transportadora de entrada en máquina revisadora | 72 |
| 5.28. | Diagrama de cuerpo libre de la partícula al inicio de la rotación | 74 |

| | | |
|-------|--|-----|
| 5.29. | Ilustración de componentes en serie en etapa de inspección extraído del manual de operación de la máquina EISAI | 77 |
| 5.30. | Tasa de exactitud al considerar la trayectoria y sin considerar la trayectoria del cuerpo inspeccionado [70] | 78 |
| 5.31. | Manto de respuesta en la región experimental analizada de la detectabilidad (RZE) con respecto a la sensibilidad y la rotación | 83 |
| 5.32. | Manto de respuesta en la región experimental analizada del falso rechazo con respecto a la sensibilidad y la rotación | 84 |
| 5.33. | Curva ROC para máquina EISAI utilizando parámetros óptimos | 88 |
| 5.34. | Probabilidad de detección de cada contenedor luego de iterar 10 corridas en máquina Nikka Densok. | 90 |
| 5.35. | Desviación estándar de cada contenedor analizado por canal de inspección | 91 |
| 5.36. | Ensayo número 1 de las respuestas de voltaje por contenedor incorporando su orden de ingreso. | 91 |
| 5.37. | Ensayo número 2 de las respuestas de voltaje por contenedor incorporando su orden de ingreso. | 92 |
| 5.38. | Ensayo número 3 de las respuestas de voltaje por contenedor incorporando su orden de ingreso. | 92 |
| 5.39. | Ensayo número 4 de las respuestas de voltaje por contenedor incorporando su orden de ingreso. | 93 |
| 5.40. | Ensayo número 5 de las respuestas de voltaje por contenedor incorporando su orden de ingreso. | 93 |
| 5.41. | Ensayo número 6 de las respuestas de voltaje por contenedor incorporando su orden de ingreso. | 94 |
| 5.42. | Ensayo número 7 de las respuestas de voltaje por contenedor incorporando su orden de ingreso. | 94 |
| 5.43. | Ensayo número 8 de las respuestas de voltaje por contenedor incorporando su orden de ingreso. | 95 |
| 5.44. | Ensayo número 9 de las respuestas de voltaje por contenedor incorporando su orden de ingreso. | 95 |
| 5.45. | Ensayo número 10 de las respuestas de voltaje por contenedor incorporando su orden de ingreso. | 96 |
| 5.46. | Histograma de medias de voltajes estimadas del canal 1 | 99 |
| 5.47. | Histograma de medias de voltajes estimadas del canal 2 | 99 |
| 5.48. | Histograma de medias de voltajes estimadas del canal 3 | 100 |
| 5.49. | Histograma de medias de voltajes estimadas del canal 4 | 100 |
| 5.50. | Histograma de desviación estándar en voltajes estimados del canal 1 | 101 |
| 5.51. | Histograma de desviación estándar en voltajes estimados del canal 2 | 101 |
| 5.52. | Histograma de desviación estándar en voltajes estimados del canal 3 | 102 |
| 5.53. | Histograma de desviación estándar en voltajes estimados del canal 4 | 102 |
| 5.54. | Circuitos equivalentes en inspección de microfisuras, figura adaptada de [73] | 103 |
| 5.55. | Ilustración de entrada de los parámetros de Sensibilidad y alto voltaje en un canal de inspección | 105 |
| 5.56. | Voltaje necesario para generar un rompimiento di eléctrico en un gas (aire) en función de la cercanía de los electrodos [79] | 107 |
| 5.57. | Configuración en serie de los canales de inspección en la máquina Detectora de microfisuras NIKKA Densok HDB II ASR | 108 |

| | | |
|-------|---|-----|
| 5.58. | Gráfico de respuesta en la resistividad del aire en función del tiempo luego de un pulso de alto voltaje [82] | 108 |
| 5.59. | Distribución del tamaño de las partículas transportadas por el aire que transportan bacterias mesófilas cultivables en diferentes entornos.[86] | 110 |
| 5.60. | Distribución del tamaño de las partículas transportadas por el aire que transportan hongos mesófilos cultivables en diferentes entornos.[86] | 111 |
| A.1. | Desglose de requisitos presentes en ISO 9001 y 9002 | 128 |
| B.1. | Retiro de mercado ISP-2020[20] | 129 |
| C.1. | Principio de detección de partículas[13] | 130 |
| C.2. | Sistema SD de inspección[13] | 130 |

Capítulo 1

Introducción

1.1. Motivación y Problemática

El término de calidad se ha convertido en una palabra clave en los mercados actuales. Las empresas han intentado obtener una mejor calidad y asegurarla a través de la innovación de sus procesos, productos y servicios. Para lograr ese propósito han utilizado la implementación de las Normas ISO 9000 como una herramienta estratégica para gestionar la calidad, obteniendo como resultado una opción para acceder a nuevos mercados ya sea a nivel nacional como internacional. Adicionalmente establece mejoras que acercan las industrias a las necesidades y exigencias de los consumidores. Las normas ISO 9000, también se han considerado como una opción válida para lograr mejores beneficios en torno la calidad en la producción, definida como una producción que cumple las conformidades definidas para un producto, que reportará menores costos cuando se hace bien al primer intento. Otro de los beneficios que se busca alcanzar con la certificación es un aumento en el valor económico del producto dada su relación con la calidad que trae, estableciendo la calidad de un producto en la medida en que el consumidor establece conformidad a un precio aceptable. Si bien los beneficios buscados están estandarizados en las normas ISO, en el presente no es seguro que la implementación de estos modelos produzca más beneficios que costos asociados con la implementación y certificación[1].

El mercado farmacéutico chileno está compuesto por un total de 180 laboratorios que importan, producen y distribuyen alrededor de 270.000.000 unidades de productos, lo que equivale a unas ventas que sobrepasaron los 1.667.000.000 USD en 2017 [2]. La participación de la industria farmacéutica chilena en el PIB es cercana al 1,2 %, mientras que las exportaciones representan el 1,1 % del total de la industria manufacturera[2]. Por ende, para entrar a este rubro, se debe tener un proceso estandarizado que logre equiparar o superar la calidad de los productos en el mercado farmacéutico. No cumplir con el estándar de calidad no solo impactará en las ventas de una empresa sino que también esta castigado por ley, ya que el ente regulador exige al productor del medicamento un estándar mínimo de calidad para comercializar los productos. Al momento de entrar al rubro, el capital inicial debe contar con gastos en una línea de maquinaria que logre optimizar el proceso de revisión del producto terminado y de esta forma acelerar procesos de venta en la industria. De esta manera lograr certificaciones de calidad y buenos resultados en futuras auditorías.

En las industrias farmacéuticas de inyectables como Fresenius Kabi, las soluciones paren-

terales de pequeño volumen se fabrican en contenedores primarios, los cuales pueden ser de plástico o de vidrio, según el contenido y la finalidad que tenga el producto. Antes de poder vender el producto este debe pasar por un proceso de validación que tiene por objetivo demostrar que el proceso de producción (fraccionamiento, preparación, lavado, envase, tiempo de vigencia, esterilización y revisión) de los productos de Planta Plástico y Planta Vidrio, cumplen de manera reproducible y consistente con las especificaciones y atributos de calidad establecidos en este proceso.

Desarrollar un proceso eficiente de revisión de ampollas, que además presente un modelo para elegir parámetros de cada producto final, es un aspecto crítico para aumentar la competitividad de Chile en la industria. Para ello, los principales desafíos a enfrentar consisten en poder caracterizar cada producto que pase por las máquinas revisadoras y adaptar un rango de parámetros válidos en cada una de las máquinas que permita una correcta revisión de cada ampolla.

Teniendo esto último en consideración es que la planta farmacéutica Fresenius Kabi Chile propone validar los parámetros de sus máquinas revisadoras por producto tal que se tenga certeza de que cada producto está siendo examinado con un set de parámetros que optimiza el descarte de unidades en mal estado. Para llevar a cabo esta validación de parámetros es necesario llevar un estudio experimental, donde se probarán diferentes combinaciones de parámetros para cada máquina, para luego ser analizados y poder dar un modelo de elección de parámetros a cada máquina.

1.2. Objetivos

1.2.1. Objetivo general

Se busca una validación de parámetros óptimos en una línea de revisión utilizando dos métodos experimentales, uno para cada máquina. El método experimental de Bootstrap para la máquina de inspección de microfisuras, utilizado con el fin de encontrar el intervalo de respuesta en su error aleatorio en la máquina. El un método Knapp Test para la máquina de detección de partículas, donde se tendrá presente la interacción entre los parámetros en cada equipo de la línea de revisión en la planta farmacéutica Fresenius Kabi-Laboratorios Sanderson. Llegando a parámetros que sean capaces de obtener solo un 5% de resultados falsos (Aceptar ampollas en mal estado) en cada uno de los formatos de ampollas.

1.2.2. Objetivos específicos

1. Implementación de un diseño experimental de Bootstrap sobre un equipo de detección de microfisuras.
2. Implementación de un diseño experimental Knapp Test sobre un equipo de detección de partículas.
3. Comprensión de cada una de las variables de operación por separado.
4. Estudio experimental de subconjuntos de variables de operación en equipos individuales, en búsqueda de interacciones.

5. Discusión mediante a modelos descriptivos para evaluar riesgos al operar una línea de revisión fuera del rango óptimo de parámetros.
6. Análisis sobre los resultados de las máquinas en posibles impactos al paciente final.

Capítulo 2

Descripción de la planta y los procesos de inspección

2.1. Normativa farmacéutica

La normativa chilena, a través del ISP (instituto de salud pública) define al aseguramiento de calidad en su Norma Técnica 127 publicada como decreto exento N°159[3]”principio de amplio rango que cubre todas las materias que de manera individual o colectivamente influyen en la calidad de un producto. Es la totalidad de las gestiones realizadas con el objetivo de asegurar que los productos farmacéuticos son de calidad requerida para su uso previsto.”

El inciso que más rige a la elaboración de esta memoria corresponde al Anexo N°1 de la Norma Técnica 127, el cual define las actividades de garantía de calidad tales como validación y calificación de equipos. ”La validación es una parte esencial de las buenas prácticas de manufactura. Los principios básicos de garantía de calidad tienen como objetivo velar que la producción de productos se ajusten a su uso previsto”. ”La calificación es la acción de comprobar y documentar que cualquier instalación, sistema y equipo esta instalado, y/o funciona correctamente y conduce a resultados esperados, la calificación esta incierta en las acciones que se toman en un proceso de validación”. En el apéndice 11.15 del anexo 1 en la Norma Técnica 127, se define que ”Deben hacerse recalificaciones periódicas, así como recalificaciones después de cambios”[4].

Se destacan, también, las normas emitidas por la Organización Internacional de Estandarización (ISO) en relación a la implantación de sistemas de calidad a través de la familia de Normas ISO 9000. “ISO 9000” es la denominación de uso común para una serie de normas internacionales de garantía de la calidad dentro de organizaciones: ISO 9001, ISO 9002, ISO 9003 e ISO 9004 (y sus subnormas). Las normas más relevantes para el contexto de este artículo son la ISO 9001 y la ISO 9002. El título oficial de la ISO 9001 es “Sistemas de la calidad. Un modelo de garantía de calidad para el diseño, el desarrollo, la producción, la instalación y los servicios”. La ISO 9002 es semejante a la ISO 9001, exceptuando que no incluye el diseño[5, 6]. En el Anexo A se desglosa con mayor detalle las normas expuestas.

Las Prácticas de Buena Manufactura, más conocidas como Good Manufacturing Practices (GMP), son un conjunto de normas que la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda aplicar en los laboratorios farmacéuticos, pues permiten asegurar que los medica-

mentos se fabrican en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las condiciones exigidas para su comercialización y cuentan con los requisitos de calidad adecuados al uso que se pretende darles[7]. Estas son utilizadas actualmente en la norma chilena y son equivalentes a la Norma Técnica 127.

2.2. Contenedores primarios

Las ampollas son recipientes de pequeño volumen, elaboradas con vidrio, compuesto por una mezcla de óxidos metálicos en la cual los átomos que la constituyen, se han encadenado por medio del calor para formar un sistema rígido reticular aleatorio en el que cada átomo de Silicio esta unido a cuatro átomos de Oxígeno y estos a otros átomos de Silicio con átomos de Calcio y Sodio distribuidos en la red molecular. Donde el cerrado se efectúa después del llenado mediante fusión. El contenido se extrae de una sola vez previa ruptura del envase. Por lo que respecta a sus partes, pueden distinguirse las siguientes: fondo, cuerpo, estrangulamiento y bulbo las cuales se ilustran en la figura 2.1;



Figura 2.1: Ilustración de partes de una ampolla ámbar, utilizada como contenedor primario en la industria. Imagen adaptada de [8]

La composición básica se establece alrededor de tres óxidos inorgánicos: Arena Sílica 73 % Ceniza de Sodio 14 % Cal 11 % Además, intervienen en menor proporción otros óxidos metálicos como: colorantes, oxidantes, reductores, estabilizadores[9].

2.3. Inspección Visual

La partícula en un contenedor es definida en inyecciones como "unidades móviles no disueltas, que no sean burbujas de gas, presentes involuntariamente en las soluciones"[10]. Su origen se puede clasificar de tres maneras en la planta de Fresenius Kabi:

- Partícula intrínseca: Partículas del proceso, que pueden venir del equipo de procesamiento o materiales del envase primario: Acero inox, vidrio, elastómeros, sellos, tapones, carbonizado
- Partículas Extrínsecas: Partículas externas al proceso de fabricación, partículas exógenas: Pelos, fibras no relacionadas al proceso, polvo, minerales.
- Partículas Inherentes: La forma de la partícula puede variar, pero incluye soluciones, suspensiones, emulsiones y en general son sistemas que diseñados como ensamble de partículas (aglomerados, agregados): Partículas de proteína (Biológicos).

La inspección visual de inyectables es necesaria para minimizar la administración de partículas indeseables en pacientes durante la administración de medicamentos inyectables. La inspección es un proceso probabilístico, por lo que se deben esperar tasas de detección menores al 100%, en especial para defectos muy pequeños o defectos de bajo contraste. La no detección de la totalidad de las partículas es algo que actualmente está incorporado en normativas internacionales, la farmacopea estado unidense plantea[11]:

"Una inspección del 100% de los contenedores durante el proceso de fabricación, es un procedimiento suficiente para demostrar que el lote está esencialmente libre de partículas visibles."

La capacidad humana de reconocer ciertas partículas es limitada, la farmacopea de EEUU data que "Los límites de detección normales, para una detección confiable (70 % de probabilidad) de una sola partícula esférica, en una solución incolora, contenida en un vial de 10ml, utilizando iluminación difusiva entre 2000 – 3750 lux, es normalmente cercano a 150 μ m de diámetro"[12], esto se ilustra en la figura 2.2

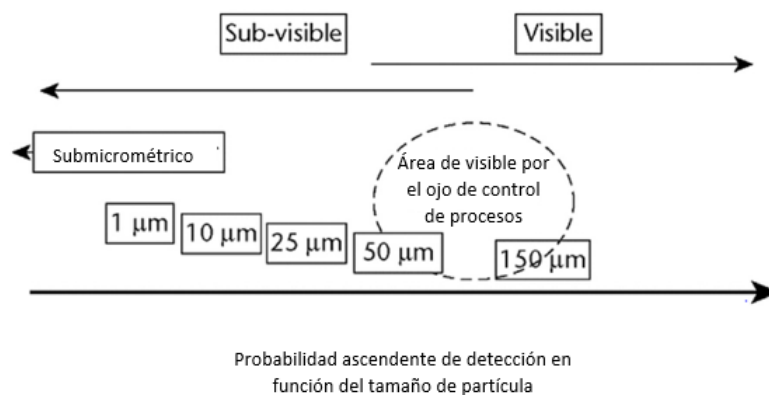


Figura 2.2: Rango de tamaño de partículas según la farmacopea de EEUU[12]

En Fresenius Kabi mediante a la compra de un kit certificado, se hizo una calificación a sus operarios, donde se tuvo que los operarios actualmente en planta poseen una capacidad de detección que posee las siguientes probabilidades de detección por humanos:

- Partículas $\approx 50\mu\text{m}$ 5 % de las veces
- Partículas $\approx 150\mu\text{m}$ 75 % de las veces
- Partículas $\approx 200\mu\text{m}$ 90 % de las veces

2.4. Equipos de inspección automática

2.4.1. Partículas en suspensión

Por normativa, en el producto terminado, la industria debe garantizar la revisión por particulado del 100 % de las unidades de cada lote producido [11]. Cuando no se poseían los avances tecnológicos que existen al día de hoy, esto se hacía manualmente donde el personal revisaba ampolla por ampolla con sus ojos mediante lamparas que ayudaban a generar un mayor contraste entre las partículas y la solución. En Fresenius Kabi a la fecha se poseen 4 máquinas automáticas de revisión, cada una se concentra en inspeccionar los contenedores de lotes diferentes. El equipo de inspección modelo EISAI AIM, está diseñado para inspeccionar cuerpos anómalos en solución, niveles de llenado en el contenedor y defectos cosméticos en la forma del recipiente. El funcionamiento general es de tres etapas: Rotación-Freno-Inspección [13]. Las cuales son ilustradas más adelante en el presente documento pero que se fundamentan en que para encontrar una partícula, esta debe estar en movimiento, por lo que inicialmente la máquina rota el contenedor, luego lo frena e inspecciona si en la solución existe algún cuerpo anómalo que genere sombra al momento de estar en movimiento. Este

algoritmo es un clasificador binario, donde los contenedores o son rechazados o son aceptados para su comercialización según la identificación de partículas.

El sistema (SD) división estática, es un sistema de transmisión de luz el cual funciona con el principio de sombra proyectada por un tamaño de partícula patrón, moviéndose en el interior de una ampolla con líquido en su interior. Cuando el tamaño de una partícula al interior de una ampolla bajo inspección es muy similar al de la partícula patrón se crea una situación ideal de detección. Antes de la zona de inspección de partículas, cada ampolla es rotada a gran velocidad y detenida rápida y completamente, esto provoca que solamente el líquido al interior del vial se encuentre en movimiento en el mismo instante que comienza a ingresar a la estación de emisión de luz. En este punto, un rayo de luz es enfocado a través de un lente directamente a través del líquido para que el arreglo de fotodiodos (DA) encienda el cabezal de detección SD. Si la ampolla contiene partículas similares a la del patrón de detección moviéndose en el líquido la luz transmitida a través del líquido será bloqueada por las partículas en movimiento provocando una proyección de sombras. El arreglo de fotodiodos detecta estas sombras proyectadas y las convierte en señales eléctricas (voltaje). Dependiendo de los niveles de sensibilidad ajustados, la ampolla será clasificada como aceptado o rechazada. La ilustración del funcionamiento se presenta en el Anexo C [13].

2.4.2. Parámetros de revisión de partículas en suspensión

El ciclo de inspección automática, corresponde a 3 etapas que ocurren en un orden fijo: Rotación, Frenado e Inspección. Cada una de estas etapas deben ser configuradas mediante parámetros de entrada al momento de ingresar un producto al equipo automático, debido a que cada uno de los productos posee diferentes características fisicoquímicas que hacen necesario ajustar parámetros para cada uno de ellos. A continuación, se ilustran las etapas y se definen los parámetros de entrada:

- Rotación: Frecuencia de rotación en las ampollas.
 - Este parámetro se es ajustable entre 0 y 3600 medido en RPM y se comporta de manera continua. Si bien este es ajustable entre ese rango, se opera entre 500 y 3000 a modo de operar en un rango seguro.

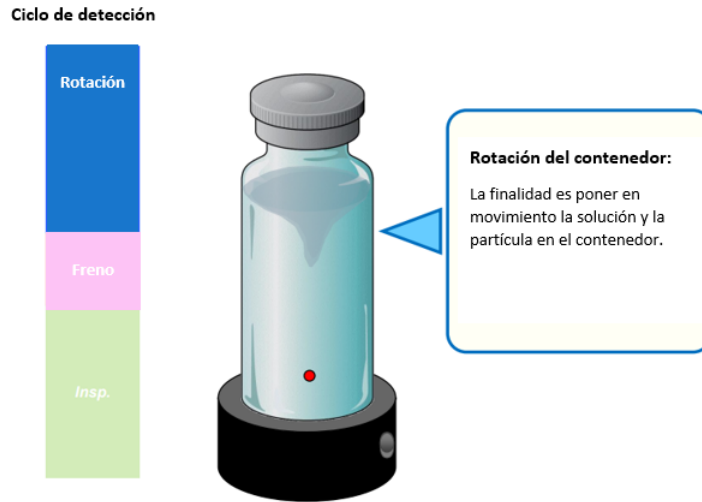


Figura 2.3: Ilustración de la etapa inicial de rotación del contenedor tipo vial[14]

- Freno: Ubicación de activación del freno
 - Este parámetro se es ajustable entre 0 y 8, se comporta de manera discreta, responde a ubicaciones en la máquina donde se aplica el freno a la rotación aplicada. El nivel de freno puede ser expresado en distancia en milímetros entre la cámara de inspección y ubicación donde actúa el freno de la siguiente manera: $mm = 45.9 - Freno \cdot 5.1$

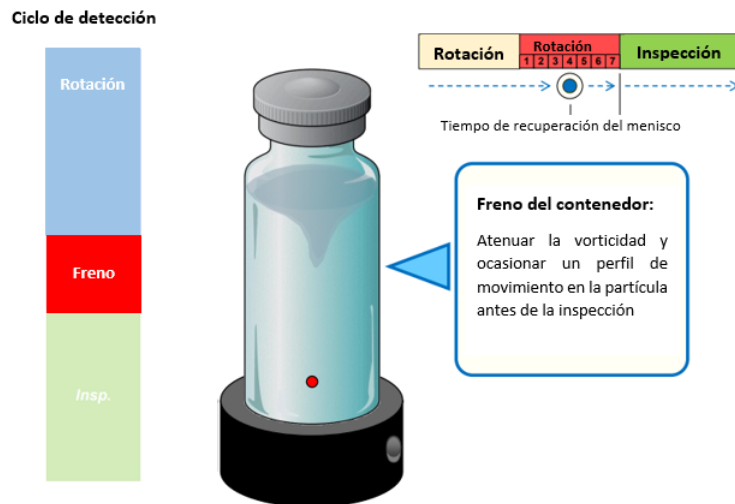


Figura 2.4: Ilustración de la etapa de frenado del contenedor tipo vial[14]

- Sensibilidad: cambios en el umbral de aceptación de la señal
 - Este parámetro se mueve entre 0 y 99 de manera discreta, donde 99 indicaría un umbral que admite solo señales de error de partículas de mayor tamaño (sobre 500 μm). los niveles de sensibilidad responden a umbrales que admiten señales de voltaje, donde el nivel 0 son 0 mV y el nivel 99 son 1584 mV. Luego cada nivel se puede expresar en voltaje utilizando la siguiente expresión $mV = 16 \cdot Sensibilidad$

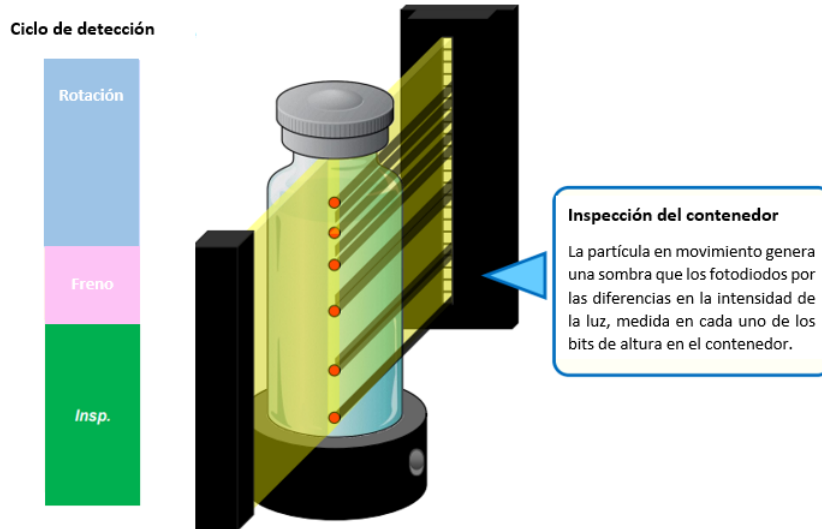


Figura 2.5: Ilustración de la etapa de inspección del contenido tipo vial[14]

- Capacidad: cambios en la velocidad de operación de la máquina
 - Este parámetro se mide en ampollas por minuto y es ajustable entre 300 y 100 ampollas por minuto, operacionalmente se ocupa a capacidad máxima
- Control de luz: Intensidad de luz utilizada
 - Este parámetro se es ajustable entre 1 y 3, se comporta de manera discreta y se ajusta por catálogo según el color de la ampolla y lo opaca que sea la solución.
- Bits de inspección de partículas: Corresponde a las alturas de inspección dentro de la ampolla
 - Este parámetro se es ajustable entre los niveles A-B-C-D-E y responde al tamaño de la ampolla a inspeccionar. Seleccionado por catálogo y cada uno de los niveles activa una altura de bits según el nivel de llenado de la solución. los bits de inspección no deben llegar hasta el menisco debido a que el vórtice podría ser confundido por la máquina como una partícula.



Figura 2.6: Ilustración en torno a los bits de inspección utilizados para la detección de partículas[14]

- Bits de inspección de nivel: Alturas mínimas y máximas de medicamento en la ampolla aceptadas.
 - Este parámetro es ajustable, y corresponde a los bits utilizados para reconocer el menisco del medicamento en el producto para verificar que el volumen de llenado sea el correcto. Es seleccionado por catálogo y corresponden a un rango según la curvatura del menisco formada.



Figura 2.7: Ilustración en torno a los bits de inspección utilizados para la detección del menisco[14]

2.4.3. Componentes de operación de la maquinaria

La máquina ESIAI AIM D614 es uno de los modelos específicos que se maneja en planta. el diagrama se puede ver en la figura 2.8:

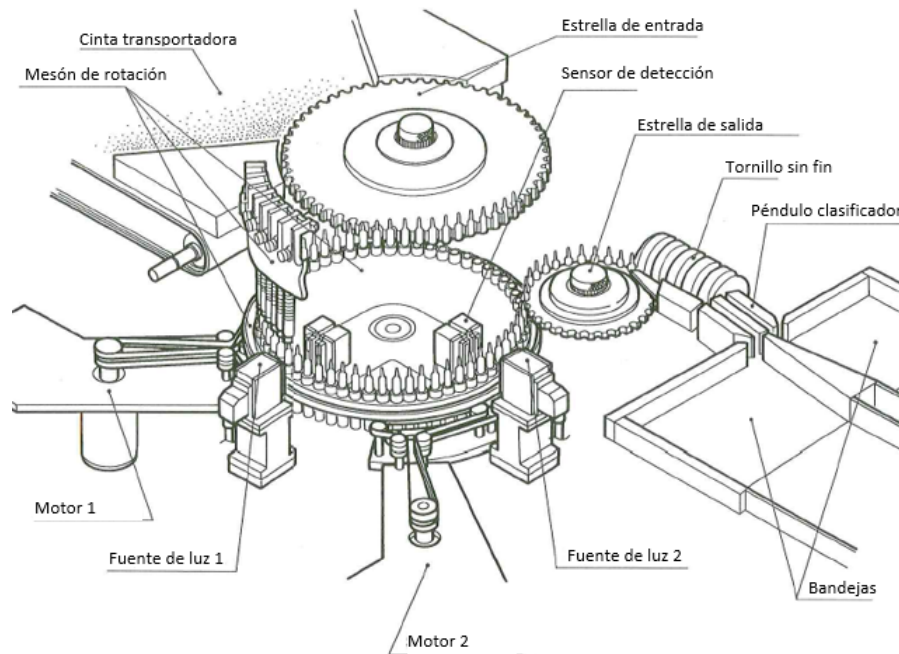


Figura 2.8: Layout generalizado de maquinaria EISAI AIM 288 D614, extraído del manual de operación [13]

En la presente figura se indican los principales mecanismos que son ajustados al momento de modificar los parámetros de operación mencionados. Cada uno de los componentes indicados funcionan de manera continua siguiendo la presente enumeración de ejecutables:

1. Encendido: Una vez encendida la máquina los componentes mencionados en la máquina empiezan a funcionar a una capacidad de ampollas por minuto definida por el operador, las ampollas dispuestas en la cinta transportadora proceden a ser acercadas al mesón en rotación para entrar una tras otra en la estrella de entrada.
2. Rotación y freno: Mientras es transportada a través de las estrellas del mesón en rotación, las ampollas llegan a la estación de rotación donde un motor 1 hace rotar las ampollas en su propio eje con una frecuencia impuesta por el operador como parámetro. Antes de llegar a la estación de inspección, el motor en cuestión frena la ampolla en una posición del 0 al 8, donde el 8 es lo más cercano a la estación de inspección.

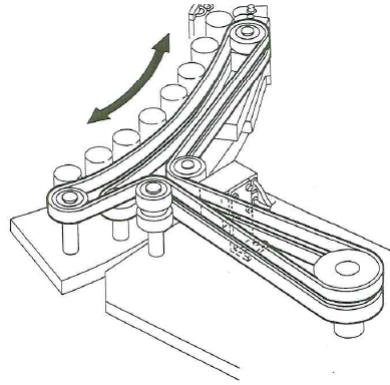


Figura 2.9: Estación de rotación y freno

3. Inspección: La estación de inspección esta donde se encuentra la fuente de luz la cual posee una intensidad seleccionada por el operador , esta luz se encarga de hacer pasar un haz de luz a través de la ampolla con el objetivo de si llegase a tener una partícula, esta genere una sombra la cual será reconocida por el sensor de detección generando una señal amplificada de voltaje, si esta señal supera el límite superior dado por la sensibilidad configurada por el operador, la ampolla será rechazada. Vale detallar que la detección de sombra no se le hace a la totalidad de la ampolla, sino que se realiza según la altura que se tenga configurada para inspeccionar, la cual se configura según catálogo y se mide en bits de inspección como se ilustra en la figura 2.10:

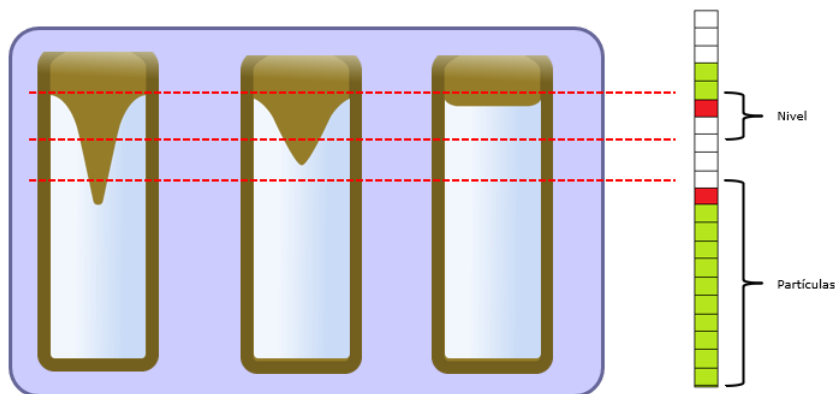


Figura 2.10: Ilustración de bits de inspección en nivel y particulado

En la presente figura 2.10 se puede ver las áreas de inspección, estas están configuradas por catálogo según el tamaño de ampolla y volumen de llenado en ella. Existe una relación entre la recuperación del menisco en rotación y la inspección, debido a que si el menisco aún no se recupera de la rotación, es posible que entre a la zona de inspección de bits de partículas y este sea rechazado.

4. Re-inspección: Notar que el proceso 2 y 3 se repiten una vez más una segunda estación de rotación con un motor 2 y un segundo detector los cuales vuelven a verificar la presencia de partículas, pero esta vez, en el segundo detector es donde se inspeccionan los bits de nivel, la cual detecta el nivel de volumen de llenado de la ampolla.

5. Salida: Luego de ser inspeccionadas las ampollas en cuestión pasan a la siguiente estrella de salida para luego ser clasificadas en la bandeja de rechazo y de aceptación a través del tornillo sin fin y el péndulo clasificador de ampollas.

2.5. Inspección de microfisuras

La máquina de control de microfisuras Nikka Densok HDB 7080 (HDB-IIAS3), está diseñada para inspeccionar el producto terminado y evaluar la estanqueidad. El funcionamiento general del equipo inicia con una alimentación manual de ampollas a la máquina desde bandejas. En la máquina, las ampollas se transportan de pie y se mueven hacia el “tornillo sin fin”. Luego se giran a la posición horizontal y se hacen vibrar para la distribución de las sustancias. El equipo posee 4 estaciones de inspección, donde el objetivo de cada una es evaluar las diferentes partes de la ampolla: fondo, cuerpo, estrangulamiento y bulbo. El análisis se hace mediante la entrada de un pulso de voltaje a las diferentes 4 partes de la ampolla y de existir una fisura en alguna zona de la ampolla, la estación registrará un “peak” de voltaje que establece el criterio para rechazar la ampolla. En la etapa final, después de verificar, las ampollas se colocan en posición vertical. Tanto las ampollas aceptadas como las rechazadas se pueden recolectar de dos ruedas de estrella de salida separadas[15].

2.5.1. Parámetros de revisión de hermeticidad de ampollas

Los parámetros de este equipo corresponden a:

- Alto Voltaje de los canales de inspección 1, 2, 3, 4:
 - Los niveles de voltaje van del 1 al 6 y según el catálogo de la máquina, son dependientes a la altura de ampolla desde la base al cuello. Estos niveles responden a una transformación donde en realidad indican kV de la siguiente manera $kV(\text{nivel})=18+(\text{nivel}-1)\cdot 2$
- Sensibilidad de los canales de inspección 1, 2, 3, 4:
 - La sensibilidad en la máquina es un complemento a los niveles de alto voltaje, se utiliza para llegar a niveles intermedios los cuales no se alcanzan en los niveles discretos presentes en el parámetro de alto voltaje. Los niveles de sensibilidad son ponderadores de porcentajes, donde cada uno indica un porcentaje y van de 1 a 99, donde 1 es 1 % del alto voltaje escogido.

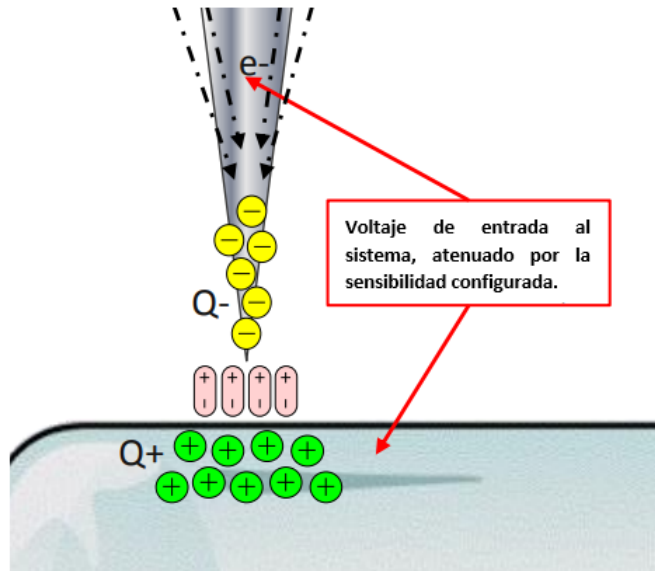


Figura 2.11: Ilustración en la entrada de alto voltaje en un contenedor fisurado[14]

En la figura 2.11 se ilustra sobre como se vería el pulso de voltaje a una perspectiva de las cargas interactuantes en el sistema, donde el voltaje viaja por el electrodo, atraviesa una pequeña distancia de gas entre el electrodo y el contenedor para cada una de las cuatro zonas presentes en la ampolla. El voltaje de entrada esta configurado mediante el alto voltaje y la sensibilidad por el operario. Ambos parámetros se encargan de definir pulsos con el fin de encontrar la señal correcta de entrada dado una conductividad del medicamento y tamaño de ampolla de manera exploratoria.

- GAP de los canales de inspección 1, 2, 3, 4:
 - El GAP es utilizado para fijar un umbral por sobre la señal promedio de las ampollas. Esto se realiza con 16 ampollas identificadas como "aceptadas" según los parámetros de catálogo de la máquina, luego de obtener una señal promedio el operador debe fijar un nivel de gap para que actúe por sobre dicha señal promedio. La señal promedio más el gap serán la referencia superior donde cualquier ampolla por sobre esta señal será rechazada.
- Referencia inferior de los canales de inspección 1, 2, 3, 4:
 - Parámetro descrito para rechazar señales de ampollas las cuales sean inferiores a dicha referencia, ampollas vacías, por ejemplo. Este parámetro es continuo y lo fija el operario para identificar contenedores vacíos, actualmente se fija en 0 debido a que los operarios no desean identificar contenedores vacíos en esta etapa.

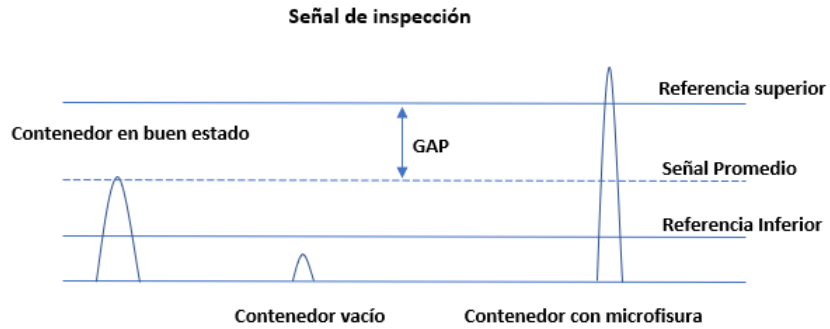


Figura 2.12: Ilustración de las diferentes señales de salida que pueden existir en un contenedor examinado[14].

- Interlock:
 - Parámetro utilizado para recibir notificaciones y alarmas en caso de uso automático. Variable binaria para decidir si encender o apagar las alarmas.
- Nivel de vibración:
 - Vibrador utilizado para homogeneizar contenido dentro de la ampolla. Variable binaria para decidir si encender o apagar la vibración.

2.5.2. Componentes de operación de la maquinaria

máquina revisadora NIKKA modelo HDB-II-ASR es uno de los modelos específicos que se maneja en planta. el plano se puede ver en la figura 2.13:

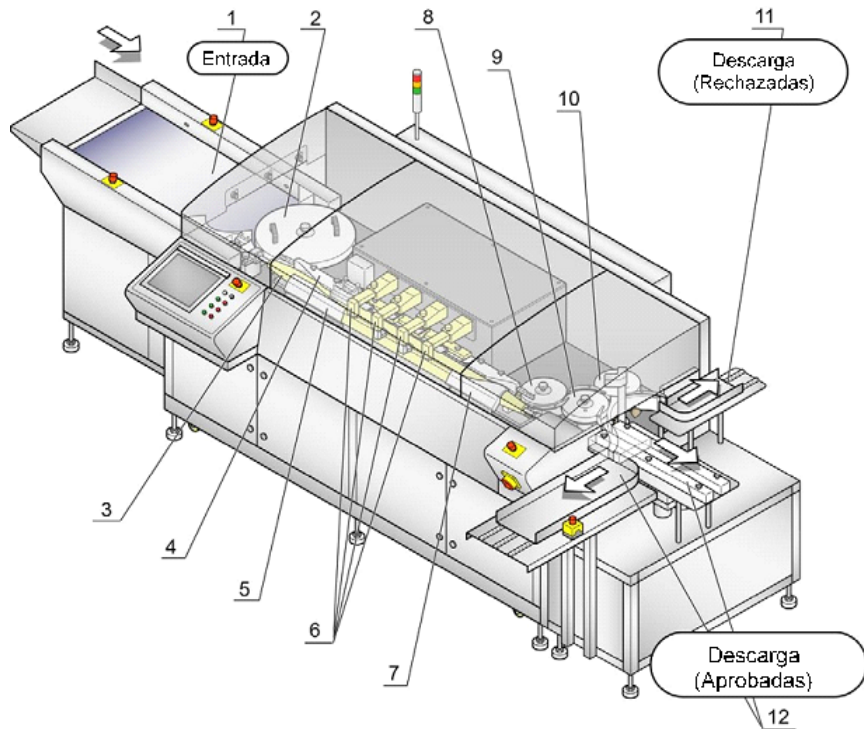


Figura 2.13: Layout generalizado de maquinaria máquina revisadora NIK-KA modelo HDB-II-ASR desde manual operacional de la máquina

En la presente figura se indican los principales mecanismos que son ajustados al momento de modificar los parámetros de operación mencionados. Cada uno de los componentes indicados funcionan de manera continua siguiendo la presente enumeración de ejecutables:

- El funcionamiento inicia con las ampollas dispuestas en la bandeja de entrada en la zona número (1) donde se encuentra la cinta transportadora de alimentación
- Las ampollas son transportadas por el mecanismo de la estrella de alimentación (2) donde se encuentran con un tornillo sin fin en (3) para luego lograr disponerse de una inclinación en (4) para entrar de manera correcta al vibrador (5), mecanismo que agita y tiene como propósito homogeneizar la solución.
- Los contenedores pasarán por cuatro canales de inspección en (6), donde se examinarán diferentes zonas del contenedor como lo indica la figura

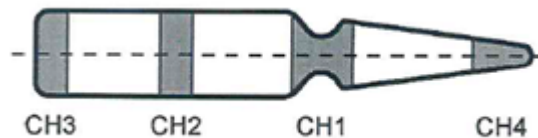


Figura 2.14: Zonas de inspección por canal

A cada una de estas zonas del contenedor se le hará pasar un determinado nivel de alto voltaje para determinar si el contenedor es o no hermético.

- La etapa de salida del equipo se ocasiona cuando las ampollas llegan la guía de soporte del cuello de descarga en (7), donde a través de las estrellas de transporte (8),(9) y (10) los contenedores son llevados a las bandejas donde corresponden, (11) si corresponden a ampollas con microfisuras y (12) si corresponden a ampollas aceptadas.

2.5.3. Bracketing de productos

En la planta Fresenius Kabi Chile, la cantidad de productos producidos en cada una de sus líneas de producción es variada y consta mayormente de diferentes productos analgésicos. Al día de hoy se producen en la planta de Santiago aproximadamente 132 productos en diferentes formatos. Esto dificulta la búsqueda de parámetros óptimos para cada uno de ellos debido a que tomaría un tiempo excesivo de uso de la máquina para pruebas experimentales, incapacitando a la producción de rutina de su uso, el cual es estrictamente necesario.

En Chile el ISP, permite a las plantas productivas de productos farmacéuticos, establecer un bracketing por familias de productos como racional para llevar a cabo la validación del parámetros de proceso, el diseño de un esquema de estabilidad tal que sólo son controladas las muestras de los extremos, por ejemplo, de tamaño de envase y/ o de dosis. El diseño supone que la estabilidad de las muestras de condiciones intermedias está representada por la de los extremos[16].

Capítulo 3

Antecedentes del Proyecto

3.1. Estado del Arte

3.1.1. Industria

La inspección visual es algo que antiguamente era tarea de los operarios, pero los avances tecnológicos han desarrollado maquinaria capaz de automatizar dichas tareas, hoy en día industrias como la farmacéutica [17], cervecera [18] y el vitivinícola [19] realizan revisiones de cada lote en busca de material particulado, debido a que son productos los cuales la gente consume.

El desarrollo de la inteligencia artificial [18], hace capaz automatizar el procesamiento de imágenes digitales y visión artificial en la producción industrial. El módulo más importante del software son los algoritmos de inspección, que deben ser capaces de una aplicación precisa y de alta velocidad, de tal forma de desplazar la revisión manual y certificar que modelos automáticos poseen una alta eficiencia y veracidad.

La industria farmacéutica en el ámbito de la revisión de sus productos terminados, es más estricta tanto en normativa como en metodología que la industria de las bebidas alcohólicas. Las industrias de bebidas alcohólicas solo deben tener unidades de revisión en sus productos finales pero no deben validar su funcionamiento de manera recurrente. La industria farmacéutica al ser un participante activo en la salud de la sociedad debe mantener validados sus equipos y certificar en cada proceso que estos cumplen con la eficiencia y exactitud requerida [3, 4].

De todas formas la utilización de tecnología moderna no ha evitado las fiscalizaciones a la industria farmacéutica por la identificación de cuerpos extraños en las ampollas de medicamento[20]. El ISP(Instituto de Salud Pública) es el ente regulador encargado de levantar retiros de mercado a los productos que se les encuentren características que atenten contra la calidad, En el Anexo [B] se ilustra un retiro de mercado realizado el año 2020 a Laboratorios Sanderson S.A que a la fecha utilizaba maquinaria moderna de revisión. La recalificación de las líneas de revisión de producto terminado debe ser realizada de manera recurrente para evitar eventos como un retiro de mercado.

3.1.2. Vórtices en fluidos

Cuando la masa de un fluido adquiere un movimiento de rotación alrededor de un eje, aparecen diversas fuerzas reales (y, en el caso de un sistema no inercial, también ficticias)[59] que provocan un gradual hundimiento de la masa del fluido en la zona cercana al eje formándose un menisco en el que la parte central está a menor altura que la parte más alejada del eje. Ejemplos de este tipo de fluidos en rotación son los remolinos de agua marina, los anticiclones, los ciclones, los tornados y los huracanes [59]. El presente análisis se hará en un contexto donde un fluido y una partícula coexisten en un contenedor cilíndrico y se ven afectados por la parametrización del equipo de inspección, modificando variables de rotación, freno y sensibilidad.

Tomando el problema desde la perspectiva del fluido, asumiendo que la partícula y el fluido se comportan de una manera equivalente como sistema, de acuerdo con la hidrostática, la superficie libre de un líquido en equilibrio estático bajo la acción de un campo gravitatorio es plana y el plano formado por la superficie libre es perpendicular a la dirección del campo gravitatorio debido a la tendencia del líquido a la mínima energía potencial [59, 61], siendo la misma situación para los líquidos que se mueven con velocidad lineal constante. Por, el perfil de la superficie libre del líquido no es plano cuando líquido está rotando con velocidad angular w alrededor del eje z (dirección de la aceleración de la gravedad) ya que sobre cada punto de la superficie libre del líquido actúa una aceleración centrípeta junto con la aceleración de la gravedad, que cambia las condiciones de equilibrio. Esta nueva condición de equilibrio nos lleva a la formación de un vórtice [59].

El vórtice formado por la rotación de un fluido (en el plano perpendicular al campo gravitacional) alrededor de un eje en la dirección del campo gravitacional (eje z) puede ser considerado como un movimiento en dos dimensiones por su simetría axial [60] y para su análisis podemos usar coordenadas cilíndricas (r, θ, z) . La velocidad del fluido puede ser expresada en función de la velocidad angular, w , alrededor del eje de giro y de la distancia al eje de giro [60], "r", en la forma $v = w \wedge r = (0, v_\theta, 0)$ tomando la base (u_r, u_θ, u_z) de coordenadas cilíndricas. Tomando la variable dependiente en la coordenada z [59, 62] y aplicando la ecuación de continuidad $\Delta \cdot v = 0$ obtenemos que v_θ es solo función de la distancia r al eje de rotación. La velocidad v_θ puede ser independiente del tiempo t , en cuyo caso se habla de un vórtice estacionario ($\frac{\delta v_\theta}{\delta t} = 0$), o dependiente del tiempo, en cuyo caso se habla de un vórtice no estacionario ($\frac{\delta v_\theta}{\delta t} \neq 0$). Las ecuaciones en dos dimensiones del movimiento rotacional de un fluido homogéneo e incompresible (con densidad constante), son las ecuaciones de Euler que nos dan el gradiente de presiones en un fluido estacionario [59], y las ecuaciones de Navier-Stokes que nos dan la variación de la velocidad en un fluido no estacionario bajo la acción de fuerzas de cizalla en fluidos viscosos [59, 61]. Las ecuaciones que describen a la partícula en rotación, en el campo de la mecánica, son las ecuaciones de Newton [69].

3.2. Diseños experimentales

3.2.1. Diseño Knapp test

El Knapp test o método de Knapp y Kushner, diseñado por la FDA de EE. UU y Europa Farmacopea en 1980, es una metodología utilizada para evaluar el desempeño de un sistema de inspección [17, 21]. Consiste en comparar la inspección manual de 5 inspectores calificados contra la inspección automática de un equipo. Esta metodología es una forma efectiva para cumplir la norma GMP, la cual exige una calificación de todos los equipos de manera recurrente de manera de demostrar criterios de calidad de los equipos a lo largo del tiempo[22].

3.2.1.1. Aplicaciones del diseño Knapp test

En la industria farmacéutica existen estudios realizados mediante esta metodología aplicados a máquinas automáticas de inspección de partículas [23–26] metodología que proporciona a la industria una estadística para evaluar el desempeño de la inspección. Se presentan mediciones de rendimiento del inspector, rendimiento de todo el grupo de inspectores y sugerencias básicas para la realización de inspección manual.

Los resultados al utilizar esta metodología buscan verificar que la máquina posea mayor o igual precisión al momento de la detección que los operarios obteniendo resultados similares a la figura 3.1:

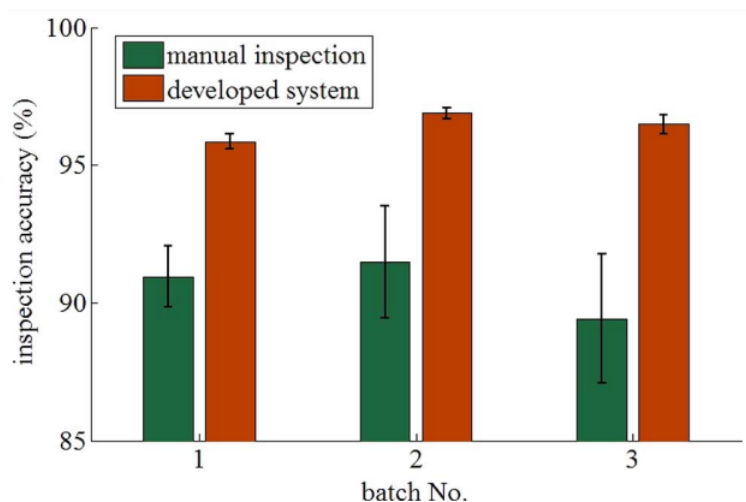


Figura 3.1: Comparación de la precisión de la inspección entre el método manual y el sistema automatizado[23].

3.2.2. Diseños Factoriales

Actividades de detección de fallas las cuales no son posibles de llevar a cabo por el ser humano de manera manual, como la detección de microfisuras, se han desarrollado máquinas de detección predictiva las cuales debido a normativa GMP deben ser calificadas[22]. Se deben estudiar los parámetros a ajustar de la máquina, habitualmente son estudiadas mediante esquemas de causa consecuencia como el Diagrama de Pareto y el análisis de varianza

(ANOVA) en modelos factoriales.

En la ingeniería química metodologías como las mencionadas se utilizan en las industrias mencionadas en la tabla 3.1

Tabla 3.1: Metodologías utilizadas para el análisis estadístico en la industria

| Industria | Problemática | Método estadístico |
|------------|--|-----------------------------|
| Hidrógeno | Ajuste de equipos para producción de H | Factorial Anova [28, 29] |
| Metalurgia | Detección de fallas | Factorial Anova [30] |
| Alimentos | Análisis de sensibilidad de equipo | Anova[35] |
| Alimentos | Causalidad de fallas en proceso productivo | Diagrama de Pareto [36, 37] |

3.2.2.1. Diseño Factorial

El diseño factorial se utiliza cuando se tienen parámetros los cuales tienen la posibilidad de variar en diferentes niveles. Los niveles de un parámetro se refieren a los diferentes valores que se utilizarán, por ejemplo el parámetro puede ser temperatura y los niveles pueden ser 20°C y 30°C. El objetivo de este método es formar todas las combinaciones de los parámetros a estudiar en sus diferentes niveles y evaluar la respuesta que se tiene en cada una de esas combinaciones, de tal forma determinar cual es el parámetro que afecta más la respuesta obtenida [31]. Un ejemplo de este se ilustra a continuación en la tabla 3.2:

Tabla 3.2: Ilustración de un Diseño factorial con Factores A,B,C y dos niveles.

| | A1 | | A2 | |
|----|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | B1 | B2 | B1 | B2 |
| C1 | $Y_{1,1,1}$ | $Y_{1,2,1}$ | $Y_{2,1,1}$ | $Y_{2,2,1}$ |
| C2 | $Y_{1,1,2}$ | $Y_{1,2,2}$ | $Y_{2,1,2}$ | $Y_{2,2,2}$ |

En la tabla 3.2 los parámetros serían A,B y C y cada uno posee dos niveles. Las "Y" presentes en la tabla representan las respuestas obtenidas de cada combinación de parámetros formada. Este tipo de diseños experimentales desprende aplicaciones como el diagrama de Pareto y el análisis de varianza ANOVA. El diagrama de Pareto como un método ilustrativo de representar que parámetro o combinación de parámetros está afectando de mayor manera la respuesta obtenida y comparar éste con la influencia que tienen los demás parámetros. El análisis de varianza es un análisis con mayor robustez, debido a que se rechazan hipótesis nulas sobre la influencia de parámetros o combinaciones de los mismos sobre la respuesta estudiada. Tal como lo refiere su nombre el análisis de varianza estudia la varianza en los parámetros relacionándolos con la distribución presente en ellos.

3.2.2.2. Diseño Diagrama de Pareto

Para el análisis de resultados en las diferentes combinaciones de factores presentes en la máquina a estudiar, el diagrama de Pareto representa una manera práctica de ver cuáles

efectos son los más grandes en cuanto a su magnitud, pero sin considerar supuestos distribucionales [32]. En la literatura, la detección de causas principales en la respuesta de equipos se ha analizado en la industria de alimentos como se data en la tabla 3.1. En los trabajos [36] y [37], se desarrollan estudios de causa y consecuencia en el proceso productivo de frituras de papas y de chocolate. El diagrama de Pareto es utilizado para identificar los tratamientos que al ser ajustados poseen una respuesta más sensible.

3.2.2.3. Aplicaciones del diseño Diagrama de Pareto

A continuación se ilustra un gráfico en la figura 3.2 de los tratamientos más influyentes en las problemáticas en el proceso productivo de frituras de papa [37] :

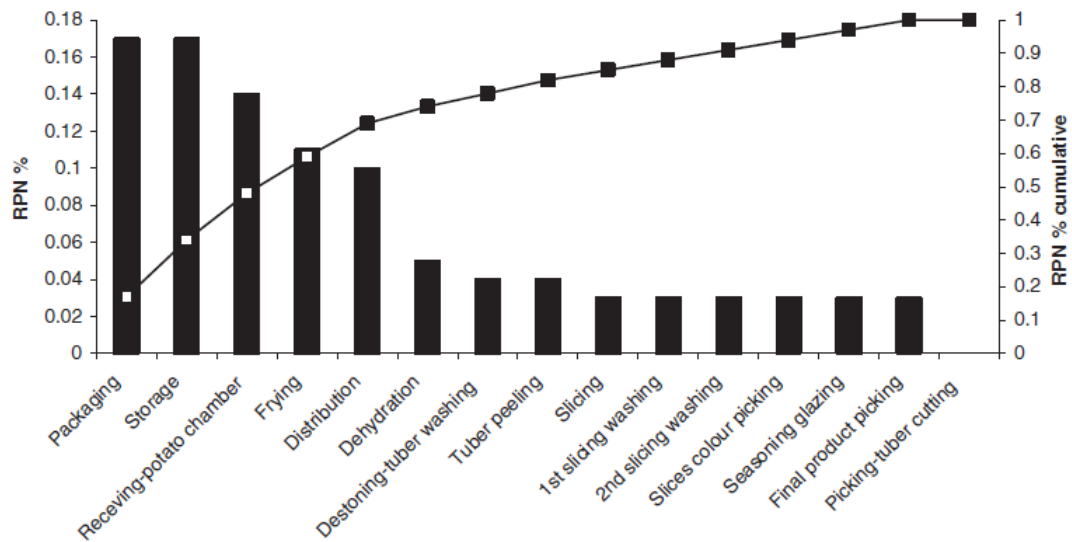


Figura 3.2: Diagrama Pareto para riesgo de contaminación en la producción [37]

Del gráfico indicado en la figura 3.2, se concluye que durante la evaluación realizada en el trabajo de [37] las etapas que están influyendo de manera significativa en las problemáticas ocurridas a lo largo de la producción son: etapa de empaque, etapa de almacenamiento, etapa de recibimiento de papas, Etapa de freído y etapa de distribución. Cada una de estas etapas impacta con una frecuencia individual mayor al 10 %, la cual se indican en la columnas del grafico, identificando la frecuencia como porcentaje de ocurrencia en el eje y del lado izquierdo del grafico. La línea punteada en el grafico indica la frecuencia porcentual acumulada de cada una de las etapas, la cual es utilizada para ilustrar el cambio de pendiente entre etapa y otra, esta línea punteada posee sus valores en el eje y del lado derecho del grafico.

En este estudio en particular la empresa debería invertir tiempo en mejorar las primeras 4 etapas indicadas en el grafico 3.2, debido a que son las que más están participando de problemáticas frecuentes durante la producción.

3.2.2.4. Aplicaciones del diseño Factorial|ANOVA

Otra de las metodologías utilizadas en la ingeniería química es el análisis de varianza (ANOVA), una prueba muy efectiva para poder determinar el efecto en la respuesta de salida de la máquina y interacciones de factores. Este tipo de análisis de resultados es bastante robusto y logra obtener resultados donde se aceptan o rechazan hipótesis nulas sobre la significancia de los factores en la variación de resultados, obteniendo gráficos que logran ilustrar la sensibilidad de los parámetros o interacción de parámetros de una máquina. La muestra debe cumplir ciertos requisitos.

ANOVA la cual requiere el cumplimiento de:

- Normalidad: El análisis y observaciones que se obtienen de las muestras deben considerarse normales. Para esto se deben realizar pruebas de bondad de ajuste donde se describe que tan adaptadas se encuentran las observaciones y cómo discrepan de los valores esperados.
- Homocedasticidad: Los grupos deben presentar variables uniformes, es decir, que sean homogéneas.
- Residuos: Los errores que se presenten deben de ser independientes. Esto solo sucede cuando los sujetos son asignados de forma aleatoria y se distribuyen de forma normal dentro del grupo.

El método Anova, conocido también como análisis de varianza es uno de los métodos utilizados para calcular la variabilidad de un sistema de medición porque posee la ventaja de cuantificar la variación debida a la interacción entre los operadores y las partes[27]. Este método está basado en la misma técnica estadística utilizada para analizar los efectos de los diferentes factores en el diseño de experimentos.

En la literatura, el estudio en la variabilidad de respuestas de un equipo ante diferentes tratamientos ha sido ejecutado en el campo de la ingeniería química, en la industria del hidrógeno como se data en la tabla 3.1. En los trabajos [28] y [29], se desarrollan estudios sobre como diferentes tratamientos de temperatura, grosor de membrana, permeabilidad y tasa de entrada de metano pueden afectar la tasa de producción en la producción de hidrógeno en un reactor de membrana.

A continuación se ilustra un gráfico en la figura 3.3 de los tratamientos con mayor significancia al momento de ser variados en el reactor [28] :

| (a). ANOVA Table for Fc | | | | | | |
|-------------------------|----|-----------|---------|---------|---------|------------------|
| Source | DF | Adj SS | Adj MS | F-Value | P-Value | Contribution [%] |
| n [rpm] | 2 | 9,471 | 4,735 | 1.21 | 0.319 | 0.89 |
| s [mm/rev] | 2 | 430,408 | 215,204 | 55.09 | 0.000 | 40.39 |
| a [mm] | 2 | 547,520 | 273,760 | 70.08 | 0.000 | 51.38 |
| Error | 20 | 78,132 | 3,907 | | | 7.33 |
| Total | 26 | 1,065,531 | | | | |
| (b). ANOVA Table for Ra | | | | | | |
| Source | DF | Adj SS | Adj MS | F-Value | P-Value | Contribution [%] |
| n [rpm] | 2 | 40.302 | 20.151 | 2.73 | 0.089 | 9.68 |
| s [mm/rev] | 2 | 225.302 | 112.651 | 15.27 | 0.000 | 54.14 |
| a [mm] | 2 | 2.961 | 1.481 | 0.20 | 0.820 | 0.71 |
| Error | 20 | 147.576 | 7.379 | | | 35.46 |
| Total | 26 | 416.141 | | | | |

Figura 3.3: ANOVA de parámetros críticos en la tasa de producción de hidrógeno[28]

3.2.3. Diseño de Superficie de Respuesta

Otra de las metodologías existentes, para el estudio de maquinarias con una respuesta no paramétrica [39] (que no se rige por alguna distribución). La metodología de superficie de respuesta o (RSM), es utilizada para la optimización de la respuesta mediante una interpolación polinomial. Sus distintos diseños experimentales se basan en un conjunto de técnicas matemáticas y estadísticas, las que son empleadas en el desarrollo y planteamiento de mejoras de procesos[38].

Una de las ventajas de usar esta metodología es la capacidad de obtener mucha información sobre las diferentes configuraciones en algún equipo, con un número reducido de ensayos, los cuales corresponden a una agrupación factorial fraccionada de sus parámetros. Estudiando efectos individuales y de combinaciones de pares de variables, lo que promete un análisis más completo del sistema a evaluar[40].

Según el tipo de mecanismo que se esté intentando estudiar, se pueden realizar diferentes ajustes de la respuesta a funciones de primer o segundo orden, en el caso de necesitar encontrar una tendencia, lo más apropiado sería estudiar una aproximación lineal y en el caso de estar en búsqueda de un punto crítico (máximo o mínimo), se utiliza un ajuste de segundo grado[41].

En la ingeniería química metodologías como las mencionadas se utilizan en las industrias mencionadas en la tabla 3.3

Tabla 3.3: Metodologías utilizadas para el análisis estadístico en la industria

| Industria | Problemática | Método estadístico |
|---------------|--|----------------------------|
| Biotecnología | Optimización de extracción de polisacáridos | RSM Box-Behnken[46] |
| Metalurgia | Minización de fuerza de corte | RSM Box-Behnken[45] |
| Carbono | Maximización de capacidad de absorcion de carbono activado | RSM Box-Behnken[42] |
| Ambiental | Optimización de detección metales pesados | RSM factorial completo[44] |

3.2.3.1. Aplicación diseño Superficie de Respuesta

En la literatura, el estudio en optimización de respuestas de un equipo ante diferentes tratamientos ha sido ejecutado en el campo de la ingeniería química, en la industria del carbono como se data en la tabla 3.3. En el trabajo [42], se desarrollan estudios sobre como diferentes tratamientos de temperatura, razón de impregnación de agente activador y tiempo pueden afectar la capacidad de absorción del carbono activado elaborado.

A continuación, se ilustra un gráfico en la figura 3.4 de la superficie de respuesta obtenida en [42]:

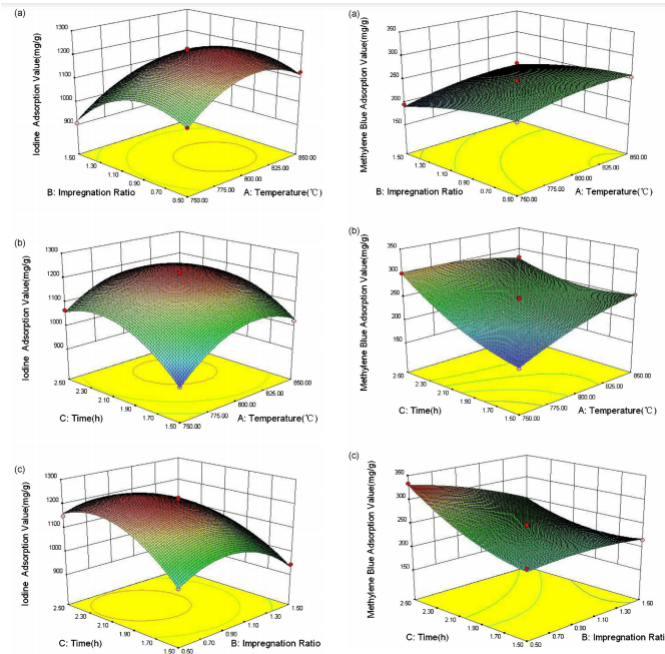


Figura 3.4: Superficies de respuestas dejando de pares de parámetros dejando uno fijo[42]

En el presente gráfico 3.4 el autor del trabajo [42] ilustra sus resultados sobre la adsorción obtenida en su carbono activado obtenido del kenaf, una planta con múltiples usos perteneciente principalmente a países de Tailandia, India y China. En los tres gráficos de la columna izquierda la variable dependiente es el número de yodo, el cual está en función de la variación de las variables mencionadas. El número de yodo es un índice del área superficial de un carbón activado. Esto se debe a que el yodo se adsorbe con mucha eficiencia en una capa monomolecular y su tamaño le permite alojarse hasta en los poros más pequeños en los que se lleva a cabo la adsorción [43]. En la columna derecha de la figura 3.4 los tres gráficos indican la respuesta en el azul de metileno, el cual también es un indicador de adsorción en el carbono activado pero en términos de los poros de mayor tamaño. Ambos índices son utilizados para caracterizar el carbono activado en torno a su área específica y volumen de poros [43].

3.2.4. Diseño de Bootstrap

En el caso de no tener una frecuencia esperada de respuesta en una maquinaria o proceso, la literatura plantea estudios preliminares en la estadística, de tal manera de obtener datos históricos que ayude a dar bases para el posterior cálculo de la eficiencia de la actividad. La cuantificación del error aleatorio en una maquinaria es una de las pruebas iniciales a llevar a cabo para la modelación preliminar en la respuesta de una máquina. A continuación, en la tabla 3.4 se indican estudios realizados donde a través de una simulación, se obtienen intervalos de confianza en su desviación estándar.

Tabla 3.4: Metodologías utilizadas para el análisis estadístico en la industria

| Industria | Problemática | Método estadístico |
|-----------------------|--|--------------------------|
| Ingeniería energética | Estudio preliminar de reactor nuclear | Bootstrap Method[47] |
| Metrología | Estimación de incertidumbre en mediciones | Bootstrap Method[48, 49] |
| Ingeniería Hidraulica | Estimación de incertidumbre en flujo de agua | Bootstrap Method[50] |

3.2.4.1. Aplicación de diseño de Bootstrap

Esta metodología consiste en generar muestras de tamaño n para obtener la función de distribución de las medias de todas las muestras generadas. Para la estimación de la desviación estándar de las muestras a partir de un conjunto de datos de elementos constituyentes. Las muestras obtenidas son llamadas muestras Bootstrap. Cada muestra Bootstrap tiene elementos, generados por simple re-agrupamiento. Las replicaciones Bootstrap son obtenidas para estimar/calcular la función de frecuencias del interés estadístico (media, mediana, desviación estandar etc..) en las muestras Bootstrap. Una vez obtenida la función de frecuencias de las medidas de interés, será posible estimar el intervalo de confianza.

En la literatura, la estimación de la incertidumbre en las tasas de combustión nuclear [47], fue obtenida mediante una simulación de Bootstrap, luego de tomar un número limitado de datos, se generan sub grupos a partir de dichos datos para simular una población de mayor cantidad y de esta forma determinar el intervalo de confianza de la incertidumbre esperada. Esta metodología ofrece abaratar costos debido que generar una muestra elevada de datos consumiría una enorme cantidad de tiempo y gastos económicos. A continuación, se ilustran los resultados obtenidos mediante esta metodología en la figura 3.5:

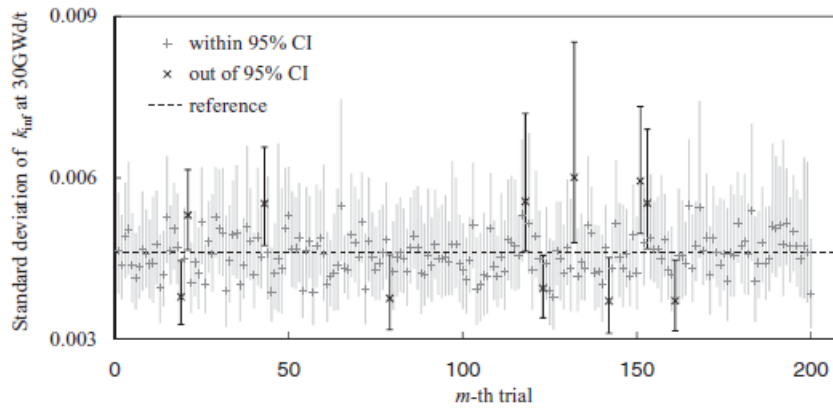


Figura 3.5: Desviaciones estándar en cada muestra de la simulación de Bootstrap [42]

3.2.5. Diseño de Curva ROC

En los clasificadores binarios, tanto en algoritmos como en máquinas, la literatura plantea que uno de los métodos de medir su efectividad es la curva ROC. Las curvas ROC son de amplio uso para evaluar el desempeño de métodos clasificatorios. Estos tratan de identificar a que tipo de eventos pertenecen las observaciones (individuos, unidades instancias etc.) . Para producir tales curvas en general se requiere de una muestra de observaciones es utilizada para determinar una “regla de oro” contra la que comparar el desempeño de clasificadores. A continuación, en la tabla 3.5 se indican estudios realizados donde a través de la construcción de la curva ROC, se obtienen curvas las cuales indican la calidad del clasificador, donde si esta curva posee un área cercana a 1, el clasificador estará identificando clases correctamente.

Tabla 3.5: Metodologías utilizadas para el análisis estadístico en la industria

| Industria | Problemática | Método estadístico |
|----------------|--|--------------------|
| Salud | Implementar un modelo predictivo de daño hepático en el paciente séptico | Curva ROC [53] |
| Salud | Detección de factores de riesgo cardiovascular por medidas antropométricas en adultos de Teherán | Curva ROC [51] |
| Comunicaciones | Establecimiento de umbrales de confianza para el sistemas de voz de respuesta interactiva | Curva ROC [52] |

3.2.6. Aplicación del diseño de Curva ROC

La metodología de utilizar la curva ROC consiste en que a raíz de configurar con diferentes parámetros de entrada una máquina clasificadora, esta irá variando su respuesta. A partir de los datos de respuesta, teniendo que la calificación de ampollas aprobadas están por debajo del 30 % de la detectabilidad, la cantidad de verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos y falsos negativos corresponde a la siguiente.

| | Predicho | |
|-----------|----------------------|----------------------|
| Observado | Aceptada | Rechazada |
| Aceptada | Verdaderos negativos | Falsos negativos |
| Rechazada | Falsos positivos | Verdaderos positivos |

A partir de estos valores se construyen índices que indiquen las tasas de elementos identificados correcta e incorrectamente tales como:

La positividad, más conocida como "Sensibilidad o Recall" también se conoce como Tasa de Verdaderos Positivos (True Positive Rate) o VP, es la proporción de casos positivos que fueron correctamente identificadas por el algoritmo. Se calcula [54]:

$$positividad = \frac{VP}{VP + FN} \quad (3.1)$$

La especificidad también conocida como la Tasa de Verdaderos Negativos, (negative rate") o VN. Se trata de los casos negativos que el algoritmo ha clasificado correctamente. Expresa cuan bien puede el modelo detectar esa clase. Se calcula [54]:

$$especificidad = \frac{VN}{VN + FP} \quad (3.2)$$

La Exactitud o Accuracy, se representa por la proporción entre el número de predicciones correctas (tanto positivas como negativas) y el total de predicciones, y se calcula mediante la ecuación[54]:

$$Exactitud = \frac{VP + VN}{VP + VN + FP + FN} \quad (3.3)$$

La Precisión se refiere a la dispersión del conjunto de valores obtenidos a partir de mediciones repetidas de una magnitud. Cuanto menor es la dispersión mayor la precisión. Se representa por la proporción entre el número de predicciones de verdaderos positivos y las demás predicciones catalogadas como positivas. La ecuación se representa de la siguiente forma [54]:

$$precisión = \frac{VP}{VP + FP} \quad (3.4)$$

A raíz de ellos se construye una curva la cual posee un área que tiene como máximo, el valor 1, donde en ese momento se indica que el clasificador minimizó el nivel de elementos identificados incorrectamente y maximizó la detección de elementos correctamente.

En el estudio [53], el autor evalúa un modelo predictivo con objetivo de medir la eficiencia del algoritmo construido. La curva ROC luego de escoger el set de parámetros de entrada en su algoritmo se muestra en la figura 3.6 a continuación:

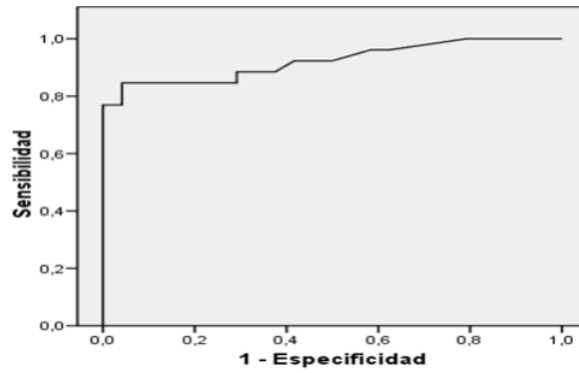


Figura 3.6: Curva ROC obtenida del modelo predictivo de pacientes con daño hepático [53]

En la figura 3.6 aparece la curva ROC del modelo predictivo de daño hepático en el paciente séptico. El área observada bajo la curva es de 0,922 [53]. Este valor demuestra que el modelo tiene buena capacidad discriminatoria y es un buen predictor de daño hepático en el paciente séptico.

Capítulo 4

Metodología y Trabajo Experimental

4.1. Máquina de inspección de partículas

Para el desarrollo de esta memoria de título se utilizó la metodología descrita a continuación. Se realizó un trabajo experimental para la recopilación de datos, el que se dividió en 3 etapas. En primer lugar, se llevó a cabo un bracketing de todos los productos como se indica en la sección 2.5.3 del informe, por la viscosidad de cada producto y su formato en ml. Segundo, se construyeron los conjuntos Knapp test de cada extremo de las familias de producto. Tercero, se llevaron a cabo las pruebas experimentales para los extremos de una familia de medicamentos.

A continuación, utilizando la información obtenida en el diseño experimental, se construyó la superficie de respuesta para una de las familias de medicamentos, desarrollando un análisis de resultados obtenidos. Posteriormente se actualizaron los parámetros validos de la maquinaria de inspección automática EISAI Co. Ltd. AIM(Automatic Inspection Machine) para una de las familias de medicamentos obtenidos por bracketing.

Finalmente se validan los parámetros operando la maquinaria durante la rutina utilizando las ampollas construidas en el knapp test.

4.1.1. Bracketing por producto

La agrupación por familias de productos se realizó a nivel de datos históricos generada por el laboratorio de microbiología, se tenían las viscosidades de la totalidad de los productos y se agrupan en rangos de 0.5 cp ya que es la recomendación por literatura [55].

A continuación, en la tabla 4.1 se presenta la familia en cuestión con la que se procede a trabajar:

Tabla 4.1: Familia 2 de productos, agrupados en un rango de 0.5 de viscosidad

| Formato ampolla [mL] | Volumen [mL] de llenado | Producto | Color Ampolla | Color de Solución | Viscosidad [cP] | Familia |
|----------------------|-------------------------|---------------------------|---------------|-------------------|-----------------|---------|
| 2 | 1 | Cianocobalamina 1MG/1ML | Ambar | Coloreada | 0.45 | 2 |
| 2 | 1 | Cianocobalamina 0,1MG/1ML | Ambar | Coloreada | 0.45 | 2 |
| 2 | 1 | Fitometadiona 51MG/1ML | Ambar | Coloreada | 0.5 | 2 |

De la presente tabla 4.1 solo se tienen los medicamentos:

- Cianocobalamina 1MG/1ML

Por ende, el estudio de casos extremos se limitará a este medicamento. Se considera que es representativo para realizar el estudio parcial en pos de demostrar que los parámetros obtenidos sean representativos para validar un conjunto de parámetros por familia de medicamentos, debido a que se tienen medicamentos de diferentes viscosidades de inicio medio y final.

4.1.2. Elaboración del conjunto de Knapp test

Según los requisitos actuales de GMP, cualquier método alternativo de inspección visual, por ejemplo, la inspección automática, debe proporcionar al menos el mismo nivel de seguridad de inspección que un método de inspección manual. Cuando se ejecuta este protocolo, la máquina EISAI puede proporcionar tasas de detección con niveles de confianza que son iguales o mayores a los alcanzados por la inspección manual. El procedimiento de Knapp y Kushner se basa en la premisa de que la probabilidad de rechazo de cualquier contenedor está determinada por múltiples inspecciones.

Inicia con un lote de ampollas de un producto definido, el cual se hace pasar con los parámetros sugeridos por catálogo del equipo. Una vez se tengan al menos 150 ampollas en la zona de rechazo y al menos 300 ampollas en la zona de aprobado. Luego un inspector calificado debe construir de ambas zonas (rechazo y aceptación) un sub-lote de 300 ampollas en total que posea según su inspección, un porcentaje de 10 % para el sub set de rechazo y alrededor de un 15 % para el sub set de la zona gris (zona de indecisión por parte del inspector). Las ampollas restantes deben corresponder a la zona de aceptación. Las ampollas que presenten particulado solo deben presentar una partícula en su interior para el cálculo de su probabilidad de detección.

Del set de 300 ampollas previamente construido, 6 operarios revisarán 5 veces este set por lo que cada contenedor será revisado en forma manual 30 veces en total. Se determina una probabilidad de detección - PoD (Probability of detection) mediante inspección manual para cada contenedor en función del número de veces que un inspector ha detectado un defecto en ese contenedor, independientemente de que exista o no un defecto. La probabilidad de rechazo de un contenedor, se calcula según la siguiente ecuación presentada.

$$P_oD = \left[\frac{N}{NT} \right] \cdot 100 \quad (4.1)$$

Donde:

- N: Es el número total de veces que se detecta un defecto en el contenedor.
- NT: El número total de veces que se inspecciona el contenedor(30 inspecciones).

Después de la inspección manual, cada contenedor se clasifica en una de tres zonas: se define que un contenedor con una probabilidad de rechazo inferior a 30 % se encuentra en la zona de aceptación. Un contenedor con una probabilidad de rechazo mayor o igual a 30 % y menor a 70 % se define como en la zona gris. Un contenedor con una probabilidad de rechazo igual o mayor a 70 % se define como en la zona de rechazo.

- Zona de aceptación: $P_oD < 30\%$
- Zona gris: $30\% \leq P_oD \leq 70\%$
- Zona de rechazo: $70\% \leq P_oD$

Luego se calcula de la eficiencia de la zona de rechazo (RZE) de la inspección manual de la siguiente manera:

$$RZE = \left[\frac{\sum P_oD_{rechazo}}{N_{rechazadas}} \right] \cdot 100 \quad (4.2)$$

- N: Número total de ampollas rechazadas conocidas.

4.1.3. Optimización de parámetros de operación

La optimización de los parámetros en la inspección visual de las ampollas es una de las etapas más importantes de la operación. se considera critica debido a que la administración de medicamentos inyectables es riesgos para el paciente y a nivel empresa significa un retiro de mercado como se explicó en el Anexo [B]. Por lo general, para alcanzar los parámetros objetivos en la metodología Knapp test, se utiliza un enfoque de “un factor a la vez”, lo que por lo general implica mucho tiempo en ejecutarse para tener resultados y a su vez no se consideran las interacciones entre las variables independientes[56].

En cuanto a la región de operabilidad, esta debe delimitarse , ya que aun cuando se conozca (por especificaciones del equipo) el rango en que se puede colocar cada factor individual, es necesario determinar esos límites considerando varios factores de manera simultánea. Por ejemplo, es posible que la temperatura se pueda correr en su nivel más alto de operabilidad, siempre y cuando los factores velocidad y fuerza se mantengan bajos [57]. En este sentido, de acuerdo con lo mencionado en el estado del arte, uno de los diseños experimentales más utilizados para la optimización de procesos es la Metodología de Superficie de Respuesta (RSM), una técnica matemática y estadística empleada para la construcción de modelos empíricos de un sistema.

4.1.3.1. Diseño Experimental:

A modo de comparación con los métodos expuestos en el estado del arte, en cuanto a economía, el diseño factorial completo no compite con los de Box-Behnken y Knapp test, excepto cuando se tienen dos factores. El diseño de Box-Behnken es una buena alternativa porque tiene un número competitivo de tratamientos, además de que por su construcción los puntos de prueba no son extremos, en el sentido de que cualquiera de ellos siempre tiene, al me nos uno de los factores en su nivel intermedio, garantizando el funcionamiento de la

máquina en una región operable[57].

Debido a que se busca minimizar la tasa de falso rechazo en el equipo, la cual responde a parámetros independientes, se presume que el falso rechazo posee una curvatura, ante esta suposición, se decide tomar la metodología de superficie de respuesta utilizando un diseño experimental de Box-Behnken, se debe realizar un ajuste polinomial de segundo grado [57] como se data en la ecuación 4.3.

$$y = \beta_o + \sum_{i=1}^k \beta_i \cdot x_i + \sum_{i=1}^k \beta_{ii} \cdot x_i^2 + \sum_{i=1}^k \sum_{<j=1}^k \beta_{ij} \cdot x_i \cdot x_j \quad (4.3)$$

Una vez terminada la etapa anterior entra la etapa de inspección automática. El lote de 300 ampollas entra a la máquina automática donde se ajusta un caso base de parámetros escogidos por catálogo, para luego hacer 10 corridas por máquina a una velocidad fija.

Luego se registran probabilidades de detección (PoD) para cada contenedor y se calcula la eficiencia de la zona de rechazo (RZE) para dicho juego de parámetros en la inspección automática.

El porcentaje del falso rechazo obtenido por la máquina, dado un conjunto de parámetros se calcula de la siguiente manera:

$$FR = \left[\frac{\sum P_o D_{aceptadas}}{N_{aceptadas}} \right] \cdot 100 \quad (4.4)$$

En el caso de tener que $RZE_{operador} < RZE_{equipo}$ y un falso rechazo (FR) menor al 5 % se da por aceptados los parámetros escogidos en la máquina.

Los parámetros a utilizar, para generar un manto de respuesta en la máquina de detección de partículas serán:

- Sensibilidad
- Rotación
- Freno

Para cada uno, se escogerá un nivel superior(1) medio (0) y bajo (-1) el cual generará 15 combinaciones las cuales entre ellas existen 3 combinaciones centrales. Cada una de esta combinaciones se le calcularán su detectabilidad (RZE), su falso rechazo (FR), su positividad, su precisión, especificidad y su exactitud

| n° de experimento | Freno | Rotación | Sensibilidad |
|-------------------|-------|----------|--------------|
| 1 | -1 | -1 | 0 |
| 2 | 1 | -1 | 0 |
| 3 | -1 | 1 | 0 |
| 4 | 1 | 1 | 0 |
| 5 | -1 | 0 | -1 |
| 6 | 1 | 0 | -1 |
| 7 | -1 | 0 | 1 |
| 8 | 1 | 0 | 1 |
| 9 | 0 | -1 | -1 |
| 10 | 0 | 1 | -1 |
| 11 | 0 | -1 | 1 |
| 12 | 0 | 1 | 1 |
| C | 0 | 0 | 0 |
| C | 0 | 0 | 0 |
| C | 0 | 0 | 0 |

En una etapa inicial se estudiará la eficiencia de los parámetros publicados a la fecha, con el fin de estudiar el punto de inicio de la experimentación, extrayendo sus medidas de detectabilidad y su falso rechazo. Añadido a este análisis será incorporado un estudio utilizando la Curva ROC con el fin de identificar cual es la calidad del clasificador midiendo el área bajo la curva de la curva ROC generada y estudiar cual es el set point de PoD que está utilizando la máquina para detectar microfisuras y minimizar los fallos en su detección.

Posterior a esto se dará paso a la generación de los mantos de respuesta utilizando los puntos obtenidos por la metodología Box-Behnken y se obtendrán los parámetros más influyentes en los valores estadísticos de la detectabilidad, falso rechazo y los índices anteriormente mencionados.

Eventualmente si no se encuentra un punto óptimo en los ensayos escogidos por Box-Behnken, se extrapolará una solución del modelo, donde se extrapolará en función de la rotación debido a que es uno de los parámetros que más rango operable posee.

En una etapa final, los parámetros definidos como óptimos serán analizados utilizando la Curva ROC con el fin de identificar cual es la calidad del clasificador midiendo el área bajo la curva de la curva ROC generada y estudiar cual es el set point de PoD que está utilizando la máquina para detectar microfisuras y minimizar los fallos en su detección.

4.2. Máquina de inspección de microfisuras

Para el estudio de la presente máquina, se desarrolla la metodología expuesta a continuación. Se realizó un trabajo experimental para la recopilación de datos el cual se dividió en 2 etapas.

La primera consistió en la estimación de datos en la conductividad del producto con el cual se harán experimentos en planta.

La segunda se trató de iniciar una búsqueda de ampollas rechazadas por la máquina hasta reunir al menos 5 ampollas. Luego construir un kit de 40 ampollas, el cual contenga la totalidad de las ampollas rechazadas por la máquina y el resto de las ampollas compuestas por ampollas las cuales no fueron rechazadas en la corrida preliminar. Luego este kit será utilizado para ingresarlo 10 veces en la máquina operando, identificando con un número cada una de las ampollas para reunir datos en torno a su posición, con el fin de realizar un ensayo de manera desagregada y determinar diferentes simulaciones con el fin de obtener el intervalo de confianza de la incertidumbre.

A continuación, utilizando la información obtenida en el diseño experimental, se construyó una simulación de la población en torno a la incertidumbre que se obtiene, desarrollando un análisis de resultados obtenidos. Posteriormente se identificaron posibles comportamientos en cuanto a la independencia de cada canal y probabilidad de detección según corresponda. presenten durante el ensayo de experimentos.

4.2.1. Cuantificación del error aleatorio

La incertidumbre de una medida se define como el parámetro asociado al resultado de una medición, que caracteriza la dispersión de los valores que podrían ser razonablemente atribuidos al mensurando.

El enfoque más común para estimar el efecto de la variabilidad sobre los resultados de los modelos que utilizan una variedad de parámetros de entrada, es una simulación de la propagación de los errores, en la cual se permite variar los parámetros de entrada y la variabilidad de los resultados del modelo se describe en términos probabilísticos. Los dos enfoques metodológicos más comúnmente utilizados para la propagación de errores son las simulaciones paramétricas que trabajen con datos que tienen una distribución estadística conocida y las técnicas de remuestreo, técnicas que no necesitan conocer la distribución de los datos de entrada.

4.2.1.1. Diseño experimental

El método de Bootstrap, expuesto anteriormente en el estado del arte es el método más acorde para la cuantificación del error aleatorio en esta maquinaria debido a que al ser un método no paramétrico, es posible analizar los datos de las microfisuras sin necesariamente conocer su distribución de ocurrencia.

Al realizar 10 iteraciones con una población de mil ampollas, se realizan cálculos similares a los de la sección 4.1.2 utilizando la ecuación 4.1 se podrá clasificar de manera preliminar los contenedores según su cantidad de detección de la manera anteriormente descrita:

- Zona de aceptación: $P_oD < 30\%$
- Zona gris: $30\% \leq P_oD \leq 70\%$

- Zona de rechazo: $70\% \leq P_oD$

Debido a que es poco práctico identificar mil ampollas, a partir de este primer estudio preliminar, se obtendrá un segundo sub grupo de ampollas las cuales pertenezcan a todas las zonas hasta tener 40 ampollas para el estudio. Esto se realiza en función de poder identificar cada contenedor y poder realizar un estudio de la manera más desagregada posible, la desagregación de datos se refiere a la separación de la información recabada en unidades más pequeñas para dilucidar las tendencias y los patrones subyacentes.

Con este grupo de 40 ampollas se recabarán datos como el orden en la entrada de las ampollas, la pertenencia de las ampollas a cada sub grupo y su detectabilidad por canal. Para esto, estas 40 ampollas proceden a pasar 10 veces por la máquina, realizando cada iteración con un orden diferente en las ampollas, pero registrando el orden de entrada para realizar un estudio a esto, a modo de medir la independencia entre los canales.

La incertidumbre será medida a con la desviación estándar de los datos, debido a que esta mide la dispersión de los datos a lo largo de su promedio. Esta medida estadística se le procede a calcular su intervalo de confianza en pos de modelar el error esperado de la máquina con un 95% de confianza.

4.2.1.1.1. Preparación de la máquina

El Sulfato de Magnesio, en Fresenius Kabi Chile se comercializa en un formato de ampolla de vidrio con volumen de solución de 10ml y una concentración del 20%. Debido a que no se poseen mediciones de conductividad en la planta de productos terminados, se procede a buscar una estimación [72].

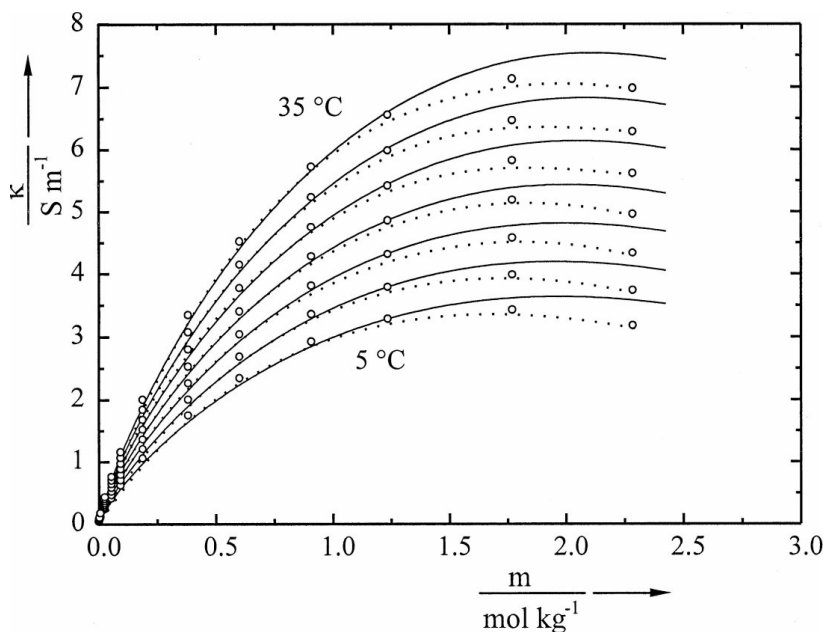


Figura 4.1: Conductividad específica de sulfato de magnesio acuoso en función de la molalidad, graduando la temperatura en pasos de 5°C. Línea continua pertenece a las estimaciones de MSA. Línea punteada pertenece a data experimental [72].

Analistas fisicoquímicos de la empresa se encargan de medir la densidad del producto a utilizar y se obtiene que su densidad es de 1086.6 kg/m^3 . Por lo que se procede a calcular la molalidad del sulfato de magnesio al 20% en un volumen de 10ml:

Pasando el volumen de solución a masa de solución

$$10[mL] \cdot \frac{1[m^3]}{10^6[mL]} \cdot 1086,6 \left[\frac{kg}{m^3} \right] = 0,0108[kg] \quad (4.5)$$

Luego la molalidad del sulfato de magnesio corresponde a:

$$\frac{\frac{20\% \cdot 0,0108[kg]}{120,366 \cdot 10^{-3} \frac{kg}{Mol}}}{0,0108[kg]} = 1,66 \cdot \frac{Mol}{Kg} \quad (4.6)$$

Con este valor de molalidad se procede a entrar en el gráfico de la figura 4.1 y obtener su conductividad experimental del gráfico, a temperatura ambiente, asumiendo 25°C . Con un valor aproximado de $5.7 \frac{S}{m}$.

Se forma un kit de 40 ampollas muestreadas de diferentes lotes de sulfato de magnesio, las cuales fueron extraídas de la máquina Nikka durante su ejecución de rutina, se extraen contenedores los cuales tuvieron una respuesta positiva en microfisuras y contenedores que tuvieron una respuesta negativa en microfisuras, reuniendo de esta manera 40 contenedores.

Luego, procede a utilizar la máquina en los parámetros de operación que se poseen en el instante de realizar la prueba, debido a la ausencia de un listado de parámetros validados por producto.

Tabla 4.2: Parámetros de operación presentes en la actualidad en la máquina de detección de microfisuras.

| Parámetros | Alto Voltaje | GAP | Sensibilidad | R.inf | Vibración | Interlock |
|------------|--------------|------|--------------|-------|-----------|-----------|
| CH1 | 2 | 3,14 | 50 | 1 | 50 | ON |
| CH2 | 2 | 3,05 | 50 | 1 | 50 | ON |
| CH3 | 2 | 3,10 | 50 | 1 | 50 | ON |
| CH4 | 2 | 3,10 | 50 | 1 | 50 | ON |

Al iniciar la prueba la máquina solicita que se le ingresen 20 ampollas para fijar una señal promedio por canal. Por lo que se procede a entregarle 20 ampollas, las cuales corresponden a las ampollas que fueron muestreadas en un inicio de la bandeja de contenedores a los cuales la máquina respondió que no se le detectaron fisuras, a continuación, se presentan las que serán consideradas como las señales promedio por canal:

Utilizando los valores de GAP de la tabla 4.2 y las señales promedio de la tabla 4.3. se proceden a sumar estos valores por canal de inspección y formar la tabla de referencias superiores del equipo en cada uno de sus canales en la tabla 4.4:

Luego de preparar la máquina, se procede a etiquetar cada ampolla con números desde la ampolla 1 a la ampolla 40 y examinar si la máquina posee una respuesta fija por cada ampolla. Lo que se mide es la probabilidad de detección de cada contenedor luego de 10 ensayos.

Tabla 4.3: Señales promedio de ampollas no detectadas, por cada canal de inspección

| Canal | Señal Promedio |
|-------|----------------|
| CH1 | 2.56 |
| CH2 | 1.74 |
| CH3 | 2,14 |
| CH4 | 2,10 |

Tabla 4.4: Referencia superior por canal

| Canal | Referencia superior |
|-------|---------------------|
| CH1 | 5.7 |
| CH2 | 4.79 |
| CH3 | 5.24 |
| CH4 | 5.2 |

Capítulo 5

Resultados y Discusión

5.1. Máquina de inspección de partículas

5.1.1. Knapp test de Cianocobalamina 1mcg 1mL

El Knapp test kit de Cianocobalamina 1000mcg 1mL, construido por las operarias de control en proceso posee las siguientes características:

Tabla 5.1: Frecuencia de las zonas de clasificación de ampolla

| Clase | Criterio | Frecuencia |
|-----------|--------------|------------|
| Aceptado | [0 %-30 %] | 253 |
| Gris |]30 %-70 %] | 18 |
| Rechazado |]70 %-100 %] | 28 |

Cada una de las ampollas del kit posee únicamente un solo defecto o 0 defectos en el caso de ser caracterizadas por el personal.

Tabla 5.2: Caracterización del kit a utilizar para la experimentación

| Etiquetas de fila | Frecuencia |
|-------------------|------------|
| FREE | 250 |
| PEQUEÑO VIDRIO | 27 |
| ESCAMA | 6 |
| BAJO VOLUMEN | 6 |
| PARTICULA | 5 |
| PESADO PEQUEÑO | 3 |
| PELUSA | 2 |
| MEDIANO VIDRIO | 1 |

Utilizando los datos expuestos en el anexo D.1. La detectabilidad obtenida por la revisión

manual es calculada de la siguiente manera:

$$RZE = \left[\frac{\sum P_o D_{rechazo}}{N_{rechazadas}} \right] \cdot 100 = 84 \% \quad (5.1)$$

A modo de expandir la sumatoria, se ilustra como se calcula el RZE con los 29 datos del anexo D.1. No se expande la sumatoria para los 29 datos con el fin de mantener el orden en el documento.

$$RZE = \frac{100 \% + 97 \% + 97 \% + 93 \% + 93 \% + 93 \% + 93 \% + 90 \% + 90 \% + 87 + \dots + 73 \%}{29} = 84.8 \% \quad (5.2)$$

5.1.2. Manto de respuesta

El punto de inicio en el método experimental es evaluar el estado inicial de la máquina de inspección de partículas. Utilizando el kit de knapp test con los parámetros de producción en ese preciso momento los cuales se exponen en la tabla 5.3.

Tabla 5.3: Listado de parametro en el producto: Cianocobalamina 1000mcg 1mL

| Producto | Sensibilidad | Rotación rpm | Freno | Luz | Bits de inspección | Bits de nivel |
|-----------------------------|--------------|--------------|-------|-----|--------------------|---------------|
| Cianocobalamina 1000mcg 1mL | 20 | 1400 | 6 | 3 | 9 | 14-17 |

Utilizando los parámetros de la tabla 5.3 se configura la máquina y se ingresan 10 veces el kit completo de ampollas del knapp test, el objetivo de esta etapa es obtener la detectabilidad de cada ampolla del knapp test por parte de la máquina. El promedio de la detectabilidad de las ampollas de la zona de rechazo es calculado e interpretado como la eficiencia de la máquina automática en la zona de rechazo (RZE). El promedio de la detectabilidad de las ampollas de la zona de aceptación es calculado e interpretado como el falso rechazo de la máquina automática (FR).

Donde a partir de los datos obtenidos, utilizando el promedio de la detectabilidad de la máquina, de las ampollas clasificadas como rechazadas.

$$RZE = \left[\frac{\sum P_o D_{rechazo}}{N_{rechazadas}} \right] \cdot 100 = 79,62 \% \quad (5.3)$$

El falso rechazo es calculado como el promedio de la detectabilidad de la máquina de las ampollas aceptadas:

$$FR = \left[\frac{\sum P_o D_{aceptadas}}{N_{aceptadas}} \right] \cdot 100 = 5,9 \% \quad (5.4)$$

Los presentes parámetros son una configuración de un clasificador binario, por lo que para evaluarlo, es puesto bajo un análisis de curva ROC para encontrar su nivel de sensibilidad y

especificidad dado diferentes ajustes de regresiones logísticas, con el fin de ver su área bajo la curva(AUC) y evaluar que tan efectiva es la máquina con los presentes parámetros para dividir los datos entre ampollas aceptadas y rechazadas.

Las ampollas de la zona gris y rechazo serán calificadas para este análisis con un outcome de ampolla rechazada con el identificador "1", y las ampollas aceptadas con un outcome identificador "0", de esta forma se construye una regresión logística de los datos para luego construir su curva ROC y medir la calidad del clasificador. Los datos se pueden visualizar en los anexos E.1, E.2, E.3, E.4, E.5, E.6, E.7 y E.8.

A partir de estos datos, teniendo que la calificación de ampollas aprobadas está por debajo del 30 % de la detectabilidad, la cantidad de verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos y falsos negativos corresponde a la siguiente.

| Observado | Predicho | |
|-----------|----------------------|----------------------|
| | Aceptada | Rechazada |
| Aceptada | Verdaderos negativos | Falsos negativos |
| Rechazada | Falsos positivos | Verdaderos positivos |

Tabla 5.4: Matriz de confusión generada por la clasificación de contenedores utilizando los parámetros iniciales

| Observado | Predicho | |
|-----------|----------|----|
| | 0 | 1 |
| 0 | 222 | 14 |
| 1 | 4 | 42 |

La calidad de la capacidad de clasificar de la máquina con los actuales parámetros es analizada con el área bajo la curva de la curva ROC, la cual obtiene el siguiente resultado.

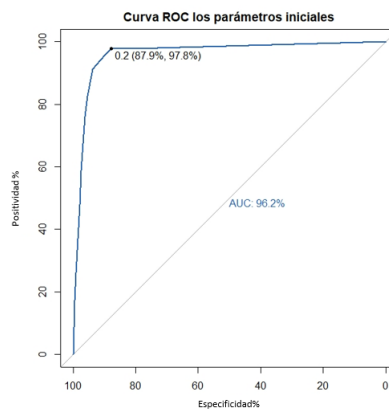


Figura 5.1: Curva ROC para máquina EISAI utilizando parámetros iniciales

La curva ROC obtenida es a partir de las mediciones de "Positividad" y "Especificidad" las cuales indican la tasa de ampollas correctamente detectadas y correctamente aceptadas.

Donde se obtiene que el punto óptimo con la configuración de parámetros iniciales para clasificar es del 0.2, ósea que las ampollas bajo el 20 % de detectabilidad, están correctamente aceptadas y por sobre el 20 % de detectabilidad están rechazadas y esta propuesta minimizaría el error en las respuestas falsas, lo cual plantea un área bastante cercana al ideal para un clasificador, pero la cardinalidad de las ampollas correcta e incorrectamente detectadas tiene además asociado una probabilidad de detección, y es necesario que las ampollas que se vayan a rechazar tengan una alta probabilidad de detección, no solo por sobre un 20 %.

Debido a que se obtiene que la detectabilidad de la máquina no supera a la detectabilidad del personal de control de proceso y el falso rechazo es superior al 5 %, se procede a buscar una combinación de parámetros que logre obtener una detectabilidad mayor a la del personal de validaciones.

Se seleccionan 15 combinaciones de parámetros, dentro de las cuales existen 3 puntos centrales.

| n° de experimento | Freno | Rotación | Sensibilidad |
|-------------------|-------|----------|--------------|
| 1 | 6 | 1400 | 18 |
| 2 | 8 | 1400 | 18 |
| 3 | 6 | 1800 | 18 |
| 4 | 8 | 1800 | 18 |
| 5 | 6 | 1600 | 16 |
| 6 | 8 | 1600 | 16 |
| 7 | 6 | 1600 | 20 |
| 8 | 8 | 1600 | 20 |
| 9 | 7 | 1400 | 16 |
| 10 | 7 | 1800 | 16 |
| 11 | 7 | 1400 | 20 |
| 12 | 7 | 1400 | 20 |
| C | 7 | 1600 | 18 |
| C | 7 | 1600 | 18 |
| C | 7 | 1600 | 18 |

Para cada uno de los experimentos se obtienen las estadísticas buscadas relacionadas a la matriz de confusión, a los datos corporativos de detectabilidad y falso rechazo, en la tabla a continuación:

| N°de Exp | RZE | F.R | V.N | V.P | F.P | F.N |
|----------|------|------|-----|-----|-----|-----|
| 1 | 75 % | 8 % | 15 | 17 | 2 | 2 |
| 2 | 77 % | 8 % | 16 | 16 | 1 | 3 |
| 3 | 80 % | 10 % | 15 | 17 | 2 | 2 |
| 4 | 75 % | 15 % | 14 | 15 | 3 | 4 |
| 5 | 83 % | 15 % | 14 | 17 | 3 | 2 |
| 6 | 75 % | 15 % | 14 | 16 | 3 | 3 |
| 7 | 75 % | 6 % | 16 | 17 | 1 | 2 |
| 8 | 72 % | 13 % | 14 | 15 | 3 | 4 |
| 9 | 77 % | 13 % | 14 | 16 | 3 | 3 |
| 10 | 88 % | 15 % | 14 | 16 | 3 | 3 |
| 11 | 76 % | 13 % | 15 | 17 | 2 | 2 |
| 12 | 76 % | 14 % | 14 | 14 | 3 | 5 |
| C | 81 % | 11 % | 15 | 17 | 2 | 2 |
| C | 81 % | 11 % | 15 | 17 | 2 | 2 |
| C | 81 % | 11 % | 15 | 17 | 2 | 2 |

Para cada uno de los experimentos se realiza el cálculo de una serie de los indicadores, con el fin de evaluar la clasificación dándole peso a diferentes aristas, minimizar el algún falso resultado o dar peso a la correcta clasificación de alguna de las clases. Los resultados se ilustran en la siguiente tabla:

| N° Exp | RZE | FR | Exactitud | Positividad | Especificidad | Precisión |
|--------|--------|--------|-----------|-------------|---------------|-----------|
| 1 | 74,6 % | 7,6 % | 88,9 % | 89,5 % | 88,2 % | 89,5 % |
| 2 | 76,9 % | 7,6 % | 88,9 % | 84,2 % | 94,1 % | 94,1 % |
| 3 | 80,0 % | 10,0 % | 88,9 % | 89,5 % | 88,2 % | 89,5 % |
| 4 | 74,6 % | 15,3 % | 80,6 % | 78,9 % | 82,4 % | 83,3 % |
| 5 | 83,1 % | 14,7 % | 86,1 % | 89,5 % | 82,4 % | 85,0 % |
| 6 | 75,4 % | 15,3 % | 83,3 % | 84,2 % | 82,4 % | 84,2 % |
| 7 | 75,4 % | 6,5 % | 91,7 % | 89,5 % | 94,1 % | 94,4 % |
| 8 | 72,3 % | 12,9 % | 80,6 % | 78,9 % | 82,4 % | 83,3 % |
| 9 | 76,9 % | 15,9 % | 83,3 % | 84,2 % | 82,4 % | 84,2 % |
| 10 | 87,7 % | 14,7 % | 83,3 % | 84,2 % | 82,4 % | 84,2 % |
| 11 | 76,2 % | 11,2 % | 88,9 % | 89,5 % | 88,2 % | 89,5 % |
| 12 | 76,2 % | 14,1 % | 77,8 % | 73,7 % | 82,4 % | 82,4 % |
| 13 | 80,8 % | 10,6 % | 88,9 % | 89,5 % | 88,2 % | 89,5 % |

A partir de los datos obtenida se construyen mantos en función de la respuesta en la detectabilidad (RZE). falso rechazo (FR) y los índices obtenidos en función de interpolar la respuesta de la máquina en torno a parámetros utilizados en la metodología Box-Behnken.

Para ilustrar como afecta la variación de cada parámetro por si solo y en combinación de otro. Se elabora un diagrama de pareto de efectos estandarizados. Los efectos estandarizados son adecuados debido a que los parámetros no se varían en escalas equivalentes, por lo que dividir la respuesta de los efectos en su desviación estándar hace que se puedan comparar en la tabla 5.2.

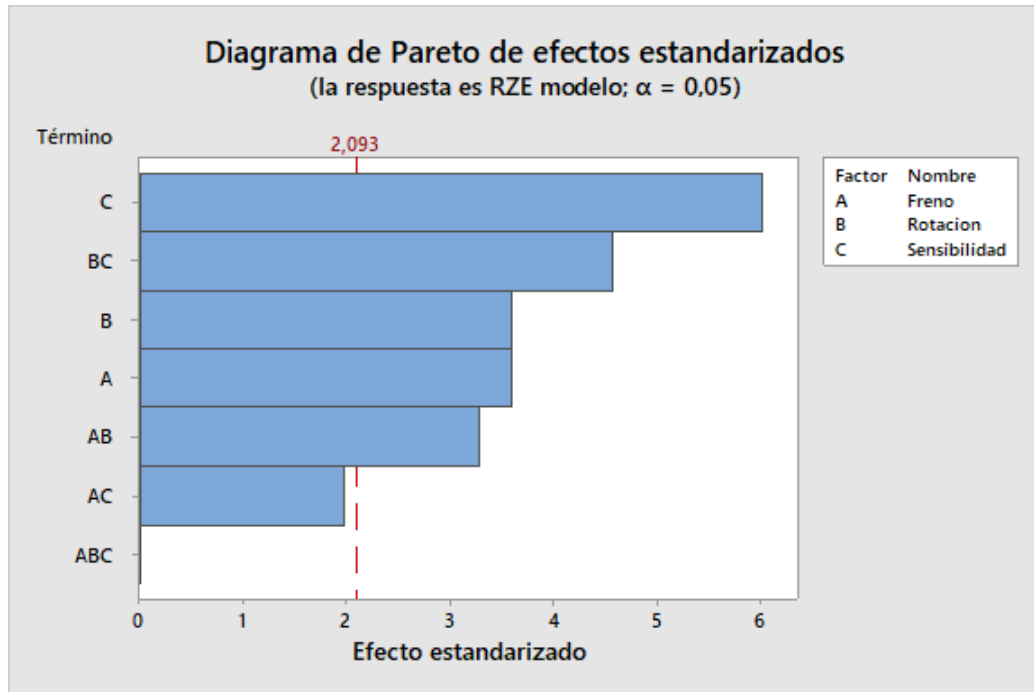


Figura 5.2: Diagrama de Pareto de efectos estandarizados en la respuesta de RZE del modelo con un nivel de confianza del 95 %

En torno a la respuesta de RZE, el diagrama de pareto 5.2 arrojó que el parámetro de la sensibilidad, cuando es variado con los otros parámetros fijos, es el parámetro que más hace variar la respuesta de RZE". Otras combinaciones significativas, mencionadas en orden descendente en su significancia son: Variar los parámetros de rotación en combinación con la sensibilidad, la rotación por si sola, el freno por si solo y el freno en combinación con la sensibilidad. Las combinaciones que no dan mayores variaciones en la respuesta corresponden al variar en conjunto los parámetros de Freno y la sensibilidad junto con la variación de las tres juntas.

Con el fin de modelar el manto en la región experimental, se ajusta una ecuación de segundo grado con los puntos experimentales medidos durante la metodología de box behnken. El manto ajustado es representado por los siguientes parámetros en la ecuación 5.5:

$$\begin{aligned}
 RZE = & -3,462 \cdot 10^{-2} \cdot Freno^2 - 1,923 \cdot 10^{-7} \cdot Rotación^2 - 1,92 \cdot 10^{-3} \cdot Sensibilidad^2 \\
 & + 5,769 \cdot 10^{-3} \cdot Freno \cdot Sensibilidad - 9,615 \cdot 10^{-5} \cdot Freno \cdot Rotación - 6,731 \cdot 10^{-5} \cdot Sensibilidad \cdot Rotación + \\
 & 5,173 \cdot 10^{-1} \cdot Freno + 2,587 \cdot 10^{-3} \cdot Rotación + 1,221 \cdot 10^{-1} \cdot Sensibilidad - 4,050 \quad (5.5)
 \end{aligned}$$

Con el parámetro de freno fijo, se obtiene el manto de la respuesta de RZE, en función de la variación de los parámetros sensibilidad y rotación en la figura 5.3.

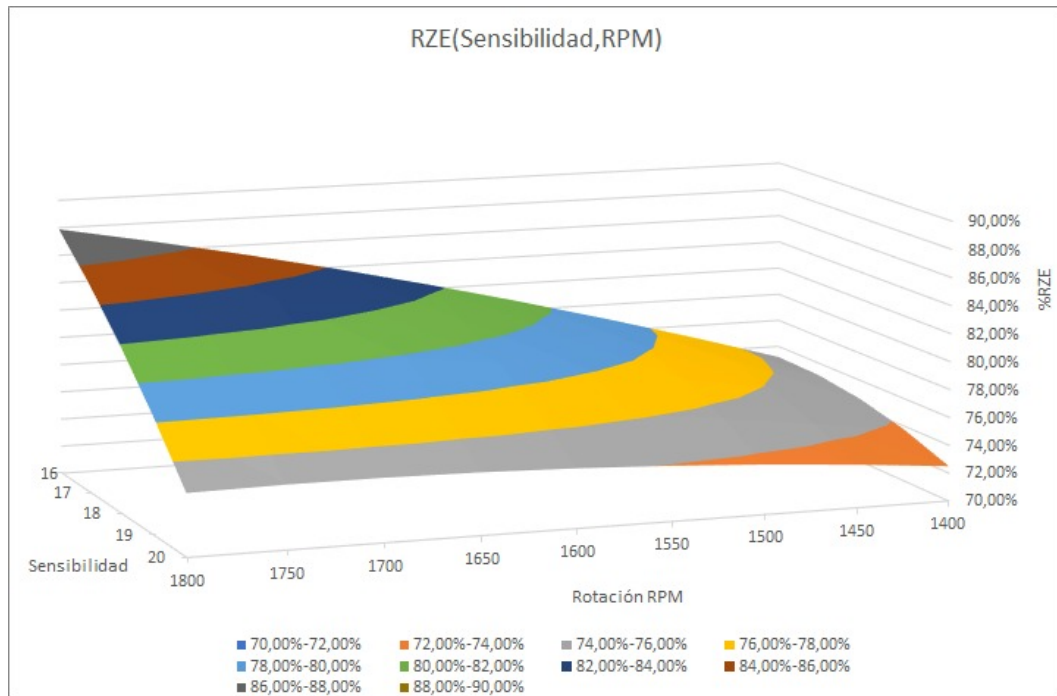


Figura 5.3: Manto de respuesta en la región experimental analizada de la detectabilidad (RZE) con respecto a la sensibilidad y la rotación

Los resultados obtenidos en la figura 5.3 van desde aproximadamente un 72% hasta un 90% y el efecto generado por una variable independiente cambia según la configuración de la otra, por ejemplo, la pendiente presente en torno a la sensibilidad cuando la rotación es 1400 rpm es diferente a cuando la rotación es 1800, lo que relaciona al hecho de que en el diagrama de Pareto 5.2 el efecto de variar estas dos variables, rotación y sensibilidad sea significativo tanto como combinación como independientemente cada una.

Con el parámetro de sensibilidad fijo, se obtiene el manto de la respuesta de RZE, en función de la variación de los parámetros rotación y freno en la figura 5.4.

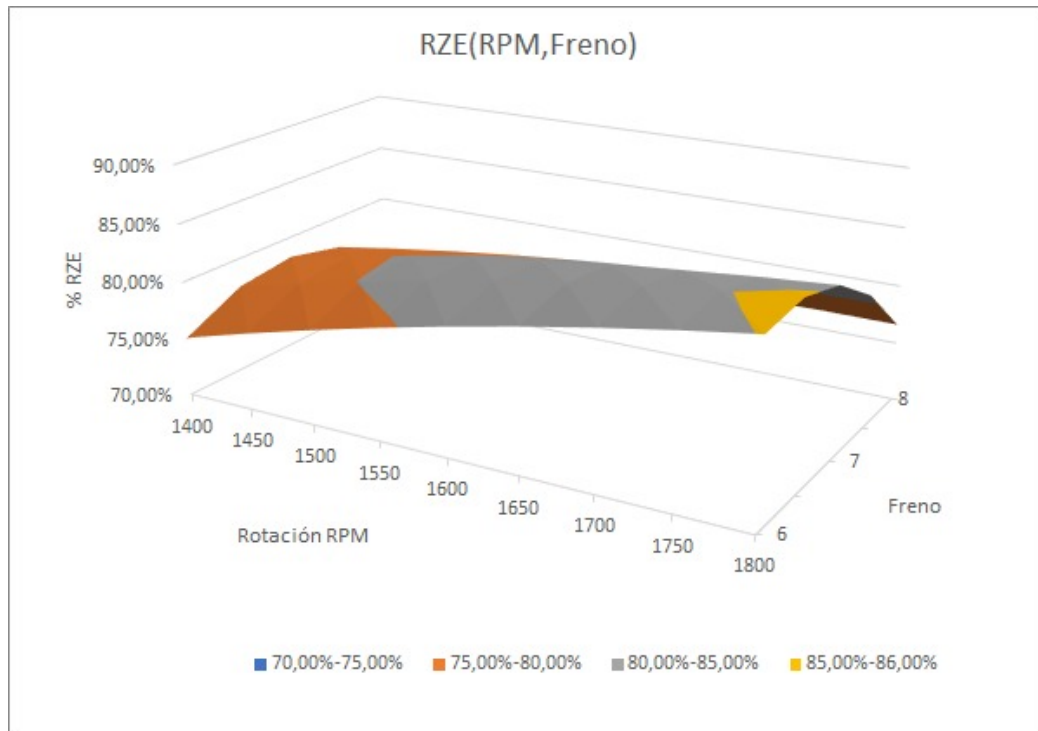


Figura 5.4: Manto de respuesta en la región experimental analizada de la detectabilidad (RZE) con respecto a la rotación y nivel de freno

El manto obtenido en la figura 5.4 ilustra como el freno posee una influencia de segundo grado en la de respuesta de RZE de la máquina, acercarlo no aumenta la detectabilidad, esto es debido a que al acercarlo a la etapa de inspección las partículas no alcanzan a descender a la altura de los bits de inspección, por lo que alejar el freno de la estación de inspección permite que las partículas tomen un perfil de descenso y alcancen a ser inspeccionadas a la altura de los bits correspondientes. Los parámetros rotación y freno poseen un accionar mecánico en el proceso de inspección y ocurren uno después del otro y cada parámetro tiene un efecto significativo por separado, pero que al variar ambos (Rotación y freno) si bien generan un efecto significativo según el diagrama de Pareto 5.2, al variar estos dos parámetros la respuesta no se afecta tanto como cuando se varía solo uno de ellos, en teoría podría anularse entre ellos, como por ejemplo al elevar la rotación en conjunto con bajar el valor del freno, lo que explicaría la baja significancia del efecto de ambos parámetros combinados.

Con el parámetro de rotación fijo, se obtiene el manto de la respuesta de RZE, en función de la variación de los parámetros Sensibilidad y freno en la figura 5.5.

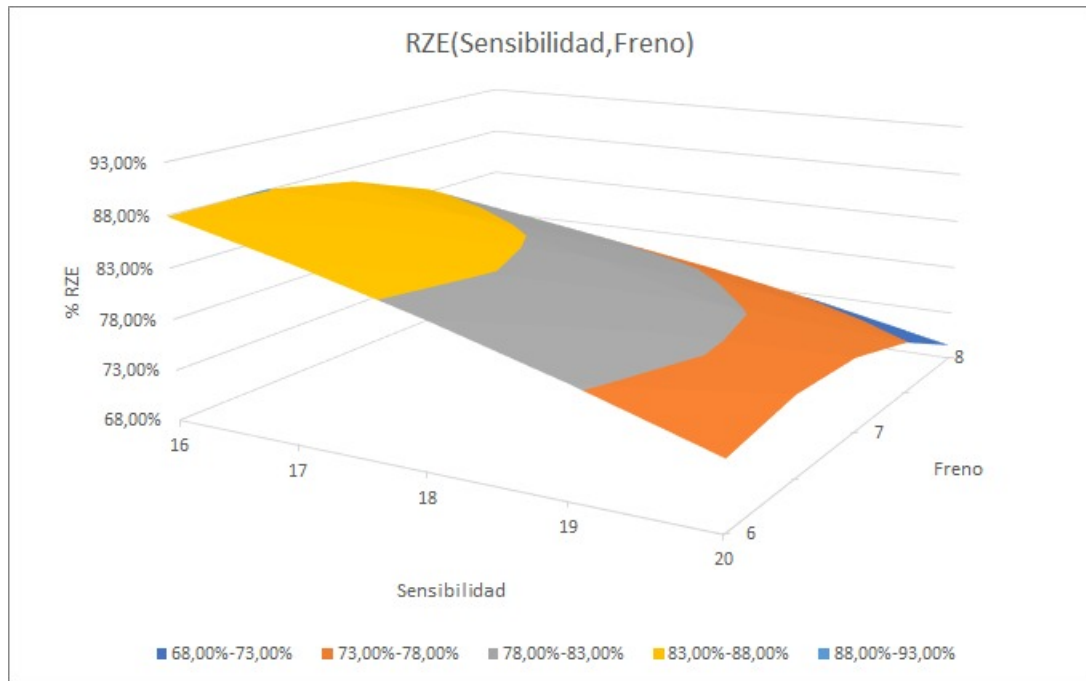


Figura 5.5: Manto de respuesta en la región experimental analizada de la detectabilidad (RZE) con respecto a la sensibilidad y nivel de freno

El manto de la figura 5.5 corresponde a uno de los efectos que no fue significativo en comparación con los demás estudiados en el diagrama de Pareto 5.2. Esto se puede ver en que las pendientes no varían de forma significativa en un parámetro al variar el otro. Si bien el manto de todas formas presenta una superficie que cubre respuestas en el RZE desde el 68% hasta el 93% aproximadamente, esta dado más que nada por el efecto de cada parámetro de manera independiente.

El falso rechazo es una de las medidas indicadoras del porcentaje en la merma que corresponde a producto bueno, afectando directamente a la economía del proceso. A continuación se observan los resultados en el diagrama de Pareto realizado para ésta respuesta, en torno a los parámetros y combinaciones de parámetros que más le afectan en la figura 5.6.

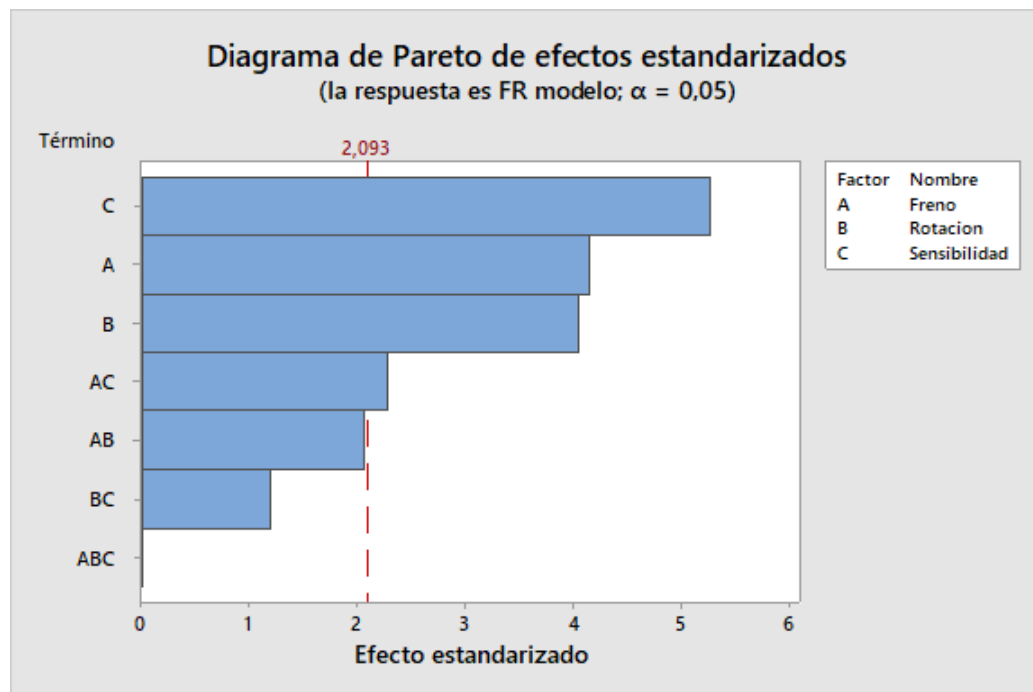


Figura 5.6: Diagrama de Pareto de efectos estandarizados en la respuesta de Falso Rechazo del modelo con un nivel de confianza del 95 %

La sensibilidad esta nuevamente encabezando la lista de los parámetros con mayor efectos en el falso rechazo en la figura 5.6, luego le siguen los parámetros de freno y rotación. En cuanto a las combinaciones, solo una logra considerarse significativa en torno a los efectos que generaba en el falso rechazo, la cual corresponde a la combinación de variar el freno y la sensibilidad. Dicha combinación se da principalmente en la influencia del freno en la sensibilidad debido a que si freno en una posición alejada de la cámara de inspección la partícula no estará en movimiento al momento de llegar a la estación de detección, solo con poca sensibilidad podría justificar detectarla, dado que el movimiento de la partícula estaría próximo a ser nulo y generaría un bajo potencial. Pero si el freno empieza a acercarse a la cámara de inspección la pendiente de respuesta en torno a la variación de la sensibilidad se atenúa debido a que la máquina rechazará muchas ampollas por detectar el vórtice sin importar si hay o no partícula o del valor que tome la sensibilidad.

Con el fin de modelar el manto de respuesta del falso rechazo en dependencia de los parámetros de rotación, freno y sensibilidad, se ajusta una ecuación de segundo grado con los puntos experimentales medidos durante la metodología de box behnken. El manto ajustado es representado por los siguientes parámetros en la ecuación 5.6:

$$FR = -2,362 \cdot 10^{-2} \cdot Freno^2 - 2,090 \cdot 10^{-7} \cdot Rotación^2 + 3,125 \cdot 10^{-3} \cdot Sensibilidad^2 + 5,169 \cdot 10^{-3} \cdot Freno \cdot Sensibilidad + 4,661 \cdot 10^{-5} \cdot Freno \cdot Rotación + 1,343 \cdot 10^{-5} \cdot Sensibilidad \cdot Rotación + 1,785 \cdot 10^{-1} \cdot Freno + 1,762 \cdot 10^{-4} \cdot Rotación + -1,799 \cdot 10^{-1} \cdot Sensibilidad - 9,595 \cdot 10^{-1} \quad (5.6)$$

Con el parámetro de freno fijo, se obtiene el manto de la respuesta de falso rechazo, en función de la variación de los parámetros rotación y sensibilidad en la figura 5.7.

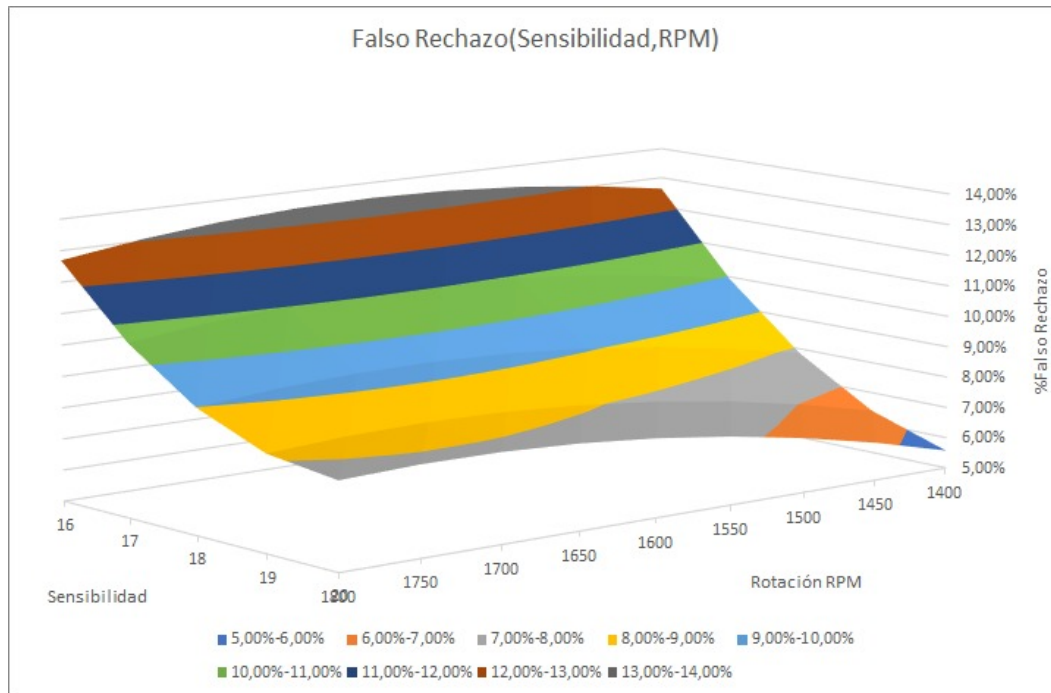


Figura 5.7: Manto de respuesta en la región experimental analizada del Falso Rechazo con respecto a la sensibilidad y rotación

La interacción entre los parámetros de sensibilidad y rotación ilustrada en la figura 5.7, no es significativa para la respuesta del falso rechazo. Sucede que ambos parámetros tienen un impacto independiente a la respuesta de manera significativa. La rotación al ser aumentada aumenta la duración del vórtice en la solución de la ampolla la cual luego es falsamente rechazada por la señal amplificada que genera ese fenómeno. La sensibilidad al ser disminuida es capaz de rechazar contenedores con partículas tan pequeñas que no se consideran nocivas, pero al reconocerlas aumenta la merma.

Con el parámetro de sensibilidad fijo, se obtiene el manto de la respuesta de falso rechazo, en función de la variación de los parámetros rotación y freno en la figura 5.8.

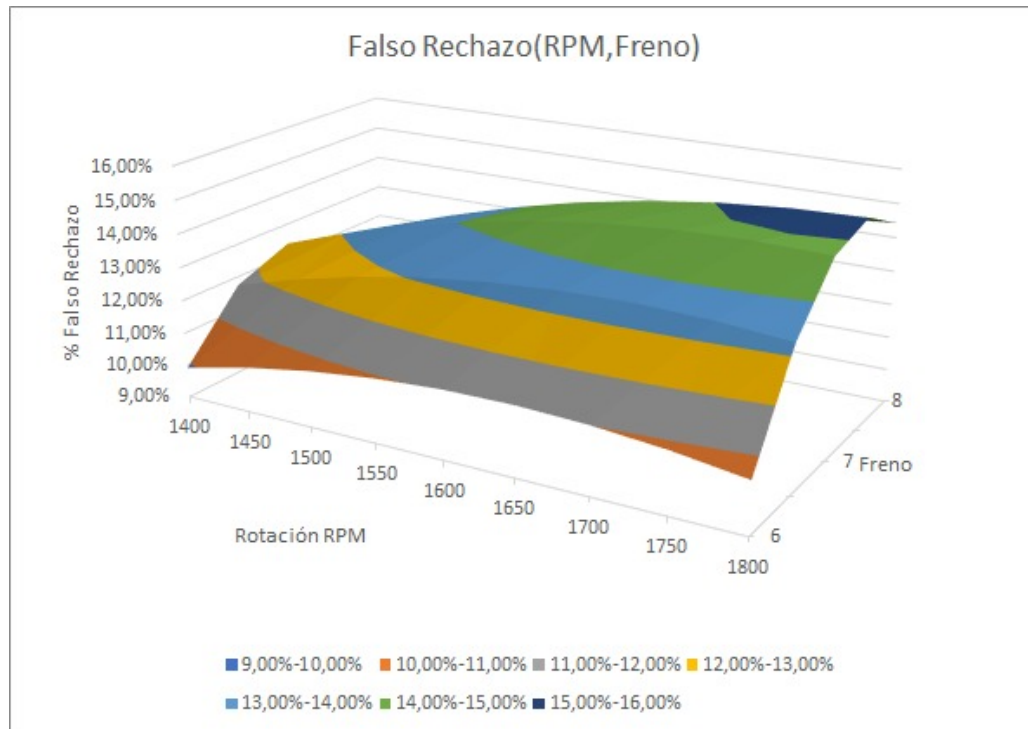


Figura 5.8: Manto de respuesta en la región experimental analizada del Falso Rechazo con respecto a la rotación y el nivel de freno

La interacción rotación-freno, esta en el limite de la significancia. Tal como se menciona anteriormente, el freno y la rotación tienden a atenuar la respuesta uno del otro, más que nada debido a que actúan en serie. En la figura 5.8 al ubicar el freno en 8 y la rotación entre 1700 y 1800 rpm ubica un máximo lo que a una sensibilidad fija en el valor de 17. Ubicar este máximo determina una zona donde la empresa puede predecir un alto porcentaje de producto aceptable en su descarte. Al comparar el efecto que tiene el freno en el falso rechazo y el efecto que tiene en el RZE, se puede notar que el freno influye de manera más significativa en la clase de ampollas catalogadas como libres de particulado, ese grupo de contenedores se ve afectado en su probabilidad de detección al variar el freno.

Con el parámetro de rotación fijo, se obtiene el manto de la respuesta de falso rechazo, en función de la variación de los parámetros sensibilidad y freno en la figura 5.9.

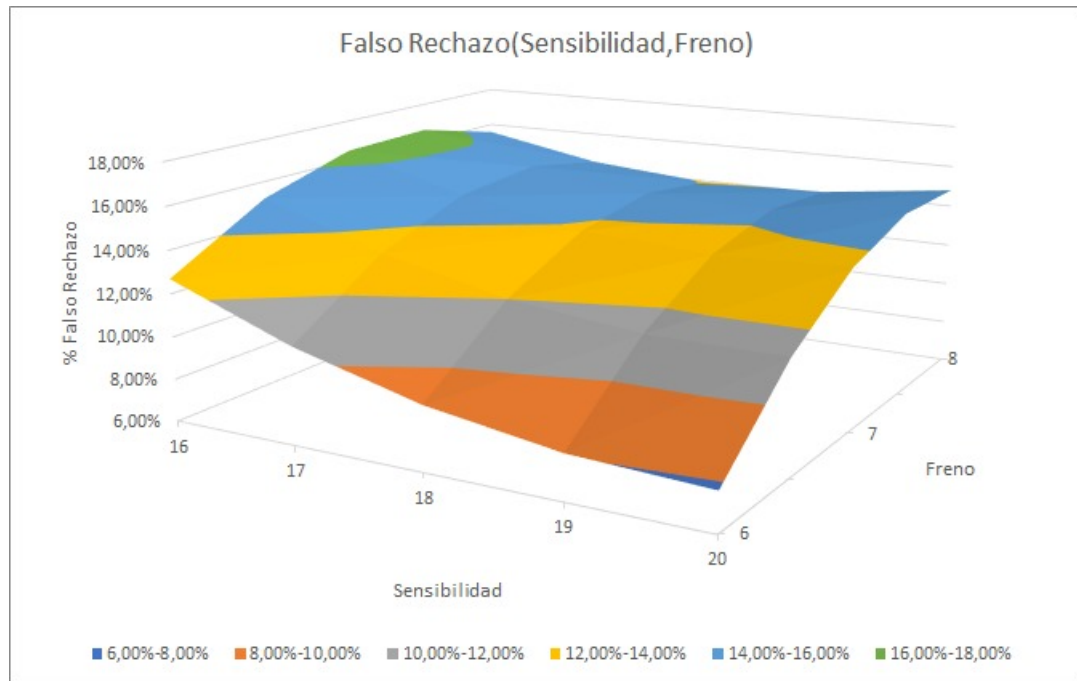


Figura 5.9: Manto de respuesta en la región experimental analizada del Falso Rechazo con respecto a la sensibilidad y nivel de freno

En el manto de la figura 5.9, se tienen los dos parámetros más significativos para el índice según el diagrama de Pareto 5.6. El freno posee una proporción directa con la respuesta del índice, dado que al aumentar el freno, las ampollas que no deberían ser detectadas, empiezan a aumentar su probabilidad de detección por la detección del vórtice en la estación de inspección. La detección del vórtice es debida a que aumentar el freno, le da muy poco tiempo al vórtice para recuperarse y como consecuencia aumenta el porcentaje de falso rechazo. En torno a la sensibilidad, este parámetro se relaciona con el tamaño de la partícula que pueda reconocer la máquina. Ésto podría ocasionar falsos rechazos debido a que el kit de Knapp Test está validado por personas, por lo que las etiquetas de cada contenedor (si son ampollas de rechazo, aceptación o grises), están dadas según un rango de tamaño de partícula reconocible por el ojo humano y la máquina podría empezar a rechazar los contenedores en la zona de aceptación si empieza a reconocer partículas fuera del rango humano visible.

En cuanto a la evaluación de un clasificador, los índices de especificidad, positividad, exactitud y precisión son valores que caracterizan una máquina de comportamiento binario. El objetivo es analizar la capacidad de la máquina a detectar verdaderamente las ampollas que debe detectar y contrastarlo con sus detecciones falsas. La especificidad se define como la tasa de verdaderas ampollas negativas (sin particulado) en el total de ampollas negativas. En torno al índice de especificidad, utilizando las configuraciones del modelo box behnken, se genera un diagrama de pareto de efectos estandarizados para evaluar los parámetros que más afectan la respuesta en la figura 5.10.

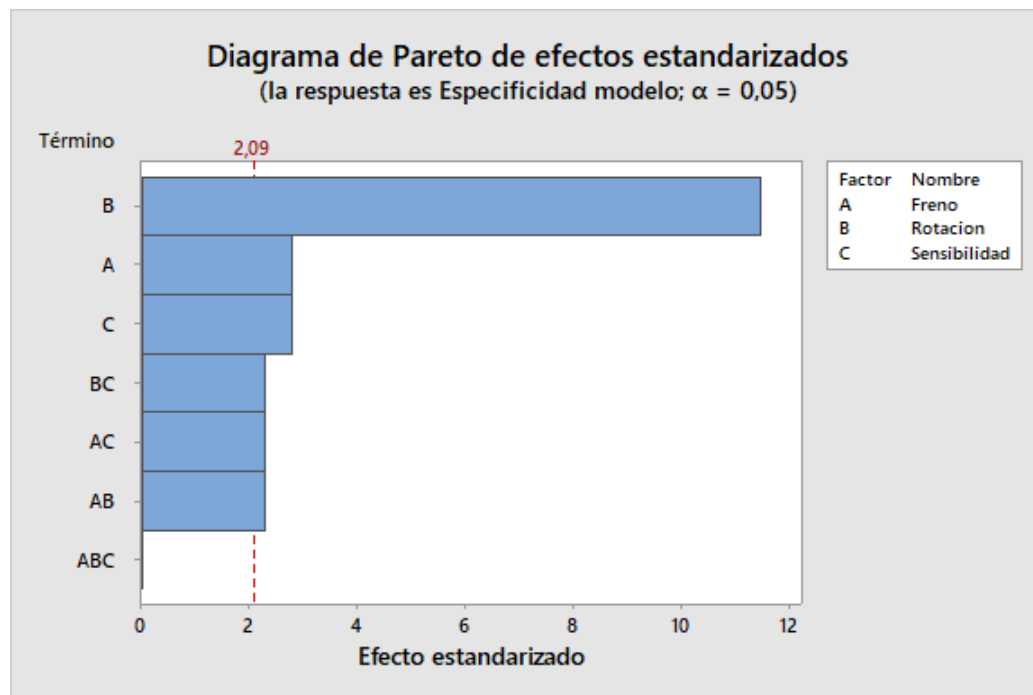


Figura 5.10: Diagrama de Pareto de efectos estandarizados en la respuesta de Especificidad del modelo con un nivel de confianza del 95 %

En la tabla de efectos estandarizados en 5.10. Los resultado indican que el parámetro más determinante a variar la especificidad es la rotación. Las demás interacciones exceptuando la variación de los 3 parámetros también son significativas en una menor tasa. La rotación es la que determina el grado de movimiento que alcanza la partícula en la solución, este índice es favorecido a rotaciones bajas, entre 1400 a 1600 RPM, debido a que la clase de verdaderos negativos (sin particulado) pasaría sin problemas la detección y no existirían falsas detecciones por un vórtice acentuado. Este índice solo mide la tasa de clasificación en los verdaderos negativos, debido a que a bajas rotaciones la detección de verdaderos positivos se ve afectada negativamente como se vera más adelante en el documento.

Con el fin de modelar el manto de respuesta del índice de especificidad en dependencia de los parámetros de rotación, freno y sensibilidad, se ajusta una ecuación de segundo grado con los puntos experimentales medidos durante la metodología de box behnken. El manto ajustado es representado por los siguientes parámetros en la ecuación 5.7:

$$\begin{aligned} \text{Especificidad} = & 6,188 \cdot 10^{-3} \cdot \text{Freno}^2 - 8,276 \cdot 10^{-7} \cdot \text{Rotación}^2 + 1,547 \cdot 10^{-3} \cdot \text{Sensibilidad}^2 \\ & + 6,324 \cdot 10^{-3} \cdot \text{Freno} \cdot \text{Sensibilidad} - 6,324 \cdot 10^{-5} \cdot \text{Freno} \cdot \text{Rotación} + 3,162 \cdot 10^{-5} \cdot \text{Sensibilidad} \cdot \text{Rotación} \\ & - 1,119 \cdot 10^{-1} \cdot \text{Freno} + 2,262 \cdot 10^{-3} \cdot \text{Rotación} - 1,442 \cdot 10^{-1} \cdot \text{Sensibilidad} + 1 \quad (5.7) \end{aligned}$$

Con el parámetro de freno fijo, se obtiene el manto de la respuesta de especificidad, en función de la variación de los parámetros rotación y sensibilidad en la figura 5.11.

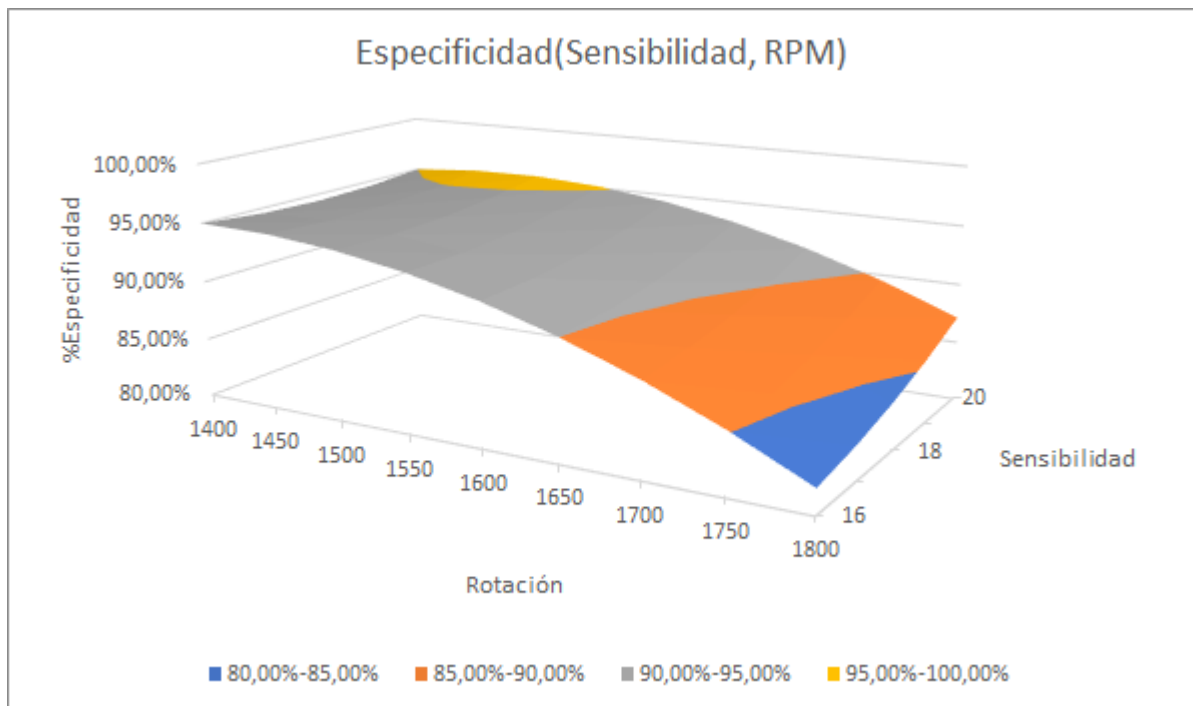


Figura 5.11: Manto de respuesta en la región experimental analizada de Especificidad con respecto a la sensibilidad y rotación

El manto en la figura 5.11, muestra como la rotación genera una pendiente más acentuada que el parámetro de la sensibilidad, encontrando máximos a menores rotaciones y a valores de sensibilidad en torno al valor de 20, lo cual hace sentido con el funcionamiento de la sensibilidad, debido a que aumentar los valores de la sensibilidad, permiten que la máquina solo detecte partículas de mayor tamaño, dado que son las uncias que podrían generar un potencial detectable y superar la sensibilidad de valor 20. En otras palabras, aumentar la sensibilidad, disminuye la tasa de falsos positivos y maximiza los verdaderos negativos llevando al índice a valores cercanos al 100 %.

Con el parámetro de sensibilidad fijo, se obtiene el manto de la respuesta de especificidad, en función de la variación de los parámetros rotación y freno en la figura 5.12.

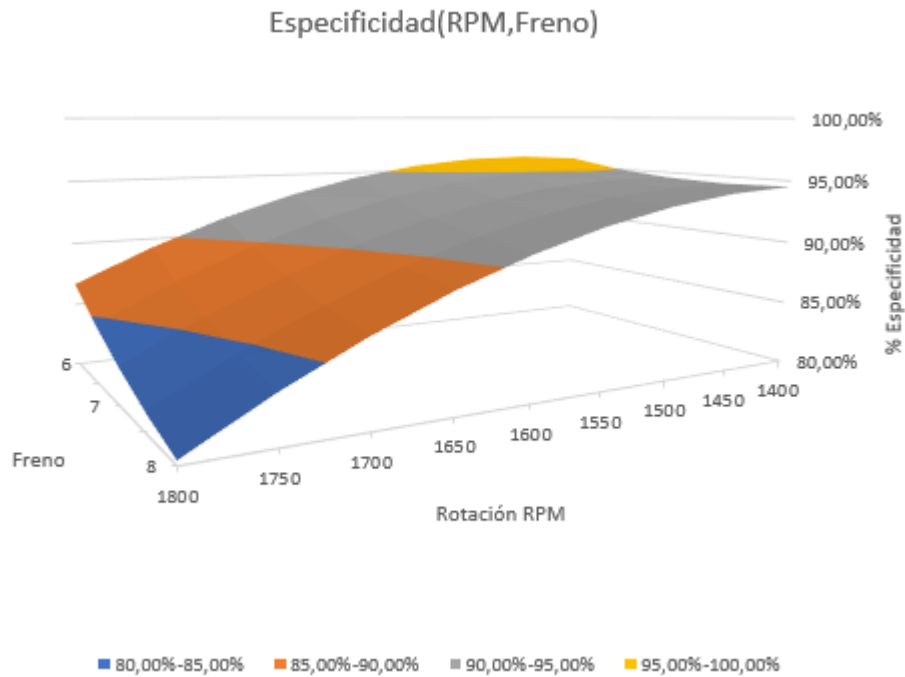


Figura 5.12: Manto de respuesta en la región experimental analizada de Especificidad con respecto a la rotación y al nivel de freno

En la figura 5.12, nuevamente el componente de la rotación posee un efecto superior en el manto de respuesta, generando una parábola visible dada su pendiente. El parámetro de freno se comporta según lo esperado por la teoría dado que, la especificidad aumenta por el número de verdaderos positivos, por lo que al disminuir el valor del parámetro freno, se aumenta la distancia entre la etapa de detección lo que hace más permisiva la máquina y minimiza la tasa de falsos positivos por detección de vórtice.

Con el parámetro de rotación fijo, se obtiene el manto de la respuesta de especificidad, en función de la variación de los parámetros sensibilidad y freno en la figura 5.13.

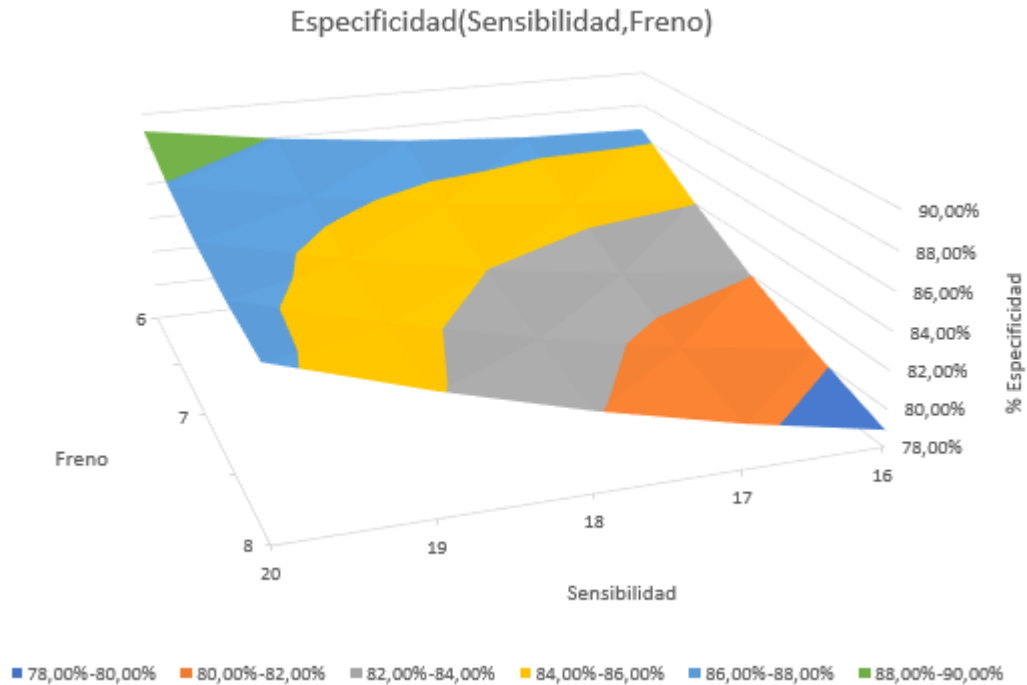


Figura 5.13: Manto de respuesta en la región experimental analizada de Especificidad con respecto a la sensibilidad y nivel de freno

Se observa en la figura 5.13 una tendencia decreciente hacia a un mínimo dado la parametrización cuadrática del manto. A medida que el parámetro de sensibilidad disminuye, detecta partículas más pequeñas inclusive en las ampollas que en la detección manual eran calificadas como verdaderas negativas, por lo que el índice de especificidad disminuye por el alza de falsos positivos.

La positividad, es un índice similar al de especificidad pero con un foco a los contenedores calificados como positivos en la presencia de partículas. Se refiere a la tasa de reconocimiento de la clase de verdaderos positivos durante la clasificación de la máquina. En la figura 5.14 se ilustra el diagrama de Pareto de los efectos estandarizados con el objetivo de reconocer los parámetros de operación que generan más efectos en la respuesta de positividad.

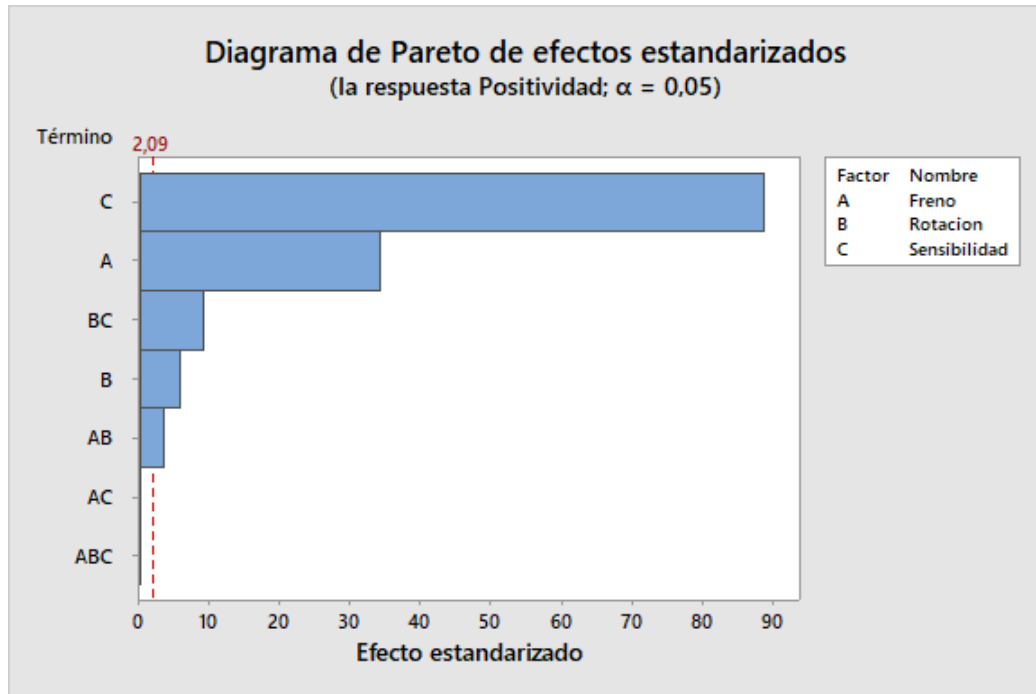


Figura 5.14: Diagrama de Pareto de efectos estandarizados en la respuesta de Positividad del modelo con un nivel de confianza del 95 %

El parámetro de sensibilidad es el más influyente según el diagrama de Pareto 5.14 en la respuesta del índice de positividad, debido, a que el parámetro de sensibilidad controla el reconocimiento de partículas en solución y al tamaño que estas puedan tener. Como se ha mencionado antes disminuir la sensibilidad hace más restrictiva a la máquina por lo que si detecto más ampollas aumento la tasa de reconocimiento de verdaderos positivos y aumenta el índice de la detectabilidad. El siguiente parámetro que le sigue en los efectos de la respuesta es el freno, dicho parámetro también es capaz de hacer que partículas de diferente peso lleguen a tener un perfil de descenso en la solución, lo que facilita su detección. Si las partículas son poco densas, es necesario alejar el freno de la estación de inspección con el fin de que tengan más tiempo de descenso.

Con el fin de modelar el manto de respuesta del índice de positividad en dependencia de los parámetros de rotación, freno y sensibilidad, se ajusta una ecuación de segundo grado con los puntos experimentales medidos durante la metodología de box behnken. El manto ajustado es representado por los siguientes parámetros en la ecuación 5.8:

$$\begin{aligned} \text{Positividad} = & 1,346 \cdot 10^{-7} \cdot \text{Freno}^2 + 5,530 \cdot 10^{-8} \cdot \text{Rotación}^2 + 2,453 \cdot 10^{-8} \cdot \text{Sensibilidad}^2 \\ & - 2,707 \cdot 10^{-8} \cdot \text{Freno} \cdot \text{Sensibilidad} - 6,254 \cdot 10^{-6} \cdot \text{Freno} \cdot \text{Rotación} - 8,116 \cdot 10^{-6} \cdot \text{Sensibilidad} \cdot \text{Rotación} \\ & + 2,508 \cdot 10^{-8} \cdot \text{Freno} + 4,463 \cdot 10^{-6} \cdot \text{Rotación} + 6,060 \cdot 10^{-8} \cdot \text{Sensibilidad} + 1 \quad (5.8) \end{aligned}$$

Con el parámetro de freno fijo, se obtiene el manto de la respuesta de positividad, en función de la variación de los parámetros sensibilidad y rotación en la figura 5.15.

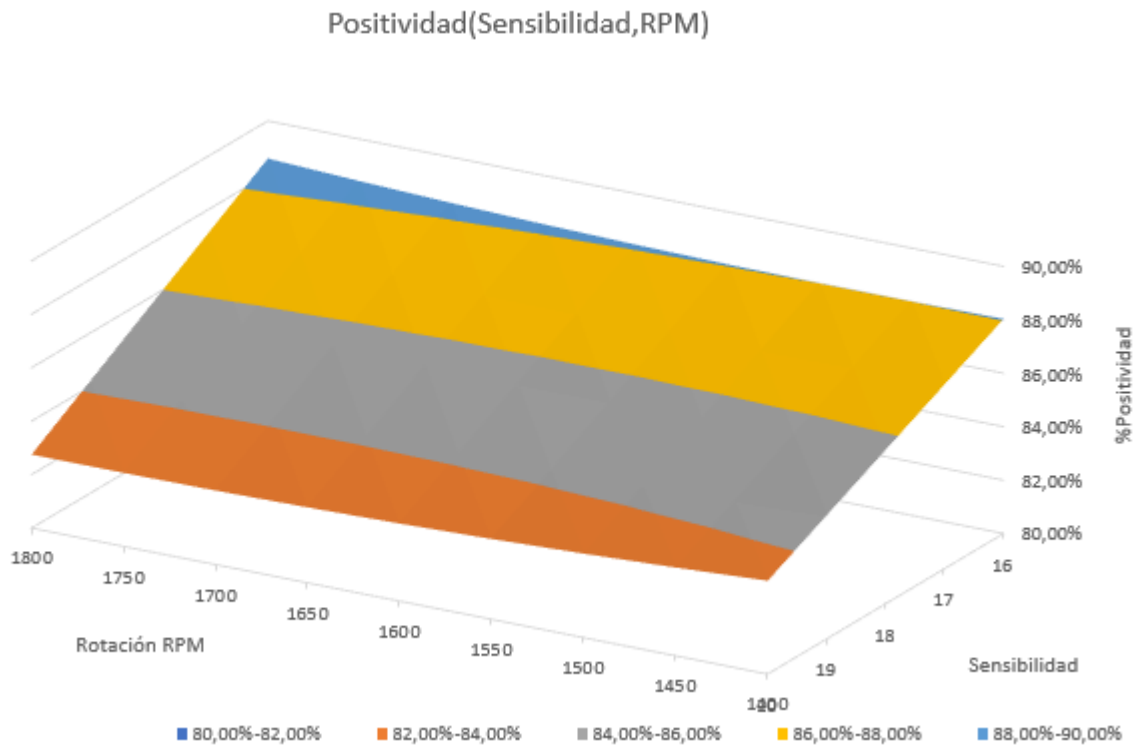


Figura 5.15: Manto de respuesta en la región experimental analizada de Positividad con respecto a la sensibilidad y rotación

El manto generado en la figura 5.15, ilustra la diferencia entre los efectos de la rotación y la sensibilidad. La sensibilidad genera efectos significativamente superiores a los otros parámetros, posee un control en la detección en torno al tamaño de partícula por lo que eventualmente podría generar una detección de todos los verdaderos positivos, dado que hay partículas de tamaños que solo puede reconocer la máquina al disminuir el valor de la sensibilidad. La rotación influye dado que de aplicar la rotación suficiente a la solución, esta podría llegar detenida a la estación de detección y, si no hay partículas en movimiento el diferencial de voltaje no será suficiente para superar la referencia superior configurada por el parámetro de sensibilidad, esto es lo que hace que la rotación y la interacción rotación-sensibilidad generen efectos significativos tal como indica 5.14.

Con el parámetro de sensibilidad fijo, se obtiene el manto de la respuesta de positividad, en función de la variación de los parámetros rotación y freno en la figura 5.16.

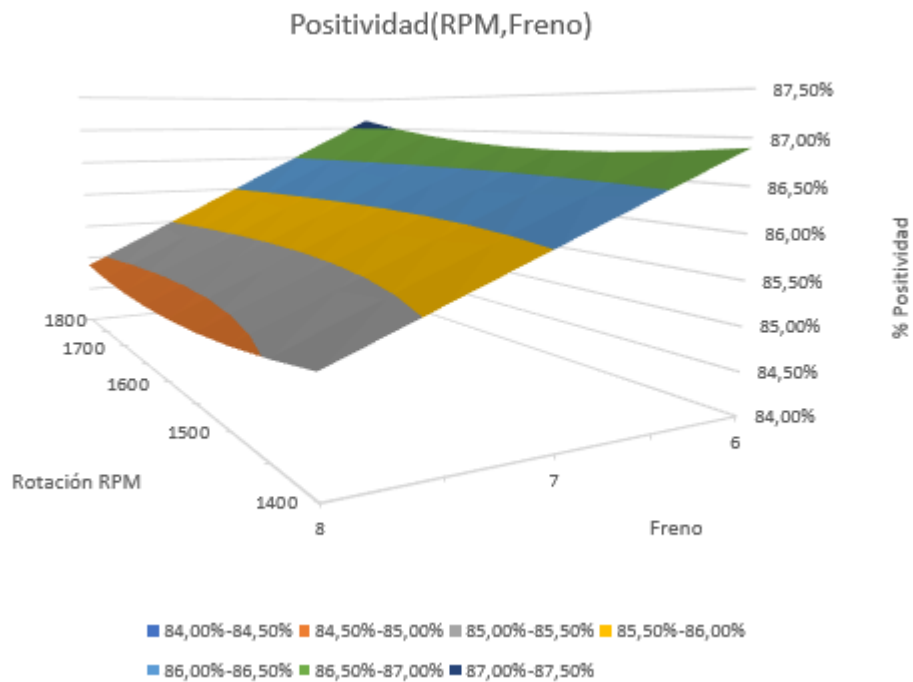


Figura 5.16: Manto de respuesta en la región experimental analizada de Positividad con respecto a la rotación y nivel de freno

En torno a la pendiente al freno en la figura 5.16, los resultados son acordes a la teoría, esto es debido a que las partículas presentes en el kit son caracterizadas como pequeñas en la tabla 5.2 y al acercar el freno al valor de 8, una parte importante de las partículas no alcanzan a ubicarse dentro del rango de los bits de inspección, quedan más cercanas al menisco y no son reconocidas.

Con el parámetro de rotación fijo, se obtiene el manto de la respuesta de positividad, en función de la variación de los parámetros sensibilidad y freno en la figura 5.17.

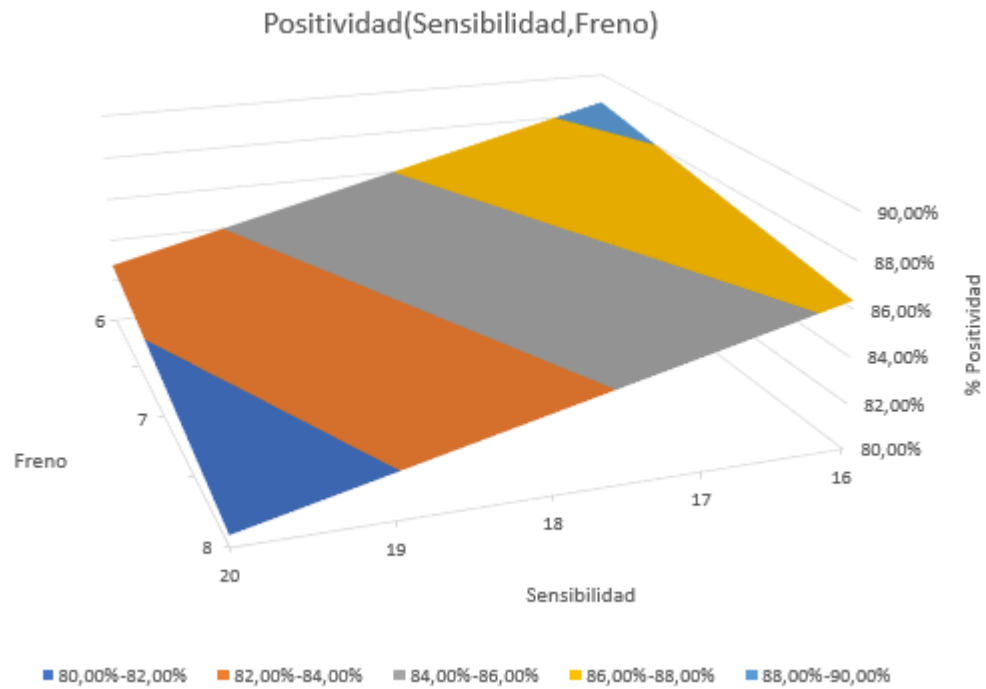


Figura 5.17: Manto de respuesta en la región experimental analizada de Positividad con respecto a la sensibilidad y nivel de freno

La figura 5.17, muestra un manto de una interacción de parámetros no es significativa en sus efectos según el diagrama de Pareto 5.14. Al ser la interacción no significativa, el manto se ve aplanado y predomina principalmente el efecto de la sensibilidad. La positividad, esta relacionada con el índice de detectabilidad de RZE, pero a diferencia de el manto de RZE en la figura 5.5, el manto en 5.17 es aplanado debido a que los verdaderos positivos y falsos negativos incorporan rangos de probabilidad que en el manto no se aprecian.

La precisión es un índice que incorpora la falsa detección, referida a cuando la máquina rechaza un contenedor que no es calificado como detectable por particulado en el kit. En la figura 5.18 se ilustra el diagrama de Pareto de los efectos estandarizados con el objetivo de reconocer los parámetros de operación que generan más efectos en la respuesta de precisión.

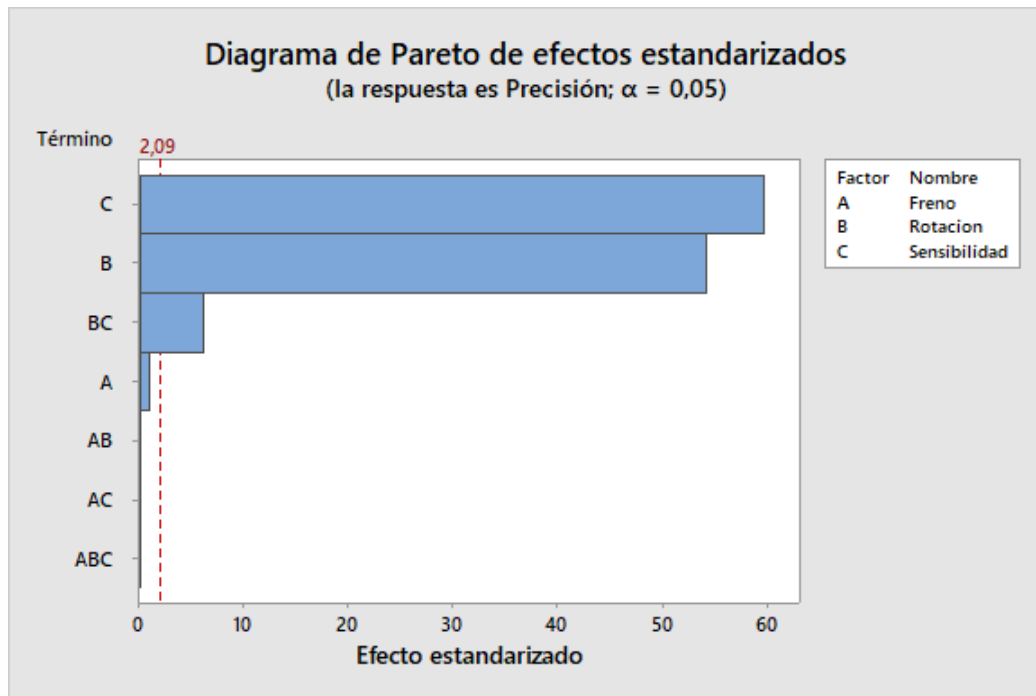


Figura 5.18: Diagrama de Pareto de efectos estandarizados en la respuesta de Precisión del modelo con un nivel de confianza del 95 %

En la precisión el parámetro de freno no tiene una influencia significativa. Esto es debido a que es una componente que genera variaciones finas en la probabilidad de detección de cada contenedor, pero no dejan de pertenecer al rango de verdaderos positivos, en consecuencia la pendiente que genera en la respuesta es muy fina. Tanto el parámetro de freno como todas sus combinaciones no son significativas. Por otro lado la sensibilidad y la rotación si generan efectos en la respuesta de precisión. La disminución del valor de la sensibilidad, influye en el tamaño de partícula permitida, esto influye debido a que el kit de knapp test esta validado por inspecciones manuales por lo que si la máquina reconoce partículas no visibles, el valor de los falsos positivos aumenta(ampollas sin partículas que la máquina rechaza), disminuyendo la precisión. La rotación participa en torno a la rotación al poner en movimiento las partículas en solución, poca rotación puede traer una bajo número de verdaderos positivos dado que los contenedores llegarían en reposo y no generarían un diferencial de potencial suficiente para detectar. En el caso que la rotación tome valores hacia su limite superior, el vórtice será detectado por la cámara de detección y aumentará la tasa de falsos positivos.

Con el fin de modelar el manto de respuesta del índice de precisión en dependencia de los parámetros de rotación, freno y sensibilidad, se ajusta una ecuación de segundo grado con los puntos experimentales medidos durante la metodología de box behnken. El manto ajustado es representado por los siguientes parámetros en la ecuación 5.9:

$$\begin{aligned}
 \text{Precisión} = & 4,412 \cdot 10^{-9} \cdot \text{Freno}^2 - 4,852 \cdot 10^{-8} \cdot \text{Rotación}^2 + 2,578 \cdot 10^{-7} \cdot \text{Sensibilidad}^2 \\
 & + 5,210 \cdot 10^{-8} \cdot \text{Freno} \cdot \text{Sensibilidad} - 1,608 \cdot 10^{-7} \cdot \text{Freno} \cdot \text{Rotación} + 4,785 \cdot 10^{-6} \cdot \text{Sensibilidad} \cdot \text{Rotación} \\
 & + 2,489 \cdot 10^{-9} \cdot \text{Freno} + 6,671 \cdot 10^{-7} \cdot \text{Rotación} + 1,313 \cdot 10^{-8} \cdot \text{Sensibilidad} + 8,587 \cdot 10^{-1}
 \end{aligned}
 \tag{5.9}$$

Con el parámetro de freno fijo, se obtiene el manto de la respuesta de precisión, en función de la variación de los parámetros sensibilidad y rotación en la figura 5.19.

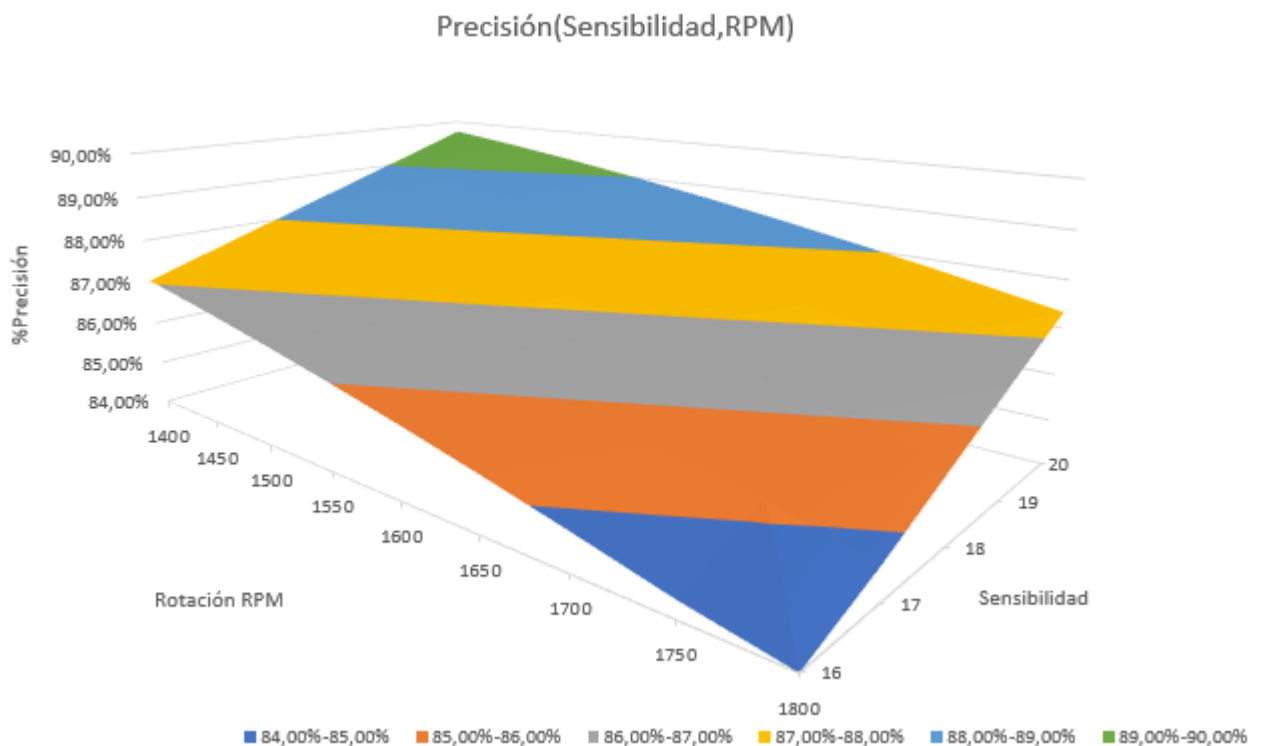


Figura 5.19: Manto de respuesta en la región experimental analizada de Precisión con respecto a la sensibilidad y rotación

En el manto de la figura 5.19, se tiene un punto mínimo al configurar la máquina en una sensibilidad de valor 16 y la rotación en 1800. Esto, como se ha mencionado antes, hace más rígida a la máquina por lo observado en los mantos 5.15 y 5.3, aumenta la detectabilidad de los verdaderos positivos pero a su vez, de todos los contenedores en general, por esto último, el índice se ve disminuido al detectar más debido a la diferencia de magnitud entre el máximo de verdaderos positivos y el máximo de falsos positivos que se pueden obtener, estos últimos potencialmente son más. Hacer menos rígida a la máquina, configurándola en valores bajos de rotación y altos de sensibilidad, minimiza la cantidad de falsos positivos llevando estos a 0 y aumentando el índice de precisión, dado que aún en rotación 1400 y sensibilidad 20, la

máquina sigue detectando algunos verdaderos positivos.

Con el parámetro de sensibilidad fijo, se obtiene el manto de la respuesta de precisión, en función de la variación de los parámetros rotación y freno en la figura 5.20.

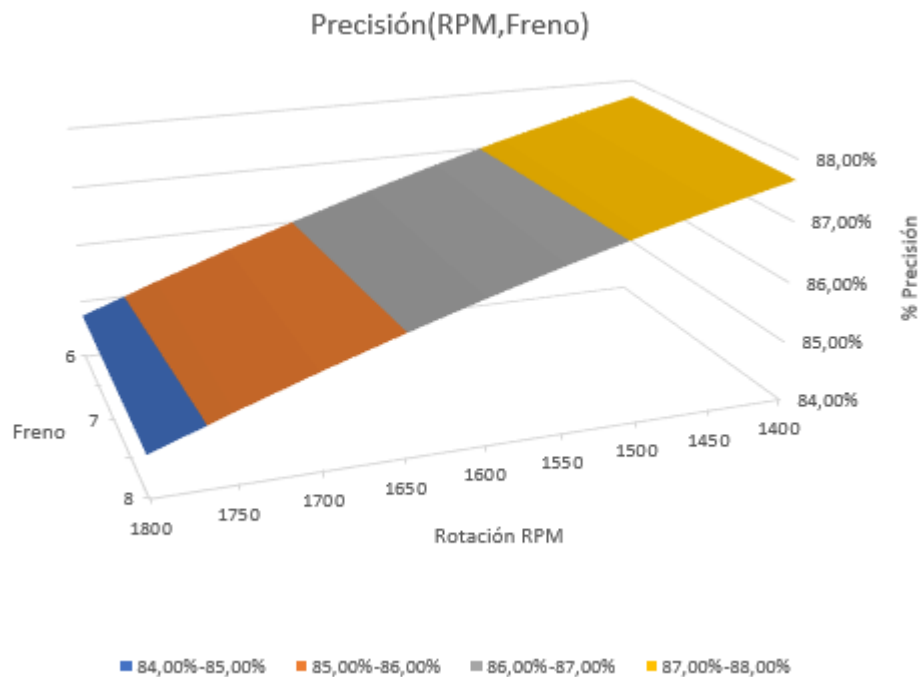


Figura 5.20: Manto de respuesta en la región experimental analizada de Precisión con respecto a la rotación y nivel de freno

Dado que la variación del freno no genera efectos significativos, ni por si solo ni en combinación con otros parámetros, el manto de la figura 5.20 ilustra principalmente el efecto de la rotación en la precisión. Donde a mayor rotación menos precisión se obtiene, La variación de rotación entre 1400 a 1800 RPM tiene como mínimo resultado una precisión de 84% y una máxima de 88%. Esta pendiente se genera debido que al aumentar la rotación, algunos de los contenedores que no poseen particulado estén llegando con un vórtice a la estación de inspección y aumentando la cantidad de falsos positivos, disminuyendo el índice.

Con el parámetro de rotación fijo, se obtiene el manto de la respuesta de precisión, en función de la variación de los parámetros sensibilidad y freno en la figura 5.21.

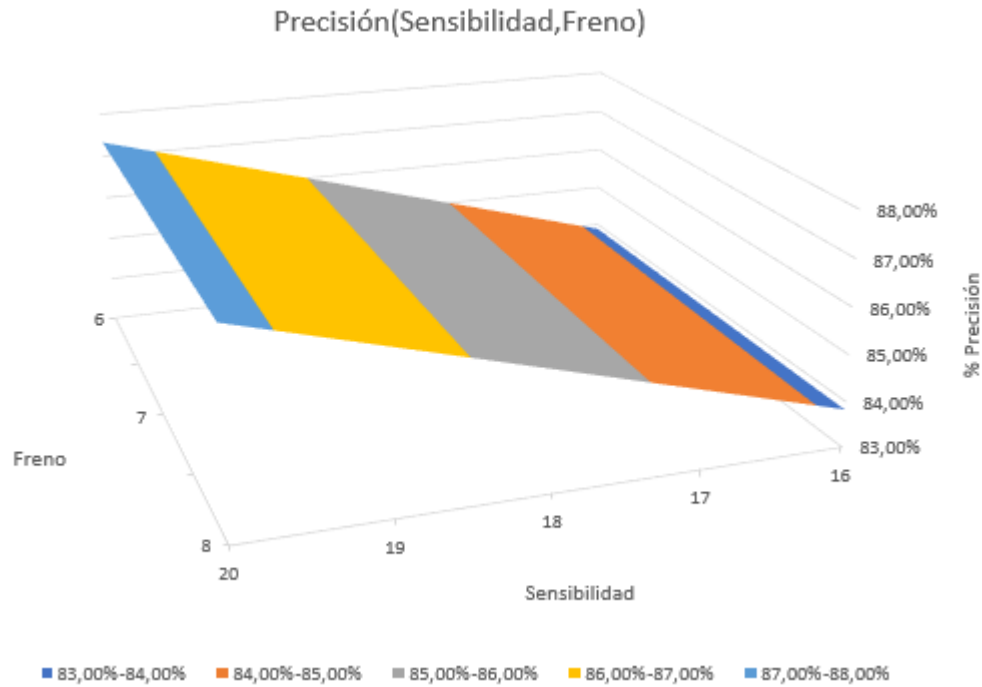


Figura 5.21: Manto de respuesta en la región experimental analizada de Precisión con respecto a la sensibilidad y nivel de freno

El freno, si bien a nivel de probabilidad de detección si genera cambios no es capaz de mover los resultados de verdaderos o falsos resultados, los cuales son asignados por rangos de probabilidad de detección. Dado que el freno no es un parámetro significativo a nivel de la precisión, el manto de la figura 5.21 ilustra solamente el efecto de la sensibilidad, la cual hace variar la precisión entre un 83% y 88%. Dado en la respuesta que el mínimo es un 1% menor que en el manto en la figura 5.20, la sensibilidad demuestra ser más influyente que la rotación en torno a la respuesta de precisión.

La exactitud es la proporción de resultados verdaderos en la máquina, incorporando tanto los verdaderos y falsos positivos como los verdaderos y falsos negativos. En la figura 5.22 se ilustra el diagrama de Pareto de los efectos estandarizados con el objetivo de reconocer los parámetros de operación que generan más efectos en la respuesta de exactitud.

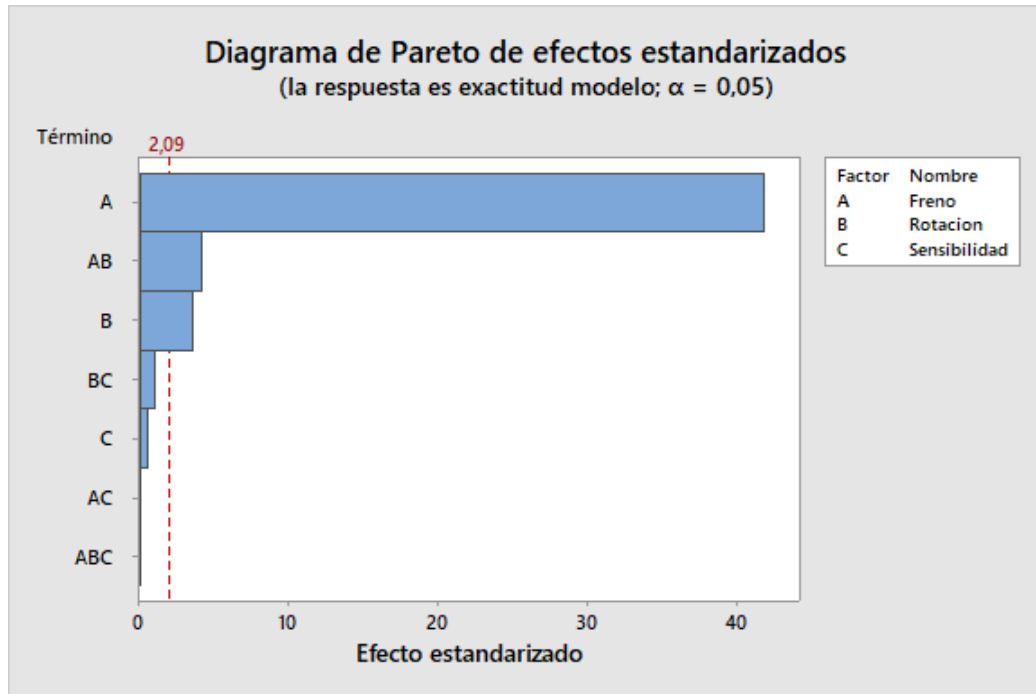


Figura 5.22: Diagrama de Pareto de efectos estandarizados en la respuesta de Exactitud del modelo con un nivel de confianza del 95 %

En el índice de exactitud ocurre que el freno es el más significativo al momento de generar efectos. Bajo el nivel de significancia queda uno de los parámetros que en mantos anteriores si había generado efectos significativos, la sensibilidad. Este resultado ocurre debido a que el índice de exactitud esta influido tanto por los contenedores positivos en particulado como los negativos en particulado, considerando la diferencia en cantidad de estas dos clases, donde la clase de contenedores negativos en particulado es mayor a la de positivos en particulado, la exactitud se ve más afectada por maximizar la cantidad de verdaderos negativos dado que son más y el freno es el parámetro que más afecta en la correcta clasificación de esa clase, no así la sensibilidad que influye más en los contenedores positivos en particulado.

Con el fin de modelar el manto de respuesta del índice de exactitud en dependencia de los parámetros de rotación, freno y sensibilidad, se ajusta una ecuación de segundo grado con los puntos experimentales medidos durante la metodología de box behnken. El manto ajustado es representado por los siguientes parámetros en la ecuación 5.10:

$$\begin{aligned}
 \text{Exactitud} = & -7,815 \cdot 10^{-5} \cdot \text{Freno}^2 - 2,999 \cdot 10^{-7} \cdot \text{Rotación}^2 + 2,283 \cdot 10^{-4} \cdot \text{Sensibilidad}^2 \\
 & -7,890 \cdot 10^{-6} \cdot \text{Freno} \cdot \text{Sensibilidad} - 4,090 \cdot 10^{-5} \cdot \text{Freno} \cdot \text{Rotación} - 4,776 \cdot 10^{-6} \cdot \text{Sensibilidad} \cdot \text{Rotación} \\
 & + 7,016 \cdot 10^{-5} \cdot \text{Freno} + 1,360 \cdot 10^{-3} \cdot \text{Rotación} - 6,446 \cdot 10^{-5} \cdot \text{Sensibilidad} + 7,387 \cdot 10^{-5}
 \end{aligned}
 \tag{5.10}$$

Con el parámetro de freno fijo, se obtiene el manto de la respuesta de precisión, en función de la variación de los parámetros rotación y sensibilidad en la figura 5.23.

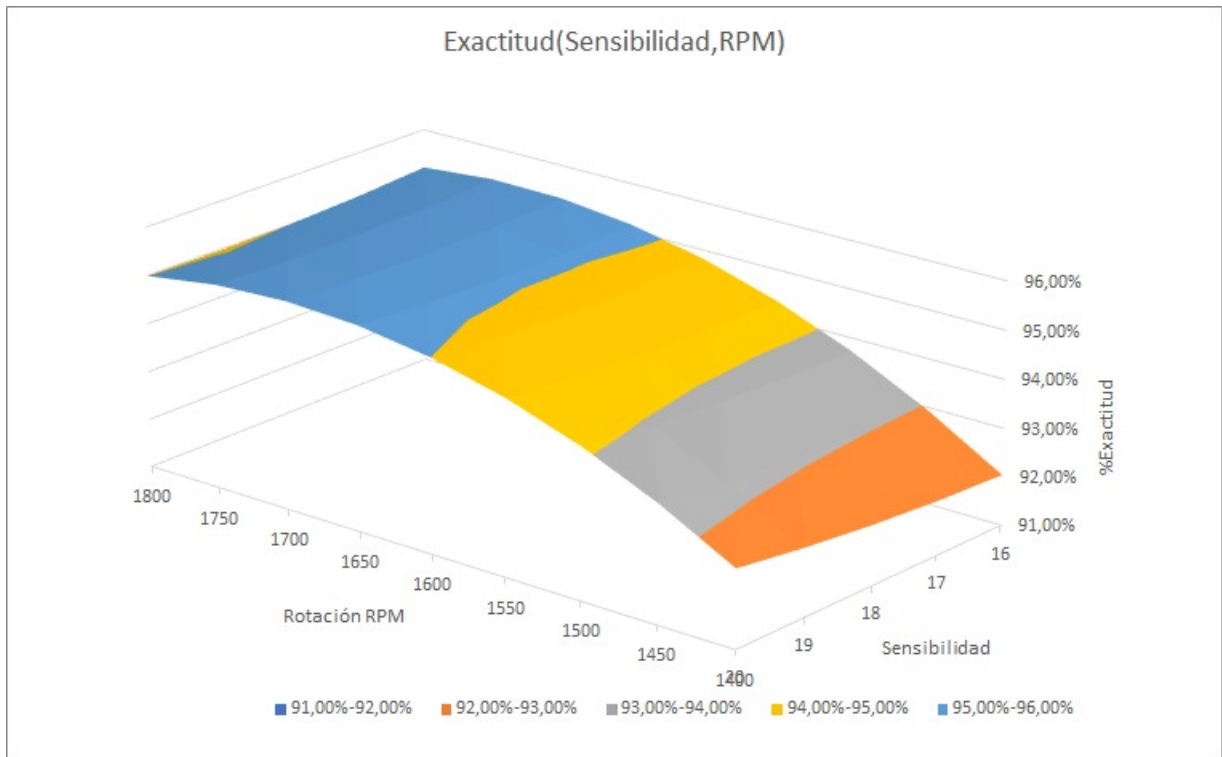


Figura 5.23: Manto de respuesta en la región experimental analizada de Exactitud con respecto a la sensibilidad y rotación

Al tener el parámetro de freno fijo, el manto en la figura 5.23 posee un rango de respuesta más acotado que los demás debido a que el freno es el parámetro más significativo. Con el parámetro del freno fijo la clase de verdaderos negativos se mantiene fija y lo que más varía es la cantidad de verdaderos positivos dado que la sensibilidad es el parámetro más influyente en la detección de contenedores positivos en particulado. Este manto es similar al de la figura 5.3 dado que con el freno fijo, lo que principalmente varía es la probabilidad de detección de los contenedores que poseen partículas, o sea el RZE.

Con el parámetro de sensibilidad fijo, se obtiene el manto de la respuesta de precisión, en función de la variación de los parámetros rotación y freno en la figura 5.24.

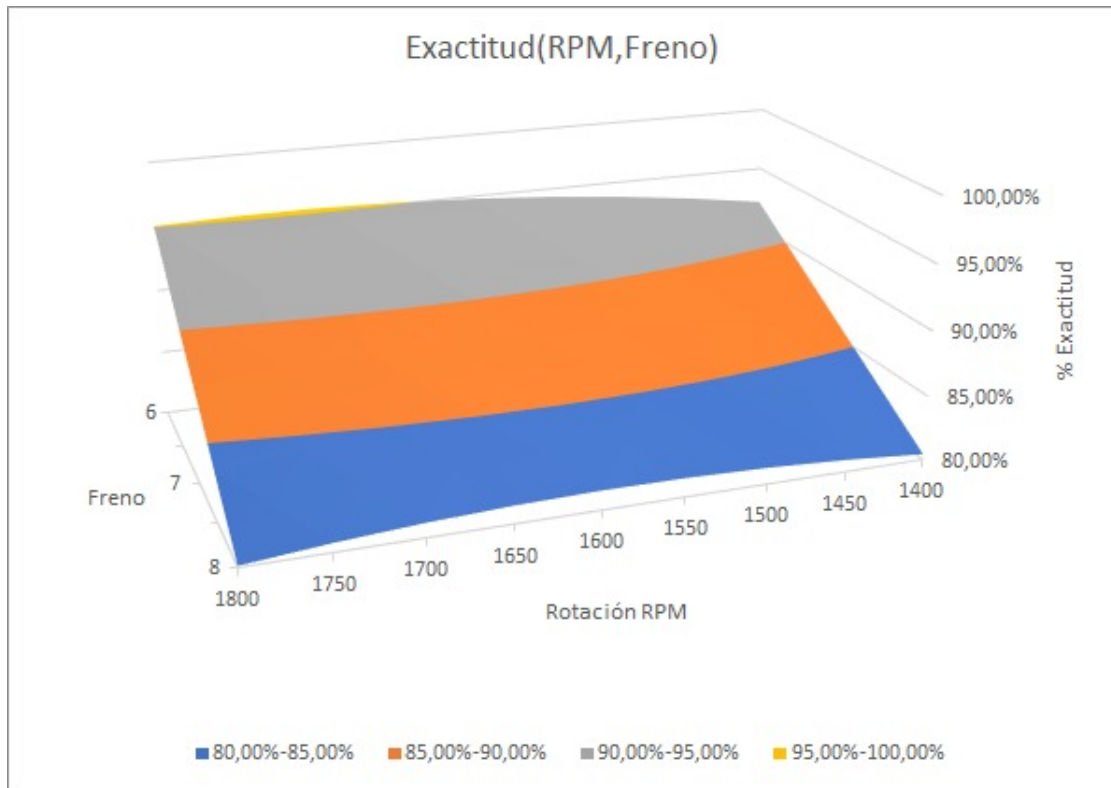


Figura 5.24: Manto de respuesta en la región experimental analizada de Exactitud con respecto a la rotación y nivel de freno

Incorporando la variación del freno en el manto 5.24, la exactitud es dominada principalmente por la variación del freno, dado que es uno de los parámetros que al acercarse al valor de 8, empieza a generar un aumento en los falsos positivos debido a que la estación de detección detecta el vórtice y un aumento en los falsos negativos dado que las partículas no alcanzan a descender al momento que llegan a la estación de inspección. La rotación tiene efectos menores a los del freno pero significativos, ocurre que al aumentar la rotación se aumenta nuevamente la tendencia a generar falsas detecciones dado que la rotación genera el vórtice.

Con el parámetro de rotación fijo, se obtiene el manto de la respuesta de precisión, en función de la variación de los parámetros rotación y freno en la figura 5.25.

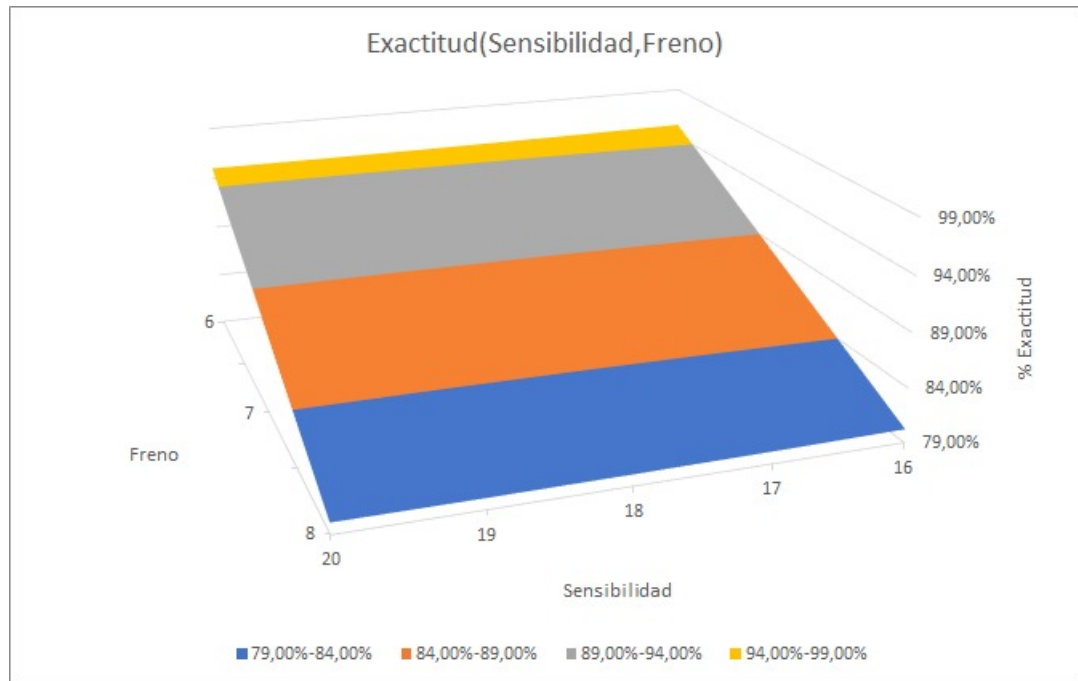


Figura 5.25: Manto de respuesta en la región experimental analizada de Exactitud con respecto a la sensibilidad y nivel de freno

La sensibilidad es uno de los parámetros no significativos, se puede ver en la figura 5.25 que la variación que ocasiona en la exactitud es menor a la del freno, con una pendiente cercana a 0. Esto es debido a que la exactitud esta siendo variada principalmente por la cantidad de falsas detecciones las cuales tienen su causa en el vórtice que se reconoce al llegar a la estación de inspección, este vórtice genera un diferencial de potencial mayor al admitido en cualquiera de las configuraciones de sensibilidad, debido a esto la sensibilidad no es significativa y vórtice de la solución, es controlada por los parámetros de rotación y freno principalmente.

5.1.3. Discusiones

5.1.4. Análisis sobre el fluido y la partícula como un solo sistema

Si suponemos que la densidad de la partícula participando en el contenedor posee una densidad similar a la del fluido y por ende la dinámica del fluido describe a la de la partícula. Por ende, la dinámica del sistema estaría regido por Navier Stokes:

Tabla 5.5: Ecuaciones de Navier - Stokes en coordenadas cartesianas, cilíndricas y esféricas

| b) Sistema de coordenadas cilíndricas | |
|--|--|
| $\rho \left[\frac{\partial V_r}{\partial t} + V_r \frac{\partial V_r}{\partial r} + \frac{V_\theta}{r} \frac{\partial V_r}{\partial \theta} - \frac{V_\theta^2}{r} + V_z \frac{\partial V_r}{\partial z} \right] = F_r - \frac{\partial p}{\partial r} + \mu \left(\frac{\partial^2 V_r}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial V_r}{\partial r} - \frac{V_r}{r^2} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 V_r}{\partial \theta^2} - \frac{2}{r^2} \frac{\partial V_\theta}{\partial \theta} + \frac{\partial^2 V_r}{\partial z^2} \right)$ | |
| $\rho \left[\frac{\partial V_\theta}{\partial t} + V_r \frac{\partial V_\theta}{\partial r} + \frac{V_\theta}{r} \frac{\partial V_\theta}{\partial \theta} + \frac{V_r V_\theta}{r} + V_z \frac{\partial V_\theta}{\partial z} \right] = F_\theta - \frac{1}{r} \frac{\partial p}{\partial \theta} + \mu \left(\frac{\partial^2 V_\theta}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial V_\theta}{\partial r} - \frac{V_\theta}{r^2} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 V_\theta}{\partial \theta^2} + \frac{2}{r^2} \frac{\partial V_r}{\partial \theta} + \frac{\partial^2 V_\theta}{\partial z^2} \right)$ | |
| $\rho \left[\frac{\partial V_z}{\partial t} + V_r \frac{\partial V_z}{\partial r} + \frac{V_\theta}{r} \frac{\partial V_z}{\partial \theta} + V_z \frac{\partial V_z}{\partial z} \right] = F_z - \frac{\partial p}{\partial z} + \mu \left(\frac{\partial^2 V_z}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial V_z}{\partial r} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 V_z}{\partial \theta^2} + \frac{\partial^2 V_z}{\partial z^2} \right)$ | |
| La ecuación de continuidad es: | |
| $\nabla \cdot \vec{V} = \frac{1}{r} \frac{\partial(rV_r)}{\partial r} + \frac{1}{r} \frac{\partial V_\theta}{\partial \theta} + \frac{\partial V_z}{\partial z} = 0$ | |

5.1.4.1. Perfil de velocidades en régimen transiente inicial

Previo al análisis sobre la partícula, debemos analizar como antes se mueve el fluido, el cual determinará las fuerzas que actuarán sobre la partícula como sistema dependiente al sistema del fluido. En un régimen transiente las ecuaciones de Navier Stokes que gobiernan el sistema, calculadas según estudios previos [63–65], son indicadas a continuación:

De la ecuación de continuidad los términos que permanecen son:

$$\frac{1}{r} \frac{\partial(rV_r)}{\partial r} + \frac{\partial V_z}{\partial z} = 0 \quad (5.11)$$

De las ecuaciones por coordenada en Navier Stokes permanecen:

$$V_r \frac{\partial V_r}{\partial r} + V_z \frac{\partial V_r}{\partial z} - \frac{V_\theta^2}{r} = -\frac{\partial p}{\partial r} + \mu \left(\frac{\partial^2 V_r}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial V_r}{\partial r} - \frac{V_r}{r^2} + \frac{\partial^2 V_r}{\partial z^2} \right) \quad (5.12)$$

$$V_r \frac{\partial V_z}{\partial r} + V_z \frac{\partial V_z}{\partial z} = -\frac{\partial p}{\partial z} + \mu \left(\frac{\partial^2 V_z}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial V_z}{\partial r} + \frac{\partial^2 V_z}{\partial z^2} \right) \quad (5.13)$$

$$V_r \frac{\partial V_\theta}{\partial r} + \frac{V_r V_\theta}{r} + V_z \frac{\partial V_\theta}{\partial z} = \mu \left(\frac{\partial^2 V_\theta}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial V_\theta}{\partial r} - \frac{V_\theta}{r^2} + \frac{\partial^2 V_\theta}{\partial z^2} \right) \quad (5.14)$$

Donde se puede notar que el perfil de velocidades actúa tanto en el eje radial como en el eje z de altura, esto ocurre debido a que la fuerza centrífuga empuja al fluido hasta el límite

de la pared y su magnitud es tal que empieza a aplastar al fluido en las paredes laterales, generando un perfil de velocidad en el eje z [63].

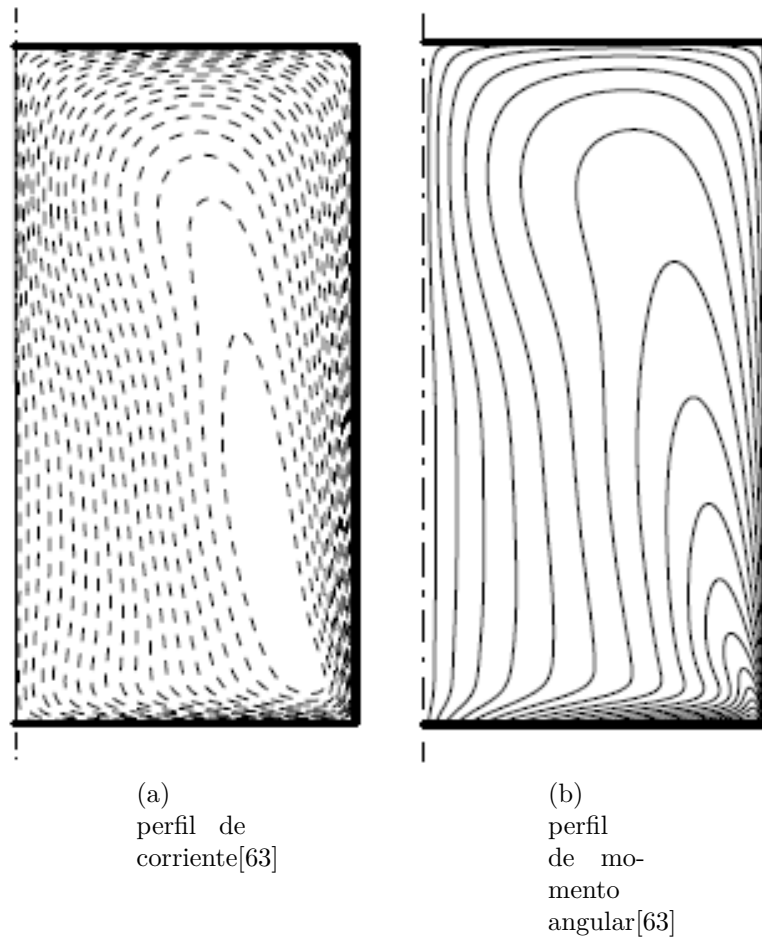


Figura 5.26: Perfil de corriente y momento angular de un fluido en un contenedor cilíndrico en rotación[63]

Este estudio[63] es equiparable a lo que le sucede al medicamento inyectable Cianocobalamina 1mg 1mL en su respectiva ampolla debido a que estudia el comportamiento de la rotación de un fluido debido a la geometría cilíndrica del análisis, donde las fuerzas de fricción no se abarcan en la ecuación de Navier Stokes debido a que se anulan a lo largo de todo el fluido debido a que es visto como un sistema, con la diferencia que en la parte superior el contenedor utilizado en la experimentación posee un capilar y el del estudio citado posee una pared plana.

5.1.4.2. superficie libre

El efecto de la rotación sobre la superficie libre del fluido puede explicarse mediante al análisis de un régimen estacionario a una velocidad angular w_0 constante. Esto con el fin de relacionarlo con las respuestas obtenidas en la máquina. Utilizando los diferenciales de presión en Navier Stokes, tomando en cuenta la variación nula de presión a lo largo del eje θ , los principales componentes que resultan en la variación de presión son el eje r y el eje z , a continuación se ilustra el desarrollo del perfil de la superficie libre adaptado del trabajo [58]:

$$\frac{1}{\rho} \frac{\delta P}{\delta r} = \frac{v_0^2}{r} = w^2 \cdot r \quad (5.15)$$

$$\frac{1}{\rho r} \frac{\delta P}{\delta \theta} = 0 \quad (5.16)$$

$$\frac{1}{\rho} \frac{\delta P}{\delta z} = -g \quad (5.17)$$

luego una variación infinitesimal de la presión en cualquier punto del fluido estaría representado por:

$$\delta P = \frac{\delta P}{\delta r} \cdot \delta r + \frac{\delta P}{\delta \theta} \cdot \delta \theta + \frac{\delta P}{\delta z} \cdot \delta z = \rho \cdot w^2 \cdot r \delta r - \rho \cdot g \delta z \quad (5.18)$$

luego integrando en el sistema de ejes, queda:

$$P(r, z) = P_0 + \frac{1}{2} \rho w^2 r^2 - \rho g z \quad (5.19)$$

Como condición borde se tiene que la superficie libre coexiste a una presión equivalente, similar a la atmosférica, debido a que el contenedor está sellado, por lo que en la superficie libre esta presión se mantiene a lo largo de todo el eje radial, luego esto resulta en una expresión para el perfil de la altura de la superficie libre en función del eje radial y la velocidad angular.

$$P - P_0 = 0 = \frac{1}{2} \rho w^2 r^2 - \rho g z \quad (5.20)$$

$$z(r, w) = \frac{w^2 r^2}{2g} \quad (5.21)$$

Este resultado, así como esta expresado en este momento da a conocer como la influencia de la rotación genera una mayor fuerza centrífuga y desplaza el fluido en el centro del eje de rotación hacia abajo. Esto como tal generaría falsos rechazos a medida que aumenta la rotación, debido a que los bits de inspección de nivel no reconocerían el menisco de la solución al momento de la inspección, lo que generaría una detección del contenedor calificándolo como un contenedor que debe ser rechazado. Pero es atenuado por la variable de "Freno" la cual, existe para atenuar el falso rechazo que se generaría por una rotación continua hasta la etapa de inspección. El freno tiene por objetivo detener la rotación dada por la velocidad angular configurada para así y volver a un régimen de un vórtice libre no estacionario, analizado en la sección siguiente.

5.1.4.3. Perfil de velocidades en régimen transiente final

El freno también tiene una alta influencia en cada uno de los mantos de respuesta, su efecto estandarizado es significativo en cada uno excepto, debido a que el freno puede actuar muy cercano a la estación de inspección, afectando en la poca recuperación de menisco y llegando con vorticidad a la zona de inspección, llegando a acentuar el porcentaje de falso rechazo en el manto de respuesta.

El actuar del freno se puede comparar el vórtice libre no estacionario con el decaimiento del vórtice forzado no estacionario formado después de la agitación por la rotación aplicada[59]. El decaimiento de la velocidad angular en un vórtice es modelado por una solución analítica de

Navier Stokes de Oseen y Lamb[66], donde datan que la rotación decae exponencialmente con el paso del tiempo al tener números de Reynolds que indiquen flujo laminar, el decaimiento se modelaría de la siguiente manera:

$$V_{\theta} = \frac{\Gamma_o}{2\pi r} \left(1 - \exp\left(\frac{-r^2}{4vt}\right) \right) \quad (5.22)$$

En la ecuación 5.22, el termino Γ_o esta referido a la velocidad tangencial inicial al momento previo de iniciar el freno, pero al dividirla por el factor " $2\pi \cdot r$ ", pasa a interpretarse como la velocidad angular en el instante 0. El freno como parámetro se puede reflejar en la variable tiempo de la ecuación 5.22, debido a que el valor del parámetro freno se puede interpretar como el tiempo que pasa entre la anulación de la rotación y la inspección. Para poder sacar el tiempo en función del freno se necesitan los siguientes datos:

- capacidad de la máquina: Considerando que la capacidad con la que se opera la máquina es única y corresponde a 2 ampollas por segundo y que cada ampolla mide 10,15 mm de diámetro, y cada diente de la estrella en la figura 5.27 mide 10 mm.



Figura 5.27: Estrella transportadora de entrada en máquina revisadora

Luego la máquina tiene una velocidad de entrada de 40.3 mm por segundo.

- Freno: El freno se comporta como el punto donde uno va a dejar de aplicar la velocidad angular al contenedor, donde el nivel 1 del freno es el punto más lejano y el nivel 8 del freno es el punto más cercano a la cámara de inspección. La distancia del freno y el nivel del freno se relacionan de la siguiente manera:

$$Distancia[mm] = 45.9 - Freno \cdot 5.1 \quad (5.23)$$

Luego el decaimiento del vórtice con el freno se relacionan de la siguiente manera:

$$V_{\theta} = \frac{\Gamma_o}{2\pi r} \left(1 - \exp\left(\frac{-r^2}{4v \cdot \frac{45.9mm - Freno \cdot 5.1mm}{\frac{40.3mm}{s}}}\right) \right) \quad (5.24)$$

Este cálculo del decaimiento del vórtice, posee algunos supuestos que se alejan de la realidad de la experimentación actual, como por ejemplo que es una solución analítica para flujo

laminar, y por cálculo del número de Reynolds en las regiones de experimentación que se utilizaron:

| RPM | Densidad kg/m ³ | Viscosidad mPa s | Diámetro mm | Re |
|------|----------------------------|------------------|-------------|----------|
| 1400 | 1001 | 0,44 | 10.15 | 5,47E+03 |
| 1600 | 1001 | 0,44 | 10.15 | 6,25E+03 |
| 1800 | 1001 | 0,44 | 10.15 | 7,03E+03 |

Donde se puede ver que siguiendo la teoría del número de Reynolds en un agitador cilíndrico [67] estos valores corresponden a un flujo en régimen transiente, lo cual si bien no es turbulento aun pero tampoco laminar, de todos modos a medida que se atenúa la velocidad de rotación en el tiempo el número de flujo laminar se vuelve más cercano a la realidad.

El punto de vista de la partícula será detallado en la siguiente sección, pero a modo general, el freno afecta en mantener a la partícula en movimiento al momento de llegar a la cámara de inspección, debido a que si el freno se encuentra en niveles muy bajos, la lejanía con la cámara de inspección y la actuación del freno recuperará el menisco pero en desmedro también de que la partícula podría dejar de estar en movimiento y no ser detectada por la estación de inspección.

La sensibilidad solo se puede discutir a nivel de la partícula y no del fluido por lo que en la siguiente sección se abrirá el enfoque sobre la partícula y el fluido como sistemas diferentes.

5.1.5. Análisis sobre el fluido y la partícula como sistemas diferentes.

5.1.5.1. Rotación

Del punto de vista de la partícula, las ecuaciones de Newton son capaces de modelar el estado transiente del inicio de la rotación, con el fin de modelar lo que le ocurre a la partícula al inicio de la rotación y cuando se frena la rotación.

Donde la partícula en suspensión estará afectada por una fuerza de roce viscoso en todos sus ejes cilíndricos, y la fuerza centrífuga actuará tanto en el eje radial como en el eje z debido al confinamiento de la partícula en un fluido en rotación y por último las fuerza de gravedad y empuje las cuales actúan en el eje z. El diagrama de cuerpo libre de la partícula en un inicio de la rotación se puede ver en la figura 5.28:

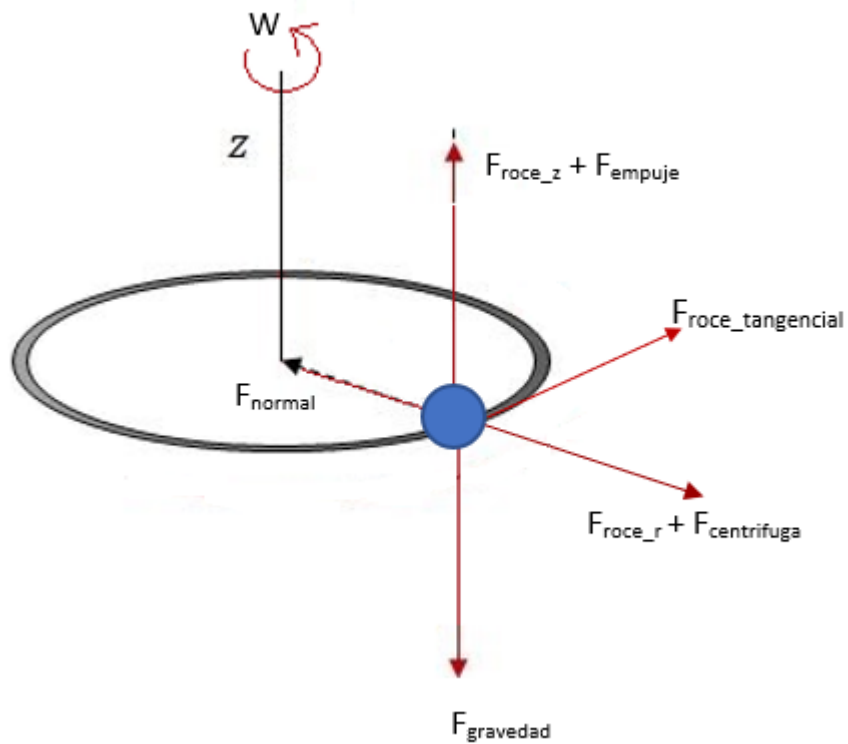


Figura 5.28: Diagrama de cuerpo libre de la partícula al inicio de la rotación

Las fuerzas de roce viscoso actúan empujando a la partícula a emular el movimiento del fluido en el contenedor, incorporando la variable de deslizamiento del fluido en la partícula. El balance de fuerzas es dependiente de la rotación y viscosidad, a continuación se presenta el balance de fuerzas en la partícula:

$$- F_{normal} = F_{roce} + F_{centrifuga} \quad (5.25)$$

Donde la normal está dada por el confinamiento de la pared y la fuerza de roce está dada por el deslizamiento generado en el fluido el cual se puede descomponer de la siguiente manera, suponiendo que la partícula es esférica de masa m [68], el presente balance se puede descomponer de la siguiente manera

$$- F_{normal} = m \cdot 6\pi R_{particula} \eta_{fluido} V_r + m \cdot \omega^2 \cdot r \quad (5.26)$$

Donde " η " corresponde a la viscosidad dinámica del fluido, el cual en este caso es otorgado por la empresa mediante a sus propias mediciones y corresponde a 0,45 cp.

En cuanto a la posibilidad de elevar la partícula, esta se da por el perfil de velocidad del fluido en el eje x, el cual genera un deslizamiento en forma de fuerza de fricción en la particular sumado a la fuerza de empuje del fluido, el cual se opone al peso de la partícula. Este balance de fuerzas se ve de la siguiente manera:

$$m \cdot a_z = F_{rocez} + F_{empuje} - F_{gravedad} \quad (5.27)$$

En el eje z la rotación también actúa sobre la velocidad en este eje, a continuación se dará

un desglose[68] sobre como ver la influencia

$$m \cdot a_z = m \cdot 6\pi R_{particula} \eta_{fluido} V_z + \frac{4}{3} \cdot \pi \rho_{fluido} R_{particula}^3 \cdot g - mg \quad (5.28)$$

Donde la velocidad en el eje Z proviene del perfil de velocidad del fluido el cual esta determinado por la ecuación planteada en la sección anterior 5.13, donde se puede ver como existe una dependencia de la velocidad radial de la partícula a continuación:

$$V_r \frac{\partial V_z}{\partial r} + V_z \frac{\partial V_z}{\partial z} = -\frac{\partial p}{\partial z} + \frac{\mu}{\rho} \left(\frac{\partial^2 V_z}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial V_z}{\partial r} + \frac{\partial^2 V_z}{\partial z^2} \right) \quad (5.29)$$

Pero la velocidad radial posee una dependencia de la velocidad angular V_θ , la cual es la variable de entrada al sistema:

$$V_r \frac{\partial V_r}{\partial r} + V_z \frac{\partial V_r}{\partial z} - \frac{V_\theta^2}{r} = -\frac{\partial p}{\partial r} + \frac{\mu}{\rho} \left(\frac{\partial^2 V_r}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial V_r}{\partial r} - \frac{V_r}{r^2} + \frac{\partial^2 V_r}{\partial z^2} \right) \quad (5.30)$$

Por ende la rotación, la cual es la variable de entrada al sistema, se encarga de poner en movimiento a la partícula y generar la suficiente elevación de la partícula para que cuando el freno actué , este sea capaz de generar un perfil de movimiento donde la partícula sea reconocida dentro de los bits de inspección.

5.1.5.2. Frenado

La razón de la importancia de la distancia con la que se frena, es debido a que se determina el perfil de posición de la partícula con respecto al tiempo. Ése perfil determinará si la partícula alcanza a estar en la zona de bits de inspección mientras empieza a descender. La partícula, al momento del actuar del freno, se encuentra, como altura potencial máxima, a la altura del menisco, ésta altura es alcanzada por la partícula debido a la elevación previa que tuvo producto de su rotación en un espacio confinado. El perfil de la partícula en su eje z es modelado de la siguiente manera[69]:

$$\sum F_z = \left(m_p + \frac{1}{2} \cdot m_f \right) \cdot \ddot{z} + 3\pi D \mu \dot{z} + \left(\frac{1}{6} \pi D^3 \right) \cdot (\rho_p - \rho_f) \cdot g \quad (5.31)$$

En el estudio[69] se da una componente nueva al momento de analizar de manera mecánica a la partícula, la cual corresponde al primer término del lado derecho de la ecuación. Este término incorpora la fuerza que ejerce el fluido al momento de ir decayendo su vorticidad, considerando que la mitad del fluido esta por sobre de la partícula. El considerar que la mitad del fluido estará por sobre de la partícula es un supuesto fuerte, pero podría ser una variable ajustable si se quisiera simular numéricamente el perfil de posición de la partícula a lo largo de su caída. El segundo término en la ecuación tiene que ver con el deslizamiento incorporado en forma de fuerza de roce viscoso. El tercer término corresponde al efecto de la fuerza del peso de la partícula siendo amortiguado por la fuerza de empuje del fluido.

La solución analítica que se propone está en función del tiempo, y tal como se dijo en la sección anterior, el freno se puede reemplazar en la variable tiempo, interpretando que es el tiempo que avanza entre la inactivación de la rotación. A continuación, se presenta la

solución analítica [69]:

Condiciones iniciales:

- Altura inicial $(z) = Z_0$
- Velocidad inicial $(\dot{z}) = \mu_0$

$$z(t) = z_0 - \left(\mu_0 + \frac{(\rho_f - \rho_p) \cdot D^2 g}{18 \cdot \rho_f \mu_f} \right) t - \left(\frac{(\rho_f - \rho_p)(\rho_f + 2\rho_p) \cdot D^4 g}{648} \right) \exp\left(\frac{-36\rho_f \mu_f}{\rho_f + 2\rho_p D^2} t \right) \quad (5.32)$$

Donde podemos encontrar 2 tipos de casos, donde la partícula es más densa que el fluido o menos densa que el fluido, en el presente trabajo de título, solo se examina un caso debido a que las partículas a examinar, solo corresponden a partículas o meniscos de vidrio, el cual tiene una densidad de 2500 kg/m³. Esto se ve reflejado en la atenuación que irá sufriendo la velocidad inicial y la disminución de la altura que irá teniendo la partícula. El factor exponencial, en el caso donde la densidad de la partícula es mayor a la densidad del fluido, este factor indica que ; en tiempos cercanos a la activación del freno , la partícula caerá lentamente pero, extendiendo este tiempo , el factor exponencial irá desapareciendo y la partícula perderá altura de manera más acelerada. Este análisis explica los mantos de respuesta en el RZE y Falso rechazo al variar el parámetro del freno, debido a que a diferentes tamaños de partícula se deberían configurar diferentes niveles de freno. Por ejemplo al estar frente a una partícula pesada, la cual por su nivel de masa desciende rápidamente hacia la base del contenedor, el freno debe ser configurado cercano a valores como 7 u 8 para acotar el tiempo y que la cámara de inspección logre detectar la partícula en movimiento.

En el manto de respuesta del RZE, en la figura 5.4, se tuvo una curvatura en la respuesta con respecto al eje del freno, donde existen puntos de mayor detectabilidad en torno a freno de nivel 6 . Esto se da principalmente a que existen una mayoría de partículas de menor tamaño, las cuales necesitan un mayor tiempo de descenso, pero sumado a estas partículas, existen en el knapp test 5 partículas clasificadas entre "pequeña pesada" y "mediano vidrio", las cuales deben tener un tiempo de frenado corto. Este conjunto de partículas, justifica la elección del freno con valor 6 como óptimo local para la detección de partículas. El parámetro freno con valor 6 es una posición de freno que otorga una detectabilidad en torno al 85 % de RZE con una rotación de 1800 rpm, aplicando una detectabilidad tanto en partículas pesadas como livianas . En cuanto al fluido la elección de ese freno da una óptima recuperación del menisco lo que hace que la máquina no detecte las ampollas por confundir el vórtice con un cuerpo extraño.

5.1.5.3. Sensibilidad

Este parámetro actúa posterior al actuar de todos los parámetros configurados, esta etapa de la inspección corresponde al diferencial de señal que produce cada contenedor al momento de ser inspeccionado, este diferencial de voltaje es generado debido a que en la estación de inspección, el sistema de iluminación, el recipiente de destino y el detector (sensor de DA) están acomodados en línea para poder proyectar la imagen en el sensor de DA tal como se indica en la figura 5.29:

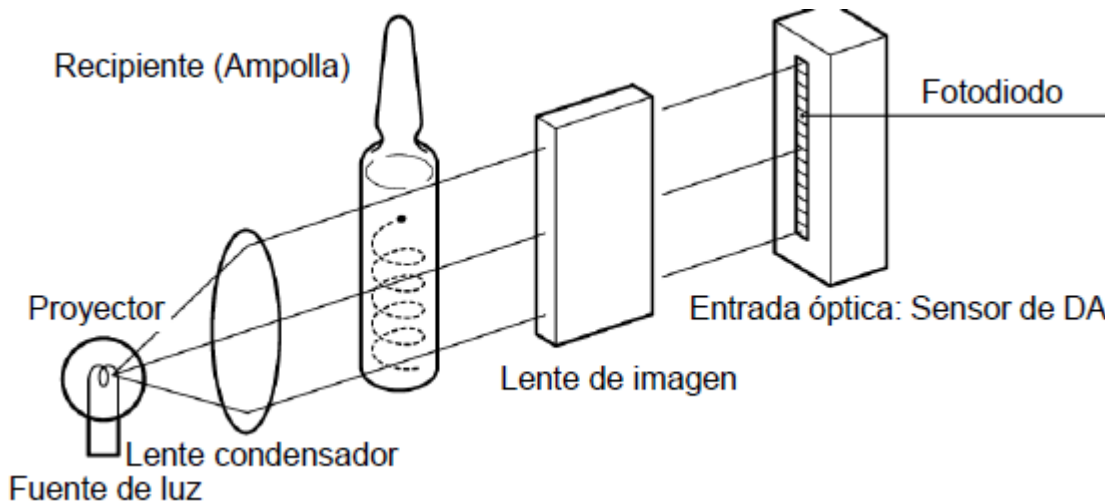


Figura 5.29: Ilustración de componentes en serie en etapa de inspección extraído del manual de operación de la máquina EISAI

El sensor se compone de muchos diodos fotográficos pequeños, apilados en dirección vertical para cubrir la vista de inspección requerida. Cada diodo fotográfico del sensor, con circuito de conversión fotoeléctrica, se denomina “Bit”. Este circuito genera el voltaje de salida proporcional a la intensidad de la luz de entrada. Las partículas que flotan en la solución generan sombras en el sensor y el voltaje de salida del bit, donde se proyecta la sombra, se reduce momentáneamente. Este cambio del voltaje de salida se compara con la sensibilidad configurada, valorándose como rechazado cuando el cambio de la salida supera la sensibilidad.

Asumiendo que se configuró de tal manera la rotación y el freno para ubicar a la partícula en la zona de los bits de inspección, la sensibilidad estará relacionada con el tamaño de partículas que se tengan en los contenedores, debido a que la sombra generada dependerá en cierto punto a la superficie que abarque la partícula en la zona de inspección, sumado a esto, diferentes tipos de partículas externas generarán diferente cantidad de niveles de voltaje debido a que tienen diferentes tamaños pero también diferentes trayectorias las cuales están dentro del algoritmo de la máquina el cual incorpora la sensibilidad, este algoritmo es capaz de a partir del movimiento de las partículas diferenciar burbujas propias de la solución de las otras partículas que si deberían ser observadas [70]. A continuación, en la figura 5.30 se otorgan resultados sobre máquinas del proveedor EISAI sobre como a una correcta sensibilidad se tiene una tasa de exactitud de cada tipo de partícula:

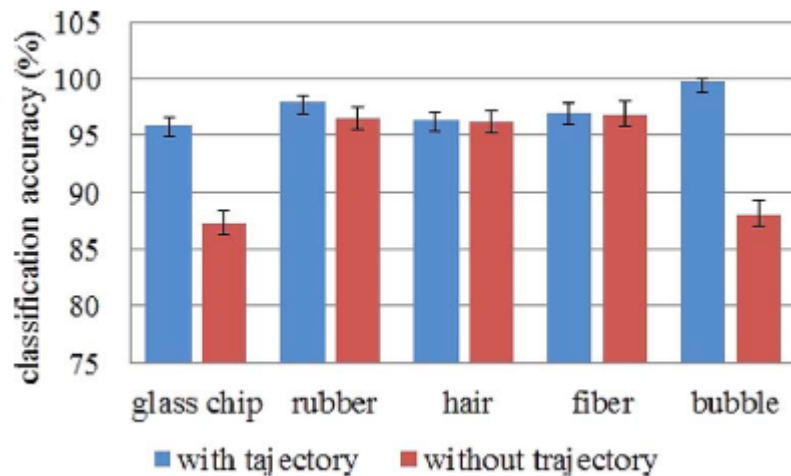


Figura 5.30: Tasa de exactitud al considerar la trayectoria y sin considerar la trayectoria del cuerpo inspeccionado [70]

En la figura 5.30, tenemos un grafico referida a la exactitud de la máquina en clasificar un set de defectos pertenecientes al trabajo de [70]. Las columnas de color rojo, son referidas a la exactitud de la máquina cuando ésta no considera la trayectoria de descenso de las partículas en su algoritmo. Las columnas de color azul, son referidas a la exactitud de la máquina cuando ésta si considera la trayectoria de descenso de las partículas. Para contrastar los resultados de la figura 5.30 con el trabajo realizado en este trabajo de titulo, se deben considerar únicamente sus columnas azules, ya que en la experimentación del presente trabajo realizado en Fresenius Kabi, la máquina siempre tuvo activado en su algoritmo la consideración de la trayectoria de las partículas, no se pudo acceder al algoritmo de la máquina.

Otra diferencia entre los datos obtenidos en este trabajo de titulo y la figura 5.30, es que en el presente trabajo de titulo no se tienen las exactitudes por defecto, sino que se tienen la probabilidad de detección por defecto. Estos datos son los que serán puestos en comparación, dado que la probabilidad de detección de una partícula se asemeja a su exactitud, suponiendo que el número de veces que detectó el defecto lo hizo calificándola como la partícula que realmente es.

A continuación se muestran los resultados sobre la probabilidad de detección por tipo de defecto, por cada configuración de parámetros utilizado en la metodología Box Behnken:

De la tabla 5.6 podemos ver que las características más difíciles de detectar son los vidrios de tamaño mediano y las pelusas, donde ambos en la mayoría de los experimentos realizados no superaron el 50% de detectabilidad, esto es debido a que las masas de estos cuerpos son significativamente diferentes, por lo que ambos necesitan una configuración de rotación y freno diferentes y también, al ser partículas con un volumen diferente, el diferencial de voltaje que generan es diferente por lo que la sensibilidad a utilizar para detectar ambos debe ser menor con el fin de tener un umbral que rechaza tanto a la pelusa como al vidrio mediano. De los resultados del experimento y los obtenidos en el estudio de la figura 5.30 podemos ver que los parámetros a obtener en este tipo de máquinas deberían ser capaces de detectar ambos cuerpos, pelusa y vidrio de tamaño mediano, con una exactitud por sobre el 95%.

Tabla 5.6: Probabilidad de detección promedio por característica de ampolla analizada

| N°exp | Bajo vol | Escama | Partícula | Pesado pequeño | Mediano vidrio | Pequeño vidrio | Pelusa | Free |
|-------|----------|--------|-----------|----------------|----------------|----------------|--------|------|
| 1 | 100 % | 43 % | 90 % | 80 % | 60 % | 70 % | 70 % | 13 % |
| 2 | 90 % | 67 % | 90 % | 93 % | 50 % | 61 % | 60 % | 8 % |
| 3 | 100 % | 73 % | 90 % | 90 % | 70 % | 58 % | 40 % | 12 % |
| 4 | 90 % | 60 % | 100 % | 87 % | 30 % | 67 % | 40 % | 15 % |
| 5 | 100 % | 63 % | 100 % | 90 % | 80 % | 72 % | 70 % | 18 % |
| 6 | 100 % | 57 % | 100 % | 93 % | 30 % | 72 % | 50 % | 15 % |
| 7 | 100 % | 63 % | 100 % | 90 % | 50 % | 61 % | 40 % | 11 % |
| 8 | 70 % | 63 % | 100 % | 83 % | 30 % | 70 % | 40 % | 13 % |
| 9 | 100 % | 63 % | 100 % | 97 % | 0 % | 69 % | 50 % | 19 % |
| 10 | 100 % | 63 % | 100 % | 97 % | 0 % | 69 % | 50 % | 19 % |
| 11 | 90 % | 73 % | 90 % | 97 % | 70 % | 74 % | 50 % | 16 % |
| 12 | 90 % | 67 % | 90 % | 93 % | 40 % | 66 % | 70 % | 14 % |
| 13 | 70 % | 50 % | 80 % | 97 % | 30 % | 71 % | 20 % | 15 % |

Del modelo expuesto en la tabla 5.7 es notable como a una reducción del parámetro de "Sensibilidad" al reducirlo generamos aumento tanto en la detectabilidad (RZE) como en el falso rechazo(FR), debido a que existen contenedores clasificados como aceptados, pero no por eso libres de particulado. A continuación, se puede ver en la tabla, la respuesta del modelo, de cómo a una reducción del nivel de sensibilidad, aumenta el nivel de detección, junto con el nivel de falso rechazo

Tabla 5.7: Tabla de combinación factorial completo de 3 parámetros con 3 niveles arrojada por el modelo simulado

| Freno | Rotación | Sensibilidad | RZE modelo | FR modelo |
|-------|----------|--------------|------------|-----------|
| 6 | 1400 | 20 | 72,5 % | 5,6 % |
| 6 | 1600 | 20 | 74,2 % | 7,5 % |
| 6 | 1800 | 20 | 74,4 % | 7,8 % |
| 7 | 1400 | 20 | 77,3 % | 9,6 % |
| 7 | 1600 | 20 | 77,1 % | 12,5 % |
| 7 | 1800 | 20 | 75,4 % | 13,7 % |
| 8 | 1400 | 20 | 75,2 % | 8,9 % |
| 8 | 1600 | 20 | 73,1 % | 12,7 % |
| 8 | 1800 | 20 | 69,4 % | 14,8 % |
| 6 | 1400 | 18 | 74,6 % | 7,8 % |
| 6 | 1600 | 18 | 79,0 % | 9,3 % |
| 6 | 1800 | 18 | 81,9 % | 9,0 % |
| 7 | 1400 | 18 | 78,3 % | 10,8 % |
| 7 | 1600 | 18 | 80,8 % | 13,2 % |
| 7 | 1800 | 18 | 81,7 % | 13,8 % |
| 8 | 1400 | 18 | 75,0 % | 9,1 % |
| 8 | 1600 | 18 | 75,6 % | 12,3 % |
| 8 | 1800 | 18 | 74,6 % | 13,9 % |
| 6 | 1400 | 16 | 75,2 % | 12,6 % |
| 6 | 1600 | 16 | 82,3 % | 13,5 % |
| 6 | 1800 | 16 | 87,9 % | 12,7 % |
| 7 | 1400 | 16 | 77,7 % | 14,6 % |
| 7 | 1600 | 16 | 82,9 % | 16,4 % |
| 7 | 1800 | 16 | 86,5 % | 16,5 % |
| 8 | 1400 | 16 | 73,3 % | 11,8 % |
| 8 | 1600 | 16 | 76,5 % | 14,5 % |
| 8 | 1800 | 16 | 78,3 % | 15,6 % |

Esto ocurre debido a que, la máquina empieza a rechazar particulado más fino el cual no es necesariamente visible al ojo humano y si se disminuye a un nivel extremo la sensibilidad, por ejemplo a 1, la máquina empieza a no tener un umbral de aceptación debido a que cada contenedor por el solo hecho de ubicarse frente al lente del sensor genera un diferencial de voltaje.

Considerando que el kit que poseemos en la tabla 5.2, es notorio que existe una mayoría de particulado de menor tamaño, entre los cuerpos extraños encontrados, donde principalmente la presencia de escamas de vidrio, vidrios pequeños, partículas y pesados pequeños responden a ampollas de menor tamaño y por ende el diferencial de señal que generan es menor a un vidrio mediano, el cual se presenta en menor cantidad en el kit, lo que justificaría una disminución en la sensibilidad en pos de detectar una mayor cantidad de defectos en los contenedores.

En cuanto a la respuesta en los índices obtenidos, la especificidad posee un comportamiento dependiente en mayor grado de los parámetros rotación y freno. En la ecuación 5.7 se puede ver que la influencia que determina la forma del manto en torno a la rotación es el factor de segundo grado por lo que siempre que este siendo variado se podrá apreciar un manto con forma de parábola cóncava (osea con un máximo). Donde el máximo se ubica en torno a las rotaciones cercanas a 0, dado que el índice de especificidad mide la correcta detección de ampollas negativas en particulado, por lo que si la máquina lleva todas las partículas hacia la bandeja de producto libre de partículas (inclusive las que en realidad si poseen) el índice de especificidad se maximiza de todos modos porque no tiene incorporado la medición de falsos negativos.

El freno y la sensibilidad son los siguientes parámetros que más efectos generan en la respuesta del índice después de la rotación. El factor del freno que más influye en la ecuación 5.7, es su componente lineal. La componente lineal del freno ilustra la proporción indirecta del índice de especificidad con el freno, dado que al aumentar el freno disminuye el índice de especificidad debido al aumento de los falsos positivos. La sensibilidad se comporta de la misma manera que el freno, dado que su componente en la ecuación 5.7 más influyente es la componente lineal y también esta con un signo negativo, lo que indicaría una proporción indirecta en torno a la respuesta del índice de especificidad. Al aumentar la sensibilidad la máquina empieza a reconocer particulado no visible, por lo que algunos contenedores de la zona libre de partículas empiezan a ser detectados pero para el índice, esto se traduce en falsos positivos.

La exactitud, posee un comportamiento poco variado en comparación con los otros índices, principalmente determinado por el parámetro del freno. El parámetro del freno presenta significancia tanto para probabilidad de detección de los verdaderos positivos, lo cual se puede ver en el RZE en la figura 5.2 y también en la probabilidad de detección de los contenedores negativos en particulado como lo indica la figura 5.6. Dado que la exactitud es un índice que abarca las dos clases, ampollas con partícula y sin partícula y el freno se muestra significativo en la mayoría de los mantos, se acentúa su efecto en este índice dado que el valor del freno influye de manera global en la máquina.

Todos los parámetros poseen valores entre 10^{-3} y 10^{-7} . La rotación posee una componente lineal en la ecuación 5.10 la cual posee el factor más positivo, de orden de 10^{-3} pero, a pesar de esto no logra generar los efectos necesarios en el diagrama de Pareto 5.22. Esto se debe a que su componente lineal se ve atenuada por su componente cuadrática, la cual es de negativa y del orden de 10^{-7} , por lo que anula el efecto que la rotación podría tener en el manto y ajusta de mejor manera los resultados.

En cuanto a la precisión, el índice es dependiente de ambas clases, las ampollas negativas y las ampollas positivas en particulado. Dada esta interacción los parámetros que más se combinan son la sensibilidad, dado que es el factor más significativo en la positividad y el mecanismo final en la detección de partículas y la rotación la cual es significativa en la especificidad. El componente cuadrático de la rotación en la ecuación 5.9, provoca que se comporte de manera indirectamente proporcional el índice con la rotación, dado que es de signo negativo y los aportes positivos de otros factores de la ecuación 5.9 no provocan que este cambie de signo, pero si generan que se aplane la parábola. Esta relación indirectamente

proporcional que se posee es dado a que aumentar el parámetro de rotación, aumenta la tasa de falsos positivos ya que la máquina empieza a reconocer el vórtice como si fuera una partícula.

La sensibilidad, se comporta de manera similar al manto de especificidad, dado que al disminuir la sensibilidad, disminuye la precisión. Esta disminución se debe a que existen partículas que solo puede detectar la máquina, inclusive en contenedores los cuales fueron etiquetados en el kit de knapp test como negativos en particulado, por lo que reconocer partículas en dichos contenedores (los negativos en partículas) aumenta la tasa de falsos positivos y disminuye el índice de precisión.

La respuesta en el manto del índice de positividad, esta en mayor grado, determinado por el parámetro de la sensibilidad. Se ha mencionado antes la importancia de la sensibilidad en la probabilidad de detección. Su participación en la ecuación 5.8 es de términos positivos los cuales otorgan manto que posee una pendiente lineal de proporcionalidad directa en la respuesta del índice. Si bien los factores de la ecuación que participan en la sensibilidad son del orden de 10^{-8} , los cuales son menores a los del parámetro de la rotación, sucede que el hecho de que todos sean del mismo signo generan un efecto más significativo en la respuesta, en comparación con los de la rotación los cuales se anulan entre ellos y resultan en dar un efecto de menor significancia.

El segundo parámetro influyente en la respuesta del índice de positividad es el freno. Esto es debido a que esta relacionado tanto a la correcta detección de partículas según su tamaño debido a que permite que las partículas tengan un tiempo necesario para ubicarse en una zona reconocible dentro del contenedor al momento de que actúa la estación de detección. Su participación en el manto 5.16 es de manera indirectamente proporcional, principalmente porque las partículas del kit necesitan un tiempo equivalente al de un freno en 6.

Dado que el error más crítico que puede ocurrir en la revisión es no detectar ampollas defectuosas, lo ideal será encontrar parámetros que maximicen la positividad, dejando un rango aceptable de precisión, debido a que es justificable obtener un nivel de merma en la producción con el fin de evitar efectos negativos en el usuario final del producto. La precisión en cuanto a la dispersión de la respuesta, será principalmente reflejado en la merma, es decir, ampollas falsamente detectadas, donde los falsos positivos irán en aumento a medida que se logren detectar la totalidad de los contenedores incorrectos.

Considerando que [54]:

- Alta Precisión y alta Positividad : El modelo maneja perfectamente esa clase.
- Alta Precisión y baja Positividad: El modelo no detecta la clase muy bien, pero cuando lo hace es altamente confiable.
- Baja Precisión y alta Positividad: El modelo detecta bien la clase, pero también incluye muestras de la otra clase.
- Baja Precisión y baja Positividad: El modelo no logra clasificar la clase correctamente

5.1.5.4. Macro Zonas

Para analizar las zonas importantes en el modelo, se decide extender el parámetro de la rotación hasta 2300 rpm, con el fin de alcanzar dichas zonas. Analizando los mantos de respuesta, se llegó a determinar que existen 4 escenarios posibles, los cuales son acompañados por el análisis de los índices. A modo de ilustración se adjuntan las gráficas de superficie de detectabilidad y de falso rechazo en las figuras 5.31 y 5.32:

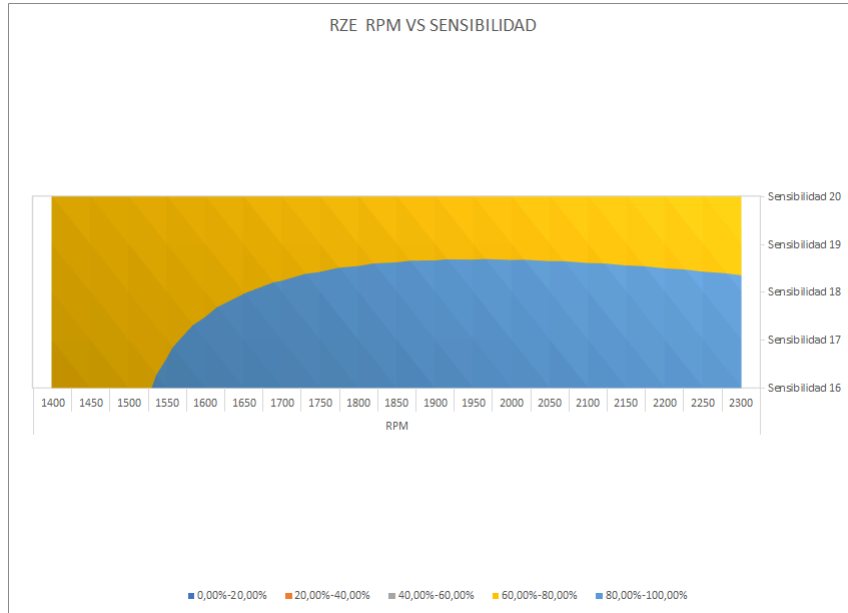


Figura 5.31: Manto de respuesta en la región experimental analizada de la detectabilidad (RZE) con respecto a la sensibilidad y la rotación

Los colores en el gráfico indican los rangos de RZE del manto, o sea el promedio de probabilidades de detección, de los contenedores en la zona de rechazo ($70\% \leq P_o D_{manual}$):

- Amarillo: Zona del gráfico indica las zonas del manto que se mueven entre los valores de 60 % hasta 80 % a medida que se acerca a la zona azul.
- Azul: Zona del gráfico indica las zonas del manto que se mueven entre los valores de 80 % hasta 100 %.

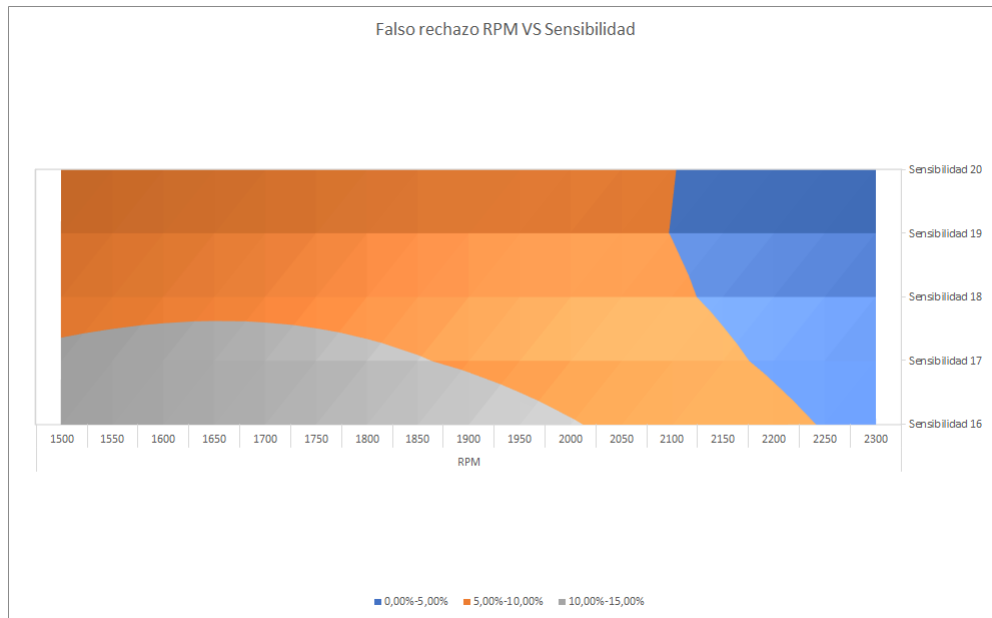


Figura 5.32: Manto de respuesta en la región experimental analizada del falso rechazo con respecto a la sensibilidad y la rotación

Los colores en el gráfico indican los rangos de FR (falso rechazo) del manto, o sea el promedio de probabilidades de detección, de los contenedores en la zona de aceptación ($P_{oD_{manual}} \leq 30\%$):

- Azul: Zona del gráfico indica las zonas del manto que se mueven entre los valores de 0 % hasta 5 %.
- Naranja: Zona del gráfico indica las zonas del manto que se mueven entre los valores de 5 % hasta 10 %.
- Gris: Zona del gráfico indica las zonas del manto que se mueven entre los valores de 10 % hasta 15 %.

A continuación se ilustran las posibles macro zonas de resultados que podría dar la máquina si se configura bajo diferentes combinaciones de parámetros.

- Baja detectabilidad (menor a 84 %) y bajo falso rechazo (menor a 5 %): El presente escenario está caracterizado por una configuración de la máquina muy permisiva al momento de analizar material particulado. Esta zona se encuentra en configuraciones donde los parámetros se mueven en torno:
 - Rotación: [2125-2300]
 - Freno: [6]
 - Sensibilidad: [18-20]

La respuesta de esta zona en cada manto de respuesta se tiene valores en torno a:

- RZE: [70.46 %-83.33 %]
- F.R.: [0.77 %-5 %]

- Exactitud:[84.48 %-90.18 %]
 - Positividad:[83,45 %-79.14 %]
 - Especificidad:[40.08 %-65.2 %]
 - Precisión:[79.95 %-84.24 %]
- Alta detectabilidad (sobre a 84 %) y bajo falso rechazo (menor a 5 %): El presente escenario esta caracterizado por una configuración de la máquina óptima, debido a que estaría otorgando una clasificación con valores de detectabilidad superiores al personal humano, al momento de analizar material particulado. Esta zona se encuentra en configuraciones donde los parámetros se mueven en torno:
 - Rotación:[2176-2300]
 - Freno:[6]
 - Sensibilidad:[17]

Para este presente escenario también se tiene otro intervalo de parámetros de operación

- Rotación:[2256-2300]
- Freno:[6]
- Sensibilidad:[16]

La respuesta de esta zona en cada manto de respuesta se tiene valores en torno a:

- RZE:[88.9 %-95.1 %]
 - F.R:[1.88 %-5 %]
 - Exactitud:[85.27 %-89.1 %]
 - Positividad:[88.7 %-91.84 %]
 - Especificidad: [36.27 %-53.94 %]
 - Precisión:[77.75 %-80.54 %]
- Alta detectabilidad (sobre a 84 %) y Alto falso rechazo (sobre a 5 %): El presente escenario esta caracterizado por una configuración de la máquina restrictiva, debido a que estaría otorgando una clasificación con valores de detectabilidad superiores al personal humano, pero en desmedro de la detección de contenedores con baja detectabilidad, al momento de analizar material particulado. Esta zona se encuentra en configuraciones donde los parámetros se mueven en torno:
 - Rotación: [1770-2100]
 - Freno:[6-7]
 - Sensibilidad:[16-17]

La respuesta de esta zona en cada manto de respuesta se tiene valores en torno a:

- RZE:[84.08 %-93.37 %]
- F.R:[6.59 %-16.58 %]
- Exactitud:[82.3 %-95.29 %]

- Positividad:[85.95 %-90.18 %]
- Especificidad:[55.02 %-88.27 %]
- Precisión:[80.46 %-85.02 %]
- Baja detectabilidad (menor a 84 %) y Alto falso rechazo (sobre a 5 %): El presente escenario esta caracterizado por ser el peor escenario, debido a que estaría otorgando una mayor merma para la empresa y una baja probabilidad de detección de defectos. Esta zona se encuentra en configuraciones donde los parámetros se mueven en torno:
 - Rotación:[1400-2100]
 - Freno:[6-7-8]
 - Sensibilidad:[19-20]

Para este presente escenario también se tiene otro intervalo de parámetros de operación

- Rotación:[1400-1475]
- Freno:[6-7-8]
- Sensibilidad:[16-20]

La respuesta de esta zona en cada manto de respuesta se tiene valores en torno a:

- RZE:[60 %-80 %]
- F.R:[5.1 %-15 %]
- Exactitud:[73.07 %-95.3 %]
- Positividad:[80.47 %-88.03 %]
- Especificidad:[58.02 %-97.03 %]
- Precisión:[83.44 %-89.72 %]

De las 4 zonas identificadas, la zonas preferentes de operar, son las que poseen alta detectabilidad, debido a que estas mitigan el riesgo de comercializar un contenedor con particulas a un hospital, dado que esto es critico para el paciente así como para la empresa a la que se le adjudicaría un retiro de mercado.

Mediante este análisis se puede notar que la máquina en su estado inicial estaba en la peor zona de ejecución, debido a que genera un alto falso rechazo y una baja detectabilidad, incumpliendo los criterios de aceptación tanto para la detectabilidad y para el falso rechazo, datando una baja probabilidad de detección lo cual a su vez aumentaría la probabilidad de que un paciente sea tratado con un contenedor con material particulado. Si bien el falso rechazo presenta un leve aumento de un 0.9 % lo cual es cercano al óptimo buscado en dicha medida, se decide priorizar el ajuste en pos de aumentar la detectabilidad, debido a que el riesgo de una merma alta, del orden del 10 %, por ejemplo. no impacta como tal al paciente.

Como en la zona experimentada, no se pudo llegar a un falso rechazo menor a 5 % en conjunto a una detectabilidad mayor al 84 %, se decide extrapolar resultados del modelo obtenido por metodología Box-Behnken como se realiza en el trabajo [71],pero en el caso de este estudio, a lo largo de la rotación, en búsqueda de una estimación del modelo que logre

obtener criterios de aceptación buscados por la empresa. Donde se ubica el siguiente set de parámetros:

| Producto | Sensibilidad | Rotación rpm | Freno | Luz | Bits de inspección | Bits de nivel |
|-----------------------------|--------------|--------------|-------|-----|--------------------|---------------|
| Cianocobalamina 1000mcg 1mL | 17 | 2200 | 6 | 3 | 9 | 14-17 |

Donde el modelo estima que los resultados de estos parámetros serán del valor:

| Índices | Valor |
|---------------|---------|
| RZE | 88,94 % |
| Falso Rechazo | 4,45 % |
| Positividad | 89,14 % |
| Especificidad | 80 % |
| Precisión | 51 % |
| Exactitud | 88 % |

Donde se puede interpretar a través de los índices que el modelo es capaz de detectar bien la clase de ampolla con particulado, pero está incluyendo falsos positivos, afectando la merma de producción pero minimizando la presencia de particulado en los contenedores que sean liberados al mercado.

A partir de estos parámetros se desea observar cómo funcionan en modo producción, por lo que se utiliza el mismo kit de Knapp test utilizando la máquina configurada con los valores de los parámetros extrapolados, obteniendo los siguientes resultados:

| Índices | Valor |
|---------------|--------|
| RZE | 92.3 % |
| Falso Rechazo | 12.8 % |
| Positividad | 95.6 % |
| Especificidad | 83.5 % |
| Precisión | 52.4 % |
| Exactitud | 85.5 % |

Podemos ver que la simulación otorgó parámetros que corresponden con la detectabilidad esperada y los índices, pero falla en el parámetro del falso rechazo, esto no se le atribuye a la simulación inicialmente, se busca volver a examinar si existen ampollas que fueron clasificadas en la zona de ampollas aceptadas, que posean particulado, por lo que se envían al área de control de proceso donde un inspector apoya la verificación encontrando que existen 32 contenedores los cuales pertenecen a la zona de aceptación los cuales poseen particulado visible, argumentando que esta mejoría en la visibilidad de los inspectores de control de proceso tiene que ver con capacitaciones entre el periodo donde se creó el kit el año 2019 y el día de

hoy. lo que podría estar afectando el valor del índice de falso rechazo.

A modo de hacer la comparativa entre los parámetros iniciales y los parámetros óptimos encontrados del modelo, se procede a analizar las curvas ROC generadas y la matriz de confusión.

Tabla 5.8: Matriz de confusión generada por la clasificación de contenedores utilizando los parámetros óptimos encontrados

| Observado | Predicho | |
|-----------|----------|----|
| | 0 | 1 |
| 0 | 197 | 39 |
| 1 | 2 | 43 |

La disminución de ampollas las cuales habían sido calificadas como "Aceptadas" corresponde también a un quiebre de ampollas. durante la corrida de prueba en modo producción.

A modo de complementar el análisis se presenta la curva ROC de los parámetros óptimos encontrados:

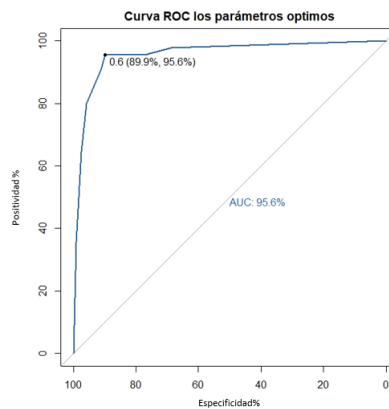


Figura 5.33: Curva ROC para máquina EISAI utilizando parámetros óptimos

Donde se puede ver que el área bajo la curva en la figura 5.33, indica que es un clasificador de buena calidad debido a que es un área cercana a 1 y posee un punto óptimo de correcta detección si las ampollas a partir de un 60 % de detectabilidad fueran consideradas como ampollas con particulado. Si bien el área de la curva es menor a la de los parámetros iniciales en la curva ROC en la figura 5.1, el óptimo presentado es capaz de acercarse a la clase de ampollas de rechazo del Knapp test, las cuales debían ser que las ampollas rechazadas tenían por sobre un 70 % de detección en la inspección, y aquí la clase fue 60 % por lo que indica un ajuste cercano al ideal de la máquina. Elevar el índice de positividad lleva a cabo un sacrificio en la precisión de de la maquinaria, el cual disminuye gradualmente a medida que se ajusta con el fin de desarrollar una mayor probabilidad de detección de los contenedores calificados como "Rechazados", se decide utilizar el óptimo encontrado debido a que para producción desarrollar un falso rechazo mayor al obtenido impactaría económicamente y a pesar de que admiten la criticidad que podría dejar pasar una partícula en los lotes de productos liberados,

reconocen que una detectabilidad (RZE) de un 92% es suficiente para minimizar el riesgo de liberar lotes con productos con particulado.

5.2. Máquina de detección de microfisuras

Luego de preparar la máquina, según lo expuesto en la metodología, se procede a etiquetar cada ampolla con números desde la ampolla 1 a la ampolla 40 y examinar si la máquina posee una respuesta fija por cada ampolla. Lo que se mide es la probabilidad de detección de cada contenedor luego de 10 ensayos. A continuación se ilustran los resultados:

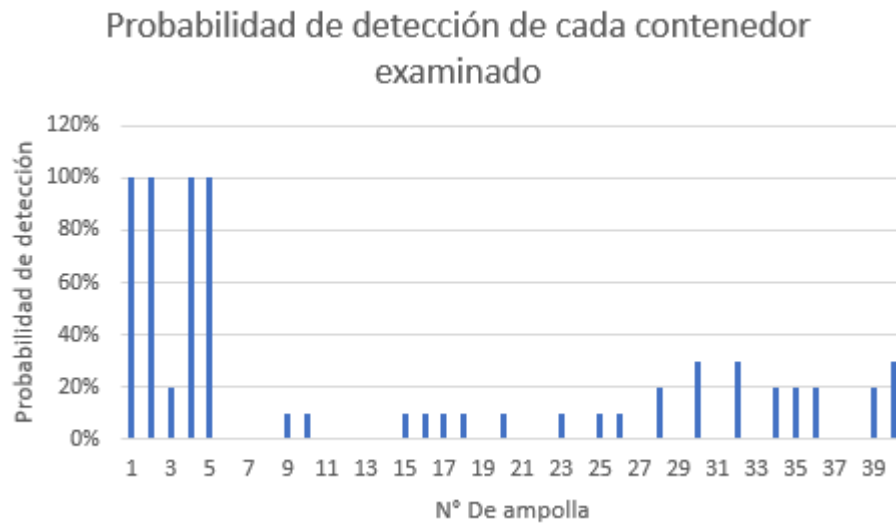


Figura 5.34: Probabilidad de detección de cada contenedor luego de iterar 10 corridas en máquina Nikka Densok.

A partir del gráfico 5.34 se puede notar que la máquina en torno a la probabilidad de detección posee un comportamiento binario donde solo existen 4 contenedores en la zona de rechazo y 35 en la zona de aceptación. De todas formas, existen contenedores que fueron detectados una cantidad parcial de luego de los 10 ensayos.

A modo de evidenciar el error aleatorio de la máquina por canal se procede a graficar la desviación estándar por ampolla en la respuesta de la máquina.

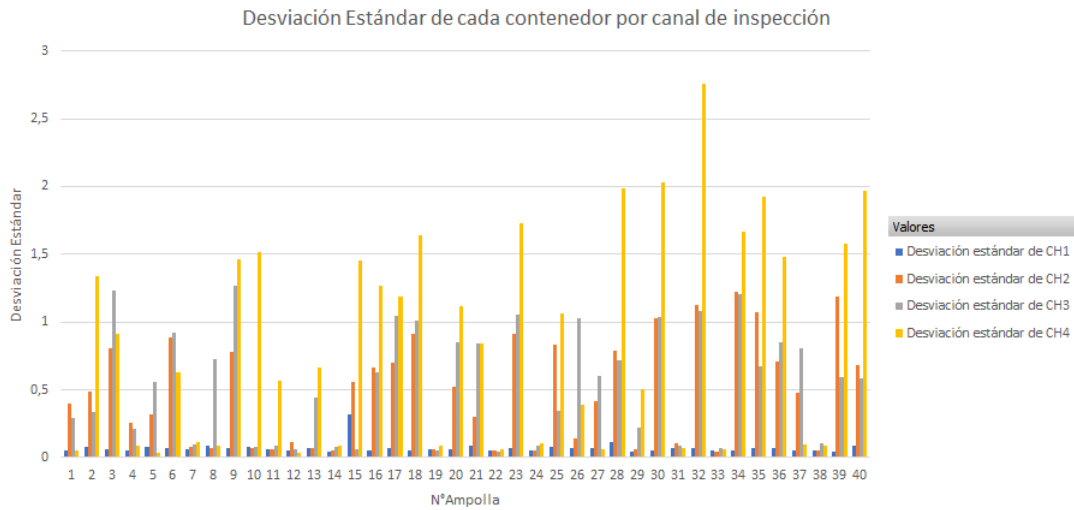


Figura 5.35: Desviación estándar de cada contenedor analizado por canal de inspección

Donde se aprecia como existen algunos contenedores con una alta desviación estándar en su respuesta de voltaje en el canal 4 el cual se encarga de inspeccionar microfisuras en el capilar de la ampolla.

La forma de las curvas por canal, muestra que las desviaciones estándar muestran que existe una tendencia con las ampollas que presentan mayor desviación estándar en su respuesta en el canal 4, también presentaran un alto valor de desviación estándar en los canales 2 y 3. No así en el canal 1 el cual corresponde al canal con menor cantidad de detecciones.

Como existen canales de detección en serie interesa verificar cual es la independencia o dependencia de cada canal, por lo que se incorpora al análisis el orden de entrada de los contenedores al equipo de inspección, con el fin de estudiar la probabilidad de obtener una respuesta de detección en una ampolla, dado que alguno de los contenedores en una posición anterior o siguiente fue detectado.

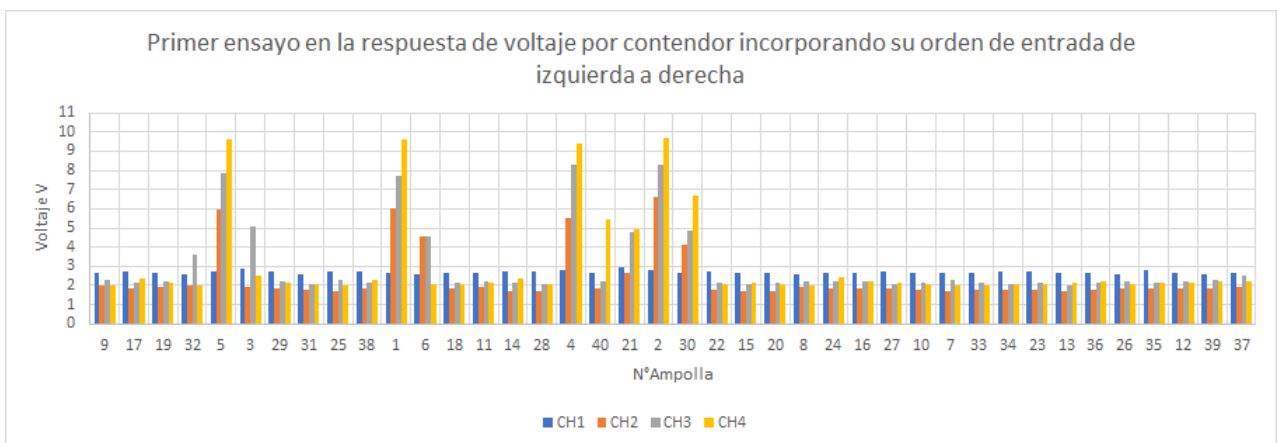


Figura 5.36: Ensayo número 1 de las respuestas de voltaje por contenedor incorporando su orden de ingreso.

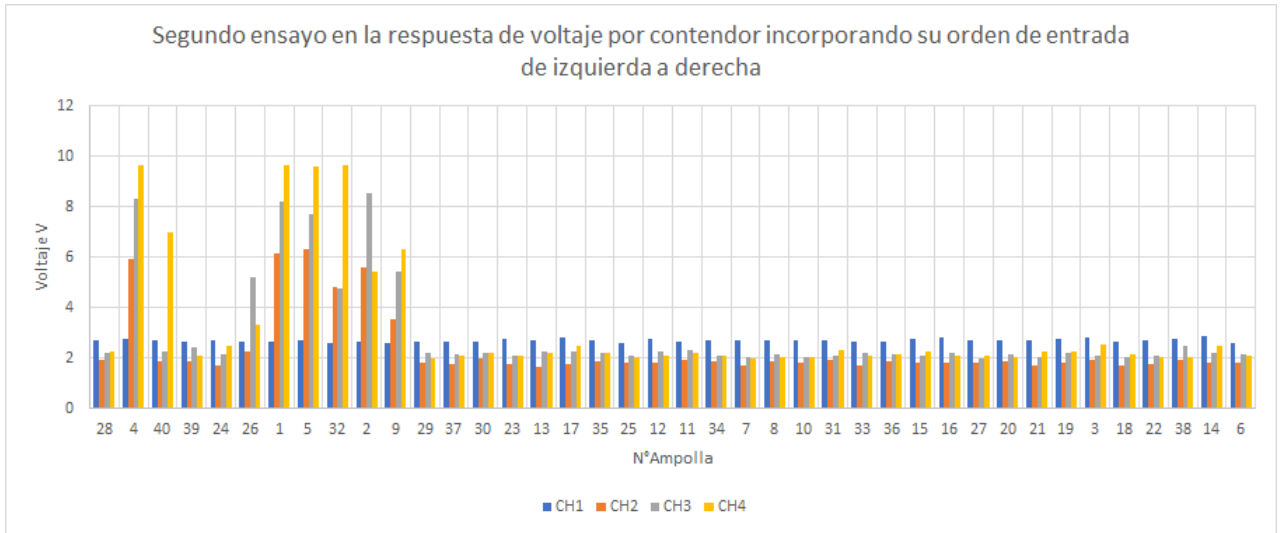


Figura 5.37: Ensayo número 2 de las respuestas de voltaje por contenedor incorporando su orden de ingreso.

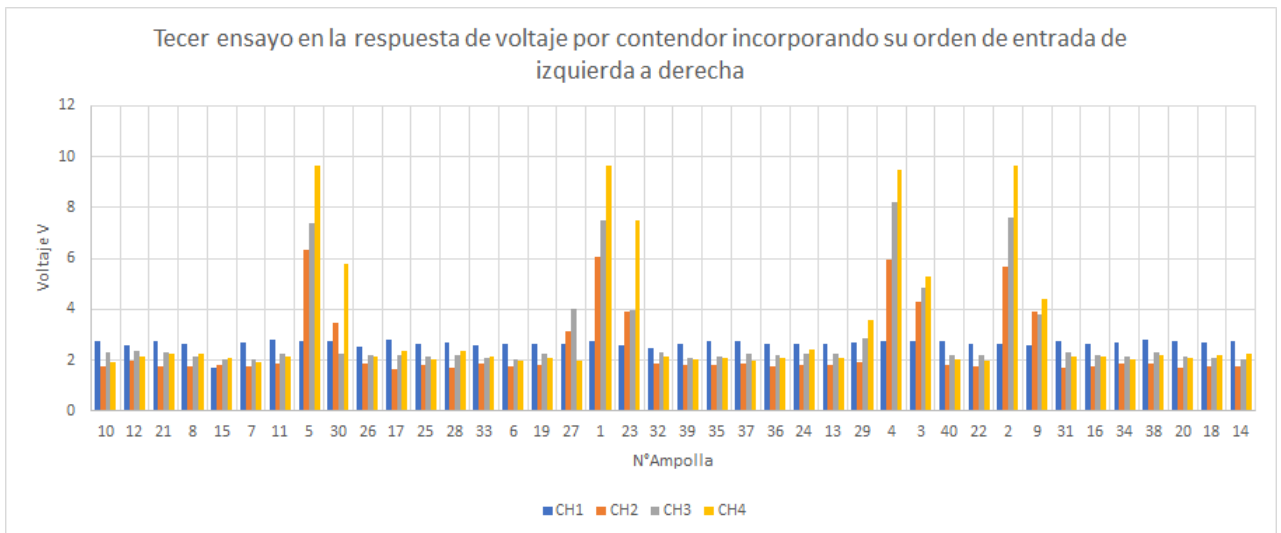


Figura 5.38: Ensayo número 3 de las respuestas de voltaje por contenedor incorporando su orden de ingreso.

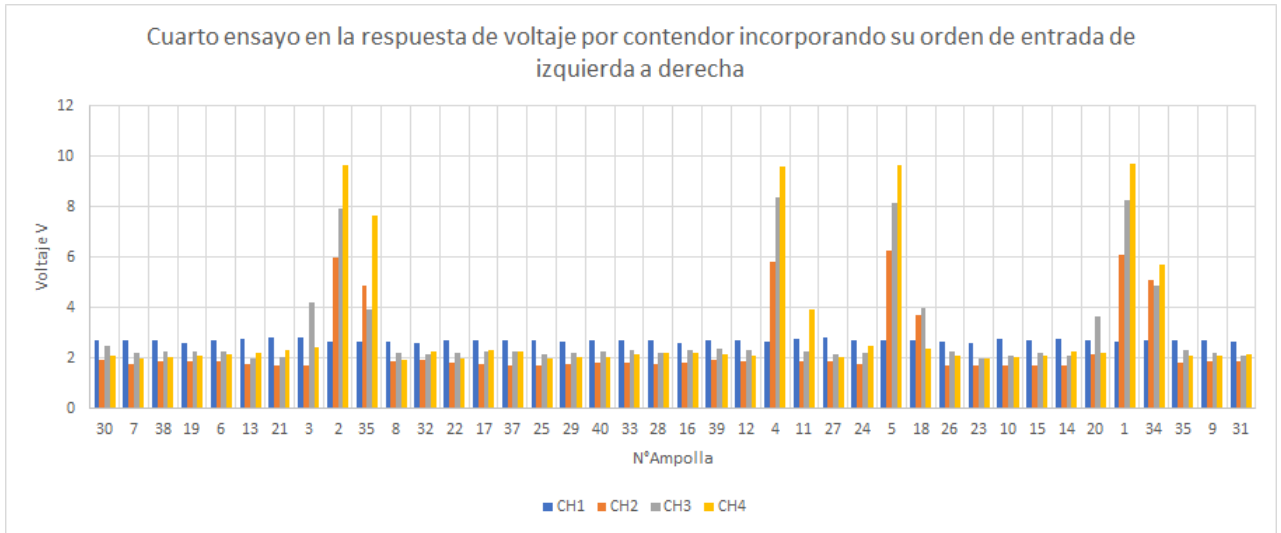


Figura 5.39: Ensayo número 4 de las respuestas de voltaje por contenedor incorporando su orden de ingreso.

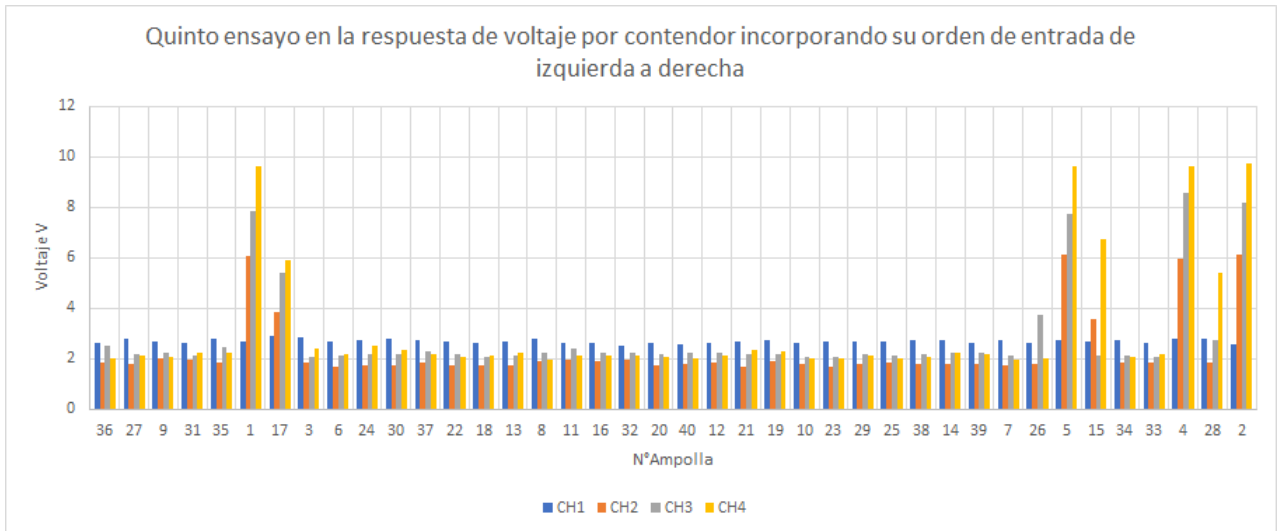


Figura 5.40: Ensayo número 5 de las respuestas de voltaje por contenedor incorporando su orden de ingreso.

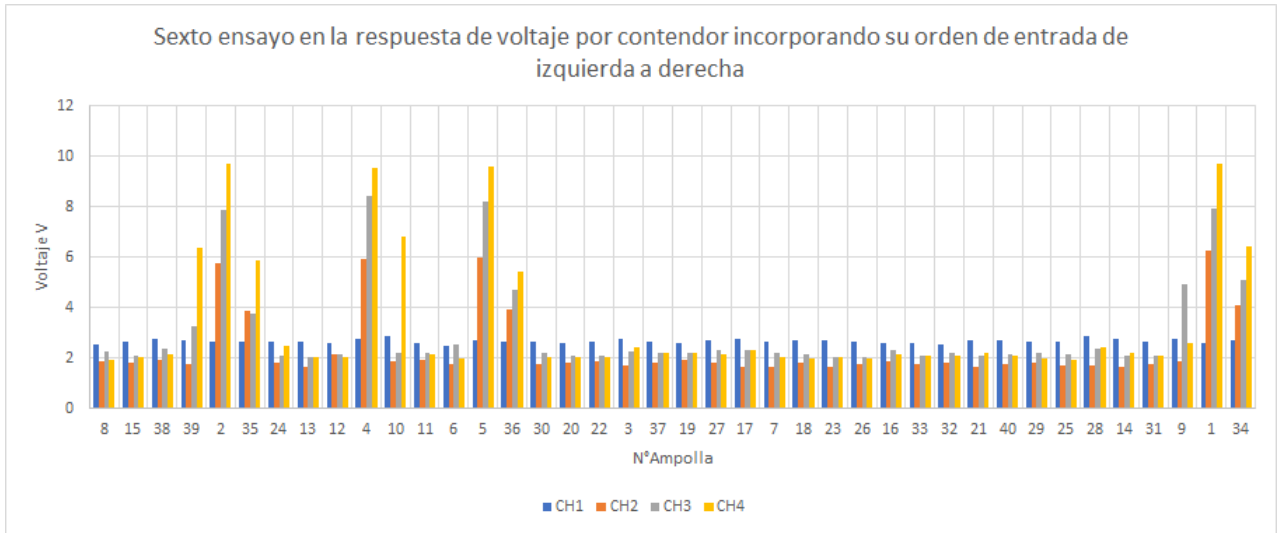


Figura 5.41: Ensayo número 6 de las respuestas de voltaje por contenedor incorporando su orden de ingreso.

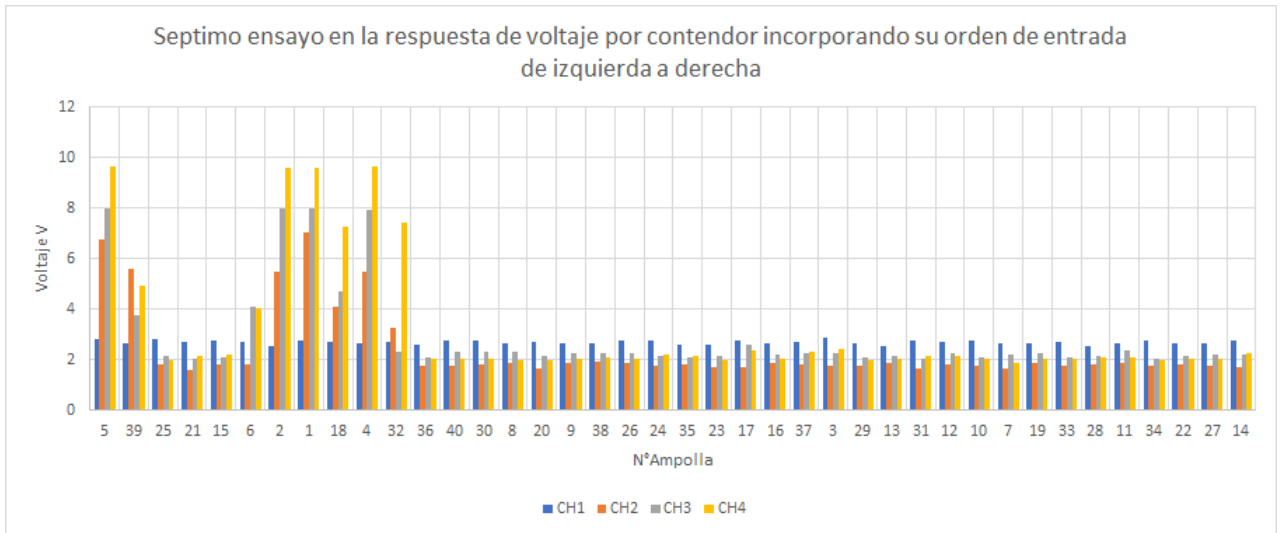


Figura 5.42: Ensayo número 7 de las respuestas de voltaje por contenedor incorporando su orden de ingreso.

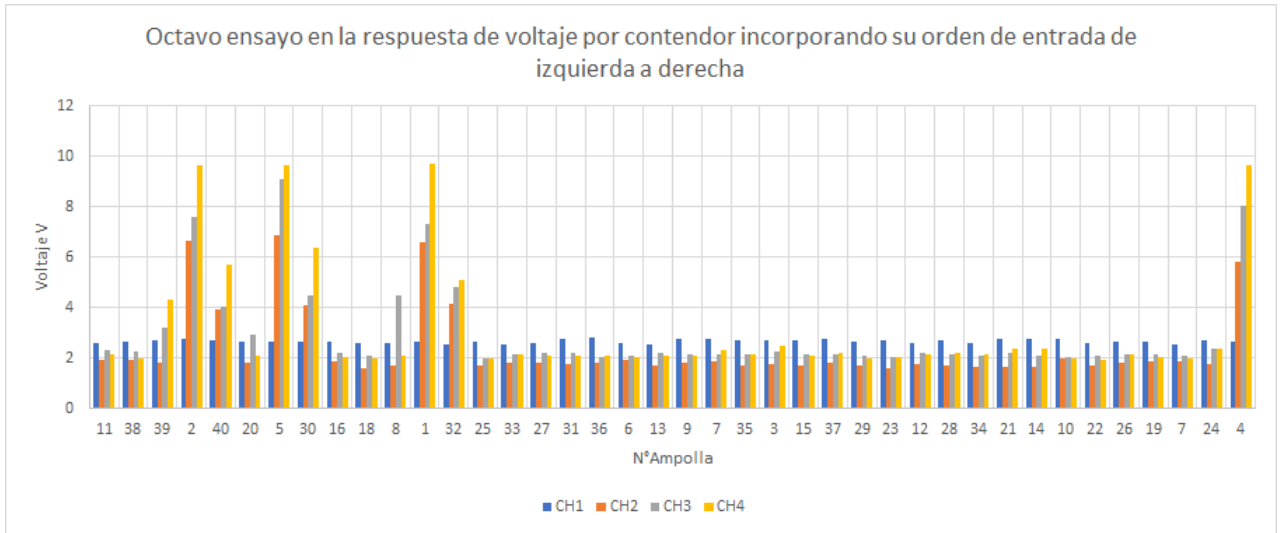


Figura 5.43: Ensayo número 8 de las respuestas de voltaje por contenedor incorporando su orden de ingreso.

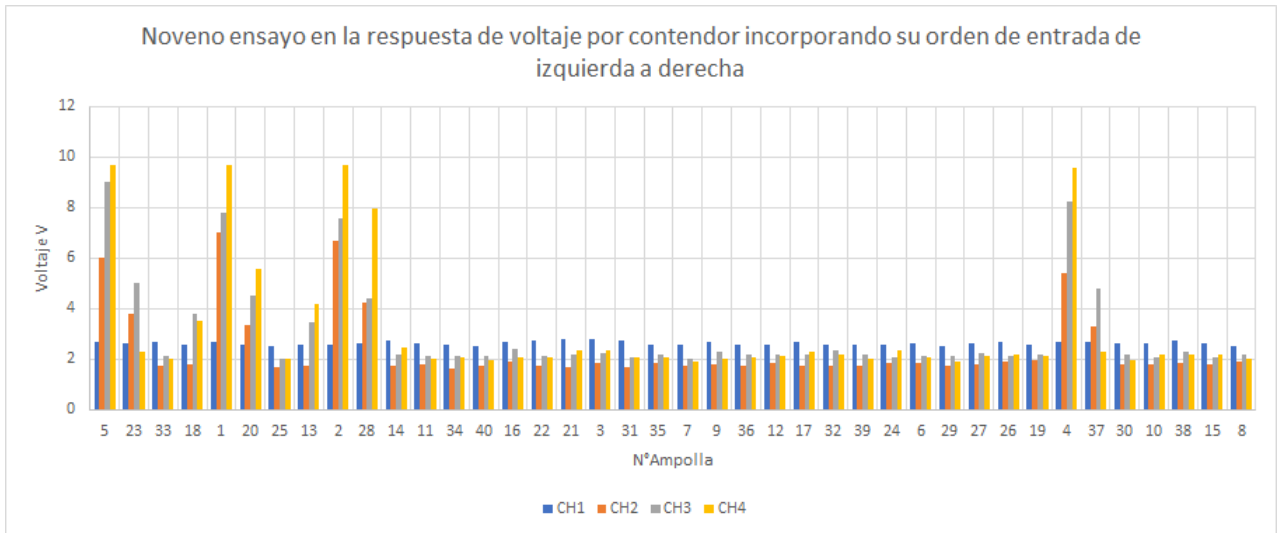


Figura 5.44: Ensayo número 9 de las respuestas de voltaje por contenedor incorporando su orden de ingreso.

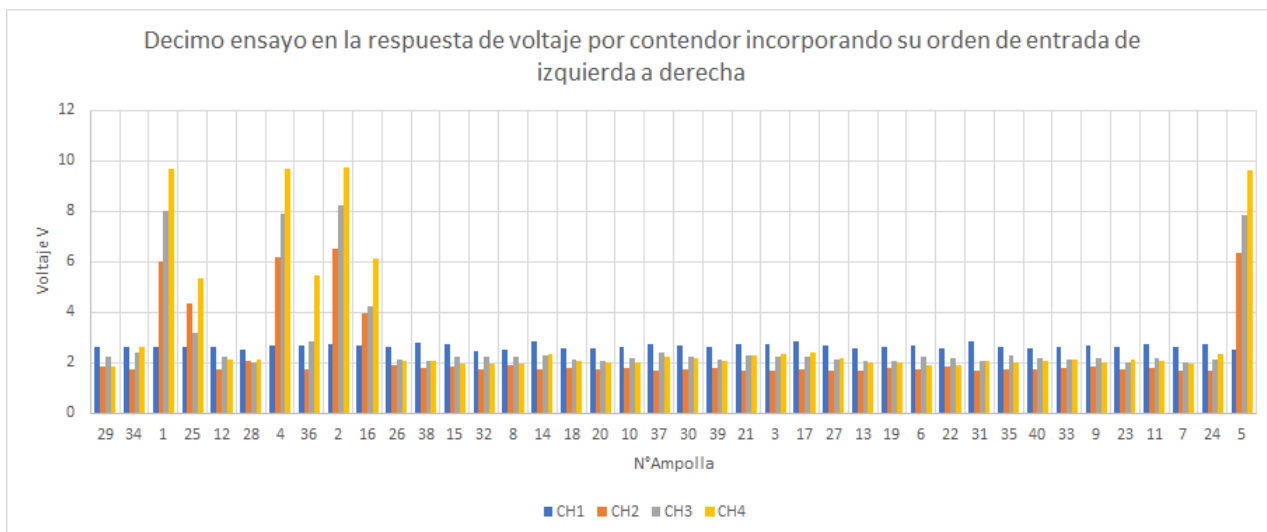


Figura 5.45: Ensayo número 10 de las respuestas de voltaje por contenedor incorporando su orden de ingreso.

A raíz de los resultados obtenidos, las ampollas 1,2,4,5 las cuales fueron detectadas un 100 % de los ensayos poseen una tendencia en las ampollas que se ubican inmediatamente en una posición anterior o posterior, tienen una probabilidad de ser detectadas, considerando que para obtener una respuesta positiva en microfisuras hay que tener una y en la señal de respuesta debe ser superior a la referencia superior de cada canal.

A modo de examinar el efecto, se procede a analizar la señal promedio de las ampollas, únicamente cuando están ubicadas en una ubicación inmediatamente posterior y anterior a las ampollas 1,2,4 y 5. Adicionalmente se adjunta otra tabla al lado derecho que indica los valores promedios de voltaje de las mismas ampollas cuando no se ubican posterior o anterior a las ampollas 1,2,4 y 5. Los valores de las señales promedio, son analizadas en las tablas a continuación:

Tabla 5.9: Respuesta de voltaje promedio de los contenedores cuando se ubicaron en una ubicación posterior a las ampollas 1,2,4 y 5.

| N°Ampolla | CH1 | CH2 | CH3 | CH4 |
|-----------|------|------|------|--------------------|
| 3 | 2,82 | 3,10 | 4,95 | 3,91 |
| 6 | 2,59 | 4,58 | 4,58 | 2,07 |
| 40 | 2,68 | 2,54 | 2,83 | 6,03 |
| 30 | 2,67 | 3,90 | 3,88 | 6,29 |
| 32 | 2,60 | 4,08 | 3,96 | 7,37 |
| 9 | 2,58 | 3,72 | 4,61 | 5,38 |
| 23 | 2,62 | 3,86 | 4,49 | 4,89 |
| 35 | 2,66 | 4,39 | 3,85 | 6,77 |
| 11 | 2,74 | 1,89 | 2,27 | 3,92 |
| 18 | 2,69 | 3,90 | 4,34 | 4,80 |
| 34 | 2,70 | 4,61 | 4,98 | 6,05 |
| 17 | 2,88 | 3,84 | 5,40 | 5,93 ⁹⁶ |
| 15 | 2,69 | 3,55 | 2,13 | 6,71 |
| 28 | 2,72 | 3,04 | 3,58 | 6,69 |
| 10 | 2,80 | 1,86 | 2,20 | 6,82 |

Tabla 5.10: Respuesta de voltaje promedio de los contenedores cuando no se ubicaron en una ubicación posterior a las ampollas 1,2,4 y 5.

| N° Ampolla | CH1 | CH2 | CH3 | CH4 |
|------------|------|------|------|------|
| 3 | 2,79 | 1,77 | 2,45 | 2,43 |
| 6 | 2,63 | 1,80 | 2,41 | 2,27 |
| 40 | 2,65 | 1,78 | 2,21 | 2,03 |
| 30 | 2,70 | 1,82 | 2,25 | 2,12 |
| 32 | 2,54 | 1,87 | 2,45 | 2,11 |
| 9 | 2,71 | 1,88 | 2,57 | 2,11 |
| 23 | 2,67 | 1,70 | 2,06 | 2,04 |
| 35 | 2,69 | 1,75 | 2,19 | 2,02 |
| 11 | 2,66 | 1,87 | 2,26 | 2,13 |
| 18 | 2,64 | 1,75 | 2,32 | 2,26 |
| 34 | 2,68 | 1,77 | 2,14 | 2,13 |
| 17 | 2,77 | 1,76 | 2,31 | 2,41 |
| 15 | 2,59 | 1,78 | 2,12 | 2,12 |
| 28 | 2,69 | 1,79 | 2,18 | 2,21 |
| 10 | 2,67 | 1,79 | 2,10 | 1,43 |
| 36 | 2,65 | 1,83 | 2,23 | 2,19 |
| 39 | 2,65 | 1,82 | 2,47 | 2,82 |
| 20 | 2,66 | 1,79 | 2,38 | 2,07 |
| 28 | 2,69 | 1,79 | 2,18 | 2,21 |
| 37 | 2,70 | 1,80 | 2,28 | 2,18 |
| 25 | 2,66 | 1,75 | 2,12 | 1,99 |
| 16 | 2,65 | 1,86 | 2,25 | 2,12 |

Tabla 5.11: Respuesta de voltaje promedio de los contenedores cuando se ubicaron en una ubicación anterior a las ampollas 1,2,4 y 5.

| N° Ampolla | CH1 | CH2 | CH3 | CH4 |
|------------|------|------|------|------|
| 32 | 2,61 | 3,41 | 4,19 | 5,82 |
| 38 | 2,70 | 1,87 | 2,14 | 2,28 |
| 28 | 2,69 | 1,87 | 2,26 | 2,96 |
| 21 | 2,97 | 2,63 | 4,79 | 4,92 |
| 26 | 2,64 | 2,01 | 4,46 | 2,66 |
| 11 | 2,79 | 1,84 | 2,27 | 2,13 |
| 27 | 2,63 | 3,11 | 4,04 | 1,99 |
| 29 | 2,68 | 1,90 | 2,84 | 3,57 |
| 22 | 2,66 | 1,76 | 2,19 | 1,96 |
| 3 | 2,82 | 1,72 | 4,23 | 2,42 |
| 12 | 2,63 | 2,02 | 2,25 | 2,08 |
| 24 | 2,71 | 1,74 | 2,24 | 2,40 |
| 20 | 2,68 | 2,00 | 3,28 | 2,16 |
| 35 | 2,77 | 1,82 | 2,48 | 2,21 |
| 33 | 2,63 | 1,83 | 2,08 | 2,16 |
| 39 | 2,71 | 1,78 | 3,26 | 5,35 |
| 6 | 2,60 | 1,79 | 3,34 | 3,00 |
| 9 | 2,77 | 1,86 | 4,92 | 2,60 |
| 18 | 2,64 | 2,96 | 4,23 | 5,39 |
| 8 | 2,57 | 1,73 | 4,50 | 2,08 |
| 13 | 2,56 | 1,73 | 3,48 | 4,19 |
| 19 | 2,58 | 1,97 | 2,20 | 2,13 |
| 34 | 2,64 | 1,74 | 2,43 | 2,6 |
| 36 | 2,68 | 1,71 | 2,84 | 5,47 |

Tabla 5.12: Respuesta de voltaje promedio de los contenedores cuando no se ubicaron en una ubicación anterior a las ampollas 1,2,4 y 5.

| N° Ampolla | CH1 | CH2 | CH3 | CH4 |
|------------|------|------|------|------|
| 32 | 2,55 | 2,32 | 2,58 | 3,16 |
| 38 | 2,73 | 1,86 | 2,27 | 2,09 |
| 28 | 2,70 | 2,15 | 2,59 | 3,21 |
| 21 | 2,74 | 1,69 | 2,15 | 2,27 |
| 26 | 2,65 | 1,83 | 2,17 | 2,09 |
| 11 | 2,66 | 1,87 | 2,26 | 2,33 |
| 27 | 2,70 | 1,80 | 2,17 | 2,11 |
| 29 | 2,64 | 1,78 | 2,17 | 2,00 |
| 22 | 2,67 | 1,78 | 2,15 | 2,00 |
| 3 | 2,79 | 2,07 | 2,81 | 2,76 |
| 12 | 2,63 | 1,83 | 2,23 | 2,12 |
| 24 | 2,69 | 1,79 | 2,15 | 2,41 |
| 20 | 2,65 | 1,94 | 2,43 | 2,49 |
| 35 | 2,68 | 2,33 | 2,52 | 3,05 |
| 33 | 2,65 | 1,79 | 2,15 | 2,09 |
| 39 | 2,63 | 2,30 | 2,43 | 2,45 |
| 6 | 2,64 | 2,15 | 2,45 | 2,06 |
| 9 | 2,68 | 2,29 | 2,76 | 2,78 |
| 18 | 2,65 | 1,99 | 2,34 | 2,11 |
| 8 | 2,63 | 1,86 | 2,21 | 2,01 |
| 13 | 2,63 | 1,73 | 2,12 | 2,11 |
| 19 | 2,66 | 1,87 | 2,20 | 2,13 |
| 34 | 2,69 | 2,41 | 2,74 | 2,95 |
| 36 | 2,65 | 2,06 | 2,50 | 2,55 |

En las tablas, es notorio ver que existe un alza en los promedios de voltaje cuando las ampollas se ubican en ubicaciones contiguas a las ampollas 100 % detectadas, este efecto es más acentuado cuando las ampollas que no poseen una detección del 100 % están en una ubicación posterior, debido a que su respuesta de voltaje promedio es mayor en los canales 2, 3, 4 y 5 que cuando no se ubicaron ahí.

En cuanto al escenario donde las ampollas que no fueron detectadas un 100 % de las pruebas se ubican es posiciones inmediatamente anteriores a las ampollas 1,2,4 y 5, el efecto generado es un alza en el voltaje, pero en la mayoría de los eventos no alcanza a superar la referencia superior, de todas formas el fenómeno está ahí.

A modo de poder otorgar una estimación del error de la máquina se procede a realizar el método de Bootstrap, donde se buscará un intervalo de confianza del 95 %, utilizando muestras

de tamaño 40 unidades 10.000 veces [47]. El método será realizado por canal, estimando la media de voltaje esperado por canal de inspección y la desviación estándar esperada por canal. Se obteniendo los siguientes resultados:

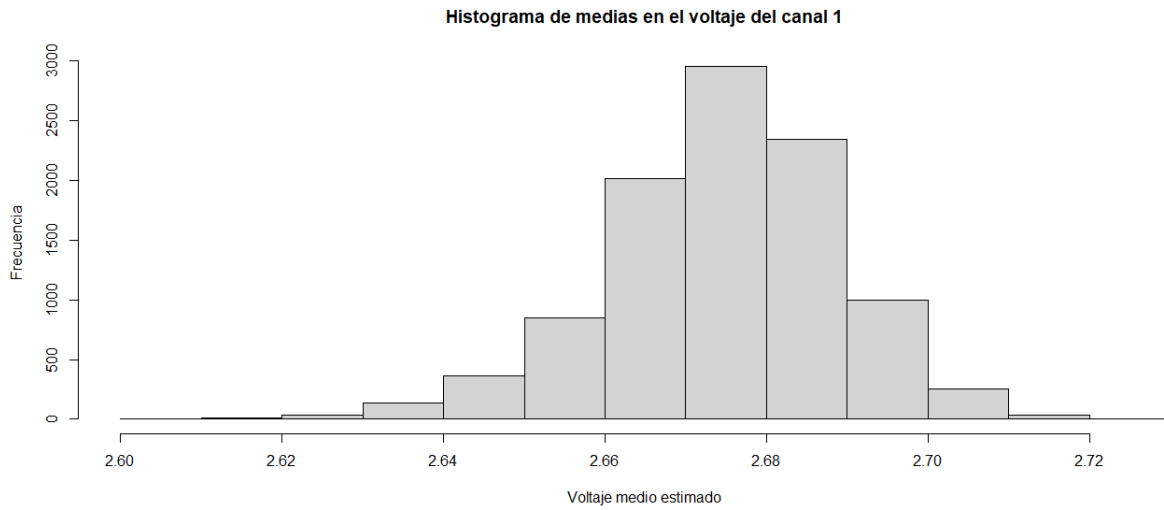


Figura 5.46: Histograma de medias de voltajes estimadas del canal 1

El voltaje promedio estimado en el canal 1, con un 95 % de confianza estará en el intervalo [2,64V-2,7V] valores con solo 0,06V de diferencia, que se relacionan con lo ocurrido en los ensayos, debido a que en este canal no hubo ningún contenedor que tuviera una respuesta que superará la referencia superior.

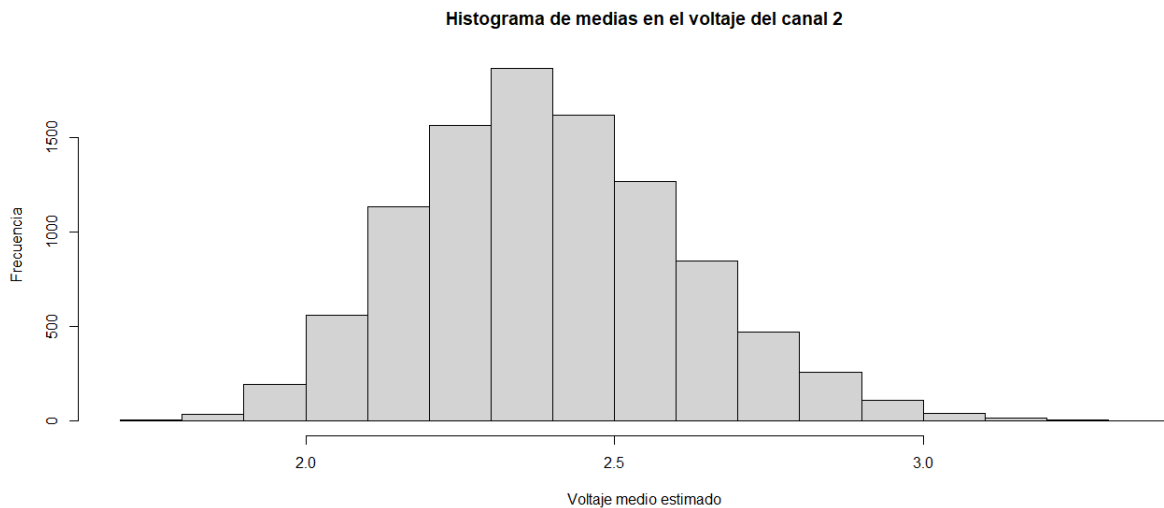


Figura 5.47: Histograma de medias de voltajes estimadas del canal 2

El voltaje promedio estimado en el canal 2, con un 95 % de confianza estará en el intervalo [2V-2,86V], valores que tienen 0,86 V de diferencia entre sí, principalmente porque en este canal existen detecciones de los contenedores 1,2,4 y 5 y sumado a esto existen leves alzas en el voltaje de los contenedores que se ubicaron a continuación de éstos.

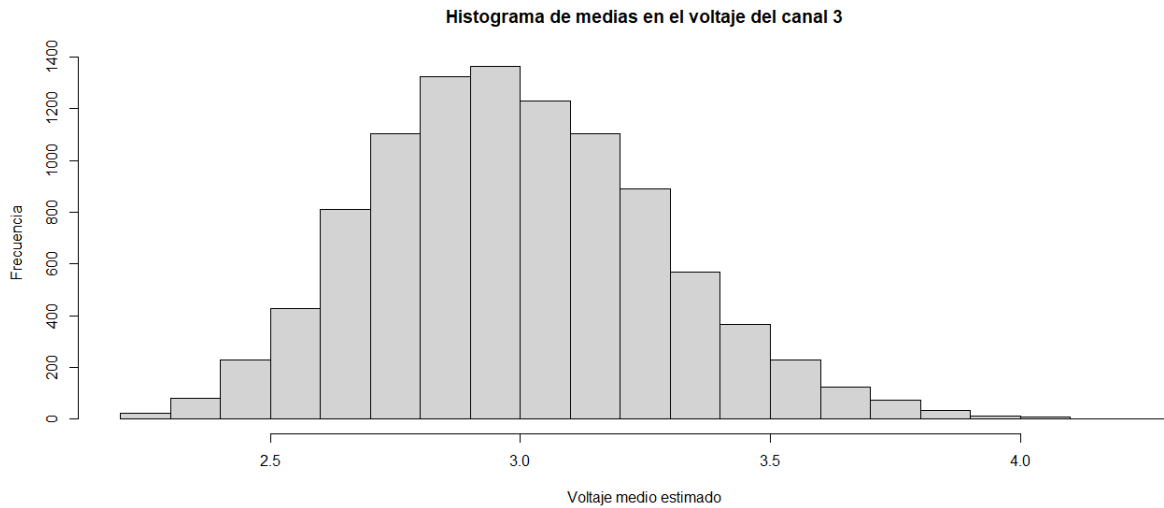


Figura 5.48: Histograma de medias de voltajes estimadas del canal 3

El voltaje promedio estimado en el canal 3, con un 95 % de confianza estará en el intervalo [2,47V-3,6V], valores que tienen 1,13 V de diferencia entre si. En este canal existe una dispersión de datos mayor debido a las detecciones de diferentes contenedores. En este canal existe una dispersión de datos mayor debido a las detecciones de diferentes contenedores.

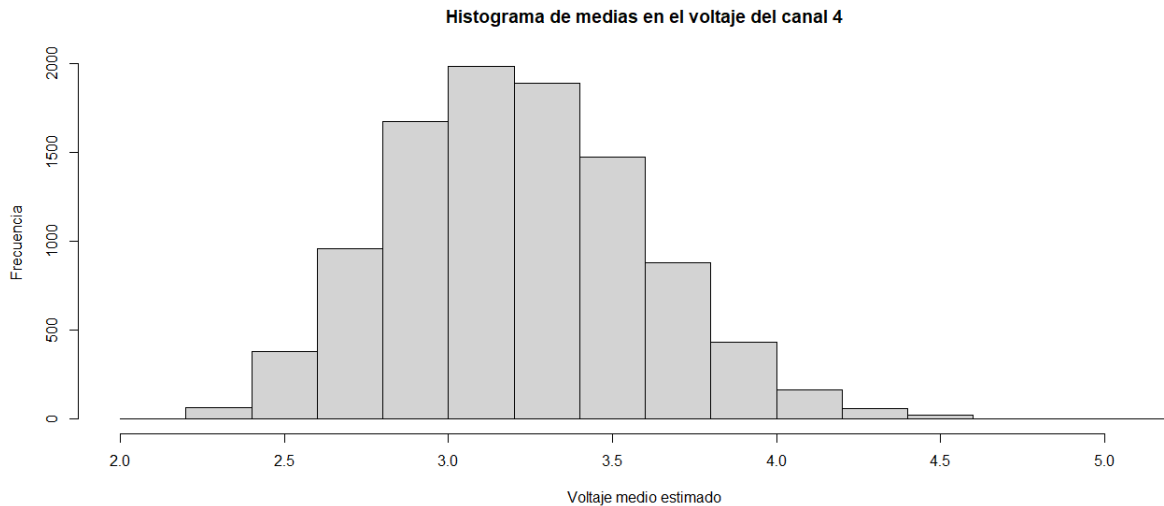


Figura 5.49: Histograma de medias de voltajes estimadas del canal 4

El voltaje promedio estimado en el canal 4, con un 95 % de confianza estará en el intervalo [2,52V-4V], valores que tienen 1,48 V de diferencia entre si. Este rango se da por el elevado nivel de respuesta de los contenedores al ser detectados los cuales pueden llegar hasta valores superiores a los 9V.

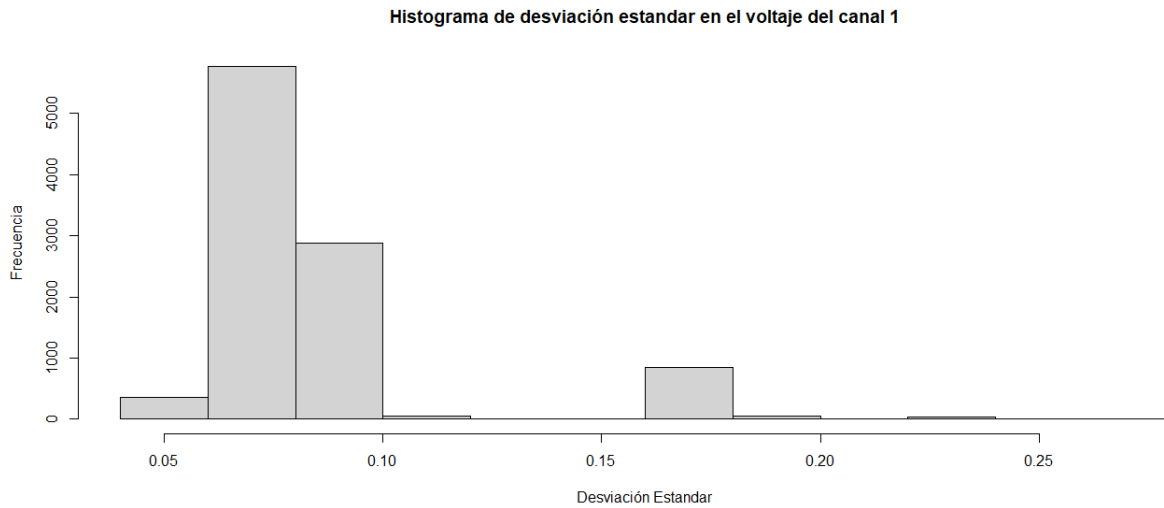


Figura 5.50: Histograma de desviación estándar en voltajes estimados del canal 1

El error obtenido en el canal 1 de inspección, se estima con un 95% de confianza en el intervalo de $[0,058-0,17]$, debido a la nulidad de detecciones que se tuvo durante los ensayos, por lo que su error también es bajo y se ilustra en la figura 5.50 donde los valores varían en menor magnitud.

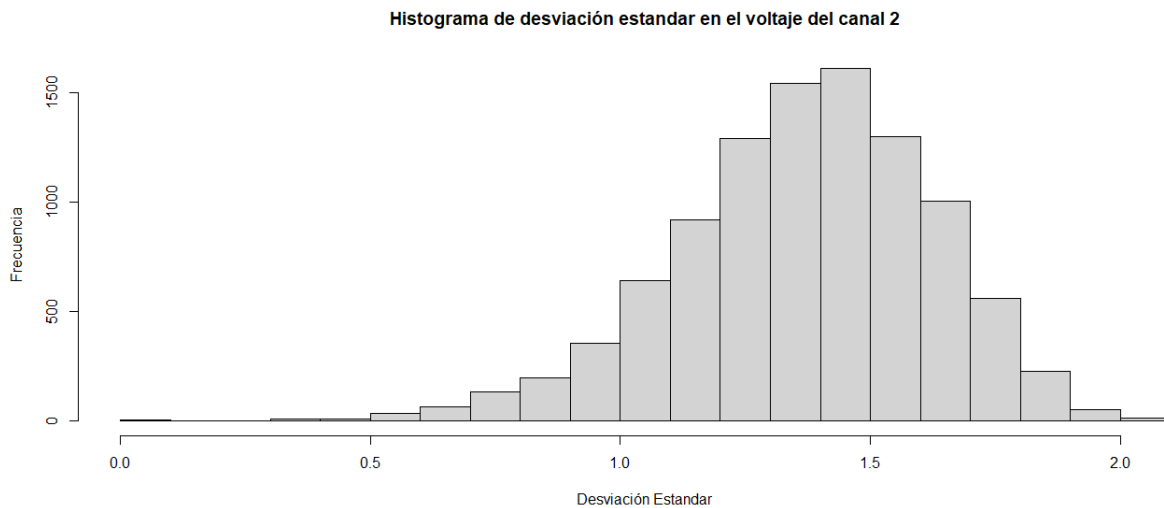


Figura 5.51: Histograma de desviación estándar en voltajes estimados del canal 2

El error obtenido en el canal 2 de inspección, se estima con un 95% de confianza en el intervalo de $[0,7-1,81]$, debido a las alzas en el voltaje que se pueden producir por la variación del voltaje obtenido propio de la máquina, las alzas en el voltaje producidas por ampollas detectadas y la tendencia observada de la amplificación de la señal de voltaje obtenida de un contenedor que se encuentra posterior a una ampolla detectada.

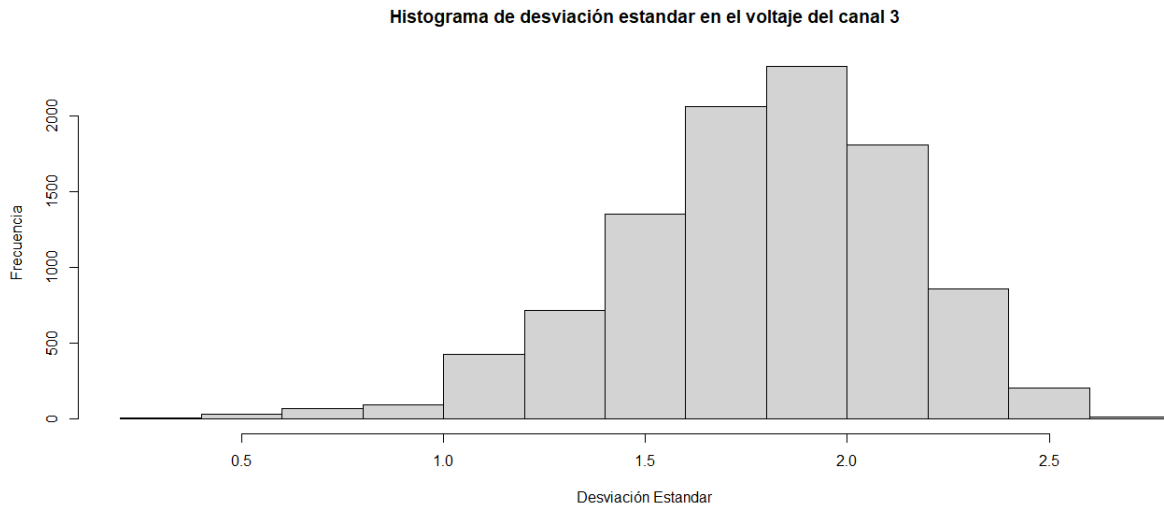


Figura 5.52: Histograma de desviación estándar en voltajes estimados del canal 3

El error obtenido en el canal 3 de inspección, se estima con un 95 % de confianza en el intervalo de $[1,03-2,38]$, debido a razones equivalentes al canal 2, pero con rangos aún mayores debido a que las detecciones en el canal 3, generan un diferencial de voltaje mayor al canal anterior.

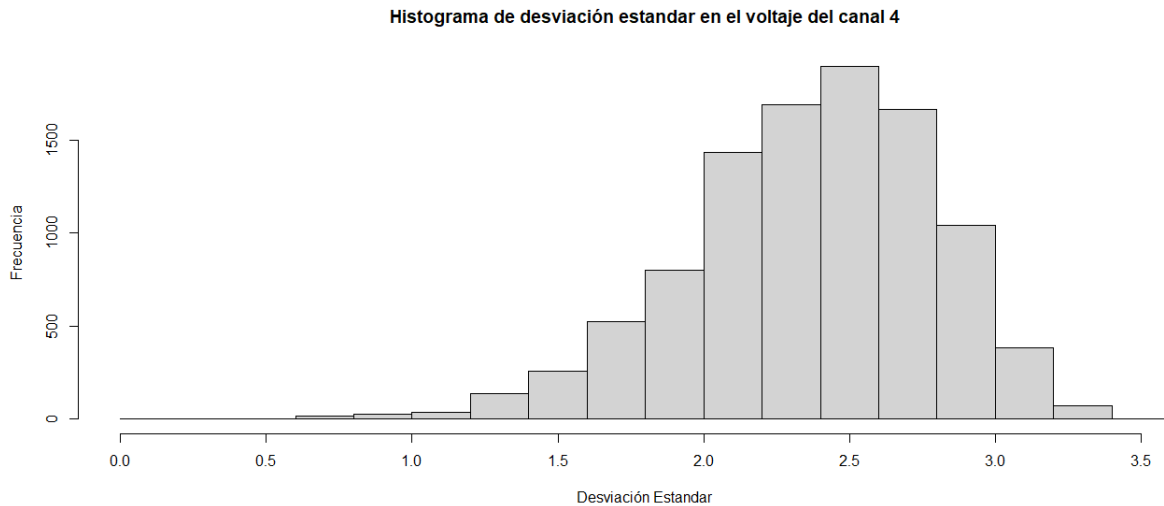


Figura 5.53: Histograma de desviación estándar en voltajes estimados del canal 4

El error obtenido en el canal 4 de inspección, se estima con un 95 % de confianza en el intervalo de $[1,41-3,07]$, debido a razones equivalentes al canal 2, pero con rangos aún mayores debido a que las detecciones en el canal 4, generan las señales de voltaje más altas en comparación a los otros canales cuando detecta ampollas con microfisuras.

5.2.1. Discusiones

5.2.1.1. Circuito

En los resultados obtenidos, se puede notar que la máquina obtiene diferenciales de voltaje diferentes según el contenedor que se examine y en ocasiones según la ubicación que ocupe el contenedor. El voltaje es el que la máquina ocupa para saber si existe o no una microfisura. En la detección automática de microfisuras siempre ocurrirá un cambio de señal de existir una microfisura [73]. El paso de la señal de alto voltaje al encontrarse con una falla estructural en el contenedor generará un aumento en la señal debido a que la pared de entrada en la señal perderá su capacidad de acumular carga como si fuera un capacitor [73]. La siguiente figura 5.54 ilustra el funcionamiento general de la máquina:

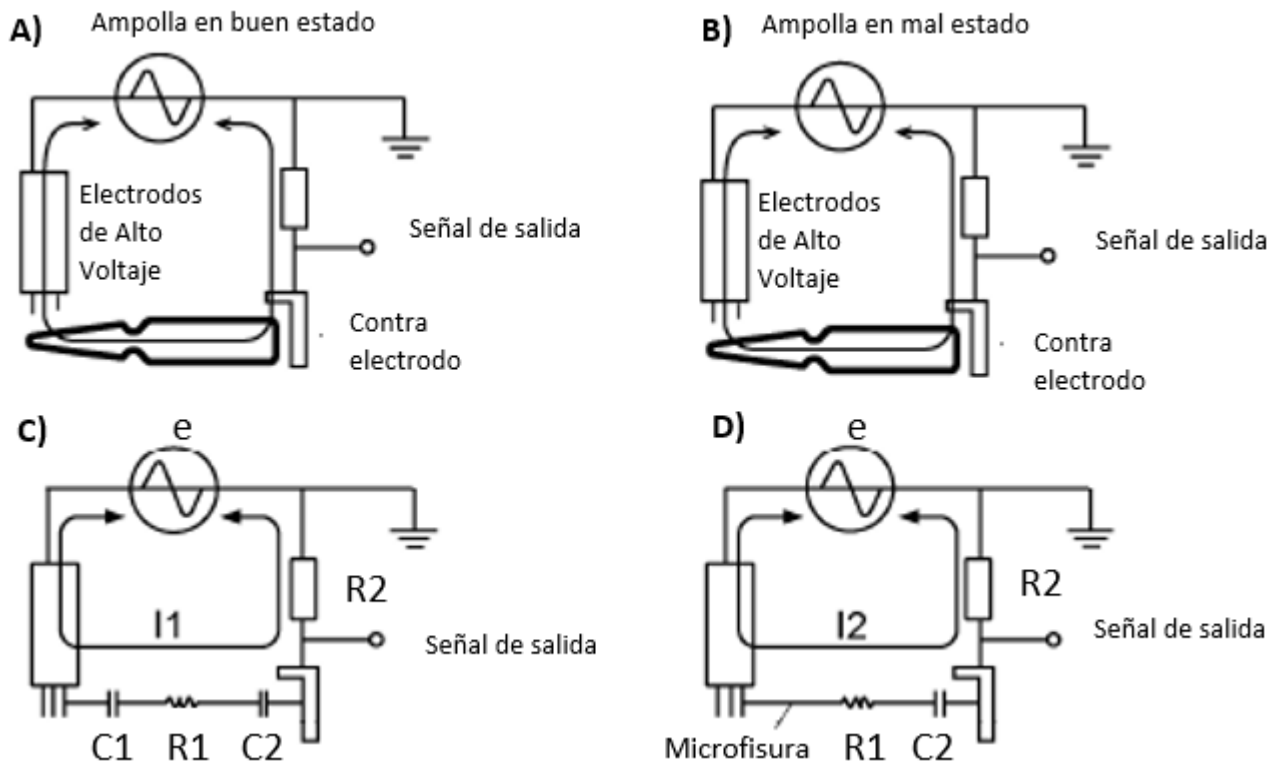


Figura 5.54: Circuitos equivalentes en inspección de microfisuras, figura adaptada de [73]

En la figura 5.54 en la sub figura a) y c) podemos observar los circuitos equivalentes al tener una ampolla en buen estado. En la sub figura b) y d) se aprecian los circuitos equivalentes cuando se tiene una ampolla con una microfisura. Donde:

- e: corresponde a la señal de entrada de alto voltaje, en forma sinusoidal semejante a la expresión $E_m \text{SENO}(wt + \theta)$, donde E_m es la amplitud de la señal, w es la frecuencia de oscilación, t es el tiempo en segundos y θ es el desfase de la oscilación de la señal.
- C1: Corresponde a la pared de entrada de la señal de alto voltaje. Esta se simboliza con una C debido a la característica del material para acumular carga y comportarse como un capacitor.

- C2 es el símil de C1 pero en la pared de salida de la señal.
- R1: Resistencia atribuida al producto dentro de la ampolla de vidrio, esta es equivalente al inverso de la conductividad atribuida al mismo.
- R2: Es un factor de corrección, supone la idea de que la llegada al sensor posee cierta pérdida de información por lo que se comporta como una resistencia.

Al tener una ampolla con una microfisura, la falla estructural quita a dicha pared la capacidad de acumular carga por lo que se pierde uno de los capacitores del circuito lo que generaría una amplificación de la señal de salida y se reconocería como una microfisura.

Esto se demuestra resolviendo los circuitos de corriente alterna en la figura 5.54, en el caso de tener una ampolla en buen se tiene que:

$$|V_{altovoltaje}| = |Z_{total} \cdot I_{ampollabuena}| \quad (5.33)$$

Donde Z_{total} corresponde a la impedancia total de la corriente alterna, al tener el circuito de una ampolla aceptada, este posee dos capacitores y una resistencia en serie por lo que la impedancia total se calcula como la sumatoria de las impedancias de cada component e:

$$Z_{total} = \frac{1}{W \cdot C_{1j}} + R_1 + \frac{1}{W \cdot C_{2j}} + R_2 \quad (5.34)$$

$$Z_{total} = \frac{1}{W} \cdot \left(\frac{1}{C_{1j}} + \frac{1}{C_{2j}} \right) + (R_1 + R_2) \quad (5.35)$$

Luego al ser el voltaje una componente vectorial, se debe pasar a trabajar con su magnitud, por lo que se procede a calcularlo:

$$E_m \text{SENO}(Wt + \theta) = \sqrt{\left(\left(\frac{1}{W} \cdot \left(\frac{1}{C_{1j}} + \frac{1}{C_{2j}} \right) \right)^2 + (R_1 + R_2)^2 \right) \cdot I_{ampollabuena}^2} \quad (5.36)$$

Luego despejando la corriente presente en el circuito:

$$I_{ampollabuena} = \frac{E_m \text{SENO}(Wt + \theta)}{\sqrt{\left(\frac{1}{W} \cdot \left(\frac{1}{C_{1j}} + \frac{1}{C_{2j}} \right) \right)^2 + (R_1 + R_2)^2}} \quad (5.37)$$

Luego despejando el voltaje que pasa por el sensor R_2 , considerando que la corriente es constante en todo el circuito, se tiene:

$$V_{ampollabuena} = \frac{R_2 \cdot E_m \text{SENO}(Wt + \theta)}{\sqrt{\left(\frac{1}{W} \cdot \left(\frac{1}{C_{1j}} + \frac{1}{C_{2j}} \right) \right)^2 + (R_1 + R_2)^2}} \quad (5.38)$$

El despeje de la expresión del circuito con una ampolla defectuosa es equivalente solo que no se tiene la impedancia de la pared que posee una micro fisura C1, por lo que la expresión a

la que se llega es equivalente y se tiene que:

$$V_{ampollamala} = \frac{R_2 \cdot E_m \text{SENO}(Wt + \lambda)}{\sqrt{\left(\frac{1}{W} \cdot \left(\frac{1}{C_{2j}}\right)\right)^2 + (R_1 + R_2)^2}} \quad (5.39)$$

por lo que se confirma que:

$$V_{ampollamala} > V_{ampollabuena} \quad (5.40)$$

A raíz de este circuito podemos ver como se da la influencia de seleccionar correctamente una señal de entrada de alto voltaje a un contenedor en conjunto con su referencia superior. Debido a que si seleccionamos un valor de alto voltaje máximo por ejemplo de nivel 6, el cual corresponde a 28KV, la señal saliente del sistema será inmediatamente más alta y de tener un GAP incorrectamente configurado, es probable que la máquina rechace todos los contenedores sin importar si tienen o no microfisuras.

La sensibilidad no se ve como tal en el circuito, pero, sería un atenuador de la señal de entrada, la cual es configurable por canal de inspección. Esto se da debido a que la geometría de cada sección de la ampolla. A continuación, se ilustra un diagrama por etapas de la señal en el equipo, otorgado por personal de mantención:

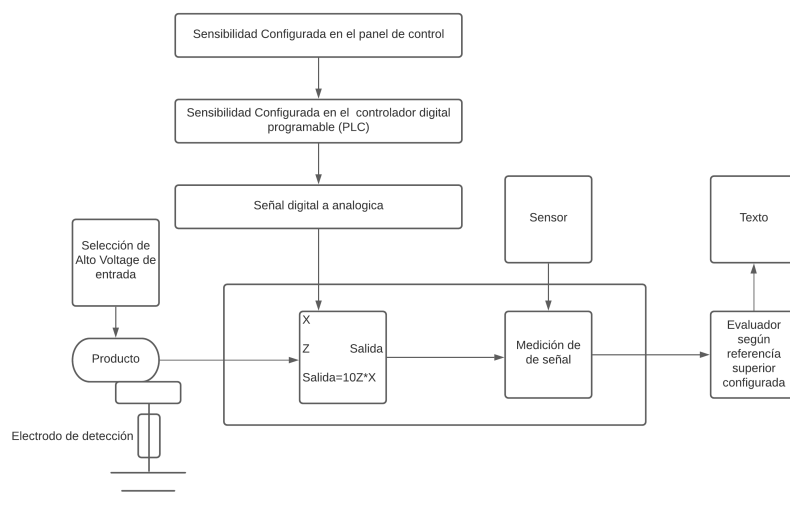


Figura 5.55: Ilustración de entrada de los parámetros de Sensibilidad y alto voltaje en un canal de inspección

Donde podemos ver que la sensibilidad es un atenuador del voltaje, parámetro que funciona para recibir cantidades independientes de voltaje por canal, dado que, en las diferentes zonas inspeccionadas de la ampolla, existen diferentes geometrías y grosores del contenedor.

5.2.1.2. Detección parcial de contenedores

Implementando un supuesto fuerte, declarando que todas las ampollas que fueron detectadas un 100% de las veces durante los 10 ensayos, tienen microfisuras. Utilizando este supuesto se da inicio a un análisis sobre los resultados sobre la falsa detección de algunos de los contenedores, debido a la respuesta, de un elevado voltaje en las ampollas que se ubican

en posiciones inmediatamente posteriores a las ampollas que fueron detectadas el 100% de los ensayos. El fenómeno del elevado voltaje en contenedores que no son los que poseen microfisuras, es debido a la presencia del alto voltaje en la zona que rodea al canal de inspección, osea, por una ionización del aire en torno a la estación de inspección. El aire es un gas que normalmente, no conduce la electricidad, empieza a hacerlo debido a la ionización de sus átomos, como consecuencia de la influencia de una fuente energética (de calor, de radiación o de un campo eléctrico, que provoca una diferencia de potencial entre los electrodos entre los que se sitúa el gas). La conducción eléctrica a través de este gas ionizado (en adelante, plasma) no sigue la ley de Ohm, sino que se rige por los procesos físicos elementales que se dan entre las partículas cargadas (electrones, iones, átomos y moléculas excitadas) transportadas en el plasma y producidas y absorbidas en los electrodos [74].

Uno de los científicos que profundizó sobre el fenómeno, de ionización del aire, observado en la experimentación en la máquina de microfisuras, fue Friedrich Paschen en 1889 [75, 79], él planteó una ley que describía el comportamiento electrostático de electrodos bajo condiciones dadas de presión y distancia [77, 79]. La chispa generada por el rompimiento del aire ocurre cuando la fuerza del campo eléctrico se vuelve lo suficientemente intensa como para acelerar los electrones a una velocidad que los hace capaces de ionizar las moléculas del aire. Los iones acelerados en este campo liberan electrones de los electrodos mediante colisión, en donde el rompimiento ocurre cuando este proceso se vuelve sostenible. Si la corriente es limitada, la descarga es un resplandor; de lo contrario, se forma un arco eléctrico. El voltaje al cual ocurre el rompimiento depende de la forma y del material de los electrodos, de la presión del gas y de la distancia de separación entre los electrodos. La dependencia más importante es con la presión del gas y la distancia de separación de los electrodos. A presiones bajas, el rompimiento ocurre a mayores distancias [75].

La curva de Paschen está dada por la siguiente ecuación [77, 79]:

$$V_{rd} = \frac{B \cdot p \cdot d}{\ln(A \cdot p \cdot d) - \left(\ln\left(1 + \frac{1}{\gamma}\right)\right)} \quad (5.41)$$

Donde V_{rd} es el voltaje de rompimiento del dieléctrico, p es la presión, d es la distancia, A y B son constantes que dependen de la composición del gas, para aire: $A=15 \text{ cm}^{-1} \text{ Torr}^{-1}$ y $B=365 \text{ Vcm}^{-1} \text{ Torr}^{-1}$ [79]. Finalmente, es el coeficiente de emisión de electrones secundarios.

En el estudio experimental en el estudio [79], se obtienen resultados sobre el voltaje necesario para generar el rompimiento dieléctrico en el aire en función de la distancia entre los electrodos:

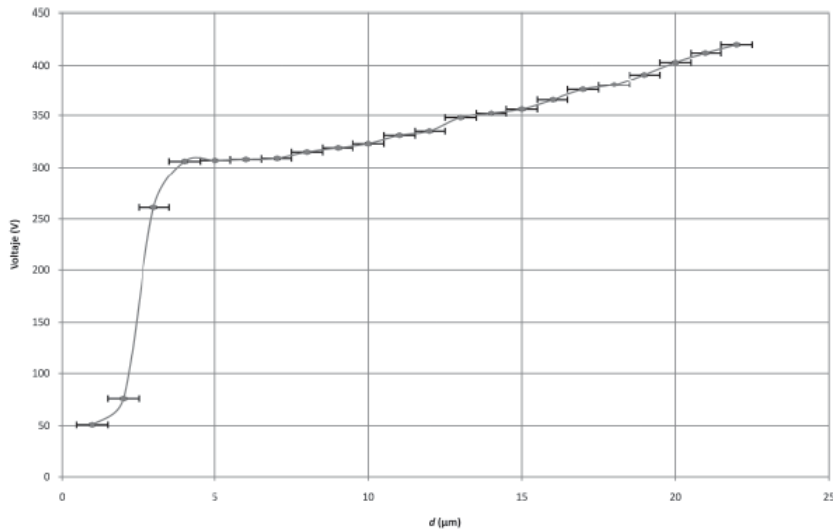


Figura 5.56: Voltaje necesario para generar un rompimiento di eléctrico en un gas (aire) en función de la cercanía de los electrodos [79]

La máquina opera con pulsos de voltaje por canal y tal como se menciona anteriormente, al estar la corriente limitada, se genera un resplandor, dado por un arco que dura una fracción de segundo, lo que genera una ionización en el interior del gas dentro de la ampolla examinada. Existen procesos que sustentan la formación de iones en contenedores con gas, por ejemplo, el mecanismo del equipo de revisión de microfisuras presenta similitud a un reactor flujo pistón utilizado para la formación de ozono mediante a la catálisis de oxígeno [81]. El método de catálisis es dentro de una válvula donde se ingresa oxígeno gaseoso y utilizando alto voltaje se ioniza el oxígeno obteniendo una salida de ozono, con la diferencia que en los ensayos realizados no se por objetivo generar una arco que ioniza el gas, esto es solo un fenómeno que se da en los contenedores fisurados.

Considerando que los ensayos realizados para esta memoria, se utilizaron valores de alto voltaje de 20 KV, es posible que todas las ampollas con microfisuras, tal como se vio en la sección anterior, al perder una capacidad aisladora, aumentan su voltaje de salida y generan un arco de voltaje en el circuito por dentro de la ampolla pero sumado a esto, a través de dicha microfisura, se liberan iones al ambiente debido a que a altos valores de voltajes el aire se ioniza formando ozono como se muestra en la ecuación a continuación [80].



El estado inicial de la ionización en la ecuación 5.42, son los iones que se liberan al ambiente, cuando se tiene una fisura, disminuyendo la resistividad del aire, haciéndolo al gas más conductor debido al alza en la concentración de iones cercanos a una estación de inspección. El alza en la concentración de iones de oxígeno impactará en los contenedores contiguos debido a que el aire se comportará más como un conductor, esto elevará la señal de respuesta en los contenedores contiguos, los cuales se cargarán antes de llegar a la estación de inspección dado que el pulso de voltaje del contenedor con microfisura también logrará viajar hacia el contenedor contiguo, luego dicho contenedor contiguo llegará pre cargado a la estación de

inspección. Este fenómeno afectará a los canales de inspección expuestos en la figura 5.57:

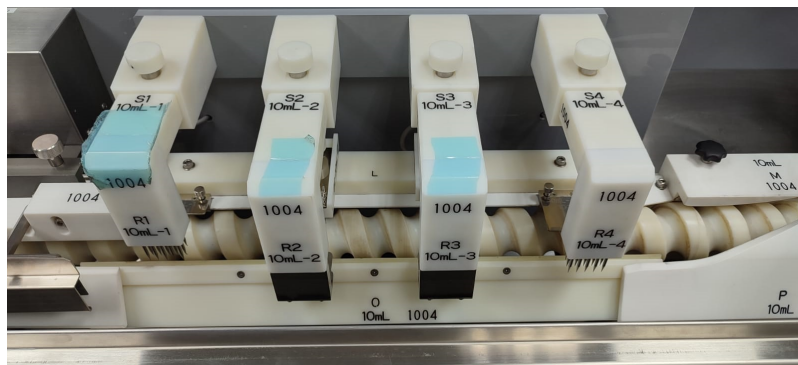


Figura 5.57: Configuración en serie de los canales de inspección en la máquina Detectora de microfisuras NIKKA Densok HDB II ASR

Ahora bien, este fenómeno está regulado, debido a que si solo se señala lo anterior, resultaría en una constante acumulación de iones dentro de los canales de inspección de la máquina. El proceso de des-ionización del aire es algo que ocurre en cuestión de segundos, trabajos experimentales realizados en [82] se observan datos sobre la des-ionización, tiempo en la escala de los microsegundos. En dicho tiempo, el aire recupera su resistividad eléctrica, por lo que esto es lo que justifica el comportamiento anómalo en únicamente los contenedores contiguos y no desencadena un rechazo continuo desde la primera liberación de iones. El proceso de des-ionización del trabajo [82] se ilustra en la siguiente figura:

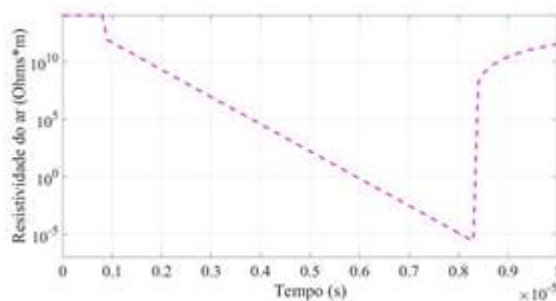


Figura 5.58: Gráfico de respuesta en la resistividad del aire en función del tiempo luego de un pulso de alto voltaje [82]

Este fenómeno no posee un carácter totalmente negativo en la clasificación de la máquina, si bien, mirado desde otra perspectiva, podría ser una oportunidad de validación en la detección de microfisuras dentro del algoritmo de la máquina. Donde por ejemplo, para calificar una ampolla como rechazada por microfisuras, el algoritmo deba detectar las ampollas contiguas a la que genere una señal de voltaje por sobre la referencia superior, donde para rechazar una ampolla se debe inspeccionar una ventana e inspeccionar que exista un alza de voltaje en ambas ubicaciones del contenedor que supere el umbral de referencia superior. a modo de ilustración se puede ver la figura 5.43, donde el contenedor 1 genera este efecto en el contenedor que le sigue y en el que se le antepone, si bien, este efecto es mayormente perceptible en el contenedor 32 que es el que le sigue, es una manera de validar la presencia de una microfisura en el contenedor 1.

Cuando una ampolla sin microfisura entra después de una ampolla con microfisura a la máquina, la probabilidad de que ocurra un falso rechazo de dicha ampolla es altamente probable. Para ilustrar la situación tomaremos el ejemplo de la figura 5.38, la ampolla número 23, la cual es una ampolla que se supone buena (dado que no posee 100 % de detecciones), entra después de la ampolla 1 la cual si se supone fisurada. En este caso lo que ocurre es que la ampolla 1 es que se da el fenómeno de interrupción del aire, formando iones dentro del contenedor los cuales salen a través de la fisura, ionizando una masa de aire cercana a la estación de inspección. La ampolla número 23, al estar en una posición inmediatamente posterior, empieza a acercarse a esta masa de aire ionizada y el pulso de voltaje de la ampolla 1 alcanza a la ampolla 23. Luego la ampolla 23 antes de recibir su respectivo pulso ya está precargada al momento de iniciar su inspección mediante un pulso de voltaje, dando una respuesta elevada de voltaje a la máquina. El que un contenedor bueno sea detectado por entrar después de uno fisurado está relacionado estrictamente a que el contenedor bueno está siempre acercándose a la masa de aire ionizada.

En el escenario donde una ampolla buena entra antes de una ampolla con microfisuras, el efecto de alza en el voltaje es menor, dado que al contrario del escenario anteriormente mencionado, la ampolla buena se está alejando de la masa de aire ionizado, lo que hace más difícil que el pulso eléctrico de la inspección de la ampolla fisurada, cargue a la ampolla buena. De todas formas el efecto de pre-carga si se da en menor grado en este escenario, dado que existen múltiples estaciones de inspección en serie. Por ejemplo, una ampolla buena que ya pasó por el canal de inspección 1, es alcanzada por el pulso de voltaje una ampolla mala que está en el canal 1 en ese momento, el efecto de la pre-carga para la ampolla buena será visibilizado en el canal 2 de inspección. La figura 5.39, ilustra esta situación con los contenedores 2 y 3.

A pesar de que se identifica que el equipo de inspección de microfisuras, posee un error asociado a la detección de contenedores en supuesto buen estado. La merma que genera esta máquina en operaciones de rutina es muy baja, del orden de 10 contenedores por 100.000 revisados. Considerando que el falso rechazo podría llegar a alcanzar el 50 % de esa merma dado que por cada contenedor supuestamente fisurado, se lleva consigo a la ampolla contigua, de todas formas es una merma aceptable, dado que la pérdida real de esos 10 contenedores rechazados serían en realidad 5, por lo que se debe evaluar si el costo de mitigar este error es más bajo que aceptarlo. Una razón que aporta a la poca detección de defectos de microfisuras en esta etapa de inspección, es que esta máquina es la última en ingresar el lote de productos terminados, o sea que ya se filtraron ampollas defectuosas en procesos previos, como la esterilización en autoclave, la cual posee un prevacio que merma una parte de las ampollas fisuradas y la revisión en EISAI la cual también ya descartó parte de las ampollas defectuosas.

En cuanto a los medicamentos expuestos a altas señales de voltaje, la presencia de ozono o iones de oxígeno generan un riesgo de oxidación de la solución. El fenómeno de la oxidación, el cual corresponde a la pérdida de electrones por un átomo o molécula. Una molécula con déficit de electrones es más difícil de oxidar que una molécula rica en electrones. Una de las principales enzimas en el hígado encargadas de metabolizar moléculas por oxidación son la familia del citocromo P450 o enzimas Cyp[84]. Las enzimas Cyp funcionan oxidando moléculas pequeñas, incluyendo fármacos y toxinas ambientales. La reacción de oxidación aumenta la polaridad de las moléculas, haciéndolas más solubles en agua y facilitando su excreción. Generalmente, si un fármaco se oxida fácilmente, se eliminará más rápidamente dentro del

cuerpo en comparación con un fármaco difícil de oxidar. Una característica relevante de un fármaco es que debe ser metabólicamente estable[83], lo que significa que debe permanecer en el cuerpo durante un período de tiempo suficiente, a fin de ser eficaz. No se realizaron mediciones sobre la tasa de generación de ozono dentro de los contenedores utilizados, pero se estima que no es suficiente para afectar la eficacia del medicamento debido a que si la molécula de el mismo fuera oxidable, no sería llenada con aire sino con nitrógeno. Queda propuesto para futuros avances en la calificación del equipo de detección de microfisuras estudiar el fenómeno de falsos positivos variando el gas utilizado para la etapa de llenado. En cuanto al Sulfato de Magnesio, es una sal que presenta sus elementos en su estado máximo de oxidación por lo que esto mitiga el riesgo en torno a ese medicamento en específico, pero en otros casos como moléculas orgánicas o sales reducidas, dichas soluciones estarían expuestas al riesgo de la oxidación.

5.2.1.3. Tamaño de microfisura

El riesgo de tener una microfisura, no es en si mismo la microfisura, sino los organismos que puedan ingresar a través de la misma:

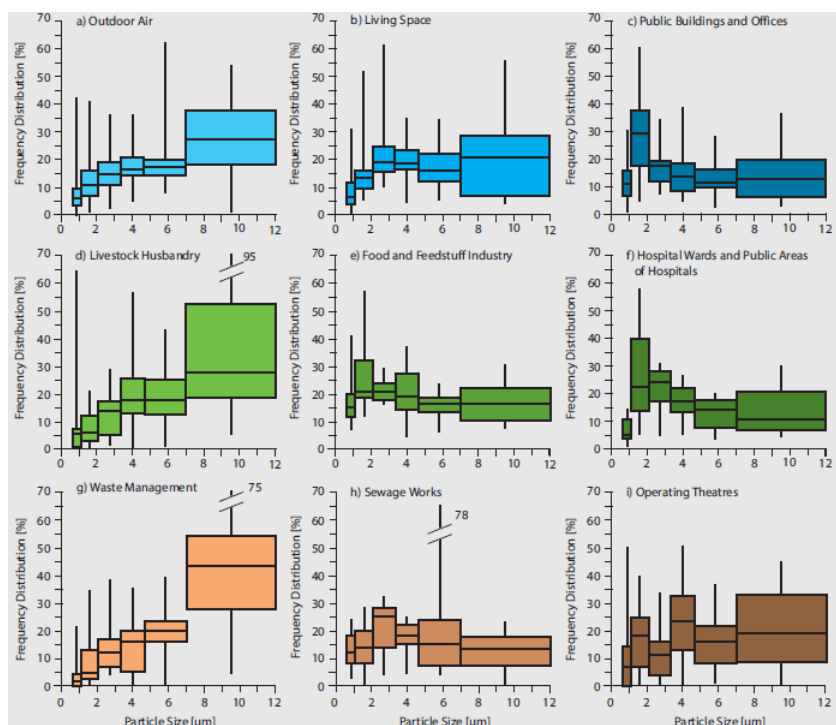


Figura 5.59: Distribución del tamaño de las partículas transportadas por el aire que transportan bacterias mesófilas cultivables en diferentes entornos.[86]

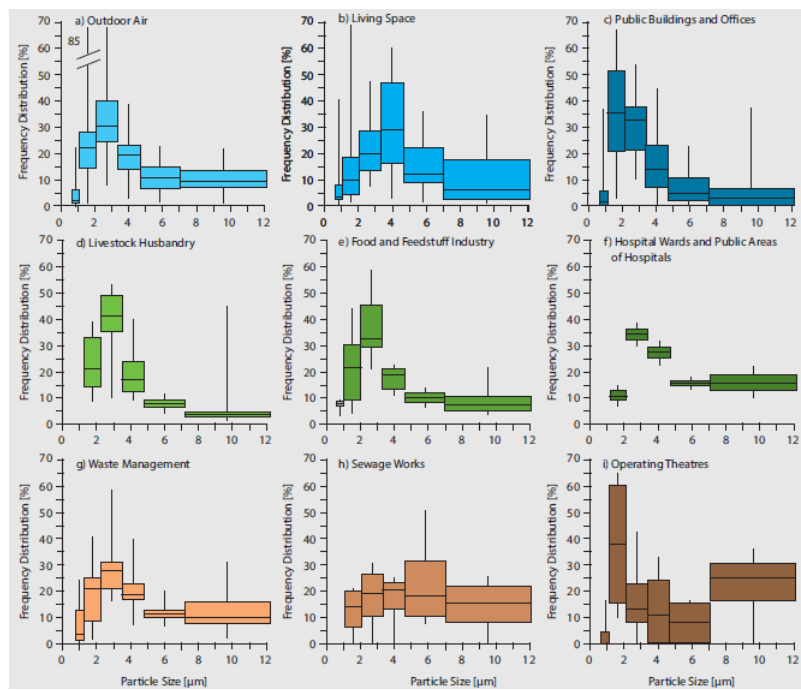


Figura 5.60: Distribución del tamaño de las partículas transportadas por el aire que transportan hongos mesófilos cultivables en diferentes entornos.[86]

En las figuras 5.59 y 5.60 se puede ver diagramas de caja y bigote de 197 bases de datos sobre con que frecuencia se encuentran diferentes tipos de microorganismos en un determinado ambiente con un determinado tamaño, los cuales son medidos en μm , estas medidas indican que existen tanto hongos como bacterias mesófilas que se transportan en partículas presentes en el aire las cuales podrían entrar y contaminar una solución en un contenedor que contenga microfisuras con un tamaño entre $0,65\mu m$ y los $12\mu m$ aproximadamente [86]. Esto hace imperante realizar una inspección de la totalidad de los contenedores a la hora de la etapa de revisión, porque realizar solamente una revisión de partículas no evita que estas puedan ingresar en una etapa posterior mediante el traspaso de los contenedores en diferentes ambientes tales como espacios en clínicas por ejemplo, como se indica en la subfigura f) de las figuras 5.59 y 5.60, donde las partículas con bacterias bajo la medida de $1\mu m$ poseen una frecuencia del 10% en el ambiente y los hongos en torno al 10% también, estos valores si bien son bajos en comparación a otros tamaños de partícula, datan una exposición al riesgo de los contenedores a una posible fuente de contaminación.

Capítulo 6

Conclusiones y Recomendaciones

6.1. Conclusiones

El presente estudio tuvo como objetivo hacer un estudio descriptivo de la línea de revisión en la planta Fresenius Kabi Chile, específicamente utilizando dos de sus medicamentos, Cianocobalamina 1mg 1mL y Sulfato de Magnesio 20 % 10mL. En el primer producto se utiliza un kit para contrastar la clasificación del personal del área de control en proceso, los cuales revisan manualmente. La máquina de inspección automática de partículas, la cual posee variables de entrada las cuales pueden emular o superar la capacidad de detección de partículas. El parámetro de entrada de la rotación, posee la función de poner en movimiento la partícula en solución, incorporando elementos como la densidad de la partícula, donde de ser seleccionada incorrectamente podría ocasionar 2 condiciones: que no eleve la partícula o que sea tan alta que al momento de actuar el freno, el vórtice no se recupere y la máquina confunda un cuerpo extraño con el vórtice forzado, dado que la superficie libre de la solución se describe como una función de segundo grado en función del eje radial y la rotación.

El freno en la región de operación que se utilizó causó impactos significativos en todas las superficies de respuesta, excepto en la precisión. Se puede ver en los diagramas de Pareto que en la mayoría de los mantos de respuesta el freno se ubica en segundo lugar en los efectos. Su correcta configuración depende de la rotación debido a que es una variable que actuará posterior a la etapa de rotación y se encargará de describir el decaimiento de la velocidad angular en la solución y el perfil de descenso de la partícula. Allí se puede ver cómo la detectabilidad posee un máximo en torno al freno nivel 6, debido a que las partículas necesitan 15.3 milímetros de distancia de recorrido en el carrusel de la máquina para estar en movimiento dentro del rango de los bits de inspección. El perfil de posición en el descenso de la partícula se modela de manera exponencial, por lo que de llegar a realizar ensayos en sus niveles más inferiores es posible que la detectabilidad de partículas descienda hasta valores cercanos a 0 tal como indican los mantos obtenidos. Alejar mucho el freno podría, eventualmente, dependiendo la viscosidad del fluido, detener todo movimiento de la partícula, y no ser detectada por el parámetro de sensibilidad dado el pequeño nivel de movimiento y diferencial que generaría la partícula.

La sensibilidad, posee la característica de ser fijada según el tamaño de partícula que se esté investigando, debido a que el diferencial de voltaje generado será dependiente del movimiento de la partícula y la sombra generada por este. Por lo que la sensibilidad la cual actúa

como referencia superior, existe para filtrar hasta cierto tamaño de partícula. Esto es debido a que los contenedores como tal jamás estarán totalmente libres de partícula, esto es muy difícil pero existe un rango hasta donde se puede medir la efectividad y construir kits para medir la efectividad de la máquina.

Se demostró el comportamiento no lineal del sistema y analizados en detalle utilizando un método matemático y estadístico conocido como metodología de superficie de respuesta, que permitió identificar las interdependencias entre las respuestas de falso rechazo y detectabilidad y para calcular, a través de un número limitado de experimentos, los valores óptimos de los parámetros que permiten alcanzar parcialmente los criterios de aceptación. El criterio de falso rechazo se mantuvo por sobre lo buscado por la empresa el cual corresponde a un 5%. El modelo no fue capaz de predecir el falso rechazo, esto se atribuye a la calificación de ciertos contenedores por parte del personal humano, los cuales no fueron suficientemente detectados por parte de control en proceso pero si por la máquina. Este resultado se considera óptimo de todos modos debido a que es capaz de superar la detectabilidad de control en proceso, sacrificando su valor en precisión en pos de no generar falsos negativos los cuales corresponden al riesgo real para el paciente.

En cuanto a los índices, presentaron una leve variabilidad debido a como estaba distribuido inicialmente el Knapp test. Existían 253 contenedores catalogados como libres de partículas y solo 28 como rechazados, lo que afectaba la estadística donde los contenedores rechazados no eran capaces de movilizar a los índices como la especificidad, exactitud y precisión, dado que estos incorporaban en su cálculo los contenedores calificados libres de partículas. y al ser notoriamente más, eran capaces de realizar mayores cambios. La positividad no se vio afectada por las diferencias en las cantidades de los datos debido a que este índice está construido únicamente sobre los contenedores calificados como detectados.

La detección de microfisuras es una etapa posterior a la detección de particulado. Hoy en día se ocupa un set de parámetros por tamaño de contenedor, esencialmente variando el alto voltaje. Se utilizó una sal en su formato de 10 mL, donde se generan "peaks" de voltaje superiores a los 5V aproximadamente, al momento de detectar microfisuras en algunos contenedores, esencialmente en los canales 2, 3 y 4. y en el canal 1 no, esto podría deberse a que el cuello de la ampolla a pesar de posiblemente ser una zona frágil, también es la que posee menos contacto con otras ampollas debido a su angostura en comparación con las otras partes del contenedor.

Realizando un estudio desagregado con 40 ampollas muestreadas de diferentes lotes del mismo producto durante la etapa de producción, donde se muestrearon inicialmente 5 ampollas de la bandeja de ampollas con microfisuras de la máquina y 35 ampollas de la zona de la bandeja de aceptación. Estas ampollas luego de realizar 10 ensayos con la máquina presentó un fenómeno de alzar la señal de respuesta en voltaje de ampollas en ubicaciones inmediatamente aledañas a las ampollas que habían sido detectadas el 100% de los ensayos, siendo esta una causa contribuyente al error aleatorio de la máquina, la cual no estaría comportándose de manera independiente por contenedor en cada contenedor. El fenómeno se manifiesta debido a la configuración en serie en los cuatro canales de inspección, donde los peaks de voltajes generados en una ampolla con microfisuras, liberan una cantidad de iones que ionizan una masa de gas(aire) en torno al canal de inspección que afecta a los

contenedores que están acompañando es posiciones aledañas, cargando anticipadamente los contenedores aledaños antes de entrar a sus canales de inspección próximos y disminuyendo la resistividad del ambiente al llegar al canal de inspección, generando falsos rechazos en la mayoría de las ocasiones. La ley de Paschen sostiene el fenómeno de ionización de los gases expuestos a altos voltajes depende del tipo de gas y de la distancia recorrida por el arco generado por el alto voltaje y las ampollas están separadas por una distancia aproximada a 1cm y llenas parcialmente de una solución salina altamente conductora la cual esta encapsulada en conjunto con una fracción de aire que se ve expuesta a arcos de voltaje de 20kV, lo que está sujeta a una disrupción eléctrica del aire generan iones de oxígeno en el contenedor los cuales de existir una falla estructural son liberadas al exterior en torno al canal de inspección.

6.2. Recomendaciones y Proyecciones

Para la validación de parámetros en la maquinaria de inspección de partículas, se recomienda realizar un kit con una cantidad equivalente de contenedores por sobre un 70 % de detectabilidad y contenedores con una detectabilidad por debajo el 30 %, debido a que de esta manera los índices generados por cada ensayo de parámetros utilizado en la metodología Box-Behnken tendrían un cambio y un rango dependiente de manera equivalente por las dos zonas de clasificación y no solo por las ampollas libres de partículas las cuales al ser una mayor cantidad impactaban en el índice con mayor influencia que las ampollas con partículas. Me parece una oportunidad de mejora examinar un perfil de caída de la partícula en contenedores dependiendo la viscosidad de cada producto, donde a raíz de eso se pueda estudiar el tiempo que necesita para ubicarse dentro de los bits de inspección y definir un freno y un nivel de rotación a raíz de un modelo de simulación a través de fotogramas, otorgando soluciones numéricas a las ecuaciones de Navier Stokes.

En estudios posteriores, se propone también incorporar a la viscosidad como un parámetro a modo de validar la elaboración de un bracketing valido, al momento de ajustar parámetros y ver la dependencia de los parámetros dada una viscosidad.

En cuanto a la máquina de detección de microfisuras una recomendación es la adquisición en el mercado internacional de un kit validado con diferentes tamaños de microfisuras por contenedor, con el fin de medir la respuesta de voltaje esperada según la microfisura. De esta manera evaluar el valor del gap, el cual es el parámetro que definirá en conjunto con el alto voltaje los tamaños de microfisuras que se deseen detectar. Este estudio no logró validar los parámetros como tal de la máquina debido a que no se conoce si los contenedores poseen o no microfisuras pero la señal de la máquina describe fenómenos que podrían indicar que es probable que algunos de los 40 contenedores utilizados posean. A modo de mejora alternativa se podría bloquear una entrada por medio en la estrella de transporte inicial del mecanismo con el fin de alejar aún más las ampollas entre sí, esto resultaría en reducir la capacidad de la máquina a la mitad pero, reduciendo la cantidad de falsos positivos en microfisuras presentes al día de hoy en el producto Sulfato de Magnesio 20 % 10mL. Otra alternativa es disminuir la velocidad de operación gradualmente y dar una ventana de des-ionización del aire en torno a los canales de inspección afectados.

A modo de proyección, se deja propuesto como estudio futuro estudiar el fenómeno de la oxidación de medicamentos con componentes orgánicos, realizando estudios en HPLC y

análisis de composición química con el fin de estudiar el cambio de la molécula luego de exponerla a altos voltajes.

Capítulo 7

Glosario y Nomenclatura

7.1. Glosario

- Microfisura: Grieta de dimensiones microscópicas.
- Detectabilidad: Promedio de las probabilidades de detección automática de los contenedores clasificados como rechazados por tener partículas con una probabilidad de detección por sobre el 70 %.
- Falso rechazo: Promedio de las probabilidades de detección automática de los contenedores clasificados como aceptados por tener una detectabilidad por debajo el 30 %.
- Disrupción electrónica: Fenómeno que ocurre cuando la fuerza del campo eléctrico se vuelve lo suficientemente intensa como para acelerar los electrones a una velocidad que los hace capaces de ionizar las moléculas del aire.
- Capacitor: dispositivo electrónico que almacena energía en un campo eléctrico interno.
- Ampolla: Contenedor de vidrio cilíndrico con la característica de estar sellado en su parte superior formando un capilar de vidrio.
- Vial : Contenedor de vidrio cilíndrico el cual esta sellado por una tapa la cual comúnmente es de plástico.
- Bracketing: Formación de familias de elementos con el fin de acotar un conjunto de elemento en subconjuntos que poseen un mejor y peor caso.
- ISP: Instituto de Salud Pública. Entidad reguladora chilena en materias de calidad en industrias relacionadas a la salud.
- GAP: Distancia por sobre un set point a modo de establece umbrales de aceptación tales como referencias superiores.
- Electrodo: Componente de un circuito eléctrico el cual alimenta una señal de voltaje a un circuito.
- Contra electrodo: Componente de un circuito eléctrico el cual recibe una señal de voltaje de un circuito.

- Carrusel de la máquina: Referido al mesón rotativo de una máquina de detección de partículas donde se cargan las ampollas y inician su ciclo de rotación, frenado e inspección.
- Bit: Unidad de inspección en un sensor de fotodiodos la cual se entiende como una unidad de superficie inspeccionada.
- Alto voltaje: Señal de voltaje la cual comúnmente esta por sobre los 600V aunque no se tiene una especificación única.
- Knapp test kit: Kit certificado de ampollas pre-revisadas por personal de control en proceso para ser contrastado con la respuesta de una máquina automática de inspección de partículas para obtener una eficiencia.
- Verdadero positivo: Respuesta correcta en la detección de algún defecto.
- Falso positivo: Detección de un defecto que no está presente.
- Verdadero negativo: Clasificación correcta de un contenedor libre de defectos.
- Falso negativo: Clasificación de un contenedor con fallas en la zona de contenedores libres de fallas.

7.2. Nomenclatura

- PoD: Probabilidad de detección (Probability of detection)
- RZE: Eficiencia de la zona de rechazo (Reject Zone Efficiency)
- ROC: En la teoría de detección de señales, una curva ROC es una representación gráfica de la positividad frente a la especificidad para un sistema clasificador binario según se varía el umbral de discriminación. (Receiver Operating Characteristic)
- AUC: Área bajo la curva de una curva ROC (Area under de curve)
- kV: Kilovoltios
- mV: Milivoltios
- apm: Ampollas por minuto
- mm: Milímetro
- RPM: Revoluciones por minuto
- CH1: Canal 1 de la máquina de detección de microfisuras
- CH2: Canal 2 de la máquina de detección de microfisuras
- CH3: Canal 3 de la máquina de detección de microfisuras
- CH4: Canal 4 de la máquina de detección de microfisuras
- FR: Falso rechazo

- w : Velocidad angular revoluciones por segundo
- r : Eje radial en coordenadas cilíndricas
- z : Eje de altura en coordenadas cilíndricas
- θ : Eje angular en coordenadas cilíndricas
- ρ : Densidad
- μ : Viscosidad dinámica
- μ_f : Viscosidad fluido
- V_θ : Velocidad angular revoluciones por segundo
- V_r : Velocidad radial
- V_z : Velocidad en el eje de altura.
- Γ : Velocidad tangencial
- Γ_o : Velocidad tangencial inicial
- P : Presión
- P_o : Presión inicial
- g : Aceleración de la gravedad
- Exp : Función exponencial
- ν : Viscosidad cinemática entendida como viscosidad dinámica dividida por la densidad.
- Re : Número de Reynolds
- F_{normal} : Fuerza normal
- F_{roce_z} : Fuerza de roce en el eje de altura
- F_{roce_theta} : Fuerza de roce en el eje angular
- F_{roce_r} : Fuerza de roce en el eje de altura
- $F_{gravedad}$: Fuerza de gravedad.
- $F_{centrifuga}$: Fuerza centrífuga
- η : Viscosidad dinámica.
- a_z : Aceleración en el eje de altura
- m : Masa de la partícula en expresiones donde no hay influencia de otras masas
- m_p : Masa de la partícula en expresiones donde hay influencia de otras masas
- m_f : Masa del fluido

- $R_{particula}$: Radio de partícula D: Diámetro de partícula
- \dot{z} : Velocidad en el eje de la altura
- t:Tiempo en segundos.

Bibliografía

- [1] Hurtado, R., Rodríguez, W., Fuentes, H., Galleguillos, C. (2009). Impacto en los beneficios de la implementación de las normas de calidad ISO 9000 en las empresas. Revista de la Facultad de Ingeniería, 23, 17-26.. [consulta: 14 June 2021]
- [2] Sector farmacéutico en Chile. (2018). [en línea]. <https://bit.ly/3GNGQWs> [consulta: 14 June 2021]
- [3] MINISTERIO DE SALUD; SUBSECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA.DECRETO 159 EXENTO ACTUALIZA NORMA TÉCNICA N° 127, NOMINADA "NORMA TÉCNICA DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA", APROBADA POR DECRETO N° 28 EXENTO, DE 2012.[En línea] <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=1050385>
- [4] Contraloría General. Gobierno de Chile.NORMA TÉCNICA N° 127, NOMINADA "NORMA TÉCNICA DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA", APROBADA POR DECRETO N° 28 EXENTO, DE 2012.[En línea] https://www.ispch.cl/sites/default/files/actualizacion_norma_tecnica_127_25_04_2013.pdf
- [5] Van den Berghe, W. (1998). Aplicación de las normas ISO 9000 a la enseñanza y la formación. Revista Europea de Formación Profesional, (15), 21-30.
- [6] Secretaría Central de ISO en Ginebra, Suiza.NORMA INTERNACIONAL.Sistemas de gestión de la calidad Requisitos .[En línea] <http://www.itvalledelguadiana.edu.mx/ftp/Normas%20ISO/ISO%209001-2015%20Sistemas%20de%20Gesti%C3%B3n%20de%20la%20Calidad.pdf>
- [7] Normas GMP en la fabricación de medicamentos.(2003).[en línea] <https://www.savlnet.cl/mundo-medico/reportajes/1398.html>. [consulta: 14 June 2021]
- [8] Ampolla de cristal marrón médica, aislada en el fondo blanco. Mock Up Template listo para su diseño. Vector EPS10).[en línea] <https://bit.ly/3Jl8Oum> . [consulta: 14 febrero 2022]
- [9] Ampollas de vidrio: riesgos e beneficios Carraretto, Antônio Roberto; Curi, Erick Freitas; Almeida, Carlos Eduardo David de; Abatti, Roberta Eleni Monteiro. Revista Brasileira de Anestesiología Ago 2011, Volumen 61 N° 4 Páginas 517 - 521
- [10] USP Standards for Quality Vaccines– Standards That Relate to Packaging and Distribution of Medicines-[2018].[En línea] <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-impact/covid-19/standards-for-quality-vaccines-packaging-and-distribution.pdf>
- [11] Tawde, S. A. (2014). Particulate matter in injectables: main cause for recalls. J. Pharmacovigil, 3(1), 1-2..

- [12] Rech, J., Fradkin, A., Krueger, A., Kraft, C., Paskiet, D. (2020). Evaluation of Particle Techniques for the Characterization of Subvisible Particles From Elastomeric Closure Components. *Journal of pharmaceutical sciences*, 109(5), 1725-1735.
- [13] EISAI AUTOMATIC INSPECTION MACHINE (AIM). (2020). PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE PERFORMANCE (Vol. 1).
- [14] Thien Pham;Pfizer;Principle Engineer. Edwin Martinez;Baxter Healthcare Sr. Engineering Manager.2016 Pharma EXPO Conference November 9th 2016. THE THEORY BEHIND AUTOMATIC INSPECTION TECHNOLOGIES FOR SUBVISIBLE-TO-VISIBLE PARTICLE DETECTION AND CONTAINER CLOSURE INTEGRITY. [en línea] <https://bit.ly/3BmBgZX>
- [15] Nikka Densok Limited. (2016). Manual de operación manual de mantenimiento: Vol. 1.3 .
- [16] RESOLUCIÓN EXENTA 1773, D.O. del 13/03/2006. APRUEBA '3GUIA PARA LA REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD' DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS EN CHILE [en línea] [https://www.ispch.cl/sites/default/files/GUIA %20DE %20ESTABILIDAD.pdf](https://www.ispch.cl/sites/default/files/GUIA%20DE%20ESTABILIDAD.pdf) [última consulta: julio 2021]
- [17] J. A. Melchore, "Sound practices for consistent human visual inspection," *AAPS PharmSciTech*, vol. 12, no. 1, pp. 215–221, 2011.
- [18] Feng Duan, Yao-Nan Wang, Huan-Jun Liu, Yang-Guo Li, A machine vision inspector for beer bottle, *Engineering Applications of Artificial Intelligence*, Volume 20, Issue 7, 2007, Pages 1013-1021, ISSN 0952-1976, <https://doi.org/10.1016/j.engappai.2006.12.008>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0952197607000036>)
- [19] Wang, Y., Zhou, B., Zhang, H. et al. A vision-based intelligent inspector for wine production. *Int. J. Mach. Learn. Cyber.* 3, 193–203 (2012). <https://doi.org/10.1007/s13042-011-0051-y>
- [20] Retiros de mercado Chile.2020.[En línea] <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2021/01/Scan05-01-2021-102942.pdf>
- [21] J. Z. Knapp and H. K. Kushner, "Generalized methodology for evaluation of parenteral inspection procedures," *J. Parenter. Drug Assoc.*, vol. 34, no. 1, pp. 14–61, 1980.
- [22] GUÍA DE INSPECCIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (GMP) PARA LA INDUSTRIA DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS . (2010). [en línea]. https://www.ispch.cl/sites/default/files/u24/Guia_Validacion_GMP.pdf
- [23] J. Ge et al., "A System for Automated Detection of Ampoule Injection Impurities," in *IEEE Transactions on Automation Science and Engineering*, vol. 14, no. 2, pp. 1119-1128, April 2017, doi: 10.1109/TASE.2015.2490061.
- [24] Kardel¹, M., Kutz¹, G., Rosito, R., von Zydowitz, H. QUALITY AND ECONOMIC EFFICIENCY OF INSPECTION-METHODS.
- [25] Melchore Jr, James. (2010). Prerequisites for Optimized Performance of the Eisai 1088W Automated Inspection System. *PDA journal of pharmaceutical science and technology / PDA*. 64. 574-80.

- [26] Aguilar Mejía, M. F. (2014). Comparación y evaluación de la revisión de ampollas para uso inyectable por sistema mecánico y manual (Doctoral dissertation, Universidad de San Carlos de Guatemala).
- [27] Arbeláez, M. B., Salazar, O. A., Vargas, J. A. M. (2007). Método ANOVA utilizado para realizar el estudio de repetibilidad y reproducibilidad dentro del control de calidad de un sistema de medición. *Scientia et technica*, 1(37)
- [28] Grazia Leonzio, ANOVA analysis of an integrated membrane reactor for hydrogen production by methane steam reforming, *International Journal of Hydrogen Energy*, Volume 44, Issue 23, 2019, Pages 11535-11545, ISSN 0360-3199, <https://doi.org/10.1016/j.ijhydene.2019.03.077>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360319919310560>)
- [29] M.S. Hossain, N.A. Rahim, M.M. Aman, Jeyraj Selvaraj, Application of ANOVA method to study solar energy for hydrogen production, *International Journal of Hydrogen Energy*, Volume 44, Issue 29, 2019, Pages 14571-14579, ISSN 0360-3199, <https://doi.org/10.1016/j.ijhydene.2019.04.028>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360319919314193>)
- [30] M. Moreno, J. Villarraga, R. Moreno, "Diagnóstico de fallas tempranas de rodamientos en mecanismos susceptibles al desbalanceo y a la desalineación," *Rev. UIS Ing.*, vol. 18, no. 2, pp. 187-198, 2019. doi: 10.18273/revuin.v18n2-2019018
- [31] Badii Zabeh, Mohammad Hosein y Castillo, J. y Rodríguez, M. y Wong, A. y Villalpando Cadena, Paula (2007) Diseños experimentales e investigación científica = Experimental designs and scientific research. *Innovaciones de Negocios*, 4 (8). pp. 283-330. ISSN 2007-1191
- [32] Gutiérrez, P.H.; De la Vara, R. *Análisis y Diseño de Experimentos*, 3rd ed.; Mc Graw Hill: Mexico City, Mexico, 2012; pp. 184-206.
- [33] Soto-Madrid, D.; Gutiérrez-Cutiño, M.; Pozo-Martínez, J.; Zúñiga-López, M.C.; Oleazar, C.; Matiacevich, S. Dependence of the Ripeness Stage on the Antioxidant and Antimicrobial Properties of Walnut (*Juglans regia* L.) Green Husk Extracts from Industrial By-Products. *Molecules* 2021, 26, 2878. <https://doi.org/10.3390/molecules26102878>
- [34] Díaz-Villamil, C.A.; Alzate-Ramirez, A.L. Arias-Jaramillo, Y.P. (2020). Evaluación mecánica y mineralógica de un cemento de metacaolín utilizando el método de superficie de respuesta. *Revista EIA*, 17(33) enero-junio, Reia33009 pág. 1-12. Disponible en: <https://doi.org/10.24050/reia.v17i33.1336>
- [35] Garling, L. K., Woods, G. P. (1994). Enhancing the analysis of variance (ANOVA) technique with graphical analysis and its application to wafer processing equipment. *IEEE Transactions on Components, Packaging, and Manufacturing Technology: Part A*, 17(1), 149-152.
- [36] Arvanitoyannis, I. S., Savelides, S. C. (2007). Application of failure mode and effect analysis and cause and effect analysis and Pareto diagram in conjunction with HACCP to a chocolate-producing industry: a case study of tentative GMO detection at pilot plant scale. *International journal of food science technology*, 42(11), 1265-1289.
- [37] Arvanitoyannis, I. S., Varzakas, T. H. (2007). Application of failure mode and effect analysis (FMEA), cause and effect analysis and Pareto diagram in conjunction with

- HACCP to a potato chips manufacturing plant. *International journal of food science technology*, 42(12), 1424-1442.
- [38] Ferreira, S. C., Bruns, R. E., Ferreira, H. S., Matos, G. D., David, J. M., Brandão, G. C., ... Dos Santos, W. N. L. (2007). Box-Behnken design: an alternative for the optimization of analytical methods. *Analytica chimica acta*, 597(2), 179-186.
- [39] López, E. A., Bosque-Sendra, J. M., Rodríguez, L. C., Campaña, A. G., Aaron, J. J. (2003). Applying non-parametric statistical methods to the classical measurements of inclusion complex binding constants. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 375(3), 414-423
- [40] M.A. Bezerra, R.E. Santelli, E.P. Oliveira, L.S. Villar, L.A. Escaleira. 2008. Response surface methodology (RSM) as a tool for optimization in analytical chemistry. *Talanta*, 76(5), 965–977.
- [41] R.H. Myers, D.C. Montgomery; C.M. Anderson-Cook. 2009. Response surface methodology : process and product optimization using designed experiments. 3rd Edition.
- [42] Chen, Y. D., Chen, W. Q., Huang, B., Huang, M. J. (2013). Process optimization of K₂C₂O₄-activated carbon from kenaf core using Box–Behnken design. *Chemical Engineering Research and Design*, 91(9), 1783-1789.
- [43] Nunes, C. A., Guerreiro, M. C. (2011). Estimation of surface area and pore volume of activated carbons by methylene blue and iodine numbers. *Química Nova*, 34, 472-476.
- [44] Om Prakash, Mahe Talat, S.H. Hasan, Rajesh K. Pandey, Factorial design for the optimization of enzymatic detection of cadmium in aqueous solution using immobilized urease from vegetable waste, *Bioresource Technology*, Volume 99, Issue 16, 2008, Pages 7565-7572, ISSN 0960-8524, <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2008.02.008>.
- [45] Manohar, M., Joseph, J., Selvaraj, T., Sivakumar, D. (2013). Application of Box-Behnken design to optimize the parameters for turning Inconel 718 using coated carbide tools. *International Journal of Scientific Engineering Research*, 4(4), 620-644.
- [46] Yin, G., Dang, Y. (2008). Optimization of extraction technology of the Lycium barbarum polysaccharides by Box–Behnken statistical design. *Carbohydrate polymers*, 74(3), 603-610.
- [47] Endo, T., Watanabe, T., Yamamoto, A. (2015). Confidence interval estimation by Bootstrap method for uncertainty quantification using random sampling method. *Journal of Nuclear Science and Technology*, 52(7-8), 993-999.
- [48] Hiller, J., Genta, G., Barbato, G., De Chiffre, L., Levi, R. (2014). Measurement uncertainty evaluation in dimensional X-ray computed tomography using the Bootstrap method. *International journal of precision engineering and manufacturing*, 15(4), 617-622.
- [49] Aggogeri, F., Barbato, G., Barini, E. M., Genta, G., Levi, R. (2011). Measurement uncertainty assessment of Coordinate Measuring Machines by simulation and planned experimentation. *CIRP Journal of Manufacturing Science and Technology*, 4(1), 51-56.
- [50] Hu, Y. M., Liang, Z. M., Li, B. Q., Yu, Z. B. (2013). Uncertainty assessment of hydrological frequency analysis using Bootstrap method. *Mathematical Problems in Engineering*, 2013.

- [51] Mirmiran, P. A. R. V. I. N., Esmailzadeh, A., Azizi, F. (2004). Detection of cardiovascular risk factors by anthropometric measures in Tehranian adults: receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. *European journal of clinical nutrition*, 58(8), 1110-1118.
- [52] Soluade, O. A. (2010). Establishment of confidence thresholds for interactive voice response systems using ROC analysis. *Communications of the IIMA*, 10(2), 4.
- [53] Rueda, J. M. R., Ferrer, V. G., González, T. D. J. M., Carvajal, A. N. C. (2018). Regresión logística binaria para crear un modelo predictivo de daño hepático en el paciente séptico. *Acta Médica del Centro*, 12(1), 10-18.
- [54] Moreno Zapata, J. S. (2021). GRILLA: Grouping Recall Least Lazy Algorithm. Modelo matemático para cobranza selectiva usando técnicas de aprendizaje automático (Doctoral dissertation, Universidad EAFIT).
- [55] (Pedro J.Mendez, 2012)Guideline for Product Set Up Particulate Matter Detection.p6-7
- [56] S.A. Pasma, R. Daik, M.Y. Maskat, O. Hassan. 2013. Application of Box-Behnken Design in Optimization of Glucose Production from Oil Palm Empty Fruit Bunch Cellulose. *International Journal of Polymer Science*, 1-8.
- [57] Gutiérrez, P.H.; De la Vara, R. *Análisis y Diseño de Experimentos*, 3rd ed.; Mc Graw Hill: Mexico City, Mexico, 2012; pp. 384-432.
- [58] Domingo, A. M. (2011). *Apuntes de mecánica de fluidos*.
- [59] Manjón, F. J., Villalba, J. M., Arribas, E., Nájera, A., Beléndez, A., Monsoriu, J. A. (2013). Vórtices no estacionarios en un vaso de agua. *Revista Brasileira de Ensino de Física*, 35(3), 1-11.
- [60] Villalba Montoya, J. M., Nájera López, A., Arribas Garde, E., Beléndez, A. (2015). *Física didáctica y vórtices*.
- [61] G.K. Batchelor, *An introduction to Fluid Dynamics* (Cambridge University Press, New York, 2000).
- [62] J.M. Goodman, *Am. J. Phys.* 37, 864 (1969).
- [63] Yu, P., Lee, T. S., Zeng, Y., Low, H. T. (2006). Effects of conical lids on vortex breakdown in an enclosed cylindrical chamber. *Physics of Fluids*, 18(11), 117101.
- [64] Mullin, T., Kobine, J. J., Tavener, S. J., Cliffe, K. A. (2000). On the creation of stagnation points near straight and sloped walls. *Physics of Fluids*, 12(2), 425-431.
- [65] Mullin, T., Tavener, S. J., Cliffe, K. A. (1998). On the creation of stagnation points in a rotating flow.
- [66] Panagiotakakos, G. (2017). *A Novel Formulation for Steady and Decaying Turbulent Line Vortices* (Doctoral dissertation, Concordia University).
- [67] Verdugo Leal, R. H. (2013). *Diseño y cálculo de un agitador de fluidos*.
- [68] José G. Delgado-Linares, Carlos Gutiérrez, Franklin Salazar, Mairis Guevara, Ronald Mercado, Juan Carlos Pereira, *Aplicación de conceptos clásicos de la Física en la práctica ingenieril. La ley de Stokes como herramienta conceptual en el análisis de procesos de deshidratación del petróleo*, *Educación Química*, Volume 24, Issue

- 1, 2013, Pages 57-62, ISSN 0187-893X, [https://doi.org/10.1016/S0187-893X\(13\)73196-3](https://doi.org/10.1016/S0187-893X(13)73196-3).
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0187893X13731963>)
- [69] Alinaghi Salari, Mohsen Karmozdi, Reza Maddahian, Bahareh Firoozabadi, Analytical study of single particle tracking in both free and forced vortices, *Scientia Iranica*, Volume 20, Issue 2, 2013, Pages 351-358, ISSN 1026-3098, <https://doi.org/10.1016/j.scient.2013.02.011>.
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1026309813000175>)
- [70] Ge, J., Xie, S., Wang, Y., Liu, J., Zhang, H., Zhou, B., ... Sun, Y. (2015). A system for automated detection of ampoule injection impurities. *IEEE Transactions on Automation Science and Engineering*, 14(2), 1119-1128.
- [71] Borrego Corchado, C. (2016). Desarrollo de un nuevo método espectrofluorimétrico para la determinación de aluminio en moluscos
- [72] Tomšič, M., Bešter-Rogač, M., Jamnik, A., Neueder, R., Barthel, J. (2002). Conductivity of magnesium sulfate in water from 5 to 35 C and from infinite dilution to saturation. *Journal of solution chemistry*, 31(1), 19-31.
- [73] Sasaki, H., Kamimura, K. (1997). Pinhole inspection machine for sealed packages: for detection of pinholes of 0.5 μm or below. *Packaging Technology and Science: An International Journal*, 10(2), 109-118.
- [74] Medina Pacheco, M. G., Vega Guashca, A. R. (2012). Operación de un módulo didáctico para realizar descargas en aire y aplicación de pruebas de rigidez dieléctrica para aislantes gaseosos de interruptores de distribución con la utilización de laboratorio.
- [75] F. Paschen. "Ueber die zum Funkenübergang in Luft, Wasserstoff und Kohlensäure bei verschiedenen Drucken erforderliche Potentialdifferenz". *Annalen der Physik*, Vol. 273, No. 5, 1889, pp. 69-75
- [76] W. S. Boyle and P. Kisliuk. "Departure from Paschen's Law of Breakdown in Gases". *Phys. Rev.* Vol. 97, 1955, pp. 255-259.
- [77] E. Wagenaars, M. D. Bowden, G. M. W. Kroesen. "Measurements of Electric-Field Strengths in Ionization Fronts during Breakdown" *Phys. Rev. Lett.* Vol. 98, No. 7, pp. 075002, 2007.
- [78] N. St. J. Braithwaite. "Introduction to gas discharges", *Plasma Sources Sci. Technol.* Vol. 9, No. 4, 2000, pp. 517-527.
- [79] Rodríguez, J. S., Bonilla, S., Ávila, A. (2009). Mediciones de rompimiento electrostático en separaciones micrométricas. *Revista de Ingeniería*, (29), 7-15.
- [80] Pedro, G. L. Generador de ozono por efecto corona para fines germicidas basado en un micro controlador con PWM.
- [81] Roca Sánchez, A. (2015). Estudio cinético de la descomposición catalítica de ozono.
- [82] Silva de Sá, E., Vilela Ferreira, T., Andrade, A. F., Paiva Lopes, G., Henrique de Faria, G., Negreiros Bezerra, G. V. (2019). Modelado del fenómeno de ionización del aire mediante impulsos a través del método de los elementos finitos. *Ingeniería Energética*, 40(2), 168-178.
- [83] Checa Rojas, A. (2017, 22 de Agosto) Metabolismo de fármacos. Conogasi, Conocimiento para la vida. Fecha de consulta: Diciembre 27, 2021

- [84] Bustamante, P. A. H., Huerta, P. A. H., Peñaloza, R. L. C., Loza, R. A. C., Orellana, M., Salinas, R. A. R. (2003). Estudio comparativo del consumo crónico de vino tinto sobre la expresión y la actividad del sitocromo P450 en hígado y riñón de rata. *MedUNAB*, 6(16), 4-9.
- [85] Akira Yamanaka. (2016). Prueba no destructiva de integridad del recipiente para productos de jeringas precargadas “Método de detección de fugas de alto voltaje”. *Japan PDA Academic Journal GMP and Validation*, 18 (2), 142-149.
- [86] Clauß, M. (2015). Particle size distribution of airborne microorganisms in the environment-a review. *Landbauforsch Appl Agric Forestry Res*, 65(2), 77-100.

Capítulo 8

Anexos

Anexo A

Desglose normas ISO

A continuación, se datan los criterios a cumplir de las normativas ISO 9001 y ISO 9002. Obtener un certificado en estas normativas da una diferenciación mayor de otras industrias y permite abrir puertas en cuanto al comercio internacional.

Requisitos para un sistema de la calidad, según la ISO 9001 e ISO 9002: “Cláusulas” o “Criterios”

- 4.1 Responsabilidad de la dirección/gerencia
- 4.2 Sistema de la calidad
- 4.3 Revisión de contratos
- 4.4 Control del diseño
- 4.5 Control de la documentación y los datos
- 4.6 Adquisiciones
- 4.7 Control de los productos proporcionados por clientes
- 4.8 Detección y seguimiento de productos
- 4.9 Control de Procesos
- 4.11 Control de los equipos de inspección, medición y comprobación
- 4.12 Estatus de inspección y comprobación
- 4.13 Control de los productos no conformes
- 4.14 Intervenciones de corrección y preventivas
- 4.15 Manipulación, almacenamiento, envasado, conservación y suministro
- 4.16 Control de los registros de la calidad
- 4.17 Auditorías internas de la calidad
- 4.18 Formación
- 4.19 Servicios postventa
- 4.20 Técnicas estadísticas


Figura A.1: Desglose de requisitos presentes en ISO 9001 y 9002

Anexo B

Retiro de mercado

A continuación se ilustra un documento del año 2020 emitido por el ISP a Laboratorios Sanderson Fresenius Kabi, por un retiro de mercado a uno de sus medicamentos debido al reconocimiento de un cuerpo extraño presente en una de las unidades de medicamento[20].

| Salud Pública Ministerio de Salud Gobierno de Chile | |
|--|---|
| ALERTA FARMACÉUTICA RETIRO DEL MERCADO | |
| CJM / LHM / CLC / PAA / CEA / npc Ref: 10223/20 | |
| Nº Alerta: 44/20 | Fecha Instrucción de retiro: 29 de diciembre de 2020 |
| Tipo de retiro: Instruido | |
| Denominación del producto: AMIKACINA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg/2 mL | |
| Presentación: Envase clínico con 100 frascos ampollas en su interior | |
| Principio Activo: AMIKACINA SULFATO | |
| Nº Registro Sanitario: F-10848 | |
| Serie(s): 75NC0297 | |
| Fecha de vencimiento: 03/2022 | |
| Titular del Registro Sanitario: LABORATORIO SANDERSON S.A. | |
| Laboratorio Fabricante/País: LABORATORIO SANDERSON S.A. / CHILE | |
| Clasificación terapéutica: Antibióticos Aminoglicósidos | |
| Descripción del defecto: Presencia de un cuerpo extraño al interior de un frasco ampolla sellado. | |


MINISTERIO DE SALUD
Q.F. HERIBERTO GARCÍA ESCORZA
DIRECTOR (S)
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

RG-007-450.00-023 Versión 07 Actualización: 03/12/2018 Página 1 de 1

Figura B.1: Retiro de mercado ISP-2020[20]

Anexo C

Revisión Óptica

En las máquinas de detección automática, el sistema es desarrollado con el concepto más importante y básico, detectar partículas que son externas al producto envasado, normalmente aceptado o rechazado, basado exclusivamente en el tamaño de la partícula y no en algún otro factor.

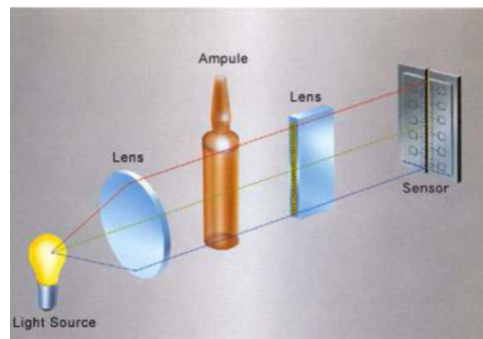


Figura C.1: Principio de detección de partículas[13]

Bajo el sistema SD se revisarán, se revisarán las partículas en movimiento, reconociendo las sombras que presenten estas al momento de capturar dicho movimiento en las cámaras del equipo. Dichas partículas en movimiento se interpretan como una diferencia en la señal de entrada al equipo de la siguiente manera.

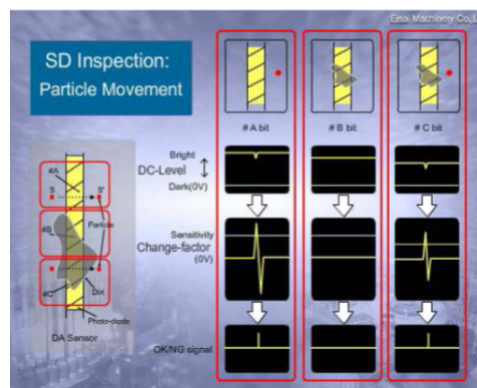


Figura C.2: Sistema SD de inspección[13]

Anexo D

Datos revisión manual del kit knapp test

Los datos expuestos en las tablas D.1, D.2, D.3, D.4, D.5 son generados por el área de control en proceso. Un inspector capacitado se encarga de reunir ampollas con un solo defecto cada una de diferentes lotes en las líneas de revisión en procesos de rutina. Inicialmente las caracteriza para luego coordinar con un equipo de 6 inspectores diferentes, que cada uno revise 5 veces cada contenedor, completando en total 30 inspecciones por contenedor entre los 6 inspectores. Una vez revisados se incorporan a una clasificación según la detectabilidad manual del defecto en cada contenedor.

Tabla D.1: Datos de revisión manual realizados por área de control en proceso - Ampollas de rechazo.

| N° DE AMPOLLA | DEFECTOS | Suma de N° DE VECES | % |
|---------------|----------------|---------------------|-------|
| 38 | BAJO VOLUMEN | 30 | 100 % |
| 37 | BAJO VOLUMEN | 29 | 97 % |
| 44 | PEQUEÑO VIDRIO | 29 | 97 % |
| 24 | BAJO VOLUMEN | 28 | 93 % |
| 28 | BAJO VOLUMEN | 28 | 93 % |
| 29 | BAJO VOLUMEN | 28 | 93 % |
| 36 | ESCAMA | 28 | 93 % |
| 1 | MEDIANO VIDRIO | 27 | 90 % |
| 48 | ESCAMA | 27 | 90 % |
| 17 | PEQUEÑO VIDRIO | 26 | 87 % |
| 19 | PEQUEÑO VIDRIO | 26 | 87 % |
| 26 | ESCAMA | 26 | 87 % |
| 34 | PESADO PEQUEÑO | 26 | 87 % |
| 39 | PEQUEÑO VIDRIO | 26 | 87 % |
| 8 | PEQUEÑO VIDRIO | 25 | 83 % |
| 20 | PEQUEÑO VIDRIO | 25 | 83 % |
| 31 | ESCAMA | 25 | 83 % |
| 2 | PEQUEÑO VIDRIO | 24 | 80 % |
| 12 | BAJO VOLUMEN | 24 | 80 % |
| 14 | ESCAMA | 24 | 80 % |
| 23 | PEQUEÑO VIDRIO | 24 | 80 % |
| 25 | PESADO PEQUEÑO | 24 | 80 % |
| 126 | FREE | 24 | 80 % |
| 6 | PEQUEÑO VIDRIO | 23 | 77 % |
| 13 | PEQUEÑO VIDRIO | 23 | 77 % |
| 42 | PEQUEÑO VIDRIO | 23 | 77 % |
| 15 | PEQUEÑO VIDRIO | 22 | 73 % |
| 22 | PEQUEÑO VIDRIO | 22 | 73 % |
| 43 | PESADO PEQUEÑO | 22 | 73 % |

Tabla D.2: Datos de revisión manual realizados por área de control en proceso - Ampollas de área gris.

| N° DE AMPOLLA | DEFECTOS | Suma de N° DE VECES | % |
|---------------|----------------|---------------------|------|
| 11 | PELUSA | 20 | 67 % |
| 9 | PEQUEÑO VIDRIO | 19 | 63 % |
| 16 | ESCAMA | 19 | 63 % |
| 32 | PEQUEÑO VIDRIO | 19 | 63 % |
| 41 | PEQUEÑO VIDRIO | 19 | 63 % |
| 21 | PELUSA | 18 | 60 % |
| 27 | PEQUEÑO VIDRIO | 18 | 60 % |
| 40 | PEQUEÑO VIDRIO | 18 | 60 % |
| 7 | PEQUEÑO VIDRIO | 17 | 57 % |
| 5 | PARTICULA | 16 | 53 % |
| 35 | PEQUEÑO VIDRIO | 16 | 53 % |
| 45 | PEQUEÑO VIDRIO | 16 | 53 % |
| 108 | PEQUEÑO VIDRIO | 16 | 53 % |
| 141 | FREE | 15 | 50 % |
| 3 | PEQUEÑO VIDRIO | 14 | 47 % |
| 47 | PEQUEÑO VIDRIO | 13 | 43 % |
| 4 | PEQUEÑO VIDRIO | 12 | 40 % |
| 286 | FREE | 10 | 33 % |
| 30 | PARTICULA | 9 | 30 % |
| 189 | FREE | 9 | 30 % |

Tabla D.3: Datos de revisión manual realizados por área de control en proceso - Ampollas de aceptación.

| N° DE AMPOLLA | DEFECTOS | Suma de N° DE VECES | % |
|---------------|----------------|---------------------|------|
| 10 | PARTICULA | 8 | 27 % |
| 168 | FREE | 8 | 27 % |
| 18 | PEQUEÑO VIDRIO | 7 | 23 % |
| 33 | PEQUEÑO VIDRIO | 7 | 23 % |
| 125 | FREE | 7 | 23 % |
| 300 | PARTICULA | 7 | 23 % |
| 186 | FREE | 6 | 20 % |
| 241 | FREE | 6 | 20 % |
| 183 | FREE | 5 | 17 % |
| 123 | FREE | 4 | 13 % |
| 124 | FREE | 4 | 13 % |
| 136 | FREE | 4 | 13 % |
| 159 | PARTICULA | 4 | 13 % |
| 162 | FREE | 4 | 13 % |
| 203 | FREE | 4 | 13 % |
| 98 | FREE | 3 | 10 % |
| 102 | FREE | 3 | 10 % |
| 104 | FREE | 3 | 10 % |
| 122 | FREE | 3 | 10 % |
| 143 | FREE | 3 | 10 % |
| 144 | FREE | 3 | 10 % |
| 157 | FREE | 3 | 10 % |
| 176 | FREE | 3 | 10 % |
| 177 | FREE | 3 | 10 % |
| 74 | FREE | 2 | 7 % |
| 76 | FREE | 2 | 7 % |
| 94 | FREE | 2 | 7 % |
| 114 | FREE | 2 | 7 % |
| 115 | FREE | 2 | 7 % |
| 131 | FREE | 2 | 7 % |
| 134 | FREE | 2 | 7 % |
| 138 | FREE | 2 | 7 % |
| 149 | FREE | 2 | 7 % |
| 152 | FREE | 2 | 7 % |
| 171 | FREE | 2 | 7 % |
| 184 | FREE | 2 | 7 % |
| 190 | FREE | 2 | 7 % |
| 196 | FREE | 2 | 7 % |
| 199 | FREE | 2 | 7 % |
| 242 | FREE | 2 | 7 % |
| 254 | FREE | 2 | 7 % |

Tabla D.4: Datos de revisión manual realizados por área de control en proceso - Ampollas de aceptación.

| N° DE AMPOLLA | DEFECTOS | Suma de N° DE VECES | % |
|---------------|----------|---------------------|----|
| 50 | FREE | 1 | 3% |
| 53 | FREE | 1 | 3% |
| 58 | FREE | 1 | 3% |
| 59 | FREE | 1 | 3% |
| 67 | FREE | 1 | 3% |
| 71 | FREE | 1 | 3% |
| 78 | FREE | 1 | 3% |
| 83 | FREE | 1 | 3% |
| 84 | FREE | 1 | 3% |
| 90 | FREE | 1 | 3% |
| 92 | FREE | 1 | 3% |
| 95 | FREE | 1 | 3% |
| 100 | FREE | 1 | 3% |
| 110 | FREE | 1 | 3% |
| 112 | FREE | 1 | 3% |
| 113 | FREE | 1 | 3% |
| 119 | FREE | 1 | 3% |
| 120 | FREE | 1 | 3% |
| 121 | FREE | 1 | 3% |
| 127 | FREE | 1 | 3% |
| 128 | FREE | 1 | 3% |
| 139 | FREE | 1 | 3% |
| 145 | FREE | 1 | 3% |
| 146 | FREE | 1 | 3% |
| 148 | FREE | 1 | 3% |
| 151 | FREE | 1 | 3% |
| 153 | FREE | 1 | 3% |
| 160 | FREE | 1 | 3% |
| 161 | FREE | 1 | 3% |
| 163 | FREE | 1 | 3% |
| 165 | FREE | 1 | 3% |
| 166 | FREE | 1 | 3% |

Tabla D.5: Datos de revisión manual realizados por área de control en proceso - Ampollas de aceptación.

| N° DE AMPOLLA | DEFECTOS | Suma de N° DE VECES | % |
|---------------|----------|---------------------|----|
| 178 | FREE | 1 | 3% |
| 182 | FREE | 1 | 3% |
| 195 | FREE | 1 | 3% |
| 198 | FREE | 1 | 3% |
| 202 | FREE | 1 | 3% |
| 206 | FREE | 1 | 3% |
| 207 | FREE | 1 | 3% |
| 208 | FREE | 1 | 3% |
| 214 | FREE | 1 | 3% |
| 216 | FREE | 1 | 3% |
| 222 | FREE | 1 | 3% |
| 225 | FREE | 1 | 3% |
| 227 | FREE | 1 | 3% |
| 229 | FREE | 1 | 3% |
| 230 | FREE | 1 | 3% |
| 232 | FREE | 1 | 3% |
| 236 | FREE | 1 | 3% |
| 237 | FREE | 1 | 3% |
| 240 | FREE | 1 | 3% |
| 250 | FREE | 1 | 3% |
| 255 | FREE | 1 | 3% |
| 256 | FREE | 1 | 3% |
| 263 | FREE | 1 | 3% |
| 264 | FREE | 1 | 3% |
| 266 | FREE | 1 | 3% |
| 277 | FREE | 1 | 3% |
| 283 | FREE | 1 | 3% |
| 285 | FREE | 1 | 3% |
| 287 | FREE | 1 | 3% |
| 290 | FREE | 1 | 3% |
| 291 | FREE | 1 | 3% |
| 293 | FREE | 1 | 3% |
| 296 | FREE | 1 | 3% |
| 298 | FREE | 1 | 3% |

Anexo E

Datos para generación curva AUC

Con el fin de evaluar que tan bueno es un clasificador de una línea de revisión de particulado, se utiliza la técnica de la curva ROC, en la cual se genera una curva que entrega información sobre la calidad del clasificador. En esta curva el área bajo ella también es utilizado como un índice de calidad para el clasificador.

Para generar esta curva con el set de parámetros iniciales se debe pasar a variable binaria la probabilidad manual, la cual será identificada en la variable dummy de las tablas E.1, E.2, E.3, E.4, E.5, E.6, E.7 y E.8.

Las ampollas de la zona gris y rechazo serán calificadas para este análisis con un outcome de ampolla rechazada con el identificador "1", y las ampollas aceptadas con un outcome identificador "0", de esta forma se construye una regresión logística de los datos para luego construir su curva ROC y medir la calidad del clasificador.

Tabla E.1: Datos de detectabilidad automática por ampolla versus detectabilidad manual con máquina en configuración inicial

| ampollas | Zona de detección | PoD_manual | Dummy | PoD_Automatico |
|----------|-------------------|------------|-------|----------------|
| 1 | Rechazo | 90 % | 1 | 80 % |
| 2 | Rechazo | 80 % | 1 | 90 % |
| 3 | Gris | 47 % | 1 | 30 % |
| 4 | Gris | 40 % | 1 | 50 % |
| 5 | Gris | 53 % | 1 | 100 % |
| 6 | Rechazo | 77 % | 1 | 80 % |
| 7 | Gris | 57 % | 1 | 70 % |
| 8 | Rechazo | 83 % | 1 | 80 % |
| 9 | Gris | 63 % | 1 | 80 % |
| 10 | Aceptado | 27 % | 0 | 40 % |
| 11 | Gris | 67 % | 1 | 60 % |
| 12 | Rechazo | 80 % | 1 | 100 % |
| 13 | Rechazo | 77 % | 1 | 80 % |
| 14 | Rechazo | 80 % | 1 | 30 % |
| 15 | Rechazo | 73 % | 1 | 70 % |
| 16 | Gris | 63 % | 1 | 70 % |
| 17 | Rechazo | 87 % | 1 | 70 % |
| 18 | Aceptado | 23 % | 0 | 0 % |
| 19 | Rechazo | 87 % | 1 | 80 % |
| 20 | Rechazo | 83 % | 1 | 90 % |
| 21 | Gris | 60 % | 1 | 60 % |
| 22 | Rechazo | 73 % | 1 | 40 % |
| 23 | Rechazo | 80 % | 1 | 50 % |
| 24 | Rechazo | 93 % | 1 | 80 % |
| 25 | Rechazo | 80 % | 1 | 80 % |
| 27 | Gris | 60 % | 1 | 60 % |
| 28 | Rechazo | 93 % | 1 | 100 % |
| 29 | Rechazo | 93 % | 1 | 80 % |
| 30 | Gris | 30 % | 1 | 60 % |
| 31 | Rechazo | 83 % | 1 | 100 % |
| 32 | Gris | 63 % | 1 | 20 % |
| 33 | Aceptado | 23 % | 0 | 0 % |
| 34 | Rechazo | 87 % | 1 | 100 % |
| 35 | Gris | 53 % | 1 | 70 % |
| 36 | Rechazo | 93 % | 1 | 100 % |
| 39 | Rechazo | 87 % | 1 | 60 % |
| 40 | Gris | 60 % | 1 | 40 % |

Tabla E.2: Datos de detectabilidad automática por ampolla versus detectabilidad manual con máquina en configuración inicial

| ampollas | Zona de detección | PoD_manual | Dummy | PoD_Automatico |
|----------|-------------------|------------|-------|----------------|
| 41 | Gris | 63 % | 1 | 40 % |
| 42 | Rechazo | 77 % | 1 | 80 % |
| 43 | Rechazo | 73 % | 1 | 60 % |
| 44 | Rechazo | 97 % | 1 | 100 % |
| 45 | Gris | 53 % | 1 | 60 % |
| 46 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 47 | Gris | 43 % | 1 | 0 % |
| 48 | Rechazo | 90 % | 1 | 90 % |
| 49 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 50 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 51 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 52 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 53 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 54 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 55 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 56 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 57 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 59 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 60 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 61 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 62 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 63 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 64 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 65 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 66 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 67 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 69 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 70 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 71 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 72 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 73 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 74 | Aceptado | 7 % | 0 | 0 % |
| 75 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 76 | Aceptado | 7 % | 0 | 0 % |
| 77 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 78 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 79 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 80 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |

Tabla E.3: Datos de detectabilidad automática por ampolla versus detectabilidad manual con máquina en configuración inicial

| ampollas | Zona de detección | PoD_manual | Dummy | PoD_Automatico |
|----------|-------------------|------------|-------|----------------|
| 81 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 82 | Aceptado | 0 % | 0 | 10 % |
| 83 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 84 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 85 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 86 | Aceptado | 0 % | 0 | 10 % |
| 87 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 88 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 89 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 90 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 91 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 92 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 93 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 94 | Aceptado | 7 % | 0 | 0 % |
| 95 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 96 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 97 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 98 | Aceptado | 10 % | 0 | 10 % |
| 99 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 100 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 101 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 102 | Aceptado | 10 % | 0 | 80 % |
| 103 | Aceptado | 0 % | 0 | 20 % |
| 104 | Aceptado | 10 % | 0 | 0 % |
| 106 | Aceptado | 0 % | 0 | 10 % |
| 107 | Aceptado | 0 % | 0 | 10 % |
| 108 | Gris | 53 % | 1 | 60 % |
| 109 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 110 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 111 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 112 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 113 | Aceptado | 3 % | 0 | 60 % |
| 114 | Aceptado | 7 % | 0 | 0 % |
| 115 | Aceptado | 7 % | 0 | 10 % |
| 116 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 117 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 118 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 119 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 120 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |

Tabla E.4: Datos de detectabilidad automática por ampolla versus detectabilidad manual con máquina en configuración inicial

| ampollas | Zona de detección | PoD_manual | Dummy | PoD_Automatico |
|----------|-------------------|------------|-------|----------------|
| 121 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 122 | Aceptado | 10 % | 0 | 50 % |
| 123 | Aceptado | 13 % | 0 | 40 % |
| 124 | Aceptado | 13 % | 0 | 30 % |
| 125 | Aceptado | 23 % | 0 | 10 % |
| 126 | Rechazo | 80 % | 1 | 100 % |
| 127 | Aceptado | 3 % | 0 | 30 % |
| 128 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 129 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 130 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 131 | Aceptado | 7 % | 0 | 30 % |
| 132 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 133 | Aceptado | 0 % | 0 | 20 % |
| 134 | Aceptado | 7 % | 0 | 10 % |
| 135 | Aceptado | 0 % | 0 | 30 % |
| 136 | Aceptado | 13 % | 0 | 0 % |
| 137 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 138 | Aceptado | 7 % | 0 | 0 % |
| 140 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 141 | Gris | 50 % | 1 | 90 % |
| 142 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 143 | Aceptado | 10 % | 0 | 10 % |
| 144 | Aceptado | 10 % | 0 | 0 % |
| 145 | Aceptado | 3 % | 0 | 20 % |
| 146 | Aceptado | 3 % | 0 | 20 % |
| 147 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 148 | Aceptado | 3 % | 0 | 30 % |
| 149 | Aceptado | 7 % | 0 | 10 % |
| 150 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 151 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 152 | Aceptado | 7 % | 0 | 0 % |
| 153 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 154 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 155 | Aceptado | 0 % | 0 | 20 % |
| 156 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 157 | Aceptado | 10 % | 0 | 70 % |
| 158 | Aceptado | 0 % | 0 | 10 % |
| 159 | Aceptado | 13 % | 0 | 100 % |

Tabla E.5: Datos de detectabilidad automática por ampolla versus detectabilidad manual con máquina en configuración inicial

| ampollas | Zona de detección | PoD_manual | Dummy | PoD_Automatico |
|----------|-------------------|------------|-------|----------------|
| 160 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 161 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 162 | Aceptado | 13 % | 0 | 10 % |
| 164 | Aceptado | 0 % | 0 | 10 % |
| 165 | Aceptado | 3 % | 0 | 50 % |
| 166 | Aceptado | 3 % | 0 | 30 % |
| 167 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 168 | Aceptado | 27 % | 0 | 40 % |
| 169 | Aceptado | 0 % | 0 | 40 % |
| 171 | Aceptado | 7 % | 0 | 10 % |
| 172 | Aceptado | 0 % | 0 | 60 % |
| 173 | Aceptado | 0 % | 0 | 10 % |
| 174 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 175 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 176 | Aceptado | 10 % | 0 | 30 % |
| 177 | Aceptado | 10 % | 0 | 80 % |
| 178 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 179 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 180 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 182 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 183 | Aceptado | 17 % | 0 | 30 % |
| 184 | Aceptado | 7 % | 0 | 10 % |
| 185 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 186 | Aceptado | 20 % | 0 | 0 % |
| 187 | Aceptado | 0 % | 0 | 30 % |
| 188 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 189 | Gris | 30 % | 1 | 40 % |
| 190 | Aceptado | 7 % | 0 | 0 % |
| 191 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 192 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 193 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 194 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 195 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 196 | Aceptado | 7 % | 0 | 0 % |
| 197 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 198 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 199 | Aceptado | 7 % | 0 | 0 % |
| 200 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |

Tabla E.6: Datos de detectabilidad automática por ampolla versus detectabilidad manual con máquina en configuración inicial

| ampollas | Zona de detección | PoD_manual | Dummy | PoD_Automatico |
|----------|-------------------|------------|-------|----------------|
| 201 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 202 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 203 | Aceptado | 13 % | 0 | 80 % |
| 205 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 206 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 207 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 208 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 209 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 210 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 211 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 212 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 213 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 214 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 215 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 216 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 217 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 218 | Aceptado | 0 % | 0 | 10 % |
| 219 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 220 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 221 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 222 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 223 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 224 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 225 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 226 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 227 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 228 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 229 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 230 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 231 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 233 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 234 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 235 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 236 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 237 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 239 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 240 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |

Tabla E.7: Datos de detectabilidad automática por ampolla versus detectabilidad manual con máquina en configuración inicial

| ampollas | Zona de detección | PoD_manual | Dummy | PoD_Automatico |
|----------|-------------------|------------|-------|----------------|
| 241 | Aceptado | 20 % | 0 | 60 % |
| 242 | Aceptado | 7 % | 0 | 0 % |
| 243 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 245 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 246 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 247 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 248 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 249 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 250 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 251 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 252 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 253 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 254 | Aceptado | 7 % | 0 | 0 % |
| 255 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 256 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 257 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 258 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 259 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 261 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 262 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 263 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 264 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 265 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 266 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 267 | Aceptado | 0 % | 0 | 10 % |
| 268 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 269 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 270 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 271 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 272 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 273 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 274 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 275 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 276 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 277 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 278 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 279 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 280 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |

Tabla E.8: Datos de detectabilidad automática por ampolla versus detectabilidad manual con máquina en configuración inicial

| ampollas | Zona de detección | PoD_manual | Dummy | PoD_Automatico |
|----------|-------------------|------------|-------|----------------|
| 281 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 282 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 283 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 284 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 285 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 286 | Gris | 33 % | 1 | 50 % |
| 287 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 288 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 289 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 290 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 291 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 292 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 293 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 294 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 295 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 296 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 297 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 298 | Aceptado | 3 % | 0 | 0 % |
| 299 | Aceptado | 0 % | 0 | 0 % |
| 300 | Aceptado | 23 % | 0 | 90 % |