



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**“ESTUDIO DE CAPACIDAD DE INSPECCIÓN MANUAL Y CALIFICACIÓN DE  
DESEMPEÑO DE UN SISTEMA AUTOMATIZADO PARA LA INSPECCIÓN DE  
SOLUCIONES EN VIAL”**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**PRESENTA:**

**ABIGAIL HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ**



**MÉXICO, D.F.**

**AÑO 2013**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** Profesor Efrén Hernández Baltazar

**VOCAL:** Profesor Enrique Amador González

**SECRETARIO:** Q.F.B. Oscar Javier Rivera Rodríguez

**1er. SUPLENTE:** Profesora Liliana Aguilar Contreras

**2° SUPLENTE:** Profesora María Josefa Bernad Bernad

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: DEPARTAMENTO DE GLOBAL TECHNICAL OPERATIONS (GTO) / MERCK SHARP & DOHME (MSD)**

**ASESOR DEL TEMA: Q.F.B. OSCAR JAVIER RIVERA RODRÍGUEZ**

**SUPERVISOR TÉCNICO: I.F. BEATRIZ ADRIANA LÓPEZ ROMERO**

**SUSTENTANTE: ABIGAIL HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ**

**Índice**

Glosario .....	9
Abreviaturas .....	12
1.0 Justificación .....	14
2.0 Marco teórico .....	16
2.1 Antecedentes .....	17
2.2 Marco regulatorio .....	19
2.3 Métodos de inspección de productos parenterales .....	20
2.3.1 Inspección manual .....	20
2.3.2 Inspección semiautomática .....	25
2.3.3 Inspección automática .....	26
2.4 Establecimiento de la capacidad de inspección manual .....	28
2.5 Defectos por partículas .....	29
2.5.1. Efectos fisiológicos adversos debidos a la contaminación por partículas. .....	30
2.6 Metodología Knapp .....	32
2.6.1 Zonas Knapp .....	33
2.7 Importancia de la fabricación y uso de sets caracterizados de reto por partículas. ....	35
2.7.1 Características generales de los sets de reto .....	36
2.7.2 Diseño de sets de reto .....	37
2.7.3 Tipos de sets de reto .....	42
2.8 Calificación del sistema de inspección automática .....	44
2.9 Fundamento de la detección de las partículas en el sistema de inspección automática EISAI AIM 2021. ....	45
3.0 Objetivos generales .....	52
4.0 Objetivos particulares .....	52
5.0 Materiales y equipos .....	54

6.0	Metodología.....	56
6.2	Composición de sets caracterizados de reto.....	61
6.2.1.	Sets caracterizados de reto por partículas para el estudio de sensibilidad de inspección manual. ....	62
6.2.2.	Sets caracterizados de reto por partículas del estudio de capacidad de inspección manual. ....	64
6.2.3.	Set caracterizado de reto por partículas para la calificación del sistema de inspección automática. ....	65
6.3	Desarrollo del estudio de sensibilidad de inspección manual. ....	67
6.3.1	Técnica de inspección .....	67
6.3.2	Procedimiento de prueba.....	68
6.4	Desarrollo del estudio de capacidad de inspección manual.....	70
6.4.1	Técnica de inspección .....	70
6.4.2	Procedimiento de prueba.....	70
6.5	Desarrollo de calificación de desempeño del sistema de inspección automática .....	71
6.5.1	Técnica de inspección .....	71
6.5.2	Desarrollo del programa de inspección .....	72
6.5.3	Calificación de desempeño del sistema de inspección automática ...	73
7.0	Resultados y Discusión .....	75
7.1	Estudio de sensibilidad de inspección manual .....	75
7.2	Estudio de capacidad de inspección manual .....	90
7.2.1	Establecimiento de los criterios de aceptación para la calificación de inspección automática .....	96
7.3	Calificación de desempeño del sistema de inspección automática .....	97
7.3.1	Pruebas para el desarrollo del programa de inspección.....	97
7.3.3	Calificación de desempeño del sistema de inspección automática .	104
8.0	Conclusiones.....	110
9.0	Referencias .....	111
10.0	Anexos .....	113

Anexo I. TAPPI chart.....	113
Anexo II. Hoja de verificación de técnica de inspección manual.....	114
Anexo III. Hoja de Registro de datos para inspectores .....	115
Anexo IV. Formato de registro de estudio de sensibilidad de inspección manual. Defectos por partículas en solución, vial 2 mL.....	116
Anexo V. Formato de registro de estudio de capacidad de inspección manual. Defectos por partículas en solución, vial 2 mL.....	117

**Índice de tablas**

Tabla 1. Regiones de visibilidad de las partículas sin lupas de aumento. ....	30
Tabla 2. Distribución de partículas en el cuerpo.....	32
Tabla 3. Unidades de inspección del sistema de inspección automática, EISAI AIM 2021. ....	48
Tabla 4. Descripción de los defectos fabricados. ....	58
Tabla 5. Equivalencia de valores de tamaño de partícula. ....	59
Tabla 6. Composición de set caracterizado de reto de partículas para el estudio de sensibilidad de inspección manual. Vial solución clara 2 ml. ....	63
Tabla 7. Composición de set caracterizado de reto de partículas para el estudio de capacidad de inspección manual. Vial solución clara 2 ml.....	65
Tabla 8. Composición de set caracterizado de reto de partículas para la calificación de desempeño del sistema de inspección automática. Vial solución clara 2 ml.....	66
Tabla 9. Inspección en estudio de sensibilidad. ....	68
Tabla 10. Inspección en estudio de capacidad.....	70
Tabla 11. Datos de inspección manual. ....	76
Tabla 12. Resumen de los resultados de detección del estudio de sensibilidad...	81
Tabla 13. Selección de defectos de solución en vial. ....	87
Tabla 14. Resultados del estudio de capacidad de inspección manual. ....	91
Tabla 15. Criterio de aceptación de inspección automática. Detección de defectos y falso rechazo. ....	97
Tabla 16. Resultados de las pruebas de detección automática de partículas con el programa inicial 2mL VIA – A, Versión 2. Velocidad de operación 200 c/min. ....	98
Tabla 17. Detección automática de partículas con programa inicial. Velocidad de operación 200 c/min. ....	101
Tabla 18. Ajustes en parámetros de inspección.....	102
Tabla 19. Parámetros de operación. ....	103

Tabla 20. Resultados de las pruebas de calificación de desempeño del programa final, A 2mL VIAL, Versión 1. Velocidad de operación baja (100 c/min).....	105
Tabla 21. Resultados de las pruebas de calificación de desempeño del programa final, A 2 mL VIAL, Versión 1. Velocidad de operación alta (200 c/min).....	106
Tabla 22. Calificación de desempeño del sistema de inspección automática EISAI AIM 2021. Velocidad de operación baja (100 c/min). ....	107
Tabla 23. Calificación de desempeño del sistema de inspección automática EISAI AIM 2021. Velocidad de operación alta (200 c/min). ....	107
Tabla 24. Resumen de resultados de calificación de desempeño del sistema de inspección automática EISAI AIM 2021. Detección de defectos por partículas...	109

### **Índice de gráficas**

Gráfica 1. Detección de partículas de vidrio en estudio de sensibilidad. ....	82
Gráfica 2. Detección de partículas de acero inoxidable en estudio de sensibilidad. ....	83
Gráfica 3. Detección de partículas de tapón en estudio de sensibilidad. ....	84
Gráfica 4. Detección de partículas de fibra blanca en el estudio de sensibilidad. .	85
Gráfica 5. Detección de partículas de cabello en estudio de sensibilidad. ....	86
Gráfica 6. Comparación del porcentaje de detección de tres tipos de partícula utilizados en el estudio de sensibilidad de inspección manual. ....	88
Gráfica 7. Comparación de la detección de las partículas de fibra y cabello utilizados en el estudio de sensibilidad de inspección manual. ....	89
Gráfica 8. Desempeño de detección de partículas del estudio de capacidad de inspección manual de soluciones en vial. ....	95

**Índice de figuras**

Figura 1. Diagrama de Venn. Resultados de dos inspectores de la detección de defectos con partículas. ....	18
Figura 2. Probabilidad de detección de partículas en contenedores de vidrio de pequeño volumen. ....	21
Figura 3. Resultados de la inspección manual de un set caracterizado de reto. ...	23
Figura 4. Cabina de inspección manual. ....	24
Figura 5. Sistema de inspección automática. ....	27
Figura 6. Zonas Knapp. ....	34
Figura 7. Defectos por partícula ....	38
Figura 8. Matriz de productos visualmente equivalentes. ....	40
Figura 9. Efecto de múltiples partículas en POD. ....	42
Figura 10. Secciones del sistema de inspección automática, EISAI AIM 2021. ....	45
Figura 11. Unidades de inspección de la estrella inicial. ....	46
Figura 12. Unidades de inspección de la mesa SD. ....	47
Figura 13. Movimiento de las partículas en la inspección automática. ....	48
Figura 14. Fundamento de detección del sistema de inspección automático. ....	49
Figura 15. Señales generadas por partícula/defecto cosmético. ....	50

**Índice de diagramas**

Diagrama 1. Cadena de Markov de la inspección de partículas. ....	29
Diagrama 2. Metodología general para la calificación de inspección automática. ..	57
Diagrama 3. Registro de los resultados de la inspección manual. ....	69

## Glosario

- Atributo: Característica o cualidad de un producto, que debe de cumplir con especificaciones predeterminadas para su liberación.
- Base manual: Medida del nivel de detección de defectos y falso rechazo de un grupo de operadores que realizan la inspección por el método manual.
- Calificación de inspección: Determinación de que un individuo o máquina es capaz de discriminar entre producto con defecto y sin defecto a un nivel aceptable.
- Candela (cd): Unidad básica del Sistema Internacional de Unidades de intensidad luminosa.
- Capacidad de Inspección: Medida de la habilidad de un método de inspección para detectar defectos.
- Defecto cosmético (o defecto por atributo): No conformidad en una unidad de producto, por presentar daños en el contenedor como manchas, rayones, daño en el casquillo o mal engargolado, así como bajo/sobre nivel de llenado.
- Defecto por partícula: No conformidad en una unidad de producto, por presentar partículas visibles ajenas a las características del producto, y que se mueven libremente o pegan en las paredes internas del contenedor.
- Defecto: Cualquier no-conformidad en una unidad de producto. Los defectos se pueden categorizar en crítico, mayor o menor, de acuerdo al impacto al usuario, calidad en el producto y expectativas regulatorias.
- Detección: Identificación y separación de producto defectuoso.
- Equivalencia Visual: Componentes y características comparables entre productos, tales que sus diferencias son indistinguibles durante la inspección.

- Falso rechazo: Contenedores que cumplen con todas las especificaciones predeterminadas y que son rechazados durante el proceso de inspección visual.
- Foot candle (fc): Unidad de iluminación o intensidad luminosa. 1 fc equivale a 10.764 lux.
- Inspección automática: Evaluación de producto a través de un sistema de inspección automático, con el fin de determinar si las características del producto inspeccionado satisfacen el nivel de conformidad requerido.
- Inspección manual: Evaluación de producto por una persona, con el fin de determinar si las características del producto inspeccionado satisfacen el nivel de conformidad requerido.
- Inspección semiautomática: Evaluación de producto por una persona que inspecciona los contenedores través de un sistema de inspección automático, con el fin de determinar si las características del producto inspeccionado satisfacen el nivel de conformidad requerido.
- Inspección: Medición, revisión y evaluación de una o más características de un producto, y comparación de los resultados contra requerimientos específicos, para determinar si cada característica satisface el nivel de conformidad requerido.
- Lux (lx): Unidad derivada del Sistema Internacional de Unidades para el nivel de iluminación.
- Partícula: Materia extraña a las características del producto, que es insoluble, se mueve o pega en las paredes internas del contenedor y que está presente de forma no intencional.
- Probabilidad de detección: Es nivel de detección y rechazo de un defecto. Se calcula dividiendo el número de veces que el contenedor fue rechazado, entre el número de veces que fue revisado.
- Producto aprobado: Unidad que cumple con las características fisicoquímicas establecidas.

- Producto parenteral: Forma farmacéutica estéril, que se administra por vía intravenosa, intramuscular, intradérmica, entre otras.
- Set caracterizado de reto: Conjunto de piezas de producto, que incluye producto aprobado y contenedores con defectos que son representativos de los que ocurren naturalmente durante el proceso. Existen dos tipos de sets de reto: set de reto de partículas y set de reto de atributos.
- Set de reto de atributos: Conjunto de piezas de producto, el cual incluye producto bueno y piezas con defectos cosméticos en el sellado o en el cuerpo del contenedor. Los defectos son representativos de los que ocurren naturalmente durante el proceso.
- Set de reto de partículas: Conjunto de piezas de producto, el cual incluye producto bueno y defectos por partículas visibles, fabricados o representativos de aquellos ocurridos naturalmente durante el proceso. Las piezas defectuosas son contenedores con partículas dentro del producto, como vidrio, acero inoxidable, tapón, fibra y cabello.
- Zona de aceptación: Rango de nivel de detección, en la que las piezas presentan una probabilidad de rechazo menor al 30.0%, es decir de 0.0 – 0.29%.
- Zona de inspección: Área del contenedor donde se realiza la inspección visual en el sistema automatizado.
- Zona de rechazo: Rango de nivel de detección, en la que los defectos deben ser rechazados. Según Knapp esta zona incluye defectos con un porcentaje de rechazo mayor o igual al 70.0%. Se abrevia como RZE.
- Zona gris: Rango de nivel de detección, en la que los contenedores presentan una probabilidad de rechazo del 30.0% al 69.0%. Se abrevia como RAG el conjunto de la zona gris con la zona de aceptación.

**Abreviaturas**

% D <sub>R</sub>	Porcentaje de defectos rechazados
% D <sub>T</sub>	Porcentaje de detección total
% F <sub>R</sub>	Porcentaje de falso rechazo
% F <sub>RP</sub>	Porcentaje de falso rechazo promedio
% R	Porcentaje de rechazo
% R <sub>P</sub>	Porcentaje de rechazo promedio
µm	micrómetros
AZN	Accept Zone / Zona de Aceptación
c/min	Contenedores por minuto
CCD	Charge Coupled Device
cd	candela
DA	Diode array / arreglo de diodos
EPI	Electronic Particle Inspection / Inspección electrónica de partículas
fc	“foot candle”
FDA	Food & Drug Administration
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
F <sub>R1</sub> , F <sub>R2</sub> , F <sub>Rn</sub>	Falso rechazo de inspector 1, 2 , n.
GMP	Good Manufacturing Practices / Buenas Prácticas de Manufactura
GZN	Gray Zone / Zona Gris
i.m.	Vía intramuscular
i.v.	Vía intravenosa

lx	lux
min	minuto
ml	mililitros
mm	milímetros
$n_c$	Número de categorías
nD	Número de detecciones
$n_d$	Número de defectos
$n_{ins}$	Número de inspectores
NOM	Norma Oficial Mexicana
nTa	Número total de contenedores aprobados
nTd	Número total de defectos
nTi	Número total de inspecciones
nTR	Número total de rechazos
$n_v$	Número de vueltas
POD	Probability of Detection / Probabilidad de Detección
PQ	Performance Qualification / Calificación de desempeño
$P_R$	Probabilidad de rechazo (constante)
$R_1, R_2, R_n$	Rechazos del inspector 1, 2, n.
RAG	Accept and Gray zones Reject / Zona gris y de aceptación
RZE	Reject Zone Efficiency / Zona de Eficiencia de Rechazo
s.c.	Vía subcutánea
SD	Static Division / Sistema de división estática
$Ti_a$	Total de inspecciones de producto aprobado
USP	United State Pharmacopeia / Farmacopea de los Estados Unidos de América

## 1.0 Justificación

De acuerdo a los requerimientos compendiales y regulatorios que se establecen en la NOM-059, FEUM, USP y FDA, los productos estériles inyectables deben fabricarse de tal manera que estén libres de partículas visibles de cualquier tipo. Este requerimiento se satisface por medio de la inspección de cada contenedor en un lote al 100% para remover cualquier unidad defectuosa antes de su liberación y subsecuente administración al paciente.

Según Melchore y Berdovich, el proceso de inspección de partículas visibles se realiza por medio de uno o de la combinación de los tres métodos existentes: manual, semiautomático y automático.

El proceso de inspección manual se basa en la agudeza visual humana, en la habilidad del inspector para discernir entre contenedores aceptables y contenedores defectuosos y de su habilidad para remover las unidades con defecto. El método de inspección semiautomático es una variación de la inspección manual, en el cual una banda transportadora manipula y presenta los contenedores al inspector humano quien juzga si la pieza es o no aprobada. Los sistemas de inspección automática manipulan, revisan y clasifican los contenedores como aprobado o rechazado. En los sistemas automatizados, la inspección y rechazo de contenedores defectuosos se realiza por medio del análisis de imágenes a alta velocidad para proveer la inspección de 100% de contenedores a niveles que igualen o excedan la capacidad de inspección manual. Los tres métodos mencionados deben de cumplir con el requerimiento compendial para productos inyectables estériles de estar "esencialmente libres" de partículas visibles (Melchore et al, 2012).

La presencia de partículas en un lote es aleatoria, por lo que la detección visual de una partícula en un contenedor es un proceso probabilístico; de esta forma la probabilidad de detección una partícula en específico es afectada por diferentes variables como: propiedades físicas del producto, tipo de contenedor, nivel de llenado, tipo de partícula y tamaño. Estas características deben ser consideradas

para que el ajuste de un sistema de inspección pueda satisfacer los requerimientos en materia de partículas visibles (Melchore et al, 2012).

La construcción y uso de sets caracterizados de reto por partículas son herramientas fundamentales para calificar el desempeño del método de inspección, ya que de esta forma es posible relacionar la probabilidad de detección con las características del defecto (Melchore et al, 2012).

El presente trabajo tiene como propósito el proveer información sobre la importancia, ventajas del uso y construcción de sets caracterizados de reto por partículas para el establecimiento de la capacidad de inspección manual y calificación de desempeño de un sistema de inspección automática.

## 2.0 Marco teórico

En la fabricación de productos estériles inyectables, cada contenedor debe ser inspeccionado visualmente. La inspección visual se realiza al contenedor final para determinar si cumple con las especificaciones de calidad, con el fin de garantizar la integridad del contenedor, su hermeticidad y ausencia de partículas extrañas (Melchore, 2011).

Existen tres métodos de inspección visual: inspección manual, inspección semiautomática e inspección automática. Estos tres métodos pueden ser utilizados por separado o en combinación y se debe de calificar la capacidad de cada método para detectar y segregar contenedores no aprobados (Melchore et al, 2012).

La inspección manual es considerada como el método de inspección visual de referencia. Algunos de los factores que atribuyen a la variabilidad del método son la técnica y tiempo de inspección e intensidad de luz. El control de dichos factores reduce la variación e incrementa la exactitud de los procesos de inspección manual, lo que permite obtener resultados representativos de la capacidad de inspección (Melchore, 2011).

El desempeño de los procesos de inspección automáticos y semiautomáticos se miden por medio de su comparación con la capacidad de inspección manual, un sistema de inspección se considera calificado si su capacidad de detección es igual o mayor a la capacidad de inspección manual (Knapp, 2000).

La construcción y uso de sets caracterizados de reto para partícula permite medir la efectividad del sistema de inspección para detectar partículas de una forma estandarizada, lo que representa la eliminación de la variación inherente del método. Los sets caracterizados de reto para partículas se utilizan para la calificación de todos los métodos de inspección. Un set puede establecer la capacidad de detección para una combinación de producto-contenedor determinado, por lo que es necesario construir sets caracterizados de reto para

partículas específicos según las características del producto a evaluar (Melchore et al, 2012).

## 2.1 Antecedentes

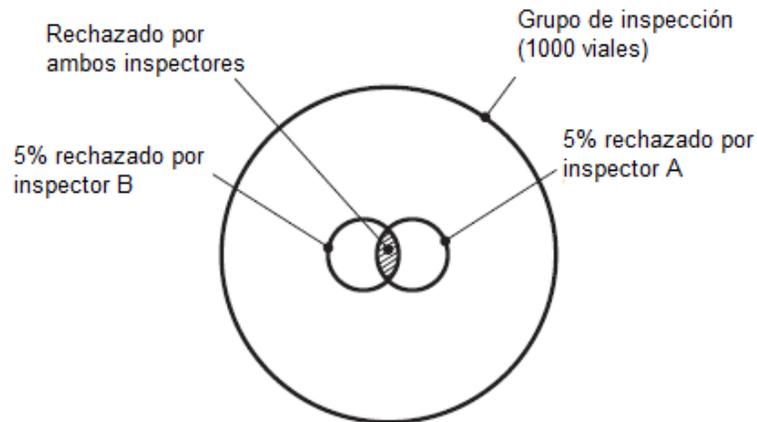
Las soluciones inyectables, incluyendo las soluciones constituidas por sólidos estériles destinados a uso parenteral, deben de estar esencialmente libres de partículas que puedan observarse durante la inspección visual. (Knapp, 2000). El término “esencialmente libre” se refiere a un valor basado en la capacidad humana para la detección de productos inyectables con partículas de diversos tamaños (Knapp, 1999).

El control de la contaminación por partículas en productos inyectables, representa dos problemas para la industria farmacéutica. El primero es lograr un producto libre de contaminación que cumpla con los estándares establecidos por la USP, y el segundo es lograr esta calidad a un costo aceptable para el usuario (Knapp, 1998).

Uno de los principales problemas de la inspección de contaminación por partículas es la variabilidad humana. Los resultados de la inspección no destructiva de producto para el rechazo de contenedores con contaminación por partículas son datos probabilísticos, debido al gran número de factores que afectan la inspección. Esta variación podría ser minimizada o eliminada con la introducción de sistemas automatizados, sin embargo no se puede demostrar una equivalencia en el desempeño de un sistema o método alternativo de inspección, sin antes realizar un estudio del método de inspección manual. (Knapp, 2000).

En 1949, laboratorios Bristol llevó a cabo un experimento en el que elaboró un set de ampollitas conformado por 150 piezas de 1 ml de solución estéril y 38 ampollitas contaminadas por partículas que habían sido previamente rechazadas por un inspector de la FDA. En la revisión de set, el inspector aprobó 36 de las 38 ampollitas que había considerado como contaminadas, lo que demostraba que los métodos de inspección visual no eran efectivos. (Knapp, 2000).

La figura 1 resume los resultados de la inspección de un grupo de 1000 viales. En dos inspecciones consecutivas los contenedores rechazados variaron ampliamente. El efecto de la variación en los resultados se muestra en la pequeña área de intersección de los círculos que representan cada inspección; sólo un limitado grupo de defectivos es rechazado. La falta de reproducibilidad en la detección confirma la inadecuada inspección manual. (Knapp, 2000).



**Figura 1. Diagrama de Venn. Resultados de dos inspectores de la detección de defectos con partículas.**<sup>1</sup>

La misma variación sucedía cuando se comparaban los resultados de la inspección manual con los de un método de inspección alterno (semiautomático o automático). (Knapp, 1981).

Las herramientas estadísticas para definir y controlar los resultados de la inspección se introdujeron por Knapp y sus colaboradores en 1980. Los resultados se utilizaron para evaluar el desempeño de la inspección manual y de los sistemas de inspección semiautomáticos y automáticos en términos del desempeño humano. (Knapp, 1998).

<sup>1</sup> Knapp, 2000

## 2.2 Marco regulatorio

La FEUM novena edición, señala: *“Las preparaciones inyectables se fabrican por diversos procedimientos, diseñados para asegurar que cumplen con los requerimientos de esterilidad, pirógenos, partículas extrañas y de otros contaminantes. Las buenas prácticas de fabricación requieren también que cada envase final de inyectable se sujete a una inspección física individual, siempre que la naturaleza del envase lo permita y que cada envase cuyo contenido muestre evidencia de contaminación con partículas extrañas visibles sea rechazado”...* *“Las preparaciones inyectables deben satisfacer lo establecido para partículas extrañas (MGA 0651)”*.

El MGA 0651 Determinación de partículas en soluciones inyectables, indica: *“Las soluciones inyectables, incluyendo a las soluciones reconstituidas a partir de sólidos estériles y destinadas para uso parenteral, no deben contener partículas extrañas que puedan detectarse por simple inspección visual”*. (FEUM, 2008).

La Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos, en la sección 9.5.4. Control de la producción de formas farmacéuticas estériles establece lo siguiente: *“Las soluciones inyectables deben inspeccionarse al 100% para la detección de partículas u otros defectos de acuerdo al procedimiento correspondiente. Cuando la inspección de partículas se realiza de forma manual, el personal que la realiza debe someterse a controles periódicos de agudeza visual, de acuerdo al procedimiento correspondiente, el cual debe indicar el tiempo máximo que puede realizar esta operación en forma continua”*. (NOM-059, 2006).

En USP36-NF31 <788> se reconoce que los resultados de la inspección no destructiva de partículas visibles no pueden ser descritos en términos simples, debido a que la detección de partículas es un proceso probabilístico con una gran variabilidad en los resultados (Knapp, 1999). Este entendimiento se expresa en el siguiente enunciado: *“Cada contenedor final de todas las preparaciones*

*parenterales debe ser examinado con el fin de eliminar la presencia de partículas extrañas (partículas visibles) en su contenido. El proceso de inspección debe de estar diseñado y calificado para asegurar que cada lote de todas las presentaciones parenterales está esencialmente libre de partículas visibles. La calificación del proceso de inspección se debe de realizar con partículas con tamaño dentro del rango visible y del tipo de las que son originadas en el proceso. Cualquier contenedor que muestre evidencia de defecto, deberá ser rechazado".* Las partículas incluyen material que no es intrínseco (endógeno) al producto como vidrio, fibra y acero inoxidable. No incluyen elementos conocidos del producto como agregados o precipitado si se ha identificado que éstos no deterioran la calidad del producto o bien, que forman parte de la definición de apariencia. (USP36-NF31).

Los productos farmacéuticos estériles, se inspeccionan antes de que sean etiquetados para asegurar que el contenedor cumple con las especificaciones determinadas de integridad de cierre y de producto esencialmente libre de partículas. El objetivo principal de la inspección después del llenado y sellado es asegurar la calidad del producto. Los defectos en el sellado de los contenedores no garantizan la esterilidad y la presencia de partículas en el producto indican que el proceso está introduciendo contaminación. Ambos tipos de defectos son críticos y pueden causar daños o lesiones severas en el paciente (Melchore, 2011).

### **2.3 Métodos de inspección de productos parenterales**

De acuerdo con Melchore y Berdovich existen tres métodos de inspección visual de parenterales: inspección manual, semiautomática y automática.

#### **2.3.1 Inspección manual**

La inspección manual se basa en la agudeza visual humana, en la capacidad del inspector de discernir entre producto aceptable y producto defectuoso y de su habilidad de remover las piezas no aprobadas (Melchore et al, 2012). En el

proceso de inspección manual, la manipulación, presentación y evaluación visual de los contenedores se realiza por un inspector.

La inspección manual es considerada como el método de inspección visual de referencia, sin embargo los resultados de la inspección manual tienden a ser muy variables debido a los factores que afectan la inspección visual humana. Dicha variación puede disminuirse si se controlan las condiciones de inspección, lo cual incrementa la exactitud de la inspección manual. La metodología de Knapp clasifica la probabilidad de detección en zonas de rechazo (RZE). Los datos de la figura 2, indican que diferentes estudios obtuvieron RZE similares cuando se controlaron las condiciones de la inspección manual (Melchore, 2011).

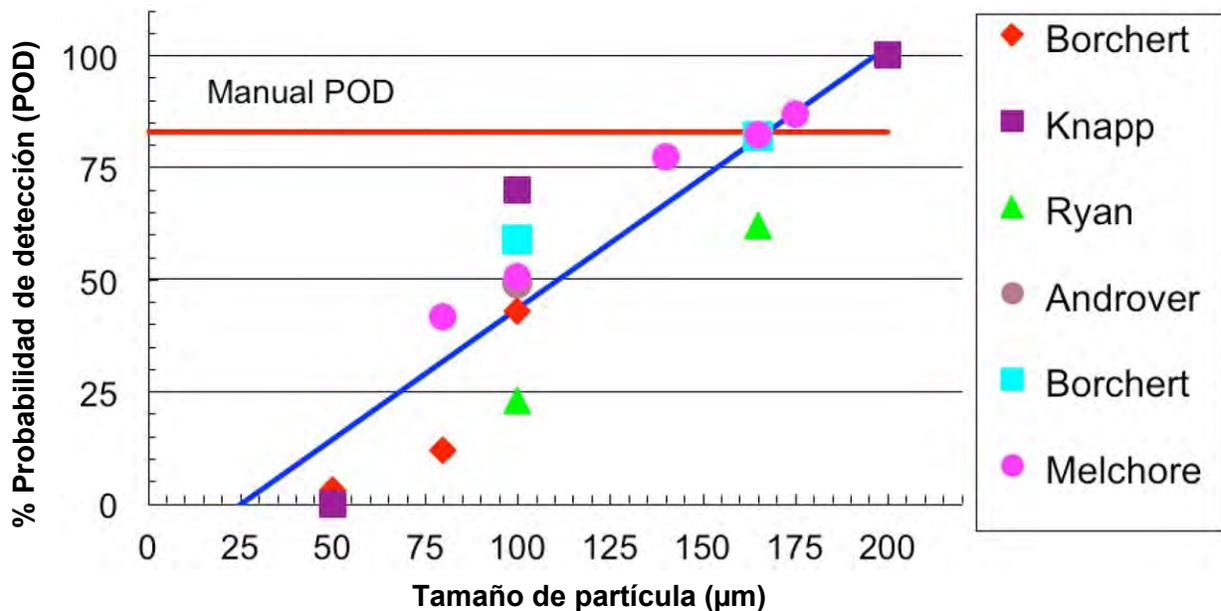


Figura 2. Probabilidad de detección de partículas en contenedores de vidrio de pequeño volumen.<sup>2</sup>

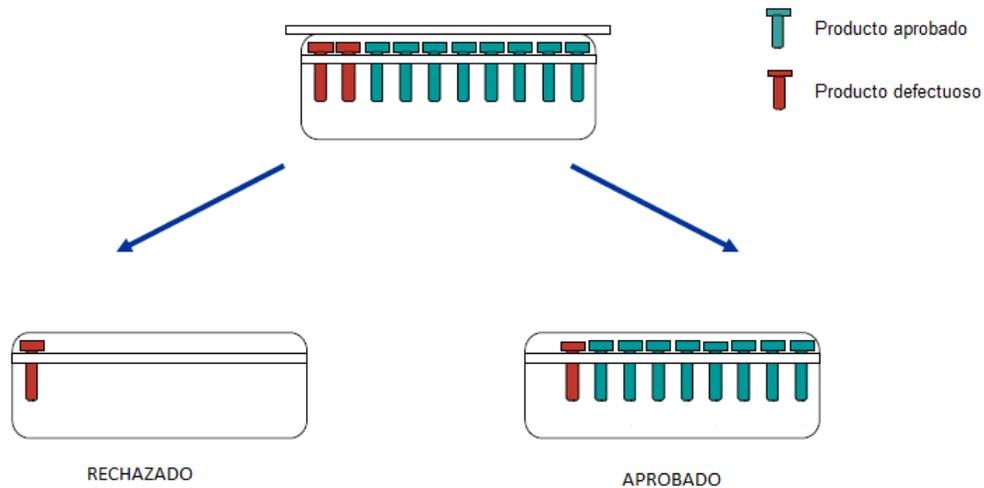
Según Melchore, cuando la inspección manual se realiza bajo condiciones controladas es posible obtener una base manual reproducible y representativa de la capacidad de inspección manual. La capacidad de inspección manual sirve

<sup>2</sup> Melchore, 2011

como base para la calificación de inspectores así como para la calificación de sistemas de inspección alternos (Melchore et al, 2012).

Los factores que influyen en la inspección manual son la agudeza visual de los inspectores, las condiciones de inspección como luz externa, periodo de inspección, uso de lupas, y las características propias del defecto como tamaño, color y su comportamiento en el producto (Melchore, 2011).

Para reducir la variabilidad del proceso de inspección manual, los inspectores deben de contar con una agudeza visual de 20/20 y un examen optométrico aprobado de color. Se puede hacer uso de lentes que corrijan la visión. Los candidatos a realizar la inspección manual deben de conocer la importancia de su trabajo y la metodología de la inspección. Asimismo, deben de tener un entrenamiento que simule las condiciones de inspección, con contenedores de prueba de producto aprobado y piezas que tengan defectos representativos del proceso. El supervisor encargado debe de asegurarse que el inspector es capaz de reconocer e identificar todos los tipos de defectos presentes en el set caracterizado de reto de contaminación por partículas, y que sabe diferenciar entre producto aprobado y rechazado, con el fin de asegurar su desempeño en condiciones rutinarias de inspección. En la figura 3 se representa el resultado de la inspección manual de un set caracterizado de reto. Los resultados de la inspección se analizan por separado dependiendo del tipo de defecto, para poder calcular el desempeño en la detección de los diferentes tipos de partículas (Melchore, 2011).



**Figura 3. Resultados de la inspección manual de un set caracterizado de reto.** <sup>3</sup>

Es necesario realizar pruebas de detección y exámenes optométricos periódicos que confirmen que el personal no ha perdido su habilidad para la inspección, la recalificación de los inspectores debe realizarse anualmente. De esta manera se mantienen controladas las condiciones de inspección manual (Melchore, 2011).

En cuanto a la iluminación en la inspección, la USP no especifica un valor. Un estudio de PDA (Parenteral Drug Association) reporta una intensidad de iluminación de entre 200-375 “foot candle” (fc), que se aproxima al rango recomendado por la Farmacopea Europea (250-375 fc). Estudios recientes realizados por Knapp y Budd indican un incremento en la iluminación durante la inspección (550 fc) mejora la detección de partículas, sin embargo, también se muestra un incremento en el falso rechazo cuando la intensidad de iluminación se fija en 900 fc. Por lo anterior se recomienda que las cabinas donde se realice la inspección manual, tengan una intensidad de iluminación de 2000-3750 lux, según la equivalencia  $1 \text{ fc} = 10.764 \text{ lux}$ . (Melchore, 2011).

<sup>3</sup> Shnek Deborah et al, 2010.

El cuarto donde se realiza la inspección está ergonómicamente diseñado para el confort del inspector, no hay distracciones o fuentes de luz ajenas externas. Dicho cuarto consiste en cabinas de inspección independientes equipadas con luz propia y con una pantalla de fondo mitad blanca, mitad negra (figura 4). Existe un temporizador calibrado que indica el tiempo efectivo de inspección, según la técnica establecida. Los colores de fondo de la cabina crean un contraste que favorece la detección de la partícula de acuerdo a su color; así las partículas claras como vidrio y fibra serán fácilmente detectadas en el fondo negro, mientras que las partículas oscuras como el acero inoxidable, stopper y cabello serán visibles en el fondo blanco. El tiempo de inspección de cada contenedor se realiza en 10 segundos, 5 por cada fondo. La inspección se debe realizar por un máximo de 50 minutos continuos con intervalos de descanso de 5 minutos, para reducir el factor de fatiga (Melchore, 2011; Melchore et al, 2012)



**Figura 4. Cabina de inspección manual.** <sup>4</sup>

De acuerdo a las compañías que participan en los estudios de la PDA, el uso de lupas de aumento para auxiliar la inspección ha disminuido con los años. La curvatura de los lentes crea una distorsión que hace que el tamaño de la partícula

---

<sup>4</sup> Bosch Packaging Technology (Inspection)

dependa de su posición dentro del contenedor. Según Budd, la curvatura de los viales con forma circular y el índice de refracción del producto, producen el mismo efecto de distorsión que crean las lupas de aumento (Melchore, 2011).

Para la detección de partículas en la inspección manual, es necesario aplicar una rotación para poner el movimiento las partículas junto con el producto (Melchore et al, 2012). La agitación favorece la suspensión de partículas sedimentadas o bien, que se despeguen de las paredes del contenedor.

### 2.3.2 Inspección semiautomática

La inspección semiautomática es una variante de la inspección manual, en el que un sistema de transporte es el que manipula y presenta los contenedores al inspector (Melchore et al, 2012). El inspector es el que juzga si el contenedor es aceptado o rechazado. Este tipo de inspección se hace en línea después del llenado o antes del etiquetado de las piezas (Melchore, 2011).

La manipulación automática reduce la fatiga del inspector y hace que la presentación del contenedor sea consistente. Para optimizar y controlar la variabilidad de este proceso, se deben de controlar factores como intensidad de luz y tiempo de inspección (Visual Inspection technology - Handbook, 2012). De acuerdo con Knapp, el método semiautomático debe demostrar un desempeño igual o mayor a la capacidad de inspección manual por ser un método alternativo (Knapp, 2000).

La inspección semiautomática provee una buena detección de contenedores con defectos en el sellado, pero no para la detección de partículas debido a la alta velocidad de operación de 60-100 contenedores por minuto (c/min) (Melchore, 2011). El desempeño de la detección de partículas visibles en línea bajo estas condiciones, resulta desfavorable comparado con la inspección manual en las cabinas con un tiempo medio de inspección de 5-6 segundos por cada fondo. La incapacidad para calificar la inspección de partículas en contenedores en movimiento continuo y a altas velocidades, es la razón por la que sólo el 24% de los fabricantes de inyectables utilizan este tipo de inspección, según la PDA. (Melchore et al, 2012).

### 2.3.3 Inspección automática

El sistema de inspección automática es el que manipula, inspecciona y rechaza las piezas defectuosas. Inspecciona defectos por atributos del contenedor y contaminación por partículas en una sola revisión (Melchore et al, 2012).

Los sistemas de inspección automática pueden reducir los costos de la inspección visual, debido a que en promedio revisan entre 200 y 600 unidades por minuto a comparación de las 6 piezas que revisa un inspector utilizando la técnica de inspección manual. Asimismo, la inspección automática mejora la consistencia del proceso de inspección al eliminar la variación que se presenta en el método manual; además de que muestra un mejor desempeño debido al uso de herramientas de detección como cámaras o sensores (Visual Inspection technology - Handbook, 2012).

Un equipo de inspección automática está diseñado con una serie de estaciones de inspección a través de las cuales se transporta el contenedor. Cada estación tiene como objetivo detectar un tipo de defecto específico que puede estar presente en el producto o en el contenedor. Por ejemplo, una estación está enfocada en el área del sellado mientras que otra se enfoca en la inspección del producto para detectar la presencia de partículas. Al final, el equipo automatizado reúne los resultados por contenedor de todas las estaciones de inspección y determina si la pieza debe ser aprobada o rechazada (Visual Inspection technology - Handbook, 2012).

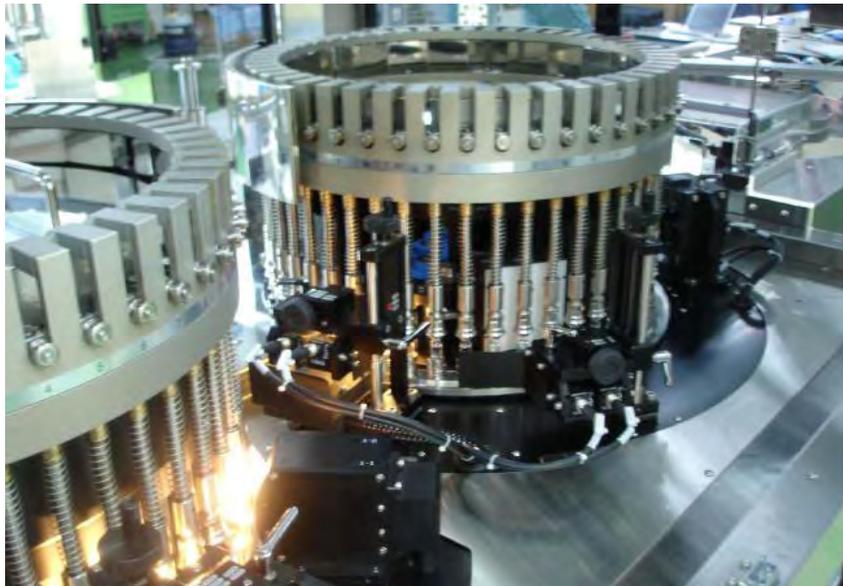
Por otra parte, el uso de sistemas automatizados implica un costo considerable ya que se requiere la calificación por separado de cada producto que se inspecciona. Es por ello que el costo y tiempo requerido para la implementación de un sistema automatizado, no es justificable para la inspección de pequeñas cantidades de producto (Visual Inspection technology - Handbook, 2012).

La capacidad de un sistema automático para inspeccionar productos diferentes es posible por el uso de programas de inspección específicos para cada producto. Esto permite optimizar la configuración del equipo para que considere las propiedades y los defectos que normalmente ocurren para ese producto. Por

ejemplo, los sensores de división estática (SD) resultan muy efectivos para la detección de partículas en solución y en suspensiones que son traslúcidas. Sin embargo, los sensores SD no son útiles para suspensiones turbias o productos opacos, por lo que se emplea tecnología de cámaras para la detección de partículas (Visual Inspection technology - Handbook, 2012).

Numerosos estudios demuestran que los sistemas de inspección automática son más sensibles y consistentes en la detección de defectos que la inspección manual. Los ajustes que se le realizan al sistema automatizado dependen de las propiedades físicas del producto, contenedor, nivel de llenado y del tipo y tamaño de partícula. Es indispensable que el set caracterizado de reto tenga las mismas características que el producto comercial y que tenga suficientes piezas de producto aprobado y piezas defectuosas para obtener una evaluación precisa de la capacidad del proceso. (Melchore et al, 2012).

Los sistemas de inspección automática deben demostrar un desempeño igual o mejor que la capacidad de detección de inspección manual (Knapp, 2000).



**Figura 5. Sistema de inspección automática.** <sup>5</sup>

---

<sup>5</sup> Shnek Deborah et al, 2010.

## 2.4 Establecimiento de la capacidad de inspección manual

La base manual es una medida del nivel de detección de defectos y falso rechazo de un grupo de inspectores. Estos valores constituyen la capacidad de inspección manual de un producto determinado. Para establecer la base manual, se debe de inspeccionar múltiples veces un grupo de contenedores caracterizados por varios inspectores. Los resultados de la inspección son analizados y los defectos se clasifican en una de las zonas Knapp, según su probabilidad de rechazo. Los datos derivados de la base manual sirven para la evaluación del desempeño del inspector de forma individual y en grupo (Melchore, 2011).

Asimismo, la base manual se utiliza para validar métodos alternos de inspección o para hacer una prueba del funcionamiento del sistema de inspección automática antes de iniciar la producción (Melchore et al, 2012).

Para que un inspector se considere calificado, sus resultados deben de satisfacer el nivel mínimo de detección de defectos y no exceder el límite máximo de falso rechazo establecido por el desempeño del grupo. En el caso de las inspecciones semiautomática y automática, el nivel de detección de defectivos por partículas debe de ser equivalente o mayor que el establecido por la base manual (Melchore, 2011). El porcentaje de falso rechazo debe ser menor al 3.0% por prácticas del sitio.

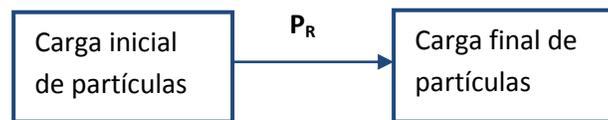
Un estudio realizado por la FDA en el 2008, indica que aproximadamente el 69% de las compañías participantes utilizan una base manual para validar los sistemas de inspección automáticos (Melchore, 2011).

El modelo propuesto por Knapp y Kushner y su aplicación para la inspección no destructiva de productos parenterales contaminados con partículas, provee la metodología para la calificación de sistemas de inspección automatizados. Su uso logró el objetivo de tener una mejor calidad y mejorar los costos de la producción de parenterales. (Knapp et al, 1981).

La correlación de la capacidad entre dos procesos, se basa en los resultados de la inspección de cada contenedor que conforma el set. Para asegurar datos estadísticamente reproducibles y con intervalos de tolerancia confiables, se requiere de suficientes réplicas en la inspección. (Knapp, 1981).

## 2.5 Defectos por partículas

Cuando se inspeccionan los productos inyectables para detectar partículas visibles, la carga final de partículas depende de la carga inicial y de una constante  $P_R$ . El valor de  $P_R$  corresponde a la probabilidad de que cualquier partícula visible no sea rechazada tras la revisión del 100% de los contenedores, es decir que no se detecten los contenedores de la zona de eficiencia de rechazo (RZE) en la que los defectos tienen un porcentaje de detección de al menos el 70.0%. Dicha constante está determinada por la capacidad de inspección manual de un grupo de inspectores o bien por un sistema de inspección que tenga un desempeño equivalente o superior, y se calcula como  $1-RZE$ . Con este valor se puede estimar la carga final de partículas presentes en el producto aprobado después de la inspección (Knapp, 1998).



**Diagrama 1. Cadena de Markov de la inspección de partículas.**<sup>6</sup>

La detección de las partículas depende de su tamaño, del contraste que presenten con el producto y de las condiciones de inspección. El Instituto de Óptica de la Universidad de Rochester, llevó a cabo un experimento donde se muestra la relación entre la probabilidad de detección de un contenedor y el tamaño de

<sup>6</sup> Knapp, 1999

partícula. Se evaluaron una serie de piezas defectuosas que habían obtenido un rechazo manual del 70%. Se inspeccionó sólo un contenedor a la vez durante 17 segundos, utilizando un fondo blanco/negro y una iluminación de 225 fc. Los resultados muestran que el tamaño mínimo de partícula que se detecta dentro de la zona de rechazo Knapp sin lentes de aumento, es de 100  $\mu\text{m}$  (Knapp, 1999). La tabla 1 relaciona las regiones de visibilidad de una partícula con su tamaño.

**Tabla 1. Regiones de visibilidad de las partículas sin lupas de aumento.<sup>7</sup>**

Región de visibilidad	Diámetro de la partícula ( $\mu\text{m}$ )
Subvisible	$\leq 50$
Proporcionalmente visible	50 - 200
Zona de rechazo Knapp ( $\geq 70.0\%$ )	100
Siempre visible	$\geq 200$

De acuerdo a los datos de la tabla anterior, para la ejecución de estudios de sensibilidad de inspección manual se deben incluir partículas con un tamaño de al menos 100  $\mu\text{m}$ .

Para todos los productos parenterales, las partículas se clasifican como defectos críticos. Los defectos por partículas se definen como una partícula extraña visible que se mueve libremente en el producto o se pega en el interior del contenedor.

#### 2.5.1. Efectos fisiológicos adversos debidos a la contaminación por partículas.

La presencia de partículas visibles en productos parenterales representa un riesgo potencial a la salud. Se han reportado estudios con animales en los que algunas de las complicaciones clínicas asociadas a la administración parenteral de una gran cantidad de partículas visibles son obstrucción de la arteria pulmonar, reacción en el sitio de inyección y granuloma. La falta de publicaciones relacionadas a eventos adversos por partículas en humanos, refleja el éxito de las precauciones que se toman durante la manufactura, inspección y rechazo de

<sup>7</sup> Knapp, 2000

contenedores defectuosos para evitar la exposición de los pacientes a dicha contaminación. (Doessegger et al, 2012).

En la administración intravenosa (i.v.) el principal órgano donde se distribuyen las partículas son los pulmones, aunque también se pueden alojar en el hígado y el bazo. El ingreso de partículas vía i.v. representa eventos adversos más riesgosos comparados con las vías intramuscular (i.m.) o subcutánea (s.c.) que se limitan a presentar reacciones en el sitio de aplicación. (Doessegger et al, 2012).

Las partículas pueden ocluir los vasos sanguíneos si tienen un tamaño similar al de las arterias terminales (43 – 175  $\mu\text{m}$  de diámetro) o al de los vasos bronquiales terminales (248 – 445  $\mu\text{m}$ ). La infusión i.v. de partículas con un diámetro mayor al diámetro interno de los capilares incrementa el riesgo de una embolia. Existe un mayor riesgo de obstrucción asociado a partículas de 150  $\mu\text{m}$  y más grandes que el que representan las partículas pequeñas. Sin embargo, este tipo de partículas se detectan durante la inspección visual y las partículas de mayor tamaño generalmente no migran lejos del sitio de inyección. (Doessegger et al, 2012).

De acuerdo con Barber, los efectos fisiológicos por la introducción de partículas por vía i.v. están directamente relacionados con tres variables:

- Tamaño de las partículas: La distribución de las partículas en el cuerpo depende principalmente del tamaño de las mismas (Tabla 2).
- Cantidad introducida
- Composición química: Aunque algunas partículas se consideran inertes, existen otras que pueden desencadenar una respuesta inflamatoria o alérgica.

Tabla 2. Distribución de partículas en el cuerpo.<sup>8</sup>

Tamaño de la partícula (µm)	Distribución
Partícula ≥ 50	Se retienen en los pulmones, de acuerdo a la circulación sanguínea (administración i.v. ► aurícula/ventrículo derecho del corazón ► pulmones.
Partícula < 10	Se retienen en el hígado y el bazo por largos periodos de tiempo. Pueden ser fagocitadas por células del sistema fagocítico mononuclear.

Según Barber, otros de los efectos fisiológicos por la contaminación por partículas son:

- Aglutinación de plaquetas, lo que propicia la aparición de una embolia.
- Reacciones inflamatorias locales a causa de la administración de partículas en los tejidos.
- Respuestas inmunológicas como reacciones alérgicas. (Barber, 2000).

## 2.6 Metodología Knapp

Un paso importante para la validación de sistemas de inspección, se dio con las pruebas hechas con un grupo de 1100 contenedores identificados individualmente (Knapp, 1999). El promedio de los contenedores rechazados era constante en inspecciones consecutivas, pero las piezas que eran rechazadas variaban considerablemente. Sólo dos grupos tenían resultados constantes, uno era de los contenedores que estaban totalmente libres de partículas y el otro grupo era de aquellos en los que la contaminación era muy grande tal que eran rechazados en cada inspección. Los resultados se generaron por 23 inspectores en 5 revisiones sucesivas del grupo de contenedores a prueba. El set de piezas se formó a partir

<sup>8</sup> Barber, 2000.

de 5 lotes de producción con el fin de asegurar un grupo representativo del espectro entero de la contaminación por partículas (Knapp, 2000).

Según Knapp y sus colaboradores, el uso de un modelo de detección y de conceptos de estadística para definir las regiones de rechazo de las partículas, tienen el potencial de mejorar la calidad del producto al lograr el rechazo de defectos visibles y de reducir el costo de los procesos de inspección visual a causa del falso rechazo del producto aprobado. El modelo tiene la habilidad de trasladar la definición de la USP de “esencialmente libre” de contaminación por partículas a resultados numéricos reproducibles (Knapp, 1999).

La metodología propuesta permite medir el desempeño individual y colectivo de los inspectores lo que provee información general del comportamiento de la inspección manual en cuanto a detección de defectivos y falso rechazo se refiere (Melchore, 2011).

El objetivo de crear un modelo de inspección visual fue la validación de un sistema semiautomatizado de Schering-Plough para que cumpliera con los requerimientos de las GMP (Good Manufacturing Practices). La metodología de inspección que se utilizaba para categorizar los defectos se cambió por el método probabilístico de zonas de rechazo. La capacidad del sistema de inspección se ajustó al desempeño que tenía la inspección manual. En esta nueva metodología, los resultados de la inspección manual de un grupo de contenedores con una probabilidad de rechazo uniformemente distribuida son utilizados como base para el establecimiento de los criterios de aceptación para otros sistemas de inspección visual (Knapp, 1999).

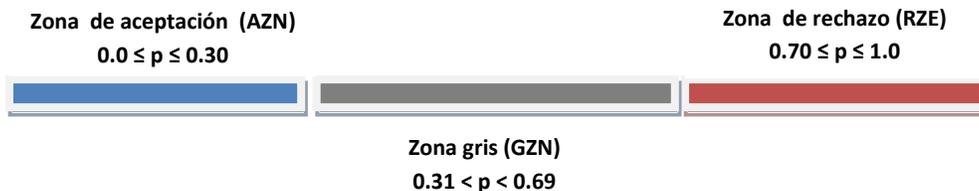
#### 2.6.1 Zonas Knapp

Es posible determinar la probabilidad de detección y rechazo de los contenedores, sólo si están totalmente libres de partículas o bien, si la contaminación es tan grande que garantice su detección (Knapp, 2000).

Es necesario aplicar un análisis estadístico para la definición de los niveles de contaminación por partículas. Con los datos de los registros de producción de

Schering-Plough y con base en el porcentaje de rechazo de los contenedores, se definieron tres zonas:

- Zona de aceptación (AZN): Aplica a todos los contenedores con una probabilidad de rechazo menor o igual al 0.30.
- Zona de rechazo (RZE): Considera a las piezas con una probabilidad de rechazo igual o mayor a 0.70 y a aquellos defectivos gruesos que no deben aparecer en el producto aprobado.
- Zona gris (GZN): Incluye a los contenedores que hayan tenido un rechazo mayor al 0.30 y menor del 0.70, es decir abarca de 0.31-0.69. Esta zona se utiliza para asegurar el rechazo de los contenedores de la zona mayor al 0.70. (Knapp, 2000).



**Figura 6. Zonas Knapp.**<sup>9</sup>

La probabilidad de rechazo (o probabilidad de detección) se calcula dividiendo el número de veces que el contenedor fue rechazado, entre el número de veces que fue revisado. La estimación de los contenedores que son rechazados en una inspección se realiza multiplicando el número de piezas de cada grupo de rechazo por su probabilidad de detección (Knapp, 1999).

La zona de eficiencia de rechazo (RZE), se calcula dividiendo los contenedores rechazados en la inspección entre el número de contenedores de esta zona. De igual forma el cociente de las piezas rechazadas en las zonas de aceptación y gris, entre el número total de piezas de estas zonas se simboliza como RAG (Knapp, 1999). El rechazo de contenedores de la zona de aceptación y de la zona gris ( $0.0 < 0.70$ ) corresponde al falso rechazo de la inspección; su rechazo provee

<sup>9</sup> Knapp, 2000

una zona de amortiguamiento que garantiza que los contenedores de RZE son detectados. (Melchore, 2011).

La clave para una calificación exitosa se basa en la detección y rechazo de los contenedores de la RZE, con un mínimo rechazo de las piezas de RAG (Melchore, 2011). Los valores de detección y falso rechazo indican la seguridad en la detección y el costo en la inspección visual de partículas, respectivamente. Estos parámetros también se pueden utilizar para la selección y calificación de los inspectores (Knapp, 1999). Con los valores de RZE y RAG se puede comparar el desempeño individual de un inspector con el desempeño grupal; RZE indica el porcentaje mínimo de detección de los defectos, mientras que RAG fija el valor máximo de falso rechazo (Melchore, 2011).

Asimismo, el uso de RZE y RAG permite la comparación del desempeño de la inspección manual con el de un sistema de inspección automático o semiautomático (Melchore, 2011). La evaluación de la seguridad de un sistema alterno de inspección, se determina por su efectividad para rechazar los contenedores que fueron identificados dentro de la zona de rechazo en la inspección manual. La efectividad en la detección se calcula como el promedio de la probabilidad de detección de las tres zonas de rechazo. Se considera validado el método de inspección semiautomático o automático, cuando su porcentaje promedio de detección es equivalente o superior al demostrado en el método manual (Knapp, 2000).

## **2.7 Importancia de la fabricación y uso de sets caracterizados de reto por partículas.**

La probabilidad de detección de partículas, se ve afectada por múltiples factores que incluyen los atributos del producto, forma y tamaño del contenedor, composición y tamaño de la partícula y la capacidad de inspección. Los sets de reto son una herramienta muy útil para evaluar el comportamiento de la detección de partículas en un producto determinado. Entre los usos de los sets de reto se

encuentran el entrenamiento, calificación y recalificación de los inspectores, la prueba del adecuado funcionamiento del sistema automatizado antes de la inspección de un lote, la evaluación del impacto en la detección por algún cambio en la técnica de inspección y el establecimiento de una base manual, que a su vez es de suma importancia para la calificación y/o validación de todos los métodos de inspección (Melchore et al, 2012).

El diseño y fabricación de sets estandarizados de reto de partículas, con sólo un defecto de tamaño definido por contenedor, permite correlacionar la probabilidad de detección para cada defecto y puede proveer datos para la evaluación del falso rechazo (Knapp, 1999). Es decir, los sets de reto proveen una relación numérica de la probabilidad de detección de la partícula según su tipo y tamaño (Melchore et al, 2012).

#### 2.7.1 Características generales de los sets de reto

Los sets de reto se deben de componer por defectos que representen todos los tipos de partículas que se puedan encontrar como contaminantes en la producción y su tamaño debe de ser de al menos 100  $\mu\text{m}$ , es decir dentro del rango de partículas visibles (Knapp et al, 1981; Knapp 2000).

Cada set de reto debe de tener fecha de caducidad y un registro que indique su composición, así como el tamaño y tipo de partículas contenidas en las piezas defectuosas (Melchore, 2011). Es importante tener en cuenta la fecha de caducidad del producto ya que cualquier cambio en la apariencia del mismo puede causar que sea rechazado por el inspector y por lo tanto, en datos no confiables de la detección.

Los sets se inspeccionan periódicamente para detectar cambios en la apariencia del producto, crecimiento microbiano o daños en el contenedor. Cualquier contenedor que tenga un cambio significativo en su detección, debe de ser examinado, caracterizado y si es necesario removerlo del set. Es recomendable tener contenedores defectuosos adicionales con el fin de que puedan sustituir a las piezas del set de reto que se rompan con el uso o que presenten más de un defecto (Melchore et al, 2012).

Los sets de reto se almacenan identificados y bajo condiciones seguras. Antes de utilizar los sets, todas las piezas se examinarán por personal calificado para verificar que las características del contenedor cumplen con las descritas en el registro (Melchore, 2011).

### 2.7.2 Diseño de sets de reto

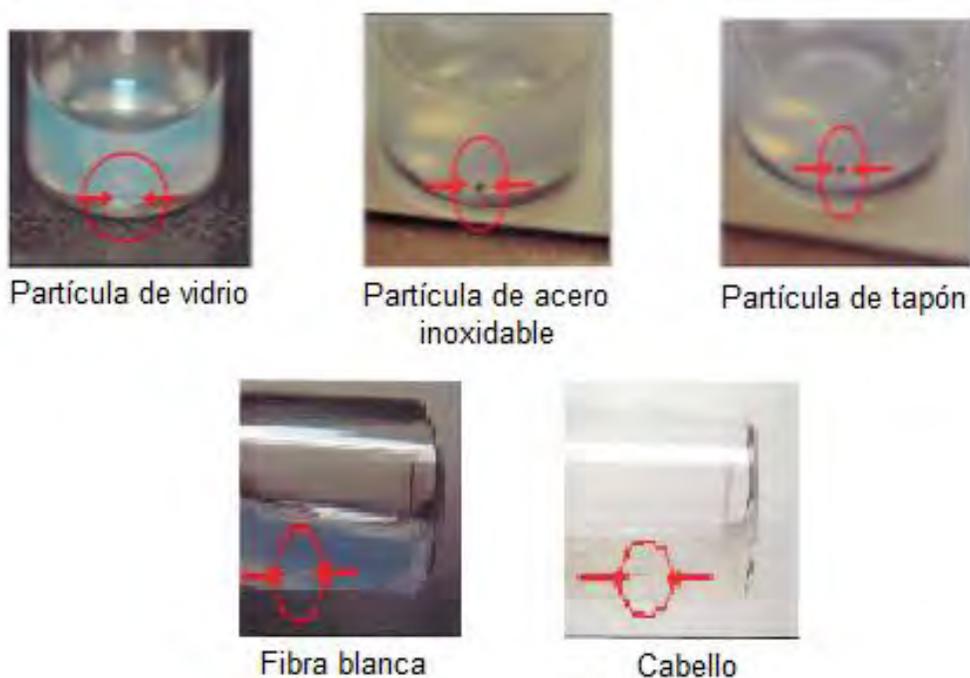
De acuerdo con Melchore, para el diseño de los tipos de contenedores defectuosos que conformarán los sets de reto se debe considerar que la detección depende de las características del producto, del contenedor y de la partícula.

- Producto: Los atributos como viscosidad, tensión superficial y la tendencia a formar burbujas, afectan significativamente la detección.
- Contenedor: La forma y material del contenedor también influyen en la detección de partículas, ya que los contenedores de vidrio ámbar o plástico opaco requieren de una mayor intensidad de iluminación para una adecuada inspección.
- Partícula: Las características de las partículas como su forma, tamaño, composición, reflectividad, color, contraste, densidad y su comportamiento durante la agitación en la inspección, son fundamentales para su detección. Por ejemplo, los fragmentos de vidrio tenderán a pegarse debido a sus bordes irregulares a diferencia de las partículas esféricas. El tamaño aparente de la partícula se ve afectado por el tipo de contenedor y el volumen de llenado (Melchore et al, 2012).

Para estudios de inspección manual, los defectos se fabrican con partículas que se encuentren dentro del rango de agudeza visual (Melchore et al, 2012). Los defectos se deben de fabricar con partículas intrínsecas del proceso de manufactura como vidrio, acero inoxidable, tapón; y partículas extrínsecas que provengan del ambiente como la fibra y cabello. Los defectos deben de simular el comportamiento de las partículas que se observan naturalmente, con el fin de que tengan propiedades similares a la de los contenedores rechazados durante la

manufactura (Melchore, 2011; Melchore et al, 2012). Los materiales propuestos para la fabricación de defectos son:

- Fibras provenientes de materiales que se encuentran en el proceso de producción, tales como algodón, rayón, nylon, poliéster, etc.
- Fragmentos de vidrio.
- Fragmentos de goma provenientes de tapón o anillos.
- Fragmentos de acero inoxidable provenientes del equipo de manufactura. (Melchore, 2012).



**Figura 7. Defectos por partícula.**

Las partículas esféricas tienen un tamaño definido y baja variabilidad debido a su forma consistente. A diferencia de las partículas reales, no se fragmentan por el uso continuo lo cual prolonga su vida útil. Sin embargo, este tipo de partículas no son útiles para el entrenamiento y prueba de desempeño de los inspectores ya que su forma no se parece a las partículas que se encuentran normalmente como contaminación en el producto. (Melchore et al, 2012).

McCormick y Bariexca evaluaron la detección de partículas esféricas de vidrio y fragmentos del mismo material de diferentes tamaños. Los resultados indican que los fragmentos de vidrio presentan una mejor detección que las esferas cuando se inspeccionan por la Eisai AIM (Automated Inspection Machine). La dinámica para poner a la esfera en movimiento y su comportamiento después de la agitación, es muy diferente al que presentan las partículas de forma irregular. Las esferas se hunden con mayor rapidez lo que implica un menor tiempo para su detección (McCormick et al, 2010).

Estas diferencias afectan la inspección manual y automática. La optimización del desempeño de los sistemas automatizados sólo se puede lograr, utilizando partículas representativas de la contaminación del producto (Melchore et al, 2012).

De acuerdo a lo anterior, el uso de un sólo intervalo de tamaño de partícula para la ejecución de estudios de inspección manual puede no ser adecuado para todas las combinaciones de contenedor-producto. La fabricación sets de reto caracterizados para partículas para la calificación o validación de cada tipo de producto que se inspecciona, puede resultar en un proceso largo y costoso, por lo que se opta por seleccionar un producto para calificar a su grupo análogo. La matriz de productos clasifica al producto/contenedor en grupos con propiedades físicas similares, de acuerdo a su presentación, volumen de llenado y apariencia del producto. Es decir, en un grupo el contenedor debe de ser del mismo tipo y la apariencia/viscosidad del producto debe ser equivalente. Se utiliza un producto representativo de cada grupo para la validación de la inspección, de esta forma la matriz reduce el número de sets que se requieren para la validación de diferentes productos (Melchore et al, 2012).

Matriz de productos visualmente equivalentes										
Producto Representativo	Volumen de llenado (ml)					Presentación			Apariencia	
	1	1.5	2	3	5	Vial	Ampolleta	Jeringa	Solución clara	Suspensión
Y	X						X		X	
	X						X		X	
			X				X		X	
			X				X		X	
			X				X		X	
		X					X		X	
	X						X		X	
		X					X		X	
Z					X	X				X
			X			X				X
				X		X				X
			X			X				X
A			X			X			X	
			X			X			X	
					X	X			X	
			X			X			X	
			X			X			X	
B	X							X		X
			X					X		X
	X							X		X
			X					X		X
C			X					X	X	
		X						X	X	
			X					X	X	
			X					X	X	
			X					X	X	

Figura 8. Matriz de productos visualmente equivalentes.<sup>10</sup>

Los sets de reto deben ser repetibles, trazables y con defectos bien caracterizados que abarquen las tres zonas de rechazo Knapp (Melchore, 2011). Los sets deben de inspeccionarse varias veces para obtener la probabilidad de detección (POD) de cada contenedor. El procedimiento de validación original propuesto por Knapp, recomendaba al menos 5 revisiones por cada contenedor con diferentes inspectores para obtener un total de 70 inspecciones, lo que provee datos con un

<sup>10</sup> PRT-012-037, 2012.

límite de confianza de 95%. Debido a que la detección de partículas es un evento probabilístico, la confianza en los valores de porcentaje de detección aumenta con el número de inspecciones, por lo que se recomienda el uso de al menos 10 inspectores para el cálculo de POD (Melchore et al, 2012).

Los defectos de los sets de reto para el estudio de sensibilidad de inspección manual deben de abarcar un amplio rango de tamaños de partícula para conocer el límite de detección de los inspectores. La selección de defectos que se incluyen en el estudio de capacidad de inspección manual se hace con base en los resultados del estudio de sensibilidad. Para el estudio de capacidad sólo se incluyen los defectos que hayan tenido al menos 70% de detección en la inspección manual.

Debido a que se requieren múltiples inspecciones de los sets para contar con datos suficientes para realizar un análisis estadístico, se recomienda el uso de más de un set de reto para facilitar el proceso. Sin embargo, se deben de tomar medidas estrictas que garanticen que todos sean equivalentes, ya que el entrenamiento, calificación de los inspectores y la validación de los sistemas automatizados de inspección, dependen de un set de reto perfectamente caracterizado. (Melchore, 2011).

Durante la inspección rutinaria el porcentaje de rechazo es de 1-2%. A pesar de que un set de reto tiene un porcentaje mayor de contenedores defectuosos que los lotes de producción, se debe de evitar un refuerzo positivo en el personal que realiza la inspección manual. Knapp reporta un refuerzo positivo (sensibilización de los inspectores) cuando el subgrupo de rechazo excede el 25% de la composición del set. En estudios de inspección manual, se recomienda un porcentaje de contenedores defectuosos de 20-25%. A diferencia de los inspectores, los sistemas de inspección automática no son susceptibles a sensibilizarse; la proporción de piezas con defecto en el set o el orden en el que son inspeccionadas no influye en los resultados de la detección (Melchore et al, 2012).

Los contenedores destinados a ser piezas defectuosas deben de estar libres de partículas visibles o de cualquier otro defecto para evitar un aumento en la probabilidad de detección. Esto ocurre por el efecto de dos partículas próximas que se detectan como una de mayor tamaño (Figura 9). El objetivo de que sólo se tenga un defecto por contenedor es tener la certeza de la razón por la que la pieza fue rechazada. (Melchore, 2011; Melchore et al, 2012).

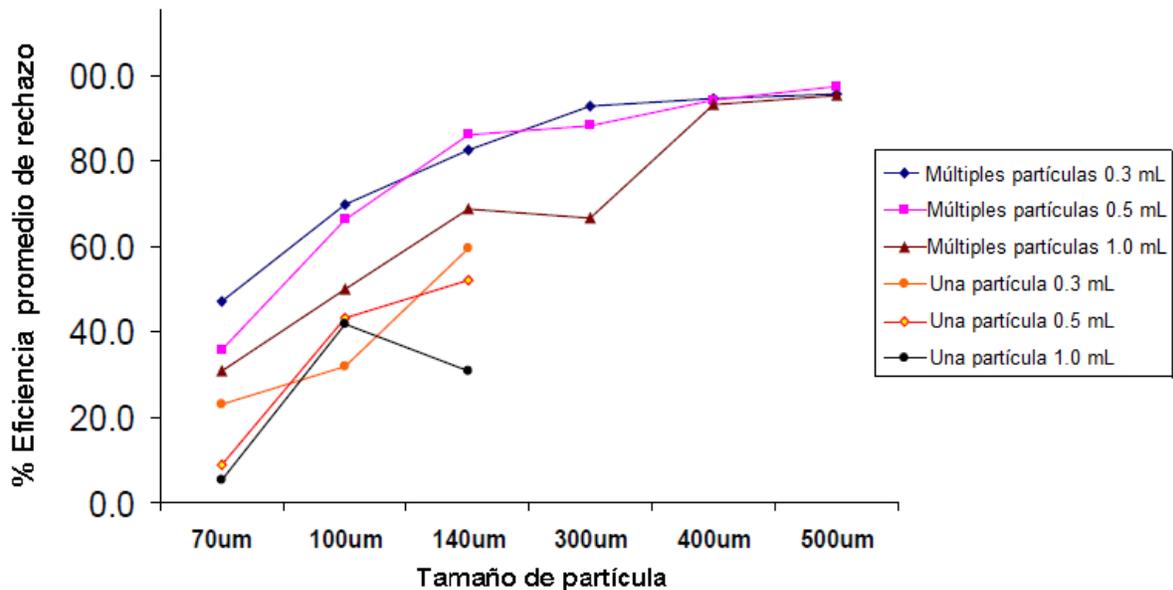


Figura 9. Efecto de múltiples partículas en POD.<sup>11</sup>

### 2.7.3 Tipos de sets de reto

Existen diferentes tipos de set de reto de acuerdo a la fuente y características de los defectos. Todos son aptos para la calificación/recalificación de inspectores, establecer una base manual o para la validación de sistemas de inspección automáticos.

- Set caracterizado: Para la fabricación de las piezas defectuosas los contenedores se pueden llenar con el granel del producto o bien, se pueden utilizar piezas aprobadas después de su inspección con cualquier método. Las partículas se fabrican en un laboratorio y son de tamaño y composición

<sup>11</sup> Shnek Deborah et al, 2010.

determinada. Son útiles para productos no biológicos o para aquellas formulaciones con escasa cantidad de partículas subvisibles (Melchore et al, 2012). Los sets de reto caracterizados por partículas se pueden utilizar para estudios de sensibilidad si el tamaño de las partículas abarca un amplio intervalo (por ejemplo de 100-1000  $\mu\text{m}$ ), y para estudios de capacidad o para la calificación de sistemas automatizados de inspección si los defectos se fabricaron con los tamaños de partícula que presentaron un porcentaje de detección de al menos el 70.0% en el estudio de sensibilidad.

- Set Knapp: Está conformado por contenedores que se toman directamente de la línea de producción. Debido a que no se conoce la composición y tamaño de la partícula, antes de formar el set de reto cada pieza se debe de inspeccionar varias veces manualmente o a través de un sistema automatizado para determinar su POD (Melchore et al, 2012). Un inconveniente de este tipo de defectos, es que las piezas no pueden ser sustituidas sin antes determinar el nivel de detección del nuevo defecto. Para fines de validación, el uso de sets conformados con defectos naturalmente ocurridos en el proceso complica el análisis de resultados (Knapp, 1999).
- Set de operación: Está conformado por defectos que tengan un nivel de detección del 100% durante la inspección, es decir por defectos gruesos que no deben de aparecer en el stock de producto aprobado. Este set se utiliza para probar el adecuado desempeño del sistema automático antes de la inspección de un lote.

Los sets de reto en conjunto con criterios de aceptación predeterminados por la base manual y con una estrategia de inspección bien definida, permiten la calificación/validación de métodos de inspección diseñados para diferenciar entre producto aprobado y defectuoso. Muchas compañías prueban el desempeño de los sistemas de inspección automática con un set de reto antes de iniciar la revisión de los lotes comerciales, con el objetivo de verificar que cada estación funciona adecuadamente (Melchore et al, 2012).

## 2.8 Calificación del sistema de inspección automática

De acuerdo con los requerimientos del sitio, las razones por las que un sistema de inspección automático debe de ser calificado son:

- Calificación de desempeño inicial o cambio en los requerimientos PQ (Performance Qualification): Por nueva receta, nuevo producto o por cambio en la base de inspección manual.
- Adición de un nuevo defecto o la nueva clasificación de un defecto.
- Mejora en la detección de un defecto existente.
- Reducción del falso rechazo.
- Cambio en el sistema de inspección automática: Cambio en los parámetros utilizados en el proceso (que no impacte directamente el desempeño de la receta o programa de inspección en cuanto a detección y rechazo de defectos), o algún cambio en el equipo o en sus condiciones que requiera evaluación del estado calificado (cámaras, lámparas), etc.

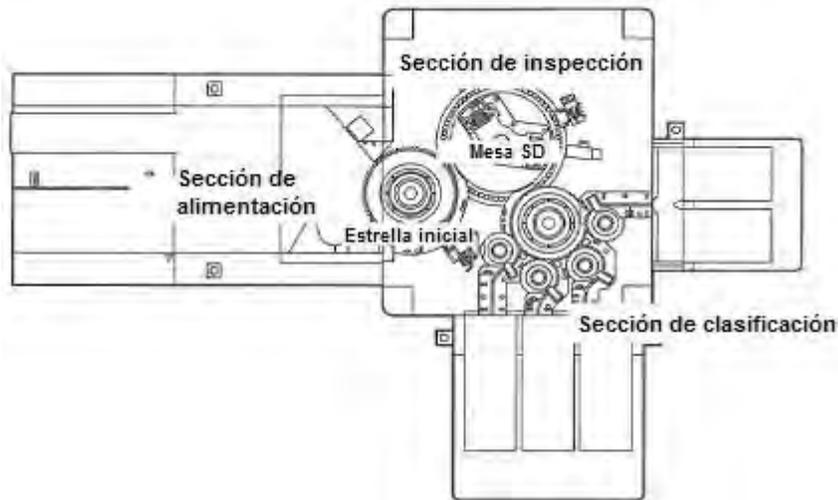
Antes de llevar a cabo la calificación de un sistema de inspección automática, se realizan una serie de pruebas de desarrollo con el fin probar el desempeño inicial de la máquina. Con base en los resultados de detección y falso rechazo, el programa de inspección se ajusta para mejorar la eficiencia del sistema. Para todas las pruebas que se ejecutan durante el ajuste de la configuración y la calificación del sistema se utiliza un set de reto de acuerdo a lo especificado en el estudio de capacidad, lo cual asegura que la evaluación de la inspección manual y automática se hace bajo los mismos criterios. La calificación de desempeño de un sistema de inspección automática, se realiza por medio de la aplicación de la metodología Knapp, la cual especifica incluir defectos con un nivel de detección igual o mayor a 70%.

## 2.9 Fundamento de la detección de las partículas en el sistema de inspección automática EISAI AIM 2021.

El sistema de inspección automática EISAI AIM 2021 D750 se utiliza para la inspección visual y rechazo de ampollas y viales defectivos, ya sea por la presencia de partículas en el producto o por atributos en el contenedor (defecto cosmético).

### Descripción del sistema de inspección automática

El sistema EISAI AIM 2021 D750 consta de tres secciones: alimentación, inspección y clasificación.



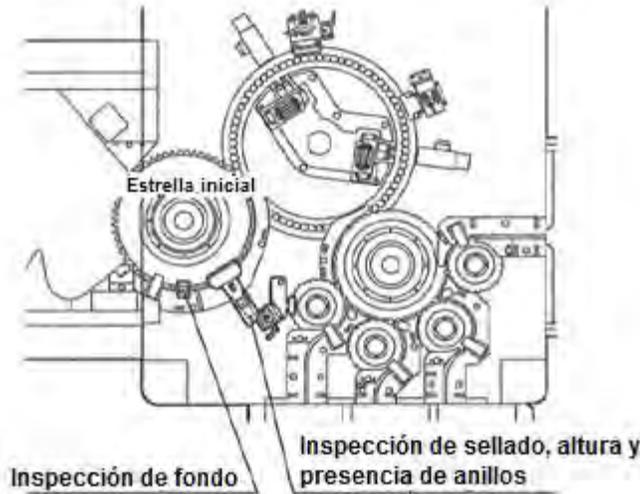
**Figura 10. Secciones del sistema de inspección automática, EISAI AIM 2021.**

La alimentación de los contenedores a la máquina se realiza por medio de la banda de alimentación hacia la estrella inicial, donde los contenedores acumulados se toman individualmente y llevan a la sección de inspección.

La máquina cuenta con una estrella inicial y una mesa rotatoria (mesa SD) que se encargan de transportar al contenedor a través de la sección de inspección. En el área de la estrella inicial se encuentran las cámaras CCD (Charge Coupled Device), mientras que en la mesa rotatoria están las unidades de inspección SD

(Static Division). El contenedor se transporta e inspecciona continuamente. En un ciclo de la máquina se inspeccionan dos contenedores al mismo tiempo.

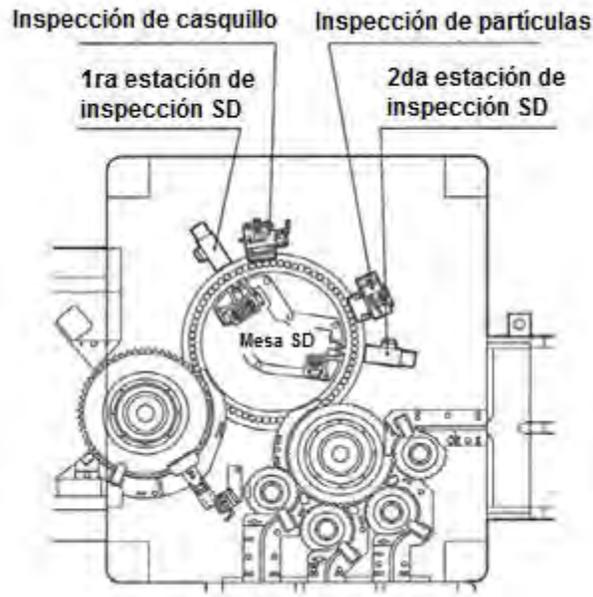
En el área de la estrella inicial se lleva a cabo la inspección del fondo de viales para detectar partículas en suspensión (cámara C01) y la verificación del sellado, altura y presencia de anillos en el caso de ampollitas (cámara C02).



**Figura 11. Unidades de inspección de la estrella inicial.**

Después los contenedores pasan a la mesa SD donde son sujetados firmemente por dos bases, una inferior que rota libremente y una base superior. Previo a la estación de inspección, se aplica un giro a la base inferior lo que ocasiona que los contenedores se agiten. Las estaciones SD se mueven de atrás hacia adelante en forma sincronizada con el contenedor que es transportado; la inspección se realiza mientras el detector se mueve simultáneamente con el contenedor.

En el área de la mesa SD, se inspeccionan partículas en solución (SD1 y SD2), nivel de llenado (SD2), integridad del casquillo (C1) y partículas en suspensión (C2).



**Figura 12. Unidades de inspección de la mesa SD.**

Los contenedores inspeccionados son transportados a la sección de clasificación, donde se separan en producto rechazado y producto aprobado. Existen tres estaciones de rechazo (rechazo por partícula, por atributo y contenedores no revisados); la estrella clasificadora es la que cambia de vía los contenedores no aprobados.

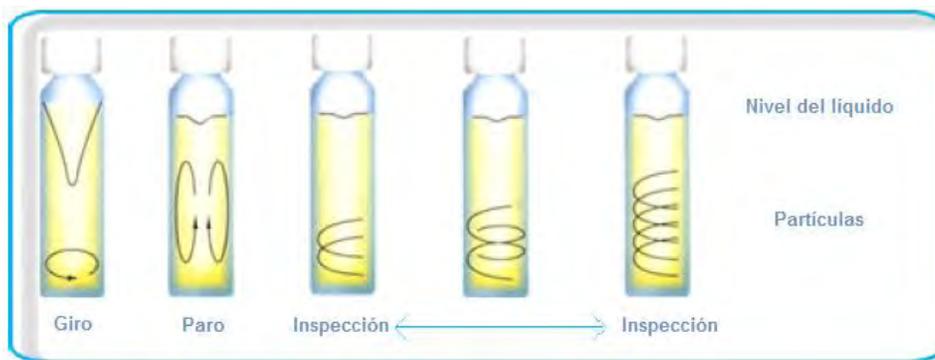
#### Funcionamiento del sistema de inspección automática

El sistema de inspección automática EISAI AIM 2021 cuenta con dos estaciones SD y cuatro cámaras CCD, la siguiente tabla especifica los defectos primarios para los que cada estación está diseñada para detectar.

**Tabla 3. Unidades de inspección del sistema de inspección automática, EISAI AIM 2021.**

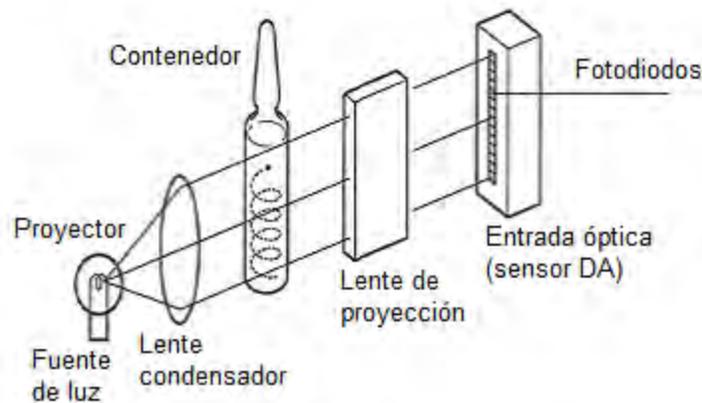
Estación	Tipo de Defecto	Presentación	Región del Contenedor Inspeccionada	Ubicación en Equipo
C01	Material particulado en suspensión	Vial	Fondo	Estrella Inicial
C02	Domo dañado, defectos cosméticos gruesos, mal sellado.	Ampolleta	Cuello – Domo	Estrella Inicial
SD1 y SD2	Material particulado en solución	Vial / Ampolleta	Cuerpo	Mesa SD
SD2	Nivel bajo / alto, contenedores vacíos	Vial / Ampolleta	Cuerpo	Mesa SD
C1	Casquillo dañado, defectos cosméticos gruesos.	Vial	Cuello - Casquillo	Mesa SD
C2	Material particulado en suspensión	Vial	Cuerpo	Mesa SD

La máquina EISAI AIM 2021 D750, utiliza el sistema de división estática “Static Division System” para la detección de partículas en movimiento de productos en solución. La inspección se realiza en las estaciones SD1 y SD2 a manera de doble revisión. Antes de la inspección, a los contenedores se les aplica un giro que se interrumpe súbitamente, lo que ocasiona que los viales se detengan pero que las partículas que se encuentran dentro del contenedor se muevan junto con la solución.



**Figura 13. Movimiento de las partículas en la inspección automática.**

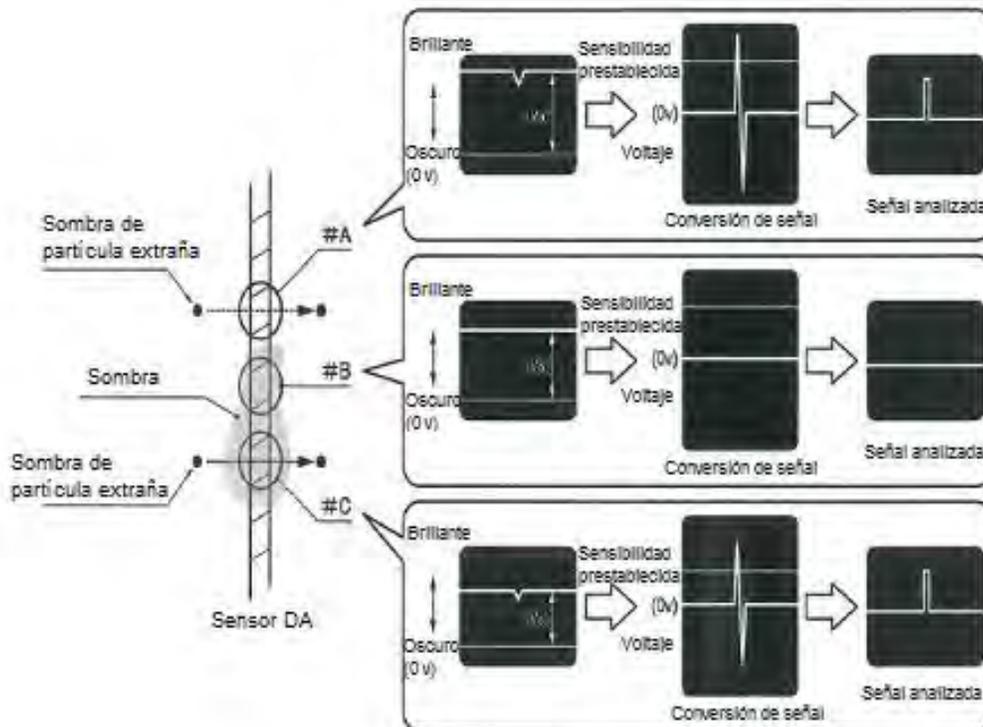
En la estación SD, el sistema de iluminación, el contenedor y el detector Diode Array sensor (sensor DA) están alineados por lo que la imagen del contenedor se proyecta sobre el sensor. El sensor DA está formado por una serie de pequeños fotodiodos apilados verticalmente con el fin de cubrir el área de inspección. Cada fotodiodo se denomina “bit” y tiene un circuito de conversión fotoeléctrico, el cual crea una salida de voltaje que es proporcional a la entrada de intensidad de luz. Las partículas que flotan en la solución, proyectan su sombra en el sensor DA y la salida de voltaje del bit (donde la sombra es proyectada) disminuye momentáneamente. El cambio en la salida del voltaje, es comparado con el establecido para ser juzgado y rechazado cuando el cambio en la salida del voltaje excede la sensibilidad permitida.



**Figura 14. Fundamento de detección del sistema de inspección automático.**

Cuando una partícula dentro de la solución se mueve frente a la apertura del sensor la salida de voltaje del bit cambia. La luz proyectada a través del contenedor es dirigida a un grupo de fotodiodos que convierten la cantidad de luz a una señal analógica, cualquier material particulado en la solución emitirá una sombra que se mueve a través del grupo de fotodiodos, de este modo la señal recibida por los diodos será una señal analógica fluctuante. Esta fluctuación es lo que distingue a una partícula en movimiento en la solución y una imagen estática, como puede ser una mancha o alguna otra característica no deseada en el

contenedor. La señal analógica es convertida a una señal digital por medio del sistema EPI (Electronic Particle Inspection). La señal digital es analizada con respecto al nivel de sensibilidad predeterminado para detectar alteraciones en el voltaje de un valor equivalente a un tamaño de partícula establecido. La sombra del menisco de la solución también cruza el sensor, sin embargo está fuera del rango de inspección.



**Figura 15. Señales generadas por partícula/defecto cosmético.**

Existen una serie de parámetros que son fundamentales para la detección de partículas en solución. Su ajuste mejora el desempeño en la inspección automatizada, ya que se puede incrementar el nivel de detección de defectos y reducir el porcentaje de falso rechazo. Los parámetros son:

- Capacidad de operación: También llamada velocidad de operación, se define como la cantidad de contenedores que son revisados en un minuto de funcionamiento del sistema automatizado (contenedores/min). Existen

dos tipos de capacidad de operación, la velocidad baja y la velocidad alta o capacidad máxima de operación; ambas son velocidades calificadas.

- Velocidad de giro: Es el número de revoluciones por minuto (rpm) que se le aplica al contenedor para que gire sobre su propio eje antes de que sea inspeccionado. Este parámetro favorece el movimiento de la partícula dentro del producto, ya que puede resuspenderla o despegarla del interior del contenedor.
- Sensibilidad: Es la capacidad del sistema de inspección para distinguir entre producto con partículas y producto aprobado, de acuerdo a la señal que emiten los sensores. Los contenedores que presentan una intensidad de señal mayor a la establecida serán rechazados. El ajuste de este parámetro es de gran utilidad para reducir el falso rechazo, sin embargo se debe de tener bien definida la señal que produce el producto aprobado.
- Zona de inspección: Es el rango de bits en los que se inspecciona el contenedor. Para su determinación se deben de considerar los bits que abarca el nivel de llenado, ya que la señal que produce el menisco es similar a la que emiten partículas dentro del producto.

### 3.0 Objetivos generales

- Realizar un estudio de capacidad de inspección manual con el fin de establecer los criterios para la calificación de desempeño del sistema de inspección automática EISAI AIM 2021, para la inspección de soluciones en vial.
- Mejorar el desempeño del sistema EISAI AIM 2021, para la inspección automática de soluciones en vial.

### 4.0 Objetivos particulares

- Fabricar sets caracterizados de reto que contengan piezas con defectos por partículas de un intervalo de tamaño de 150-1000  $\mu\text{m}$  y de materiales definidos, para la ejecución del estudio de sensibilidad de inspección manual.
- Realizar un estudio de sensibilidad de inspección manual para seleccionar los defectos que serán incluidos en los sets caracterizados de reto del estudio de capacidad de inspección manual.
- Fabricar sets caracterizados de reto conformados por defectos de tamaño y material definidos, que hayan presentado una detección  $\geq 70\%$  en el estudio de sensibilidad de inspección manual.
- Ejecutar un estudio de capacidad de inspección manual con el fin de determinar el nivel de detección y falso rechazo de un grupo de inspectores.
- Establecer los criterios para la calificación del sistema de inspección automática EISAI AIM 2021 para la inspección de soluciones en vial, con base en los resultados obtenidos en el estudio de capacidad.

- Mejorar el desempeño del sistema de inspección automática EISAI AIM 2021, incrementando el nivel de detección de defectos por partícula y disminuyendo el porcentaje de falso rechazo para la inspección de soluciones en vial.

## 5.0 Materiales y equipos

### Fabricación de partículas

- Guantes “Klevar” de protección contra corte
- Lentes de seguridad
- Martillo
- Tamices de malla de #100/150  $\mu\text{m}$ , #60/250  $\mu\text{m}$ , #40/425  $\mu\text{m}$ , #30/600  $\mu\text{m}$ , #20/850  $\mu\text{m}$  y #18/1000  $\mu\text{m}$ .
- 10 frascos de vidrio con tapa
- Bisturí
- Tabla de corte
- Regla metálica
- Fragmentos de vidrio
- Limadura de acero inoxidable de diferentes intervalos de tamaño.
- Tapón de goma de viales color gris
- Fibra de nylon blanca
- Cabello oscuro

### Fabricación de defectivos

- 2200 viales de solución clara 2 ml, que hayan sido aprobados después de su inspección visual (libres de cualquier tipo de defecto).
- “TAPPI chart” (patrón de referencia de tamaños y áreas; anexo I).
- Pinzas N-5 de acero inoxidable grado biológico
- Pinzas dentadas de acero inoxidable
- Hisopos de dacrón
- Engargoladora de casquillo (crimp)
- Desengargoladora de casquillo (decrimp)

- 500 casquillos con tapa “flip off”
- Tijeras
- Desarmador plano pequeño
- 2100 etiquetas de identificación para los contenedores
- 16 etiquetas de identificación para los sets caracterizados de reto
- Marcador UV
- 16 cajas de cartón con rejillas de separación con capacidad para 100 viales

#### Inspección visual manual

- Lámpara UV
- Cabinas de inspección con fondo negro/blanco mate equipadas con dos lámparas fluorescentes de 20 watts con un nivel de iluminación de 2000 a 3750 lux.
- Temporizador calibrado.
- 5 charolas identificadas como “producto aprobado”
- 5 charolas identificadas como “producto rechazado”
- Formatos de registro de inspección manual (Anexos II, III y IV/V).

#### Inspección automática

- Equipo de inspección automática ESAI AIM 2021 D750.

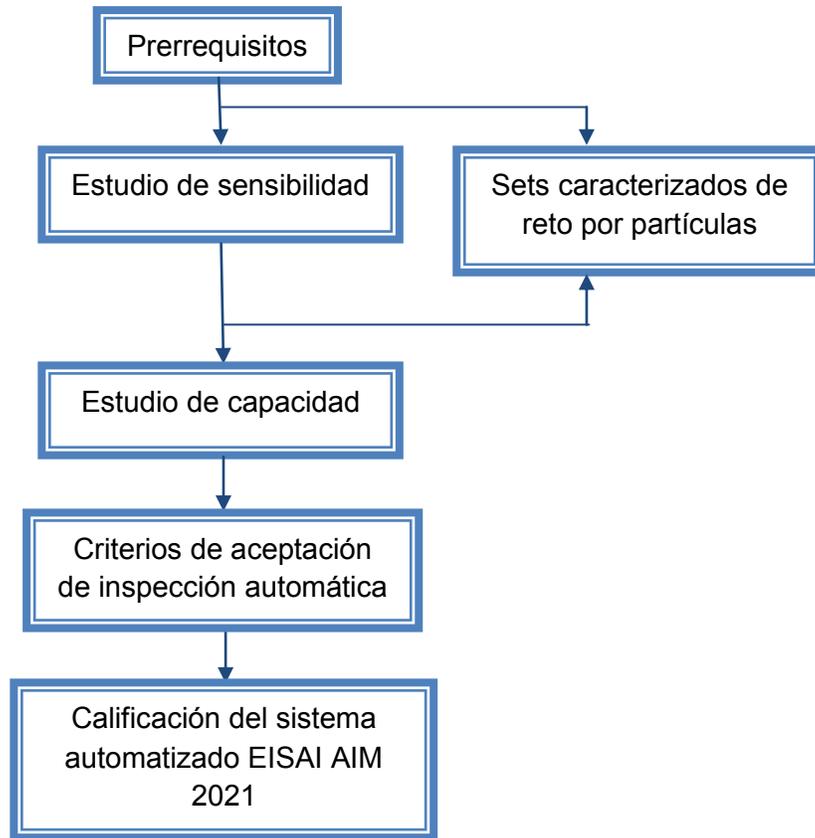
## 6.0 Metodología

La calificación de sistemas alternos de inspección visual, implica el establecimiento de una base de manual para la definición de los criterios de nivel de detección de defectos y de generación de falso rechazo.

El establecimiento de los criterios para la calificación del desempeño del sistema de inspección automática de soluciones en vial, se realizó de acuerdo a la siguiente secuencia:

1. Reunir los prerrequisitos: definir el producto y el tipo de defectos a evaluar, establecer la técnica y las condiciones de inspección, seleccionar al grupo de inspectores para el establecimiento de la capacidad manual. Estos lineamientos se aplicarán a todos los estudios relacionados con la calificación del sistema de inspección.
2. Desarrollo de un estudio de sensibilidad de inspección manual de soluciones en vial, que representa la preparación del protocolo donde se defina la composición de los sets caracterizados de reto. Los defectos se fabricarán con partículas que simulen las naturalmente ocurridas en el proceso de fabricación (según el tipo de partículas que han sido reportadas en los registros de producción) y que cubran un rango de tamaño de 150-1000  $\mu\text{m}$ .
3. Desarrollo de un estudio de capacidad de inspección manual de soluciones en vial, que implica la preparación de un protocolo que establezca la conformación de los sets caracterizados de reto. Se incluirán piezas defectuosas con partículas que hayan obtenido un nivel de detección de al menos 70.0%, según los resultados del estudio de sensibilidad.
4. Establecimiento de los criterios de aceptación de porcentaje de detección y falso rechazo para la calificación de la inspección automática de soluciones en vial, de acuerdo al nivel de detección promedio obtenido en el estudio de capacidad.

5. Calificación de desempeño del sistema de inspección automática EISAI AIM 2021, para la mejora del nivel de detección y la reducción del falso rechazo.



**Diagrama 2. Metodología general para la calificación de inspección automática.**

### 6.1 Fabricación de defectos

Los defectos que se utilizaron en los sets caracterizados de reto para los estudios de sensibilidad, capacidad y la calificación del sistema automatizado, se fabricaron bajo las mismas condiciones para evitar variación en la detección.

Los contenedores con los que se fabricaron las piezas defectuosas fueron viales con producto aprobados después de su inspección visual, libres de cualquier defecto cosmético o defecto por partículas y sin etiquetas o algún tipo de acondicionamiento. Las partículas que se introdujeron dentro de los viales fueron de un intervalo definido de tamaño y de diferentes tipos de material específico. Las

partículas utilizadas fueron de un tamaño de entre 150-1000  $\mu\text{m}$  y de 1-5 mm según el caso, elaboradas con los materiales que se utilizan dentro del proceso de manufactura y que pueden encontrarse como contaminación, como vidrio, acero inoxidable, tapón de goma, fibra y cabello. El intervalo del tamaño de partícula, se determinó de acuerdo a las regiones de visibilidad de rechazo Knapp descritas en la tabla 1.

**Tabla 4. Descripción de los defectos fabricados.**

Material de la partícula	Tamaño de partícula ( $\mu\text{m}$ )	Material de la partícula	Tamaño de partícula (mm)
Vidrio / Acero inoxidable / Tapón	150-250	Fibra / Cabello	1
	250 – 425		2
	425 – 600		3
	600 – 850		4
	850 - 1000		5

Para la fabricación de partículas de vidrio, los contenedores se trituraron finamente con un martillo y los pedazos de vidrio se pasaron por una torre de tamices de diferentes números de malla apilados en el siguiente orden (de mayor a menor tamaño): malla #100, malla #60, malla #40, malla #30, malla #20 y malla #18. Las partículas resultantes se separaron y agruparon por intervalos de acuerdo a su tamaño en los frascos con tapa.

En el caso de acero inoxidable, las partículas se adquirieron ya clasificadas. El tapón de goma se cortaba sobre la tabla con un bisturí hasta conseguir partículas del tamaño deseado, procurando que su forma fuera homogénea para evitar variaciones en los resultados de detección debido a su morfología.

La determinación del tamaño de partícula de estos tres materiales, se realizó mediante la comparación del área de la partícula con las áreas de referencia definidas en el patrón del “TAPPI chart”. El tamaño en micrómetros ( $\mu\text{m}$ )

especificado para cada partícula, se transformaba a un valor de área equivalente ( $\text{mm}^2$ ) la cual era representada de forma gráfica (Anexo I, “TAPPI chart”).

**Tabla 5. Equivalencia de valores de tamaño de partícula.**

Área ( $\text{mm}^2$ )	Tamaño en micrómetros ( $\mu\text{m}$ )	Área ( $\text{mm}^2$ )	Tamaño en micrómetros ( $\mu\text{m}$ )
0.02	160	0.10	357
<b>0.03</b>	<b>195</b>	0.15	437
0.04	226	<b>0.20</b>	<b>505</b>
0.05	252	0.25	564
0.06	276	<b>0.30</b>	<b>618</b>
<b>0.07</b>	<b>299</b>	0.40	714
0.08	319	<b>0.60</b>	<b>874</b>
0.09	339	0.80	1010

Los valores marcados en negritas indican el tamaño de las partículas que se utilizaron para la fabricación de los defectos.

El tamaño del defecto se incrementó en intervalos con el fin de calcular el nivel de detección para cada rango de tamaño de partícula. Se seleccionaron partículas que no fueran planas (laminares) para evitar que éstas quedaran flotando en el menisco o se quedaran adheridas a las paredes internas del vial. Las partículas con forma laminar tienden a no romper la tensión superficial del líquido y permanecer en el menisco, mientras que las partículas esféricas se hunden con mayor rapidez, lo que dificulta la detección por quedar fuera de la zona de inspección o por no moverse dentro de la solución. Es por ello que se fabricaron partículas de forma irregular que semejen a las que se producen durante la manufactura.

En la elaboración de los defectos de fibra y cabello, se utilizó fibra blanca de nylon y cabello oscuro, respectivamente. Para ambos casos, se midieron con una regla y se cortaron con un bisturí según el tamaño requerido.

Las partículas seleccionadas se introdujeron dentro de los contenedores de producto aprobado. Para ello se retiraba la tapa “flip off” del vial y con ayuda de una desengargoladora se retiraba el casquillo. Posteriormente se retiraba el tapón y a cada vial se le introducía sólo una partícula especificada, evitando introducir partículas contaminantes como fibras de tela, polvo o pelusas. Una vez que se verificaba que cada vial tenía la partícula deseada, se limpiaban los residuos de producto del tapón para tapar el vial. Finalmente se engargolaba el contenedor con un nuevo casquillo y tapa “flip off”. Los viales con defecto deben de cumplir con las siguientes características:

- Sólo un defecto por pieza.
- El defecto debe ser claramente reconocible, de forma que evite la confusión con otro tipo de defectos.
- Los contenedores defectuosos se deben de identificar con un código alfa numérico y su descripción debe de estar registrada en las hojas de identificación de cada set caracterizado de reto. Sólo los contenedores defectuosos se marcaron con tinta visible con luz UV, de esta forma pueden ser fácilmente identificados por el supervisor durante el registro de los resultados de la inspección, además de que no hay indicios visibles para los inspectores que predispongan el rechazo de los contenedores con defecto.
- El defecto debe de ser observable bajo las condiciones de inspección rutinarias.

## 6.2 Composición de sets caracterizados de reto

De acuerdo con Melchore, el uso de varios sets caracterizados de reto facilita la ejecución de los estudios de sensibilidad y capacidad de inspección manual, ya que se requiere de múltiples inspecciones para hacer un análisis estadístico y establecer un porcentaje de detección para cada defecto.

Se fabricaron 21 sets caracterizados de reto, 10 para el estudio de sensibilidad, 10 para el estudio de capacidad y uno para la calificación del sistema de inspección automática. Todos los sets deben de ser equivalentes, trazables, con composición bien definida y alineados a las características descritas. La principal diferencia entre los sets caracterizados de reto para partículas radica en la cantidad de producto aprobado/defectuoso que conforma el set y en el tamaño de partícula de los defectos.

El porcentaje de defectos en el set de reto (piezas en la zona de rechazo) no debe de exceder el 25%, para poder obtener resultados similares a los que se obtendrían en un proceso de inspección rutinario. (Knapp, 1999). Los contenedores que conformen los sets de reto deben visualmente equivalentes, es decir, el producto a evaluar debe de tener las mismas características (solución clara) y estar en la misma presentación, vial de 2 ml. Los contenedores se almacenaron en grupos de 100 piezas evitando el contacto directo entre ellos.

Las piezas defectuosas incluidas en cada set, deben de ser piezas representativas de los defectos observados durante la manufactura y deben de tener sólo el defecto deseado. Cualquier vial con múltiples defectos, que se dañe o rompa por el uso, o que el aspecto del producto presente cambios, debe de ser sustituido. La siguiente tabla indica la descripción detallada de la composición de los sets de reto utilizados en la ejecución del estudio de sensibilidad de inspección manual.

Todas las piezas que conforman el set de reto, tanto defectuosas como de producto aprobado, se deben de identificar con una etiqueta que indique la letra y el número consecutivo de la pieza (del 1 al 100) según el set al que pertenezcan. No se identificaron los contenedores defectuosos con el defecto que presentaban,

con el fin de evitar sesgos en la detección. Para facilitar la identificación y registro por parte del supervisor, las piezas con partícula se marcaron con tinta que sólo es visible con luz UV. La trazabilidad de las piezas defectuosas y aprobadas se hizo mediante su comparación con los registros de la composición de los sets.

Los sets de reto deben ser identificados con una etiqueta que indique el tipo de set caracterizado de reto, el producto a evaluar, su presentación y que sólo se puede utilizar con propósitos de prueba. Antes de la inspección, se verificó que todos los sets estuvieran completos, en buen estado y que correspondieran a las características descritas en los registros de composición.

#### 6.2.1. Sets caracterizados de reto por partículas para el estudio de sensibilidad de inspección manual.

Se construyeron diez sets caracterizados de reto de soluciones en vial con defectos por partículas. El tamaño de las partículas abarca de 150-1000  $\mu\text{m}$  con el objetivo de definir el rango de detección de los inspectores. Considerando las especificaciones de composición para sets de reto de Melchore y Knapp, cada set de reto estuvo conformado por 25 piezas con defecto y por 75 contenedores de producto aprobado. La tabla 6 describe la composición de cada set de reto utilizado en el estudio de sensibilidad de inspección manual.

**Tabla 6. Composición de set caracterizado de reto de partículas para el estudio de sensibilidad de inspección manual. Vial solución clara 2 ml.**

No. de viales	Defecto	Descripción
1	Partícula de vidrio: $150 \leq 250 \mu\text{m}$	1 partícula de vidrio por vial entre $150 \leq 250 \mu\text{m}$ .
1	Partícula de vidrio: $250 \leq 425 \mu\text{m}$	1 partícula de vidrio por vial entre $250 \leq 425 \mu\text{m}$ .
1	Partícula de vidrio: $425 \leq 600 \mu\text{m}$	1 partícula de vidrio por vial entre $425 \leq 600 \mu\text{m}$ .
1	Partícula de vidrio: $600 \leq 850 \mu\text{m}$	1 partícula de vidrio por vial entre $600 \leq 850 \mu\text{m}$ .
1	Partícula de vidrio: $850 \leq 1000 \mu\text{m}$	1 partícula de vidrio por vial entre $850 \leq 1000 \mu\text{m}$ .
1	Partícula de acero inoxidable: $150 \leq 250 \mu\text{m}$	1 partícula de acero inoxidable por vial entre $150 \leq 250 \mu\text{m}$ .
1	Partícula de acero inoxidable: $250 \leq 425 \mu\text{m}$	1 partícula de acero inoxidable por vial entre $250 \leq 425 \mu\text{m}$ .
1	Partícula de acero inoxidable: $425 \leq 600 \mu\text{m}$	1 partícula de acero inoxidable por vial entre $425 \leq 600 \mu\text{m}$ .
1	Partícula de acero inoxidable: $600 \leq 850 \mu\text{m}$	1 partícula de acero inoxidable por vial entre $600 \leq 850 \mu\text{m}$ .
1	Partícula de acero inoxidable: $850 \leq 1000 \mu\text{m}$	1 partícula de acero inoxidable por vial entre $850 \leq 1000 \mu\text{m}$ .
1	Partícula de tapón: $150 \leq 250 \mu\text{m}$	1 partícula de tapón por vial entre $150 \leq 250 \mu\text{m}$ .
1	Partícula de tapón: $250 \leq 425 \mu\text{m}$	1 partícula de tapón por vial entre $250 \leq 425 \mu\text{m}$ .
1	Partícula de tapón: $425 \leq 600 \mu\text{m}$	1 partícula de tapón por vial entre $425 \leq 600 \mu\text{m}$ .
1	Partícula de tapón: $600 \leq 850 \mu\text{m}$	1 partícula de tapón por vial entre $600 \leq 850 \mu\text{m}$ .
1	Partícula de tapón: $850 \leq 1000 \mu\text{m}$	1 partícula de tapón por vial entre $850 \leq 1000 \mu\text{m}$ .
1	Fibra – Blanca: 1 mm	1 pieza de fibra blanca o hilo de 1 mm.
1	Fibra – Blanca: 2 mm	1 pieza de fibra blanca de 2 mm.
1	Fibra – Blanca: 3 mm	1 pieza de fibra blanca de 3 mm.
1	Fibra – Blanca: 4 mm	1 pieza de fibra blanca de 4 mm.
1	Fibra – Blanca: 5 mm	1 pieza de fibra blanca 5 mm.
1	Cabello 1 mm	1 pieza de cabello de 1 mm.
1	Cabello 2 mm	1 pieza de cabello de 2mm.
1	Cabello 3 mm	1 pieza de cabello de 3 mm.
1	Cabello 4 mm	1 pieza de cabello de 4 mm.
1	Cabello 5 mm	1 pieza de cabello de 5 mm
75	Ninguno	Viales de producto aprobado

Las piezas de los sets caracterizados de reto para partículas de este estudio, se identificaron con una letra de la “K” a la “T” y con un número del 1-100. Así por ejemplo, los contenedores de un set se etiquetaron como K01, K02, K03,..., K100. La identificación de cada pieza de los 10 sets caracterizados de reto se especifica en el Anexo IV - Formato de registro de estudio de sensibilidad de inspección manual.

#### 6.2.2. Sets caracterizados de reto por partículas del estudio de capacidad de inspección manual.

Se construyeron cinco sets caracterizados de reto de soluciones en vial con defectos por partículas. Cada set de reto estuvo conformado por 20 piezas de viales con defecto y por 80 contenedores de producto aprobado.

Los defectos incluidos en cada set deben ser piezas con partículas que hayan presentado un nivel de detección mayor o igual al 70% en el estudio de sensibilidad de inspección manual. Las partículas corresponden a los dos intervalos de tamaño que hayan tenido el nivel de detección más bajo, considerando como límite un porcentaje de detección de 70.0%. La siguiente tabla indica la descripción detallada de la composición de los sets caracterizados de reto por partículas utilizados en la ejecución del estudio de capacidad de inspección manual.

**Tabla 7. Composición de set caracterizado de reto de partículas para el estudio de capacidad de inspección manual. Vial solución clara 2 ml.**

No. de viales	Defecto	Descripción
4	Partícula de vidrio: $150 \leq 250 \mu\text{m}$	2 Viales, introducir en cada vial una (1) partícula de vidrio $150 \leq 250 \mu\text{m}$
	Partícula de vidrio: $250 \leq 425 \mu\text{m}$	2 Viales, introducir en cada vial una (1) partícula de vidrio $250 \leq 425 \mu\text{m}$
4	Partícula de acero inoxidable: $250 \leq 425 \mu\text{m}$	2 Viales, introducir en cada vial una (1) partícula de acero inoxidable $250 \leq 425 \mu\text{m}$
	Partícula de acero inoxidable: $600 \leq 850 \mu\text{m}$	2 Viales, introducir en cada vial una (1) partícula de acero inoxidable $600 \leq 850 \mu\text{m}$
4	Partícula de tapón: $150 \leq 250 \mu\text{m}$	2 Viales, introducir en cada vial una (1) partícula de tapón $150 \leq 250 \mu\text{m}$
	Partícula de tapón: $250 \leq 425 \mu\text{m}$	2 Viales, introducir en cada vial una (1) partícula de tapón $250 \leq 425 \mu\text{m}$
4	Fibra – Blanca: 1mm	2 Viales, introducir en cada vial una (1) pieza de fibra blanca de 1 mm.
	Fibra – Blanca: 2mm	2 Viales, introducir en cada vial una (1) pieza de fibra blanca de 2 mm.
4	Cabello 1mm	2 Viales, introducir en cada vial una (1) pieza de cabello oscuro de 1 mm.
	Cabello 2mm	2 Viales, introducir en cada vial una (1) pieza de cabello oscuro de 2 mm.
80	Ninguno	Producto aprobado

Todas las piezas que conformaron los sets de reto del estudio de capacidad se identificaron con una letra de la “A” a la “E” y con un número consecutivo del 1 al 100. La identificación de cada contenedor de cada uno de los 5 sets caracterizados de reto se especifica en el Anexo V - Formatos de registro del estudio de capacidad inspección manual.

6.2.3. Set caracterizado de reto por partículas para la calificación del sistema de inspección automática.

La tabla 8 indica la descripción detallada de la composición del set caracterizado de reto por partículas utilizado para la calificación de desempeño del sistema de inspección automática de soluciones en vial. La composición y el tamaño de los

defectos que conforman el set de reto son los mismos que los indicados en la sección 6.2.2.

**Tabla 8. Composición de set caracterizado de reto de partículas para la calificación de desempeño del sistema de inspección automática. Vial solución clara 2 ml.**

Defecto	Set
	ID P
Partícula de vidrio: $150 \leq 250 \mu\text{m}$	P01
Partícula de vidrio: $250 \leq 425 \mu\text{m}$	P02
Partícula de acero inoxidable: $250 \leq 425 \mu\text{m}$	P03
Partícula de acero inoxidable: $600 \leq 850 \mu\text{m}$	P04
Partícula de tapón: $150 \leq 250 \mu\text{m}$	P05
Partícula de tapón: $250 \leq 425 \mu\text{m}$	P06
Fibra blanca: 1 mm	P07
Fibra blanca: 2 mm	P08
Cabello: 1 mm	P09
Cabello: 2 mm	P10
Partícula de vidrio: $150 \leq 250 \mu\text{m}$	P11
Partícula de vidrio: $250 \leq 425 \mu\text{m}$	P12
Partícula de acero inoxidable: $250 \leq 425 \mu\text{m}$	P13
Partícula de acero inoxidable: $600 \leq 850 \mu\text{m}$	P14
Partícula de tapón: $150 \leq 250 \mu\text{m}$	P15
Partícula de tapón: $250 \leq 425 \mu\text{m}$	P16
Fibra blanca: 1 mm	P17
Fibra blanca: 2 mm	P18
Cabello: 1 mm	P19
Cabello: 2 mm	P20
Producto aprobado	Sin identificación

Los viales defectuosos que conforman el set caracterizado de reto, se identificaron con una etiqueta que indicaba la letra “P” y el número consecutivo de la pieza, del 1 al 20. La trazabilidad de las piezas defectuosas y aprobadas se hizo mediante su comparación con el registro de la composición del set.

### 6.3 Desarrollo del estudio de sensibilidad de inspección manual.

Los sets caracterizados de reto por partículas para el estudio de sensibilidad de inspección manual se inspeccionaron diez veces por personal calificado con el fin de obtener resultados sobre el nivel de detección de cada defecto.

Con el estudio de sensibilidad de inspección manual se identificaron los defectos que se encontraban dentro de la zona de rechazo Knapp. Aquellos que obtuvieran un nivel de detección de al menos 70%, representarían los tamaños de partícula que serían considerados para ser incluidos en los sets caracterizados de reto por partículas para realizar el estudio de capacidad de inspección manual de soluciones en vial.

#### 6.3.1 Técnica de inspección

El personal seleccionado a realizar la inspección de los sets de reto, fue elegido con base en su experiencia comprobada realizando la actividad y su conocimiento y capacitación en lo referente a inspección visual manual.

Los requerimientos para realizar la inspección manual fueron los siguientes:

- El personal designado a realizar la inspección, debe de tener una visión 20/20 o bien utilizar lentes que corrijan la visión.
- Los inspectores deben de contar con un examen optométrico aprobado de agudeza visual y color de no más de 12 meses.

La inspección manual se llevó a cabo dentro de cuartos oscuros, en cabinas con pantalla dividida con fondo negro y fondo blanco mate, equipadas con un sistema de iluminación con verificación vigente y con un nivel de iluminación de 2000 a 3750 lux (lx).

La inspección se realizó sin lupa y por periodos de máximo 50 minutos continuos con 5 minutos de descanso (intervalos registrados en Anexo III). La inspección de los sets es representativa del proceso de inspección manual durante un turno completo de trabajo.

Se revisaba sólo un contenedor a la vez por 10 segundos, 5 segundos por cada fondo, lo que permitió la detección de las partículas de acuerdo a su color y contraste con la pantalla. Los intervalos de inspección se determinaban con un instrumento de medición de fracciones temporales. El vial se manipulaba con una sola mano y se agitaba para provocar un remolino que favoreciera la detección de partículas que flotaran o precipitaran dentro del producto.

### 6.3.2 Procedimiento de prueba

Antes de iniciar la inspección, se verificó que la identificación de las piezas que componían en set de reto correspondiera a lo descrito en los formatos de registro. También se confirmó que la intensidad del sistema de iluminación de las cabinas estuviera dentro de las especificaciones (Anexo III). Todos los inspectores revisaron la técnica de inspección a utilizar y no se les informó sobre el tipo de defectos incluidos en los sets para prevenir algún tipo de sesgo en los resultados de la inspección (Anexo II).

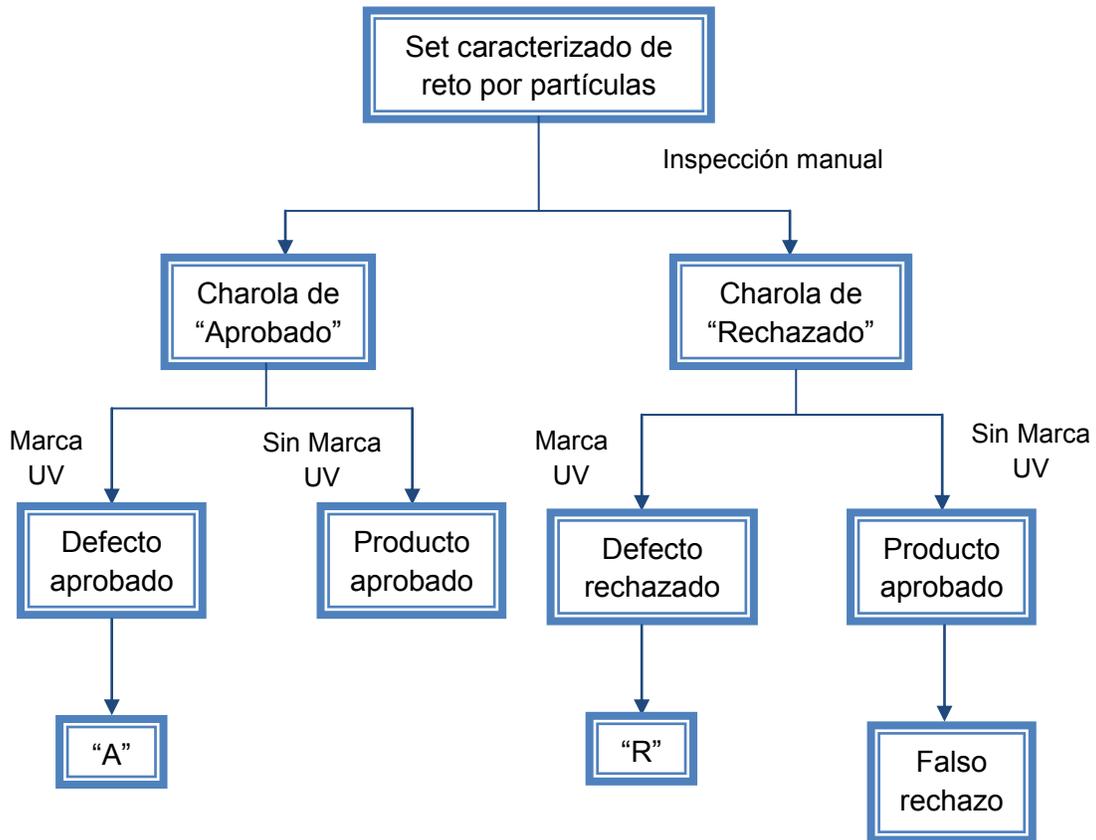
Los diez sets caracterizados de reto para partículas se inspeccionaron al 100% por diez inspectores calificados, para dar un total de cien revisiones por contenedor.

**Tabla 9. Inspección en estudio de sensibilidad.**

Producto	Solución clara 2 ml en vial
No. de sets de reto	10
Composición del set de reto (aprobado/defectuoso)	75/25
No. de inspectores	10
No. de inspecciones por inspector	10

Después de la revisión de cada set de reto los inspectores clasificaban los viales en dos charolas, una de producto aprobado y otra de producto rechazado. El supervisor revisaba los contenedores con ayuda de la lámpara UV: los viales de la charola de aprobado que tuvieran marca de la pluma UV son defectos aprobados (A). Por otra parte, los viales de la charola de rechazo marcados con tinta UV son defectos rechazados (R), mientras las piezas sin marca son contenedores aprobados y corresponden al falso rechazo de la inspección. Los resultados se

registraron en los formatos del Anexo IV y los contenedores se reacomodaban de forma aleatoria con el fin de evitar tendencias en la detección.



**Diagrama 3. Registro de los resultados de la inspección manual.**

Los resultados derivados de la inspección manual en el estudio de sensibilidad, fueron analizados para determinar el tamaño de las partículas que serían incluidas en los sets caracterizados de reto para la ejecución del estudio de capacidad de inspección manual. Los contenedores que tuvieran un nivel de detección mayor o igual 70%, se clasificaron y agruparon de acuerdo al tipo de defecto.

## 6.4 Desarrollo del estudio de capacidad de inspección manual

Los sets caracterizados de reto por partículas del estudio de capacidad de inspección manual, se inspeccionaron por personal calificado con el fin de obtener el nivel de detección. Los resultados obtenidos en el estudio de capacidad de inspección manual, se utilizaron para establecer el desempeño base del nivel de detección con el cual se definirán los criterios de aceptación para la calificación de sistemas de inspección automática de soluciones en vial.

### 6.4.1 Técnica de inspección

Los requerimientos para la inspección manual de los sets caracterizados de reto por partículas y la técnica de inspección empleada para la ejecución del estudio de capacidad de inspección manual, fueron los mismos que se utilizaron en el estudio de sensibilidad (6.3.1).

### 6.4.2 Procedimiento de prueba

Las verificaciones antes de iniciar la inspección se realizaron de acuerdo a lo descrito en el estudio de sensibilidad (6.3.2).

Los cinco sets caracterizados de reto se inspeccionaron al 100% por diez inspectores calificados (dos revisiones por cada set), para dar un total de cien revisiones por contenedor. Después de la revisión de cada set de reto los inspectores clasificaban los viales en producto aprobado o rechazado. El supervisor registraba los resultados de acuerdo al diagrama 3 en los formatos correspondientes (Anexo V) y reacomodaba los contenedores de forma aleatoria con el fin de evitar tendencias.

**Tabla 10. Inspección en estudio de capacidad.**

Producto	Solución 2 ml en vial
No. de sets de reto	5
Composición del set de reto (aprobado/defectuoso)	80/20
No. de inspectores	10
No. de inspecciones por inspector	10

## **6.5 Desarrollo de calificación de desempeño del sistema de inspección automática**

La recalificación de desempeño del sistema de inspección automática se realizó por el restablecimiento de la base de inspección manual.

Para calificar el desempeño del sistema de inspección automática EISAI AIM 2021, se realizaron pruebas al programa de inspección de soluciones en vial que estaba en uso, para determinar su nivel de detección y falso rechazo. A dicho programa se le realizaron ajustes en los parámetros que influyen directamente en la detección de defectos, con el fin de crear una nueva configuración que tuviera una mejor eficiencia. Todas las pruebas se realizaron con el set caracterizado de reto por partículas “P” y se consideró calificado el sistema sólo si cumplía con los criterios de aceptación para el nivel de detección y el porcentaje de falso rechazo que fueron determinados en el estudio de capacidad de inspección manual de soluciones en vial.

### **6.5.1 Técnica de inspección**

La prueba del set caracterizado de reto por partículas fabricado para la calificación del desempeño del sistema de inspección automática para solución en vial, se hizo en la revisadora automática EISAI AIM 2021 D750, que se encuentra ubicada en el área de acondicionamiento de la planta I.

Después de encender la revisadora automática, el carrusel de la mesa SD se ajustó a 245° y se levantaron todos los ejes para que la máquina hiciera la verificación del funcionamiento de las lámparas y de los sensores, chequeo de las horas de uso de aceite, etc. El sistema se inició en modo prueba y se descargó el programa de inspección con el que se probaría el nivel de detección para el set caracterizado de reto “P” (tabla 8). Los viales que conformaban el set caracterizado de reto de calificación, se acomodaron uno a uno en los ejes de la revisadora de modo que el número del eje correspondiera con el número de la identificación del vial (del 1 al 72) para poder tener un seguimiento y control durante la inspección de los contenedores. De esta forma, los primeros 20 ejes

corresponden a los 20 viales con defecto que componen el set de calificación (P01-P20) y los 52 ejes restantes corresponden a producto aprobado. Asimismo, se creó una plantilla en el sistema la cual indicaba las características de cada defecto a ser probado y el eje en el que se encontraban.

Para la verificación de desempeño del programa que estaba en uso y para las pruebas de calificación del sistema, se utilizó el mismo set caracterizado de reto de partículas “P” conformado por producto A y se realizaron tres corridas consecutivas de inspección para cada caso. El producto A corresponde a una solución transparente contenida en viales de 2 ml y es el mismo producto que se utilizó en los estudios de sensibilidad y capacidad de inspección manual.

#### 6.5.2 Desarrollo del programa de inspección

El programa para la inspección de solución en vial, está configurado para que la revisión de partículas en solución se realice con una doble inspección en las estaciones SD1 y SD2. El ajuste de la configuración del programa de inspección a través de la EISAI AIM 2021, se realizó de acuerdo a la siguiente secuencia:

- a. Determinación de la eficiencia de detección automática del programa en uso con el set de reto de calificación de partículas. Se descargó el programa de inspección en uso (2mL VIA – A, Versión 2) para conocer los parámetros con los que estaba operando el sistema. Se inspeccionó en tres corridas continuas el set de reto a la velocidad de operación máxima de la máquina (200 contenedores/min) y se calculó el nivel de detección y de falso rechazo.
- b. Ajuste del programa de inspección para mejorar la eficiencia. Se modificaron los parámetros de operación del programa actual que influyen directamente en la detección y rechazo de defectos (velocidad de giro, velocidad de operación y sensibilidad), con el objetivo de mejorar la detección de partículas y reducir el porcentaje de falso rechazo. Se probaron los cambios propuestos hasta obtener un nivel de detección igual o mejor que el especificado en el estudio de capacidad de inspección

manual, así como un porcentaje de falso rechazo menor que el obtenido en las pruebas con la configuración inicial.

- c. Determinación de la eficiencia de detección del programa ajustado, con el set caracterizado de reto de calificación de partículas. Se inspeccionó el set en tres corridas continuas, a velocidad de operación alta (200 contenedores/min), y posteriormente a velocidad de operación baja (100 contenedores/min). Se calculó el nivel de detección y de falso rechazo para cada caso.
- d. Establecimiento del nuevo programa de inspección. Los parámetros de inspección se guardaron para crear la nueva configuración del programa de inspección para soluciones en vial (A 2 mL VIAL, Versión 1) y hacer las pruebas para la calificación de desempeño (PQ) del sistema de inspección automática EISAI AIM 2021.

### 6.5.3 Calificación de desempeño del sistema de inspección automática

La calificación del desempeño del sistema de inspección automática para el proceso de inspección de soluciones en vial, se realizó en la EISAI AIM 2021, D750. Se utilizó el programa que fue desarrollado A 2mL VIAL, Versión 1, con el cual se ejecutaron pruebas para la detección de defectos por partícula y la generación de falso rechazo.

La calificación del desempeño del sistema automatizado, consistió en tres corridas de inspección del set de reto caracterizado de partículas, a través del sistema de inspección visual automática.

El porcentaje de detección de defectos por partículas, debe ser equivalente o superior al promedio de detección de partículas establecido en el estudio de capacidad de inspección manual, asimismo el porcentaje de falso rechazo debe ser igual o menor según los criterios de aceptación predeterminados en el protocolo ( $\leq 3.0\%$ ) para poder considerar calificado el sistema de inspección automática.

La calificación del desempeño de la EISAI AIM 2021, se realizó de acuerdo a la siguiente secuencia:

- a. Verificación de la configuración de los parámetros del sistema de inspección automática. El nuevo programa de inspección para soluciones en vial, A 2mL VIAL, Versión 1 debe de estar disponible para su uso en la calificación del sistema y su configuración debe ser la establecida durante el desarrollo del programa para que se pueda llevar a cabo la operación del sistema de inspección automática.
- b. Ajuste del sistema de inspección. El sistema de inspección se ajustó de acuerdo a la categoría de defectos con la que iba a ser retado, es decir con defectos por partícula. Se habilitaron sólo los sensores que realizan la inspección de partículas en solución en vial (SD1 y SD2) y se desactivaron el resto de las cámaras (C01, C02, C1 y C2) para asegurar que las estaciones que inspeccionan y rechazan los contenedores se utilizaran adecuadamente.
- c. Determinación de la eficiencia de detección del nuevo programa, con el set de reto de calificación de partículas. Se inspeccionó el set de reto en tres corridas continuas, a velocidad de operación alta (200 contenedores/min), y posteriormente a velocidad de operación baja (100 contenedores/min). Se calculó el nivel de detección y de falso rechazo para cada caso. La posición de los contenedores en el carrusel central fue la misma que la utilizada para el desarrollo del programa; en los primeros 20 ejes se encontraban de forma continua los viales con defecto del set de reto (viales del P01-P20) y en los otros 52 ejes se colocaron contenedores de producto aprobado. Las piezas defectivas no fueron distribuidas aleatoriamente con el fin de tener certeza de su ubicación y rechazo por parte del sistema de visión, considerando que en los sistemas de inspección automática el orden en que son inspeccionadas las piezas no influye en la detección.

## **7.0 Resultados y Discusión**

El establecimiento de una nueva base manual implica el desarrollo de los estudios de sensibilidad y de capacidad de inspección manual, con el fin de establecer nuevos criterios de aceptación para la calificación del desempeño del sistema de inspección automática para la revisión de soluciones en vial.

### **7.1 Estudio de sensibilidad de inspección manual**

Los resultados derivados de la inspección de los sets caracterizados de reto para partículas del estudio de sensibilidad de inspección manual de soluciones en vial, fueron analizados para seleccionar los tipos de defectos que serían incluidos en los sets de reto para el desarrollo del estudio de capacidad de inspección manual. La selección del tipo y tamaño de los defectos, se realizó de acuerdo al enfoque del método de eficiencia de zona de rechazo Knapp, por lo que sólo se incluyeron partículas con al menos 70% de detección.

Los resultados que se presentan en la siguiente tabla, corresponden a los datos de inspección del estudio de sensibilidad de inspección manual de solución en vial. (Tabla 11).

**Tabla 11. Datos de inspección manual.**

Defecto / Partícula	Inspectores										Total	%Rechazo
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Partícula de vidrio: 150≤250 μm	6	8	5	7	8	8	7	3	10	9	71	71.0%
Partícula de vidrio: 250≤425 μm	5	3	8	8	8	9	7	4	10	10	72	72.0%
Partícula de vidrio: 425≤600 μm	7	5	7	9	9	10	9	8	9	9	82	82.0%
Partícula de vidrio: 600≤850 μm	7	9	10	10	9	9	10	9	10	10	93	93.0%
Partícula de vidrio: 850≤1000 μm	8	10	9	9	8	8	10	10	9	10	91	91.0%
Partícula de acero inoxidable: 150≤250 μm	4	6	6	7	8	6	8	7	10	3	65	65.0%
Partícula de acero inoxidable: 250≤425 μm	4	6	5	8	9	9	9	6	9	8	73	73.0%
Partícula de acero inoxidable: 425≤600 μm	9	7	8	8	10	9	10	9	10	8	88	88.0%
Partícula de acero inoxidable: 600≤850 μm	7	9	6	9	8	10	10	9	10	8	86	86.0%
Partícula de acero inoxidable: 850≤1000 μm	8	10	9	8	10	8	10	10	9	10	92	92.0%
Partícula de tapón: 150≤250 μm	7	7	6	8	10	8	8	8	9	10	81	81.0%
Partícula de tapón: 250≤425 μm	5	6	6	7	9	9	6	6	8	9	71	71.0%
Partícula de tapón: 425≤600 μm	9	9	7	10	10	9	10	10	9	10	93	93.0%
Partícula de tapón: 600≤850 μm	10	10	9	10	10	9	10	10	10	10	98	98.0%
Partícula de tapón: 850≤1000 μm	10	10	9	10	10	9	10	10	9	9	96	96.0%
Fibra – Blanca: 1mm	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	100	100.0%
Fibra – Blanca: 2mm	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	100	100.0%
Fibra – Blanca: 3mm	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	100	100.0%
Fibra – Blanca: 4mm	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	100	100.0%
Fibra – Blanca: 5mm	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	100	100.0%
Cabello 1mm	3	5	5	7	7	9	9	7	10	8	70	70.0%
Cabello 2mm	9	5	3	9	8	6	7	8	10	10	75	75.0%
Cabello 3mm	9	9	6	9	7	9	9	6	7	10	81	81.0%
Cabello 4mm	8	10	6	9	10	9	9	8	10	9	88	88.0%
Cabello 5mm	8	9	7	9	9	8	10	9	10	8	87	87.0%
<b>% Defectos Rechazados (% D<sub>R</sub>)</b>	77.2%	81.2%	74.8%	88.4%	90.8%	88.4%	91.2%	82.8%	95.2%	91.2%	<b>Promedio Rechazo</b>	86.1%
	<b>Inspectores</b>											
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>F<sub>R</sub></b>	<b>Aprobado</b>
<b># Falso Rechazo (F<sub>R</sub>)</b>	6	10	36	19	1	10	4	11	11	20	128	750
<b>% Falso Rechazo</b>	0.8%	1.3%	4.8%	2.5%	0.1%	1.3%	0.5%	1.5%	1.5%	2.7%	<b>% Prom. Falso Rechazo</b>	1.7%

La tabla 11 desglosa los datos de detección y falso rechazo del estudio de sensibilidad. Para el cálculo del nivel de detección, los defectos se agruparon de acuerdo al tipo y tamaño de la partícula, de esta manera se puede correlacionar el tamaño de partícula con su índice de detección y se puede comparar el comportamiento en la detección según el tipo de material de la partícula.

El porcentaje de rechazo indica el porcentaje de detección que tuvo un defecto después de haber sido revisado por los diez inspectores. Se divide el número total de rechazos (suma del número de veces que fue rechazado el defecto por cada inspector) entre el número total de inspecciones, es decir 100. El porcentaje de rechazo se calcula para cada tipo de defecto. En el caso de partícula de vidrio de  $250 \leq 425 \mu\text{m}$ :

$$nTR = \sum R_1 + R_2 + R_3 + \dots + R_{10}$$

Donde:

nTR = número total de rechazos

$R_1, R_2$  = rechazos de inspector 1, inspector 2.

$$nTR = (5+3+8+8+8+9+7+4+10+10) = 72 \text{ rechazos}$$

$$\%R = \frac{nTR}{nTi} \cdot 100\%$$

Donde:

% R = porcentaje de rechazo

nTi = Número total de inspecciones

$$\%R = \frac{72 \text{ rechazos}}{100 \text{ inspecciones}} \cdot 100\%$$

% R = 72.0% de detección para partícula de vidrio de  $250 \leq 425 \mu\text{m}$ .

El porcentaje de defectos rechazados, indica el desempeño de cada inspector para detectar y rechazar contenedores defectuosos. Se divide la suma de detecciones de todas las categorías de defecto, entre el total de piezas defectuosas que hay en los diez sets de reto. El porcentaje de defectos rechazados se calcula por inspector. En el caso del inspector 1:

$$nD_1 = \sum R_1$$

Donde:

$nD_1$  = número de detecciones del inspector 1

$$nD_1 = (6+5+7+7+8) + (4+4+9+7+8) + (7+5+9+10+10) + (10+10+10+10+10) + (3+9+9+8+8) = 193 \text{ detecciones del inspector 1}$$

$$\%D_R = \frac{nD_1}{nTd} \cdot 100\%$$

Donde:

$\%D_R$  = porcentaje de defectos rechazados

$nTd$  = número total de contenedores con defecto

$$\%D_R = \frac{193 \text{ rechazos}}{250 \text{ defectos}} \cdot 100\%$$

$\% D_R = 77.2 \%$  de defectos rechazados por inspector 1.

El promedio de rechazo del estudio de sensibilidad, se puede calcular como el promedio del porcentaje de rechazo de cada tipo de defecto o bien, como el promedio del porcentaje de defectos rechazados de cada inspector.

$$\%R_P = \frac{\sum (Rc_1 + Rc_2 + Rc_3 + \dots + Rc_{25}) \%}{n_c}$$

Donde:

$\%R_P$  = porcentaje promedio de rechazo

$\%R_{C_1}, R_{C_2}, R_{C_3}, \dots, R_{C_{25}}$  = porcentaje de rechazo de cada categoría de defecto

$n_c$  = número de categorías de defectos

$$\%R_P = \frac{(71.0+72.0+82.0+\dots+87.0) \% \text{ rechazo}}{25 \text{ categorías}}$$

$$\% R_P = 86.1\%$$

O bien

$$\%R_P = \frac{\sum (D_{R_1} + D_{R_2} + D_{R_3} + \dots + D_{R_{10}}) \%}{n_{ins}}$$

Donde:

$\% D_{R_1} + D_{R_2} + D_{R_3} + \dots + D_{R_{10}}$  = porcentaje de defectos rechazados de cada inspector.

$n_{ins}$  = número de inspectores

$$\%R_P = \frac{\sum (77.2 + 81.2 + 74.8 + \dots + 91.2) \% \text{ defectos rechazados}}{10 \text{ inspectores}}$$

$$\% R_P = 86.1\% \text{ de detección de defectivos}$$

El porcentaje de falso rechazo, corresponde al número de contenedores de producto aprobado que fueron clasificados como defectos al término de la inspección de todos los sets, entre el número total de viales de producto aprobado que conforman los diez sets de reto. Este valor se determina por inspector y el promedio de los porcentajes individuales resulta en el porcentaje promedio de falso rechazo del estudio de sensibilidad. Por ejemplo, para el inspector 1:

$$\%F_{R1} = \frac{F_{R1}}{nTa} 100\%$$

Donde:

$F_{R1}$  = falso rechazo del inspector 1.

$nTa$  = número total de piezas de producto aprobado.

$$\%F_{R1} = \frac{6 \text{ viales}}{750 \text{ piezas}} 100\%$$

$\% F_{R1}$  = 0.8% de falso rechazo para el inspector 1.

$$\%F_{RP} = \frac{\sum (F_{R1} + F_{R2} + F_{R3} + \dots + F_{R10}) \% \text{ falso rechazo}}{n_{ins}}$$

Donde:

$\% F_{RP}$  = porcentaje promedio de falso rechazo

$\% F_{R1} + F_{R2} + F_{R3} + \dots + F_{R10}$  = porcentaje de falso rechazo de cada inspector.

$$\%F_{RP} = \frac{\sum (0.8 + 1.3 + 4.8 + \dots + 2.7) \%}{10 \text{ inspectores}}$$

$$\% F_{RP} = 1.7\%$$

La siguiente tabla resume los resultados de la detección del estudio de sensibilidad, relacionando cada defecto con su porcentaje de rechazo (% detección).

Tabla 12. Resumen de los resultados de detección del estudio de sensibilidad.

Defecto / Partículas	% Detección
Partícula de vidrio: 150≤250 μm	71.0%
Partícula de vidrio: 250≤425 μm	72.0%
Partícula de vidrio: 425≤600 μm	82.0%
Partícula de vidrio: 600≤850 μm	93.0%
Partícula de vidrio: 850≤1000 μm	91.0%
Partícula de acero inoxidable: 150≤250 μm	65.0%
Partícula de acero inoxidable: 250≤425 μm	73.0%
Partícula de acero inoxidable: 425≤600 μm	88.0%
Partícula de acero inoxidable: 600≤850 μm	86.0%
Partícula de acero inoxidable: 850≤1000 μm	92.0%
Partícula de tapón: 150≤250 μm	81.0%
Partícula de tapón: 250≤425 μm	71.0%
Partícula de tapón: 425≤600 μm	93.0%
Partícula de tapón: 600≤850 μm	98.0%
Partícula de tapón: 850≤1000 μm	96.0%
Fibra – Blanca: 1mm	100.0%
Fibra – Blanca: 2mm	100.0%
Fibra – Blanca: 3mm	100.0%
Fibra – Blanca: 4mm	100.0%
Fibra – Blanca: 5mm	100.0%
Cabello 1mm	70.0%
Cabello 2mm	75.0%
Cabello 3mm	81.0%
Cabello 4mm	88.0%
Cabello 5mm	87.0%

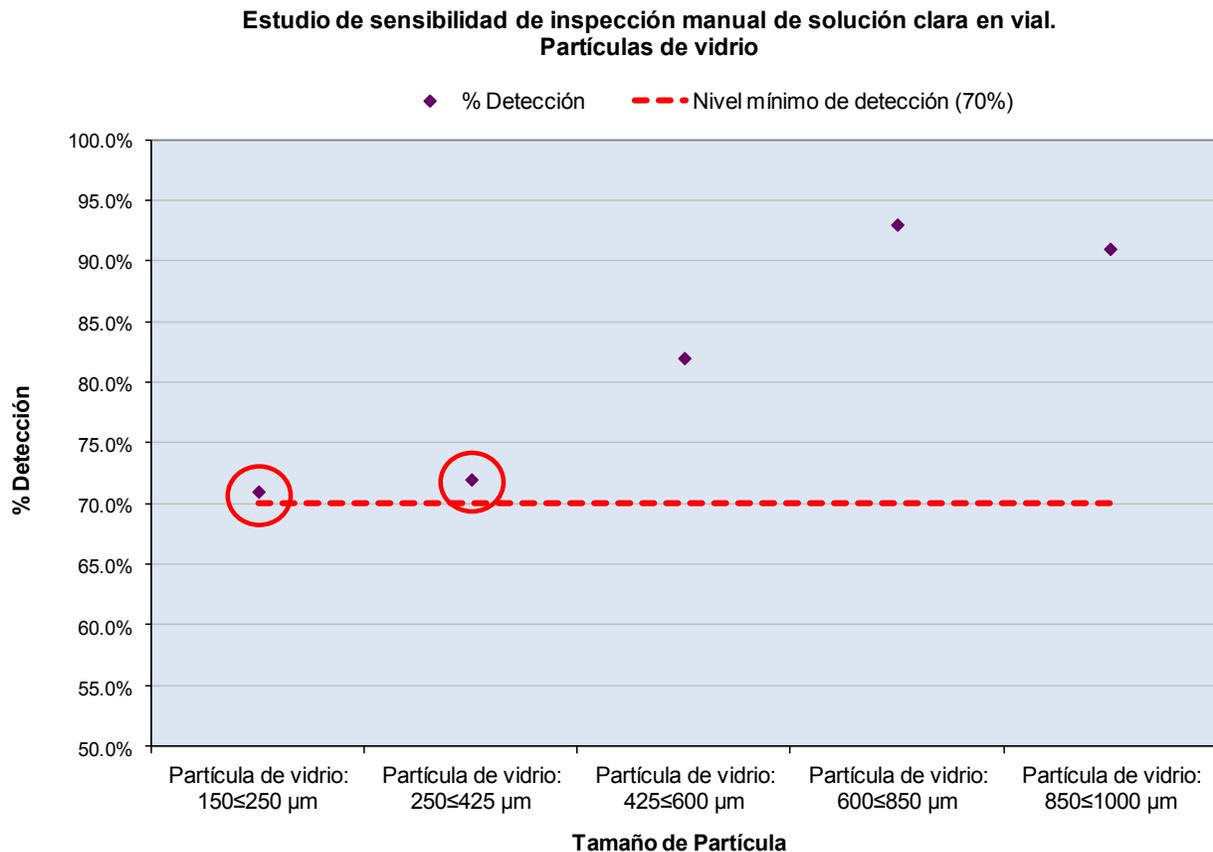
Los porcentajes de detección que están resaltados, fueron los tipos de partículas elegidos para la fabricación de los viales con defecto que se incluyeron en los sets caracterizados de reto del estudio de capacidad de inspección manual.

La selección de las características de los defectos, se realizó de acuerdo a los siguientes criterios:

- Se eligieron los dos defectos que hayan presentado el menor porcentaje de detección, siempre y cuando el valor fuera igual o mayor al 70%. En el caso de fibra blanca, a pesar de todos los tamaños obtuvieron un porcentaje de detección del 100%, no se evaluaron tamaños menores a 1 mm debido a las limitaciones experimentales que representaba la fabricación de defectos de menor longitud.
- Cada set de reto debe de incluir al menos dos tipos de defectos críticos (partículas) por intervalo, es decir dos tamaños por cada categoría. Debido

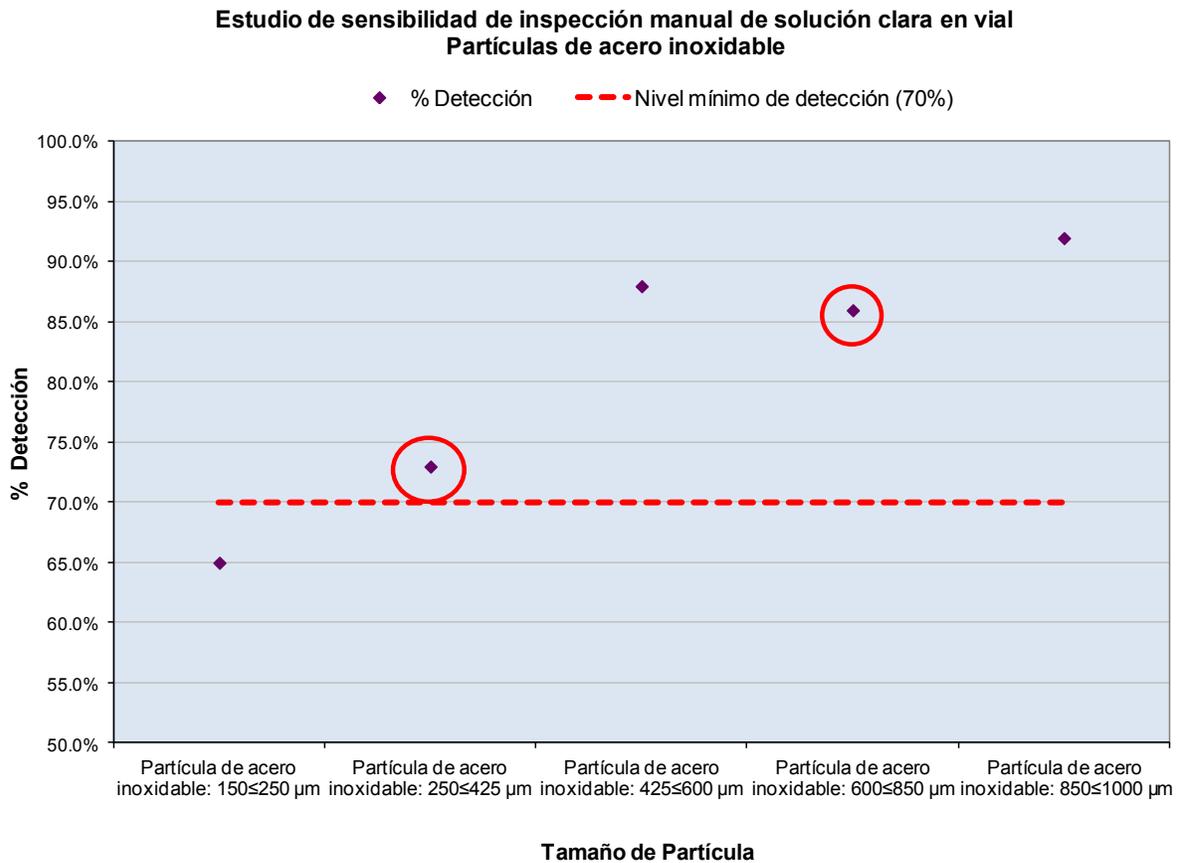
a que la cantidad mínima de contenedores defectuosos en un set debe ser de 20 piezas, se incluirán dos contenedores con defecto por cada tamaño de partícula seleccionada.

Se graficaron los resultados del estudio de sensibilidad de inspección manual con el objetivo de correlacionar el nivel de detección con el tamaño de partícula. En las gráficas se fijó la línea de referencia en 70%, que es el nivel mínimo de detección para que un defecto pueda ser considerado para su selección.



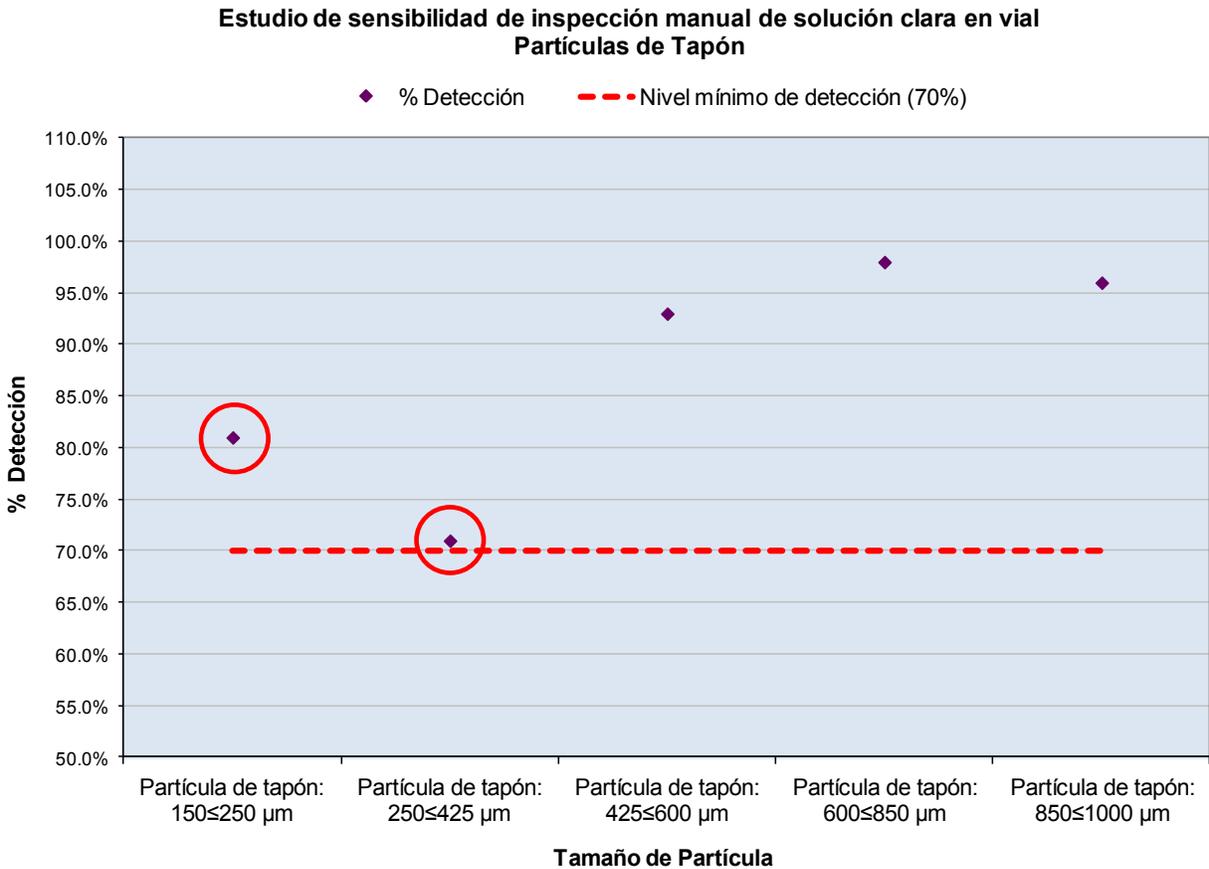
**Gráfica 1. Detección de partículas de vidrio en estudio de sensibilidad.**

Todos los tamaños presentaron una detección por encima del 70%, por lo que se seleccionaron los dos tamaños de partícula más pequeños: 150 ≤ 250 μm y 250 ≤ 425 μm.



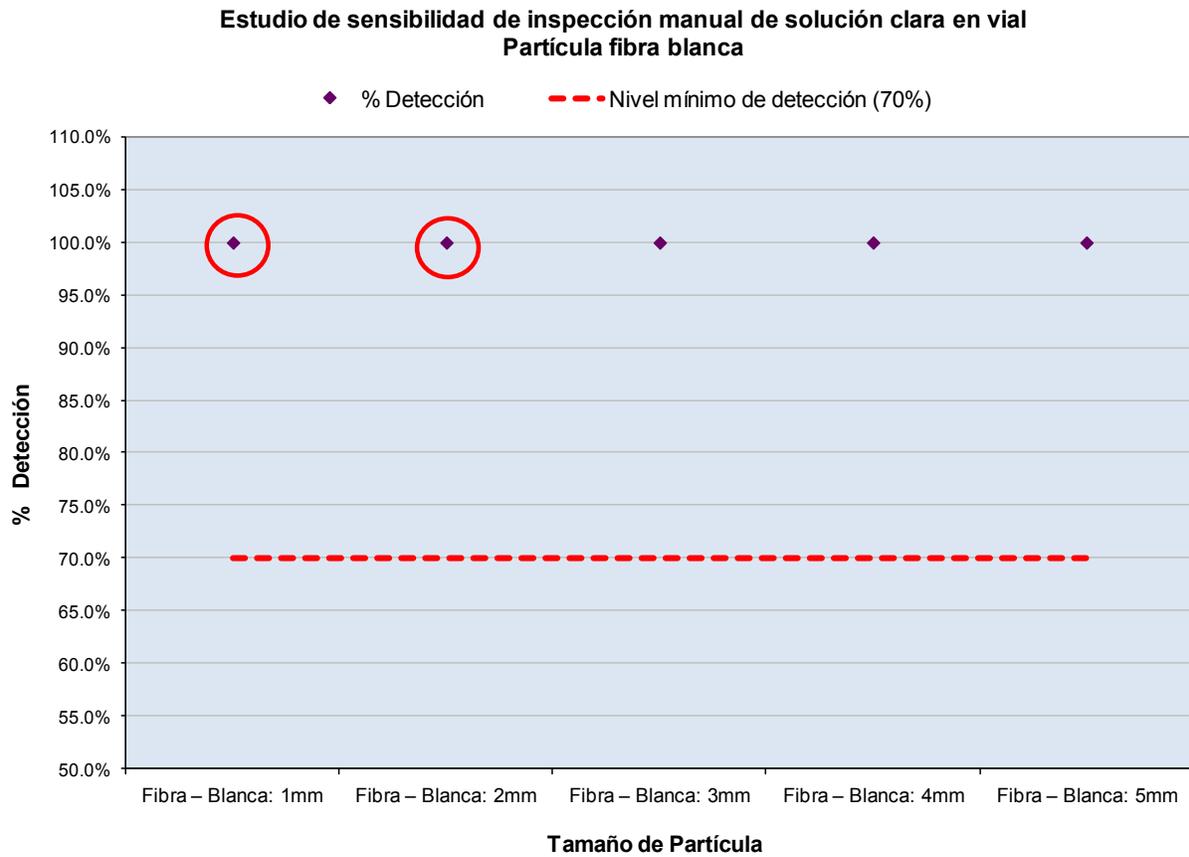
**Gráfica 2. Detección de partículas de acero inoxidable en estudio de sensibilidad.**

Las partículas de acero inoxidable de tamaños mayores a 250 μm presentaron una detección por encima del 70%, por lo que se seleccionaron los dos tamaños de partícula de menor porcentaje de detección dentro de dicho intervalo: 250 ≤ 425 μm y 600 ≤ 850 μm.



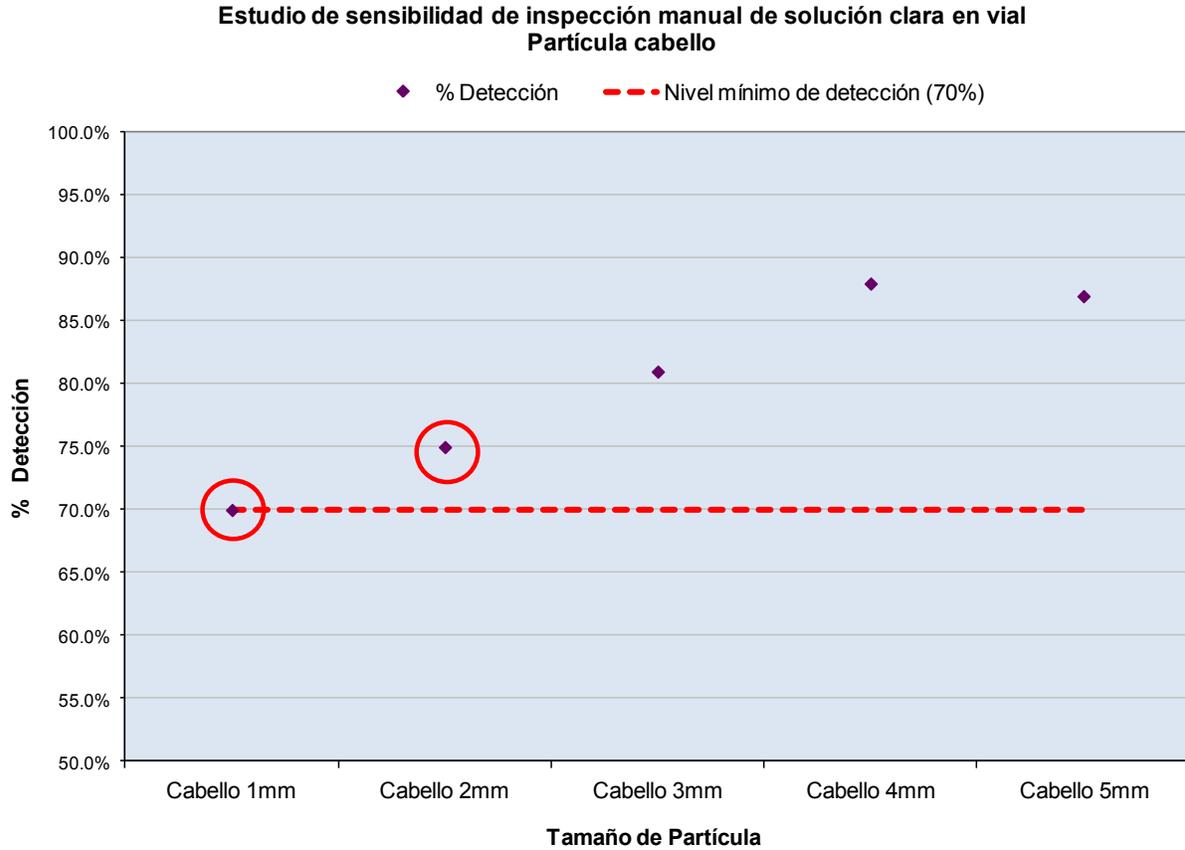
**Gráfica 3. Detección de partículas de tapón en estudio de sensibilidad.**

Todos los tamaños de tapón presentaron una detección por encima del 70%, por lo que se seleccionaron los dos tamaños de partícula más pequeños:  $150 \leq 250 \mu\text{m}$  y  $250 \leq 425 \mu\text{m}$ .



**Gráfica 4. Detección de partículas de fibra blanca en el estudio de sensibilidad.**

Todos los tamaños presentaron una detección por encima del 70%, por lo que se seleccionaron los dos tamaños de partícula más pequeños: 1 mm y 2 mm. No se incluyeron defectivos menores a 1 mm debido a las limitaciones para la fabricación de fibras de dimensiones menores a 1 mm x 0.5 mm que fueran de tamaño consistente.



**Gráfica 5. Detección de partículas de cabello en estudio de sensibilidad.**

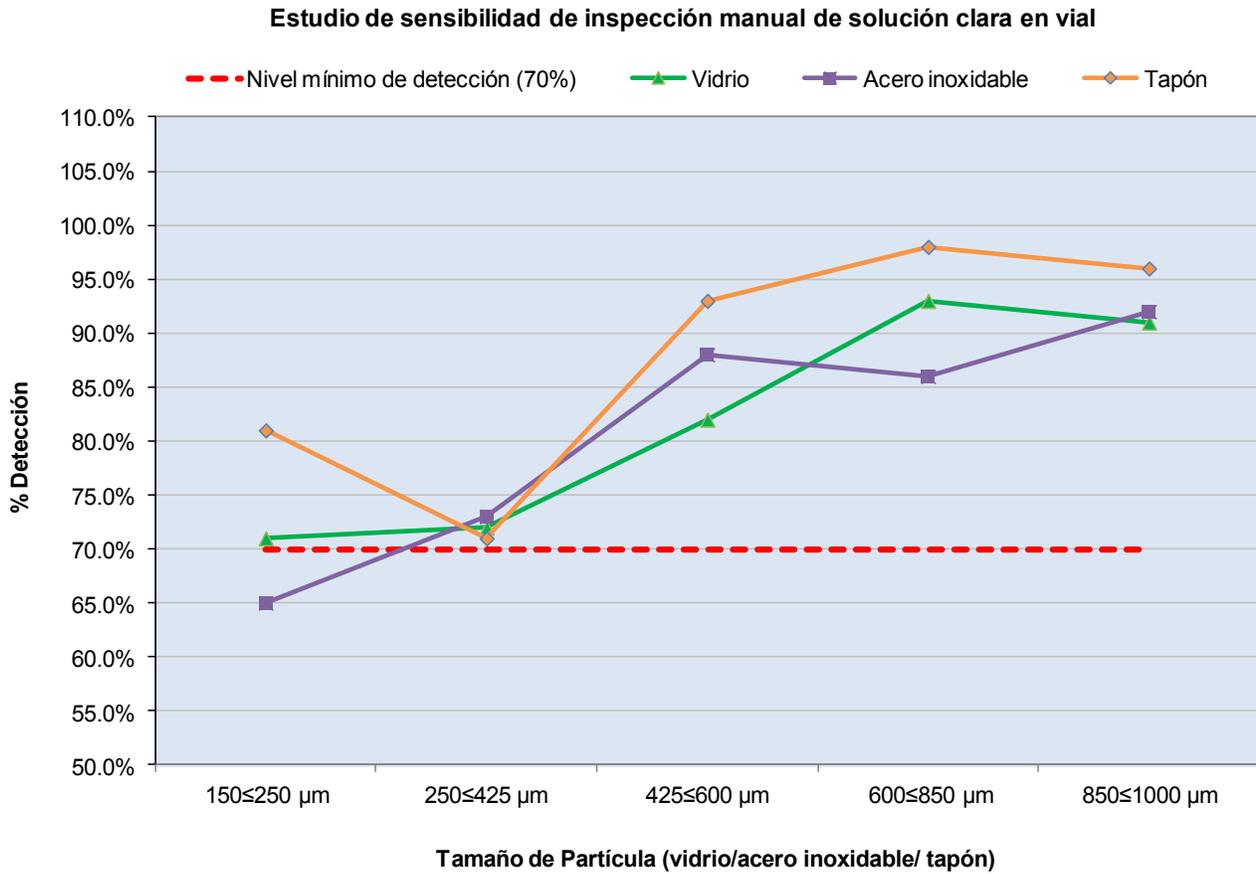
Todos los tamaños presentaron una detección igual o mayor al 70%, por lo que se seleccionaron los dos tamaños de partícula más pequeños: 1 mm y 2 mm.

En la tabla 13 se enlistan los tipos de defectos que fueron seleccionados y el fundamento de su inclusión.

**Tabla 13. Selección de defectos de solución en vial.**

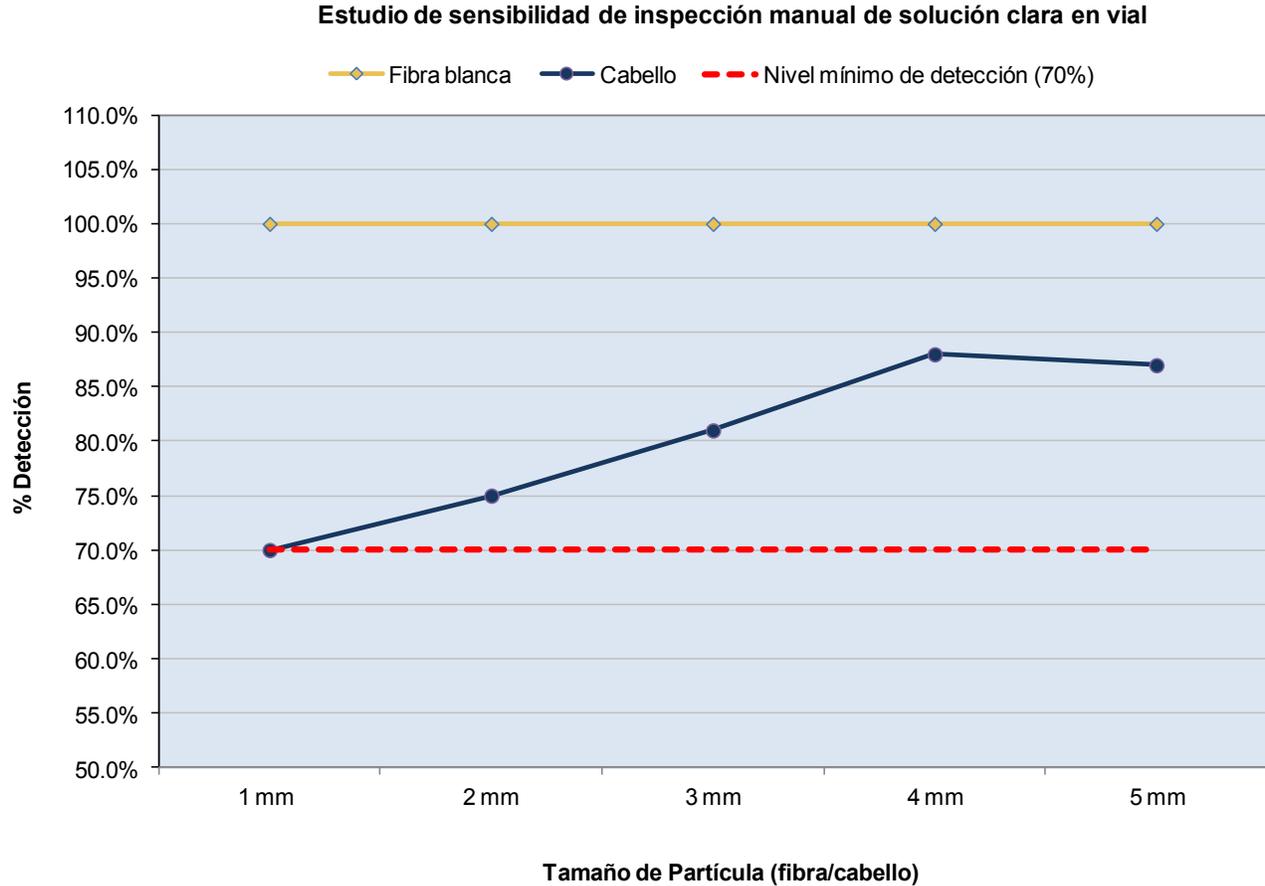
<b>Tipo de Defecto</b>	<b>Presentación</b>	<b>Fundamento de Selección del Defecto</b>
Partícula de Vidrio	Partícula de vidrio: $150 \leq 250 \mu\text{m}$	Defectos más pequeños con detección $\geq 70\%$ .
	Partícula de vidrio: $250 \leq 425 \mu\text{m}$	
Partícula de Acero Inoxidable	Partícula de acero inoxidable: $250 \leq 425 \mu\text{m}$	Defectos con más baja detección ( $\geq 70\%$ ).
	Partícula de acero inoxidable: $600 \leq 850 \mu\text{m}$	
Partícula de Tapón	Partícula de tapón: $150 \leq 250 \mu\text{m}$	Defectos más pequeños con detección $\geq 70\%$ .
	Partícula de tapón: $250 \leq 425 \mu\text{m}$	
Fibra	Fibra – Blanca: 1mm	Defectos más pequeños con detección $\geq 70\%$ .
	Fibra – Blanca: 2mm	
Cabello	Cabello 1mm	Defectos más pequeños con detección $\geq 70\%$ .
	Cabello 2mm	

Las gráficas 6 y 7 permiten comparar el comportamiento en la detección entre los diferentes tipos de partículas.



**Gráfica 6. Comparación del porcentaje de detección de tres tipos de partícula utilizados en el estudio de sensibilidad de inspección manual.**

Las partículas presentan una tendencia en la detección; el nivel de rechazo es proporcional a su tamaño.



**Gráfica 7. Comparación de la detección de las partículas de fibra y cabello utilizados en el estudio de sensibilidad de inspección manual.**

En las partículas de cabello, el rechazo es proporcional a su tamaño, a diferencia de la fibra blanca que presenta 100% de detección en todos los tamaños. La diferencia en el nivel de detección depende de las características de cada partícula.

La detección de los defectos depende de las características de la partícula y del producto. Las partículas que tengan un mayor contraste con el producto tenderán a tener un rechazo mayor a diferencia de las que no son distinguibles del color de la solución. Asimismo, el nivel de detección de las partículas es proporcional al tamaño de las mismas, es decir hay un incremento en la detección con el aumento en el tamaño de partícula. Esto puede no cumplirse en el caso de cabello o fibras

largas, ya que este tipo de partículas presentan una mayor resistencia a romper la tensión superficial. La curvatura del frasco y la solución en sí, crean un efecto de lupa, por lo que las partículas se observarán de un mayor tamaño que el que tienen. Sin embargo, la detección se ve afectada por factores como la falta de movimiento de la partícula dentro de la solución, ya sea porque la partícula se quede pegada en las paredes internas del contenedor, atorada en el tapón del vial, o bien que se quede flotando en el menisco.

Los resultados obtenidos en la ejecución del estudio de sensibilidad de inspección manual de solución clara en vial, proveen información importante para la definición del tipo de defectos a incluir en los sets caracterizados de reto que serán utilizados para la ejecución del estudio de capacidad de inspección manual de soluciones claras en vial.

## **7.2 Estudio de capacidad de inspección manual**

Los resultados del estudio de capacidad de inspección manual, fueron analizados con el objetivo de conocer el desempeño de la inspección para la detección de defectos y la generación de falso rechazo. El porcentaje promedio de rechazo de este estudio corresponde al criterio de aceptación para la calificación del sistema de inspección automática de soluciones en vial. La EISAI AIM 2021 debe presentar un desempeño igual o mayor que el establecido para el nivel de detección y el falso rechazo debe de cumplir con lo indicado en las prácticas del sitio.

En la tabla 14 se presentan los datos de la inspección para el cálculo de la capacidad de inspección manual.

Tabla 14. Resultados del estudio de capacidad de inspección manual.

Defecto	# de defectos	INSPECTOR										Total	%Detección
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Vidrio 150≤250 μm	20	16	20	19	13	11	15	12	10	16	14	146	73.0%
Vidrio 250≤425 μm	20	16	19	15	12	10	15	15	13	17	6	138	69.0%
Acero inoxidable 250≤425μm	20	19	19	19	18	13	17	15	12	13	19	164	82.0%
Acero inoxidable 600≤850μm	20	19	20	20	20	14	20	20	15	20	20	188	94.0%
Tapón 150≤250 μm	20	17	18	18	18	13	17	18	16	17	15	167	83.5%
Tapón 250≤425 μm	20	13	18	15	13	17	17	19	20	20	18	170	85.0%
Fibra blanca 1mm	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	200	100.0%
Fibra blanca 2mm	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	200	100.0%
Cabello 1mm	20	12	17	15	17	6	17	12	18	16	10	140	70.0%
Cabello 2mm	20	19	18	15	19	9	17	16	19	15	17	164	82.0%
<b>% Defectos Rechazados (% D<sub>R</sub>)</b>	200 = 100%	85.5%	94.5%	88.0%	85.0%	66.5%	87.5%	83.5%	81.5%	87.0%	79.5%	<b>% Prom. Rechazo</b>	83.9%
		INSPECTOR										TOTAL	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Falso Rechazo	Piezas no defectivas
<b># Falso Rechazo (F<sub>R</sub>)</b>		12	15	4	28	30	4	10	3	13	4	123	800
<b>% Falso Rechazo (% F<sub>R</sub>)</b>		1.5%	1.9%	0.5%	3.5%	3.8%	0.5%	1.3%	0.4%	1.6%	0.5%	<b>% Prom. F<sub>R</sub></b>	1.5%

La tabla 14 desglosa los datos de detección y falso rechazo del estudio de capacidad. Para el tratamiento de los datos, los defectos se agruparon de acuerdo al tipo y tamaño de la partícula para poder establecer la capacidad de inspección para cada defecto. Los resultados de la tabla provienen de las diez revisiones que realizó cada inspector, dos para cada uno de los cinco sets. El número máximo de detecciones que puede tener un defecto específico es 200, ya que existen dos contenedores con las mismas características de partícula en cada set de reto.

El porcentaje de detección indica el porcentaje de rechazo que tuvo un defecto al término de la inspección. Se divide el total de rechazos (suma del número de veces que fue rechazado el defecto por cada inspector) entre el número total de inspecciones, es decir 200. El porcentaje de rechazo se calcula para cada tipo de defecto. En el caso de partícula de vidrio de  $150 \leq 250 \mu\text{m}$ :

$$n_{TR} = \sum R_1 + R_2 + R_3 + \dots + R_{10}$$

$$n_{TR} = (16+20+19+13+11+15+12+10+16+14) = 146 \text{ rechazos}$$

$$\%R = \frac{n_{TR}}{n_{Ti}} \cdot 100\%$$

$$\%R = \frac{146 \text{ rechazos}}{200 \text{ inspecciones}} \cdot 100\%$$

$\% R = 73.0\%$  de detección para partícula de vidrio de  $150 \leq 250 \mu\text{m}$ .

El porcentaje de defectos rechazados, muestra el desempeño de cada inspector para detectar y rechazar contenedores defectuosos. Se divide la suma de detecciones de todos los tipos de defecto, entre el total de defectos que hay en los cinco sets de reto (200). El porcentaje de defectos rechazados, se calcula por inspector. En el caso del inspector 1:

$$n_{D_1} = \sum R_1$$

$nD_1 = (16+16) + (19+19) + (17+13) + (20+20) + (12+19) = 171$  detecciones del inspector 1.

$$\%D_R = \frac{nD_1}{nTd} \cdot 100\%$$

$$\%D_R = \frac{171 \text{ detecciones}}{200 \text{ defectos}} \cdot 100\%$$

$\% D_R = 85.5 \%$  de defectos rechazados por inspector 1.

El porcentaje promedio de rechazo del estudio de capacidad, se puede calcular como el promedio del porcentaje de detección de cada tipo de defecto, o bien como el promedio del porcentaje de defectos rechazados de cada inspector.

$$\%R_P = \frac{\sum (RC_1 + RC_2 + RC_3 + \dots + RC_{10}) \%}{n_c}$$

$$\%R_P = \frac{(73.0 + 69.0 + 82.0 + \dots + 82.0) \% \text{ rechazo}}{10 \text{ categorías}}$$

$\% R_P = 83.9\%$

O bien

$$\%R_P = \frac{\sum (D_{R1} + D_{R2} + D_{R3} + \dots + D_{R10}) \%}{n_{ins}}$$

$$\%R_P = \frac{\sum (85.5 + 94.5 + 88.0 + \dots + 79.5) \% \text{ defectos rechazados}}{10 \text{ inspectores}}$$

$\% R_P = 83.9 \%$  de detección de defectos

El porcentaje promedio de rechazo corresponde al criterio de aceptación para la calificación del sistema de inspección automática. El criterio está basado en los resultados de detección del set caracterizado de reto en conjunto y no por tipo de partícula, debido a que la condición para calificar el sistema automatizado es que su desempeño global sea igual o mejor que el mostrado en la inspección manual, además de que los defectos incluidos para el desarrollo de la base manual fueron seleccionados sólo si cumplían con un nivel de detección por encima del 70.0%.

El cálculo de porcentaje de falso rechazo se realiza de la misma forma que en el estudio de sensibilidad; se debe de considerar que la revisión de los cinco sets caracterizados de reto se hizo por duplicado. El promedio de los porcentajes individuales resulta en el falso rechazo global del estudio de capacidad (porcentaje promedio de falso rechazo). Por ejemplo, para el inspector 1:

$$\%F_{R1} = \frac{F_{R1}}{nTa} 100\%$$

$$\%F_{R1} = \frac{12 \text{ viales}}{800 \text{ piezas}} 100\%$$

$\% F_{R1} = 1.5 \%$  de falso rechazo para el inspector 1.

$$\%F_{RP} = \frac{\sum (F_{R1} + F_{R2} + F_{R3} + \dots + F_{R10}) \% \text{ falso rechazo}}{n_{ins}}$$

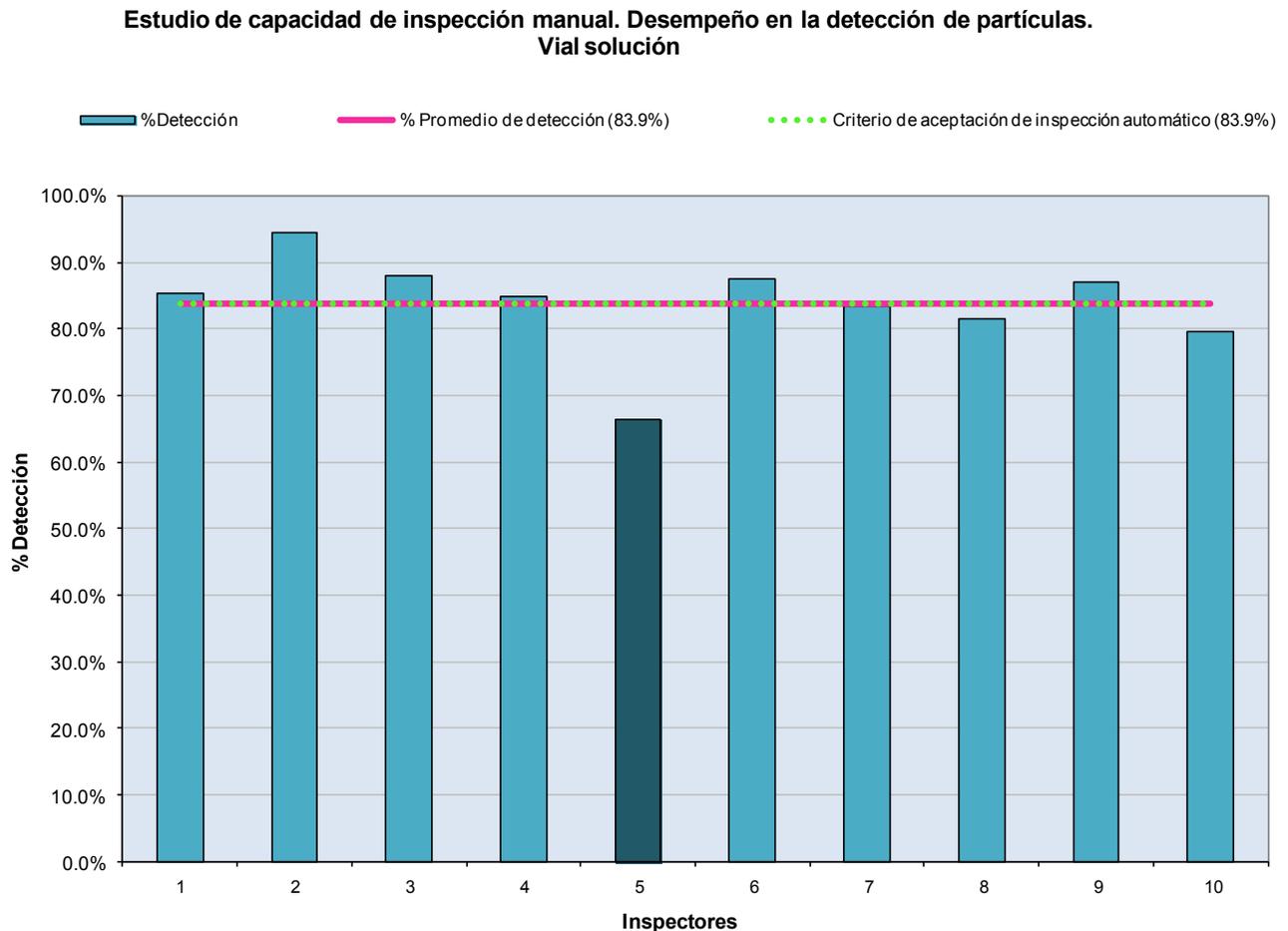
$$\%F_{RP} = \frac{\sum (1.5 + 1.9 + 0.5 + \dots + 0.5) \%}{10 \text{ inspectores}}$$

$\% F_{RP} = 1.5 \%$

Este valor es sólo para asegurarse de que la inspección se llevó a cabo de forma controlada, ya que el criterio de aceptación de falso rechazo lo establece la práctica del sitio ( $\leq 3.0 \%$ ).

El cálculo de los porcentajes promedio de detección y falso rechazo, se hicieron sin considerar valores de detección significativamente bajos o de falso rechazo muy elevados, esto de acuerdo a la tendencia observada en el grupo de datos.

La representación del desempeño de los inspectores durante el estudio de capacidad de inspección manual de soluciones en vial, se muestra en la gráfica 8.



**Gráfica 8. Desempeño de detección de partículas del estudio de capacidad de inspección manual de soluciones en vial.**

A pesar de que el valor de falso rechazo no es determinante para la calificación de un sistema automatizado o del personal, es importante que exista un balance entre los porcentajes de detección de producto defectivo y de falso rechazo, ya que esto se ve reflejado en la productividad y costo del proceso.

### 7.2.1 Establecimiento de los criterios de aceptación para la calificación de inspección automática

El estudio de capacidad de inspección manual de soluciones en vial, tiene como objetivo medir la habilidad de los inspectores para detectar y rechazar defectos de un set caracterizado de reto. Los criterios de aceptación para la calificación de la inspección dependen de la capacidad de inspección manual y corresponde al porcentaje promedio de detección de dicho estudio. Para el establecimiento de los criterios de aceptación, el análisis de los resultados de la inspección se alineó de acuerdo a las siguientes consideraciones:

- Los resultados individuales que presentan un desempeño significativamente menor en comparación con el desempeño del grupo en cuanto a detección de defectos, no fueron considerados para el cálculo del criterio de aceptación para la calificación de la inspección automática.
- El criterio de aceptación para la detección de partículas en inspección automática, debe ser igual o mayor al especificado en el porcentaje promedio de rechazo del estudio de capacidad.
- El criterio de aceptación para falso rechazo debe ser igual o menor al porcentaje promedio especificado por las prácticas del sitio.

En la tabla 15 se presentan los criterios de aceptación de detección de partículas y generación de falso rechazo para la inspección automática. Para considerar calificado el sistema de inspección automática, el desempeño mostrado en el rechazo de partículas en soluciones en vial debe ser equivalente o superior al porcentaje promedio de detección del estudio de capacidad. En el caso de falso rechazo, el protocolo de calificación establece que el valor promedio debe de ser menor o igual al 3.0% para considerar calificada la máquina EISAI AIM 2021 para la inspección de soluciones en frasco vial.

**Tabla 15. Criterio de aceptación de inspección automática. Detección de defectos y falso rechazo.**

% Promedio Detección (manual)	83.9 %	% Promedio Falso Rechazo (manual)	1.5%
<b>Criterio de aceptación</b>	<b>≥ 83.9%</b>	<b>Criterio de aceptación</b>	<b>≤ 3.0%</b>

### 7.3 Calificación de desempeño del sistema de inspección automática

La calificación de desempeño del sistema de inspección automática EISAI AIM 2021, se ejecutó con el objetivo de demostrar y documentar el desempeño reproducible del sistema para detectar y rechazar defectos de un set caracterizado de reto, a un nivel equivalente o superior al establecido en la base manual.

Se probó la eficiencia del programa de inspección actual (condición inicial) y posteriormente se realizaron cambios en su configuración para mejorar el desempeño. Las pruebas de detección de los defectos y generación de falso rechazo del programa actual y de sus ajustes, se ejecutaron con el set caracterizado de reto para partículas especificado en la tabla 8.

#### 7.3.1 Pruebas para el desarrollo del programa de inspección

La verificación del desempeño del programa en uso en la EISAI AIM 2021 para la inspección de soluciones en vial, demuestra que la configuración actual del programa 2mL VIA – A, Versión 2 cumple con el criterio de aceptación para la detección de partículas. Por ello, el ajuste del programa de inspección se enfocará a evaluar los factores que influyen en la detección de defectos y a reducir el falso rechazo. Los resultados de las pruebas de detección del programa en uso (condición inicial) se muestran en la tabla 16 y los porcentajes de detección de cada defecto se resumen en la tabla 17. Las pruebas se ejecutaron a velocidad máxima de operación, 200 c/min (contenedores/minuto).

**Tabla 16. Resultados de las pruebas de detección automática de partículas con el programa inicial 2mL VIA – A, Versión 2. Velocidad de operación 200 c/min.**

No. eje	Defecto	Detección de sensor 1	Detección de sensor 2	Detección total
1	Vidrio: 150≤250 μm	2	3	3
2	Vidrio: 250≤425 μm	0	2	2
3	Acero inoxidable: 250≤425	3	3	3
4	Acero inoxidable: 600≤850	3	3	3
5	Tapón: 150≤250 μm	2	3	3
6	Tapón: 250≤425 μm	3	3	3
7	Fibra blanca: 1 mm	3	3	3
8	Fibra blanca: 2 mm	3	2	3
9	Cabello: 1 mm	0	0	0
10	Cabello: 2 mm	0	0	0
11	Vidrio: 150≤250 μm	3	3	3
12	Vidrio: 250≤425 μm	2	3	3
13	Acero inoxidable: 250≤425	2	3	3
14	Acero inoxidable: 600≤850	3	3	3
15	Tapón: 150≤250 μm	2	3	3
16	Tapón: 250≤425 μm	3	3	3
17	Fibra blanca: 1 mm	3	3	3
18	Fibra blanca: 2 mm	2	3	3
19	Cabello: 1 mm	2	2	2
20	Cabello: 2 mm	3	2	3
21-72	Ninguno	2	2	3

Para determinar el nivel de detección en la inspección automática, primero se calcula el porcentaje de detección para cada tipo de defecto. Se divide el número total de rechazos que tuvo un defecto específico entre el número de inspecciones que se le realizaron. Se debe considerar que el set caracterizado de reto para partículas contiene 20 piezas defectuosas, dos contenedores por cada tipo de partícula y que cada corrida corresponde a tres vueltas de inspección. Se considera que el sistema de inspección rechazó el defecto, sólo si fue detectado por alguno de los sensores SD (SD1 y/o SD2) y no por otro tipo de defecto como nivel. La detección total indica el número de veces que fue rechazado cada defecto en las tres vueltas de inspección, ya sea por el sensor 1 o el 2.

$$\%R = \frac{nTR}{nTi} 100\%$$

Donde:

nTR = número total de rechazos

nTi = número total de inspecciones

$$nTi = (n_d) (n_v)$$

Donde:

$n_d$  = número de defectos en el set

$n_v$  = número de vueltas

Así por ejemplo, para calcular el nivel de detección de un defecto determinado:

$$nTi = (2 \text{ defectos}) (3 \text{ vueltas})$$

$$nTi = 6 \text{ inspecciones}$$

En el eje 1 y 11 la partícula de vidrio de  $150 \leq 250 \mu\text{m}$  se detectó 3 veces, por lo que el número total de rechazos del defecto es igual a 6.

$$\%R = \frac{6 \text{ rechazos}}{6 \text{ inspecciones}} 100\%$$

% R = 100.0% de detección para partícula de vidrio de  $150 \leq 250 \mu\text{m}$ .

El porcentaje de detección automática total, resulta del promedio de los porcentajes individuales de detección (rechazo) para cada tipo de defecto.

$$\%D_T = \frac{\sum (R_{C_1} + R_{C_2} + R_{C_3} + \dots + R_{C_{10}}) \%}{n_c}$$

Donde:

%  $D_T$  = porcentaje de detección total

$\% Rc_1, Rc_2, Rc_3, \dots, Rc_{10}$  = porcentaje de rechazo de cada categoría de defecto

$n_c$  = número de categorías

De acuerdo a los datos de la tabla 11:

$$\%D_T = \frac{\sum (100.0 + 83.3 + 100.0 + 100.0 + 100.0 + 100.0 + 100.0 + 100.0 + 33.3 + 50.0) \%}{10 \text{ categorías}}$$

$$\% D_T = 86.7\%$$

Para calcular el porcentaje de falso rechazo, se dividió el número de veces que un vial de producto no defectuoso fue clasificado como rechazo por alguna de las estaciones de inspección SD, y se dividió entre el total de inspecciones de producto aprobado. Se debe de considerar, que son tres vueltas por cada inspección y que el número de viales de producto aprobado, corresponde al número de contenedores que se utilizaron para completar los espacios libres en los ejes del carrusel de la revisadora. La máquina cuenta con 72 ejes y 20 se ocuparon por los contenedores con defecto, por lo que se utilizaron 52 viales de producto aprobado para completar el carrusel.

$$\% F_R = \frac{\sum F_R}{T_{i_a}} 100\%$$

Donde:

$F_R$  = Falso rechazo de la inspección

$T_{i_a}$  = total de inspecciones de producto aprobado

$$T_{i_a} = (nTa) (n_v)$$

Donde:

$nTa$  = número total de viales aprobados

$T_{i_a}$  = (52 viales) (3 vueltas) = 156 inspecciones

De acuerdo a los datos de la tabla 11, el falso rechazo fue:

$$\%F_R = \frac{3 \text{ viales}}{156 \text{ inspecciones}} \cdot 100 \%$$

$$\% F_R = 1.9\%$$

**Tabla 17. Detección automática de partículas con programa inicial. Velocidad de operación 200 c/min.**

Descripción Defectivos	Programa: 2mL VIA - A, Versión 2.
	Detección (%)
Partícula de vidrio 150≤1250 μm	100.0
Partícula de vidrio 250≤425 μm	83.3
Partícula de acero inoxidable 250≤425	100.0
Partícula de acero inoxidable 600≤850	100.0
Partícula de tapón 150≤250 μm	100.0
Partícula de tapón 250≤425 μm	100.0
Fibra blanca 1 mm	100.0
Fibra blanca 2 mm	100.0
Cabello 1 mm	33.3
Cabello 2 mm	50.0
<b>Eficiencia Inspección Automática (%)</b>	<b>86.7</b>
<b>Eficiencia Inspección Manual (%)</b>	<b>83.9</b>
<b>¿Cumple Criterio de Aceptación?</b>	<b>SI</b>
<b>Falso Rechazo (%)</b>	<b>1.9</b>

La eficiencia de inspección automática corresponde al promedio de los porcentajes de detección de cada defecto. La eficiencia de inspección manual determinada en el estudio de capacidad, es el criterio de aceptación para la inspección automática. El programa 2mL VIA – A, Versión 2, cumple con el criterio de aceptación establecido por la base manual.

Los cambios propuestos a la configuración del programa se enfocaron a mejorar el desempeño en la detección de partículas y la reducción de falso rechazo. Los parámetros fundamentales en la detección de partículas dentro del producto son: velocidad de operación, velocidad de giro, sensibilidad y la zona de inspección del

contenedor. La siguiente tabla resume las modificaciones que se realizaron a dichos parámetros y el desempeño obtenido en cada caso.

**Tabla 18. Ajustes en parámetros de inspección.**

Zona de inspección (bits)	Capacidad de operación (c/min)	Velocidad de giro (rpm)	Sensibilidad	% Detección total	% Falso Rechazo
1 - 10	Alta - 200	3500	300	86.7	1.9
		3200	300	86.7	0.0
		3200	450	81.7	0.0
		<b>3300</b>	<b>450</b>	<b>85.0</b>	<b>0.0</b>
1 - 10	Baja - 180	2000	450	90.0	35.3
		1500	450	83.3	0.0
	Baja - 100	<b>1600</b>	<b>450</b>	<b>88.3</b>	<b>0.0</b>

Los parámetros de la tabla anterior que están marcados en negritas, corresponden a la configuración final del programa de inspección. Se realizaron ajustes en los parámetros de velocidad de operación, velocidad de giro y sensibilidad. En la capacidad de operación baja de la máquina, se hizo un ajuste en la velocidad de operación de 180 a 100 c/min y la velocidad de giro de 2000 a 1600 rpm. En el caso de velocidad de operación de 200 c/min (capacidad máxima), se modificó la velocidad de giro de 3500 a 3300 rpm. El parámetro de sensibilidad se ajustó de 350 a 450 para las dos capacidades.

Para determinar la zona de inspección, se debe considerar que el nivel de llenado abarca de 15-20 bits y que el menisco debe de quedar fuera de la zona de inspección para evitar la señal de interferencia producida por el mismo. En este caso, no se modificó la zona de inspección de los contenedores (1-10 bits).

En la inspección de solución en vial, se observó que la disminución en la velocidad del pre-giro a la que es sometida el contenedor antes de su inspección, favorece la disminución de falso rechazo. Si bien la partícula debe de estar en movimiento para que pueda ser detectada, una velocidad muy alta impide que el menisco regrese a su forma original antes de que sea inspeccionado por los sensores. Esto ocasiona que el menisco interfiera en la zona de inspección, originando una señal que el sistema relaciona con la señal que generan las partículas.

Durante el desarrollo de las pruebas, se observó que la señal generada por producto aprobado oscila en un rango de 1-100. La sensibilidad se redujo a 450, lo que significa que las partículas deben producir una señal de al menos 450 para que sean rechazadas; la máquina rechazará los viales que contengan partículas con un tamaño de 92  $\mu\text{m}$  y mayores. El ajuste se realiza para asegurar que el producto rechazado sea defectuoso y no producto aprobado.

La nueva configuración está basada en los resultados de las pruebas realizadas con el set caracterizado de reto de partículas para la calificación, para cumplir con un criterio de aceptación igual o mayor al 83.9%. Se guardó el ajuste de los parámetros con base en los resultados de las pruebas de detección que mostraron el mejor desempeño, con el fin de crear un nuevo programa de inspección para soluciones en vial, A 2 mL VIAL, Versión 1. Los cambios se resumen en la tabla 19.

**Tabla 19. Parámetros de operación.**

Parámetro		Programa inicial: 2mL VIA – A, Versión 2	Programa final: A 2 mL VIAL, Versión 1
Velocidad de operación baja (c/min)		180	100
Velocidad de pre-giro (rpm)		2000	1600
Velocidad de giro (rpm)		2000	1600
Velocidad de operación alta (c/min)		200	200
Velocidad de pre-giro (rpm)		3500	3300
Velocidad de giro (rpm)		3500	3300
Lámpara	SD1	60	60
	SD2	60	60
Zona de inspección (vista/sensibilidad)	SD1 bits	1-10	1-10
	SD1	300	450
	SD2 bits	1-10	1-10
	SD2	300	450
	SD lámpara	1-64	1-64
	Nivel	15-20	15-20
	Sobre nivel	21-	21-

Para la detección de partículas, es importante considerar su comportamiento dentro de la solución. La partícula debe de ponerse en movimiento y estar dentro de la zona que es inspeccionada por los sensores (1-10 bits), ya que si se queda pegada o fuera de dicha área (flotando en el menisco o en el cuello del contenedor), la partícula no podrá ser rechazada.

En la última corrida ejecutada para el set caracterizado de reto para partículas utilizando el programa final A 2mL VIAL, Versión 1, se obtuvo un nivel de detección del 88.3% para el caso de capacidad de operación baja y de 85.0% para capacidad alta; ambos casos con un nivel de falso rechazo de 0.0%, por lo que el programa ajustado cumple con el criterio de aceptación establecido por la base manual con un bajo porcentaje de falso rechazo, para las dos velocidades de operación.

Los porcentajes de detección de cada defectivo y el falso rechazo, se calcularon de acuerdo al ejemplo descrito de la tabla 16, utilizando los datos de las pruebas de detección automática de partículas con el programa ajustado.

### 7.3.3 Calificación de desempeño del sistema de inspección automática

La calificación de desempeño del sistema de inspección automática, ESAI AIM 2021 no. equipo 02236, tiene como objetivo demostrar que el proceso de inspección automática de soluciones en vial, es capaz de discriminar entre producto aceptable y defectuoso, con un nivel de detección igual o mayor al establecido en el estudio de capacidad de inspección manual ( $\geq 83.9\%$ ) y verificar que el desempeño en la generación de falso rechazo es igual o menor al especificado en el protocolo de calificación ( $\leq 3.0\%$ ).

Por prácticas del sitio, la calificación consistió en tres corridas para el set caracterizado de reto de partículas (tabla 8), utilizando el programa final de inspección A 2 mL VIAL, Versión 1. Sólo se activaron las estaciones diseñadas para la detección de partículas en solución en vial, para asegurar que los contenedores eran rechazados por partículas y no por otro defecto.

Las pruebas para la calificación del sistema de inspección se realizaron a las dos capacidades de operación de la máquina, es decir a velocidad alta y baja. Los resultados de las pruebas de calificación de desempeño del sistema automatizado, se resumen en las tablas 20 y 21 para cada velocidad. Los porcentajes de detección de defectos y falso rechazo, se presentan en las tablas 22 y 23 para cada caso.

**Tabla 20. Resultados de las pruebas de calificación de desempeño del programa final, A 2mL VIAL, Versión 1. Velocidad de operación baja (100 c/min).**

No. eje	Defecto	Detección de sensor 1	Detección de sensor 2	Detección total
1	Vidrio: 150≤250 μm	2	3	3
2	Vidrio: 250≤425 μm	1	3	3
3	Acero inoxidable: 250≤425	2	2	3
4	Acero inoxidable: 600≤850	3	3	3
5	Tapón: 150≤250 μm	2	1	3
6	Tapón: 250≤425 μm	3	3	3
7	Fibra blanca: 1 mm	3	3	3
8	Fibra blanca: 2 mm	3	3	3
9	Cabello: 1 mm	3	3	3
10	Cabello: 2 mm	3	2	3
11	Vidrio: 150≤250 μm	3	3	3
12	Vidrio: 250≤425 μm	1	2	3
13	Acero inoxidable: 250≤425	0	2	2
14	Acero inoxidable: 600≤850	3	3	3
15	Tapón: 150≤250 μm	3	3	3
16	Tapón: 250≤425 μm	3	3	3
17	Fibra blanca: 1 mm	3	3	3
18	Fibra blanca: 2 mm	3	3	3
19	Cabello: 1 mm	3	3	3
20	Cabello: 2 mm	0	0	0
21-72	Ninguno	0	0	0

**Tabla 21. Resultados de las pruebas de calificación de desempeño del programa final, A 2 mL VIAL, Versión 1. Velocidad de operación alta (200 c/min).**

No. eje	Defecto	Detección de sensor 1	Detección de sensor 2	Detección total
1	Vidrio: 150≤250 μm	1	3	3
2	Vidrio: 250≤425 μm	3	3	3
3	Acero inoxidable: 250≤425	2	3	3
4	Acero inoxidable: 600≤850	3	3	3
5	Tapón: 150≤250 μm	2	3	3
6	Tapón: 250≤425 μm	3	3	3
7	Fibra blanca: 1 mm	3	3	3
8	Fibra blanca: 2 mm	3	2	3
9	Cabello: 1 mm	3	2	3
10	Cabello: 2 mm	3	3	3
11	Vidrio: 150≤250 μm	3	3	3
12	Vidrio: 250≤425 μm	1	1	2
13	Acero inoxidable: 250≤425	2	3	3
14	Acero inoxidable: 600≤850	3	2	3
15	Tapón: 150≤250 μm	2	3	3
16	Tapón: 250≤425 μm	3	3	3
17	Fibra blanca: 1 mm	3	3	3
18	Fibra blanca: 2 mm	3	3	3
19	Cabello: 1 mm	2	2	2
20	Cabello: 2 mm	0	0	0
21-72	Ninguno	0	0	0

**Tabla 22. Calificación de desempeño del sistema de inspección automática EISAI AIM 2021. Velocidad de operación baja (100 c/min).**

Categoría de Defectivo	Programa: A 2mL VIAL, Versión 1
	% Detección
Partícula de vidrio 150≤1250 µm	100.0
Partícula de vidrio 250≤425 µm	100.0
Partícula de acero inoxidable 250≤425 µm	83.3
Partícula de acero inoxidable 600≤850 µm	100.0
Partícula de tapón 150≤250 µm	100.0
Partícula de tapón 250≤425 µm	100.0
Fibra blanca 1 mm	100.0
Fibra blanca 2 mm	100.0
Cabello 1 mm	100.0
Cabello 2 mm	50.0
<b>% Detección Automática EISAI AIM 2021</b>	<b>93.3</b>
<b>% Falso Rechazo</b>	<b>0.0</b>
<b>Velocidad de operación</b>	<b>100 c/min</b>
<b>% Detección Inspección Manual</b>	<b>83.9</b>
<b>% Detección EISAI AIM 2021 ≥ % Detección Inspección Manual</b>	<b>SI</b>

**Tabla 23. Calificación de desempeño del sistema de inspección automática EISAI AIM 2021. Velocidad de operación alta (200 c/min).**

Categoría de Defectivo	Programa: A 2mL VIAL, Versión 1
	% Detección
Partícula de vidrio 150≤1250 µm	100.0
Partícula de vidrio 250≤425 µm	83.3
Partícula de acero inoxidable 250≤425 µm	100.0
Partícula de acero inoxidable 600≤850 µm	100.0
Partícula de tapón 150≤250 µm	100.0
Partícula de tapón 250≤425 µm	100.0
Fibra blanca 1 mm	100.0
Fibra blanca 2 mm	100.0
Cabello 1 mm	83.3
Cabello 2 mm	50.0
<b>% Detección Automática EISAI AIM 2021</b>	<b>91.7</b>
<b>% Falso Rechazo</b>	<b>0.0</b>
<b>Velocidad de operación</b>	<b>200 c/min</b>
<b>% Detección Inspección Manual</b>	<b>83.9</b>
<b>% Detección EISAI AIM 2021 ≥ % Detección Inspección Manual</b>	<b>SI</b>

Los porcentajes de detección de cada defecto y el falso rechazo se calcularon con los resultados de las pruebas de calificación de desempeño del programa ajustado, de acuerdo al ejemplo descrito en la tabla 16. El porcentaje de detección automática corresponde al promedio de los porcentajes de detección de cada defecto. El valor de detección de inspección manual determinado en el estudio de capacidad, es el criterio de aceptación para la inspección automática.

El nivel de detección de partículas presenta un mejor desempeño en el caso de velocidad de operación baja (100 c/min), debido a que la imagen del contenedor es proyectada sobre el sensor por un mayor tiempo. Los ajustes realizados al programa de inspección muestran una mejora en la detección de defectos y reducción en el falso rechazo. Es importante disminuir el falso rechazo con el fin de aumentar la productividad.

Los resultados de la calificación de desempeño del sistema de inspección automática, muestran que la capacidad de detección de partículas para velocidad de operación baja y alta es de 93.3% y 91.7% respectivamente, ambos casos con un porcentaje de falso rechazo del 0.0%. Por lo tanto, la configuración del programa final A 2mL VIAL Versión 1, cumple con el criterio de aceptación establecido en el estudio de capacidad de inspección manual de soluciones en vial.

En la siguiente tabla se resumen los resultados obtenidos en las tres corridas de calificación de desempeño de la EISAI AIM 2021, a las dos velocidades a las que la máquina fue retada.

**Tabla 24. Resumen de resultados de calificación de desempeño del sistema de inspección automática EISAI AIM 2021. Detección de defectos por partículas.**

Categoría de Defectivo	Cantidad	Programa: A 2mL VIAL, Versión 1 Velocidad alta (200 c/min)		Programa: A 2mL VIAL, Versión 1 Velocidad baja (100 c/min)	
		Detección		Detección	
Partícula de vidrio 150≤1250 μm	2	6	10.0%	6	10.0%
Partícula de vidrio 250≤425 μm	2	5	8.3%	6	10.0%
Partícula de acero inoxidable 250≤425 μm	2	6	10.0%	5	8.3%
Partícula de acero inoxidable 600≤850 μm	2	6	10.0%	6	10.0%
Partícula de tapón 150≤250 μm	2	6	10.0%	6	10.0%
Partícula de tapón 250≤425 μm	2	6	10.0%	6	10.0%
Fibra blanca 1 mm	2	6	10.0%	6	10.0%
Fibra blanca 2 mm	2	6	10.0%	6	10.0%
Cabello 1 mm	2	5	8.3%	6	10.0%
Cabello 2 mm	2	3	5.0%	3	5.0%
<b>Detección Total en 3 corridas de inspección EISAI AIM 2021</b>	<b>60</b>	<b>55</b>	<b>91.7%</b>	<b>56</b>	<b>93.3%</b>

## 8.0 Conclusiones

El establecimiento de una nueva base de manual, implica la redefinición de los criterios de aceptación que son utilizados para la calificación de los procesos encargados de la inspección visual de soluciones en vial. El uso de sets caracterizados de reto para partículas, permite que los criterios establecidos sean confiables.

En el estudio de sensibilidad de inspección manual, se definieron los defectos que se encuentran en la zona de rechazo Knapp y que debían ser incluidos en los sets caracterizados de reto para la ejecución del estudio de capacidad. Los defectos se agruparon de acuerdo al material y tamaño de la partícula y se seleccionaron los dos defectos de menor tamaño que cumplieran con al menos el 70% de rechazo. Las partículas elegidas fueron: vidrio de  $150 \leq 250 \mu\text{m}$  y  $250 \leq 450 \mu\text{m}$ , acero inoxidable de  $250 \leq 450 \mu\text{m}$  y  $600 \leq 850 \mu\text{m}$ , tapón de  $150 \leq 250 \mu\text{m}$  y  $250 \leq 450 \mu\text{m}$ , fibra de 1 y 2 mm y cabello de 1 y 2 mm.

A partir de los resultados del estudio de capacidad, se estableció la nueva base de inspección manual. Los criterios de aceptación para la calificación de la inspección automática de soluciones en vial a través de la ESAI AIM 2021 D750 son: el promedio de detección debe ser  $\geq 83.9\%$  y el promedio de falso rechazo  $\leq 3.0\%$ .

Se mejoró el desempeño de la inspección automática ajustando la configuración que estaba en uso. Las pruebas para la calificación del nuevo programa de inspección desarrollado, A VIAL 2 mL Versión 1, dieron como resultado una detección de 91.7% a velocidad de operación alta y de 93.3% a velocidad de operación baja, ambos casos con un falso rechazo del 0.0%. El nuevo programa cumple con los criterios de aceptación establecidos en el estudio de capacidad y representa una mejora en el desempeño de inspección de soluciones en vial.

## 9.0 Referencias

Barber, Thomas A. "Control of Particulate Matter Contamination in Healthcare Manufacturing". Interpharm Press, USA. Vol.1, 2000. Page 9.

Doessegger L, Mahler HC, Szczesny P, Rockstroh H, Kallmeyer G, Langenkamp A, Herrmann J, Famulare J. "The potential clinical relevance of visible particles in parenteral drugs". Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 101, No. 8, August 2012. Pages 2635-2644.

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos FEUM, novena edición, 2008. Volumen I, MGA 0651 Determinación de partículas en soluciones inyectables, pp 426.

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos FEUM, novena edición, 2008. Volumen II, Preparados farmacéuticos, pp 1358, 1359.

Knapp Julius Z, Kushner Harold K. and Abramson Lee R. "Particle Inspection of Parenteral Products: An Assessment". PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology. Vol. 35, No. 4, July/August 1981. Pages 176-185.

Knapp Julius Z. "Absolute Sterility and Absolute Freedom from Particle Contamination". PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology. Vol. 52, No. 4, July/August 1998. Pages 173-180.

Knapp Julius Z. "Origin, Result and Measurement of USP "Essentially Free" Inspection for Visible Contaminating Particles". PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology. Vol. 54, No. 3, May/June 2000. Pages 218-232.

Knapp Julius Z. "The Scientific Basis for Visible Particle Inspection". PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology. Vol. 53, No. 6, November/December 1999. Pages 291-302.

Knapp Julius Z. and Lee R. Abramson. "Automated Particle Inspection Systems: Strategies and Implications". PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology. Vol. 44, No. 2, March/April 1990. Pages 74-107.

McCormick, S. and Bariexca, S. Glass Sphere vs. Glass Shard Particle Detection Equivalency Using Automatic Static Division Inspection. Paper presented at the PDA Visual Inspection Forum, Berlin, Germany, 2010.

Melchore James A. "Sound Practices for Consistent Human Visual Inspection" AAPS, PharmSciTech, Vol. 12, No. 1, March 2011. Pages 215-221.

Melchore James A. and Berdovich Dan. "Considerations for Design and Use of Container Challenge Sets for Qualification and Validation of Visible Particulate Inspection" PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology. Vol. 66, No. 3, May/June 2012. Pages 273-284.

Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. 2006, pp 21.

PRT-012-037. "Protocolo para el estudio de sensibilidad de inspección manual de productos estériles inyectables". Junio 2012.

Shnek Deborah, Gidh Aarti, Carrion - Martínez Miguel. "Visible particle detection by manual and automated inspection". AAPS National Biotech Conference, 2010.

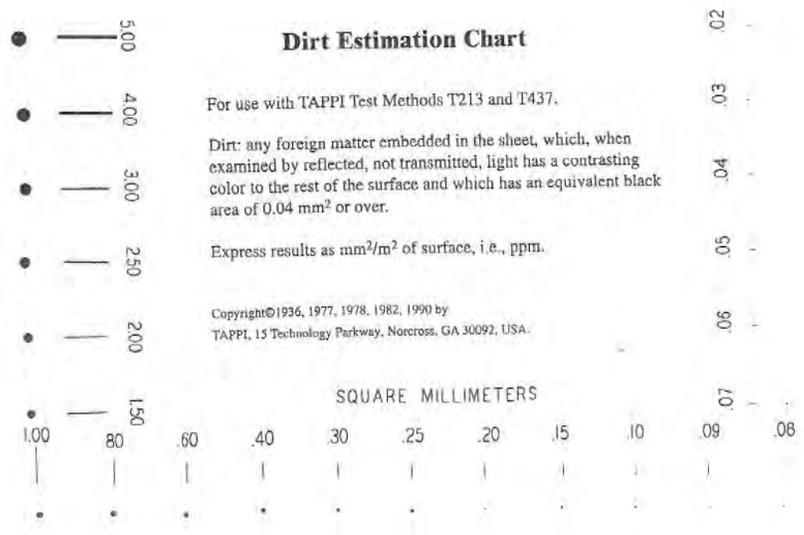
The United States Pharmacopeia, USP36-NF31. Chapter <1> Injections, Foreign and Particle Matter.

Visual Inspection technology – Handbook: Best Practices and Standards. Version 1.0, November 2012, pages 9-18.

10.0 Anexos

Anexo I. TAPPI chart

Area (sq mm)	D (microns)
0.02	160
0.03	195
0.04	226
0.05	252
0.06	276
0.07	299
0.08	319
0.09	339
0.10	357
0.15	437
0.20	505
0.25	564
0.30	618
0.40	714
0.60	874
0.80	1010
1.00	1129
1.50	1382
2.00	1596
2.50	1785
3.00	1955
4.00	2257
5.00	2524



## Anexo II. Hoja de verificación de técnica de inspección manual.

### Sección 1. Requerimientos para Inspección Manual.

- Todo inspector debe contar con una visión 20/20 o en su defecto usar lentes que corrijan la visión. El personal debe contar con el examen optométrico aprobado en agudeza visual y color de no más de 12 meses.
- La actividad de inspección manual debe realizarse en las cabinas de inspección con pantalla dividida con fondo negro y fondo blanco, equipada con sistema de iluminación. La inspección se debe realizar **SIN LUPA**.
- El nivel de iluminación debe de estar en un rango de 2000 a 3750 lux. Ésta debe tener verificación vigente de no más de 12 meses por parte del Departamento de Metrología.
- La actividad de inspección debe ser realizada en cuarto oscuro o luz externa a la cabina de inspección limitada dentro de los parámetros establecidos (2000 a 3750 lux).
- La actividad de inspección debe ser realizada como máximo 50 minutos continuos, después de ese tiempo descansar la vista 5 minutos.
- Cada contenedor debe ser inspeccionado por aproximadamente 10 segundos (5 segundos por fondo).

### Sección 2. Técnica de Inspección para Viales.

- Se debe de manipular un sólo contenedor a la vez.
- Tomar el vial con una sola mano de la parte superior (casquillo)
- Agitar suavemente el vial, provocando un ligero remolino. Esto permitirá que el inspector detecte cualquier partícula que se precipite o flote en el producto.
- La revisión se realiza aproximadamente en 10 segundos por contenedor (aproximadamente 5 segundos por cada fondo, blanco y negro). Esto permitirá una fácil detección de partículas de acuerdo al fondo.
- Mientras gira el vial, el inspector realiza una inspección del recipiente, incluyendo el sello, la tapa flip, tapón, el producto y contenedor de vidrio.

La firma en este documento indica que el contenido ha sido revisado.

Firma del Inspector: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_  
 (Nombre/Firma)

Revisado por: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_  
 (Nombre/Firma)

**Anexo III. Hoja de Registro de datos para inspectores**

Verificación	Realizado	
	Si	No
Antes de utilizar el Set Caracterizado de Reto este debe ser inspeccionado por un supervisor o Especialista de Procesos y Proyectos GTO para asegurar que la descripción detallada del defectivo corresponde a lo establecido en este protocolo.		
Antes de realizar la inspección el supervisor debe confirmar que la intensidad de luz se encuentra entre 2000-3750 lux. Esta debe tener verificación vigente de no más de 12 meses por parte del Departamento de Metrología.		
Producto Inspeccionado:		
Fecha de Inspección:		
Hora de Inicio de Inspección:		
Hora de Término de Inspección:		
Registro de descansos, la actividad de inspección debe ser realizada como máximo 50 minutos continuos, después de ese tiempo descansar la vista 5 minutos. Indicar la hora de inicio del descanso.	1	
	2	
	3	
	4	
	5	
	6	
	7	
	8	
	9	
	10	
Los defectos deben ser separados de los contenedores buenos. Los defectos y este formato deben ser entregados al supervisor.		

Observaciones: \_\_\_\_\_

Inspección realizada por: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_  
(Nombre/Firma)Revisado por: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_  
(Nombre/Firma)

## Anexo IV. Formato de registro de estudio de sensibilidad de inspección manual. Defectos por partículas en solución, vial 2 mL.

Nombre del Inspector: \_\_\_\_\_

Fecha Inspección: \_\_\_\_\_

Defecto	Set K		Set L		Set M		Set N		Set O		Set P		Set Q		Set R		Set S		Set T	
	Código	A / X	Código	A / X	Código	A / X	Código		Código	A / X										
Partícula de vidrio: 150≤250 µm	K04		L05		M06		N07		O09		P10		Q11		R01		S02		T03	
Partícula de vidrio: 250≤425 µm	K08		L09		M10		N11		O12		P13		Q14		R05		S06		T07	
Partícula de vidrio: 425≤600 µm	K12		L13		M14		N15		O16		P17		Q18		R08		S09		T10	
Partícula de vidrio: 600≤850 µm	K20		L21		M22		N23		O24		P25		Q26		R18		S19		T20	
Partícula de vidrio: 850≤1000 µm	K24		L25		M26		N27		O28		P29		Q30		R23		S24		T25	
Partícula de acero inoxidable: 150≤250 µm	K28		L29		M30		N31		O32		P33		Q34		R25		S26		T27	
Partícula de acero inoxidable: 250≤425 µm	K35		L36		M37		N38		O39		P40		Q41		R37		S38		T39	
Partícula de acero inoxidable: 425≤600 µm	K39		L40		M41		N42		O43		P44		Q45		R39		S40		T41	
Partícula de acero inoxidable: 600≤850 µm	K41		L42		M43		N44		O45		P46		Q47		R45		S46		T47	
Partícula de acero inoxidable: 850≤1000 µm	K45		L46		M47		N48		O49		P50		Q51		R49		S50		T51	
Partícula de tapón: 150≤250 µm	K49		L50		M51		N52		O53		P54		Q55		R50		S51		T52	
Partícula de tapón: 250≤425 µm	K53		L54		M55		N56		O57		P58		Q59		R58		S59		T60	
Partícula de tapón: 425≤600 µm	K55		L56		M57		N58		O59		P60		Q61		R69		S70		T71	
Partícula de tapón: 600≤850 µm	K62		L63		M64		N65		O66		P67		Q68		R72		S73		T74	
Partícula de tapón: 850≤1000 µm	K69		L70		M71		N72		O73		P74		Q75		R77		S78		T79	
Fibra – Blanca: 1mm	K71		L72		M73		N74		O75		P76		Q77		R79		S80		T81	
Fibra – Blanca: 2mm	K73		L74		M75		N76		O77		P78		Q79		R85		S82		T83	
Fibra – Blanca: 3mm	K78		L79		M80		N81		O82		P83		Q84		R88		S86		T87	
Fibra – Blanca: 4mm	K80		L81		M82		N83		O84		P85		Q86		R89		S88		T89	
Fibra – Blanca: 5mm	K82		L83		M84		N85		O86		P87		Q88		R92		S90		T91	
Cabello 1mm	K89		L90		M91		N92		O93		P90		Q91		R95		S92		T93	
Cabello 2mm	K91		L92		M93		N94		O95		P92		Q93		R97		S94		T95	
Cabello 3mm	K92		L93		M94		N95		O96		P94		Q95		R98		S96		T97	
Cabello 4mm	K95		L96		M97		N98		O99		P96		Q97		R99		S98		T99	
Cabello 5mm	K96		L97		M98		N99		O100		P98		Q99		R100		S99		T100	
# de Falsos Rechazos	Set K		Set L		Set M		Set N		Set O		Set P		Set Q		Set R		Set S		Set T	
	Código	# Falso Re																		
# de Falsos Rechazos	KXX		LXX		MXX		NXX		OXX		PXX		QXX		RXX		SXX		TXX	

Datos registrados por (Nombre/Fecha): \_\_\_\_\_

Revisado por (Nombre / Fecha): \_\_\_\_\_

**Anexo V. Formato de registro de estudio de capacidad de inspección manual. Defectos por partículas en solución, vial 2 mL.**

Nombre del Inspector: \_\_\_\_\_

Fecha Inspección: \_\_\_\_\_

Defecto	Set A				Set B				Set C				Set D				Set E			
	ID	A/X	ID	A/X	ID	ID	A/X	ID	A/X	ID	ID	A/X	ID	A/X	ID	ID	A/X	ID	A/X	ID
Partícula de vidrio: 150≤250 µm	A12		A12		B13		B13		C14		C14		D15		D15		E16		E16	
Partícula de vidrio: 250≤425 µm	A20		A20		B21		B21		C22		C22		D23		D23		E24		E24	
Partícula de acero	A24		A24		B25		B25		C26		C26		D27		D27		E28		E28	
Partícula de acero	A28		A28		B29		B29		C30		C30		D31		D31		E32		E32	
Partícula de tapón: 150≤250 µm	A35		A35		B36		B36		C37		C37		D38		D38		E39		E39	
Partícula de tapón: 250≤425 µm	A39		A39		B40		B40		C41		C41		D42		D42		E43		E43	
Fibra – Blanca: 1mm	A41		A41		B42		B42		C43		C43		D44		D44		E45		E45	
Fibra – Blanca: 2mm	A55		A55		B56		B56		C57		C57		D58		D58		E59		E59	
Cabello 1mm	A58		A58		B59		B59		C60		C60		D61		D61		E62		E62	
Cabello 2mm	A60		A60		B61		B61		C62		C62		D63		D63		E64		E64	
Partícula de vidrio: 150≤250 µm	A67		A67		B68		B68		C69		C69		D70		D70		E71		E71	
Partícula de vidrio: 250≤425 µm	A69		A69		B70		B70		C71		C71		D72		D72		E73		E73	
Partícula de acero	A75		A75		B76		B76		C77		C77		D78		D78		E79		E79	
Partícula de acero	A77		A77		B78		B78		C79		C79		D80		D80		E81		E81	
Partícula de tapón: 150≤250 µm	A79		A79		B80		B80		C81		C81		D82		D82		E83		E83	
Partícula de tapón: 250≤425 µm	A80		A80		B81		B81		C82		C82		D83		D83		E84		E84	
Fibra – Blanca: 1mm	A82		A82		B83		B83		C84		C84		D85		D85		E86		E86	
Fibra – Blanca: 2mm	A85		A85		B86		B86		C87		C87		D88		D88		E89		E89	
Cabello 1mm	A88		A88		B89		B89		C90		C90		D91		D91		E92		E92	
Cabello 2mm	A89		A89		B90		B90		C91		C91		D92		D92		E93		E93	
# de Falsos Rechazos	Set A				Set B				Set C				Set D				Set E			
	ID	#FR	ID	#FR																
	AXX		AXX		BXX		BXX		CXX		CXX		DXX		DXX		EXX		EXX	

Datos Registrados por (Nombre/Fecha): \_\_\_\_\_

Revisado por (Nombre/Fecha): \_\_\_\_\_

