

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTTLÁN**

**ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LAS SEÑALES
ESPECTROSCÓPICAS OBTENIDAS POR NIR Y LA
RESISTENCIA A LA RUPTURA DE COMPRIMIDOS**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A N:

BRAULIO EDUARDO DÍAZ GUTIÉRREZ

EDDY KEI NORIEGA PELÁEZ

ASESORES: Dra. RAQUEL LÓPEZ ARELLANO

D.A.R. JUAN JOSÉ DÍAZ ESQUIVEL

D.E.S.S. RODOLFO CRUZ RODRÍGUEZ



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.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico el contenido de mi trabajo recepcionado.

NOMBRE: BRULLIO EDUARDO

DIÁZ GUTIÉRREZ

FECHA: 18/08/05

FIRMA: [Firma]



GOBIERNO NACIONAL
AVENIDA
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U.N.A.M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

Estudio de Correlación entre las Señales Espectroscópicas
obtenidas por NIR y la Resistencia a la Ruptura de Comprimidos.

que presenta el pasante: Braulio Eduardo Díaz Gutiérrez
con número de cuenta: 9957227L5 para obtener el título de:
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 08 de Agosto de 2005

PRESIDENTE QFB. Elia Granados Enriquez

VOCAL Dra. Raquel López Arellano

SECRETARIO QFB. Guadalupe Rebollar Barrera

PRIMER SUPLENTE QFB. Salvador Zambrano Martínez

SEGUNDO SUPLENTE MC. Eva Ma. Molina Trinidad

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

Estudio de Correlación entre las Señales Espectroscópicas
obtenidas por NIR y la Resistencia a la Ruptura de Comprimidos.

que presenta el pasante: Eddy Kei Noriega Peláez
con número de cuenta: 9951386-5 para obtener el título de :
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 08 de Agosto de 2005

PRESIDENTE	<u>QFB. Elia Granados Enriquez</u>	
VOCAL	<u>Dra. Raquel López Arellano</u>	
SECRETARIO	<u>QFB. Guadalupe Rebollos Barrera</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>QFB. Salvador Zambrano Martínez</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>MC. Eva Ma. Molina Trinidad</u>	

EL ÉXITO

*Si piensas que estás vencido, lo estás;
si piensas que no te atreves, no lo harás;
si piensas que te gustaría ganar,
pero que no puedes, no lo lograrás;
si piensas que perderás, ya has perdido;
porque en el mundo encontrarás
que el éxito empieza con la voluntad del hombre.*

*Todo está en el estado mental;
porque muchas carreras se han perdido,
antes de haberse corrido;
y muchos cobardes han fracasado
antes de haber su trabajo empezado.*

*Piensa en grande y tus hechos crecerán;
piensa en pequeño y quedarás atrás;
piensa que puedes y podrás;
todo está en el estado mental.*

*Tienes que estar seguro de ti mismo,
antes de intentar ganar un premio;
la batalla de la vida no siempre la gana,
el hombre más fuerte o el más ligero;
porque tarde o temprano,
el hombre que gana,
es aquél que cree poder hacerlo.*

AGRADECIMIENTOS

A mis padres: Pascual Díaz[†] y Maria Elena Gutiérrez

Por haberme dado la vida y permitirme con su ayuda, cuidados y consejos realizar este sueño.

A un amigo: Antonio Rodríguez

Porque siempre creíste en mí y en todo momento me brindaste una palabra de apoyo para seguir adelante en momentos difíciles.

A mis hijos: David y Paulina

Sus palabras y cariño son una bendición que me impulsan día a día a seguir luchando por ser mejor como hombre y padre.

Muy especialmente a una gran mujer: mi esposa Sara Rodríguez

Ninguna frase será suficiente para manifestarte mi amor y gratitud por ayudarme, cuidarme, alentarme y darme siempre la fortaleza para poder concluir este anhelo. Gracias por quererme. Te amo.

A todos ellos
¡ GRACIAS !

Braulio

☺ **A mis padres:**

MAURO NORIEGA Y GLORIA PELÁEZ

Por haberme dado la vida y haberme permitido llegar hasta aquí y porque nuestros triunfos en gran medida pertenecen a ellos.

☺ **A mis hermanos:**

Nelly Selene y Erick Iván porque son personas muy importantes en mi vida.

☺ **A mis Amigos y Compañeros:**

Miguel A. Guzmán, Claudia Rojas, Fernando Álvarez, Braulio Díaz por su apoyo y creer en mí.

☺ **Quiero Agradecer muy especialmente a:**

Mi amiga Peke la cual es una personita muy especial e importante para mí, la cual me brindo su amistad, apoyo y confianza.

A todos ellos
¡ GRACIAS !

EDDY

ÍNDICE

	Página
1. OBJETIVOS.....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	2
MARCO TEÓRICO	
3. TECNOLOGÍA ANALÍTICA DE PROCESO.....	5
3.1 GENERALIDADES.....	5
3.2 APLICACIONES AL TABLETEADO.....	6
4. ESPECTROSCOPIA EN EL INFRAROJO CERCANO.....	8
4.1 INTRODUCCIÓN.....	8
4.2 FUNDAMENTOS DE LA TÉCNICA.....	8
4.2.1 ORIGEN DE LA ABSORCIÓN.....	8
4.2.2 OSCILADOR ARMÓNICO-ANARMÓNICO.....	10
4.2.3 ABSORCIÓN DE LAS BANDAS EN EL INFRARROJO CERCANO.....	14
4.2.4 MODOS DE REGISTRO EN NIR.....	15
4.2.5 MEDIDAS POR TRANSMISIÓN.....	16
4.2.6 MEDIDAS POR REFLECTANCIA.....	16
4.3 INSTRUMENTACIÓN.....	18
4.3.1 FUENTE DE RADIACIÓN.....	18
4.3.2 SISTEMA DE SELECCIÓN DE LONGITUDES DE ONDA.....	19
4.3.3 COMPARTIMIENTO PARA LA MUESTRA.....	20
4.3.4 DETECTORES.....	20
4.3.5 APLICACIONES DEL NIR.....	23
4.4 QUIMIOMETRÍA.....	24
4.4.1 INTRODUCCIÓN.....	24
4.4.2 ETAPAS DEL PROCESO DE CALIBRACIÓN.....	25
4.4.3 PRETRATAMIENTOS ESPECTRALES.....	26
4.4.4 PROMEDIADO DE ESPECTROS.....	26
4.4.5 SUAVIZADO ESPECTRAL.....	27
4.4.6 CORRECCIÓN DE LÍNEA BASE.....	27
4.4.7 DERIVACIÓN.....	27

4.4.8 CORRECCIÓN DEL EFECTO MULTIPLICATIVO DE LA DISPERSIÓN.....	28
4.4.9 VARIABLE NORMAL ESTÁNDAR.....	28
4.5 REDUCCIÓN DE VARIABLES-PCA.....	29
4.5.1 TRATAMIENTO PREVIO DE LOS DATOS.....	29
4.5.2 ANÁLISIS EN COMPONENTES PRINCIPALES.....	30
4.6 TÉCNICAS QUIMIOMÉTRICAS EN ANÁLISIS CUALITATIVO.....	31
4.6.1 MÉTODOS DE RECONOCIMIENTO DE PAUTAS.....	32
4.6.2 MÉTODOS NO SUPERVISADOS.....	33
4.6.3 MÉTODOS SUPERVISADOS.....	34
4.6.4 BIBLIOTECAS DE IDENTIFICACIÓN-CLASIFICACIÓN DE ESPECTROS.....	36
4.7 TÉCNICAS QUIMIOMÉTRICAS EN ANÁLISIS CUANTITATIVO.....	36
4.7.1 REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE.....	37
4.7.1.1 REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE CLÁSICA.....	38
4.7.1.2 REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE INVERSA.....	38
4.7.2 MÉTODOS BASADOS EN REDUCCIÓN DE VARIABLES.....	39
4.7.2.1 REGRESIÓN EN COMPONENTES PRINCIPALES.....	39
4.7.2.2 REGRESIÓN PARCIAL POR MÍNIMOS CUADRADOS.....	41
4.7.2.3 EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DEL MODELO.....	43
4.7.2.4 ELECCIÓN DEL NÚMERO DE COMPONENTES PRINCIPALES.....	44
4.8 CORRECCIÓN ORTOGONAL DE LA SEÑAL.....	45
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	48
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	58
7. CONCLUSIONES.....	96
8. PERSPECTIVAS.....	97
9. ANEXO I. COMPRESIÓN.....	99
10. ANEXO II. EVALUACIONES A COMPRIMIDOS.....	119
11. ANEXO III. PRUEBA DE FUNCIONAMIENTO.....	131
12. BIBLIOGRAFÍA.....	137

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
1. Regiones del espectro electromagnético.....	9
2. Aplicaciones de la espectroscopia NIR en la industria farmacéutica.....	24
3. Formulación para compresión directa.....	49
4. Resultados promedio de humedad.....	58
5. Resultados promedio de ángulo de reposo.....	60
6. Resultados promedio de velocidad de flujo dinámico.....	61
7. Resultados promedio de cinética de consolidación.....	62
8. Resultados de densidades e índices de compresibilidad para Avicel PH 200.....	63
9. Resultados de las constantes de Kawakita.....	64
10. Resultados promedio de resistencia a la ruptura.....	64
11. Resultados promedio de masa.....	65
12. Resultados promedio de diámetro y espesor.....	66
13. Resultados promedio de friabilidad.....	67
14. Resultados promedio de tiempo de desintegración.....	68
15. Espectros que fueron tomados para la calibración.....	77
16. Valores obtenidos para la ecuación de calibración por el método de MLR.....	78
17. Resultados obtenidos por el método PLS.....	84
18. Excipientes de compresión directa.....	104
19. Ángulo de reposo.....	105
20. Índices de compresibilidad.....	107
21. Resultados de resistencia a la ruptura para comprimidos elaborados a una dureza de 3 kp.....	119
22. Resultados de resistencia a la ruptura para comprimidos elaborados a una dureza de 6 kp.....	120
23. Resultados de resistencia a la ruptura para comprimidos elaborados a una dureza de 9 kp.....	121
24. Resultados de resistencia a la ruptura para comprimidos elaborados a una dureza de 12 kp.....	122
25. Resultados de masa para comprimidos elaborados a una dureza de 3 kp.....	123
26. Resultados de masa para comprimidos elaborados a una dureza de 6 kp.....	124

27. Resultados de masa para comprimidos elaborados a una dureza de 9 kp.....	125
28. Resultados de masa para comprimidos elaborados a una dureza de 12 kp.....	126
29. Resultados de espesor y diámetro para comprimidos elaborados a una dureza de 3 kp.....	127
30. Resultados de espesor y diámetro para comprimidos elaborados a una dureza de 6 kp.....	128
31. Resultados de espesor y diámetro para comprimidos elaborados a una dureza de 9 kp.....	129
32. Resultados de espesor y diámetro para comprimidos elaborados a una dureza de 12 kp.....	130

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
1. Diferencias entre los enfoques actual y PAT en un proceso de tableteado.....	7
2. Regiones del espectro electromagnético.....	9
3. Diagrama de energía potencial del oscilador armónico.....	11
4. Diagrama de energía potencial para un oscilador no armónico.....	13
5. Asignación de bandas en NIR	15
6. Esquema óptico de un Espectrofotómetro de Infrarrojo Cercano (NIR).....	21
7. Esquema detectores NIR.....	22
8. Micrografía de Avicel PH 200.....	59
9. Representación gráfica del comportamiento de la cinética de consolidación del Avicel PH 200.....	63
10. Representación gráfica de la resistencia a la ruptura estimada vs experimental.....	65
11. Representación gráfica de la variación del espesor y el diámetro vs la dureza promedio.....	66
12. Representación gráfica de la friabilidad vs dureza promedio.....	67
13. Representación gráfica del tiempo de desintegración vs dureza promedio.....	68
14. Espectros NIR de los 4 niveles de dureza de tabletas de Avicel PH 200 sin ningún tratamiento matemático.....	71
15. Espectros NIR de los 4 niveles de dureza de tabletas de Avicel PH 200 con segunda derivada como tratamiento matemático.....	72
16. Distribución normal de los espectros obtenidos por el tratamiento matemático de la distancia máxima en el espacio de longitud de onda combinada con segunda derivada..	73
17. Representación gráfica de la correlación y sensibilidad.....	76
18. Gráfica de linealidad donde se observa la correlación de la dureza de los valores calculados por el instrumento y los valores experimentales por el método MLR.....	79
19. Gráfica de residuales vs valores calculados por el instrumento.....	80
20. Gráfica de residuales vs valores experimentales.....	80
21. Carta de control X para comprimidos de Avicel PH 200.....	81
22. Carta de control R para comprimidos de Avicel PH 200.....	82
23. Descomposición del espectro en cargas (“loadings”).....	86
24. Representación gráfica de los vectores de peso o “weight”.....	87
25. Representación del PRESS vs el número de factores.....	89
26. Representación del Error vs el número de factores.....	89

27. Gráfica de linealidad donde se observa la correlación de la dureza de los valores calculados por el instrumento y los valores experimentales por el método de PLS.....	91
28. Gráfica de residuales vs valores calculados por el instrumento.....	92
29. Gráfica de residuales vs valores experimentales.....	93
30. Carta de control X para comprimidos de Avicel PH 200.....	94
31. Carta de control R para comprimidos de Avicel PH 200.....	94
32. Criterios para la selección del método de fabricación de comprimidos.....	101
33. Compresión Directa.....	102
34. Partes de una tableteadora.....	117
35. Variación de resistencia a la ruptura para comprimidos elaborados a una dureza de 3 kp.....	119
36. Variación de resistencia a la ruptura para comprimidos elaborados a una dureza de 6 kp.....	120
37. Variación de resistencia a la ruptura para comprimidos elaborados a una dureza de 9 kp.....	121
38. Variación de resistencia a la ruptura para comprimidos elaborados a una dureza de 12 kp.....	122
39. Variación de la masa para comprimidos elaborados a una dureza de 3 kp.....	123
40. Variación de la masa para comprimidos elaborados a una dureza de 6 kp.....	124
41. Variación de la masa para comprimidos elaborados a una dureza de 9kp.....	125
42. Variación de la masa para comprimidos elaborados a una dureza de 12 kp.....	126
43. Variación del espesor y diámetro para comprimidos elaborados a una dureza de 3 kp...	127
44. Variación del espesor y diámetro para comprimidos elaborados a una dureza de 6 kp...	128
45. Variación del espesor y diámetro para comprimidos elaborados a una dureza de 9 kp...	129
46. Variación del espesor y diámetro para comprimidos elaborados a una dureza de 12 kp.	130

1. OBJETIVO GENERAL

- Realizar la correlación entre la medida convencional de dureza y las señales espectroscópicas obtenidas por NIR mediante la generación y tratamiento matemático de una biblioteca de espectros obtenidos de comprimidos de Avicel PH-200 para probar la capacidad y potencial de uso del NIR como una técnica analítica de control de procesos alternativa a los métodos tradicionales de análisis cuantitativo.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Crear la biblioteca en el NIR mediante el registro de espectros obtenidos a partir de comprimidos de Avicel PH-200 elaborados a durezas de 3, 6, 9 y 12 kp y generar la base de datos para la calibración.
- Obtener una ecuación de calibración mediante el tratamiento matemático de los espectros para generar un modelo predictivo de valores de dureza.
- Establecer una correlación entre la medición convencional de dureza y las señales espectroscópicas obtenidas por NIR a través de una curva de calibración para demostrar la capacidad de uso del NIR como una técnica analítica de control de procesos alternativa.

2. INTRODUCCIÓN

Desde el punto de vista industrial existe gran interés en el desarrollo de metodologías analíticas que proporcionen gran cantidad de información, que ésta sea de calidad y que además lo hagan en el menor tiempo posible. Esta idea, que es aplicable a cualquier proceso industrial, cobra especial relevancia en un sector como el de la industria farmacéutica, en la que es habitual la monitorización y control de los procesos basándose en la información que proporciona el departamento de análisis.⁶

Normalmente los métodos de análisis utilizados en estos departamentos son métodos normalizados por organismos oficiales, específicos para cada propiedad a analizar. Frecuentemente tienen ciertas características que los hacen poco eficaces, como puede ser un elevado tiempo de análisis o la necesidad de una manipulación intensiva de la muestra previa al análisis. Estas características hacen que sean técnicas poco adecuadas para un control en línea del proceso, tanto por la demora en obtener el resultado, como porque es técnicamente difícil acoplarlas a la línea de producción.⁶

La espectroscopía de infrarrojo cercano resulta una técnica atractiva en éste ámbito debido a que proporciona una información química muy versátil y se hace de una forma rápida y no es necesario un pre-tratamiento de la muestra, lo que facilita el acoplamiento de esta técnica a la línea de producción (análisis en línea).⁴⁰

Uno de los parámetros más importantes para especificar la calidad de los comprimidos es la resistencia a la ruptura, debido a que determina la resistencia mecánica de ellos durante el acondicionamiento y transporte del producto final, así como la rapidez de disolución que es clave en la absorción óptima del principio activo. El método actual para probar la dureza es destructivo por naturaleza y puede no siempre dar una precisa representación del lote que se evalúa.

El equipo comúnmente usado para ello mide la fuerza de rompimiento horizontal necesaria para el comprimido. Este tipo de prueba de dureza es subjetiva al error del operador, en suma a la posibilidad de un incorrecto cero y una escala que no sea la adecuada.⁴⁰

Debido a lo anterior y al hecho de que en la región del NIR la radiación puede penetrar materiales compactados sin ser un método invasivo y destructor y que, en teoría, permitiría probar el 100% de las muestras, convierte a la espectroscopia de reflectancia difusa en un potencial y viable método alternativo para la medición de la dureza de tabletas convencionales.⁶

Esta tesis de licenciatura surge por la necesidad de que en la industria farmacéutica hay poco desarrollo en utilizar técnicas como el Infrarrojo cercano debido al costo, atmósfera en la cual opera y falta de capacitación de personal. Es por esta razón que se propone correlacionar los datos que proporciona el NIR con la resistencia a la ruptura de las tabletas obtenidas por compresión directa y probar la potencial utilidad de esta técnica en el ámbito farmacéutico.

MARCO TEÓRICO

MARCO TEÓRICO

3. TECNOLOGÍA ANALÍTICA DE PROCESO (PAT)

3.1 GENERALIDADES

Actualmente procesos continuos de producción a altas velocidades son favorecidos por la existencia de tecnologías de tableteo. Hoy en día, modernas tableteadoras rotativas son más sofisticadas y cuentan con una mayor instrumentación, sin embargo la tecnología básica no ha tenido cambios significativos en varias décadas.⁶

La fabricación farmacéutica convencional es realizada a través de lotes los cuales son evaluados con pruebas de laboratorio llevadas a cabo en muestras recogidas para garantizar la calidad.

Este enfoque convencional ha sido exitoso en proveer calidad farmacéutica al público, sin embargo hoy en día, existen oportunidades significativas tales como simuladores de compactación, técnicas analíticas de proceso (PAT) y técnicas computacionales avanzadas para incrementar la eficiencia de los procesos y el aseguramiento de la calidad, pues el desarrollo de tabletas requiere todavía aún un mayor grado de destreza y habilidad, principalmente a causa de la incertidumbre de la física dentro del material bajo compactación que impide la correlación simple de las propiedades de la materia prima con las propiedades finales de la tableta, aún para los procesos simples de compresión directa.⁴⁰

El PAT es considerado como un sistema para diseñar, analizar y controlar procesos de producción a través de la medición e interpretación oportuna de atributos críticos de calidad de la materia prima, en proceso y procesada con el objetivo final de asegurar la calidad predefinida del producto. De acuerdo a lo anterior la visión del sistema de calidad para los productos farmacéuticos debe ser: *la calidad no puede ser evaluada en los productos; ésta debe ser incorporada o debe ser planeada.*⁴⁰

Actualmente se dispone de muchas herramientas que permiten a los investigadores el manejo de riesgos dentro del desarrollo farmacéutico, manufactura y aseguramiento de la calidad. Esas herramientas cuando son usadas dentro de un sistema pueden proporcionar mediciones efectivas y eficientes para la adquisición de información que facilite el entendimiento del proceso, desarrollo de estrategias para reducción de riesgos, mejoramiento continuo e intercambio de información y conocimiento.

En la estructura del PAT, esas herramientas pueden ser categorizadas como sigue:⁴⁰

- a) Adquisición y análisis de datos multivariantes.
- b) Analizadores modernos de proceso o química analítica de procesos.
- c) Monitoreo y control de procesos.
- d) Mejora continua.

Una apropiada combinación de algunas, o todas, de esas herramientas puede ser aplicable a una simple operación unitaria o a un proceso de manufactura completo para llevar a cabo el aseguramiento de la calidad.

3.2 APLICACIONES AL TABLETEADO

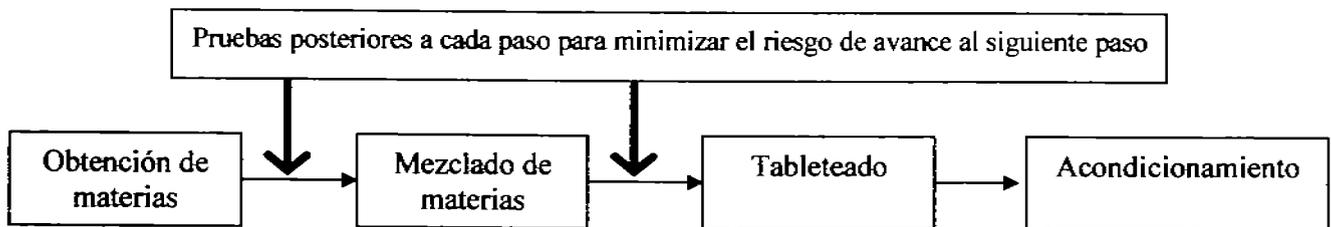
La implementación de esta tecnología implica la medición en línea de la calidad y comportamiento del proceso aunado a la aplicación de estadística multivariante y métodos de reconocimiento de pautas.

El enfoque convencional de medir la calidad después de cada operación unitaria antes de avanzar a la siguiente provoca más gasto de tiempo esperando la aprobación en cada paso y prolonga el término del proceso. PAT intenta llevar intrínsecamente la calidad usando aprobaciones no paramétricas, lo cual es un cambio para el tableteado que tiene la dependencia en métodos de prueba destructivos (desintegración, disolución y dureza) (ver figura 1).

Un buen ejemplo de un método PAT es la prueba no destructiva para la dureza de tabletas empleando espectroscopia de infrarrojo cercano (NIR) la cual ofrece las siguientes ventajas:⁴⁰

- a) Reduce los tiempos en los ciclos de producción por uso de mediciones y controles en línea.
- b) Evita rechazos, desperdicios y re-procesos.
- c) Considera la posibilidad de aprobación en tiempo real.
- d) Incrementa la automatización que aumenta la seguridad del operador y reduce errores de tipo humano.
- e) Facilita la continuidad del proceso que asegura la eficiencia y manejo de la variabilidad.
- f) Mejora el aprovechamiento en el uso de materiales y energía que incrementan la capacidad del proceso.

ENFOQUE CONVENCIONAL



ENFOQUE PAT

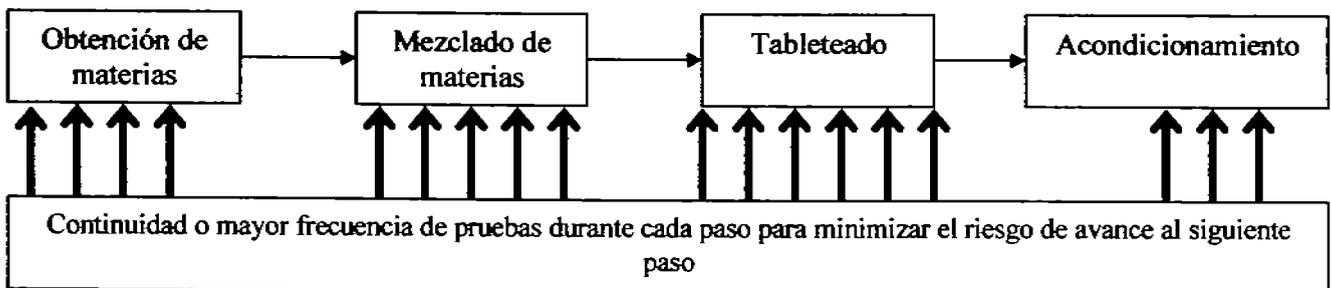


Figura 1. Diferencias entre los enfoques actual y PAT en un proceso de tableteo.⁴⁶

4. ESPECTROSCOPIA EN EL INFRARROJO CERCANO

4.1 INTRODUCCIÓN

La región del infrarrojo cercano, conocida como NIR (*Near-Infrared*), fue descubierta en 1880 por William Herschel. Sin embargo, hasta casi un siglo más tarde no fue aplicada como técnica analítica cuando Abney y Festing registraron, a finales del siglo XIX, el espectro de líquidos orgánicos en la región espectral comprendida entre 700 y 1200 nm.

Durante la primera mitad del siglo XX, la atención prestada a la zona NIR era más bien escasa debido a las características del espectro: bandas anchas solapadas y de poca intensidad, que dificultaban la asignación visual de bandas a estructuras o grupos funcionales. A lo largo de ese período la zona del infrarrojo medio acaparó el interés de los espectroscopistas.

A finales de los años cincuenta, se desarrollaron las primeras aplicaciones analíticas de esta técnica, con la determinación de humedad, proteínas y grasas en productos agrícolas. A partir de ese momento, el interés del NIR como técnica analítica ha ido en aumento.

Los avances tecnológicos y un mayor conocimiento de las herramientas matemáticas (quimiométricas) necesarias para el tratamiento de señales complejas, han hecho posible que en las dos últimas décadas de este siglo se hayan desarrollado múltiples aplicaciones en los más diversos campos industriales: alimentario, bioquímico, farmacéutico, petroquímico, polímeros y textil.⁸

4.2 FUNDAMENTOS DE LA TÉCNICA

4.2.1 ORIGEN DE LA ABSORCIÓN

La región del espectro infrarrojo está comprendida entre las longitudes de onda de 700 a 10^6 nm. Tanto por razones instrumentales como por las características de la interacción de la radiación con la materia, se divide en tres zonas.

Región	Longitud de onda (nm)	Origen de la absorción
Infrarrojo cercano	700 - 2500	Sobretonos y bandas de combinación de vibraciones moleculares fundamentales.
Infrarrojo medio	2500 - 50000	Vibraciones moleculares fundamentales.
Infrarrojo lejano	50000 - 10^6	Rotaciones moleculares.

Tabla 1. Regiones del espectro electromagnético de Infrarrojo.

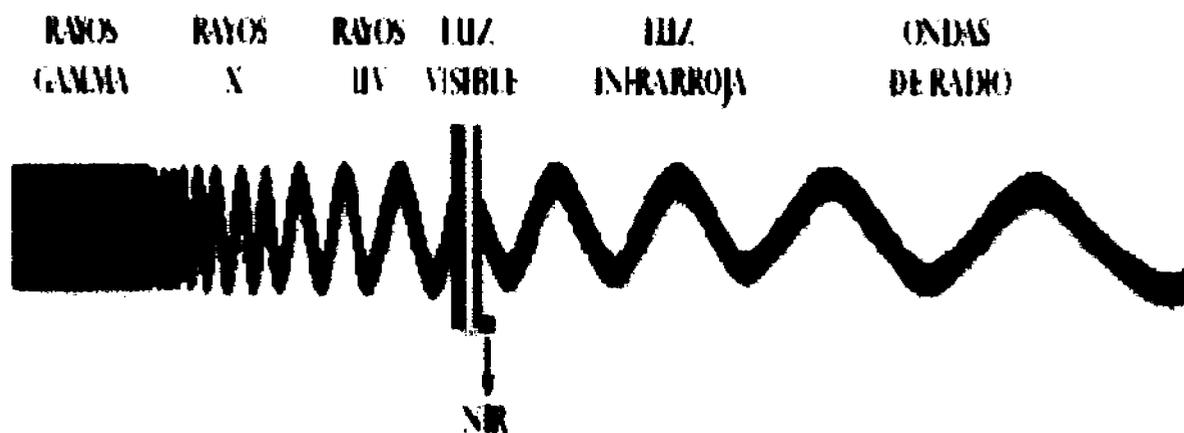


Figura 2. Regiones del espectro electromagnético

La radiación en el infrarrojo no es lo suficientemente energética para producir la clase de transiciones electrónicas que se dan cuando la radiación es ultravioleta, visible o de rayos X.⁴⁹

La absorción de radiación en el infrarrojo se limita a especies moleculares para las cuales existen pequeñas diferencias de energía entre los distintos estados vibracionales y rotacionales.

Para absorber radiación en el infrarrojo, una molécula debe sufrir un cambio neto en el momento bipolar como consecuencia de su movimiento de vibración o de rotación. Sólo en estas circunstancias, el campo eléctrico alterno de la radiación puede interactuar con la molécula, y provocar cambios en la amplitud de alguno de sus movimientos. Si la frecuencia de la radiación iguala exactamente a la frecuencia de vibración natural de la molécula, ocurre una transferencia neta de energía que da lugar a un cambio en la amplitud de la vibración molecular, como consecuencia se absorbe la radiación.

Cuando se trata de especies homonucleares como el O₂, N₂, o Cl₂, el momento bipolar no se altera durante la vibración o la rotación y, en consecuencia, estos tipos de compuestos no absorben en el infrarrojo.

4.2.2 OSCILADOR ARMÓNICO – ANARMÓNICO

Las características de vibración de una molécula diatómica pueden aproximarse a las de un oscilador armónico simple: dos masas unidas por un resorte, una de las cuales vibra a lo largo del eje de este resorte.

Considérese en primer lugar la vibración de una única masa unida a un resorte que cuelga de un objeto inmóvil. Si esta masa se desplaza y de su posición de equilibrio al aplicar una fuerza a lo largo del eje del resorte, la fuerza restauradora F es proporcional al desplazamiento (ley de Hooke). Esto es:

$$F = -ky$$

Donde k es la constante de fuerza, que depende de la rigidez del resorte. El signo negativo indica que F es una fuerza restauradora. Esto significa que la dirección de la fuerza se opone a la dirección del desplazamiento. Así, la fuerza tiende a que la masa recupere su posición original.

La energía potencial E de esta vibración es 0 cuando la masa se acerca a su posición de equilibrio. Al comprimir o extender el resorte, la energía potencial del sistema aumenta, haciéndose máxima cuando la distancia entre las dos masas es máxima o mínima. Esta energía potencial puede definirse como:

$$E = \frac{1}{2} ky^2 \quad (1)$$

La curva de energía potencial para una oscilación armónica simple es una parábola, como la representada en la figura siguiente:

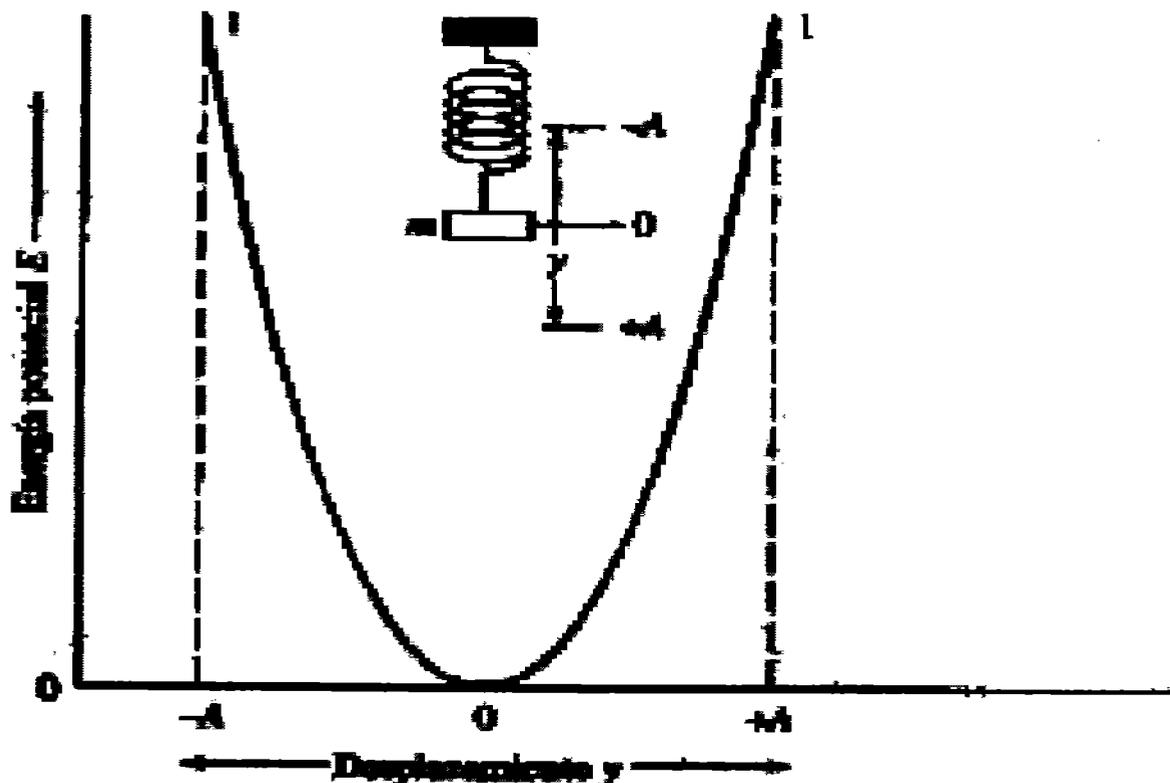


Figura 3. Diagrama de energía potencial del oscilador armónico

La frecuencia natural de vibración de un sistema constituido por dos masas unidas por un muelle perfectamente elástico viene dada por:

$$V_m = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k(m_1 + m_2)}{m_1 m_2}} \quad (2)$$

Siendo V_m la frecuencia, k la constante de fuerza y m_1 y m_2 las masas respectivas de cada una de las masas (átomos).

Pero las ecuaciones de la mecánica ordinaria, tal como se han utilizado hasta ahora, no describen completamente el comportamiento de partículas atómicas, ya que no recogen la naturaleza cuantizada de las energías vibracionales moleculares (y por supuesto de otras energías atómicas y moleculares). Para cada molécula, existen niveles discretos de energía y las únicas transiciones posibles son entre niveles energéticos consecutivos. La energía vibracional, resolviendo ecuaciones cuánticas se puede, se puede expresar como:

$$E = (v + 1/2) h\nu_m \quad (3)$$

Donde v es el número cuántico vibracional (que sólo adquiere valores enteros: 0, 1, 2, 3 ...) y h es la constante de Planck. El resultado de combinar las ecuaciones (1) y (2) proporciona la expresión de la energía vibracional de una molécula diatómica teniendo en cuenta la naturaleza cuantizada:

$$E = (v + 1/2) (h / 2\pi) \sqrt{k(m_1 + m_2) / (m_1 m_2)} \quad (4)$$

El modelo de oscilador armónico, aún teniendo en cuenta consideraciones cuánticas resulta incompleto para describir la vibración molecular. Cuando dos átomos se acercan experimentan una repulsión coulombica entre los dos núcleos que actúa en la misma dirección que la fuerza restauradora del enlace, por lo que la energía potencial se elevará más rápidamente que lo que predice el modelo armónico.

Por el contrario, cuando los átomos se alejan, se produce una disminución de la fuerza restauradora, al acercarse la distancia interatómica a la distancia de disociación del enlace, por lo que la energía potencial disminuye.⁴³

Las ecuaciones de onda de la mecánica cuántica permiten obtener curvas de energía potencial más correctas para las vibraciones moleculares. Sin embargo, la elevada complejidad matemática implica que estas ecuaciones sólo permiten ser aplicadas cuantitativamente a sistemas muy sencillos. Pero es evidente que desde un punto de vista cualitativo, las curvas que describen la evolución de la energía vibracional adoptan forma no armónica, como se muestra en la figura 4. Las curvas armónicas y no armónicas son casi iguales a energías bajas, por lo que las moléculas sólo tienen un comportamiento armónico entorno a la posición de equilibrio.

En el modelo anarmónico los niveles energéticos no están igualmente espaciados: a niveles de energía más altos, la energía entre niveles consecutivos es menor. La regla de selección para transiciones energéticas cambia permitiendo ahora $\Delta v = \pm 2$ o ± 3 ..., por lo que además de observar la banda fundamental ($\Delta v = \pm 1$), pueden observarse otras bandas denominadas sobretonos.

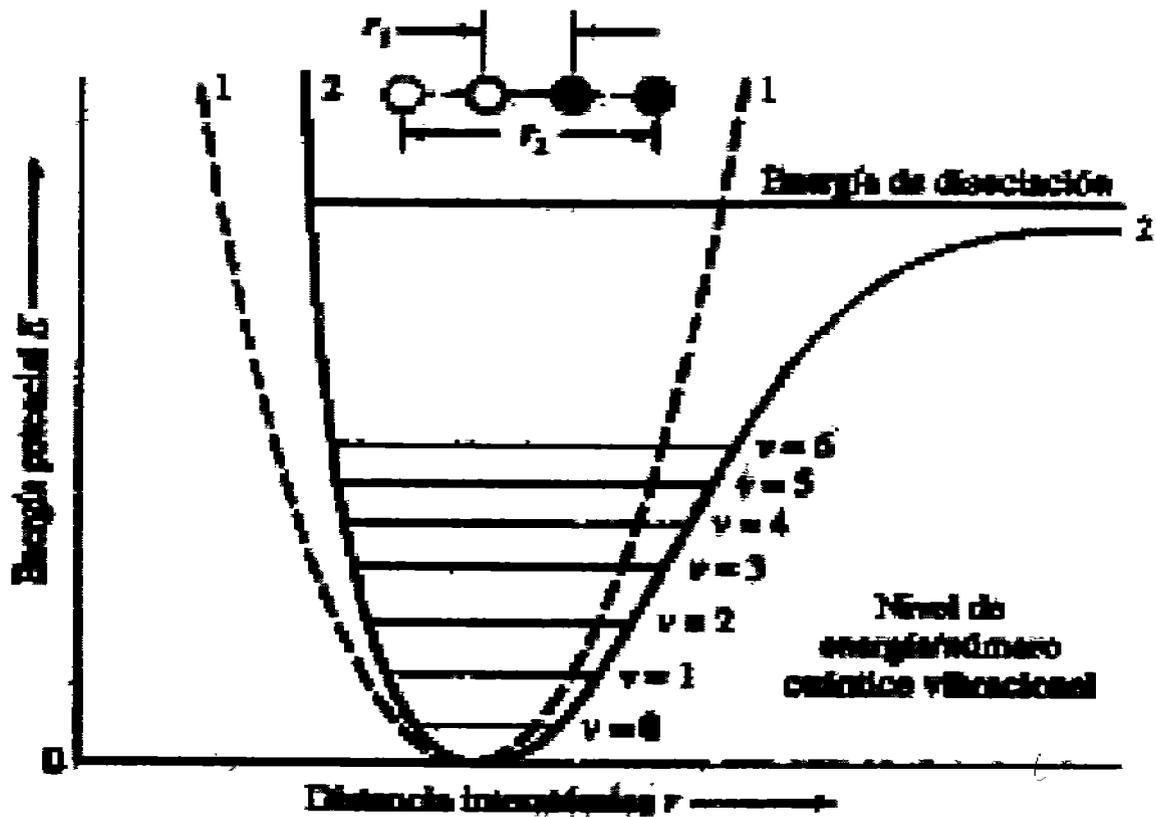


Figura 4. Diagrama de energía potencial para un oscilador no armónico

4.2.3 ABSORCIÓN DE LAS BANDAS EN EL INFRARROJO CERCANO

El origen de la absorción de las bandas en el infrarrojo cercano es el mismo que para las bandas en el infrarrojo medio: la molécula absorberá radiación NIR si la energía de la radiación se corresponde a la diferencia energética entre dos niveles vibracionales y se da un cambio en el momento dipolar. Sin embargo, en la zona NIR no aparecen bandas correspondientes a vibraciones fundamentales ($\Delta\nu = \pm 1$), como ocurre en la zona del infrarrojo medio. En esta zona aparecen las bandas denominadas sobretonos, correspondientes a transiciones energéticas en las que $\Delta\nu > 1$. Además de estos sobretonos, en la región NIR también pueden observarse otro tipo de bandas de absorción, llamadas bandas de combinación, debidas a la interacción entre las diferentes frecuencias fundamentales de vibración de moléculas poliatómicas: sumas o restas de múltiplos de cada una de las frecuencias que interaccionan.

Las bandas más frecuentes en NIR son debidas a enlaces que contienen átomos ligeros como C-H, N-H, O-H, S-H, debido a su mayor anarmonicidad. En la figura 5 se muestran las regiones NIR donde absorben los diferentes enlaces: Las bandas de los grupos C=O, C-C, C-F o C-Cl, en general son muy débiles o no aparecen en la región NIR.

Las vibraciones fundamentales de estos grupos tienen bajas frecuencias en la región IR y por tanto, los primeros sobretonos también aparecen en esa región.

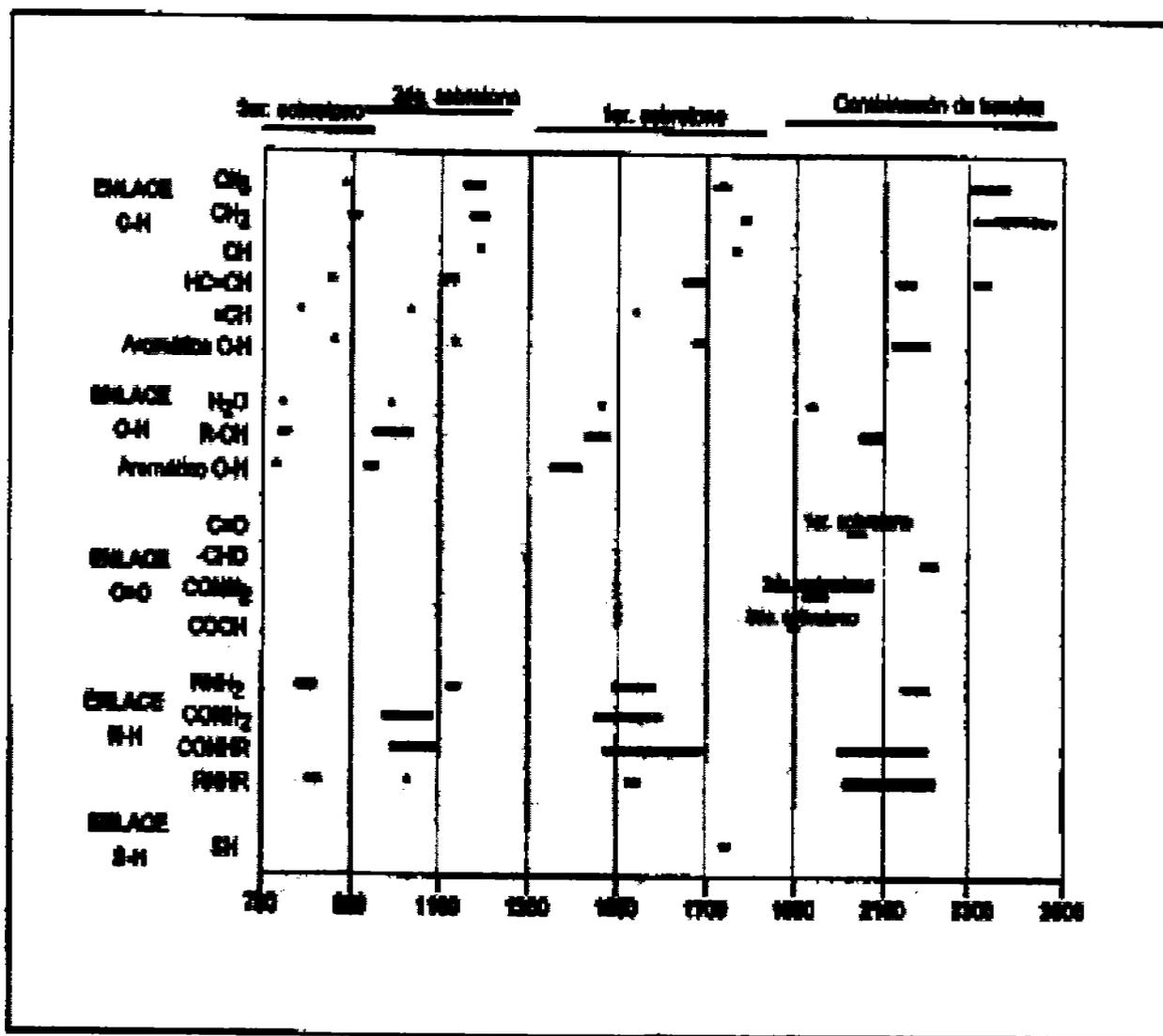


Figura 5. Asignación de bandas en NIR.

4.2.4 MODOS DE REGISTRO EN NIR

Cuando la radiación interactúa con una muestra, esta radiación puede ser absorbida, transmitida o reflejada. Si la radiación atraviesa la muestra hablamos de medidas de transmisión. Si por el contrario la radiación no atraviesa la muestra y es reflejada, estaremos realizando medidas de reflectancia. En ambos casos, la señal NIR consiste en una función compleja de la que hay que extraer la información deseada.

4.2.5 MEDIDAS POR TRANSMISIÓN

La absorción de la radiación sigue la ley de Lambert-Beer por lo que pueden usarse las medidas de transmisión para realizar medidas cuantitativas, siendo la absorbancia:

$$A = \log 1 / T = \log P_0 / P = abc \quad (5)$$

Siendo A la absorbancia de la muestra, T la transmitancia, P_0 la intensidad de la radiación incidente y P la intensidad de radiación transmitida. La absorbancia según la ley de Lambert-Beer es igual al producto de la absorptividad molar (a) por el camino óptico (b) y por la concentración (c).

Sin embargo, de manera análoga a lo que sucede en las regiones del visible y del infrarrojo medio, se pueden producir desviaciones del cumplimiento de la ley por causas tales como cambios en los enlaces por puentes de hidrógeno, complejación o cambios químicos.

Cuando se analizan muestras sólidas por transmisión, no puede asumirse directamente que cualquier sistema siga la ley de Beer, ya que por efecto de la dispersión parte de la radiación puede sufrir reflectancia difusa y en este caso $\log 1/T$ no representa la atenuación de la radiación por absorción.

La medida de sólidos por transmisión presenta como principales ventajas respecto a medidas por reflectancia que tiene mayor sensibilidad y homogeneidad espectral, debido a que, para registrar el espectro, se utiliza una porción mayor de muestra, pero tiene como principal inconveniente que componentes muy sensibles a la radiación (termosensibles) pueden ser afectados por la gran cantidad de energía que atraviesa la muestra.

4.2.6 MEDIDAS POR REFLECTANCIA

La espectroscopía de reflectancia estudia la radiación reflejada por la muestra, la cual puede ser especular o difusa. La reflectancia especular o regular no aporta información sobre la composición, por lo que sólo contribuye al ruido. Por ello el diseño de los instrumentos coloca los detectores de manera que se minimiza la contribución de la reflexión especular.

La reflectancia difusa tiene lugar en todas las direcciones como consecuencia de los procesos de absorción y dispersión y predomina cuando los materiales de la superficie son débilmente absorbentes a la longitud de onda incidente y cuando la penetración de la radiación es grande en

relación a la longitud de onda. Este tipo de reflexión es la base de las medidas que se realizan en espectroscopia por reflectancia.

Debido a su gran complejidad, no hay teorías rigurosas sobre reflectancia difusa. En cambio si se han propuesto un conjunto de teorías empíricas, de entre las cuales las más popular es la teoría de Kubelka-Munk (KM)⁸. Esta teoría propone que la intensidad de radiación reflejada es una capa de grosor infinito completamente opaca (R_{∞}) puede describirse:

$$(1 - R_{\infty})^2 / 2R_{\infty} = k / s \quad (6)$$

donde k y s son las llamadas constantes de dispersión y de absorción respectivamente. La función $(1-R_{\infty})^2/2R_{\infty}$ se conoce como función de Kubelka-Munk y usualmente se escribe como $f(R_{\infty})$. En análisis cuantitativo, la ecuación (6) puede escribirse en función de la concentración del analito absorbente (c) como:

$$f(R_{\infty}) = \ln 10 \, \tilde{a}c / s \quad (7)$$

siendo \tilde{a} la absorptividad molar.

La ecuación de KM requiere medir la reflectancia absoluta. En la práctica se utiliza la reflectancia relativa (R) que es la relación de intensidades de luz reflejadas por la muestra y un estándar ($R = R_{\text{muestra}} / R_{\text{estándar}}$) (suele tratarse de placas cerámicas de alúmina de alta pureza, teflón o sulfato de bario).

De esta forma, la ecuación en términos de reflectancia relativa resultante es:

$$f(R) = (1 - R)^2 / 2R = c / a \quad (8)$$

donde a es $s/\ln 10$. Esta expresión sólo es válida para muestras débilmente absorbentes, en matrices no absorbentes. En espectroscopia NIR la matriz suele ser muy absorbente a la misma longitud de onda que el analito, lo que provoca desviaciones de la ecuación de KM.

Una expresión muy utilizada es una aplicación empírica de la relación entre la concentración y la reflectancia relativa, análoga a la ley de Beer:

$$A = \log 1 / r = a'c \quad (9)$$

siendo A la absorbancia aparente, R la reflectancia relativa, c la concentración y a' una constante de proporcionalidad. A pesar de que esta relación no comparte los fundamentos teóricos de KM, en la práctica proporciona resultados muy satisfactorios en muchas aplicaciones de espectroscopía NIR.

4.3 INSTRUMENTACIÓN

El esquema básico de un instrumento NIR no difiere de cualquier espectrofotómetro. Sus componentes básicos son: fuente de radiación, sistema de selección de longitud de onda, compartimiento de muestra y detector.

4.3.1 FUENTE DE RADIACIÓN

Las fuentes de radiación utilizadas se pueden clasificar en dos tipos: las de espectro completo y las de intervalo reducido.

En el primer caso, la fuente de radiación más usada es la lámpara halógena de filamento de tungsteno con ventana de cuarzo, la cual es capaz de proporcionar un espectro continuo en la región de 320 – 2500 nm.

En el segundo grupo se encuentran los díodos de luz emisora o LEDs⁵, los cuales son dispositivos semiconductores que emiten radiación en un intervalo estrecho de longitudes de onda. Entre los más utilizados se encuentran los de GaAs, que emiten en la región entre 900 y 970 nm y los de InGaAs que permiten llegar a longitudes de onda de hasta 1600 nm. Los instrumentos que incorporan este último sistema de radiación no requieren un sistema de selección de longitudes de onda.

4.3.2 SISTEMA DE SELECCIÓN DE LONGITUDES DE ONDA

A excepción de los instrumentos basados en dispositivos LEDs como fuente emisora, el resto necesitan sistemas que permitan la selección de una banda estrecha de longitudes de onda del espectro que proporciona la lámpara. Un buen sistema de selección de longitud de onda debe ser capaz de:

- ♣ Proporcionar una anchura de banda estrecha con respecto a la banda de absorción que se está midiendo.
- ♣ Proporcionar señales altas a fin de conseguir una relación señal / ruido satisfactoria.

En función del dispositivo utilizado, los instrumentos NIR pueden ser clasificados en: instrumentos de filtro, monocromadores e instrumentos de transformada de Fourier.

Los instrumentos de filtros seleccionan las longitudes de onda interponiendo entre fuente y muestra materiales que permiten el paso de determinadas longitudes de onda.⁸

Los más sencillos son los de absorción que transmiten longitudes de onda de forma selectiva según sea el material de que están hechos. Otro tipo de filtros son los de interferencia óptica (de Fabry-Perot) que filtran longitudes de onda según el índice de refracción del filtro y su grosor.

Los monocromadores son dispositivos que descomponen la luz policromática que proviene de la fuente de radiación en longitudes de onda discretas. La radiación entra en forma de haz estrecho y un elemento dispersante, que puede ser un prisma o una red de difracción, la descompone. Los más utilizados actualmente son los que incorporan una red de difracción, ya que son más baratos, proporcionan mejor separación de longitudes de onda y dispersan linealmente la radiación.³ Un último tipo de monocromador es el llamado optoacústico (AOTF), que aprovecha el cambio de índice de refracción de un material (TeO_2) cuando es atravesado por una onda sonora, convirtiéndose el material en una red capaz de difractar ciertas longitudes de onda de un haz incidente.⁴⁷

Los instrumentos de Transformada de Fourier dividen la luz en dos haces cuyas longitudes de trayectorias pueden variar periódicamente para dar modelos de interferencia mediante un espejo móvil. Variando la posición de estos espejos se pueden crear interferencias constructivas o destructivas. Mediante la transformada de Fourier se convierte el interferograma (representación de señal en dominio tiempo) en el espectro (en dominio de frecuencias).⁴³

4.3.3 COMPARTIMIENTO PARA LA MUESTRA

Para registrar el espectro de una muestra, ésta se coloca entre el sistema de selección de longitud de onda y el detector.

Para las muestras en forma sólida, la medida efectuada es de reflectancia difusa. Para las muestras líquidas suelen medirse por transmisión de radiación, un caso intermedio es el de muestras que se miden por transflectancia, en el que parte de la luz incidente es reflejada en la muestra y otra parte la atraviesa, para ser reflejada por un material colocado en la cara opuesta de la muestra, siendo recogida por el detector. Esto implica que el diseño de los instrumentos cambie según la finalidad del análisis o bien que los instrumentos comerciales dispongan de varios dispositivos intercambiables para aumentar su versatilidad.

4.3.4 DETECTORES

Los detectores utilizados en espectroscopia NIR son fotoeléctricos. En ellos, los fotones incidentes afectan directamente al estado del material fotosensible del detector, produciendo una señal eléctrica que constituye la respuesta.

Detectores habituales en espectroscopia en el infrarrojo próximo son los construidos con semiconductores (como InGaAs, PbS, InAs, InSb, Si). El más utilizado es el de PbS, dispositivo semiconductor que presenta una sensibilidad adecuada en la región entre 900 y 2600 nm. Para medidas por transmisión en sólidos se utilizan detectores de arseniuro de Indio y Galio (InGaAs), operativo de 600 a 1900 nm.¹

El funcionamiento del equipo es de la siguiente manera: la luz policromática (radiación) que sale de la lámpara incide en el monocromador, el cual puede ser una esfera rotativa o un espejo holográfico cóncavo, el cual emite a su vez luz monocromática como función de la longitud de onda. Esta radiación incide sobre la muestra e interactúa con las moléculas presentes en ella y parte de la energía incidente es absorbida por las sustancias que la constituyen (Figura 6).

En el caso de sólidos, se utilizan preferiblemente mediciones de reflectancia difusa (R), para lo cual la luz penetra perpendicularmente la muestra y es posteriormente reflejada y colectada por un detector ubicado a 45° del rayo de la luz incidente.

Si la muestra es un líquido se requiere un detector de transmitancia y la radiación que no es absorbida por la muestra es transmitida al detector (Figura 7).

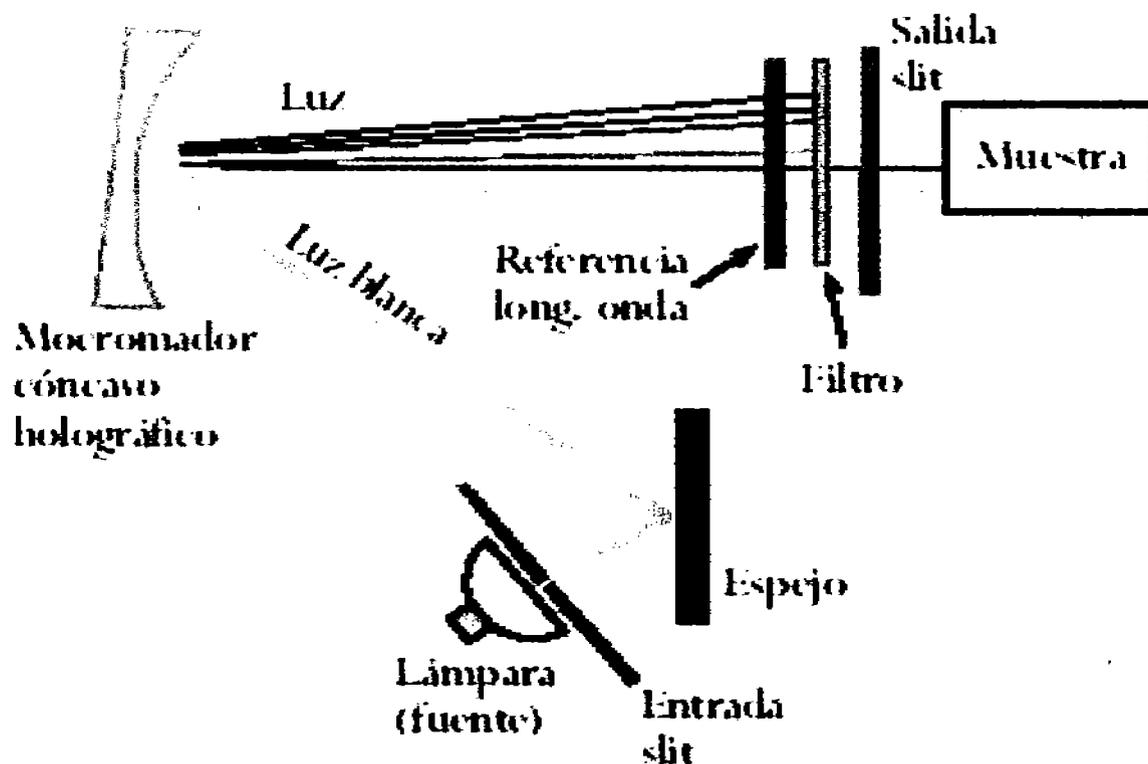


Figura 6. Esquema óptico de un espectrofotómetro de infrarrojo cercano (NIR).

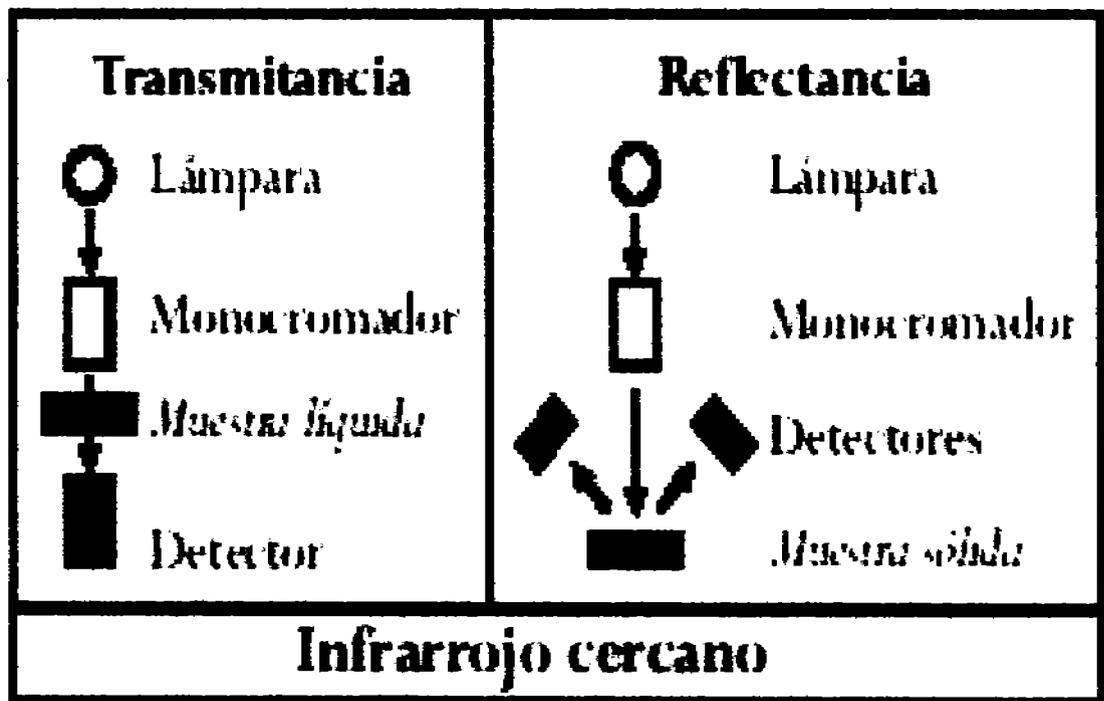


Figura 7. Esquema detectores NIR.

Como ventajas de la espectroscopía NIR se pueden citar las siguientes:

- ✓ Es una técnica no destructiva.²⁹
- ✓ Es un método predictivo.
- ✓ No se requiere el uso de estándar.
- ✓ La preparación de la muestra es sencilla y la medida se realiza con rapidez. Siendo el tiempo requerido para obtener el resultado analítico de una muestra escaneada en el equipo inferior a un (1) minuto.
- ✓ El análisis presenta un bajo costo. La ausencia de reactivos y otro tipo de materiales para la preparación de muestras hace que los costos de aplicación de la técnica sean mínimos. Por otro lado, al ser un análisis automático y de gran rapidez aumenta las razones que hacen que la inversión inicial sea rápidamente amortizada.
- ✓ Técnica limpia que contribuye a la conservación del medio ambiente.
- ✓ La operación del equipo es sencilla.
- ✓ Múltiples constituyentes pueden ser analizados simultáneamente en la misma muestra.

Pero como toda técnica también tiene sus inconvenientes:

- ✓ Es una técnica secundaria; se requiere una técnica de laboratorio confiable para analizar las muestras que van a ser escaneadas en el equipo para calibración y validación.
- ✓ El procedimiento de calibración y validación del equipo demanda tiempo.
- ✓ El error de análisis obtenido con el NIR es mayor que con el método primario.
- ✓ La adquisición del espectrofotómetro NIR es relativamente cara.

4.3.5 APLICACIONES ESPECÍFICAS DE LA ESPECTROSCOPIA NIR

Con la espectroscopia NIR se han desarrollado aplicaciones actualmente utilizadas en los sectores agrícola, industrial (textiles, polímeros, alimentos, farmacéuticos), petroquímico y más recientemente en el diagnóstico clínico.²⁵

Se ha aplicado la espectroscopia NIR para los análisis rápidos de proteínas, humedad y contenido de lípidos en granos o semillas de soya, así como también para el diagnóstico de nitrógeno en tejido foliar y mineralización de nitrógeno en suelos.

Otras aplicaciones en la agricultura han sido la estimación de las tasas de fotosíntesis y la predicción de resistencia al ataque de plagas como *Eldana saccharina* en caña de azúcar, o la evaluación de elementos minerales (fósforo, potasio, azufre, magnesio, calcio).

La industria farmacéutica ha mostrado un especial interés en el uso de la espectroscopia NIR, tanto para el análisis cualitativo o cuantitativo en control de calidad como en el control de procesos.

Algunas aplicaciones importantes son:

Control de calidad	* Cualitativas	<ul style="list-style-type: none"> - Identificación de materias primas. ^{18, 36} - Identificación de preparados. ^{18, 10} - Diferenciaciones polimórficas. ²³
	* Cuantitativas	<ul style="list-style-type: none"> - Determinación de principios activos y / o excipientes. ^{9, 7} - Determinación de humedad. ^{19, 36} - Determinación de parámetros físicos. ²⁹
Control de Procesos	* Procesos físicos	<ul style="list-style-type: none"> - Homogeneizaciones de mezclas. ²⁸ - Seguimiento del proceso de film coating. ^{19, 29}
	* Procesos químicos	<ul style="list-style-type: none"> - Seguimiento de reacciones. ^{29, 15} - Seguimiento de conversiones polimórficas. ¹²

Tabla 2. Aplicaciones de la espectroscopia NIR en la industria farmacéutica

4.4 QUIMIOMETRÍA

4.4.1 INTRODUCCIÓN

La señal analítica producida por un instrumento de medida puede considerarse una señal “en bruto” que difícilmente podrá utilizarse en forma directa. En la mayor parte de los casos se trata de una magnitud física que resulta necesario correlacionar con la magnitud química de interés.

La necesidad de tratar adecuadamente la información adquirida para extraer lo más importante, ha llevado al desarrollo de nuevos procedimientos de una rama de la química analítica denominada Quimiometría. Ésta se podría definir como la parte de la química que, usando métodos matemáticos, estadísticos y de lógica formal, diseña o selecciona procedimientos de medida óptimos y proporciona la máxima información relevante de los datos analíticos. ⁴¹

La utilización de los métodos quimiométricos permite, entre otras cosas, la identificación de muestras, el análisis de mezclas complejas sin necesidad de separaciones previas, la posibilidad de determinar simultáneamente varios analitos, aumentar la sensibilidad respecto a los métodos convencionales, etc. Las principales ventajas que se derivan son un conocimiento más amplio del problema y la posibilidad de una alta velocidad de análisis, lo que permite reducir costos y tiempo de análisis.

4.4.2 ETAPAS DEL PROCESO DE CALIBRACIÓN

Para llevar a cabo un análisis, ya sea cualitativo o cuantitativo, es necesario establecer, previamente, modelos capaces de predecir propiedades desconocidas de nuevas muestras, de las cuales se ha determinado previamente la magnitud de la señal analítica.

El modelado de los datos puede definirse como un proceso formado por las etapas que se describen a continuación:

- ❖ **Preparación del conjunto de entrenamiento.** Obtención de un conjunto limitado de muestras de las que se conozca la propiedad a determinar y que sea representativo de las muestras para las que se quiere realizar predicciones futuras.

En el caso de las espectroscopia NIR, el conjunto debe ser representativo tanto de las fuentes de variación químicas, como de las físicas consecuencias del proceso de fabricación y que afectan al espectro (tamaño de partícula, granulometría, cristalización, etc.).

- ❖ **Registro de las señales analíticas.** La información puede provenir de fuentes muy diversas, como puede ser los espectros UV-Vis y NIR de las muestras. A partir de estas señales instrumentales se obtendrá la información química adecuada.
- ❖ **Pretratamiento de los datos.** En esta etapa se minimizan posibles contribuciones no deseadas presentes en las señales, que disminuyen la reproducibilidad y pueden provocar que el sistema presente ciertas características de no-linealidad que daría lugar a estimaciones menos sólidas.

-
- ❖ **Construcción del modelo.** Selección del modelo que establece la relación entre la señal analítica y la variable respuesta deseada. El modelo puede tener una base totalmente empírica o bien estar soportada por una base teórica que explica el fenómeno físico o químico responsable de la señal analítica. La optimización del modelo se realiza ensayando distintos algoritmos, tratamientos matemáticos, intervalos de longitud de onda, etc.

 - ❖ **Validación del modelo.** Aplicación del modelo establecido a un número de muestras de las que se conoce la propiedad a determinar, mediante un método independiente y diferente a NIR (método primario); que no hayan sido utilizadas en la etapa de construcción del modelo. De esta manera se verifica que el modelo construido constituye una correcta descripción del conjunto de datos experimentales.

 - ❖ **Predicción de nuevas muestras.** Utilización del modelo construido y validado para predecir la propiedad en muestras nuevas de las que se ha determinado previamente la magnitud de la señal analítica con la cual se hará la predicción.

4.4.3 PRETRATAMIENTOS ESPECTRALES

Los componentes o efectos no deseados presentes en las señales obtenidas en espectroscopia se denominan comúnmente ruido, el cual puede tener diferentes causas u orígenes; por lo que puede afectar de forma distinta al espectro.

Puede haber ruido debido a los componentes de la instrumentación utilizada para el registro del espectro (ruido instrumental), debido a variaciones de temperatura, humedad u otras condiciones ambientales durante el registro (ruido ambiental) o bien variaciones en la señal debidas a la propia naturaleza de la muestra. Para corregir o reducir este ruido de los datos espectrales es necesario un pretratamiento espectral.

A continuación se comentan los tratamientos espectrales más habituales en espectroscopia, aplicados con el fin de reducir o eliminar la contribución del ruido.

4.4.4 PROMEDIADO DE ESPECTROS

El ruido de alta frecuencia es de naturaleza aleatoria, por lo que un promediado de varias señales de una misma muestra reduce la contribución del ruido aumentando la relación señal / ruido.

Es un procedimiento muy usual en espectroscopia, siendo el espectro final el resultado de promediar un número determinado de espectros individuales.

4.4.5 SUAVIZADO ESPECTRAL

Se aplica en aquellos casos en lo que el promediado de espectros no es suficiente ya que la relación señal / ruido es pequeña. En estos casos existen algunos algoritmos matemáticos que, aplicados al espectro reducen el ruido suavizando la señal. Los métodos de suavizado más habituales son los basados en filtros de Savitzky-Golay y en transformadas de Fourier.

4.4.6 CORRECCIÓN DE LÍNEA BASE

Es un tipo de pretratamiento que intenta corregir determinadas tendencias en la línea base que aportan ruido a la señal. Existen varios tipos de corrección de línea base según el efecto que se desea corregir. Un tipo de corrección es el que modela la línea base como una función simple de longitud de onda y sustrae esta función a todos los datos espectrales. Este tipo de corrección es muy frecuente en MIR (Infrarrojo Medio) pero menos utilizada en NIR.

Cuando se trabaja en NIR con transformada de Fourier, es frecuente utilizar una corrección de la línea base llamada "Tilting"⁸ que consiste en corregir el espectro, eliminando la curvatura de manera que se cumplan los requisitos de periodicidad para la transformación.

Un último tipo de corrección de la línea base es el llamado Ajuste de línea base (o "De-Trending") que ajusta el espectro original a una función cuadrática, sustrayéndola posteriormente del espectro original, eliminando la característica curvatura ascendente a medida que aumenta la longitud de onda. De esta forma, el conjunto de espectros corregidos tiene como media el valor de 0 y una varianza diferente de cero. Este pretratamiento se aplica a cada espectro individual, por lo tanto no depende de ningún espectro de referencia.

4.4.7 DERIVACIÓN

Es uno de los pretratamientos más utilizados en espectroscopía para minimizar desviaciones de línea base causados por efectos de dispersión. En espectroscopia NIR se utiliza para disminuir los problemas más característicos: solapamiento de bandas y variaciones de línea base.

La utilización de la primera derivada elimina los términos constantes a todas las longitudes de onda, es decir, desplazamientos de línea base, mientras que la segunda derivada corrige además las desviaciones causadas por los términos que varían linealmente con la longitud de onda. Generalmente no se utilizan derivadas de orden superior, puesto que la primera y la segunda derivada suelen ser suficientes. La aplicación de las derivadas permite un aumento de la resolución de bandas, pero por el contrario aumenta el ruido. Uno de los métodos más utilizados es el propuesto por Savitzky-Golay.

4.4.8 CORRECCIÓN DEL EFECTO MULTIPLICATIVO DE LA DISPERSIÓN (MSC)

Denominado habitualmente MSC (Multiplicative Scatter Correction), este método, tiene la finalidad de corregir desplazamientos espectrales debidos al diferente tamaño de partícula de muestras.²¹ Es por lo tanto un método muy utilizado en NIR, ya que este efecto se presenta en medidas de reflectancia. La corrección se lleva a cabo aplicando a cada espectro original los parámetros de la recta obtenida por mínimos cuadrados representando los valores de absorbancia de un intervalo de longitudes de onda en el que el analito no absorbe frente a los valores de absorbancia de un espectro de referencia (normalmente el espectro medio del conjunto a tratar). Su principal inconveniente es que si el conjunto de espectros originales es modificado, el espectro de referencia cambia, por lo que los parámetros de la recta obtenida deben recalcularse de nuevo.

4.4.9 VARIABLE NORMAL ESTÁNDAR (SNV)

Es un tratamiento propuesto para corregir los efectos del tamaño de partícula en espectroscopia NIR. A diferencia de MSC, SNV se aplica individualmente a cada espectro, sin depender de ningún espectro de referencia. De esta forma se obtiene una escala común a todos los espectros. El procedimiento de corrección consiste en centrar cada espectro, restando el valor medio de absorbancia del espectro a cada uno de los valores de absorbancia a cada longitud de onda, dividiendo el resultado por la desviación estándar del espectro.

4.5 REDUCCIÓN DE VARIABLES-PCA

Debido al gran volumen de información que proporcionan los métodos instrumentales, uno de los campos de estudio de la quimiometría ha sido el desarrollo de métodos de cálculo capaces de reducir este gran volumen de información para que ésta quede contenida, sin pérdidas relevantes, en un número reducido de variables. Uno de los métodos más utilizados para la reducción de variables, es la descomposición de los datos en componentes principales (PCA).

4.5.1 TRATAMIENTO PREVIO DE LOS DATOS

Los procedimientos de reducción de variables no suelen ser aplicados a los datos originales, sino que estos son previamente tratados para eliminar posibles efectos que puedan afectar a la descomposición. Los dos tratamientos habituales son el centrado y el autoescalado.

Considerando una matriz X (visto desde el punto de vista matemático no farmacéutico) de datos donde cada fila corresponde al espectro de una muestra y cada columna corresponde a una longitud de onda (variable), el centrado y el autoescalado transforman la matriz de la siguiente forma:

- **Centrado:** se calcula el valor medio de cada variable (X_k) del conjunto de calibración (de cada columna de la matriz), y se resta este valor a cada punto (X_{ik}) de la columna.

$$X_{ik}^{\text{centrado}} = X_{ik} - X_k.$$

El valor medio corresponde al centro del modelo, y los valores de todas las variables están ahora referidos a dicho centro. Este tratamiento permite seguir manteniendo las unidades originales.

- **Autoescalado:** consiste en, después de centrar cada columna, dividir el resultado por la desviación estándar de la misma, S_k , de esta forma la varianza de cada variable vale la unidad.

$$X_{ik}^{\text{autoescalado}} = (X_{ik} - X_k) / S_k$$

Geoméricamente es equivalente a cambiar la longitud de los ejes de coordenadas; todos los ejes tienen la misma longitud y cada variable tiene la misma influencia en el cálculo.

Si los datos son espectros de muestras puede ser más interesante no escalarlo, ya que al escalar se daría alguna importancia a las variables con baja absorbancia, o con principalmente solo ruido, que a los máximos de absorción. Por otra parte, el escalar puede favorecer la determinación de compuestos minoritarios en presencia de absorbentes mayoritarios. Para cada problema en concreto hay que adoptar la solución más conveniente.

4.5.2 ANÁLISIS EN COMPONENTES PRINCIPALES

El espectro de una muestra registrado a k longitudes de onda puede describirse como un vector con k coeficientes. Se puede construir un espacio de k dimensiones de forma que cada una de ellas sea la señal a cada una de las longitudes de onda, y se puede representar la muestra como un punto en este espacio. Si se tienen m muestras, cada una de ellas se puede representar como un punto en el espacio de k dimensiones. Si estas muestras no tienen nada en común aparecerán dispersadas en el espacio. Si por el contrario tienen algo en común o están relacionadas los m puntos aparecerán agrupados.

El objetivo del PCA es hallar las direcciones que explican la máxima variabilidad de las muestras y utilizarlas como nuevos ejes de coordenadas, denominados componentes principales (PCs). De esta forma, se reduce la dimensionalidad de un espacio de k dimensiones a un espacio de a dimensiones ($a < k$), manteniendo intacta la información relevante del sistema. Geométricamente, un PCA es un cambio de ejes, representando las muestras en un nuevo sistema de coordenadas con un número inferior de ejes al utilizado inicialmente.

El primer componente principal es combinación lineal de las k variables que explica la máxima variabilidad de las muestras. El segundo PC se escoge de forma que sea ortogonal (significa que dos funciones no se solapan, la suma de los valores obtenidos en el producto es 0) al primero y que explique la máxima variabilidad de las muestras una vez restada la explicada por el primer PC. Para definir matemáticamente estos nuevos ejes se utilizan los vectores de carga ("loadings") que son los cosenos de los ángulos que forman los nuevos ejes con los originales. Los vectores resultantes ("scores") son las coordenadas de las muestras en estos nuevos ejes. ⁸

Numéricamente, la matriz de datos X (datos espectrales) se descompone en el producto de dos matrices: una matriz de resultados T y una matriz de carga P , quedando un residual representado por la matriz E :

$$X = TP^t + E \quad (10)$$

El PCA tiene la propiedad de que la matriz de carga P puede encontrarse mediante un ajuste por mínimos cuadrados de X en la matriz de resultados T , del mismo modo que T se puede encontrar por un ajuste de mínimos cuadrados de X en P . Esto ha llevado al desarrollo de algoritmos de cálculo para la obtención de T y P . El más conocido es el algoritmo NIPALS (“Nonlinear Iterative Partial Least Squares”), que permite obtener sólo los primeros PCs sin necesidad de calcular todos los vectores propios de una matriz.

Cada componente principal contiene información de diferente relevancia. Los primeros PCs describen la fuente de variación más importante de los datos. La representación completa de la matriz X implica k vectores de cargas y resultados. Sin embargo, puesto que la finalidad de la descomposición es la reducción de la dimensionalidad del sistema, se representa la matriz original con un número menor de vectores a de la forma:

$$X = t_1p_1^t + t_2p_2^t + \dots + t_ap_a^t + E \quad (11)$$

El conjunto de los datos X , descrito inicialmente por variables correlacionadas, queda de esta forma definido por un nuevo conjunto de variables (PCs) no correlacionadas entre si en un nuevo sistema de ejes ortogonales.

4.6 TÉCNICAS QUIMIOMÉTRICAS EN ANÁLISIS CUALITATIVO

Las técnicas quimiométricas han sido ampliamente aplicadas a la resolución de distintos problemas de clasificación de sustancias mediante una serie de características o magnitudes físicas de las muestras medidas o determinadas previamente. Las técnicas quimiométricas utilizadas en problemas de análisis cualitativo se conocen de forma general con el nombre de Métodos de Reconocimiento de Pautas (PRM, “Pattern Recognition Methods”).

4.6.1 MÉTODOS DE RECONOCIMIENTO DE PAUTAS

Los métodos de reconocimientos de pautas son un conjunto de herramientas quimiométricas que permiten establecer agrupaciones de muestras en función de características comunes o relaciones que existan entre ellas o bien definir métodos de clasificación para muestras desconocidas. Existen gran variedad de métodos de reconocimiento de pautas y continuamente aparecen nuevas variantes de los ya existentes.

La mayoría de métodos de reconocimiento de pautas se basan en la medida de la similitud, parámetro que indica en qué medida un objeto es igual a otro. La manera más común de expresar la similitud es a través de medidas de correlación o distancias:

- *Medias de correlación*: se basan en el cálculo del coeficiente de correlación entre dos muestras:

$$\tilde{n}_{jk} = \frac{\sum_{i=1}^p (x_{ij} - x_j)(x_{ik} - x_k)}{\sqrt{\sum_{i=1}^p (x_{ij} - x_j)^2 \sum_{i=1}^p (x_{ik} - x_k)^2}} \quad (12)$$

\tilde{n}_{jk} oscila de -1 a 1. El valor de 1 indica coincidencia total entre los dos espectros⁴.

- *Medidas de distancia*: estas medidas se basan en el cálculo de una distancia que representa cuán diferente es una muestra de otra o bien de un punto en el espacio que represente el modelo de una clase. El cálculo de la distancia D entre una muestra x_i y el centroide de una clase \bar{i} se determina:

$$D^2 = (x_i - \bar{i})' \Sigma^{-1} (x_i - \bar{i}) \quad (13)$$

siendo Σ la matriz de dispersión de los datos alrededor del centroide. Dependiendo del valor que adopte esta matriz de dispersión tendremos diferentes tipos de distancias⁸:

- Cuando $\Sigma^{-1} = I$ la distancia se conoce con el nombre de distancia Euclidiana (es la raíz cuadrada de la suma de las diferencias al cuadrado entre los valores de dos casos para cada variable). En este tipo de distancia todas las clases tienen forma esférica (hiperesferas). Sólo puede aplicarse cuando las variables no están correlacionadas (por ejemplo: habiendo efectuado un análisis en componentes principales y calculado las distancias en el espacio de los componentes principales).
- Cuando Σ^{-1} = la inversa de la matriz de varianza-covarianza, la distancia es conocida como distancia de Mahalanobis. Con estas distancias, la forma de una clase es elipsoidal.

Dependiendo de si se aplica la misma matriz de dispersión para todas las clases o una distinta para cada clase, estos elipsoides tendrán formas, tamaños y orientaciones iguales o diferentes. En concreto, podemos diferenciar entre tres maneras de calcular la distancia de Mahalanobis:

1. Σ^{-1} = la matriz de varianza-covarianza aplicada a todo el conjunto de datos ("data set). Esto hace que todas las clases tengan el mismo elipsoide (tamaño, forma y orientación).
2. Σ^{-1} = la matriz de varianza-covarianza aplicada a todo el conjunto de datos, pero normalizando las distancias por el tamaño de cada clase. Los elipsoides de las clases poseen la misma forma y orientación, pero su tamaño varía para cada clase.
3. Σ^{-1} se calcula independientemente para cada clase. Cada clase posee su propio elipsoide, con forma, orientación y tamaño distintos.

Los métodos de reconocimiento de pautas pueden clasificarse según se conozca a priori o no, la pertenencia de los objetos a clases determinadas siendo denominados respectivamente métodos supervisados y métodos no supervisados.

4.6.2 MÉTODOS NO SUPERVISADOS

Se basan en descubrir agrupaciones de pautas en el espacio de N-dimensiones sin saber a priori a qué clase pertenece cada muestra. Algunos de los más comunes son:

- ✓ Análisis de "clusters": bajo esta denominación quedan englobados toda una serie de métodos diseñados para entender la estructura de una gran matriz de datos, reconociendo similitudes

entre objetos (o variables), y así llegar a distinguir algunas clases, que serán conjuntos de objetos similares.³³

- ✓ “Minimal Spanning Tree” (MST): se basa en conectar puntos (objetos) de forma que la longitud total es la mínima de todas las combinaciones posibles. El algoritmo busca de todas las distancias entre objetos la máxima y divide los objetos conectados en dos clusters. Sigue haciendo lo mismo en cada uno de los nuevos clusters, hasta cumplir una condición impuesta previamente.⁴⁴
- ✓ Redes neuronales no supervisadas (“Kohonen”): este tipo de red halla la neurona que se parece más a un objeto presentado a ella y modifica sus pesos para que se parezca más al ejemplo presentado.

Después de un número determinado de entradas de los datos a la red, diversas zonas de la red de “Kohonen” responden a diferentes tipos de las clases presentes en el conjunto de datos.

4.6.3 MÉTODOS SUPERVISADOS

En estos métodos, la clasificación se basa en un aprendizaje previo del sistema, con conjuntos de calibración (o “training”) de objetos que definirán cada clase. Estos objetos son de conocida pertenencia a una de las clases. La calidad de los resultados de clasificación vendrá influenciada por la calidad de los conjuntos de entrenamiento. Estos métodos pueden ser divididos en dos subgrupos: métodos discriminantes y métodos de modelado¹⁶.

Métodos discriminantes

Dividen el espacio en tantas regiones como clases haya en el conjunto de calibración, creando límites compartidos por los espacios. Siempre clasifican una muestra desconocida como perteneciente a una de las clases. Los más comunes son:

- ✓ Análisis discriminante (DA): están basados en el concepto de una función discriminante que divide el espacio en regiones características para cada una de las clases, creando fronteras entre cada una de ellas. Los dos métodos más conocidos son Análisis Discriminante Lineal (LDA) y Análisis Discriminante Cuadrático (QDA).
- ✓ KNN (“k-nearest neighbour”): este método clasifica un objeto prueba (“test”) como perteneciente a la clase en la cual la mayoría de objetos pertenecientes a ella son más

cercanos al objeto prueba. Generalmente se utiliza la distancia euclidiana como medida de distancia ¹¹.

- ✓ “Potential Function Methods” (PFM): estos métodos, de los cuales el más conocido en química analítica es el denominado ALLOC ¹⁰, pueden considerarse como generalizaciones del método KNN. En estos métodos, cada objeto de un conjunto de calibración es considerado como un punto en el espacio rodeado por un campo de potencial. La clasificación de un objeto prueba dentro de una de las clases es determinada mediante el potencial acumulado de la clase en la posición del objeto desconocido. El potencial acumulado se obtiene sumando los potenciales individuales de los objetos de la clase en la posición del objeto desconocido. El objeto prueba se clasifica dentro de la clase que da el mayor potencial acumulado.

Métodos de modelado

Los métodos de modelado se basan en la creación de figuras tridimensionales de formas geométricas en el espacio, cada uno de ellos con unos límites distintos para cada una de las clases. Mediante estos métodos, una muestra puede clasificarse como perteneciente a alguna de las clases o a ninguna de ellas. Algunos de los más utilizados son:

- ✓ PRIMA (“Pattern Recognition by Independent Multicategory Analysis”): en este método cada clase es modelada mediante su centroide, teniendo el modelo una forma esférica alrededor de éste. La semejanza entre un objeto y el modelo de cada clase se mide como la distancia euclidiana calculada con las variables autoescaladas²⁸. La distancia crítica (d_{crit}) define el radio de las esferas de cada clase.
- ✓ UNEQ: el modelo se construye mediante el centroide de la clase, teniendo forma de hiper-elipsoide, siendo el centroide la media de la población y definiendo su tamaño mediante el valor de la d_{crit} . Teniendo en cuenta que el modelo de cada clase se construye mediante el cálculo de las distancias de Mahalanobis de forma individual, siendo la matriz de dispersión distinta para cada clase, UNEQ es especialmente adecuado para clases que presenten diferente dispersión (“UNEQUAL dispersed classes”).¹⁶
- ✓ Métodos de varianza residual: estos métodos se basan en PCA de cada uno de los grupos de calibración, creando un modelo para cada uno de ellos.⁴⁸ Un espectro prueba se reconstruye según todos los modelos, y los residuales obtenidos son utilizados para calcular la probabilidad de que la muestra desconocida pertenezca o no a alguna de las clases.²²

-
- ✓ Redes neuronales artificiales supervisadas: estos métodos muestran un gran potencial en el campo de la clasificación de sustancias, debido a su gran capacidad de modelado, hecho que las hace especialmente adecuadas para la resolución de una amplia variedad de problemas. Existen diferentes tipos de redes neuronales artificiales según sea su proceso de entrenamiento. De entre todas, la más utilizada en el campo químico es la “Multi-Layer Perceptron”.

Los métodos comentados en este punto son los más habituales para clasificación de objetos, aunque existen otros que son producto de combinaciones o variantes de los comentados.

4.6.4 BIBLIOTECAS DE IDENTIFICACIÓN-CLASIFICACIÓN DE ESPECTROS

Una de las aplicaciones de los métodos de reconocimiento de pautas es la creación de bibliotecas de espectros que permitan clasificar, una vez creadas, muestras desconocidas como pertenecientes a alguna de las clases de la biblioteca o bien a ninguna de ellas. Son de gran utilidad en espectroscopia IR y NIR, ya que permiten llevar a cabo la identificación de un producto desconocido mediante su espectro de una forma objetiva, rápida y fiable, sin tener que depender de observaciones visuales, sujetas a interpretaciones según los conocimientos y experiencia del analista.

No todos los métodos de reconocimiento de pautas existentes son igualmente apropiados para la construcción de una biblioteca de identificación de espectros. Los más adecuados son los métodos supervisados de modelado ya que permiten crear clases a partir de muestras de identidad conocida, creando un modelo que represente cada clase. La identificación de un producto desconocido se realiza por comparación de su espectro con cada uno de los modelos, siendo identificado como la clase con la que posea una mayor similitud, siempre que el resultado se encuentre entre los límites establecidos como aceptables en la construcción de la biblioteca.

4.7 TÉCNICAS QUIMIOMÉTRICAS EN ANÁLISIS CUANTITATIVO

El proceso de calibración permite establecer la relación entre la respuesta instrumental y la propiedad del analito a determinar, utilizando a tal efecto un conjunto de muestras representativas. Los métodos cromatográficos separan los analitos de una muestra antes de medir la respuesta.

Por ello, para cada analito se obtiene una sola variable respuesta, lo que simplifica el proceso de calibración. En cambio, las técnicas espectroscópicas proporcionan un gran número de variables respuesta para cada muestra, variables que en general no pueden ser asignadas a un solo analito. Esto ha propiciado el desarrollo de métodos de calibración capaces de relacionar múltiples variables con la propiedad a determinar. Estos métodos son conocidos como Métodos de Calibración Multivariable.

En general, los métodos de calibración pueden clasificarse siguiendo varios criterios.³⁵ De esta forma podemos tener métodos de calibración:

- Univariables-multivariables: en función del número de variables de la respuesta.
- Lineales-no lineales: según la función que relaciona las variables.
- Directos-indirectos: si los parámetros de la calibración se calculan a partir de la señal de los componentes puros o a partir de mezclas.
- Clásica-inversa: en función de cuál sea la variable independiente utilizada (concentración o señal analítica respectivamente).
- Espectro completo-Selección de variables: según el número de variables utilizadas.
- Rígidos-flexibles: en los primeros se debe disponer de información de todas las especies que contribuyen a la señal, mientras que en los segundos únicamente es necesario tener información de los analitos que se desea cuantificar.

Existe una gran variedad de estos métodos, por lo que la elección del más adecuado depende del tipo de muestra a analizar, el conocimiento del sistema y de los datos disponibles.

4.7.1 REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE

El método de regresión lineal múltiple (MLR, "Multiple Linear Regresión") calcula, para el análisis de muestras con más de un componente, una relación lineal entre la señal y la concentración de cada componente mediante un ajuste por mínimos cuadrados. Se deben distinguir dos variantes de MLR llamadas clásica e inversa, según la relación establecida entre señal y concentración.

4.7.1.1 REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE CLÁSICA

Asume el cumplimiento de la ley de Lambert-Beer para cada uno de los componentes de una mezcla en todo el intervalo de trabajo y la aditividad de las absorbancias en las muestras. La señal debida a una muestra es función de la concentración de cada componente por un coeficiente de proporcionalidad, de la forma expresada en la siguiente ecuación:

$$a_j = k_{j1}c_1 + k_{j2}c_2 + k_{j3}c_3 + \dots + k_{jn}c_n + e_j \quad (14)$$

siendo esta ecuación válida para una muestra que contenga n componentes, donde e_j es el error aleatorio de la medida, c_j es la concentración del componente i y k_{ji} es el coeficiente de proporcionalidad de cada muestra, igual al producto de su absortividad molar por el cambio óptico. Si se registran medidas a k longitudes de onda ($k \geq n$), se obtendrá un sistema de ecuaciones, que al ser resuelto dará las constantes de proporcionalidad de la ecuación.

Éste es un método de espectro completo, por lo que puede proporcionar mejoras frente a otros métodos en los que se trabaja con un número limitados de variables.²³ Sin embargo, para que este método pueda aplicarse a la determinación simultánea de varios componentes, deben cumplirse las siguientes condiciones:

- Se deben conocer todos los componentes que contribuyen a la señal analítica.
- No se deben producir interacciones químicas ni físicas entre los analitos, ni tampoco entre analito y matriz.
- El ruido debe ser aleatorio en todo el intervalo de longitudes de onda y con la menor magnitud posible.

4.7.1.2 REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE INVERSA

La regresión lineal múltiple inversa (ILS, "Inverse Least Squares") asume una relación entre la absorbancia y la concentración que es inversa a la ley de Lambert-Beer. La concentración es función de la absorbancia a cada longitud de onda y se calcula multiplicando los valores de absorbancia por coeficientes de proporcionalidad:

$$y_i = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_{k-1}x_{k-1} + e_i \quad (15)$$

Este método tiene la ventaja de que no es necesario conocer la concentración o la contribución de todas las especies absorbentes de la mezcla para la cuantificación de los analitos de interés. Sin embargo, los componentes no incluidos en la cuantificación deben estar presentes en todas las muestras y son modelados implícitamente.

La principal desventaja de este método es que el número de muestras debe ser mayor que el número de variables. La selección de las variables es una cuestión compleja, ya que la utilización de un número demasiado elevado de variables puede provocar problemas de colinealidad (diferentes variables independientes aportan la misma información, ya que están altamente correlacionadas) disminuyendo así la precisión de los resultados.

4.7.2 MÉTODOS BASADOS EN REDUCCIÓN DE VARIABLES

Estos métodos se basan en que la información contenida en las variables de la señal puede estar contenida en un número menor de variables (componentes principales), sin que haya pérdida de información relevante.

El proceso de calibración se realiza, no sobre los datos originales, sino sobre estas nuevas variables, simplificando el modelo y la interpretación de los resultados.

Este tipo de métodos de calibración son de espectro completo, no presentan problemas de colinealidad ni las consecuencias derivadas de ella. Por estas razones, la tendencia actual es la utilización de métodos de calibración basados en una reducción de variables previa al cálculo del modelo.

Generalmente, de la misma forma que ocurría en PCA, los procedimientos de reducción de variables no son realizados sobre los datos originales sino que se centran o autoescalan previamente.

4.7.2.1 REGRESIÓN EN COMPONENTES PRINCIPALES

La Regresión en Componentes Principales (PCR, "Principal Component Regresión") aprovecha las propiedades de la descomposición en componentes principales (PCA), realizando una regresión múltiple inversa (ILS) de la propiedad a determinar sobre los resultados obtenidos en el PCA en lugar de realizarla sobre los datos originales. No existe pérdida de información útil, ya que los resultados contienen la misma información que los datos originales pero habiendo eliminado el ruido.

Si tenemos una muestra con un conjunto de P especies absorbentes, tendremos P variables $y_1, y_2, y_3 \dots y_p$ representando la concentración de cada componente que pueden ser escritas en forma de vector y . El espectro de la misma, registrado a K longitudes de onda constituye un conjunto de K variables independientes $x_1, x_2, x_3 \dots x_k$ que pueden ser escritas en forma de vector x . Si se construye un conjunto de calibración con M objetos, se pueden agrupar los vectores que describen cada uno de ellos en dos matrices: la matriz Y , que contiene las concentraciones de cada componente en cada muestra, de dimensiones $(M \times P)$ y la matriz X , que contiene los espectros de cada muestra, de dimensiones $(M \times K)$. De este modo, dentro de las matrices la información espectral o las propiedades a determinar de cada muestra están escritas en una fila, mientras que cada columna contiene la información de una variable concreta para todas las muestras presentes.

El primer paso del PCR consiste en realizar una descomposición de la matriz X en sus componentes principales, mediante un PCA.

$$\mathbf{X} = \mathbf{TP}^t + \mathbf{E} = \sum_{a=1}^A \mathbf{t}_a \mathbf{p}_a^t + \mathbf{E} \quad (16)$$

Una vez elegido el número de A componentes principales que se considere como óptimo para describir la matriz X , ésta se puede representar por su matriz de resultados T .

$$\mathbf{T} = \mathbf{XP} \quad (17)$$

Hasta aquí lo que se ha realizado es un PCA, obteniendo a partir de la matriz de datos X la matriz de resultados T y la de cargas P . A continuación, la matriz de datos y se puede calcular según la expresión:

$$\mathbf{Y} = \mathbf{TB} + \mathbf{E} \quad (18)$$

siendo B la matriz de regresión que se halla por mínimos cuadrados conociendo los valores de Y del conjunto de calibración:

$$\hat{\mathbf{B}} = (\mathbf{T}^t \mathbf{T})^{-1} \mathbf{T}^t \mathbf{Y} \quad (19)$$

El símbolo $\hat{}$ indica valores calculados. Una vez calculada la regresión, y por lo tanto establecido el modelo de calibración, se pueden realizar los cálculos para predecir un conjunto de nuevas muestras. En primer lugar, la matriz de datos espectroscópicos del conjunto de muestras de predicción X^* , se centra o autoescala utilizando los valores calculados a partir de la matriz de datos X empleada en la calibración. A partir de la matriz de carga calculada en la calibración, para el número A de componentes principales óptimo, se calculan los resultados de las muestras de predicción, T^* .

$$T^* = X^* P \quad (20)$$

y se utiliza la matriz de regresión calculada también en la calibración, junto con los resultados de estas muestras, para el cálculo de la propiedad a determinar en las muestras desconocidas.

$$Y = T^* \hat{B} \quad (21)$$

Uno de los principales problemas con PCR es que los componentes principales que mejor representan la matriz de los datos espectroscópicos, X , pueden no ser los más apropiados para la predicción de las propiedades de los analitos que queremos determinar. Por este motivo se ha desarrollado otra técnica de calibración que intenta concentrar el máximo poder predictivo en los primeros componentes principales. Este nuevo método es la regresión parcial por mínimos cuadrados.

4.7.2.2 REGRESIÓN PARCIAL POR MÍNIMOS CUADRADOS

El método de Regresión Parcial por Mínimos Cuadrados (PLS, "Partial Least - Squares Regresión") fue desarrollado por H. Wold en 1975.

La principal diferencia con respecto a PCR radica en el hecho de que en PLS se intenta contener la mayor información para la predicción de las muestras en los primeros componentes principales. Para ello, durante la etapa de calibración, el algoritmo PLS utiliza tanto la información contenida en la matriz de datos espectroscópicos (matriz X) como la información contenida en la matriz de la propiedad a determinar (matriz Y), obteniéndose variables auxiliares llamadas variables latentes, factores o componentes PLS.

Una vez centradas o autoescaladas las matrices X e Y , cada una de las matrices se descompone en una suma de A factores, calculando simultáneamente:

$$\mathbf{X} = \mathbf{TP}^t + \mathbf{E} = \sum_{a=1}^A \mathbf{t}_a \mathbf{p}_a^t + \mathbf{E} \quad (22)$$

$$\mathbf{X} = \mathbf{UQ}^t + \mathbf{E} = \sum_{a=1}^A \mathbf{u}_a \mathbf{q}_a^t + \mathbf{F} \quad (23)$$

La ecuación (22) es la descomposición de la matriz de datos espectroscópicos \mathbf{X} , siendo \mathbf{T} la matriz de resultados, \mathbf{P} la de cargas y \mathbf{E} la matriz de residuales.

En la ecuación (23), que es la descomposición de la matriz de la propiedad a determinar \mathbf{Y} , \mathbf{U} es la matriz de resultados, \mathbf{Q} la matriz de cargas y \mathbf{F} la matriz de residuales. Si tenemos M muestras, A factores, K variables y P analitos, la dimensionalidad de las matrices es la siguiente: \mathbf{T} y \mathbf{U} ($M \times A$), \mathbf{P}^t ($A \times K$) y \mathbf{Q}^t ($A \times P$). En este caso las cargas no coinciden con las direcciones de máxima variabilidad de las muestras como en el caso de PCA, ya que están corregidos para obtener la máxima capacidad predictiva para la matriz \mathbf{Y} .

La descomposición de ambas matrices no es independiente, sino que se realiza de forma simultánea, estableciéndose una relación interna entre los resultados de los bloques \mathbf{X} e \mathbf{Y} de forma que para cada componente a se cumpla:

$$\hat{u}_a = b_a t_a \quad (24)$$

donde el símbolo $\hat{}$ indica que es una cantidad calculada y b_a es el coeficiente de regresión para cada uno de los factores PLS.

A partir de aquí se calcula el valor de \mathbf{Y} utilizando la relación interna \hat{u}_a .

$$\mathbf{Y} = \mathbf{TBQ}^t + \mathbf{F} \quad (25)$$

siendo \mathbf{B} la matriz de regresión b_a de dimensiones ($A \times A$), y \mathbf{F} la matriz de los residuales de \mathbf{Y} .

En el caso de calcular una sola concentración de la matriz Y el algoritmo recibe el nombre de PLS1 y se puede considerar una simplificación del algoritmo global, también conocido como PLS2.

Una vez establecido el modelo de calibración se puede realizar la predicción de la concentración de un nuevo conjunto de muestras. Así pues, si el espectro de una muestra viene dado por el vector x_1 , las concentraciones de los analitos y_1 se pueden determinar mediante la siguiente expresión:

$$y_1^t = b_0^t + x_1^t B \quad (26)$$

donde la matriz de regresión B y el vector b_0^t permiten realizar la predicción sin necesidad de descomponer su espectro en matrices de resultados y cargas.

4.7.2.3 EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DEL MODELO

El objetivo de la calibración es obtener los parámetros que permitan calcular la propiedad a determinar en futuras muestras de forma que los valores obtenidos difieran lo menos posible de los valores reales.

En modelos de clasificación la capacidad predictiva se evalúa por los aciertos en la clasificación de muestras que no hayan formado parte de la calibración.

En modelos de cuantificación, se realizan estudios cuantitativos de los resultados obtenidos. Se debe utilizar un parámetro que permita evaluar el error medio de toda la población, no sólo de una muestra.

Para ello, se puede utilizar el sumatorio del cuadrado de los residuales ($\sum(\hat{y}_{ij} - y_{ij})^2$), denominado habitualmente PRESS ("Predicted Residual Error Sum of Squares") o su valor medio obtenido dividiendo el PRESS por el número de muestras de predicción (n_p), conocido como MSEP ("Mean Square Error of Prediction") ($\sum(\hat{y}_{ij} - y_{ij})^2/n_p$). También se puede utilizar la raíz cuadrada del MSEP, denominada RMSEP ("Root Mean Square Error of Prediction").

Para la construcción de un modelo se suelen utilizar dos conjuntos de muestras: de calibración y de validación (o "test set"). Si se procede de esta forma, se calcula el MSEP o el RMSEP para cada componente principal. De igual forma, también se pueden calcular estos parámetros para el conjunto de calibración (MSEC, RMSEC).

En calibración, en algunos casos no se divide por el número de muestras del conjunto de calibración sino por los grados de libertad reales ($n_c - l - a$) siendo a el número de componentes principales para el cual se está calculando el parámetro.

Si el número de muestras disponibles es relativamente pequeño, la metodología a seguir es la validación cruzada ("cross validation"),²¹ la cual utiliza, para comprobar el ajuste del modelo, muestras del conjunto de calibración. Mediante este método, el conjunto de calibración se divide en varios bloques o segmentos. El modelo se construye tantas veces como número de segmentos se ha elegido, utilizando un segmento como bloque de datos para comprobar resultados y el resto para construir el modelo, de forma que se deja un segmento fuera cada vez. Esto se realiza para cada factor, calculando el MSE para cada segmento y acumulándolo de forma que se consiga una buena estimación del poder predictivo de las muestras de calibración. Cuando el número de segmentos es igual que el número de muestras de calibración, se le denomina "leave one out" (LOO).

Este procedimiento deja cada vez una muestra fuera, utilizando el resto para el cálculo del modelo, repitiendo el proceso un número de veces igual al número de muestras. El MSECv ("Mean Square Error of Prediction by Cross Validation") se expresa:

$$\text{MSECv} = \frac{\sum_{i=1}^{n_c} (\hat{y}_{ij} - y_{ij})^2}{n_c} \quad (27)$$

4.7.2.4 ELECCIÓN DEL NÚMERO DE COMPONENTES PRINCIPALES

La elección del número de componentes principales o factores que configura el modelo óptimo es el punto clave en la utilización de cualquier técnica de calibración que realice reducción de variables. Se han propuesto formas para reducir el número de PCs, que se basan, en general, en el análisis del error de predicción al utilizar distinto número de éstos. Puesto que el método más usual de construcción del modelo es el de validación cruzada, una forma muy popular de seleccionar el número de factores óptimo es la sugerida por Wold, consistente en representar el valor de MSECv frente al número de PCs y elegir como óptimo el mínimo de la curva.

Se parte de que el error disminuye al aumentar el número de PCs que se utilizan en el modelo, hasta que llega un momento en que los nuevos PCs únicamente explican ruido y el MSECV aumenta debido a la sobreestimación del modelo.

Aunque *a priori* parece una idea razonable, el hecho de utilizar únicamente un número limitado de muestras hace que el método esté sujeto a error y que genere que se sobreestimen los datos.³⁹

Cuando no hay un mínimo, se utiliza el criterio de Haaland y Thomas²⁴ para la elección del número de componentes. Este método consiste en escoger el número de componentes cuyo valor de MSECV no es significativamente diferente del valor mínimo del modelo.

El mínimo valor de MSECV vendrá dado por un número de componentes que denominamos a^* . Cada valor de MSECV obtenido con un número de PCs menor que a^* se compara con el valor mínimo mediante una prueba de Fischer. Para cada componente $a = 1, 2, \dots, a$ se calcula

$$F(a) = \frac{\text{MSECV}(a)}{\text{MSECV}(a^*)} \quad (28)$$

Como número de componentes óptimo se escoge el menor tal que $F(a) < F_{\alpha, gdl, gdl}$, donde $F_{\alpha, gdl, gdl}$ es el valor tabulado para una prueba F unilateral con un porcentaje de nivel de significación de $(1-\alpha)$.

Basándose en un criterio meramente empírico, el valor de α recomendado por Haaland y Thomas es de 0.25. Los grados de libertad del numerador y denominador son los mismos (n_c en el caso de PLS1).

4.8 CORRECCIÓN ORTOGONAL DE LA SEÑAL

La corrección ortogonal de la señal (OSC) es una novedosa técnica de tratamiento de datos espectroscópicos desarrollada por Wold, cuya idea principal es corregir la matriz de datos espectroscópicos X , eliminando de ésta la parte que no aporta información sobre la matriz de concentraciones Y . Éste tratamiento se aplica conjuntamente a todos los espectros presentes en la

matriz de calibración. Una vez aplicado este tratamiento a la matriz de calibración, esta corrección puede ser aplicada a un conjunto de predicción externo para evaluar la capacidad predictiva del modelo construido con los datos tratados. Debido a la naturaleza de esta técnica, que resulta una mezcla entre pre-tratamientos espectrales y calibración multivariable (se usa para corregir espectros, pero utilizando a tal efecto un método de calibración multivariable) se ha preferido tratar este tema aparte, tras haber tratado el resto de temas.

El algoritmo utilizado en este tipo de corrección es similar al algoritmo NIPALS utilizado comúnmente en PCA y PLS. En cada paso de dicho algoritmo, se modifica el vector de pesos (w), imponiéndole la condición que $t = Xw$ sea ortogonal a la matriz de concentraciones Y , siendo t el resultado correspondiente. Para el cálculo OSC, en lugar de imponer en el algoritmo la condición de que los pesos (w) sean calculados para maximizar la covarianza entre X e Y , tal y como se hace en PLS, se intenta todo lo contrario: minimizar dicha covarianza, haciendo a t lo más cercano a la ortogonalidad con Y . Se busca modelar toda aquella información de la matriz de datos espectroscópicos que no contenga información de la matriz de concentraciones.

El resultado de este cálculo es una matriz de resultados y una matriz de cargas, que modelan toda aquella información no relacionada con la concentración. Una vez modelada, dicha información es eliminada de los datos espectroscópicos, restando a la matriz de datos originales (X) la matriz de resultados ortogonales por la matriz de cargas:

$$X_{osc} = \hat{X} - \sum_{i=1}^n t_i p_i' \quad (29)$$

siendo i el número de veces que se efectúa el tratamiento (pasadas de filtro o factores OSC). Este tipo de tratamiento matemático ha sido ya aplicado con éxito al pretratamiento de datos espectroscópicos NIR en transferencia de calibraciones.⁸

PARTE EXPERIMENTAL

5. PARTE EXPERIMENTAL

MATERIAL

- ✓ Soporte universal con pinza y transportador
- ✓ Probeta de 100 ml
- ✓ Cilindro
- ✓ Espátula
- ✓ Cuchara
- ✓ Brocha
- ✓ Franela
- ✓ Pinzas
- ✓ Charola
- ✓ Cristalería

MATERIAS PRIMAS

- ❖ Avicel PH 200

No. Lote: M229C

Proveedor: FMC Biopolymer

- ❖ Aerosil 200

No. Lote: OKP1170

Proveedor: HELM de México

- ❖ Estearato de Magnesio

No. Lote: OKP1142.

Proveedor: Pisa Agropecuaria S.A de C.V

- ❖ Ac - Di - Sol.

No. de Lote: GJP3540

Proveedor: Pisa Agropecuaria S.A de C.V

EQUIPOS E INSTRUMENTOS

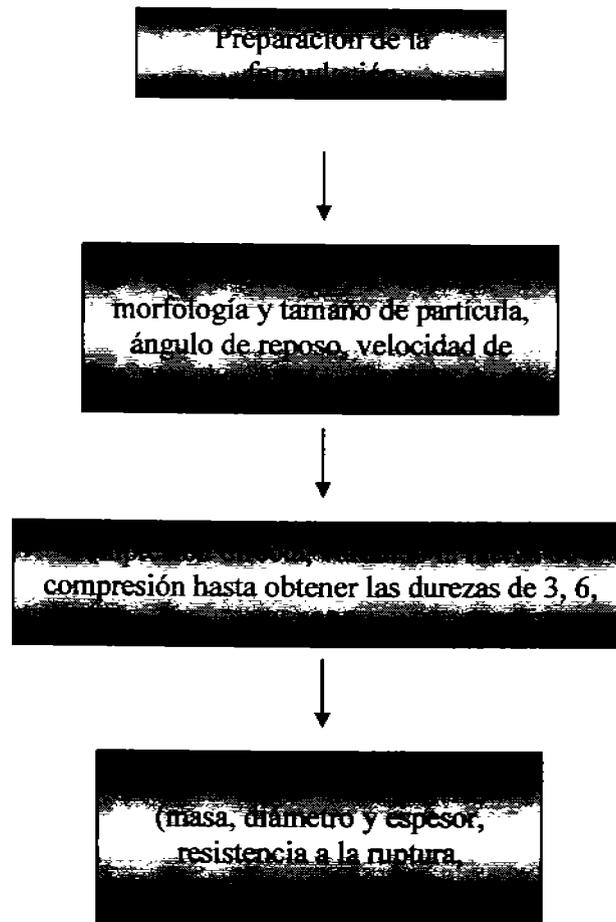
- ✓ Vernier Absolute Digimatic. Mitutoyo. Corp. Modelo CD-6''S
- ✓ Balanza Analítica Monobloc Mettler Toledo PG503-S
- ✓ Termobalanza HR73 Halogen Moisture Analyzer Mettler Toledo
- ✓ Tap density Vankel, modelo 50-1000
- ✓ Flujometro ERWEKA Apparatebau-G.m.b.H. Tipo GDT, No. 39668
- ✓ Cronómetro Timex Modelo JCELL
- ✓ Desintegrador ELECSA. Modelo DES-30
- ✓ Fragilizador ELECSA. Modelo FE 30-A
- ✓ Medidor de resistencia a la ruptura Vander Kamp. Vankel, Modelo 40-2000
- ✓ Tableteadora Instrumentada Korsch EK-0 con punzones cóncavos de 11.22 mm de diámetro.
- ✓ Equipo Rapid Content Analyser de FOSS NIRSystems Modelo 6500
- ✓ Microscopio Electrónico de Barrido JEOL Modelo JSM -25SII.

FORMULACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS

EXCIPIENTE		mg
AEROSIL	0.5	2
ESTEARATO DE MAGNESIO	1	4
Ac-Di-Sol	1	4
AVICEL PH 200 c.b.p	100	400

Tabla 3. Formulación para compresión directa.

METODOLOGÍA PARA LA FABRICACIÓN DE COMPRIMIDOS



MÉTODOS PARA LA EVALUACIÓN DE POLVOS

Determinación de Humedad

Para determinar la humedad, se peso aproximadamente 0.5 g de muestra sometándose a una temperatura de 80 °C para determinar la desecación durante un determinado tiempo y así llegar a un peso constante del Avicel PH 200, esta prueba se realizó en una termobalanza HR73 Halogen Moisture Analyzer Mettler Toledo.

La prueba se realizó por triplicado.

Morfología y Tamaño de Partícula

El estudio se realizó en un Microscopio Electrónico de Barrido JEOL mod. JSM-25SII, para realizar el presente estudio se toma cierta cantidad de muestra de Avicel PH 200.

En un porta muestra metálico se colocó en la superficie una cinta de carbono que tiene características de tener adhesivo por ambos lados, sobre la cara superior se deposita el material.

Se coloca el porta muestras en una cámara de alto vacío y se procedió a ionizar la cámara para que de esta manera se recubrieran con oro.

Después de ser recubierta la muestra se colocó dentro del microscopio electrónico de barrido para obtener la micrografía y observar el tamaño y forma de las partículas de Avicel PH 200.

Ángulo de Reposo

Se usó el método estático, el cual se realizó con un cilindro metálico que está cerrado en la parte inferior con un tapón de hule, se llena el cilindro y se retira cuidadosamente, quedando una pila de material en la superficie del tapón de hule, después se procede a medir con el transportador, el cual está fijo a un soporte, el ángulo formado por el material; este procedimiento se realiza por triplicado.

Velocidad de Flujo Dinámico

Se realizó la prueba de velocidad de flujo dinámico, se pesaron aproximadamente 40 g de Avicel PH 200, se procedió a depositar la muestra en el embudo del aparato Erweka, después se pone en marcha el aparato y con ayuda de un cronómetro se mide el tiempo en el cual fluye la cantidad de Avicel PH 200 en relación al tiempo.

Esta prueba se realizó por triplicado.

Cinética de Consolidación

El estudio se llevó a cabo en un equipo Tap Density Vankel, modelo 50-1000, el cual cuenta con una probeta de 100 ml. Se pesaron aproximadamente 40 g de la muestra y se vertieron en la probeta con un embudo, se programó el número de asentamientos los cuales fueron de 5, 10, 20, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700; registrando el volumen al inicio de la prueba y para cada número de golpes.

Posteriormente, con los resultados obtenidos se calculó el Índice de Carr y el Índice de Hausner y mediante la ecuación de Kawakita se obtienen las constantes a y b de la formulación.

La medición se realizó por triplicado.

$$\text{Densidad aparente } (\rho_a) = m / v_o$$

$$\text{Densidad consolidada } (\rho_c) = m / v_f$$

$$\text{Índice de Hausner (I.H)} = \rho_c / \rho_a$$

$$\text{Índice de Carr (I.C)} = \frac{\rho_c - \rho_a}{\rho_c} * 100$$

Kawakita introdujo una ecuación que describe la relación entre la reducción del volumen de una columna de material sólido y la presión aplicada a manera de golpes o asentamientos.

$$C = \frac{V_o - V}{V_o} = \frac{abN}{1 + bN}$$

donde:

C = Reducción del volumen

V_o = Volumen inicial

V = Volumen del sólido bajo la presión aplicada (asentamientos)

a, b = Constantes características del polvo

La ecuación anterior puede ser rearmada a la forma lineal de la siguiente forma:

$$\frac{N}{C} = \frac{N}{a} + \frac{1}{ab}$$

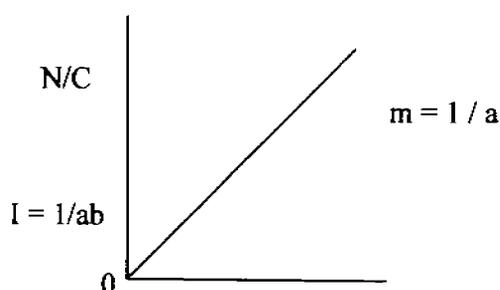
donde:

N = número de golpes o asentamientos

a, b = constante características del material

C = volumen

Se construye el gráfico donde los datos de N se colocan en el eje de las "x" contra los datos de N/C en el eje de las "y" donde el intercepto es igual a $1/ab$ y la pendiente es $1/a$.



MÉTODOS PARA LA EVALUACIÓN DE COMPRIMIDOS

Masa

La determinación de masa se realizó pesando individualmente 10 comprimidos en una balanza analítica monobloc Mettler Toledo modelo PG503-S para cada una de las durezas trabajadas (3, 6, 9 y 12 kp); posteriormente se calculó la masa promedio (mg), la desviación estándar y el coeficiente de variación para cada caso.

Diámetro y Espesor

Se midió el diámetro y espesor a 10 comprimidos de cada una de las durezas trabajadas (3, 6, 9 y 12 kp) empleando un Vernier calibrador Mitutoyo digital modelo CD-6"CS; posteriormente se calculan las dimensiones promedio (mm), la desviación estándar y el coeficiente de variación para cada caso.

Resistencia a la Ruptura

La resistencia a la ruptura fue determinada con 10 comprimidos para cada una de las durezas trabajadas (3, 6, 9 y 12 kp) empleando un Durómetro VanderKamp modelo VK200; se calculó la resistencia a la ruptura promedio, la desviación estándar y el coeficiente de variación para cada caso.

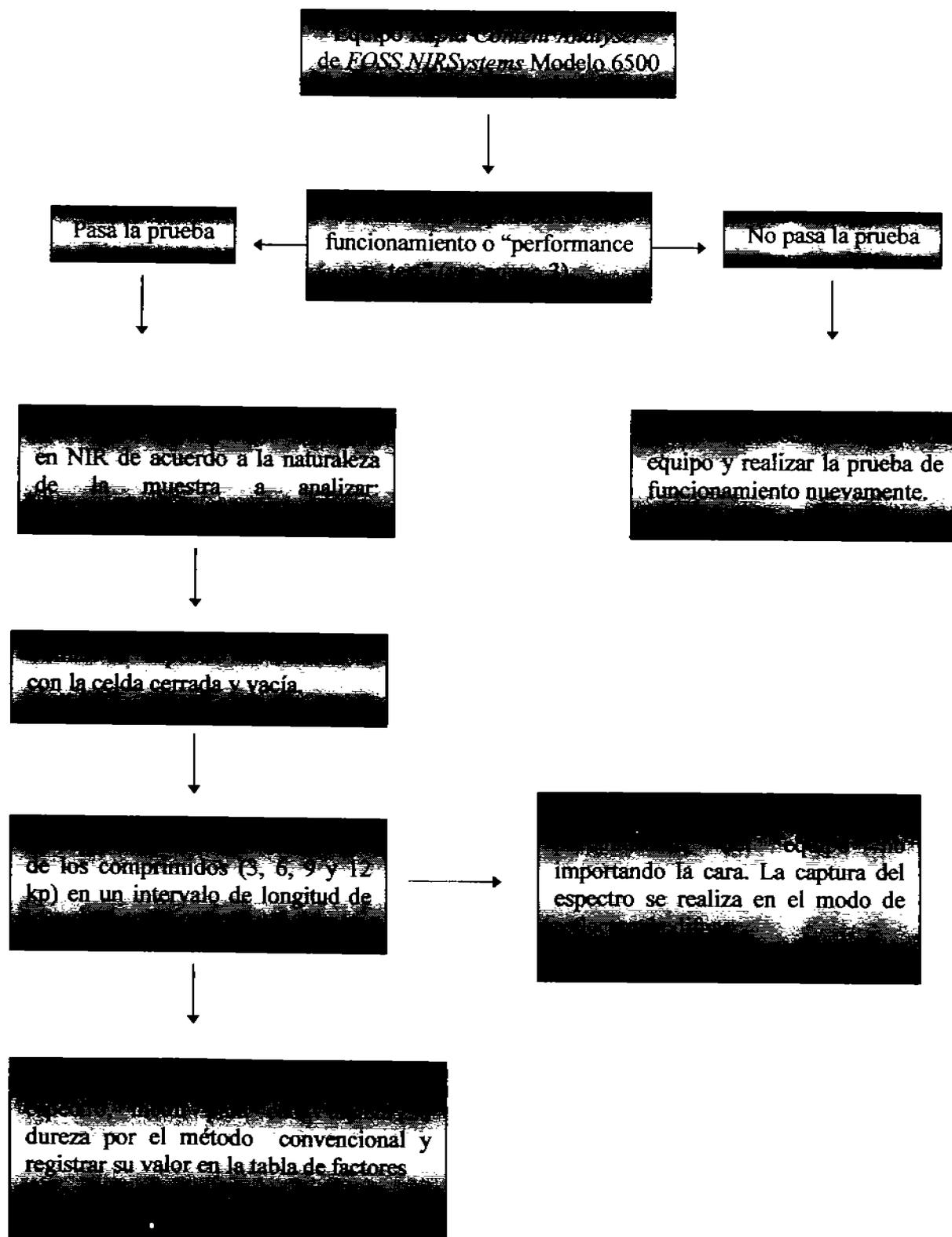
Friabilidad

Esta prueba se realizó con 10 comprimidos para cada una de las durezas trabajadas (3, 6, 9 y 12 kp) empleando un Fragilizador ELECSA modelo Fe.30-A a condiciones de operación de 25 rpm durante 10 minutos, determinando la masa total de las tabletas antes y después del tiempo de prueba; posteriormente se determinó la pérdida de masa para cada caso expresándose en porcentaje.

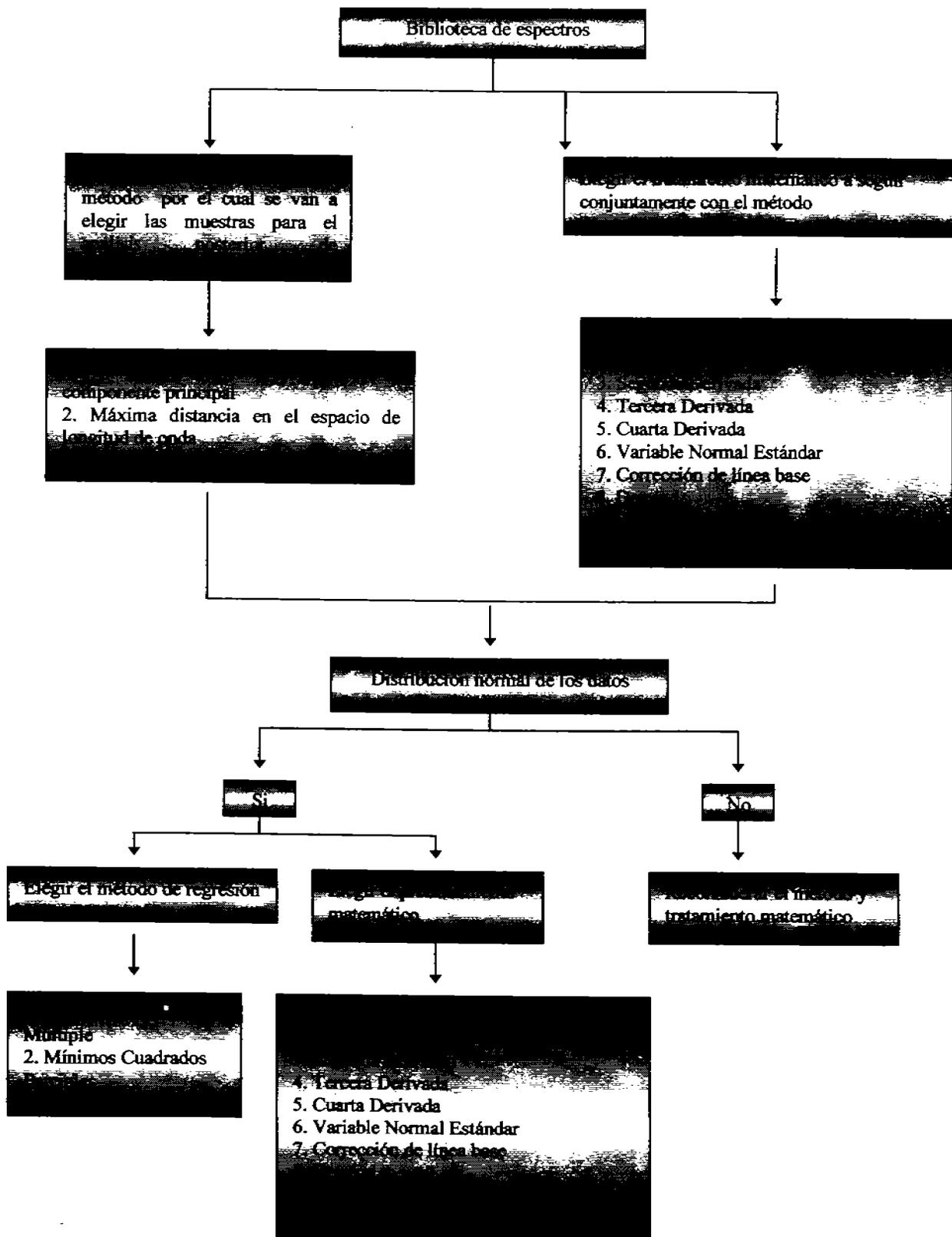
Tiempo de Desintegración

Se midió el tiempo de desintegración (segundos) de 6 comprimidos para cada una de las durezas trabajadas empleando un desintegrador ELECSA modelo DES-30, utilizando agua a una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ como medio de desintegración.

METODOLOGÍA PARA EL PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN OBTENIDA EN NIR



METODOLOGÍA PARA LA CAPTURA DE LOS ESPECTROS EN NIR



ANÁLISIS DE RESULTADOS

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1 RESULTADOS DE LAS EVALUACIONES A LA MATERIA PRIMA

Determinación de Humedad

La realización de esta prueba es muy importante ya que nos determina características decisivas en el área del comercio y producción, nos puede dar una idea de formación de grumos en los polvos si hay excesiva cantidad de agua y eso puede originar problemas en la compresión, estabilidad microbiológica, propiedades de fluidez y viscosidad, calidad comercial y pureza. También es importante el porcentaje de agua, ya que facilita la unión interparticular de las moléculas, es decir que va aumentando la fuerza de interacción, conforme aumente el contenido de agua.

Como podemos observar en la tabla 4 el Avicel PH 200 presenta un porcentaje bajo de agua (3.85), sin que este rebase los parámetros reportados (5 - 6 %), ya que un porcentaje alto podría ocasionaría problemas de pegado del material en los punzones en la compresión.

Con el resultado obtenido se esperaría no tener ningún problema en la obtención de los comprimidos.

Evaluación	Masa (g)	Tiempo (min)	Temperatura (°C)	% de humedad
1	0.5535	1:20	80	3.98
2	0.503	1:30	80	3.78
3	0.565	1:50	80	3.81
Promedio				3.85
D.S.				0.1078
C.V				2.79 %

Tabla 4. Resultados promedio de humedad de Avicel PH 200 en tres muestras.

Morfología y Tamaño de Partícula

La morfología de las partículas es un factor importante para las propiedades de flujo de los materiales, las partículas grandes, esféricas y densas fluirán mejor que las partículas pequeñas, ligeras y de formas irregulares.

En la figura 8 se muestra las micrografías de las partículas de Avicel PH 200, la longitud de la barra localiza en la parte inferior corresponde a 100 μm . Como se observan son partículas de tamaño grande la cual sirve para incrementar el flujo; también es usado este excipiente por sus características para reducirla variación de peso y para mejorar el contenido de uniformidad en formulaciones de compresión directa.



Figura 8. Micrografía de Avicel PH 200.

El Avicel PH 200 presenta un tamaño de partícula aproximado de 180 μm , presentando partículas unidas de tal manera que tiende a la esfericidad, por lo que no se espera tener problemas de flujo en la compresión.

Ángulo de Reposo

El Avicel PH 200 presenta un ángulo de reposo de 48.33 °, y de acuerdo a los valores reportados tendríamos un flujo no bueno, pero hay factores que influyen en la determinación del ángulo de reposo tal como la superficie, tamaño y forma de la partícula y el contenido de humedad. Al tener una mayor área superficial la morfología de las partículas, estas tienden a presentar fricciones entre ellas, provocando una atracción electrostática, impidiendo el deslizamiento. A pesar de obtener este resultado no se espera tener problemas de flujo en la compresión.

Evaluación	Medición (°)
1	48
2	49
3	48
Promedio	48.33
D.S.	0.5773
C.V	1.19 %

Tabla 5. Resultados promedio de ángulo de reposo de Avicel PH 200.

Velocidad de Flujo Dinámico

Con esta prueba lo que se intenta es determinar cambios durante el vaciado del material sólido a través de la tolva, para prever posibles fallas en la compresión.

El Avicel PH 200 presenta una velocidad de flujo de 2.7915 g/s, dentro de los factores que pueden afectar el flujo de los sólidos son la cohesión y la fricción.

Los índices que nos evalúan flujo son el Índice de Carr e Índice de Hausner. Se obtuvo un Índice de Carr de 20.99 % y un Índice Hausner de 1.26 (tabla 7). De acuerdo a los valores reportados se tiene que el valor obtenido del Índice de Carr el flujo es pobre. Y el valor obtenido del Índice Hausner nos indica que el material tendría pobre fluidez, sin embargo la mezcla para compresión directa a pesar de los resultados obtenidos experimentalmente no presenta problemas de flujo dicha formulación.

Evaluación	Masa (g)	Tiempo (s)	Vel (g/s)
1	40.23	14.75	2.7274
2	39.82	14.37	2.7710
3	39.72	13.81	2.8761
Promedio			2.7915
D.S.			0.076
C.V.			2.73 %

Tabla 6. Resultados promedio de velocidad de flujo dinámico para Avicel PH 200.

Cinética de Consolidación

La cinética de consolidación hace un seguimiento de la densidad aparente bajo una serie de asentamientos controlados, lo que se pretende es reflejar la primera etapa de compresión, en la cual los sólidos reducen su volumen sin llegar a deformarse.

Como podemos observar en la figura 9 hay un gran volumen ya que en la mezcla existe una cantidad de aire interparticular, esto se puede deber a la distribución del tamaño o forma de la partícula.

La constante a está relacionada con el tamaño de partícula, la compactabilidad, la fluidez y la porosidad inicial de la cama de polvos; mientras que b ha sido relacionada con la facilidad de compresión, y $1/b$ representa las fuerzas interparticulares que se resisten a la reducción del volumen (tabla 9). Por ejemplo las fuerzas atractivas y de fricción, así como ha sido usada para la medición de fuerzas cohesivas entre la partículas.

	$M_1 = 42.3 \text{ g}$	$M_2 = 43.4 \text{ g}$	$M_3 = 41.7 \text{ g}$	
No. Golpes	Prueba 1	Prueba 2	Prueba 3	Promedio
0	100	100	100	100
5	93.5	92	93	92.8
10	91	89.5	90	90.1
20	89	88	89	88.6
50	86.5	87.5	87	87
100	85	87	86	86
200	83.5	85	84	84.1
300	83	83.5	83	83.1
400	82	82	82	82
500	81.5	81	81	81.1
600	81	79.5	80	80.1
700	80	78	79	79

Tabla 7. Resultados promedio de cinética de consolidación

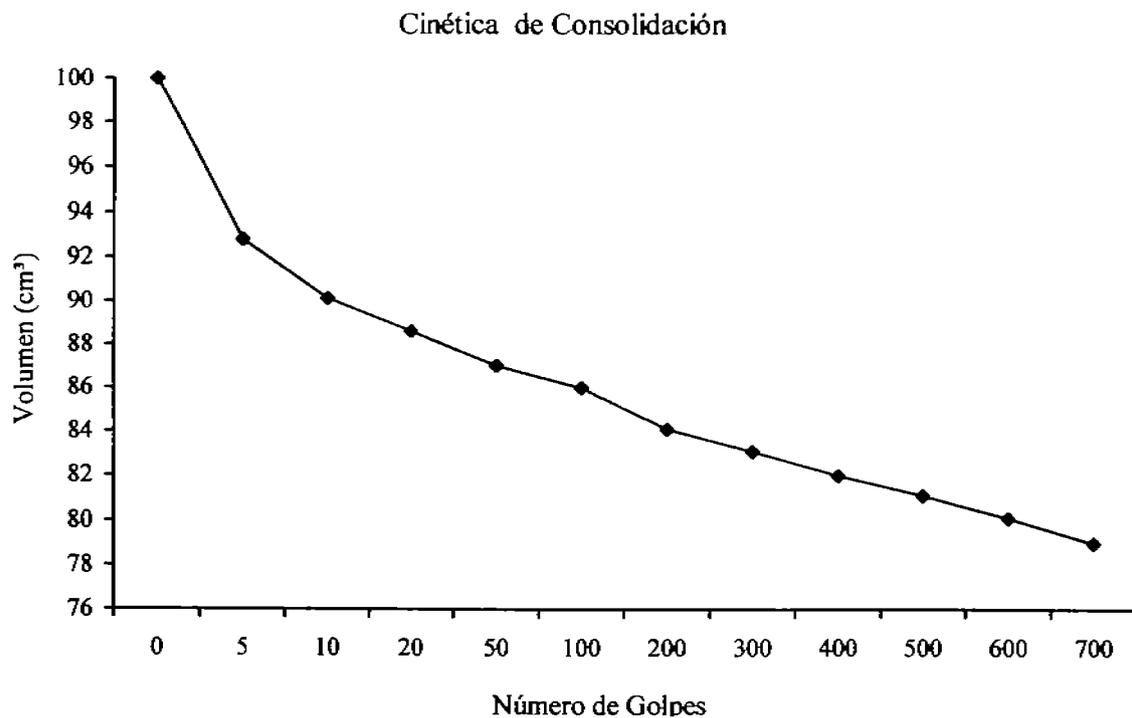


Figura 9. Representación gráfica del comportamiento de la cinética de consolidación del Avicel PH 200

Densidades e Índices de compresibilidad

Evaluación	ρ_a (g/cm ³)	ρ_c (g/cm ³)	LH	I.C %
Resultado	0.424	0.5367	1.26	20.99

Tabla 8. Resultados de la densidades e índices de compresibilidad para el Avicel PH 200

Cálculo de las constantes de la ecuación de Kawakita

Constante	a	b	1/b	r ²
Resultado	0.2047	0.0361	27.67	0.9898

Tabla 9. Resultados de las constantes de Kawakita.

6.2 RESULTADOS DE LAS EVALUACIONES A LOS COMPRIMIDOS

Resistencia a la Ruptura

Evaluación que permitió verificar la estandarización de los comprimidos a los valores de 3, 6, 9 y 12 kp. Dicha uniformidad de los valores es importante, pues el presente trabajo busca verificar la correlación entre esta propiedad y los espectros obtenidos en el NIR.

Resistencia a la ruptura teórica (kp)	Resistencia a la ruptura experimental promedio (kp)	Desviación estándar	Coefficiente de variación (%)
3	3.16	0.126	4
6	6.14	0.142	2.328
9	9.07	0.133	1.474
12	12.09	0.144	1.198

Tabla 10. Resultados promedio de resistencia a la ruptura.

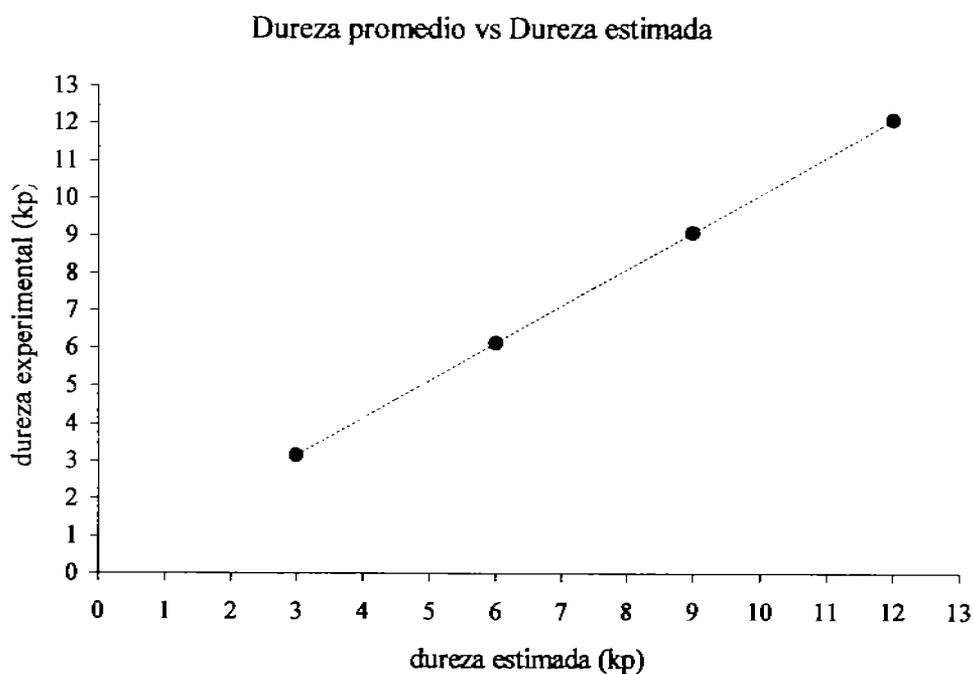


Figura 10. Representación gráfica de la resistencia a la ruptura estimada vs experimental

Masa

Esta evaluación permitió constatar la optimización del proceso de tableteado ya que al obtener comprimidos por interacción mecánica se esperan masas individuales razonablemente semejantes.

El volumen de la matriz se ajustó para obtener tabletas con una masa teórica de 400 mg y durezas de 3, 6, 9 y 12 kp.

Masa Estimada (mg)	Masa Experimental (mg)	Dureza Estimada (kp)	Dureza Experimental (kp)
400	403.1	3	3.16
	404.8	6	6.14
	407.2	9	9.07
	404.0	12	12.09

Tabla 11. Resultados promedio de masa obtenidos de diez comprimidos.

Diámetro y Espesor

Evaluación de rutina que permite constatar mediante el seguimiento del espesor un correcto llenado de la matriz durante el proceso; dicha dimensión está en función de la fuerza de compresión. El diámetro del comprimido es mayor que el de la matriz que lo engendro como resultado de la elasticidad residual de los gránulos.

Dureza promedio (kp)	Diámetro promedio (mm)	Espesor promedio (mm)
3.16	11.212	6.008
6.14	11.164	5.287
9.07	11.155	4.943
12.09	11.143	4.649

Tabla 12. Resultados promedio de diámetro y espesor

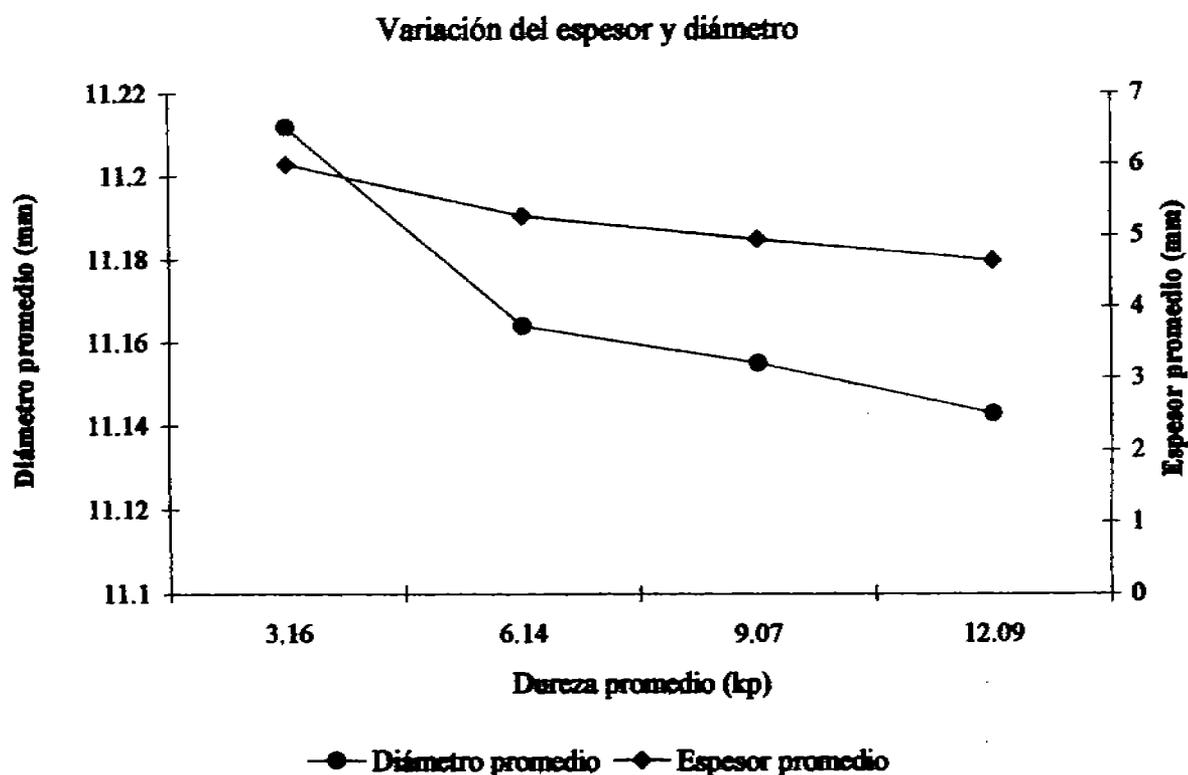


Figura 11. Representación gráfica de la variación del espesor y el diámetro vs la dureza promedio

Friabilidad

Prueba que permitió verificar que los comprimidos cumplen con especificaciones de producción en cuanto a la resistencia a la abrasión.

Dureza (kp)	Friabilidad (%)
3.16	1.043
6.14	0.222
9.07	0.149
12.09	0.098

Tabla 13. Resultados promedio de friabilidad

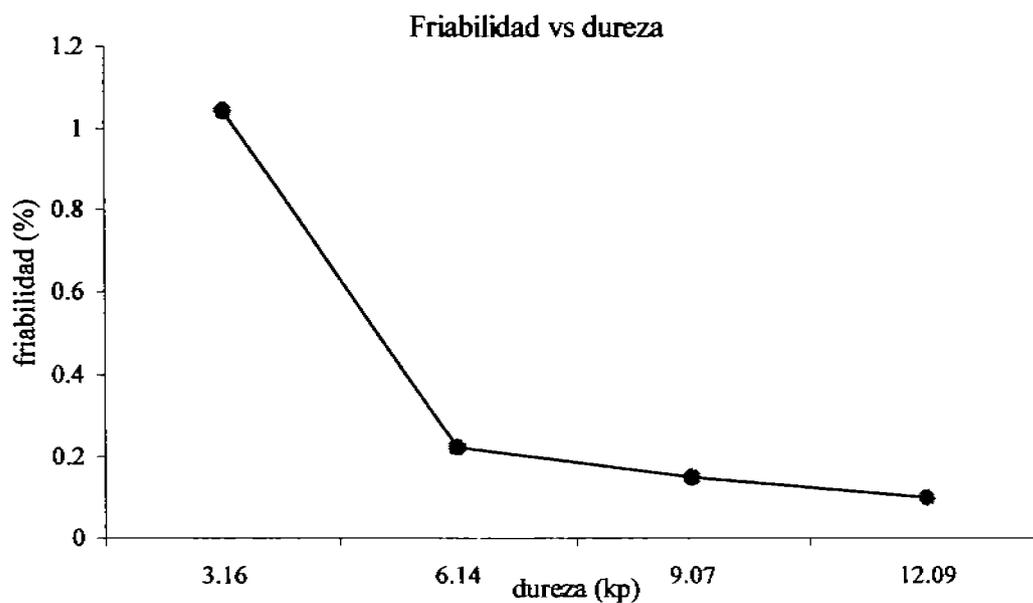


Figura 12. Representación gráfica de la friabilidad vs la dureza promedio

Tiempo de Desintegración

Según la FEUM el tiempo de desintegración no implica la solubilización completa de las tabletas o aún de sus principios activos. Esta prueba manifiesta la gran capacidad del Avicel para realizar una rápida desintegración de los comprimidos que forma.

Dureza (kp)	Tiempo de desintegración (s)
3.16	7.07
6.14	7.50
9.07	8.90
12.09	13.50

Tabla 14. Resultados promedio de tiempo de desintegración

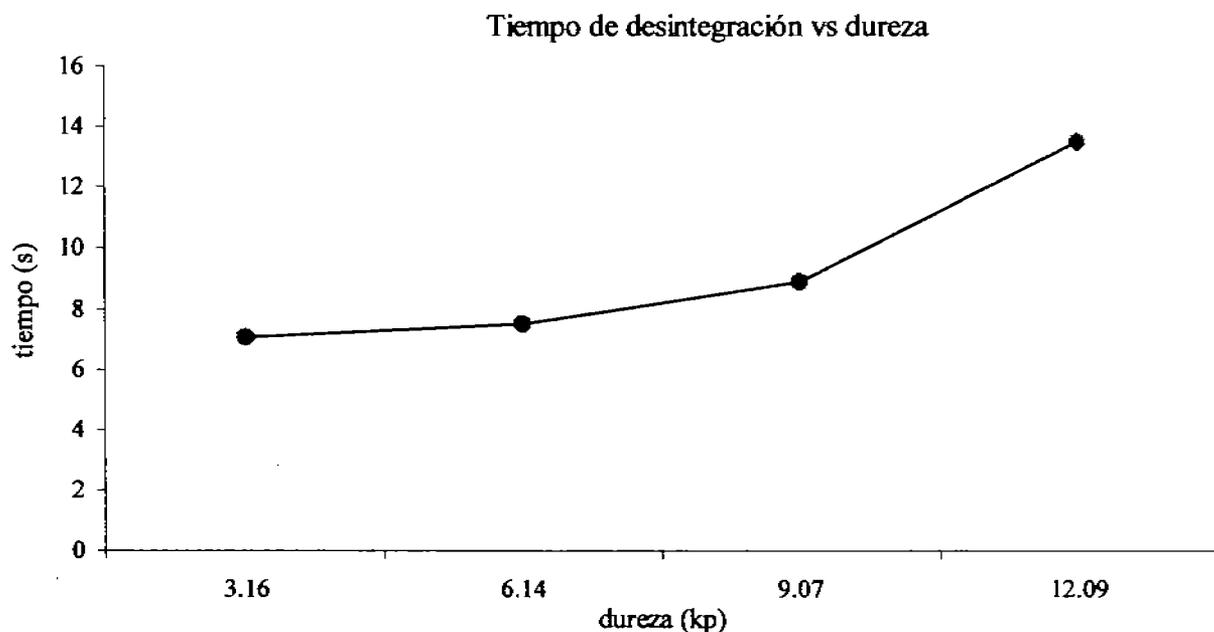


Figura 13. Representación gráfica del tiempo de desintegración vs la dureza promedio

RESULTADOS Y DISCUSIÓN NIR

En la figura 14 se muestran los espectros sin ningún tratamiento matemático de tabletas de Avicel PH 200 a los 4 niveles de dureza trabajados: 3, 6, 9 y 12 kp en un intervalo de longitud de onda de 1100 a 2500 nm. Se puede observar que un incremento en la dureza de las tabletas provocada por un aumento en la fuerza de compresión durante el proceso de tableteado, genera como respuesta que los valores de absorbancia en el NIR incrementen de un modo regular como consecuencia de una menor dispersión de la luz por parte de las tabletas.

En la figura 15 se muestran los espectros con segunda derivada como tratamiento matemático de tabletas de Avicel PH 200 a los 4 niveles de dureza trabajados: 3, 6, 9 y 12 kp en un intervalo de longitud de onda de 1100 a 2500 nm.

Este tratamiento se emplea generalmente para minimizar los efectos de la dispersión así como también resaltar las señales espectrales que puedan estar sobrepuestas, permitiendo eliminar los términos que varíen linealmente con la longitud de onda.

Una vez creada la biblioteca con 196 espectros capturados (49 comprimidos para cada nivel de dureza trabajada, los cuales fueron los mismos que se evaluaron por el método convencional de dureza) se seleccionó la distancia máxima en el espacio de longitud de onda combinada con segunda derivada como pretratamiento matemático de los datos, siendo el que mejor se ajustó a una distribución normal de los mismos, presentando una forma típica de campana de Gauss, caracterizada por un valor central más probable, o tendencia central y una dispersión. En la figura 16 se muestran los resultados obtenidos y su interpretación es la siguiente:

De los 196 espectros capturados se formaron 3 grupos: el grupo de entrenamiento o *calibración* (azul oscuro) con 42 espectros, los cuales son convenientes para el desarrollo de la calibración; grupo de aceptación o *validación* (azul claro) con 108 espectros, los cuales son convenientes para la calibración pero redundantes y el grupo de rechazo o *puntos aberrantes* (rojo) con 46 espectros impropios para el desarrollo de la calibración.

Para la detección de muestras de rechazo (u “outlier”) se mide que tan lejano está un espectro del centro de un sector de espectros (o espectro promedio). La desviación estándar involucrada se define usando todos los espectros de la biblioteca.

Una vez removidos los puntos aberrantes, las muestras redundantes son identificadas usando un algoritmo que mide una distancia euclidiana en el espacio de longitud de onda entre las muestras. Vision al azar escoge un espectro y calcula la distancia de este espectro y para todos los demás. Dicho espectro es colocado en el grupo de calibración y todos los espectros con distancias pequeñas que el umbral son colocados en el grupo de validación. El proceso continua hasta que todos los espectros son distribuidos entre los grupos apropiados.

Una vez obtenida la distribución normal, se probaron diversos tratamientos matemáticos que mejor ajustaran los datos a la obtención de una ecuación de calibración, encontrando que los más adecuados fueron la Regresión Lineal Múltiple (MLR) y los Mínimos Cuadrados Parciales (PLS).

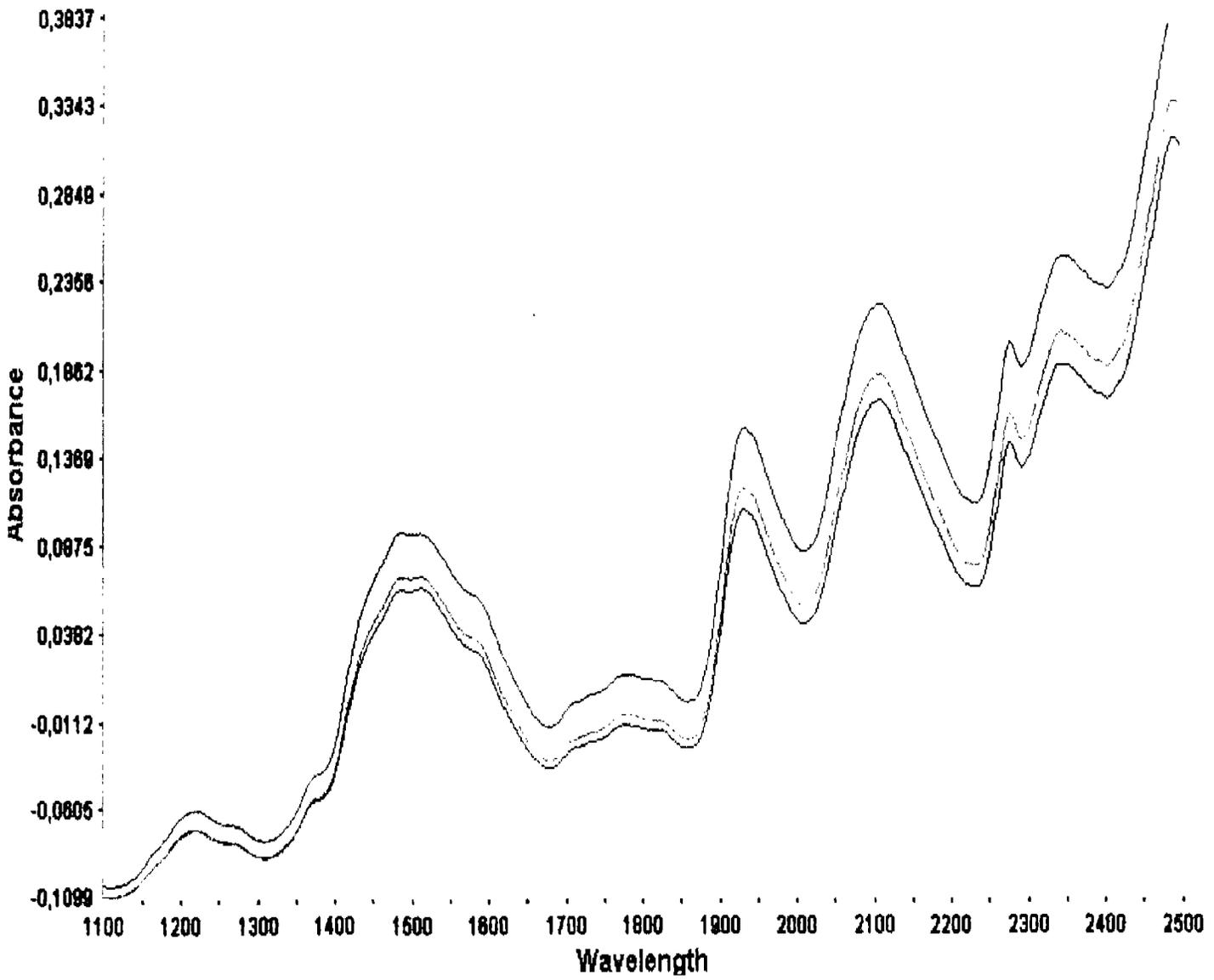


Figura 14. Espectros NIR de los 4 niveles de dureza de tabletas de Avicel PH 200 sin ningún tratamiento matemático

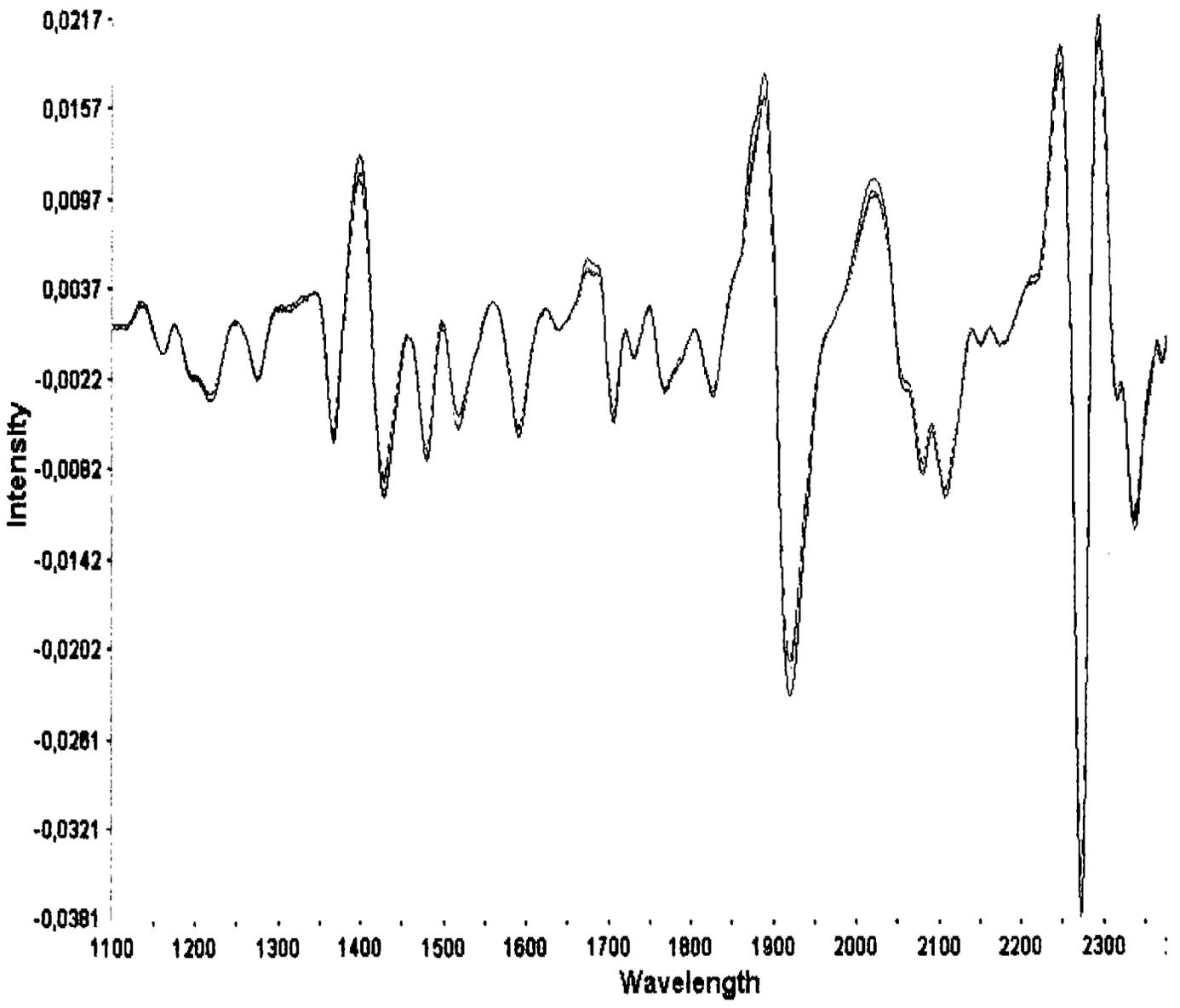


Figura 15. Espectros NIR de los 4 niveles de dureza de tabletas de Avicol PH 200 con segunda derivada como tratamiento matemático

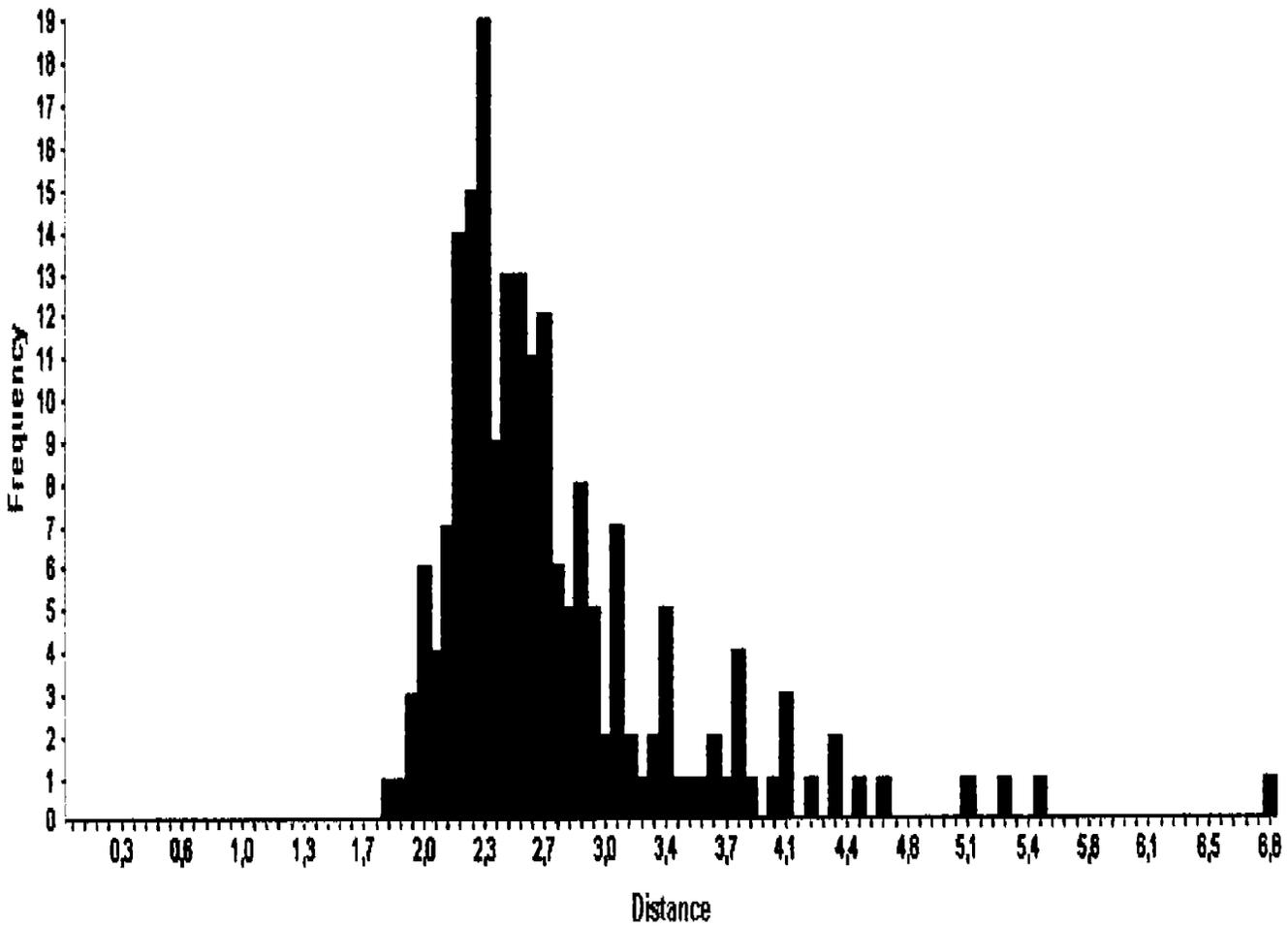


Figura 16. Distribución normal de los espectros obtenidos por el tratamiento matemático de la distancia máximas en el espacio de longitud de onda combinada con segunda derivada.

REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE

La calibración tiene como propósito ser un pronóstico de la fórmula $\hat{y} = f(x)$, sin importar que la relación sea causal. El modelo de regresión lineal múltiple es el representante típico de este caso siendo el siguiente:

$$c = K(0) + \sum_{i=1}^n [K(i) \cdot A_i]$$

Donde:

c = respuesta (dureza)

$K(0)$ = intercepto

$K(i)$ = pendiente a la longitud de onda i

A = absorbancia a la longitud de onda i

Para efectos de estudios con espectros NIR, el método usa información en más de una longitud de onda para crear una ecuación de calibración, sin embargo, cuando esto sucede se corre un riesgo de colinearidad entre las longitudes de onda elegidas. Los promedios de los valores de absorbancias en dos o más de las longitudes de onda usadas para la calibración son correlacionados: ellos describen el comportamiento del grupo de datos que no están relacionados. Mientras que el modelo puede describir el grupo de calibración muy bien, este puede ser muy sensible* por el ruido o errores sistemáticos en los datos de calibración los cuales no pueden ser representativos de la muestra en general.

Consecuentemente, los modelos de MLR con colinearidad entre las longitudes de onda pueden no proveer seguros análisis de muestras reales, por lo que la longitud de onda a la cual la calibración es realizada es usualmente seleccionada buscando la correlación más alta entre las variables implicadas: *correlación* es una medida de que tan bien los datos a una cierta longitud de onda son representados por una ecuación lineal y puede encontrarse en un rango de entre -1 y 1 , con valores en ambos extremos indicando que el modelo lineal realmente describe el grupo de datos.

*La sensibilidad es otra importante propiedad de una calibración: es el valor absoluto de la pendiente en la ecuación de calibración. Si la sensibilidad es muy alta pequeños cambios en la absorbancia son registrados como un gran cambio en la predicción del constituyente. En contraparte, baja sensibilidad indica una calibración robusta que provee predicciones estables y fiables. Gráficas superpuestas de valores de correlación y sensibilidad ayudan a visualizar que longitud o longitudes de onda es o son mejores para calibración. (ver figura 17)

Del gráfico de correlación y sensibilidad se obtiene la longitud de onda a la cual la calibración es conveniente: 1448 nm. El análisis se realizó en una longitud de onda donde el valor absoluto de correlación es alto. Al usar segunda derivada se encontró correlación negativa alta a longitudes de onda que corresponden a los máximos de absorbancia en el espectro original. La longitud de onda debe seleccionarse en una región donde la correlación es relativamente ancha y aplastada, no estrechándose ni inclinándose, con sensibilidad baja que hace la calibración más robusta, porque los cambios pequeños en absorbancia no producirán cambios relativamente grandes en el valor real del constituyente. Por lo anterior el método de MLR se reduce a un caso de Regresión Lineal Simple (SLR), basado en una sola variable independiente (longitud de onda) y un solo constituyente (dureza) empleando el método de los mínimos cuadrados inversos (ILS). La suposición es que los valores del constituyente son una función lineal de la absorbancia A en alguna longitud de onda i . El modelo por este método se muestra a continuación.

$$c = K(0) + K(1) \cdot A_i$$

Donde:

c = respuesta (dureza)

$K(0)$ = intercepto

$K(1)$ = pendiente a la longitud de onda 1448 nm

A_i = absorbancia a la longitud de onda 1448 nm

A continuación se presenta el resumen de los datos obtenidos por MLR.

Figura 17. Representación gráfica de la correlación y sensibilidad

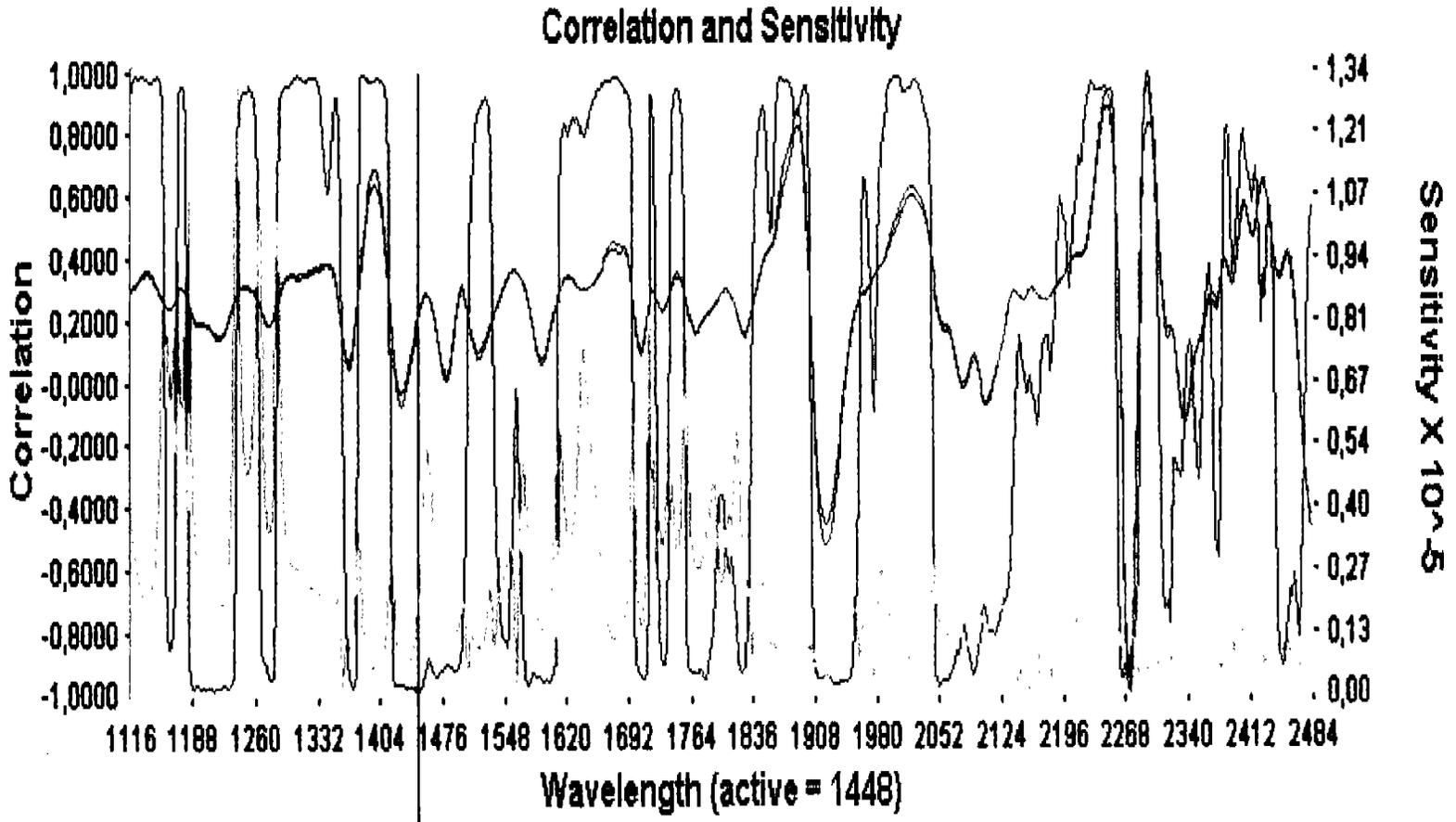


Tabla 15. Espectros que fueron tomados para la calibración

SET	PRODUCT NAME	SAMPLE NAME	COMPUTED %	LAB %	RESIDUAL	GROUP	AVERAGE	RANGE
Calibration	AVICELPH200	03L02100904_T8	3.37	3.2	0.17	1		
Calibration	AVICELPH200	03L02100904_T10	3.0985	3.4	-0.3015	1	-0.0657	0.472
Calibration	AVICELPH200	03L02100904_T11	3.7084	3.3	0.4084	2		
Calibration	AVICELPH200	03L02100904_T16	3.0221	3.3	-0.2779	2	0.0652	0.686
Calibration	AVICELPH200	03L02100904_T27	3.5991	3.4	0.1991	3		
Calibration	AVICELPH200	03L02100904_T28	3.203	3.4	-0.197	3	0.001	0.396
Calibration	AVICELPH200	03L02100904_T46	4.1837	3.4	0.7837	4		
Calibration	AVICELPH200	03L02100904_T47	4.1253	3.3	0.8253	4	0.8045	0.042
Calibration	AVICELPH200	06L02100904_T4	6.6646	6.4	0.2646	5		
Calibration	AVICELPH200	06L02100904_T10	5.5193	6.4	-0.8807	5	-0.308	1.145
Calibration	AVICELPH200	06L02100904_T11	6.5842	6.2	0.3842	6		
Calibration	AVICELPH200	06L02100904_T24	6.4496	5.9	0.5496	6	0.4669	0.165
Calibration	AVICELPH200	06L02100904_T25	5.602	6	-0.398	7		
Calibration	AVICELPH200	06L02100904_T31	5.8398	6.4	-0.5602	7	-0.4791	0.162
Calibration	AVICELPH200	06L02100904_T35	6.7849	6	0.7849	8		
Calibration	AVICELPH200	06L02100904_T36	6.4034	6.3	0.1034	8	0.4441	0.682
Calibration	AVICELPH200	06L02100904_T40	6.1099	6.3	-0.1901	9		
Calibration	AVICELPH200	06L02100904_T41	5.6849	6.4	-0.7151	9	-0.4526	0.525
Calibration	AVICELPH200	06L02100904_T42	6.5463	6.4	0.1463	10		
Calibration	AVICELPH200	06L02100904_T44	6.0909	6	0.0909	10	0.1186	0.055
Calibration	AVICELPH200	06L02100904_T47	6.8634	6.1	0.7634	11		
Calibration	AVICELPH200	09L02100904_T7	9.2786	9.4	-0.1214	11	0.321	0.885
Calibration	AVICELPH200	09L02100904_T8	8.8953	9.2	-0.3047	12		
Calibration	AVICELPH200	09L02100904_T12	8.9986	9.2	-0.2014	12	-0.2531	0.103
Calibration	AVICELPH200	09L02100904_T13	8.7254	9	-0.2746	13		
Calibration	AVICELPH200	09L02100904_T16	9.3864	9.3	0.0864	13	-0.0941	0.361
Calibration	AVICELPH200	09L02100904_T23	8.6877	8.9	-0.2123	14		
Calibration	AVICELPH200	09L02100904_T25	8.3528	8.9	-0.5472	14	-0.3797	0.335
Calibration	AVICELPH200	09L02100904_T34	8.4988	8.9	-0.4012	15		
Calibration	AVICELPH200	09L02100904_T37	7.8592	9.1	-1.2408	15	-0.821	0.84
Calibration	AVICELPH200	09L02100904_T41	8.94	9.1	-0.16	16		
Calibration	AVICELPH200	09L02100904_T48	9.6273	9.1	0.5273	16	0.1836	0.687

Calibration	AVICELPH20009L02100904_T49	9.0895	9.4	-0.3105	17		
Calibration	AVICELPH20009L02100904-T50	9.6545	9	0.6545	17	0.172	0.965
Calibration	AVICELPH20012L02100904_T16	12.3978	11.9	0.4978	18		
Calibration	AVICELPH20012L02100904_T17	11.8005	12.1	-0.2995	18	0.0991	0.797
Calibration	AVICELPH20012L02100904_T19	12.2645	12.3	-0.0355	19		
Calibration	AVICELPH20012L02100904_T21	12.5005	12.1	0.4005	19	0.1825	0.436
Calibration	AVICELPH20012L02100904_T22	11.9114	12.3	-0.3886	20		
Calibration	AVICELPH20012L02100904_T23	11.5222	11.9	-0.3778	20	-0.3832	0.011
Calibration	AVICELPH20012L02100904_T26	12.4726	12	0.4726	21		
Calibration	AVICELPH20012L02100904_T33	12.283	12	0.283	21	0.3778	0.19

TERM	VALUE	TYPE	X-VALUE	R Squared	Std Error calib	F-value
--> Equation Constants:				0.9737	0.4871	1481.5411
K(0)	-25.9944	Intercept				
K(1)	-19096.3516	Slope				
		Wavelength	1448			

Tabla 16. Valores obtenidos para la ecuación de calibración por el método de MLR

La curva de calibración (figura 18) se presenta como un gráfico de 42 puntos que relaciona los valores del constituyente calculados por el instrumento y los obtenidos en el laboratorio (mediante la prueba convencional de dureza) obteniéndose: un coeficiente de correlación r de 0.9867 el cual no asume causalidad y expresa una medida de la fortaleza de la relación lineal entre las variables y , un coeficiente de determinación r^2 de 0.9737 el cual es aceptable para las condiciones establecidas en este trabajo experimental y que implica que aproximadamente 97.37% de la suma total de los cuadrados de las desviaciones de los valores y de la muestra respecto de su media \hat{y} se puede explicar por el empleo de x para predecir y con el modelo de línea recta.

Calibration Set : Calculated vs Lab Data

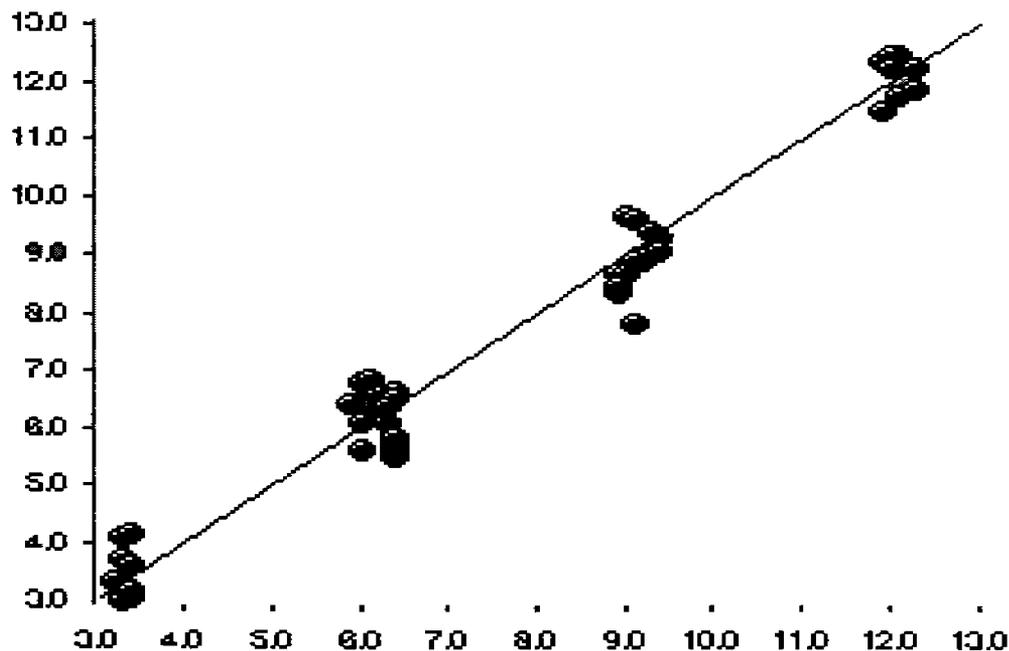


Figura 18. Gráfica de linealidad donde se observa la correlación de la dureza de los valores calculados por el instrumento y los valores experimentales por el método MLR

Al ajustar cualquier modelo lineal, el análisis de residuos del modelo de regresión es necesario para determinar la idoneidad del ajuste por mínimos cuadrados. Un residual de regresión se define como la diferencia entre un valor observado de y y el valor predicho correspondiente:
Residual = $y - \hat{y}$

Un método para analizar los residuales consiste en graficar el valor de cada residual contra el valor correspondiente de la variable. A continuación se muestran dos gráficos de residuales: contra valores calculados por el instrumento (NIR) (figura 19) y contra valores obtenidos a través de la prueba de dureza convencional (figura 20).

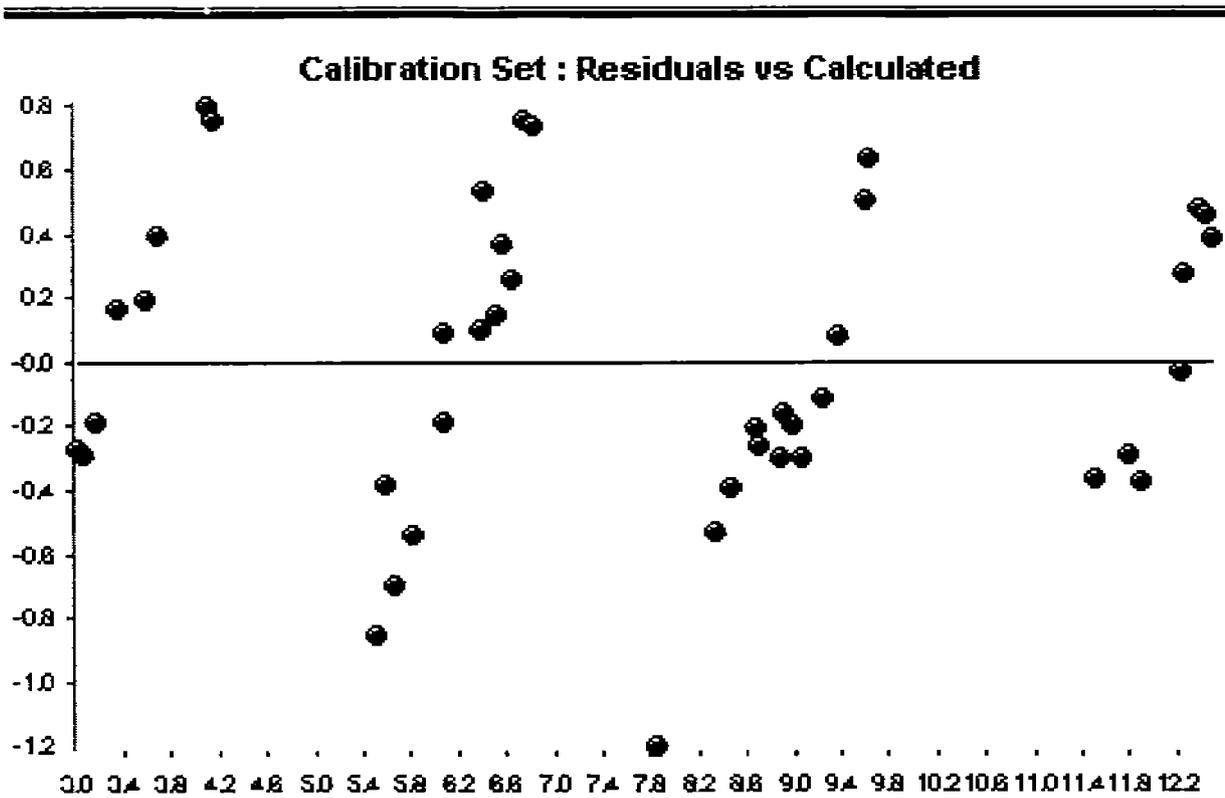


Figura 19. Gráfica de residuales vs valores calculados por el instrumento

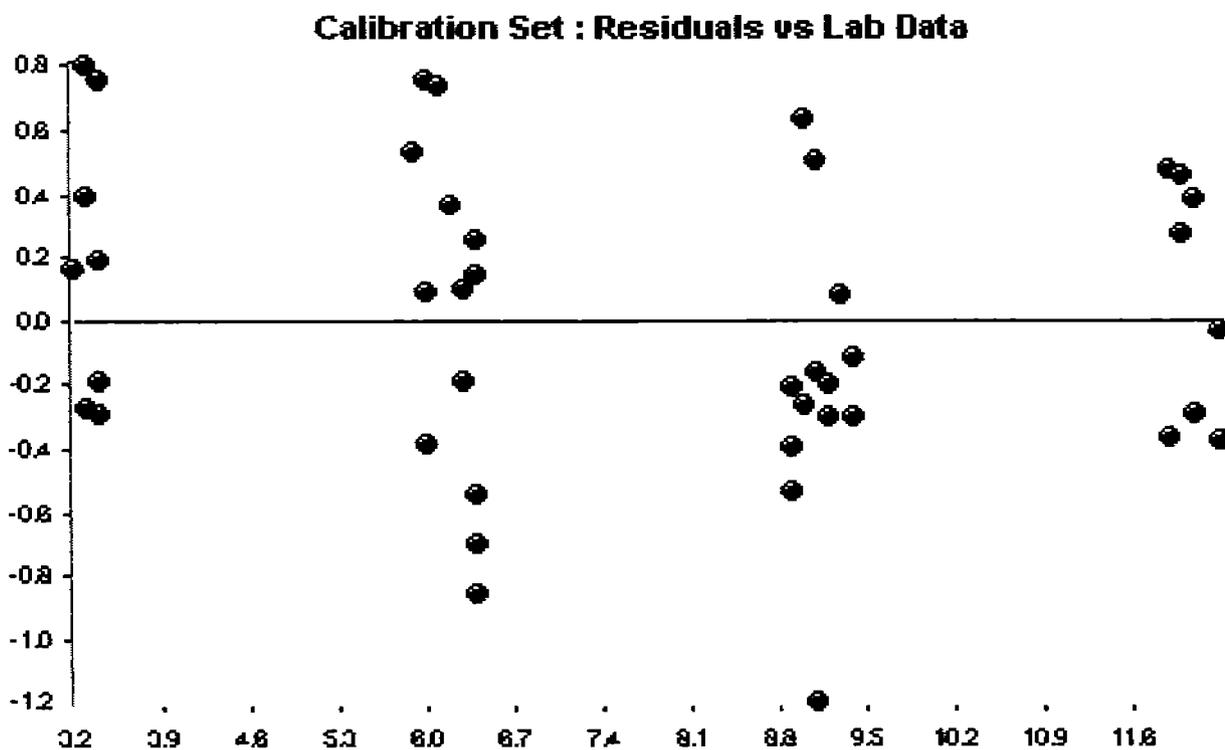


Figura 20. Gráfica de residuales vs valores experimentales

La figura 20 permite verificar que no se ha especificado mal el modelo, pues no se detecta una tendencia curvilínea que sugeriría la inclusión de un término cuadrático para la variable. La figura 19 verifica la estabilidad de la varianza, pues no se detectan patrones que sugieran un reajuste en el modelo empleando la transformación apropiada de y , así mismo al no existir homocedasticidad en los datos, obliga a tener en cuenta que los residuos obtenidos a distintos valores del constituyente pertenecen a poblaciones con distintas dispersiones, por lo que no es posible tratarlos conjuntamente y por lo cual no se realiza un histograma de frecuencia relativa de los mismos.

Para completar el análisis de residuales es necesario verificar la presencia de datos fuera de intervalo, es decir, valores de y que al parecer no concuerdan con el modelo. Lo anterior se realiza encontrando los residuales que estén a una distancia de $3s$ o más arriba o debajo de 0 en una gráfica de residuales contra \hat{y} (gráfica X). Dicho gráfico se muestra a continuación (figura 21).

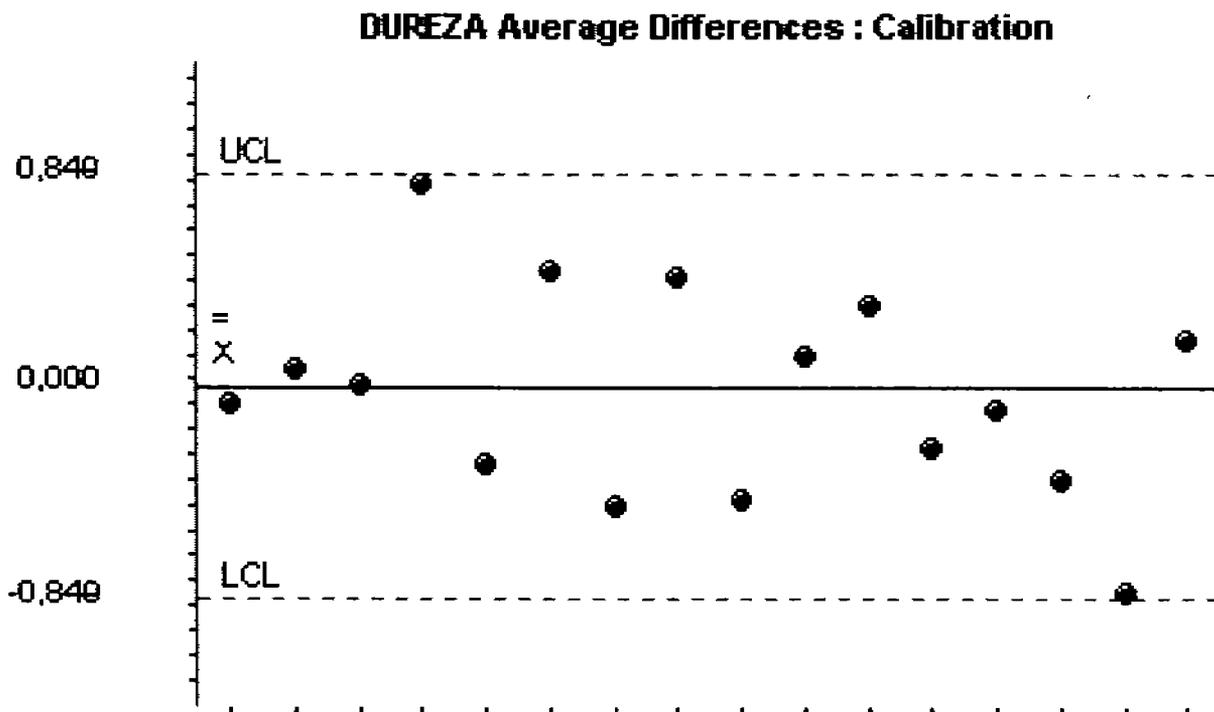


Figura 21. Carta de Control X para comprimidos de Avicel PH 200

De la interpretación del gráfico anterior podemos concluir proceso *en control*: todas las medias de muestra caen dentro de los límites de control aunque pueden estar presentes causas asignables de variación. Otro aspecto importante a controlar en el proceso es la variabilidad, la cual se vigila mediante una gráfica de intervalos (gráfica de rangos) o gráfica R en la cual los límites de control superior e inferior se ubican a una distancia $3\sigma_R = 3d_3\sigma$ arriba y debajo de la línea central como se muestra a continuación (figura 22).

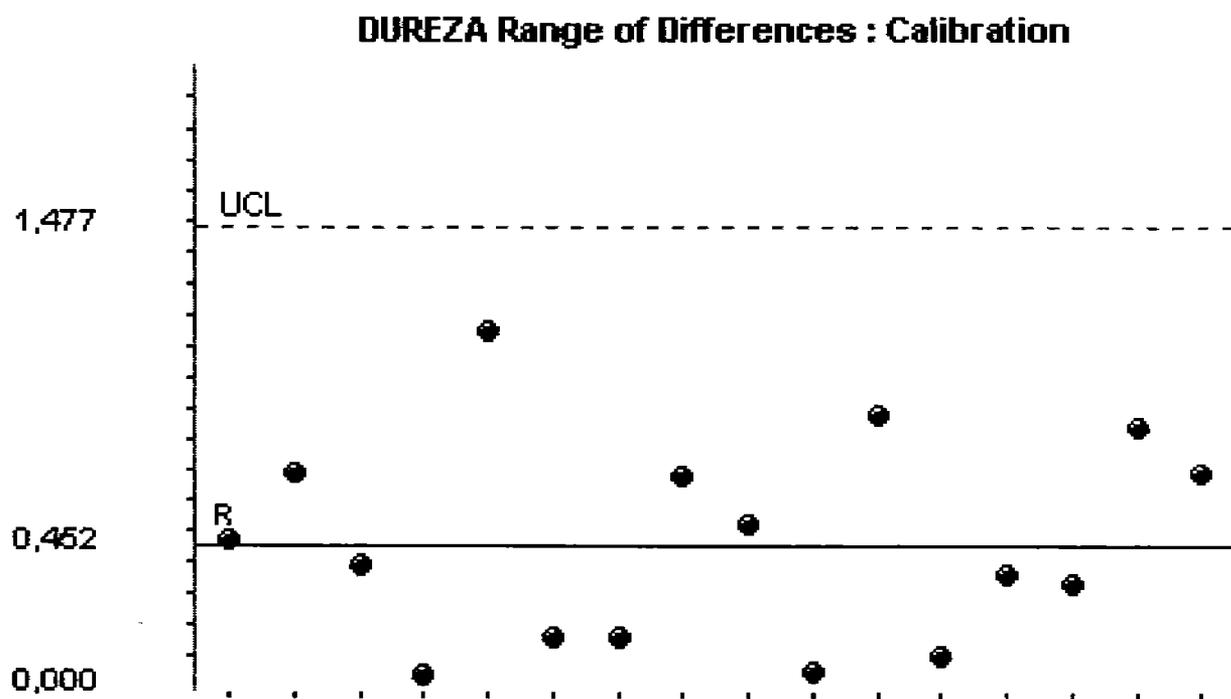


Figura 22. Carta de Control R para comprimidos de Avicel PH 200

De la interpretación del gráfico anterior podemos concluir que el proceso esta bajo *control*: todos los intervalos de muestra caen dentro de los límites de control.

Cabe recordar que es importante interpretar la gráfica R antes que la gráfica X. Solo si la gráfica R indica que la variación del proceso está en control, tiene sentido analizar la gráfica X.

Una última comprobación de la idoneidad del modelo propuesto es el cálculo del valor de F o prueba estadística de F, la cual es definida como sigue:

$$F = \frac{R^2 (N - K - 1)}{K (1 - R^2)}$$

Donde: F = estimador
 N = número de muestras
 K = número de longitudes de onda o factores
 R² = coeficiente de correlación

El valor de F es un estimador útil de la bondad de ajuste del modelo de regresión. También puede ser usado como una herramienta para evaluar el número de longitudes de onda o factores que deben ser usados en una ecuación, y para determinación de que muestras deben ser eliminadas como puntos fuera del grupo de calibración.

Las hipótesis que se desea probar son:

H₀ = El modelo se ajusta adecuadamente a los datos

H_a = El modelo no se ajusta a los datos

El valor de F = 1481.5411 y como F_{calculada} >> F_{tablas} ∴ H₀ no se rechaza y no existe una razón aparente para dudar de la adecuación del modelo.

MÍNIMOS CUADRADOS PARCIALES

El método de regresión parcial por mínimos cuadrados (PLS, Partial Least - Squares Regresión) fue desarrollado por H. Wold en 1975. La principal diferencia con respecto a PCR radica en el hecho de que en PLS se intenta contener la mayor información para la predicción de las muestras en los primeros componentes principales. Para ello, durante la etapa de calibración, el algoritmo PLS utiliza tanto la información contenida en la matriz de datos espectroscópicos (matriz X) como la información contenida en la matriz de la propiedad a determinar (matriz Y), obteniéndose unas variables auxiliares llamadas variables latentes, factores o componentes PLS.

En la siguiente tabla se presentan los resultados obtenidos por el método de mínimos cuadrados parciales.

Tabla 17. Resultados obtenidos por el método PLS

FACTOR	R SQUARED	STD ERROR CALIB	PRESS	F-VALUE	STD ERR X VALIDATION
Equation Constants:					
Factor 1	0.9271	0.9236	37.4134	495.972	0.9553
Factor 2	0.9765	0.5316	20.7042	788.3896	0.7106
Factor 3	0.9851	0.4284	15.4202	816.6392	0.6133
Factor 4	0.9906	0.3459	12.9016	944.2509	0.561
Factor 5	0.9937	0.2877	10.4071	1095.6656	0.5038
Factor 6	0.9959	0.2343	9.5512	1379.6207	0.4827
Factor 7	0.9974	0.1905	8.8018	1792.1503	0.4633
Factor 8 *	0.9985	0.1445	8.4708	2726.0002	0.4545
Factor 9	0.9991	0.1179	8.9551	3644.1089	0.4674
Factor 10	0.9995	0.0861	9.2114	6157.5444	0.474
Factor 11	0.9997	0.0734	9.314	7693.6997	0.4766
Factor 12	0.9998	0.0569	9.6	11735.8486	0.4839
Factor 13	0.9999	0.0461	9.4635	16543.502	0.4804
Factor 14	0.9999	0.0367	9.4827	24188.8926	0.4809
Factor 15	1	0.026	9.5672	44881.2031	0.4831
Factor 16	1	0.0177	9.5285	90523.0469	0.4821

Los mínimos cuadrados parciales (PLS), son un método de regresión que permite el uso de muchas longitudes de onda -en el ancho del segmento o regularmente en el espectro completo- mientras se evite el problema de colinearidad que ocurre en MLR. Distinto a los métodos tradicionales de mínimos cuadrados, el PLS no asume que los datos del espectro son exactos y todos los errores están en los valores de los constituyentes. En cada paso, parte de los datos del espectro (llamado un "factor") y una parte correspondiente a el dato del constituyente es substraída de el conjunto de datos, dejando restos del espectro y residuales del constituyente.

Con la determinación de cada factor, la información del residual en el grupo de datos de calibración (la información todavía aun no puede ser modelada) llega a ser pequeña. La calibración parcial para cada factor (cargas para los datos del espectro y resultados para los valores de los constituyentes) son usados para calcular la cantidad de variancia del modelo para cada factor (ver figura 23). En el fin del proceso, estos son ensamblados dentro de una ecuación global de calibración.

Preprocesamiento de los datos de calibración

Los datos de espectro y constituyentes son rutinariamente preprocesados antes de la calibración de PLS (el termino pre "procesamiento" se refiere a las cálculos llevados a cabo durante la calibración del PLS, no operaciones de espectros antes de la calibración como tomar la segunda derivada). El vector de los valores del constituyente es promediado, centrado y escalado a varianza de uno (1). El grupo de entrenamiento es siempre promediado centrado. Por supuesto, los valores promedio y los factores escalados son contados para la ecuación final de calibración.

Antes de calcular los espectros de cargas, otros cálculos son llevados para determinar como efectivamente los datos en cada longitud de onda explican los valores de concentraciones residuales. (Esto es análogo para el coeficiente de correlación descrito para MLR). Los resultados son llamados un vector de peso, o simplemente "weight".

Vision escala los datos, así los pesos son proporcional al producto de la correlación y varianza en los datos del espectro, con los resultados que la longitud de onda con alta absortividad son enfatizadas (figura 24).

Figura 23. Descomposición del espectro en cargas ("loadings")

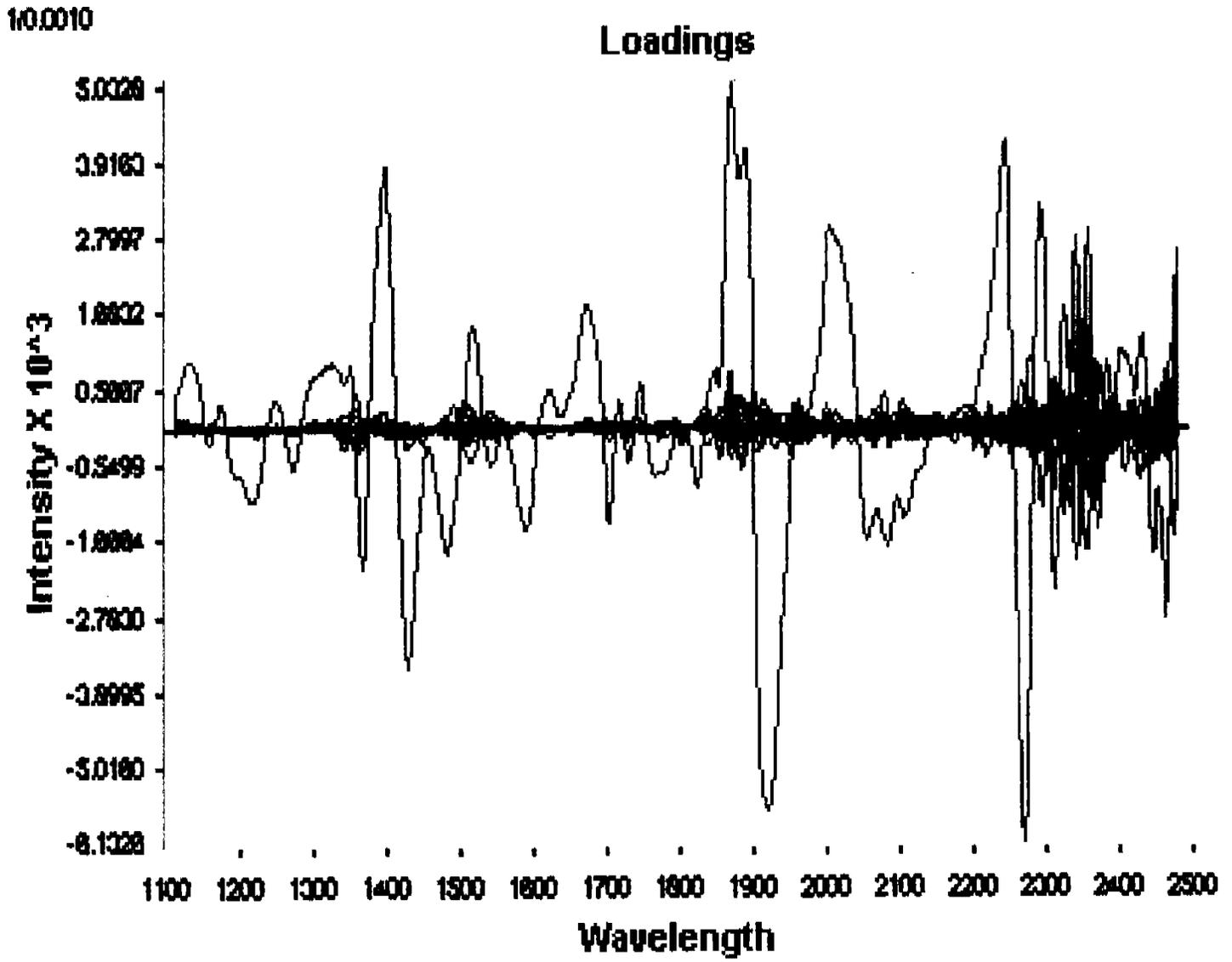
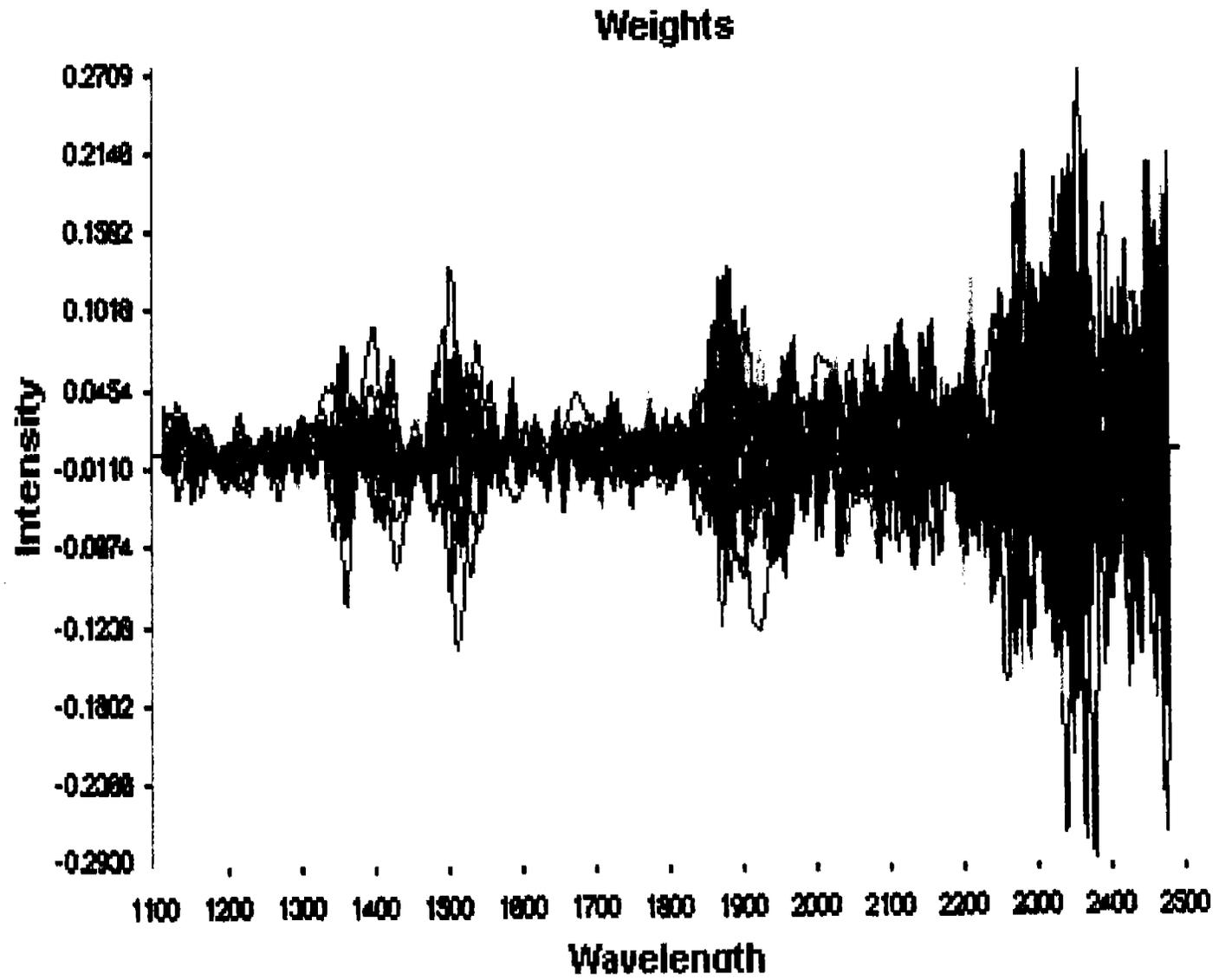


Figura 24. Representación gráfica de los vectores de peso o "weight"



Seleccionando el número de factores

Generalmente, más factores de PLS pueden ser calculados los cuales son apropiados para el uso en la calibración final. Decidiendo cuantos factores pueden usarse es una parte importante en la calibración del PLS. Con pocos factores la calibración cuenta con poca información y da como resultado un alto error de predicción. Cuando se usan muchos factores, el modelo sobreajusta (“overfits”) los datos de calibración (el ruido o los errores sistemáticos únicamente para el entrenamiento es incluido en el modelo), resultando un modelo que es no robusto o estable.

Usualmente el número óptimo de factores es establecido durante la validación cruzada o usando el grupo de predicción externo. Cuando el grupo de validación esta disponible, Vision calcula el PRESS (Suma de cuadrados del error residual) para cada factor, entonces se recomienda el uso de el factor que tenga el mínimo valor de PREES (figura 25).

El método consiste en representar el número de PRESS frente al número de componentes y buscar el mínimo. Este criterio parte de la idea de que el error disminuye al aumentar el número de componentes que se utilizan en el modelo, hasta que llega un momento en que los nuevos componentes introducidos únicamente explican ruido y el PRESS aumenta debido al sobreajuste del modelo.

Como puede observarse, conforme aumenta el número de factores disminuye el error en la predicción, alcanza un mínimo en un punto determinado y comienza a ascender nuevamente al integrar el modelo vectores ruido (figura 26). El incluir vectores ruido en la matriz de calibración se conoce como sobreajuste (“overfitting”). Por eso, es recomendable elegir el número de factores donde el PRESS alcance el mínimo.

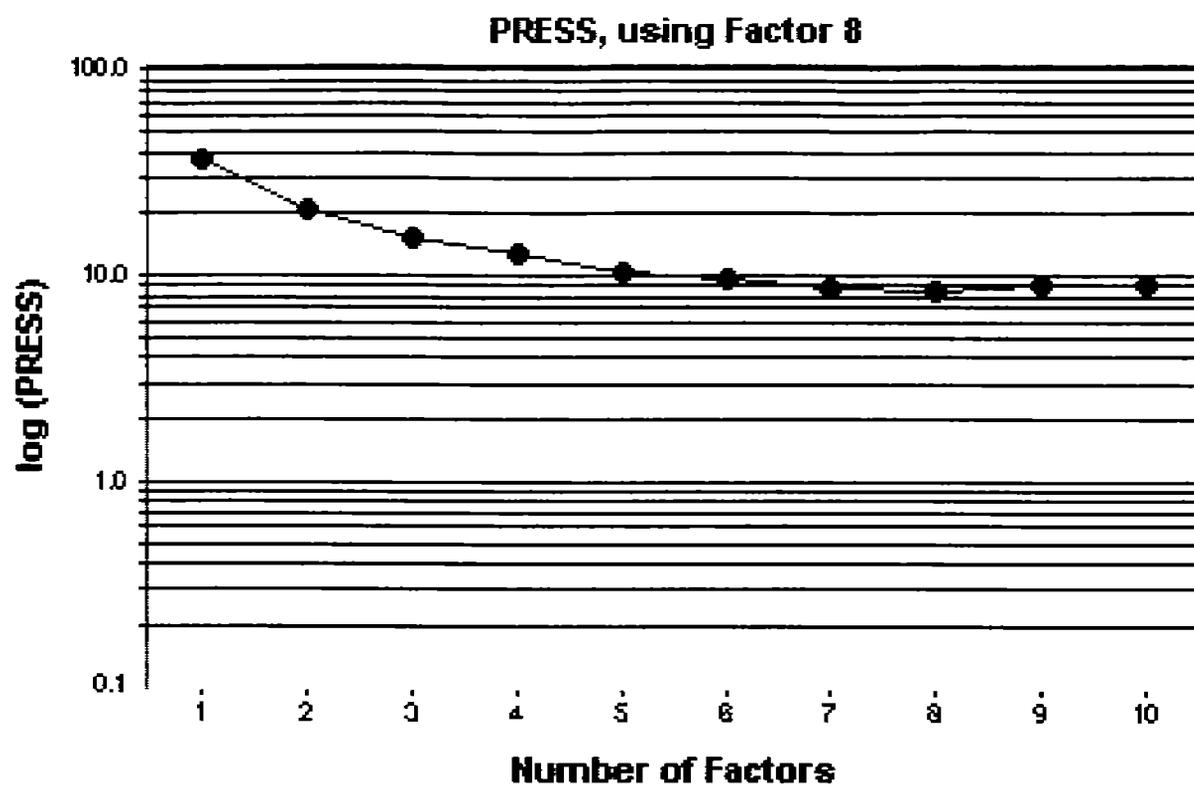


Figura 25. Representación del PRESS vs número de factores

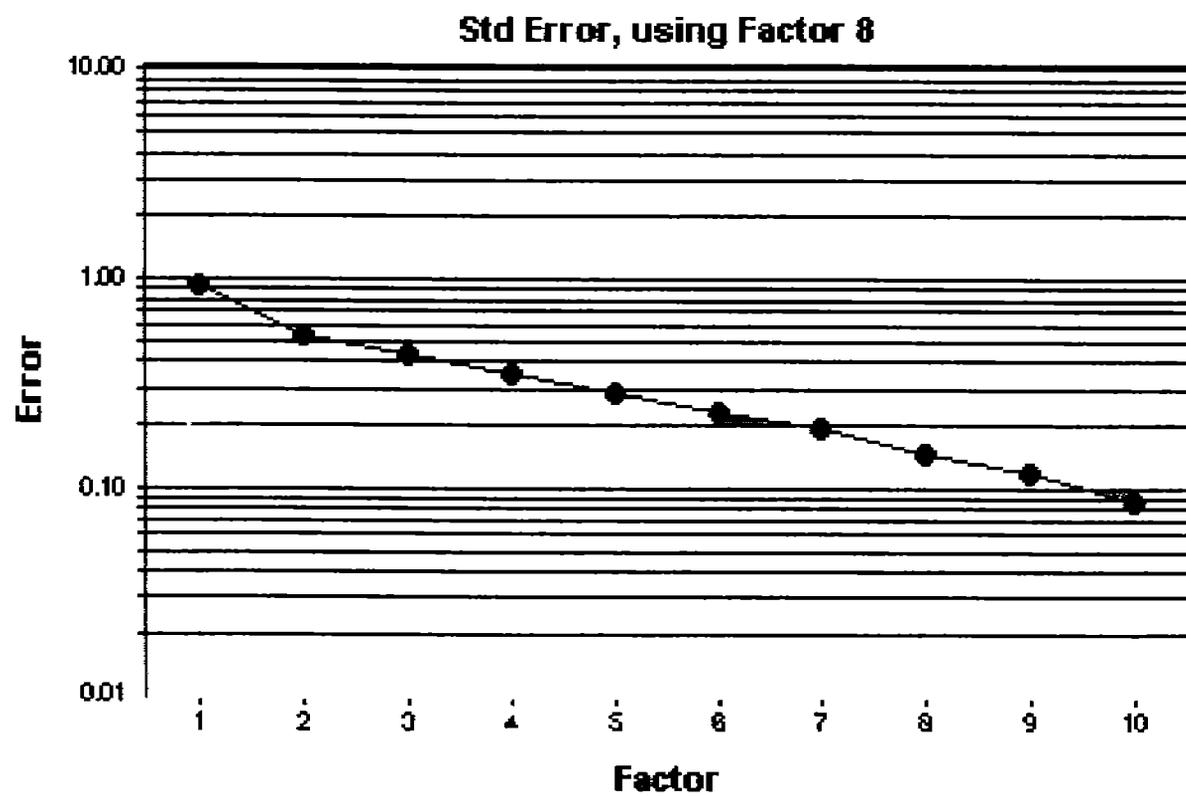


Figura 26. Representación del Error vs número de factores

Validación cruzada

Es una alternativa para la validación de muestras para los cálculos del PRESS, una validación cruzada puede ser llevada a cabo usando el grupo de entrenamiento. En la validación cruzada, las muestras del grupo de entrenamiento son agrupadas dentro de subgrupos (“subset”). Un subgrupo puede contener varias o solamente una muestra.

Durante la validación cruzada, un subgrupo es retenido un tiempo, una calibración es creada con el resto de las muestras de entrenamiento. Entonces, el resultado de la calibración es usada para analizar las muestras en el subgrupo como desconocidas. Finalmente, el valor del constituyente predicho es sustraído del valor de referencia (lab), y sus diferencias elevadas al cuadrado y sumadas.

El primer subgrupo es regresado a un grupo de entrenamiento, y cada subgrupo remanente es turnado y analizado de la misma manera que el primero. El resultante valor del PRESS de cada factor es un indicador de cómo se lleva a cabo el modelo PLS. Un indicador relacionado de ejecución es MSECv (error cuadrado medio de la validación cruzada).

La curva de calibración obtenida (ver figura 27) se presenta como un gráfico de 42 puntos que relaciona los valores del constituyente calculados por el instrumento y los obtenidos en el laboratorio (mediante la prueba convencional de dureza) obteniéndose: un coeficiente de determinación r^2 de 0.9985 para un factor de 8, el cual es aceptable para las condiciones establecidas en este trabajo experimental y que implica que aproximadamente 99.85% de la suma total de los cuadrados de las desviaciones de los valores y de la muestra respecto de su media \hat{y} se puede explicar por el empleo de x para predecir y con el modelo de línea recta.

De acuerdo a lo anterior y a los resultados obtenidos por MLR, podemos apreciar que hay una mejor correlación por el tratamiento matemático de PLS.

Calibration Set : Calculated vs Lab Data

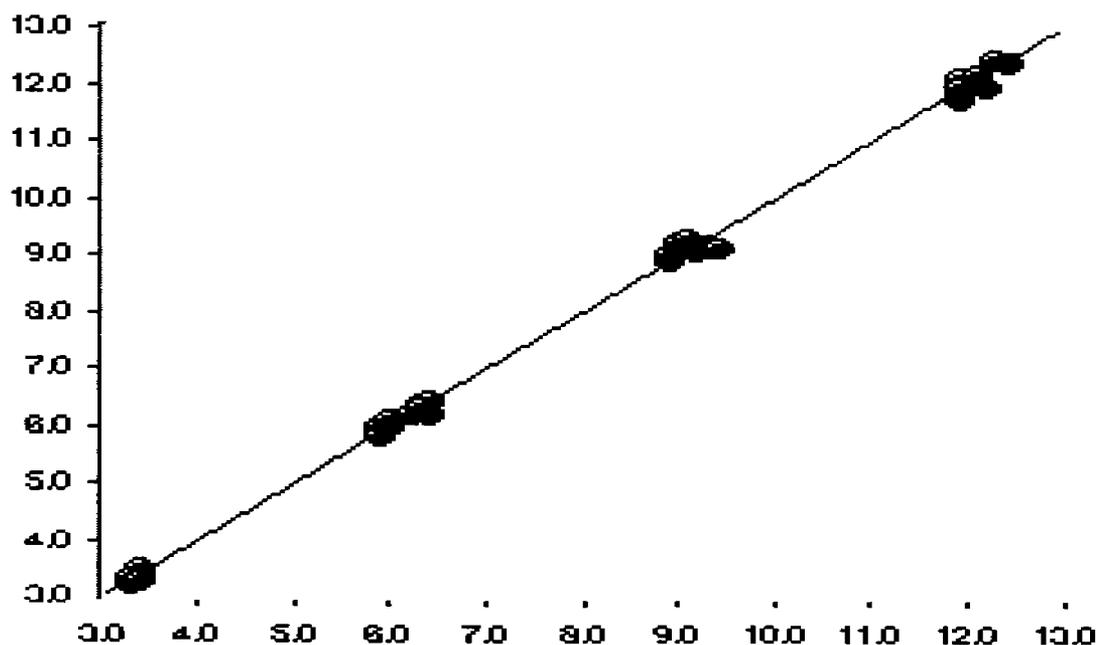


Figura 27. Gráfica de linealidad donde se observa la correlación de la dureza de los valores calculados por el instrumento y los valores experimentales por el método de PLS

Para analizar los residuales se grafica el valor de cada residual contra el valor correspondiente de la variable. A continuación se muestran dos gráficos de residuales: contra valores calculados por el instrumento (NIR) y contra valores obtenidos a través de la prueba de dureza convencional (ver figuras 28 y 29).

El análisis de los residuales permite observar un mejor ajuste de los datos al modelo propuesto en comparación con MLR, pues además de no observarse ninguna tendencia curvilínea (figura 29) y verificarse la estabilidad de la varianza (figura 28) se destaca la gran similitud entre ambos gráficos, es decir, el comportamiento del grupo de calibración en los datos calculados mediante espectroscopía de infrarrojo cercano es muy semejantes a los datos calculados en el laboratorio bajo condiciones controladas, lo cual permite inferir una predicción más confiable en los valores de dureza empleando la técnica instrumental en cuestión y el modelo matemático de PLS.

Esto es, la diferencia con respecto al valor promedio entre cada uno de los valores predichos mediante NIR y cada uno de los valores obtenidos mediante el durómetro son muy parecidos, lo cual se manifiesta en un mejor ajuste de los datos a la regresión como se observo en la figura 27.

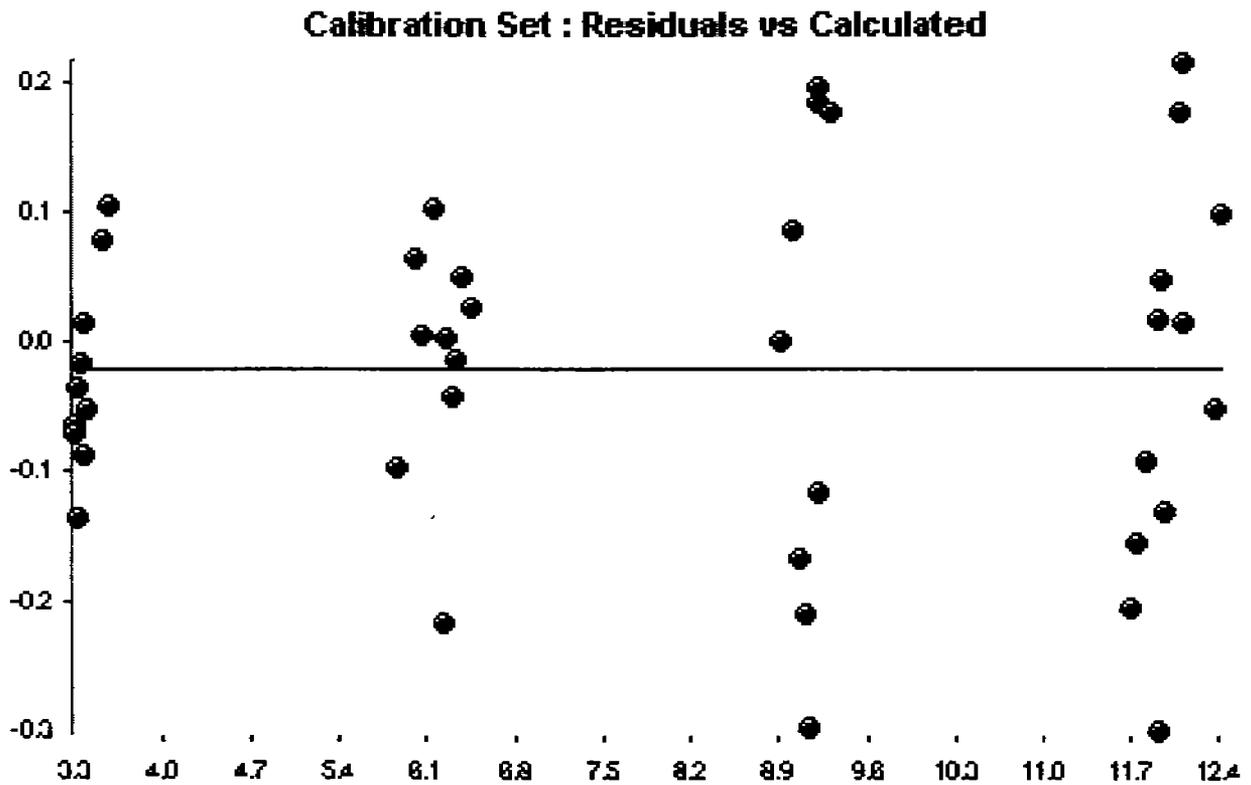


Figura 28. Gráfica de residuales vs valores calculados por el instrumento

Calibration Set : Residuals vs Lab Data

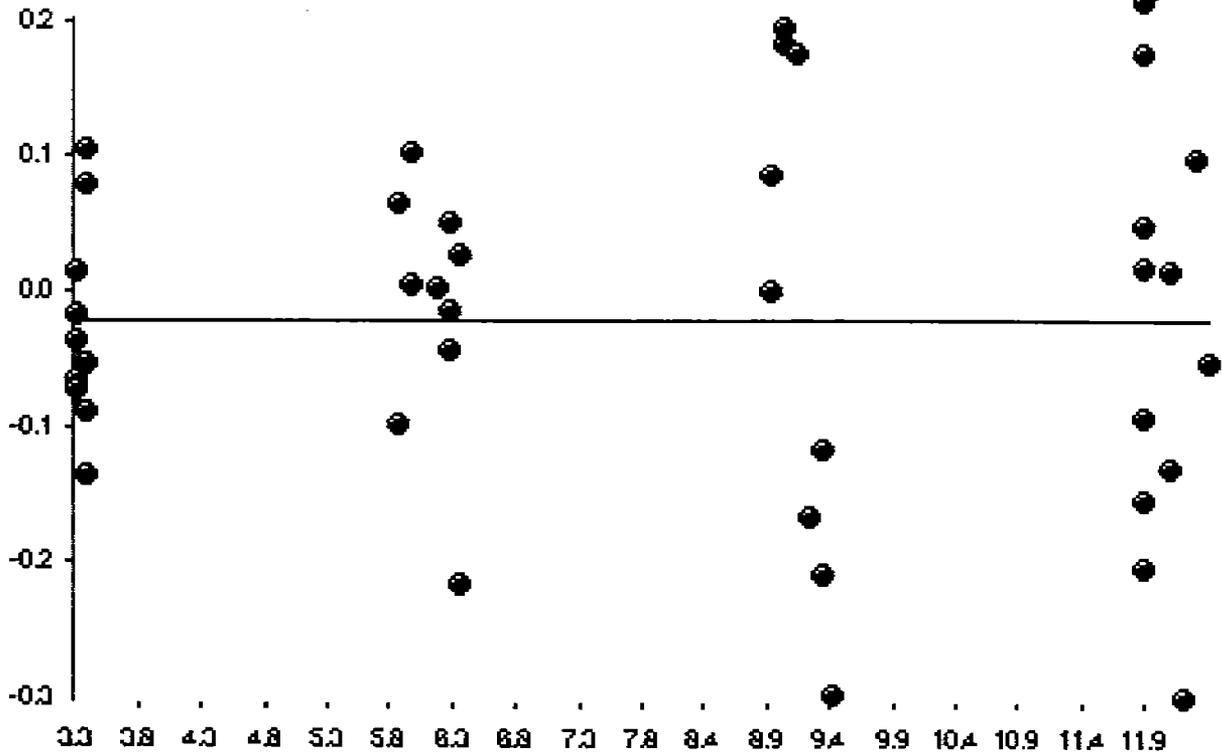


Figura 29. Gráfica de residuales vs valores experimentales

Para concluir con el análisis de los residuales se analiza la variabilidad del proceso mediante un gráfico de rangos (figura 31). En dicho gráfico se observa que un punto está fuera de los límites de control, sin embargo, se atribuye a causas aleatorias debido al comportamiento de los siguientes y anteriores datos, lo cual no pone en riesgo el modelo propuesto y queda descartado sin repercusión alguna sobre el comportamiento lineal encontrado.

Lo anterior queda reforzado mediante el análisis de la figura 30, el cual muestra que no existen datos fuera de intervalo, es decir, valores de y que al parecer no concuerden con el modelo, con lo cual podemos concluir proceso *en control*: todas las medias de muestra caen dentro de los límites de control.

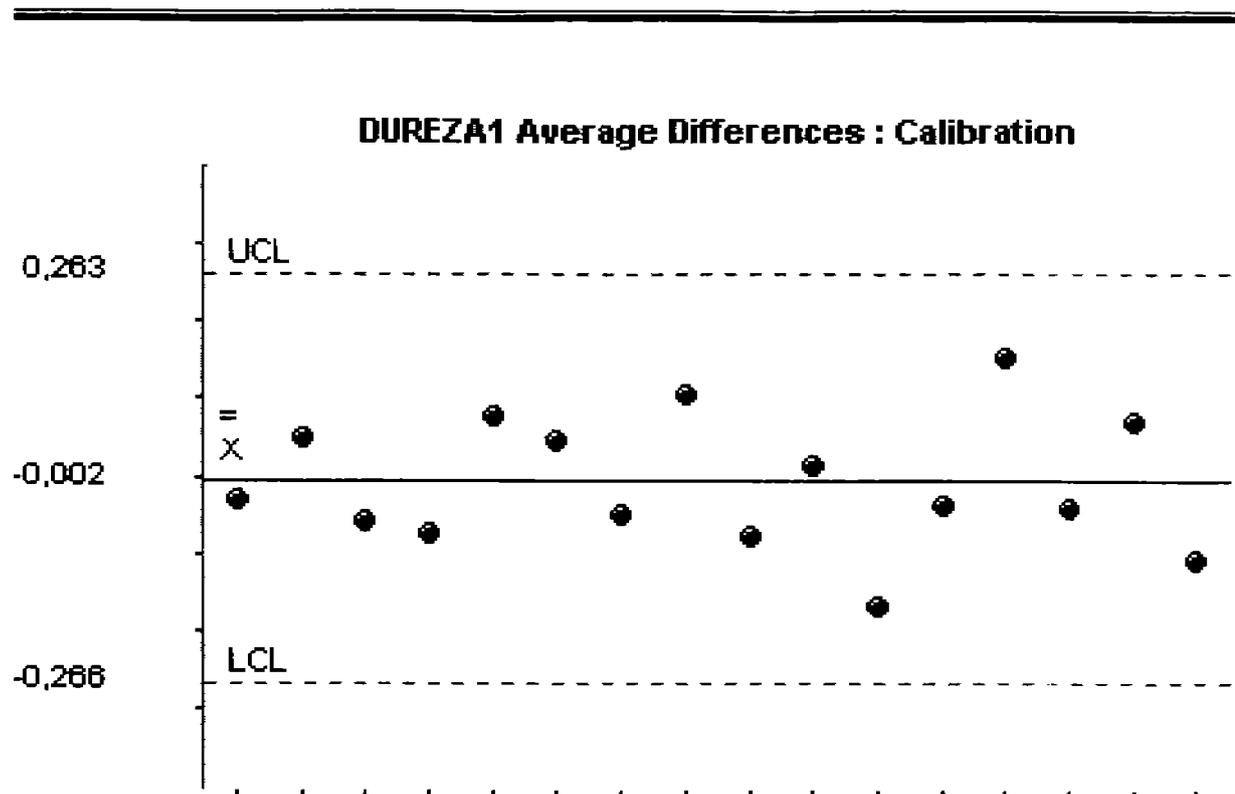


Figura 30. Carta de Control X para comprimidos de Avicel PH 200

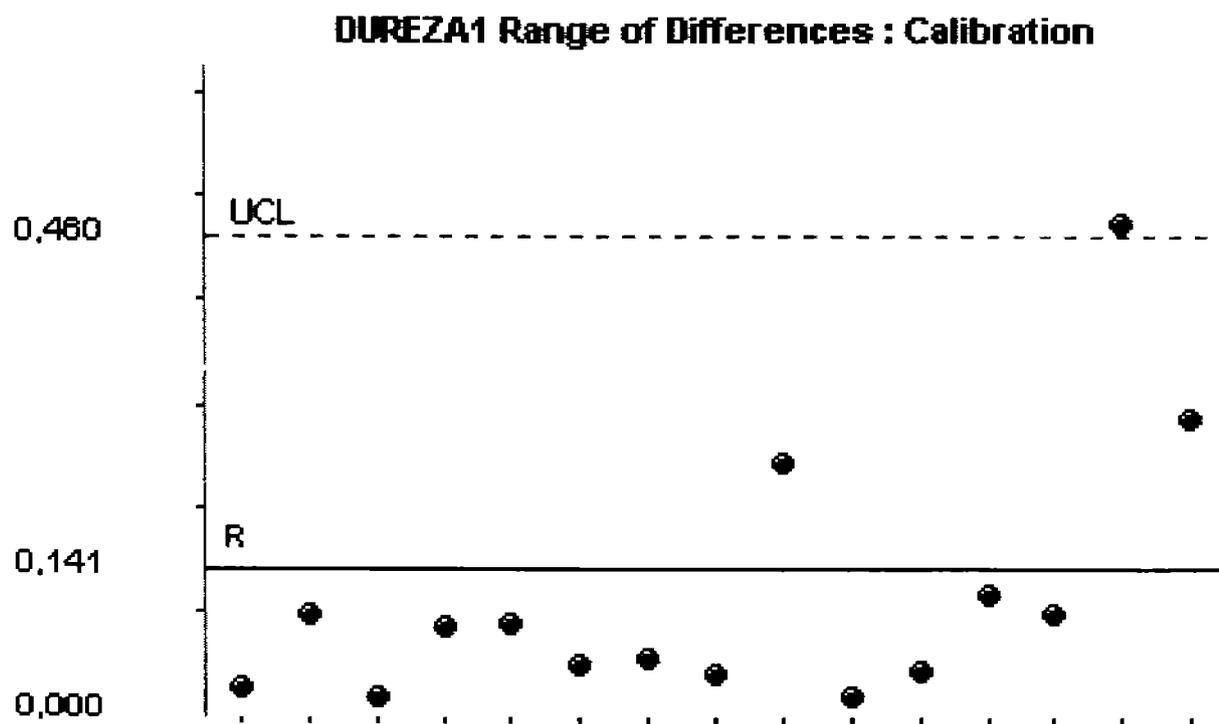


Figura 31. Carta de Control R para comprimidos de Avicel PH 200

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

- Esta investigación demostró que la espectroscopía de reflectancia difusa en el NIR es un método alternativo, viable y no destructivo para la medición de la dureza de tabletas convencionales de Avicel PH 200.
- Se demostró que existe una correlación entre la dureza de las tabletas y su correspondiente espectro en el NIR, debido a que al aumentar la dureza de las tabletas resulta un incremento en la absorbancia.
- La curva de calibración usando el análisis de regresión PLS, mostró un mayor coeficiente de correlación que la curva de calibración obtenida por regresión lineal múltiple.
- La utilización de bibliotecas de espectros NIR para la evaluación de la dureza de tabletas es una buena alternativa a los métodos tradicionales de análisis cuantitativo, por su rapidez, sencillez y objetividad.
- El NIR puede predecir la dureza de tabletas intactas de Avicel PH 200 a diferentes fuerzas de compresión, demostrando de esta manera la capacidad y potencial de uso de esta técnica como prueba no destructiva para productos farmacéuticos.
- La espectroscopía NIR, unida a técnicas quimiométricas de calibración, permite desarrollar métodos analíticos de preparados farmacéuticos sólidos que, por su rapidez y calidad de los resultados, constituyen una alternativa ventajosa a los métodos tradicionales.
- Para que el modelo de calibración desarrollado proporcione resultados satisfactorios es necesario la utilización de un conjunto de calibración que incorpore espectros de muestras de laboratorio y de producción. Las muestras de laboratorio permiten extender el estrecho intervalo de dureza con que se elaboran los comprimidos, mientras que las de producción incorporan la variabilidad normal del proceso de fabricación.

8. PERSPECTIVAS

- ✓ Seguir esta línea de investigación evaluando otros parámetros como humedad, contenido de principio activo, tamaño de partícula, recubrimiento, etc., para fomentar el empleo de técnicas analíticas instrumentales no destructivas en la industria farmacéutica.

- ✓ Realizar la validación del modelo de calibración para tener una mayor confiabilidad en los resultados obtenidos y así poder generar predicciones satisfactorias.

- ✓ Una vez desarrollado y validado un método de calibración, es importante llevar a cabo un estudio de los resultados obtenidos a lo largo del tiempo, para poder garantizar la calidad de los mismos. A veces se producen alteraciones en los valores de predicción, las cuales pueden ser debidas a distintas causas, como cambios o modificaciones en la composición del preparado farmacéutico, en el instrumento, en los protocolos de pretratamiento de las muestras, etc. Una vez identificadas las causas de estas alteraciones, pueden ser solucionadas mediante una corrección del modelo de calibración a partir de la introducción de un v ías y / o el reajuste de la pendiente. Para ello solo es necesario disponer de un conjunto pequeño de muestras analizadas por el método de referencia. Sin embargo, para llevar a cabo la corrección mediante el reajuste de la pendiente es necesario que estas muestras cubran un intervalo de dureza lo suficientemente amplio.

ANEXO I

9. TABLETAS

GENERALIDADES

En la actualidad la forma farmacéutica más utilizada en todo el mundo por una serie de ventajas que representa tanto en la administración como en la transportación es la tableta.

Las tabletas o comprimidos son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, que contienen sustancias medicinales o principios activos con alguna actividad farmacológica con o sin excipientes cuyo método de fabricación es por compresión.^{26, 30}

VENTAJAS

- ✓ Fácil administración.
- ✓ Dosis precisa.
- ✓ Proporciona mayor estabilidad que las formas farmacéuticas líquidas o semisólidas.
- ✓ Fácil transporte.
- ✓ Posibilidad de enmascarar propiedades organolépticas desagradables.

DESVENTAJAS

- ✓ No se puede administrar a pacientes inconscientes.
- ✓ No recomendable para pacientes con vómito.
- ✓ No recomendable cuando se requiera un efecto terapéutico inmediato.

INGREDIENTES DE LA FORMULACIÓN

Los materiales que integran una formulación de comprimidos se pueden agrupar en dos categorías:

1. Fármaco(s) o Principio(s) Activo(s).
2. Excipientes:
 - a. Aglutinantes.
 - b. Diluentes.

-
- c. Lubricantes.
 - d. Deslizantes.
 - e. Antiadherentes.
 - f. Desintegrantes.

El Fármaco o Principio Activo es toda sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenta en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.³⁷

Por lo tanto, los excipientes son fundamentales en el diseño de una tableta, el IPEC – América (Consejo Internacional de Excipientes Farmacéuticos) ha producido la siguiente definición de un excipiente: “Los excipientes farmacéuticos son sustancias diferentes del principio activo o pro-fármaco que han sido apropiadamente evaluadas en cuanto a su seguridad y que se incluyen en un sistema de liberación para”:^{32, 37}

- Ayudar al procesamiento del sistema durante la manufactura.
- Proteger, soportar e incrementar la estabilidad, o la aceptabilidad por parte del paciente.
- Ayudar a la identificación del producto.
- Incrementar cualquier otro atributo de la seguridad y efectividad total del producto durante su almacenamiento o uso.

9.1 VÍAS DE FABRICACIÓN DE COMPRIMIDOS

Las tabletas se realizan por métodos que consisten en ejercer una fuerza sobre un área expuesta de una determinada cantidad de sólidos contenidos en una cavidad. Las propiedades de una tableta se ven afectadas por la formulación y el método de manufactura, por ello es necesario primero diseñar la formulación de forma conveniente, la cual debe poseer buenas propiedades de flujo para facilitar el llenado de la matriz, compresibilidad para formar un buen compacto y propiedades lubricantes para facilitar la expulsión de la tableta.^{14, 31}

Existen 3 procesos para la fabricación de formas farmacéuticas sólidas orales:

- Granulación por vía húmeda.
- Granulación por vía seca.
- Compresión directa.

El método de fabricación depende de las cualidades o características del principio activo.

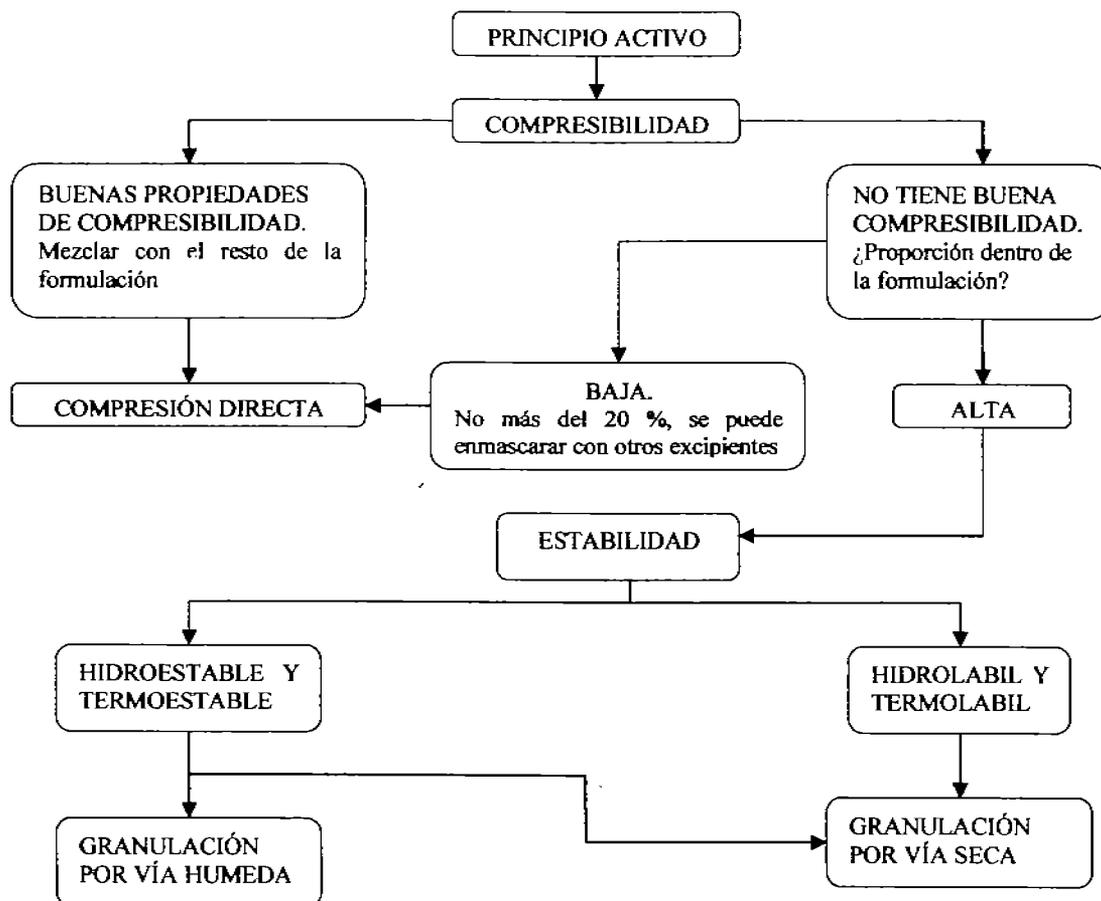


Figura 32. Criterios para la selección del método de fabricación de comprimidos

<<Cruz, R.1997>>

COMPRESIÓN DIRECTA

El término compresión directa fue ampliamente usado para identificar la compresión de un compuesto cristalino simple (una sal inorgánica como el cloruro de sodio, bromuro de sodio o de potasio) en un compacto sin la adición de ninguna otra sustancia.

Las tabletas se obtienen como su nombre lo indica por compresión directa de los activos premezclados con los excipientes disponibles, los cuales deben poseer buenas propiedades de flujo y de compactabilidad. Estas mezclas incluyen todos los demás ingredientes de la formulación (desintegrantes, lubricantes, deslizantes) y no requiere de un tratamiento anterior al tabletear.³⁰

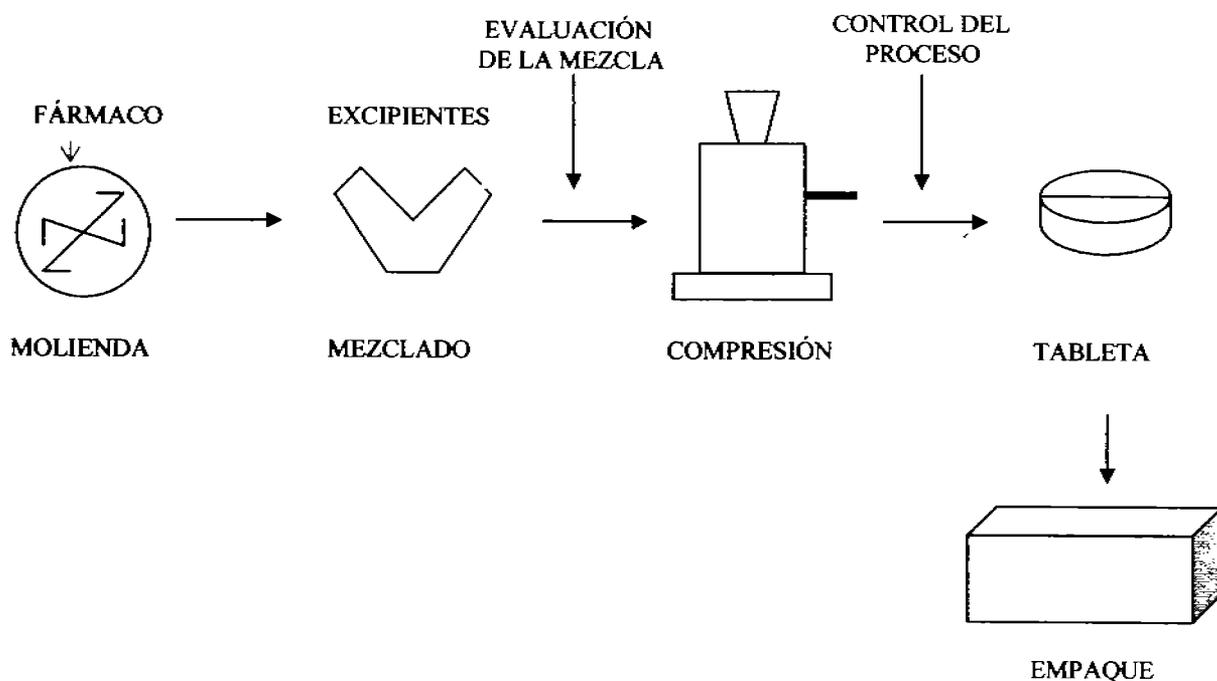


Figura 33. Compresión directa

VENTAJAS DE LA COMPRESIÓN DIRECTA

- ✓ Economía. Menos mano de obra, etapas de manufactura y equipo.
- ✓ Reducción del tiempo del proceso.
- ✓ Menor gasto de energía (secado).
- ✓ Eliminación del calor y humedad.
- ✓ Mayor estabilidad del activo.
- ✓ Uniformidad del tamaño de partícula.
- ✓ Menor riesgo de contaminación cruzada.
- ✓ Menor tiempo de desintegración.

DESVENTAJAS DE LA COMPRESIÓN DIRECTA

- ✓ La elección de excipientes y activos es más crítica.
- ✓ No se puede formular dosis altas de activo, debido a que presentan características de gran volumen aparente, pobre compresibilidad y flujo.
- ✓ Incompatibilidad con los excipientes.
- ✓ Posibilidad de segregación.
- ✓ Precio alto del diluyente / aglutinante.

EXCIPIENTES PARA COMPRESIÓN DIRECTA

Los excipientes de compresión directa son sustancias inertes capaces de compactarse sin dificultad cuando se les adicionan y mezclan cantidades importantes de fármaco. La máxima proporción de material no comprensible, habitualmente constituido por el o los principios activos, que puede incorporar el excipiente para formar el comprimido se conoce como “capacidad de compresión”. Este tipo de excipientes deben ser capaces de promover una buena disgregación y tener unas adecuadas propiedades organolépticas.³

Deben presentar adecuadas características en:

Tamaño de las partículas. Determina la fluidez y capacidad de compresión del excipiente. Además, el tamaño debe ser tal que minimice la segregación en la operación de mezclado de excipientes con el fármaco.

Forma de las partículas. La forma esférica es la que proporciona las mejores propiedades de flujo. Esta forma se consigue obteniendo los excipientes por desecación en lecho fluido o por atomización.

Estado cristalino y de hidratación. Las diferentes formas polimorfas o de hidratación en las que pueden encontrarse algunos excipientes dan lugar a comportamientos diferentes en la compresión.

Desecación. Los excipientes deben estar desecados y presentar una escasa humedad residual.

Densidad. Se aconseja utilizar excipientes de alta densidad, puesto que si el excipiente es ligero y esponjoso, su flujo será inadecuado y el peso del producto incorporado en la matriz resultará bajo, y en consecuencia, se obtendrán comprimidos finos y sin uniformidad de peso.

A continuación se presentan algunos ejemplos de excipientes de compresión directa.

EXCIPIENTE	NOMBRE COMERCIAL	CARACTERÍSTICAS
Celulosa microcristalina	Avicel PH	* Buena compresibilidad. * No requiere adición de lubricante.
Célulosa microfina	Elcema	
Lactosa secada por atomización	Zeparox	* Elevada compresibilidad. * Buenas propiedades de flujo. * Elevada densidad.
Almidón modificado	Starch 1500	* Buen disgregante.
Coprecipitado de sacarosa-dextrina	DI-PAC	* Buenas propiedades de flujo. * Sensible a la humedad.
Dextrosa-maltosa	Emdex	
Fosfato dicálcico	Emcompress	* Insoluble en agua. * Buenas propiedades de flujo.

Tabla 18. Excipientes de compresión directa

9.2 EVALUACIONES A LOS POLVOS

EVALUACIONES REOLÓGICAS

La Reología se encarga del estudio de las propiedades de flujo de los gases, líquidos y sólidos cuando se someten a la acción de una fuerza.²⁶ Existen métodos para la medición de dichas propiedades en polvos como:

- Ángulo de reposo
- Distribución de tamaño de partícula
- Forma y textura de la partícula
- Velocidad de flujo estático y dinámico

ÁNGULO DE REPOSO

Es definido como el ángulo entre la horizontal y la pendiente de polvos bajo la acción de la aceleración de la gravedad. Es una determinación relativa de la fricción, entre partículas del polvo y la determinación de la cohesividad de las partículas, la cual se ve afectada por el tamaño de partícula. Entre los factores que modifican el ángulo de reposo se encuentran la superficie, tamaño y forma de la partícula y el contenido de humedad. Se pueden hacer varias generalizaciones con respecto a este parámetro:²

Calificación de desempeño de flujo	Ángulo de reposo (grados)
Excelente	25 – 30
Muy bueno	31 – 35
Bueno	36 – 40
Normal	41 – 45
No bueno	46 – 55
Malo	56 – 65
Muy malo	66 – 90

Tabla 19. Ángulo de reposo

TAMAÑO DE PARTÍCULA

Las partículas grandes (250 μm) secas fluyen mejor que las partículas pequeñas porque tienen mayor masa y porque existe una menor fuerza superficial. Partículas pequeñas (menores a 149 μm) crean problemas de mezclado porque tienen un área superficial muy alta, lo que puede ocasionar fuerzas electrostáticas fuertes como resultado del proceso y la fricción interparticular provocado por el movimiento.²⁷

VELOCIDAD DE FLUJO ESTÁTICO O INTRÍNSECO

La fluidez de polvos es definida como la facilidad que tienen de fluir libremente y en relación al cambio de posición de las partículas individuales formando un lecho de polvo; la fluidez del polvo está fuertemente relacionada a las propiedades físicas de las partículas tales como fuerza de fricción y fuerzas cohesivas.³²

VELOCIDAD DE FLUJO DINÁMICO

Es definida como la facilidad del polvo que tiene de fluir aplicando un movimiento mecánico con el objetivo de disminuir las fuerzas cohesivas y aumentar las fuerzas de fricción induciendo el cambio de posición de las partículas individuales para la formación de un lecho de polvo.

Existen métodos para la predicción de las características de flujo, como son el Índice de Compresibilidad y el Índice de Hausner.³⁰

ÍNDICE DE COMPRESIBILIDAD (Carr)

Está definido como:

$$\text{Índice de Carr (\%)} = (\rho_c - \rho_a / \rho_c) * 100$$

$$\rho_c = m / v_{\text{final}}$$

$$\rho_a = \text{densidad aparente}$$

$$\rho_c = \text{densidad consolidada}$$

$$m = \text{masa}$$

$$v_{\text{final}} = \text{volumen final}$$

Índice de compresibilidad (%)	Flujo
5 – 10	Excelente
11 – 15	Muy bueno
16 – 20	Bueno
21 – 25	Normal
26 – 31	No bueno
32 – 37	Pobre
38 > 45	Muy pobre

Tabla 20. Índices de compresibilidad²

ÍNDICE DE HAUSNER

Es la relación de la densidad compactada entre la densidad aparente; proporciona información sobre la fricción interparticular; valores < 1.25 indican buenas propiedades de flujo y valores > 1.5 indican pobres propiedades de flujo³⁰. Está definida como:

$$\text{Índice de Hausner} = \rho_c / \rho_a$$

ρ_a = densidad aparente

ρ_c = densidad consolidada

EVALUACIONES FISICOQUÍMICAS

MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO

Se le considera uno de los métodos directos más exactos para medir el tamaño de partícula. El modo en que se determina el tamaño de las partículas es directo e individual, la medición lineal de las partículas se hace por comparación con una escala calibrada que por lo general está incorporada en el microscopio.³⁴

HUMEDAD

La humedad de un material comprende todas aquellas sustancias (especialmente al agua) que se volatilizan por calentamiento y producen una pérdida de peso. La humedad está presente en la mayor parte de los productos a granel e indica determinadas características decisivas para el comercio y la producción, por ejemplo:

- Formación de grumos en caso de polvo
- Estabilidad microbiológica
- Propiedades de fluidez y viscosidad
- Calidad comercial
- Concentración o pureza

ANÁLISIS TÉRMICO

Incluye a todos los métodos en los cuales se mide una propiedad fisicoquímica como función de la temperatura. Las propiedades que se pueden medir con el análisis térmico son: ⁴²

- Propiedades mecánicas en el análisis mecánico
- Calor específico, esfuerzo mecánico y deformación con el análisis termomecánico
- Calor específico en calorimetría diferencial de barrido

CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO

Es una técnica que se emplea para estudiar el comportamiento de un material cuando se somete a un calentamiento. Se usa para analizar las transiciones térmicas que sufre el material a causa del calentamiento.

La transición térmica se divide en: transiciones vítreas, cristalización y fusión.

Transición Vítrea: Cuando existe un mayor flujo de calor significa que hemos obtenido un incremento en la capacidad calorífica del polímero, esto sucede porque el polímero ha sufrido la transición vítrea y de acuerdo a lo anterior, los polímeros poseen una mayor capacidad calorífica por encima de la temperatura de transición vítrea que por debajo.

Cristalización: Por encima de la transición vítrea los polímeros poseen una gran movilidad, se contornean, se retuercen y nunca permanecen en una misma posición durante mucho tiempo.

Cuando alcanzan la temperatura adecuada, han ganado la suficiente energía como para adoptar una disposición sumamente ordenada, a la cual se le llama cristales.

Fusión: Si seguimos calentando nuestro polímero finalmente llegaremos a otra transición térmica que se denomina como fusión. Cuando alcanza la temperatura de fusión del polímero, los átomos comenzarán a separarse, es decir, las cadenas abandonan sus arreglos ordenados y comienzan a moverse libremente.⁴²

DIFRACCIÓN DE RAYOS X

La difracción de rayos X se basa en la medida de la emisión, absorción, dispersión, fluorescencia y difracción de la radiación. Es la identificación cualitativa de la composición atómica de una muestra cristalina. Los picos más altos y delgados de un difractograma refleja una mayor cristalinidad del compuesto. Los picos anchos y bajos de un difractograma es sinónimo de que existen una mayor cantidad de partículas amorfas. El estado cristalino de cada uno depende del tratamiento por el cual ha sido obtenido.

9.3 EVALUACIONES AL COMPRIMIDO

CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

Consiste en evaluar la apariencia visual, color, olor, sabor y textura de los comprimidos.

CARACTERES GEOMÉTRICOS

Estas evaluaciones son de rutina, se realiza con la ayuda de un vernier, para determinar el diámetro y espesor.

MASA

La cantidad colocada en la matriz determinará la masa de la tableta resultante. Es necesaria esta medición porque la formulación de las tabletas debe proporcionar una dosis asignada. Es necesario llevar un control durante la producción, y verificar periódicamente la masa de las tabletas para evitar desviaciones que pueden provocar costos innecesarios.

RESISTENCIA A LA RUPTURA

La *dureza* es definida como la resistencia de un espécimen contra la penetración dentro de su superficie. Es una cualidad según sea su valor podrá o no resistir las manipulaciones de envasado, transporte, etc. Tiene cierta relación con la presión de compactación.

FRIABILIDAD

Es la capacidad que tienen los comprimidos a resistir las fuerzas tangenciales con escasa pérdida de sustancia. Es la medida de la resistencia de los comprimidos a la abrasión. La prueba se realiza solo una vez, expresándose la pérdida de masa en %, considerándose satisfactoria si es igual o inferior al 1 %.⁴⁷

DESINTEGRACIÓN

La desintegración del comprimido es el proceso por el cual se deshace en unidades menores cuando se pone en contacto con un líquido. Según la USP-24 la prueba se realiza utilizando un mínimo de 6 tabletas o grageas cuyo diámetro sea inferior a 15 mm. El tiempo de desintegración no implica la solubilización completa de las tabletas o la de sus principios activos, si no que se define como el tiempo necesario para que las tabletas muestra se desintegren y que quede sobre la malla del aparato de prueba un residuo en forma de masa suave, sin núcleo palpablemente duro.^{32, 47}

9.4 COMPRESIÓN

ETAPAS EN EL PROCESO DE COMPACTACIÓN

La formación de un comprimido a partir de una mezcla de polvos de un granulado ocurre en varias etapas:

- ♣ Rearreglo de partículas.
- ♣ Deformación elástica.
- ♣ Deformación plástica.
- ♣ Fragmentación.

El tipo de deformación depende de la velocidad y la magnitud de la fuerza aplicada así como la duración de la tensión local y las propiedades físicas del material.³⁸

ENLAZAMIENTOS DENTRO DE UN COMPRIMIDO

Los mecanismos para la formación de los cuerpos partícula – partícula, de manera general, pueden ser adhesión y cohesión. Así las atracciones entre superficies de diferente material son llamadas fuerzas de adhesión y las atracciones interparticulares de superficies del mismo material son llamadas fuerzas de cohesión.³⁸

Los mecanismos son 5 según Rumpf:

1. Puente sólido (fusión, cristalización, reacciones químicas y aglutinantes endurecidos).
2. Enlaces debidos a líquidos móviles (fuerzas de tensión capilar y superficial).
3. Puente de aglutinante sin movimiento libre (aglutinante viscoso y capas de adsorción).
4. Atracción entre partículas sólidas (fuerzas moleculares y electrostáticas).
5. Enlaces relacionados a la forma (entrelazamientos o atrapamiento mecánico).

Puentes Sólidos

Los puentes sólidos debido a fusión, difusión “propia” de átomos entre superficie y recristalización de materiales solubles en los compactos.

Fuerzas Intermoleculares

Es un término colectivo para todas las fuerzas de enlace que actúan entre las superficies separadas por alguna distancia. Así el término de fuerzas intermoleculares incluye a las fuerzas de Van der Waals. Estas operan tanto en ambiente de vacío como en gas o líquido a una distancia aproximadamente de 100 – 1000 Å. Dentro de las fuerzas de Van der Waals encontramos a las fuerzas de London.³⁸

Fuerzas de London

Son fuerzas intermoleculares que actúan entre todos los átomos, independientemente de su polaridad o de su carga eléctrica.

Deben su origen al momento eléctrico variable producido por el movimiento de los electrones en sus órbitas atómicas, son capaces de inducir un momento correspondiente en un átomo o ion adyacente, y así conducir una atracción.²⁰

Fuerzas electrostáticas

La mayoría de los polvos poseen carga electrostática; sin embargo la magnitud de estas fuerzas es mucho más pequeña que las fuerzas de Van der Waals y estas por lo tanto contribuyen muy poco a la fuerza final de formación del granulo.

Fuerzas de Hidrógeno

Se lleva acabo si el polo negativo de un dipolo fuerte se acerca al extremo cargado positivamente de otro que consiste en un átomo de hidrógeno. La fuerza resultante es una interacción particularmente fuerte, debido a la poca masa y tamaño del átomo de hidrógeno que le permite acercarse al átomo eléctrico negativo y establecer el enlace.³¹

Para la fabricación de comprimidos se considera lo siguiente:

El proceso de compresión se divide en:

- a) Reempaque (acomodamiento).
- b) Deformación de punto de contacto.
- c) Fragmentación y / o deformación.
- d) Unión de partículas.
- e) Deformación de cuerpos sólidos.
- f) Descompresión.
- g) Eyección.

Reempaque

Es la colocación del granulo en la matriz, asegurándose que el volumen de llenado sea constante y uniforme, de modo que la variación del peso de los comprimidos sea mínima.

Deformación de puntos de contacto

Es la fuerza aplicada a un material provocando una deformación, si la deformación desaparece totalmente, entonces es una deformación elástica.

Una deformación que no es recuperada después de la tensión por presión, entonces es una deformación plástica. Cuando las partículas se encuentran cerca sin llenar los vacíos entre ellas

puede ocurrir un aumento en la fuerza de compresión causando una deformación en los puntos de contacto, la cual aumenta el área de contacto verdadera y la formación de áreas de unión potencial.

Fragmentación y deformación

La existencia de una presión alta puede provocar la fractura dentro de las partículas, las cuales pueden provocar grietas. La fragmentación aumenta el número de partículas y áreas superficiales nuevas las cuales son área de unión potencial.

Unión o enlazamiento

Existen varios mecanismos de enlazamiento, los cuales son:

1. Enlazamientos mecánicos: Propone que bajo presión las partículas presentan una deformación frágil plástica o elástica, dando así una interacción de los bordes de las partículas formando una unión mecánica.
2. Enlazamiento intermolecular: Propone que bajo una presión los puntos de contacto, nuevos y limpios en su superficie están lo bastante cerca para poder unirse bajo fuerzas de Van der Waals obteniendo partículas sólidas.

Eycción

Cuando el comprimido es retirado de la matriz, ocurre una elevación de la presión lateral dentro de la pared de la matriz, provocando un desplazamiento elástico del comprimido, aumentando su volumen entre un 2 y un 10 % al salir de la matriz.

9.5 TABLETEADORAS

GENERALIDADES

La parte esencial la constituye la matriz y los punzones. Los dispositivos se ajustan de modo tal, que hay dos tipos de máquinas, las de impacto o excéntricas y las rotativas. En las excéntricas la presión de compactación se hace desde el punzón superior, el inferior la soporta conjuntamente con el granulado; en el ciclo final este punzón inferior eyecta el comprimido formado.

En las rotativas el esfuerzo de compresión es compartido tanto por el punzón superior como inferior. Para los volúmenes de producción reducidos o con muy diversos formatos se prefiere la excéntrica, también para la granulación en seco; para volúmenes de producción grandes se prefieren las rotativas, máquinas más complicadas que las otras, pero de gran rendimiento.⁴⁵

PARTES DE UNA TABLETEADORA

- ✓ Tolva
- ✓ Punzón Superior
- ✓ Punzón inferior
- ✓ Matriz
- ✓ Platina
- ✓ Zapata
- ✓ Razador
- ✓ Control de masa
- ✓ Control de dureza

TABLETEADORAS EXCÉNTRICAS

También llamadas de impacto, alternantes o monopunzónicas. Sus partes principales son:

Matriz: bloque de acero cilíndrico perforado por uno o más agujeros cilíndricos verticales.

Punzones: móviles, superior e inferior. Los movimientos verticales de ambos son regulables, el del punzón superior por medio de una excéntrica, que le da la denominación a la máquina.

La platina de compresión fija: alberga la matriz y representa la pista donde transcurren los eventos diagramados en la animación inferior.

La tolva-zapata: con una función doble, asentada sobre la platina ésta le sirve de piso; es móvil y por su parte superior se carga el granulado con los polvos adicionales para comprimir, al moverse en la platina pasa sobre la matriz y deposita en el hueco una cantidad de material. Al terminar el ciclo de compresión y volver a pasar, empuja en función de zapata, el comprimido terminado, sacándolo de línea a un canal de caída. La tolva puede tener movimiento de vaivén o bien circular.

Las fases de compresión en las tableteadoras excéntricas son:

Alimentación: El punzón superior está en la parte más alta de su carrera, y deja libre el área de trabajo a la tolva; el punzón inferior se halla en lo más bajo de su carrera.

La tolva avanza sobre la platina y llena el hueco de la matriz con granulado. Se retira por el mismo camino, enrasando por retiro el exceso de material.

Compresión: Se inicia la carrera hacia abajo del punzón superior; se produce la entrada del mismo en la matriz y la compresión del granulado.

Eycción: Se retira el punzón superior y asciende el inferior elevando, en su carrera, el comprimido terminado que aflora a la superficie de la platina. Al avanzar la tolva para reiniciar el ciclo, empuja con su zapata el comprimido terminado, al tiempo que bruscamente desciende el punzón inferior, creando de nuevo la cavidad dentro de la matriz. Todos los movimientos están sincronizados por árboles de levas movidos por motor eléctrico.

Las regulaciones fundamentales son:

Calce de la matriz y punzones: Se fija la matriz en la platina por medio de tomillos o pernos, lo mismo se hace con los punzones. Estos se ajustarán estando dentro de la matriz, y colocando un poco de almidón entre ambos, a fin, de que no se perfilen los bordes al tocarse entre sí. El ajustado final se probará moviendo la máquina a mano suavemente, cuidando en especial el momento de entrada del punzón superior dentro de la matriz.

Ajuste de masa: La excursión hacia abajo del punzón inferior está limitada por una silla regulable; el ajuste de la misma, por medio de un sinfín y contra-tornillo correspondiente, fijará el volumen de la cámara de compresión y con ello la masa. Este ajuste es sólo aproximado y se hará con el granulado genuino a comprimir.

Ajuste de presión-dureza: Aflojando el tomillo-retén de la excéntrica se libera la excursión del punzón superior; se calibra por tanteo (la platina de la excéntrica tiene marcas de referencia, no exacta), y se ajusta fuertemente el tomillo-retén. Se prueba a mano, con la tolva ya cargada, y si no se advierte obstrucción mecánica se pone en marcha el motor.

Casi todas las excéntricas tienen transmisión por embrague, de modo que bajando la palanca del mismo, se prueba brevemente la máquina.

Si todo está en orden se comienza la compresión. Los comprimidos que resultan de los primeros minutos de trabajo se desdeñan; esa producción va al granulador oscilante reciclándose para

mezclarlo con el resto del granulado. Esta etapa constituye el “asentado” de la máquina. Una vez producida la entrada en régimen —que se corrobora por la constancia de peso y dureza— se hace un ensayo “previo” de la producción, determinándose peso promedio, dureza al esclerómetro y tiempo de desintegración. Si se halla dentro de las normas, se continúa la elaboración hasta el fin. Debe realizarse permanentemente el control de peso promedio, *in situ*.

TABLETEADORAS ROTATIVAS

La tolva-zapata de la excéntrica era móvil, en tanto que la matriz y la platina eran fijas. En las rotativas en cambio, la tolva es fija y la función de zapata de eyección la cumple otra pieza. La matriz y los punzones están adosados a una platina circular y se desplazan con ésta, que tiene un movimiento giratorio horizontal.

La platina tiene una serie de matrices a la que acompañan en su giro, sus correspondientes punzones (superior e inferior).

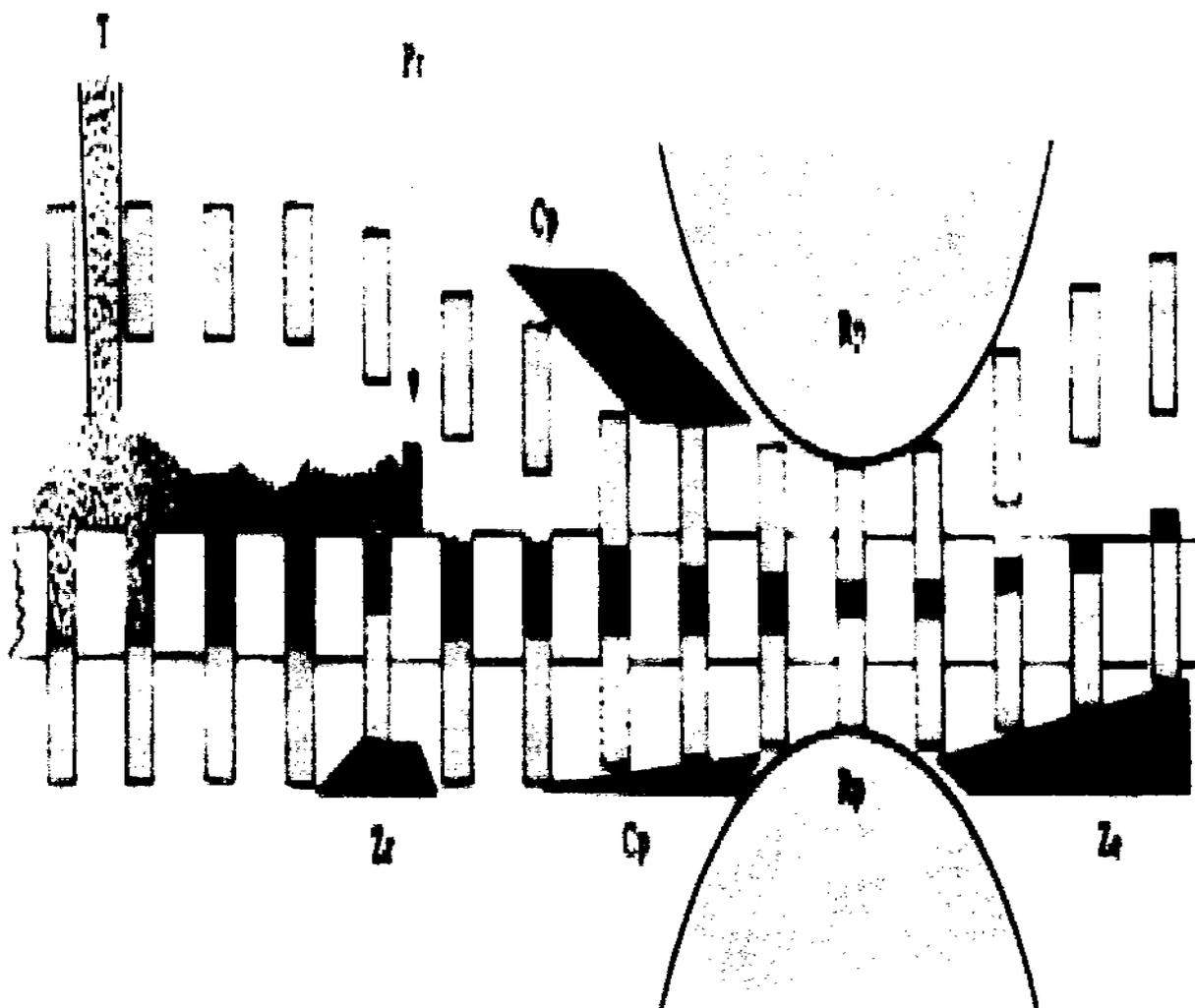
Las fases de compresión son las siguientes:

Alimentación: La platina, en su marcha, pasa bajo la tolva fija y se carga de granulado. La cantidad de carga es superior al peso fijado; al continuar la platina su carrera los punzones inferiores se encuentran con la zapata (Zr) que regula el volumen final, rechazando el excedente, que es quitado por la pestaña (Pr).

Precompresión: Etapa característica de las rotativas: para cumplir un empaquetamiento suave, dos cuñas de acero (Cp) producen una ligera compresión—desde arriba y desde abajo— engendrando la deformación elástica y el reacomodo de los gránulos.

Compresión: Al terminar la zona de cuñas de compresión los punzones se encuentran con las ruedas de presión (Rp) que con un ligero toque terminan la compresión, produciendo la deformación plástica y el forjado. El comprimido queda terminado.

Eyección: Continuando su giro, la platina se encuentra con una pestaña de eyección que saca el comprimido fuera de pista, hacia un canal de caída.



- | | |
|--------------------------|-------------------------|
| T = tolva | Pr = pestaña reguladora |
| Rp = ruedas de presión | Zp = zapata reguladora |
| Cp = cuñas de compresión | Ze = zapata de eyección |

Figura 34. Partes de una tableteadora

ANEXO II

10. DATOS DE RESISTENCIA A LA RUPTURA

Comprimido	Resistencia a la ruptura (kp)
1	3.2
2	3.1
3	3.1
4	3.2
5	3.3
6	3.0
7	3.1
8	3.2
9	3.4
10	3.0

Promedio	3.16
D.S	0.126
C.V	4.00 %

Tabla 21. Resultados de resistencia a la ruptura para comprimidos elaborados a una dureza de 3 kp

Resistencia a la ruptura para comprimidos estandarizados a 3 kp

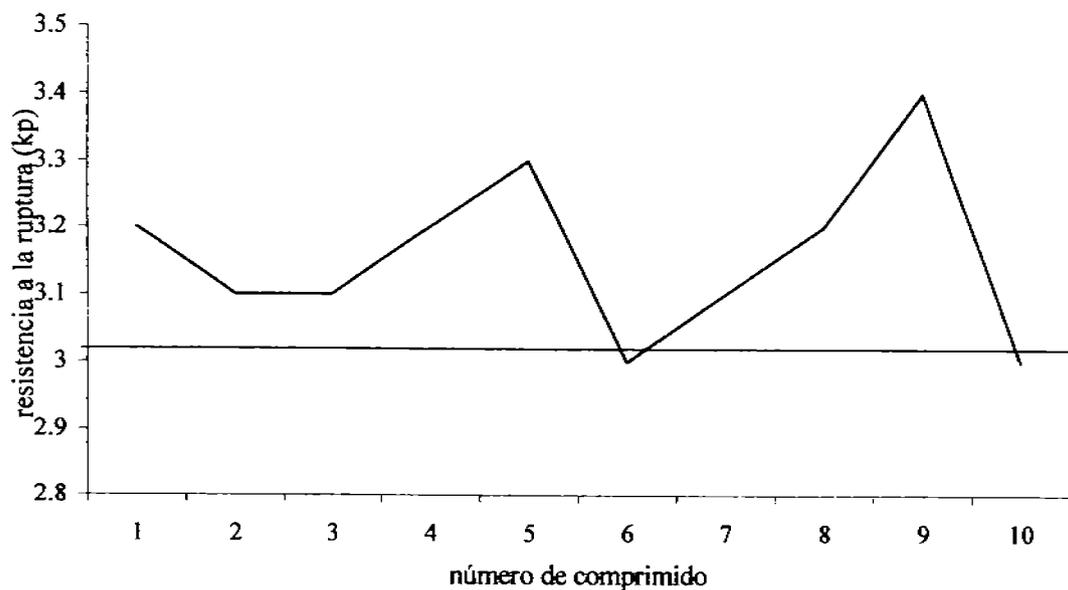


Figura 35. Variación de resistencia a la ruptura para comprimidos elaborados a una dureza de 3 kp

Comprimido	Resistencia a la ruptura (kp)
1	6.3
2	6.3
3	6.2
4	5.9
5	6.0
6	6.1
7	6.0
8	6.3
9	6.2
10	6.1

Promedio	6.14
D. S	0.142
C.V	2.328 %

Tabla 22. Resultados de resistencia a la ruptura para comprimidos elaborados a una dureza de 6 kp

Resistencia a la ruptura para comprimidos estandarizados a 6 kp

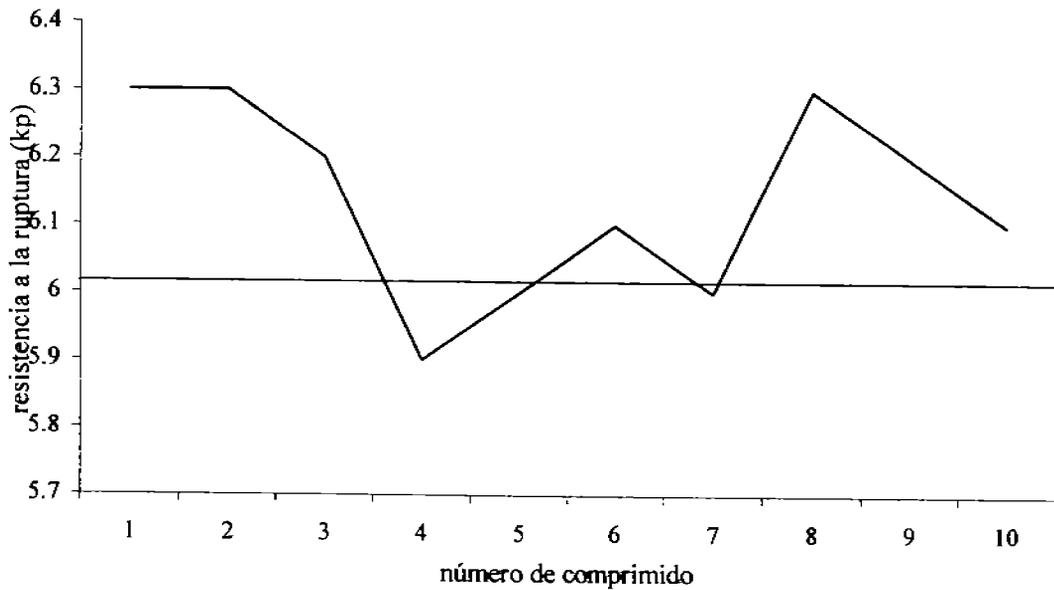


Figura 36. Variación de resistencia a la ruptura para comprimidos elaborados a una dureza de 6 kp

Comprimido	Resistencia a la ruptura (kp)
1	9.2
2	9.2
3	9.0
4	9.3
5	9.0
6	8.9
7	8.9
8	9.1
9	9.1
10	9.0

Promedio	9.07
D.S	0.133
C.V	1.474 %

Tabla 23. Resultados de resistencia a la ruptura para comprimidos elaborados a una dureza de 9 kp

Resistencia a la ruptura para comprimidos estandarizados a 9 kp

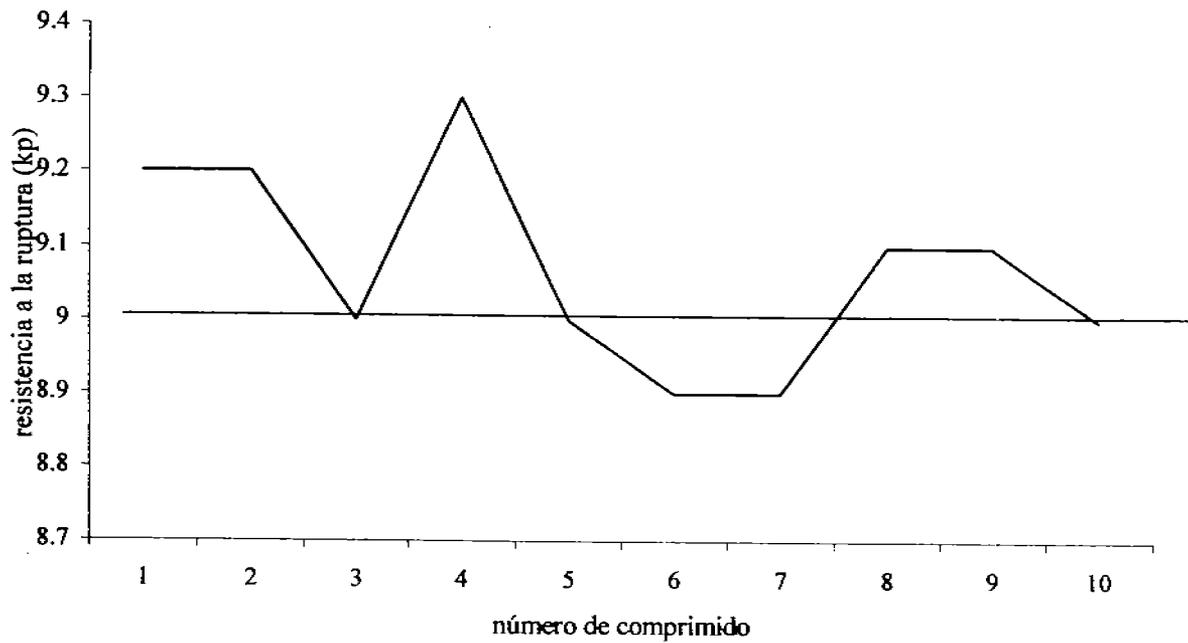


Figura 37. Variación de resistencia a la ruptura para comprimidos elaborados a una dureza de 9 kp

Comprimido	Resistencia a la Ruptura (kp)
1	11.9
2	12.1
3	12.3
4	12.1
5	12.3
6	11.9
7	12.0
8	12.0
9	12.2
10	12.1

Promedio	12.09
D.S	0.144
C.V	1.198 %

Tabla 24. Resultados de resistencia a la ruptura para comprimidos elaborados a una dureza de 12 kp

Resistencia a la ruptura para comprimidos estandarizados a 12 kp

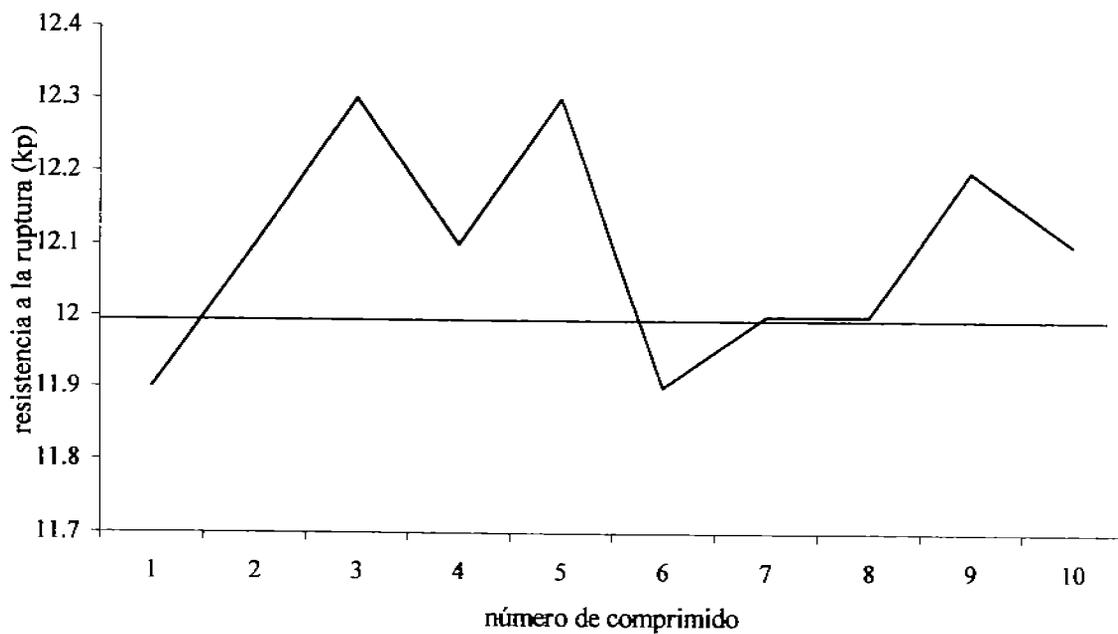


Figura 38. Variación de resistencia a la ruptura para comprimidos elaborados a una dureza de 12 kp

10.1 DATOS DE MASA

Comprimido	Masa (mg)	Dureza (kp)
1	404	3.2
2	402	3.1
3	403	3.1
4	405	3.2
5	399	3.3
6	405	3.0
7	403	3.1
8	405	3.2
9	402	3.4
10	403	3.0

Promedio	403.1
D.S	1.852
C.V	0.4596 %

Tabla 25. Resultados de masa para comprimidos elaborados a una dureza de 3 kp

Variación de masa para dureza de 3 kp

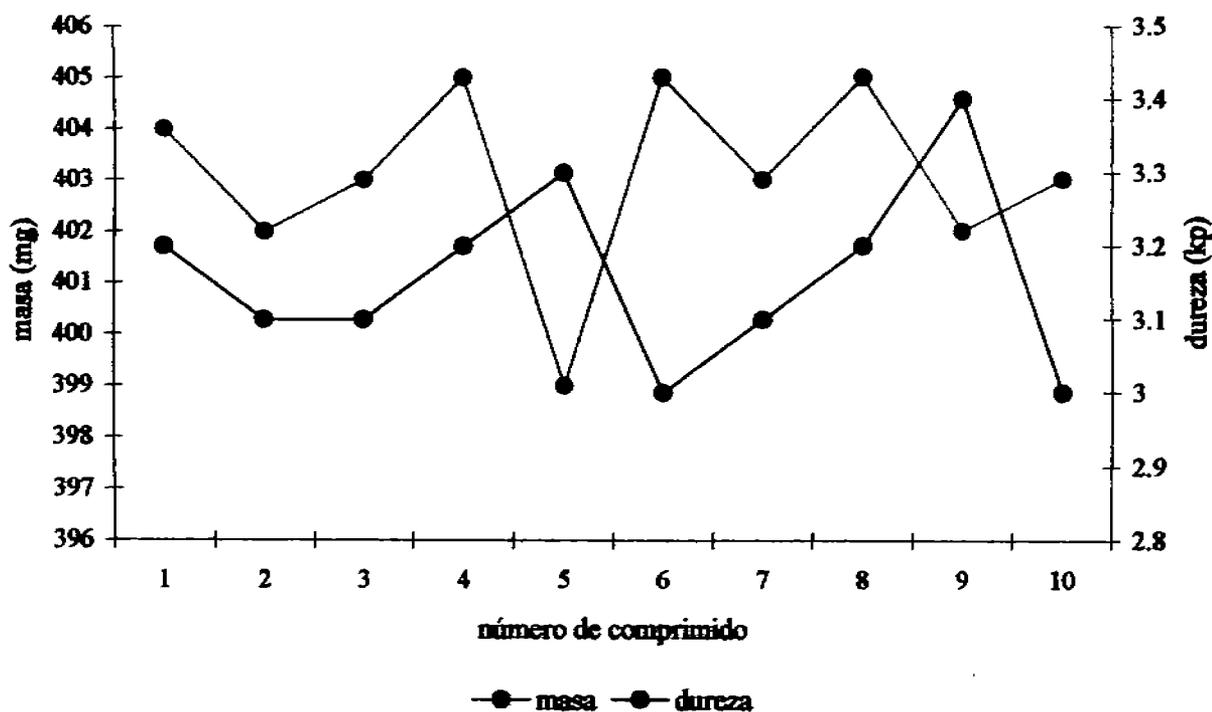


Figura 39. Variación de la masa para comprimidos elaborados a una dureza de 3 kp

Comprimido	Masa (mg)	Dureza (kp)
1	406	6.3
2	405	6.3
3	406	6.2
4	403	5.9
5	402	6.0
6	404	6.1
7	405	6.0
8	408	6.3
9	405	6.2
10	404	6.1

Promedio	404.8
D.S	1.686
C.V	0.4166 %

Tabla 26. Resultados de masa para comprimidos elaborados a una dureza de 6 kp

Variación de masa para dureza de 6 kp

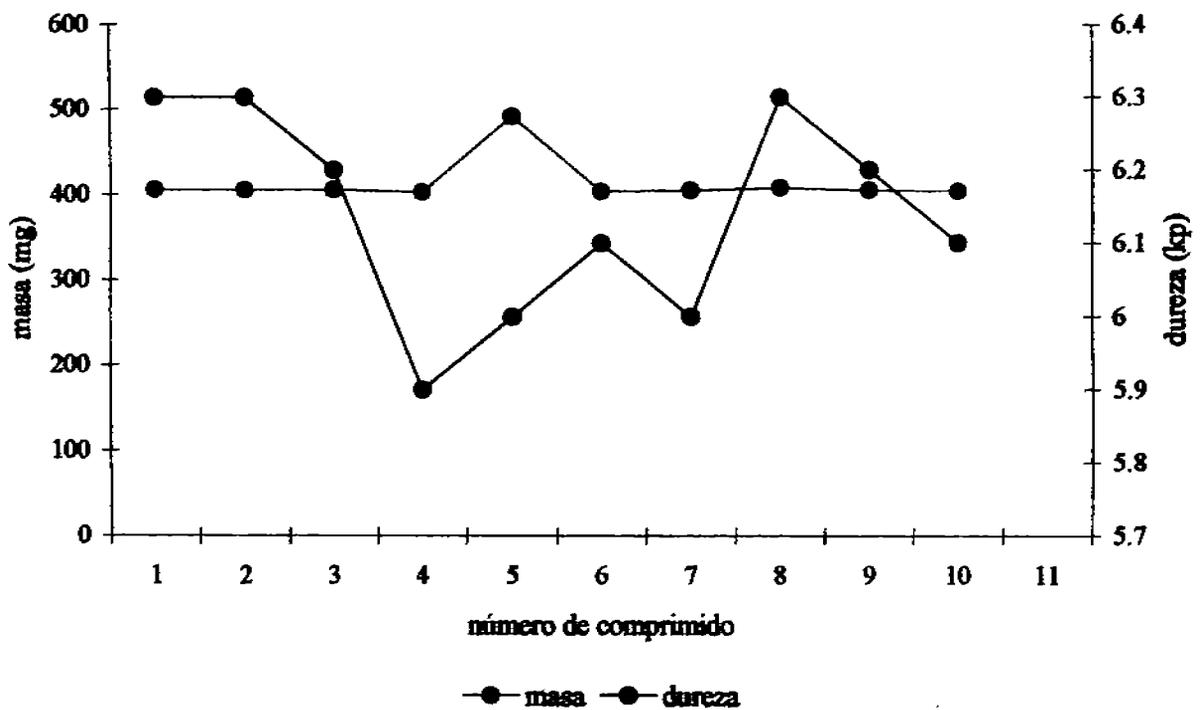


Figura 40. Variación de la masa para comprimidos elaborados a una dureza de 6 kp

Comprimido	Masa (mg)	Dureza (kp)
1	409	9.2
2	408	9.2
3	408	9.0
4	405	9.3
5	403	9.0
6	407	8.9
7	409	8.9
8	406	9.1
9	408	9.1
10	409	9.0

Promedio	407.2
D.S	1.988
C.V	0.4884 %

Tabla 27. Resultados de masa para comprimidos elaborados a una dureza de 9 kp

Variación de masa para dureza de 9 kp

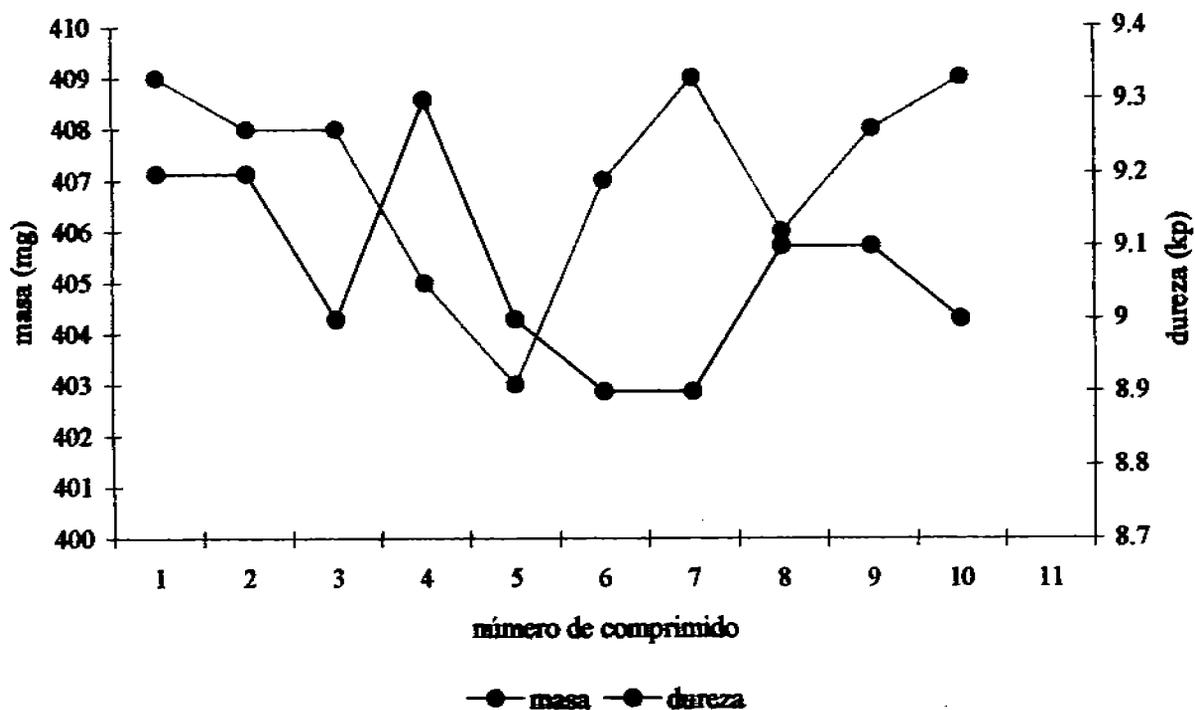


Figura 41. Variación de la masa para comprimidos elaborados a una dureza de 9 kp

Comprimido	Masa (mg)	Dureza (kp)
1	403	11.9
2	403	12.1
3	405	12.3
4	402	12.1
5	405	12.3
6	406	11.9
7	403	12.0
8	404	12.0
9	403	12.2
10	406	12.1

Promedio	404.0
D.S	1.414
C.V	0.35 %

Tabla 28. Resultados de masa para comprimidos elaborados a una dureza de 12 kp

Variación de masa para dureza de 12 kp

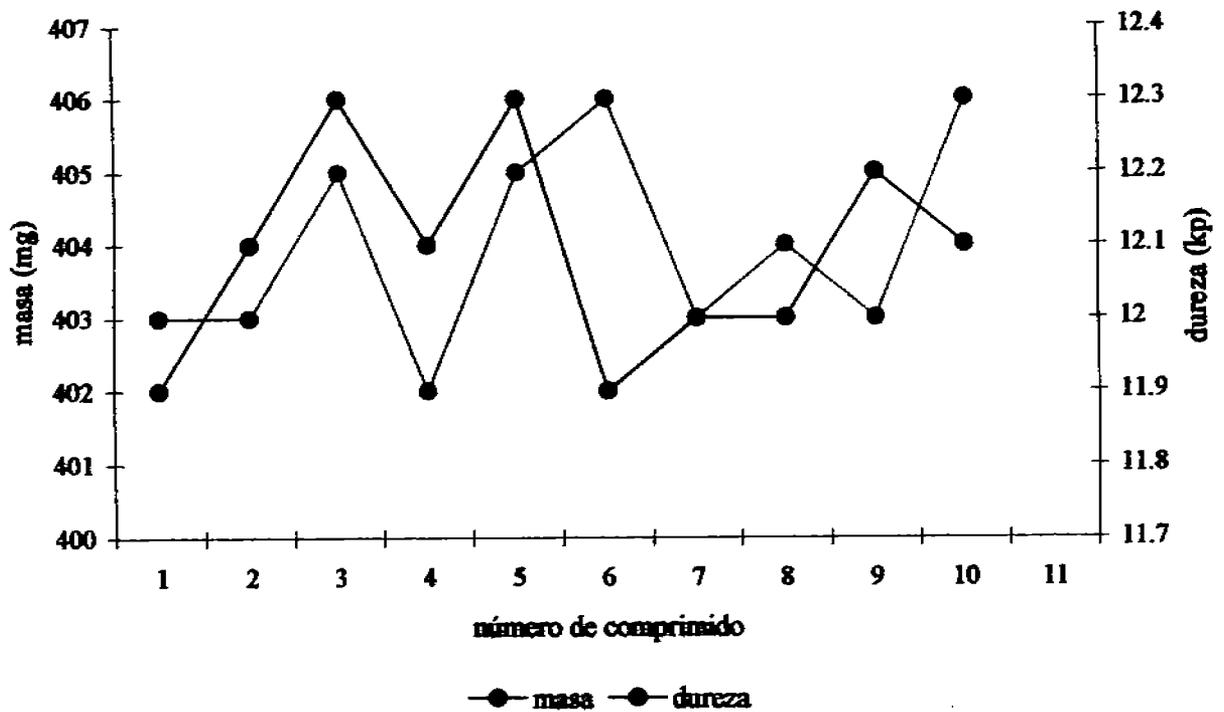


Figura 42. Variación de la masa para comprimidos elaborados a una dureza de 12 kp

10.2 DATOS DE DIÁMETRO Y ESPESOR

Comprimido	Diámetro (mm)	Espesor (mm)	Dureza (kp)
1	11.17	5.99	3.2
2	11.20	5.99	3.1
3	11.19	6.01	3.1
4	11.35	6.01	3.2
5	11.17	6.08	3.3
6	11.29	6.0	3.0
7	11.20	5.98	3.1
8	11.17	6.02	3.2
9	11.19	6.02	3.4
10	11.19	5.98	3.0

Promedio	11.212	6.008
D.S	0.059	0.029
C.V.	0.5331 %	0.4887 %

Tabla 29. Resultados de espesor y diámetro para comprimidos elaborados a una dureza de 3 kp

Variación del espesor y diámetro para comprimidos elaborados a una dureza de 3 kp

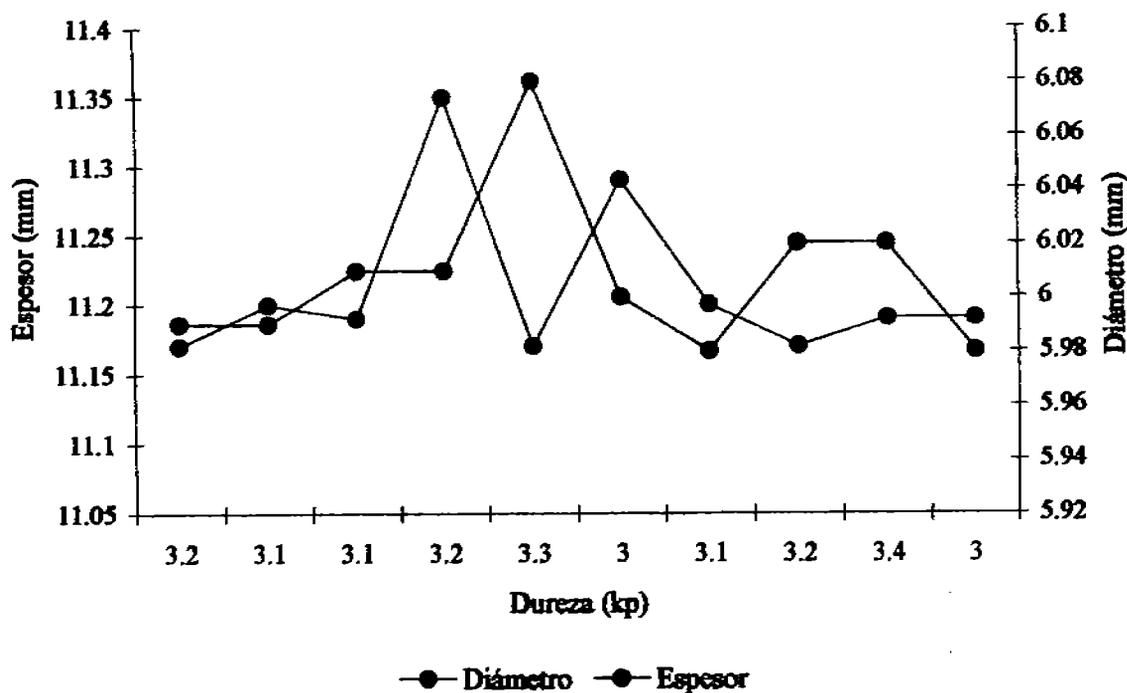


Figura 43. Variación del espesor y diámetro para comprimidos elaborados a una dureza de 3 kp

Comprimido	Diámetro (mm)	Espesor (mm)	Dureza (kp)
1	11.19	5.28	6.3
2	11.16	5.28	6.3
3	11.15	5.30	6.2
4	11.16	5.30	5.9
5	11.16	5.29	6.0
6	11.16	5.30	6.1
7	11.16	5.28	6.0
8	11.19	5.31	6.3
9	11.15	5.27	6.2
10	11.16	5.26	6.1

Promedio	11.164	5.287
D.S	0.014	0.015
C.V.	0.1280 %	0.2963 %

Tabla 30. Resultados de espesor y diámetro para comprimidos elaborados a una dureza de 6 kp

Variación del espesor y diámetro para comprimidos elaborados a una dureza de 6 kp

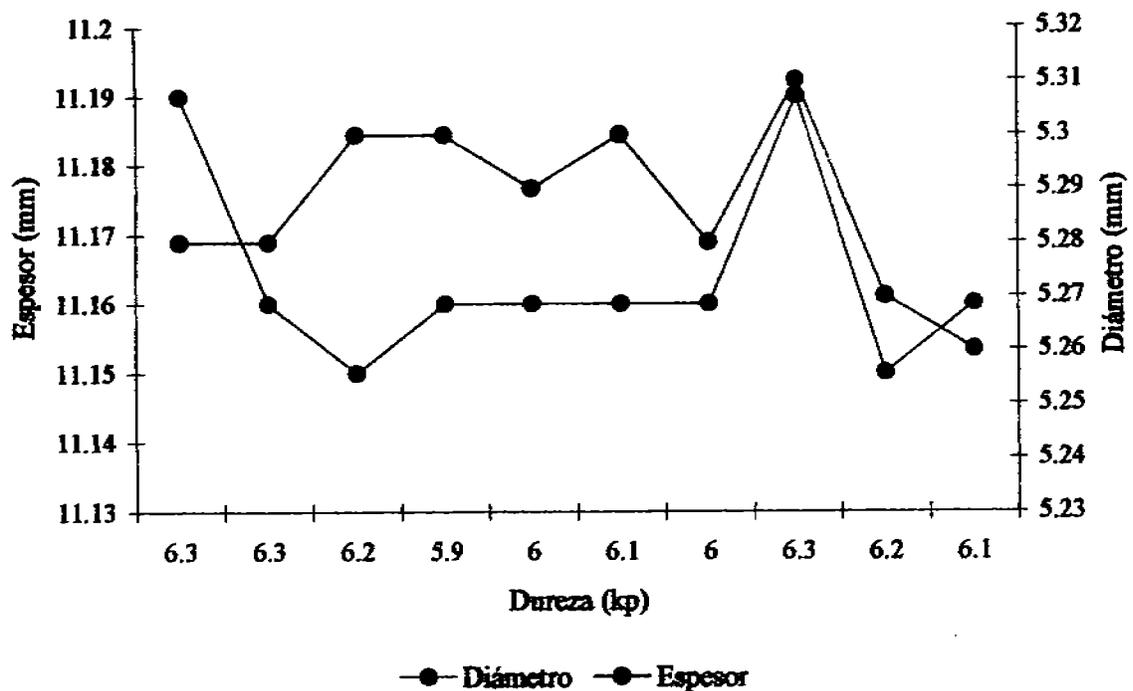


Figura 44. Variación del espesor y diámetro para comprimidos elaborados a una dureza de 6 kp

Comprimido	Diámetro (mm)	Espesor (mm)	Dureza (kp)
1	11.16	4.94	9.2
2	11.16	4.94	9.2
3	11.16	4.93	9.0
4	11.18	4.94	9.3
5	11.16	4.94	9.0
6	11.14	4.95	8.9
7	11.15	4.95	8.9
8	11.15	4.95	9.1
9	11.14	4.95	9.1
10	11.15	4.94	9.0

Promedio	11.155	4.943
D.S	0.011	0.0067
C.V.	0.1056 %	0.1365 %

Tabla 31. Resultados de espesor y diámetro para comprimidos elaborados a una dureza de 9 kp

Variación del espesor y diámetro para comprimidos elaborados a una dureza de 9 kp

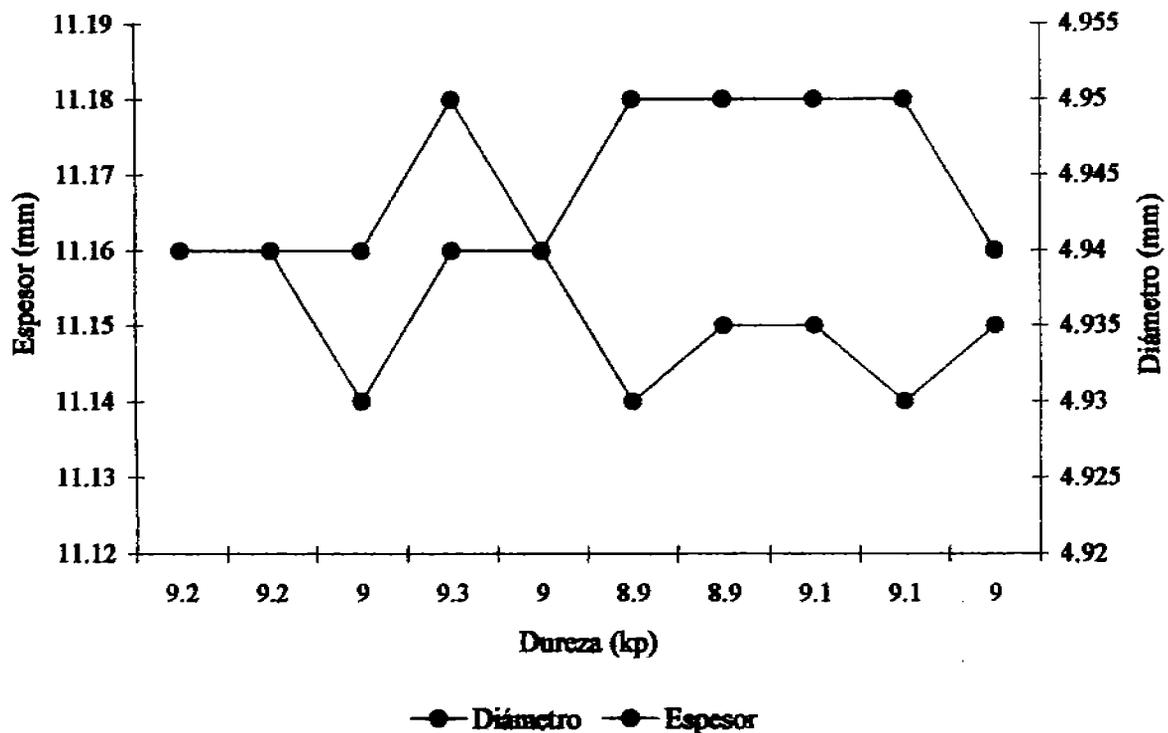


Figura 45. Variación del espesor y diámetro para comprimidos elaborados a una dureza de 9 kp

Comprimido	Diámetro (mm)	Espesor (mm)	Dureza (kp)
1	11.14	4.66	11.9
2	11.15	4.66	12.1
3	11.14	4.67	12.3
4	11.14	4.66	12.1
5	11.14	4.65	12.3
6	11.13	4.64	11.9
7	11.16	4.65	12.0
8	11.14	4.63	12.0
9	11.15	4.64	12.2
10	11.14	4.63	12.1

Promedio	11.143	4.649
D.S	0.0082	0.013
C.V.	0.0738 %	0.2947 %

Tabla 32. Resultados de espesor y diámetro para comprimidos elaborados a una dureza de 12 kp

Variación del espesor y diámetro para comprimidos elaborados a una dureza de 12 kp

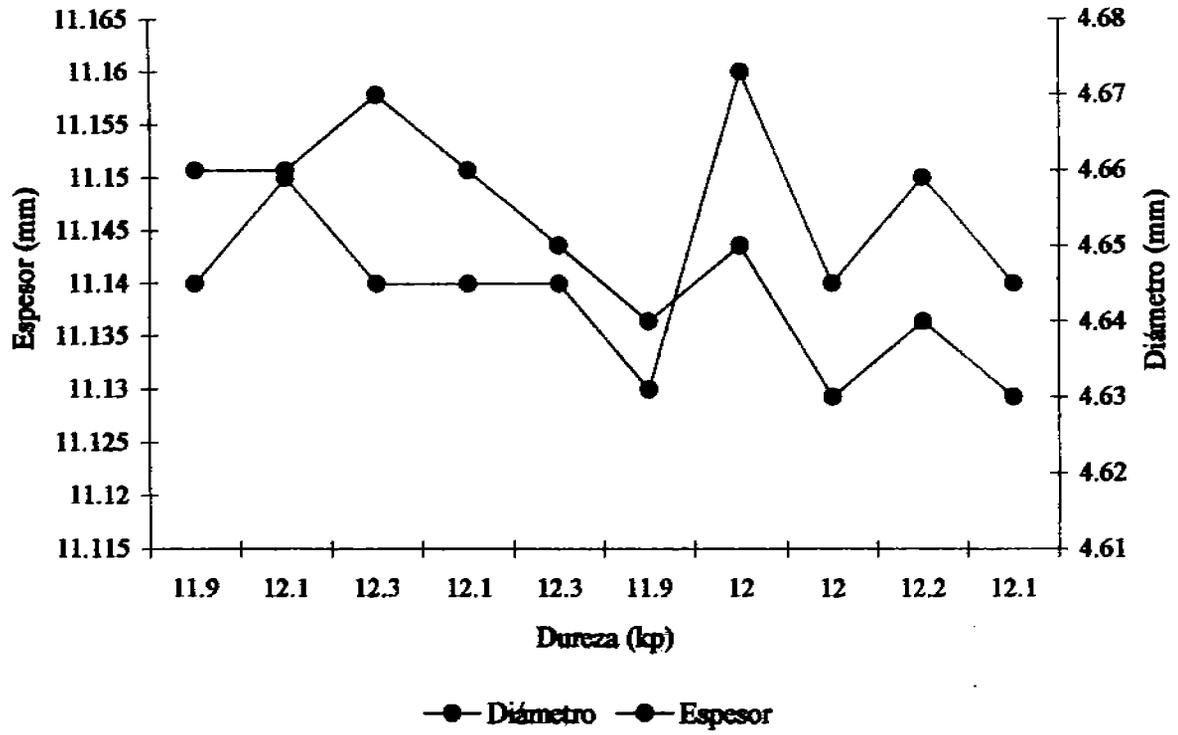


Figura 46. Variación del espesor y diámetro para comprimidos elaborados a una dureza de 12 kp

ANEXO III

Instrument Diagnostic

Date: 10/09/2004 Time: 12:40:42
 Instrument Model: NIRSystems Model 6500
 Serial number: 2082
 Sampling System: RCA
 Amplifier: Reflectance
 Amplifier S/N: 026
 Sampling System S/N: 026
 Test Type: Performance Test
 Scan Range: 1100 - 2500
 User ID: Eddy Kei Noriega Tesista

Noise Test (mA) Scan Range: 1100 - 2500

seg 1 1100 - 1700

seg 2 1700 - 2500

Scan	EOC	P-P	Minimum	Wavelength	Maximum	Wavelength	Bias	RMS	Gain
1	0	0,359	-0,226	2440	0,133	2444	0,016	0,037	1
seg 1		0,095	-0,036	1630	0,059	1392	0,016	0,015	
seg 2		0,359	-0,226	2440	0,133	2444	0,016	0,047	
2	0	0,282	-0,089	2356	0,193	2480	0,016	0,032	1
seg 1		0,097	-0,038	1106	0,059	1380	0,005	0,016	
seg 2		0,282	-0,089	2356	0,193	2480	0,024	0,039	
3	0	0,288	-0,198	2490	0,090	2424	-0,011	0,033	1
seg 1		0,094	-0,061	1532	0,032	1554	-0,002	0,017	
seg 2		0,288	-0,198	2490	0,090	2424	-0,017	0,042	
4	0	0,308	-0,101	2346	0,207	2430	0,022	0,035	1
seg 1		0,075	-0,031	1544	0,044	1384	0,012	0,014	
seg 2		0,308	-0,101	2346	0,207	2430	0,031	0,044	
5	0	0,333	-0,125	2300	0,208	2452	0,013	0,031	1
seg 1		0,082	-0,031	1698	0,051	1562	0,010	0,012	
seg 2		0,333	-0,125	2300	0,208	2452	0,016	0,040	
6	0	0,339	-0,113	2420	0,227	2466	0,013	0,039	1
seg 1		0,078	-0,041	1152	0,037	1604	-0,001	0,013	
seg 2		0,339	-0,113	2420	0,227	2466	0,024	0,050	
7	0	0,343	-0,161	2474	0,182	2460	0,015	0,032	1
seg 1		0,084	-0,032	1690	0,052	1592	0,004	0,014	
seg 2		0,343	-0,161	2474	0,182	2460	0,023	0,041	
8	0	0,322	-0,145	2480	0,177	2428	0,010	0,034	1
seg 1		0,076	-0,039	1382	0,037	1562	-0,006	0,012	
seg 2		0,322	-0,145	2480	0,177	2428	0,022	0,044	
9	0	0,268	-0,111	2498	0,156	2362	0,031	0,030	1
seg 1		0,076	-0,008	1590	0,068	1682	0,028	0,014	
seg 2		0,268	-0,111	2498	0,156	2362	0,032	0,038	
10	0	0,302	-0,188	2304	0,114	2486	-0,018	0,036	1
seg 1		0,118	-0,059	1688	0,059	1384	-0,006	0,015	
seg 2		0,302	-0,188	2304	0,114	2486	-0,028	0,046	

Summary of Noise

Date: 10/09/2004 Time: 12:40:42
 Instrument Model: NIRSystems Model 6500
 Serial number: 2082
 Sampling System: RCA
 Amplifier: Reflectance
 Amplifier S/N: 026
 Sampling System S/N: 026
 Test Type: Performance Test
 Scan Range: 1100 - 2500
 User ID: Eddy Kei Noriega Tesista

seg 1 1100 - 1700
 seg 2 1700 - 2500

Summary of Peak-to-Peak (mA)

	Overall	Seg 1	Seg 2	Seg 3	Seg 4
Minimum	0,268	0,075	0,268		
Average	0,314	0,087	0,314		
Maximum	0,359	0,118	0,359		

Summary of Bias (mA)

	Overall	Seg 1	Seg 2	Seg 3	Seg 4
Minimum	-0,018	-0,006	-0,028		
Average	0,011	0,006	0,014		
Maximum	0,031	0,028	0,032		

Summary of RMS (mA)

	Overall	Seg 1	Seg 2	Seg 3	Seg 4
Minimum	0,030	0,012	0,038		
Average	0,034	0,014	0,043		
Maximum	0,039	0,017	0,050		

Wavelength Accuracy and Bandwidth

Date: 10/09/2004 Time: 12:40:42
 Instrument Model: NIRSystems Model 6500
 Serial number: 2082
 Sampling System: RCA
 Amplifier: Reflectance
 Amplifier S/N: 026
 Sampling System S/N 026
 Test Type: Performance Test
 Scan Range: 1100 - 2500
 User ID: Eddy Kei Noriega Tesista

Wavelength Accuracy and Bandwidth

Scan	Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6	Bandwidth
1	1143,66	1680,79	2166,91	2305,99			9,27
2	1143,66	1680,78	2166,91	2305,99			9,26
3	1143,66	1680,78	2166,90	2305,99			9,27
4	1143,66	1680,78	2166,90	2305,99			9,26
5	1143,66	1680,79	2166,91	2305,99			9,26
6	1143,66	1680,79	2166,91	2306,00			9,26
7	1143,66	1680,78	2166,91	2305,99			9,27
8	1143,66	1680,78	2166,90	2305,99			9,26
9	1143,67	1680,79	2166,91	2305,99			9,27
10	1143,66	1680,78	2166,91	2305,99			9,27

Summary of Accuracy and Bandwidth

	Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6	Bandwidth
Average	1143,66	1680,78	2166,91	2305,99			9,26
Delta	0,03	-0,12	0,19	-0,11			-0,74
S/D	0,003	0,002	0,003	0,003			0,005
Max	1143,67	1680,79	2166,91	2306,00			9,27
Min	1143,66	1680,78	2166,90	2305,99			9,26
Max-Min	0,0104	0,0054	0,0103	0,0107			0,0162

Operation Qualification

Instrument Model: NIRSystems Model 6500
 Serial number: 2082
 EPROM Version: 32
 Wavelength Rev: C
 Motherboard S/N: 94091876
 Sampling System: RCA
 Amplifier: Reflectance
 Amplifier S/N: 026
 Sampling System S/N: 026
 Test Type: Performance Test
 Scan Range: 1100 - 2500
 User ID: Eddy Kei Noriega Tesista

10 samples taken at 32 scans/sample

Noise Test (mA) Scan Range: 1100 - 1700

Test	Specification	Actual	Valid
P-P	0,250	0,087	Yes
RMS	0,020	0,014	Yes
Bias	0,100	0,006	Yes

Scan Range: 1700 - 2500

Test	Specification	Actual	Valid
P-P	0,000	0,314	N/A
RMS	0,045	0,043	Yes
Bias	0,100	0,014	Yes

Scan Range:

Test	Specification	Actual	Valid
P-P			
RMS			
Bias			

Scan Range:

Test	Specification	Actual	Valid
P-P			
RMS			
Bias			

Date: 10/09/2004

Time: 12:40:42

Operation Qualification

Bandwidth Test

Nominal	Specification	Actual	Valid
10,0	+/-1,0	9,26	Yes

Wavelength Accuracy

Wavelength	Specification	Accuracy	Precision < 0,015	Valid
1143,66	1143,63+/-0,30	0,03	0,003	Yes
1680,78	1680,90+/-0,30	-0,12	0,002	Yes
2166,91	2166,72+/-0,30	0,19	0,003	Yes
2305,99	2306,10+/-0,30	-0,11	0,003	Yes

Date: 10/09/2004

Time: 12:40:42

Operator: _____

BIBLIOGRAFÍA

12. BIBLIOGRAFÍA

1. ALDRIDGE, P. K. EVANS, C. L. et. al. Near Infrared Reflectance Analysis: Features and Applications in Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 1993, 48 (1), 3 – 20.
2. AMADOR GONZALEZ, ENRIQUE. Caracterización Física y Mecánica de lactosas para Compresión Directa. Tesis de Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán – UNAM. 2001. pp. 118 – 120.
3. ANSEL, HOWARD C. **Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms**. 3ª ed. Ed. Lea & Febiger. Philadelphia, 1981. pp.75 - 254.
4. BLANCO, M. et. al. Some Applications of Near-Infrared Reflectance Analysis in the Pharmaceutical Industry. J. Pharm. Biomed. Anal. (1994), 183, 298.
5. BONANO A. S., GRIFFIHS P.R., Review of Process and Non-Invasive Near-Infrared and Infrared Spectroscopy. (1995), 49, 1590.
6. BRIAN A. C. CARLIN. The Future of Compaction. Pharmaceutical Tableting in the Twenty-First Century. Pharmaceutical Technology (2004), 40-45.
7. BUCKTON, G. YONEMOCHI, E. et. al. Analysis of Solid and Liquid Dosage Forms Using Near-Infrared Reflectance Spectroscopy. Int. J. Pharm., 1998, 168, 231.
8. BURNS, DONALD A. CIURZACK, E. W. **Handbook of Near – Infrared Analysis**. 2ª ed. Ed. Marcel Dekker. USA, 2001. pp. 1-35, 71-88, 103-185, 210-239, 260-300.
9. CHEN, YIXIN, et. al. Prediction of drug content and hardness of intact tablet using artificial neural network and near-infrared spectroscopy. Drug Development and Industrial Pharmacy. (2001), 27 (7), 623-631.
10. COFFEY C. COOLEY, B. E. et. al. Anal. Chem. Acta. Instrumental Methods of Analysis. 1999, 395, 335.
11. COMMANS, D. DERDE, M. P. et. al. Anal. Chem. Acta. Primer on Multivariate Calibration. 1981, 133, 241.
12. COOMANS, D. MASSART D, L. Anal. Chem. Acta. Determination of Film-Coated Tablet Parameters by Near-Infrared Spectroscopy. 1982, 136, 15.
13. COOMANS, D. MASSART D, L. Anal. Chem. Acta. Nondestructive Near-Infrared Analysis of Intact Tablets. 1982, 138, 153.
14. CRUZ, R. **Formas Farmacéuticas de liberación controlada**. II Simposio de Tecnología sobre formas farmacéuticas sólidas. Asociación Farmacéutica Mexicana. 1997.

15. DEMPSTER, M.A. MACDONALD, B. F. et. al. Anal. Chem. Acta. Pharmaceutical mixing studies using Near-Infrared spectroscopy. 1995, 43, 310.
16. DERDE M, P. MASSART D, L. Anal. Chem. Acta. Use of Mahalanobis Distances Tto Evaluate Sample Preparation Methods for Near-Infrared Reflectance Analysis. 1986, 191, 1.
17. DERDE, M. P. MASSART D, L. Anal. Chem. Acta. Normalized Distances for Qualitative Near-Infrared Reflectance Análisis. 1986, 184, 33.
18. DONOSO, M. et. al. Prediction of Tablet Hardness and Porosity Using Near – Infrared Diffuse Reflectance Spectroscopy as a Nondestructive Method. Pharmaceutical Development and Technology. (2003), 8 (4), 357 – 366.
19. EBUBE, N. K., et. al. Application of near-infrared spectroscopy for nondestructive analysis of avicel powders and tablets. Pharmaceutical Development and Technology. (1999), 4 (1), 19-26.
20. GARCÍA GARCÍA, ELIZABETH. **Caracterización de Quitosan como excipiente de compresión directa**. Tesis de Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán – UNAM. pp. 20.
21. GELADI, P. KOWALSKI, B. R. Anal. Chem. Acta. Applications of near-infrared spectroscopy in the pharmaceutical industry. 1985, 1, 185.
22. GEMPERLINE, P. J. WEBBER, L. D. Anal. Chem. Partial Least-squares Regression: a Tutorial. 1989, 61, 138.
23. HAALAND, D. M. EASTERLING, R. G. Appl. Spectrosc., 1980, 34, 539.
24. HAALAND, D. M. THOMAS, E. V. Anal. Chem. Statistics for Analytical chemistry. 1988, 60, 1193.
25. HAYLEY, P.A. DOHERTY, P. et. al. J. Pharm. Biomed. Anal., 1996, 14, 551.
26. HELLMAN, JOSÉ. **Farmacotecnia Teórica y Práctica**. Ed. Continental. Vol. II. México, 1982. pp. 49, 201.
27. JATO VILA, JOSÉ LUIS. **Tecnología Farmacéutica**. Ed. Síntesis. Vol. II. España, 2001. pp. 93 – 95, 103, 104, 107, 108.
28. JURICKSKAY, I. VERESS, G. E. Anal. Chem. Acta. Multivariate Calibration 1981, 171, 61.
29. KIRSCH, J. D. JAMES, D. K. Nondestructive tablet hardness testing by near-infrared spectroscopy: a new and robust spectral best-fit algorithm. Journal of Pharmaceutical and biomedical Analysis. (1999), 19, 351-362.

30. LIBERMAN, H.A & LACHMAN, L. **Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets** Ed. Marcel Dekker, INC. Vol. 1. New York, 1981. pp. 88, 105, 108 – 115, 147 – 153.
31. M. Sheik-Salem, Drug Dev. Ind. Pharm., (1998), 14 (7), 895 – 965.
32. MAGAÑA VERA, BEATRIZ. **Sistema computacional Multimedia: Elaboración de Comprimidos Farmacéuticos.** Tesis de Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán – UNAM. 2001. pp. 39, 71, 141, 143.
33. MARK, HOWARD. **Principles and Practice of Spectroscopic Calibration.** Ed. John Wiley & Sons. USA, 1991. pp. 129-148.
34. MARTIN, ALFRED. Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Science. 4^a ed. Ed. London. Physical Pharmacy. pp. 431 – 432.
35. MATERNS, H. NAES, T. Multivariate Calibration. Ed. John Wiley & Sons, Englan, 1989.
36. MORISSEAU, KAREN M. RHODES, CHRISTOPHER T. Near- Infrared Spectroscopy as a Nondestructive Alternative to Convencional Tablet Hardness Testing. Pharmaceutical Research. (1997), 14 (1), 108 – 111.
37. Norma Oficial mexicana. NOM-073-SSA1-1993. “Estabilidad de Medicamentos”.
38. NYSTROM, C. GORAN, A. **“Bonding Surface area and bonding mechanism-two important factors for the understanding of powder compactability”.** Drug Development and Industrial Pharmacy. (1993), 19 (17&18), 2143-2196.
39. OSTEN, D. W. J. Chemometrics. 1998, 2, 39.
40. GUIDANCE FOR INDUSTRY-PAT. Pharmaceutical CGMPs. (2003), 4 – 20.
41. RAMIS RAMOS, GUILLERMO. **Quimiometría.** Ed. Síntesis. España. pp. 89 – 96.
42. SÁNCHEZ SÁNCHEZ, MARIBEL. Estudio Comparativo de 3 grados de Emcocel para determinar su equivalencia en Compresión Directa. Tesis de Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán – UNAM. 2003. pp. 27 – 29.
43. SKOOG, DOUGLAS A. et. al. **Principios de Análisis Instrumental.** 5^a ed. Ed. McGraw-Hill. España, 2001. pp. 410 -431.
44. STROUF, O. Chemical Pattern Recognition, research studies Press LTD, Letchworth, Hertfordshire, England, 1986.
45. SWARBRICK, JAMES. BOYLAN, JANE C. **Encyclopedia of Pharmaceutical technology.** 2^a ed. Ed. Marcel Dekker. USA, 2002. pp. 2669-2687.
46. TREADO, P. J. LEVIN, I. J. Appl. Spectrosc. 1995, 49, 1590.
47. USP-24. 2000. pp. 2148.

48. VISION. User Manual, Foss NIRSystem, Silverspring, Maryland, USA, 1998
49. WADE, L. G. Química Orgánica. 2ª ed. Ed. Hispanoamericana. México, 1993. pp. 48