



Caracterización y modelización del recubrimiento de tabletas farmacéuticas, para el desarrollo de soluciones de reconocimiento óptico- visible

Mac Arturo Murillo Fernández

Unidad de Estudios de Postgrado-Instituto Tecnológico de Costa
Rica-Universidad de Costa Rica

Cartago, 17 junio 2020

www.tec.ac.cr
www.tec.ac.cr

TEC Tecnológico
de Costa Rica

TEC Tecnológico
de Costa Rica



ACTA DE EXAMEN DE DOCTORADO

Cartago, Costa Rica

Programa Interuniversitario de Doctorado en Ingeniería

Título de Proyecto Doctoral: Caracterización y modelización del recubrimiento de tabletas farmacéuticas, para el desarrollo de soluciones de reconocimiento ópticovisible

Estudiante: **Mac Arturo Murillo Fernández**

Tribunal evaluador:

Dr. Ernesto Montero Zeledón

Dr. Dionisio Gutiérrez Fallas

Dr. Jorge Pacheco Molina

Dr. Manuel Melgosa Latorre

Dra. Carmen Elena Madriz Quirós, (preside)

Lugar, fecha y hora de presentación del Examen:

Tecnológico de Costa Rica, Campus Central, Cartago, 17/06/2020, 10:00 am

Los firmantes damos fe de que el Examen Doctoral de Mac Arturo Murillo Fernández se ha realizado con transparencia y sin ánimos de perjuicio o favorecimiento del estudiante. Se han evaluado profundamente los temas que el estudiante ha desarrollado en su investigación de tesis. El examen se ha desarrollado manteniendo los más altos estándares de calidad.

Por esta razón y tomando en cuenta las rúbricas de evaluación de tesis escrita, defensa y examen oral, el dictamen del tribunal es:

Aprobar **No Aprobar**, el examen doctoral de la estudiante Mac Arturo Murillo Fernández.

Nota final: 93,1

Observaciones: "Cum Laude"

Firmas:

1 Dr. Ernesto Montero Zeledón

2 Dr. Dionisio Gutiérrez Fallas

3 Dr. Jorge Pacheco Molina

4 Dr. Manuel Melgosa Latorre

5 Dra. Carmen Elena Madriz Quirós

Agradecimientos

En primer lugar, agradezco a nuestra Deidad, por su guía y apoyo incondicional a lo largo de este proyecto, donde he sido testigo de su mano todopoderosa desde el principio; a él toda la honra, la gloria y la alabanza. Agradezco a mi mamá por sus oraciones, a mi familia, por su apoyo, estoicismo y comprensión, en los momentos más apremiantes, tiempos de pandemia y años de esfuerzos. A mis profesores el Dr. J. Pacheco, al Dr. E. Montero y al Dr. D. Gutiérrez, quienes han creído en este proyecto, y me han ayudado efectivamente en las encrucijadas más difíciles, con sus aportes trascendentales, sin cuyo involucramiento se hubiese dificultado enormemente la tarea. A los profesores de España, Dr. F. Heredia, Dr. F. Pulido y al grupo de investigación del color por su calurosa acogida y apreciables contribuciones; en especial al Dr. Melgosa, gracias por sus invaluable aportes, y su sincera amistad. Al personal del área de Investigación y desarrollo de Calox gracias por su valioso aporte al proyecto. Al Dr. R. Vargas por su apoyo incondicional. A los asistentes de investigación por su valiosísima ayuda. Al personal de la VIE y la Dirección de postgrados, por su importante apoyo logístico y material. A mis amigos, E. Calvo, A. Calvo por su confianza y base sustancial al proyecto, así como a D. Alvarado, a quienes debo el apoyo material, intelectual y moral, tan importantes en los momentos difíciles de mayor necesidad. Y finalmente a la familia espiritual de Ciudad Colón, por sus oraciones, paciencia y comprensión a lo largo de estos años. Quedan muchos otros nombres, que no he mencionado, que aportaron su granito de arena para culminar de este proyecto. A todos ellos mi gratitud.

Este proyecto está dedicado a mi querida nieta Sofía

¡Confía en el Señor!

¡Persevera en tus metas!

¡Persigue tus sueños!

¡No te olvides de donde has venido,

ni de quienes te han extendido una mano!

¡Perdona y se agradecida!

¡Tú abuelito!

Índice General

| | |
|---|----|
| Agradecimientos | 5 |
| Índice General | 7 |
| Índice de figuras | 13 |
| Índice de tablas | 21 |
| Acrónimos y Abreviaturas | 23 |
| Resumen | 29 |
| Abstract | 30 |
| Capítulo I: Introducción | 31 |
| 1.1 Motivación y antecedentes | 31 |
| 1.2 Objetivos | 34 |
| 1.3 La selección de tabletas y del proceso de recubrimiento | 34 |
| 1.4 Estado del arte sobre técnicas no destructivas de caracterización de los recubrimientos de tabletas farmacéuticas | 35 |
| 1.5 Colaboraciones desarrolladas para el proyecto de tesis | 36 |
| 1.6 Esquema de la tesis | 38 |
| Capítulo II: Marco teórico | 41 |
| 2.1 Las tabletas farmacéuticas recubiertas | 41 |
| 2.1.1 Evolución de tabletas farmacéuticas con recubrimiento pelicular | 41 |
| 2.1.2 Efectos e interacciones del núcleo en las tabletas farmacéuticas recubiertas | 43 |
| 2.1.3 Los recubrimientos de las tabletas farmacéuticas | 44 |
| 2.2 Caracterización de los recubrimientos | 46 |
| 2.2.1 Métodos de caracterización durante el proceso de recubrimiento | 47 |
| 2.3 Automatización e innovación en los procesos de recubrimiento | 47 |
| 2.3.1 Las guías ICH en perspectiva | 48 |
| 2.3.2 Requerimientos para una transformación urgente en la industria farmacéutica | 49 |
| 2.3.3 La tecnología analítica de procesos en perspectiva | 50 |
| 2.3.4 Configuraciones del desarrollo de la Inteligencia Artificial en los procesos de recubrimiento de tabletas farmacéuticas | 53 |
| 2.4 Simulación de los procesos de recubrimiento | 55 |

| | |
|---|----|
| 2.4.1 Modelos de simulación aplicados en el proceso de recubrimiento | 56 |
| 2.4.2 Simulación de límites asintóticos característicos en los procesos de recubrimiento | 58 |
| 2.5 Espectroscopia aplicada | 60 |
| 2.5.1 Espectroscopia de reflectancia en el intervalo visible..... | 60 |
| 2.5.2 La teoría de Kubelka Munk (K-M)..... | 62 |
| 2.5.3 Modelos descriptivos de la industria de reproducción cromática derivados de la reflectancia | 66 |
| 2.5.4 Spot Color Tone Value (SCTV)..... | 69 |
| 2.6 Colorimetría diferencial..... | 70 |
| 2.6.1 Antecedentes de la función trivariante visual | 70 |
| 2.6.2 La construcción de la función trivariante | 72 |
| 2.6.3 Diagramas de cromaticidad y espacios de color avanzados | 75 |
| 2.6.4 Colorimetría diferencial en perspectiva | 79 |
| 2.6.5 La fórmula MCDM..... | 84 |
| 2.6.6 La fórmula STRESS | 85 |
| Capítulo III: Materiales y Metodología..... | 87 |
| 3.1 Manufactura de núcleos farmacéuticos | 87 |
| 3.1.1 Planificación general del proceso de manufactura de núcleos..... | 87 |
| 3.1.2 Características dimensionales y morfológicas del núcleo | 88 |
| 3.1.3 Composición de los núcleos..... | 88 |
| 3.1.4 Proceso de preparación del granulado | 89 |
| 3.1.5 La granulación húmeda | 89 |
| 3.1.6 Pruebas de calidad aplicadas al proceso de manufactura de núcleos | 90 |
| 3.2 Proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas | 90 |
| 3.2.1 Planificación del proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas | 91 |
| 3.2.2 Elaboración de las mezclas de recubrimiento | 91 |
| 3.2.3 El proceso de recubrimiento | 92 |
| 3.3 Instrumentación y metodología para la caracterización de los recubrimientos | 95 |
| 3.3.1 Caracterización de los atributos físicos..... | 95 |
| 3.3.2 Caracterización óptico-visual mediante análisis de reflectancias | 96 |
| 3.3.3 Caracterización óptico-visual mediante análisis de imágenes | 96 |
| 3.4 Apreciaciones generales sobre el diseño experimental | 96 |

| | |
|---|-----|
| Capítulo IV: Caracterización del recubrimiento | 99 |
| 4.1 Modelo teórico de la variación del espesor y masa del recubrimiento | 99 |
| 4.1.1 Relación entre el volumen y las dimensiones de la tableta recubierta | 99 |
| 4.1.2 Relación entre la densidad, la masa y el volumen | 102 |
| 4.1.3 Relación de la masa con el tiempo | 102 |
| 4.1.4 Relación entre el grosor del recubrimiento y el tiempo | 102 |
| 4.1.5 La distribución de probabilidad normal como referente de origen | 104 |
| 4.2 Evolución de la masa durante el proceso de recubrimiento | 106 |
| 4.2.1 Caracterización de la masa de los núcleos | 106 |
| 4.2.2 Evolución de la masa en tabletas con morfologías distintas | 111 |
| 4.3 Caracterización micrométrica de tabletas farmacéuticas | 113 |
| 4.3.1 Microfotografías de tabletas recubiertas con Azul FD&C N°1 | 114 |
| 4.3.2 Análisis micrográfico de las superficies recubiertas de tabletas | 116 |
| 4.3.3 Análisis micrográfico con Rojo F&D 28 alterada | 117 |
| 4.4 Evolución dimensional de tabletas durante el PRTF | 118 |
| 4.5 Análisis del TCL mediante microscopio óptico | 120 |
| 4.6 Otras variables características de los recubrimientos | 124 |
| 4.6.1 Comportamiento de la dureza durante el recubrimiento | 125 |
| 4.6.2 Comportamiento de la rugosidad superficial durante el recubrimiento ... | 125 |
| 4.7 Resultados principales en la caracterización del recubrimiento | 127 |
| Capítulo V: Evaluación de los atributos cromáticos | 131 |
| 5.1 Pruebas realizadas para la evaluación de los atributos cromáticos | 131 |
| 5.2 Resumen general de la evaluación de los atributos cromáticos | 135 |
| 5.2.1 Evolución temporal del PRTF con reflectancias | 135 |
| 5.2.2 Caracterización de la variabilidad de los atributos cromáticos durante el PRTF mediante reflectancias | 137 |
| 5.2.3 Caracterización de las coordenadas cromáticas durante el PRTF mediante reflectancias | 138 |
| 5.2.4 Caracterización del diferencial cromático del PRTF con reflectancias | 139 |
| 5.2.5 El área efectiva de recubrimiento mediante reflectancias | 141 |
| 5.2.6 Algunas consideraciones adicionales sobre las medidas de reflectancia | 144 |
| 5.2.7 Desempeño temporal de la variabilidad de las coordenadas cromáticas durante el PRTF con imágenes calibradas con el DigiEye® | 146 |

| | |
|--|-----|
| 5.2.8 Desempeño temporal de los atributos cromáticos durante el PRTF mediante imágenes calibradas con el DigiEye®..... | 148 |
| 5.2.9 Desempeño temporal de las diferencias cromáticas durante el PRTF mediante imágenes calibradas con el DigiEye®..... | 151 |
| 5.2.10 El área efectiva durante el PRTF mediante imágenes calibradas con el DigiEye® | 151 |
| 5.3 Correlación de variables cromáticas..... | 152 |
| 5.3.1 La correlación entre las curvas SCTV y las medidas derivadas de reflectancias | 152 |
| 5.3.2 La correlación entre el SCTV, ΔE y las coordenadas cromáticas | 154 |
| 5.3.3 La correlación entre los atributos cromáticos y el TCL..... | 154 |
| 5.3.4 La correlación entre los atributos cromáticos y las variables del proceso | 154 |
| 5.4 Efectos trascendentes en la correlación de atributos característicos..... | 156 |
| 5.5 Resultados principales de la medición de los atributos cromáticos | 157 |
| Capítulo VI: Modelo de simulación computacional del proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas..... | 161 |
| 6.1 El modelo de simulación | 161 |
| 6.2 El instrumento de simulación | 162 |
| 6.3 Diseño del experimento | 168 |
| 6.4 El área efectiva | 168 |
| 6.5 Los valores CIELAB a partir de los datos de la simulación | 178 |
| 6.6 Correlación de las curvas del área efectiva | 182 |
| 6.7 Comportamiento de los datos en la superficie de las tabletas | 184 |
| 6.8 Comportamiento de la acumulación de gotas | 188 |
| 6.9 El coeficiente de dispersión | 189 |
| 6.10 Apreciaciones generales del modelo de simulación | 190 |
| 6.11 Resultados principales producto de la simulación..... | 192 |
| Capítulo VII: Conclusiones y recomendaciones | 195 |
| 7.1 Resultados generales y perspectivas futuras de la investigación..... | 195 |
| 7.2 Conclusiones..... | 197 |
| Apéndice A..... | 199 |
| Equipos utilizados en el proceso de manufactura de núcleos | 199 |
| Apéndice B | 201 |
| Fórmula para el cálculo del aumento de volumen de tabletas | 201 |

| | |
|---|-----|
| Apéndice C | 204 |
| Materiales utilizados en la manufactura de núcleos | 204 |
| Apéndice D..... | 204 |
| Equipo utilizado en el proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas en laboratorio | 193 |
| Apéndice E | 195 |
| Materiales utilizados en la mezcla de recubrimiento de tabletas farmacéuticas en laboratorio | 195 |
| Apéndice F | 195 |
| Equipo utilizado en la caracterización de tabletas farmacéuticas | 197 |
| Apéndice G..... | 197 |
| Seguimiento del recubrimiento mediante reflectancias | 200 |
| Evaluación del recubrimiento con Amarillo FD&C N°6 | 201 |
| Evaluación de la mezcla de Azul FD&C N°1 con Amarillo Tartrazina | 211 |
| Evaluación de tabletas recubiertas con OpaDry® II Azul | 217 |
| Medidas de reflectancia con luz especular | 220 |
| Apéndice H..... | 228 |
| Seguimiento evolutivo de variables cromáticas con imágenes calibradas | 228 |
| Caracterización de los atributos cromáticos de los núcleos | 228 |
| Recubrimiento con Amarillo FD&C N° 6 | 230 |
| Recubrimiento con Rojo FD&C N° 40 | 236 |
| Recubrimiento con OpaDry® II Azul | 243 |
| Recubrimiento con OpaDry® II Amarillo | 249 |
| Recubrimiento con Amarillo Tartrazina y Azul FD&C N° 1 | 254 |
| Evolución cromática de la cara lisa vs la ranurada | 261 |
| Evolución temporal “posicional” con Amarillo FD&C N°6 | 264 |
| Evolución cromática del proceso de recubrimiento de imágenes grupales de tabletas | 266 |
| Cambio en las coordenadas cromáticas por irradiación UV | 277 |
| Apéndice I | 279 |
| Artículo I en CR&A “Color evolution during a coating process of pharmaceutical tablet cores by random spraying” | 279 |
| Apéndice J..... | 279 |
| Artículo II en Tecnología en Marcha “Caracterización de tabletas farmacéuticas recubiertas por el método de aspersion aleatoria” | 279 |

| | |
|---|-----|
| https://revistas.tec.ac.cr/index.php/tec_marcha/article/view/4173 | 279 |
| Apéndice K | 279 |
| Artículo III en vías de Publicación “Aplicación del Valor de Tono de Color Directo para el control cromático del proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas” | 279 |
| Apéndice L | 279 |
| Artículo IV sobre “Caracterización morfológica de un lecho de recubrimiento de tabletas farmacéuticas mediante un algoritmo de visión artificial” | 279 |
| Apéndice M | 280 |
| Artículo V “Nondestructive technologies applied in the characterization of the coating layer of pharmaceutical tablets: State of Art Overview” | 280 |
| Referencias Bibliográficas | 345 |

Índice de figuras

| | |
|--|-----|
| Figura 1. Resumen de las técnicas de caracterización de los recubrimientos de tabletas farmacéuticas, evaluadas en el artículo " Nondestructive technologies applied in the characterization of the coating layer of pharmaceutical tablets" "State of Art Overview" | 35 |
| Figura 2. Conceptos del diagrama de Cromaticidad CIE 1931, Fuente: CIE-org 2020. | 75 |
| Figura 3. El espacio uniforme CIE-L*a*b*Fuente Konika-Minolta Inc. | 78 |
| Figura 4. Valores de STRESS calculados utilizando diferentes fórmulas de diferencia de color para el conjunto de datos combinado empleado en el desarrollo de CIEDE2000. Fuente M. Melgosa. | 86 |
| Figura 5. Diagrama de flujo del proceso de recubrimiento. | 92 |
| Figura 6. Dimensiones del núcleo (a_0 , l_0 , h_0) y las recubiertas aumentando en un promedio de grosor "d" (TCL promedio). | 100 |
| Figura 7. Espesor de la capa de recubrimiento en función del cambio del cambio de volumen de la tableta. | 100 |
| Figura 8. La relación del cambio de volumen de las tabletas en función del espesor de las mismas. | 101 |
| Figura 9. Muestras de tabletas de Sildenafil© de un mismo lote, en tres tiempos de recubrimiento diferentes, a 0 h (núcleos sin recubrimiento), a 2,5 h y a 5 h de recubrimiento. | 104 |
| Figura 10. Gráfico de probabilidad normal de una muestra de 200 tabletas de tres lotes distintos (Núcleos, Tablet con pigmento FD&C N°6, y Rojo FD&C N°40. | 105 |
| Figura 11. Diagrama de Pareto con la distribución de los datos de las masas típicas de los núcleos, según los diferentes intervalos donde el rango de datos de las masas (g)..... | 107 |
| Figura 12. Coeficiente de variación de tabletas recubiertas con el pigmento Amarillo FD&C N°6. | 108 |
| Figura 13. Coeficiente de variación (CV) de tabletas recubiertas con Rojo FD&C N° 40. | 109 |
| Figura 14. Valores del coeficiente de variación (CV) de las tabletas recubiertas con la mezcla Amarilla OpaDry®, a lo largo del proceso de recubrimiento de 10 min hasta 120 min. | 111 |
| Figura 15. Evolución de la masa de Sildenafil © durante el proceso de recubrimiento cada 15 min, desde 15 min hasta 225 min. | 112 |
| Figura 16. Incremento porcentual de la masa (%) del recubrimiento sin el núcleo; (Iz) Amarillo FD&C N° 6 de 10 min hasta 190 min; y (Der) Rojo FD&C N°40 de 10 hasta 240 min. | 113 |
| Figura 17. (Iz) Imagen de 500 aumentos de tableta recubierta a los 15 min, (Der) sobre la misma tableta en posición contraria. | 114 |
| Figura 18. (Iz) Imagen de 500 aumentos de una tableta recubierta a los 30 min, (Der) e imagen de una tableta a los 60 min. | 115 |
| Figura 19. (Iz) Imagen de 500 aumentos de tableta recubierta a los 90 min, (Der) sobre la misma tableta en posición contraria. | 115 |
| Figura 20. Tablet as recubiertas (Iz) extraída a los 20 min, imagen de 600X, donde se pueden apreciar las variaciones de los diámetros de las gotas depositadas entre $26 \mu\text{m}$ y $8,4 \mu\text{m}$, y la segunda (Der) extraída a los 90 min donde se observan depósitos entre $5,3 \mu\text{m}$ | 116 |
| Figura 21. Microfotografías de una misma muestra extraída a los 60 min de recubrimiento, tomada en la cara lisa en la misma zona, a 1200 y 1800 aumentos respectivamente. | 117 |
| Figura 22. Microfotografías de la cara lisa y ranurada de una muestra extraída a los 80 min, después de ser dejada un día en un espacio con temperatura alta. | 117 |

| | |
|--|-----|
| Figura 23. Valores de la evolución dimensional del (Iz) diámetro y (Der) espesor de tabletas recubiertas con Amarillo FD&C N° 6, a lo largo del proceso de recubrimiento entre 0 min y 190 min. | 119 |
| Figura 24. Comparación de las desviaciones estándar de las mediciones del diámetro, espesor y dureza medidas en tabletas con pigmentos (Iz) Amarillo FD&C N° 6 y (Der) OpaDry II Amarillo... | 119 |
| Figura 25. Posiciones de las mediciones alrededor del corte transversal de las tabletas farmacéuticas. | 120 |
| Figura 26. (Iz) Distribución de masas de seis muestras de cuatro tipos de tableta 1) Amarillo FD&C N° 6; 2) Rojo FD&C N°40; 3) Óxido Férrico Amarillo; 4) OpaDry Amarillo; (Der) relación masa/TCL promedio medido en g/mm. | 121 |
| Figura 27. Variación de las medidas del TCL en 10 posiciones diferentes en (Iz) la tableta recubierta con Amarillo FD&C N° 6 (Naranja); y (Der) la tableta recubierta con Rojo FD&C N° 40. | 122 |
| Figura 28. Promedio del TCL en las 10 Posiciones de medición de las cuatro tabletas medidas. .. | 122 |
| Figura 29. Desviación estándar por cada tipo de tableta recubierta. | 123 |
| Figura 30. Evolución de la dureza en tabletas recubiertas con Amarillo FD&C N°6 con una tendencia según $y = -0,0002x^2 + 0,0631x + 8,8492$, para un $R^2 = 0,907$ | 125 |
| Figura 31. Perfil de rugosidad superficial (en μm) en tabletas de Sildenafil 100 mg, después de 2,5 h de recubrimiento (saturadas). | 126 |
| Figura 32. Reflectancias representativas del núcleo y a 10 min, 20 min, 30 min, 50 min, 150 min, 170 min y 190 min en tabletas recubiertas con Amarillo FD&C N° 6. | 135 |
| Figura 33. Comportamiento de las distintas longitudes de onda a lo largo del proceso de recubrimiento. | 136 |
| Figura 34. Evolución temporal de los componentes de las diferencias de color ΔE_{ab}^* (L^* , C_{ab}^* , H^*), y en el proceso de recubrimiento de las tabletas con la mezcla de pigmentos azul FD&C N°1 con Amarillo Tartrazina. | 141 |
| Figura 35. Evolución temporal de las diferencias de color ΔE_{00} y ΔE_{ab}^* y del SCTV (medido con el espectrofotómetro Avantes® y con el DigiEye®) de tabletas recubiertas con una mezcla de azul FD&C N°1 y amarillo tartrazina respecto del nivel de saturación (120 min). | 144 |
| Figura 36. Evolución temporal de la dispersión (DsvStd) de las medidas de reflectancia en tres longitudes de onda, y de los valores de MCDM (unidades CIELAB). | 147 |
| Figura 37. Evolución descendente de los valores MCDM de incertidumbre medidos sobre dos distintos recubrimientos (1) Amarillo FD&C N° 6 y (2) Rojo F&C N° 40. | 148 |
| Figura 38. Evolución comparativa de las coordenadas a^* y b^* en los recubrimientos con pigmentos (a) Óxido Férrico Amarillo; (b) Opadry II Amarillo; (c) Opadry II Azul y (d) la mezcla de dos pigmentos Amarillo Tartrasina con Azul FD&C N° 1. | 149 |
| Figura 39. Evolución temporal de los valores porcentuales de recubrimiento con respecto al nivel de saturación (190 min), según SCTV, M-D, Y-N (n=2) y K-M (% sX en 480 nm), para las tabletas con pigmento amarillo FD&C N° 6. | 153 |
| Figura 40. Curva característica de una tableta a lo largo del proceso de recubrimiento formada por las coordenadas a^* y b^* del colorante Amarillo FD&C N° 6 bajo condiciones controladas de laboratorio. | 155 |
| Figura 41. (Iz) Subdivisión de la tableta en 3 zonas y 66 regiones, donde la zona A es el anverso de la tableta, y la zona B es el reverso (no visible) de la tableta; y la zona C es el canto; (Der) Giro de la tableta en doce distintas posiciones, frente a la boquilla de aspersión aleatoria. | 162 |

| | |
|---|-----|
| Figura 42. Esquema, para el caso del giro de 90° para (Iz) el cálculo de las dimensiones y para (Der) el cálculo de probabilidades de cada región..... | 164 |
| Figura 43. Procedimiento para el cálculo del intervalo de los valores donde se ubicará cada uno de los números aleatorios cada vez que se corra un evento en el programa de simulación, según el método de Montecarlo. | 165 |
| Figura 44. Esquema del procedimiento para simular los distintos tipos de gotas calculando las probabilidades por el método de Montecarlo..... | 166 |
| Figura 45. Esquema del desarrollo de los casos específicos a ser evaluados en el programa de simulación, en el que se diseñan los parámetros para ser simulados. | 166 |
| Figura 46. Ejemplo de un área efectiva de la región A13..... | 169 |
| Figura 47. Esquema para el cálculo de las áreas efectivas. (Iz) normalización de las regiones, (Der) Determinación del nivel de saturación por regiones, suponiendo una DS= 145 gotas/mm ² | 170 |
| Figura 48. Evolución del área efectiva media de las tabletas mediante simulación en etapas de 100 mil eventos para diferentes densidades de saturación (DS)..... | 171 |
| Figura 49. Esquema del cálculo de las áreas efectivas por cada región, por cada tableta y por cada evento. Se observa que por cada tableta se determina el área efectiva..... | 172 |
| Figura 50. Esquema del procedimiento de cálculo de las áreas efectivas por regiones, por eventos y los resultados de la simulación completa. | 172 |
| Figura 51. Desviación típica de las áreas efectivas desde 100 mil eventos hasta 2 millones de eventos, en pasos de 100 mil eventos, a diferentes densidades de saturación (DS). | 173 |
| Figura 52. Promedios de la desviación típica de la simulación de las áreas efectivas, medidas en seis diferentes densidades de saturación (DS)..... | 174 |
| Figura 53. Imágenes de las tabletas en el bombo de recubrimiento. (Iz) Núcleos sin recubrir y (Der) tabletas a los 190 min de recubrimiento (mezcla de Azul FD&C N° 1 y Amarillo Tartrazina)..... | 175 |
| Figura 54. Selección y medición de las reflectancias de núcleos y tabletas recubiertas con una mezcla de Amarillo FD&C N° 6 de apariencia Naranja, medidas con la esfera integradora del espectrofotómetro Avantes, utilizando el iluminante D65, 10° | 175 |
| Figura 55. Esquema del procedimiento para la obtención de las reflectancias a partir de las áreas efectivas y las reflectancias del sustrato (en este caso el núcleo) y el área de saturación (tabletas saturadas) medidas experimentalmente. | 176 |
| Figura 56. Comparación de mediciones derivadas de la simulación (arriba), vs. (abajo) los obtenidos con el espectrofotómetro Avantes, para el recubrimiento Amarillo FD&C N°6..... | 177 |
| Figura 57. Empleo de la fórmula Y-N para determinar las reflectancias, utilizando (abajo derecha) un n=2, con un DS=145, se puede apreciar las diferencias de ambas mediciones, en el punto de menor reflectancia a 480 nm, donde Y-N mejora los resultados de M-D. En la figura (arriba derecha), para un DS=45, se evalúan distintos valores de “n”. | 177 |
| Figura 58. Curvas comparables de reflectancia medidas transversalmente a los 440 nm y a los 630 nm de longitud de onda de (Iz) un proceso simulado con un DS= 75, n=2 de Y-N, vs. (Der) Los resultados de análisis experimentales con un espectrofotómetro Avantes©. | 178 |
| Figura 59. Procedimiento para la obtención del blanco de referencia X0, Y0, Z0, que resulta del producto de las reflectancias estandarizadas del iluminante D65, 10° con el observador estándar CIE 1964, del cual a su vez dependen los valores X1, Y1, Z1 de cada reflectancia de la simulación las áreas efectivas totales..... | 179 |

| | |
|---|-----|
| Figura 60. Coordenadas cromáticas obtenidas a partir de la simulación, con valores extremos de núcleos y tabletas recubiertas con Amarillo FD&C N°6 con (Iz) DS=50 y (Der) DS=120. | 180 |
| Figura 61. Diferencias de color con respecto al valor inicial, por cada paso del área efectiva, a diferentes niveles de la DS. | 181 |
| Figura 62. Valores de la curva SCTV, a diferentes niveles de DS. | 182 |
| Figura 63. Valores de la pendiente (m) de la curva SCTV entre el 20 % y 70 %, a diferentes niveles de DS, comparado con la pendiente del ΔE_{ab} medido con el DigiEye©, la curva SCTV y sX medidos con el Avantes© del mismo colorante Amarillo FD&C N°6. | 184 |
| Figura 64. Determinación de los radios y los puntos de intersección con los nodos que señalan los puntos de medición de la concentración de puntos aleatorios sobre la superficie de las tabletas del modelo de simulación. | 185 |
| Figura 65. Densidades en gotas/mm ² de las diferentes zonas concéntricas de la tableta, analizadas a diferentes valores de densidad de saturación (DS), incluyendo el generador sin filtro de números aleatorios de gotas sobre la superficie. | 186 |
| Figura 66. Evolución de la densidad (gotas/mm ²) a lo largo de los pasos de los eventos (en millones de eventos) calculados cada 100 mil eventos desde 100 mil hasta dos millones. | 187 |
| Figura 67. Evaluación de las densidades (gotas/mm ²) por cada agrupación de las regiones divididas en siete grupos (o subzonas). | 187 |
| Figura 68. Aumento del grosor medio de la tableta en las caras (Zonas A y B) y en el canto (Zona C) | 188 |
| Figura 69. Evolución del aumento de las gotas por región. | 189 |
| Figura 70. Comportamiento del coeficiente de dispersión a lo largo de la simulación, desde 100 mil eventos hasta dos millones de eventos, medidos cada 100 mil. | 190 |
| Figura 71. Esquema de las mediciones de la tableta circular biconvexa. | 201 |
| Figura 72. (Iz) Valores k/s según la teoría K-M y (Der) derivada de la función k/s, para las tabletas recubiertas con colorante FD&C N° 6 en 480 nm. | 202 |
| Figura 73. Curva de absorción del recubrimiento FD&C N° 6 para una longitud los 480 nm. | 203 |
| Figura 74. Valores de sX durante el proceso de recubrimiento según la teoría de K-M. | 204 |
| Figura 75. Diferentes niveles del área efectiva (%a _{eff}) según K-M a partir de sX con respecto a su mayor nivel de saturación para las tabletas recubiertas con Amarillo FD&C N° 6. | 204 |
| Figura 76. Área efectiva a partir de las medidas sX de la teoría K-M, teniendo como referencia el nivel de saturación del pigmento Amarillo FD&C N° 6 (Naranja) a los 190 min de recubrimiento. | 205 |
| Figura 77. Porcentajes de área efectiva con respecto al nivel de saturación según SCTV, M-D, Y-N (con un n=2) y K-M, para las tabletas recubiertas con pigmento FD&C N° 6 desde 0 min (núcleo) hasta los 190 min (considerado el nivel de saturación). | 206 |
| Figura 78. Valores de la DvStd de las reflectancias medidas a diferentes valores de longitud de onda comparados con el MCDM de las reflectancias de las tabletas recubiertas con FD&C N° 6. | 207 |
| Figura 79. Valores de las coordenadas cromáticas calculadas a partir de las reflectancias obtenidas de las tabletas recubiertas con FD&C N° 6. | 208 |
| Figura 80. Valores de ΔE_{00} de los valores CIELab con respecto al color inicial (núcleo) y con respecto al valor final (a 190 min) medidos cada 10 min a partir de las reflectancias de tabletas recubiertas con FD&C N° 6. | 209 |

| | |
|--|-----|
| Figura 81. Vinculación de la curva SCTV con los valores porcentuales inversos de ΔE_{00} con respecto al valor inicial (Núcleo), con respecto al valor final y la curva de Y-N ($n=2$) en tabletas recubiertas con Amarillo FD&C N° 6 (Naranja). | 210 |
| Figura 82. Comportamiento de la reflectancia de las tabletas recubiertas con una mezcla de Azul FD&C N°1 con Amarillo Tartrazina a diferentes intervalos del proceso de recubrimiento. | 211 |
| Figura 83. (Iz) Los valores k/s donde $k=(1-R)^2$ y $s= 2R$ según la teoría K-M; o (Der) la variante de la ecuación 37 de las tabletas recubiertas con una mezcla de FD&C N1 y Amarillo Tartrazina a los 120 min (Saturada) que se encuentran entre 440 nm y 630 nm, generando la apariencia verde limón. | 212 |
| Figura 84. Análisis transversal de las reflectancias en 440 nm y 630 nm con una mezcla de pigmentos Azul FD&C N°1 y Amarillo Tartrazina. | 213 |
| Figura 85. Comparación de (Iz) los valores del MCDM vs. los valores de la desviación típica de h° , C^*_{ab} , y las coordenadas L^* , a^* , b^* , y (Der) los valores de L^* , C^*_{ab} y h° , medidos en el espectrofotómetro Avantes©..... | 214 |
| Figura 86. Diferencias de color (ΔE_{ab}) con respecto al tiempo de recubrimiento, medidas con el espectrofotómetro Avantes©..... | 214 |
| Figura 87. Porcentajes de recubrimiento según varios sistemas de cálculo, para las tabletas recubiertas con Amarillo Tartrazina y Azul FD&C N° 1, de apariencia verde limón..... | 216 |
| Figura 88. Espectro de reflectancia de las tabletas Sildenafil© 100, con pigmento premezclado OpaDry® II Azul, en muestras del núcleo, a los 120 min (mitad del proceso) y 225 min (nivel saturado). | 217 |
| Figura 89. (Iz) Valores de k/s según la teoría K-M; y (Der) valores según la fórmula 37 de las tabletas de Sildenafil 100, recubiertas con una premezcla de OpaDry II Azul, medidas a los 190 min donde R_∞ (valor de saturación)..... | 219 |
| Figura 90. (Iz) Evolución de la D_{vsTd} y el MCDM a lo largo del proceso de recubrimiento. La línea de tendencia más próxima es polinómica donde el MCDM; y (Der) Evolución de las coordenadas cromáticas L^* , C^*_{ab} , y h° para el colorante óxido férrico..... | 221 |
| Figura 91. Comportamiento del ΔE_{ab} a lo largo del proceso de recubrimiento Óxido Férrico (Amarillo), tomadas de 20 muestras por cada 10 min..... | 222 |
| Figura 92. (Iz) ΔE_{ab} vs ΔE_{00} con respecto al color máximo; y (Der) Evolución de las coordenadas a^* y b^* a lo largo del proceso de recubrimiento con óxido férrico. | 223 |
| Figura 93. Análisis comparativo de la aplicación de la fórmula SCTV para evaluar el nivel de recubrimiento entre el Óxido Férrico y el Pigmento Rojo C&D N° 28. | 225 |
| Figura 94. Comparación de la aplicación del ΔE_{00} contra el valor inicial y el color final en las tabletas recubiertas con Óxido Férrico (Amarillo) y el pigmento C&D N° 28. | 225 |
| Figura 95. MCDM del núcleo medido en sus distintas posiciones..... | 229 |
| Figura 96. Medición de (Iz) la Claridad (L^*) en 21 muestras, D_{svStd} 0,57, promedio 89,23; y (Der) el Croma (C^*_{ab}), D_{svStd} 0,19 promedio 3,45..... | 229 |
| Figura 97. Imágenes de tres comprimidos aleatoriamente elegidos en distintos tiempos del proceso de recubrimiento, desde 0 min a 130 min en intervalos de 10 min (fila 1). Obtenidas con el equipo DigiEye® (fuente de luz D65, apertura f/6,3; tiempo de exposición 1/15). | 230 |
| Figura 98(Iz) Desviaciones típicas de las coordenadas CIELAB del color promedio de los 21 comprimidos extraídos aleatoriamente del bombo de recubrimiento cada 10 min..... | 232 |

| | |
|---|-----|
| Figura 99 (Iz) Evolución temporal del color promedio de los 21 comprimidos de cada lote, considerando distintas coordenadas CIELAB; y (Der) Evolución del color promedio de los 21 comprimidos en el plano $a^* b^*$ de CIELAB..... | 233 |
| Figura 100 (Iz) Diferencias de color CIELAB de los comprimidos recubiertos durante un cierto tiempo, respecto del color inicial ($t=0$ min) de los núcleos; y (Der) Diferencias de color CIELAB de los comprimidos durante sucesivos intervalos de tiempo de 10 min..... | 235 |
| Figura 101 (Iz) Evolución de la $DvStd$ y el $MCDM$ a lo largo del proceso de recubrimiento (cara ranurada); y (Der) evolución de las coordenadas cromáticas de tabletas (cara ranurada) recubiertas con Rojo FD&C N° 40..... | 237 |
| Figura 102 Evolución de las diferencias de color y los componentes cromáticos según fórmula $\Delta E^*_{ab} = \% \Delta L^*_{ab} + \% \Delta C^*_{ab} + \% \Delta H^*_{ab}$, del recubrimiento "rojo" FD&C N° 40, medidas en la cara lisa de las tabletas. | 240 |
| Figura 103 Evolución del recubrimiento FD&C N° 40, medidos por la cara ranurada (Iz) de 10 min a 240 min, y (Der) de 50 min a 150 min..... | 241 |
| Figura 104 (Iz) Comparación del Croma (C^*_{ab}) de la cara ranurada con la cara lisa; y (Der) las coordenadas de la Claridad (L^*) y el ángulo de tono (h°) de la cara ranurada vs la cara lisa de tabletas recubiertas con Rojo FD&C 40. | 241 |
| Figura 105 Comparación del $MCDM$ de la cara lisa vs el $MCDM$ de la cara ranurada de tabletas recubiertas con Rojo FD&C N° 40..... | 242 |
| Figura 106 (Iz) Comparación de las Desviaciones estándares de los parámetros cromáticos h° , C^*_{ab} , a^* , b^* , L^* con respecto al $MCDM$ inter tableta cada 15 min; y (Der) Evolución de las coordenadas L^* , C^*_{ab} y el ángulo h^* con OpaDry II Azul. | 243 |
| Figura 107 (Iz) Valores comparativos entre ΔE_{ab} y ΔE_{00} respecto al color máximo en las tabletas; y (Der) Evolución negativa de la comparación de las coordenadas a^* y b^* con OpaDry II Azul©. ... | 246 |
| Figura 108, Evolución del ΔE_{ab} del colorante OpaDry II Azul respecto al núcleo, identificando los valores porcentuales en cada periodo del $\% \Delta L^*$, ΔC^*_{ab} , y del $\% \Delta H_{ab}$ | 247 |
| Figura 109 Valores porcentuales de las diferencias de color medidas por medio de ΔE_{ab} y ΔE_{00} en comparación de los valores SCTV, de las tabletas de Sildenafil® 100mg recubiertas con la pre mezcla de OpaDry II® Azul..... | 248 |
| Figura 110 (Iz) Mediciones de la desviación estándar de las coordenadas L^* , a^* , b^* , C^*_{ab} , y h° en función del $MCDM$; y (Der) Valores comparativos entre las diferentes coordenadas cromáticas L^* , C^*_{ab} y h° , para el colorante OpaDry II Amarillo©..... | 250 |
| Figura 111 (Iz) Valores comparativos entre el ΔE_{ab} y ΔE_{00} respecto al color máximo; y (Der) Evolución comparativa de las coordenadas a^* y b^* a lo largo del proceso de recubrimiento con OpaDry II© Amarillo. | 252 |
| Figura 112 Evolución del ΔE_{ab} del colorante OpaDry II Amarillo respecto al núcleo, identificando los valores porcentuales en cada periodo del $\% \Delta L^*$, ΔC^*_{ab} , y del $\% \Delta H_{ab}$ | 253 |
| Figura 113 Curva SCTV de tabletas recubiertas con OpaDry II© Amarillo, comparada con el valor porcentual de ΔE_{ab} con respecto al valor inicial..... | 253 |
| Figura 114 (Iz) Mediciones de la desviación estándar de las coordenadas L^* , a^* , b^* , C^*_{ab} , y h° en función del $MCDM$; y (Der) Valores comparativos entre las diferentes coordenadas cromáticas L^* , C^*_{ab} y h° , de tabletas recubiertas con el colorante Amarillo Tartrazina con Azul FD&C N° 1..... | 255 |

| | |
|---|-----|
| Figura 115 (Iz) Valores comparativos entre el ΔE_{ab} y ΔE_{00} respecto al color máximo; y (Der) Evolución comparativa de las coordenadas a^* y b^* a lo largo del proceso de recubrimiento con Azul FD&C N° 1 y Amarillo Tartrazina. | 257 |
| Figura 116 Evolución del ΔE^*_{ab} del colorante Amarillo Tartrazina con Azul FD&C N°1 respecto al núcleo, identificando los valores porcentuales en cada periodo del $\% \Delta L^*$, ΔC^*_{ab} , y del $\% \Delta H_{ab}$ | 258 |
| Figura 117 Curva SCTV de tabletas recubiertas con Azul FD&C N°1 y Amarillo Tartrazina, comparada con el valor porcentual de ΔE_{ab} con respecto al valor inicial. | 259 |
| Figura 118 Mediciones del ΔE_{00} en 8 muestras de 1) Núcleos; 2) Rojo "FD&C N° 40; 3) Azul FD&C N°1 "Verde oscuro"; 4) "Amarillo FD&C N° 6"; 5) Rojo C&D N28; 6) Amarillo Tartrazina con Azul FD&C N°1; entre la cara lisa (Iz) vs. la cara ranurada en DigiEye © y (Der) Espectrofotómetro AVANTES©. | 261 |
| Figura 119 Mediciones del ΔL^*_{ab} en 8 muestras de 1) Núcleos; 2) Rojo "FD&C N° 40; 3) Azul FD&C N°1 "Verde oscuro"; 4) "Amarillo FD&C N° 6"; 5) Rojo C&D N28; 6) Amarillo Tartrazina con Azul FD&C N°1; entre la cara lisa vs. la cara ranurada en (Iz) DigiEye© y (Der) con el AVANTES©. | 262 |
| Figura 120 Mediciones del ΔC^*_{ab} en 8 muestras de 1) Núcleos; 2) Rojo "FD&C N° 40; 3) Azul FD&C N°1 "Verde oscuro"; 4) "Amarillo FD&C N° 6"; 5) Rojo C&D N28; 6) Amarillo Tartrazina con Azul FD&C N°1; entre la cara lisa vs. la cara ranurada en (76-A) DigiEye© y (76-B) Espectrofotómetro AVANTES©. | 262 |
| Figura 121 Mediciones del ΔH^*_{ab} en 8 muestras de 1) Núcleos; 2) Rojo "FD&C N° 40; 3) Azul FD&C N°1 "Verde oscuro"; 4) "Amarillo FD&C N° 6"; 5) Rojo C&D N28; 6) Amarillo Tartrazina con Azul FD&C N°1; entre la cara lisa vs. la cara ranurada en (Iz) DigiEye© y (DerB) Espectrofotómetro AVANTES©. | 263 |
| Figura 122 Ejemplo de muestras de dos de cuatro tipos distintos de tabletas analizadas grupalmente. | 267 |
| Figura 123 (Iz) MCDM comparado con las variables Cromáticas Claridad (L^*), Croma (C^*_{ab}) y ángulo de tono; y (Der) Coordenadas Cromáticas para muestras recubiertas con OpaDry II Amarillo a lo largo del proceso de recubrimiento. | 268 |
| Figura 124 (Iz) MCDM comparado con las variables Cromáticas Claridad (L^*), Croma (C_{ab}) y ángulo de tono; y (Der) Coordenadas Cromáticas para muestras recubiertas con Azul FD&C N°1 con Amarillo Tartrazina a lo largo del proceso de recubrimiento. | 269 |
| Figura 125 (Iz) MCDM comparado con las variables Cromáticas Claridad (L^*), Croma (C_{ab}) y ángulo de tono (h°); y (Der) Coordenadas Cromáticas para muestras recubiertas con Amarillo FD&C N°6 a lo largo del proceso de recubrimiento. | 270 |
| Figura 126 (Iz) MCDM comparado con las variables Cromáticas Claridad (L^*), Croma (C_{ab}) y ángulo de tono (h°); y (Der) Coordenadas Cromáticas para muestras recubiertas con Rojo FD&C N°40 a lo largo del proceso de recubrimiento. | 270 |
| Figura 127 Mediciones del ΔE_{00} con respecto al valor Inicial (ini) y con respecto al valor final (Final) de tabletas recubiertas con (Iz) OpaDry II Amarillo; y (Der) una mezcla de pigmentos Azul FD&C N° 1 con Amarillo Tartrazina. | 272 |
| Figura 128 Mediciones del ΔE_{00} con respecto al valor Inicial (Ini) y con respecto al valor final (Final) de tabletas recubiertas con (Iz) colorante Amarillo FD&C N°6; y (Der) colorante Rojo FD&C N° 40. | 273 |
| Figura 129 Curva SCTV de las tabletas recubiertas con Azul FD&C N° 1 con Amarillo Tartrazina. .. | 275 |

Figura 130 Curvas SCTV de las tabletas recubiertas con (Iz) Amarillo FD&C N° 6 (Naranja), y (Der) Rojo FD&C N° 40..... 275

Figura 131 (Iz) Coordenada b* tabletas rojo FD&C 28, (Der) ΔE^*ab tabletas verdes 01 tomadas en tres tiempos. 277

Índice de tablas

| | |
|-----------------------|-----|
| Tabla 1 | 23 |
| Tabla 2 | 76 |
| Tabla 3 | 89 |
| Tabla 4 | 91 |
| Tabla 5 | 109 |
| Tabla 6 | 132 |
| Tabla 7 | 134 |
| Tabla 8 | 163 |
| Tabla 9 | 168 |
| Tabla 10 | 199 |
| Tabla 11 | 204 |
| Tabla 12 | 193 |
| Tabla 13 | 195 |
| Tabla 14 | 197 |
| Tabla 15 | 215 |
| Tabla 16 | 216 |
| Tabla 17 | 220 |
| Tabla 18 | 220 |
| Tabla 19 | 267 |

Acrónimos y Abreviaturas

Tabla 1

Acrónimos y abreviaturas utilizadas en el documento de tesis

| Acrónimo | Descripción |
|-----------------|--|
| AcA | <i>Air-Coupled Acoustics</i> |
| AE | <i>Acoustic Emission</i> |
| AFM | <i>Atomic Force Microscopy</i> |
| AI | <i>Artificial Inteligence</i> |
| AOTF | <i>Acousto-optic Tunable Filters</i> |
| API | <i>Active Pharmaceuical Ingredients</i> |
| ARS | <i>Acoustic Resonance Spectroscopy</i> |
| ASTM | <i>American Society for Testing and Materials</i> |
| BD | <i>Big Data</i> |
| BPM | <i>Buenas Prácticas de Manufactura</i> |
| BS | <i>Beam Scanning</i> |
| CAT | <i>Computerized Axial Tomography</i> |
| CFD | <i>Computational Fluid Dynamics</i> |
| CFM | <i>Chemical Force Microscopy</i> |
| CGMP | <i>Current Good Manufacturing Practices</i> |
| CI | <i>Chemical Imaging</i> |
| CIE | <i>International Commission on Illumination</i> |
| CLSM | <i>Confocal Laser Scanning Microscopy</i> |
| CRM | <i>Confocal Raman Microscopy</i> |
| CT | <i>Computed Tomography</i> |
| CTI | <i>Computerized Tomographic Imaging</i> |
| CTQ | <i>Critical to Quality</i> |
| esp | <i>cantidad suficiente para</i> |
| CV _m | <i>Weight Gain Mass Coating Variability</i> |
| DEM | <i>Discrete Element Method</i> |
| DFT | <i>Density Functional Theory Computations</i> |
| DOE | <i>Design of Experiments</i> |
| DTO | <i>Digital Twins of an Organization</i> |
| ESR | <i>Electron Spin Resonance Spectroscopy</i> |
| EFM | <i>Electrostatic Force Microscopy</i> |
| FAO | <i>Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura</i> |
| FBRM | <i>Focused Beam Reflectance Measurement</i> |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> |
| FEDER | <i>Fondo Europeo de Desarrollo Regional</i> |
| FEM | <i>Finite Element Method</i> |
| FT-NIR | <i>Fourier Transform Applied to Near Infrared</i> |
| FT-Raman | <i>Fourier transform Raman technique</i> |
| ICC | <i>International Color Consortium</i> |
| ICH | <i>International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i> |
| INA | <i>Instituto Nacional de Aprendizaje</i> |
| ISO | <i>International Organization for Standardization</i> |

| Acrónimo | Descripción |
|----------|---|
| ITCR | <i>Instituto Tecnológico de Costa Rica</i> |
| IVIVC | <i>in vitro–in vivo correlations</i> |
| K-M | <i>Kubelka Munk</i> |
| LED | <i>Light-Emitting Diodes</i> |
| LIBS | <i>Laser Induced Breakdown Spectroscopy</i> |
| LFM | <i>Lateral Force Microscopy</i> |
| MAIC | <i>Magnetically assisted impaction coating</i> |
| MC | <i>Monte Carlo methods</i> |
| MD | <i>Molecular Dynamics</i> |
| MCDM | <i>Mean Color Difference to the Mean</i> |
| MFM | <i>Magnetic Force Microscopy</i> |
| ML | <i>Machine Learning</i> |
| MIR | <i>Middle Infrared</i> |
| MRI | <i>Magnetic Resonance Imaging</i> |
| M-R | <i>Murray-Davies</i> |
| MVT | <i>Multispectral Vision Technology</i> |
| NMR | <i>Nuclear Magnetic Resonance</i> |
| NIR | <i>Near Infrared</i> |
| NIRS | <i>Near Infrared Spectroscopy</i> |
| OCT | <i>Optical Coherence Tomography</i> |
| PAT | <i>Process Analytical Technology</i> |
| PBPK | <i>Physiologically Based Pharmacokinetics</i> |
| PRTF | <i>Proceso de Recubrimiento de Tabletas Farmacéuticas</i> |
| QbD | <i>Quality by Design</i> |
| QbT | <i>Quality by the test</i> |
| RCT | <i>Raman Chemical Imaging</i> |
| REM | <i>Radiación Electro Magnética</i> |
| SCTV | <i>Spot Color Tone Value</i> |
| SD-OCT | <i>Spectral Domain Optical Coherence Tomography</i> |
| SEM | <i>Scanning Electron Microscopy</i> |
| SFT | <i>Spatial Filtering Techniques</i> |
| SFV | <i>Spatial Filtering Velocimetry</i> |
| SPH | <i>Smoothed Particle Hydrodynamics</i> |
| STRESS | <i>Standardized Residual Sum of Squares</i> |
| TCI | <i>Terahertz Chemical Imaging</i> |
| TCL | <i>Thickness of the coating layer</i> |
| TFR | <i>Tabletas Farmacéuticas Recubiertas</i> |
| THz | <i>Terahertz</i> |
| TPI | <i>Terahertz Pulse Imaging</i> |
| TPS | <i>Terahertz Pulsed Spectroscopy</i> |
| UCR | <i>Universidad de Costa Rica</i> |
| UE | <i>Unión Europea</i> |
| UGR | <i>Universidad de Granada, España</i> |
| US | <i>Ultrasound</i> |
| US | <i>Universidad de Sevilla, España</i> |
| USP | <i>United States Pharmacopeia</i> |
| UV | <i>Ultraviolet Range</i> |
| Vis | <i>Visible Range</i> |
| XRF | <i>X Ray Fluorescence</i> |

Resumen

El trabajo de investigación, desarrollado bajo el título “Caracterización y modelización de tabletas farmacéuticas, para el desarrollo de soluciones de reconocimiento óptico-visible”, tiene el propósito de contribuir a desarrollar, las bases teóricas y experimentales que, resuelven uno de los muchos retos de ingeniería, más relevantes del milenio. Estos retos fueron planteados en su momento por la FDA para la industria farmacéutica, que busca, durante el proceso productivo, reducir drásticamente la vulnerabilidad e intervención directa y dependencia subjetiva en ambientes sépticos, eliminar las paradas y pruebas destructivas bajo un enfoque cualitativo integral desde el diseño y gestión del riesgo.

El proyecto está enfocado en el proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas, cuya complejidad, además del bajo nivel de automatización, alto volumen de variables y dependencia de criterios expertos, multiplicidad de sustancias involucradas, distintos tipos de morfologías, dimensiones y propósitos de los productos, alto volumen de variables y delicadísima dependencia de aspectos regulatorios y sobre todo por su alto impacto en la salud de las personas, requiere, del desarrollo de soluciones para el control de la aplicación a lo largo del proceso del recubrimiento, en ambientes confinados, mediante aspersión aleatoria, hasta alcanzar el espesor uniforme para los propósitos del medicamento.

En el proyecto, se sentaron las bases experimentales, acordes con los retos mencionados, cuyo primer paso ha sido la caracterización de tabletas farmacéuticas, y la identificación del comportamiento de las variables clave, durante el proceso de recubrimiento, que, principalmente contribuyan en el desarrollo de soluciones de reconocimiento óptico-visible, que ha sido la ruta seleccionada para la solución de este importante reto. Como parte de los resultados, se propuso, con base en los hallazgos de la caracterización, un modelo de simulación de la evolución de las principales variables identificadas. Los resultados obtenidos en la investigación permitieron establecer un modelo prometedor, cuyos efectos trascendentes permiten, no solo vislumbrar el cumplimiento de los objetivos de la FDA, sino que también sientan las bases para innovar en los procesos de recubrimiento en el marco de la industria de cuarta generación, de las cuales, la industria farmacéutica en Costa Rica, se verá altamente beneficiada, pues justamente esta ha sido, una de las grandes limitaciones competitivas externadas por el sector, frente a otras industrias.

Abstract

The research work developed under the title "Characterization and modeling of pharmaceutical tablets, for the development of optical-visible recognition solutions", aims to contribute to the development, of the theoretical and experimental bases that solve one of the many relevant engineering challenges of the millennium. These challenges, raised at the time by the FDA for the pharmaceutical industry, which seeks, during the production process, to drastically reduce vulnerability and direct intervention and subjective dependence in septic environments, to eliminate stoppages and destructive tests under a comprehensive qualitative approach from the design and risk management.

The project is focused on the process of coating pharmaceutical tablets, whose complexity, in addition to the low level of automation, high volume of variables and dependence on expert criteria, multiplicity of substances involved, different types of morphologies, dimensions and purposes of the products, high volume of variables and very delicate dependence on regulatory aspects and especially for its high impact on people's health, requires the development of solutions to control the application throughout the coating process, in confined environments, by spraying randomly, until uniform thickness is reached for the purposes of the medication.

In the project, the experimental foundations were laid, in accordance with the aforementioned challenges, the first step of which is the characterization of pharmaceutical tablets, and the identification of the behavior of key variables during the coating process, which mainly contribute to the development of optical-visible recognition solutions, which has been the chosen route for solving this important challenge. As part of the results, based on the characterization findings, a simulation model of the evolution of the main variables identified was proposed. The results obtained in the research allowed establishing a promising model, whose transcendental effects allow not only a glimpse of the fulfillment of the FDA's objectives, but also lay the foundations to innovate in the coating processes in the framework of fourth generation industries. The pharmaceutical industry in Costa Rica will be highly benefited, because this has been precisely one of the great competitive limitations externalized by the sector, compared to other industries.

Capítulo I: Introducción

El proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas, ha sido identificado como uno de los grandes objetivos de automatización de la industria farmacéutica a nivel mundial. En referencia a este proceso, se han detectado importantes necesidades entre los industriales farmacéuticos, tales como, la reducción de la variabilidad en los diversos parámetros que caracterizan los recubrimientos, producto de la aleatoriedad característica del sistema de aspersión aleatoria (Ver Apéndice J), la mejora de la calidad de los procesos y productos farmacéuticos, la reducción de la dependencia de “expertos maestros de recubrimiento” en sus procesos, que son de altísima demanda y reducida oferta, y en general, la disminución de la intervención humana en procesos altamente vulnerables. También se busca reducir los costos de operación en un mercado cada vez más competitivo, y aumentar significativamente la productividad para un mercado cada vez más exigente y personalizado.

La contribución a los esfuerzos para desarrollar soluciones creativas del proyecto de esta investigación, está enmarcado en el campo de aplicación de tecnologías de reconocimiento visual, concretamente en el rango visual humano en los procesos de recubrimiento de tabletas farmacéuticas. De ahí el esfuerzo multidisciplinario y la colaboración internacional que ha significado esta investigación, que no solo ha involucrado a técnicos de recubrimiento, e ingenieros industriales, sino que también ha involucrado expertos en color, profesionales en investigación de procesos farmacéuticos industriales y físicos especializados en análisis de materiales.

Los resultados y los alcances de la investigación, pretenden ser la base de futuros desarrollos tecnológicos que contribuyan, significativamente a los objetivos más ambiciosos de la industria farmacéutica en el campo de los recubrimientos de comprimidos. Pero también, contribuir, aunque sea modestamente, a las necesidades más altruistas de accesibilidad y mejoramiento de la salud de los ciudadanos y los sectores vulnerables de la población.

1.1 Motivación y antecedentes

La idea del proyecto de tesis doctoral proviene de la aplicación, en la industria farmacéutica de los métodos de control de calidad, similares a los desarrollados en la industria gráfica (X-Rite, 2007) donde la tecnología de aplicación de la espectro densitometría, tiene ya varios años de estar siendo utilizada, y constituye uno de los principales métodos de control de calidad en la reproducción de color (Pascale, 2003), lo cual está ampliamente normalizado, y se encuentran numerosas convenciones y e investigaciones al respecto (Ford, 1998).

En el año 2002 la FDA anunció una nueva iniciativa para la industria farmacéutica (Reitter, 2009), en el contexto de las buenas prácticas de manufactura (CGPMs)¹, y las guías ICH²

¹ CGPM: Current Good Manufacturing Practices.

² ICH: *International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*.

para el nuevo siglo (ICH, The International Council for Harmonization, 2020), su objetivo fue impulsar mejoras sustanciales en los procesos farmacéuticos, que presentaba rezagos importantes. De ahí la vinculación de las guías ICH con el proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas, que es uno de los procesos de la industria con mayores oportunidades de mejora.

El Diseño para la Calidad (QbD: *Quality by Design*) como metodología emergente, sobre la cual también las ICH se sustentaba (Rocha, 2013) (Aponte, 2015), se tomó como guía para el desarrollo de lo que sea denominado “Tecnología Analítica de Procesos” (PAT: *Process Analytical Technology*) (Huiquan Wu, 2010), punta de lanza del desarrollo actual (Scott B, 2006) de la industria farmacéutica y su proyección futura (Arnum, 2012), bajo el cual se identificaron tecnologías espectroscópicas aplicables, como las NIR (NIR: *Near Infra-Red*) (Abrahamsson J. A.-E., 2005) y otras cercanas al planteamiento de la investigación. En este contexto, la espectroscopia aplicada a los procesos farmacéuticos, se encuentra alineada con los objetivos PAT, cuya iniciativa fomenta, entre otros aspectos, la creación de posibles dispositivos orientados al control de calidad en los puntos críticos de los procesos de recubrimiento (Ghare, 2010) (Fonteyne, 2015.).

Principios colorimétricos de la ciencia del color establecidos por la CIE (CIE: *Commission Internationale de l’Eclairage*) (Malacara, 2011), que han sido fundamentales en la normalización y estandarización en la reproducción del color (Tooms, 2016), se han aplicado a la industria farmacéutica en décadas pasadas (Borstein, 1968), al igual que en los procesos de tabletas recubiertas (Tucker, 1958) (Bogdansky., 1975), para pruebas de estabilidad (Stark G. F., 1996) y más recientemente en la selección de la apariencia de las tabletas (Hetrick, 2013).

Sin embargo, el abordaje enfocado en la caracterización superficial a lo largo del proceso de recubrimiento, con miras a crear las bases fundamentales de un nuevo desarrollo hacia la automatización del proceso, como es el caso que nos ocupa, da un nuevo paso hacia el logro real de los objetivos trazados por la FDA en 2004. Los antecedentes de esta ciencia relativamente joven y multidisciplinar, especialmente relacionados con la colorimetría diferencial, brindan una base robusta sobre la cual, se han cimentado los principales resultados de esta investigación.

También se identificaron los últimos avances en la formulación y base teórica de la que, es el sustento de la propuesta para un mecanismo de medición de un sistema de control de calidad basado en el color, en la región visible en los procesos farmacéuticos, y el posible abordaje desde la perspectiva de la reflectancia.

Detractores de la tecnología UV-Visible en favor de otras tecnologías en la industria farmacéutica miran todavía al pasado cuando, la ciencia del color estaba en sus inicios (Görög S, 1999), sin embargo temas vinculantes como las metamerías (Choudhury, 2015) y las elipses de percepción uniforme, conocidas en los albores de la colorimetría como las elipses de Mc Adam (McAdam., 1942), que evolucionaron hacia conceptos mucho más sofisticados de hoy en día (Melgosa M. H., 1994) (Brusola, 2019), permiten robustecer propuestas de aplicación de la colorimetría a los procesos mencionados.

Es importante aclarar que, el concepto de colorimetría que históricamente es utilizado en la industria farmacéutica (Jähnke, 2008), es diferente al concepto de la Colorimetría como ciencia del color. En la primera, se establecen métodos de coloración de sustancias que,

son analizados con instrumentos colorimétricos (colorímetros). Sin embargo, el tema de la colorimetría como una ciencia, es mucho más amplio. Aplicado este concepto, al espectro visible, se combinan diversos parámetros relacionados con la fuente de luz, la sensibilidad espectral del ojo humano, el sensor estándar establecido por la CIE, y otros parámetros que, no son tomados en cuenta en el concepto de colorimetría utilizado en la industria farmacéutica (Borstein., 1968).

A diferencia de los procesos de reproducción de color en la industria gráfica, el proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas involucra, un conjunto de parámetros de mayor complejidad. Algunos aspectos a considerar son los sustratos que varían de un tipo de medicamento a otro, la compatibilidad fisicoquímica entre el núcleo y los recubrimientos, el proceso de aspersión aleatoria (Apéndice J), el tipo de secado en cada una de las capas (Pereira de Melo Jr, 2010), y el movimiento de las tabletas en el bombo de recubrimiento, así como la perfecta armonía entre la temperatura y el flujo de aire que es inyectado y extraído del bombo. Las fases de velocidad y precalentamiento de este último, y por todos los parámetros que se relacionan con el sistema de alimentación y aspersión de la mezcla de recubrimiento, incluyen aspectos totalmente novedosos y complejos que no tienen paralelo en la industria gráfica (Artau, 1998).

La propuesta de investigación plantea que, dadas ciertas condiciones específicas de manufactura (morfología, dimensiones, estructura, velocidad de giro, temperatura, etc., del bombo de recubrimiento), donde

- Los parámetros de aspersión aleatoria sean constantes (flujo, temperatura, distancia a la cama de tabletas, número de boquillas, etc.).
- Las condiciones ambientales de manufactura estén controladas (humedad relativa, temperatura y ambiente libre de agentes contaminantes),
- Dada una mezcla de recubrimiento (con excipientes y colorantes específicos, temperatura y densidad constantes), en el momento de realizar las mediciones estos no se vean afectados por los instrumentos ópticos de medición.
- Los parámetros anteriores, las tabletas pre recubiertas o núcleos sin recubrimiento (de dimensiones, morfología, masa, dureza, friabilidad y cantidad específica) puedan estar, bajo condiciones de variabilidad controlada.

De modo que, se identifique a lo largo del proceso de recubrimiento, entre el inicio y la condición deseada de recubrimiento, para una tableta específica, “un nivel óptimo deseable de recubrimiento depositado”, que puede ser caracterizado por sus propiedades ópticas visibles (Cimpan, 2013), sin la intervención destructiva de muestras durante el proceso, y ser correlacionados con las variables características (como la masa, el volumen, el grosor de la capa de recubrimiento entre otras) en cada etapa del proceso.

1.2 Objetivos

Objetivo general

“Establecer criterios experimentales, no destructivos, de caracterización y modelización del recubrimiento de tabletas farmacéuticas, para el desarrollo de soluciones de reconocimiento óptico-visible”

Como objetivos específicos

- 1) Identificar el estado del arte de las tecnologías no destructivas, aplicadas en la caracterización de la capa de recubrimiento de tabletas farmacéuticas.
- 2) Caracterizar la evolución de las variables determinantes de los recubrimientos de tabletas farmacéuticas, y sus propiedades ópticas en la región visible.
- 3) Proponer un modelo que, permita simular la evolución de las principales variables identificadas del proceso de recubrimiento.
- 4) Desarrollar una propuesta, de correlación multivariable para el desarrollo de soluciones de reconocimiento óptico-visible.

1.3 La selección de tabletas y del proceso de recubrimiento

La disponibilidad y variedad de tabletas recubiertas en el mercado de medicamentos es muy variada y amplia, fue necesario, establecer desde el inicio los criterios sobre los cuales se realizarían las pruebas.

En primer lugar, la literatura especializada habla de que, las preferencias dimensionales y morfológicas a pesar de haber una oferta tan variada, responde a una reducida gama de poco más de cuatro tamaños y tres formas comunes. Esta situación fue reforzada con las consultas realizadas a la empresa CALOX de Costa Rica y al laboratorio de tecnología farmacéutica de la UCR. De ahí que, se consideró, como principal opción, optar por la selección de la tableta biconvexa de 6,5 mm de diámetro (Ver ítem 3.1.2: “Características dimensionales y morfológicas del núcleo”) como la idónea para la investigación.

Para complementar el estudio de resultados en muestras distintas, durante la investigación, también se utilizaron muestras, proporcionadas por CALOX, de una morfología distinta (tipo diamante).

Los aspectos, que fueron tomados muy en cuenta, fueron la disponibilidad y los costos de los materiales involucrados en la confección de los núcleos y los recubrimientos, que en el caso que nos ocupa, serían varios kilos de tabletas a lo largo de la investigación, y había que restringirse a las muestras disponibles. De ahí que se consideró que todas las muestras deberían mantener la misma forma y tamaño para generar evaluaciones idóneas.

Otro aspecto clave, fue la selección del proceso de Granulado Húmedo para la confección de los núcleos. Era necesario mantener un proceso uniforme, altamente controlado en un equipo especializado. Todos estos aspectos debían ser cumplidos por el laboratorio de

Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Costa Rica (UCR), que contaba con lo necesario para ello, y que, por los días del inicio del proyecto, adquirió uno de los equipos de laboratorio más sofisticados y actualizados para generar recubrimientos en ambientes no industriales.

1.4 Estado del arte sobre técnicas no destructivas de caracterización de los recubrimientos de tabletas farmacéuticas

Una investigación exhaustiva del estado del arte sobre el tema principal de la investigación, proporcionó un amplio panorama sobre las distintas técnicas aplicadas y en desarrollo alrededor del mundo, para resolver el problema de la determinación y caracterización por métodos no destructivos de la capa de recubrimiento.

Los resultados de dicha investigación, en el marco de este proyecto, fueron recopiladas en el artículo "*Nondestructive technologies applied in the characterization of the coating layer of pharmaceutical tablets*" "*State of Art Overview*", (Apéndice M).

Las técnicas investigadas se agruparon en tres principales tendencias, las técnicas espectroscópicas, las técnicas de microscopía y tomografía, y las técnicas en línea (Figura 1). De cada una de ellas se establecieron las características más sobresalientes y las principales limitaciones que reportan múltiples estudios consultados, sin entrar en una evaluación particular.

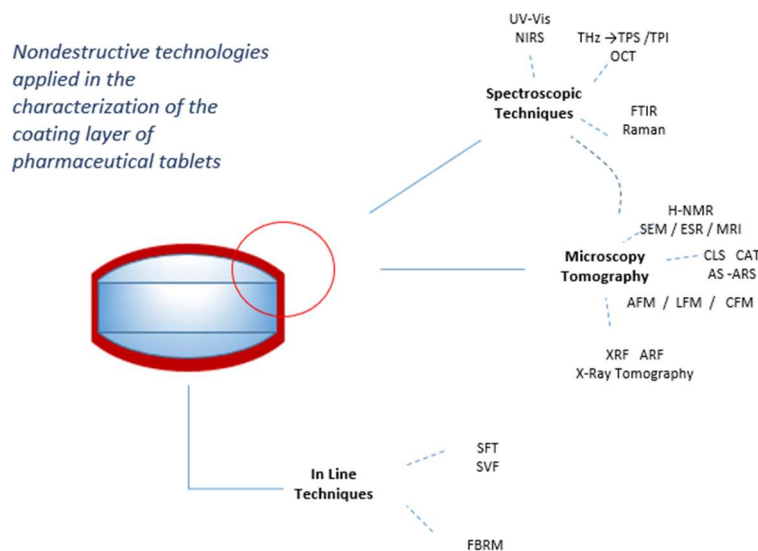


Figura 1. Resumen de las técnicas de caracterización de los recubrimientos de tabletas farmacéuticas, evaluadas en el artículo "*Nondestructive technologies applied in the characterization of the coating layer of pharmaceutical tablets*" "*State of Art Overview*"

De las técnicas investigadas, las técnicas espectroscópicas fueron las más cercanas al proyecto en curso. Se encontró que si bien, ha habido importantes investigaciones sobre el tema, estas han sido muy limitadas y, al menos en el espectro visible, no se han traducido en soluciones prácticas que se apliquen en el día a día de la industria farmacéutica.

1.5 Colaboraciones desarrolladas para el proyecto de tesis

Los resultados satisfactorios obtenidos durante el proyecto, son sin lugar a dudas el producto de una excelente relación académica entre profesionales de distintas áreas, que, a lo largo de la investigación, no solo han dedicado su valioso tiempo y recursos, sino que también, han brindado aportes muy relevantes, que han robustecido significativamente la investigación. Particularmente se mencionan las siguientes:

Colaboración especial de investigadores independientes: el otrora laboratorio “Valycrom”, dirigido por los hermanos Emmanuel y Armando Calvo Canossa, a ellos se debe la idea original, planteada por ellos años atrás, cuando generaron las primeras pruebas degradadas de tabletas farmacéuticas, con la intención de desarrollar pruebas colorimétricas en un pigmento a partir de la experiencia de Emmanuel en el campo de la Industria Gráfica, con quien precisamente, había recibido una colaboración invaluable en el recién fundado núcleo de Industria Gráfica del INA, cuando su servidor fue el primer director. Las dificultades de financiamiento y apoyo de la industria en aquel entonces, hicieron que desistieran de continuar con la idea en sus primeras etapas. Cuando se les planteó la idea de darle continuidad al proyecto, su apoyo fue incondicional y gentilmente se ofrecieron para las capacitaciones iniciales. Los aportes de Armando como Químico farmacéutico sirvieron de base para el desarrollo de la idea, y con sus conocimientos en el campo de recubrimiento, se replantearon las bases del proyecto, que se presentó ante el programa doctoral. El fundamento teórico y empírico en el campo, aportados por los hermanos Calvo Canossa, sin duda constituyen un pilar fundamental sobre el cual, se ha podido construir el proyecto, a ellos la gratitud y el reconocimiento.

Colaboración con la Facultad de Farmacia de la UCR: (Farm-UCR, 2017) El laboratorio de tecnología farmacéutica a cargo del profesor Dr. Jorge Pacheco Molina, ha sido desde el inicio un aliado incondicional, pues ha puesto a disposición del proyecto sus equipos de manufactura de núcleos y un moderno equipo de laboratorio de recubrimiento de tabletas, donde se han elaborado la mayor parte de las muestras utilizadas. Además de su parte han colaborado generosamente con los materiales y el espacio de tiempo necesarios para la elaboración de las tabletas. También se ha recibido la colaboración para los análisis de calidad. Especial colaboración del profesor de la facultad Dr. Ronny Vargas Monge, con quienes se han escrito tres artículos, en el marco de colaboración del proyecto del Instituto Tecnológico de Costa Rica (ITCR) y el Instituto de Investigaciones Farmacéuticas (INIFAR) de la Facultad de Farmacia, de la UCR (INIFAR-UCR, 2020).

Colaboración con la industria Farmacéutica CALOX de Costa Rica: (CaloxCR, 2020), Este laboratorio nos abrió sus puertas desde el inicio, donde el primer paso fue la realización de una pasantía de varios meses en sus instalaciones. En dicha pasantía me brindaron conocimiento teórico y práctico sobre todo el proceso de manufactura de medicamentos, en especial del proceso de recubrimiento en el departamento de producción. El agradecimiento a sus técnicos de recubrimiento, en especial del maestro de recubrimiento el Sr. Carlos Rosales. A nuestra disposición estuvieron sus equipos y los laboratorios de análisis. El departamento de Investigación y Desarrollo a cargo del Dr. Ronny Vargas Monge fue clave en el exitoso recorrido y aprendizaje en sus instalaciones. También esta empresa contribuyó con materiales para la elaboración de pruebas de laboratorio y muestras con componentes activos para su análisis.

Colaboración internacional con el grupo de investigación del color del Departamento de Nutrición y Bromatología, Toxicología y Medicina Legal de la Universidad de Sevilla, España: (Color-US, 2020), dirigido por el Dr. Francisco Heredia Mirá en la Facultad de Farmacia en la Universidad de Sevilla (US), quien fue el anfitrión de la pasantía que se realizara en sus instalaciones. Se recibió instrucción acerca de los métodos y procesos de investigación y las aplicaciones prácticas en sus equipos. Tres cursos de singular aplicación fueron recibidos en el marco colaborativo a saber “El color fundamentos y aplicaciones”; “Análisis de Pigmentos”; y “Aplicaciones de las Técnicas Espectroscópicas en Agroalimentación”. Los ensayos realizados para al proyecto de tesis, fue especialmente asignado el Dr. Francisco Ramírez Pulido, que en conjunto con el Dr. Manuel Melgosa Latorre de la facultad de Física de la Universidad de Granada (UGR), España, y el grupo colaborativo de Costa Rica, se logró una importante publicación en una de las más prestigiosas revistas de Investigación del Color en el mundo.

Colaboración internacional con la Universidad de Granada: El Departamento de Óptica, en la Facultad de Ciencias de la UGR (UGR-Óptica, 2020), en la persona del Dr. Manuel Melgosa Latorre, ha sido el principal colaborador en el proyecto, también hemos recibido en el marco colaborativo el aporte inicial del Dr. Luis Gómez Robledo, con la visita al laboratorio de investigación en temas ópticos. También la visita guiada a la facultad de farmacia en la zona de la Cartuja en Granada cuya anfitriona fue la Dra. Adolfinia Ruiz Martínez Vicedecana de Investigación. Con el Dr. Melgosa, se han publicado varios artículos, uno de ellos en la Revista Tecnología en Marcha del ITCR. Su colaboración se ha realizado en el marco del Proyecto de investigación FIS2016-80983-P del Ministerio de Economía y Competitividad del Gobierno de España, cofinanciado por Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) de la Unión Europea (UE).

Laboratorio de Espectroscopia Molecular, Imagen y Color del ITCR: El Laboratorio de Espectroscopia Molecular, Imágenes y Color del Instituto Tecnológico de Costa Rica, a cargo de los profesores Dr. Ernesto Montero Zeledón y Dr. Dionisio Gutiérrez Fallas, ha sido la principal sede de las investigaciones realizadas, y el principal motor de las colaboraciones internacionales y regionales. Bajo el proyecto de investigación doctoral, también se logró consolidar el equipamiento de dicho laboratorio, y generar la experticia en el manejo de equipos de espectroscopia orientados al estudio de las tabletas sin recubrir y recubiertas, de ahí que la experiencia adquirida por los investigadores será un insumo importante con miras a futuras investigaciones y colaboraciones internacionales.

Colaboración de estudiantes de la carrera de Ciencia de Materiales y Mecatrónica: Estudiantes, principalmente de la carrera de Ingeniería en Ciencia de Materiales, un estudiante de Ingeniería en Biotecnología y otro de Ingeniería Mecatrónica, realizaron su asistencia de investigación en el Laboratorio de Espectroscopia Molecular de la Escuela de Física, colaborando en diversas etapas del proyecto. También algunos de sus proyectos vinculados a la investigación, fueron objeto de exposiciones en diversos foros nacionales, y algunos de ellos tuvieron la ocasión de realizar publicaciones de sus propias investigaciones relacionadas con las tabletas farmacéuticas.

1.6 Esquema de la tesis

El documento de la tesis se divide en ocho capítulos en los cuales se brinda una estructura comprensiva de las diferentes técnicas y métodos empleados en el proyecto de investigación, así como de los resultados obtenidos, el análisis de los mismos, así como las conclusiones y las recomendaciones.

En el Capítulo 1 se identifican las motivaciones y antecedentes que dieron pie para el desarrollo de la investigación, así como los objetivos que comprenden su desarrollo, y las posibles ventajas derivadas del mismo. También se brinda una breve idea de los orígenes de la selección de los materiales y el proceso de investigación que gira alrededor del proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas. Otra importante inclusión a la que hace referencia este capítulo, trata de las diversas colaboraciones, tanto nacionales como internacionales que se tejieron a lo largo del proyecto, y que hicieron posible la culminación exitosa del mismo.

El Capítulo 2 contiene el marco teórico del proyecto. Se mencionan la evolución, los efectos morfológicos y dimensionales, así como los componentes de las tabletas farmacéuticas. Se incluye una referencia a los principales tópicos que comprende la caracterización de los recubrimientos de tabletas farmacéuticas. Incluye también una referencia a los esfuerzos y principales elementos conceptuales de automatización y simulación de los procesos de recubrimiento de tabletas, sobre los que de alguna manera el proyecto apunta como grandes áreas de investigación. Finalmente se hace una breve referencia a los fundamentos en la espectroscopía y a la colorimetría diferencial, que descansa sobre los principios y estándares desarrollados por la CIE.

En el Capítulo 3 se analiza la instrumentación, los materiales y los métodos utilizados a lo largo del proyecto. Este incluye la manufactura de núcleos, y el proceso de recubrimiento de tabletas, para cada una de ellas se detalla la planificación, los equipos, los materiales, los procedimientos y los elementos de gestión de calidad requeridos, también se incluyó una referencia a experiencias relacionadas durante el procesamiento de cada una de ellas. Se incluyó un espacio referente a los procedimientos e instrumentación para la necesaria caracterización de las tabletas, los análisis micrográficos empleados, la determinación de la rugosidad superficial, las variables cromáticas y variables como la masa, el grosor de la capa de recubrimiento entre otras variables vinculadas al proceso de recubrimiento de las tabletas.

En el Capítulo 4 se analizan los resultados del estudio de la evolución de la masa y del grosor de las tabletas farmacéuticas en el proceso de recubrimiento, en el contexto de la investigación. Se analizan los resultados referidos a diferentes lotes producidos y las diferencias encontradas entre ellas, y sus conclusiones. Los resultados de la caracterización micrométrica y un análisis dimensional externo, que involucra la masa, el volumen y el grosor de la capa de recubrimiento (TCL: *Thickness of the coating layer*).

En el Capítulo 5 se evalúa la evolución de las variables cromáticas durante el proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas y sus resultados. Está dividido en tres grandes secciones, los resultados realizados mediante los análisis de reflectancias, los análisis

realizados a partir de imágenes calibradas, y un resumen temático de los resultados del capítulo.

En el Capítulo 6 se analizan los resultados del modelo de simulación aplicado a la evolución de variables durante el proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas, en un proceso de simulación teórico que pretende explicar el comportamiento de las variables relacionadas con el grosor de la capa de recubrimiento, y sus conclusiones.

En el Capítulo 7 se resumen las conclusiones y recomendaciones que surgen de la investigación. Estas se desarrollaron bajo seis subtítulos a saber (1) El diseño experimental, donde se exponen las bondades y retos del diseño experimental propuesto, así como las recomendaciones para futuras ampliaciones y profundizaciones de la investigación; (2) Los resultados principales de la caracterización del recubrimiento, donde se resumen tanto los resultados de la caracterización física, como de la caracterización óptico-visual mediante análisis de reflectancias y de imágenes calibradas; (3) El modelo de simulación, donde se identifican las bondades y retos del diseño de simulación propuesto, su construcción y principales características; (4) Los resultados principales producto de la simulación, donde se exponen los diferentes tipos de pruebas, sus características y resultados; (5) Los efectos trascendentes en la correlación de atributos característicos, obtenidos a partir de las caracterizaciones anteriores, y los vínculos identificados que mantienen entre sí; y finalmente, (6) las conclusiones generales las perspectivas futuras de la investigación, donde no solo se hace un recuento de los principales resultados, sino que también explora las posibilidades futuras del proyecto de investigación, principalmente en el proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas.

Capítulo II: Marco teórico

La amplitud de conceptos y experimentos involucrados en este proyecto de investigación, hizo necesario el apoyo y la búsqueda de información en diferentes áreas de la ciencia y la tecnología, tales como las ciencias farmacéuticas, químicas y físicas, pero también la espectroscopia, la colorimetría, la simulación computacional entre otros. Debido al carácter multidisciplinario de la investigación, el marco teórico, se concentra en los tópicos esenciales para el proyecto en cada área.

2.1 Las tabletas farmacéuticas recubiertas

Las “tabletas farmacéuticas recubiertas” (TFR), designación que apunta a su característica superficie recubierta, también denominadas comúnmente “comprimidos farmacéuticos recubiertos”, abarca una familia muy común de formas sólidas de presentación de medicamentos, que facilita la dosificación unitaria, mayormente vía oral de uno o más componentes farmacéuticos activos (API: *Active Pharmaceutical Ingredient*), acompañados por excipientes adecuados.

El recubrimiento de las tabletas ocurre principalmente de cinco formas distintas a saber: (1) por el método convencional o grageado, en el cual las “grageas” son recubiertas en una paila o bombo, por capas sucesivas de una mezcla “azucarada”, hasta adquirir las características morfológicas y superficiales deseadas; (2) por el método de recubrimiento pelicular (Film Coating), que fue el método seleccionado en este proyecto; (3) por el método de compresión donde el recubrimiento es comprimido sobre el núcleo en una tableteadora especial; (4) por recubrimiento electrostático, donde partículas pulverizadas cargadas en un ambiente ionizado, son depositadas sobre los núcleos; y (5) recubrimiento por impactación asistido magnéticamente (MAIC: *Magnetically Assisted Impaction Coating*) (Gaur, Mishra, Gautam, A.P.Singh, & M.Yasir., 2014).

2.1.1 Evolución de tabletas farmacéuticas con recubrimiento pelicular

La evolución histórica de las tabletas farmacéuticas recubiertas por recubrimiento pelicular, se puede dividir en cuatro diferentes escenarios o etapas, que abarcan los comprimidos y su desarrollo hasta el día de hoy; (1) el desarrollo de las mezclas de recubrimiento y sus procesos entre 1872 y 1953; (2) el periodo entre 1953 y 1975 donde básicamente los desarrollos se mantuvieron estables sin mayores avances, y (3) el último periodo que abarca desde 1975 a la actualidad, en que tanto equipos como diversos materiales irrumpieron con fuerza. (4) Finalmente, se pueden considerar los desarrollos previsibles de hoy como base del futuro desarrollo en la industria (Tracton, 2006).

Los primeros comprimidos, comparables con las formas sólidas de hoy conteniendo algún tipo de medicamento, se remontan al siglo XIX, cuando William Brockedon (1787-1854), un polifacético inventor, escritor y pintor inglés, que ante la fragilidad del grafito que utilizaba

en sus dibujos, ideó una forma de comprimirlos, en forma de minas. Esta invención fue utilizada por un farmacéutico quien vio la utilidad en la compresión de medicamentos, para 1843 Brockedon patentó su método para manufacturar píldoras, pastillas y minas de lápices por presión de matrices. Más tarde en 1872, John Wyeth (1841-1907) inventaría la primera prensa rotatoria para comprimidos que vendría a ser la antecesora de las tableteadoras industriales actuales, que básicamente utilizan el mismo principio de compactación por equipos mecánicos provistos de matrices y punzones.

Los recubrimientos de tabletas farmacéuticas, tienen su origen en el recubrimiento azucarado de nueces y otros frutos secos de la Italia del siglo XVIII y XIX, que después derivaría en la aspersión mediante válvulas en un bombo artesanal para recubrimiento. La primera referencia a una tableta recubierta como tal, data de 1930 (Cole, Hogan, & Aulton, 2002), sin embargo, fue hasta 1954, cuando los laboratorios Abbott produjeron la primera tableta recubierta comercial con recubrimiento pelicular. Esto fue posible gracias al desarrollo de diversos materiales por ejemplo los derivados celulósicos. Uno de los más importantes, fue la solución de metil celulosa hidroxipropilica, que fue desarrollada a partir de una reacción entre el cloruro de metilo y el óxido de propileno con la celulosa alcalina (Remington & Gennaro, 1990). Para ello utilizaron una columna de revestimiento de lecho fluidizado basada en el principio de Wurster (EEUU Patente nº US2648609A, 1953), proceso que fue desarrollado primeramente por Merck en sus plantas en los Estados Unidos de Norteamérica y el Reino Unido.

En el periodo transcurrido entre 1954 y 1975, las soluciones con solvente que utilizaron se aplicaron sin restricciones, debido a que los solventes orgánicos eran baratos y de fácil aplicación. Sin embargo, a partir de esa fecha, hubo un movimiento significativo en favor de las soluciones acuosas, debido entre otras razones, al incremento de los costos de los solventes orgánicos, la prohibición del uso de hidrocarburos clorados por la contaminación ambiental, la eliminación de sistemas de recuperación de solventes, reducción significativa de los riesgos causados por el fuego en equipos y ambientes de trabajo, y el desarrollo de sistemas de aspersión mejorados, con capacidad de rociar soluciones de recubrimiento acuosas más complejas.

Otro paso importante fue el mejoramiento de los bombos o tambores tipo Pellegrini, que pasaron de tener el sistema de secado en la parte frontal, a los sistemas de bombos perforados de donde se extrae el aire de secado, la mejora de las pistolas de aspersión, la inclusión de controles automatizados de la temperatura del bombo, y en el sistema de secado. Estos equipos han derivado en una significativa mejora de los procesos de adherencia de las diferentes capas de recubrimiento, en la calidad general y en los acabados de las tabletas recubiertas. Hoy los procesos de recubrimiento, de gran volumen han incorporado importantes innovaciones de control, automatización y procesamiento que han derivado en mayor productividad y calidad.

Actualmente, se desarrollan fórmulas premezcladas, de muy alto rendimiento, que solo necesitan agregar el vehículo acuoso, como OpaDry® de Colorcon®. Se han mejorado los sistemas de fluidización de la mezcla, el control, y extracción automatizada de muestras, se han incorporado soluciones no destructivas de evaluación del grosor de la capa de recubrimiento, se han mejorado los sistemas de alimentación y aspersión aleatoria (Apéndice J), e incorporado sistemas de simulación cada vez más sofisticados.

2.1.2 Efectos e interacciones del núcleo en las tabletas farmacéuticas recubiertas

En función de sus formas, dimensiones y propiedades superficiales, las tabletas farmacéuticas, pueden exhibir desplazamientos distintos en el bombo de recubrimiento. Estas características particulares se las confieren el núcleo de las tabletas. Los núcleos considerados de valor farmacéutico, pueden ser de muchos tipos, que van desde cristales, gránulos de diversas fuentes hasta las propias tabletas. Sus propiedades de consistencia, dureza, forma y contenido, pueden ser de muy diversos tipos. En el presente documento, se hará únicamente referencia a los núcleos que forman tabletas de calidad farmacéutica, y que pueden ser recubiertos.

Los núcleos están conformados por una serie de elementos que les dan consistencia y estabilidad a las tabletas. Una característica fundamental es la dureza [en vickers (HBS) o Brinell (HB)], o la resistencia a la ruptura [en kilopondios (kp) o newton (N)] que exhiba el núcleo, pues tendrá efectos importantes durante el proceso de recubrimiento, que, en función de la compresión recibida, puede tener una fuerza de ruptura aceptable entre 50 N a 100 N. De acuerdo a esta característica y los componentes que la conforman, podrían generar desde desprendimientos, polvo residual, defectos superficiales hasta el desprendimiento total o parcial de las capas de recubrimiento. Las tabletas han de pasar por diferentes procesos, desde la compresión en la tableteadora, el proceso de recubrimiento, hasta el empaquetado (blisteado) hermético (Blíster) y embalado comercial (en cajas unitarias y para transporte), de ahí que su diseño y estructura deben resistir el estrés mecánico sobre ellas.

La manufactura de núcleos para ser recubiertos, exige condiciones tales que, puedan ser fácilmente elaborados, comprimidos o tableteados, y recubiertos. Si bien para las pruebas realizadas no se utilizaron componentes activos, los mismos tenían que cumplir con las condiciones normales de uso de una matriz polimérica. Sus condiciones superficiales, exigen que tengan las condiciones para ser fácilmente recubiertos, de tal manera que los excipientes utilizados aportan las condiciones superficiales fisicoquímicas, dureza, comprensibilidad, rozamiento, friabilidad, y color entre otros, permitiendo elaborar con confianza las pruebas necesarias. Los componentes funcionales utilizados son comunes en las tabletas farmacéuticas de su tipo, los cuales cumplen funciones de aglutinantes, espesantes, desintegradores, lubricantes y diluyentes entre otros.

La matriz polimérica la conforma la distribución uniforme de los componentes activos en todo el núcleo. Esta distribución, que se materializa en el componente polimérico del núcleo, depende del proceso de homogenización de los mismos. Una buena distribución en esta matriz tiene efectos sobre la liberación del producto activo en el organismo de las personas. De ahí que se busca una distribución uniforme en ellas.

Los efectos morfológicos y dimensionales de los núcleos sobre las tabletas farmacéuticas, no solo afectan el movimiento de las tabletas en el bombo de recubrimiento, también la uniformidad y distribución de los recubrimientos pueden verse afectadas. Las tabletas totalmente aplanadas, por ejemplo, no son aptas para el recubrimiento, que además de la dificultad que tienen para rodar en el bombo, se adhieren entre sí, y tienden a ser más quebradizas. Para prevenir estos efectos, las tabletas biconvexas tienen un mejor

desempeño, ya que entre más pronunciada es su curvatura tanto menos frágil serán las tabletas. Por otro lado, entre más se asemeje la figura del núcleo al producto terminado, menor será la cantidad de recubrimiento empleado y mayor la uniformidad de su capa recubierta. El consumo de material de recubrimiento, tiene una relación muy estrecha con el tipo de forma utilizada. En las zonas de los bordes tiende a depositarse menos cantidad de material que en las zonas planas, de ahí que las formas preferidas son curvadas.

La superficie de los núcleos tiene una influencia significativa en la cimentación y adherencia de las capas de recubrimiento, sobre todo en las primeras capas. Los recubrimientos peliculares en especial, requieren de una superficie suave y libre de polvo. Las superficies que poseen una humectación reducida, influyen negativamente en las capas de recubrimiento, afectando la adherencia entre ellas. Condiciones anormales de humectación, tensión superficial, rugosidad, pH, homogeneidad y otras condiciones químicas y fisicoquímicas de la superficie de los núcleos, afectan la calidad de adhesión del recubrimiento.

Según la experiencia de las diferentes técnicas de recubrimiento, los núcleos de 0,2 mm a 2mm de diámetro, presentan grandes dificultades de recubrimiento, tienden a adherirse entre sí, y su distribución no es uniforme dificultando así el proceso. Tabletillas de un tamaño superior a 12 mm o 14 mm de diámetro tienen grandes dificultades para ser ingeridos o masticadas por las personas. El ideal se encuentra entre los 5 mm y los 8 mm de diámetro.

La temperatura excesiva del procesado de los núcleos, puede llegar a tener un efecto negativo en los componentes activos, principalmente en las drogas muy sensibles, y en algunos excipientes. Si la temperatura del proceso no es apropiadamente controlada, y si se superan los valores críticos, los componentes activos pueden llegar a degradarse, cambiar las condiciones de liberación y alterar sus perfiles de disolución de un lote a otro.

En la frontera entre el núcleo y el recubrimiento, puede haber filtraciones de los componentes de la solución de recubrimiento en el núcleo, afectando ciertos componentes hidrofílicos del núcleo, causando un aumento de volumen (hinchazón) en estos. Un proceso correcto de secado en el bombo de recubrimiento, puede minimizar estos efectos. En algunos casos, la “hinchazón” producida en la superficie del núcleo es deseable, sobre todo en aquellos núcleos donde es necesaria una pronta disolución en el tracto digestivo. Por otro lado, la migración de sustancias del núcleo a la capa de recubrimiento puede tener efectos estéticos indeseados, como el moteado superficial, las decoloraciones y otros efectos de sublimación y difusión de ciertos componentes a la superficie. En resumen, cualquier interacción del núcleo sobre la mezcla de recubrimiento puede afectar las funciones de la capa de recubrimiento.

2.1.3 Los recubrimientos de las tabletas farmacéuticas

Dependiendo del diseño de la formulación de la capa de recubrimiento, de su tipo y de la funcionalidad que se espera, la disolución para producir el recubrimiento de las tabletas farmacéuticas contiene solventes, vehículos, pigmentos o colorantes, polímeros, plastificantes, sustancias auxiliares con diversas funciones, y hasta pueden contener

ingredientes activos. De modo que, múltiples factores pueden afectar la funcionalidad y la calidad de los recubrimientos.

El control, seguimiento e intervención en los diferentes factores que afectan el proceso de recubrimiento, resultan ser claves para una buena calidad del producto (Missaghi & Fassihi, 2004). Sin embargo, de las múltiples características medibles que pueden ser identificadas, la cantidad específica y la distribución de los sólidos depositados sobre la superficie de los núcleos, son de las que mayor impacto tiene en las propiedades finales de los comprimidos recubiertos. Una cantidad insuficiente (o excesiva) de sólidos, por ejemplo, puede incidir en la durabilidad, efectividad, efectos indeseables o secundarios y otras características perceptivo-visuales y funcionales, que finalmente impactan en las diferentes funcionalidades de la capa de recubrimiento a saber:

- (a) En la efectividad de la liberación y biodisponibilidad de los componentes activos, presentes en la matriz polimérica de un comprimido de liberación modificada, impactando a su vez en la protección ante los fluidos digestivos en el caso de recubrimientos entéricos o gastro resistentes, (Aleixandre, 2007) (Siepmann, 2007).
- (b) En la efectividad del enmascaramiento de características indeseables del núcleo como el sabor, olor, defectos superficiales y aspecto (Seitavuopio, 2006). Algunos componentes activos son coloreados y migran fácilmente, por lo que podrían dejar manchas indeseables en las manos, la ropa, la boca, etc.
- (c) En la forma como se efectúa la deglución o ingesta del medicamento. Un recubrimiento que durante la deglución libere sustancias que se adhieren a las paredes del tracto digestivo, o impida el deslizamiento de la tableta, puede tener consecuencias por atoramiento.
- (d) En la permeabilidad y resistencia a la interacción con factores ambientales como la humedad, acidez o alcalinidad de agentes del entorno, aire, luz y temperatura. Muchos de los componentes del núcleo, por ejemplo, son inestables en presencia de luz y humedad, pronto se degradan y pierden propiedades. En contacto con el aire, muchos componentes comienzan un proceso de oxidación que puede afectar severamente la efectividad de los medicamentos.
- (e) En la resistencia y estabilidad superficial frente al estrés mecánico del proceso de fabricación, compresión, empaque, almacenamiento y transporte de las tabletas. Las características superficiales de los recubrimientos, especialmente la fricción, impactan en la velocidad y por tanto en la productividad de los procesos.
- (f) En el color, brillo, rugosidad, textura, porosidad y apariencia externa de los comprimidos recubiertos. La percepción organoléptica, especialmente visual en la gran mayoría de los medicamentos, está sujeta también a regulaciones, aspectos socio-culturales, y de mercadeo, de tal manera que la variabilidad en estos factores puede ser determinante para la aceptación o rechazo de lotes enteros de productos farmacéuticos. Si estos productos son detectados en los puntos de venta al consumidor, podrían tener consecuencias legales, económicas, y comerciales imprevisibles para sus fabricantes, y verse afectada su imagen (Laksmana, 2009).
- (g) El recubrimiento de las tabletas farmacéuticas, también cumple funciones especiales, como permitir la formulación de diversos componentes incompatibles en una misma tableta, que deben ser liberados en momentos específicos en el tracto digestivo, de tal manera que, según el diseño, puede liberar elementos con diversas variantes de dosificación. También algunos recubrimientos pueden modificar el perfil

de liberación, no solo en los casos de los recubrimientos entéricos, también están los de liberación sostenida, y las bombas osmóticas entre otros.

- (h) Un recubrimiento multicapa puede contener a su vez, componentes activos con propósitos múltiples según la ingeniería de liberación predeterminada, de tal manera que el recubrimiento es una estructura sofisticada muy sensible a la variabilidad en las características superficiales de la tableta.

De los atributos visuales de la superficie de las tabletas farmacéuticas recubiertas (TFR), uno de los principales es el color superficial (Al Hagbani, 1917). La uniformidad, homogeneidad y aspecto superficial en general del color de una TFR, puede indicar varios aspectos de la calidad del proceso de manufactura y del estado de las tabletas. La variabilidad de los atributos cromáticos superficiales, por ejemplo, puede indicar deficiencias en la calidad de la aspersion aleatoria (Apéndice J), y brindar abundante información acerca del proceso de recubrimiento. También pueden señalar que componentes del núcleo o de la misma mezcla de recubrimiento, han reaccionado entre sí. Igualmente, cambios en los atributos de color pueden indicar que agentes mecánicos o fisicoquímicos durante el proceso pueden estar afectando la superficie, los pigmentos u algún otro componente las tabletas. Las variaciones o degradaciones en el color superficial pueden indicar además la posibilidad de que las tabletas han sido expuestas o afectadas por agentes ambientales (humedad, luz solar, temperatura, algún tipo de radiación), y agentes químicos o biológicos del entorno. Que, a su vez, pueden indicar que el “blíster”, o el empaque externo han sido vulnerados.

2.2 Caracterización de los recubrimientos

La caracterización de las tabletas recubiertas, tiene el propósito de identificar los elementos que permitirán un reconocimiento visual del estado del proceso de recubrimiento, y facilitar un conocimiento preciso del proceso para realizar ajustes e intervenir los parámetros que afectan la calidad de las tabletas.

El reconocimiento del estado superficial de las tabletas farmacéuticas recubiertas, es uno de los grandes temas de Control de Calidad en los procesos farmacéuticos. En ello no solo interviene la superficie de la zona recubierta, sino que están involucrados los componentes de los núcleos, la zona de contacto entre la superficie del núcleo con los recubrimientos, los componentes de la mezcla de recubrimiento, los factores derivados del sistema de aspersion aleatoria y en general de todo el sistema de secado, los factores ambientales, y los equipos de recubrimiento. Como parte del diseño de la presente investigación, los factores ambientales y el mecanismo de aspersion aleatoria y secado se mantuvieron estables y controlados, de tal manera que no se constituyeron en variables significativas dentro del proceso de recubrimiento (Felton, 2007).

En la zona de contacto núcleo recubrimiento, existe una barrera en la cual se deben cumplir ciertos parámetros para que los elementos involucrados cumplan con las funciones especificadas de diseño, dentro de las principales funciones están: Desarrollar la capacidad adherente del recubrimiento sobre la superficie del núcleo (u otro recubrimiento en caso de ser multicapa), esto es que las características fisicoquímicas superficiales permitan la

adhesión apropiada. Impedir la penetración de humedad, pigmentos, saborizantes y otros excipientes en el núcleo. Evitar cualquier interacción química entre los componentes del núcleo y la capa de recubrimiento. Recubrir la totalidad de la superficie del núcleo con una capa uniforme y homogénea con la mezcla de recubrimiento. Evitar desprendimientos entre ambas superficies. Permitir la liberación de los componentes activos, según el diseño establecido.

2.2.1 Métodos de caracterización durante el proceso de recubrimiento

La caracterización durante el proceso de recubrimiento, tiene el propósito de identificar aquellos atributos que proporcionan información acerca de la evolución del recubrimiento, posibles errores y otros elementos útiles para tomar decisiones e intervenir en el proceso. Atributos que pudieran estar relacionados con los diferentes parámetros involucrados, tanto del equipo y sus subsistemas, como de la mezcla de recubrimiento y su sistema de suministro, las propias tabletas o núcleos, e inclusive aspectos exógenos que pudieran afectarlo. Los métodos de caracterización superficial de las tabletas farmacéuticas, y por ende de la capa de recubrimiento, se pueden subdividir en métodos destructivos y no destructivos de las muestras.

Los métodos destructivos de caracterización, implican, no solo la extracción de las muestras del proceso, sino que también implican la destrucción total o parcial de las mismas. Esta destrucción puede involucrar la aplicación de fuerzas mecánicas, cortes, pulverización y hasta la aplicación de agentes oxidativos, y otros químicos que destruyen la muestra en el proceso. Uno de los métodos más conocidos en esta categoría es el LIBS (Madamba, 2007).

Los métodos de caracterización no destructivos de las muestras durante el proceso de recubrimiento, buscan aplicar la menor intervención en el proceso, y son parte de los objetivos trazados en su momento por la FDA (ver siguiente ítem) para modernizar los procesos de la industria farmacéutica. En este contexto, fue que se realizó la investigación del estado del arte, ya mencionada, de estos métodos, cuyos resultados se pueden apreciar en el artículo de revisión "*Nondestructive technologies applied in the characterization of the coating layer of pharmaceutical tablets*" (Apéndice M).

2.3 Automatización e innovación en los procesos de recubrimiento

La aplicación de soluciones innovadoras y la introducción de dispositivos, que faciliten la automatización de los procesos de manufactura farmacéuticos, y dentro de ellos los procesos de recubrimiento de tabletas farmacéuticas, han sido impulsadas por un sistema de armonización internacional de prácticas orientadoras. El reconocimiento de una situación desventajosa, que se venía arrastrando en la industria farmacéutica, por una serie de orientaciones prácticas, han permitido introducir en primer lugar, soluciones tecnológicas e innovaciones científicas, muchas de ellas desarrolladas para otro tipo de industrias, y, en segundo lugar, el desarrollo vertiginoso de la inteligencia artificial (AI) en sus múltiples facetas, ha permitido su aplicación en algunos procesos farmacéuticos.

2.3.1 Las guías ICH en perspectiva

En 1990, se creó en Suiza el Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH) que reúne a las autoridades reguladoras y la industria farmacéutica para discutir los aspectos científicos y técnicos del registro de medicamentos. Con el paso de los años esta organización evolucionó gradualmente hacia el desarrollo global de medicamentos. Su misión, es lograr un alto grado de armonización mundial que garantice medicamentos seguros, efectivos y de alta calidad, y que se desarrollen y registren de la manera más eficiente en recursos e impacten positivamente en la salud pública global (ICH., 2020).

Para garantizar la armonización, los signatarios de este concejo, se comprometen a implementar las directrices del ICH, que son el producto del consenso entre científicos y expertos reguladores del área. Sus recomendaciones integran aspectos de interpretación y aplicación de temas técnicos, orientaciones específicas en investigación, desarrollo, manufactura, control de calidad, aplicación de nuevas tecnologías, reemplazo de métodos desactualizados, comunicación de la información, capacitación, emisión de directrices actualizadas de uso y otros temas relevantes para la industria, el intercambio comercial y la regulación en general de productos farmacéuticos (ICH-Q, 2020). Desde la perspectiva de esta investigación, son de interés particular las directrices ICH-Q7 guía para las buenas prácticas de manufactura, ICH-Q8 desarrollo farmacéutico, ICH-Q9 guía para la gestión de la calidad con enfoque del riesgo y ICH-Q10 guía del sistema farmacéutico de calidad.

En particular, la norma ICH-Q8 permite aplicar conocimientos científicos vinculantes al proceso, y un enfoque de gestión de riesgos de calidad, cuyo objetivo es diseñar productos de alta calidad. Una primera etapa, está enfocada en el desarrollo, y promueve el conocimiento profundo del producto y las máquinas correspondientes. La información y el conocimiento, obtenido de los estudios de desarrollo farmacéutico y la experiencia en fabricación proporcionan conocimiento científico para respaldar el establecimiento del espacio de diseño, las especificaciones y los controles de fabricación. Un enfoque introducido por esta guía, es la premisa de que la calidad no se puede probar en los productos, debe ser diseñada y proporcionada desde sus etapas de diseño. Para ello se provee de instrumentos y mecanismos de apoyo, así como mejores perspectivas del desarrollo del producto, para tal fin. Con esto se busca a) la toma de decisiones basadas en riesgo (incluye revisiones e inspecciones), b) mejoras en el proceso de fabricación, dentro del espacio de diseño aprobado descrito en el expediente, sin revisiones reglamentarias adicionales; c) reducción de las presentaciones posteriores a la aprobación; d) un control de calidad en tiempo real, que lleve a una reducción de las pruebas de lanzamiento del producto final.

El concepto de “calidad desde el diseño” (QbD: *Quality by Design*) introducido por primera vez por Joseph Juran en el año 1992 (Juran, 1992), y que ha sido incorporado como parte esencial para la ejecución de las PAT (PAT: *Process Analytical Technology*), implica en sí mismo un cambio de paradigma del enfoque de la gestión y aseguramiento de la calidad, que obliga a repensar y rediseñar procesos completos dentro de la industria farmacéutica (Fisher, y otros, 2016). De ahí que la comprensión de los principios y métodos que la acompañan resulte esencial para entender los objetivos que busca y los alcances prácticos en la industria farmacéutica.

La calidad en el origen, la calidad desde el diseño y otros conceptos asociados en QbD, han sido en realidad un importante paso evolutivo y conceptual de su antecesor “la calidad desde el ensayo” (QbT: *Quality by Test*), que caracterizó la industria farmacéutica durante muchos años (García, 2015).

2.3.2 Requerimientos para una transformación urgente en la industria farmacéutica

La industria farmacéutica a nivel mundial, si bien ha incorporado importantes innovaciones tecnológicas en sus procesos, métodos y materiales, esencialmente se ha mantenido rezagada frente a los sectores industriales más competitivos. De ahí que se han requerido de importantes iniciativas estratégicas y el replanteamiento de paradigmas ancestrales para impulsar los cambios necesarios, no solo para atender las necesidades más apremiantes de mercados cada vez más exigentes y competitivos, sino también para reducir las brechas que la separan de las principales industrias del más alto nivel de desarrollo.

Al finalizar el siglo XX, la mayor parte de las industrias, esencialmente en los EEUU, estaban experimentando una transformación en muchos terrenos, entre ellos, el control y automatización de sus procesos, así como la incorporación de sistemas innovadores de gestión de calidad y producción. Sin embargo, la industria farmacéutica en su conjunto, aún permanecía utilizando los mismos métodos de hacía décadas, quizás por la misma necesidad de verificar y asegurarse las dosis y la correcta aplicación de procedimientos de manufactura de medicamentos. Otras razones del lento avance de esta industria, tenían su origen en el voluminoso marco regulatorio y normativo que la regía, las posibles implicaciones legales ante cualquier error o negligencia, y quizás una apreciación muy restrictiva y hasta temerosa hacia el sistema regulatorio en general, de ahí que las industrias farmacéuticas, habían optado por procedimientos conocidos y menos riesgosos, en detrimento de la productividad y la innovación en sus procesos.

Así, al comenzar el nuevo milenio, la industria farmacéutica se caracterizaba por la producción de medicamentos por lotes, con pruebas de laboratorio aplicadas en muestras recolectadas antes durante y al finalizar cada lote. La gran mayoría de las pruebas que se realizaban durante el proceso, implicaba la detención momentánea del mismo, la extracción de un grupo de muestras, la aplicación de pruebas de laboratorio sobre las muestras (a menudo de carácter destructivo), y si se requerían ajustes, se aplicaban en ese momento, ello podía implicar también, desechar todo un lote, si se detectaban situaciones comprometedoras con la calidad y las regulaciones vigentes. Así, esta industria se encontraba aún muy lejos de las mejoras e innovaciones que caracterizaban otras industrias de primer nivel. Esta situación era muy parecida en todos los países industrializados, aunque ya en Alemania se venían dando importantes mejoras en ciertos equipos industriales. En el resto del mundo, sin embargo, la industria farmacéutica se mantenía aún más rezagada, la gran mayoría tratando de manufacturar productos genéricos, con equipos de segunda, mano de obra poco calificada, a costos muy bajos. Para estas industrias, la introducción de nuevas tecnologías e innovaciones estaban prácticamente fuera de sus planes y posibilidades.

Reconociendo el estado de la situación de la industria farmacéutica, en 2002 la FDA, siguiendo la tendencia mundial, lanzó la iniciativa de las “Buenas Prácticas de Manufactura Farmacéuticas para el siglo XXI, una aproximación desde la Gestión de Riesgos”, con la intención de modernizar las regulaciones respectivas, y garantizar el acceso a servicios de salud de mayor calidad. Con ello se buscaba incorporar los conceptos y prácticas más avanzadas de gestión de riesgos y gestión de calidad en los procesos; alentar a los fabricantes a utilizar los últimos adelantos científicos en fabricación y tecnología farmacéutica; mejorar la coordinación de los sistemas de revisión e inspección; aplicar consistentemente las regulaciones y los estándares de fabricación por parte de la FDA y los fabricantes; fomentar la innovación en los procesos de la industria farmacéutica.

Para el 2004 la FDA complementó las “Iniciativas BPM en la Industria Farmacéutica” (CGMP: *Current Good Manufacturing Practice*) para el Siglo XXI (FDA, 2004), con otra serie de guías (FDA-HHS & CDER., 2004), con el objetivo de reducir el riesgo de producir medicamentos de mala calidad y alentar las iniciativas tecnológicas en los procesos mucho más allá de los sistemas automatizados de inspección visual de tabletas que ya se venían desarrollando (Bukovec, 2007)- (CDER, 2006). Como parte de sus objetivos clave, desarrolló el concepto de las PAT, el cual definió conceptualmente como un sistema para el diseño y control de fabricación de medicamentos a través de mediciones puntuales durante el proceso, interviniendo sobre los puntos críticos de calidad (CTQ) y el rendimiento de los atributos de materias primas, materiales en proceso y los procesos mismos con el objetivo de garantizar su mejora continua y la calidad de los productos finales. La ICH (ICH: *International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*) complementó los conceptos de la FDA con una serie de guías de calidad (Q8, Q9 y Q10) utilizando la Calidad desde el diseño, (QbD) como concepto guía, armonizándolas con conceptos ya conocidos en la gestión de riesgos (Potter., 2009) y perfectamente compatibles con otros conceptos de producción (ICH, 2020)

2.3.3 La tecnología analítica de procesos en perspectiva

La iniciativa de tecnologías analíticas de procesos (PAT: *Process Analytical Technology*), se introdujo como un conjunto de conceptos, estrategias y acciones que pretenden ser la maquinaria impulsora del cambio competitivo de la industria farmacéutica, lo que ha requerido del desarrollo de un robusto marco referencial, para enmarcar las innovaciones y el desarrollo de soluciones que brinden ese enfoque metodológico, del cual se puedan enganchar todos los que pretenden aportar iniciativas y ser agentes de cambio en la industria farmacéutica del nuevo siglo (Bakeev, 2010).

Desde que fue conceptualizada como la guía para el desarrollo tecnológico de la industria farmacéutica (Mali, 2016), el concepto PAT se consideró como un sistema para diseñar, analizar y controlar la fabricación mediante la captura y procesamiento oportuno de la información de los atributos de calidad, los valores críticos del rendimiento de los materiales y los propios del proceso, para garantizar la calidad de los productos finales. Dentro del concepto PAT se consideró también, de forma integral la inclusión de los análisis químicos, físicos, microbiológicos, matemáticos y de gestión de riesgos.

En este contexto, el objetivo de las PAT era mejorar la comprensión y el control del proceso de fabricación, de tal manera que se cumpliera el hecho de que la calidad no se puede probar en productos; debe ser incorporada o debe ser diseñada en el producto.

Así el marco referencial de las PAT, fue basado sobre las premisas de que la calidad está integrada en los productos farmacéuticos a través de una comprensión integral de:

- Los objetivos terapéuticos previstos; población de pacientes; ruta de administración; y características farmacológicas, toxicológicas y farmacocinéticas de un fármaco.
- Las características químicas, físicas y bio farmacéuticas de un medicamento.
- Diseño de un producto y selección de componentes y empaques del producto según los atributos de los medicamentos mencionados anteriormente
- El diseño de los procesos de fabricación utilizando principios de ingeniería, ciencia de materiales y garantía de calidad para garantizar la calidad, así como el rendimiento aceptable y reproducible del producto durante toda su vida útil.

Estas guías fueron delineadas en la “Guía para la industria PAT: un marco para el desarrollo farmacéutico innovador, la fabricación y la garantía de calidad”, publicado por la FDA en 2004, donde justamente el concepto de la inclusión de la calidad en el producto la llevó a dar una serie de planteamientos y generar oportunidades de innovación en la industria que, desde entonces ha tenido un gran impulso en la introducción de soluciones innovadoras de gran impacto.

En las propias palabras del documento en mención “Un objetivo deseado del marco PAT es diseñar y desarrollar procesos bien entendidos que garanticen de manera consistente una calidad predefinida al final del proceso de fabricación. Dichos procedimientos serían consistentes con el principio básico de calidad del diseño y podrían reducir los riesgos de calidad y las preocupaciones regulatorias a la vez que mejoran la eficiencia”.

Las mejoras esperadas, se supone que provengan principalmente de las siguientes fuentes:

- a) La reducción de los tiempos de ciclo del proceso.
- b) La prevención de reprocesos, productos defectuosos y todo tipo de desperdicios.
- c) El aumento en la automatización de los procesos.
- d) Las mejoras en el aprovechamiento energético, materias primas y el aumento en la capacidad de procesamiento operativo.
- e) La forma en que se facilita el procesamiento continuo, las mejoras en la eficiencia y reducción de la variabilidad a lo largo del proceso.

Ahora bien, las mejoras esperadas tal y como fueron expuestas, requieren al menos tres elementos que garanticen que las mejoras se materialicen adecuadamente y ellas son a) una comprensión profunda de los procesos y procedimientos involucrados; b) principios sólidos que expliquen y sustenten científicamente lo que sucede en los procesos de manufactura de fármacos; y c) herramientas y dispositivos adecuados para el funcionamiento de las PAT.

La comprensión profunda de los procesos, procedimientos y los métodos involucrados en la fabricación de medicamentos implica que a) todas las fuentes de variabilidad críticas deben ser plenamente identificadas y caracterizadas; b) que la variabilidad es debidamente gestionada en el proceso de manufactura; c) que los atributos de calidad y trazabilidad del

producto, se pueden predecir de manera precisa y confiable desde el diseño establecido para los materiales utilizados, los parámetros del proceso, la fabricación, el medio ambiente y otras condiciones que impactan la producción. El grado de comprensión del proceso, dado un marco regulatorio específico, se verá reflejado en la capacidad de predicción y control que se tenga del mismo, y en el nivel de gestión del conocimiento implícito que se maneje.

En las dos últimas décadas, el descubrimiento de ciertos principios de manufactura de los flujos de trabajo con connotaciones científicas como “la física de manufactura” y la aplicación de “redes neuronales” a ciertos mecanismos de aprendizaje automático, y los conceptos alrededor de la “Industria 4.0” y más allá, han abierto amplias áreas de investigación, cuyos resultados se perfilan como parte de un salto importante en el desarrollo de la próxima generación de los procesos de manufactura en general. La Industria de fármacos también está siendo permeada por esta “ola” innovadora, principalmente de la mano de muchos fabricantes de equipos para el procesamiento de sus productos. Sin embargo, muchos de los desafíos planteados a principios del milenio aún continúan pendientes. La comprensión de los atributos que son críticos para la calidad de los productos y sus procesos siguen siendo claves, la diversidad de factores relacionados con el comportamiento de las materias primas y sus transformaciones en los procesos de manufactura todavía representan un desafío significativo resuelto parcialmente. A pesar de la introducción de importantes innovaciones, y la adaptación de dispositivos desarrollados para otras líneas productivas similares, especialmente en su caracterización y recolección de muestras, el grado de automatización no ha sido el esperado, y el factor humano, con todo y sus debilidades y riesgos, continúa siendo clave.

La variabilidad, que frecuentemente se identifica en los atributos físicos y químicos de las materias primas de muchos productos farmacéuticos, y la forma particular “no estandarizada” de abordarlos y manipularlos en los procesos productivos, genera procesos más o menos robustos, que frecuentemente se traducen en ventajas competitivas particulares y en secretos comerciales para los fabricantes. Debido a que estas habilidades no están generalizadas y, que a menudo, se basan en la experticia de un formulador en particular, por lo general desarrollada a lo largo de varios años, la calidad de estas “formulaciones” y “soluciones particulares” solo pueden ser evaluadas analizando muestras de materiales en proceso y productos finales. Es común, que muchas de estas pruebas se realizan fuera de línea, después de ser extraídas del proceso, las cuales son preparadas para sus análisis, que, por lo general, consisten en la evaluación de atributos de calidad, particulares e individuales. En este ínterin, es también común, que se pierda información de múltiples atributos que pudieran ser extraídos de una sola vez, y algunas características de las materias primas pueden sufrir alteraciones que afectan la calidad de los productos finales, sin que se lograra intervenir a tiempo.

Dentro de las herramientas PAT más comunes que podemos hallar están a) herramientas multivariadas o multifactoriales complejas para el diseño, adquisición y análisis de datos, que en el caso particular de la industria farmacéutica implica una variedad de atributos físicos, químicos, ambientales y bioquímicos bastante amplio; b) analizadores y actuadores de proceso, y que justamente enmarca el trabajo de investigación que nos ocupa; c) herramientas de control y gestión de procesos como las que ya se han mencionado; y d) herramientas para la mejora continua y gestión del conocimiento, que en la industria farmacéutica tiene connotaciones muy particulares, no solo por el contexto multifactorial

que ya se ha mencionado, sino que también factores como la escases de personal calificado, el estricto marco regulatorio y el impacto en la salud pública tienen importancia en el diseño de los procesos.

Otros aspectos que enmarcan las aplicaciones de soluciones PAT son, el “enfoque basado en riesgos y la innovación”. Aunque por lo general un enfoque como este, implica mucho más que el propio marco que le dan las PAT, al menos en este contexto, está principalmente enfocado a gestionar los riesgos de tal manera que trasciendan el riesgo de producir productos farmacéuticos de mala calidad, las implicaciones de la materialización de riesgos relacionados con la salud pública, el manejo adecuado de reprocesos y no conformidades, la gestión de riesgos en los proveedores y en general en todo el clúster involucrado. La parte innovadora estaría enfocada en asegurar procesos productivos cada vez más eficientes, eficaces y seguros, con menor variabilidad y riesgos a lo largo de toda la cadena logística y productiva, inmersos en un ciclo de mejora continua funcional.

En el contexto actual, el abordaje de las soluciones PAT, implica también un abordaje integral, robusto y en tiempo real de las múltiples herramientas de control, evaluación, procesamiento y gestión del conocimiento involucrados, en el marco de las guías ICH.

2.3.4 Configuraciones del desarrollo de la Inteligencia Artificial en los procesos de recubrimiento de tabletas farmacéuticas

La irrupción profunda y permanente de la Inteligencia Artificial (AI: *Artificial Intelligence*) en los procesos de diseño, manufactura, control de calidad es una realidad en todas las industrias desde hace ya unas tres décadas, y sus multifacéticas aproximaciones han sido determinantes en los nuevos desarrollos industriales. El concepto de AI se aplica cuando una máquina imita las funciones “cognitivas” que se asocian con la mente humana, como, por ejemplo: “percibir”, “razonar”, “aprender” y “resolver problemas”. Desde la perspectiva de esta investigación, el enfoque busca sentar las bases para una posible aplicación del aprendizaje automático (ML: *Machine Learning*).

Por lo general el ML se refiere a los cambios en los sistemas que realizan tareas asociadas con la IA. Dichas tareas implican reconocimiento, diagnóstico, planificación, control de autómatas, predicción, entre otros. Los cambios “pueden implicar mejoras a los sistemas que ya están funcionando o la adquisición de nuevas funcionalidades para sistemas nuevos. (Nilsson, 1998). Los modelos de ML, son algoritmos computacionales que permiten ser entrenados a partir de un conjunto de datos de dos formas, antes de ser aplicados (fuera de línea) que una vez aplicados no cambian, o estando en funcionamiento (en línea) se adaptan permanentemente a medida que absorben nuevos datos.

Los modelos de ML más sofisticados se basan en asociaciones iterativas, de gran complejidad, cuyos patrones de reconocimiento permiten desarrollar respuestas a procesos muy complejos que difícilmente los humanos podrían realizar con la velocidad y la precisión que se requieren.

Algoritmos muy complejos, donde estén involucrados una multiplicidad de variables, pueden ser ajustados y responder automáticamente a cambios muy rápidos en estas

variables. Tal es el caso del proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas, donde, aparte de la variedad de sustratos y tipos de tabletas, existe una multiplicidad de variables asociadas a la mezcla de recubrimiento (densidad, viscosidad, temperatura, velocidad de aplicación entre otras); las variables asociadas al sistema de aspersion (flujo, apertura de las boquillas, número y tipo de pistolas de aspersion, distancia y ángulo de aspersion, dimensiones de las gotas asperjadas, entre otras); las variables propias del bombo de recubrimiento (velocidad angular, temperatura, flujo y temperatura del sistema de secado, dimensiones y construcción del bombo, entre otras).

A todo esto, hay que sumar las variables ambientales (humedad relativa, temperatura ambiente, entre otras). Junto con muchas otras variables propias del proceso que deben ser consideradas (programación de las distintas fases, precalentamiento, etc.) a las que se pueden agregar, como se está proponiendo en esta investigación, las variables derivadas de los análisis visuales automáticos, con el propósito de que los ajustes se realicen en forma objetiva, en el menor tiempo posible.

El gran volumen de datos (BD: *Big Data*) derivados del proceso, capturados por múltiples sensores y actuadores, deberían alimentar, en el futuro, un algoritmo de ML que permita precisamente considerar todas estas variables, en el contexto automatizado no destructivo de muestras, con una mínima o nula intervención directa en el proceso, tal y como lo proponen los objetivos del PAT. Ahora bien, el desarrollo de estos algoritmos requiere, el reconocimiento de patrones, por ejemplo, el carácter asintótico de la evolución de las variables cromáticas en las distintas fases, el comportamiento aleatorio de los movimientos en el lecho de recubrimiento, y en general, el reconocimiento de los diferentes aspectos de la caracterización superficial de las tabletas farmacéuticas a lo largo del proceso de recubrimiento.

En el contexto de los procesos de recubrimiento, podría considerarse un posible conflicto entre el QbD y ML; mientras el primero busca la calidad desde el diseño, el otro busca ajustar las variables del proceso para generar un producto de calidad. Sin embargo, aún visto desde el contexto de las TFR (TFR: *Tabletas Farmacéuticas Recubiertas*) (A. Dubey, 2012), ambos conceptos resultan complementarios y necesarios, por lo tanto, no son excluyentes (O Mahony, 2016).

Mezclas de recubrimiento completamente diseñadas como el OpaDry®, aún en condiciones completamente controladas, resultan afectadas por variables del proceso y requieren ajustes durante el recubrimiento. Los equipos de tableteo, por más precisos y controlados que se encuentren, generan variaciones inevitables en las dimensiones y las masas de los núcleos. La misma distribución de los componentes activos (API: *Active Pharmaceutical Ingredient*) en la matriz polimérica no es completamente homogénea, y genera variaciones en la distribución de las masas.

La aleatoriedad y los factores involucrados en la aspersion de la mezcla de recubrimiento, y el mismo movimiento de las tabletas dentro del bombo, hace que la distribución del grosor de la capa de recubrimiento (TCL: *Thickness of Coating Layer*) entre las tabletas tenga variaciones importantes. Las formas y las dimensiones de las tabletas no solo contemplan variaciones de sus desplazamientos dentro del bombo, sino la posibilidad de que en cada tableta haya diferencias significativas entre los bordes, los cantos y las diferentes áreas de superficie plana de cada tableta.

El rezago experimentado por la industria farmacéutica hasta principios del siglo XXI, ha requerido efectivamente, no solo la introducción de nuevas tecnologías, el derribo de importantes paradigmas, y la introducción de metodologías de punta, también ha significado apuntar hacia donde se dirige la industria contemporánea y reducir brechas importantes que la mantienen en clara desventaja.

La cuarta revolución industrial (mejor conocida como Industria 4.0) es precisamente uno de esos focos de atención (Forum, 2020), que apunta no solo a la completa automatización de la industria, también exige un altísimo grado de conectividad, flexibilidad, personalización en todos sus procesos, eficiencia en el uso y consumo de los recursos, y el uso intensivo de tecnologías inteligentes, y colaborativas. Y justamente una de las características más representativas de esta revolución, que es el uso intensivo por la AI de grandes cantidades de datos (BD), es la que sustenta la investigación del uso de la aplicación de la espectrofotometría en el proceso de recubrimiento, y en general en la gestión de calidad de los procesos de la industria farmacéutica como parte de la base de los cambios esperables que revolucionarán la industria farmacéutica (Cattell, 1919).

2.4 Simulación de los procesos de recubrimiento

Históricamente, los modelos de simulación aplicados en la industria farmacéutica para diferentes fases de desarrollo de productos farmacéuticos, se dividen de acuerdo a los modelos experimentales enfocados en los materiales y los productos, así como ejemplo, los basados en dinámica molecular (MD: *Molecular Dynamics*), la teoría computacional de densidad funcional (DFT: *Density Functional Theory Computations*), y métodos de Monte Carlo (MC: *Monte Carlo methods*) se utilizan sobre todo en la fase de preparación. En la fase del procesado (incluyendo el proceso de recubrimiento), los modelos basados en la dinámica de fluidos computacionales (CFD: *Computational Fluid Dynamics*), el método de elementos discretos (DEM: *Discrete Element Method*), métodos de elementos finitos (FEM: *Finite Element Method*), la hidrodinámica de partículas suavizadas (SPH: *Smoothed Particle Hydrodynamics*) y modelos mixtos son más adecuados. En los procesos bio-farmacéuticos las correlaciones in vivo-in vitro (IVIVC: *In Vitro–In Vivo Correlations*), y la fisiología basada en fármaco quinesias (PBPK: *Physiologically Based Pharmacokinetics*) son más apropiadas (Rantanen, 2015).

El alto grado de factores aleatorios presentes en el proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas, y la necesidad de contar con instrumentos apropiados para determinar y caracterizar los diferentes aspectos involucrados en la productividad, la calidad, el uso efectivo de los recursos, la optimización de la gestión operativa, el abordaje de los factores de riesgo, y el desarrollo de nuevas soluciones de automatización, hace que la simulación del proceso de recubrimiento haya sido un objetivo de alto nivel en las últimas décadas. Con el aumento de la capacidad de procesamiento digital y la inclusión de nuevas herramientas de simulación, ha permitido entender cada vez mejor los fenómenos involucrados en este proceso (Toschkoff G. S., 2012).

2.4.1 Modelos de simulación aplicados en el proceso de recubrimiento

Diversos modelos matemáticos pretenden simular aspectos específicos del proceso de recubrimiento, incluyendo variables como la temperatura (Page, 2006), aspectos morfológicos y dimensionales (Ketterhagen, 2011), y otros aspectos vinculados a parámetros de la dinámica en el bombo de recubrimiento (Boehling P. T., 2015). Desde la perspectiva del proceso de recubrimiento, y los objetivos del proyecto, interesan las simulaciones concernientes a los algoritmos que pueden ser aplicados al procesado con elementos discretos y sólidos, fundamentalmente con DEM y MC, relacionados con un reducido número de parámetros de caracterización superficial, sobre todo enfocados en la variabilidad y uniformidad del TCL a lo largo del proceso de recubrimiento (Pei, 2018).

Los modelos de simulación son representaciones ajustadas de la realidad, por tanto, es importante esclarecer, que cualquier modelo de simulación es precisamente eso, una aproximación al comportamiento de ciertas variables que funcionan bajo un cierto rango de condiciones que han sido previamente diseñadas. En modo alguno contemplan todas las variables involucradas en un proceso como en el caso de los procesos de recubrimiento de tabletas farmacéuticas, y que, en todo caso, requieren de un largo periodo de experimentación y validación con los procesos reales.

En un experimento para modelar la variabilidad del recubrimiento (Ekneet Sahnia, 2011), se estableció que el coeficiente de variabilidad del recubrimiento (Ecuación 1), de partícula a partícula (extrapolado de tableta a tableta) puede ser medido mediante la desviación estándar relativa o por un coeficiente de variación (Chang, 1995), de la siguiente forma:

$$CV = \frac{\sigma}{\mu} \quad (1)$$

Donde “CV” es la variabilidad del recubrimiento (coeficiente de variación) inter tableta, “ σ ” es la desviación estándar del cambio de diámetro entre muestras, de un grupo particular experimental, y “ μ ” es el promedio de la misma distribución de recubrimiento. La relación entre la desviación estándar y el promedio de la ganancia de masa, fue calculada por el incremento del diámetro (Ecuación 2).

$$\sigma = \left\{ \frac{1}{N} \sum_{t=1}^N (d_t - \mu)^2 \right\}^{\frac{1}{2}} \quad (2)$$

$$\mu = \frac{1}{N} \sum_{t=1}^N d_t \quad (3)$$

Donde N es el número total de muestras no paralelas y d_t es el diámetro de la partícula “i” tomada en un intervalo particular. En este experimento en particular, con base en las fórmulas mencionadas, se lograron establecer los efectos del tiempo de recubrimiento

sobre la variabilidad de recubrimiento; los efectos de la tasa de flujo de sólidos y la concentración de la aspersión en la variabilidad del recubrimiento; los efectos de la inclinación del bombo en la variabilidad del recubrimiento; y los efectos de la velocidad del bombo de recubrimiento sobre la variabilidad del recubrimiento.

Utilizando el modelo anteriormente explicado, y aplicando investigaciones acerca del modelado de la aspersión aleatoria (Toschkoff G. K., 2013)- (Toschkoff G. S., 2012)- (Toschkoff G. J., 2013)- (Toschkoff G. J., 2015), un grupo investigador europeo (Boehling, y otros, 2016) aplicó este coeficiente para determinar los efectos de la variación asociada a distintos parámetros del proceso (el tiempo, velocidad y distribución de la aspersión aleatoria, el tiempo de residencia en el lecho del bombo, y la cantidad de tabletas rociadas), a partir de la masa teórica (m_{ray}) que es depositada cada 0,02 s (Δt) por un "rayo" rociado (m_{spray}) en la superficie de la tableta (Ecuación 4).

$$m_{ray} = \frac{m_{spray}}{n_{rays}} * \Delta t \quad (4)$$

Aplicando el modelo anterior (Ecuación 1) la fórmula adquiere la siguiente forma:

$$CV = \frac{\sigma_{mc}}{\mu_{mc}} = \frac{\sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (m_{c,i} - \bar{m}_c)^2}}{\bar{m}_c} \quad (5)$$

con

$$\bar{m}_c = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N m_{c,i} \quad (6)$$

Donde N es el número de tabletas; $m_{c,i}$ es la masa del recubrimiento de la tableta "i"; \bar{m}_c es la masa media de recubrimiento.

La relación con el tiempo de aspersión, trabajos anteriores (Kalbaga, 2008) - (Shi, 2008), incluso mediante la aplicación de la simulación de MC (Pandey, 2006), demostraron que el CV es inversamente proporcional a la raíz cuadrada del tiempo de recubrimiento (t) (Ecuación 7).

$$CV \propto \frac{1}{\sqrt{t}} \quad (7)$$

El coeficiente de variación CV, no depende de la velocidad de aspersión absoluta (Ecuación 5), pero depende en gran medida del tiempo de aspersión (Ecuación 7), de tal manera que se cumple, la relación de la variación de una tableta a la otra, en un tiempo de procesamiento "t" (Ecuación 8).

$$CV_2 = CV_1 \sqrt{\frac{t_1}{t_2}} \quad (8)$$

Según el trabajo mencionado, con base en el análisis comparativo experimental, y los resultados de la simulación, el CV es afectado por los parámetros del proceso de recubrimiento (Ecuación 9).

$$CV = a_1X_R + a_2X_L + a_3X_S + a_4X_N + b_1X_R^2 + b_2X_L^2 + b_3X_S^2 + b_4X_N^2 \quad (9)$$

Donde X_R expresa el nivel de rotación, X_L expresa la carga del bombo, X_S expresa la tasa de aspersión (Spray), y X_N el número de boquillas utilizadas. Los coeficientes a_i y b_i corresponden a valores ajustados sobre puntos conocidos de la curva.

En algunos modelos donde se ha aplicado la simulación de MC, también se ha identificado el comportamiento de las variables del proceso que afectan la variabilidad de la ganancia de masa de las tabletas (CV_m), por medio de técnicas de video tanto a nivel individual como inter-tabletas.

2.4.2 Simulación de límites asintóticos característicos en los procesos de recubrimiento

El desarrollo de software que utiliza el DEM, como el EDEM® han permitido la creación de modelos de simulación del proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas cada vez más ajustados y precisos (EDEM, 2020). Esto es lo que permitió a investigadores del Reino Unido, plantear un interesante modelo teórico que identificó, mediante el DEM, los límites asintóticos en la variabilidad del recubrimiento de la tableta, según las distribuciones de grosor de la capa de recubrimiento (TCL) en diferentes partes de las tabletas, concretamente en la zona lisa y en la zona de los cantos, en muestras de diferentes formas (Chunlei, 2017).

El modelado de los límites asintóticos en la comparación de variables de recubrimiento intra tabletas ya había sido introducido poco antes (Freireich, 2015), los cuales habían presentado dos algoritmos, uno basado en imágenes para rastrear la exposición del rociado sobre la superficie de la cama de tabletas, el segundo predice la influencia de la orientación y el sombreado de la tableta al considerar la exposición al rociado, promediada en una cantidad considerable de tabletas.

En el algoritmo basado en imagen, en realidad es una extensión de una aproximación similar a un estudio anterior que buscaba medir la uniformidad del recubrimiento intra tableta (Kumar, 2015). Curiosamente las gotas simuladas sobre la superficie teórica (de 76,2 mm por 31,1 mm) donde recaía el Spray, fueron coloreadas mediante la identificación de un área o panel (j) en una única tableta (i) y la asignación de valores RGB, para su identificación, diferenciándolos de una superficie con coordenadas uniformemente blancas.

Para efectos de la simulación, en el segundo algoritmo, el volumen del recubrimiento se realizó mediante la relación volumen-píxeles (Ecuación 10).

$$V_{ij} = \sum_{n=1}^T (K_V C_{ij,n}) \quad (10)$$

Donde V_{ij} es el volumen total del recubrimiento en el panel "j" de la tableta "i"; K_V es una constante de proporcionalidad, resultado de convertir píxeles a un volumen de recubrimiento, que se mide calculando el grosor medio medido en el DEM al final del proceso de simulación que es igual al grosor medido experimentalmente; y $C_{ij,n}$ es el número de píxeles del panel "j" de la tableta "i" en la región asperjada en el paso "n"; y "T" es el número total de pasos de tiempo en la simulación.

El grosor de la capa de recubrimiento de cada panel " h_{ij} " se determinó mediante la relación del área-volumen (Ecuación 11).

$$h_{ij} = \frac{V_{ij}}{A_j} \quad (11)$$

Donde A_j es el área del panel respectivo.

El valor " μ_i " medio y la desviación estándar " σ_i " de la tableta "i", del grosor de la capa de recubrimiento (TCL), se puede buscar con la capa de recubrimiento (Ecuaciones 12 y 13).

$$\mu_i = \frac{1}{N_p} \sum_{j=1}^{N_p} h_{ij} A_j \quad (12)$$

$$\sigma^2 = \frac{1}{N_p} \sum_{j=1}^{N_p} (h_{ij} - \mu_i)^2 A_j \quad (13)$$

Al considerar que el coeficiente de variación intra tableta (CV_{Intra}) en función del grosor de la capa de recubrimiento (TCL o " h " en la ecuación 13) en μm , se puede relacionar con ambos parámetros mencionados (Ecuación 14).

$$CV_{Intra} = \frac{\sigma_h}{\mu_h} = \frac{\sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \sigma_i^2}}{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \mu_i} \quad (14)$$

De este trabajo teórico, se desprenden importantes fórmulas que pueden calcular áreas totales recubiertas, el grosor y la masa de la capa de recubrimiento, y hacer extrapolaciones para efectos de simulación. Aunque el modelo propuesto requiere afinamientos experimentales, tiene un gran potencial para determinar los efectos de diferentes variables del proceso de recubrimiento.

Siguiendo con el modelo de Chun Lei Pei, y compañeros, ellos analizaron, con base en un método DEM, similar al anterior, los efectos de la aspersion en la orientación de las tabletas al momento de recibir las, y las diferencias de la capa de recubrimiento recibidas durante el proceso en las diferentes áreas de las tabletas. Reforzando de paso, la validez del método utilizando el coeficiente de variabilidad, tanto en el cálculo experimental como en la simulación con DEM.

2.5 Espectroscopia aplicada

La espectroscopia, es la ciencia que estudia las interacciones de la radiación electromagnética (REM) con la materia, de los fenómenos que vinculan la emisión, la absorción, reflexión y fluorescencia/fosforescencia con sus propiedades (Taylor, 2000). Interesa particularmente a este estudio los resultados de esas interacciones en el rango visible del espectro. Los principios radiométricos y fotométricos de los que se nutre la espectroscopia, han generado numerosas teorías y aplicaciones prácticas, especialmente desde principios del Siglo XIX, que han permitido por citar un ejemplo, el desarrollo de métodos aplicados en la industria de reproducción gráfica, la industria de pinturas, la industria de textiles, entre otras áreas industriales, que despiertan gran interés en la perspectiva de los análisis del proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas aún hoy día. La espectro-densitometría óptica, es un ejemplo donde los instrumentos diseñados han tenido un gran impacto en la mejora de la calidad de la industria gráfica. En otras áreas, instrumentos diseñados a partir de la medición comparada de la interacción de la luz sobre diversos materiales, han permitido la caracterización de reacciones químicas, materiales recubiertos, e interacciones fisicoquímicas de diversa naturaleza y en diversas condiciones. Dos métodos derivados de las mediciones de reflectancias son de particular interés para la actual investigación, en primer lugar, la teoría de Kubelka-Munk (K-M) y en segundo lugar la teoría de Murray-Davies (M-D). Diversas técnicas señalan la relación de estas dos teorías con la colorimetría triestimulante (Oleari, 1999) que resultan aplicables en esta investigación.

2.5.1 Espectroscopia de reflectancia en el intervalo visible

Los análisis espectroscópicos de reflectancia, se realizaron en el intervalo del espectro electromagnético visible (380 nm-780 nm). La espectroscopia IR, no se consideró al ser un campo de investigación especializado (Abrahamsson C. J., 2005), siendo pionera en el campo de las tabletas farmacéuticas (Römer, 2008), con varias décadas de soluciones precursoras (Moesa, 2008). La espectroscopia de reflectancia UV tampoco se incluyó entre otras consideraciones, debido a que es un área de investigación tan vasta como la visible (Klukkert, 2015), además los efectos de la radiación UV sobre los componentes en las tabletas es aún objeto de investigación (Kato, 2011).

La Intensidad luminosa (I_v) o simplemente intensidad, es una medida espectrofotométrica de la distribución del flujo luminoso (ϕ_v) en un ángulo dado ($I_v = \phi_v / \omega$), en candelas (cd).

La luz incidente sobre un objeto (I_0) que corresponde a la intensidad luminosa que recae sobre él, es igual a la sumatoria de la totalidad de la luz reflejada (I_R) más la luz absorbida (I_A) más la luz transmitida (I_T) (Ecuación 15).

$$I_0 = I_R + I_T + I_A \quad (15)$$

De tal manera que se cumple:

$$\frac{I_0}{I_0} = \frac{I_R}{I_0} + \frac{I_T}{I_0} + \frac{I_A}{I_0} = 1 \quad (16)$$

Así los valores de Reflectancia (R), Transmitancia (T) y Absortancia (A) serían dados por la relación con los valores respectivos de incidencia, reflexión, transmisión y absorción (Ecuación 17).

$$R = \frac{I_R}{I_0} \quad , \quad T = \frac{I_T}{I_0} \quad , \quad A = \frac{I_A}{I_0} \quad (17)$$

Los valores medidos en una longitud de onda específica (λ) determina el tipo de espectroscopia aplicada. Los valores más comunes (Ecuación 17) pueden ser dados en términos porcentuales de reflexión (%R), o transmitancia (%T), los valores de la absortancia son deducidos de los anteriores. Así mismo, los valores porcentuales o nominales (Ecuación 17) pueden ser representados por sus respectivos logaritmos base 10, denominados comúnmente como Densidad (D) de transmisión (D_T) o de reflexión (D_R) según corresponda (Ecuación 18).

$$D_R = \text{Log}_{10} \left(\frac{1}{R} \right) \quad \text{o} \quad D_T = \text{Log}_{10} \left(\frac{1}{T} \right) \quad (18)$$

La proporción de transmitancia y absorbancia encuentran una relación con el medio en la ley Lambert-Bouguer-Beer. Según esta ley, la intensidad de la luz transmitida disminuye exponencialmente al aumentar el espesor (d) del medio absorbente ($T=e^{-kcd}$) donde k es una constante, que depende de la naturaleza del soluto, de la longitud de onda de la luz incidente, de la concentración de la solución, y frecuentemente, de la naturaleza del medio ($k=\omega c$). De tal manera que el coeficiente de absortividad (ω), por la concentración (c), por la distancia recorrida (d) es igual a la Absorbancia ($A=\omega cd$), por lo que la transmitancia (T) se puede expresar según la ecuación 19.

$$T = 10^{-\omega cd} \quad \text{o} \quad T = 10^{-A} \quad (19)$$

Para los medios parcial o totalmente reflectantes, la relación de la reflexión con el medio incidente puede ser establecida mediante la teoría de Kubelka-Munk (K-M) en función del

tipo de material, o suministrada como un factor proporcional de un área definida con respecto a la totalidad reflejada en la teoría de Murray-Davies (M-D), Youle-Nielsen (Y-N), y sus variantes o la fórmula SCTV Sección 2.5.4 (Apéndice K).

2.5.2 La teoría de Kubelka Munk (K-M)

El modelo original K-M consiste en una ecuación empírica propuesta en 1931 por Paul Kubelka (1900-1954) y Franz Munk (1880-1951) (Kubelka & Munk, 1931). En sus inicios se utilizó para predecir capas de pintura iluminadas con luz monocromática. Estas capas determinan de una manera muy simplificada el paso de la luz a través de una superficie opaca a partir del albedo en términos del porcentaje de reflectancia para cada longitud de onda del espectro visible (380 nm-780 nm), en función de la luz absorbida y dispersada por las partículas pigmentadas (en nuestro caso de la capa de recubrimiento de las tabletas farmacéuticas) lo cual implica que para cada frecuencia del espectro visible, cada componente de una formulación de color específica, posee un coeficiente de absorción, “K”, y un coeficiente de dispersión, “S”.

La propuesta asume algunas condiciones ideales como la homogeneidad de los materiales utilizados, luz monocromática de la fuente y distribución de la luz difusa espectralmente homogénea dentro de las capas de recubrimiento, la iluminación solo por un lado de la muestra. En el caso de la luz reflejada, la fórmula simplificada únicamente para un grosor de una capa infinita de reflectancia (R_∞) o su respectivo porcentaje (r_∞) (Ecuación 20).

$$\frac{K_\lambda}{S_\lambda} = \frac{(1 - r_\lambda)^2}{2r_\lambda} \quad (20)$$

Donde “ K_λ ” representa al coeficiente de absorción; “ S_λ ” representa al coeficiente de dispersión; y “ r_λ ” se refiere al porcentaje de reflectancia difusa (introducida posteriormente) (Saunderson, 1942).

De aquí se desprende que el porcentaje de reflectancia difusa se calcula en su relación con K-M (Ecuación 21).

$$r_\lambda = (1 - r_\lambda) - \sqrt{\left(\frac{K_\lambda}{S_\lambda} + 1\right)^2 - 1} \quad (21)$$

Una variante desarrollada por Duncan (Duncan, 1962), la cual muestra la contribución de la absorción y la dispersión como una propiedad aditiva de una mezcla de pigmentos (Ecuación 22).

$$\frac{K_\lambda}{S_\lambda} = \frac{\sum_{380}^{780} c_n K_n(\lambda)}{\sum_{380}^{780} c_n S_n(\lambda)} \quad (22)$$

Donde K_λ , S_λ y c_n son los coeficientes de absorción, dispersión y concentración del enésimo pigmento en la mezcla a cada longitud de onda λ del espectro visible.

El uso simplificado de la fórmula K-M ha sido muy popular para la igualación y control de calidad del color entre diferentes muestras para los fabricantes de pinturas, papel, colorantes, textiles, polímeros, ceramistas, y entre investigadores físicos médicos y ambientalistas (Vargas, 1997). Sin embargo, posee algunas desventajas, entre las principales el hecho que no contempla los problemas de fluorescencia, y de que cuando existen muchas partículas dispersantes no funciona muy bien. Para corregir algunas de sus deficiencias, se han introducido modalidades con métodos numéricos que simulan trayectorias de fotones individuales, y variantes con la simulación de Monte Carlo, que han mejorado los resultados (Džimbeg, 2011).

Según revisiones recientes de la teoría K-M, a pesar del uso extendido y su éxito relativo en diversas aplicaciones, la teoría se basa en muchos supuestos y simplificaciones, por lo que su aplicación está lejos de ser universal, se ha demostrado que el comportamiento de los coeficientes no es tan lineal como se suponía (Kruse, 2004). Las interacciones entre el sustrato y el recubrimiento dependen de sus propiedades superficiales, el volumen del sustrato, y las propiedades reológicas del recubrimiento, para el caso de los papeles y las tintas donde se efectuaron las pruebas (Li Y. K., 2004). Un modelo teórico propuesto contempla justamente aspectos del recorrido de la luz, el vínculo no lineal entre los coeficientes de absorción y dispersión del modelo K-M y otros aspectos no contemplados en esta, permitiendo una ampliación a otros sistemas, como los encontrados en los recubrimientos de tabletas farmacéuticas (Li M. S., 2005) (Ecuaciones 23 y 24).

$$K = \alpha\mu a \quad (23)$$

$$S = \frac{\alpha}{2}\mu s \quad (24)$$

Donde $\mu = \mu(s, a)$ es un factor que describe la influencia de la dispersión de la luz en la longitud total de la trayectoria y no depende linealmente de las propiedades de absorción y dispersión del medio. Llamado también factor de variación de la trayectoria inducida por la dispersión (SIPV: *Scattering-Induced Path Variation*). En la teoría original de K-M, los coeficientes de absorción y dispersión, K y S , asumieron funciones lineales de los parámetros físicos intrínsecos correspondientes a , s ; donde $\mu = 1$, (sin afectar la trayectoria de la dispersión) y $\alpha = 2$ que corresponde a la distribución de la luz difusa (Ecuaciones 25 y 26).

$$K = 2a \quad (25)$$

$$S = s \quad (26)$$

La definición matemática de “ μ ” como la relación que puede identificarse entre la trayectoria real entre el punto de inicio y el punto final (L) y el correspondiente desplazamiento (R), esto es $\mu=L/R$. En los casos de extrema absorción de luz, este valor se puede calcular como $\mu=(s/\alpha)^{1/2}$. En general este modelo se ha aplicado a una serie de materiales como papel teñido con tintas. El modelo K-M sin embargo presenta un atractivo no experimentado para los recubrimientos de tabletas farmacéuticas, aún si se modela idealmente con $\mu=1$ y $\alpha=2$, ya que lo que interesa desde la perspectiva del análisis es la caracterización evolutiva aproximada a lo largo del proceso de recubrimiento.

Tomando en cuenta las limitaciones de la propia teoría, y sus restricciones, los valores de reflectancia “ r_λ ” pueden ser convertidos a valores CIEXYZ (Barron, 1987) (Ecuación 27).

$$r_{(\lambda)} \approx \begin{bmatrix} X_{\bar{x}} \\ Y_{\bar{x}} \\ Z_{\bar{x}} \end{bmatrix} = \left(1 - \begin{bmatrix} X_{i(\lambda)} \\ Y_{i(\lambda)} \\ Z_{i(\lambda)} \end{bmatrix}\right) - \sqrt{\left(\frac{K_{\lambda i}}{S_{\lambda i}} + 1\right)^2 - 1} \quad (27)$$

Una desventaja de este método (hablando de aplicaciones prácticas por ejemplo de la igualación entre dos colorantes) es su rigidez, ya que al sustituirse uno solo de los colorantes, esta medición triestímulo implica repetir todo un conjunto de puntos, que ya de por sí implica la medición de una gran cantidad de puntos, si quisiéramos mayor precisión (Artigas, 2002). En aras de la simplificación se ha utilizado el método de Gall (Gall, 1973) que permite la reducción de los cálculos en series de Taylor de los valores XYZ.

Una interesante relación de cualquier función asociada a la reflectancia [$f(R)$] con respecto a la concentración (c) de un colorante cualquiera, sobre una superficie recubierta, puede ser establecida mediante una ecuación (Ecuación 28), que pueda vincular los parámetros involucrados (Artigas, 2002).

$$A * c = f(R) \quad (28)$$

Donde “A” sea una constante dependiente de a) el colorante, b) de la longitud de onda (λ), c) del sustrato, y d) de las condiciones de coloración. Esta función podría determinarse empírica o teóricamente, y hay múltiples propuestas al respecto. Sin embargo, una forma muy utilizada es la propuesta mediante la fórmula K-M (Ecuación 29).

Si el coeficiente de absorción “k”, siguiendo la ley de “Lamber-Beer” que nos dice que es “proporcional” o bastante cercano a la concentración del colorante, mientras que el coeficiente de dispersión “s” es independiente a la concentración del colorante, se podría asumir que puede sustituirse por la función (23) de la siguiente manera:

$$k = A.c \quad (29)$$

Si se considera que en el coeficiente “A” podrían incluirse los efectos de la variable “s” según la definición del mismo en la ecuación 20 (Ecuación 30).

$$A * c = \frac{(1 - R)^2}{2R} \quad (30)$$

Donde “A” sería la constante proporcional a determinar empíricamente, calculada a partir de una medida de “R” en un color patrón de concentración “c” conocida. Este cálculo sería la base fundamental de la reproducción de un color determinado. El problema con este razonamiento, es que cuando el sustrato a colorear no es un blanco perfecto (R=100%) como es el caso de los núcleos de referencia, la fórmula 30 no funciona de la misma manera, ya que se requiere considerar los efectos de absorción del sustrato sobre el coeficiente “k” que se sumaría a los efectos del colorante.

Si se considera, el coeficiente de absorción de los núcleos (k_n) y el factor de absorción de la mezcla de recubrimiento (k_m), la ecuación 20 se transforma en la ecuación 31.

$$\frac{k_n + k_m}{s} = \frac{(1 - R)^2}{2R} \quad (31)$$

De ahí que:

$$\frac{k_n}{s} = \frac{(1 - R_n)^2}{2R_n} \quad (32)$$

Donde R_n representa a la reflectancia sin recubrimiento. De esta forma la fórmula completa de la ecuación 32 para sustratos en condiciones de reflectancia distinta de R=100% es como sigue:

$$A * c = \frac{(1 - R)^2}{2R} + \frac{(1 - R_n)^2}{2R_n} \quad (33)$$

En muchos casos, el factor de absorción del núcleo es muy bajo, debido principalmente a los excipientes involucrados, por lo que podría obviarse.

Para los casos donde la capa es finita, es decir grosores intermedios donde la reflectancia no haya llegado a su máxima expresión (Ecuación 20), se utiliza la expresión sinónima (Ecuación 34) en lugar de la “s” la multiplicación “sX” denominada “poder de dispersión de la muestra, donde “X” viene siendo el espesor de la muestra (Ecuación 34).

$$sX = \frac{1}{b} \left(\operatorname{Arcthb} \frac{a - R}{b} - \operatorname{Arcoth} \frac{a - R_s}{b} \right) \quad (34)$$

O la reflectancia específica para un valor “X”

$$R = \frac{1 - R_s(a - b * \coth(bsX))}{a + b * \coth(bsX) - R_s} \quad (35)$$

Donde

$$b = \sqrt{(a - 1)} \quad \text{"y"} \quad a \equiv \frac{s+k}{s}$$

O

$$a = \frac{1}{2} \left(\frac{1}{R_\infty} + R_\infty \right) \quad \text{y} \quad b = \frac{1}{2} \left(\frac{1}{R_\infty} - R_\infty \right) \quad (36)$$

En el transcurso de la presente investigación, resultó de utilidad, utilizar en lugar de la clásica fórmula de K-M (Ecuación 20), la primera derivada de la función inversa de k-M, en especial de la segunda raíz (Ecuación 37), ya que permite identificar con mayor precisión los puntos de inflexión donde la reflectancia es mayor. En los casos donde se identifican más de un pigmento, los puntos de inflexión de cada uno de ellos, son resaltados de manera notoria, lo que facilita el control de los componentes pigmentados involucrados.

$$f\left(\frac{k}{s}\right)^{-1} = \begin{cases} 1 + R - \sqrt{R(R+2)} \\ 1 - R + \sqrt{R(R+2)} \end{cases} \rightarrow f\left(\frac{k}{s}\right)^{-1}_{(2)} = \frac{R+1}{\sqrt{R(R+2)}} - 1 \quad (37)$$

2.5.3 Modelos descriptivos de la industria de reproducción cromática derivados de la reflectancia

Con miras al desarrollo de un modelo de gestión de color universal, en un artículo de revisión, de los modelos descriptivos del proceso de reproducción más utilizados hasta 1998 (Wyble, 2000), los autores dividieron en dos tipos de modelos: los modelos de regresión y los modelos "primeros principales". Casi todos derivados del modelo regresivo monocromático de Murray-Davies (M-D; o del modelo de Youle-Nielsen (Y-N), que igualmente utilizó como base a M-D, y le aplicó un exponente que contemplaba la dispersión en los valores de reflectancia (R) o la correspondiente medida de la Densidad [D=log₁₀(1/R)].

Los más recientes modelos, de cierta manera han tratado de conservar la lógica de M-D, con coeficientes innovadores para ajustar la precisión teórica a los procesos y dispositivos de reproducción cromática, aumentando su complejidad, pero que sin embargo, al final de cuentas, la base continua siendo M-D o Y-N (WB Birkett, 2005). De ahí que, con la intención de simplificar el análisis aplicativo al proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas, únicamente se estudian estos dos modelos básicos.

2.5.3.1 El modelo monocromático de M-D (Murray, 1936)

La solución planteada en 1936 Alexander Murray, entonces un empleado de Eastman Kodak, para el cálculo de los medio tonos³ de su amigo E.R. Davies, quien finalmente la publicó, de ahí el nombre, ha sido, con todo y sus carencias, una de las fórmulas más exitosas, o por lo menos la más utilizada para simular los procesos de reproducción de medio tonos. La forma básica en función de la reflectancia se describe en la ecuación 38.

$$\hat{R}_\lambda = a_t R_{\lambda,t} + (1 - a_t) R_{\lambda,s} \quad (38)$$

Donde:

\hat{R}_λ es la reflectancia espectral predicha, a_t es el área de punto fraccional de la tinta, $R_{\lambda,t}$ es la reflectancia espectral de la tinta con cobertura total, y $R_{\lambda,s}$ es la reflectancia espectral del sustrato.

El valor del área del punto fraccional, o teórica, es un valor estimado del área de cobertura, ahora medir propiamente el área efectiva a_{eff} de cobertura supone seleccionar la mejor proporción de la reflectancia de la cobertura y contrastarla con la correspondiente más cercana del sustrato. Esto en el modelo de M-D original, requiere hacer la suposición fundamental de que tanto el sustrato como la tinta son de un color uniforme, lo cual es solo teórico porque en la realidad no lo son. Desde la perspectiva energética esta suposición es muy intuitiva, sin embargo, desde la perspectiva de reproducción de color, el traslado de esta suposición en la realidad es mayor, es lo que se conoce como “ganancia de punto”, debido a las limitaciones y características de dispersión de la luz propias de los materiales implicados y otras particularidades de las tecnologías involucradas en la reproducción.

Ahora la estimación del área efectiva propiamente requiere de un arreglo de la fórmula de M-D (Ecuación 39)

$$a_{eff} = \frac{R_{\lambda=min,mas} - R_{\lambda=min,s}}{R_{\lambda=min,t} - R_{\lambda=min,s}} \quad (39)$$

Aquí \hat{R}_λ es reemplazada por la variable $R_{\lambda=m,mas}$ que es la reflectancia medida, a_{eff} reemplazó a a_t . Y todos los valores de reflectancia han sido reemplazados por “ $\lambda=min$ ” que significa que no es un cálculo espectral propiamente dicho, pero que se desempeña como un cálculo espectral.

Teniendo en cuenta lo anterior, de un modo simplificado, la fórmula de M-D (Ecuación 10) se puede resumir en la ecuación 40.

$$R_{(\lambda)} = a R_{t(\lambda)} + (1 - a) R_{s(\lambda)} \quad (40)$$

Y el área efectiva

³ **Medio tono:** En la industria de reproducción gráfica, los medios tonos son imágenes de tono discontinuo que, con un solo valor de tinta, muestra los distintos matices de los tonos continuos. Utilizando para ello, una distribución de puntos o líneas de tamaños distintos, a iguales distancias entre sus centros (o puntos generados por métodos heurísticos) para representar los diversos valores de gris de la imagen original.

$$a_{eff} = \frac{R_{(\lambda)} - R_{s(\lambda)}}{R_{t(\lambda)} - R_{s(\lambda)}} \quad (41)$$

En determinadas circunstancias el área efectiva podría ser considerada como un sinónimo de “porcentaje de recubrimiento” siempre y cuando los valores del porcentaje de tono coincidan con el porcentaje del grosor, sin embargo, una vez que el grosor del recubrimiento alcance su mayor nivel de tono, cualquier engrosamiento posterior no tendrá efectos sobre el tono, pues habrá alcanzado su mayor nivel de saturación. De este modo cualquier asociación del área efectiva con el porcentaje de recubrimiento se invalida.

2.5.3.2 El modelo M-D modificado de Neugebauer (Neugebauer, 1937)

Este modelo presentado en 1937, supuso una extensión teórica para el modelo de M-D a los colores de reproducción CMYK, sin embargo, debido a la relación lineal entre los valores de CIEXYZ y la reflectancia espectral, la ecuación 32 se puede extender a una ecuación basada en los valores de CIEXYZ (Gooran, 2009). Suponiendo que el valor resultante de $R_{(\lambda)}$ en un área de cobertura total la sumatoria del fraccionamiento total es la unidad (Ecuación 42).

$$\sum_i a_t = 1 \quad (42)$$

Donde a_i vendría a ser el conjunto de los valores fraccionados de XYZ diferenciados para los tonos específicos.

Así el valor de $R_{(\lambda)}$ podría determinarse de la siguiente forma:

$$R_{(\lambda)} \approx \begin{bmatrix} X_{\bar{x}} \\ Y_{\bar{x}} \\ Z_{\bar{x}} \end{bmatrix} = \sum_i a_t \begin{bmatrix} X_t \\ Y_t \\ Z_t \end{bmatrix} + (1 - a_t) \begin{bmatrix} X_s \\ Y_s \\ Z_s \end{bmatrix} \quad (43)$$

2.5.3.3 El modelo de Yule-Nielsen (Yule, 1951)

El modelo de Y-N supone una modificación a la ecuación de M-D (Ecuación 39) introduciendo un factor empírico “n”, que pretende identificar la diferencia o ganancia de punto “óptica” que supone la dispersión en los materiales involucrados (Ecuación 44)

$$R_{(\lambda)}^{\frac{1}{n}} = a R_{t(\lambda)}^{\frac{1}{n}} + (1 - a) R_{s(\lambda)}^{\frac{1}{n}} \quad (44)$$

Con la modificación de Neugebauer

$$R_{(\lambda)} \approx \begin{bmatrix} X_{\bar{x}} \\ Y_{\bar{x}} \\ Z_{\bar{x}} \end{bmatrix}^{\frac{1}{n}} = \sum_i a_t \begin{bmatrix} X_t \\ Y_t \\ Z_t \end{bmatrix}^{\frac{1}{n}} + (1 - a_t) \begin{bmatrix} X_s \\ Y_s \\ Z_s \end{bmatrix}^{\frac{1}{n}} \quad (45)$$

2.5.4 Spot Color Tone Value (SCTV)

El Valor de Tono de Color Directo (SCTV: *Spot Color Tone Value*) es una expresión en términos porcentuales (%) que define el valor de tono, es decir el porcentaje de tono como “peso” visual de un tono sobre un sustrato, en referencia a los valores XYZ de un área completamente saturada del tono, y los valores del sustrato. Su función es similar a la función M-D, con valores CIELAB.

La fórmula SCTV (Ecuación 46) es derivada del análisis realizado por un grupo de expertos de diferentes disciplinas, que analizaron las deficiencias que presentaba la fórmula de Murray Davies y otros modelos especialmente para los valores de tono de colores directos, la utilidad de los resultados de esta, ha sobre pasado las expectativas aplicándose para todas las aplicaciones de medio tono. Esta fórmula pasó en el año 2018, a ser la base de la norma ISO-20654 (ISO., 2020).

$$SCTV = 100 * \sqrt{\frac{(V_{xt} - V_{xp})^2 + (V_{yt} - V_{yp})^2 + (V_{zt} - V_{zp})^2}{(V_{xs} - V_{xp})^2 + (V_{ys} - V_{yp})^2 + (V_{zs} - V_{zp})^2}} \quad (46)$$

V_{xs} , V_{ys} , V_{zs} son los valores V_x , V_y , V_z calculados para las muestras de tinta sólida

V_{xp} , V_{yp} , V_{zp} son los valores V_x , V_y , V_z calculados para el sustrato

V_{xt} , V_{yt} , V_{zt} son los valores V_x , V_y , V_z calculados para el punto de medio tono calculado

Los componentes de valor son definidos para tener una funcionalidad similar al CIE L*

$$V_x = f\left(\frac{X}{X_n}\right) * 116 - 16 \quad (47)$$

$$V_y = f\left(\frac{y}{y_n}\right) * 116 - 16 \quad (48)$$

$$V_z = f\left(\frac{z}{z_n}\right) * 116 - 16 \quad (49)$$

Donde

$$f(u) = (u)^{\frac{1}{3}} \quad \text{si } u > \left(\frac{6}{29}\right)^3 \quad (50)$$

$$f(u) = \left(\frac{841}{108}\right) * (u) + \left(\frac{4}{29}\right) \quad \text{si } u \leq \left(\frac{6}{29}\right)^3 \quad (51)$$

Si lo que se quiere es utilizar la fórmula a partir de los valores CIELAB se pueden utilizar los valores (Ecuaciones 52-54).

$$V_x = L^* + \frac{116 * a^*}{500} \quad (52)$$

$$V_y = L^* \quad (53)$$

$$V_z = L^* - \frac{116 * b^*}{200} \quad (54)$$

En una comprensión similar a la función definida en la norma ISO-13655 en una derivación del CIELAB (ISO, 2020).

Ahora bien, el estándar de observación para la Industria Gráfica según las normas ISO 20654 e ISO 13655 en (impresión, pruebas) es el iluminante D50, y un ángulo del observador 2 °. En este punto se optó por diferenciarse con respecto a la norma en que, se utilizó la fuente D65 a 10°, esto debido a que, en la industria farmacéutica, las guías vigentes (FDA Q1B y su correspondiente guía ICH) siguen manteniendo el iluminante D65 como el estándar de observación (Piechocki, 2006).

2.6 Colorimetría diferencial

El rango espectral entre los 380 nm y 780 nm de longitud de onda, donde tiene su aplicación la “colorimetría diferencial”, es el rango espectral seleccionado en este proyecto para la caracterización superficial de los recubrimientos de tabletas farmacéuticas. Al ser el rango visual donde se procesan y cumplen importantes funciones organolépticas, además de ser el rango, donde expertos de recubrimiento aplican las medidas de control de calidad más importantes, se considera relevante analizar los fundamentos teóricos de esta importante área de la “ciencia del color”.

2.6.1 Antecedentes de la función trivariante visual

La historia de la ciencia del color es relativamente reciente, en términos humanos. Los descubrimientos de Newton (1642-1726) sobre la refracción de la luz, y Thomas Young (1773-1829) en la fisiología de la visión fueron hitos pioneros en su comprensión. Sin embargo, fue en el siglo XIX donde podría decirse que tuvo el mayor desarrollo de sus bases conceptuales. Por mencionar solo algunos de los aportes más importantes de esta época, Hermann von Helmholtz (1821-1894) en el campo de la óptica y la fisiología de la visión, sobre todo las leyes promulgadas por Hermann Grassmann (1809-1877) y la teoría sobre la visión tricromática de Ewald Hering (1834-1918) sentaron las bases de la ciencia

moderna del color (Crone, 1999). A inicios del siglo XX se vio la necesidad de implementar una serie de estándares para uniformizar la creciente demanda de reproducción cromática en muchos campos. Con el mejoramiento de las técnicas de análisis perceptivo visual, y una mejor comprensión de lo que era el proceso visual humano, pronto se lograron los primeros resultados. A través de la CIE (CIE: *The International Commission on Illumination*) (CIE, 2020), se ha logrado desde entonces consolidar una ciencia del color muy robusta, que con la formulación de la función trivariante o triestimulante del color, y el sistema CIE se constituyó en la pieza fundamental sobre la cual se ha desarrollado la “colorimetría” contemporánea.

Las funciones de sensibilidad espectral constituyen las funciones que caracterizan la respuesta a los estímulos espectrales de energía constante, como una función de onda de las neuronas receptoras fotosensibles o foto receptores presentes en la retina, llamada “transducción visual” (Lledó, Campos, & Cuenca, 2010). En el nivel de iluminación escotópica (por debajo de 10^{-3} cd/m²), que es el campo sensible de la rodopsina, presente en el segmento distal los “bastones”, solo tenemos un tipo de foto receptor. En el campo de sensibilidad energético denominado campo escotópico (por encima de 1 cd/m²), los conos se desactivan, y entran en función tres tipos de opsinas presentes en tres tipos distintos de “conos” foto receptores distribuidos selectivamente en áreas específicas de la retina. El campo de sensibilidad intermedia entre ambos valores energéticos, es lo que se conoce como el campo mesópico.

Las opsinas de los tres tipos de conos, son sensibles a diferentes rangos selectivos del espectro visible entre los 380 y los 720 nm de longitud de onda. Así la “eritropsina” tiene su rango de mayor sensibilidad alrededor de los 700 nm, que corresponde a la percepción del “rojo” (R); la “cloropsina” su mayor sensibilidad es alrededor de 530 nm que corresponde a la percepción del “verde” (G); y la “cianopsina” cuya mayor sensibilidad se encuentra alrededor de los 430 nm que corresponde a la percepción del “azul” (B). El rango de sensibilidad de las diferentes opsinas, en algunos rangos visuales se traslapa con diferentes niveles de sensibilidad, produciendo una sensación visual aditiva que se traduce en tonos amarillos, cianes y magentas. La activación simultánea de los tres tipos de conos en ciertas proporciones produce la sensación de blanco, mientras que la ausencia del estímulo en estos tres fotorreceptores se percibe como “negro”. Los fotorreceptores junto con otras células neuro-sensoras de movimiento, profundidad y contraste distribuidos en la retina, en realidad funcionan como una parte evaginada del cerebro, que se ha extendido a los órganos visuales para capturar información del entorno, que, en combinación con diferentes niveles de intensidad y distribución espectral de las fuentes de luz, dan la sensación de la existencia de millones de combinaciones cromáticas.

Diferentes grados de reforzamiento de las señales visuales, que ya se notan a nivel del órgano visual, son transmitidos a través de sus axones por el nervio óptico, ya a nivel intracraneal, diferentes fibras procedentes de los distintos cuadrantes retinales, que en forma equitativa son distribuidos en dos direcciones hasta el quiasma óptico, de donde su señal es retransmitida hasta la región V5 en la parte anterior del cerebro, donde las señales procedentes de los diferentes conos y bastones se pueden diferenciar perfectamente. Así la información espectral de la fuente de luz externa en el rango de los 380 nm a los 780 nm es transformada en al menos tres señales distintas, que al trasladarse entre ellas activan

señales congruentes que proporcionan la sensación visual de todos los “colores” del espectro visible (Conway, 2002).

La sensación visual es distinta en cada ser humano, en algunos casos las diferencias son sutiles, pero en otros pueden ser abismales. Múltiples factores como la salud, la alimentación, el estado de ánimo, la región geográfica, condicionamientos genéticos y accidentes pueden afectar esta situación. De ahí que el primer desafío para la ciencia del color, fue el establecimiento de estándares y patrones de referencia que fueran aceptables internacionalmente.

Con el fin de establecer un observador estándar, a partir del cual se pudiera establecer una función de sensibilidad espectral, la CIE determinó los patrones del observador estándar CIE 1924 $V(\lambda)$ y CIE 1951 $V'(\lambda)$ para 2° , posteriormente Judd (1955) y Vos (1978) harían ajustes hasta completar el modelo actual. En 1964 la CIE propuso ajustar valores de 2° a 10° para un patrón suplementario CIE 1964 $V_{10}(\lambda)$ para estímulos mayores.

2.6.2 La construcción de la función trivariante

La función trivariante o tri estímulo, constituye el principal instrumento para la determinación objetiva de las coordenadas cromáticas en un determinado espacio de representación de color. De ahí que es el principal punto de partida de cualquier caracterización visual, que contemple descriptores de color, para determinar diferencias en un proceso, como es el caso de los procesos de recubrimiento de tabletas farmacéuticas, y que finalmente facilitan su extrapolación a muchos otros procesos similares.

Si bien las funciones de sensibilidad espectral antes mencionadas, sirven para caracterizar determinadas funciones del sistema visual humano, estas también se utilizan para traducir magnitudes radiométricas en magnitudes fotométricas. Ante la presencia de algún tipo de radiación electromagnética, la energía total medida con algún tipo de detector físico, sería la energía radiante (Q_E) resultante. Si lo que interesa es determinar la cantidad de luz (Q_V) percibida por el ojo humano (independientemente de la energía involucrada), según la ley de Abney (1843-1920) (Ecuación 55).

$$Q_v = K_m \int_{720 \text{ nm}}^{380 \text{ nm}} Q_E(\lambda) V(\lambda) d(\lambda) \quad (55)$$

Donde la constante “ k_m ” es la constante que relaciona el lumen con el Watt. Para valores escotópicos $K_m = 1700 \text{ lmW}^{-1}$ y para valores fotópicos $k_m = 683 \text{ lmW}^{-1}$. Y $V(\lambda)$ es la función de sensibilidad espectral.

Si $E(\lambda)$ es la “radiancia espectral” de un estímulo, en su correspondiente valor de la función de sensibilidad $V(\lambda)$, la luminancia (Y) según los criterios anteriores sería:

$$Y = K_m \int_{720 \text{ nm}}^{380 \text{ nm}} E(\lambda) V(\lambda) d(\lambda) \quad (56)$$

En el rango escotópico, la condición de aditividad de la “ley de Abney” para determinado valor de la función de sensibilidad $V_{(\lambda)}$ es fácilmente verificable, pero para los valores fotópicos debe realizarse por separado para cada uno de los valores determinados en tres tipos de “conos” presentes en la retina, según lo determinado por los observadores estándar de la CIE. Así un “color” (C) específico, es en realidad la mezcla de la sensación visual de la estimulación sensorial visual ($Y_{(C)}$) en algún grado, de los tres conos (R, G, B) con sensibilidad fotópica, dadas unas condiciones de iluminación específicas. De tal manera que se cumple la siguiente igualdad trivariante (Ecuación 57).

$$Y(C) = Y_c(R) + Y_c(G) + Y_c(B) \quad (57)$$

Para facilitar la representación matemática de la igualdad trivariante (Ecuación 57), la CIE estableció en 1931 el espacio de color CIE-RGB (1931), donde estableció como “colores primarios” a la sensación visual provocada por los “colores espectrales” situados en las longitudes de onda de 700 nm; 546,1 nm y 435,8 nm. Así las funciones de longitud de onda donde se encuentran esos valores se denominan λ_R ; λ_G ; λ_B respectivamente. El Blanco [$Y(W)$] equi-energético o blanco de referencia, es decir la sumatoria de las Claridades relacionadas con los “colores espectrales” que dan la sensación del Blanco de referencia $YW(R)$, $YW(G)$ y $YW(B)$ fue establecido en ese entonces en una proporción de 1:4,5907:0,0601. Dicho en otras palabras, el blanco de referencia, es la combinación de las claridades de los colores primarios necesarios para igualar un blanco de 5,6508 cdm^{-2} . A partir de este blanco de referencia, y las claridades de los colores primarios, fue posible caracterizar cualquier color (C), estableciéndose lo que se llamó por primera vez los valores triestímulos del color C (ecuaciones 58-60)

$$R(C) = (Y_c(R))/(Y_w(R)) \quad (58)$$

$$G(C) = (Y_c(G))/(Y_w(G)) \quad (59)$$

$$B(C) = (Y_c(B))/(Y_w(B)) \quad (60)$$

Se pueden reescribir en función de las longitudes de onda (λ), partiendo siempre de un mismo patrón de radiancia E_o , suponiendo los mismos valores triestímulo como funciones de igualación o mezcla de colores (Ecuaciones 61-63).

$$\bar{r}(C) = (Y_{0\lambda}(R))/(Y_w(R)) \quad (61)$$

$$\bar{g}(C) = (Y_{0\lambda}(G))/(Y_w(G)) \quad (62)$$

$$\bar{b}(C) = (Y_{0\lambda}(B))/(Y_w(B)) \quad (63)$$

Donde:

$$Y_0(\lambda) = Y_{0\lambda}(R) + Y_{0\lambda}(G) + Y_{0\lambda}(B) = k_m E_0 V(\lambda) \quad (64)$$

En el espacio CIE-RGB la condición es que $E_0 = 1k_m$ de tal manera que, como $V(\lambda)$ es adimensional, y las unidades de K_m son lm^*W^{-1} (Ecuación 65).

$$Y_0(\lambda) = V(\lambda) \quad (65)$$

Si se sustituye un valor de estímulo “monocromático” de radiancia $E(\lambda)$ cualquiera, en las ecuaciones triestímulos (Ecuaciones 58 a 60), por la linealidad de esos valores, las funciones de igualación (Ecuaciones 61 a 63) y los valores triestímulos de un color espectral cualquiera, se puede establecer las siguientes proporciones:

$$R(\lambda) = (E(\lambda)/E_0)\bar{r}(\lambda) = k_m E(\lambda)\bar{r}(\lambda) \quad (66)$$

$$G(\lambda) = (E(\lambda)/E_0)\bar{g}(\lambda) = k_m E(\lambda)\bar{g}(\lambda) \quad (67)$$

$$B(\lambda) = (E(\lambda)/E_0)\bar{b}(\lambda) = k_m E(\lambda)\bar{b}(\lambda) \quad (68)$$

Ahora al considerar los valores del estímulo de radiancia espectral, como la sumatoria de “valores discretos” $E(\lambda)$, la sumatoria de los valores triestímulo al valor espectral “n” sería:

$$R = k_m \sum_{i=1}^n E(\lambda_i)\bar{r}(\lambda_i) \quad (69)$$

$$G = k_m \sum_{i=1}^n E(\lambda_i)\bar{g}(\lambda_i) \quad (70)$$

$$B = k_m \sum_{i=1}^n E(\lambda_i)\bar{b}(\lambda_i) \quad (71)$$

Si se considera el estímulo espectral como continuo, y si $E(\lambda)$ es su densidad de radiancia espectral, los valores de RGB son la integral extendida a todos los valores del espectro, y se obtiene la “fórmula triestimulante del color” (Ecuaciones 72 a 74).

$$R = k_m \int E(\lambda) \bar{r}(\lambda) d\lambda \quad (72)$$

$$G = k_m \int E(\lambda) \bar{g}(\lambda) d\lambda \quad (73)$$

$$B = k_m \int E(\lambda) \bar{b}(\lambda) d\lambda \quad (74)$$

2.6.3 Diagramas de cromaticidad y espacios de color avanzados

Los diagramas de cromaticidad son representaciones gráficas, generalmente en un plano bidimensional, donde dos coordenadas cromáticas son tomadas como ejes cartesianos, que plasman el comportamiento de las mediciones de dos coordenadas cromáticas. Los espacios de color constituyen “el área” vinculada al despliegue de los valores triestimulantes hasta sus fronteras virtuales marcadas por los límites de la sensación visual tricromática, en donde las coordenadas cromáticas son determinadas en función del modelo de color utilizado (Figura 2).

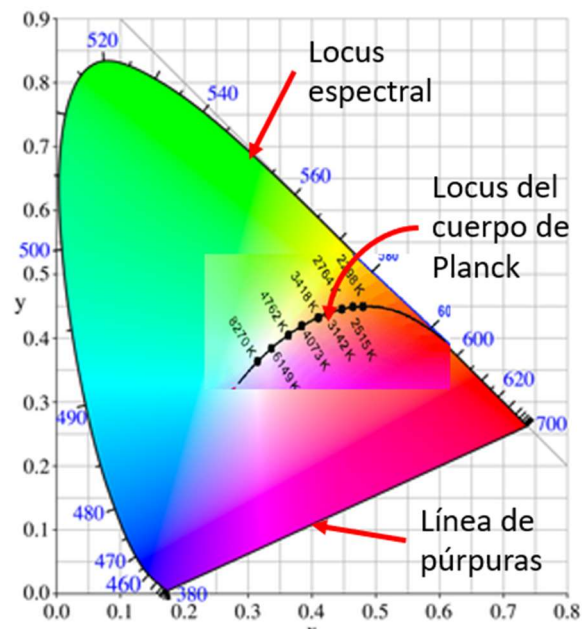


Figura 2. Conceptos del diagrama de Cromaticidad CIE 1931, Fuente: CIE-org 2020.

El diagrama de cromaticidad que se define a partir de las funciones R, G, B, ha constituido el mecanismo básico de interpretación del “locus” espectral, a partir del cual se han desarrollado otros diagramas de cromaticidad más avanzados. Así para la definición de estas coordenadas se identifican las ecuaciones 75 a 77.

$$r = R/(R + G + B) \quad (75)$$

$$g = G/(R + G + B) \quad (76)$$

$$b = B/(R + G + B) \quad (77)$$

El diagrama permite claramente la ubicación de los distintos colores, alrededor de los valores espectrales (λ), la línea central, por ejemplo, es llamada la “línea de púrpuras” porque ahí se ubican justamente los colores de apariencia púrpura.

Los mecanismos de transformación de espacios cromáticos a otros, es un recurso muy útil, sobre todo, cuando se requiere destacar, en una de las coordenadas alguna característica específica, en función por ejemplo de alguna funcionalidad “fisiológica. Tal es el caso de la “Claridad”, que resulta sumamente útil mantenerla como uno de los ejes de representación cromática. Esto se consigue mediante el álgebra de matrices, ya que, al tener una relación intrínseca, todas las coordenadas pueden ser transformadas de acuerdo a su posición vectorial en el espacio de color específico.

El espacio de color CIE-XYZ, es una transformación vectorial del espacio RGB. Esta transformación ocurre en primer lugar para eliminar los valores negativos (Tabla 2).

Tabla 2

Coefficientes de transformación vectorial para la conversión de los valores r, g, y b en X, Y, y Z.

| | r | g | b |
|----------|----------|----------|----------|
| X | 1,2750 | -0,2778 | 0,0028 |
| Y | -1,7292 | 2,7671 | -0,0279 |
| Z | -0,7431 | 0,1409 | 1,6022 |

La ecuación resultante de multiplicar una matriz de igualación (no consignada aquí) para obtener los valores positivos de un color (C), para transformar los valores XYZ en funciones correspondientes al sistema de coordenadas RGB (Ecuación 78).

$$\begin{bmatrix} X(C) \\ Y(C) \\ Z(C) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 2,7734 & 1,7445 & 1,1329 \\ 1 & 4,5907 & 0,0601 \\ 0 & 0,0564 & 5,5944 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} R(C) \\ G(C) \\ B(C) \end{bmatrix} \quad (78)$$

Al tomar los valores en función de las igualaciones de color espectrales resulta:

$$\begin{bmatrix} \bar{x}(\lambda) \\ \bar{y}(\lambda) \\ \bar{z}(\lambda) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 2,7734 & 1,7445 & 1,1329 \\ 1 & 4,5907 & 0,0601 \\ 0 & 0,0564 & 5,5944 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \bar{r}(\lambda) \\ \bar{g}(\lambda) \\ \bar{b}(\lambda) \end{bmatrix} \quad (79)$$

Al conocerse la nueva base cromática espacial, las funciones según los valores triestímulos de un objeto con referencia de radiancia espectral $E(\lambda)$ (Ecuaciones 72 a 74) se transforman en las ecuaciones 80 a 82.

$$X = k_m \int E(\lambda) \bar{x}(\lambda) d\lambda \quad (80)$$

$$Y = k_m \int E(\lambda) \bar{y}(\lambda) d\lambda \quad (81)$$

$$Z = k_m \int E(\lambda) \bar{z}(\lambda) d\lambda \quad (82)$$

Y sus correspondientes coordenadas cromáticas:

$$x = X/(X + Y + Z) \quad (83)$$

$$y = Y/(X + Y + Z) \quad (84)$$

$$z = Z/(X + Y + Z) \quad (85)$$

Los espacios uniformes de color CIE-L*u*v* y CIE-L*a*b* conocidos como el sistema CIE-1976. El sistema CIE-L*u*v* era una reforma del sistema propuesto en 1960 denominado UCS-1960/1964, cuyas coordenadas u, v se transformaron en las nuevas coordenadas u', v' (Ecuaciones 86-87).

$$u' = 4X/(X + 15Y + 3Z) \quad (86)$$

$$v' = 9Y/(X + 15Y + 3Z) \quad (87)$$

El espacio uniforme CIE-L*a*b*, fue una adaptación de una fórmula que hasta entonces se conocía como la fórmula Adam-Nikerson (Kuehni, 2003), donde la coordenada L* (común a ambos sistemas) en el nuevo contexto representa a la Claridad (Ecuaciones 88-90).

$$L^* = 116f(Y/Y_n) - 16 \quad (88)$$

$$a^* = 500\left[f\left(\frac{X}{X_n}\right) - f\left(\frac{Y}{Y_n}\right)\right] \quad (89)$$

$$b^* = 200\left[f\left(\frac{Y}{Y_n}\right) - f\left(\frac{Z}{Z_n}\right)\right] \quad (90)$$

Donde:

$$f(\omega) = \begin{cases} \omega^{1/3}, & \omega > 0,008856 \\ 7,787\omega, & \omega \leq 0,008856 \end{cases} \quad (91)$$

Esto según las restricciones consignadas en el documento CIE 15, 2018.

La coordenada de la Claridad (L^*) coincide si $L^*=0$ es negro, y $L^*=100$ es blanco, los valores de situados en el eje a^* si son negativos tienden hacia el verde, y positivos si tienden hacia el rojo, mientras que los valores de situados en el eje b^* si son negativos tienen hacia el azul, y positivos si tienden hacia el amarillo. Muy acordes con el esquema propuesto por Albert Henry Munsell (1858-1918), que había sido adoptado oficialmente desde 1930, y del cual había bastante conocimiento, muchos coloristas y fabricantes de la época estaban familiarizados con él. La popularidad de la representación del espacio uniforme CIE- $L^*a^*b^*$ probablemente se deba a que es más intuitiva, más fácil de comprender y se presta para entender mejor las interacciones de los diferentes colores en un espacio cromático perfectamente delineado (Figura 3).

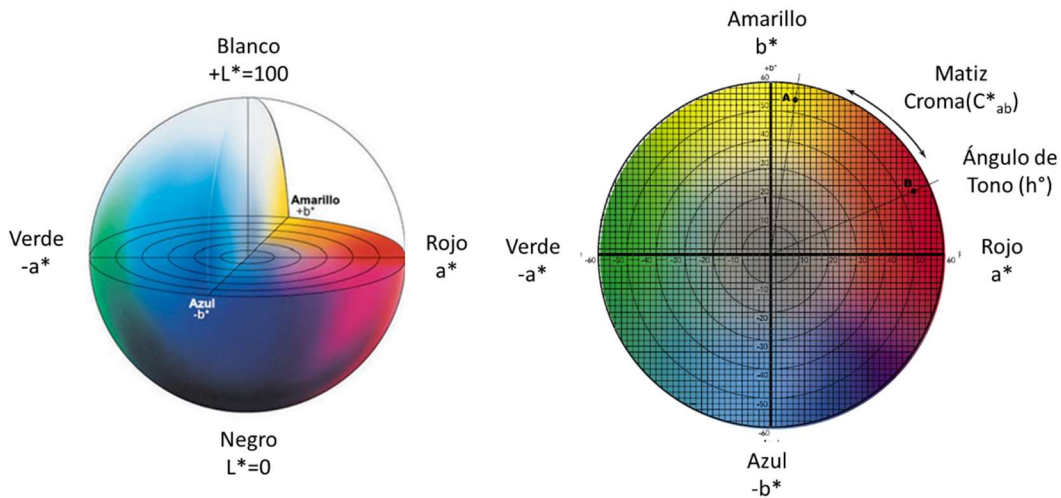


Figura 3. El espacio uniforme CIE- $L^*a^*b^*$ Fuente Konika-Minolta Inc.

Un concepto heredado del sistema Munsell es justamente el Cromo, que se definía como el grado de “saturación” o contenido del tono neutro en un color, de su misma “Claridad”, en cuanto más alejado se encontraba de estos, más “puro” y más “vivo”, igualmente entre más cercano al eje neutro menos saturado estaba.

La otra medida era el “tono”, “matiz” o “tonalidad”, que indicaba de cual estímulo de color se trataba, hoy definido como “el grado en el cual un estímulo puede ser descrito como similar o diferente de los estímulos como rojo, amarillo y azul”. Es la propiedad de la experiencia de color que tiene relación con diferencias de longitudes de onda o con mezclas de diferentes longitudes de onda. Es el estado puro del color, sin mezcla de blanco o negro con el sistema CIE-1976 donde se logró darle una mejor cuantificación al concepto CIE-1976 a, b “Croma” (Ecuación 92) y CIE-1976 a, b “Ángulo de tono” (Ecuación 93).

$$C_{ab}^* = \sqrt{a^2 + b^2} \quad (92)$$

$$h_{ab} = \arctan\left(\frac{b^*}{a^*}\right) \quad (93)$$

2.6.4 Colorimetría diferencial en perspectiva

Desde la puesta en escena de los antiguos Atlas de colores, quedó claro que era necesario algún método objetivo para distinguir y cuantificar unos de otros, especialmente cuando la industria de impresión y reproducción de color comenzó a despuntar. Pero hasta principios del siglo XIX no hubo ningún método realmente objetivo que cumpliera ese fin. Diferenciar colores entre dos o más muestras, siempre ha sido un objetivo importante para la colorimetría, de ahí que la determinación de un sistema objetivo, que se ajuste a lo que el ojo humano discrimina, ha sido el principal razonamiento evolutivo de las diferentes fórmulas para diferenciar colores. En el contexto de la industria farmacéutica, desde los años 60's ya se percibía la necesidad de contar con instrumentos para valorar el color y la calidad superficial en las tabletas farmacéuticas (Raff, 1967). Con el advenimiento de industrias de alta tecnología y sofisticados sistemas automatizados de control de calidad, también ha surgido la necesidad de establecer mecanismos más precisos que puedan inferir diferencias en rangos incluso casi imperceptibles para el ojo humano, para poder intervenir y aplicar ajustes en los procesos (Stark G. F., 1996).

Las fórmulas que han sido propuestas y avaladas por la CIE para determinar las diferencias de color, tienen más de cuatro décadas en funcionamiento (CIE-Hist, 1999), y a la par de muchas otras técnicas de control y evaluación de la calidad, la colorimetría diferencial ha ido mejorando la precisión y sus aportes, hasta convertirse en una herramienta indispensable en muchas industrias. Las primeras fórmulas para diferenciar colores estaban sustentadas en el sistema Munsell (Luo, 2002). La primera fórmula de diferencia de color recomendada por CIE, fue propuesta en 1964 como la distancia euclidiana en el espacio de color CIE U^* , V^* , W^* . El cual, a su vez, estaba basada en las fórmulas de MacAdam 1960 (Judd, 1969), que pretendían mejorar la uniformidad del diagrama de cromaticidad de CIE 1931 (XY). En 1963, Wyszecki agregó la tercera dimensión a este espacio (Wyszecki, 1963). El Índice de reproducción de color CIE propuesto actualmente se basa en la fórmula de diferencia de color CIE 1964 U^* , V^* , W^* .

La siguiente gran apuesta fue en el contexto del sistema CIE-1976, cuando propusieron una solución euclidiana con base en los espacios de color CIELUV y CIELAB, denominadas

ΔE_{uv} o ΔE_{ab} . Para efectos prácticos del proyecto, de aquí en adelante sobre el sistema CIE-1976 solo se hará mención al espacio CIELAB. Las fórmulas propuestas para diferenciar colores en torno al sistema CIE-1976 fueron la “Diferencia de claridad” (ΔL^*) (Ecuación 94), la “Diferencia coordinada tono verde-rojo (Δa^*)” (Ecuación 95), “Diferencia de la coordinada tono azul-amarillo (Δb^*)” (ecuación 96), la “Diferencia de Croma (ΔC_{ab}^*)” (Ecuación 97), la “Diferencia del ángulo de tono (Δh_{ab}^*)” (Ecuación 98).

$$\Delta L^* = L_1^* - L_0^* \quad (94)$$

$$\Delta a^* = a_1^* - a_0^* \quad (95)$$

$$\Delta b^* = b_1^* - b_0^* \quad (96)$$

$$\Delta C_{ab}^* = C_{ab1}^* - C_{ab0}^* \quad (97)$$

$$\Delta h_{ab}^* = h_{ab1}^* - h_{ab0}^* \quad (98)$$

Nota: Δh_{ab}^* no debe quedar fuera del rango de 180° , lo que puede ocurrir si la línea que une los dos colores cruza el eje a^* . En este caso, el valor de h_{ab}^* se corregirá sumando o restando 360.

La Diferencia de tono (ΔH_{ab}^*) (Ecuación 99).

$$\Delta H_{ab}^* = 2 \sqrt{C_{ab,1}^* C_{ab,2}^*} \sin\left(\frac{h_{ab}}{2}\right) \quad (99)$$

En este caso ΔH_{ab}^* es la magnitud correlativa de la percepción de una diferencia de tono.

Tomando en cuenta las anteriores expresiones, se concluye que en el sistema CIE-1976, una diferencia de color ΔE_{ab}^* de un par de muestras se define según las ecuaciones 100-102.

$$\Delta E_{ab}^* = \sqrt{(\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2} \quad (100)$$

$$\Delta E_{ab}^* = \sqrt{(\Delta L^*)^2 + (\Delta C_{ab}^*)^2 + (\Delta H_{ab}^*)^2} \quad (101)$$

$$\Delta H_{ab}^* = \sqrt{(\Delta E_{ab}^*)^2 - (\Delta L^*)^2 - (\Delta C_{ab}^*)^2} \quad (102)$$

Para expresar la diferencia de color CIELAB (ΔE_{ab}^*), puede considerarse el resultado de las diferencias en claridad (ΔL^*), croma (ΔC_{ab}^*) y tono (ΔH_{ab}^*), en valores porcentuales cuyos porcentajes vienen dados por las ecuaciones 103-105.

$$\%(\Delta L^*) = 100 \left(\frac{\Delta L^*}{\Delta E_{ab}^*} \right)^2 \quad (103)$$

$$\%(\Delta C_{ab}^*) = 100 \left(\frac{C_{ab}^*}{\Delta E_{ab}^*} \right)^2 \quad (104)$$

$$\%(\Delta H_{ab}^*) = 100 \left(\frac{\Delta H_{ab}^*}{\Delta E_{ab}^*} \right)^2 \quad (105)$$

De manera que se cumple:

$$\%(\Delta L^*) + \%(\Delta C_{ab}^*) + \%(\Delta H_{ab}^*) = 100 \quad (106)$$

La sumatoria porcentual de los valores CIELAB (ΔE_{ab}^*), es un recurso muy útil, especialmente cuando se trata de establecer los niveles vinculantes en una serie de diferencias de color con respecto a una variable. En el caso de las series de tabletas recubiertas extraídas cada cierto intervalo de tiempo (variable temporal) se apresta para los análisis comparativos entre componentes.

En la década de los 70's, la industria textil tenía grandes dificultades en sostener la calidad y la uniformidad del color de sus telas, principalmente por el uso de colorantes inestables de origen inorgánico, una cantidad importante de pares de muestras acumuladas (McDonald., 1980), sirvió para desarrollar las primeras fórmulas propuestas.

Hasta el año 1977, en la industria norteamericana había unas 20 diferentes fórmulas para determinar las diferencias de color, después de esta fecha el 92 % de ellas adoptó el CIELAB como su estándar para diferenciar colores, lo cual fue un importante logro para la época. Después de la propuesta de CIELAB, también hubo nuevas fórmulas con excelentes resultados, solo recordar algunas como la BFD y la CMC. Esta última fue recomendada por el comité de medición del color de la "Society of Dyers and Colorists" (Reino Unido), y fue integrada como estándar en la ISO (Clarke, 1984).

En 1995 apareció la fórmula CIE94, con una base más robusta, corrigiendo algunos errores de CIELAB. En el año 2001 hizo su aparición la CIEDE2000, con una estructura similar a la

fórmula BFD. Esta última fórmula tiene mejoras sustanciales con respecto a sus antecesoras, y se considera en la actualidad la propuesta más avanzada de todas.

Hoy en día, entre otras fórmulas que se consideran igualmente propuestas avanzadas están la fórmula alemana DIN99 y adoptada en el estándar DIN6176. En 2006, con base en una propuesta de la CIECAM02, aparecieron las fórmulas CAM02-SCD, CAM02-LCD, y CAM02-UCS. Otras recientes son las RIT-DuPont, e IPTEUC para solo mencionar algunas.

Alcances de la fórmula CIEDE2000, propuesta por el Comité Técnico 1-47 de la CIE, han sido muy amplios, a pesar de la mayor complejidad, los ajustes realizados en ellas a partir de las propuestas anteriores de la CIE, han tenido una muy buena aceptación, y su desempeño frente a la fórmula STRESS (Ítem 2.6.6) han sido los mejores.

Aunque es de esperar que haya nuevas actualizaciones y mejoras (Gaurav Sharma, 2001), actualmente es la fórmula que mejor desempeño tiene. En el proyecto se ha optado por la aplicación de esta fórmula, al considerarse que su empleo se ajusta a las necesidades de precisión y exactitud que se requerían.

La fórmula CIEDE2000 o ΔE_{00} se determina según la ecuación 107.

$$\Delta E_{00} = \sqrt[2]{\left(\frac{\Delta L'}{K_L S_L}\right)^2 + \left(\frac{\Delta C'}{K_C S_C}\right)^2 + \left(\frac{\Delta H}{K_H S_H}\right)^2 + R_T \left(\frac{\Delta C'}{K_C S_C}\right) \left(\frac{\Delta H'}{K_H S_H}\right)} \quad (107)$$

Donde:

$$\Delta L' = L_1^* - L_2^* \quad \text{y} \quad L' = L^* \quad (108)$$

$$\bar{L} = \frac{(L_1^* + L_2^*)}{2} \quad \text{y} \quad \bar{C} = \frac{(C_1^* + C_2^*)}{2} \quad (109)$$

$$\bar{C}' = \frac{(C_1' + C_2')}{2} \quad \text{y} \quad \Delta \bar{C}' = (C_1' - C_2') \quad (110)$$

$$C_1' = \sqrt{a_1'^2 + b_1'^2} \quad \text{y} \quad C_2' = \sqrt{a_2'^2 + b_2'^2} \quad (111)$$

$$a_1' = a_1^* + \frac{a_1^*}{2} \left(1 - \sqrt{\frac{\bar{C}^{\cdot 7}}{\bar{C}^{\cdot 7} + 25^7}}\right) \quad (112)$$

$$a_2' = a_2^* + \frac{a_2^*}{2} \left(1 - \sqrt{\frac{\bar{C}^{\cdot 7}}{\bar{C}^{\cdot 7} + 25^7}}\right) \quad (113)$$

Los factores paramétricos bajo condiciones de referencia en los que usualmente adquieren los valores de 1 (Ecuación 114).

$$K_L = K_C = K_H = 1 \quad (114)$$

El Índice de compensación de la Claridad (S_L)

$$S_L = 1 + \frac{0,015(\bar{L} - 50)^2}{\sqrt{20 + (\bar{L} - 50)^2}} \quad (115)$$

Índice de compensación del Croma (S_C)

$$S_C = 1 + 0,045C \quad (116)$$

Índice de compensación del Matiz (S_H)

$$S_H = 1 + 0,015CT \quad (117)$$

Donde:

$$T = 1 - 0,17 \cos(\bar{h}' - 30^\circ) + 0,24 \cos(2\bar{h}') + 0,32 \cos(3\bar{h}' + 6^\circ) - 0,20 \cos(4\bar{h}' - 63^\circ) \quad (118)$$

$$h'_1 = \text{atang2}(b_1^*, a_1') \quad \text{mod } 360^\circ \quad (119)$$

$$h'_2 = \text{atang2}(b_2^*, a_2') \quad \text{mod } 360^\circ \quad (120)$$

$$\Delta h' = \begin{cases} h'_2 - h'_1 & |h'_1 - h'_2| \leq 180^\circ \\ h'_2 - h'_1 \pm 360^\circ & |h'_1 - h'_2| > 180^\circ, \quad h'_2 - h'_1 \end{cases} \quad (121)$$

Nota: Cuando C_1' o C_2' son cero, Δh también es irrelevante ya que tiende a cero.

$$H' = 2\sqrt{C_1' C_2'} \sin\left(\frac{\Delta h'}{2}\right) \quad (122)$$

Nota: Cuando C_1' o C_2' son cero, \bar{H} también $\Delta h'$ no se divide entre 2 (Ecuación 123).

$$\Delta H' = \begin{cases} (h'_2 - h'_1)/2 & |h'_1 - h'_2| \leq 180^\circ \\ \frac{h'_2 - h'_1 + 360^\circ}{2} & |h'_1 - h'_2| > 180^\circ, \quad h'_2 - h'_1 > 360^\circ \\ \frac{h'_2 - h'_1 - 360^\circ}{2} & |h'_1 - h'_2| > 180^\circ, \quad h'_2 - h'_1 \geq 360^\circ \end{cases} \quad (123)$$

El índice de rotación de tono (RT), se utiliza para tratar la problemática de la región azul (ángulos de tono cercanos a 275 °) (Ecuación 124).

$$R_T = -2 \sqrt{\frac{\bar{C}^{.7}}{\bar{C}^{.7} + 257}} \sin \left[60^\circ \cdot \exp \left(- \left[\frac{\bar{H}' - 275^\circ}{25^\circ} \right] \right) \right] \quad (124)$$

2.6.5 La fórmula MCDM

La fórmula del promedio de las diferencias de color respecto al color medio (MCDM: *Mean Color Difference to the Mean*) es un recurso estadístico muy utilizado para determinar un valor representativo de un grupo de muestras, según el sistema CIELAB ya sea que se midan valores entre diferentes muestras, o en una sola muestra. Su fórmula en el sistema CIELAB para el ΔE^*_{ab} es según la ecuación 125.

$$MCDM = \frac{\sum_{i=1}^n \sqrt{(L_i^* - \bar{L}^*)^2 + (a_i^* - \bar{a}^*)^2 + (b_i^* - \bar{b}^*)^2}}{n} \quad (125)$$

$$MCDM = \sum_{i=1}^n \Delta E^*_{abi} \quad (126)$$

Dónde: “n” = es el número de muestras y

$$\bar{L}^* = \sum_{i=1}^n \frac{L_i^*}{n}, \quad \bar{a}^* = \sum_{i=1}^n \frac{a_i^*}{n}, \quad \bar{b}^* = \sum_{i=1}^n \frac{b_i^*}{n}$$

El MCDM, es utilizado como una aproximación al volumen de un elipsoide calculada con la ecuación 103, utilizando la fórmula de diferencias de color (Bilmeyer, 1981). El MCDM es el radio de una esfera con un 95 % de límite de confianza. Se ha calculado para casos específicos las diferencias significativas entre mediciones de diferentes muestras (o intra muestras), tanto para valores ΔE CIELAB como para ΔE_{00} .

En el caso de ΔE_{00} la MCDM se define según la ecuación 107 (Dedijer, y otros, 2017). Si tomamos en cuenta los valores de las fórmulas del ΔE_{00} , la fórmula para el MCDM toma la forma de la ecuación 128⁴.

$$MCDM = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \Delta E_{00i} \quad (127)$$

$$= \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \sqrt{\left(\frac{(L'_i - \bar{L})}{K_L S_L}\right)^2 + \left(\frac{(C'_i - \bar{C}')}{K_C S_C}\right)^2 + \left(\frac{2\sqrt{C'_i - \bar{C}'} \sin\left(\frac{h'_i - \bar{h}}{2}\right)}{K_H S_H}\right)^2} + R_T \left(\frac{(C'_i - \bar{C}')}{K_C S_C}\right) 2 \left(\sqrt{C'_i - \bar{C}'}\right) \sin\left(\frac{h'_i - \bar{h}}{2}\right) \quad (128)$$

2.6.6 La fórmula STRESS

La evaluación objetiva de las diferentes fórmulas para diferenciar colores ha sido uno de los principales elementos de discusión en los últimos años. (Melgosa, 2013) han revisado recientemente el desempeño de las principales fórmulas de diferencias de color, y se ha sugerido el índice STRESS para una evaluación objetiva de diferentes fórmulas (Ecuación 129).

$$STRESS = 100 \left(\frac{\sum (\Delta E_i - F_1 \Delta V_i)^2}{\sum F_1^2 \Delta V_i^2} \right) \quad \text{con} \quad F = \frac{\sum \Delta E_i^2}{\sum \Delta E_i \Delta V_i} \quad (129)$$

Donde ΔV es la diferencia visual.

El siguiente paso es calcular el parámetro F (Ecuación 133).

$$F = \left(\frac{STRESS_A}{STRESS_B} \right)^2 \quad (130)$$

De modo que se cumple:

1. La fórmula de diferencia de color A es significativamente mejor que B cuando $F < FC$.
2. La fórmula de diferencia de color A es significativamente más pobre que B cuando $F > 1 / FC$.
3. La fórmula de diferencia de color A es insignificamente mejor que B cuando $FC \leq F < 1$.
4. La fórmula de diferencia de color A es insignificamente más pobre que B cuando $1 < F \leq 1 / FC$.
5. La fórmula de diferencia de color A es igual a B cuando $F = 1$.

⁴ En algunos casos se preferirá la forma euclidiana de ΔE^*_{ab} a la forma refinada del ΔE_{00} por la simplicidad de los cálculos, cuando de lo que se trata no es la precisión del diferencial cromático, entre muestras de tabletas homogéneas.

6. donde FC es el valor crítico de la distribución F de dos colas con un 95 % de confianza.
7. Nivel y $(N - 1, N - 1)$ grados de libertad.

Con base en lo anterior se puede diferenciar entre las distintas fórmulas de diferencias de color (Figura 4) donde las fórmulas más cercanas a cero implican un mejor desempeño en el índice STRESS.

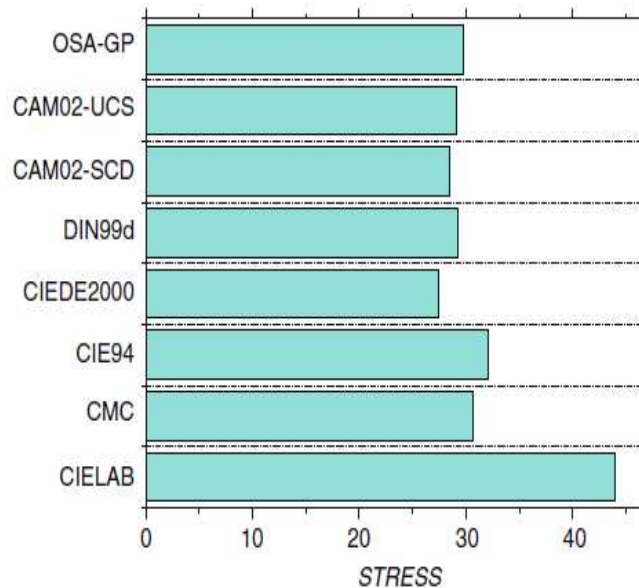


Figura 4. Valores de STRESS calculados utilizando diferentes fórmulas de diferencia de color para el conjunto de datos combinado empleado en el desarrollo de CIEDE2000. Fuente M. Melgosa.

La fórmula Stress fue utilizada únicamente con el propósito de comparar el desempeño especialmente las fórmulas CIELAB y CIE2000, entre las fórmulas de diferencias de color más utilizadas en las últimas décadas, y que son empleadas en este documento de investigación.

Capítulo III: Materiales y Metodología

La aplicación de los materiales y métodos utilizados en este proyecto se pueden dividir en tres fases. En la primera fase se prepararon los núcleos farmacéuticos acordes con las características y especificaciones que permitieran obtener una base estandarizada a lo largo de los experimentos realizados. En la segunda fase se prepararon y aplicaron las distintas mezclas de recubrimiento, así como la extracción de muestras del bombo de recubrimiento. En la tercera fase se aplicaron los diferentes métodos experimentales de caracterización de las tabletas farmacéuticas recubiertas.

3.1 Manufactura de núcleos farmacéuticos

El proceso de manufactura de núcleos farmacéuticos, constituye el primer paso en la obtención de las tabletas necesarias para las pruebas de laboratorio del proyecto. La importancia de este proceso radica en la necesidad de manufacturar comprimidos con características tales que, su variabilidad dimensional, estructural, morfológica, superficial, fisicoquímica, y apariencia visual sean las mínimas posibles. En esta fase se debe garantizar que las pruebas que se realicen sobre ellas, sean afectadas lo menos posible por los factores del proceso de manufactura.

3.1.1 Planificación general del proceso de manufactura de núcleos

La fase de planificación implica la determinación y selección de las características, las cantidades, las propiedades, la formulación y los procedimientos necesarios para la manufactura de los núcleos. También incluye la selección de los equipos (Apéndice A), la obtención de materiales (Apéndice C), la definición del cronograma de trabajo, y en general, toda la logística necesaria para llevar a cabo la manufactura exitosa de los núcleos necesarios y suficientes para las pruebas durante todo el proyecto.

El propósito de esta etapa consistió en calcular y planificar la fabricación de un número suficiente de tabletas placebo para las diferentes pruebas, que permitieran generar lotes aproximados de tabletas, de dimensiones estándares y uso común en el mercado, de tal manera que en su posterior recubrimiento pudieran establecerse los grupos necesarios y suficientes para la extracción regular de muestras para los fines de investigación. Estos lineamientos generales se mantuvieron a lo largo de toda la investigación, permitiendo mantener la base experimental del proyecto bajo parámetros controlados.

Esta primera planificación general incluyó la determinación de las dimensiones y características morfológicas del tipo de núcleo a preparar y sus componentes, además de los métodos y equipos necesarios a utilizar durante su proceso de manufactura. También en esta etapa se definieron el tamaño de los lotes, las pruebas de calidad que se aplicarían, y otros aspectos logísticos como almacenamiento, conservación y transporte de los mismos.

3.1.2 Características dimensionales y morfológicas del núcleo

Por razones económicas en el proceso de manufactura, el volumen y facilidad en la deglución de los comprimidos, se recomiendan los núcleos con formas circulares, biconvexas, así como elipsoides y figuras oblongadas. Las formas circulares y planas, son menos comunes, y acarrear mayores dificultades de manufactura, son frecuentes las rupturas durante la extracción de los núcleos, y en los procesos de recubrimiento, y tienen dificultades en la circulación en el bombo de recubrimiento.

La literatura especializada, ha establecido que, las dimensiones más aconsejables para las formas circulares biconvexas, contemplan, que el radio de la parte biconvexa esté a 1,5 veces o menos el tamaño del diámetro; y el ancho del canto entre 0,6 mm-0,12 mm (Bauer., 1998). Las formas y dimensiones recomendadas, facilitan que la aspersion del líquido de recubrimiento, fluya uniformemente dentro del bombo de recubrimiento y sea mejor distribuido entre la cama de tabletas. También tiene efectos positivos sobre la optimización y la productividad durante el proceso de recubrimiento.

Aunque no se tiene un dato exacto de consumo mundial de tabletas comercializadas, según sus características morfológicas y dimensionales (Shegokar, 2015), la experiencia, de la Facultad de Farmacia de la UCR con industrias farmacéuticas exportadoras de medicamentos comprimidos, radicadas en el suelo nacional, así como la experiencia del laboratorio de Investigación y Desarrollo de la Industria Calox, indica que un tipo común es la tableta biconvexa entre 5 mm y 10 mm de diámetro.

Se determinó que las tabletas más apropiadas serían tabletas circulares biconvexas de 6,5 mm de diámetro, para las cuales se utilizaron los troqueles respectivos del laboratorio de tecnología farmacéutica industrial de la Facultad de Farmacia de la UCR. También se utilizaron tabletas de forma triangular proporcionadas por la empresa Calox.

3.1.3 Composición de los núcleos

La fórmula de los componentes de los núcleos (excipientes) que se utilizaron en la investigación, se basa en una fórmula genérica (Tabla 3) utilizada en el mercado.

Tabla 3

Fórmula de los núcleos de prueba⁵

| Excipiente | Masa por unidad (mg) | Masa por unidad (%) |
|--------------------------|----------------------|---------------------|
| Lactosa Anhidra | 62,500 | 50,00 |
| Celulosa microcristalina | 22,500 | 18,00 |
| Polivinilpirrolidona K30 | 8,750 | 7,00 |
| Almidón de Maíz | 30,000 | 24,00 |
| Estearato de magnesio | 0,625 | 0,50 |
| Talco | 0,625 | 0,50 |
| Masa Total (Tableta) | 125,000 | 100,00 |

3.1.4 Proceso de preparación del granulado

La granulación es el proceso que permite incorporar la mezcla aglutinante con los componentes debidamente distribuidos, y formar partículas homogéneas de dimensiones apropiadas para ser posteriormente secadas, calibradas y comprimidas. Entre las características que deben poseer estas partículas, está el grado de cohesión, que está vinculado con la presión de compresión en la tableteadora; la densidad aparente, que también depende del índice de porosidad, el índice de Haussner que es el cociente de la densidad aparente sobre la densidad consolidada. También debe poseer características reológicas apropiadas, tales que, la velocidad del flujo de compresión, y las deformaciones propias del comprimido permitan generar muestras con las características deseadas.

Se valoró la experiencia, en el laboratorio de tecnología Farmacéutica Industrial de la Facultad de Farmacia en la UCR, quienes tienen varios años de realizar la fabricación de núcleos mediante el proceso de granulación húmeda. Por otro lado, también se valoró que, este es uno de los métodos más utilizados por la industria para la manufactura de núcleos para recubrimiento.

Considerando lo anterior, se decidió que la granulación húmeda (Narang, 2019), debía ser el proceso seleccionado a utilizar durante el proyecto, frente a otros métodos de preparación de comprimidos.

3.1.5 La granulación húmeda

Las siguientes son las etapas de la granulación húmeda para la manufactura de los núcleos:

(a) **Selección y pesaje de componentes:** En esta etapa cada componente de la mezcla es debidamente seleccionado, y de acuerdo a la receta a desarrollar y las cantidades a procesar, se procede a pesar su masa en una balanza analítica.

⁵ Ver apéndice C: "Materiales utilizados en la manufactura de núcleos".

- (b) **Pulverización:** La etapa de pulverización es donde los componentes son desmenuzados al tamaño adecuado. Generalmente se realiza en la misma etapa de mezclado.
- (c) **Mezclado de componentes:** En esta fase, los componentes (sin los lubricantes) en polvo son mezclados.
- (d) **Fase de humectación:** La humectación con una mezcla de alcohol etílico y agua.
- (e) **Granulación:** Paso del granulado húmedo a través de una malla para obtener un tamaño uniforme previo al secado.
- (f) **Secado:** Secado en una secadora de lecho fluido.
- (g) **Tamizaje:** Tamización para eliminar componentes o gránulos gruesos.
- (h) **Mezcla:** Mezclado con los lubricantes.
- (i) **Compresión:** Compresión en una máquina tableteadora rotativa.

3.1.6 Pruebas de calidad aplicadas al proceso de manufactura de núcleos

Básicamente se requiere asegurar que los núcleos posean la menor variabilidad dimensional, masa, dureza, y humedad posible, para que su estructura matricial sea uniforme y homogénea. Adicionalmente se estableció que, las pruebas de calidad que se aplicarían y que se llevarían a cabo durante el proceso de manufactura de los núcleos serían las siguientes: (a) resistencia a la ruptura; (b) friabilidad; (c) uniformidad de peso; (d) controles de peso durante la compresión de cada lote; (e) humedad del granulado; (f) distribución granulométrica (Tamaño de partícula del granulado).

3.2 Proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas

El proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas constituye el segundo paso importante en la obtención de muestras de prueba de investigación. En esta etapa se debe realizar la preparación de la mezcla de recubrimiento, así como la aplicación de la misma sobre los núcleos en un equipo adecuado⁶. Para obtener las muestras de tabletas del proyecto, los recubrimientos se realizaron en condiciones de laboratorio, en un equipo especialmente adecuado para tal fin. Algunas muestras fueron recubiertas en condiciones de producción industrial, en equipos de procesamiento en gran escala. La ventaja de realizarlo en condiciones de laboratorio, radica en que los lotes son exclusivamente producidos para el experimento, bajo condiciones definidas, controlables y estables.

⁶ Ver apéndice D “Equipo utilizado en el proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas en laboratorio”.

3.2.1 Planificación del proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas

La fase de planificación del proceso de recubrimiento, implica la selección de los diferentes componentes (receta) que han de ser incluidos en la mezcla de recubrimiento, determinar los diferentes pasos del mezclado, incluyendo los equipos, y las variables que han de determinarse acerca de la mezcla. Finalmente incluye la determinación del proceso de aplicación del recubrimiento, la programación secuencial de los pasos y parámetros dentro del bombo de recubrimiento, junto con la previsión de todos los elementos involucrados en la producción.

Por cada uno de los diferentes lotes que se generaron a lo largo de la investigación, se calculó, con base a la cantidad de tabletas (lotes de aproximadamente un kilogramo) se procedió a calcular los componentes de la mezcla (Tabla 4), previamente determinados en una receta que se mantuvo a lo largo de la investigación.

Tabla 4

Fórmula para recubrimiento⁷

| Excipiente | Masa por unidad (g) | Masa por unidad (%) |
|----------------------------|---------------------|---------------------|
| HPMC | 20,00 | 8,00 |
| PEG 6000 | 1,50 | 0,60 |
| TiO ₂ | 1,50 | 0,60 |
| Colorante (pigmento) | 1,00 | 0,40 |
| Agua hasta completar 250 g | 226,00 | 90,40 |
| Masa Total (Por Lote) | 250,00 | 100,00 |

En el caso de los recubrimientos preparados con premezclas Opadry®, estos tienen su propia recomendación acerca los contenidos de agua y otros excipientes.

3.2.2 Elaboración de las mezclas de recubrimiento

Las mezclas de recubrimiento no se aplican sobre los núcleos inmediatamente después de elaborados. La razón del desfase entre el recubrimiento y la elaboración de los núcleos es porque estos, aún después de algunas horas de elaborados, pueden emitir vapores residuales de los componentes volátiles del núcleo, presentar problemas de laminado o decapado (*Capping*), tener variaciones morfológicas y dimensionales mínimas en este periodo. Dichas variaciones se asocian con el descenso de la temperatura, luego del proceso de tableteo. De ahí que las mezclas de recubrimiento se elaboran de uno a tres días después de la elaboración del núcleo.

Los pasos para la puesta a punto de la mezcla de recubrimiento son:

⁷ Ver apéndice E: Materiales utilizados en la mezcla de recubrimiento de tabletas farmacéuticas en laboratorio

- a) El primer paso en la planificación de la elaboración de las mezclas de recubrimiento es el cálculo de las cantidades necesarias de todos sus componentes para el recubrimiento del lote de núcleos que se va a procesar (Tabla 4), que generalmente se realiza con base en el área de la tableta y en la masa total de los núcleos a utilizar (Kurth H. Bauer, 1998).
- b) La preparación de la mezcla de recubrimiento incluye la selección de excipientes, sin el colorante, mezclarlos adecuadamente, la disolución de la mezcla en agua purificada, y la eliminación de grumos. La mezcla de recubrimiento también debe homogeneizarse con el instrumento apropiado, agregar los colorantes y asegurarse la completa disolución en la mezcla.
- c) En caso que se detecten grumos o espuma, se debe aplicar un mayor nivel de homogeneización. Proceder a filtrar la mezcla, y determinar la masa resultante. Antes de introducir la mezcla en el equipo de recubrimiento, la viscosidad de la mezcla debe ser verificada para asegurarse que el equipo tenga los parámetros adecuados.
- d) Finalmente, deben asegurarse las condiciones de calidad (color, viscosidad, contenido de grumos, espuma) de la mezcla de recubrimiento.

3.2.3 El proceso de recubrimiento

Incluye la planificación del PRTF, la preparación y puesta a punto del equipo, la extracción de muestras y la aplicación del control de calidad al proceso de recubrimiento (Figura 5).

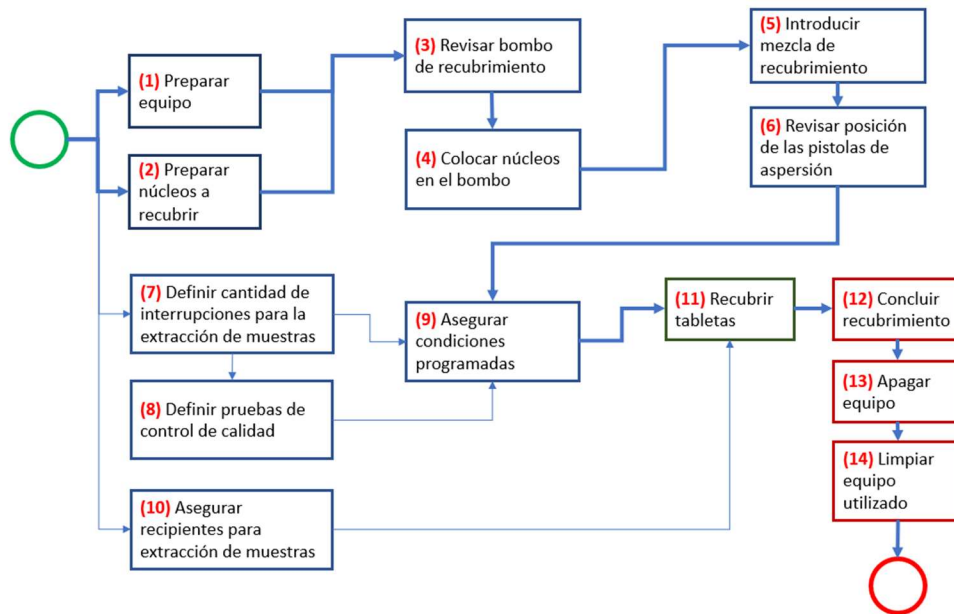


Figura 5. Diagrama de flujo del proceso de recubrimiento.

Descripción del proceso de recubrimiento

1. Preparación del equipo de recubrimiento experimental SolidLab-1 Hüttlin®, diseñando el programa de recubrimiento (o seleccionando el programa, en caso de estar previamente preparado) con la secuencia de tareas a desarrollar, ingresando los datos del lote a recubrir.
2. Preparación de los núcleos a recubrir, que incluye la verificación de la masa que se va a recubrir, cernir los núcleos para eliminar el polvillo presente, que puede incluir aplicar una aspiradora y una rejilla para cernir.
3. Revisión de que el bombo de recubrimiento no contenga residuos, trazas de anteriores trabajos, o superficies oxidadas.
4. Colocación de los núcleos en el bombo de recubrimiento, y comienzo de la fase de precalentamiento, que se prolonga hasta alcanzar la temperatura prevista para el proceso de recubrimiento (Precalentamiento 35 °C, Salida de aire 62,1 °C), y alcanzar un volumen de aire de salida de 30 m³/h. Velocidad del Bombo 24 rpm, Presión de aire de pulverización 1,5 bar, con una aspersion de 100 mbar. (aire de pulverización). Salida de la bomba debe estar a un 15 %.
5. Introducción de la mezcla de recubrimiento previamente preparada, en un recipiente (generalmente un vaso de precipitado) con un agitador magnético, que se mantendrá girando a velocidad constante en todo el proceso de recubrimiento. Se debe asegurar que los conductos de alimentación de la mezcla de recubrimiento estén debidamente acoplados hasta el sistema de aspersion, para la activación de la bomba peristáltica, con el flujo adecuado.
6. Revisión de la posición de las pistolas de aspersion, y aseguramiento de la adecuada salida del líquido de recubrimiento.
7. Definición de la cantidad de interrupciones del proceso para la extracción de muestras, así como de la cantidad de muestras por interrupción. El cálculo del tiempo entre los intervalos debe estar definida a partir del momento en que se inicia la aspersion de la mezcla, de preferencia en forma equidistante.
8. Definición de las pruebas de control de calidad que serán necesarias a lo largo de todo el proceso de recubrimiento. Generalmente las pruebas serán el control de la masa promedio según la cantidad de muestras extraídas. Control visual de la superficie de las tabletas, para identificar posibles anomalías en el proceso.
9. Aseguramiento de que las condiciones programadas en el SolidLab-1 se alcancen adecuadamente, antes y durante todo el proceso de recubrimiento. Paralelamente se deberá mantener la vigilancia sobre el flujo de la mezcla de recubrimiento, del adecuado funcionamiento de la bomba peristáltica, de las boquillas de las pistolas de aspersion, y de las temperaturas alcanzadas en las diferentes áreas de control, entre otros aspectos.

10. Aseguramiento de los recipientes donde se depositarán las muestras extraídas con su debida identificación. Las muestras deberán permanecer aireadas por al menos 20 min después de extraídas para facilitar su enfriamiento, y la liberación de los posibles vapores que puedan afectar las muestras extraídas.
11. Proceso de recubrimiento de las tabletas según los procedimientos preestablecidos.
12. Conclusión del proceso de recubrimiento, en donde el equipo tendrá unos minutos para completar la última fase programada. Al cabo de la cual, se deberán extraer todas las tabletas recubiertas que hayan quedado en el bombo, asegurándose su identificación como tabletas recubiertas saturadas.
13. Apagado del equipo de recubrimiento, y del tanque auxiliar del aire comprimido.
14. Limpieza de todo el equipo, según el protocolo de laboratorio.

3.3 Instrumentación y metodología para la caracterización de los recubrimientos

El proceso de caracterización de los recubrimientos, consiste en la determinación y comportamiento de los principales atributos de las tabletas farmacéuticas recubiertas, durante el proceso de recubrimiento, desde su introducción inicial como núcleos, hasta completar el proceso de recubrimiento en su nivel de mayor saturación o grosor. La caracterización se concentró en los atributos físicos como la masa, el volumen, el grosor de la capa de recubrimiento, así como los atributos óptico-visuales respectivos mediante distintas técnicas y procedimientos experimentales⁸.

3.3.1 Caracterización de los atributos físicos

Las mediciones de las masas de las muestras se realizaron en balanzas analíticas calibradas. Los análisis de variación y probabilidad, así como las derivaciones de simulación fueron comparados con los resultados de las mediciones de masa reales. La masa de una parte de las muestras, también fueron medidas con el Hard Tester Hardness TBH 125 Series⁹, propiedad del laboratorio de investigación y desarrollo la compañía Calox.

Para la medición empírica del grosor de la capa de recubrimiento (TCL) se utilizó la técnica de microscopía óptica confocal del Microscopio DXR ThermoFisher® del Laboratorio de Espectroscopia Molecular, Imagen y Color (LEMIC) del ITCR, mediante la encapsulación previa de las tabletas en matrices poliméricas. Dichas matrices fueron desgastadas hasta exponer los perfiles del recubrimiento y del núcleo en el diámetro principal de la tableta. De esta manera se realizaron mediciones directas sobre las imágenes y, se determinaron los valores en micrómetros. Adicionalmente, con ayuda de las microfotografías tomadas con el SEM Hitachi TM-1000, se pudieron determinar la distribución de tamaños de las gotas que posteriormente fueron utilizadas en la simulación computacional. De esta caracterización fue posible derivar los cambios volumétricos a lo largo del PRTF. Finalmente, con algunas de las tabletas se midió la diferencia entre los diámetros, de un mismo lote a lo largo del PRTF utilizando el mismo Hard Tester.

Las mediciones de la dureza, que se realizaron en algunas tabletas recubiertas, fueron realizadas en el Hard Tester mencionado anteriormente, mientras que las pruebas de dureza, durante la manufactura de núcleos, fueron realizadas en un durómetro Erwka TB24, del laboratorio de tecnología farmacéutica de la UCR.

Las medidas de rugosidad superficial, fueron realizadas en un perfilómetro de Zeta instruments®, del laboratorio Institucional de Microscopía (LIM) del ITCR.

⁸ Ver apéndice F: “Equipo utilizado en la caracterización de tabletas farmacéuticas”.

⁹ Ver apéndice F: “Equipo utilizado en la caracterización de tabletas farmacéuticas”.

3.3.2 Caracterización óptico-visual mediante análisis de reflectancias

Este tipo de caracterización busca determinar las propiedades ópticas reflectantes o absorbentes de las superficies de las tabletas recubiertas, mediante el análisis las diferencias entre la aplicación de un haz de una fuente luz conocida y la percibida.

La determinación de la medida de la reflectancia (R), el porcentaje de la reflectancia (% R) o la Densidad óptica [$D = \log_{10}(1/\%R)$], se realiza con espectrofotómetros calibrados (Avantes© y Thermo Scientific Evolution 221©). En la presente investigación, si bien se aplicó para cierto grupo de control mediciones con luz especular, la configuración seleccionada para las pruebas definitivas de reflectancia fue la reflectancia total, por cada longitud de onda (λ), en el ámbito de la radiación visible. De esta manera, en el caso de las tabletas, hizo posible, conocer ciertas características específicas según los materiales (excipientes) y colorantes de cada una, y derivar de ellas, los atributos cromáticos correspondientes.

3.3.3 Caracterización óptico-visual mediante análisis de imágenes

Los atributos cromáticos seleccionados para el análisis de color, vinculadas al espacio de color CIELAB, fueron tomadas bajo el iluminante D65, a 10°. El equipo utilizado en la determinación de los atributos cromáticos, fue el DigiEye®¹⁰, que, mediante el análisis de imágenes calibradas, puede establecer los valores X, Y, Z, L*, a*, b* y otros atributos derivados. El equipo no permite derivar directamente las medidas de reflectancia, pues el análisis se obtiene de las imágenes tomadas con una cámara fotográfica especialmente calibrada. Una ventaja del equipo, es el análisis simultáneo de múltiples muestras de tabletas recubiertas, permitiendo gran objetividad en las mediciones. Para una parte de los análisis de las tabletas, se utilizaron medidas del espacio CIELAB derivadas de las medidas de los espectrofotómetros. Las variaciones entre las diferentes muestras fueron determinadas mediante los valores de las fórmulas de las diferencias de color del sistema CIE (ΔE_{ab} y ΔE_{00})¹¹.

3.4 Apreciaciones generales sobre el diseño experimental

Las metodologías propuestas para la caracterización física, fueron determinantes en los resultados obtenidos. Permitieron generar una visión adecuada de la evolución de las distintas variables físicas a lo largo del proceso de recubrimiento. La propuesta de análisis dimensional, de masa, de reflectancia y de medición de color de los núcleos utilizados en la investigación, resultó apropiada y útil, permitiendo diferentes mediciones y la ejecución de experimentos vinculados de una manera práctica y funcional. El método estandarizado de preparación, manufactura y control cualitativo de los núcleos, resultó práctico y cien por ciento replicable a lo largo de todos los experimentos.

¹⁰ Ver apéndice F: "Equipo utilizado en la caracterización de tabletas farmacéuticas".

¹¹ Ver ítem 2.6.4 "Colorimetría diferencial en perspectiva" en este mismo documento.

Para futuros experimentos que busquen la ampliación y validación de estos resultados, se recomienda la utilización de núcleos con diferentes morfologías y dimensiones, inclusive si se desea experimentar con otro tipo de proceso de manufactura. Debido al análisis de tabletas de Sildenafil® (que tienen una forma de diamante) en todo el proceso de recubrimiento, es posible argumentar que, con los modelos de evolución generados junto con los métodos de análisis utilizados, es posible analizar otros tipos de tabletas en diferentes procesos de recubrimiento. En el caso del Sildenafil®, fue posible identificar los mismos patrones de comportamiento, que en los de forma circular biconvexa utilizados, sin embargo, es necesario implementar experimentos con tabletas de diferentes dimensiones y morfologías para validar cualquier generalización.

Las pruebas experimentales tampoco incluyeron cambios en las variables del entorno, ni del proceso de manufactura de núcleos, ni del proceso de recubrimiento, por lo que este campo, está abierto para ampliar el conocimiento propio de los procesos involucrados y el entorno de manufactura.

La variabilidad de la masa, la dureza y otras características dimensionales de los núcleos, producto de las limitaciones del proceso de manufactura, fue plenamente identificada y tipificada, de modo que, sus efectos fueron claramente rastreados a lo largo del proceso de recubrimiento.

La dinámica del flujo de las tabletas seleccionadas, en el bombo de recubrimiento, resultó idónea, y permitió que, la aspersion aleatoria sobre el lecho fluido, fuese uniforme, de modo que, la extracción aleatoria de las muestras, en periodos equidistantes, resultó apropiada.

Otro aspecto, que influyó positivamente en la reproducibilidad de los experimentos, fue la utilización de un equipo de laboratorio para el recubrimiento de las tabletas farmacéuticas, que, a diferencia de la mayor parte de los equipos industriales de recubrimiento masivo, permitió que se controlasen y programasen con mayor precisión, una gran cantidad de variables determinantes durante el proceso de recubrimiento.

La propuesta de utilizar una composición química estandarizada para la mezcla de recubrimiento, permitió identificar las diferencias óptico visuales, producto de la utilización de los diferentes pigmentos, manteniendo estables los demás componentes de la mezcla.

Sin embargo, no se analizaron los efectos de los diferentes pigmentos en las mezclas de recubrimiento, en parámetros importantes de la mezcla como la densidad, la viscosidad o la tensión superficial, parámetros que cabe suponer que tienen una influencia en la velocidad del flujo de la mezcla en el sistema de circulación, en el tamaño de las gotas, en la densidad del recubrimiento, entre otras posibilidades. Por estas razones, en una eventual ampliación experimental de los resultados, podrían considerarse los parámetros reológicos de las mezclas de recubrimiento, al utilizar distintos pigmentos en el sistema de aspersion aleatoria en el proceso de recubrimiento de las tabletas.

Se evidenció que algunos de los pigmentos utilizados en los primeros recubrimientos eran sensibles a las fuentes de luz utilizadas para el análisis de las reflectancias, por lo que se generaron efectos indeseados en los resultados experimentales. De ahí que, para la selección posterior de pigmentos en experimentos similares, debe considerarse la resistencia a la luz de los pigmentos a utilizar, así como la posible influencia de los instrumentos, y las configuraciones de observación sobre las tabletas.

El análisis micrográfico de la superficie de las tabletas mediante el SEM utilizado, afectó las muestras sometidas a evaluación. Cuando el instrumento acercó su mecanismo óptico para ampliar las imágenes, hizo explotar o alterar las burbujas formadas por las gotas depositadas en su superficie. Igualmente, las muestras sometidas a observación, al ser revisadas por segunda ocasión, horas después, mostraron una superficie totalmente reseca y resquebrajada inutilizando las muestras. De ahí la recomendación de evitar, en el futuro, este tipo de análisis sobre las superficies de las tabletas farmacéuticas, especialmente con aumentos más allá de 400X.

Las medidas de la evolución de la dureza y de la rugosidad superficial, en relación con otras variables físicas y óptico-visuales, requieren de una mayor profundización experimental que no fue posible abarcar en la presente investigación, por lo que constituye un campo de investigación que promete interesantes aplicaciones prácticas dentro de la industria farmacéutica.

Resultados parciales, de someter tabletas recubiertas a diferentes tiempos de exposición a la radiación UV, mostraron cambios y degradación de atributos cromáticos superficiales. Sin embargo, se consideró que esta línea de investigación, constituía una dirección diferente a los objetivos propuestos, y no se profundizó en ellos. Por lo que, una eventual ampliación de la investigación, sobre los resultados obtenidos con la radiación UV, podría tener como objetivo, determinar sus efectos físicos, y óptico-visuales a corto y mediano plazo, sobre los distintos componentes de las tabletas, en especial sobre los pigmentos utilizados en las tabletas farmacéuticas recubiertas, hasta generar un modelo predictivo de los efectos exógenos sobre las mismas.

Las técnicas y metodologías propuestas para la caracterización óptico-visual, de los recubrimientos, constituyeron el eje central de la investigación, que, respaldados por una sólida base teórica, permitieron establecer y determinar el comportamiento de las propiedades cromáticas a lo largo del proceso de recubrimiento. La metodología implementada también permitió establecer las diferencias y ventajas relativas entre los análisis por reflectancias y los análisis de imágenes calibradas.

Se establecieron las ventajas prácticas y metodológicas, de los análisis de los atributos cromáticos mediante imágenes, sobre los análisis de reflectancias. Que, aunque los segundos, mantienen su indiscutible primer lugar en la captura de los valores reales de los atributos reflectantes o absorbentes de la superficie de las tabletas, los primeros mantienen una amplia ventaja en el cumplimiento de los objetivos trazados por las PAT, y sobre todo porque se trata de una metodología intuitiva, para los expertos de recubrimiento, que rivaliza con las metodologías más avanzadas de caracterización.

De modo que, el paso siguiente a la investigación que nos ocupa, es justamente la aplicación práctica de modelos de toma de decisiones por imágenes, en procesos de recubrimiento, apoyándose en los hallazgos y conclusiones generados en esta investigación.

Capítulo IV: Caracterización del recubrimiento

La caracterización de los recubrimientos que son depositados mediante la aspersión aleatoria durante el proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas, desde que el núcleo es introducido en el equipo de recubrimiento hasta el nivel donde cumple las funciones para las cuales fue diseñado, pasa por determinar, no solo la evolución de los parámetros físicos que identifican a la tableta, como el tamaño o la masa, sino también otros parámetros relacionados con la aplicación de soluciones mediante métodos ópticos.

Algunas relaciones se estudiarán en los capítulos siguientes y podrían permitir el análisis del sistema de forma no destructiva durante el proceso de recubrimiento. Entre las principales características que es posible dar seguimiento con esas peculiaridades están la masa y el espesor o grosor de la capa de recubrimiento (TCL), que pueden ser determinadas directa o indirectamente mediante parámetros ópticos.

4.1 Modelo teórico de la variación del espesor y masa del recubrimiento

Durante el proceso de recubrimiento, ocurren cambios en las dimensiones, el volumen y la masa de las tabletas recubiertas. Al vincular estos cambios con las variaciones en otras características de las tabletas, como las ópticas, permite establecer una relación multivariable para un posible modelo del proceso. De ahí que, el establecimiento de la relación teórica entre ellas constituye un primer paso en la búsqueda de ese modelo.

4.1.1 Relación entre el volumen y las dimensiones de la tableta recubierta

Las medidas de volumen del núcleo (V_n) se calculan mediante la fórmula de diferencias de volumen¹² (Figura 6).

Para un grupo de tabletas, se determinaron las dimensiones de los núcleos, pero también de las tabletas recubiertas en distintos instantes del proceso. Con esta información se estableció su evolución, considerando un núcleo de dimensiones medias.

$$l_0 = 0,25 \text{ mm} \quad h_0 = 0,1 \text{ mm} \quad a_0 = 0,35 \text{ mm}$$

Siguiendo la ecuación final del cambio de volumen (Ecuación 147), la ecuación del cambio del volumen sería (Ecuación 131).

$$\frac{3}{\pi} \Delta V = 7d^3 + 5,55 d^2 + 1,5 d \quad (131)$$

¹² Ver apéndice B "Fórmula para calcular el aumento de volumen de tabletas"

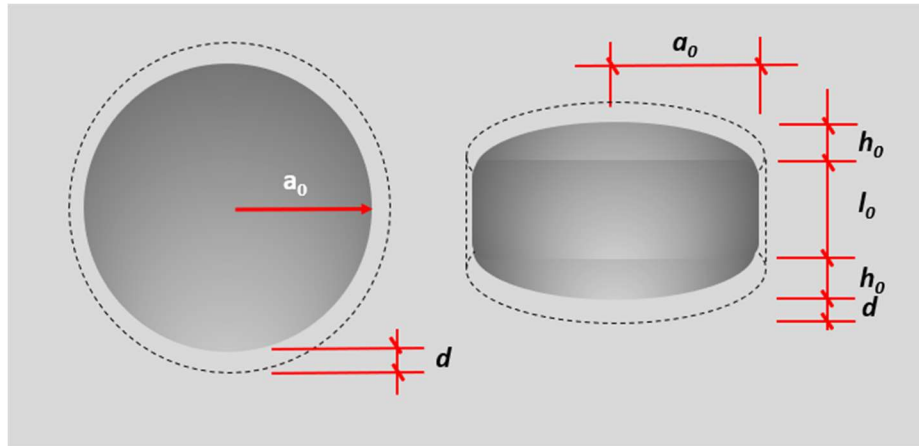


Figura 6. Dimensiones del núcleo (a_0 , l_0 , h_0) y las recubiertas aumentando en un promedio de grosor " d " (TCL promedio).

Con base en la ecuación anterior (Ecuación 131), al evaluar espesores desde 0,01 mm a 0,046 mm (que es un intervalo de valores típicos), para obtener varios puntos y graficar los resultados (Figura 7), se muestra una tendencia casi lineal.

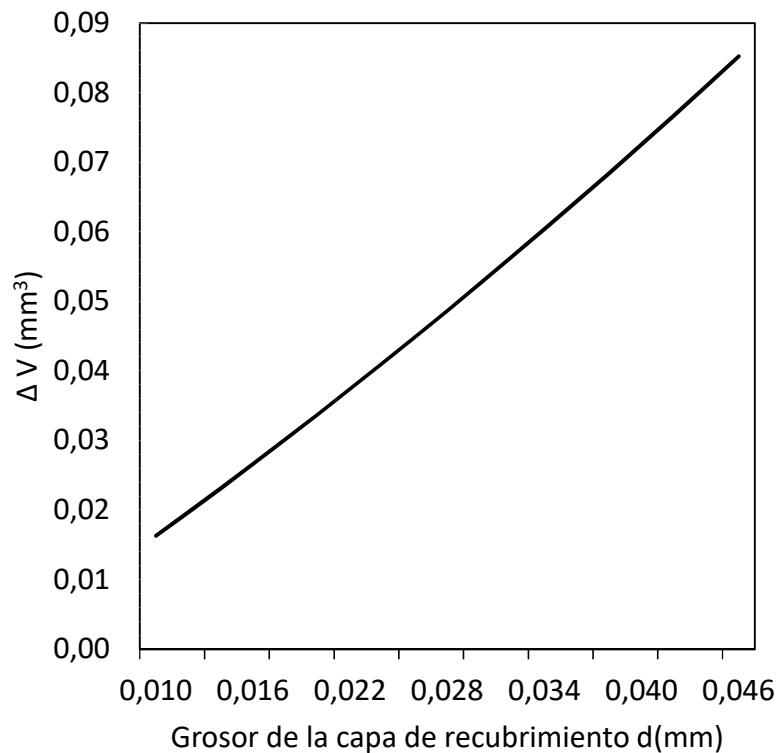


Figura 7. Espesor de la capa de recubrimiento en función del cambio del cambio de volumen de la tableta.

Para obtener la relación del espesor en términos del cambio del volumen, se decide despejar el espesor d mediante el programa Wolfram Alpha (Ecuación 132)

$$d = 0,0048770 \frac{\sqrt[3]{313,05\sqrt{3528000\Delta V^2 + 1019648\Delta V + 73677} + 588000\Delta V + 84971}}{0,3243} - 0,26429 \quad (132)$$

Se evalúa con cambios de volumen desde 0,015 mm³ a 0,105 mm³ para obtener espesores en la región de estudio y graficar los puntos obtenidos (Figura 8).

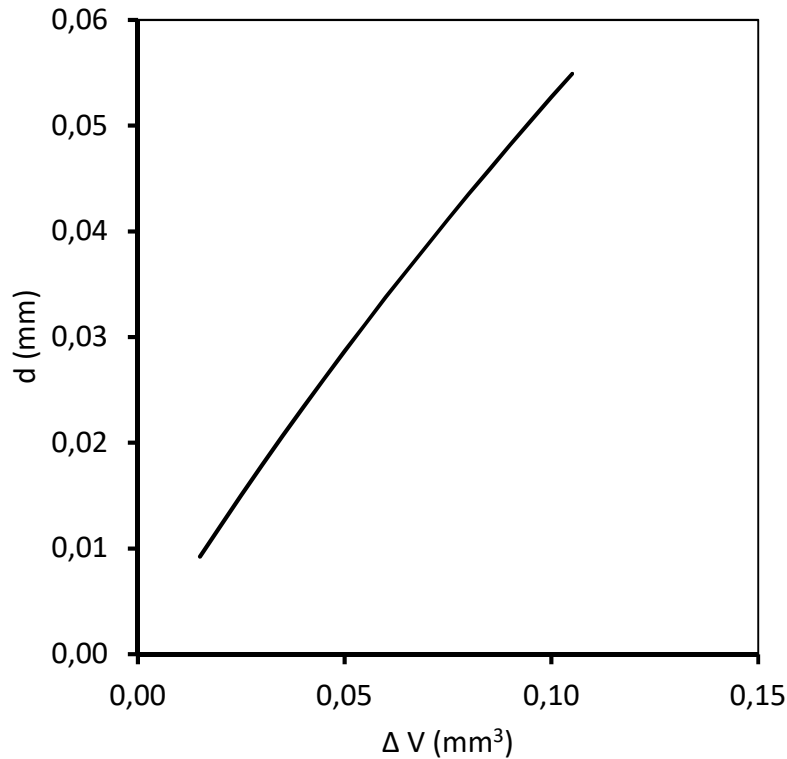


Figura 8. La relación del cambio de volumen de las tabletas en función del espesor de las mismas.

Como se observa en la gráfica (Figura 8) esta curva se puede relacionar con una función cuadrática por medio de regresión lineal ($y = -0,8483x^2 + 0,6078x + 0,0004$ para un $R^2 = 1$). De tal modo que, la curva de tendencia con una correlación de 1 de modo que el espesor puede expresarse como una función cuadrática del cambio de volumen (Ecuación 133)

$$d = -0,8483\Delta V^2 + 0,6078\Delta V + 0,0004 \quad (133)$$

4.1.2 Relación entre la densidad, la masa y el volumen

Hay una relación entre la densidad de la mezcla de recubrimiento con las variables de masa y volumen, si se considera que la densidad (ρ) es constante a lo largo de un proceso de recubrimiento (r) en función de la masa (m) y el volumen (V) de las tabletas (Ecuación 134).

$$\rho_r = \frac{\Delta m_r}{V_r} \quad (134)$$

De modo que en un tiempo (t) determinado de recubrimiento, el volumen del recubrimiento puede describirse mediante la ecuación 135.

$$V_{tr} = V_t - V_0 = \frac{\Delta m_{tr}}{\rho_r} \quad (135)$$

4.1.3 Relación de la masa con el tiempo

Puesto que el flujo de masa sobre la cama de tabletas en el bombo de recubrimiento es constante, el aumento de masa con el tiempo debería ser constante. Por esta razón, se puede establecer la siguiente igualdad de la masa " m " con respecto al tiempo " t " de recubrimiento, en la cual el tiempo es inversamente proporcional a la masa (Ecuación 136).

$$Constante \cong \frac{\Delta m}{t} \quad (136)$$

Por lo tanto, se puede afirmar que el tiempo de recubrimiento es directamente proporcional a la masa (Ecuación 137).

$$t \cong \frac{\Delta m_t}{c_t} \quad \text{y} \quad C_t t = \Delta m_t \quad (137)$$

Y al igual que la relación masa volumen, que está relacionada con respecto a la densidad, la relación masa tiempo también está vinculada por una constante.

4.1.4 Relación entre el grosor del recubrimiento y el tiempo

Se establece la relación entre el grosor y el tiempo, que ha sido uno de los grandes objetivos de esta investigación, donde se vincula el tiempo de recubrimiento, y el grosor de la capa de recubrimiento (TCL).

De la ecuación 133, donde se definió el cambio de volumen con el grosor de la capa de recubrimiento en un tiempo dado

$$d = C_1 \Delta V^2 + C_2 \Delta V + C_3 \quad (138)$$

Donde las constantes para nuestro modelo son:

$$C_1 = -0,8483 \text{ (mm/mm}^6\text{)} \quad C_2 = 0,6078 \text{ (mm/mm}^3\text{)} \quad C_3 = 0,0004 \text{ mm}$$

Si se sustituye la ecuación 135 en la ecuación 138, se obtiene lo siguiente

$$d = C_1 \left(\frac{\Delta m}{C_4} \right)^2 + C_2 \left(\frac{\Delta m}{C_4} \right) + C_3 \quad (139)$$

Al incluir la relación masa tiempo (Ecuación 137) como una constante en la ecuación anterior se obtiene la siguiente relación del grosor con el tiempo (Ecuación 140).

$$d = C_a(t)^2 + C_b(t) + C_c \quad (140)$$

Donde C_a , C_b y C_c son nuevas constantes, que resultan de los valores obtenidos en las ecuaciones anteriores. Estas dependen de las dimensiones iniciales de los núcleos, de la relación masa tiempo y de la densidad de las mezclas de recubrimiento específicas (Ecuaciones 141 a 143).

Donde

$$C_a = C_1 * C_t * C_4 = \frac{-0,8483}{\rho_r} * C_t \quad (141)$$

$$C_b = C_2 * C_t * C_4 = \frac{0,6078}{\rho_r} * C_t \quad (142)$$

$$C_c = C_3 = 0,0004 \quad (143)$$

4.1.5 La distribución de probabilidad normal como referente de origen

Los gráficos de distribución de probabilidad normal de un conjunto de datos, facilita comparar si la distribución empírica de los datos está “alineada” en torno a una recta, esto es que su distribución sea comparable con una “distribución normal”, en un caso particular de un gráfico de probabilidad. Caso contrario, si se identifica una distribución desigual a lo largo de la línea de referencia, en cuya pendiente no se distribuye uniformemente, entonces los datos no están con forme a la normalidad esperada. En esencia lo que se pretende es que en un mismo gráfico se presenten los datos empíricos observados, en este caso la masa observada a lo largo del proceso de recubrimiento frente a los datos que se obtendrían en una distribución normal teórica. Para el caso que nos ocupa, se han utilizado los cuantiles por cada muestra, estos gráficos son conocidos como gráficos Q-Q mixtos, donde se incluyen muestras aleatorias de varios tiempos de recubrimiento, y en lugar de la clásica regla de distribución alrededor de un punto de concentración normal (obtenida a partir de la función de Distribución Normal Estándar Acumulativa)¹³ en el eje de las abscisas, se han colocado los valores ascendentes de las masas (Figura 9).

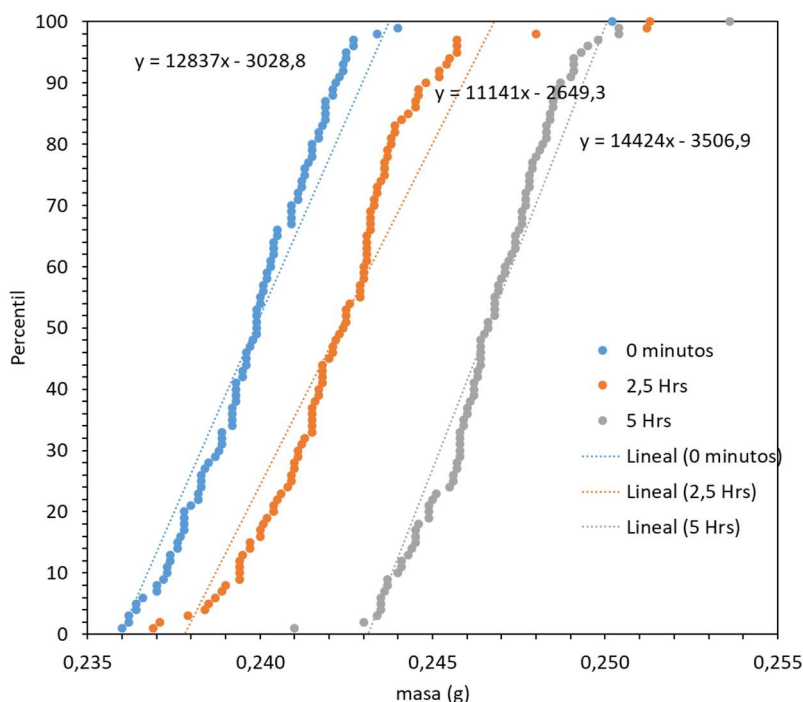


Figura 9. Muestras de tabletas de Sildenafil® de un mismo lote, en tres tiempos de recubrimiento diferentes, a 0 h (núcleos sin recubrimiento), a 2,5 h y a 5 h de recubrimiento.

La utilidad original de este tipo de gráficos, que muestra el comportamiento de la masa de las tabletas a lo largo del proceso de recubrimiento, es determinar la confianza en los datos obtenidos (de la caracterización cromática por ejemplo) con la extracción de muestras a lo largo de un proceso de recubrimiento, es decir que en la variabilidad percibida en los datos

¹³ Esta función devuelve el inverso de la distribución normal estándar acumulativa, que tiene una media de cero, y una desviación estándar de uno. Se calculó para todos los casos una probabilidad de 0,5.

a lo largo de un proceso de recubrimiento, no influyen significativamente los efectos de las posibles variaciones en la fabricación de los núcleos como, por ejemplo, el desgaste de los punzones en la tableteadora por los efectos de compresión, u otro tipo de efecto originado en los núcleos.

Ahora bien, un efecto muy interesante, no planificado, deducido de este tipo de gráficos, es que, si se comparan muestras de diferentes lotes de fabricación, se notarán los efectos característicos de la fabricación de los núcleos, que por lo general sí varían de un lote a otro. Es decir que mostrarán el comportamiento (que se perpetúa a lo largo de un proceso de recubrimiento) en un mismo lote, pero que, al comparar dos lotes distintos, resaltaré su origen distinto. En el caso que nos ocupa, (Figura 9) la pendiente de las curvas del gráfico y la forma del comportamiento a lo largo del proceso muestran cierta similitud.

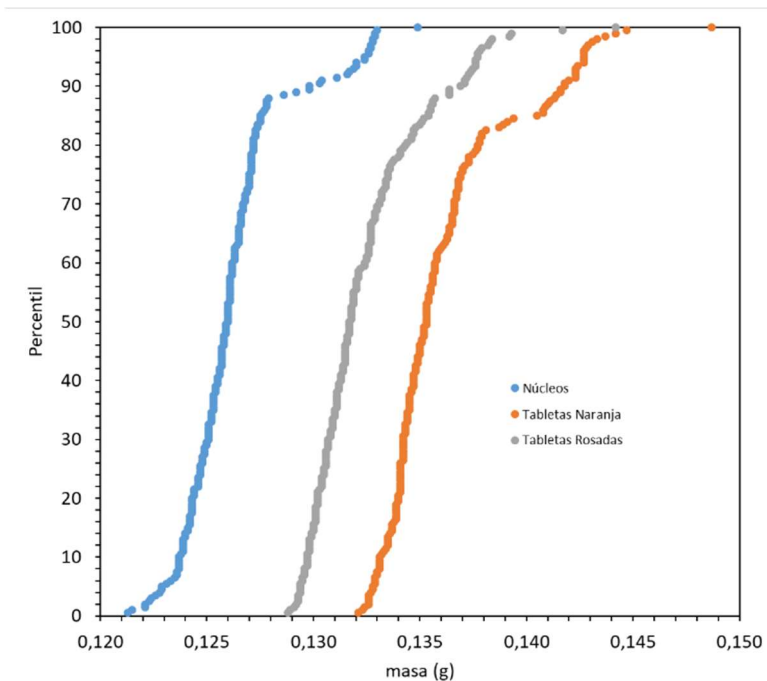


Figura 10. Gráfico de probabilidad normal de una muestra de 200 tabletas de tres lotes distintos (Núcleos, Tablet con pigmento FD&C N°6, y Rojo FD&C N°40.

Este efecto se puede notar a simple vista cuando se comparan tabletas de distintos lotes (Figura 10), incluso en los casos cuando el gráfico muestra desviaciones de la curva normal, este comportamiento, también se perpetúa a lo largo del proceso de recubrimiento, de modo que es la característica de este efecto lo que resulta de interés en un posible reconocimiento de patrones de distintas tabletas farmacéuticas. Ahora bien, es posible deducir una función que podría predecir el comportamiento esperado en un lote específico en tiempo real de un proceso de recubrimiento. Por los alcances de esta investigación, esta línea de indagación no fue continuada, y permanece como una de las posibles aristas de investigación no profundizadas durante esta investigación, y que promete resultados interesantes que podrán ser explorados en el futuro.

4.2 Evolución de la masa durante el proceso de recubrimiento

La evolución de la masa durante el proceso de recubrimiento es una variable clave en el entendimiento del comportamiento de los procesos de aspersión aleatoria en el bombo de recubrimiento.

La relación del incremento de la masa con el aumento o la variación de otras características de las tabletas farmacéuticas durante el proceso de recubrimiento, como las variables cromáticas. En algunos se han encontrado relaciones entre la masa, y otros parámetros físicos obtenidos con técnicas de caracterización superficial que han resultado en interesantes asociaciones matemáticas. Es nuestro interés analizar experimentalmente esta importante variable en su relación con las variables cromáticas.

Las pruebas también deben verse en el contexto en que fueron realizadas, ya sea como parte de pruebas donde se analizaron variables cromáticas, o en relación con comportamientos específicos, que posteriormente pueden ser analizados como experiencias que aportan en el desarrollo de una comprensión mayor del proceso de recubrimiento.

4.2.1 Caracterización de la masa de los núcleos

El análisis detallado de la masa de los núcleos facilita entender el comportamiento de esta variable a lo largo del proceso de recubrimiento. Esta prueba se determinó a partir de la medición de 200 muestras de núcleos.

La medición también se realizó en núcleos de diferentes lotes, utilizando el mismo equipo de tableteado, donde se obtuvieron núcleos considerados con masas normales. Se comprobó que, para diferentes lotes de núcleos, tanto la desviación estándar, como la mediana de las masas variaban ligeramente, lo que se podía identificar en los histogramas de frecuencia. El efecto, de las diferencias de masas en los distintos lotes sobre las tabletas recubiertas será descrito más adelante.

La masa de los núcleos medidos, tienen un promedio de $0,1262 \text{ g} \pm 0,0024$. Se obtuvieron masas con un máximo de $0,1349 \text{ g}$ y un mínimo de $0,1213 \text{ g}$. La mediana se sitúa en $0,126 \text{ g}$. La distribución de la masa de los núcleos se considera normal en un proceso de manufactura mediante punzones y fuerzas mecánicas ejercidas por la tableteadora.

La razón de las variaciones registradas (Figura 11), a pesar de ser el mismo equipo, y procurar las mismas condiciones para su manufactura, estriba en que cualquier ligero cambio en la presión de los punzones, que son ajustados manualmente, el mismo desgaste de los punzones y el mecanismo de presión, las pequeñas variaciones en los componentes del núcleo y sus tamaños de partícula, repercuten en esas mínimas variaciones de un lote a otro, pero que se consideran dentro de los rangos aceptables de las masas de un lote cualquiera de núcleos.

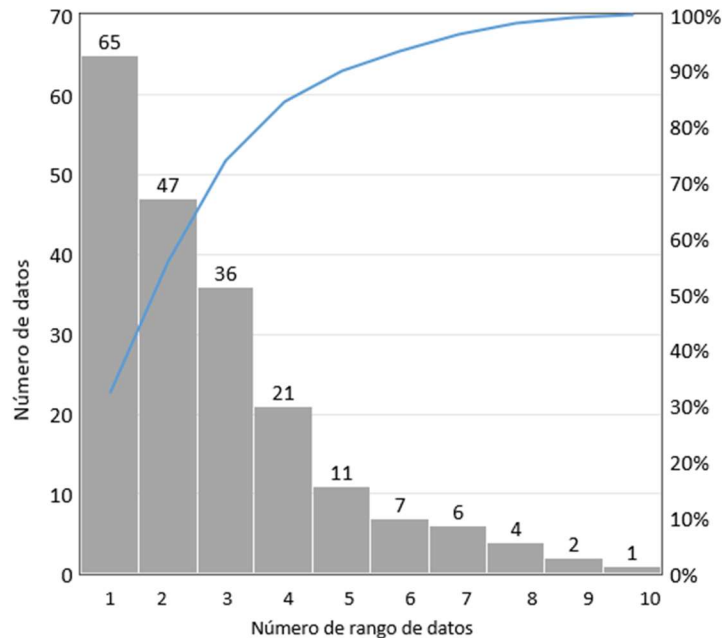


Figura 11. Diagrama de Pareto con la distribución de los datos de las masas típicas de los núcleos, según los diferentes intervalos donde el rango de datos de las masas (g).

En la figura 11 se puede observar la distribución de los datos de las masas de 200 muestras de un mismo lote de núcleos donde los rangos, en gramos son: (1) 0,125-0,127; (2) 0,124-125; (3) 0,127-0,126; (4) 0,123-0,124; (5) 0,132-0,134; (6) 0,121-0,123; (7) 0,131-0,132; (8) 0,129-0,131; (9) 0,128-0,129; (10) 0,134-0,135. Se puede observar que 148 muestras de 200 tenían valores alrededor de 0,124 g a 0,127 g, el resto de las variaciones se atribuye a las imperfecciones del sistema de tableteo.

La utilización del mismo lote de núcleos con recubrimiento Amarillo FD&C N° 6 “Sunset Yellow” en este caso (Figura 12), garantiza una comparación de los parámetros de las masas que fueron el objeto de esta prueba.

En primer lugar, se buscó determinar la distribución de las masas individuales de las tabletas utilizadas, extrayendo una muestra cada 10 min hasta un tiempo de recubrimiento por cada intervalo de tiempo de recubrimiento de 150 min. Además, se incluyó el análisis de las masas de los núcleos como referencia. En segundo lugar, se buscó; determinar la evolución de las masas de recubrimiento; y facilitar la determinación de una fórmula típica de evolución de las masas a partir de la referencia de la masa de los núcleos.

Se encuentra que las masas aumentan de manera proporcional al tiempo de recubrimiento, Esta tendencia no se aprecia fácilmente cuando no se toma un intervalo de tiempo suficientemente grande, debido a que el reducido tamaño de las muestras genera variaciones en la masa media, ligadas más a la distribución inicial de la masa de los núcleos que al incremento de masa durante el recubrimiento. Por este motivo, se aprecian desviaciones, si bien parece haber un ligero descenso a los 10 min y 80 min, pero luego la masa media va aumentando conforme aumenta el tiempo de recubrimiento.

Para cada uno de los tiempos se identificaron valores de masa atípicos (outlayers), especialmente con masas superiores a 0,132 g, sin embargo, parecieran ser frecuentes a lo largo del proceso de recubrimiento, lo cual puede deberse al elevado peso de algunos núcleos. La mayoría de los núcleos se mantuvo entre 0,124 g a 0,127 g en las muestras iniciales y entre 0,126 g a 0,128 g hacia el final del recubrimiento. Las desviaciones estándar se mantuvieron cercanas a un promedio estable ($DvStd = 0,0024$ g) a lo largo del PRTF.

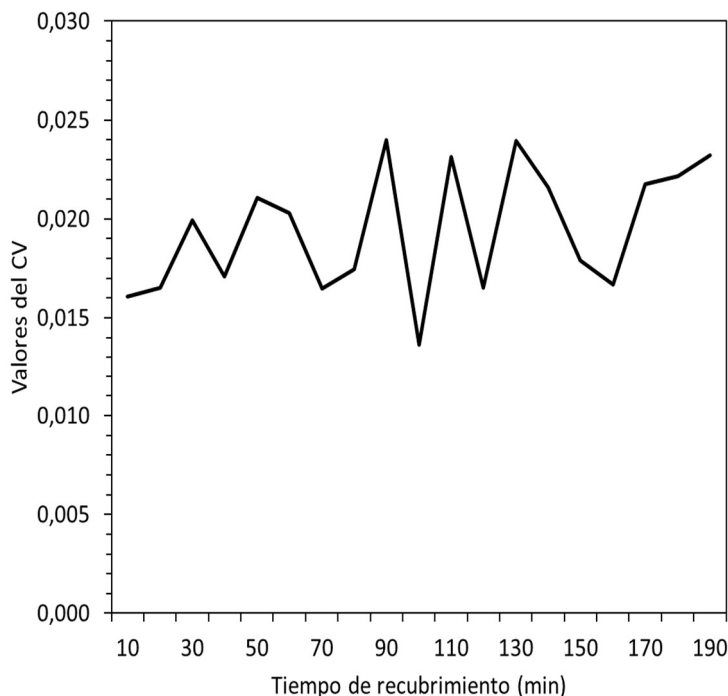


Figura 12. Coeficiente de variación de tabletas recubiertas con el pigmento Amarillo FD&C N°6.

El coeficiente de variación (CV) según la fórmula 5, (Figura 12) tiene una tendencia lineal, ligeramente inclinada ($m=0002$), lo que significa que la variación de la masa muestra una tendencia incremental uniforme, como indica el sentido lógico.

Se procuró determinar el comportamiento de la masa de los núcleos en una muestra significativa, extraída antes de su procesamiento en el bombo de recubrimiento; determinar el comportamiento de la masa de tabletas recubiertas, cuyos núcleos son del mismo lote de la muestra anterior; y verificar si el comportamiento de probabilidad de la concentración de las masas de ambas mediciones es coincidente.

Para realizar el estudio se procedió a extraer antes del procesamiento, 200 núcleos sin recubrir por un método aleatorio, y a medir sus respectivas masas. La manufactura de los núcleos y las respectivas pruebas de calidad siguieron lo establecido en los protocolos estándar. Seguidamente se procedió a recubrir las tabletas, en este caso con una mezcla de recubrimiento con pigmento Rojo FD&C N° 40 "Alura Red" durante 90 min, en el equipo de laboratorio Hüttlin©. A continuación, se procedió a la extracción aleatoria de 200 muestras de tabletas recubiertas; y finalmente a la medición de las masas de las 200

muestras extraídas (Tabla 5), se comparan las distribuciones de frecuencia de ambas mediciones, y también se realizó una comparación de probabilidad de la distribución.

Tabla 5

Comparación de las masas de los núcleos y núcleos recubiertos (90 min).

| | Media | Min | Max | DvStd |
|----------------|-------|-------|-------|-------|
| Núcleos | 0,126 | 0,121 | 0,135 | 0,002 |
| 90 min | 0,134 | 0,128 | 0,143 | 0,003 |

La desviación estándar de las mediciones de las masas en las 200 muestras de ambos grupos resulta muy parecida, por lo que parece que se mantiene a lo largo del proceso de recubrimiento (Tabla 5). Estos resultados no muestran variaciones significativas en el comportamiento de las masas de ambos grupos. A pesar de la aleatoriedad del proceso de aspersión de la mezcla de recubrimiento, las distribuciones de masas son similares, lo cual indica que el proceso de recubrimiento, después de 90 min, es muy aleatorio y no muestra cambios significativos. La distribución de frecuencia es prácticamente la misma, salvo una mayor concentración en los valores centrales después del recubrimiento.

La distribución de probabilidad normal parece replicarse en ambos conjuntos de muestras. A partir de esta información se puede inferir que probablemente, las pruebas de otras características superficiales de las tabletas farmacéuticas a lo largo del proceso de recubrimiento, no se verán severamente afectadas por el efecto de la masa de los núcleos.

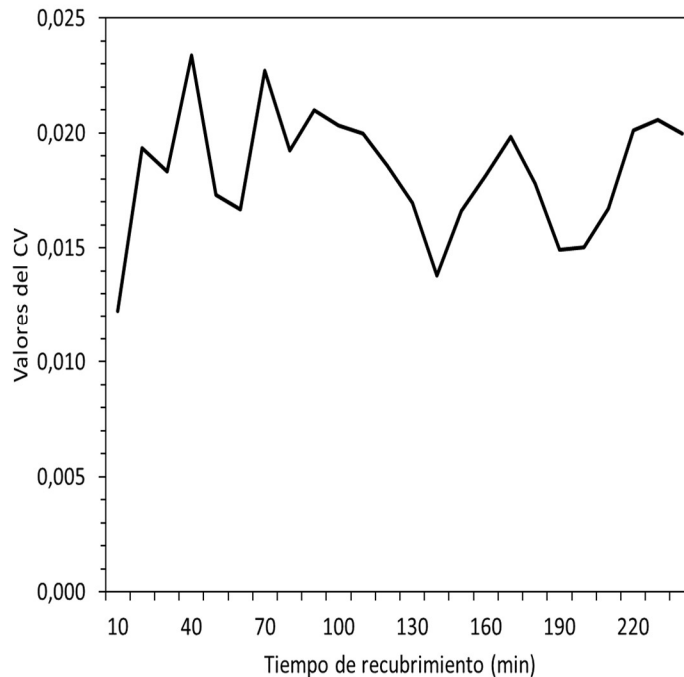


Figura 13. Coeficiente de variación (CV) de tabletas recubiertas con Rojo FD&C N° 40.

El aumento total de la masa del núcleo después de 90 min es de 5,4 %, esto es un aumento de aproximadamente 0,6 % cada 10 min. Según los valores del coeficiente de variación (Figura 13) este tiene un comportamiento casi lineal ($CV \approx 0,017$).

Una prueba complementaria se realizó con recubrimiento OpaDry® II Amarillo, que es una mezcla preparada comercialmente por la firma Colorcon®. La ventaja del uso de este tipo de recubrimiento consiste en que, la mezcla es precalibrada prácticamente solo necesita agregar el agua requerida durante el recubrimiento. Se realizaron dos pruebas, una comparando las tabletas saturadas con su núcleo, y la segunda, haciendo una extracción de 30 muestras a lo largo del proceso cada 10 min, desde 10 min hasta 120 min.

Los objetivos de la prueba (A) son evaluar el comportamiento de la masa de un grupo de muestras de núcleos de un lote específico, contra el comportamiento de la masa de tabletas recubiertas manufacturadas con el mismo tipo de núcleo; establecer la prueba de las masas a partir de una cantidad de muestras significativa; y determinar si el hecho de que dos muestras de lotes de núcleos del mismo lote son comparables.

Para la prueba (A) se extrajeron 200 muestras de núcleos blancos, de un lote específico, y se extrajeron 200 muestras de tabletas recubiertas con una mezcla de recubrimiento con OpaDry® Amarillo, después de 120 min de recubrimiento. Los lotes de los núcleos de las muestras amarillas son el mismo que el de los núcleos. La cantidad de 200 muestras por tipo de tableta en la evaluación, permitió tener una mayor representatividad y confianza en los resultados.

Los histogramas de las dos tabletas recubiertas muestran similitudes entre sí, mientras que hay una mayor concentración alrededor de los valores centrales a los 120 min.

La distribución de las masas se mantuvo a lo largo del proceso de recubrimiento, lo cual muestra el efecto del núcleo sobre la masa de las tabletas recubiertas.

Las mediciones de la masa del mismo lote mostraron comportamientos similares, lo que podría afirmarse resulta en una especie de huella que identifica si son del mismo lote, lo cual comprueba el origen de las tabletas, en este caso de OpaDry II Amarillo.

Los objetivos de la prueba (B) fueron analizar el comportamiento de la masa de las tabletas a lo largo del proceso de recubrimiento; y determinar cómo afecta en las mediciones la extracción de la masa promedio de las tabletas recubiertas.

Para la prueba (B) se extraen 30 muestras, cada 10 min desde 0 min a 190 min de tabletas recubiertas con una mezcla de recubrimiento con Amarillo OpaDry®.

La evolución de la masa, siguió una tendencia que indicó el crecimiento casi lineal de la masa durante el proceso de recubrimiento, por lo que puede afirmarse que, la evolución de la masa, es relativamente constante con respecto al tiempo de recubrimiento.

Las masas medidas cada 10 min resultan claves en la construcción de cualquier modelo que dé seguimiento al comportamiento del recubrimiento en las tabletas farmacéuticas, en este caso no hay sorpresas acerca del comportamiento del mismo.

La variación de las masas es mayor en las primeras etapas del proceso y se estabiliza hacia el final del proceso.

La masa promedio crece de 0,129 g a los 10 min, hasta alcanzar los 0,132 g promedio a los 120 min.

La mezcla OpaDry II Amarillo tiene un comportamiento atípico en los parámetros de la masa, ya que su crecimiento es muy ligero.

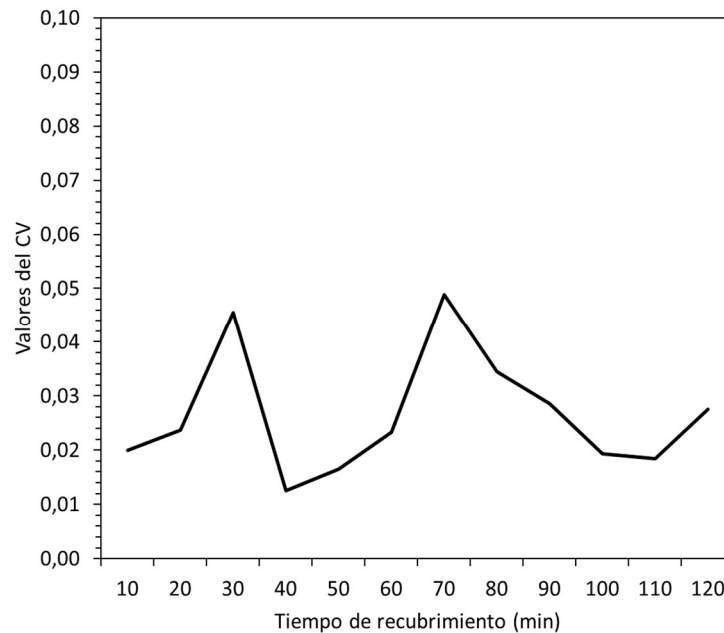


Figura 14. Valores del coeficiente de variación (CV) de las tabletas recubiertas con la mezcla Amarilla OpaDry®, a lo largo del proceso de recubrimiento de 10 min hasta 120 min.

Los valores del coeficiente de variación a lo largo de 120 min de recubrimiento, muestra una tendencia lineal, prácticamente horizontal, la variación de las masas es bastante reducido, y se mantiene a lo largo del proceso.

Según esta última prueba, se puede corroborar, que la masa varía linealmente con respecto al tiempo de recubrimiento, tal y como se ha venido demostrando a lo largo de las mediciones de la masa. Los valores del coeficiente de variación (Figura 14), en el caso del OpaDry II Amarillo, promedian entre 0,02-0,03, y los datos fuera de línea (outlayers) son mínimos.

4.2.2 Evolución de la masa en tabletas con morfologías distintas

Los resultados anteriores fueron semejantes para todos los núcleos y tipos de recubrimiento estudiados en el proyecto. Sin embargo, para determinar si la forma en que evolucionó la masa de las tabletas en el proceso de recubrimiento es general o particular de la geometría estudiada, se realizó una evaluación de las masas de tabletas de Sildenafil® 100 mg, recubiertas con una mezcla de recubrimiento OpaDry® Azul, de Colorcon® cedidas por CALOX S.A., para uso comercial. Los núcleos, que tienen una forma de diamante, fueron

manufacturados bajo estrictas normas de calidad, en un ambiente controlado. El proceso de recubrimiento fue realizado en un sistema AccelaCota®10'.

Para las tabletas de Sildenafil®; se determinó la variabilidad de las masas durante el proceso de recubrimiento. Para ello se estudiaron masas de tres momentos: al inicio del proceso (0 min núcleos), a la mitad y al final del proceso con mayor cantidad de muestras. En total se extrajeron 100 unidades de cada uno de los momentos indicados. El análisis de frecuencias distribución de probabilidad se basa en la distribución de masas de todas las muestras extraídas durante el proceso de recubrimiento a los 0 min, 2,5 h y 5 h.

El análisis de las masas de las tabletas de Sildenafil ® 100 mg, permite determinar y comparar el aumento de la masa en tabletas con morfología distinta (tipo diamante), a las pruebas realizadas hasta el momento.

Además, la semejanza, de la extracción de muestras de un proceso de manufactura real, con los resultados que se han obtenido en un ambiente de laboratorio, con las tabletas cilíndricas con caras convexas, van más allá de este tipo de geometría y, posiblemente, sean de carácter general.

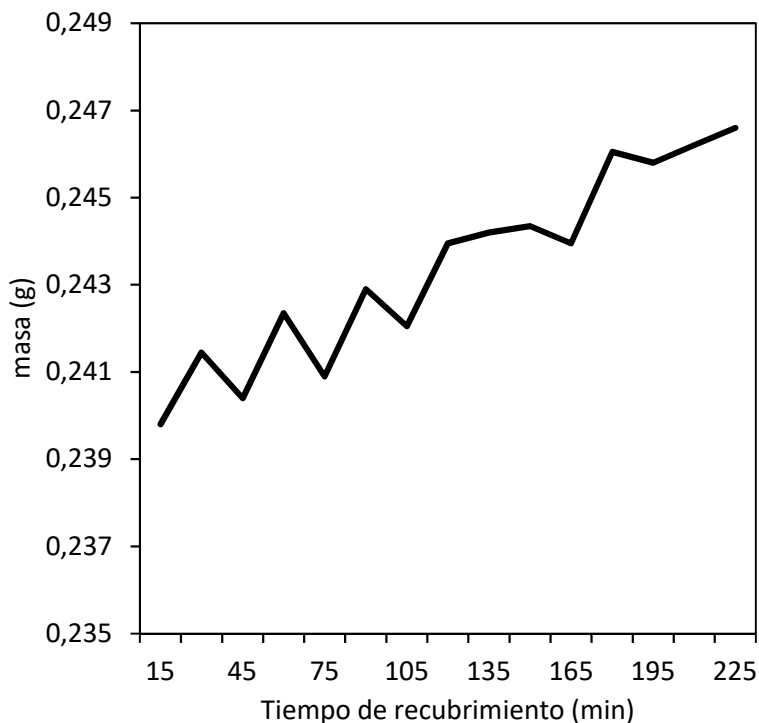


Figura 15. Evolución de la masa de Sildenafil ® durante el proceso de recubrimiento cada 15 min, desde 15 min hasta 225 min.

Durante el proceso de recubrimiento, la variabilidad de las masas exhibió un comportamiento uniforme y normalizado (Figura 15). La simetría en las distribuciones de frecuencias en los histogramas en tres tiempos distintos, al principio, a la mitad del proceso y al final. Como se observa en las colas de la distribución de masas de los núcleos, los valores atípicos de las masas pueden tener su origen desde la fase de tableteo. La cantidad de muestras analizadas en los tres periodos considerados (100 en cada caso), permitió

tener mayor confianza en las características de las distribuciones de masa y conocer con más precisión lo que está sucediendo a lo largo del proceso. La gran similitud entre las distribuciones de masa de los núcleos y la exhibida a 5 h de iniciar el recubrimiento, probablemente se deba a la estabilización del proceso de recubrimiento, ya que a mitad del proceso la muestra estudiada no presenta características tan similares a la de los núcleos. A partir de estos datos, también se deduce que el aumento medio de las masas después de un proceso de recubrimiento de 5 h es 0,00750 g.

La distribución de probabilidades rebela una variación muy uniforme de la misma en el tiempo, se identifica el efecto del núcleo en la misma. Es decir, en términos generales es posible aproximar la evolución de la masa con el tiempo como una variación lineal, pues es la tendencia más simple y razonable que se desprende de los datos recopilados.

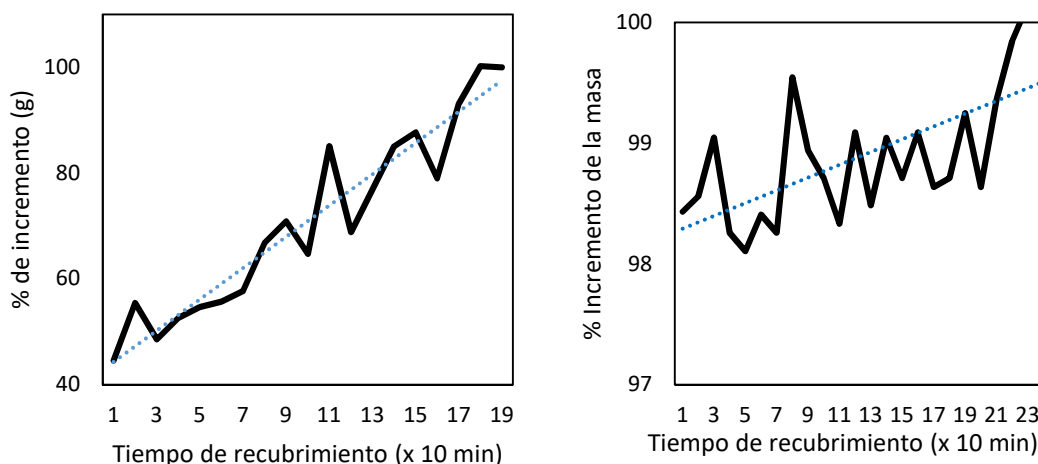


Figura 16. Incremento porcentual de la masa (%) del recubrimiento sin el núcleo; (Iz) Amarillo FD&C N° 6 de 10 min hasta 190 min; y (Der) Rojo FD&C N° 40 de 10 hasta 240 min.

En las figuras anteriores el análisis comparativo de las muestras, al extraer la masa promedio de los núcleos (Figura 16) de la masa total, muestra, para los casos de las tabletas recubiertas con Amarillo FD&C N° 6 un aumento pronunciado del incremento de la masa, de poco más de un 42 % a un 100 %, mientras que en el caso del rojo FD&C N° 40 empieza ya desde un porcentaje mayor, esto probablemente tenga que ver con la cantidad necesaria que el recubrimiento del color Rojo tenga sobre la superficie de los núcleos.

4.3 Caracterización micrométrica de tabletas farmacéuticas

La caracterización micrométrica de tabletas farmacéuticas durante el proceso de recubrimiento, envuelve un conjunto de técnicas y métodos bastante amplio, que no necesariamente se emplearán en este apartado, de hecho, muchas de ellas fueron mencionadas en el artículo "Nondestructive technologies applied in the characterization of the coating layer of pharmaceutical tablets" (Apéndice M). Lo que se busca en este apartado es complementar una serie de pruebas a escala micrométrica, que permitan complementar

los estudios a nivel espectrofotométrico y de masas, de tal manera que permitan validar o refutar lo establecido en ellas, y una forma de relacionar otras variables visuales como el grosor y uniformidad de la capa de recubrimiento.

Otro posible beneficio es la determinación proporcional de elementos que durante el proceso de recubrimiento pueden ser susceptibles de control, impactando en la calidad y determinando posibles vías de intervención.

Por su naturaleza, la mayor parte de estos análisis micrométricos son destructivos, es decir que se necesita la destrucción de la tableta para su análisis. El diseño de los mismos no está destinado a ser incorporado como elemento de automatización, más bien forma parte de las pruebas de validación de resultados para las pruebas no destructivas.

4.3.1 Microfotografías de tabletas recubiertas con Azul FD&C N°1

Se seleccionó la serie de tabletas recubiertas con Azul FD&C N°1, que evidencia uniformidad en la respuesta densitométrica, esto debido a que, fue necesario optimizar el tiempo de análisis en el SEM, y no fue posible el análisis de toda la serie de muestras.

El objetivo de las pruebas en el SEM fue, determinar la relación de aumento de la capa de recubrimiento en las muestras seleccionadas, explorar la posibilidad de una relación microfotografía con otras variables superficiales de las tabletas farmacéuticas, y determinar una técnica de análisis apropiada para el análisis micrométrico de las tabletas farmacéuticas (Figura 17).

Se procedió a la selección de las muestras que serán analizadas en el SEM. Las tabletas seleccionadas son las que contienen el recubrimiento con Azul FD&C N°1 elaboradas bajo condiciones controladas de laboratorio.

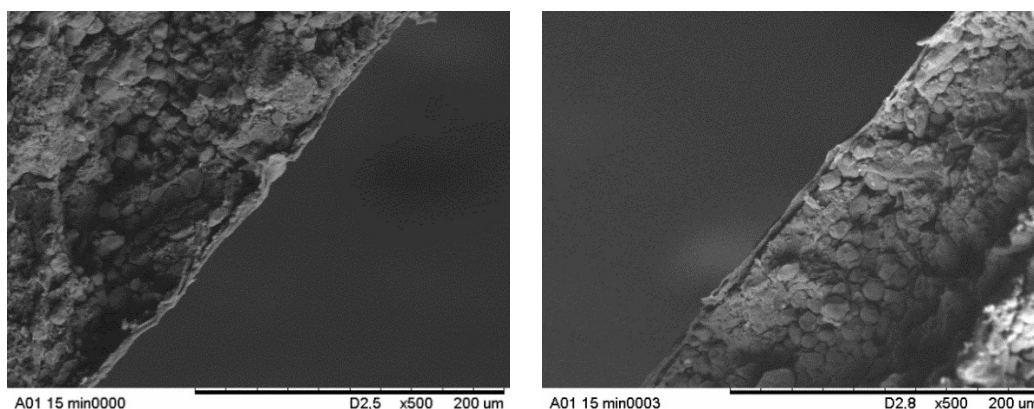


Figura 17. (Iz) Imagen de 500 aumentos de tableta recubierta a los 15 min, (Der) sobre la misma tableta en posición contraria.

Estas muestras fueron seleccionadas de una seguidilla de diez muestras de cada serie de tiempos, de las muestras que denotaron uniformidad en la medición densitométrica, de ahí fue seleccionado el de mayor uniformidad en las tres mediciones de cada muestra.

Se seleccionaron las tabletas de 15 min, 30 min, 60 min y 90 min de recubrimiento. Esto proporcionaría una idea del aumento de la capa de recubrimiento durante el proceso. No se consideró significativo la pérdida de las muestras cada 5 min.

La técnica de seccionamiento de las tabletas hechas con bisturí terminó por afectar los bordes de las tabletas, en algunos casos desgajando el borde, y separando superficies (Figura 17 Iz) lo que impidió una mejor medición de los bordes.

No se identificó una clara distinción en los grosores de las distintas tabletas, que pudiera señalarse como determinante para su clasificación (Figura 18).

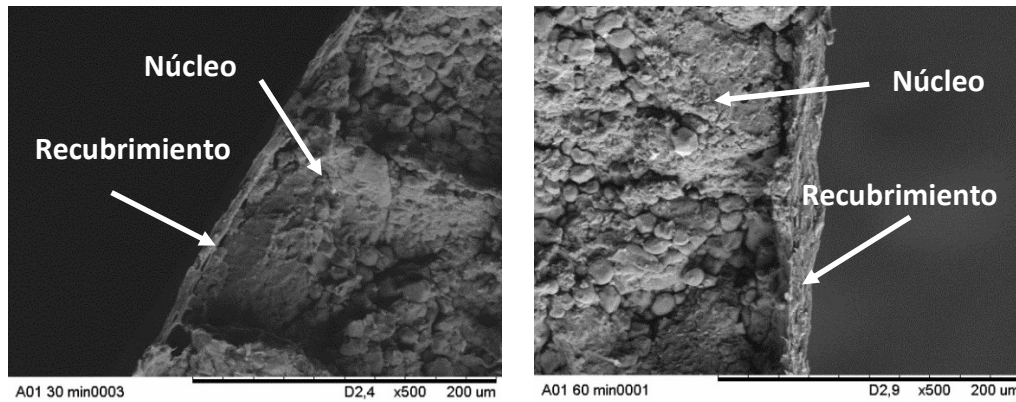


Figura 18. (Iz) Imagen de 500 aumentos de una tableta recubierta a los 30 min, (Der) e imagen de una tableta a los 60 min.

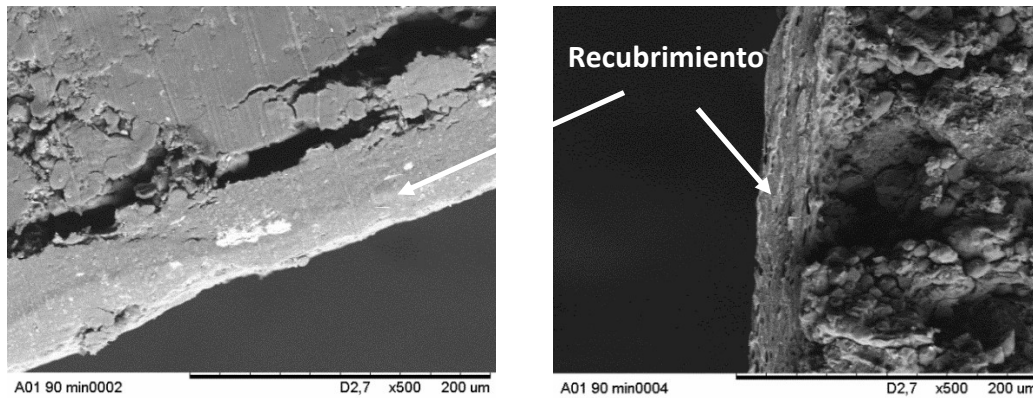


Figura 19. (Iz) Imagen de 500 aumentos de tableta recubierta a los 90 min, (Der) sobre la misma tableta en posición contraria.

En una misma tableta se determinaron distintos grosores en sus diferentes secciones, por lo que aun con la cantidad de datos recopilada no fue posible dar detalles de los grosores con mayor precisión (Figura 19).

Una vez finalizada la prueba, se hicieron recomendaciones a fin de mejorar el mecanismo de seccionamiento y evitar los desgajamientos en los bordes, por ejemplo, el utilizar enfriamiento criogénico o cualquier otra medida para evitar estos inconvenientes.

4.3.2 Análisis micrográfico de las superficies recubiertas de tabletas

Se realizaron pruebas sobre la cara lisa y ranurada de tabletas enteras, en las distintas posiciones y en diferentes momentos del proceso de recubrimiento. El objetivo era establecer las dimensiones promedio de los depósitos de las gotas de aspersion aleatoria sobre la superficie de las tabletas.

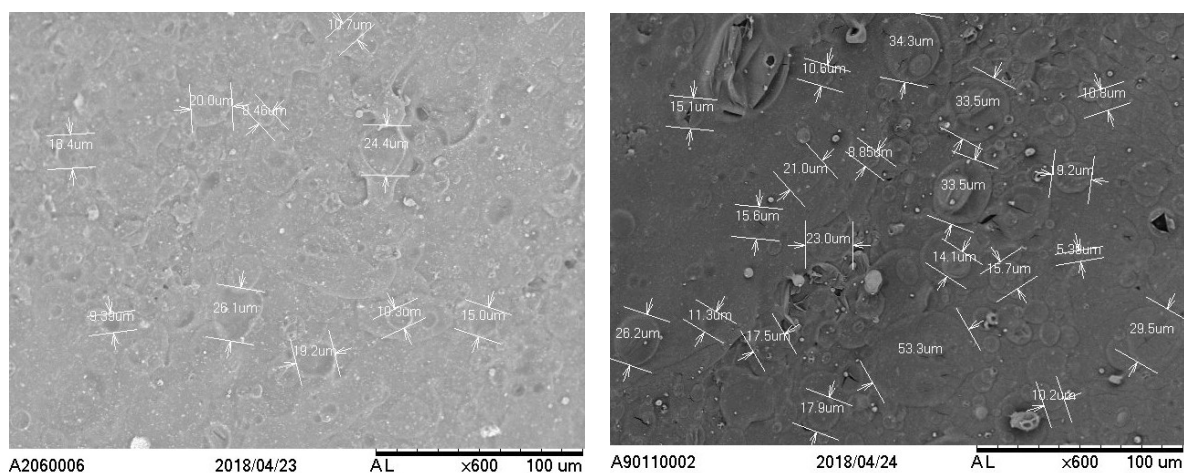


Figura 20. Tabletas recubiertas (Iz) extraída a los 20 min, imagen de 600X, donde se pueden apreciar las variaciones de los diámetros de las gotas depositadas entre 26 μm y 8,4 μm , y la segunda (Der) extraída a los 90 min donde se observan depósitos entre 5,3 μm

Durante el análisis superficial de las tabletas analizadas (Figura 20), efectivamente se logró establecer los diámetros de las gotas depositadas en ella, entre 5 μm hasta 60 μm , siendo la mayoría identificada entre 9 μm y 21 μm .

Se logró identificar un fenómeno (Figura 21), el cual consiste en la alteración de la superficie por parte del SEM, más allá de los 600 aumentos, principalmente entre los 1200 X y 1800 X, las formaciones de las gotas se vieron alteradas, como si estuvieran deshaciéndose por el calor generado por la cercanía del instrumento, lo cual fue un indicio de que esta situación generada en este rango tiene repercusiones en las mediciones que se realizaban. Debido a esta situación no se recomienda la utilización de este instrumento como medida de análisis de alta resolución más allá de los 600 X.

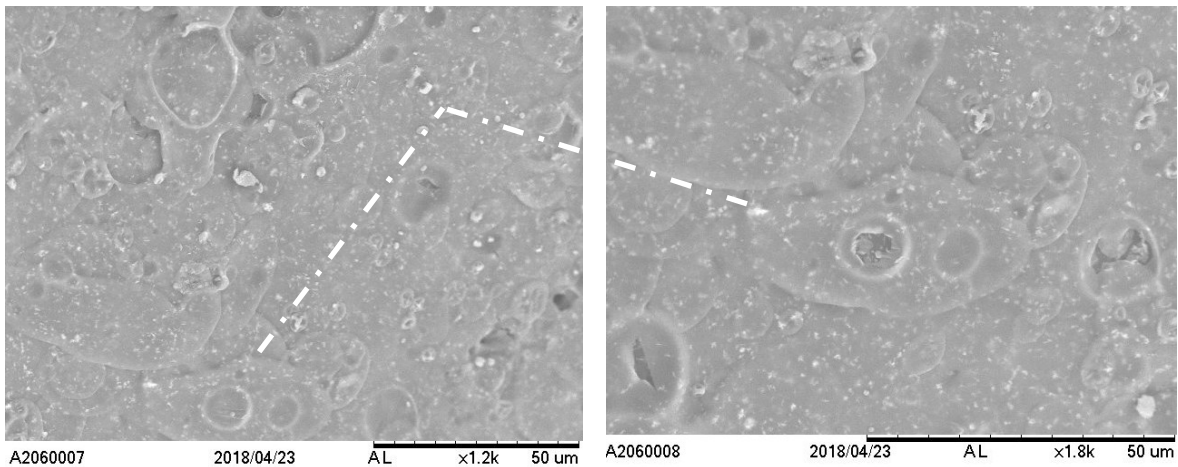


Figura 21. Microfotografías de una misma muestra extraída a los 60 min de recubrimiento, tomada en la cara lisa en la misma zona, a 1200 y 1800 aumentos respectivamente.

Otra situación inesperada, fue el análisis que se realizaron en muestras que fueron dejadas de un día para otro, en autoclave, que, aunque estaba apagado, tenía una temperatura mayor que la ambiental. Al analizar los resultados la superficie lució resquebrajada y si se podían medir los diámetros de las huellas de las gotas asperjadas en la superficie de las tabletas (Figura 22).

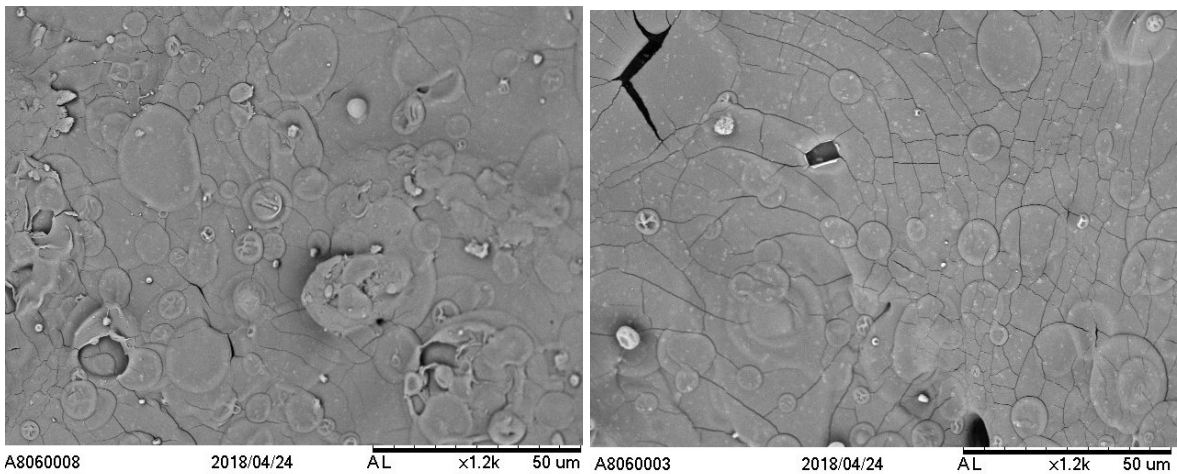


Figura 22. Microfotografías de la cara lisa y ranurada de una muestra extraída a los 80 min, después de ser dejada un día en un espacio con temperatura alta.

4.3.3 Análisis micrográfico con Rojo F&D 28 alterada

Esta prueba se realizó con el fin de dilucidar a nivel microscópico posibles alteraciones que pudieran resultar del cambio experimentado en una mezcla de recubrimiento utilizando pigmento Rojo F&D N° 28, el cual sufrió alteraciones al recibir el haz de luz del espectrofotómetro Avantes® cuando eran analizadas sus coordenadas cromáticas.

Se realizó un análisis superficial de tabletas recubiertas con pigmento F&D N° 28, reportadas en el incidente del ítem 5.1.4.3 del Capítulo 5, con el fin de analizar a nivel superficial si existen alteraciones visibles que puedan explicar la aparición de las decoloraciones descritas en dicho incidente.

Los objetivos de dicha prueba fueron en primer lugar identificar posibles alteraciones visibles en el SEM de las tabletas recubiertas con pigmento F&D N°28, y como segundo objetivo, analizar posibles diferencias con respecto a las tabletas de referencia proporcionadas.

Se realizó el proceso de revisión de tres tabletas (120 min de referencia sin alteraciones, vs 80 min y 120 min con los defectos determinados) y una muestra de 120 min degradada de las tabletas con recubrimiento Rojo N° 40 (artificial) en el Microscopio electrónico Hitachi® TM 3000 del CIMTEC.

Según los análisis de todas las micrografías presentadas, no se observan alteraciones visuales en la superficie de las mismas, por algún efecto químico o mecánico.

Por lo que se deduce que la afectación fue a nivel de la pigmentación de las tabletas utilizadas.

Se reportan alteraciones por el efecto de las mediciones con el SEM (Ver punto anterior), lo que también implica que el instrumento afecta las mismas.

La afectación de los pigmentos no puede ser claramente identificada a nivel de las microfotografías generadas.

4.4 Evolución dimensional de tabletas durante el PRTF

Un análisis del cambio dimensional, que sufren las tabletas circulares biconvexas, utilizadas en la mayor parte de los estudios realizados en este proyecto, se puede apreciar en dos de sus principales dimensiones, el diámetro y el espesor externo (medido entre las dos caras de las tabletas). De hecho, estos dos parámetros son utilizados con frecuencia (junto con la dureza) para establecer criterios de calidad del proceso de recubrimiento. Medidos sobre grupos de muestras extraídas a intervalos regulares (generalmente de 10 a 30 unidades por extracción) pueden establecer, la proporción del cambio y la uniformidad del grosor de la capa de recubrimiento, además de otros parámetros (calidad del flujo de recubrimiento, temperatura del proceso, flujo de aire, secado, distancia de separación entre las boquillas de aspersión, entre otros) que pueden estar influyendo en la calidad del proceso de recubrimiento.

Se analizaron, en un Tablet Hard Tester TBH 125 de ERWEKA dos procesos, en el primer caso 10 muestras fueron extraídas por cada 10 min desde 0 min (Núcleo) hasta 190 min de tabletas recubiertas con una mezcla de recubrimiento conteniendo pigmento Amarillo FD&C N° 6 (Figura 23 Iz.) y, en el segundo caso 10 muestras fueron extraídas cada 10 min desde 10 min hasta 120 min de tabletas recubiertas con una mezcla de recubrimiento OpaDry II Amarillo (Figura 23 Der.).

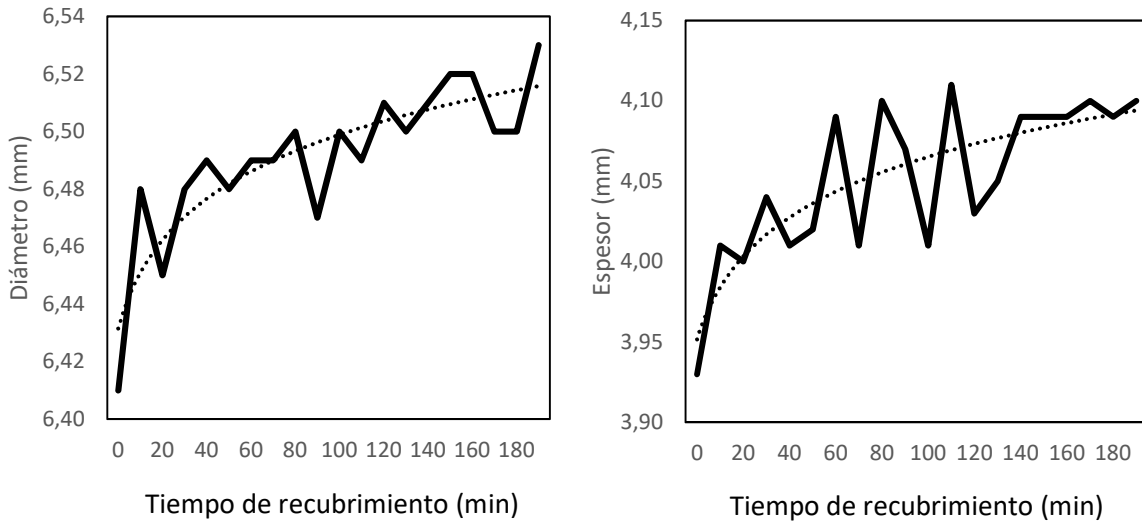


Figura 23. Valores de la evolución dimensional del (Iz) diámetro y (Der) espesor de tabletas recubiertas con Amarillo FD&C N° 6, a lo largo del proceso de recubrimiento entre 0 min y 190 min.

La comparación entre la desviación estándar presentada en estos dos parámetros (Figura 24), el diámetro y el espesor, con la dureza (de la cual se menciona al final del capítulo) muestra que en todos los casos (para el Amarillo FD&C N° 6 y el OpaDry II Amarillo) que el diámetro es muy cercano a 0, y el espesor alrededor de 0,1, en comparación con la dureza que tiene una variación mucho mayor (y del cual se analizará al final de este capítulo).

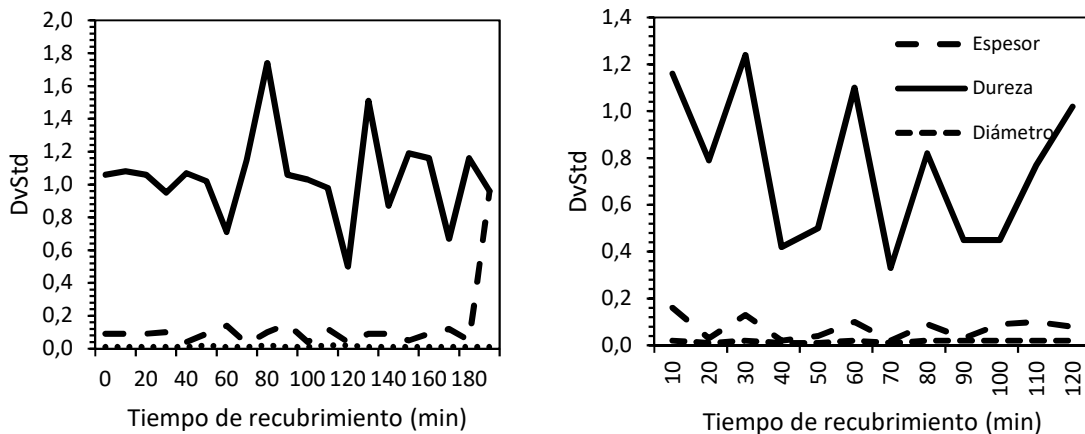


Figura 24. Comparación de las desviaciones estándar de las mediciones del diámetro, espesor y dureza medidas en tabletas con pigmentos (Iz) Amarillo FD&C N° 6 y (Der) OpaDry II Amarillo.

El análisis dimensional externo permite identificar el comportamiento evolutivo de los principales parámetros dimensionales de las tabletas, si bien la evolución no es exactamente igual para ambas hay una evolución asintótica que puede explicar las diferencias obtenidas al ser analizadas con otras variables (por ejemplo, las cromáticas) analizadas en otro contexto (Ver siguiente Capítulo).

Al realizar los cambios dimensionales de diferentes tabletas, también se observan diferencias entre ellas, lo que implica que, en un contexto dado, la referencia al cambio dimensional deberá hacerse referencia necesariamente al tipo de mezcla (incluyendo el tipo de pigmento) de recubrimiento específica utilizada.

La comparación de las desviaciones estándar muestra el comportamiento estable y uniforme del diámetro a lo largo del proceso de recubrimiento como elemento destacable, y muy cercano al espesor, lo cual es necesariamente un elemento a considerar, frente a otros parámetros como la dureza en este caso.

4.5 Análisis del TCL mediante microscopio óptico

Como se pudo apreciar en el anterior ítem, las dimensiones externas pueden dar una idea aproximada de lo que sucede en las dimensiones de la tableta a lo largo del proceso de recubrimiento, sin embargo, lo que sucede realmente dentro de la tableta puede ser muy distinto como se pudo apreciar en los análisis de las micrografías. Mas sin embargo por las limitaciones ya mencionadas en los análisis micrográficos, es necesario utilizar otra técnica que responda más adecuadamente para determinar con mayor exactitud lo que sucede, especialmente con el TCL. Esa técnica en nuestro caso constituyó en los análisis mediante un Microscopio Óptico Confocal apropiado, y la preparación de las muestras de tal manera que los cortes transversales fueran mínimamente alterados.

Se procede a colocar seis muestras de cuatro tipos distintos de tabletas recubiertas en resina y las muestras son alistadas para determinar una imagen sin alteraciones en el microscopio óptico del equipo Raman de la escuela de física del ITCR. Este procedimiento fue ideado ante la dificultad que se presentaba en los análisis del SEM, mencionados en el segmento anterior, se identificó este microscopio después de analizar varias alternativas de microscopía óptica como el ideal para desarrollar el análisis óptico, principalmente por la facilidad de poder distinguir los diferentes colorantes en la separación de la frontera núcleo-recubrimiento, además de la precisión de las medidas con el mismo.

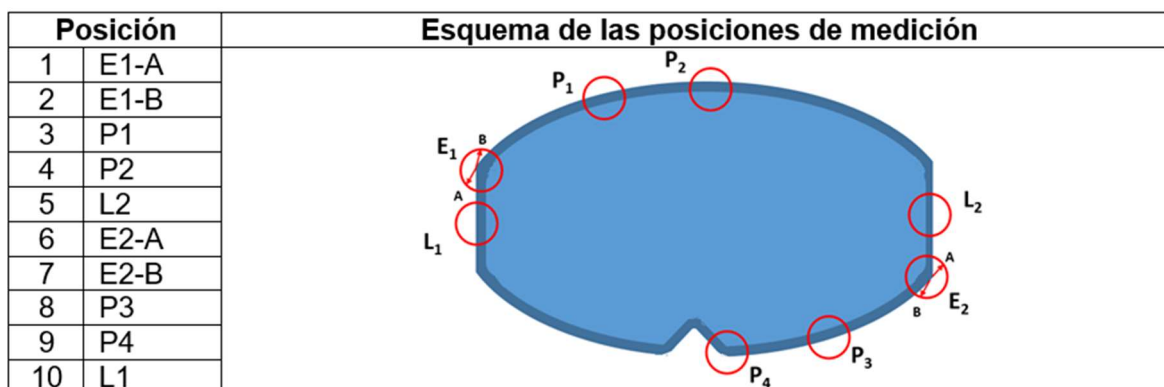


Figura 25. Posiciones de las mediciones alrededor del corte transversal de las tabletas farmacéuticas.

El objetivo fue determinar los grosores de cuatro tipos de tabletas recubiertas (Amarillo FD&C N° 6; Rojo FD&C N°40; Óxido Férrico Amarillo; y OpaDry-Amarillo), en 10 puntos distintos alrededor de la capa de recubrimiento (Figura 25). Por cada punto se realizaron 12 mediciones, en dos grupos de 6, que fueron realizadas por dos personas distintas.

Las mediciones de la masa de las seis muestras de tabletas (Figura 26 Iz) fueron de un promedio de 0,134 g, una muestra del Rojo FD&C N° 40 tuvo una masa cercana a los 0,20 g y el resto de las muestras se mantuvo alrededor de 0,131 g con una desviación estándar de 0,003 g \pm 0,001. Por lo que se puede concluir que las masas de las tabletas son uniformes y no deberían influir en el volumen.

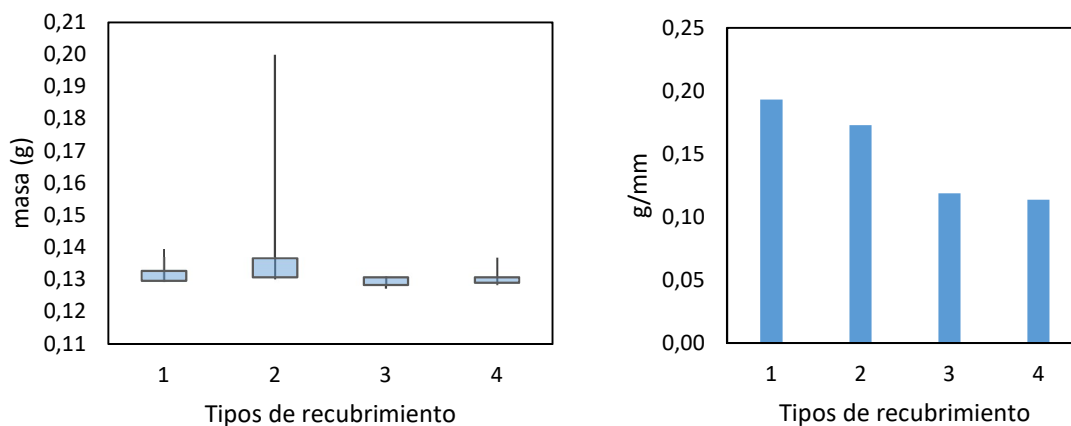


Figura 26. (Iz) Distribución de masas de seis muestras de cuatro tipos de tableta 1) Amarillo FD&C N° 6; 2) Rojo FD&C N°40; 3) Óxido Férrico Amarillo; 4) OpaDry II Amarillo; (Der) relación masa/TCL promedio medido en g/mm.

La relación masa/TCL fue bastante estable (Figura 27 Iz), las muestras con Amarillo FD&C N°6 es la mayor con aproximadamente 0,19 g/mm, seguida del Rojo FD&C N° 40 con 0,17 g/mm, las dos últimas, el Óxido Férrico y el OpaDry II Amarillo con 0,11 g/mm. Con una diferencia máxima de 0,08 g/mm lo que indica que se mantuvieron en un rango muy parecido, y la relación masa/TCL no debía ser un factor determinante en la afectación de variables ópticas.

Las medidas del TCL en las distintas posiciones de los cuatro tipos de recubrimiento tuvieron un comportamiento muy similar, en la figura 27 se muestran dos de ellas, las tabletas recubiertas con (Figura 27 Iz) Amarillo FD&C N° 6 y (Figura 27 Der) Rojo FD&C N° 40). Las otras dos son muy similares al Naranja (Amarillo FD&C N° 6).

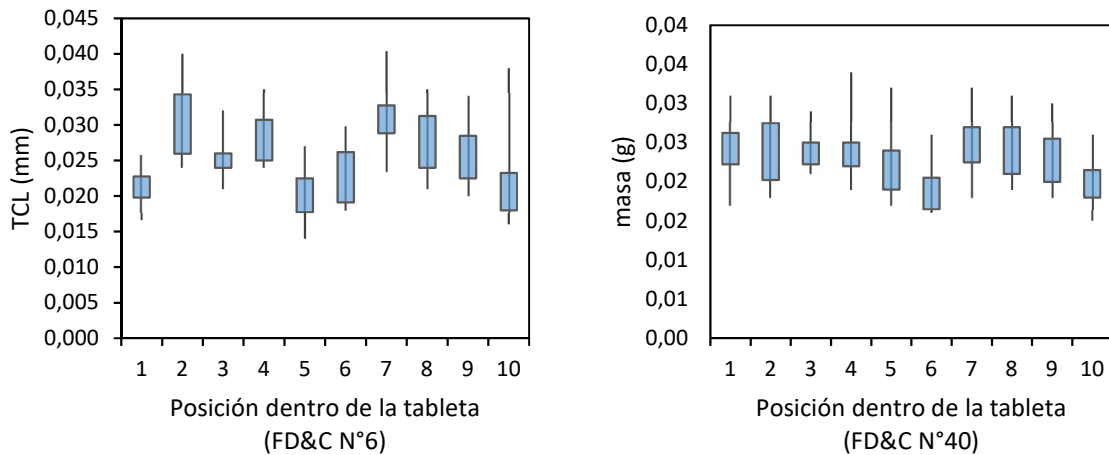


Figura 27. Variación de las medidas del TCL en 10 posiciones diferentes en (Iz) la tableta recubierta con Amarillo FD&C N° 6 (Naranja); y (Der) la tableta recubierta con Rojo FD&C N° 40.

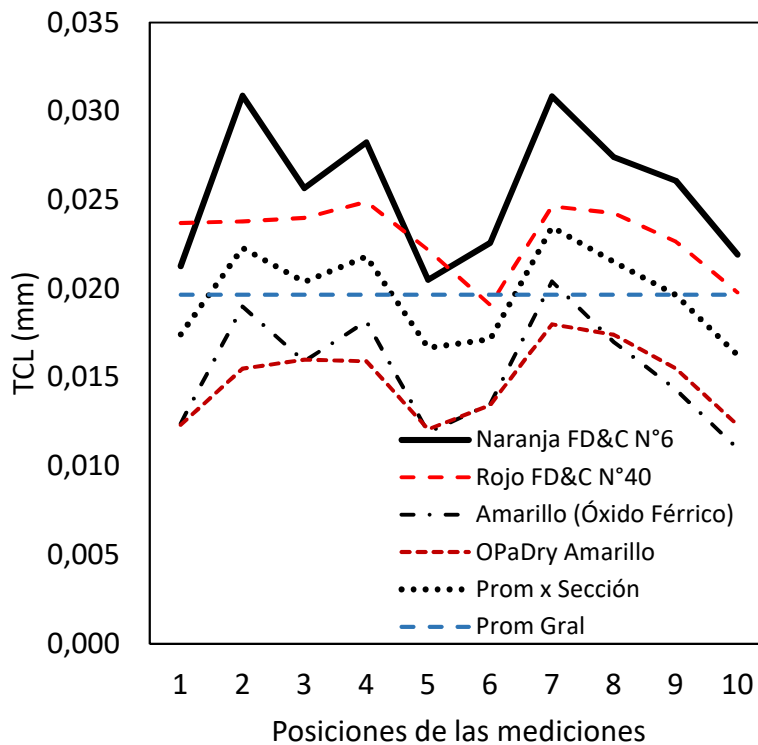


Figura 28. Promedio del TCL en las 10 Posiciones de medición de las cuatro tabletas medidas.

Las diferencias en las medidas del TCL (Figura 27 Iz, y Figura 28) probablemente estén relacionadas a que los cuatro fueron elaborados con núcleos de lotes diferentes, de hecho, la intención fue precisamente identificar un patrón en las mediciones sin que los núcleos fueran el factor determinante. El comportamiento del TCL a pesar de que los grosores, y sus desviaciones estándar fueron ligeramente distintos mostraron un comportamiento similar.

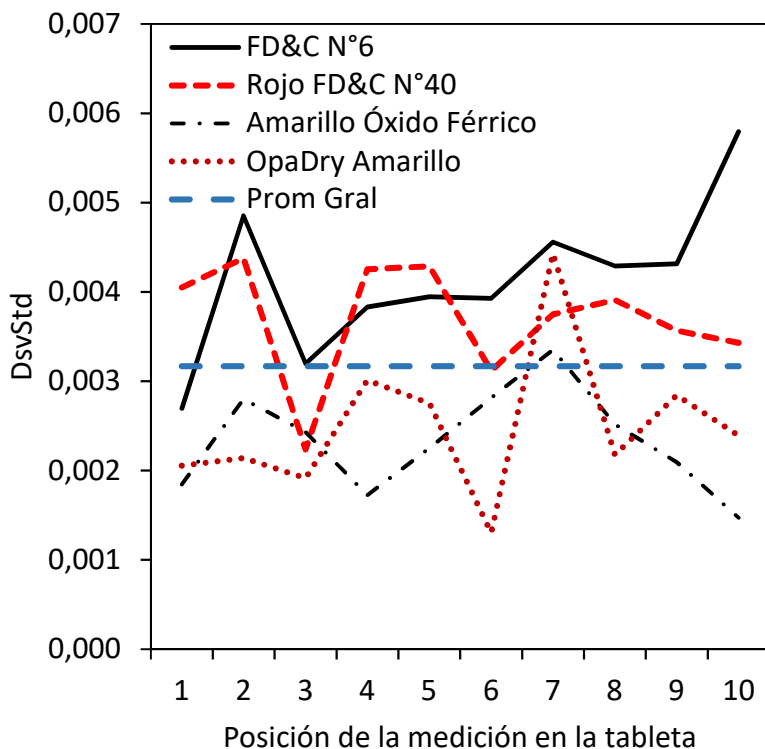


Figura 29. Desviación estándar por cada tipo de tableta recubierta.

A partir de las mediciones realizadas con el microscopio óptico del Raman, y las mediciones de masa a un mismo grupo de tabletas, se deducen los siguientes resultados:

Las masas de las diferentes tabletas recubiertas mantienen una uniformidad tal que se puede asegurar que, entre ellas, la masa no es un factor de distorsión significativo, por tanto, cualquier diferencia del TCL entre las diferentes mezclas con los diferentes pigmentos utilizados, está en la mezcla de recubrimiento.

El hecho de que fueran confeccionadas con núcleos de distintos lotes, no fue un factor determinante para observar cómo se acumulaban los recubrimientos en las distintas áreas.

Según los registros en las bitácoras respectivas, la única diferencia entre las mezclas de recubrimiento fueron los pigmentos utilizados, el resto de los excipientes fue exactamente el mismo, y la proporción en las recetas de preparación fueron las mismas, igualmente el proceso de preparación y aplicación (eso incluye la posición y flujo de la mezcla en las pistolas de aspersión) entre las diferentes mezclas fue aproximadamente el mismo, de modo que el efecto de los pigmentos sobre las propiedades de la mezcla de recubrimiento hacen la diferencia registradas.

Las diferencias entre las mezclas de recubrimiento se pueden apreciar en la proporción entre los promedios de las masas y los TCL de las tabletas involucradas (Figura 27 Iz), la cual oscila entre 0,11 g y 0,19 g respectivamente.

La variación entre los lados (L1 y L2) es muy similar dentro de las mismas tabletas y entre las diferentes tabletas, lo cual significa que es una característica de los recubrimientos en el tipo de tabletas seleccionadas.

Las medidas en las posiciones de la parte lisa de las tabletas (P1, P2 y P3) puede decirse que la variabilidad del TCL entre ellas es muy similar. Las diferencias entre el tercer cuartil y el primer cuartil para el Amarillo FD&C N°6 (0,002 mm y 0,006 mm), Rojo FD&C N° 40 (0,003 mm y 0,006 mm), el óxido férrico amarillo (0,002 mm y 0,003 mm), y el OpaDry II Amarillo (0,002 mm y 0,004 mm) revelan un comportamiento muy similar, con aumentos casi idénticos entre los distintos pigmentos.

El comportamiento promedio del TCL alrededor de la ranura (P4) para el pigmento el Amarillo FD&C N°6 (0,027 mm), Rojo FD&C N° 40 (0,024 mm), el óxido férrico amarillo (0,017 mm), y el OpaDry II Amarillo (0,017 mm), revela en casi todos los casos una diferencia con la parte más lisa de la cara lisa (P2) de 0,001 mm.

En las esquinas (E1 y E2) hay un engrosamiento característico en todas las tabletas con respecto al resto de las partes, y dentro de estos, la parte A siempre se mostró inferior al lado B, en 0,01 mm entre ambos lados, salvo el Rojo FD&C N° 40, donde la diferencia fue mucho menor.

En general el promedio del TCL entre las diferentes tabletas con distintos pigmentos mantuvo un comportamiento muy similar, en las distintas posiciones donde se midió el TCL se mantuvo un comportamiento muy similar entre ellas, por lo que puede afirmarse que, durante el proceso de recubrimiento, el comportamiento del engrosamiento en las diferentes secciones transversales de la tableta es muy similar, sin importar el tipo de pigmento utilizado.

La desviación estándar de las mediciones del TCL fue muy similar entre el Amarillo FD&C N° 6 y el Rojo FD&C N° 40, que fueron ligeramente superiores a los amarillos Óxido Férrico, y OpaDry®, cuyo promedio general fue de 0,020 mm. El promedio de la DsvStd fue de $0,0032 \pm 0,002$. Este comportamiento probablemente esté relacionado con la densidad de las mezclas de recubrimiento, que es distinta y está en función del pigmento utilizado (Figura 29).

4.6 Otras variables características de los recubrimientos

Variabes como la dureza y la rugosidad a lo largo del recubrimiento tienen cambios incrementales a lo largo del mismo, que pueden incidir en la forma en que se movilizan dentro de los bombos de recubrimiento, y hasta tener incidencia en la apariencia visual de las tabletas a lo largo del proceso. Sin embargo, durante la investigación, en la búsqueda de su vinculación con las variables ópticas estudiadas, se determinó la necesidad de generar estudios separados, que, por la extensión y naturaleza de los experimentos, y, al requerirse de pruebas destructivas para su comprobación, dado el enfoque de la investigación sobre pruebas “ópticas no destructivas”, se priorizaron aquellas que tenían este enfoque. A pesar de las consideraciones anteriores, se considera relevante, para futuros proyectos, profundizar en el estudio de la influencia tanto de la dureza como de la rugosidad, sobre los recubrimientos. En el presente capítulo, se limitó el estudio, a los registros de ambas variables, y a describir las posibles inferencias a lo largo del proceso de recubrimiento.

4.6.1 Comportamiento de la dureza durante el recubrimiento

Se realizaron mediciones de la dureza (en Kilopondios) con un Tablet Hard Tester TBH 125 de ERWEKA sobre muestras de tabletas recubiertas con Amarillo FD&C N° 6 (Naranja), extraídas cada 10 min, desde el núcleo (0 min) hasta 190 min, mostrando una tendencia asintótica característica (Figura 30).

Pruebas de dureza realizadas con otros tipos de recubrimiento (OpaDry® Amarillo II y OpaDry® Rojo YS1) muestran un comportamiento distinto cada uno, por lo que se infiere que la dureza, si bien tiene un comportamiento incremental a lo largo del proceso en la mayoría de los recubrimientos, es característico para cada pigmento y mezcla de recubrimiento utilizada.

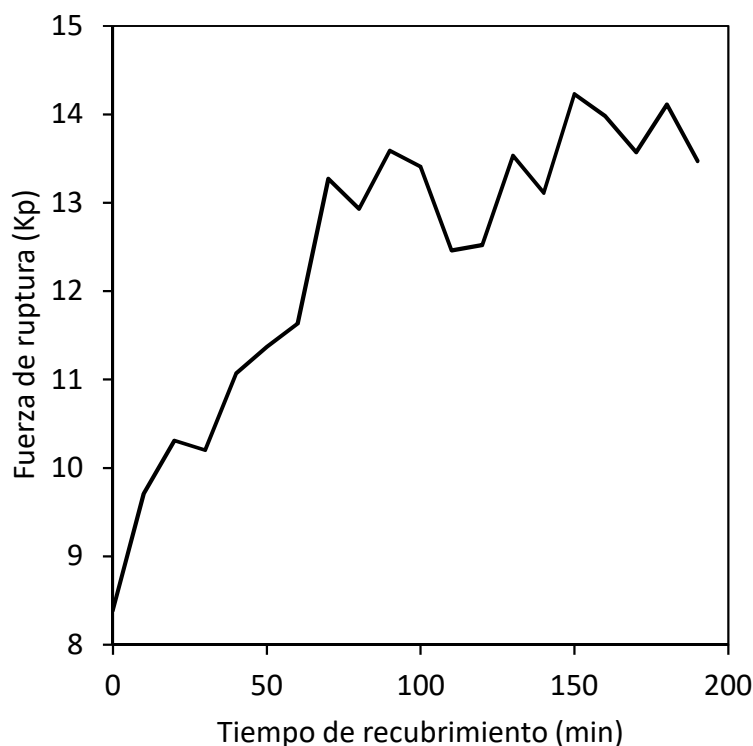


Figura 30. Evolución de la dureza en tabletas recubiertas con Amarillo FD&C N°6 con una tendencia según $y = -0,0002x^2 + 0,0631x + 8,8492$, para un $R^2 = 0,907$.

4.6.2 Comportamiento de la rugosidad superficial durante el recubrimiento

Se realizaron mediciones de rugosidad superficial, en el perfilómetro óptico Z-20, de Zeta Instruments, para núcleos y muestras recubiertas en distintos tiempos de tabletas de Sildenafil® 100 mg (Figura 31), recubiertas con OpaDry® Azul, también en muestras de

distintos tiempos de tabletas recubiertas con Azul FD&C N° 1, muestras con Amarillo FD&C N°6 (Naranja) y muestras con Óxido Férrico Amarillo.

Los análisis de las distintas tabletas recubiertas, no arrojaron resultados concluyentes, en algunos casos (Azul) si hubo clara disminución de la rugosidad, sin embargo, la rugosidad no es uniforme en toda la superficie de las tabletas, y se mostraron diferencias en función del tipo de mezcla de recubrimiento utilizado. También en la rugosidad de los núcleos influye la dureza, friabilidad con las que son manufacturados, así como la presencia de polvos en la superficie.

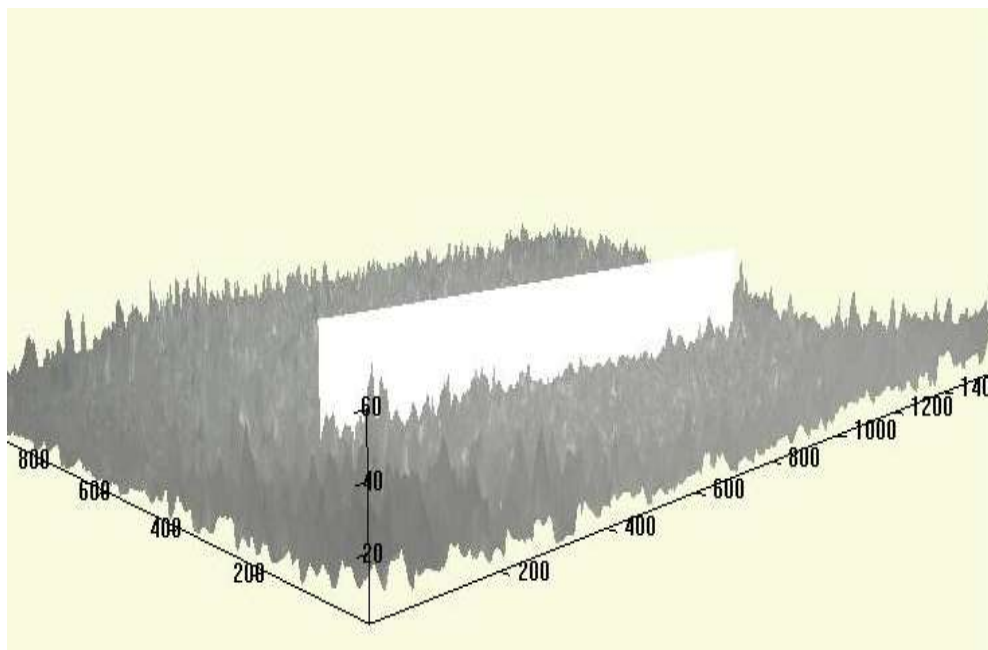


Figura 31. Perfil de rugosidad superficial (en μm) en tabletas de Sildenafil 100 mg, después de 2,5 h de recubrimiento (saturadas)¹⁴.

La caracterización perfilométrica superficial detallada, no solo requiere de una elaborada metodología de medición y preparación de las muestras, también requiere de la determinación de la cantidad y posición de las líneas y puntos exactos de las mediciones en la geometría de cada tableta, así como otro tipo de medidas para garantizar la objetividad del seguimiento, comparación y evaluación de las mediciones.

¹⁴ El perfil perfilométrico tiene los siguientes datos: Promedio de rugosidad (Rugosidad media aritmética) $R_a=3,32$; (Rugosidad media cuadrática) $R_q=4,14$; $R_{pv}=21,2$; (Cresta mayor del perfil) $R_p=12,71$; (Valle más profundo) $R_v=8,52$; $R_{sk}=0,0044$; (Rugosidad parcial Z_i) $R_z=17,04$ y $R_{kv}=0,036$

4.7 Resultados principales en la caracterización del recubrimiento

Los resultados de la caracterización de los recubrimientos sometidos a experimentación pueden dividirse en los resultados de la caracterización física, mayormente provenientes de la evaluación de la masa, el grosor de la capa de recubrimiento, la reflectancia, el color y algunas otras características físicas. A partir de las relaciones encontradas, es posible indicar el potencial de estas técnicas para la automatización de estos procesos en los que actualmente, se utiliza personal experto en valoración visual de los recubrimientos por métodos visuales muy subjetivos.

Con apoyo de los modelos matemáticos para el crecimiento del espesor de los recubrimientos, es posible generar modelos que transformen el aumento de masa en el cambio de volumen de las tabletas, y a su vez establecer la densidad de los recubrimientos. Estos parámetros podrían tener relación con otras variables mencionadas, pero no investigadas, como dureza y rugosidad, por lo que pueden resultar importantes en investigaciones posteriores.

Los resultados de la caracterización estadística de las masas de los núcleos en todas sus presentaciones, evidencian diferencias en la cantidad de excipientes y de las presiones ejercidas por los distintos punzones de la máquina tableteadora. Estos efectos son producto de los ajustes y desgastes individuales normales durante el proceso de manufactura, pero deben ser cuidadosamente estudiados y, en la medida de las posibilidades, controlados, con el fin de que el procesamiento de la información sea sencillo y aplicable en el contexto de los procesos de control de calidad habituales dentro de las industrias farmacéuticas.

Los datos de las distribuciones de probabilidades, son un buen indicador de los efectos de las masas de los núcleos en los lotes recubiertos en sus distintas etapas. Los diferentes lotes de núcleos, presentan características individuales en el comportamiento de las masas (distribución de frecuencias y otras características estadísticas), que se mantienen a lo largo del proceso de recubrimiento, por lo que, la caracterización de las masas, a lo largo del proceso de recubrimiento de un lote específico, mantiene particularidades que no son replicables con otro lote, que ha sido procesado en condiciones y momentos distintos.

El coeficiente de variación (CV) que toma como base la masa, muestra un comportamiento (tendencia) lineal en muestras medidas en todos los recubrimientos, incluyendo en tabletas con morfología distinta, con pendientes apenas perceptibles, lo que implica otra prueba más de uniformidad de los recubrimientos a lo largo de procesos de recubrimiento.

El aumento de la masa de las tabletas, durante el proceso de recubrimiento mostró, en la mayoría de los casos, una tendencia de incremento lineal. Los cambios que fueron detectados, cuando esta tendencia no resultaba clara, tuvieron su origen en interrupciones del flujo normal de la aspersión aleatoria y en el tamaño reducido de la muestra para cada etapa de extracción de muestras durante el proceso de recubrimiento. La conclusión es que, salvo por alteraciones del proceso normal de recubrimiento, la evolución de la masa durante el mismo, es lineal y constante.

En los casos que no resultó claro el incremento lineal de la masa, se notaron cambios ligeramente mayores de la variabilidad de las masas, al inicio del proceso de recubrimiento,

sin embargo, no se compara con la variabilidad de los atributos cromáticos al inicio del proceso de recubrimiento, denotando con ello que son fenómenos independientes.

Durante esta investigación, no se profundizó en las causas asociadas con las diferencias en la pendiente, de la gráfica de masa en función del tiempo, de lotes diferentes de tabletas recubiertas. Por este motivo, en una futura profundización de los efectos sobre el suministro de la mezcla de recubrimiento, se considera complementaria la investigación de los efectos de las propiedades reológicas de la mezcla de recubrimiento y el flujo de la mezcla, pero también del efecto de las temperaturas y las diferentes velocidades de rotación del bombo de recubrimiento, por ejemplo, en la tendencia de la acumulación de la masa en la superficie de las tabletas.

El modelo teórico elaborado para describir el aumento del volumen de las tabletas, durante el proceso de recubrimiento resultó en una ecuación cúbica en términos del grosor. La parte real de dicha ecuación fue resuelta mediante el método Cardano Tartaglia. A continuación, tomando las dimensiones de los núcleos y las tabletas recubiertas al final de un proceso completo de recubrimiento, se determinó que, la variación del volumen del recubrimiento, en función del grosor de la capa de recubrimiento, mantenía una tendencia prácticamente lineal, debido al pequeño intervalo de datos considerados, pero reconociendo la naturaleza cúbica de la función. Al invertir la relación de las variables para ajustar la ecuación que se ajusta mejor a la variación del grosor en función del volumen, se estableció que una función cuadrática mostraba la mejor correlación. Esta relación inversa permite asociar el incremento de grosor con el incremento de volumen, donde éste último está asociado directamente con el incremento de masa. Todo ello permite el desarrollo de modelos sencillos de evaluación del grosor en términos de la masa, aunque dependientes de un proceso estadístico de ajuste experimental.

El análisis micrográfico mediante el SEM, reveló una capa de recubrimiento que se distribuye de forma heterogénea, pues la capa presenta distintos grosores dependiendo de la zona de las tabletas. Sin embargo, la medición con SEM de las diferentes zonas de la tableta se dificultó, por una parte, debido a que la técnica de rebanado pues hubo desprendimientos indeseados y rasgaduras en las capas de recubrimiento, dificultando las mediciones. Además, como la técnica SEM no permite distinguir el color de las imágenes, tampoco es posible determinar los casos en que una parte del núcleo de la tableta se adhiere al recubrimiento en el proceso de corte, aumentando la incertidumbre de las mediciones. Si eventualmente se opta por continuar el análisis de imágenes SEM para medir el grosor de las capas, se recomienda utilizar técnicas criogénicas para mejorar la limpieza de los cortes transversales y minimizar la deformación de la capa.

Mediante el análisis superficial por imágenes del SEM, se logró determinar la distribución de los tamaños de las gotas en la superficie de las tabletas. Estos datos fueron utilizados en el modelo de simulación. Las imágenes micrográficas superficiales de las tabletas mediante el SEM, revelaron que las gotas se distribuyen y superponen aleatoriamente en su superficie, y que las gotas no tienen igual tamaño, volumen, ni forma, aunque la mayoría son de forma circular.

La evolución del diámetro y el espesor de las tabletas recubiertas, medidas a lo largo del proceso de recubrimiento mediante un Hard Tester®, mostraron una tendencia lineal con el

tiempo. Las mediciones de la desviación típica de cada uno de ellos, mostró una tendencia lineal. La dureza mostró mayores valores de desviación típica que el espesor y el diámetro.

La evolución de la dureza mostró una tendencia ligeramente asintótica, y confirma la experiencia, que conforme avanza el proceso de recubrimiento, las tabletas adquieren mayor nivel de dureza. El análisis de la dureza, en relación con otras variables evaluadas, no fue explorada en esta investigación, por considerarse una variable que, apunta más hacia características propias de los materiales involucrados. Esto no significa que no pueda tener alguna vinculación con el movimiento de las tabletas en el bombo de recubrimiento y que, eventualmente, podría afectar la forma en que se distribuyen las gotas en la superficie de las tabletas y otras vinculaciones.

La evolución de la rugosidad superficial de las tabletas, a lo largo del proceso de recubrimiento, muestra una tendencia a la disminución. Este parámetro podría ser relevante para una futura profundización del conocimiento de los fenómenos vinculados al proceso de recubrimiento. Si bien, no se obtuvieron resultados contundentes de la evolución de la rugosidad superficial, este parámetro ofrece un campo de investigación prometedor y su asociación con otras variables del proceso podría aportar interesantes resultados, en búsqueda de mejorar la calidad de los productos finales.

Al igual que las características reológicas de la mezcla de recubrimiento, la dureza y la rugosidad superficial, son variables que apenas se estudiaron en el contexto de esta investigación. Sin embargo, es recomendable que, en una extensión de esta investigación, con miras a profundizar en el conocimiento de los fenómenos asociados al proceso de recubrimiento, se tomen estas variables como temas de análisis, así como las posibles vinculaciones con los resultados obtenidos.

El método de medición del grosor a través de imágenes adquiridas con microscopio óptico resultó idóneo y mejoraron sustancialmente la consistencia de los resultados obtenidos mediante el SEM. Con este método óptico se logró tipificar la distribución del grosor medio de la capa de recubrimiento, en diez zonas del contorno de las tabletas, de un corte transversal, mediante mediciones con el microscopio óptico, y analizando las principales.

El grosor de la capa de recubrimiento de las tabletas dependió del tipo de recubrimiento, pero en todos los casos, la capa exhibió un grosor moderado en la zona de los cantos, mientras que los mayores valores de engrosamiento estuvieron en los vértices de los cantos y en la superficie circular. Los resultados también muestran consistentemente que en la cara circular convexa el grosor es mayor en el centro, disminuyendo paulatinamente al acercarse al canto.

La desviación típica medida del grosor del recubrimiento por cada uno de los recubrimientos no parece exhibir un patrón específico para iguales tiempos de recubrimiento, y parece depender más bien de las propiedades reológicas de la mezcla de recubrimiento.

Capítulo V: Evaluación de los atributos cromáticos

La evaluación de los distintos atributos cromáticos, de las tabletas farmacéuticas y su variabilidad durante el proceso de recubrimiento (PRTF: *Proceso de recubrimiento de Tabletás Farmacéuticas*), está fundamentada en los recursos más recientes y actualizados brindados por el sistema CIELAB. Para ello se han empleado dos diferentes métodos de obtención de datos, en primer lugar, se han empleado las medidas obtenidas a partir de las reflectancias realizadas con un espectrofotómetro avanzado y las medidas colorimétricas realizadas a partir de las imágenes calibradas obtenidas mediante un sistema fotográfico de digitalización, capaz de medir el color superficial y la apariencia de objetos 2D y 3D con superficies irregulares. Ambos mecanismos de medición del color, junto con sus diferencias, proporcionan información del espectro visible que constituyen la base fundamental de las investigaciones realizadas y complementan el cuadro general para el desarrollo futuro de una solución avanzada de control visual del proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas (PRTF).

5.1 Pruebas realizadas para la evaluación de los atributos cromáticos

El análisis de los atributos cromáticos se realizó en dos grandes grupos de pruebas, el primero de ellos, se realizó a partir de los análisis de las reflectancias, tanto difusa como la especular en un espectrofotómetro (Apéndice G), y los análisis a partir de las mediciones realizadas con base en imágenes calibradas (Apéndice H).

En la tabla 6 se puede apreciar el resumen de los experimentos realizados (Total 18), donde después de la columna del N° de experimento, aparece el tipo de pigmento utilizados en la mezcla de recubrimiento, seguido del número de extracciones de muestras, la frecuencia con que se realizaron esas extracciones, el minuto inicial o mínimo donde se comenzó la extracción, y el nivel máximo de recubrimiento (en minutos). Después el instrumento utilizado (Avantes® o DigiEye®) y el tipo de medición (E= especular; D= difusa, I= imagen calibrada); y finalmente en la última columna una muy breve descripción de lo que se realizó en ellas.

En la tabla 7 se puede apreciar los tipos de pruebas realizadas durante los experimentos, donde inmediatamente después del número de experimento y el tipo de medición (Reflectancia o Imagen Calibrada), se visualiza si se realizó un análisis de la absorbancia (abs), las mediciones derivadas de Kubelka-Munk (k-M), el s_X que se refiere al “poder de dispersión de la muestra”, el Spot Color Tone Value (SCTV); Murray-Davies (M-D); Youle-Nielsen (Y-N); las mediciones derivadas del Sistema CIELab, el MCDM (MCDM: *Mean Color Difference to the Mean*), la desviación estándar (DvStd); la caracterización a^*-b^* ; las diferencias de color mediante el CIEDE2000 (ΔE_{00}) y el ΔE_{ab} (ΔE).

Tabla 6

Experimentos de caracterización cromática

| Experimentos realizados | | | | | | | |
|-------------------------|-------------------------------------|----------|-----------------|-----|-----|---------------------------------|--|
| N° | Tipo pigmento | N° Extr. | (en minutos) | | | Instrumento (Difusa Esp/Imágen) | Descripción de las pruebas realizadas (resumen) |
| | | | Frec | Min | Max | | |
| 01 | Amarillo FD&C N°6 | 3 | 10 | 10 | 190 | Avantes(D) | Caracterización óptica mediante mediciones de reflectancia difusa |
| 02 | Azul FD&C N°1 y Amarillo Tartrazina | 5 | 20, 60, 90, 120 | 0 | 120 | Avantes(D) | Caracterización óptica mediante mediciones de reflectancia difusa |
| 03 | OpaDry® II Azul | 5 | 0, 120, 225 | 0 | 225 | Avantes(D) | Caracterización óptica mediante mediciones de reflectancia difusa |
| 04 | Óxido Férrico Amarillo | 20 | 10 | 10 | 120 | Avantes(E) | Caracterización óptica mediante mediciones de reflectancia especular |
| 05 | Rojo C&D N° 28 | 20 | 10 | 10 | 120 | Avantes(E) | Caracterización óptica mediante mediciones de reflectancia especular. |
| 06 | Azul FD&C N°1 y Amarillo Tartrazina | 20 | 10 | 10 | 120 | Avantes(E) | Caracterización óptica mediante mediciones de reflectancia especular. Análisis de mezcla de dos pigmentos |
| 07 | Núcleos blancos | 21 | NA | 0 | 0 | DigiEye(I) | Caracterización cromática, LCH, a*-b*, MCDM. Tres posiciones: cara ranurada, cara lisa, tercio superior, canto centro |
| 08 | Amarillo FD&C N°6 | 21 | 10 | 0 | 130 | DigiEye(I) | Caracterización Cromática, LCH, MCDM, DvStd, ΔE00 (Ver artículo) |
| 09 | Rojo FD&C N° 40 | 21 | 10 | 10 | 240 | DigiEye(I) | Caracterización Cromática, LCH, a*-b*, MCDM, DvStd, ΔEab, en los diferentes niveles de saturación, en las caras ranuradas vs lisas |
| 10 | OpaDry® II Azul Sildenafil® 100 | 8 | 15 | 0 | 225 | DigiEye(I) | Caracterización Cromática, LCH, a*-b*, MCDM, DvStd, ΔE 00; ΔEab, SCTV, en tabletas (producto comercial) producidos en una AccelaCotta© |
| 11 | OpaDry® II Amarillo | 30 | 10 | 10 | 120 | DigiEye(I) | Caracterización Cromática, LCH, a*-b*, MCDM, DvStd, ΔE 00; ΔEab, SCTV |
| 12 | Azul FD&C N°1 y | 8 | 10 | 0 | 120 | DigiEye(I) | Caracterización Cromática, LCH, a*-b*, MCDM, DvStd, ΔE 00; ΔEab, SCTV. |

| Experimentos realizados | | | | | | | |
|-------------------------|-------------------------------------|----|----|----|-----|------------|--|
| | Amarillo Tartrazina | | | | | | |
| 13 | 5 dif. Pigmentos | 21 | 10 | 0 | 120 | DigiEye(I) | Análisis de la caracterización cromáticas en las caras ranuradas vs las caras lisas. |
| 14 | OpaDry II Amarillo | 20 | 10 | 10 | 120 | DigiEye(I) | Experimento conjunto en la cual se realizó una caracterización Cromática, LCH, MCDM, DvStd, ΔE 00, SCTV con respecto al valor inicial y con respecto al valor final, a conjuntos de 20 muestras en forma grupal, se tomaron 20 imágenes de cada una de ellas, con movimientos aleatorios de cada una de ellas. |
| 15 | Azul FD&C N°1 y Amarillo Tartrazina | 20 | 10 | 10 | 120 | DigiEye(I) | |
| 16 | Amarillo FD&C N°6 (Naranja) | 20 | 10 | 10 | 190 | DigiEye(I) | |
| 17 | Rojo FD&c N° 40 | 20 | 10 | 10 | 240 | DigiEye(I) | |
| 18 | 5 diferentes pigmentos | 12 | 2 | 10 | 60 | DigiEye(I) | Caracterización cromática de tabletas en su nivel de saturación, de 5 tipos de pigmentos, irradiadas con luz UV, extracción de 2 muestras cada 10 min hasta 60 min de irradiación. Medidas a los 0 días, 3 días y 7 días. |

Donde el “Tipo de medición” es la reflectancia (R) realizada con un espectrofotómetro Avantes®, en modo reflectancia, iluminante D65, 10°; con la esfera integradora especialmente diseñada para la captura de reflexión difusa. Para cada intervalo el espectro de reflexión se obtuvo desde los 378,98 nm≈380 nm hasta los 779,06 nm≈780 nm, medidos cada 0,57nm-0,59 nm, de los cuales se estableció el promedio cada 10 nanómetros desde los 380 nm hasta los 780 nm.

En la siguiente tabla (Tabla 7) se detallan los mismos experimentos mencionados en la tabla anterior, donde se especifica el tipo de medición instrumental realizada (si es por reflectancia o mediante el análisis de imágenes calibradas), si se identificó la absorbancia (abs), si a partir de los datos se realizaron las pruebas de Kubelka-Munk (k-M), el poder de dispersión de la muestra (sX); el cálculo de la función de valores de tonos de colores directos o Spot Color Tone Value (SCTV); la función de Murray-Davies (M-D); la variante de Yule-Nielsen (Y-N); las funciones contempladas dentro del sistema CIELAB, dentro de las cuales están la claridad (L*), el Croma (C*), el valor tonal (H*); el análisis característico de coordenadas (a*-b*); y las fórmulas diferenciales según CIEDE2000 (ΔE 00) y el clásico diferencial cromático euclidiano (ΔE).

La descripción más detallada de las pruebas realizadas puede ser consultada en los Apéndices G y H.

Tabla 7

Tipos de pruebas realizadas

| Tipo de pruebas realizadas durante los experimentos | | | | | | | | | | | | |
|---|--------------|-----|-----|----|------|-----|-----|------------|------------|-------|-----------------|------------|
| N° | Tipo Med | Abs | K-M | sX | SCTV | M-D | Y-N | CIELAB LCH | MCDM DvStd | a*-b* | ΔE_{00} | ΔE |
| 01 | Reflectancia | x | x | x | x | x | x | | | | | |
| 02 | Reflectancia | x | x | | x | | | x | x | | x | x |
| 03 | Reflectancia | | x | x | x | | | | x | | x | x |
| 04 | Reflectancia | | x | x | x | x | x | x | x | | x | |
| 05 | Reflectancia | | x | x | | x | | x | x | | | x |
| 06 | Reflectancia | | x | x | x | x | | x | x | | | x |
| 07 | Imagen Cal | | | | x | | | x | x | x | x | x |
| 08 | Imagen Cal | | | | x | | | x | x | x | x | x |
| 09 | Imagen Cal | | | | x | | | x | x | x | x | x |
| 10 | Imagen Cal | | | | x | | | x | x | x | x | x |
| 11 | Imagen Cal | | | | x | | | x | x | x | x | x |
| 12 | Imagen Cal | | | | x | | | x | x | x | x | x |
| 13 | Imagen Cal | | | | | | | x | x | x | x | x |
| 14 | Imagen Cal | | | | x | | | x | x | x | x | |
| 15 | Imagen Cal | | | | x | | | x | x | x | x | |
| 16 | Imagen Cal | | | | x | | | x | x | x | x | |
| 17 | Imagen Cal | | | | x | | | x | x | x | x | |
| 18 | Imagen Cal | | | | | | | x | x | | x | x |

5.2 Resumen general de la evaluación de los atributos cromáticos

Los atributos cromáticos vistos en forma general a partir de los experimentos individuales, muestran ciertas características comunes y particulares que pueden resumirse en el siguiente conjunto de características:

5.2.1 Evolución temporal del PRTF con reflectancias

Las medidas de la evolución temporal de las reflectancias (o los porcentajes de reflectancia), obtenidas a partir de las superficies de las tabletas recubiertas de los distintos recubrimientos analizados, reflejan las características de los núcleos, y recubrimientos a distintos intervalos del PRTF.

Debido a los componentes de los núcleos utilizados, la evolución temporal de las reflectancias en ellos, muestran una tendencia casi lineal, que va de un 82 % a un 100 % a lo largo del espectro visible (partiendo de los 380 nm a los 780 nm), evidenciando el blanco ligeramente rojizo de las mismas.

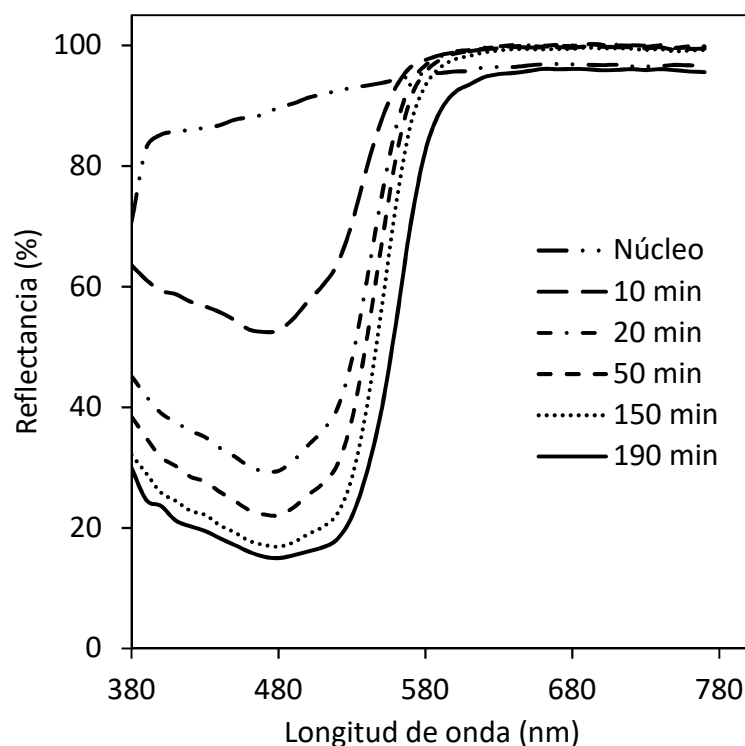


Figura 32. Reflectancias representativas del núcleo y a 10 min, 20 min, 30 min, 50 min, 150 min, 170 min y 190 min en tabletas recubiertas con Amarillo FD&C N° 6.

Conforme las reflectancias medidas avanzan durante el PRTF, las características de absorbencia de los recubrimientos utilizados en las mezclas de recubrimiento aumentan, por ende, las zonas de reflectancia disminuyen hasta los niveles máximos de saturación de

las tabletas, correspondiendo los mínimos de reflectancia en las zonas características de cada recubrimiento (Figura 32).

El análisis transversal de las reflectancias (a lo largo del proceso de recubrimiento), reveló en todos los casos (Figura 33), la longitud de onda la cual, muestra el nivel inferior de reflectancia, esta medida es significativa porque muestra justamente aquella reflectancia, en la cual, todas las otras medidas de reflectancia muestran niveles superiores, por tanto, el de mayor nivel de absorbencia de una mezcla de recubrimiento utilizado.

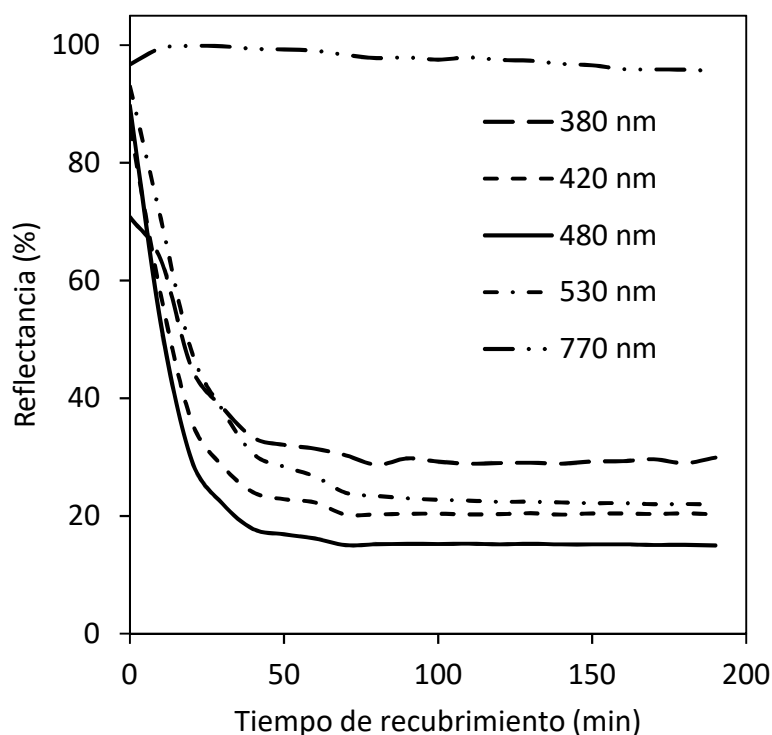


Figura 33. Comportamiento de las distintas longitudes de onda a lo largo del proceso de recubrimiento.

Esta curva característica de los recubrimientos, es única y funciona como una huella dactilar del comportamiento de las mezclas de recubrimiento, estableciendo los niveles máximos a alcanzar en cada intervalo de tiempo de recubrimiento, y es útil para determinar otros factores de control del proceso de recubrimiento mediante las reflectancias.

Incluso en la mezcla de dos recubrimientos, el seguimiento transversal de las dos longitudes de onda típicas que caracterizan ambos pigmentos, fue posible dar con los valores claramente descendentes de ambas longitudes de onda, por separado, siendo una de ellas la que menor valor de reflectancia mostraba a lo largo del PRTF. Así, cualquier variación proporcional (por ejemplo, la concentración de un pigmento frente a otro, por efectos de las distintas densidades que pudieran presentarse a la hora del suministro de la mezcla¹⁵)

¹⁵ Este tipo de problemas suele presentarse cuando la mezcla de recubrimiento no se mezcla adecuadamente, el recipiente de donde se alimenta no tiene la agitación suficiente, también por la reacción de algunos componentes entre sí, por la formación de grumos y falta de homogeneidad de la mezcla, o

presentado durante el proceso de recubrimiento puede ser claramente detectado por medio de las mediciones de reflectancia.

Cambios o alteraciones en esta curva transversal puede dar evidencias de una eventual mezcla errónea, que pudiera darse en cualquiera de los pigmentos de la mezcla original por efectos metaméricos en algún momento durante el proceso de la preparación de la mezcla, por ejemplo, mezcla de pigmentos similares, cambio de etiquetas en los excipientes, algún error humano en el proceso, etc., que pudiese no notarse por estar bajo condiciones de iluminación no estandarizadas, o defectos de la visión en los operarios, la no coincidencia de las curvas pudiera denotar al ojo experto (o eventualmente a un sistema automatizado experto) el origen del problema (Apéndice G).

Las medidas de reflectancia, no fueron visiblemente afectadas por la morfología distinta de algunas tabletas (como, por ejemplo, el Sildenafil 100 mg), en forma general, se puede afirmar que, en las tabletas farmacéuticas analizadas (tipo diamante), la morfología de las mismas no fue un factor determinante de diferenciación con respecto a otras morfologías.

5.2.2 Caracterización de la variabilidad de los atributos cromáticos durante el PRTF mediante reflectancias

La variabilidad de las coordenadas cromáticas a lo largo del PRTF está vinculado al punto de toma de las evaluaciones. En los primeros intervalos de tiempo (muy cercano a los valores de los núcleos), la variabilidad de los atributos de color es bastante amplia e inestable, mientras que, al aumentar el tiempo de recubrimiento, estos se estabilizan en valores cercanos a 0,5 unidades o menos.

La variabilidad de las longitudes de onda, registradas en valores de DvStd a lo largo del PRTF, mantiene diferencias entre sí, a pesar de partir de las mismas reflectancias. Comparadas con el MCDM mantiene cierta similitud en las tendencias.

A nivel individual, de cada comprimido, la variabilidad (en unidades de DvStd) está en función del color subyacente y el Cromo, en la mayor parte de las mediciones de reflectancia, la mayor estabilidad se mostró en la Claridad de los diferentes recubrimientos.

Las medidas individuales y por lote del MCDM son congruentes con la variabilidad de las coordenadas involucradas. En todos los casos, muestran una tendencia a la disminución conforme aumenta el tiempo de recubrimiento.

La medida del MCDM es un buen índice de las condiciones de variabilidad y por tanto de la estabilidad del color a lo largo del PRTF. Si bien no se tiene un patrón único de las tendencias del MCDM para los diferentes tipos de recubrimiento, muy probablemente debido a los distintos valores de Cromo especialmente, que son característicos para cada

algún otro problema en el sistema de suministro y aspersión de la mezcla de recubrimiento (bomba peristáltica, los conductos de suministro, las boquillas de las pistolas de aspersión, diferencias significativas de temperatura en el sistema, entre otros).

pigmento o mezcla de recubrimiento, podría establecerse un comportamiento individualizado para cada uno de ellos.

Las medidas obtenidas a partir de tres valores típicos como lo es el valor inicial (núcleos), los valores a la mitad del proceso, y los valores del final del proceso (valores de saturación), desde la perspectiva de la variabilidad de los atributos cromáticos, si bien se logró establecer que, esos valores son representativos de los grupos de muestras en los intervalos respectivos, no fueron de mucha utilidad como para establecer patrones que pudieran generar información de todo el proceso, es necesario por tanto, establecer mecanismos de control más reducidos de tal manera que pudieran perfilarse mejor las tendencias de variabilidad a lo largo del PRTF.

La variabilidad de las coordenadas cromáticas establecidas a partir de las mediciones con luz especular fue mucho más alta y caótica, a pesar de que, en al menos un resultado, se tenía similitud a los valores obtenidos con luz difusa, la mayor parte de las muestras medidas, mostraron grandes diferencias, e incluso en algunos casos el patrón esperable de disminución al final del proceso fue muy difícil de obtener, por lo que no se consideran medidas fiables para el establecimiento de patrones de control del proceso, como las mediciones con luz difusa (Apéndice G: Medidas de reflectancia con luz especular).

El comportamiento de las medidas de variabilidad fue muy similar, incluso para las tabletas de morfología distinta que fueron objeto de estudio durante esta investigación.

5.2.3 Caracterización de las coordenadas cromáticas durante el PRTF mediante reflectancias

Las coordenadas cromáticas según el sistema CIELAB, obtenidas a partir de valores de reflectancia mostraron un avance evolutivo temporal esperable, que indicaban una mayor concentración del color hacia el final del proceso de recubrimiento en todos los casos.

El comportamiento de las medidas de las coordenadas cromáticas evaluadas a lo largo del proceso de recubrimiento, fue muy similar, incluso en las tabletas de morfología distinta que fueron objeto de estudio durante esta investigación.

El ángulo de tono fue el que menor cambio experimentó a lo largo del PRTF, con tendencias casi lineales en la mayoría de los casos. Después de los valores mayormente indicativos del núcleo, la mayor parte de los recubrimientos mostró un cambio paulatino moderado de los valores del ángulo de tono, por lo que puede afirmarse que, de los tres atributos principales del color, el ángulo de tono es el menos indicado para dar un seguimiento evolutivo temporal del PRTF.

En orden ascendente de importancia, la Claridad mostró, en la mayor parte de los recubrimientos evaluados, una tendencia logarítmica claramente descendente, cuya curva puede ser tomada en cuenta para el control y seguimiento del proceso de recubrimiento.

Partiendo de la claridad cercana a los valores de 100 unidades CIELAB, característica de los núcleos, esta se fue reduciendo paulatinamente hasta ciertos valores de estabilidad alrededor del 80 % o menos, según el tipo de pigmento utilizado.

Por otro lado, los valores de la claridad (L^*) alcanzaron sus niveles típicos de estabilidad en algunos casos en los primeros 20 min a 40 min, en los recubrimientos naranja y los rojizos o azulados incluso la rapidez de esta tendencia fue por lo general mayor, mientras que, en los valores más claros, esta tendencia se alcanzó más lentamente.

En las mediciones donde solo se obtuvieron los valores típicos al inicio (núcleo), a la mitad del proceso y al final del proceso (saturación) no está claro cuando se alcanzó esa estabilidad, pues ya en los valores medios, esa tendencia era muy evidente.

El Croma resultó ser la coordenada cromática que más aportó a la asintoticidad de las diferencias de color. Las mediciones del Croma en todos los casos mostró tendencias asintóticas que pudieron ser perfiladas por fórmulas polinómicas de segundo y tercer grado para un R^2 superior a 0,9.

El Croma es la coordenada cromática con mayor nivel de asintoticidad, su evolución perfila claramente la evolución temporal del proceso de recubrimiento, y sus niveles de saturación se alcanzan en la mayoría de los casos en los primeros 60 min de recubrimiento, y después de 90 min a 100 min casi no muestra cambios hasta alcanzar los valores máximos.

En las medidas especulares, las coordenadas cromáticas sufrieron distorsiones significativas que dificultaron apreciar la tendencia de cada una de ellas. Aunque parecía que seguían una curva asintótica, esta fue muy quebrada, el Croma fue el que talvez más se vislumbró, pero definitivamente el seguimiento de las coordenadas cromáticas no es recomendable en estas circunstancias (Apéndice G).

La combinación gráfica en los ejes cartesianos de las coordenadas a^* y b^* , estando la coordenada b^* (tonos azul-amarillo) en el eje de las ordenadas, y a^* (tonos rojo-verde) en el eje de las abscisas, genera una especie de huella característica única para cada mezcla de pigmento, por la combinación vectorial de las mismas. En estas gráficas al asociar las elipsis de tolerancia, se nota que los valores cercanos al eje acromático las elipsis son de mayores dimensiones, mientras que las elipsis asociadas al final de los valores extremos las elipsis son de menor tamaño, lo que significa un mayor grado de uniformidad del color.

La huella característica obtenida mediante el seguimiento de los valores vectoriales de los pares de coordenadas (a^* b^*), puede ser utilizada como un identificador típico de un pigmento o mezcla coloreada.

La curva del Croma puede ser un recurso de evaluación importante para determinar el avance de un proceso de recubrimiento, y determinar los valores de saturación deseados en un lote de tabletas, por ejemplo.

5.2.4 Caracterización del diferencial cromático del PRTF con reflectancias

Las diferencias de color durante el PRTF pueden estar referidas hacia diferentes puntos del proceso, de tal manera que pueden indicar el acercamiento a valores ideales de diferencias de color con respecto a un punto. Esos puntos de referencia pueden ser con respecto al valor inicial (que puede ser el núcleo o quizás los valores de reflectancia del primer intervalo

de tiempo del proceso), los valores finales (las medidas de reflectancia al final del proceso, o cuando se alcance algún punto de saturación seleccionado), y los valores entre intervalos.

Los valores más útiles resultaron en primer lugar los valores referidos al valor inicial (de preferencia contrastado con los valores del núcleo), pues generan curvas asintóticas ascendentes que describen bastante bien el avance del proceso hasta alcanzar los puntos de mayor saturación, además de que concuerdan con la idea intuitiva del progreso de recubrimiento a lo largo del PRTF.

Los valores del ΔE referidos al valor final, generan curvas asintóticas descendentes similares, que están en función del valor alcanzado en un punto dado, que no necesariamente es fijo, pues en algunos casos se refiere el punto hasta donde alcanzó la cantidad de tabletas establecidas para un lote específico, pero que no necesariamente es el punto de mayor saturación, o es algún punto móvil de referencia (por ejemplo al punto máximo que debe alcanzarse para un diseño específico de una tableta determinada) por lo que siempre es necesario, que cuando se analiza el ΔE con respecto al valor final, se especifique que tipo de punto es ese.

Por otro lado, los valores del ΔE medidos entre los diferentes intervalos, por lo general la información que se brinda está más vinculada a la variabilidad del avance del proceso, que, al proceso mismo, en algunos casos puede ser de utilidad cuando de lo que se trata es de analizar un intervalo específico, y verificar algún evento sucedido en el mismo.

El seguimiento de los valores de las diferencias de color, medidos tanto con referencia al color inicial (núcleos o el valor de los primeros 10 min) como las que se realizaron con referencia al color final (saturación) muestran respectivamente una clara tendencia asintótica descendente o ascendente según el tipo de referencia, tanto las medidas realizadas con la fórmula ΔE_{ab} como con la fórmula ΔE_{00} .

Los componentes porcentuales de los valores Cromáticos ($\% \Delta L^*$; $\% \Delta C_{ab}$ y $\% \Delta H$) representados, en cada una de las figuras distintivas de las diferencias de color (ΔE_{ab}) muestran el mayor contribuyente a la curva asintótica que se muestra en cada una de ellas, donde generalmente el mayor contribuyente ha sido el Croma (C_{ab}) (Ver Publicación en CR&E, Apéndice I).

El mejor perfil de la curva ΔE , especialmente con respecto al valor final, refleja cualquier anomalía que se halla presentado durante el proceso de recubrimiento, así como cualquier otro factor que haya influenciado o afectado el proceso de recubrimiento.

La selección de las diferencias de color ΔE_{ab} frente a la fórmula ΔE_{00} , no afectó significativamente los análisis realizados sobre el mismo. Para efectos de la investigación, la proporción que identifica las variaciones durante el proceso no ha afectado tanto, pues lo que se buscaba eran sus efectos generales, esto no descarta que se puedan realizar los análisis respectivos.

Las curvas de los ΔE son claramente asintóticas (Figura 34), cuyas tendencias pueden ser perfiladas con fórmulas polinómicas de segundo y tercer grado, con valores superiores a $R^2 > 0,95$, también en algunos casos fue necesario modelarlas con tendencias logarítmicas.

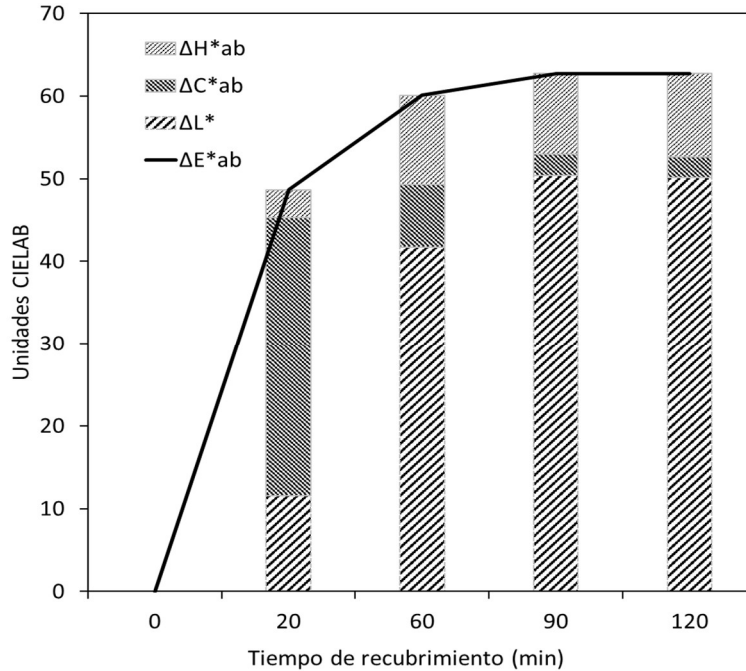


Figura 34. Evolución temporal de los componentes de las diferencias de color ΔE_{ab}^* (L^* , C_{ab}^* , H^*), y en el proceso de recubrimiento de las tabletas con la mezcla de pigmentos azul FD&C N°1 con Amarillo Tartrazina.

Las curvas ΔE_{00} medidas con luz especular no son tan nítidas como las medidas con luz difusa. Difícilmente se pueden reproducir modelos a partir de los niveles de las distintas curvas (tanto contra el valor inicial como contra el valor final. Las fluctuaciones registradas son mucho mayores que en sus homólogos obtenidos con luz difusa, y no se aprecian confiables como para inferir patrones dentro de estos.

5.2.5 El área efectiva de recubrimiento mediante reflectancias

En la industria de reproducción gráfica, el porcentaje de la cobertura de la tinta (en este caso sería de la mezcla de recubrimiento) sobre el sustrato (en este caso el núcleo) a partir de las medidas de reflectancia, es un recurso que ha sido de mucha utilidad para el control de calidad, desde la aparición de las propuestas de Murray-Davies en el siglo pasado (ver ítem 2.5.3). En el caso de la industria farmacéutica no se han hallado casos análogos aplicados al PRTF.

La utilidad de la determinación del porcentaje de cobertura del recubrimiento (o simplemente el área efectiva ver concepto en el ítem 2.5.3.1) radica en que, mediante el control y seguimiento de este porcentaje a lo largo del PRTF, se puede asociar a la cantidad de material de recubrimiento depositado en la superficie de las tabletas en un momento dado, y por ende del TCL del recubrimiento en el tiempo (t), y que teniendo los parámetros del diseño del recubrimiento, se puede determinar cuándo se alcanza el nivel óptimo en el

cual cumpla las funciones para las que fue diseñado, y eventualmente se puede saber cuándo el TCL alcanza el nivel de saturación. Por otro lado, en un sistema de gestión cualitativo, donde todas las variables son controladas, durante el PRTF, el área efectiva podría indicar si en un tiempo determinado los valores alcanzados son los adecuados para ese momento, de lo contrario podrían estar señalando algún tipo de anomalía que es necesario atender, y realizar los ajustes necesarios para volver a la normalidad.

Desde la perspectiva de la presente investigación, se han elaborado varias propuestas de aplicación que se aproximan cada una de una manera diferente para resolver este desafío.

La primera aproximación ha sido, convertir los valores del ΔE (principalmente referidos al valor inicial), que tienen tendencia asintótica de acuerdo con el avance del proceso, en valores porcentuales, donde los valores referidos al núcleo se consideran con 0 % de cobertura, y el nivel de saturación se considera el 100 %. Aquí la limitación es que el nivel de saturación debe ser conocido, lo cual no siempre está disponible.

Los valores del ΔE_{ab} resultaron mejores que los valores ΔE_{00} , quizás porque el primero es una aproximación netamente euclidiana de las diferencias de color, mientras que ΔE_{00} contiene varios factores de corrección que no necesariamente responden a la aproximación euclidiana del ΔE_{ab} .

Para resolver el problema de identificar el nivel de saturación, se puede acudir a los mismos valores transversales de la reflectancia, mencionados anteriormente, donde se puede destacar el valor medido a una longitud de onda donde ya ningún otro valor está por debajo de ella. Aquí el asunto es que, al resolver cuál es esa longitud de onda de saturación alcanzado para una mezcla de recubrimiento específica, requiere que se valoren varias medidas hasta que empíricamente se llegue al valor deseado.

Otra forma de resolver el problema, siendo que son medidas de reflectancia, es utilizar los valores de reflectancia de saturación (R^∞) de la forma en que la fórmula de Kubelka-Munk (K-M) lo hace (ver ítem 2.5.2), y que muchas industrias como la de industria de cerámica utiliza, y eventualmente se aplica cuando se utilizan más de un pigmento a la vez, como ha sido posible corroborarlo con el recubrimiento combinado del Azul FD&C N° con el Amarillo Tartrazina que da una apariencia verde claro.

Una variante de la fórmula de K-M, que utiliza los coeficientes " k/s ", es la variante según la ecuación 37 para resaltar los puntos de inflexión (ver ítem 2.5.4). En esta variante gráfica especialmente, se resaltan los puntos de inflexión (en la escala de longitudes de onda del espectro visible) de los puntos donde cada uno de los pigmentos involucrados tiene su punto mínimo de reflectancia (o máximo de absorbencia), y donde se han podido trazar las curvas de específicas de una mezcla de pigmentos (Artigas., 2002). Al tomar los puntos del espectro destacados y generar las curvas transversales (a lo largo del proceso de recubrimiento) se obtienen de una manera puntual los valores de saturación buscados.

La teoría de K-M provee también una alternativa para la medición de los valores intermedios de capa finita, denominada poder de dispersión, donde relaciona el espesor de la muestra (X) con la dispersión (s). Las curvas derivadas de esta fórmula aplicadas a los valores de reflexión obtenidos en los diferentes tipos de mezclas de recubrimiento, resultó en una curva característica muy semejante a los valores porcentuales de los ΔE_{ab} aplicados. Cabe destacar que para los diferentes valores de sX , aplicados en distintas longitudes de onda

de una mezcla de recubrimiento, existe una y solo una curva que posee las características deseadas, las demás curvas reflejan características que son influenciadas por los materiales utilizados, y otros factores que para los efectos de esta investigación no fueron tomados en cuenta. Para generar valores comparativos de sX con otras curvas porcentuales de recubrimiento, se realizó la transformación a valores porcentuales de sX , donde el punto máximo está referido al valor de sX en los puntos de saturación, y el referente al valor del núcleo como 0 %.

Teniendo los valores de reflectancia para los puntos de inflexión, también se establecieron las curvas de aproximación empírica del área efectiva de M-D, si bien estas curvas perfilaron bastante bien el proceso de recubrimiento tendieron a ser más amplias, principalmente en el primer tercio de los tiempos de recubrimiento, que las otras curvas utilizadas para describir el área efectiva. Al final del proceso todas las curvas de área efectiva utilizadas tendieron a converger en un mismo punto.

El empleo de la fórmula de Y-N, que es una variante de M-D, utilizando un “n=2” perfiló de una manera mejor la curva con respecto a los valores obtenidos de $\%sX$ y las curvas $\%$ de ΔE_{ab} . Sin embargo, a pesar de la aproximación empírica de esta fórmula, no fue posible perfilar una curva tal que diera un seguimiento exacto al área efectiva como otras curvas empleadas.

El empleo de la fórmula SCTV, recientemente aprobada (2017) como la base de la norma ISO 20654, es quizás la mejor aproximación de los valores ascendentes del porcentaje de cobertura de tintas utilizada hoy en día en la industria gráfica, y que tiene como base los valores de las coordenadas colorimétricas (Ver ítem 2.5.4). La aplicación hecha por primera vez a la cobertura del recubrimiento de tabletas farmacéuticas, en el contexto de la presente investigación, se da un paso pionero en una industria completamente distinta a su objeto original. Para su aplicación en el contexto de la industria farmacéutica, se realizaron algunos ajustes con respecto a la norma mencionada, tal es el caso del empleo del iluminante D65, a 10° por ser estándares en la farmacopea mundial, a diferencia de la industria gráfica que emplea el iluminante D50, a 2° como su estándar. Fuera de esa corrección, las curvas SCTV mostraron un muy buen desempeño para perfilar la evolución temporal de los porcentajes de recubrimiento. Cabe destacar que, en varios recubrimientos, las curvas SCTV, $\%sX$ y los valores del $\% \Delta E_{ab}$ fueron casi idénticos.

La comparación de las mediciones de las curvas SCTV realizadas en el espectrofotómetro Avantes® con respecto a las realizadas en el DigiEye® en el mismo tipo de tabletas, fueron ligeramente diferentes, especialmente en el primer tercio del PRTF. Esta condición probablemente se deba a la necesidad de aplicar ajustes a los factores de corrección entre ambos equipos (Figura 35).

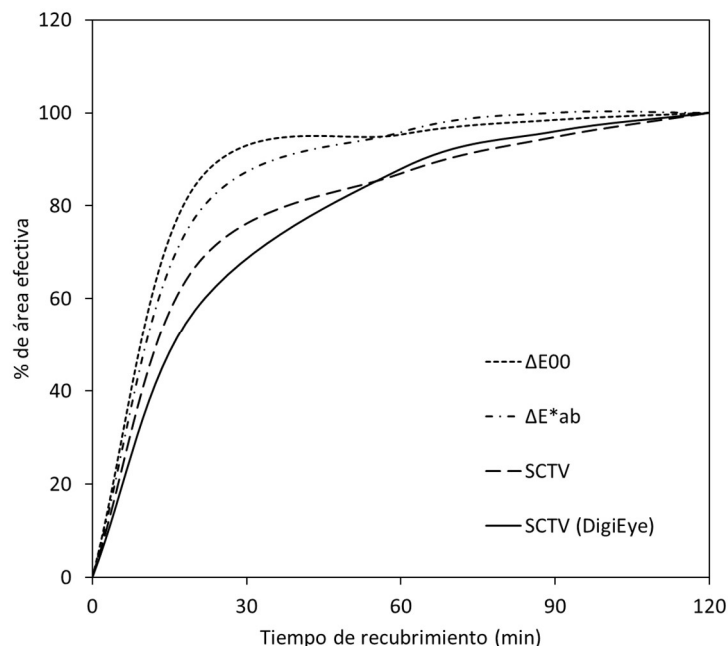


Figura 35. Evolución temporal de las diferencias de color ΔE_{00} y ΔE_{ab}^* y del SCTV (medido con el espectrofotómetro Avantes® y con el DigiEye®) de tabletas recubiertas con una mezcla de azul FD&C N°1 y amarillo tartrazina respecto del nivel de saturación (120 min).

Los valores de la curva SCTV obtenidos a partir de mediciones especulares de reflectancia no mostraron la clásica asintotididad de los valores tomados con luz difusa, y en algunos tramos más bien parecieran lineales, poco consistentes con cambios bruscos de unos valores a otros. Hubo diferencias entre los valores SCTV de la cara ranurada vs la cara lisa.

5.2.6 Algunas consideraciones adicionales sobre las medidas de reflectancia

La aplicación de las valoraciones de reflectancia con luz especular, evidenció que esta forma de estudiar los valores derivados de las mismas no es la forma adecuada de análisis, pues en todos ellos, las curvas resultaron afectadas por la dirección de la luz incidente de los LEDs, que se distorsionaban en varios puntos, y sus valoraciones no eran consistentes con las curvas medidas a partir de la luz difusa, que mostró un mucho mejor desempeño en todas las áreas empleadas.

Durante las investigaciones con luz especular, se notaron diferencias entre la cara ranurada y la cara lisa, que fue menos evidente en las mediciones de la luz difusa. Al respecto se dieron algunas propuestas del origen de este fenómeno, entre las que se destacan las siguientes:

1. La compactación en la ranura es mayor: Las muestras analizadas en el SEM muestran que es posible que la distribución (de hecho, hay desprendimientos) en la zona ranurada puede ser menor, por lo que las propiedades ópticas en esta zona

- pueden diferir del resto de la superficie de las tabletas, esto implicaría que la superficie en esta zona podría estar reflejándose en mayor medida.
2. El grosor de la capa de recubrimiento (TCL) en la ranura es menor: Esta es una posibilidad real, la zona ranurada tendría menor deposición de material de recubrimiento, por lo que podría estar reflejando en mayor medida el núcleo, lo que se ha evidenciado de alguna manera en los estudios volumétricos realizados en el contexto de esta misma investigación (ver ítem 4.2).
 3. La luz reflejada en la ranura se dispersa de una manera diferente que en la cara lisa: Al tener una superficie hendida, la luz podría dispersarse en direcciones mayormente dispersas, mientras que en la superficie lisa es más uniforme.
 4. También se ha sugerido que la explicación podría relacionarse con el fenómeno soft focus: Donde la cantidad de luz reflejada, transmitida y dispersada por las partículas utilizadas en la mezcla de recubrimiento, y el núcleo dependen del índice de refracción de ellas mismas y las del medio circundante de tal manera que pudieran estar afectando la claridad (L^*).
 5. Finalmente se ha sugerido que el fenómeno podría estar relacionado con el principio de "Dark field illumination": En este principio la luz es dispersada en direcciones completamente diferentes lo que estaría afectando principalmente la zona ranurada. La captura de los rayos reflectantes que en todos los casos afecta la captura de la luz en el instrumento sensor. Esta pareciera ser una de las explicaciones más plausibles acerca de lo que está sucediendo en la superficie cuando se midió.

Estos resultados sugieren además que, es necesaria la profundización del estudio de este fenómeno, pues en un contexto de evaluación visual de los fenómenos al interior del bombo de recubrimiento, podrían influir en las lecturas que se realicen en ellas. Este estudio sin embargo se sale de los alcances de la actual tesis, quedando como propuesta de futuros trabajos de investigación.

La concentración de la luz especular sobre la superficie de las tabletas también evidenció, que, en los pigmentos más sensibles a la luz, provocó degradaciones indeseables en los pigmentos, lo que hace sospechar que, de alguna manera la luz así enfocada puede provocar cambios que afecten directamente a los pigmentos. Si bien es necesario ampliar los estudios aún para el caso del empleo de la luz difusa, es posible que este tipo de aplicación de las mediciones de reflectancia, en forma general, pueden alterar de alguna manera los pigmentos de los recubrimientos, lo que podría poner en tela de juicio el empleo de esta técnica en forma masiva, en condiciones de producción masiva.

Otra característica adversa que podría estar en contra de la aplicación actual de cálculos a partir de las medidas de reflectancia, es la dificultad práctica de la aplicación de medidas con luz difusa directamente en la cama de tabletas en el bombo de recubrimiento. El diseño de algún dispositivo que extraiga temporalmente y reinserte en tiempo real las tabletas del bombo, podría solventar la situación. Este dispositivo sin embargo está también fuera del alcance actual de esta tesis, siendo una propuesta para futuros trabajos de investigación.

5.2.7 Desempeño temporal de la variabilidad de las coordenadas cromáticas durante el PRTF con imágenes calibradas con el DigiEye®

La evaluación del desempeño temporal de la variabilidad de las coordenadas cromáticas (incluyendo el MCDM) se realizó en tres planos principales, a nivel de los comprimidos individuales, de los valores promedio en un intervalo dado y a nivel de los lotes a lo largo del PRTF.

En el primer caso, las imágenes tomadas con el DigiEye® permiten al software del equipo analizar en una misma tableta, los pixeles individuales y extraer a partir de los valores R, G, B, los valores de las coordenadas cromáticas del sistema CIELAB, y generar un valor promedio que es el valor de cada una de las tabletas que se muestra en el DigiPix® por ejemplo. Este dato se toma como un único valor, de modo que los valores individuales de un único comprimido, en realidad son los valores promedio de un único comprimido en un intervalo de tiempo dado. Ahora para la determinación de las diferencias de color en un intervalo dado, se han medido los valores de las tabletas individualmente, y en una tabla de Excel se han realizado los cálculos de los promedios respectivos.

La variabilidad estudiada a lo largo de los lotes de tabletas, se toma de los promedios individuales analizados en cada intervalo, y analizados ahora sí, en forma conjunta, de tal manera que las tendencias de las variabilidades a lo largo del PRTF refleja el comportamiento de la variabilidad del color a lo largo de este.

La importancia de estas mediciones de variabilidad radica, en que, se muestra el comportamiento individual de cada uno de los atributos cromáticos y que, al ser comparados con otro tipo de características cromáticas, puede dar una mejor idea acerca de la uniformidad y la estabilidad de esas mediciones a lo largo del PRTF.

A nivel individual, las variaciones detectadas en una misma tableta, reflejan aspectos superficiales que pueden indicar alteraciones de la calidad y por ende de la uniformidad de la manufactura de los núcleos, por ejemplo, temas relacionados con la fluidez y homogeneidad de las mezclas de recubrimiento, y otros factores.

La uniformidad del color en los núcleos blancos fue un factor que se identificó como deseable, y que se cumplió en todos los núcleos utilizados, aún en los de morfología distinta (como en el caso de los núcleos de Sildenafil® 100g de forma de diamante).

Las DvStd de las medidas tomadas en los puntos cercanos al núcleo, al inicio del proceso de recubrimiento, muestran que efectivamente el blanco de los núcleos comenzó a ser impactado de manera aleatoria en las superficies de las tabletas, y las variaciones se deben principalmente al fondo blanco donde contrastan los pigmentos depositados en ellos, conforme el proceso avanza estas diferencias van disminuyendo a valores cercanos a 0,5 o menos, lo que significa que al final del proceso, esas desviaciones típicas prácticamente se reducen a cero.

La falta de uniformidad en el color de un comprimido en general, podría relacionarse con la aleatoriedad de la aspersión de la mezcla de recubrimiento, que es resaltada por el fondo blanco de los núcleos, también pueden reflejar la rotación dentro del bombo de recubrimiento, defectos de producción de los núcleos, y el hecho de que, la superficie de

los comprimidos no sea totalmente plana también genera ciertas variaciones de color, los cuales podrían considerarse como un error sistemático en las medidas.

Tampoco se mostraron diferencias significativas entre el MCDM de las caras lisas y ranuradas, tal como podían sugerir las mediciones realizadas mediante el espectrofotómetro. Aunque no son exactamente iguales, especialmente en los primeros dos tercios del PRTF, las tendencias son prácticamente las mismas.

Se puede afirmar entonces, que la uniformidad del color en todos los casos fue en evolución, desde los valores que mostraban mayor variabilidad en las cercanías a los núcleos, y que fue disminuyendo hacia el final de los procesos de recubrimiento.

Los valores MCDM muestran en todos los casos tendencias similares a la variabilidad (desviaciones típicas) de las variables cromáticas. El MCDM en este caso se constituye en la medida de la variabilidad del color por excelencia de los lotes de tabletas, ya que reúne en sí, todas las variables cromáticas, y muestran la tendencia a la uniformidad (Figura 36).

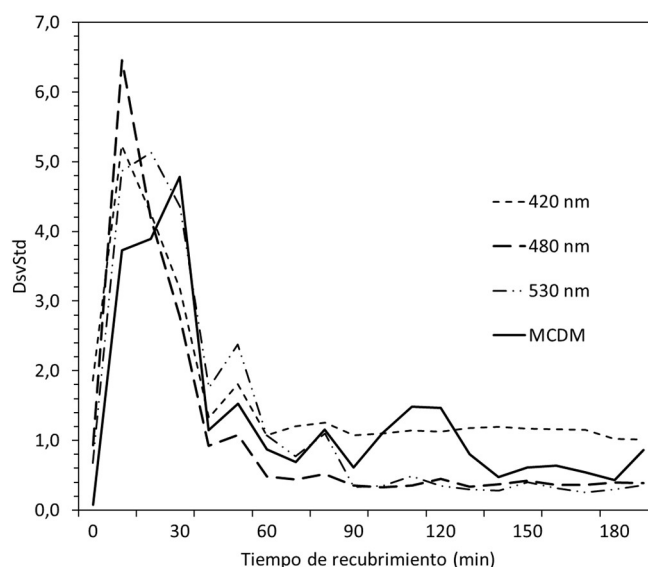


Figura 36. Evolución temporal de la dispersión ($DsvStd$) de las medidas de reflectancia en tres longitudes de onda, y de los valores de MCDM (unidades CIELAB).

Las mediciones de incertidumbre en imágenes grupales de tabletas, analizadas con el DigiEye® (Apéndice H: Evolución cromática del proceso de recubrimiento de imágenes grupales de tabletas), muestran tendencias similares a las mediciones individuales, sin embargo, las variabilidades de las coordenadas son mayores.

El MCDM en la mayoría de los casos, reflejó las tendencias esperadas desde el inicio del proceso donde, la influencia del color blanco de los núcleos es mayor, posteriormente se va reduciendo hasta alcanzar los mínimos cercanos al nivel de saturación (Figura 37), aunque en estos casos no se llegó a los niveles de las mediciones individuales, probablemente porque, lo que se está apreciando en las imágenes, es que, hay una diversidad de tabletas que aunque sean del mismo intervalo, tienen muy diversos valores

de incertidumbre cada una por separado, además las propias imágenes reflejan la dificultad de la valoración en las zonas donde es más compleja la medición (Ver también Anexo H “Recubrimiento con Amarillo Tartrazina y Azul FD&C N° 1”, mediciones con el MCDM).

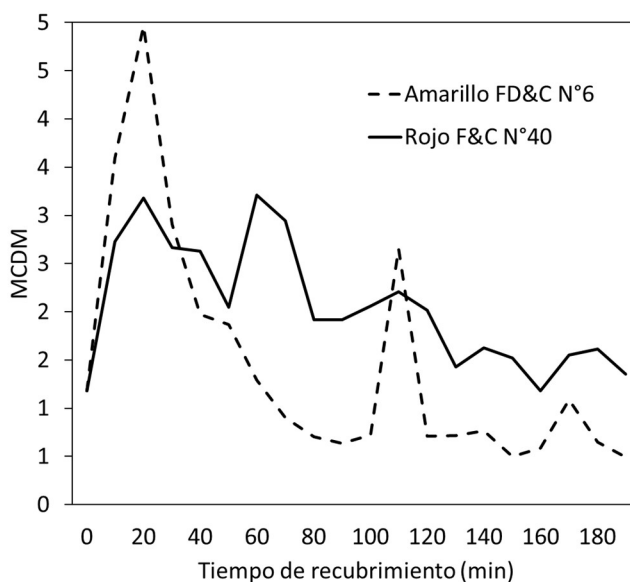


Figura 37. Evolución descendente de los valores MCDM de incertidumbre medidos sobre dos distintos recubrimientos (1) Amarillo FD&C N° 6 y (2) Rojo F&C N° 40.

La DvStd de las coordenadas cromáticas en general se mantuvo en niveles más altos que las mediciones individuales, y aunque hubo reducciones al final del proceso, fueron muy leves. El nivel de incertidumbre más bajo en la mayoría de los casos correspondió a la Claridad (L^*), que se mantuvo en $2,00 < DvStd < 1,0$; el Croma (C^*_{ab}) estuvo más alto, por encima de 2,0, y el mayor aporte a la incertidumbre siempre fue el ángulo de tono (h°).

En general puede afirmarse que, en las mediciones hechas a imágenes con tabletas grupales, el nivel de incertidumbre del color aumento, por tanto, la uniformidad cromática disminuyó, especialmente en el primer tercio del PRTF.

5.2.8 Desempeño temporal de los atributos cromáticos durante el PRTF mediante imágenes calibradas con el DigiEye®

El color inicial de los núcleos es muy blanco, en su mayor parte ligeramente azulados por sus componentes. Los valores de la claridad (L^*) son cercanos a 100. Y los valores de las coordenadas a^* y b^* son en cambio cercanos a cero. Esto fue evidente aún en las tabletas cuyo núcleo no era igual al de los placebos utilizados (como en el caso del Sildenafil® 100 mg).

La claridad en mayor o menor grado, mostró en todos los casos tendencias asintóticas descendentes. En sus valores iniciales, por lo general fue fiel reflejo de la claridad de los núcleos muy cercana a 100. Conforme avanzó el PRTF, disminuyó paulatinamente hasta alcanzar de un 20 % a un 30 %, del valor original, dependiendo del tipo de pigmento

utilizado. En los pigmentos más claros, ese descenso fue más pausado, mientras que en los más oscuros (azules y Rojos) fue más rápido. No obstante haber bastante similitud entre las curvas de Claridad, no se logró establecer un único patrón asintótico de las tendencias de las curvas, más bien pareciera que es un patrón particular para cada mezcla de recubrimiento. Esta situación fue similar para todas las coordenadas cromáticas evaluadas.

En el plano cartesiano donde las coordenadas de a^* están situadas en el eje de las abscisas y las coordenadas de b^* están en el eje de las ordenadas (Figura 38), en todos los casos mostraron características de ordenamiento únicas que podrían funcionar como huellas dactilares de cada mezcla de recubrimiento pigmentada (para más detalle ver Apéndice H: Recubrimiento con OpaDry II Azul, Figura 107 Der; recubrimiento con Opadry II Amarillo Figura 111 Der; recubrimiento con mezcla de pigmentos Azul FD&C N°1 y Amarillo Tartrazina Figura 115 Der.).

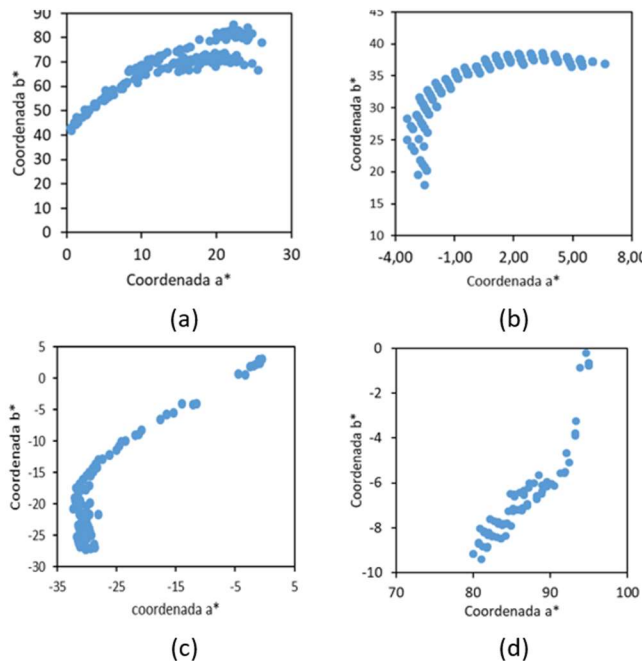


Figura 38. Evolución comparativa de las coordenadas a^* y b^* en los recubrimientos con pigmentos (a) Óxido Férrico Amarillo; (b) Opadry II Amarillo; (c) Opadry II Azul y (d) la mezcla de dos pigmentos Amarillo Tartrazina con Azul FD&C N° 1.

Según se puede apreciar en la publicación realizada en la revista CR&A (Apéndice I), en este plano (Figura 5 de la publicación), se pueden distinguir las elipses de los valores obtenidos en un mismo intervalo de tiempo, que puede ser considerada como la variabilidad dentro de ese intervalo, donde están contenidos al menos el 80 % de los valores de las coordenadas (a^* , b^*). Los ejes mayores de las elipses mantienen la orientación hacia el punto de cambio del color y hacia el punto donde ambas coordenadas alcanzan el punto de saturación de un pigmento dado. Las elipses cercanas a los valores del núcleo son más extensas y suelen solaparse entre sí; conforme el PRTF avanza, estas van disminuyendo

y siendo menos solapadas. No deben confundirse, estas elipsis, con la capacidad de discriminación de color (umbrales de color) del ojo humano.

El Cromo, prácticamente en todos los casos, evidenció una tendencia claramente asintótica, y de los tres atributos (L^* , C^*ab , y h°), fue el que más evidenció esta tendencia. Las tendencias asintóticas fueron descritas en su mayoría por fórmulas polinómicas de segundo y tercer grado, con $R^2 > 0,9$. El Cromo puede ser considerado como un índice de control de calidad del PRTF.

El ángulo de tono, salvo en los valores iniciales cercanos del PRTF, en la mayoría de los casos evaluados, mostró una tendencia casi lineal con respecto a los valores del Cromo y la Claridad.

Los valores de las distintas coordenadas de color, analizados para determinar las diferencias entre la cara lisa y la cara ranurada de las tabletas, no mostraron diferencias significativas, por lo que puede afirmarse que son idénticas en la mayoría de los casos.

En los valores de las distintas coordenadas de color, analizados para determinar los posibles cambios a lo largo del PRTF, evidenció que es posible reflejar alteraciones del proceso, así como la influencia de factores externos que alteren el estado de una tableta, por ejemplo, por la influencia de la radiación ultravioleta. Así se puede inferir que, cambios externos en un proceso, que pueden alterar el estado general de las tabletas es posible evidenciarlos mediante las líneas de tendencia de las coordenadas cromáticas (Ver Apéndice H: Recubrimiento con Amarillo FD&C N°6).

Las valoraciones de las coordenadas cromáticas analizadas a lo largo del PRTF, fueron también aplicadas con resultados similares a tabletas procedentes de la producción comercial, e incluso con morfologías distintas. Por lo que, puede afirmarse que, los principios aplicados para las tabletas circulares biconvexas, manufacturadas y recubiertas en condiciones controladas de laboratorio, y utilizadas en la mayor parte de los experimentos de esta investigación, pueden ser extrapolados a otras morfologías y contextos de producción real.

Las coordenadas cromáticas medidas tanto en el centro del canto, como en el tercer cuarto de la tableta evidenciaron ligeras diferencias, la conclusión es que, la aspersion aleatoria tiene mayor probabilidad de caer en la superficie plana de las tabletas. También se concluye que, la distribución de los valores cromáticos, evidencia diferencias significativas, entre las diferentes partes de la tableta, es decir, reciben menor cantidad de recubrimiento, y que, la distribución de este en la tableta no es uniforme.

En las mediciones realizadas a imágenes con grupos de tabletas, en la mayoría de los casos, se apreciaron las mismas tendencias asintóticas especialmente del Cromo, la Claridad en menor grado y el ángulo de tono todavía en menor grado. Esto está acorde con las mediciones realizadas individualmente a las tabletas. Sin embargo, las mediciones no son tan claras y persisten en muchos casos cierto grado de fluctuaciones, precisamente al no ser tabletas individuales.

5.2.9 Desempeño temporal de las diferencias cromáticas durante el PRTF mediante imágenes calibradas con el DigiEye®

La naturaleza de los cambios de color que se suceden conforme avanza el PRTF, son un indicador relevante del avance de este último. Vinculado a otros parámetros característicos del proceso y otras propiedades de las tabletas, es de esperar, que los cambios no deseados de color (o mejor dicho las alteraciones en sus tendencias normales) pueden constituirse en verdaderos indicadores de los efectos de los cambios en esos parámetros, transformándose en un poderoso mecanismo de control y seguimiento del proceso y gestión de la calidad.

Para la determinación de los diferencias de color, a partir de las imágenes del DigiEye®, ya sea que se midieran con respecto al valor inicial (en la mayoría de los casos se utilizó el núcleo como base, en otros casos se utilizaron los valores del primer intervalo de tiempo de recubrimiento), o que se utilizara el valor final (Valor de saturación o el valor del último segmento de recubrimiento) donde se alcanzaron los niveles de mayor grado de saturación de un lote dado, se utilizaron tanto la fórmula del ΔE_{00} como la ΔE_{ab} . Esta última se utilizó cuando era más importante destacar la configuración euclidiana de sus valores, y no tanto la precisión de las mismas.

Se pudo comprobar que, efectos de un incidente durante el PRTF, fueron reflejados en la curva del ΔE (Apéndice H: Recubrimiento con Rojo FD&C N° 40). Las diferencias de los atributos cromáticos entre la cara lisa y la cara ranurada de las tabletas farmacéuticas, no pudo ser claramente distinguida.

El mayor contribuyente en las tendencias asintóticas de las curvas del ΔE fue el Croma, la Claridad contribuyó en menor grado y el ángulo de matiz fue muy marginal.

Las valoraciones del ΔE_{ab} como las diferencias de sus componentes, de la cara lisa vs la ranurada, no mostraron mayores diferencias, por lo que puede afirmarse que la diferencia entre ellas es prácticamente nula (medidas con el DigiEye®, luz difusa, D65, 10°).

Los valores del ΔE pueden ser considerados como importantes índices de seguimiento y control del PRTF.

Las diferencias cromáticas, aplicadas a las imágenes de tabletas tomadas en forma grupal, en general, reflejaron las tendencias asintóticas individuales que se mostraron en las mismas tabletas, solo que con mayores fluctuaciones. Algunas de las mediciones, probablemente por requerir mayores ajustes en los filtros del DigiPix, no fueron tan claras, ni mostraron la clásica asintoticidad esperable (Apéndice H: Evolución cromática del proceso de recubrimiento de imágenes grupales de tabletas).

5.2.10 El área efectiva durante el PRTF mediante imágenes calibradas con el DigiEye®

En el contexto de la evaluación de los atributos cromáticos, y otras tendencias durante el PRTF, a diferencia de las mediciones realizadas a partir de los valores de reflectancia, en

las valoraciones del área efectiva realizadas a partir de las imágenes del DigiEye®, no es posible aplicarlas de la misma manera, fórmulas como K-M, M-D, o Y-N que se basan en las medidas de reflectancia, en este caso no aplican. Sin embargo, a pesar de que fueron originalmente concebidas para trabajar con valores de reflectancia, si es posible aplicar los valores porcentuales del ΔE y la fórmula SCTV, debido a que utilizan los valores del sistema CIELAB, los cuales si es posible extraerlos a partir de los valores R, G, B de los píxeles de las imágenes calibradas del DigiEye®. (Ver resultados de experimentación en el Apéndice H: Recubrimiento con Opadry Azul II Figura 109) (Ver también Apéndice K)

Las curvas del SCTV, prácticamente en todos los casos, fueron muy similares a las curvas porcentuales del ΔE_{ab} con respecto al valor inicial, generando información útil acerca del porcentaje de cobertura de la mezcla de recubrimiento. Los valores ΔE_{00} mostraron ligeras diferencias principalmente en los valores medios del tiempo de recubrimiento. Es posible que, al no seguir esta fórmula una figura puramente euclidiana, y tomar otros factores de ajuste (ver ítem 2.6.4), esta última no sea la más adecuada para comparar en este caso específico.

La curva SCTV se consolida como una muy buena alternativa para el control y seguimiento visual del proceso de recubrimiento (Apéndice K). El hecho que, contemple los valores extremos (núcleo y saturación) y los refiera de una forma sencilla con respecto a los valores medios, es muy sensible a las variaciones intermedias del recubrimiento.

Las áreas efectivas analizadas, mediante la curva SCTV en las imágenes con grupos de tabletas, en general, mostraron la misma asintoticidad y tendencia polinómica que sus pares individuales, esto quiere decir que su aplicación a imágenes grupales es también válida.

5.3 Correlación de variables cromáticas

Más allá de las posibles coincidencias, entre las diferentes tendencias asintóticas de las variables y fórmulas cromáticas descriptivas de los recubrimientos a lo largo del PRTF, existen ciertas correlaciones entre las mismas que es necesario destacar, y que son claves para un reconocimiento óptico en ciernes. Estas coincidencias, están determinadas por el objetivo de cada una de ellas, esto es, que aparte de relacionar las distintas variables, es necesario mantener un claro discernimiento acerca del contexto en que son empleadas cada una de ellas.

5.3.1 La correlación entre las curvas SCTV y las medidas derivadas de reflectancias

Se considera probado, que los valores CIELAB que sustentan la fórmula SCTV (Ver ítem 2.5.4) al ser extraídas de las coordenadas X, Y, Z, estas pueden ser derivadas ya sea de valores correlacionados de referencia (como en el caso de las imágenes calibradas del DigiEye®), o de los valores directos de reflectancia medidos con los espectrofotómetros.

Las medidas extraídas de los valores de K-M, como el coeficiente $(\frac{k}{s})$ (Ecuaciones 20 y 30); y sX (Ecuación 34), que vinculan al grosor (TCL) la concentración, son maneras alternas de vincular mediante medidas aproximadas a los valores centrales de las correlaciones buscadas. Igualmente, los valores de M-D y Y-N también derivadas de las reflectancias (ver ítem 2.5.3), podemos vincular el área efectiva con medidas de reflectancia, y por ende con atributos cromáticos (Figura 39).

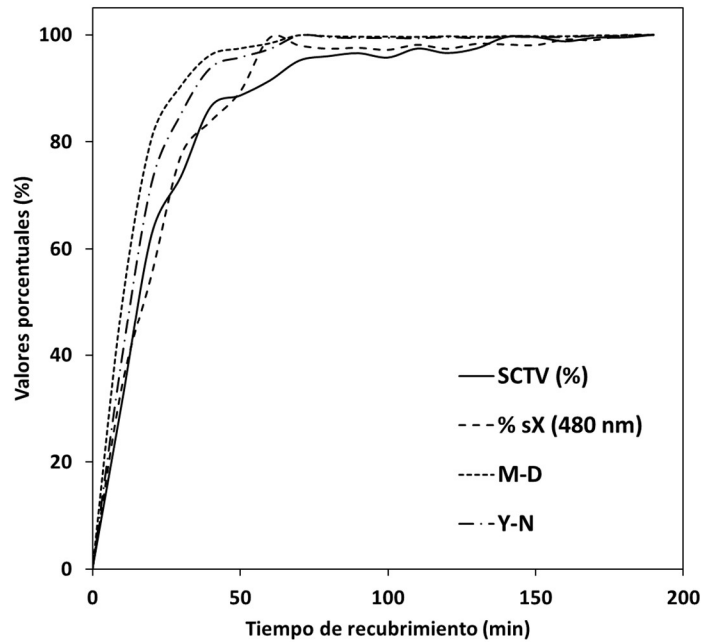


Figura 39. Evolución temporal de los valores porcentuales de recubrimiento con respecto al nivel de saturación (190 min), según SCTV, M-D, Y-N ($n=2$) y K-M (% sX en 480 nm), para las tabletas con pigmento amarillo FD&C N° 6.

Ahora, si bien podemos encontrar esas correlaciones entre los valores de reflectancia y las variables de control de las tabletas a lo largo del PRTF, la practicidad actual de colocar un dispositivo de medición de las reflectancias directamente en el bombo de recubrimiento, es bastante remota, aunque se podría llevar una fibra óptica para capturar los valores de reflectancia de las tabletas recubiertas en el Bombo de recubrimiento, incluso desviando grupos de tabletas cada intervalo, para realizar las mediciones en una posición controlada (quizás fuera del mismo bombo) esta forma de extraer las mediciones es técnicamente compleja, no garantiza la exactitud de las mediciones, tiene implicaciones hacia la productividad, y requiere de una limpieza exhaustiva y constante en los dispositivos ópticos.

La otra alternativa (Ver Ítem 5.1), es mediante las imágenes como las del DigiEye®, donde, se sacrifica la riqueza de la extracción directa de las medidas de reflectancia, y las consecuentes medidas correlacionadas, como las mencionadas anteriormente, y se mejora en la practicidad técnica de mayor alcance. Ahora los valores de reflectancia pueden ser extraídos de las imágenes calibradas del DigiEye®, sin embargo, la pérdida de datos es mayor, por lo que no es aconsejable realizar estas operaciones hacia el X, Y, Z.

5.3.2 La correlación entre el SCTV, ΔE y las coordenadas cromáticas

Partiendo del mismo el marco de referencia en el sistema CIELAB, con los mismos puntos de referencia (Iluminante D65, 10°), desde una misma plataforma instrumental de medición, tanto la fórmula SCTV (Ecuación 46) como las fórmulas ΔE (Ecuaciones 101-107) con respecto al mismo valor inicial (de preferencia los valores del núcleo) y un mismo valor de saturación (en el caso del ΔE es un punto que se alcanza, pero no sería el valor de referencia), coinciden en los mismos datos de origen, a saber: Las coordenadas cromáticas del núcleo (L_0^* , a_0^* , b_0^*) y las coordenadas del nivel de saturación (L_s^* , a_s^* , b_s^*).

De modo que, en cualquier valor de tono (T) intermedio (L_T^* , a_T^* , b_T^*), dado un mismo tiempo de recubrimiento transcurrido (t), la relación entre ambas aproximaciones, teóricamente deberían coincidir. Sin embargo, esta relación como se ha visto en la práctica (Figura 103), tiene ligeras diferencias en los valores intermedios, que dependen del tipo de instrumento utilizado, del tipo de ecuación diferencial utilizada (Anexo H: Figura 109) y del tipo de pigmento. Si los primeros dos factores se minimizan utilizando por ejemplo la ecuación ΔE_{ab} y el instrumento utilizado es el mismo, las tendencias observables son muy similares.

Al considerar el cambio de los valores porcentuales de los componentes del ΔE_{ab} ($\%(\Delta L^*)$; $\%(\Delta C_{ab}^*)$; $\%(\Delta H_{ab}^*)$) es posible no solo considerarlos con respecto al cambio evolutivo sino que, también podrían considerarse estos valores con respecto a los valores SCTV en cada fase del PRTF, de modo que, dado un tiempo (t) de recubrimiento, tendrían cierto valor de referencia en el ΔE_{ab} .

()

5.3.3 La correlación entre los atributos cromáticos y el TCL

La consideración de la correlación entre los atributos cromáticos y el grosor (TCL) de la capa de recubrimiento, es la misma que podría existir entre los atributos cromáticos a través del tiempo del PRTF. Y es a través de la correlación del tiempo de recubrimiento con el TCL (Ver ítem 4.1.1), que podríamos realizar esta correlación.

Si para el caso particular del recubrimiento Amarillo FD&C N°6, cuando se determinó la curva característica del del ΔE_{ab}^* (Ecuación 144) con respecto al tiempo, para cada intervalo de tiempo de recubrimiento, es posible relacionar el porcentaje de las coordenadas cromáticas para cualquier punto en particular, según la fórmula respectiva (Ecuación 106).

Así, mediante el tiempo también es posible vincular el grosor de la capa de recubrimiento, y vincularlos con otras variables características como fue expuesto en el ítem 4.1.

5.3.4 La correlación entre los atributos cromáticos y las variables del proceso

La relación entre las coordenadas cromáticas a^* y b^* en sus diversas formas, ya sea mediante el Croma, en su relación recíproca (diagrama a^* vs. b^*), en su seguimiento a lo largo del PRTF, se demostró que, cuando hay alteraciones en cualquiera de las variables del proceso, que afecten la mezcla de recubrimiento, y su distribución uniforme en la superficie de las tabletas, puede reflejarse en la evolución asintótica de los atributos cromáticos a lo largo del PRTF (Figura 40).

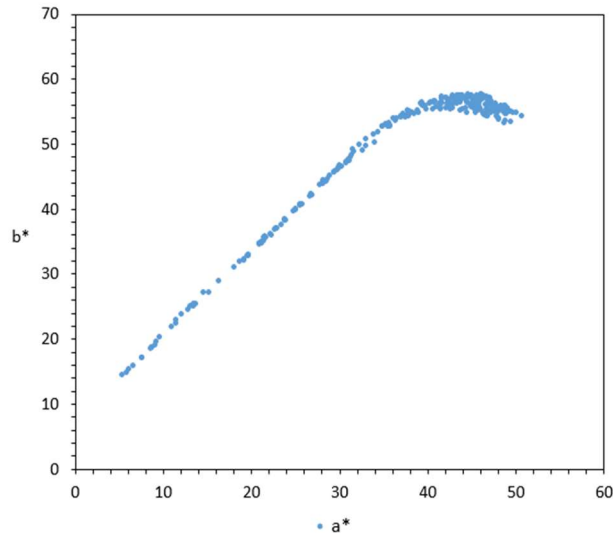


Figura 40. Curva característica de una tableta a lo largo del proceso de recubrimiento formada por las coordenadas a^ y b^* del colorante Amarillo FD&C N° 6 bajo condiciones controladas de laboratorio.*

Igualmente se podría deducir de la Claridad, que, aunque en menor medida, puede reflejar los cambios anómalos durante el PRTF. El ángulo de tono, sin embargo, demostró ser menos sensible a los cambios durante el PRTF:

Si se tiene el registro de cualquier variable del PRTF a lo largo del mismo, y se vincula a los intervalos de tiempo de recubrimiento, es posible correlacionar dichas variables con los atributos cromáticos a lo largo del PRTF. De modo que, el reconocimiento de patrones de comportamientos del proceso, asociados a una base de datos de registros evolutivos cromáticos, puede generar una experiencia objetiva automatizable, capaz de encontrar situaciones fuera de control, alteraciones indeseadas en el proceso, errores o defectos técnicos, con las múltiples posibilidades de respuesta.

5.4 Efectos trascendentes en la correlación de atributos característicos

La relación cuadrática simplificada, del grosor de la capa de recubrimiento, en función del aumento del volumen permitió vincular otras variables características de las tabletas durante el proceso de recubrimiento. Así, como la densidad (asumiendo que la densidad de los recubrimientos es constante), es igual al cociente de la masa (de los recubrimientos) entre el volumen de los mismos, es posible establecer relaciones entre parámetros medibles de las tabletas.

Las observaciones del aumento de la masa con respecto al tiempo de recubrimiento, se ha demostrado que tienen un comportamiento lineal y que además es constante. De modo que el producto de esta constante por el tiempo de recubrimiento es igual a la masa. Como es posible relacionar el aumento de volumen de la capa de recubrimiento con el incremento de masa de las tabletas, entonces es posible relacionar el grosor de la capa con el aumento de masa y con el tiempo en el proceso de recubrimiento. Para poder establecer la relación entre las diferentes variables, se requiere un proceso de ajuste empírico, utilizando métodos estadísticos y modelos teóricos sobre la geometría de la capa de recubrimiento.

Se ha demostrado mediante simulación, que es posible vincular el área efectiva (a_{eff}), con la densidad de saturación (DS) y el nivel de saturación (NS), y que a su vez es posible vincular esos valores a los espectros de reflectancia, y extraer a partir de estos, los atributos cromáticos del sistema CIELAB y modelarlos a través de la simulación de un proceso virtual de aspersión, estableciendo la relación de grandes conjuntos de gotas simuladas, llamadas etapas (conjunto de eventos), que a su vez están relacionadas con el tiempo, hasta completar el proceso de recubrimiento cuando se alcanza en todas las región de las tabletas, los valores de saturación.

Es factible la simulación de las curvas de los atributos cromáticos, a partir de un modelo de simulación; extrayendo elementos de control como las curvas %sX a partir de la teoría de K-M; las curvas de control densitométrico de M-D o Y-N; (y por tanto cualquier derivación como las fórmulas de Nehbauer); las curvas de diferencias de color (ΔE_{ab} ; ΔE_{00} , o cualquier otra); las curvas del área efectiva SCTV; y todas las funciones que puedan derivarse de la aplicación de los atributos cromáticos.

Se demuestra que existe una relación entre los valores de las curvas del área efectiva en el proceso de simulación y los valores de las coordenadas cromáticas medidas experimentalmente. Por consiguiente, las coordenadas cromáticas también pueden relacionarse con el cambio de volumen, con el incremento de masa, con el tiempo de recubrimiento y con el grosor de la capa de recubrimiento.

La cantidad de etapas (grupos de eventos) para un cierto número de tabletas simuladas, pueden hacerse coincidir con los intervalos de tiempo de recubrimiento reales, aunque por ahora se requieren ensayos de prueba y error. Así, un proceso de recubrimiento que tiene una duración de 220 min, y cuyas muestras son evaluadas cada 10 min, puede ser simulada adecuadamente con 20 etapas intermedias (contando que las reflectancias de referencia del núcleo y el nivel de mayor saturación son conocidos), definiendo un número apropiado de tabletas y eventos.

El número de etapas, correspondientes a intervalos constantes de tiempo de recubrimiento, desde que los núcleos se introducen en el bombo de recubrimiento y se abre el sistema de aspersión aleatoria, hasta que las tabletas alcanzan sus niveles de saturación, se convierte en la variable común, para el cálculo apropiado de las curvas de seguimiento y control del proceso. Para el desarrollo de este modelo siempre se requieren los espectros de referencia de los núcleos y del recubrimiento saturado, pero una vez obtenidos, se pueden hacer inferencias del proceso y pronosticar la evolución de los parámetros de interés del proceso.

El coeficiente de dispersión, obtenido mediante simulación, puede ser un importante vínculo de control y evaluación del comportamiento de los datos experimentales. Asimismo, el coeficiente de variación de la masa (CV) (Ecuación 5), desarrollado por otros grupos de investigación (Ver ítem 2.4.1 “Modelos de simulación”), que ha mostrado su utilidad en esta investigación durante la caracterización de la masa de las tabletas en el proceso de recubrimiento, puede ser aplicado según sus equivalencias al volumen, y por consiguiente al grosor de la capa de recubrimiento (ver ítem 4.1 “Modelo teórico de la variación del espesor y la masa de recubrimiento”). De modo que el coeficiente de variación, que ya ha sido exitosamente vinculado a otros parámetros del proceso (Ecuación 9), también podría relacionarse con otros parámetros como la velocidad de rotación, la carga del bombo, la tasa de aspersión y el número de boquillas utilizadas; complementando el modelo teórico trazado sobre del proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas.

La relación entre las variables cromáticas (Ver ítem 5.3 “Correlación de variables cromáticas”) y otras variables, en particular su relación con el tiempo y otras medidas de control como el área efectiva o el grosor de la capa de recubrimiento, constituyen un importante hito para el reconocimiento óptico de los avances del proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas.

5.5 Resultados principales de la medición de los atributos cromáticos

El análisis óptico de los atributos cromáticos en el intervalo visible, mediante técnicas espectrofotométricas e imágenes calibradas, demostró que cada recubrimiento exhibe algún tipo de comportamiento asintótico, con tendencias específicas en los atributos cromáticos de cada tipo de recubrimiento, no necesariamente vinculados a los excipientes utilizados en las mezclas de recubrimiento.

Mediante las medidas de incertidumbre y las desviaciones típicas, fue posible caracterizar e individualizar el comportamiento de los atributos cromáticos en distintos niveles del proceso, incluyendo la uniformidad de los mismos, tanto en tabletas individuales, como en el conjunto de muestras de cada tiempo de recubrimiento establecidos y a lo largo del proceso como tal. Esta caracterización, también pudo ser evaluada en algunos casos, a nivel de distintas secciones de las tabletas (cara liza o ranurada, de canto, y canto superior). Sus resultados son consistentes y particulares, de acuerdo a cada mezcla de recubrimiento utilizada.

El Cromo (Cab), es el parámetro cromático que perfila en mayor medida, el carácter asintótico de la evolución del proceso de recubrimiento; y puede ser tomada como una medida de control y seguimiento a lo largo del proceso de recubrimiento. En menor medida,

la Claridad también exhibió el carácter asintótico característico del proceso. El ángulo de tono, demostró ser, el atributo que en menor medida muestra una tendencia asintótica en el proceso.

El hecho que la relación de la coordenada “b” en función de la coordenada “a”, se perfila como una huella dactilar del proceso para cada tipo de recubrimiento, puede ser utilizada como medida de comprobación del tipo de pigmento en un proceso automatizado de recubrimiento. De hecho, es posible establecer elipses de afinidad de valores conforme se acercan a los niveles de saturación, donde es posible observar cómo se van reduciendo. Esto quiere decir que la variación entre ellas se va reduciendo hasta prácticamente ser indistinguibles. Esta situación también puede ser evaluada mediante el MCDM.

Los análisis de las diferencias de los atributos cromáticos, de las caras lisa y ranuradas, para distintas mezclas de pigmentos, no evidencian una clara tendencia, y los resultados no son concluyentes. Los resultados sugieren que las diferencias entre el color de ambas caras de una tableta no son significativas, al menos con las reflectancias totales medidas con la esfera de integración.

Las reflectancias, medidas a lo largo del espectro visible, constituyen una marca distintiva de cada mezcla de recubrimiento. Al obtener las reflectancias a distintos intervalos de tiempo, se puede llegar a la curva de menor reflectancia (o mayor absorbancia) en todo el espectro. Esta es la curva de reflectancia de mayor saturación que puede asociarse a un tipo de recubrimiento específico.

Al seleccionar los valores de reflectancia de la curva de mayor saturación, y analizarla para una longitud de onda fija, es decir, estudiando la reflectancia en el punto donde exhibe la menor reflectancia (o la mayor absorbancia) se observa una curva asintótica característica de la mezcla de recubrimiento en estudio.

Con ayuda de la teoría de Kubelka Munk, el coeficiente k/s , o mediante la variante de la ecuación 37, es posible determinar el valor típico de la curva característica de los pigmentos. De hecho, mediante este método también es posible en algunos casos identificar si en la mezcla de recubrimiento se encuentra algún otro pigmento, de modo tal que es posible determinar las curvas características para ambos valores de reflectancia. Esta curva a su vez, puede servir como instrumento de control de calidad en el proceso de recubrimiento.

Las conclusiones acerca de la evolución de los atributos cromáticos, son extensibles al menos a una morfología distinta, y probablemente a otras morfologías, según las pruebas realizadas con tabletas de Sildenafil®, tanto en las medidas de reflectancia como en los análisis de las imágenes calibradas, pues estas tabletas tienen una simetría triangular.

La caracterización de la evolución de los atributos cromáticos, y sus medidas de incertidumbre, mediante reflectancias, mostró valores consistentes, aunque no exactamente iguales a los analizados mediante imágenes calibradas, por lo que se considera altamente recomendable, realizar una investigación para determinar la importancia del uso de otros instrumentos de medición de reflectancias y colores para conocer las limitaciones de los métodos y las posibilidades de establecer correcciones que acerque ambos resultados.

La caracterización de la evolución de los atributos cromáticos, mediante reflectancias utilizando reflectancia especular, según los resultados obtenidos con el uso de un equipo de fibras ópticas, está totalmente desaconsejada, pues los resultados exhiben distorsiones que invalidan un estudio sistemático de las mismas.

El MCDM, mostró ser una forma robusta para la determinación de la incertidumbre de los datos experimentales de color, y ha podido evidenciar el comportamiento de las medidas cromáticas a lo largo del proceso de recubrimiento. La determinación de las coordenadas cromáticas ha sido, por lo general, la mayor fuente de incertidumbre debido a las diferencias en las medidas de reflectancia. Sin embargo, a través de equipos de imágenes calibradas para la determinación del color, se ha visto que el MCDM de las tabletas recubiertas se va reduciendo, lo que significa que la variabilidad del color también va disminuyendo para un mismo lote, siendo consistente con las observaciones empíricas del proceso y la experticia de los maestros de recubrimiento.

La caracterización de los atributos cromáticos, mediante la determinación de las diferencias de color (ya sea utilizando el ΔE_{ab} o la fórmula ΔE_{00}) con respecto al valor inicial, tanto en las medidas extraídas por reflectancias, como en las extraídas por imágenes calibradas, resultaron adecuadas para identificar el comportamiento típico, asintótico de las diferentes mezclas de recubrimiento, a lo largo del PRTF.

Los componentes porcentuales de los valores Cromáticos ($\% \Delta L^*$; $\% \Delta C_{ab}$ y $\% \Delta H$) pueden ser identificados como componentes de los valores del ΔE , por lo que se constituyen en medidas de control, adecuadas de los procesos de recubrimiento. Se concluye que, la utilización de la variante porcentual de la fórmula (Ecuación 106), resulta apropiada para perfilar el desarrollo de los atributos cromáticos durante las mediciones del ΔE en cualquiera de sus formas.

La curva de evolución del ΔE , y en menor medida la del Croma y la Claridad, pueden servir para identificar cualquier acontecimiento extraordinario durante el proceso de recubrimiento, como interrupciones o cambios en el flujo de aspersion aleatoria. Eventualmente se podrían generar manuales prácticos a partir de análisis de curvas del ΔE , que pudieran indicar a los operadores, determinados aspectos del proceso y la calidad durante el proceso de recubrimiento.

No se obtuvo una única fórmula de tendencia en los valores de los atributos cromáticos que predijera en forma universal su crecimiento o evolución, en lugar de ello se aprecia que a cada mezcla de recubrimiento corresponde una curva "característica" particular, tal y como sucede con las diferentes tintas en la industria de reproducción gráfica. Esta condición en particular hace que sea necesaria la correspondiente caracterización para cada pigmento o mezcla de recubrimiento en conjunto con el método y las condiciones del proceso de recubrimiento.

Para la determinación de la forma en que evolucionan los atributos cromáticos es recomendable tomar como referencia el color del núcleo, puesto que este es un parámetro suficientemente estable y reproducible. Sin embargo, también puede evaluarse respecto de cualquier otro color de referencia que se mantenga debidamente controlado o un color de referencia definido como una coordenada específica.

En la aplicación del modelo de simulación computacional fue posible determinar el área efectiva de las tabletas, lo que permite la simulación de los espectros de reflectancia utilizando el modelo de Murray Davies o cualquier otro modelo semejante. Como parte de la calibración del modelo computacional se requieren los espectros de reflectancia reales de las tabletas. Con estos espectros y el modelo seleccionado, se pueden determinar los porcentajes de cubrimiento y el porcentaje de recubrimiento antes de la saturación. A partir de las coordenadas extraídas por este método, también fue posible determinar el porcentaje de cubrimiento por la fórmula SCTV.

En todos los casos, que se analizó el área efectiva, a lo largo del proceso de recubrimiento, la fórmula SCTV, parece perfilar de mejor manera el carácter asintótico del mismo. Una ventaja que se dedujo de los análisis con el SCTV, es que sus valores porcentuales son comparables, con el $\% \Delta E$. De modo que, el SCTV puede considerarse como un método alternativo de control recomendado para estimar el avance del recubrimiento, durante el proceso de recubrimiento de las tabletas.

Se evidencia que los análisis realizados a partir de las imágenes calibradas son más prácticas que las resultantes de las reflectancias, pues no requieren la introducción de los aditamentos típicos necesarios para la medición de la reflectancia difusa, como la esfera integradora, o la introducción de las fibras ópticas. Además, los equipos para la medición del color son más económicos que un espectrofotómetro.

Los análisis de las imágenes calibradas de grupos de tabletas, de distintas características cromáticas, evidencia las mismas características de los análisis de las tabletas individuales, a lo largo del proceso de recubrimiento. Sin embargo, la calidad de las mediciones se vio afectada por las sombras y las distintas posiciones aleatorias en que fueron colocadas las tabletas.

Las imágenes grupales de tabletas, en general muestran un nivel de dificultad mayor para el análisis de las tendencias de los atributos cromáticos, principalmente por el mayor grado de incertidumbre de sus mediciones; sin embargo, los resultados en este caso son prometedores, pues parecen reflejar las mismas tendencias que a nivel individual. Llama la atención la importancia de ajustar los filtros de análisis del DigiPix® para cada caso.

A partir de los ensayos realizados se hace evidente que, con una mejora de la captura de imágenes grupales, donde se discriminen los valores superfluos, se identifiquen las condiciones apropiadas de las mediciones con el fin de reducir la incertidumbre y mejorar la confianza, puede desarrollarse la base empírica para la medición de los parámetros cromáticos directamente en el proceso de producción.

Es necesario, mejorar la calidad de la captura y el procesamiento de las imágenes, en estas condiciones, para que reproduzcan adecuadamente los resultados obtenidos individualmente. Esta recomendación, constituye el siguiente paso de investigación, en el contexto de esta tesis, pues es necesario acercar los resultados a la realidad del proceso, donde la captura de imágenes debe ocurrir no solo a una mayor velocidad, sino que la precisión, validez y confianza de la información obtenida de las imágenes debe mejorar significativamente.

Capítulo VI: Modelo de simulación computacional del proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas

El modelo de simulación computacional que se propone en este trabajo, sobre el proceso de recubrimiento de las tabletas farmacéuticas (PRTF), tiene el propósito de analizar la correspondencia de este modelo con los resultados experimentales, obtenidos durante los procesos de recubrimiento realizados en el laboratorio. La simulación genera un modelo de evolución del grosor y del color del conjunto de las tabletas. También, el modelo permite ajustar los parámetros para lograr mejorar la concordancia del modelo con la realidad, ello permite utilizarlo para describir el proceso y predecir los resultados antes de realizar los ensayos experimentales reales. Junto con otros estudios de simulación, la simulación también permite corroborar la validez de las pruebas y, adicionalmente, desarrollar un modelo teórico de la evolución del recubrimiento en cualquier instante del proceso de recubrimiento. Adicionalmente, el modelo aprovecha la aleatoriedad del proceso, utilizando un algoritmo basado en el Método de Montecarlo que, además, no requiere de equipos básicos adicionales por su bajo costo computacional.

6.1 El modelo de simulación

Para analizar el proceso de recubrimiento de forma computacional y la capacidad del modelo de ajustarse a los resultados experimentales, se desarrolló un modelo que simula la distribución de la aspersion aleatoria de gotas de recubrimiento, sobre cada una de las 66 regiones en que se dividieron las tabletas, con una muestra de 100 núcleos, a lo largo del PRTF. La distribución de las gotas se simula sobre una superficie de tabletas circulares biconvexas, de dimensiones similares a las utilizadas en el proyecto de investigación. Para ello, se determinaron los parámetros del diseño del modelo de simulación, además, se incorporaron algunos ajustes basados en los hallazgos experimentales obtenidos del estudio de masas, morfología, y características propias del proceso; también se diseñó un algoritmo que permitió simular los movimientos aleatorios más representativos de las tabletas en un ambiente de producción. Así mismo, se estableció un mecanismo de distribución probabilístico, basado en el Método de Montecarlo, que permitió simular la distribución de las partículas de recubrimiento asperjadas en las diferentes regiones en las que se subdividieron las tabletas. Otro mecanismo de distribución probabilístico simultáneo, permitió simular la aspersion aleatoria de los diferentes tamaños de gotas de la mezcla de recubrimiento en la superficie de las tabletas. Una vez que se desarrolló la versión de pruebas, se definieron los parámetros para el desarrollo de casos específicos de simulación y evaluación del modelo; finalmente, se generaron y evaluaron casos representativos de simulación a partir de casos específicos, y se compararon con los experimentos reales.

6.2 El instrumento de simulación

El modelo de simulación fue desarrollado en ocho pasos principales a saber

Paso 1 “Determinación teórica de la distribución de las gotas”: Este paso incluyó la determinación teórica, de cómo es que ocurre a lo largo del proceso de recubrimiento la distribución de las gotas en una misma tableta, y un análisis de cómo se distribuye la materia alrededor de la superficie teórica de la tableta. Los resultados de esta prueba fueron muy similares a los documentados en el ítem 4.5 “Análisis del TCL mediante microscopio óptico”, en el cual se pudo establecer, cómo es que se acumula la mezcla de recubrimiento en una tableta dada. Los resultados del análisis de la variabilidad y los promedios del TCL, brindan una idea aproximada de cómo es que sucede esta distribución. Esos mismos datos fueron tomados como base para establecer la probabilidad de la distribución de las gotas en la superficie de las tabletas.

Paso 2 “Subdivisión de la superficie de las tabletas en zonas y regiones”: Para facilitar la localización de las diferentes áreas de la tableta, donde se simula la aspersion aleatoria de las gotas de la mezcla de recubrimiento, se subdividió la superficie de las tabletas en tres zonas que corresponden a las tres regiones principales de la tableta, a saber, la zona “A” que corresponde a la cara circular y convexa en el anverso, que a su vez está subdividida en 25 regiones; la zona “B” que corresponde a la otra cara circular convexa del reverso de la tableta, que también está subdividida en 25 regiones (idénticas a las de la zona A); y la zona “C”, que corresponde al canto de la tableta que está subdividida en 16 regiones activas, para un total de 66 regiones que reciben las dosis que simulan las gotas de la aspersion aleatoria (Figura 41 Iz).

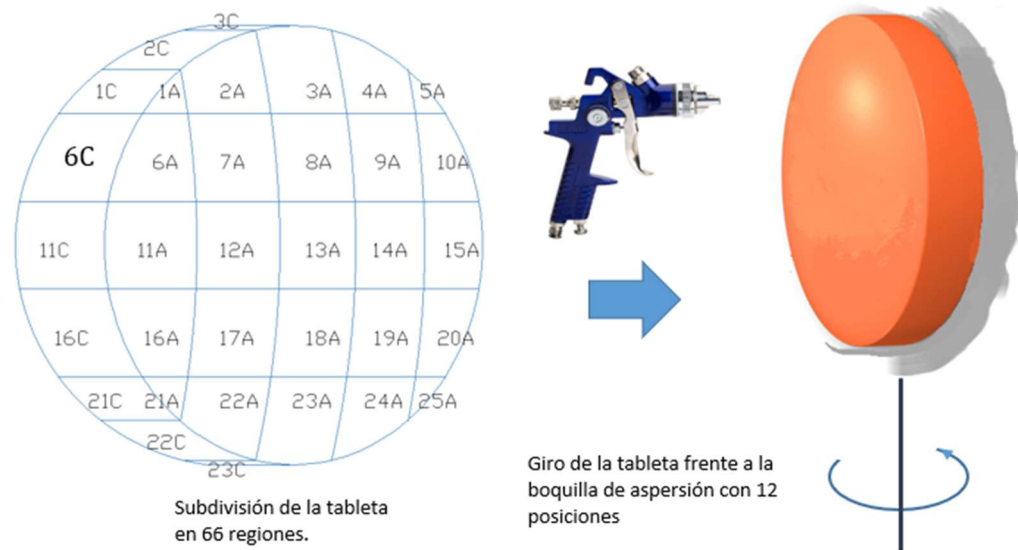


Figura 41. (Iz) Subdivisión de la tableta en 3 zonas y 66 regiones, donde la zona A es el anverso de la tableta, y la zona B es el reverso (no visible) de la tableta; y la zona C es el canto; (Der) Giro de la tableta en doce distintas posiciones, frente a la boquilla de aspersion aleatoria.

Las regiones de los cantos están numeradas de 1 a 16, pero solo la mitad de ellas están activas simultáneamente. De la misma manera, cuando la zona A está activa recibiendo dosis de recubrimiento, casi todas las regiones de la zona B están inactivas. Solo cuando la tableta está de canto, es posible que la tableta reciba una dosis de recubrimiento en cualquiera de sus caras, pues en esa posición todas tienen una sección transversal que puede ser impregnada. Las regiones 1, 5, 21 y 25 son las de menor tamaño en ambas caras, y al girar reducen su tamaño y desaparecen completamente en ciertos giros.

Tabla 8

Área de las regiones de cada zona de la tableta, y la probabilidad de que una gota en 300 se deposite en la misma área.

| Región de la Tableta | Área (mm ²) | P (x) | Región de la Tableta | Área (mm ²) | P (x) | Región de la Tableta | Área (mm ²) | P (x) |
|----------------------------|-------------------------|-------|------------------------|-------------------------|-------|----------------------|-------------------------|-------|
| A1 | 0,27 | 0,002 | B1 | 0,27 | 0,002 | C1 | 2,31 | 0,017 |
| A2 | 1,49 | 0,014 | B2 | 1,49 | 0,014 | C2 | 3,59 | 0,015 |
| A3 | 1,87 | 0,016 | B3 | 1,87 | 0,016 | C3 | 3,27 | 0,004 |
| A4 | 1,49 | 0,014 | B4 | 1,49 | 0,014 | C4 | 3,59 | 0,015 |
| A5 | 0,27 | 0,002 | B5 | 0,27 | 0,002 | C5 | 2,31 | 0,017 |
| A6 | 1,49 | 0,013 | B6 | 1,49 | 0,013 | C6 | 3,59 | 0,035 |
| A7 | 1,79 | 0,016 | B7 | 1,79 | 0,016 | | | |
| A8 | 1,74 | 0,016 | B8 | 1,74 | 0,016 | | | |
| A9 | 1,79 | 0,016 | B9 | 1,79 | 0,016 | | | |
| A10 | 1,49 | 0,014 | B10 | 1,49 | 0,014 | C10 | 3,59 | 0,034 |
| A11 | 1,87 | 0,017 | B11 | 1,87 | 0,017 | C11 | 3,27 | 0,035 |
| A12 | 1,74 | 0,016 | B12 | 1,74 | 0,016 | | | |
| A13 | 1,70 | 0,016 | B13 | 1,70 | 0,016 | | | |
| A14 | 1,74 | 0,016 | B14 | 1,74 | 0,016 | | | |
| A15 | 1,87 | 0,017 | B15 | 1,87 | 0,017 | C15 | 3,27 | 0,035 |
| A16 | 1,49 | 0,013 | B16 | 1,49 | 0,013 | C16 | 3,59 | 0,035 |
| A17 | 1,79 | 0,016 | B17 | 1,79 | 0,016 | | | |
| A18 | 1,74 | 0,016 | B18 | 1,74 | 0,016 | | | |
| A19 | 1,79 | 0,016 | B19 | 1,79 | 0,016 | | | |
| A20 | 1,49 | 0,014 | B20 | 1,49 | 0,014 | C20 | 3,59 | 0,034 |
| A21 | 0,27 | 0,002 | B21 | 0,27 | 0,002 | C21 | 2,31 | 0,017 |
| A22 | 1,49 | 0,014 | B22 | 1,49 | 0,014 | C22 | 3,59 | 0,015 |
| A23 | 1,87 | 0,016 | B23 | 1,87 | 0,016 | C23 | 3,27 | 0,004 |
| A24 | 1,49 | 0,014 | B24 | 1,49 | 0,014 | C24 | 3,59 | 0,015 |
| A25 | 0,27 | 0,002 | B25 | 0,27 | 0,002 | C25 | 2,31 | 0,017 |
| ∑ Área "A"→ | 36,30 | 0,328 | ∑ Área "B"→ | 36,30 | 0,328 | ∑ Área "C"→ | 51,04 | 0,344 |
| Área Total de la tableta → | | | 123,64 mm ² | | | ∑ P(x) | | 1,000 |

Paso 3 “Establecimiento de las posiciones del giro de la tableta”: Los giros diseñados en este modelo de simulación (Figura 41 Der) se producen en un solo sentido, y se establecieron 12 diferentes posiciones o giros, a 0° que es cuando la tableta muestra completamente la cara A, posteriormente a 30°, 60°, 90° (posición de canto), 120°, 150°, 180° (cara B), 210°, 240°, 270° (posición de canto), 300° y 330°, la siguiente posición de 360° coincide con la de 0°, por lo que no se toma en cuenta. Las probabilidades para cada una de las posiciones de giro son exactamente iguales, por lo que su factor de probabilidad es de $P(1/12) \approx 0,08333$.

Paso 4 “Cálculo de las dimensiones de cada zona (o región)”: Conforme la tableta gira aleatoriamente, en cada una de sus posiciones, presenta una superficie distinta en la dirección de la aspersión. Cuando un área señalada, por ejemplo, en cualquiera de las regiones marcadas con A, con 0° de giro, está frente a la zona de aspersión, su área de superficie está completa (Tabla 8). Pero esa misma área, al girar unos 60° por ejemplo, presenta una disminución del área proporcional a la posición que presenta frente a la zona de aspersión. En este punto por cada uno de los giros, en cada región se calcula el área disponible. Este cálculo se realiza mediante una figura giratoria en 3D de una tableta de dimensiones exactas, diseñada en AutoCad®, que genera un área especial de sombra sobre un plano bidimensional, de tal modo que sobre el plano siempre aparecen las dimensiones que estarían expuestas a los puntos que simulan las gotas. De aquí, con una aplicación informática compatible, se calcularon las dimensiones exactas de cada una de las regiones, cuyas dimensiones son digitadas en Excel®, la plataforma de la simulación utilizada en este contexto.

| Giro → 90° | | | |
|--------------|---------|--------|---------|
| Región | Zona | | |
| | A | B | C |
| 1 | 7,69 | 7,69 | 162,50 |
| 2 | 23,26 | 23,26 | 146,08 |
| ⋮ | ⋮ | ⋮ | ⋮ |
| 25 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Σ → Por zona | 328,72 | 328,72 | 1626,52 |
| Σ → Total | 2283,96 | | |

| Giro → 90° | | | |
|--------------|-------|-------|-------|
| Región | Zona | | |
| | A | B | C |
| 1 | 0,003 | 0,003 | 0,071 |
| 2 | 0,010 | 0,010 | 0,064 |
| ⋮ | ⋮ | ⋮ | ⋮ |
| 25 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| Σ → Por zona | 0,14 | 0,14 | 0,71 |
| Σ → Total | 1,00 | | |

Figura 42. Esquema, para el caso del giro de 90° para (Iz) el cálculo de las dimensiones y para (Der) el cálculo de probabilidades de cada región.

Paso 5 “Cálculo de probabilidad por cada zona (o región)”: Utilizando los diferentes tamaños de gotas generados en el proceso real de recubrimiento, se procede a calcular las probabilidades de que estas se depositen en las diferentes regiones, en las que subdividió la tableta. Para ello se toma en cuenta la posición de la tableta, la proyección de cada región en esa respectiva posición de giro. Esto se hace de modo que, para una tableta, la suma de todas las probabilidades sea 1, para cada posición (Figura 42).

Paso 6 “Cálculo del árbol de probabilidades, según la simulación de Montecarlo”: El paso siguiente, consiste en que, a partir de las probabilidades calculadas para cada región, se procede a calcular el árbol de probabilidades según la simulación de Montecarlo. De modo que, a cada región se van adicionando y acumulando los valores en los límites inferior y superior. Estos valores son los que el sistema identifica, cuando se “corre” el programa, el número aleatorio entre 0 y 1, multiplicado por 1000, y asigna la ubicación en donde se ubican estos esos valores. Entonces automáticamente, el algoritmo selecciona la región a la que pertenece, según el intervalo entre los valores límite inferior y superior que señale la cifra aleatoria (Figura 43).

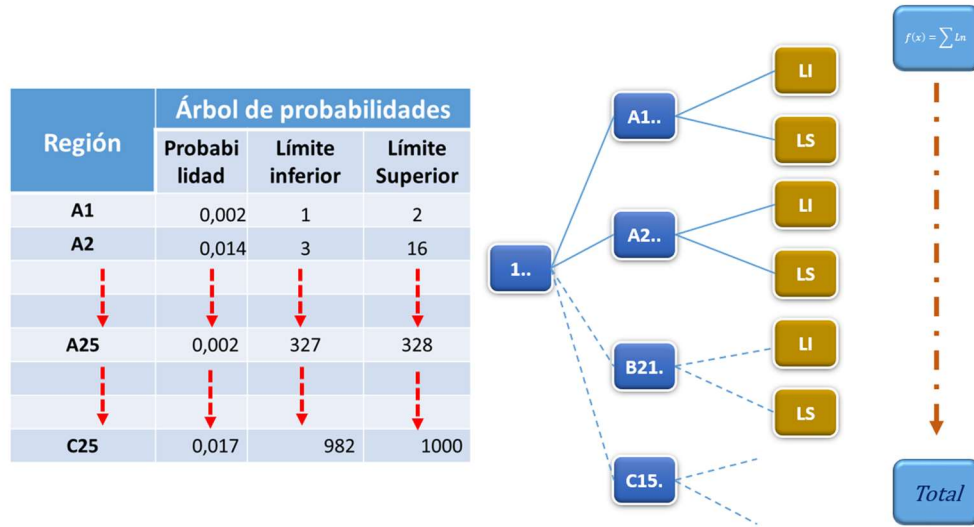


Figura 43. Procedimiento para el cálculo del intervalo de los valores donde se ubicará cada uno de los números aleatorios cada vez que se corra un evento en el programa de simulación, según el método de Montecarlo.

Paso 7 “Cálculo de las probabilidades del tamaño de la gota según el método de Montecarlo”: Cuando se aprecia a nivel microscópico, una micrografía de la superficie de las tabletas, el panorama que se presenta es de una diversidad de tamaños de gotas superpuestas, de tal modo que la uniformidad que se aprecia a nivel macro, aquí luce muy diferente (Figura 44 Iz). De hecho, a pesar de la diversidad de las gotas, estas se pueden clasificar en tamaños distintos, cada uno con una distribución desigual y aleatoria en la superficie de las tabletas. Para poder simular adecuadamente lo que sucede a este nivel; se procedió, a partir de micrografías de la superficie de las tabletas en diferentes intervalos del PRTF, hechas con el SEM (ver ítem 4.3.1), a realizar una estimación de las dimensiones de las gotas, en un área significativa de las tabletas (Figura 44).

A partir del conteo de los diferentes tamaños de gotas encontradas, se realizó un histograma de la distribución de los diferentes tipos de gotas. De este cálculo se procedió a clasificar las gotas en cinco tipos distintos, y a calcular la probabilidad para cada una de estos tipos. Posteriormente a partir de las probabilidades establecidas para cada una de las gotas, se calcularon los límites inferior y superior, los valores de cada intervalo y el acumulado de 0 hasta 100 (Figura 44). Posteriormente, estos valores se asocian con un número aleatorio generado entre 0 y 1, que utiliza el programa de simulación, de modo que cada gota generada se ubicará en la región que le haya correspondido. De esta manera la

mayor cantidad de gotas se ubicaron en el tamaño con mayor probabilidad. Las gotas de mayor tamaño tienen una probabilidad muy baja, y solo cuando el número aleatorio multiplicado por 100, de justamente el valor 100, se asignará una burbuja de este tamaño en el sistema.

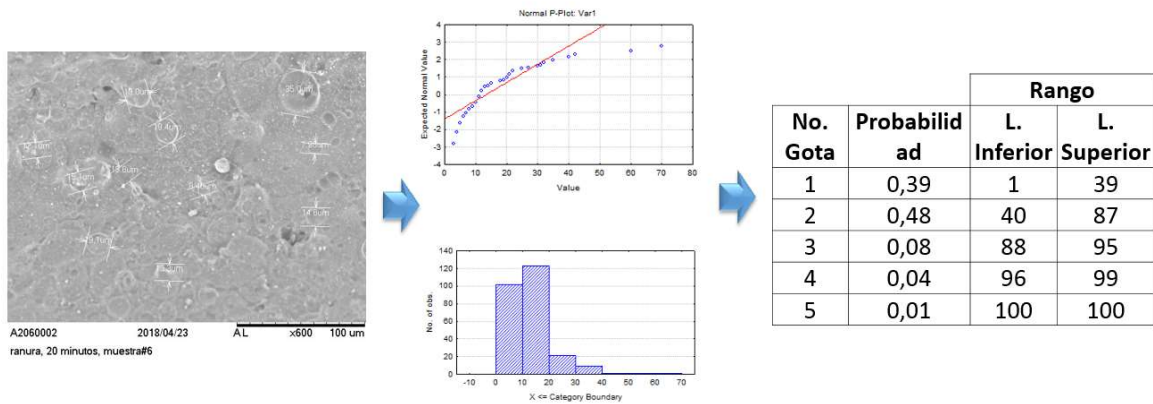


Figura 44. Esquema del procedimiento para simular los distintos tipos de gotas calculando las probabilidades por el método de Montecarlo.

El esquema (Figura 44) en la imagen izquierda, se aprecia la superficie de una tableta con los tamaños de las diferentes gotas, también reflejadas en los diagramas de dispersión al centro de la figura, de ahí que, es posible determinar las probabilidades y los límites de reconocimiento, según el método de Montecarlo de cada uno de esos tamaños de gotas según el cuadro de la derecha.

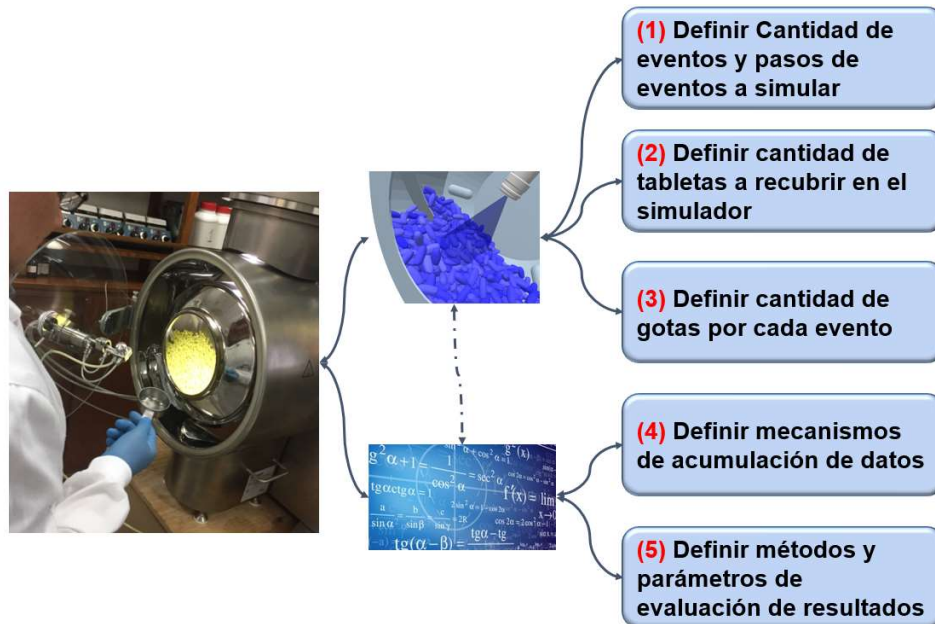


Figura 45. Esquema del desarrollo de los casos específicos a ser evaluados en el programa de simulación, en el que se diseñan los parámetros para ser simulados.

Paso 8 “Definición de los parámetros para el desarrollo de casos específicos de simulación y evaluación del modelo”: En esta etapa se diseñan los experimentos a realizar, y los mecanismos de evaluación de resultados (Figura 45). El diseño de los casos conlleva la definición en cinco pasos de los parámetros para desarrollar el experimento.

- (1) **Definición de la cantidad de eventos y pasos de eventos a simular:** Un evento es el nombre que se asigna a la “gota” de distinto tamaño que incide sobre una de las tabletas asperjadas. Al término gota le corresponde un volumen definido, mientras que los eventos pueden tener diferente volumen. En este paso se define la frecuencia de los eventos que se extraerán de los datos de la simulación (cada 10 mil o cada 100 mil eventos). La cantidad de eventos es proporcional al tiempo, mientras la cantidad de gotas no lo es. La cantidad de eventos permite generar gráficos de evolución temporal de las variables que se cuantifiquen.
- (2) **Definición de la cantidad de tabletas a simular:** En nuestro caso se trabajó en dos escenarios de simulación diferentes. En el primero se recubrieron 100 tabletas en etapas de cien mil eventos, hasta un total de 2 millones de eventos. En el segundo se recubrieron 200 tabletas, en etapas de 10 mil eventos, hasta completar 350 mil eventos. La cantidad de tabletas a simular afecta considerablemente el tiempo de cálculo en la simulación, por ello no se trabaja con grandes números de tabletas.
- (3) **Definición de la cantidad de gotas por cada evento:** La cantidad de gotas por evento, define la cantidad de veces que el simulador hará que se generen números aleatorios. Como se explicó, un evento no es una gota, porque al evento más pequeño le corresponde el volumen de una gota, mientras que al evento más grande le corresponde un volumen de cinco gotas, según las probabilidades asignadas (Figura 44). Una cantidad muy elevada de tabletas, puede exceder la capacidad de procesamiento disponible. Se debe tomar en cuenta que, para una simulación razonablemente buena, no son necesarias cantidades extraordinarias de datos.
- (4) **Definición de los mecanismos de almacenamiento de datos:** Se procura que en las matrices (hojas de Excel®) donde se acumularán los datos, sean de fácil interpretación, adecuadamente distribuidos, para facilitar la elaboración de cuadros resúmenes, la aplicación de fórmulas estadísticas, y gráficos. En las hojas de cálculo donde se acumulan los datos, pueden evaluarse fácilmente las regiones de las tabletas y extraer información sobre el “grosor” del recubrimiento o la reflectancia, utilizando el modelo de Murray Davies, información con la que se puede calcular el color.
- (5) **Definición de los métodos y parámetros de evaluación de resultados:** Esta definición implica determinar los experimentos que se realizarán. En el caso que nos ocupa, los experimentos que se definieron permiten determinar una cantidad asociada con el grosor del recubrimiento, llamada densidad de gotas y que se medirá en gotas por unidad de área. El otro parámetro es el parámetro de área efectiva, del modelo de Murray Davies, pues con este dato es posible la estimación de las reflectancias, y a partir de las reflectancias, es posible determinar las coordenadas de color de las tabletas. Es posible comparar con datos reales, la

simulación de la evolución de las reflectancias de las tabletas, lo cual permite comprobar la utilidad del modelo. Asimismo, también es posible evaluar los valores de grosor de las tabletas en las distintas regiones de la tableta y compararlos con los valores medidos experimentalmente.

Del modelo de experimentación generado, es posible un refinamiento mayor, pudiendo contemplar más parámetros de ajuste. Sin embargo, los resultados obtenidos, a pesar de la simplicidad y limitaciones del modelo, fueron muy satisfactorios pues fue capaz de explicar algunos resultados experimentales, como podrá observarse en los siguientes apartados de este capítulo.

6.3 Diseño del experimento

Se realizaron varias simulaciones con el modelo, utilizando distinto número de tabletas, distinto número de eventos y distinto número de etapas (grupos de eventos). Con estas simulaciones es posible tomar los valores promedio de gotas por región de la tableta, considerando la simetría de algunas regiones, para estimar la densidad de gotas por unidad de área y comparar estos resultados. El significado físico de la densidad de gotas por unidad de área, se puede asociar con el grosor medio del recubrimiento, considerando una densidad constante del recubrimiento. Con esta información también es posible observar si se produce alguna variación del grosor dentro de las caras y entre las caras. También es posible extraer una muestra de tabletas y determinar cuánta dispersión se presenta en algunas de sus variables en función del tiempo. El primer diseño consideró 100 tabletas a las que se aplicaron 2 millones de eventos, distribuidos en 20 etapas, también se simuló el recubrimiento con 200 tabletas recubiertas en 35 etapas de 10 mil eventos, pero al haber tantas tabletas, no se lograron recubrimientos significativos. En la Tabla 9 se muestran las condiciones de la simulación que brindó los mejores resultados, es decir, la simulación de 100 tabletas recubiertas con 2 millones de eventos en etapas de 100 mil eventos.

Tabla 9

Datos generales del experimento de simulación.

| Datos generales de la prueba | | Acumulación de datos de simulación (en Excel®) |
|--|-----------|--|
| Total, de eventos | 2 000 000 | 1 hoja por cada 100 mil eventos (por cada paso) |
| Etapas a simular | 20 | |
| Eventos por cada etapa | 100 000 | 1 hoja para el cálculo de áreas por cada 100 mil eventos (por cada paso) |
| Tabletas a recubrir | 100 | |
| Gotas promedio por tableta y por etapa | 1800 | 1 hoja de resumen de cada evento |
| Total, de gotas por tableta | 36 000 | 1 hoja de resumen con las gotas en cada región de las tabletas |
| Total, de gotas en las tabletas de la simulación | 3 600 000 | 1 hoja para cada experimento de reflectancia |

6.4 El área efectiva

El concepto de área efectiva (a_{eff}) fue introducida en el ítem 2.5.3.1 “El modelo monocromático de Murray-Davies”, mediante la ecuación 39. En el contexto del modelo de simulación que nos ocupa, este concepto equivale a la fracción del área recubierta de la tableta, considerando la fracción de área recubierta en cada una de las regiones de la tableta (Figura 46). Para saber cuándo se ha recubierto una región completamente, se define un valor límite de densidad de gotas por unidad de área que corresponde a una densidad de saturación. Una vez que se alcanza la saturación en una región, el área efectiva de esa región ya no aumenta. El área efectiva de la tableta es el promedio ponderado de las densidades de gotas por unidad de área de todas las regiones de la tableta. Para determinar estas áreas efectivas sobre cada una de las regiones, fue necesario generar, un procedimiento de cálculo de las áreas efectivas, diseñado especialmente para esta investigación, en cinco pasos a saber:

6.4.1 “Normalización de las áreas de las regiones”: cada una de las áreas de las regiones de una tableta se normaliza dividiéndola por el área total de la tableta, que es $123,64 \text{ mm}^2$. De esta manera, el área resultante es una fracción del área total, es decir, la suma todas las áreas normalizadas (VN) de las regiones es igual a la unidad. (Figura 46 Iz). Se recuerda que, en para este cálculo se está trabajando con los valores de las áreas estimados a partir del modelo de la tableta completa en AutoCad®.

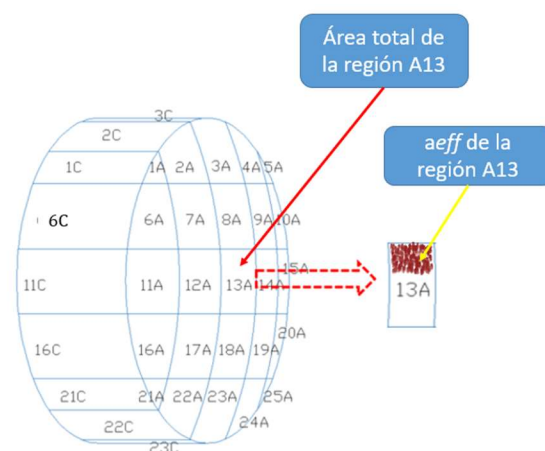


Figura 46. Ejemplo de un área efectiva de la región A13.

6.4.2 “Determinación del nivel de saturación (NS) de cada región”: El nivel de saturación de cada región es determinado a partir del momento en que se decide cuál ha de ser la mayor Densidad de Saturación (DS) por cada mm^2 que recae en las tabletas (Figura 47 Der). Durante la investigación se utilizaron varios valores que fueron claves para homologar los pasos de simulación con los tiempos de recubrimiento de las tabletas que se utilizaron en los experimentos reales.

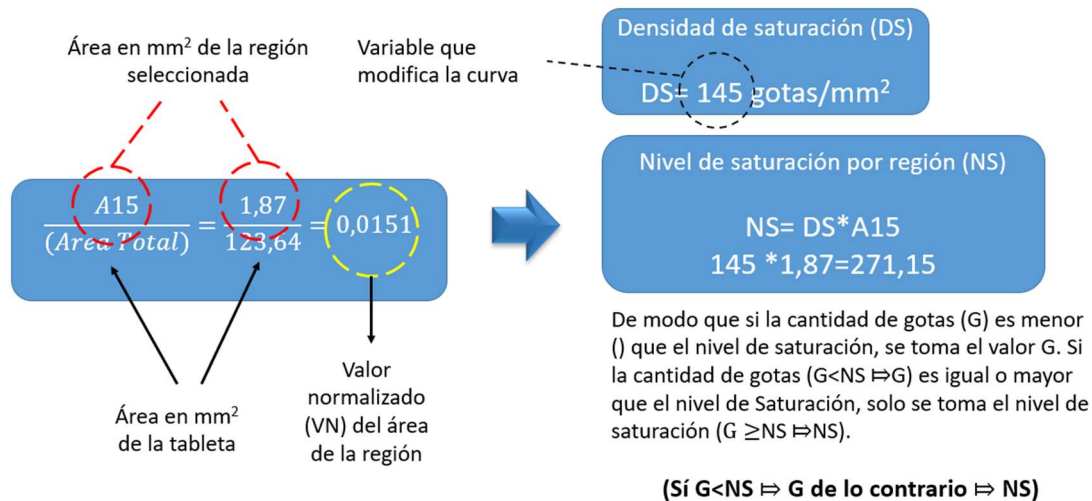


Figura 47. Esquema para el cálculo de las áreas efectivas. (Iz) normalización de las regiones, (Der) Determinación del nivel de saturación por regiones, suponiendo una DS= 145 gotas/mm².

El concepto de la Densidad de Saturación (DS) permite establecer un parámetro de ajuste, a la curva de densidades que simula los efectos reales de un PRTF. Los valores menores de DS (alrededor de 50 gotas/mm²) resultaron ser los que mejor se ajustaban a las curvas de densidad reales. Para efectos del programa de simulación, por cada una de las regiones, se estableció un máximo de gotas que pudieran simular el efecto de saturación, es decir el momento en que cada una de ellas alcanzaba el máximo de saturación.

El resultado de multiplicar DS por las áreas normalizadas de las regiones se denomina Nivel de Saturación (NS) por región, que indica la cantidad máxima de gotas que son comparados con las gotas acumuladas en la región correspondiente. Así, si en una región determinada, las gotas que han sido depositadas están por debajo del NS, la cantidad de gotas que prevalece es la depositada por el algoritmo, de lo contrario prevalece el NS.

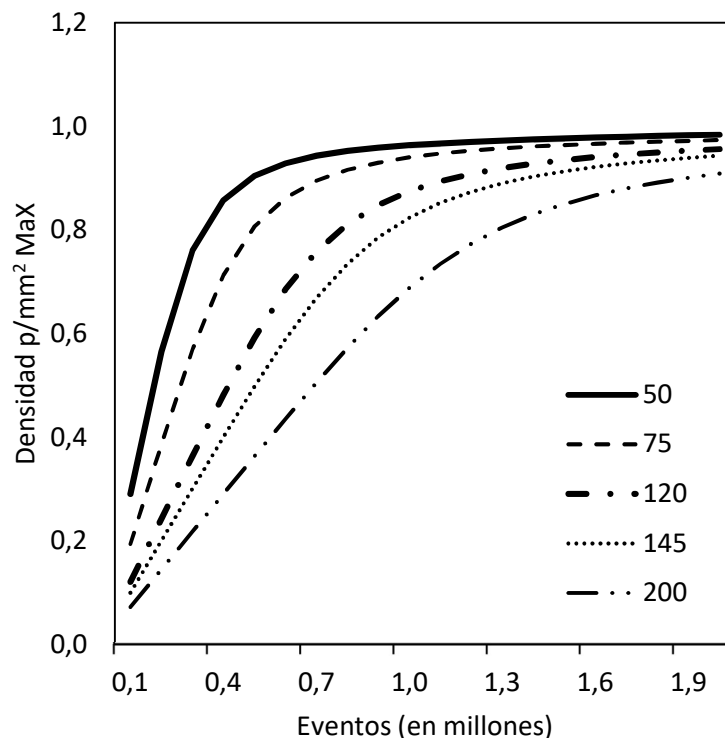


Figura 48. Evolución del área efectiva media de las tabletas mediante simulación en etapas de 100 mil eventos para diferentes densidades de saturación (DS).

En la figura 48 se aprecia el efecto de las modificaciones de los valores de la Densidad de Saturación (DS) sobre el área efectiva media de las tabletas de la simulación. Cabe señalar que, en este punto, no hay una correspondencia exacta entre los tiempos de recubrimiento reales y los pasos de los eventos simulados, sin embargo, la similitud con ciertos valores de DS, hace suponer que podrían ajustarse empíricamente con los valores de los porcentajes de recubrimiento, medidos a través de las distintas fórmulas evaluadas durante este proyecto como M-D, Y-N, % sX, y en especial con los de SCTV.

6.4.3 “Cálculo de las áreas efectivas por región, tableta y etapa”: El área efectiva de cada región es el resultado de la multiplicación de los valores normalizados de cada área por la cantidad de gotas registradas en cada paso de evento, es decir después de cada simulación, y dividida entre el nivel de saturación resultante. El área efectiva es calculada para cada región, donde se determina el promedio y la desviación estándar en cada caso, en las columnas verticales que corresponde al promedio de 100 tabletas por cada etapa, es decir, cada 100 mil eventos. Adicionalmente por cada tableta, la sumatoria de todas las regiones nos da el área efectiva total de cada tableta ya sea en valores porcentuales o fraccionarios de la simulación (Figura 49).

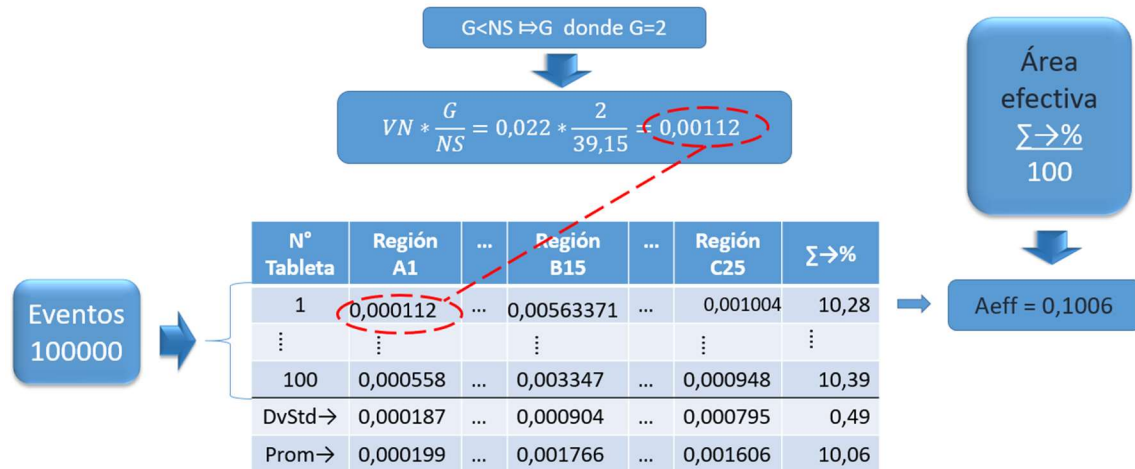


Figura 49. Esquema del cálculo de las áreas efectivas por cada región, por cada tableta y por cada evento. Se observa que por cada tableta se determina el área efectiva.

El área efectiva promedio, calculada por cada 100 mil eventos, es comparable con el porcentaje de las áreas de saturación medido experimentalmente durante el proceso de recubrimiento, por lo que, este dato lo hace especialmente útil para el desarrollo de las simulaciones.



Figura 50. Esquema del procedimiento de cálculo de las áreas efectivas por regiones, por eventos y los resultados de la simulación completa.

En la Figura 50 se puede apreciar el procedimiento de cálculo para cada una de las regiones, por cada etapa de 100 mil eventos y los resultados de la simulación a lo largo de las etapas. Los niveles de incertidumbre también fueron establecidos en este punto de la simulación (Figura 50), obsérvese el parecido con las desviaciones típicas de los resultados experimentales, especialmente los valores de $DS = 50$, donde al inicio del proceso estas desviaciones parecen ser mayores y conforme avance el proceso (en este caso pasos de los eventos) los valores se van estabilizando.

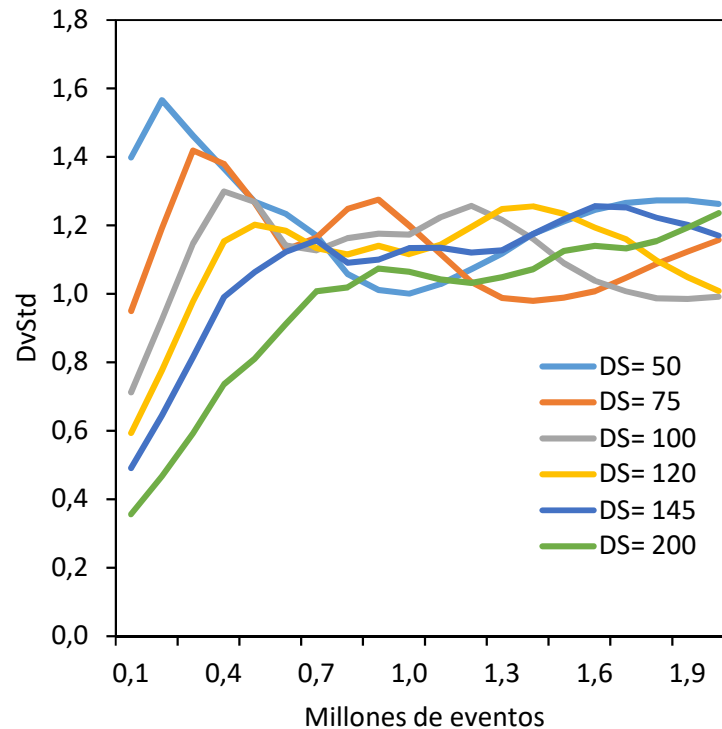


Figura 51. Desviación típica de las áreas efectivas desde 100 mil eventos hasta 2 millones de eventos, en pasos de 100 mil eventos, a diferentes densidades de saturación (DS).

Los valores de los promedios de las desviaciones típicas, simulados con seis diferentes densidades de saturación se pueden apreciar en la figura 51, En ella se observa la disminución de esos valores conforme se afina el DS. El primer valor de los promedios del DS corresponde a un DS de 50 unidades, lo que explica en cierta manera el comportamiento de la simulación a lo largo de los pasos de los eventos simulados.

Es importante aclarar, que, aunque las curvas presentadas, tienen cierta semejanza con el comportamiento de las coordenadas cromáticas y el MCDM, no se consideró que sea el momento para hacer una equiparación de los resultados. Sin embargo, el comportamiento aleatorio de los resultados experimentales, muestran una similitud asombrosa. Tal parece que los resultados del comportamiento de los atributos cromáticos tienen más relación con la dispersión de los datos que con las propias coordenadas medidas (Figura 52), y esto nos da una muy buena idea de los tipos de control visual que pudieran derivarse. Hasta este punto, de la simulación, hemos de notar, que no se han tomado en cuenta los atributos cromáticos en los cálculos.

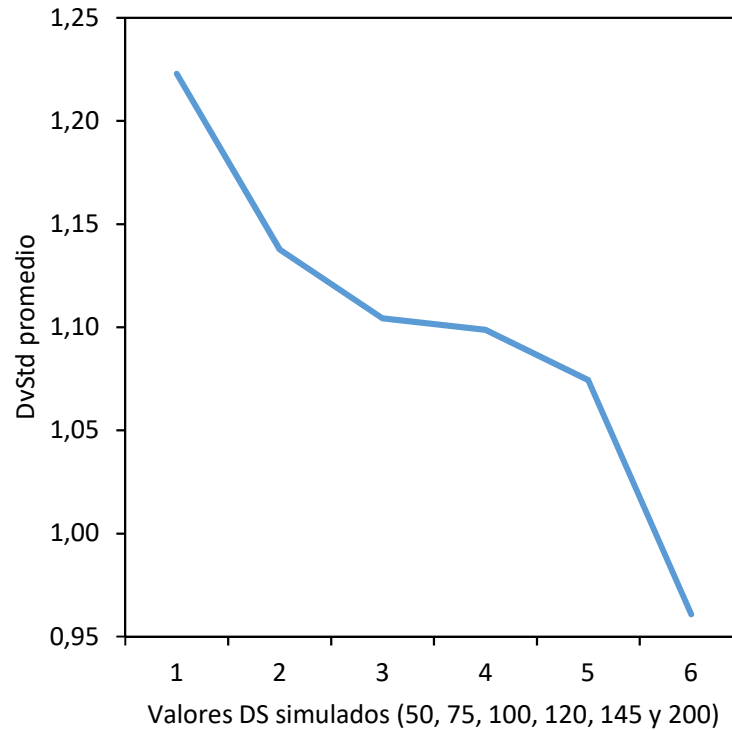


Figura 52. Promedios de la desviación típica de la simulación de las áreas efectivas, medidas en seis diferentes densidades de saturación (DS).

6.4.4 “Cálculo de las reflectancias a partir del área efectiva”: El área efectiva resulta de gran valor pues como se había mencionado, es comparable con el porcentaje de recubrimiento. Ahora bien, en las fórmulas de Murray-Davies (M-D) o Yule-Nielsen (Y-N) y sus derivadas, tenemos el valor de las áreas efectivas como un resultado (Ver ítem 2.5.3 “Modelos descriptivos de la industria de reproducción cromática derivados de la reflectancia”). En este caso, se utilizan estas fórmulas para determinar justamente los valores porcentuales intermedios según los valores obtenidos de la simulación, y con valores de reflectancia de núcleos y tabletas saturadas, obtenidas experimentalmente, se obtienen los valores de reflectancia correspondientes con los puntos simulados, de tal manera que se puedan validar los resultados acerca de la utilidad de la simulación y acercarse a los valores intermedios establecidos durante las mediciones experimentales.



Figura 53. Imágenes de las tabletas en el bombo de recubrimiento. (Iz) Núcleos sin recubrir y (Der) tabletas a los 190 min de recubrimiento (mezcla de Azul FD&C N° 1 y Amarillo Tartrazina).

El primer paso, es determinar cuáles serán las reflectancias a considerar. Primero la de los sustratos (núcleos sin recubrir) y luego las tabletas saturadas (Figura 53). En este caso se seleccionaron núcleos y tabletas recubiertas (del mismo lote) con Amarillo FD&C N°6 (de apariencia naranja). Para las mediciones de las reflectancias respectivas se utilizó la esfera integradora del espectrofotómetro Avantes® (Figura 54).

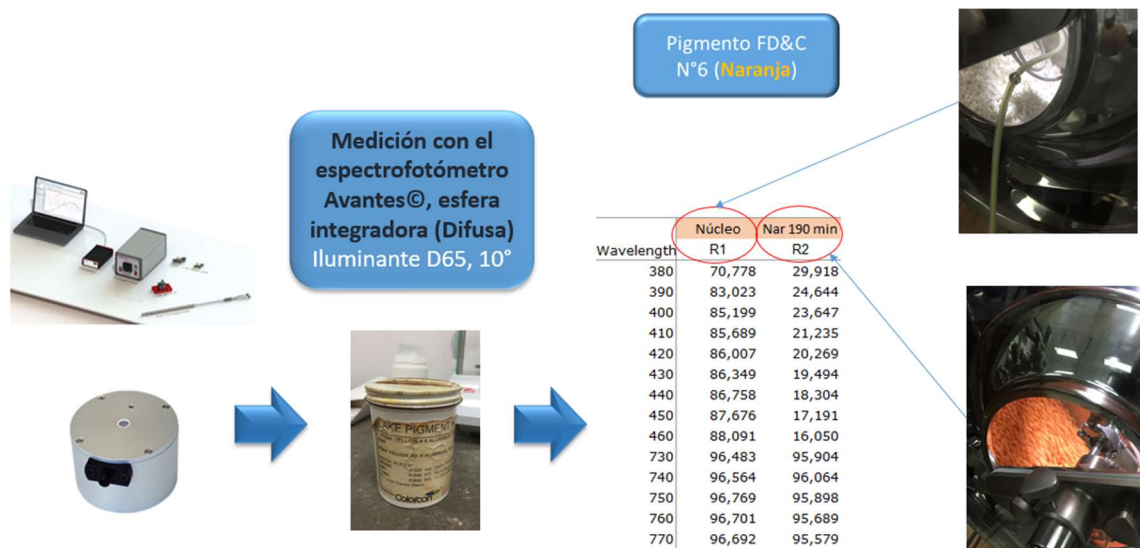


Figura 54. Selección y medición de las reflectancias de núcleos y tabletas recubiertas con una mezcla de Amarillo FD&C N° 6 de apariencia Naranja, medidas con la esfera integradora del espectrofotómetro Avantes, utilizando el iluminante D65, 10°.

Con el mismo procedimiento, se efectuaron mediciones con núcleos y tabletas recubiertas con la mezcla de Azul FD&C N°1 y Amarillo Tartrazina. Esta mezcla de recubrimiento, junto con el colorante naranja son apropiados por representar grupos de pigmentos con características distintas, y que sirven de ejemplo de los resultados de simulación al ser comparados con valores experimentales reales.

La fórmula M-D (Ecuación 38), es una ecuación que permite generar una estimación a partir de los resultados obtenidos con la simulación. En este momento no es preciso establecer los ajustes que ha sufrido esta ecuación a lo largo de los años, pues lo que interesa es la obtención de los valores de reflectancia desde 380 nm hasta 770 nm.

Fórmula de Murray-Davies donde $R(\lambda)$ es la reflectancia espectral a contrastar, $R_t(\lambda)$ es la reflectancia de cobertura total, $R_s(\lambda)$ la reflectancia del sustrato y "a" el área efectiva.

$$R(\lambda) = aR_t(\lambda) + (1 - a)R_s(\lambda)$$

| Wavelength | Núcleo | Nar 190 min | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|------------|--------|-------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | R1 | R2 | 0 | 0,10 | 0,20 | 0,30 | 0,40 |
| 380 | 70,778 | 29,918 | 70,778 | 66,668 | 62,566 | 58,464 | 54,382 |
| 390 | 83,023 | 24,644 | 83,023 | 77,151 | 71,290 | 65,428 | 59,597 |
| 400 | 85,199 | 23,647 | 85,199 | 79,007 | 72,828 | 66,648 | 60,500 |
| 410 | 85,689 | 21,235 | 85,689 | 79,206 | 72,735 | 66,264 | 59,826 |
| 420 | 86,007 | 20,269 | 86,007 | 79,395 | 72,795 | 66,195 | 59,628 |
| 430 | 86,349 | 19,494 | 86,349 | 79,624 | 72,912 | 66,200 | 59,522 |
| 440 | 86,758 | 18,304 | 86,758 | 79,873 | 73,000 | 66,127 | 59,289 |
| 450 | 87,676 | 17,191 | 87,676 | 80,586 | 73,510 | 66,433 | 59,392 |
| 460 | 88,091 | 16,050 | 88,091 | 80,845 | 73,612 | 66,379 | 59,183 |
| 470 | 88,560 | 15,722 | 88,560 | 81,102 | 73,620 | 66,467 | 59,141 |

Área efectiva Según simulación

Reflectancias calculadas según M-D

Figura 55. Esquema del procedimiento para la obtención de las reflectancias a partir de las áreas efectivas y las reflectancias del sustrato (en este caso el núcleo) y el área de saturación (tabletas saturadas) medidas experimentalmente.

El procedimiento para la obtención de las reflectancias (Figura 55) a partir de M-D, requiere, en primer lugar, que cada área efectiva (en este caso se calculó para 20 diferentes áreas, excluyendo el núcleo, que se le asignó valor 0 y las tabletas de saturación, a las que se les asignó valor 1), y por cada 10 nanómetros, se calculó el valor de la reflectancia, también se vieron las curvas con distintos valores de DS.

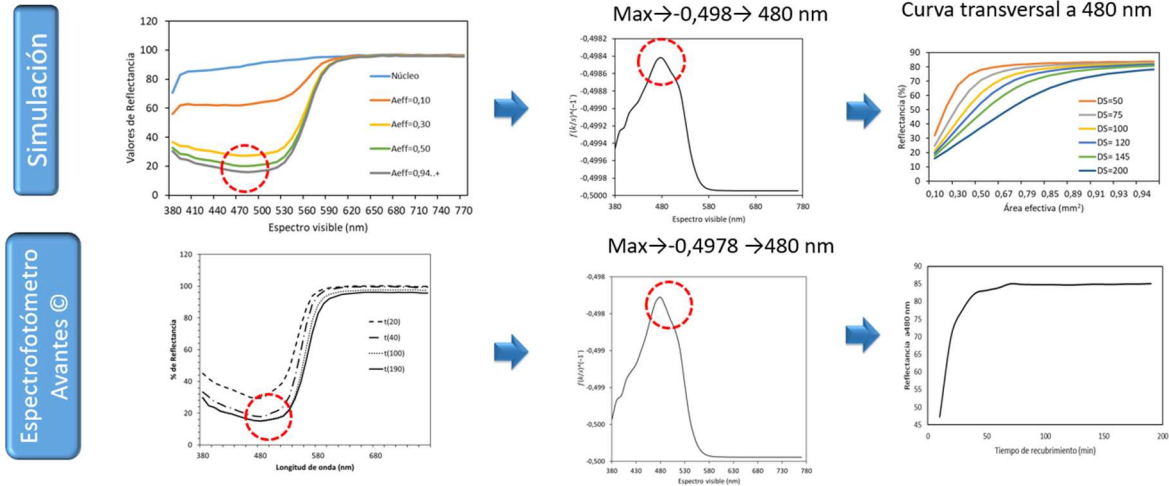


Figura 56. Comparación de mediciones derivadas de la simulación (arriba), vs. (abajo) los obtenidos con el espectrofotómetro Avantes, para el recubrimiento Amarillo FD&C N°6.

Al observar las comparaciones de los valores de reflectancias obtenidos mediante simulación (Figura 56 Izq. arriba), versus los obtenidos con el espectrofotómetro Avantes® (Figura 56 Izq. abajo). Entre la simulación y las mediciones realizadas mediante el espectrofotómetro Avantes® se determinaron los valores máximos de absorbancia (Figura 56 Centro) mediante la fórmula auxiliar de la ecuación 37 y las curvas en los puntos de menor reflectancia a los 480 nm, mediante simulación con distintas densidades de saturación (DS) (Figura 56 Der. arriba) y la curva transversal a partir de los valores experimentales (Figura 56 Der. abajo).

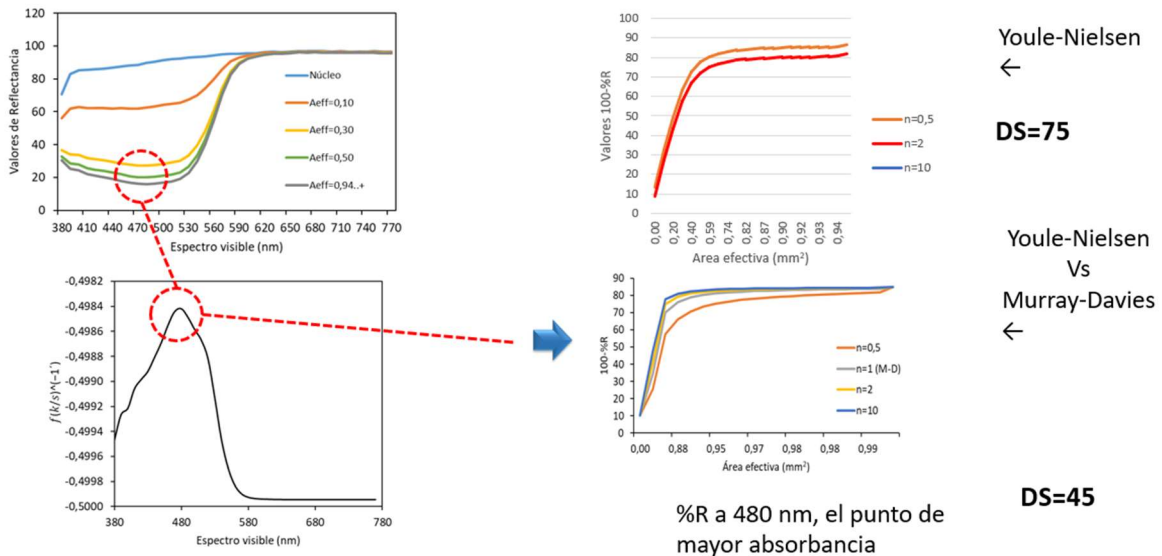


Figura 57. Empleo de la fórmula Y-N para determinar las reflectancias, utilizando (abajo derecha) un $n=2$, con un $DS=145$, se puede apreciar las diferencias de ambas mediciones, en el punto de menor reflectancia a 480 nm, donde Y-N mejora los resultados de M-D. En la figura (arriba derecha), para un $DS=45$, se evalúan distintos valores de "n".

Con el empleo de la fórmula Y-N, un valor $n=2$, utilizando el mismo procedimiento anterior, (Figura 57), se puede apreciar los resultados de aplicar el valor de corrección.

Con un $DS=75$ (Figura 58), se exploran diversos valores del coeficiente empírico de corrección “n”, el valor $n=0,5$ es muy parecida al valor de M-D, el valor $n=2$ es el que logra mejor desempeño, los valores superiores (como en el ejemplo $n=10$) no mejoran significativamente la curva. De hecho, el valor más cercano al valor experimental en los 480 nm (Figura 58 Der. abajo), es según la fórmula de Y-N, con un $n=2$, con un $DS=75$.

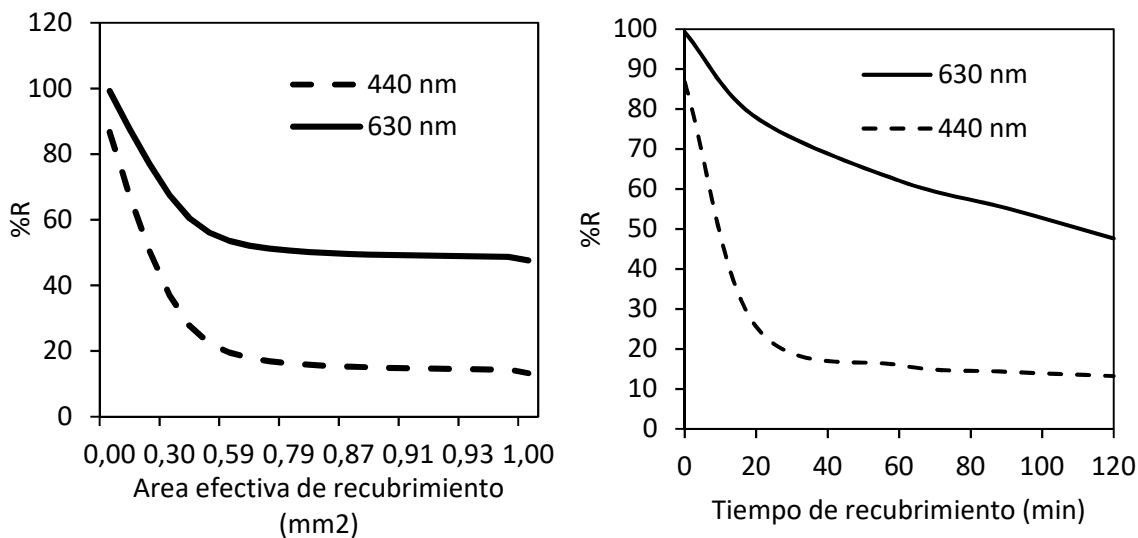


Figura 58. Curvas comparables de reflectancia medidas transversalmente a los 440 nm y a los 630 nm de longitud de onda de (Iz) un proceso simulado con un $DS= 75$, $n=2$ de Y-N, vs. (Der) Los resultados de análisis experimentales con un espectrofotómetro Avantes®.

Teniendo como referencia los mejores valores con la prueba de Y-N, con un “ $n=2$ ”, con un $DS=75$, se procede a graficar los valores simulados transversales de la reflectancia (%R) a 440 nm y a 630 nm, que son los puntos con menos reflectancia (debido a la presencia de dos pigmentos) según la experiencia de las medidas experimentales (ver ítem 5.1.2 “Medidas de reflectancia en la mezcla de Azul FD&C N°1 con Amarillo Tartrazina”), se obtiene la curva de simulación (Figura 58 Der.). En esta figura se observa la extraordinaria similitud de la curva a 630 nm, que de hecho es la curva de control más apropiada, la otra curva a los 440 nm no es tan similar.

De la anterior comparación, se puede deducir que los resultados más cercanos se encuentran en los análisis de los valores máximos de saturación, tanto en la simulación como en la selección de los valores de experimentación.

6.5 Los valores CIELAB a partir de los datos de la simulación

Para determinar los valores del sistema de coordenadas correspondientes al sistema CIELAB, a partir de los datos de la simulación, es necesario determinar los valores

triestímulo X, Y, Z (ver ítem 2.6.3 “Diagramas de cromaticidad y espacios de color avanzados”) que se derivan de las reflectancias derivadas de la simulación del segmento anterior. Para ello es necesario homologar por cada longitud de onda un observador estándar colorimétrico de la CIE, que en este caso será el observador colorimétrico estándar CIE-1964 $[\bar{x}_{10}(\lambda), \bar{y}_{10}(\lambda), \bar{z}_{10}(\lambda)]$, utilizando los valores de referencia del iluminante D65, con 10° de observación, del cual se extrae el blanco de referencia (Difusor Perfecto) X0, Y0 y Z0.

Para determinar el blanco de referencia, el primer paso es multiplicar las reflectancias estandarizadas del iluminante D65, 10° con los valores del observador colorimétrico CIE:1964 (Figura 59). Los valores de referencia se tomaron cada 5 nm, desde los 380 nm hasta los 780 nm de longitud de onda.

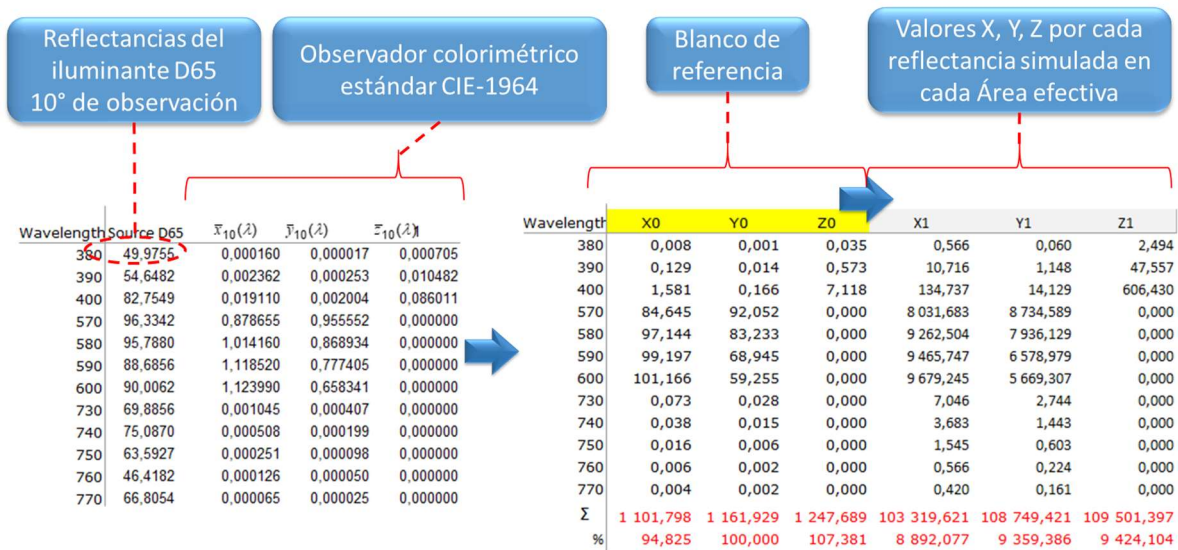


Figura 59. Procedimiento para la obtención del blanco de referencia X0, Y0, Z0, que resulta del producto de las reflectancias estandarizadas del iluminante D65, 10° con el observador estándar CIE 1964, del cual a su vez dependen los valores X1, Y1, Z1 de cada reflectancia de la simulación las áreas efectivas totales.

El producto del blanco referencial, por cada una de los valores de reflectancia, obtenidos en cada una de las áreas de referencia (ver ítem 6.4.4) según el recubrimiento dado. Este procedimiento permite extraer los valores $X_{(\lambda)}$, $Y_{(\lambda)}$, $Z_{(\lambda)}$ de cada una de las áreas efectivas, por cada diez nanómetros.

Se puede observar que, la sumatoria de los datos del blanco de referencia (Figura 59), el valor de Y0 viene siendo 100, que es el valor máximo de la Claridad (L^*), de ahí que la coordenada Y esté tan vinculada a esta coordenada (Ecuación 88). Las coordenadas a^* y b^* se extraen según las ecuaciones 89 y 90 respectivamente, contemplando las restricciones de la ecuación 91.

Una vez que se han determinado los valores X, Y, Z para cada área efectiva, se suma la totalidad de las longitudes de onda, seguidamente se procede a determinar por cada uno de ellos cuanto del porcentaje corresponde con respecto al valor total de Y0. Posteriormente

los valores obtenidos se referencian a cada área efectiva, incluyendo los valores extremos. Es a partir de estos datos que se obtienen los valores de los atributos cromáticos (L^* , a^* , b^* , C^*_{ab} , h°_{ab}), y de estos los valores del ΔE_{ab} con respecto al valor inicial.

Algunos de los resultados realizados, tomando como referencia los valores de reflectancia de núcleos y muestras recubiertas con Amarillo FD&C N°6, se muestran en la Figura 60.

Los datos obtenidos con medidas de reflectancia reales se pueden visualizar a partir de las mediciones realizadas (Apéndice H: Medidas de reflectancia con el recubrimiento Amarillo FD&C N°6).

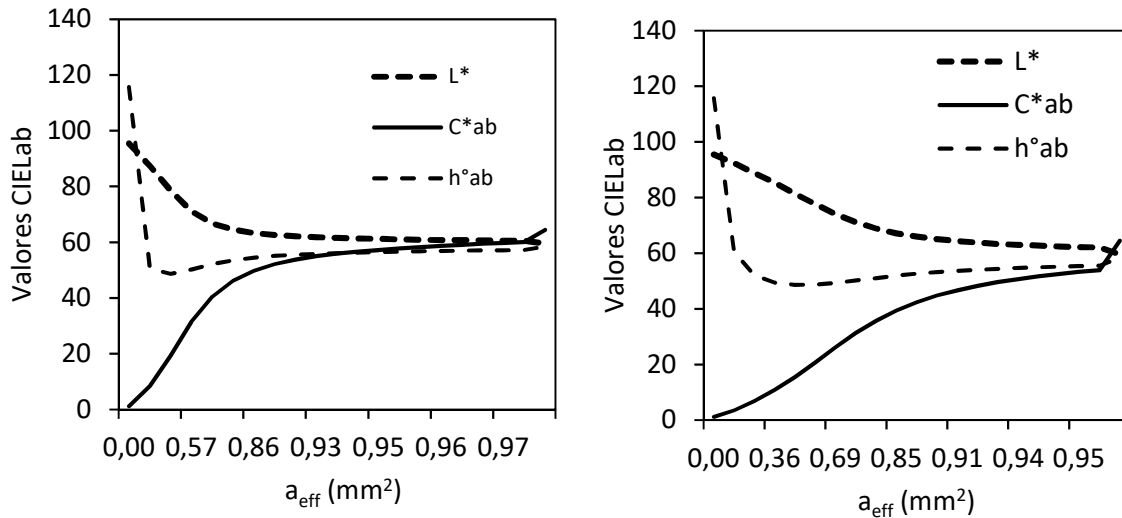


Figura 60. Coordenadas cromáticas obtenidas a partir de la simulación, con valores extremos de núcleos y tabletas recubiertas con Amarillo FD&C N°6 con (Iz) $DS=50$ y (Der) $DS=120$.

Se puede observar la variación de las curvas especialmente en el Croma (C^*_{ab}), la Claridad (L^*) también modifica su forma, en cuanto al ángulo de tono (h°_{ab}) su variación es mínima comparada con los datos de la figura 61. Los valores de Y-N son muy similares, con un "n" = 2 se confirma la mejor formación correctora de esta curva.

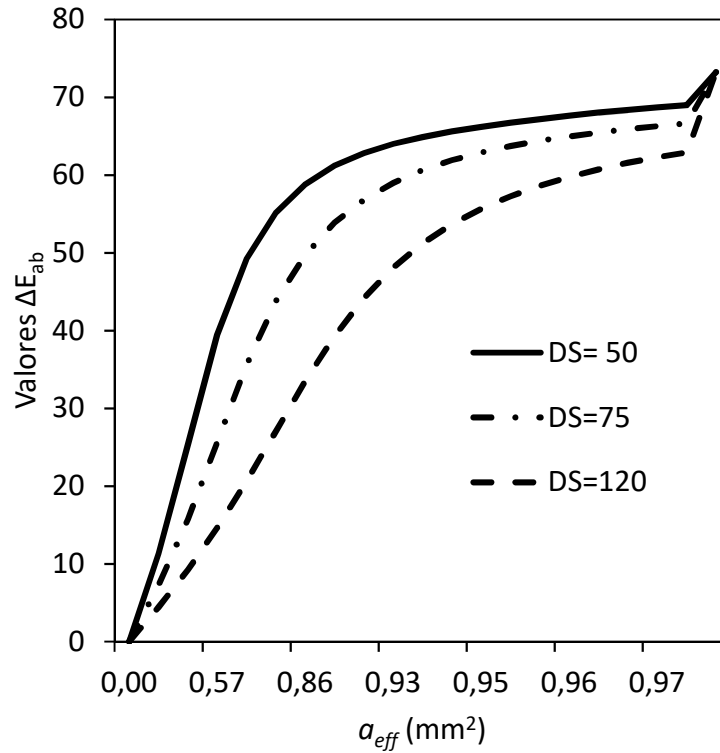


Figura 61. Diferencias de color con respecto al valor inicial, por cada paso del área efectiva, a diferentes niveles de la DS.

Las diferencias de color realizadas con la fórmula ΔE_{ab} , muestra en los valores de DS=50 una relación muy próxima a las referencias de las evoluciones medidas con el espectrofotómetro Avantes® (Apéndice G: Figura 77).

Los valores producto de la curva SCTV, que se refiere a los términos porcentuales de recubrimiento, intuitivamente es similar a los valores del área efectiva. Cuando se comparan los datos en sus diferentes concentraciones de DS (Figura 62), se puede apreciar que los valores de DS=50 siguen siendo la mejor opción para que se comparen los datos.

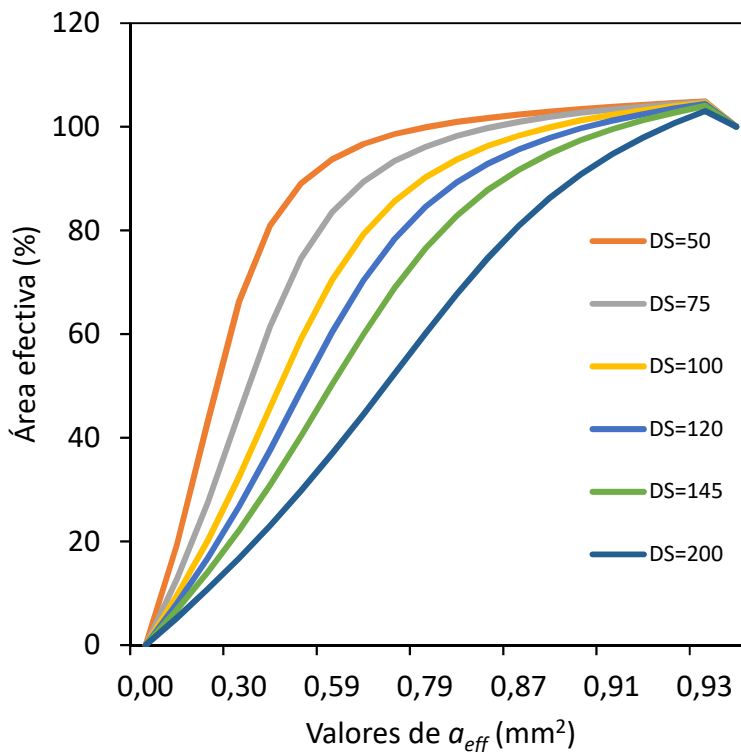


Figura 62. Valores de la curva SCTV, a diferentes niveles de DS.

Los valores de incertidumbre y MCDM tuvieron un comportamiento mucho menos satisfactorio, y no necesariamente se obtuvieron los datos de seguimiento esperables, es de suponer que el mismo modelo requiere ajustes con respecto a la forma en que simula las gotas en la superficie de las tabletas.

6.6 Correlación de las curvas del área efectiva

Las curvas del área efectiva con respecto (Figura 63) medidas a distintos valores de la Densidad de Saturación (DS) nos dan una idea del posible comportamiento de los valores reales de un porcentaje de saturación en las tabletas de recubrimiento, sin embargo, es necesario realizar diversos ajustes con respecto a estos valores para acercarnos a correlacionar estos valores entre sí.

En la fórmula de Y-N se tienen dos elementos de ajuste que pueden ayudar, en primer lugar, los valores de DS, y en segundo lugar el valor de “n”, como factor de corrección. M-D corresponde a un valor de $n=1$, de modo que Y-N podría ayudar a vincular los datos con los valores reales obtenidos a partir de los datos experimentales.

Los valores de “ sX ” o el “% sX ”, medidos a partir de las reflectancias experimentales, así como los valores de la fórmula SCTV, y los valores del ΔE y otros atributos cromáticos, son también elementos comparables que pueden ser correlacionados con los valores de reflectancias deducidas en la simulación a partir de las áreas efectivas.

Ahora, lo que se ha introducido en la fórmula para determinar los valores cromáticos simulados, son valores extremos de los núcleos y los valores de saturación. La debilidad que se podría argumentar es que, si los valores obtenidos a partir de la experimentación no han alcanzado la saturación plena, entonces los datos intermedios obtenidos por medio de la simulación podrían no estar simulando adecuadamente el proceso real. Para efectos de la correlación de los valores intermedios, los valores extremos (núcleo y saturación) no se toman en cuenta, pues se supone que son los mismos.

La otra interrogante surge de los pasos determinados en la simulación, para el cálculo de las reflectancias. En el caso que se ha tomado como modelo de simulación, se han determinado pasos de 100 mil eventos hasta completar los dos millones de eventos, es decir 19 pasos de eventos, si se elimina el dato correspondiente a los núcleos que es 0 y el de saturación, que es el correspondiente a dos millones de eventos.

Si en el caso de los datos experimentales del recubrimiento FD&C N°6, los valores de reflectancia fueron tomados cada 10 min hasta completar 190 min, es decir 18 pasos sin contar el núcleo ni el nivel de saturación, al querer comparar ambos mecanismos de obtención de datos, se observa que hay al menos un ajuste de un paso que podría distorsionar la equivalencia entre los datos. Ahora bien, al ser, la simulación obtenida a partir de los datos externos tomados aleatoriamente, bien podemos equiparar los datos hasta 1,9 millones como los datos equiparables entre ambos, solucionando la posible diferencia. Esto es posible solo si efectivamente los datos alcanzan la saturación, en los casos de la simulación en ese punto.

La otra forma de ajustar los datos, es analizando los valores de la pendiente, en determinados puntos estratégicos en la parte lineal de la curva.

En este caso podría ser entre el 20 % y el 70 % de la curva del SCTV si se quisiera comparar, con alguna otra pendiente, como en el caso de la pendiente de la ecuación ΔE_{ab} medida con el DigiEye® (Figura 63), como ya se ha probado. Igualmente se comparó con las curvas del SCTV y $sX\%$ a partir de las reflectancias medidas con el espectrofotómetro Avantes®. Y así se puede comparar con cualquiera de las ecuaciones que se trate de comparar con el área efectiva. En este caso se observan dos puntos de coincidencia, en que las pendientes adquieren valores equivalentes.

Como se observado anteriormente, los valores inferiores a 10 de DS ($DS < 10$) podrían no estar reflejando la realidad, pues la cantidad de gotas desciende drásticamente y no necesariamente estarían reflejando la cobertura de saturación, por lo que la recomendación en este caso es utilizar el segundo valor.

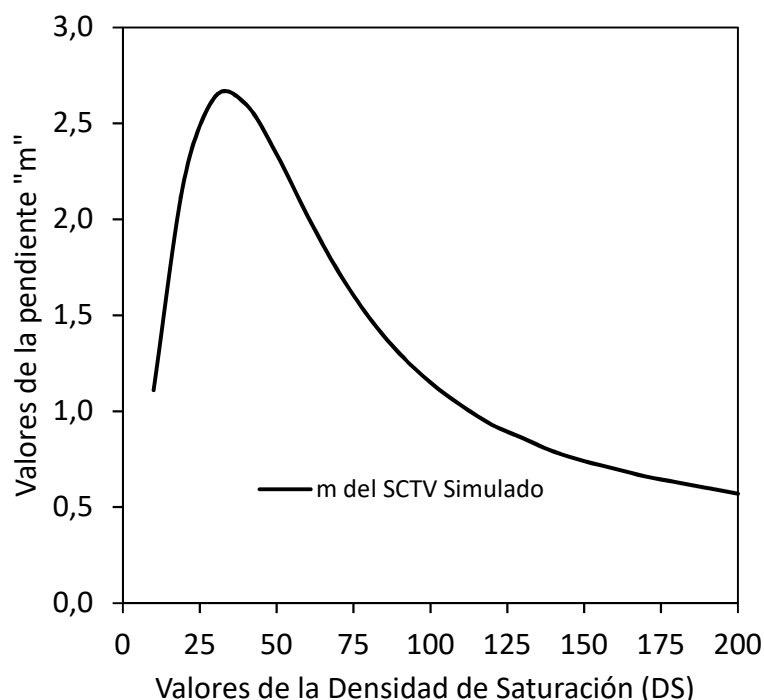


Figura 63. Valores de la pendiente (m) de la curva SCTV entre el 20 % y 70 %, a diferentes niveles de DS, comparado con la pendiente del ΔE_{ab} medido con el DigiEye®, la curva SCTV y sX medidos con el Avantes® del mismo colorante Amarillo FD&C N°6.

El modelo de simulación presentado, por tanto, puede simular procesos reales de recubrimiento de tabletas farmacéuticas.

6.7 Comportamiento de los datos en la superficie de las tabletas

En la superficie simulada de la tableta, se acumularon datos desde 100 mil eventos hasta los dos millones de eventos, con pasos incrementales acumulados de 100 mil eventos cada uno. De lo anterior resulta de gran importancia para el entendimiento del proceso de recubrimiento a partir del modelo de simulación.

El primer paso para determinar el comportamiento de los datos superficiales de las tabletas, fue establecer las zonas donde se pudieran analizar claramente las diferencias de acumulación de datos en la superficie circular de las tabletas simuladas, para ello se definieron distancias del centro a los diferentes puntos centrales a esas distancias (Figura 64). Las regiones en cuyo radio cae en el punto central, se contabilizaron los puntos que simulan gotas aleatorias en la superficie simulada de la tableta, tanto en la cara A como en la cara B, y se determinaron los promedios de las densidades en cada región.

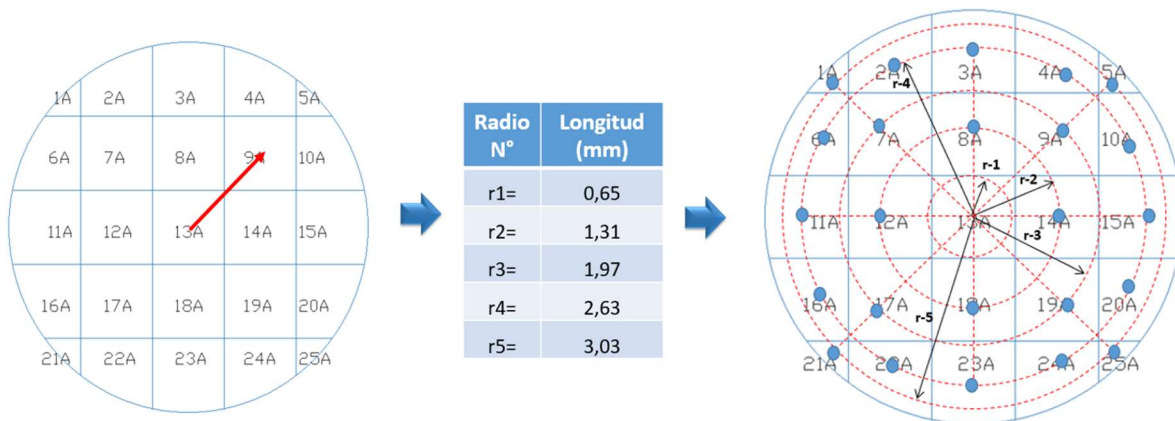


Figura 64. Determinación de los radios y los puntos de intersección con los nodos que señalan los puntos de medición de la concentración de puntos aleatorios sobre la superficie de las tabletas del modelo de simulación.

El resultado de las evaluaciones de los promedios de las densidades por cada círculo concéntrico (Figura 64), muestra una disminución de la densidad hacia las regiones más alejadas del centro. Las mayores densidades curiosamente se dan en el segundo radio ($r_2=1,31$ mm) y no en el centro ($r_1=0,65$ mm). Aún en la generación de datos (D Prom) se nota esta tendencia. El cambio más pronunciado se registra en los valores altos de DS.

Se evidencia la influencia de la densidad de saturación en la conformación de la acumulación de gotas por mm^2 (Figura 65). Y puede evidenciar lo que sucede de un tipo de recubrimiento a otro, los recubrimientos “más transparentes” o “traslúcidos” serían comparables a los niveles de mayor densidad, pues requerirían una mayor cantidad de gotas por mm^2 para alcanzar los valores deseados.

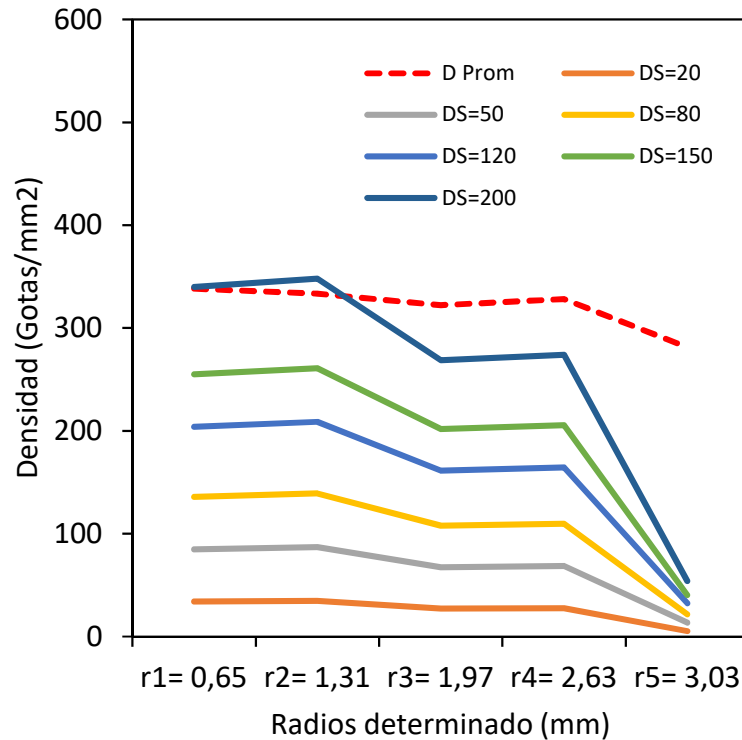


Figura 65. Densidades en gotas/mm² de las diferentes zonas concéntricas de la tableta, analizadas a diferentes valores de densidad de saturación (DS), incluyendo el generador sin filtro de números aleatorios de gotas sobre la superficie.

La acumulación de los puntos representativos de las gotas (Figura 66) a lo largo de las diferentes etapas de 100 mil eventos, muestra cómo evoluciona la densidad por cada radio definido. El radio más externo (r5) es el de menor crecimiento, mientras que el ubicado en el centro (r1) el de mayor crecimiento. Esto quiere decir que conforme el proceso de acumulación de puntos aleatorios (similar al proceso de recubrimiento) avanza, hay un crecimiento acumulado desigual dependiendo del área donde se mida.

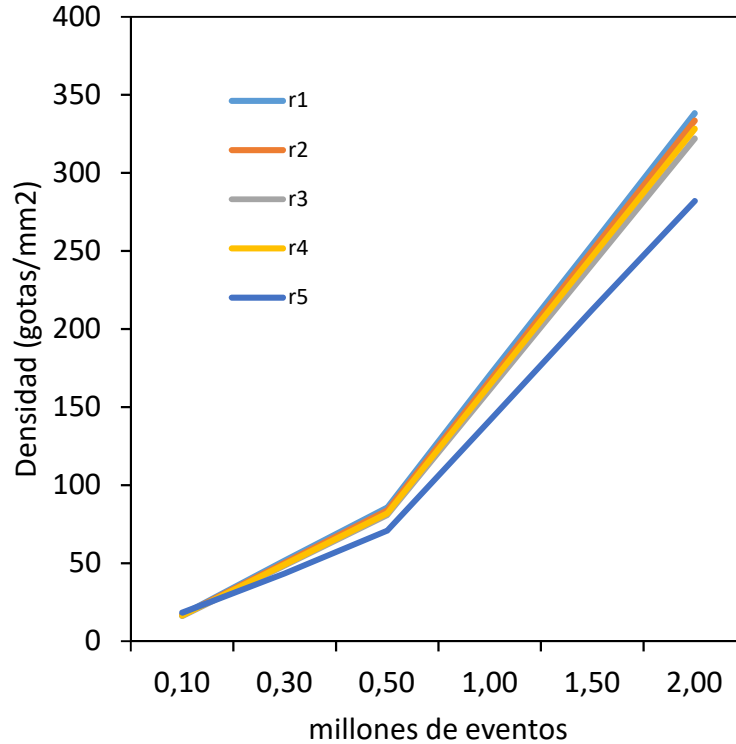


Figura 66. Evolución de la densidad (gotas/mm²) a lo largo de los pasos de los eventos (en millones de eventos) calculados cada 100 mil eventos desde 100 mil hasta dos millones.

Otra forma de visualizar el fenómeno es el de agrupar por afinidad en la ubicación, en siete diferentes grupos a las diferentes regiones de las tabletas (Figura 67). De esta manera cada línea (ver gráfico derecho) representa la cantidad de eventos y cómo, al final del proceso, al acumular 2 millones de eventos, el proceso de acumulación aleatorio acentúa las diferencias que se mantienen a lo largo del mismo.

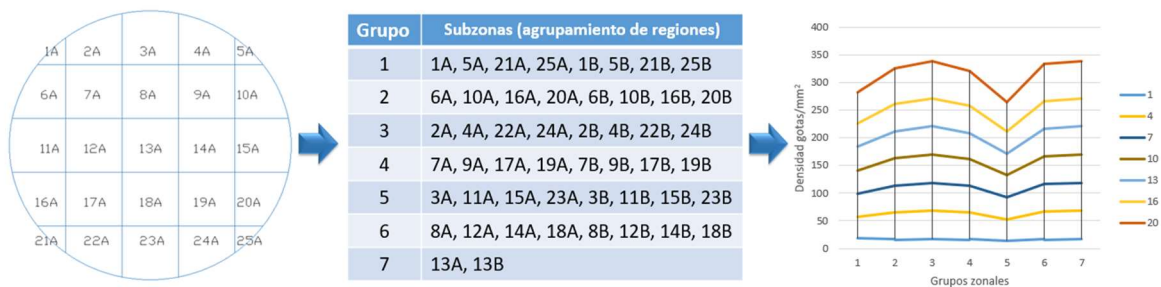


Figura 67. Evaluación de las densidades (gotas/mm²) por cada agrupación de las regiones divididas en siete grupos (o subzonas).

En las zonas más externas (Grupo 5) es donde se ve las menores acumulaciones, mientras que en la zona central (grupo 7) es donde hay mayor acumulación. En la zona inmediatamente después del borde (Grupo 5) también hay una acumulación, curiosamente coincidente con lo que en las medidas experimentales se nota de igual manera.

6.8 Comportamiento de la acumulación de gotas

La acumulación de los puntos aleatorios simulando gotas de recubrimiento sobre la superficie de las tabletas, establecidas a partir de los datos de simulación, para las diferentes etapas de 100 mil eventos cada una, desde 100 mil hasta los dos millones de eventos constituye un dato que es posible comparar con el aumento de la masa y, por tanto, con el aumento del volumen y del grosor de la capa de recubrimiento (TCL) de la tableta durante el proceso de recubrimiento. En este caso no se tomó en cuenta el valor de saturación, ya que, desde la perspectiva de los factores evaluados, este factor no afecta.

Puesto que el flujo de aspersion en el proceso de recubrimiento es constante, los eventos son equivalentes al tiempo en dicho proceso. Además, la densidad de gotas por unidad de área en la simulación, también son equivalentes al grosor medio de la capa de recubrimiento (Figura 68). Por tanto, esta relación indica las diferencias que se identifican en el proceso. Este resultado coincide precisamente con el comportamiento de la masa durante el proceso de recubrimiento (ver ítem 4.2 “Evolución de la masa durante el proceso de recubrimiento”).

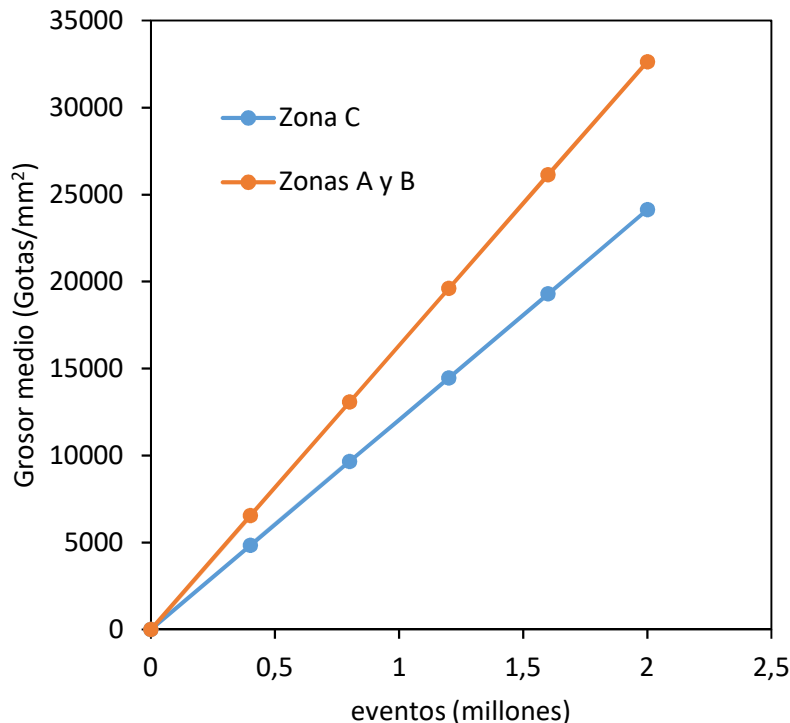


Figura 68. Aumento del grosor medio de la tableta en las caras (Zonas A y B) y en el canto (Zona C)

Quiere decir que, las relaciones entre masa, tiempo, volumen y TCL que anteriormente se habían establecido (Ver ítem 4.1 “Modelo teórico de la variación del espesor y la masa del recubrimiento”), también aplican en este caso, siendo perfectamente factible establecer variables de simulación del proceso a partir de los datos de acumulación de puntos aleatorios sobre la superficie simulada de las tabletas.

La relevancia de esta analogía radica en que, con datos relativamente simples del proceso y las tabletas, estableciendo el adecuado modelo de simulación, es posible simular un

proceso bastante complejo como lo es el proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas por el método de aspersión aleatoria.

Si se analizan cada una de las regiones, la evolución de la densidad o la acumulación de gotas es también lineal (Figura 69).

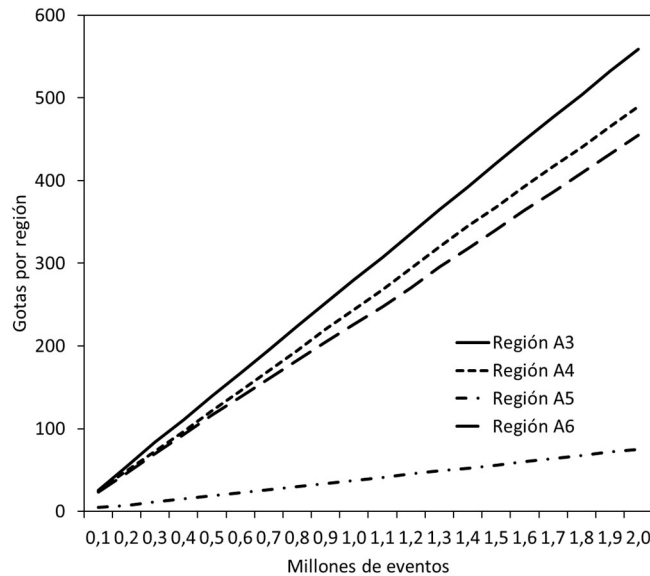


Figura 69. Evolución del aumento de las gotas por región.

6.9 El coeficiente de dispersión

El coeficiente de dispersión, que corresponde al cociente de la desviación estándar de las gotas depositadas en cada tableta, dividido por el promedio de gotas, en cada etapa, se puede representar en término de los eventos. En este caso etapas de 100 mil eventos, que se van acumulando hasta los 2 millones de eventos. Este coeficiente establece la homogeneidad de la distribución de las gotas sobre las tabletas en cada etapa, es decir, cada 100 mil eventos o, en otras palabras, conforme pasa el tiempo. Por tanto, la figura 70 representa la evolución de la distribución de las gotas en las diferentes tabletas, mientras que la curva descendente, se interpreta como un aumento de la homogeneidad de los recubrimientos en las distintas tabletas, situación que efectivamente se comprueba en los resultados experimentales.

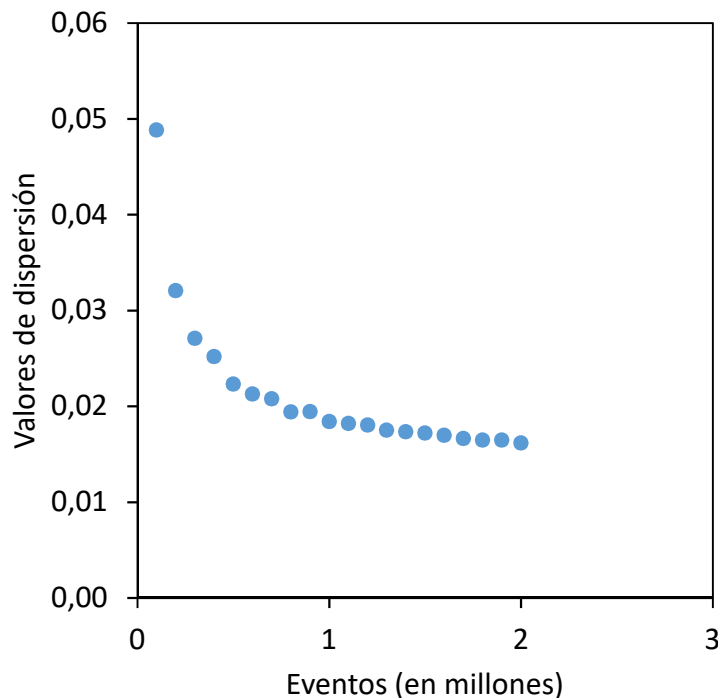


Figura 70. Comportamiento del coeficiente de dispersión a lo largo de la simulación, desde 100 mil eventos hasta dos millones de eventos, medidos cada 100 mil.

Como se puede apreciar en la figura 70, el coeficiente de dispersión muestra un decaimiento significativo conforme avanza el proceso de recubrimiento, presentando una reducción paulatina de la dispersión de las de gotas por cada tableta. Este comportamiento indica que a medida que el proceso de recubrimiento avanza (haciendo una analogía con el proceso de recubrimiento real), la dispersión de los datos es menor. Este resultado concuerda con que el color de los recubrimientos tiende a estabilizarse conforme avanza el proceso de recubrimiento, como también se ha comprobado experimentalmente.

6.10 Apreciaciones generales del modelo de simulación

El modelo de simulación propuesto, a pesar de su relativa sencillez y modesto consumo de recursos informáticos, permitió simular el proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas del laboratorio, con bastante precisión, permitiendo correlacionar algunos de los resultados simulados con los resultados experimentales.

Las doce posiciones de giro de la tableta diseñadas en el modelo de simulación, que giraba en una sola dirección fueron suficientes para desarrollar una propuesta efectiva de simulación de los movimientos de las tabletas en el bombo de recubrimiento. Se considera que, para futuras investigaciones, podría mejorarse el modelo, aumentando la cantidad de posiciones no solo en el eje vertical sino en múltiples posiciones de los ejes, mejorando la distribución aleatoria obtenida, incluyendo una incorporación más refinada de criterios estadísticos.

Las 66 regiones distribuidas en las tres caras principales, adecuadamente dimensionadas en las doce posiciones de giro, facilitaron la elaboración del árbol de probabilidades que, mediante el Método de Montecarlo, permitieron una apropiada simulación de la distribución de las gotas asperjadas aleatoriamente en cada una de las regiones. Este procedimiento, permitió estimar el grosor relativo de la capa en diferentes regiones de la tableta y también ayudó a reproducir la evolución del color de las tabletas. Finalmente, al comprobar la efectividad y utilidad del modelo de simulación desarrollado, se considera que un aumento del número de las regiones habría requerido un esfuerzo importante en la estimación de los parámetros geométricos, en la programación, en el tiempo de simulación y en el procesamiento de los datos, sin que ello tuviera una perspectiva clara que mejorara directamente los resultados de la simulación.

El modelo de simulación de las tabletas por las gotas asperjadas, requirió un cálculo probabilístico adicional, tomando en cuenta la distribución real del tamaño de las gotas en las diferentes zonas de la tableta, lo cual mejoró el acercamiento a las condiciones reales de aspersión aleatoria. Sin embargo, es probable que un refinamiento de este aspecto pueda mejorar el modelo de simulación, asociando el grosor promedio y aspectos volumétricos de las diferentes de gotas observados en la superficie de las tabletas. Esta mejora requiere detalladas observaciones experimentales que no se incluyeron en el actual modelo, por lo que, en una eventual depuración del modelo de simulación, esta mejora sería altamente recomendable.

La simulación que arrojó mejores resultados correspondió a la que utilizó 100 tabletas, en pasos de 100 mil eventos hasta completar 2 millones de eventos. Esta simulación resultó apropiada para reproducir los resultados experimentales frente a otras simulaciones con menores cantidades de eventos. Además, permitió explicar el grosor en diferentes regiones de la tableta de una manera sencilla. Es probable que con un aumento en la cantidad de eventos y en la cantidad de tabletas, mejorando la inferencia estadística, tomando en cuenta que un bombo que recubre un kilo de tabletas contiene alrededor de 8 mil tabletas, se pudieran obtener resultados que expliquen la evolución con más detalle, especialmente si se introducen nuevos elementos como los anteriormente mencionados.

Es necesario considerar equipos industriales de alto rendimiento, que procesan hasta mil kilos, (hasta unos 8 millones de tabletas), con múltiples comportamientos según distintos tipos de morfologías y dimensiones. Sin embargo, como pudo apreciarse en el modelo de simulación propuesto, el comportamiento aleatorio diseñado, simuló adecuadamente el proceso experimental de laboratorio, que puede extrapolarse a modelos mucho más complejos.

La introducción del concepto de la Densidad de Saturación (DS), permitió el acceso a un parámetro de ajuste muy eficaz en las curvas de densidad, y en todos cálculos donde fueron empleados. Para la cantidad de tabletas y eventos utilizados en la simulación, valores de Densidad de Saturación muy elevados ($100 < DS < 200$) no parecen simular bien el proceso real, mientras que los valores inferiores ($50 < DS < 100$) parecen ajustarse en mejor medida a los valores reales observados en el proceso de recubrimiento.

El nivel de saturación por región (que es el producto de la Densidad de Saturación por el área normalizada de cada región) establece el condicionamiento de saturación establecido,

en función de la DS, y se constituye en el principal mecanismo de ajuste de las curvas mediante la DS.

La introducción del concepto del área efectiva (a_{eff}), que viene siendo un concepto similar al del porcentaje de área de recubrimiento (% AR) (Ver ítem 2.5.3.1) en los impresos para la industria de reproducción gráfica, permitió realizar análisis comparativos de la evolución de los datos de la simulación en varios contextos, que brindaron otra forma de validar el modelo.

6.11 Resultados principales producto de la simulación

La división de la superficie de la tableta en regiones, permitió caracterizar la acumulación de eventos (que simulan las gotas) en cada una de ellas, esto también permitió identificar los puntos de mayor acumulación de datos aleatorios en el proceso de simulación.

En una primera aproximación del comportamiento acumulativo del modelo, al agrupar las regiones por su similitud posicional, permitió observar que las mayores densidades se acumularon alrededor de ciertos valores centrales, mientras que otras zonas exhibían una menor cantidad de datos aleatorios. Muy similar a lo observado durante el análisis del TCL mediante el microscopio electrónico.

El análisis de las densidades acumuladas en varios radios, permitió establecer la distribución de las gotas en zonas concéntricas, a lo largo de diferentes etapas (de 100 mil eventos cada una) los cuales fueron evaluadas en seis diferentes Densidades de Saturación, lo cual muestra que a mayores niveles de DS, mayores son las diferencias de las curvas de seguimiento de los eventos, lo que implica que conforme la acumulación de gotas se incrementa, simulando las gotas asperjadas en la superficie, el crecimiento acumulado en las diferentes áreas es desigual, proceso similar al real, donde en ciertas zonas se acumula el recubrimiento “con mayor velocidad” que en otros.

Vinculado con el fenómeno anterior, las densidades medias acumuladas de las caras y del canto, presentan una variación lineal con la cantidad de eventos, lo cual significa que la variación del grosor de la capa también presenta una variación lineal con el tiempo. Sin embargo, se presentan pequeñas diferencias entre la evolución de las pendientes de las densidades acumuladas que simulan los bordes y las líneas que simulan las caras lisas de la tableta. Este comportamiento es semejante al comportamiento de las masas, y el volumen a lo largo del proceso de recubrimiento.

Las curvas de evolución del área efectiva (a_{eff}) para valores de $DS < 120$ (especialmente entre $50 < DS < 100$), son muy similares a las curvas a la densidad óptica en las curvas de control de la tirada en la industria gráfica, y las curvas de %sX, SCTV, y ΔE aplicadas en los valores de control del recubrimiento de tabletas farmacéuticas. De esta manera, el comportamiento asintótico de las curvas, es frecuente y está presente en las propiedades ópticas de los modelos de simulación, en la evaluación experimental de las variables cromáticas de los recubrimientos y en otras áreas de aplicación, como en los recubrimientos con tinta de la industria gráfica.

El coeficiente de dispersión de las gotas por tableta a lo largo de la simulación por etapas, muestra un comportamiento consistente durante el proceso y semejante a lo que sucede en las mediciones experimentales, donde la dispersión del color de las tabletas va disminuyendo conforme el proceso acumulativo avanza. Este coeficiente se asemeja más al MCDM de las mediciones experimentales de muchos pigmentos, y no es consistente con el coeficiente de variación (CV) teórico.

El procedimiento para generar los valores simulados de reflectancia, utilizando espectros de reflectancia de los núcleos y de tabletas con alto nivel de saturación (vinculados a las áreas efectivas calculadas a partir de la fórmula de M-D o Y-N), resultó apropiado para generar los valores de reflectancia en las distintas áreas efectivas y predecir la evolución de los espectros de reflectancia y de las coordenadas de color.

En la simulación de los espectros de reflectancia de una mezcla de pigmentos como lo fue el recubrimiento Azul FD&C N°1 con el Amarillo Tartrazina, es posible dar seguimiento a ambos pigmentos con los espectros obtenidos. Sin embargo, se requieren ajustes para que la curva secundaria (pigmento subyacente) pueda ser adecuadamente simulada.

Los cálculos de las reflectancias del modelo de simulación, especialmente en el punto de menor reflectancia (mayor absorbancia) en el espectro visible, con diferentes valores de la Densidad de Saturación (DS), aplicados a diferentes pigmentos (en la zona de saturación) mostró que los valores que mejor simulaban los valores reales de las reflectancias eran inferiores a $DS < 50$.

Se determinó, que la fórmula Y-N, con un coeficiente de ajuste "n=2", introducida en el modelo de simulación, resultó ser una fórmula más adecuada para imitar los procesos reales de recubrimiento, ya que la fórmula M-D no tiene ese poder de ajuste.

Los datos de las coordenadas cromáticas del sistema CIE-Lab, extraídas a su vez de las coordenadas X, Y, Z, obtenidas mediante la aplicación del observador estándar CIE-1964 a los datos de las reflectancias producto de la simulación, permitió simular las curvas de los atributos cromáticos de la Claridad (L^*), el Croma (C^*_{ab}) y el ángulo de tono (h^*) de los recubrimientos seleccionados, en este caso al Amarillo FD&C N°6, y la mezcla de Azul FD&C N°1 con Amarillo Tartrazina. Las curvas resultantes fueron muy similares a las curvas obtenidas a partir de datos reales, tanto con los espectrofotómetros como con el DigiEye®. Sin embargo, los valores de la simulación requieren ajustes para asegurar una mayor concordancia con los valores reales obtenidos a partir de mediciones reales.

Los valores del ΔE_{ab} , así como los valores del SCTV producto de la simulación, pueden ser comparados contra las áreas efectivas, y producir curvas semejantes a los valores obtenidos de mediciones reales a partir de reflectancias o imágenes calibradas.

Las tendencias de acumulación de gotas, simuladas por el área calculada de cada región, tienen una tendencia lineal, sin embargo, difieren entre sí en sus pendientes, de modo que puede identificarse el comportamiento acumulativo individual de cada región, esto es semejante a la evolución de las masas, el volumen y el grosor de la capa de recubrimiento a lo largo del PRTF.

El seguimiento individual de la densidad de las tabletas, (Similar al aumento de la masa y el volumen en las mediciones experimentales) a lo largo de todo el proceso acumulativo cada 100 mil eventos hasta completar 2 millones de eventos, seleccionando aquellas que

tuvieron una acumulación más alta, media y menor muestran igualmente una tendencia lineal o casi lineal con ciertas fluctuaciones apenas perceptibles, partiendo de un mismo punto, pero con pequeñas diferencias en sus pendientes, que son sostenibles a lo largo del proceso de acumulación de datos. Sin embargo, no se observa un patrón sostenible en las pendientes, que en todas las muestras se manifiestan con diferentes valores.

Capítulo VII: Conclusiones y recomendaciones

El proyecto de investigación ejecutado, ha llegado a conclusiones relevantes, así como a algunas recomendaciones que, se espera, puedan ser la base para la creación de modelos de mayor nivel, así como la base para el desarrollo de prototipos aplicables a procesos reales de recubrimiento de tabletas farmacéuticas. A partir de la identificación y estudio del estado del arte, de las tecnologías no destructivas, aplicadas en la caracterización de la capa de recubrimiento de tabletas farmacéuticas, se determinó una clara línea de investigación en la región visible, en la que había muchos enfoques que explorar. De ahí que el siguiente gran paso fue el establecimiento de un diseño experimental robusto, que permitiera caracterizar la evolución de las variables determinantes de los recubrimientos de tabletas farmacéuticas, y sus propiedades ópticas en la región visible. Se definió y desarrolló un modelo, que permitió simular la evolución de las principales variables identificadas del proceso de recubrimiento. A lo largo de la investigación, se pudo generar una propuesta de correlación multivariable para el desarrollo de soluciones de reconocimiento óptico-visible, integrando los diferentes componentes, cuyos resultados se presentan a continuación.

7.1 Resultados generales y perspectivas futuras de la investigación

La identificación de las causas subyacentes del comportamiento asintótico que muestran algunas variables procedentes de la caracterización de las tabletas al ser evaluadas durante el proceso de recubrimiento, la independencia entre las variables cromáticas y otras variables físicas, pero también la relación entre las variables cromáticas con la densidad de saturación y el área efectiva, señalan una vía práctica en la conformación de un conjunto de parámetros de control y seguimiento para del proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas.

Al identificarse un amplio abanico de variables, que perfilan los procesos de recubrimiento de una manera directa y eficaz, se abren posibilidades para el control y la gestión del proceso, y también para generar mayor conocimiento de los mismos.

Contar con una metodología robusta y consistente para evaluar, controlar o dar seguimiento al proceso de recubrimiento de las tabletas mediante imágenes, evita la intervención manual en el proceso, reduce fuentes de error, pero también la contaminación y la destrucción de las muestras. Esta metodología también permite el análisis de variables complejas como la evolución del color para una determinada mezcla de recubrimiento, así como el cambio de volumen, el aumento del TCL, el cambio de la masa y los atributos en la región visible, entre otros.

Las posibilidades de gestión remota de los procesos de recubrimiento se multiplican, con el acceso al control visual de los mismos. Permite, entre otras posibilidades, el acceso remoto a los datos para verificar los parámetros de control y realizar ajustes en el mismo, sin interrumpir el proceso y evitando la intervención innecesariamente en éste. Además, una metodología de control remota satisfaría, de paso, los objetivos trazados por la FDA, a

principios del milenio, para las tecnologías Analíticas del Proceso (PAT) en la industria farmacéutica. Por otro lado, también abre la posibilidad de elevar significativamente el nivel de automatización, limitando, aún más, la permanencia de personas en áreas asépticas y reduciendo la dependencia de personal especializado, de por sí muy escaso.

Los resultados de la investigación, abren la posibilidad del desarrollo de plataformas de apoyo a la producción que, faciliten la intervención correctiva, la reducción del tiempo de ajuste de las variables de recubrimiento durante el proceso y de un cambio de producto a otro, así como reducir el volumen y el desperdicio de las mezclas de recubrimiento, mejorar el nivel de asertividad de los maestros de recubrimiento, y por ende la productividad en los procesos. También permiten prever, un impacto positivo en la optimización de recursos, en la mejora de la eficiencia y la gestión de la calidad de los procesos, y además, en la gestión del conocimiento en los procesos de recubrimiento.

El diseño del modelo de simulación es perfectible, puede ser robustecido e incluso, puede contribuir a generar plataformas de simulación del proceso completo, para entrenamiento del personal de recubrimiento. Los resultados obtenidos en el modelo, aún con sus limitaciones, permitió inferir las características generales del proceso lo que resulta de gran importancia práctica, contribuyendo en gran medida a las propuestas de mejora de esta investigación.

Una exploración realizada con base en distintas capas de tabletas sobre el lecho fluido con un algoritmo de visión artificial, que por sus profundas implicaciones en un campo que va más allá de los objetivos trazados, no fue incluida en el presente proyecto (ver artículo adjunto, Apéndice L), y que promete ser parte de las posibles líneas de investigación abiertas para la continuación de esta temática, permite prever una mayor contribución de la inteligencia artificial (AI) en la evaluación in situ de parámetros de afinamiento del modelo de simulación y del sistema de control para la toma de decisiones.

En este punto de la reflexión final sobre los resultados de la investigación, se puede afirmar que se ha concluido un proyecto que ofrece una visión muy amplia y completa, que ha enfatizado en la interacción de variables y parámetros del proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas, ofreciendo soluciones teóricas y prácticas al problema del proceso de recubrimiento.

El control de los procesos de recubrimiento es un problema de ingeniería pendiente de solución por su relativa complejidad, pero que con los aportes de esta investigación se cuenta con las pautas metodológicas, y el soporte científico para desarrollar un esquema de captura de información visual que podría impulsar una nueva familia de sensores, controladores y actuadores de sistemas de recubrimiento de tabletas farmacéuticas, y contribuir a la automatización y digitalización de los procesos y la organización (DTO: *Digital Twin Organization*); pero también, es importante mencionar el aporte a los fundamentos para el desarrollo de algoritmos de aprendizaje automático (ML), que, a la par de los nuevos desarrollos tecnológicos, catapulte la automatización de este tipo de procesos, a los niveles de exigencia en el contexto de la Industria 4.0 y más allá.

7.2 Conclusiones

- Se caracterizó e identificó las causas subyacentes del comportamiento de ciertas variables del PRTF.
- Se facilitó la inferencia de características generales del PRTF a partir de un modelo robusto de simulación.
- Se propuso un modelo de simulación práctico para solventar un desafío de la ingeniería.
- Se diseñó una metodología robusta y consistente para evaluar, controlar y dar seguimiento al PRTF.
- Se introdujeron herramientas novedosas para el control de calidad y los PRTF.
- Se abrió la posibilidad de aplicar los resultados en otros contextos industriales.
- Se posibilitó y aprovechó la colaboración multidisciplinaria e interinstitucional.
- Se abrieron posibilidades para el desarrollo de futuros proyectos de investigación vinculados al objeto de investigación.
- Se abrió un nicho de oportunidades de mejora en los PRTF para instalaciones industriales en Costa Rica.


Apéndice A

Equipos utilizados en el proceso de manufactura de núcleos



Para la preparación, manufactura y control de calidad de los núcleos de tabletas farmacéuticas se requieren diversos equipos que tienen la finalidad de asegurar la homogeneidad del tamaño de las partículas, de la distribución de los componentes en lo que se denomina matriz polimérica (cuando tiene componentes activos) o en todo el volumen de los núcleos, además deben asegurarse que durante esta fase los núcleos alcancen las propiedades de dureza, humedad, friabilidad y otras propiedades físico químicas necesarias para que la fase de recubrimiento fluya de la mejor manera, y los núcleos mantengan sus propiedades de forma sostenida y uniforme. Es esta fase el equipo de tableteo, se constituye en uno de los más relevantes, pues la calidad del procesado, con la menor variabilidad posible garantiza el resultado final satisfactorio.

Tabla 10

Equipo utilizado en la manufactura de núcleos

| Equipo | Características |
|--|---|
| <p>Granulador oscilante (Granulador)</p>  | <p>Diap Type 601: Máquinas cuya función es reducir el tamaño de las partículas de los componentes de los núcleos hasta un tamaño apropiado. El mecanismo que utilizan incluye un sistema oscilante que funciona como una especie de trituradora de los gránulos, que son presionados contra una malla o tamiz, cuyos espacios o poros corresponden al tamaño deseado de partícula.</p> <p>Puede tener varios tipos de juegos de tamices, de tal manera que se pueden seleccionar el tipo de cernido, según tamaño de partícula deseada. Una los componentes se han tamizado, se logra la homogenización del tamaño de partículas deseado.</p> <p>Durante la fase de preparación de los componentes de los núcleos, pueden cumplir funciones como a) preparación de los gránulos, tanto en su fase seca como la húmeda; b) preparación y mezcla de los ingredientes con los componentes activos; c) homogenización de los componentes de los núcleos; d) mezcla de sólidos e los componentes del núcleo, e) des-aglomeración de productos que provienen de procesos de secado de lecho fluido; y f) preparación de mezclas para su comercialización.</p> |

| Equipo | Características |
|---|--|
| <p>Mezclador planetario Heavy Duty® KitchenAid K5</p>  | <p>K5 está dotada con 1 cuba de acero inoxidable, 3 utensilios en dotación, gancho, espátula y batidor; variador electrónico de 58 rpm a 220 rpm con capacidad de dar seguimiento.</p> <p>Capacidad de 4,83 litros. (KitchenAid, 2020)</p>  |
| <p>Fluid Bed Dryer Sherwood Scientific Secador de lecho fluido</p>  | <p>El aire es aspirado a través de un filtro de malla en la base del armario, y luego soplado por un ventilador centrífugo sobre un calentador de 2kW con aletas y a través de un filtro de malla fina de acero inoxidable, antes de pasar a la malla del distribuidor en la base del cuerpo del secador, que actúa de soporte al lecho y distribuye el aire de manera uniforme.</p> <p>El soplador de aire es controlado por un circuito de tiristor para que tenga una vibración homogénea en un amplio intervalo de velocidades de motor, lo que permite obtener una fluidización eficiente para una variedad de materiales y un control preciso de la temperatura de secado. Las lecturas son seleccionadas y mostradas usando un medidor digital. La unidad puede ser operada manualmente, o utilizando el temporizador, que ofrece intervalos de 0 min-10 min y una alarma para notificar del final de la operación. El tubo se coloca en la parte superior del armario y queda fijado mediante un acoplamiento sencillo tipo bayoneta, y la base del tubo puede retirarse facilitando la sustitución de la malla del distribuidor. Se utiliza una bolsa filtrante que retiene cualquier partícula que se escapa de la muestra que se está fluidizando, permitiendo el paso de los gases de salida.</p> <p>Tienen un consumo de 3kW; trabaja en un intervalo de temperatura de 20 °C-100 °C (± 1 °C), contiene un intervalo del temporizador de 0 min a 10min, y el peso máximo de las muestras es de 5 Kg. (ShSci, 2020)</p> |
| <p>Equipo auxiliar</p> | <p>En este rubro se incluyen las Balanzas analíticas (medición de la masa), la balanza de humedad (medición del porcentaje de humedad), el horno de laboratorio (secado de instrumentos, y otros usos), el durómetro para determinar la dureza de las tabletas (dureza, nivel de rompimiento), y el instrumento para</p> |

| Equipo | Características |
|---|---|
|  | <p>la determinación de la friabilidad de las mismas (medición de la resistencia a la abrasión).</p> |
| <p>Tableteadora (Junior Express®)</p>  | <p>Rotativa de mesa GMP Junior express® de 10 estaciones de trabajo.</p> <p>Especialmente creada para generar idénticas condiciones de trabajo que en una máquina de alta producción a un bajo costo operativo. Capacidad de producción hasta 30.000 comprimidos por hora.</p> <p>Presión de trabajo de hasta 5.000 Kg</p> <p>Formatos de matricería bajo normas internacionales TSM B.</p> <p>Penetración punzón superior de 2 mm a 6 mm.</p> <p>Profundidad de carga 17,5 mm. (Solutions, 2020)</p> |

Apéndice B

Fórmula para el cálculo del aumento de volumen de tabletas

Las tabletas circulares biconvexas (Figura 71) se pueden dividir en sus componentes geométricos para calcular su volumen, así se obtienen el volumen del casquete esférico (Ecuación 147) y el volumen del cilindro (Ecuación 148).

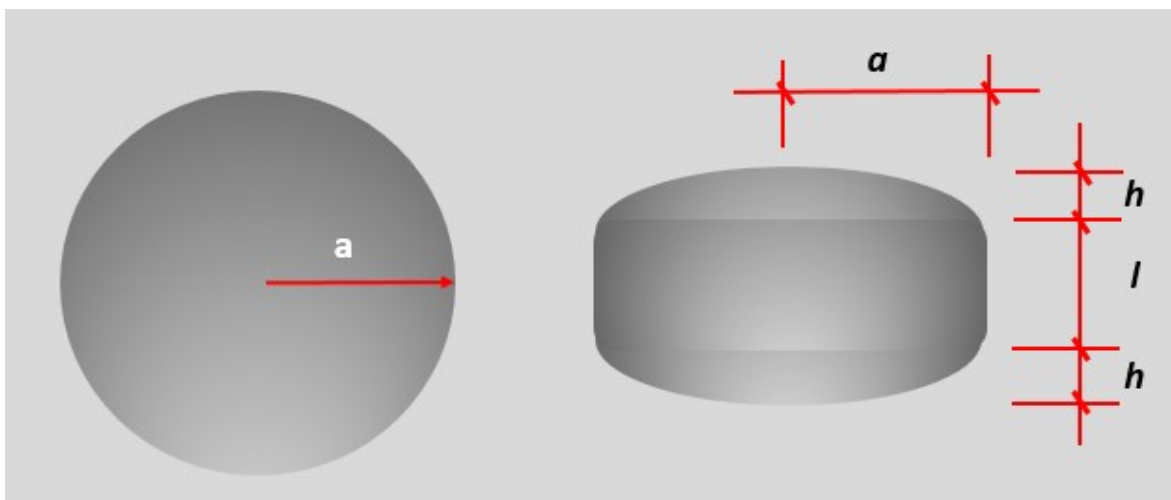


Figura 71. Esquema de las mediciones de la tableta circular biconvexa.

$$V_{\text{casquete esférico}} = \frac{\pi}{6}h(3a^2 + h^2) \quad (145)$$

$$V_{\text{cilindro}} = \pi a^2 l \quad (146)$$

En el volumen de una tableta, que consideran dos casquetes esféricos y un cilindro, la sumatoria nos da el volumen total (Ecuación 149)

$$\begin{aligned} V &= \frac{2\pi h}{6}(3a^2 + h^2) + \pi a^2 l & (147) \\ &= \frac{\pi h}{3}(3a^2 + h^2) + \pi a^2 l \\ &= \pi h a^2 + \frac{\pi h^3}{3} + \pi a^2 l \\ &= \frac{\pi}{3}[3a^2(h + l) + h^3] \end{aligned}$$

Para expresar el volumen final de las tabletas recubiertas en términos de las dimensiones del núcleo se consideran las siguientes relaciones

$$l = l_0 + d \quad h = h_0 + d \quad a = a_0 + d \quad (148)$$

Donde l_0 es la altura del núcleo, h_0 la altura del casquete esférico del núcleo, a_0 el radio del núcleo y d el espesor de recubrimiento, comúnmente conocido como TCL (Thickness of the coating layer).

El volumen final expresado en las variables iniciales es dado por la ecuación 151.

$$\begin{aligned} V_f &= \frac{\pi}{3}[3(a_0 + d)^2(h_0 + d + l_0 + d) + (h_0 + d)^3] & (149) \\ &= \frac{\pi}{3}[3(a_0^2 + 2a_0d + d^2)(h_0 + 2d + l_0) \\ &\quad + (h_0^3 + 3h_0^2d + 3h_0d^2 + d^3)] \\ &= \frac{\pi}{3}[3(a_0^2h_0 + a_0^22d + a_0^2l_0 + 2a_0dh_0 + 4a_0d^2 + 2a_0dl_0 + d^2h_0 \\ &\quad + 2d^3 + d^2l_0) + (h_0^3 + 3h_0^2d + 3h_0d^2 + d^3)] \\ &= \frac{\pi}{3}(3a_0^2h_0 + 6a_0^2d + 3a_0^2l_0 + 6a_0dh_0 + 12a_0d^2 + 6a_0dl_0 + 3d^2h_0 \\ &\quad + 6d^3 + 3d^2l_0 + h_0^3 + 3h_0^2d + 3h_0d^2 + d^3) \end{aligned}$$

Que finalmente se resume en

$$\begin{aligned} \Rightarrow \frac{3}{\pi} V_f &= d^3(6 + 1) + d^2(12a_0 + 3h_0 + 3l_0 + 3h_0) \\ &\quad + d(6a_0^2 + 6a_0h_0 + 6a_0l_0 + 3h_0^2) + (3a_0^2h_0 + 3a_0^2l_0 + h_0^3) \end{aligned}$$

El volumen inicial se calcula con la misma fórmula obtenida del volumen, pero considerando las dimensiones como iniciales:

$$V_0 = \frac{\pi}{3} [3a_0^2(h_0 + l_0) + h_0^3] \quad (150)$$

Por lo que al plantear la diferencia de volúmenes:

$$\begin{aligned} \Delta V = V_f - V_0 &= \frac{3}{\pi} \Delta V && (151) \\ &= 7d^3 + d^2(12a_0 + 6h_0 + 3l_0) + d(6a_0^2 + 6a_0(h_0 + l_0) + 3h_0^2) \\ &\quad + (3a_0^2h_0 + 3a_0^2l_0 + h_0^3) - (3a_0^2h_0 + 3a_0^2l_0 + h_0^3) = \\ &= 7d^3 + d^2(12a_0 + 6h_0 + 3l_0) + d(6a_0^2 + 6a_0(h_0 + l_0) + 3h_0^2) \end{aligned}$$

Esta es una expresión cúbica que se puede resolver de tres maneras diferentes, por el método de Rufino, el método de Newton-Raphson y por el método de Cardano-Tartaglia. Sin embargo, las dos primeras son aproximaciones y el método de Cardano es el que mejor respuesta da, de sus tres resultados nos quedamos con la única respuesta real de la ecuación.

Apéndice C

Materiales utilizados en la manufactura de núcleos

Para la manufactura de núcleos se incluyeron excipientes estándares, y aglutinantes y lubricantes adecuados sin componentes activos, de tal manera que alcanzasen una consistencia apropiada, una dureza de aproximadamente 90 Newton, y exhibieran una calidad reproducible a lo largo de todas las pruebas realizadas sobre ellas. Para mayor información sobre las sustancias utilizadas en la manufactura de núcleos se puede acceder a la base de datos de Toxicología TOXNET con sede en Maryland U.S. (Medicine, 2020), y la base de datos, farmacopea, Unión Europea en Estrasburgo, Francia (UE., 2020).

Tabla 11

Excipientes utilizados en la manufactura de núcleos

| Excipiente | Características |
|-------------------------------|---|
| Celulosa micro cristalina MCC | (E-460i) MCC Producto de color blanco, inodoro, e insípido, libre de contaminantes y alto nivel de pureza (97 %). Dependiendo del tamaño de partícula, del contenido de humedad, de la viscosidad y la porosidad, puede encontrarse en diversas presentaciones. Se utiliza como aglutinante dentro de la fórmula de los núcleos de tabletas farmacéuticas. Es derivado de la celulosa parcialmente depolimerizada, obtenido a partir del tratamiento con ácidos minerales de fibras vegetales por el método Kamyr's MCC© Fórmula química: (C ₆ H ₁₀ O ₅) Debido a sus características inertes no puede ser absorbida por el sistema digestivo y llegar al torrente sanguíneo, de ahí que puede ser utilizado como un placebo ideal. Bajo ciertas condiciones, sus características tixotrópicas y reológicas semejantes a la grasa son utilizados en la industria alimentaria para relleno, transporte de saborizantes y facilitador deglutivo. Densidad aparente: 0,28 g/ml - 0,33 g/ml Inventors sites (STEFI, 2020) (KTH, 2020) |
| Lactosa anhidra | Polvo cristalino blanco, libre de moléculas de agua, compuesto principalmente de beta-lactosa o una mezcla de alfa y beta-lactosa. Sus dos azúcares tienen una muy baja solubilidad. El grado USP ¹⁶ contiene un mínimo de 99,85 % de lactosa, 0,00 % de ácidos grasos y menos de 1 % de ácido láctico. Excipiente aglutinante en las tabletas farmacéuticas, para conseguir la forma deseada, facilitan la preparación, conservación y administración de los medicamentos. No compromete la calidad del producto final. Puede servir como principal aglutinante en la matriz polimérica en presencia de componentes activos, en una mezcla fácil de compactar presentando una buena fluidez y baja tendencia a la segregación Fórmula química: (C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁) Peso Molecular: 342,34 g/mol |
| Polivinil pirrolidona K30 | (E1201) (Povidona) o PVP, es un polímero sintético higroscópico, amorfo, suministrado como polvo blanco de flujo libre con olor característico débil o en solución acuosa. Es un polímero vinílico que se |

¹⁶ Producto que cumple las especificaciones de la Farmacopea de los EEUU (United States Pharmacopeia).





| Excipiente | Características |
|-----------------------|---|
| | <p>obtiene a partir del monómero vinilpirrolidona, por polimerización vinílica de sus radicales libres.</p> <p>Insoluble en agua, pero es altamente absorbente. Es utilizado en las tabletas farmacéuticas como aglutinante y como espesante hidrosoluble. Es excelente para formar parte de la matriz polimérica de los núcleos, pero también funciona como desintegrante, al absorber agua se hincha y se desintegra. Este compuesto es muy popular debido su compatibilidad biológica, baja toxicidad, características de formación de películas adhesivas, su capacidad poco común para formar complejos y su comportamiento inerte hacia las sales, los ácidos y la degradación térmica.</p> |
| Almidón de Maíz | <p>Este componente de uso común en los núcleos de tabletas farmacéuticas. Un polímetro de la dextrosa constituido por cadenas de amilopectina y amilosa. Es un producto de grado alimenticio que tiene gran diversidad de aplicaciones a un bajo costo, se clasifica en 2 grandes grupos: alimentarios e industriales. El almidón de maíz se emplea como agente estabilizante, espesante, aglutinante y gelificante; en confitería se utiliza como formador de gel y para recubrimientos; De color blanco ligeramente amarillento, de olor y sabor característicos muy ligeros. En la industria farmacéutica el almidón de maíz se emplea como agente lubricante, aglutinante, diluyente, desintegrante y como sustancia inerte.</p> |
| Estearato de magnesio | <p>También denominado sal de magnesio, o ácido octadecanoico, proveniente del ácido esteárico, en su presentación en polvo blanco, es utilizado por sus propiedades para la reducción de la fricción, como aditivo lubricante en los núcleos de tabletas farmacéuticas en el proceso de tableteo en una concentración entre 0,25 a 5,0 %, mejorando la fluidez del proceso. También se le utiliza como agente aglutinante. Es un ácido graso saturado presente en muchos alimentos, como aceites vegetales y animales, el cacao, los aceites de palma, de semilla de algodón, y linaza o lino. Sus 18 carbonos y en general en su estructura no contienen enlaces dobles, de ahí que se considera una grasa saturada. Sin embargo, es el único entre todos los ácidos grasos saturados que no eleva los niveles de colesterol LDL, una vez consumido, se metaboliza fácilmente en ácido oleico. Sin efectos para la salud. Insoluble en agua, y éter, soluble en alcohol caliente. Peso Molecular: 591,27 g/mol; Fórmula química: $Mg (C_{18}H_{35}O_2)_2$ o $C_{36}H_{70}MgO_4$ (USP),</p> |
| Talco | <p>Polvo blanco natural, formado de un silicato de magnesio hidratado con la de color blanco o gris verdoso. Teóricamente contiene 31,7 % MgO, 63,5 % SiO₂ y 4,8 % H₂O. Puede contener cantidades variables de minerales como silicatos de magnesio y aluminio hidratado, magnesita (carbonato de magnesio), calcita (carbonato de calcio) y dolomita (carbonato de calcio y magnesio), debe estar exento de amianto. El talco utilizado cumple con los estándares de blancura, y otros índices de calidad para uso farmacéutico (Soriano, 1998). Fórmula química: $Mg_3 Si_4 O_{10} (OH)_2$,</p> |



Apéndice D

Equipo utilizado en el proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas en laboratorio

Tabla 12

Equipo utilizado para el recubrimiento de tabletas

| Equipo | Características |
|---|--|
|  <p>Equipo Hüttlin-Bosch®</p> | <p>Equipo para recubrimiento de tabletas farmacéuticas de laboratorio. El bombo de recubrimiento (Bosch) como aditamento modular. El software de control del equipo, Bosch-SolidLab1. El sistema de control de secado, temperatura y velocidad del bombo de recubrimiento. Procesamiento de lotes de hasta 1 kg. Flujo de aire de 70 m³/h, temperatura controlable hasta 80 °C.</p> |
|  <p>Aditamentos auxiliares</p> | <p>Aditamentos auxiliares del equipo de recubrimiento En este rublo se incluyen</p> <ol style="list-style-type: none"> los aditamentos del sistema de alimentación de la mezcla de recubrimiento (bomba peristáltica). La bomba de aire comprimido Michelin junto con su Dryer (RSXD). Las boquillas de las pistolas de soplado. Las vías de alimentación de la mezcla de recubrimiento). (SolidLab-1) |
|  <p>Equipo auxiliar de laboratorio</p> | <p>En este rublo se incluyen:</p> <ol style="list-style-type: none"> El horno de laboratorio (secado de instrumentos, y otros usos). El homogeneizador manual (imagen: homogenización de la mezcla de recubrimiento). Diferentes recipientes y utensilios de laboratorio. |
|  <p>Agitador magnético</p> | <p>Agitador magnético FisherBrand® de Fisher Scientific® Control de velocidad digital de 60 a 1200 rpm. La velocidad de agitación se puede ajustar fácilmente en incrementos de 1 rpm, incluso utilizando guantes de laboratorio. La agitación controlada por microprocesador mantiene uniforme la acción de agitación con niveles cambiantes de viscosidad. La gran pantalla digital muestra la velocidad establecida y la real, y la tecla RESET restaura los últimos ajustes. El temporizador programable se apaga tras un intervalo definido por el usuario. La característica de favoritos permite a los usuarios almacenar tres ajustes utilizados con frecuencia. La función de encendido instantáneo inicia la agitación a una velocidad lenta de 50 rpm para evitar salpicaduras. La placa superior</p> |

| Equipo | Características |
|--|---|
| <p data-bbox="235 296 391 359">Balanza de humedad</p>  | <p data-bbox="479 226 1385 296">de cerámica blanca (52 pulgadas cuadradas) resiste álcalis y ácidos, y se limpia con facilidad.</p> <p data-bbox="479 296 1385 365">Balanza electrónica LetsLab para determinar la humedad por lámpara de infrarrojos. Sistema rápido y automático.</p> <p data-bbox="479 365 1385 394">Salida RS232C de serie.</p> <p data-bbox="479 394 1385 495">Mecanismo de autotara automático. Sistema patentado que hace subir y bajar el plato cada 30 segundos evitando cualquier desviación.</p> |
| <p data-bbox="235 632 402 701">Balanzas de precisión</p>  | <p data-bbox="479 632 1385 764">El PX5 cuenta con una pantalla de segunda línea para información adicional u orientación, una barra de extracción estática para una cómoda conexión a tierra y conectividad USB y RS232 para una comunicación fácil.</p> <p data-bbox="479 764 1385 833">Ofrece alta precisión y repetibilidad para aplicaciones de pesaje esenciales en entornos de laboratorio, industriales y educativos.</p> |

Apéndice E

Materiales utilizados en la mezcla de recubrimiento de tabletas farmacéuticas en laboratorio

Para mayor información sobre las sustancias utilizadas en la mezcla de recubrimientos se puede acceder a la base de datos de Toxicología TOXNET con sede en Maryland U.S. (Medicine, 2020), y la base de datos de la farmacopea de la Unión Europea con sede en Estrasburgo, Francia (UE., 2020).

Tabla 13

Excipientes para la mezcla de recubrimiento

| Excipiente | Características |
|--|--|
| Amarillo Tartrazina FD&C N° 5 | (E102) Colorante sintético, derivado del carbono (Pirazolona) Soluble en agua (14.0 g / 100 ml) Nombre químico: Sal trisódica del ácido 4-p-sulfobencenazo-1-p-sulfofenil-5-hidroxipirazol-3-carboxílico. Fórmula: $C_{16}H_9N_4O_9S_2Na_3$ Peso Molecular: 534.36 g/mol. |
| Amarillo FD&C N° 6 "Sunset Yellow"® | (E110) Colorante sintético en polvo, Compuesto derivado del carbono, obtenido por síntesis química (Monoazo) Soluble en Agua (19.0 g / 100 ml) Nombre químico: Sal disódica del ácido 6-hidroxi-5-[(4-sulfofenil) azo]-2-naftalen sulfónico. Fórmula: $C_{16}H_{10}N_2O_7S_2Na_2$ Peso Molecular: 452.37 g/mol |
| Óxido Férrico (Amarillo) | (E172iii) Hidrato de óxido férrico de origen natural a partir del hierro en polvo. Un tipo de óxidos con propiedades químicas estables. Nombre: óxido amarillo de hierro Fórmula: $(FeO(OH) \cdot H_2O)$ Peso Molecular: 159.6887 ± 0.0002 g/mol |
| Rojo D&C-28 | Floxina B Se deriva de la fluoresceína (Xanteno) Soluble en agua (1 %) Nombre químico: disodium salt of 2',4',5',7'-tetrabromo-4,5,6,7-tetrachlorofluorescein. Fórmula: $C_{20} H_2 O_5 C_{14} Br_4 Na_2$ Peso Molecular: 829 g/mol |
| Rojo FD&C N° 40 "Allura Red"® | (E129) Allura Red AC Colorante sintético en polvo. (Monoazo) Soluble en Agua (22 g / 100 mL) Nombre Químico: Sal disódica del ácido 6-hidroxi-5-[(2-metoxi-5-metil-4-sulfofenil) azo]-2- naftalen sulfónico. Fórmula: $C_{18}H_{14}N_2O_8S_2Na_2$ Peso Molecular: 496.43 g/mol |
| Azul FD&C N° 1 | (E133) Polvo o gránulos de color azul rojizo Soluble en agua (25 °C: 20 g/100 ml) Soluble en propilenglicol (25°C: 20 g/100 ml) Soluble en alcohol (25 °C: 0,35 g/100 ml). |

| Excipiente | Características |
|---|--|
| | <p>Nombre químico: α-(4(N-etil-3-sulfonato-bencilamino)-fenil)- α-(4-Netil-3-sulfonatobenzilamino)-ciclohexa-2,5- dienilideno)-tolueno-2-sulfonato disódico.</p> <p>Fórmula: $C_{37}H_{34}N_2Na_2O_9S_3$</p> <p>Peso Molecular: 792,84 g/mol</p> |
| Opadry-AMB® II 88A120038 Amarillo | <p>Producto premezclado de Colorcon®, a base de PVA, no contiene Polietilén Glicol PEG, con un 20 % de sólidos.</p> <p>Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado</p> <p>Dióxido de titanio (E-171), Talco (E-553b), Lecitina de soja (E-132), Goma Xanthan (E-415)</p> <p>(Colorcon, 2020)</p> |
| OpaDry-II® Azul | <p>Opadry II azul (85F20530) contiene alcohol polivinílico GL-05FS, dióxido de titanio (E171), macrogol 3350 en polvo, talco, azul #2 FD&C/indigocarmín Al (E132), laca de aluminio amarillo de quinoleína (E104).</p> <p>Versión comercial contiene Hipromelosa (E464), dióxido de titanio (E171), polietilenglicol 6000, color índigo carmín (E132), azul brillante FCF (E133) y óxido de hierro negro (E172)</p> |
| HPMC | <p>Hipromelosa o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), es un polímero semisintético viscoelástico e inerte de color blanco. Utilizada para la liberación controlada de fármacos.</p> <p>Los grados o tipos de HPMC dependen de la relación y distribución de los grupos funcionales presentes en la molécula, de tal manera que dependiendo del contenido en grupos metoxi (-OCH₃), contenido en grupos hidroxipropoxi (-OCH₂CH(OH)CH₃) y peso molecular total, pueden diferenciarse grados de HPMC con propiedades y comportamiento distintos; peso molecular total, pueden diferenciarse grados de HPMC con propiedades y comportamiento distintos.</p> <p>Fórmula química: $[C_6H_7O_2(OH)_x(OCH_2CHOHCH_3)_y(OCH_2CH[R_w]CH_3)_z]_n$</p> <p>Dónde: $x + y + z = 3$; $y + z (1+w) =$ no mayor a 4.6 y R = Es un sustituto que comprende grupos "w" hidroxipropoxilo.</p> |
| PEG 6000 | <p>Polyethylene glycol 6000 (PEG) Un compuesto inoloro de poliéter de apariencia blanca. Se usa como solvente, plastificante y surfactante. Soluble en agua aprox. 500 g/l (20 °C)</p> <p>Nombre químico: poly(oxyethylene, (25322-68-3)</p> <p>Formula: HO-CH₂-(CH₂-O-CH₂)_n-CH₂-OH</p> <p>Peso Molecular promedio: 6000 g/mol</p> |
| TiO ₂ | <p>El óxido de titanio (IV) o dióxido de titanio, es un pigmento inorgánico anfótero, químicamente muy estable.</p> <p>Entre sus propiedades físicas está que refleja la mayoría de la radiación electromagnética visible, por lo que es un muy buen pigmento blanco. Además, absorbe la luz ultravioleta y es capaz de mantener su color a pesar de estar en exposición a la radiación solar.</p> <p>Fórmula: TiO₂</p> <p>Peso Molecular: 79,9 g/mol</p> |



Apéndice F

Equipo utilizado en la caracterización de tabletas farmacéuticas



Los equipos utilizados para la caracterización superficial y otras pruebas de laboratorio que proporcionaron los datos de investigación del proyecto, estuvieron enfocadas a la determinación de variables relacionadas con la caracterización cromática a través de espectrofotómetros y análisis de imagen, disponibles en el laboratorio de análisis molecular del ITCR, así como los disponibles en la Universidad de Sevilla en el departamento de bromatología, y análisis de color de la facultad de farmacia. Todos los instrumentos de análisis de color disponían de iluminantes estandarizados, y cumplían con las especificaciones de espacios de color y otras directrices establecidas por la CIE. La mayor parte de los equipos utilizados en Costa Rica fueron adquiridos durante el proceso de investigación de este proyecto, y se espera sean utilizados para otros proyectos de investigación similares. Los detalles de procedimientos de análisis y aplicación de estos equipos pueden ser consultados a través de las referencias de los sitios web respectivos.

Tabla 14

Equipo para la caracterización superficial de tabletas farmacéuticas.

| Equipo | Características |
|--|---|
| <p data-bbox="235 978 480 1041">Espectrofotómetro Avantes®</p>  | <p data-bbox="548 978 1380 1241">El Espectrofotómetro Avantes está conformado por tres partes principales a saber la fuente de luz “AvaLight DH-S- Deuterium-Halogen”, el receptor integrador de luz “AvaSpec-ULS2048L-USB2 and EVO” y la fibra óptica “FCR-7UVIR400-2-BX/ME” que conecta ambos instrumentos con la muestra a ser analizada. También externamente contiene un cubo de soporte para colocar el extremo de medición de la fibra óptica en posición de análisis.</p> <p data-bbox="548 1247 1369 1341">Fuente de luz de Deuterio-halógeno utilizada con el espectrofotómetro Avantes para UV / VIS / NIR (215nm a 2500 nm)</p> <p data-bbox="548 1348 1349 1442">Obturador TTL integrado y un portafiltros para filtros de hasta 50x50x6.5 mm. Procesador AvaSpec-ULS2048L-EVO (USB3/ETH)</p> <p data-bbox="548 1449 1062 1476">Fibra óptica “FCR-7UVIR400-2-BX/ME”</p> <p data-bbox="548 1482 1360 1545">Software especial para el procesamiento y administración Ava Soft</p> <p data-bbox="548 1551 761 1577">(Avantes, 2020)</p> |
| <p data-bbox="235 1583 488 1677">Espectro fotómetro Thermo Scientific® Evolution 220</p>  | <p data-bbox="548 1583 1378 1745">Espectrofotómetro UV-Vis. Application Focused Beam Geometry (AFBG). Detector de rayos en muestras removibles. Lámpara con flash de Xenón. Accesorio de calibración con lámpara de mercurio. Un monocromador dirigido. Geometría de doble haz.</p> <p data-bbox="548 1751 1349 1814">Software para el procesamiento de datos Thermo Scientific™ Insight™ (Fisher, 2020)</p> |

| Equipo | Características |
|---|---|
| <p data-bbox="232 226 505 457">DigiEye® Verivide DigiEye® (VeriVide, Reino Unido (UK Patente nº Patente US20050018191 A1, 2005)</p>  | <p data-bbox="544 226 1385 394">Es un sistema de medición de color digital. Fue diseñado para llenar el vacío entre los espectrofotómetros y la evaluación visual. DigiEye® es más preciso y objetivo que la evaluación visual y puede medir muchos más sustratos que un espectrofotómetro.</p> <p data-bbox="544 394 1385 594">Utiliza una cámara digital para ver el color. En lugar de datos de distancia de color ΔE^* (Delta E), DigiEye® ofrece a los usuarios una interpretación visual de la distancia de color, software DigiPix® y DigiGrade®. DigiEye no fue diseñado para reemplazar un espectrofotómetro El software básico de DigiEye® consiste en:</p> <ol data-bbox="544 594 1385 1266" style="list-style-type: none"> 1) Caracterización de la cámara para transformar la cámara. Entrada RGB a especificaciones CIE bajo iluminación fija. Condiciones en el gabinete El software del equipo permite la calibración de la cámara antes de realizar las medidas, de forma que es posible medir las coordenadas de color en el espacio CIELAB (CIE Technical Committee 1-85, CIE 15 Technical Report Colorimetry, 2018) para cualquiera de los píxeles de las imágenes obtenidas con la cámara. 2) Monitorear la caracterización para calibrar el CRT para Mostrar imágenes precisas de color. 3) Medida de color para describir el capturado de imágenes en términos de valores no colorimétricos y color Valores constantes de reflectancia espectral. 4) El perfil y la simulación de la textura construyen una base de datos de imágenes de texturas representativas, con la capacidad de volver a colorear a cualquier tono deseado. 5) Diferencia de color para comparar áreas de color en pantalla con una selección de ecuaciones incluyendo la última CIEDE2000. (Verivide, 2020) <p data-bbox="544 1266 1385 1398">Nota: Para el trabajo se utilizaron dos equipos DigiEye de condiciones similares, uno en la Universidad de Sevilla, en la facultad de Bromatología y otro en en el ITCR, laboratorio de espectroscopía molecular e imagen.</p> |
| <p data-bbox="232 1398 505 1472">Microscopio electrónico (SEM)</p>  | <p data-bbox="544 1398 1385 1566">Equipo SEM Hitachi TM-1000, es un microscopio electrónico con capacidad 10-10,000X (Zom digital 2X, 4X). Muestras de un tamaño máximo de 70 mm de diámetro. Con ajustes automáticos de auto arranque, auto foco, auto contraste y auto brillo.</p> <p data-bbox="544 1566 1385 1703">Memoria (frame-memory) 640x480 pixeles a 1280x960 pixeles. Bomba de vacío turbomolecular 30L/s x unidad, un diafragma de 1m³/h x unidad. Temperatura de uso de 15°C-30°C. 70 % Humedad relativa o menos.</p> <p data-bbox="544 1703 1385 1766">Consta de una unidad principal (338 × 564 × 513 mm, 58,5 kg) La unidad de control (140 × 564 × 513 mm, 23,0 kg) La bomba de diafragma (145 × 256 × 217 mm, 4,5 kg)</p> <p data-bbox="544 1766 1385 1871">También se utilizó un equipo de la serie Hitachi TM-3000 del laboratorio de Microscopía Electrónica del ITCR.</p> <p data-bbox="544 1871 1385 1900">Para más información de los equipos (Hitachi, 2020)</p> |

| Equipo | Características |
|--|---|
| <p>Bomba de Vacío para recubrimiento de muestras en el SEM</p>  | <p>Equipo DENTON Vacum Desk® IV, Cold Sputter Coater for SEM Samples Utilizado para el rociado de muestras que van a ser analizadas en el SEM, con Oro-Paladio. Bomba de vacío 50-60 lpm. Con 6" OD Pyrex Chamber. (USGC, 2020) (DV, 2020)</p> |
| <p>Perfilómetro</p>  | <p>Equipo Z-20, de Zeta Instruments es un perfilómetro óptico tridimensional, con base en la tecnología patentada ZDot™, para análisis de muestras superficiales, mide diversos parámetros de rugosidad mínima de 1 µm. y un máximo de 1 mm. Pasos de 0,025 µm. Con una cámara CCD en color real (1/3"), 5 lentes de graduación con autofocus. Mas info (KLA, 2020)</p> |
| <p>Hardness Tester TBH 125 Series</p>  | <p>Equipo de medición automática de la dureza y opcionalmente para el cálculo del diámetro y el grosor de las tabletas farmacéuticas. La medición de la dureza se basa en los principios de velocidad y fuerza constante.</p> |
| <p>DXR Raman Microscope</p>  | <p>Microscopio DXR Raman de la empresa ThermoFisher. Se utilizó la capacidad óptica confocal Sus capacidades de distanciamiento del objetivo 4x, 10x, 20x, 50x, 100x; Step Size 0,1 µm Compatible con Olympus BF y BD np Luz polarizada reflectiva</p> |
| <p>Durómetro Erwka TB 24</p>  | <p>Durómetro Erwka TB 24 (Heuseman, Germany) 110 Voltz, 60 Hz Equipado para la medición de la dureza en núcleos y tabletas farmacéuticas recubiertas. Las mediciones se realizan en newton (n)</p> |

Apéndice G

Seguimiento del recubrimiento mediante reflectancias

Las medidas de reflectancia en el espectro visible, son una alternativa posible de aplicación importante en el control de calidad de las tabletas farmacéuticas que ha sido explorada de forma experimental, por intermedio de equipos de espectrofotometría e imágenes digitales. Las técnicas aplicadas son de amplio uso en muchas industrias y en la industria farmacéutica, donde, desde hace varios años ha habido esfuerzos de caracterización importantes de los colorantes utilizados en las formulaciones (Everhard, 1964). Sin embargo, como técnicas aplicadas al control en línea, en el campo visible su introducción ha sido muy escasa, y su profundización teórica muy limitada, principalmente por la introducción de otras tecnologías que utilizan del espectro en otras zonas del espectro electromagnético (IR, micro ondas, Rayos X).

Los experimentos realizados con reflectancias tienen la particularidad de que requieren una fuente de luz de intensidad conocida (I_0), la cual es contrastada con la intensidad de luz reflejada (I_R) capturada en un detector calibrado (ítem 2.5.1: Espectroscopia de reflectancia). La misma puede ser determinada bajo condiciones de captura “especular” o “difusa”. Las mediciones utilizadas en los análisis colorimétricos, e obtuvieron, en su mayoría, a partir de la reflectancia difusa, aunque también hubo algunas pruebas con luz especular.

Por otro lado, el estudio de los resultados mediante las teorías de K-M (ítem 2.5.2: Teoría de Kubelka-Munk) basado en mediciones de reflectancia, aplicados también en muchas otras industrias, como la de cerámicas y la de pinturas, pueden dar una idea bastante cercana del comportamiento de la composición y concentración de los pigmentos utilizados en la mezcla de los distintos recubrimientos. Al estudiar sus puntos de inflexión, y más específicamente en sus puntos máximos a lo largo del proceso de recubrimiento, se pueden vincular a los puntos idóneos de concentración que deben alcanzarse en cada etapa del proceso.

De la experiencia de la aplicación de la densitometría óptica aplicada en la industria de la reproducción gráfica, también se han extraído importantes herramientas prácticas, justamente porque las medidas derivadas de la reflectancia son la base de su sistema de control de calidad. Y aunque, en la literatura especializada revisada durante este proyecto, no se encontraron paralelos para la industria farmacéutica, y más concretamente para su uso en el proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas (PRTF), como se verá en el transcurso del capítulo, se identificaron posibles aplicaciones derivadas con un uso práctico concreto.

Así, por ejemplo, la determinación del porcentaje de cubrimiento de las tintas sobre la superficie de los impresos, tiene una connotación estricta dentro en el proceso de una reproducción gráfica, pero aún no tiene una relación clara con el proceso de recubrimiento de tabletas, podría brindar una idea sobre la evolución del TCL. De ahí que encontrar esa vinculación resulta clave para controlar objetivamente el proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas.

Evaluación del recubrimiento con Amarillo FD&C N°6

Se realizaron tres mediciones de reflectancia en cinco muestras extraídas cada 10 min, desde 0 min (Núcleo) hasta 190 min durante el PRTF utilizando una mezcla estándar de recubrimiento con pigmento FD&C N°6, de apariencia naranja. Las mediciones de reflectancia total se realizaron con un espectrofotómetro de fibra óptica utilizando la esfera integradora. La reflectancia se midió cada 10 nm en el intervalo de 380 nm a 780 nm.

Las medidas de reflectancia permiten establecer una relación real entre las propiedades reflectantes y absorbentes de la superficie de un material, de ahí que a partir de los resultados del porcentaje de reflectancia se puede establecer una relación directa con otras propiedades de las tabletas farmacéuticas, por ejemplo, el TCL y las coordenadas cromáticas típicas del pigmento utilizado.

Acorde a lo esperado, la reflectancia de las tabletas disminuye conforme aumenta el tiempo de recubrimiento, puesto que el núcleo que se recubre es muy blanco. Se aprecia que la reflectancia disminuye justo en las zonas del espectro visible correspondiente al complementario del color naranja, es decir, el recubrimiento absorbe en la zona azul del espectro (Figura 32 en el ítem 5.2.1). Para algunos propósitos el uso de la Densidad ($D = -\log(1/\%R)$) puede ser más apropiado que la reflectancia, pues su escala logarítmica facilita su lectura.

El comportamiento de las reflectancias en la zona visible del espectro (Figura 32), está asociado con el grado de saturación del pigmento empleado en los distintos tiempos de recubrimiento. El núcleo de acuerdo a esta gráfica tiene una reflectancia superior al 80 % en la región visible. Conforme el proceso de recubrimiento avanza, especialmente entre 380 nm y 530 nm, se nota una disminución del porcentaje de reflectancia.

Al generar un gráfico que muestra la reflectancia para ciertas distintas longitudes de onda (Figura 33 en el ítem 5.2.1), se hace más claro que en los 480 nm, a lo largo de todo el PRTF se obtiene el nivel más bajo de reflectancia, mientras los niveles de reflectancia en los niveles superiores del espectro es prácticamente el 100 %. De modo que el comportamiento típico de los 480 nm, puede proporcionar el mejor seguimiento del recubrimiento a lo largo de todo el proceso.

En resumen, el análisis del comportamiento de las reflectancias para distintas longitudes de onda a lo largo del proceso de recubrimiento, revela las características de reflectividad del pigmento utilizado (Figura 32). Igualmente, el nivel más bajo de la reflectancia, medido a lo largo del proceso de recubrimiento, determina la absorción característica de la capa superficial de las tabletas farmacéuticas recubiertas (Figura 33).

Para identificar claramente el punto de menor reflectancia, y por ende el de mayor nivel de absorción según el tipo de pigmento, se aplica la fórmula de Kubelka-Munk (ver ecuaciones 22 y 37), para identificar, que, en el caso del pigmento FD&C N° 6, para una longitud de onda de 480 nm, se encuentra el punto con la mayor absorción (Figura 72).

En resumen, el nivel más bajo de k/s según K-M, corresponde al nivel de absorción superficial más alto, lo que permite establecer una curva característica del pigmento (o pigmentos utilizados) y además, es un buen indicador de cuál debe ser la longitud de onda

para evaluar los parámetros del recubrimiento y el grosor de la capa pigmentada en cada instante durante el proceso de recubrimiento (Figura 72).

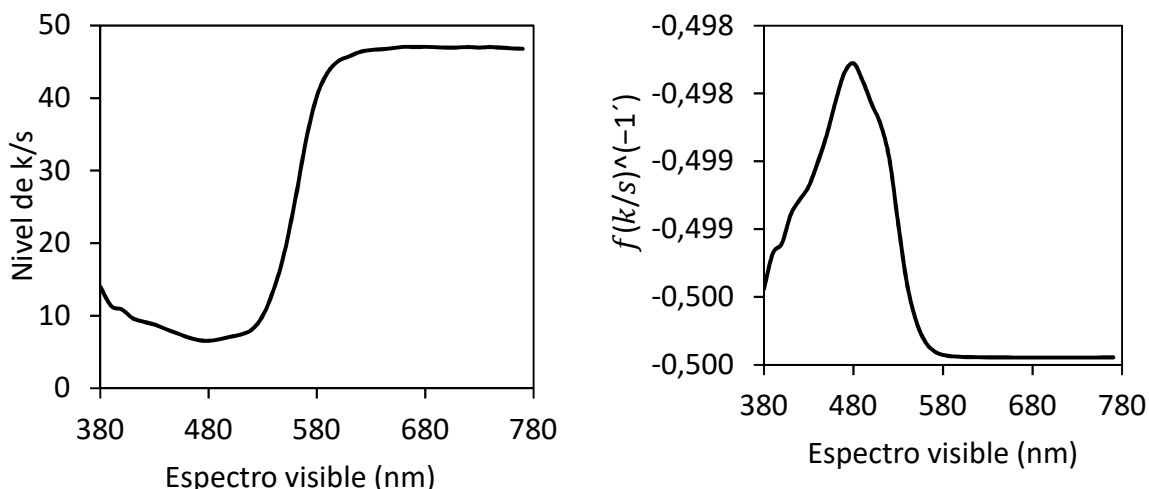


Figura 72. (Iz) Valores k/s según la teoría K-M y (Der) derivada de la función k/s , para las tabletas recubiertas con colorante FD&C N° 6 en 480 nm.

El recurso de la variante según la ecuación 37, que para efectos del proyecto se utiliza para resaltar justamente el punto de inflexión que en el gráfico k/s de K-M resulta más claro, de esta manera queda en evidencia cuál es la longitud de onda que debe ser seleccionada (Figura 72 Der). Esta figura representa uno de los aportes de esta investigación para facilitar la selección de la longitud de onda en la que el color del recubrimiento sufre los mayores cambios en la reflectancia.

Siguiendo la lógica anterior, si la reflectancia es una fracción de la luz incidente sobre las tabletas, y asumiendo que la transmitancia, es prácticamente insignificante, en este caso por tratarse de un sólido, si se resta del 100 % el % R, a la altura de los 480 nm, la curva de absorción viene siendo la curva típica del pigmento FD&C N° 6 a lo largo del proceso de recubrimiento (Figura 73).

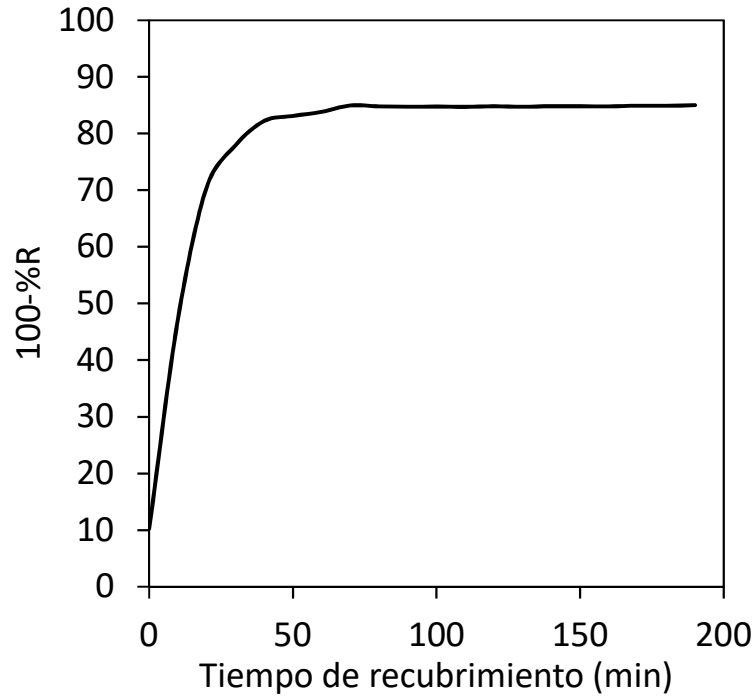


Figura 73. Curva de absorción del recubrimiento FD&C N° 6 para una longitud de onda de 480 nm.

Con el interés de vincular la reflectancia con el TCL, se calculó el “poder de dispersión” de la capa de recubrimiento (sX) que la teoría K-M proporciona (Ecuación 34), que corresponde al producto del coeficiente de dispersión s , y el grosor de la capa de recubrimiento. Bajo la razonable suposición que el coeficiente de dispersión del recubrimiento varía poco mientras se recubre la tableta, es de esperar que el grosor de la capa y el “poder de dispersión” varíen con el tiempo de forma semejante, al menos antes de la saturación, donde la dispersión sí debe cambiar significativamente (Figura 74).

Ahora, si los valores de sX se trasladan a términos porcentuales, tomando como nivel máximo el valor alcanzado a los 190 min, que se equipara con el valor de R^∞ de la teoría K-M, se obtienen los valores de una escala porcentual que es posible asociar con el grosor de la capa en el proceso de recubrimiento. De las pruebas realizadas, se puede inferir que los valores sX , generados según K-M, pueden ser asociados con los valores de TCL, al menos antes de alcanzar el nivel de saturación (Figura 74).

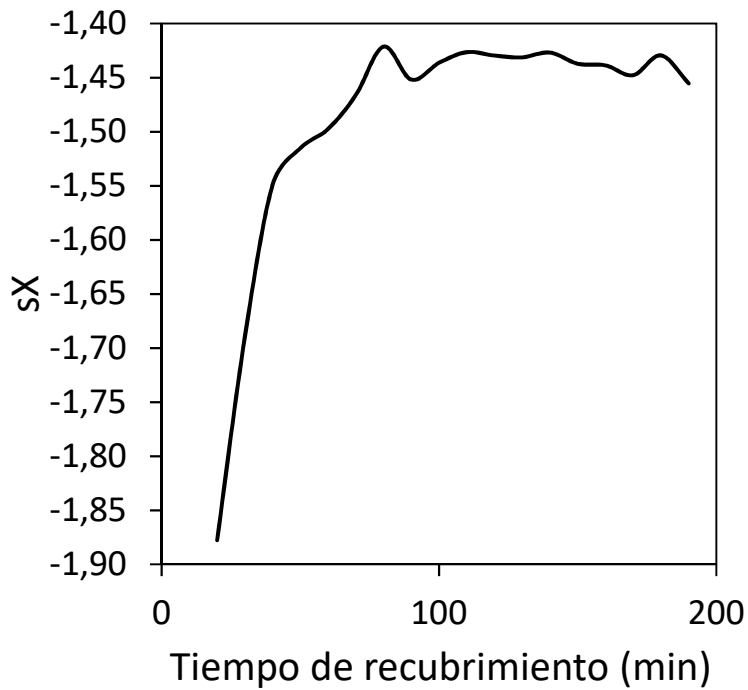


Figura 74. Valores de sX durante el proceso de recubrimiento según la teoría de K-M.

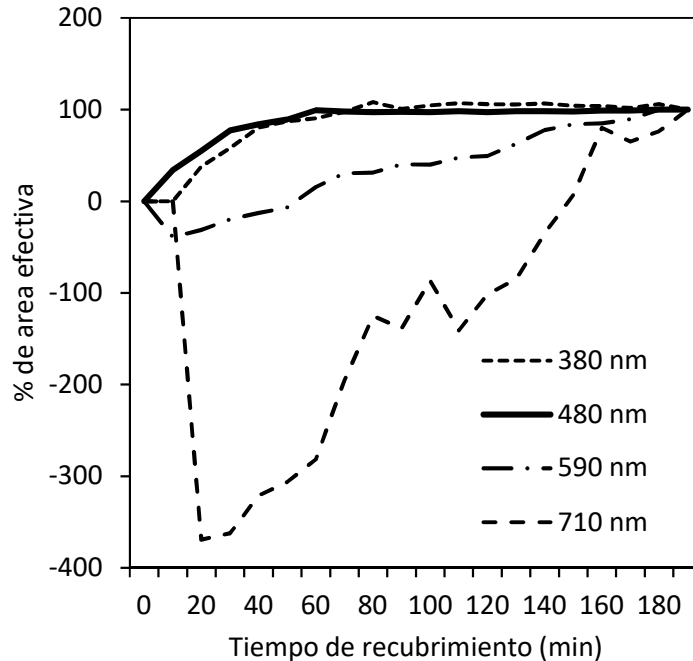


Figura 75. Diferentes niveles del área efectiva ($\%a_{eff}$) según K-M a partir de sX con respecto a su mayor nivel de saturación para las tabletas recubiertas con Amarillo FD&C N° 6.

En sus diferentes valores porcentuales (Figura 74), el mayor nivel de saturación que es alcanzado a los 480 nm (Figura 76), donde se puede apreciar la relación del área efectiva con respecto a su nivel de saturación.

Entre todos los valores porcentuales resultado de relacionar sX según la teoría de K-M, con los niveles de saturación (en este caso establecido a los 190 min), solo existe un valor (Figura 75), de saturación que coincide con el nivel de k/s , en este caso a los 480 nm, donde el área efectiva alcanzado a lo largo del proceso de recubrimiento es el máximo posible (Figura 76).

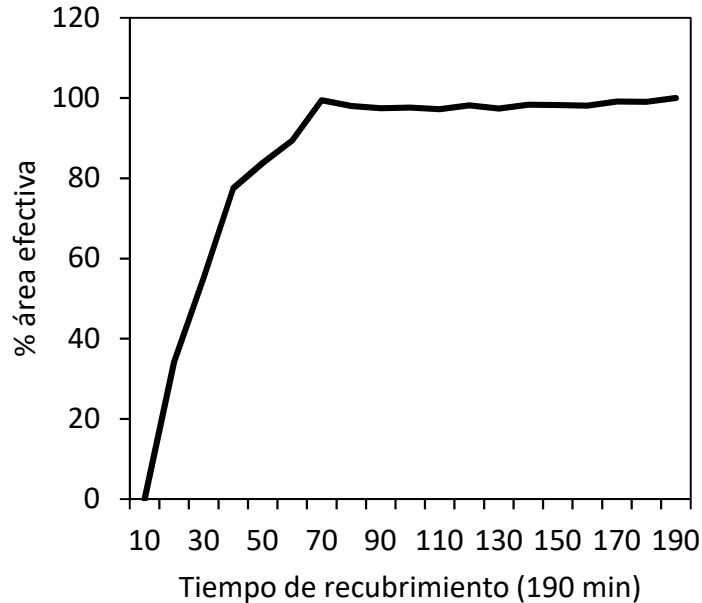


Figura 76. Área efectiva a partir de las medidas sX de la teoría K-M, teniendo como referencia el nivel de saturación del pigmento Amarillo FD&C N° 6 (Naranja) a los 190 min de recubrimiento.

Ahora bien, el área efectiva con respecto al nivel de saturación a partir de las medidas de reflectancia puede ser calculado de diferentes maneras. De la industria de reproducción gráfica (Ver ítem 2.5.3 “Modelos descriptivos de la industria de reproducción cromática derivados de la reflectancia”), las medidas obtenidas a partir de la reflectancia o indirectamente a partir de la densidad óptica (que perfilan más claramente las líneas de recubrimiento), pueden ser alcanzadas en las ecuaciones de Murray Davis (M-D) (Ecuación 41) o la modificación de Youle-Nielsen (Y-N) (Ecuación 44) y más recientemente a partir de las medidas colorimétricas de la fórmula SCTV (Ecuación 46), considerada actualmente la fórmula que mejor perfila el área efectiva en la industria de reproducción gráfica (ver ítem 2.5.4 “Spot Color Tone Value (SCTV)”) que pueden ser apreciadas en forma conjunta en la figura 77.

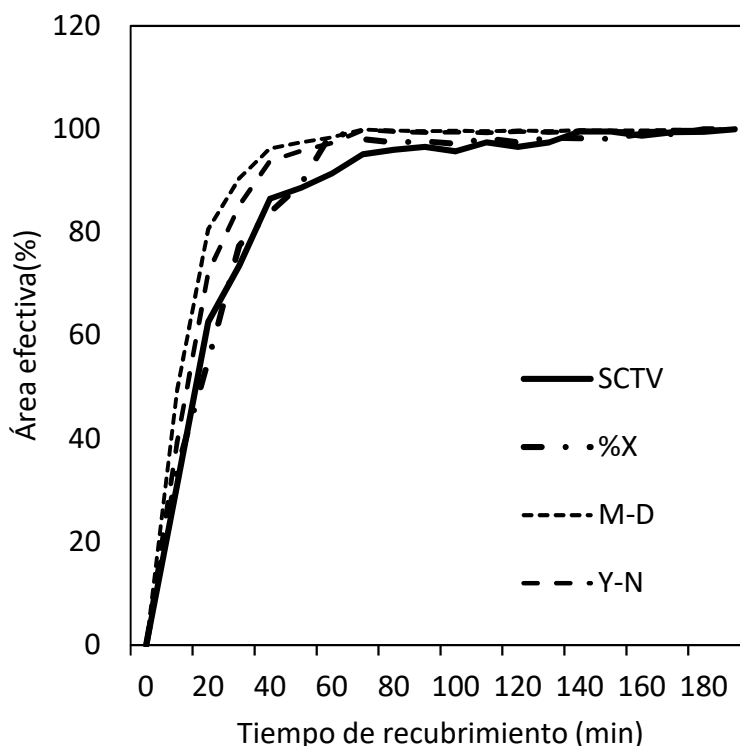


Figura 77. Porcentajes de área efectiva con respecto al nivel de saturación según SCTV, M-D, Y-N (con un $n=2$) y K-M, para las tabletas recubiertas con pigmento FD&C N° 6 desde 0 min (núcleo) hasta los 190 min (considerado el nivel de saturación).

De acuerdo con las mediciones realizadas del porcentaje de área efectiva de recubrimiento, la curva obtenida a partir de los valores colorimétricos (SCTV: Spot Color Tone Value) es muy similar a los valores obtenidos a partir del % sX según K-M, la curva según M-D es semejante pero un poco más arriba, y los valores de Y-N (que es una derivación de M-D) con un $n = 2$ están un poco más cerca de los valores de SCTV. Se sabe que los valores obtenidos a partir de M-D y Y-N son valores de **aproximación** empírica, según las pruebas realizadas, valores de $n \geq 2$ en la fórmula de Y-N, se asemejan a la curva SCTV, pero no logran igualarla. En términos generales, se puede decir que la evolución con el tiempo de la curva SCTV sigue una línea de tendencia logarítmica.

Según los valores porcentuales obtenidos a partir del SCTV, siguen una línea de tendencia logarítmica. También, la curva porcentual SCTV puede ser modelada mediante una línea de tendencia polinómica cúbica.

La mayor semejanza entre las líneas de % sX y SCTV, revela que este indicador resulta adecuado para vincular los parámetros de TCL y cualquier otro parámetro característico de las tabletas durante el proceso de recubrimiento. Los valores de la gráfica según K-M para los valores % de sX , parecen ser muy similares a los valores de SCTV, lo cual valida la utilidad de la teoría K-M (Figura 77).

Los valores aproximados de M-D, si bien mantienen la asintoticidad de las mediciones, no refleja adecuadamente la curvatura resultante para los parámetros cromáticos que puedan derivarse (Figura 77).

Los valores de Y-N requieren valores de "n" muy elevados para acercarse a la curva SCTV, sin embargo, con un valor $n=2$ parece describir el nivel superior de ΔE_{00} .

Los valores de Y-N (para distintos valores de n) son aproximaciones empíricas de lo que sucede en la superficie al relacionar los valores de saturación, la fórmula SCTV al contemplar los valores triestímulos es más precisa (Figura 77).

Los valores del MCDM (Figura 78) siguen un patrón similar a los valores centrales de desviación estándar observados en las reflectancias capturadas a diferentes valores de longitud de onda, salvo para los valores extremos del espectro visible.

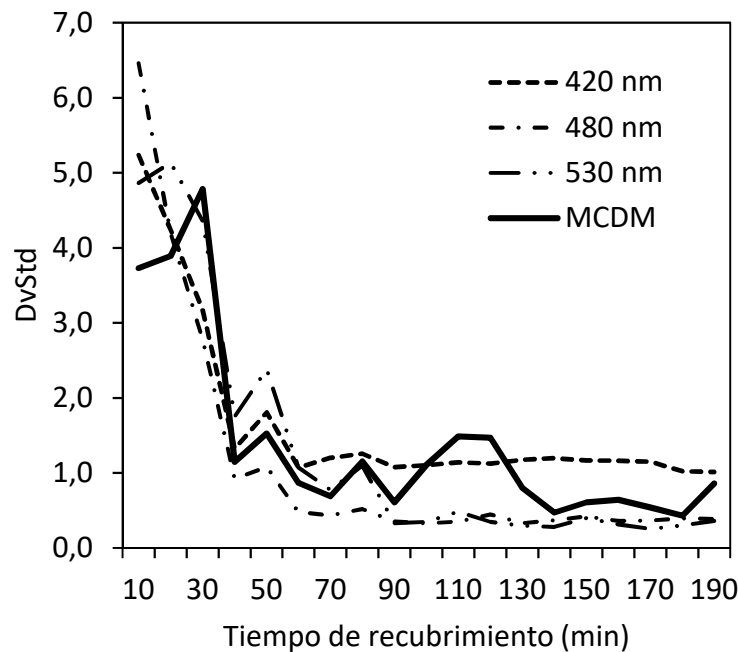


Figura 78. Valores de la DvStd de las reflectancias medidas a diferentes valores de longitud de onda comparados con el MCDM de las reflectancias de las tabletas recubiertas con FD&C N° 6.

Siendo los valores de incertidumbre del MCDM muy similares a los obtenidos en la DvStd de las reflectancias, perfila adecuadamente lo que sucede durante el proceso de recubrimiento (Figura 78).

Los valores de las coordenadas cromáticas (Figura 79) igualmente siguen una tendencia asintótica, en especial el Croma (C^*ab) que sigue una tendencia cúbica muy similar al SCTV.

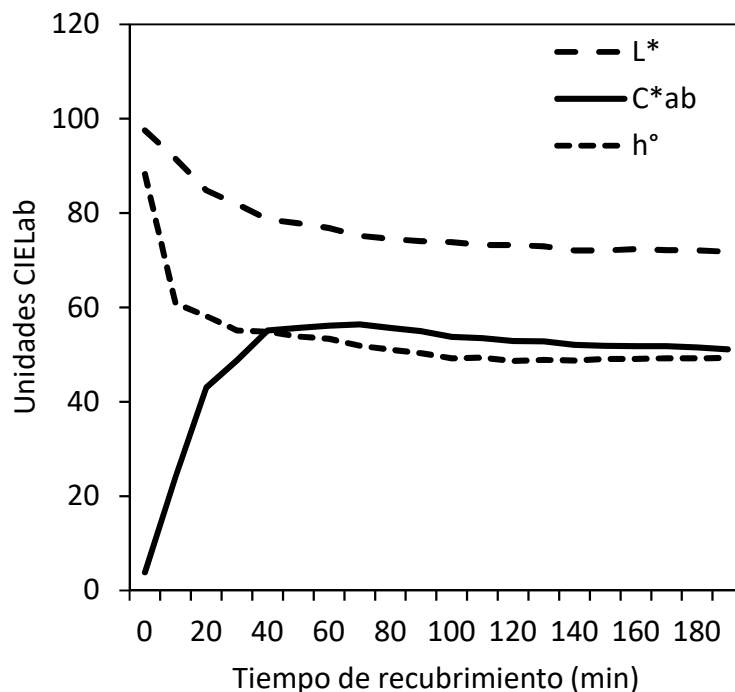


Figura 79. Valores de las coordenadas cromáticas calculadas a partir de las reflectancias obtenidas de las tabletas recubiertas con FD&C N° 6.

La tendencia del Croma (C^*ab) en el caso analizado (Figura 79) tiene una línea muy similar a las características de las curvas de la figura 77, lo que, en dado caso, dadas las coordenadas específicas para un pigmento específico, pueden ser objeto de control y seguimiento durante un proceso de recubrimiento (al igual que la claridad y el ángulo de tono).

Los valores de ΔE_{00} con respecto al valor inicial y con respecto al valor final arrojan diferencias visibles entre ambos valores (Figura 80), de este modo la utilización de cualquiera de estos valores como referencias para generar estándares de calibración, o comparaciones con el comportamiento de otras variables, tiene implicaciones que es necesario considerar, pues asumen comportamientos distintos y pueden estar refiriéndose a dos aspectos diferentes al momento de los análisis respectivos.

La asintoticidad de las coordenadas cromáticas, como componentes proporcionales de las diferencias de color siguen la tendencia de la fórmula expresada en los valores ΔE_{00} (Figura 80).

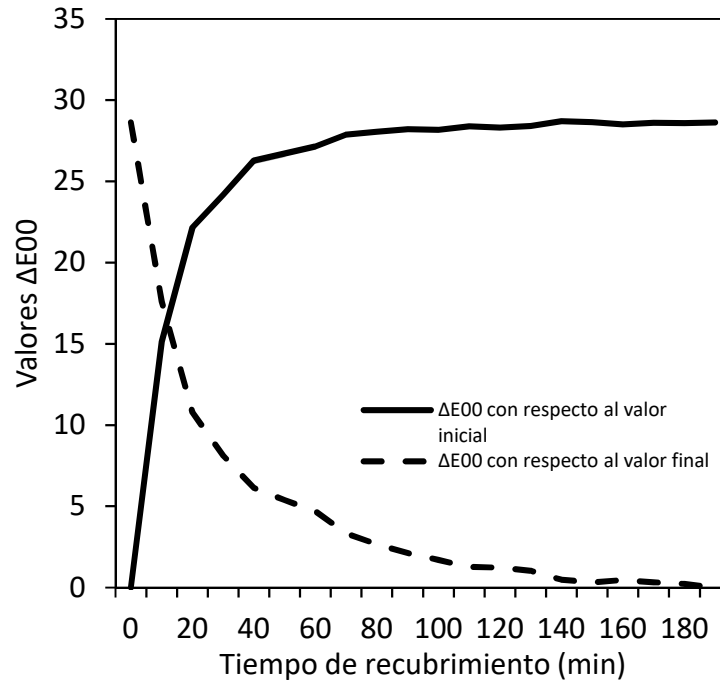


Figura 80. Valores de ΔE_{00} de los valores CIELab con respecto al color inicial (núcleo) y con respecto al valor final (a 190 min) medidos cada 10 min a partir de las reflectancias de tabletas recubiertas con FD&C N° 6.

La curva del ΔE_{00} con respecto al valor inicial sigue una tendencia asintótica característica que difiere a la curva del ΔE_{00} con respecto al valor final (Figura 80), lo que implica que ambas medidas difieren en cuanto al concepto de la referencia de calidad establecido para un proceso de recubrimiento dado. Este concepto implica que, en un eventual mecanismo de aprendizaje automático, la(s) referencia(s), como esta(s), debe(n) estar claramente establecida(s). Por las características del proceso, la recomendación en este caso, sería que, el valor de saturación debe coincidir con el valor final.

Teniendo en cuenta la asintoticidad de la curva del ΔE_{00} con respecto al valor inicial, donde el máximo valor de $\Delta E_{00} = 28,63$, que puede ser considerado como el 100 %, al generar una escala inversa ($100 - \Delta E_{00} \%$), la curva resultante al ser comparada con los valores del SCTV, se puede apreciar su similitud (Figura 81).

Al comparar los resultados de la fórmula SCTV con los resultados de los valores porcentuales de ΔE_{00} respecto al valor inicial (núcleos), se puede apreciar que los valores entre 30 min y 120 min resultan estar por debajo de esta, mientras los valores ΔE_{00} con respecto al valor final (190 min) resultan ser superiores a los obtenidos con el SCTV, por cierto, muy similares a Y-N ($n = 2$). En otras palabras, los valores SCTV aparecen en una posición intermedia entre los valores máximos y mínimos de ΔE_{00} . Al contemplar los valores de incertidumbre MCDM (Figura 78) las posiciones de la curva en ambos niveles de ΔE_{00} se acercan a los valores SCTV.

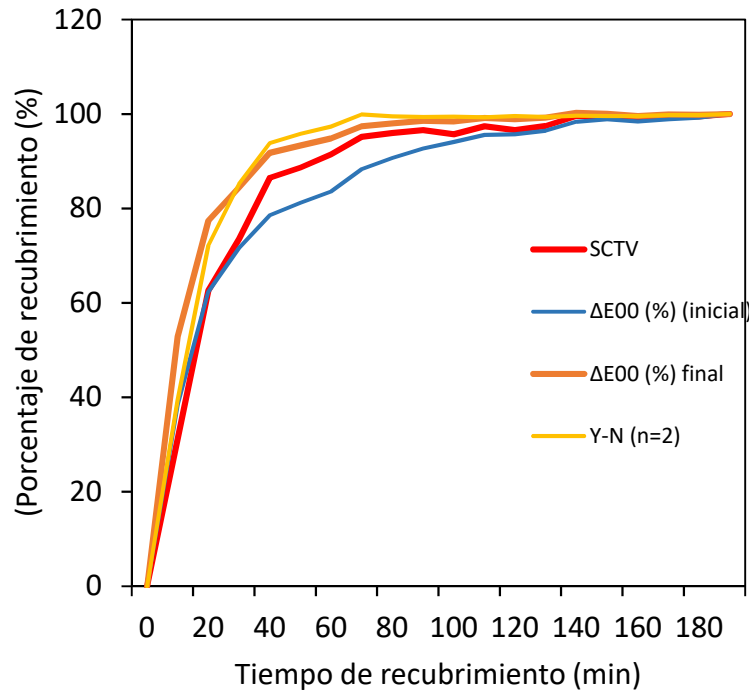


Figura 81. Vinculación de la curva SCTV con los valores porcentuales inversos de $\Delta E00$ con respecto al valor inicial (Núcleo), con respecto al valor final y la curva de Y-N ($n=2$) en tabletas recubiertas con Amarillo FD&C N° 6 (Naranja).

Al hacer coincidir ambos valores del $\Delta E00$ con el nivel porcentual queda evidente que el $\Delta E00$ con respecto al valor inicial es superior al $\Delta E00$ con respecto al valor final, especialmente en los intervalos iniciales hasta que se alcanzan los valores de saturación por encima de los 120 min (Figura 81). Estas cifras si bien perfilan dos valores extremos en el nivel de saturación no necesariamente indican niveles de tolerancia en el área efectiva en un intervalo dado.

La curva SCTV resulta en un nivel intermedio entre los valores porcentuales de los dos $\Delta E00$. Esto es significativo pues el SCTV perfila adecuadamente el nivel que deben alcanzar en cada intervalo de tiempo de recubrimiento (Figura 81).

Los niveles de tolerancia alrededor del SCTV, pueden estar mejor perfilados con los valores del (+/-) MCDM (Figura 80). Los valores de Y-N ($n = 2$) al aproximarse a los valores del $\Delta E00$ con respecto al valor final de saturación (190 min) podrían responder a una característica de aproximación que podría ser útil en casos de análisis de valores de $\Delta E00$ con respecto al valor final, pero no con respecto al valor inicial (Figura 81).

Evaluación de la mezcla de Azul FD&C N°1 con Amarillo Tartrazina

Las mediciones se realizaron con luz difusa, iluminante D65, 10°, con la esfera integradora, para análisis de color en el espectrofotómetro Avantes®, acondicionado para la medición de reflectancias mediante luz difusa, en 5 muestras, a los 0 min (núcleos), 20 min, 60 min, 90 min y a los 120 min, de tabletas recubiertas con una mezcla de colorantes Azul FD&C N°1 y Amarillo Tartrazina, que da una coloración de apariencia verde limón.

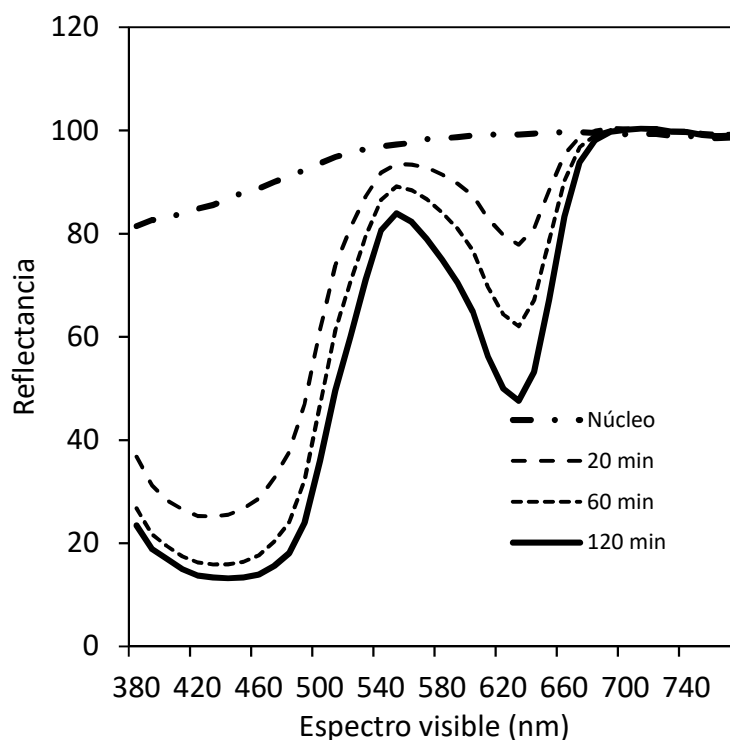


Figura 82. Comportamiento de la reflectancia de las tabletas recubiertas con una mezcla de Azul FD&C N°1 con Amarillo Tartrazina a diferentes intervalos del proceso de recubrimiento.

Según la figura 82, los dos valles detectados en la reflectancia (niveles donde mayormente es absorbida la luz) identifican la menor reflectancia en el azul (entre 420nm y 440 nm), y el amarillo (entre 630 nm y 640 nm), en cambio, los mayores niveles de reflectancia en las tabletas recubiertas con esta mezcla de pigmentos se detectaron alrededor de los 550 nm y por encima de los 710 nm, de ahí la apariencia amarillo limón de la tableta.

Las curvas de reflectancia (Figura 82) analizadas en diferentes intervalos del proceso de recubrimiento revelan la composición de dos pigmentos utilizados en la mezcla de recubrimiento, el núcleo tiene una ligera tonalidad azulosa, lo que, también se identifica en su espectro.

El nivel de mayor saturación lo marca la línea de reflectancia registrada a los 120 min. Es posible que las diferencias con respecto a los tonos medios y deficiencias en las medidas porcentuales de saturación, se deban a que aún a los 120 min, todavía no se alcance un nivel de saturación apropiado, que pueda compararse con R^∞ de la teoría de K-M, por ejemplo.

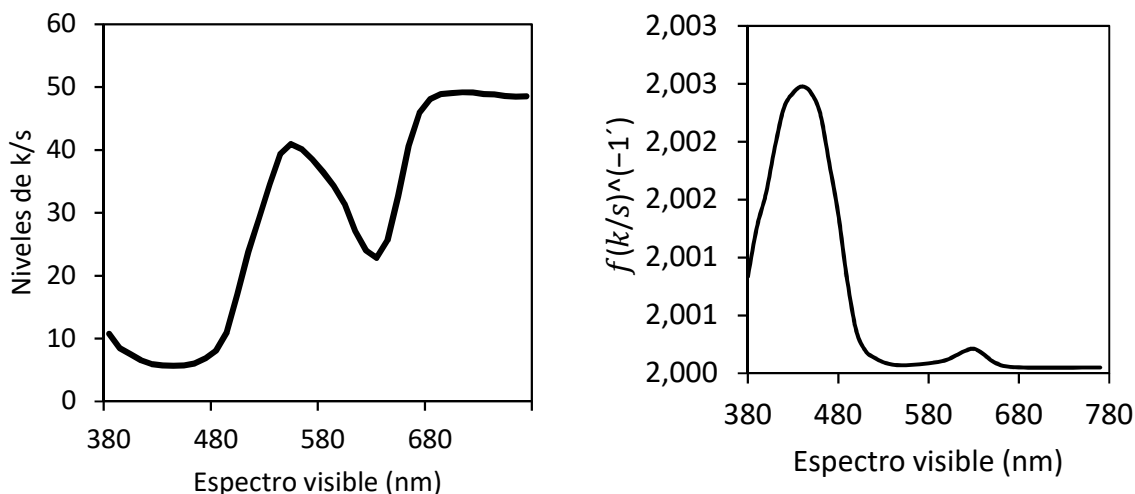


Figura 83. (Iz) Los valores k/s donde $k=(1-R)^2$ y $s= 2R$ según la teoría K-M; o (Der) la variante de la ecuación 37 de las tabletas recubiertas con una mezcla de FD&C N1 y Amarillo Tartrazina a los 120 min (Saturada) que se encuentran entre 440 nm y 630 nm, generando la apariencia verde limón.

En la medida del coeficiente k/s según K-M (Figura 83 Iz) y su variante de la ecuación 37 (Figura 83 Der) se perfila el comportamiento de ambos pigmentos en la mezcla, y se pueden determinar los puntos de inflexión clave que se sitúan 440 nm, 550 nm, 630 nm, y 710 nm. Visualmente los datos clave que determinan el color percibido se encuentran en los puntos más bajos en 440 nm y 630 nm de k/s (Figura 83 Iz), mientras los puntos altos según la ecuación 37 muestran puntos característicos de control de ambos pigmentos (Figura 83 Der).

Se puede afirmar, que, en este caso, la teoría K-M resultó apropiada (Figura 83) para identificar los puntos de inflexión resultantes de la combinación de los dos pigmentos utilizados en la mezcla de recubrimiento. Lo que puede resaltarse con la variante de la ecuación 37 en la fórmula de k/s (Figura 83 Der) es que se resaltan los puntos culminantes, en este caso a los 440 nm y 630 nm respectivamente.

Al realizar el análisis transversal de la reflectancia de los principales factores de inflexión (Figura 84), se observa que la medida en 440 nm es la más baja (por ende el de mayor absorción), siendo este el valor que marca la pauta del recubrimiento en las tabletas de mayor saturación (120 min), este patrón es proporcional en cada una de las evaluaciones en los valores intermedios, sin embargo es la reflexión mínima la que nos marca la pauta para alcanzar el nivel óptimo de saturación, es decir que marca el valor de la Reflectancia de Saturación o la Densidad de Saturación (D_T) en caso de utilizar los valores densitométricos.

El análisis transversal de las reflectancias sobresalientes (Figura 84) revelan dos posibles líneas de control (de reflectancia o densitométricas, según corresponda) que puede ser vinculado al TCL o cualquier otra variable de las tabletas durante el proceso de recubrimiento.

Típicamente la menor reflectancia (en este caso a los 440 nm) marca la pauta a ser controlada durante el proceso de recubrimiento, de tal manera que, con alcanzar los valores de la curva en cada intervalo señalado, estaría generando valores de control del nivel optimizado del proceso de recubrimiento (Figura 84).

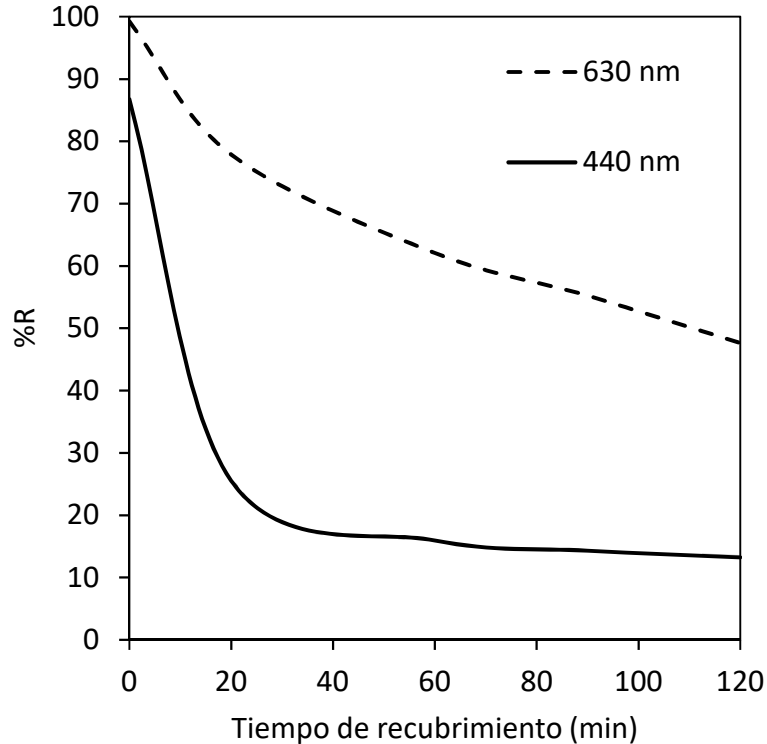


Figura 84. Análisis transversal de las reflectancias en 440 nm y 630 nm con una mezcla de pigmentos Azul FD&C N°1 y Amarillo Tartrazina.

Obsérvese que el otro valor típico es a los 630 nm, esto significa que tendríamos dos valores posibles para dar seguimiento para el color de las tabletas según las diferentes longitudes de onda (λ) que tipifican en este caso el producto que nos ocupa, por estar compuesto por dos pigmentos diferentes. La tendencia de los valores del MCDM (Figura 85 Iz) están en consonancia con la tendencia de los valores de DvStd del ángulo de tono (h°) y el Croma (C^*ab), no así con la Claridad (L^*)

Los valores de las coordenadas cromáticas determinadas en la función de Color del Avantes®, se muestra a un MCDM coincidente con las tendencias de la DvStd de las coordenadas cromáticas (Figura 85 Iz). Para el caso en particular de la mezcla de recubrimientos utilizada los valores de la Claridad (L^*) y el ángulo de tono son bastante coincidentes (Figura 85 Der), mientras que los valores del Croma (C^*ab) tienen una tendencia asintótica clara. Para el caso de la tableta recubierta con una mezcla de pigmentos de Azul FD&C N° 1 y Amarillo Tartrazina, el ángulo de tono (h°) y la Claridad (L^*) presentan valores muy similares (Figura 83-Der.), mientras que el Croma (C^*ab) presenta

una tendencia asintótica que es muy similar a la curva del ΔE_{00} y el SCTV, lo que implica que podría emplearse como medida de control alternativo al proceso de recubrimiento.

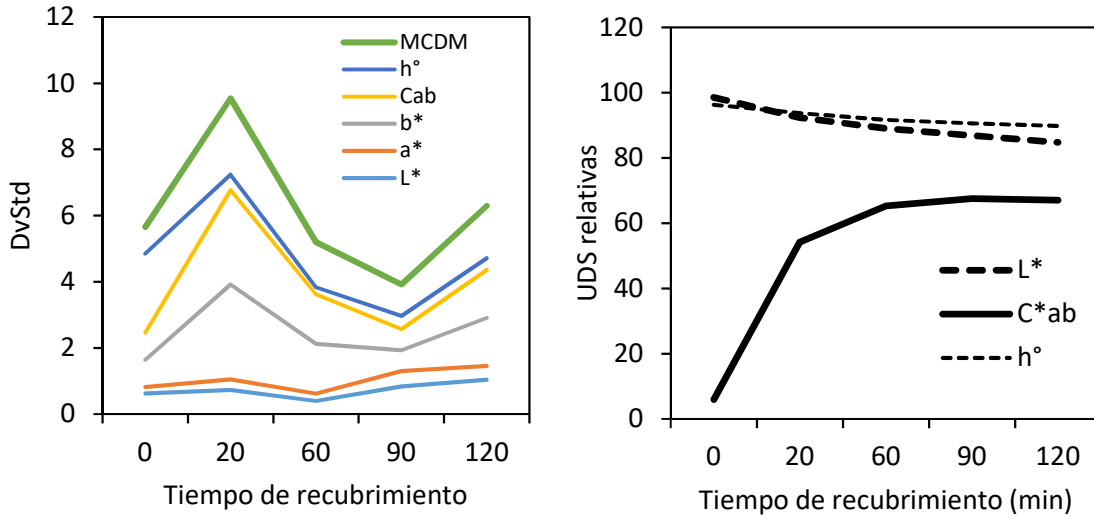


Figura 85. Comparación de (Iz) los valores del MCDM vs. los valores de la desviación típica de h° , C^*_{ab} , y las coordenadas L^* , a^* , b^* , y (Der) los valores de L^* , C^*_{ab} y h° , medidos en el espectrofotómetro Avantes®.

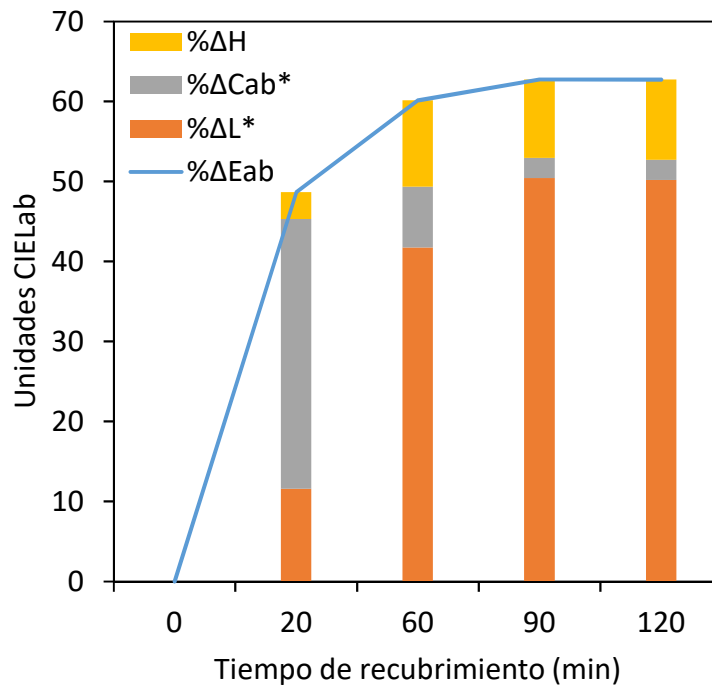


Figura 86. Diferencias de color (ΔE_{ab}) con respecto al tiempo de recubrimiento, medidas con el espectrofotómetro Avantes®.

Los valores del ΔE_{ab} con respecto al núcleo (Figura 86) muestran un comportamiento asintótico cuya tendencia es cúbica con respecto al tiempo de recubrimiento. Se muestran a su vez los valores porcentuales dentro de cada intervalo de tiempo de las diferencias de la Claridad ($\% \Delta L^*$), el Croma ($\% \Delta C^*_{ab}$), y el ángulo de matiz ($\% \Delta H^*$). Según lo anterior, el porcentaje de la claridad tiene una clara coincidencia con la línea de la tendencia del ΔE_{ab} , en este caso.

En la industria de reproducción gráfica existe una medida objetiva a partir de las medidas de reflectancia o en su defecto la Densidad, que facilita la determinación del área efectiva, ya sea por la fórmula de Murray-Davies (M-D) o más concretamente por la fórmula de Yule-Nielsen (Y-N) que toma en cuenta el factor óptico del porcentaje de ganancia de punto. Ahora en los recubrimientos de tabletas farmacéuticas que se analizan no se tienen tramas de reproducción, en su lugar tenemos la superposición de gotas asperjadas aleatoriamente, con diámetros de dimensiones aleatorias, cuyo mayor porcentaje oscila entre 9 μm y 21 μm , como se identificó en el análisis micrográfico del SEM (ítem 4.3 “Caracterización micrométrica de tabletas farmacéuticas”).

Las gotas asperjadas aleatoriamente sobre la superficie de las tabletas, aunque tienen ciertas semejanzas a los puntos de trama estocásticos (FM) de la reproducción gráfica (Field., 1998), no corresponden exactamente a la misma función, además no son derivados de una selección de colores (CMYK) destinadas a la reproducción específica de una imagen, sino que provienen de una mezcla de color homogéneo prediseñado que muy raramente corresponde a algún color básico, es decir son colores especiales claramente destinados a dar un color particular a la tableta.

Un recurso muy valioso, como se pudo apreciar en el ítem anterior, y que ha sido estandarizado bajo la norma ISO 20654, es la fórmula SCTV (SCTV: *Spot Color Tone Value*), (Ecuación 44), si tomamos los valores CIELAB de las coordenadas cromáticas derivadas de la reflectancia, de los valores anteriores (Ver ecuaciones 50, 51 y 52), entonces se obtienen los valores de la tabla 15.

Tabla 15

Valores porcentuales del SCTV, a partir de medidas CIELAB extraídas de la Reflectancia con el espectrofotómetro Avantes®, en función del tiempo de recubrimiento.

| Tiempo | L* | a* | b* | V(x) | V(y) | V(z) | SCTV | % |
|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|------------|
| 0 | 98,54 | -0,63 | 5,88 | 98,39 | 98,54 | 95,13 | 0,00 | Sustrato |
| 20 | 92,33 | -3,47 | 54,03 | 91,52 | 92,33 | 60,99 | 66,85 | % a 20 min |
| 60 | 89,01 | -1,91 | 65,22 | 88,57 | 89,01 | 51,19 | 86,97 | % a 60 min |
| 90 | 86,90 | -0,71 | 67,53 | 86,73 | 86,90 | 47,73 | 94,83 | % a 90 min |
| 120 | 84,76 | 0,23 | 67,05 | 84,82 | 84,76 | 45,87 | 100,00 | Sólido |

Al analizar los resultados obtenidos a partir del DigiEye® (Ver tabla 16) los valores calculados mediante la fórmula SCTV, se obtienen variaciones de un 1 % a un 9,3 % en los valores centrales.

Tabla 16

Valores porcentuales del SCTV, a partir de medidas CIELAB extraídas de las imágenes calibradas con el DigiEye®, en función del tiempo de recubrimiento.

| Tiempo | L* | a* | b* | V(x) | V(y) | V(z) | SCTV | % |
|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|------------|
| 0 | 94,84 | -0,69 | 4,60 | 94,68 | 94,84 | 92,17 | 0,00 | Sustrato |
| 20 | 89,59 | -6,14 | 43,43 | 88,16 | 89,59 | 64,40 | 57,53 | % a 20 min |
| 60 | 84,71 | -7,29 | 58,81 | 83,02 | 84,71 | 50,61 | 87,95 | % a 60 min |
| 90 | 82,66 | -8,10 | 60,75 | 80,78 | 82,66 | 47,42 | 96,02 | % a 90 min |
| 120 | 81,51 | -8,58 | 61,28 | 79,52 | 81,51 | 45,97 | 100,00 | Sólido |

La curva de valores ΔE_{00} con respecto al valor inicial siguen una tendencia asintótica, cuyo referente en términos porcentuales son los valores de la curva SCTV (Figura 87).

Las desviaciones de las curvas de área efectiva (Figura 87), probablemente tengan su origen en (a) la selección del referente de saturación tomada a 120 min y no a mayor tiempo de recubrimiento; (b) las diferencias (no corregidas del DigiEye® con respecto al Avantes®; (c) los valores naturalmente diferentes entre ΔE_{00} con respecto al ΔE_{ab} ; y (d) a la posible selección de filtros no apropiados en el DigiEye®.

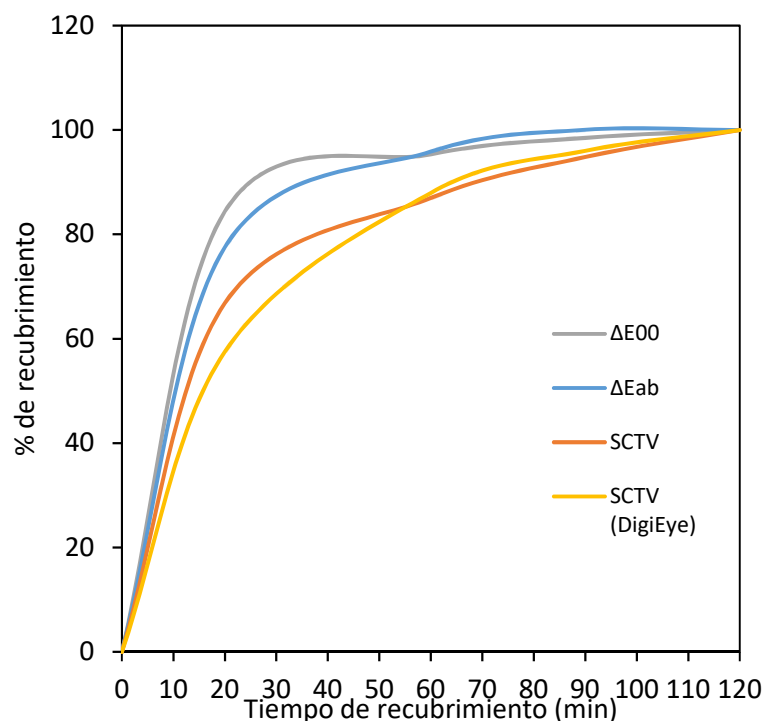


Figura 87. Porcentajes de recubrimiento según varios sistemas de cálculo, para las tabletas recubiertas con Amarillo Tartrazina y Azul FD&C N° 1, de apariencia verde limón.

Los porcentajes de recubrimiento como medida de comparación entre los diferentes métodos empleados para obtención de la curva se aprecian significativos entre las dos

fórmulas de diferencias de color. Se supone que la mayor precisión está en el ΔE_{00} , sin embargo, es el valor que más se aleja del SCTV.

Las diferencias entre las dos curvas del SCTV puede tener su origen en la ausencia (no disponible por el momento) de un factor de corrección entre las medidas del DigiEye® y el Avantes®.

Evaluación de tabletas recubiertas con OpaDry® II Azul

Se realizaron diez mediciones en cinco muestras extraídas a los 0 min (núcleos), a los 120 min (mitad del proceso) y a los 225 min (final del proceso) de un lote de tabletas de Sildenafil® 100 proporcionadas por la industria CALOX, durante el proceso de recubrimiento utilizando una pre- mezcla de OpaDry II® Azul, con el espectrofotómetro Avantes®, en modo reflectancia, iluminante D65, 10°, con la esfera integradora especialmente diseñada para la captura de reflexión difusa. Para cada intervalo el espectro de reflexión se obtuvo desde los 378,98≈380 nm hasta los 779,06≈780 nm, medidos cada 0,57-0,59 nm, de los cuales se estableció el promedio cada 10 nanómetros desde los 380 nm hasta los 780 nm (Figura 88).

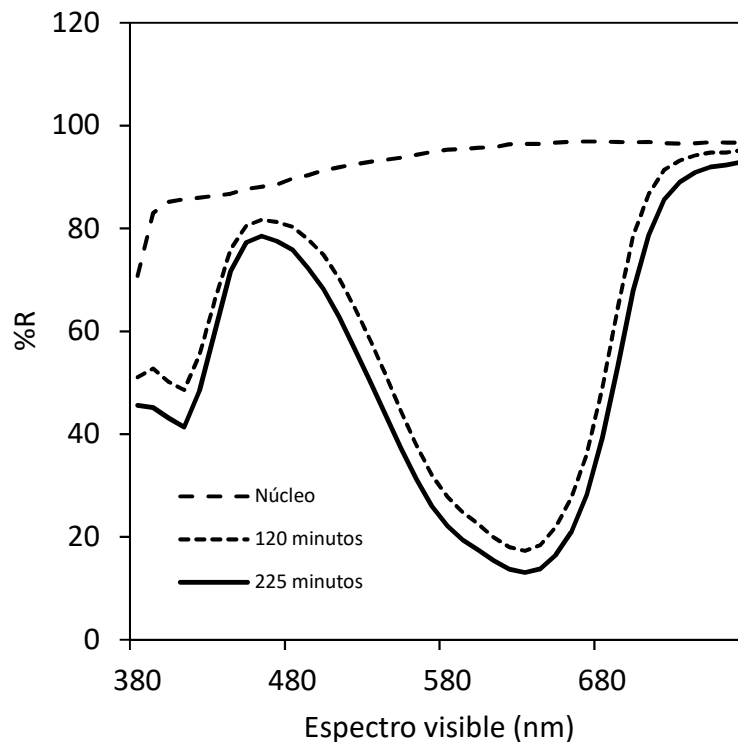


Figura 88. Espectro de reflectancia de las tabletas Sildenafil® 100, con pigmento premezclado OpaDry® II Azul, en muestras del núcleo, a los 120 min (mitad del proceso) y 225 min (nivel saturado).

El espectro de reflectancia de las muestras coloreadas, muestran la mayor proporción de reflectancia entre los 450nm y 480 nm y en los niveles superiores a los 720 nm de longitud

de onda, lo que muestra el color típico del colorante incluido en el OpaDry II® Azul (Figura 88). Mientras que la reflectancia del núcleo es casi completa, con una ligera tonalidad azulada que se muestra entre los 380nm y los 630 nm.

El nivel más bajo de reflectancia (por tanto, el mayor nivel de absorbancia) está en las muestras a 225 min de recubrimiento, y por ende el mayor nivel de saturación y TCL (Figura 88). Obsérvese lo cercano de la línea de reflectancia a los 120 min, lo que significa que el nivel de saturación es muy cercano, y a pesar de estar a la mitad del proceso de recubrimiento, ya casi se alcanza el nivel máximo.

El nivel más bajo de reflectancia (por lo tanto, el de mayor absorbancia) se encuentra a los 630 nm, y el de mayor reflectancia a los 760 nm. Los niveles de incertidumbre más altos se encuentran a los 380 nm, y los más bajos a los 630 nm, curiosamente el MCDM medido a partir de las coordenadas cromáticas es el más bajo el corte transversal de las mediciones de reflectancia, en el nivel más bajo (por tanto, el mayor nivel de saturación) se encuentra a los 630 nm de longitud de onda. No hay ninguna curva por debajo de esta.

Los valores de la $DvStd$ son bastante elevados en las cercanías de los 380 nm de longitud de onda. Los niveles de incertidumbre más bajos están justamente en los 630 nm de longitud de onda, curiosamente el MCDM que es medido a partir de coordenadas cromáticas derivadas de las reflectancias, es mucho menor, lo cual indica que las medidas de esta variable reflejan una variabilidad menor en las medidas cromáticas.

Según la fórmula de K-M, se observa que en los valores de k/s en los puntos de inflexión de 410 nm, 470 nm, 630 nm, y 740 nm (Figura 89 Iz). En la gráfica según la ecuación 37 se observan dos puntos sobresalientes, probablemente la mezcla OpaDry® II Azul contenga rastros de otro pigmento (Figura 89 Der), el punto sobresaliente se encuentra se encuentra en los alrededores de los 630 nm.

Las reflectancias de referencia se pueden corroborar mediante los valores de k/s de la teoría de K-M (Figura 89 Iz), y más concretamente con la curva según la ecuación 37 (Figura 89 Der) donde además se observa otra elevación menor a los 410 nm, probablemente por la composición de la fórmula del OpaDry® II Azul, que puede contener trazas de otro pigmento en menor escala, o por la interferencia de algún otro excipiente de la fórmula.

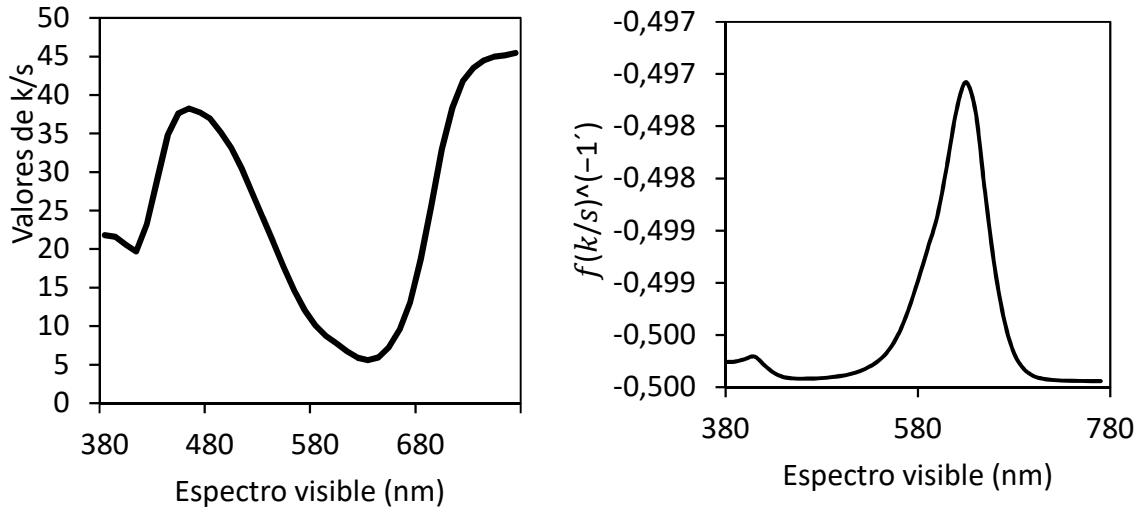


Figura 89. (Iz) Valores de k/s según la teoría K-M; y (Der) valores según la fórmula 37 de las tabletas de Sildenafil 100, recubiertas con una premezcla de OpaDry II Azul, medidas a los 190 min donde R^∞ (valor de saturación).

El croma (C^*ab) de las tabletas de Sildenafil muestra una tendencia asintótica, que podría evaluarse con mayor detalle con la medición de una mayor cantidad de intervalos durante el proceso de recubrimiento. Al igual que otras muestras de tabletas distintas al Sildenafil, la medida del Croma podría tomarse como punto de referencia para el control del TCL y otras variables físicas de las tabletas durante el proceso de recubrimiento. Tanto la Claridad (L^*) como el ángulo del tono se mantienen estables a partir de los 120 min, por lo que la influencia del núcleo no se nota a partir de estas medidas.

En la tabla N° 17 se muestran los resultados de las mediciones del ΔE_{ab} vs ΔE_{00} medidas tanto con respecto al valor inicial (núcleo) como contra el valor final (225 min), contrastados con los valores de la fórmula SCTV, que indican el porcentaje de cubrimiento.

La segunda y tercera columna de la tabla N° 17, se indica el ΔE con respecto al valor final, como es de esperar los valores del ΔE_{00} son menores, sin embargo, en los valores alrededor de los 120 min son muy similares, sus valores porcentuales (columnas 3 y 4) y más concretamente su ajuste (restándole a 100 el valor % del ΔE) (columnas 5 y 6) son más parecidos a los valores medios del SCTV (concretamente el valor del ΔE_{00} en 88,26 %). Los valores del ΔE con respecto al valor inicial resultan más elevados en casi 5 unidades porcentuales).

Los valores de reflectancia aquí, también muestran que pueden ser considerados dentro de las variables de control, que pueden ser asociadas a otros parámetros físicos de las tabletas recubiertas, y se demuestra también la validez para tabletas de morfologías y dimensiones distintas a las de las pruebas iniciales.

Tabla 17

Tabla de cálculo de los porcentajes de las diferencias de color, medidos con dos tipos de fórmula ΔE_{00} y ΔE_{ab} con respecto al área efectiva de la fórmula SCTV.

| Tpo (min) | Con respecto al valor final | | | | | | Con respecto al valor inicial | | | | SCTV |
|--------------|-----------------------------|-------|--------------|--------|------------------|--------|-------------------------------|-------|--------------|--------|--------|
| | ΔE Valor final | | % ΔE | | 100-% ΔE | | ΔE Valor ini | | % ΔE | | |
| | DE00 | DE ab | DE00 | DE ab | DE00 | DE ab | DE00 | DE ab | DE00 | DE ab | |
| 0 | 28,45 | 36,45 | 0,00 | 0,00 | 100,00 | 100,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 120 | 3,34 | 3,57 | 11,74 | 9,81 | 88,26 | 90,19 | 26,36 | 33,69 | 92,65 | 92,42 | 85,10 |
| 225 | 0,00 | 0,00 | 100,00 | 100,00 | 0,00 | 0,00 | 28,45 | 36,45 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |

A pesar de ser solo tres tipos de muestras (núcleos, a 120 min, y 225 min), y tener una forma de diamante, distinta a las anteriores pruebas, se muestran comportamientos similares a las pruebas realizadas con los colorantes Amarillo FD&C N° 6, y a la mezcla de colorantes con Amarillo Tartrazina y Azul FD&C N° 1.

Medidas de reflectancia con luz especular

Las mediciones con reflectancia especular, medidas directamente con una sonda de fibra óptica sobre las tabletas farmacéuticas, no representan la posición recomendada por el fabricante de Avantes® para las mediciones de color, de hecho, los resultados cromáticos no fueron vinculados a este método, salvo para referencia en las tabletas recubiertas específicas como el CD N° 28, como se explicará. La medida especular fue añadida con la intención de vincular las deformaciones superficiales, y determinar la posibilidad de la introducción de las fibras ópticas dentro del bombo de recubrimiento e idear otras soluciones técnicas alternativas. También se tuvo la intención de trabajar con los LEDs (LED: *Ligth Emmitting Diode*) concentrados sobre la superficie, que, de hecho, produjo resultados interesantes debido a la concentración de la luz en un área muy pequeña.

Las mediciones se realizaron con luz especular, con el espectrómetro Avantes®, con el iluminante D65, 2°, mediante la iluminación con los LEDS a 45° de geometría de medición sobre muestras recubiertas con diferentes pigmentos (Tabla 18), en una plataforma especialmente diseñada para la ocasión. La evaluación de los datos de los atributos cromáticos fue realizada directamente con el Software del Avantes® en la posición de análisis de color.

Tabla 18

Pigmentos de tabletas utilizadas en las pruebas de reflectancia especular.

| Mezcla con Pigmento(s) | N° Muestras/t | Intervalos de | Desde | hasta |
|--|---------------|---------------|--------|---------|
| Óxido Férrico Amarillo | 20 uds | 10 min | 10 min | 120 min |
| Rojo C&D N° 28 | 20 uds | 10 min | 10 min | 120 min |
| Azul FD&C N°1 con Amarillo Tartrazina | 20 uds | 10 min | 10 min | 120 min |

Las primeras pruebas fueron realizadas en una mezcla de recubrimiento, que contiene “óxido férrico amarillo”, la cual tiene una apariencia amarillenta pastel; fue seleccionado por su difícil manejo para los operadores de recubrimiento, pues la variación de las tonalidades es de difícil distinción durante el proceso de recubrimiento.

Cada una de las muestras fue medida en tres puntos distintos. Los análisis de las muestras fueron analizados con el software STATISTICA 8.0 ®.

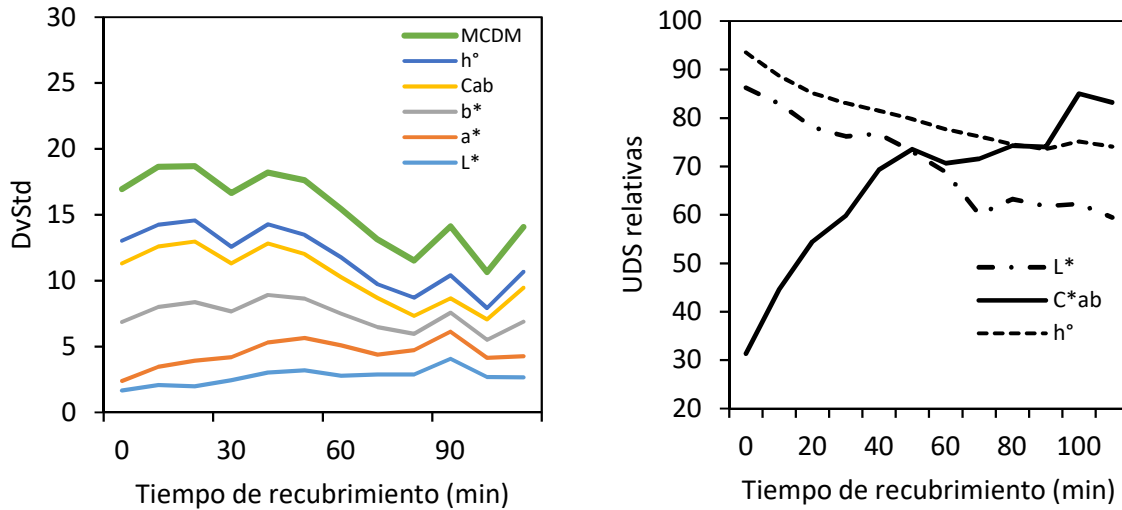


Figura 90. (Iz) Evolución de la DvsTd y el MCDM a lo largo del proceso de recubrimiento. La línea de tendencia más próxima es polinómica donde el MCDM; y (Der) Evolución de las coordenadas cromáticas L^* , C^*ab , y h° para el colorante óxido férrico.

El seguimiento de las coordenadas a^* y b^* de las muestras con Óxido Férrico Amarillo muestran ambas un comportamiento ligeramente asintótico casi lineal en a^* y logarítmico en la coordenada b^* en el segmento de 10 min a 60 min, donde las cara lisa y ranurada prácticamente no presentan diferencias. La evolución de las coordenadas cromáticas de las muestras recubiertas con Óxido Férrico Amarillo muestra comportamientos asintóticos en todas sus coordenadas (Figura 90 Der).

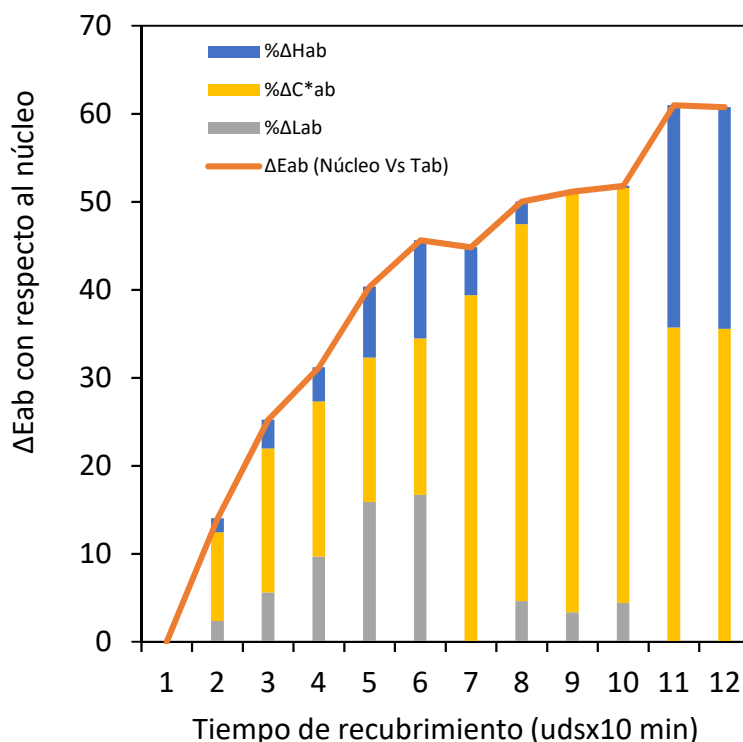


Figura 91. Comportamiento del ΔE_{ab} a lo largo del proceso de recubrimiento Óxido Férrico (Amarillo), tomadas de 20 muestras por cada 10 min.

Se detectaron diferencias entre la cara ranurada y la cara lisa, un evento no esperado, que en esta investigación será objeto de análisis más adelante.

Las diferencias de color ($\% \Delta L^*_{ab}$; $\% \Delta C^*_{ab}$; $\% \Delta H$) tomadas como porcentaje del ΔE_{ab} muestran una tendencia exponencial ligeramente asintótica (Figura 91), que, aunque no es muy cercana, lo que se denota es principalmente el comportamiento asintótico del % con respecto al valor del ΔE_{ab} de la claridad (L^*).

Se comparan los resultados de la aplicación de las fórmulas de color ΔE_{ab} con ΔE_{00} en las tabletas recubiertas con óxido férrico amarillo (Figura 92 Iz). También se evalúa la correlación característica de las coordenadas a^* y b^* (Figura 92 Der).

Las diferencias entre la cara ranurada y la cara lisa no son apreciadas en las coordenadas a^* y b^* , (o en el Cromo) sin embargo en la Claridad (L^*) las diferencias son consistentes a lo largo del proceso de recubrimiento. Este resultado, fue el detonante para que se desarrollaran más pruebas, para verificar este comportamiento inesperado en los resultados con diferencias entre las mediciones con la reflectancia especular.

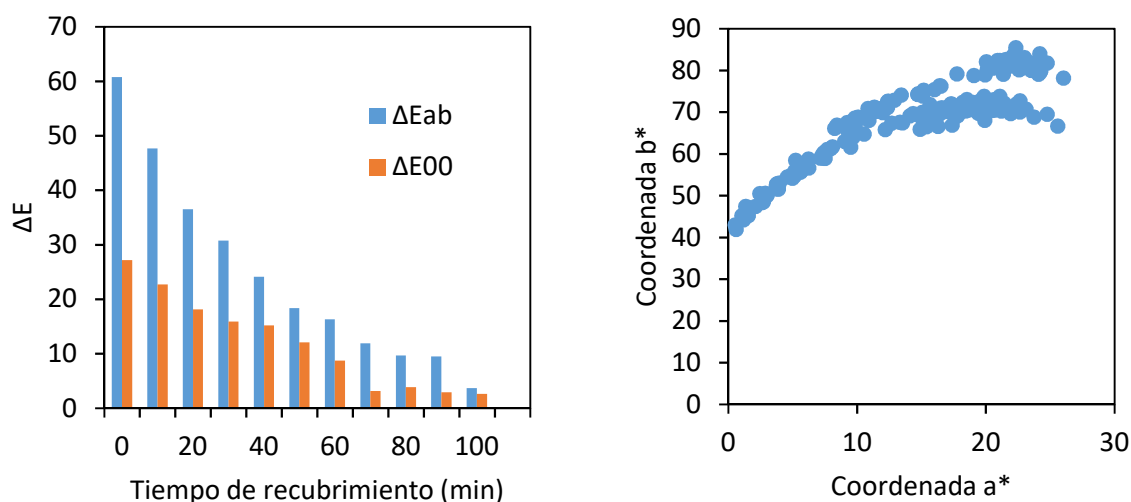


Figura 92. (Iz) ΔE_{ab} vs ΔE_{00} con respecto al color máximo; y (Der) Evolución de las coordenadas a^* y b^* a lo largo del proceso de recubrimiento con óxido férrico.

Los análisis de las caras recubiertas y ranuradas revelan ciertas diferencias, que suscitan dudas acerca de los resultados que se están obteniendo con el Avantes®, de ahí que se determinó que los resultados con estas pruebas pueden estar brindando resultados no deseados al utilizar las mediciones especulares de reflectancia.

Los resultados de dirigir la fuente de luz mediante una fibra óptica directamente sobre la superficie de la tableta pueden estar afectando las lecturas, y afectando la superficie de las tabletas, especialmente si el pigmento es sensible a la luz. En este caso se recomienda el uso de la esfera integradora.

La evolución de la coordenada b^* (eje amarillo azul) de las tabletas recubiertas con Amarillo Tartrazina y Azul FD&C N°1 es prácticamente la misma. Al final de los 30 min, 100 min y 110 min se nota alguna diferencia, pero no parece sistemática. Las desviaciones típicas ($DvStd$) son consistentes en ambas.

El ΔE_{ab} de las tabletas recubiertas con Azul FD&C N°1 y Amarillo Tartrazina, presenta unas diferencias aproximadas a 3,5 Unidades CIELAB mucho menores que con el óxido férrico (Figura 92). Aunque se demostró que existen diferencias en ambas caras, los resultados no son concluyentes y es necesario profundizar en la investigación de las causas.

Se requiere validar los resultados, debido a dudas razonables acerca de la evolución de los datos, en contraposición con dos diferentes métodos de medición, también se evalúa el hecho de que anteriormente las mediciones con el espectrofotómetro Avantes® pudieran estar afectando las muestras.

Acercas de las diferencias detectadas con luz especular de las caras liza y ranurada, es importante señalar que muchas tabletas farmacéuticas cuentan con una ranura para facilitar su fraccionamiento, y facilitar su deglución cuando es necesario. Ahora bien, en un proceso de recubrimiento, ambas caras reciben la aspersion de la mezcla de recubrimiento, aunque no necesariamente en la misma proporción, debido, precisamente a la aleatoriedad de los

movimientos en la cama de tabletas en el bombo de recubrimiento, y la propia aspersion que se realiza por el sistema de alimentación de la mezcla de recubrimiento.

En un eventual reconocimiento visual del estado del recubrimiento en el bombo, mientras gira, se requiere que haya una claridad acerca de las posibles diferencias que se puedan detectar en las tabletas, de ahí que la investigación de cómo ocurre esto, será el siguiente objeto de estudio, que también involucra distintos instrumentos de medición.

La situación mencionada, sobre las diferencias en ambas caras, durante el proceso de recubrimiento, fue un resultado no previsto que requirió incluso varias pruebas con diferentes pigmentos, para aclarar lo que se estaba presentando, y determinar su importancia en un eventual sistema de reconocimiento visual durante el proceso de recubrimiento.

Sobre las mediciones realizadas al pigmento Rojo FD&C (de apariencia lila), es necesario aclarar, que este no es un pigmento diseñado para ser comestible, sin embargo, algunas drogas las utilizan para distinguirlas en sus empaques. La importancia de las pruebas con este pigmento radica en el manejo de pigmentos no convencionales dentro de la gama de opciones para el recubrimiento de tabletas. Este pigmento brinda algunas características organolépticas a las tabletas que pudieran ser de utilidad en campos específicos, sin embargo, su delicado uso y el desconocimiento del comportamiento a lo largo del proceso de recubrimiento hizo que se seleccionara para esta prueba.

La comparación de los niveles de recubrimiento por medio de la fórmula SCTV entre las tabletas recubiertas con el pigmento Óxido Férrico Amarillo y el pigmento Rojo C&D N° 28 permite evaluar la aplicación de la fórmula en los casos de estos dos recubrimientos (Figura 93).

La evolución del ΔE_{00} con respecto al valor inicial (núcleo) y contra del valor final de las tabletas recubiertas con Óxido Férrico Amarillo y el rojo C&D N° 28 muestran una tendencia poco definida sin ser totalmente asintótica (Figura 94).

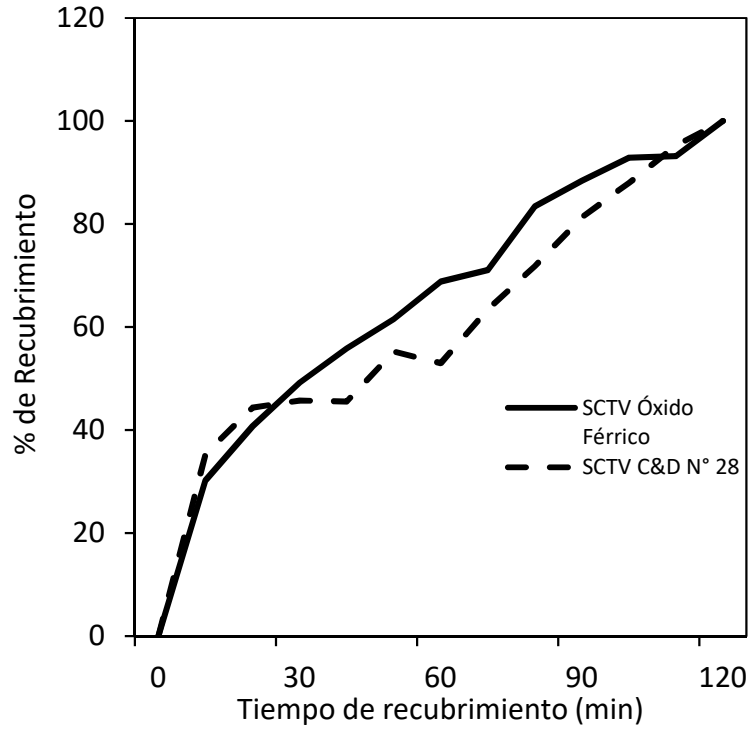


Figura 93. Análisis comparativo de la aplicación de la fórmula SCTV para evaluar el nivel de recubrimiento entre el Óxido Férrico y el Pigmento Rojo C&D N° 28.

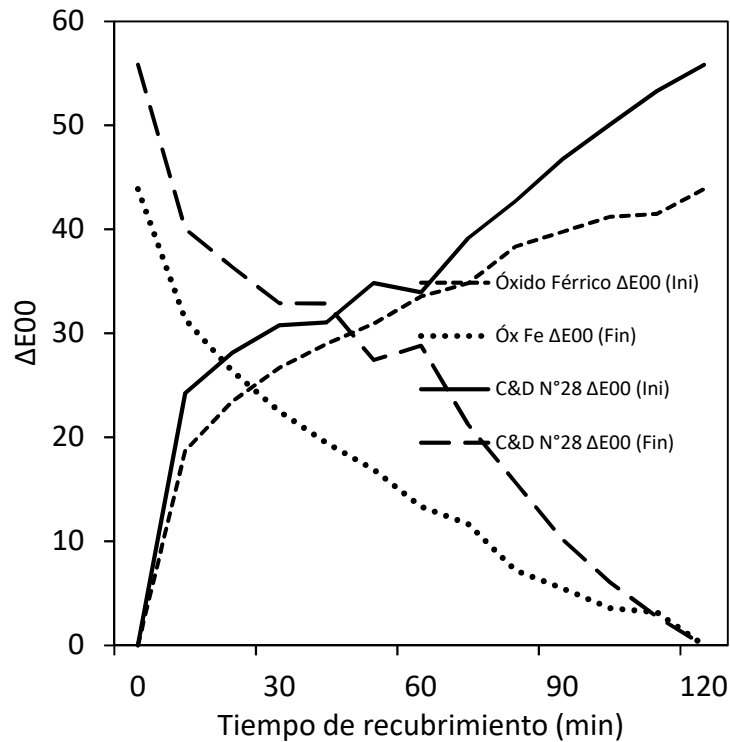


Figura 94. Comparación de la aplicación del $\Delta E00$ contra el valor inicial y el color final en las tabletas recubiertas con Óxido Férrico (Amarillo) y el pigmento C&D N° 28.

Al realizarse las mediciones espectro fotométricas sobre los comprimidos recubiertos con Rojo D&C N° 28, se detectaron cambios en la superficie de las tabletas, que presentaba puntos decolorados específicos en toda la serie de tabletas. Tomando en cuenta que no se halló en la literatura del pigmento utilizado, registros de incidentes similares, y que, al ser analizadas visualmente en el laboratorio de farmacia de la UCR, se comparó con las tabletas de control del mismo lote resguardadas en este laboratorio, notándose que no tenían las mismas características de la decoloración que presentan las anteriores.

A respecto se formularon las siguientes hipótesis sobre el incidente: (1) El pigmento puede estar sufriendo una degradación que no fue detectada hasta que se introdujo a producción (esta hipótesis se debilita por el hecho que las muestras de control no presentan el mismo fenómeno de degradación; (2) La humedad o la presencia de hongos se presentan como poco probables; (3) Los efectos de la manipulación de las tabletas en el ITCR se presentan como la causa más probable de la degradación. La intensidad del rayo luminoso del AVANTES ® puede estar afectando la superficie de las tabletas, y básicamente se desconocen los efectos de la luz concentrada sobre la superficie pigmentada de las tabletas en estudio. Se desconoce si este mismo fenómeno puede afectar otras muestras analizadas con anterioridad.

En los resultados del seguimiento evolutivo a lo largo del proceso de recubrimiento con el pigmento C&D N° 28, para esclarecer acerca de las decoloraciones detectadas, se determinó que (a) En los análisis micrográficos no se encontraron cambios superficiales que pudieran denotar las decoloraciones, de lo que se concluye que es un incidente que solo involucra el pigmento; (b) La revisión de los protocolos de laboratorio no arrojó resultados adversos; (c) Los saltos en las tres coordenadas alrededor del minuto 50 y 70 muy probablemente muestran los efectos anteriores y posteriores a una homogenización que se realizó en el minuto 60, debido a la obstrucción de las boquillas de aspersión. Esto implica que de los análisis cromáticos se pueden deducir situaciones del proceso como las mencionadas.

No está claro como deducir, a partir de las mediciones cromáticas, posibles afectaciones del sistema de medición a la superficie de las tabletas farmacéuticas (como en el caso del incidente registrado).

La afectación de las muestras, por parte de la fuente de la luz, en los pigmentos utilizados durante las pruebas con luz especular, significó la emisión de una advertencia sobre la necesidad de verificar el grado de afectación de los instrumentos sobre las tabletas. El uso de la esfera integradora será un atenuante cuando se esté utilizando un instrumento como el Avantes®.

La sensibilidad de las muestras a la luz de los LEDs es una de las precauciones que deben ser tomadas en cuenta para el análisis de muestras.

Finalmente se suspendieron las mediciones posteriores con el espectrofotómetro AVANTES ®, con luz especular, por sospechas de alteración superficial de los pigmentos que pudieran estar sesgando las mediciones.

Finalmente, al concluir las pruebas realizadas con luz especular, se determinó que los resultados de la medición de reflectancias con luz especular no fueron consistentes entre sí, las curvas de SCTV fueron casi lineales y no reportaron asintoticidad útil para la

investigación. Aun así, en este caso las diferencias de las caras lisa y ranurada pudieron ser evidentes lo que fue menos evidente con la luz difusa.

Si bien en algunos pigmentos como en el óxido Férrico Amarillo se logró una curva asintótica razonable (Figura 93), no fue consistente en los otros pigmentos.

La luz especular se dispersó en forma muy desigual no teniendo un aporte consistente con los resultados esperados en la evolución de las coordenadas cromáticas en la mayoría de los pigmentos utilizados.

La evolución de las coordenadas cromáticas en el eje de las a^* y las b^* contrastadas entre si son una huella característica que puede distinguir de cual pigmento se trata, y en el caso de las mediciones realizadas se evidenció, aunque con diferencias con respecto a las mediciones difusas que permitieron uvas más claras.

Las curvas del ΔE_{00} y el SCTV son aplicables en el caso de la luz especular, aunque las tendencias asintóticas no sean tan claramente distinguibles con respecto a las mediciones con luz difusa, y contrastadas contra imágenes calibradas (como se verá en el siguiente apéndice H).

Las tendencias de las curvas de las coordenadas cromáticas y el SCTV salvo en casos muy particulares no son consistentes y no pueden ser tomadas como referencias para el estudio de tendencias en este caso. De ahí que se descarte una aproximación de tendencias con luz especular.

Las diferencias de las caras lisas y ranuradas reportadas con las mediciones especulares no son reproducibles (como se verá en estudios posteriores) con luz difusa o con los análisis del DigiEye®. Lo que sugiere que una posible medición con fibras ópticas del lecho fluido pueda que no sea la mejor solución para la evaluación de los procesos de recubrimiento.

La afectación superficial de las tabletas con C&D N° 28, sugiere que la utilización de luz de láseres o Leds en forma concentrada sobre las tabletas tiende a degradar los pigmentos, algunos en forma más evidente que en otros, por lo que la solución de las mediciones especulares de reflectancia no es recomendable.

Apéndice H

Seguimiento evolutivo de variables cromáticas con imágenes calibradas

Los atributos visuales, y en especial el color tienen un papel importante en la determinación de la aceptación y control cualitativo de las tabletas farmacéuticas. Adecuadamente vinculados a otras variables del proceso de recubrimiento, pueden alcanzar un protagonismo clave para lograr los objetivos funcionales en la ingeniería de los recubrimientos.

El objetivo en esta etapa de investigación, es determinar el comportamiento de las variables cromáticas en la superficie de las TFR (TFR: *Tabletas Farmacéuticas Recubiertas*), a lo largo de los procesos de recubrimiento, utilizando el sistema CIELAB, con base en imágenes calibradas obtenidas a través del sistema DigiEye®. A diferencia del ítem anterior, en este tipo de imágenes no podemos obtener valores de reflectancia, por lo que la mayoría de las teorías estudiadas anteriormente no aplican en este contexto.

La importancia de la caracterización del comportamiento de las variables cromáticas durante el proceso de recubrimiento mediante imágenes calibradas, radica en que la captura de imágenes del lecho fluido de tabletas, técnicamente no debería representar mayores dificultades, para una solución operativa, pues en el mercado existe una amplia oferta de soluciones con alta resolución, y a altas velocidades para ambientes confinados como el que nos ocupa.

Caracterización de los atributos cromáticos de los núcleos

Las coordenadas cromáticas de los núcleos utilizados para las pruebas, son blancas por sus componentes especialmente seleccionados para tal fin, cuyas coordenadas cromáticas se sitúan alrededor de $L^*:90$; $a^*:-30$; $b^*:3,5$, lo que los convierte en una superficie base de referencia, para determinar la progresión de las coordenadas cromáticas a lo largo del proceso de recubrimiento.

El estudio de los núcleos, al no tener componentes pigmentados permite separar el valor del blanco (color inicial) mediante sus coordenadas cromáticas, y determinar cómo podrían influir en las tabletas cuando están siendo recubiertas. En esta prueba se espera identificar las variables que surgen en diferentes secciones de los núcleos.

El estudio presentado identifica el comportamiento de las coordenadas cromáticas en un grupo de 21 muestras de núcleos, extraídas al azar, cada una de ellas fue analizada en su cara lisa, en su cara ranurada, de canto al centro, y el canto al tercio superior.

Los valores del MCDM (Figura 95) medido en sus distintas posiciones, revela que la variabilidad del “blanco” dentro de la propia tableta mantiene diferencias, aunque no son muy elevadas, son diferencias que podrían tener algún protagonismo en una lectura muy precisa. El MCDM más alto de los núcleos es de 1.81 unidades CIELAB, los valores de las mediciones en los cantos de los núcleos son sin embargo menores (Figura 95).

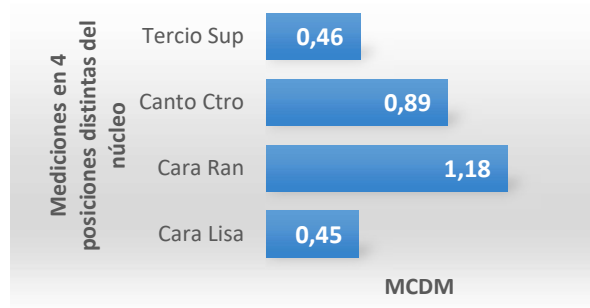


Figura 95. MCDM del núcleo medido en sus distintas posiciones.

Posteriormente se procede a calcular la diferencia de color mediante CIELAB con respecto a los valores de la cara lisa, y se mide el MCDM (Ecuación 125).

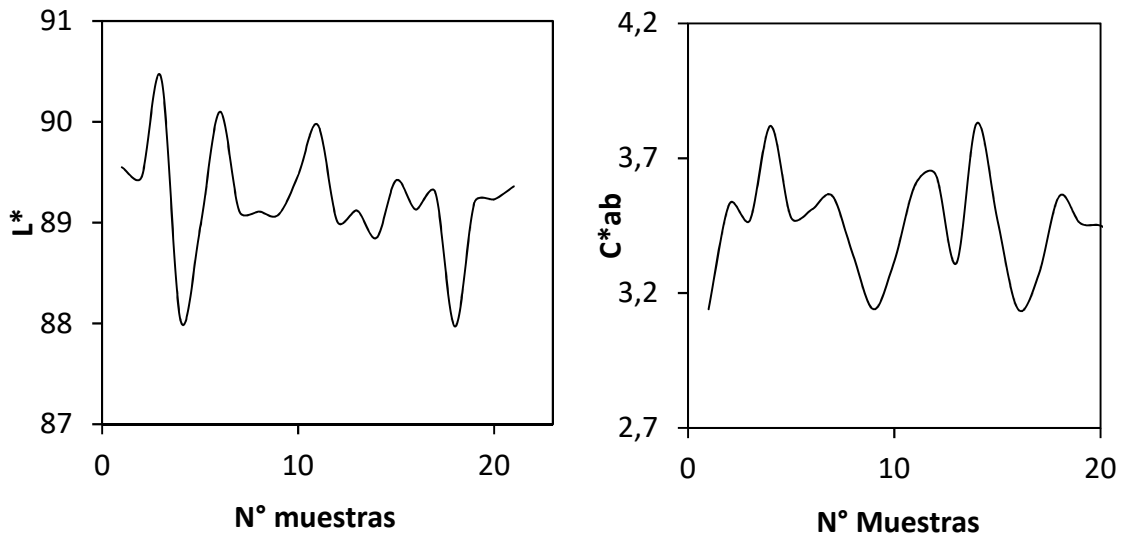


Figura 96. Medición de (Iz) la Claridad (L^*) en 21 muestras, $DsvStd$ 0,57, promedio 89,23; y (Der) el Cromo (C^*ab), $DsvStd$ 0,19 promedio 3,45.

Salvo por un valor extraordinario en la muestra N° 6, los valores CIEDE2000 entre la cara ranurada y la lisa de los núcleos osciló alrededor de 1, lo que significa que no es perceptible a simple vista.

Los valores de los cantos con respecto a la cara lisa oscilan entre 4 y 6 unidades CIELAB con algunos puntos extraordinariamente altos. La variación de la Claridad es un poco mayor al Cromo (Figura 95 Iz)

Siendo las diferencias dadas en los cantos, y al mantenerse en forma persistente, puede denotar la distribución diferenciada en cada una de las partes.

Recubrimiento con Amarillo FD&C N° 6

Los núcleos y la suspensión de recubrimiento cuyo componente de color fue el colorante FD&C N° 6, de apariencia naranja, el cual es un colorante azoico conocido como sunset yellow o amarillo ocaso, que en Europa se designa con el código E-110, fueron especialmente desarrollados en el laboratorio de Industria Farmacéutica de la UCR. Las pruebas de laboratorio fueron realizadas en la Universidad de Sevilla, en el laboratorio de color del departamento de Bromatología, en un DigiEye®, los análisis de los resultados fueron realizados por el equipo formado por los profesores de la Universidad de Sevilla, Universidad de Granada y el autor de la tesis. El resultado fue objeto de publicación en la prestigiosa revista Color Research and Application (CR&A) (ver publicación adjunta).

Se han elaborado tabletas comprimidas y la mezcla de recubrimiento bajo las condiciones de producción y calidad reseñadas en el artículo resultante (Murillo, 2019).

Se realizaron medidas de color de cada uno de los lotes de 21 muestras extraídas en intervalos de tiempo de 10 min, usando para ello un equipo DigiEye®. Mediante las medidas con DigiEye® se efectuó un seguimiento offline del cambio de color de los núcleos conforme se van recubriendo por aspersion aleatoria en el interior del bombo giratorio (Figura 97).

En términos generales, la adición de un determinado material, o de sucesivas capas de distintos materiales sobre un determinado sustrato, va incrementando el espesor del recubrimiento y produce modificaciones del color inicial del sustrato (Collado, 2016). En trabajos previos se ha mostrado que el estudio de la evolución temporal del color, tanto como consecuencia de reacciones químicas específicas como por efectos del envejecimiento, es una herramienta de análisis objetivo que suministra información de interés en distintas aplicaciones (Melgosa M. H., 1997) (Melgosa M. P., 2001).

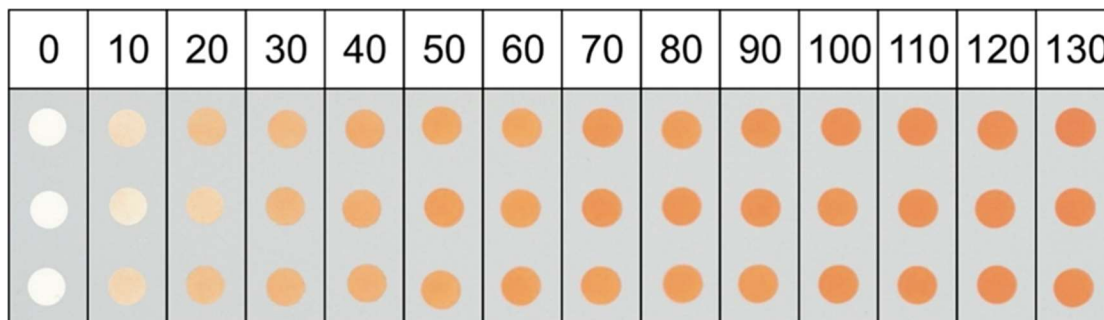


Figura 97. Imágenes de tres comprimidos aleatoriamente elegidos en distintos tiempos del proceso de recubrimiento, desde 0 min a 130 min en intervalos de 10 min (fila 1). Obtenidas con el equipo DigiEye® (fuente de luz D65, apertura f/6,3; tiempo de exposición 1/15)¹⁷.

En este trabajo se empleó el espacio de color CIELAB, usando tanto sus coordenadas cartesianas, a^* (rojo-verde), b^* (amarillo-azul) y L^* , como las correspondientes coordenadas cilíndricas C^*_{ab} y h_{ab} .

¹⁷ La reproducción del verdadero color de los comprimidos para distintos tiempos de recubrimiento es sólo aproximada.

Los tres atributos perceptivos principales, que pueden distinguirse en el color son la claridad, el croma y el tono (Melgosa M. R., 2000), motivo por el cual suele recurrirse a analizar los cambios en las coordenadas L^* , C^*_{ab} y h_{ab} más que los cambios de las coordenadas L^* , a^* , b^* . Para calcular la diferencia de color total entre dos muestras bajo unas mismas condiciones de observación (iluminante D65, observador patrón CIE 1931), usaremos también el espacio CIELAB (CIE Technical Committee 1-85, CIE 15 Technical Report Colorimetry 4ªEd, 2018). Dicha diferencia de color CIELAB (ΔE^*_{ab}) puede considerarse el resultado de las diferencias en claridad (ΔL^*), croma (ΔC^*_{ab}) y tono (ΔH^*_{ab}), (ver ecuaciones 103-106).

Como medida de la variabilidad del color, tanto entre los distintos píxeles de un único comprimido como entre el color promedio de un lote de 21 comprimidos, se utilizó el promedio de las diferencias de color respecto al color medio (MCDM) también en unidades CIELAB.

En condiciones óptimas de observación, el ojo humano es capaz de percibir diferencias de color en torno a 0,5 unidades CIELAB, tal como se requiere en algunas industrias concretas (Melgosa M. M., 2014). A título orientativo, en un trabajo reciente empleando muestras impresas en papel (Huang M. L., 2012) el tamaño medio de las diferencias de color justamente perceptibles por personas con visión normal del color es de 1,1 unidades CIELAB.

Considerando los distintos píxeles de la imagen de un comprimido, que el software del equipo DigiEye® permite analizar, la pregunta que surge es hasta qué punto el comprimido tiene o no un color uniforme. La falta de uniformidad en el color de un comprimido podría relacionarse con defectos de producción, si bien el hecho de que la superficie de los comprimidos no sea totalmente plana también genera ciertas variaciones de color, que se podría considerar como un error sistemático en las medidas. Puede hablarse del color medio de los píxeles correspondientes a la imagen de un comprimido y, a partir de ahí, considerar la variabilidad de color de los 21 comprimidos que se extraen del bombo cada 10 min a lo largo del tiempo total de recubrimiento (130 min).

La evolución (Figura 98 Der) de los valores típicos de L^*_{ab} , a^* , b^* , C^*_{ab} y h_{ab}° (en grados), también se indican los valores MCDM que exponen su comportamiento a lo largo del proceso de recubrimiento.

Se identificaron los resultados promedio de los 21 comprimidos extraídos en cada intervalo de tiempo (Figura 98 Der), con sus desviaciones típicas de las distintas coordenadas CIELAB y los valores de la MCDM en unidades CIELAB.

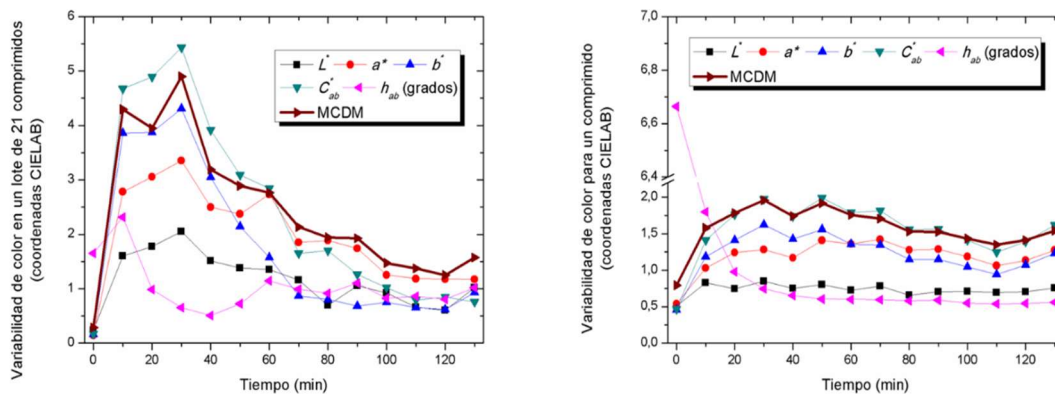


Figura 98(Iz) Desviaciones típicas de las coordenadas CIELAB del color promedio de los 21 comprimidos extraídos aleatoriamente del bombo de recubrimiento cada 10 min¹⁸.

Puede observarse que los núcleos blancos iniciales son extremadamente uniformes en color, con desviaciones típicas de las coordenadas CIELAB del orden de 0,5 unidades (excepto para el ángulo de tono h_{ab} , que tiene una alta desviación típica de $6,7^\circ$, si bien dicha variabilidad no es relevante, ya que en colores blancos el ángulo de tono está muy indeterminado, tomando valores muy variables), siendo la MCDM de 0,8 unidades CIELAB. Con el transcurso del tiempo de recubrimiento, la uniformidad de color del comprimido se mantiene estable y sigue siendo bastante buena, aunque es inferior a la de los núcleos iniciales, como demuestra el hecho de que (Figura 98 Iz) los valores de MCDM están por debajo de 2,0 unidades CIELAB.

La variabilidad (desviaciones típicas) de las distintas coordenadas CIELAB para los 21 comprimidos de cada lote se representa en la Figura 98-B, donde también se han representado los valores de la MCDM en coordenadas CIELAB.

Puede observarse que el color medio de los 21 núcleos iniciales (tiempo 0 min) es muy similar, pero en las extracciones a 10 min, 20 min y 30 min la variabilidad de color de los 21 comprimidos se incrementa muy notablemente, con valores de MCDM en torno a 4,0 o 5,0 unidades CIELAB, tendiendo después a decrecer hasta situarse finalmente por debajo de 2,0 unidades CIELAB, que es aproximadamente la variabilidad de color entre los píxeles de un único comprimido (Figura 98 Der).

Por tanto, al inicio del proceso de recubrimiento hay diferencias de color bastante importantes entre unos comprimidos y otros, que afortunadamente se van reduciendo conforme transcurre el proceso, de modo que al final del mismo (130 min) la variabilidad de color de los 21 comprimidos es pequeña y similar a la de los distintos píxeles de un único comprimido (i.e. MCDM inferior a 2,0 unidades CIELAB).

Se puede suponer que al inicio del proceso de recubrimiento hay algunos núcleos que están más expuestos a la aspersion que otros, lo que origina altas diferencias de color entre

¹⁸ Se indican también los valores de MCDM en unidades CIELAB; y (Der) Valores de las coordenadas cromáticas L^* , a^* , b^* , a lo largo del proceso de recubrimiento también se incluye el Croma (C^*ab), el ángulo de tono h° (en grados) y las medidas MCDM.

distintos núcleos (MCMD en torno a 4,0 o 5,0 unidades CIELAB); dichas diferencias se van reduciendo conforme el tiempo avanza y el proceso de rociado sobre los núcleos puede considerarse verdaderamente aleatorio.

Considérese ahora cómo evoluciona el color promedio de los 21 comprimidos de cada lote a lo largo del tiempo de recubrimiento.

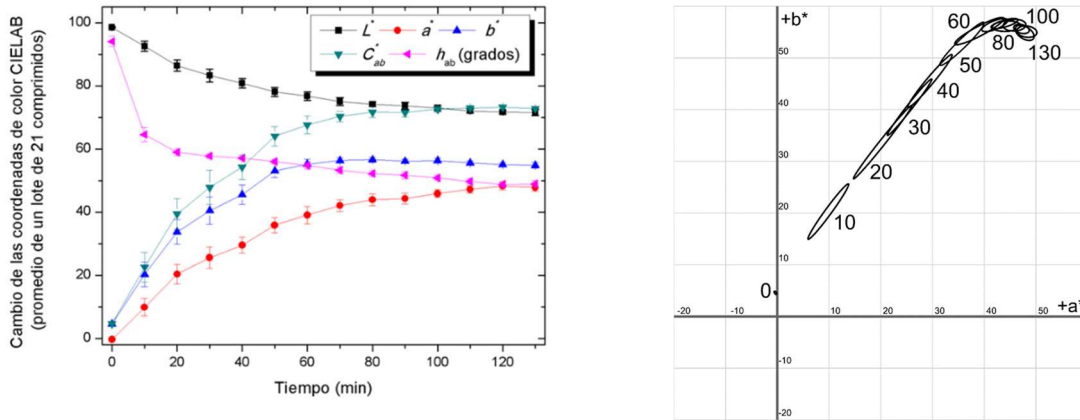


Figura 99 (Iz) Evolución temporal del color promedio de los 21 comprimidos de cada lote, considerando distintas coordenadas CIELAB; y (Der) Evolución del color promedio de los 21 comprimidos en el plano $a^* b^*$ de CIELAB.

El color inicial de los núcleos a recubrir es muy blanco (Figura 99 Iz), ya que los valores de claridad L^* son próximos a 100 y los valores de las coordenadas a^* y b^* son muy próximos a 0. Las barras de error representan las desviaciones típicas correspondientes a la variabilidad de color de los 21 comprimidos.

Con el transcurso del tiempo de recubrimiento, la claridad L^* de los comprimidos va disminuyendo, mientras que las coordenadas a^* y b^* aumentan, siendo siempre los valores de b^* superiores a los de a^* .

Como consecuencia del cambio en las coordenadas a^* y b^* , el croma C^*_{ab} de los comprimidos aumenta con el tiempo de recubrimiento (o sea, los comprimidos son de un color cada vez más intenso) mientras que el ángulo de tono h_{ab} experimenta un leve descenso, manteniendo valores bastante estables comprendidos entre 50° y 60° aproximadamente (tonos anaranjados), si descartamos los valores que se obtienen en los tiempos de 0 min y 10 min, que no son relevantes por ser los comprimidos iniciales blancos, tal como indicamos previamente.

También, puede apreciarse cómo la evolución temporal de todas las coordenadas de color tiene una tendencia de tipo asintótico, cuya interpretación es que, después de un cambio de color importante durante los primeros momentos del recubrimiento, el color de los comprimidos tiende a estabilizarse, haciéndose prácticamente constante a partir de un cierto tiempo de recubrimiento.

La evolución temporal del color de los lotes de comprimidos (Figura 99 Der) considerando solamente el plano $a^* b^*$ de CIELAB (es decir, omitiendo el cambio en claridad L^*), teniendo ahora en cuenta la variabilidad de color de los lotes de comprimidos, que en este caso viene representada mediante elipses. En la figura 99 los números indican el tiempo de

recubrimiento transcurrido. Las elipses están centradas en el color promedio de los 21 comprimidos y su tamaño y orientación es tal que siempre contienen al menos el 85 % de las coordenadas de color de los 21 comprimidos de cada lote.

Los centros de cada elipse corresponden al color promedio de los 21 comprimidos en cada uno de los tiempos indicados, y las elipses contienen al menos el 85 % de las coordenadas de color de los 21 comprimidos.

Los núcleos iniciales ($t = 0$ min) tienen colores muy similares entre sí (Figura 99 Der) y próximos al blanco ideal ($L^* = 100$, $a^* = 0$, $b^* = 0$), pero para el tiempo $t = 10$ min el color es ya muy diferente al de los núcleos iniciales y además hay una considerable variabilidad de color entre los 21 comprimidos.

Esa alta variabilidad se mantiene también en tiempos posteriores, de manera que, por ejemplo, las elipses en $t = 20$ min y $t = 30$ min se solapan entre sí (como también ocurre en tiempos más elevados). La interpretación de este solapamiento es que habrían comprimidos cuya coloración no permitiría discernir si fueron extraídos del bombo de recubrimiento en $t = 20$ min o en $t = 30$ min.

Conforme avanza el tiempo, los centros de sucesivas elipses están cada vez más próximos entre sí, como corresponde al hecho de que el color de los comprimidos tiende a estabilizarse asintóticamente, como hemos indicado anteriormente.

Las elipses (Figura 99 Der) están orientadas en la misma dirección del cambio de color (como cabría esperar) y representan la variabilidad de color de los lotes de comprimidos, no la capacidad de discriminación de color (umbrales de discriminación) del ojo humano.

En el plano $a^* b^*$ de CIELAB, las elipses de discriminación cromática correspondientes al ojo humano tienen sus semiejes mayores orientados en la dirección radial (Melgosa M. H., 1994), por lo que son similares a las a la Figura 99 Der., aunque de tamaño considerablemente menor (Huang M. L., 2012).

En la Figura 99 Iz. también se indica la naturaleza de los cambios de color que suceden durante el proceso de recubrimiento, de modo que los distintos colores en cada barra muestran el porcentaje de diferencia en claridad, croma y tono (ver Ecuaciones 103, 104, 105, 106) dentro de la diferencia de color total.

Como puede observarse, las diferencias de color que se producen en el proceso de recubrimiento son principalmente diferencias de croma, con una pequeña contribución también de diferencias de claridad, y unas diferencias de tono que son casi constantes a partir de $t = 10$ min.

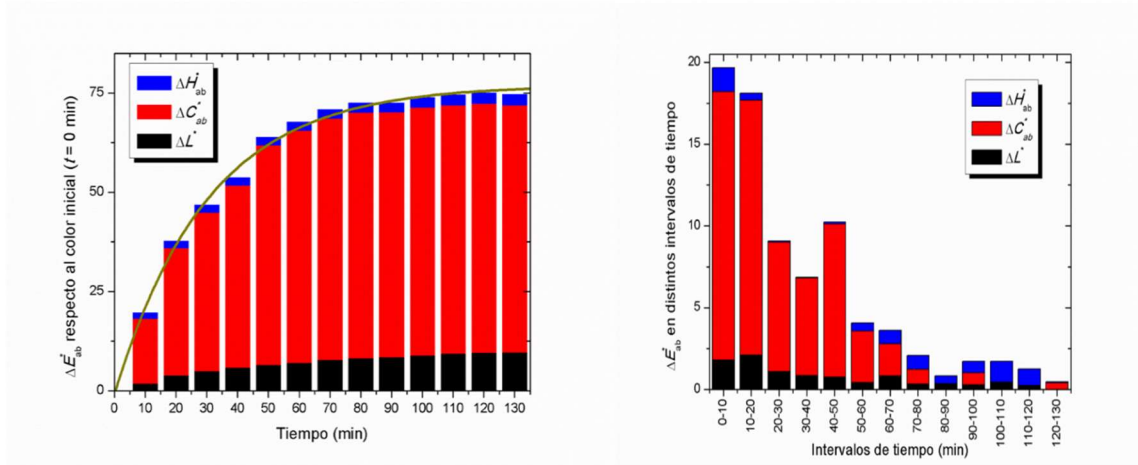


Figura 100 (Iz) Diferencias de color CIELAB de los comprimidos recubiertos durante un cierto tiempo, respecto del color inicial ($t=0$ min) de los núcleos¹⁹; y (Der) Diferencias de color CIELAB de los comprimidos durante sucesivos intervalos de tiempo de 10 min²⁰.

Estos resultados son consistentes con los mostrados (Figura 99 Iz), donde apreciábamos un incremento del croma que alcanza unas 70 unidades CIELAB, un descenso de la claridad de alrededor de 20 unidades CIELAB, y un cambio del ángulo de tono entre 50° y 60° aproximadamente (descartando los valores en $t=0$ min y $t=10$ min).

También, los resultados de la Figura 100 (Iz) son consistentes con los colores que se aprecian en los comprimidos, aunque la reproducción de los colores reales en la Figura 100 es sólo aproximada.

Las diferencias de color CIELAB entre los núcleos iniciales y los comprimidos recubiertos durante un cierto tiempo, tal como muestra la Figura 100 (Iz) donde hay una tendencia asintótica o de estabilización del color con el transcurso del tiempo, que se ajusta muy bien ($R^2=0,996$) a la siguiente función exponencial de 3 coeficientes (curva verde) en la ecuación 152.

$$\Delta E_{ab}^* = 77,0 - 77,9x^{\left(-\frac{t}{30,3}\right)} \quad (152)$$

Esta ecuación parece consistente con otras curvas de ΔE_{ab}^* , sin embargo, los cambios observados de un recubrimiento a otro, hacen suponer la existencia de alguna variable de ajuste, característico para cada pigmento utilizado.

¹⁹ Los tres colores en cada barra indican los porcentajes de diferencia de claridad, croma y tono en las diferencias de color totales. La línea curva corresponde al modelo indicado en la ecuación resultante

²⁰ Los tres colores en cada barra indican los porcentajes de diferencia de claridad, croma y tono en las diferencias de color totales.

El resultado de la utilizar el Amarillo FD&C N° 6 como base para la mezcla de recubrimiento, dadas sus características cromáticas resultó muy satisfactorio, cumpliéndose las expectativas de caracterización trazadas en la prueba.

La utilización del sistema DigiEye®, para la caracterización superficial de la evolución de las coordenadas cromáticas durante el proceso de recubrimiento, resultó acertada, pues tampoco se observaron afectaciones superficiales, y la iluminación homogénea para todas las tabletas resultó como un importante referente completamente objetivo, sin posibilidad de sesgos que podría resultar de la medición individual de cada tableta.

La utilización de herramientas de colorimetría avanzadas fueron clave en los resultados obtenidos, incluyendo la determinación de la fórmula de caracterización.

Recubrimiento con Rojo FD&C N° 40

El rojo FD&C N° 40 es uno de los colorantes más utilizados en las tabletas coloreadas comerciales, y los lotes suelen ser de grandes cantidades. En esta ocasión se produjo una cantidad extraordinaria de núcleos, de tal manera que se logró recubrir hasta 240 min continuos y se recogieron 21 muestras cada 10 min. Los objetivos trazados para la prueba consisten en identificar posibles incidentes de producción a lo largo del proceso de recubrimiento por medio de los atributos de color, determinar la evolución de la variabilidad de los atributos del color durante el proceso de recubrimiento, y determinar posibles diferencias cromáticas evolutivas entre las caras lisas y ranuradas.

La evolución del MCDM a lo largo del proceso de recubrimiento nos muestra como la uniformidad del color se va homogenizando (Figura 101-A), desde perceptible a simple vista (MCDM > 2,5) hasta prácticamente indistinguible (MCDM <1,5).

La evolución de la claridad (L^*) hace una pausa entre 110 min y 180 min, para continuar descendiendo hasta un valor de 55 unidades CIELAB. En este contexto se identifica la pausa que se realizó en esos minutos.

Las medidas de las coordenadas cromáticas de cada tableta realizadas en forma individual por el DigiEye® en cierta manera son resultado de la medición promedio de todos los valores de los distintos píxeles de la imagen de una sola tableta. Y hasta cierto punto uniformiza lo que es posible detectar en una sola tableta. De hecho, es una característica de cada tableta, la cual tiene mayor notoriedad en el inicio del proceso de recubrimiento.

Los resultados promedio de los 21 comprimidos extraídos en cada intervalo de tiempo (Figura 101 Iz), se han representado las desviaciones típicas de las distintas coordenadas CIELAB y los valores de la MCDM en unidades CIELAB.

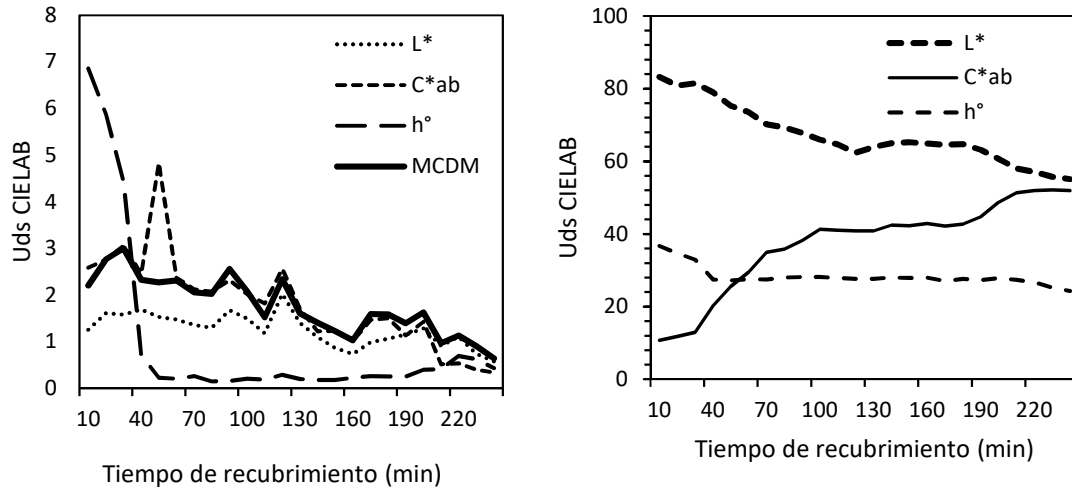


Figura 101 (Iz) Evolución de la DvStd y el MCDM a lo largo del proceso de recubrimiento (cara ranurada); y (Der) evolución de las coordenadas cromáticas de tabletas (cara ranurada) recubiertas con Rojo FD&C N° 40.

Si bien en este caso no se tienen los núcleos blancos de referencia, se sabe por las mediciones en otros lotes utilizando el mismo tipo de núcleos este es muy estable en color, con desviaciones típicas de las coordenadas CIELAB del orden de 0,5 unidades (excepto para el ángulo de tono h_{ab} , que tiene una alta desviación típica de 6.8° , si bien dicha variabilidad no es relevante, se sabe que en colores blancos el ángulo de tono está muy indeterminado, tomando valores muy variables), siendo la MCDM, a los 10 min entre 2,1 y 3 unidades CIELAB. Lo que probablemente en el núcleo se reduzca a niveles inferiores a 1 unidad CIELAB.

Se observa en la variabilidad del MCDM definida en los primeros 10 min (Figura 101-Iz) poco mayor a 2 unidades, un ángulo de tono cercano a las 7 unidades, reflejando el contraste del tono del Rojo FD&C N° 40 con el blanco subyacente del núcleo, la DsvStd de la Claridad (L^*) alrededor de 1,5 que es relativamente baja, la DsvStd del Croma alrededor de 2,5 unidades muy cercano al MCDM.

Al dar seguimiento a la variabilidad de cada comprimido, cerca del minuto 50, ocurren dos cosas a resaltar, la DvStd del ángulo de tono desciende a niveles cercanos a cero, hay un pico extraordinario en la Claridad probablemente debido a que, si bien ya se están consolidando la uniformidad en el color, existen muestras que reflejan aun espacios influenciados en el núcleo.

La variabilidad en las muestras se reduce al final del proceso a niveles de DvStd cercanos a 0,5 unidades, incluyendo el MCDM.

Ahora, para hablar del color medio de los píxeles correspondientes a la imagen de un comprimido y, a partir de ahí, considerar la variabilidad de color de los 21 comprimidos que se extraen del bombo cada 10 min a lo largo del tiempo total de recubrimiento (240 min).

La variabilidad (desviaciones típicas) de las distintas coordenadas CIELAB para los 21 comprimidos de cada lote se representa en la Figura 101 (Iz), donde también se han representado los valores de la MCDM en coordenadas CIELAB.

Puede observarse que el color medio de las 21 tabletas (tiempo 10 min) es muy similar, pero en los intervalos entre 30 min, 40 min y 50 min, la variabilidad de color de los 21 comprimidos se incrementa muy notablemente, con valores de MCDM en torno a 2,0 unidades CIELAB, tendiendo después a decrecer hasta situarse finalmente por debajo de 1,0 unidades CIELAB, que es aproximadamente la variabilidad de color entre los píxeles de un único comprimido.

Al inicio del proceso de recubrimiento hay diferencias de color bastante importantes entre unos comprimidos y otros, que se van reduciendo conforme transcurre el proceso, de modo que al final del mismo (240 min) la variabilidad de color de los 21 comprimidos es pequeña y similar a la de los distintos píxeles de un único comprimido (i.e. MCDM inferior a 0,5 unidades CIELAB).

Se puede suponer que al inicio del proceso de recubrimiento hay algunos núcleos que están más expuestos a la aspersión que otros, lo que origina altas diferencias de color entre distintos núcleos (MCDM en torno a 3,0 o 2,5 unidades CIELAB); dichas diferencias se van reduciendo conforme el tiempo avanza y el proceso de rociado sobre los núcleos puede considerarse verdaderamente aleatorio.

La DsvStd del Croma al inicio del proceso (10 min) es de alrededor de 1,5 que se reduce a cerca de 0,5 unidades al final del proceso con muy poca variación entre intervalos.

El color, descrito en sus diferentes coordenadas (Figura 101 Der) se tiende a concentrarse, y converger en puntos específicos conforme se acerca al final del proceso de recubrimiento. En las primeras etapas del proceso, a los 10 min las diferencias son amplias y más parecidas al blanco inicial subyacente de los núcleos.

El MCDM se redujo de ser apenas perceptible en los primeros minutos ($MCDM > 2,0$) a ser prácticamente imperceptible al ojo humano ($MCDM < 1,0$), y su variabilidad disminuye conforme avanzan los minutos de recubrimiento.

El MCDM medidos entre las caras lisa y ranurada si presenta diferencias no muy significativas, de hecho, los mayores valores que se aprecian entre los 50 min y los 80 min de recubrimiento son algo mayores a 0,5 unidades, lo cual es apenas perceptible, y hacia el final del proceso más allá de los 160 min ya no se distinguen una de la otra (Figura 101 Iz).

El ángulo de tono entre 50 min y 200 min muestra una tendencia lineal, y oscila entre 0,95 radianes y 1,15 radianes, esto es entre $53,5^\circ$ y $65,9^\circ$, en promedio $61,4^\circ$. Que se mantiene en los rojos respectivos.

La anomalía documentada durante el proceso, cuando las boquillas se obstruyeron en el lapso entre los 100 min y 180 min, el cual se detalla más adelante, se ven reflejadas en todas las coordenadas cromáticas en ese mismo lapso (Figura 101 Der), lo que puede considerarse como un buen indicador del proceso, en el cual también las variables cromáticas (especialmente el Croma y la Claridad) sirven como indicador de control y seguimiento del proceso de recubrimiento.

La curva parcialmente asintótica (interrumpida en el lapso de la anomalía) del Croma es especialmente significativa, pues muestra un crecimiento acorde con el proceso de recubrimiento. Si el periodo mencionado es extraído se notará la tendencia evolutiva continua del Croma.

Como consecuencia del cambio en las coordenadas a^* y b^* , el croma C^*_{ab} de los comprimidos aumenta con el tiempo de recubrimiento (los comprimidos son de un color cada vez más intenso) mientras que el ángulo de tono h_{ab} experimenta un leve descenso, manteniendo valores bastante estables comprendidos entre 27° y 28° aproximadamente (tonos rojizos), si descartamos los valores que se obtienen en los tiempos de 10 min y 30 min, que no son relevantes por ser los comprimidos iniciales casi blancos.

El ángulo de tono, tiene un comportamiento más lineal a lo largo del proceso de recubrimiento ($27-29^\circ$) y al final se inclina hacia los 22° aproximadamente.

La claridad al inicio del proceso es muy cercana al color del núcleo (Blanco), con valores superiores a 80, y el Croma (con las coordenadas a^* y b^*) cercanas a cero.

En la Claridad se aprecia un descenso menos pronunciado, entre los valores de 30 a 62 unidades es un descenso más bien lineal, entre las 120 y 190 unidades, y se estabiliza alrededor de 63 unidades, y luego continua su descenso casi lineal hasta situarse cerca de las 55 unidades.

Las curvas del Croma (C^*_{ab}) medidas entre la cara lisa y la cara ranurada (Figura 104 Iz) son prácticamente indistinguibles una de la otra, y muestran la misma configuración asintótica, interrumpida por el incidente documentado anteriormente mencionado, que en este caso se refleja en ambas caras por igual.

Los valores de la Claridad (L^*) tanto en la cara lisa como en la cara ranurada son prácticamente los mismos, al igual que los valores del ángulo de tono (Figura 104 Der).

Al mostrar las curvas de las coordenadas cromáticas L^* , C^*_{ab} y h° , tendencias casi idénticas de las caras lisas y ranuradas de las tabletas a lo largo del proceso de recubrimiento con FD&C N° 40, se puede concluir que para las muestras medidas en el DigiEye® de este recubrimiento, ambas caras son idénticas desde la perspectiva analítica de una imagen iluminada con luz difusa.

Los componentes de la fórmula $\Delta E^*_{ab} = \% \Delta L^*_{ab} + \% \Delta C^*_{ab} + \% \Delta H^*_{ab}$, cuyo mayor aporte es realizado por el ΔC^*_{ab} revelan una disparidad en la proporción a lo largo del proceso de recubrimiento (Figura 102), y es el componente que mayormente contribuye a su tendencia asintótica.

La evolución del ΔE^*_{ab} tiene una clara tendencia asintótica a lo largo del proceso de recubrimiento. Todas las variables incluidas muestran tendencia asintótica, pero como se mencionó es en primer lugar el Croma (C^*_{ab}) y en menor medida la Claridad (L^*) los que contribuyen a la asintoticidad de la curva ΔE^*_{ab} .

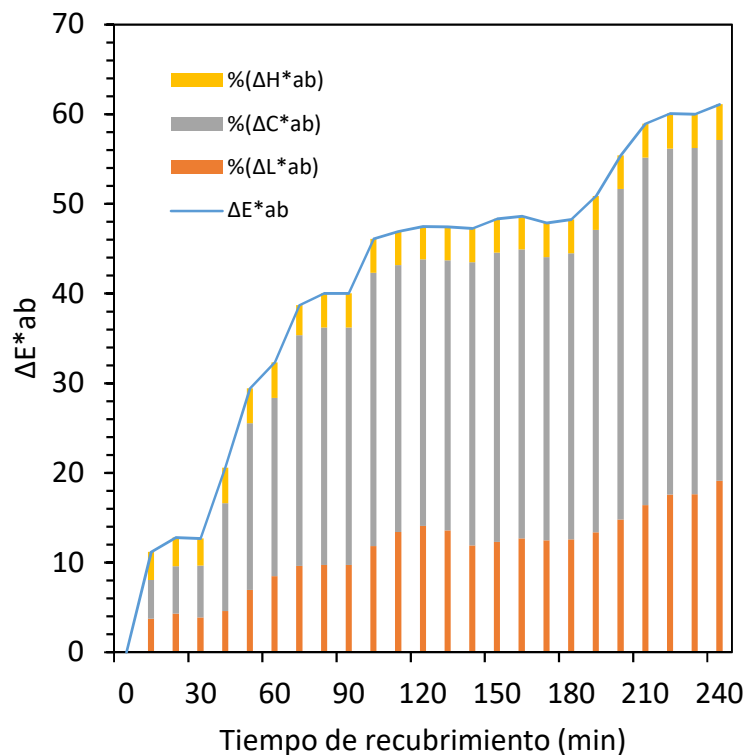


Figura 102 Evolución de las diferencias de color y los componentes cromáticos según fórmula $\Delta E^*_{ab} = \% \Delta L^*_{ab} + \% \Delta C^*_{ab} + \% \Delta H^*_{ab}$, del recubrimiento "rojo" FD&C N° 40, medidas en la cara lisa de las tabletas.

El incidente reportado, según la bitácora del día en que se procesó este lote, entre los 100 min y 180 min la boquilla de aspersion se bloqueó, y se reanudó el proceso normal después de ese incidente. Esta situación se reflejó en todas las mediciones realizadas (Figura 102). Probablemente el problema comenzó alrededor de los 80 min a 90 min.

El incidente alrededor de la interrupción de aspersion aleatoria como el documentado en el caso del proceso de recubrimiento de esta tableta, se ven especialmente reflejados en la Claridad (L^*), pero que también inciden en las coordenadas cromáticas a^* y b^* , lo que también se ve reflejada en las diferencias de color con respecto al valor inicial (Figura 102).

En el segmento de 50 min a 150 min extraído de las muestras se identifica una tendencia asintótica pronunciada, tanto en la cara lisa (Figura 103 Iz) como en la cara ranurada (Figura 103 Der).

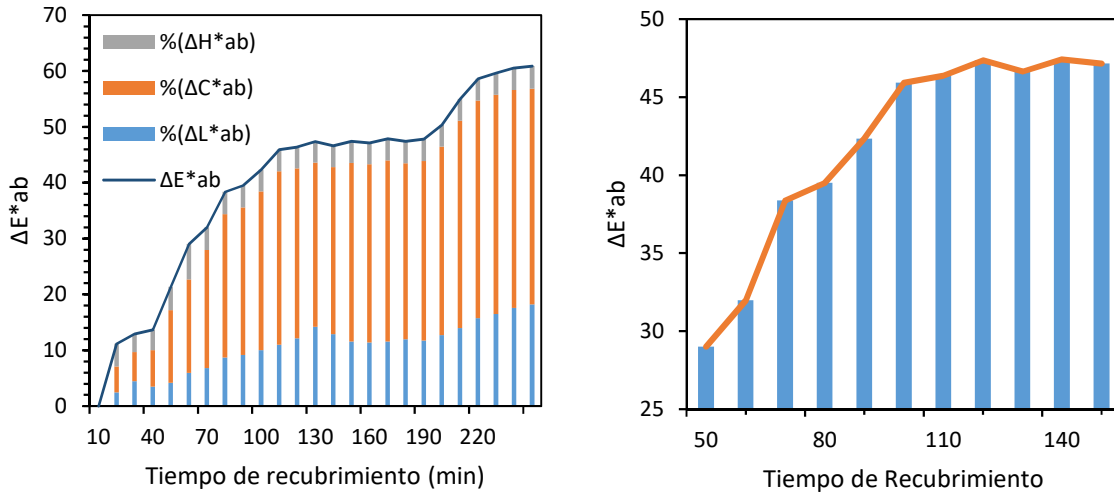


Figura 103 Evolución del recubrimiento FD&C N° 40, medidos por la cara ranurada (Iz) de 10 min a 240 min, y (Der) de 50 min a 150 min.

Al seleccionar los datos desde los 50 min a los 150 min (Figura 103 Der), medidos en la cara ranurada, se descubre la curva asintótica de tendencia polinómica de segundo orden con un R^2 muy cercano a 1.

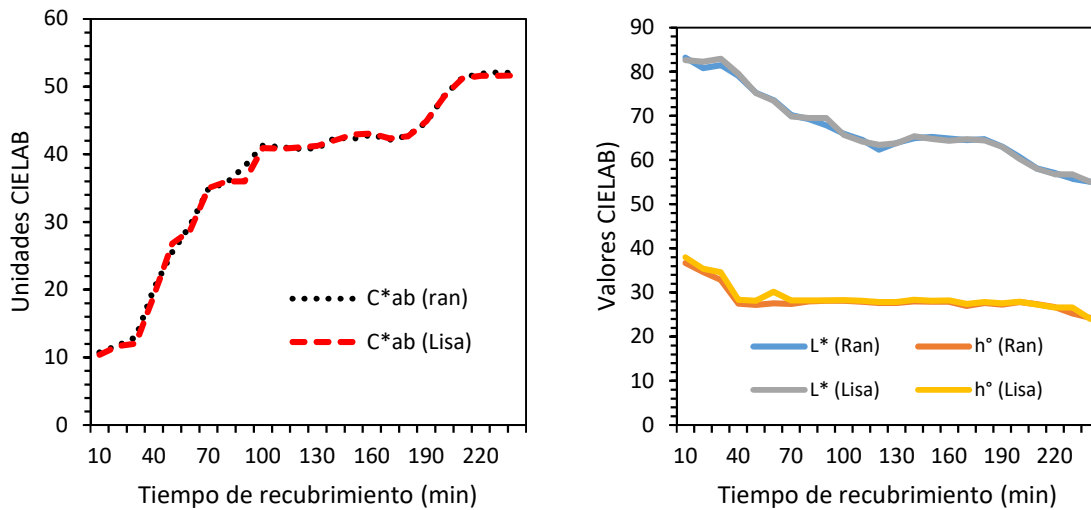


Figura 104 (Iz) Comparación del Croma (C^*ab) de la cara ranurada con la cara lisa; y (Der) las coordenadas de la Claridad (L^*) y el ángulo de tono (h°) de la cara ranurada vs la cara lisa de tabletas recubiertas con Rojo FD&C 40.

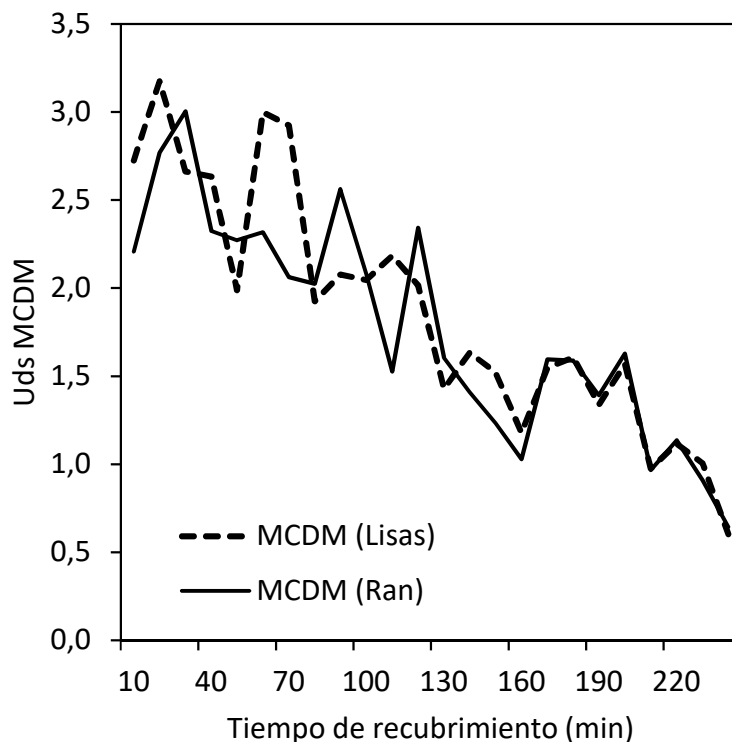


Figura 105 Comparación del MCDM de la cara lisa vs el MCDM de la cara ranurada de tabletas recubiertas con Rojo FD&C N° 40.

Los objetivos trazados para la prueba fueron cumplidos ampliamente. Las muestras extraídas del proceso de recubrimiento a lo largo de los 240 min que duró fueron suficientes para analizar y sacar las conclusiones necesarias, que respaldaron el estudio de los objetivos trazados.

Se perfilaron mediante las coordenadas cromáticas los incidentes documentados durante el proceso de recubrimiento, tanto el inicio como el final del mismo se perfilaron en las curvas del Croma (C^*_{ab}) y la Claridad (L^*) especialmente. En la curva de la diferencia de color mediante la fórmula ΔE_{ab} , como en sus componentes (ΔL^* , ΔC^*_{ab} y ΔH) en sus valores porcentuales también se identificó el incidente mencionado (Figura 104).

Las variabilidades de los atributos cromáticos medidos en unidades MCDM, como las DvStd de las coordenadas cromáticas perfilaron el comportamiento del proceso, y aquellos elementos que más influencia tuvieron a lo largo del proceso de recubrimiento, y denotaron la tendencia a la estabilización, desde sus inicios más inestables hacia el final mucho más controlado del proceso (Figura 105).

En cuanto a las diferencias de la cara lisa vs. la cara ranurada, si bien en las mediciones del MCDM se vislumbraron ciertas diferencias al inicio del proceso, lo cierto es que se demostró que desde la perspectiva de la medición a partir de imágenes calibradas en el DigiEye® e iluminadas con luz difusa (D65, 10°) no hubo diferencias perceptibles por lo que se concluyó en que estas no mostraban diferencias que pudieran concluir algún tipo de fenómeno, como se supuso en algún momento durante las mediciones especulares con el espectrofotómetro Avantes®.

Recubrimiento con OpaDry® II Azul

El análisis de la evolución de las coordenadas cromáticas se realizó en el producto comercial denominado Sildenafil® 100, que distribuye la compañía Calox; las mismas contenían el componente activo respectivo, el recubrimiento utilizado fue el OpaDry® II Azul. Se produjeron en una máquina AccelaCotta®. Para las pruebas se extrajeron 8 muestras cada 15 min, desde 0 min hasta 225 min de un lote normal de producción.

Los objetivos de esta prueba consistieron en aplicar en una producción industrial real, con tabletas de un formato distinto (tipo diamante) conteniendo componentes activos (API) comerciales. Se emplearon las pruebas de laboratorio que se aplican comúnmente a las pruebas de las tabletas en condiciones de laboratorio, como lo es el analizar la evolución de las tendencias cromáticas y la variabilidad de las mismas a lo largo del proceso de recubrimiento, analizar la aplicación de diferentes fórmulas de diferencias de color, determinar características particulares de la evolución de las coordenadas cromáticas, y evaluar la aplicación de la fórmula SCTV en un contexto de producción industrial. Algunos de los principales resultados se resumen en las figuras 106 a 109.

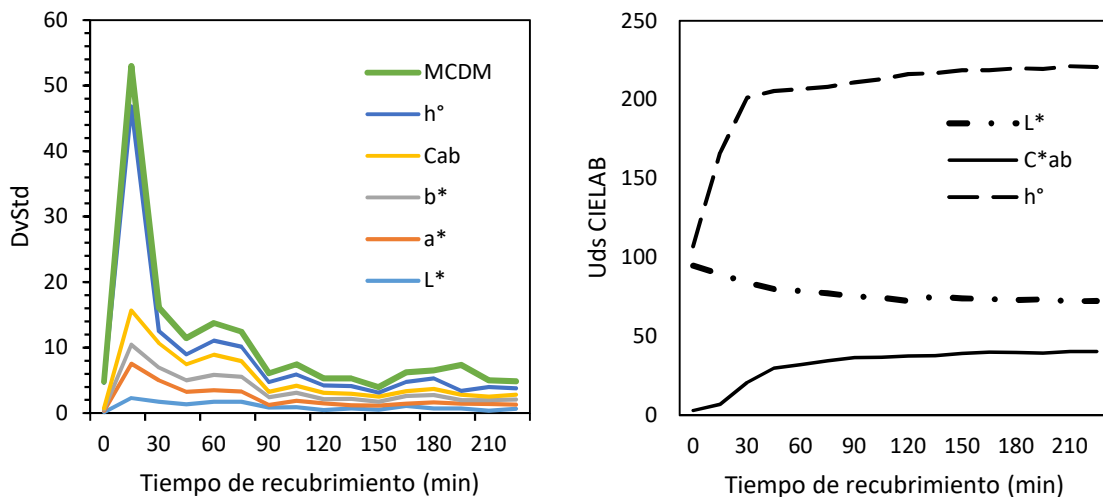


Figura 106 (Iz) Comparación de las Desviaciones estándares de los parámetros cromáticos h° , C^*ab , a^* , b^* , L^* con respecto al MCDM inter tableta cada 15 min; y (Der) Evolución de las coordenadas L^* , C^*ab y el ángulo h° con OpaDry II Azul.

Para analizar la variabilidad en el color de un único comprimido, se tomó en cuenta que las medidas de las coordenadas cromáticas de cada tableta realizadas en forma individual por el DigiEye® son resultado de la medición promedio de todos los valores de los distintos píxeles de la imagen de una sola tableta. Uniformizando en una sola tableta de Sildenafil® 100mg las medidas cromáticas.

Tal y como se ha hecho notar en las anteriores pruebas, la falta de uniformidad en el color de un comprimido podría estar relacionada con la aleatoriedad de la aspersión de la mezcla de recubrimiento, que es resaltada por el fondo blanco de los núcleos, especialmente al

inicio del proceso de recubrimiento. También pueden reflejar la rotación dentro del bombo de recubrimiento del equipo AccelaCotta®, así como evidenciar posibles defectos de producción de los núcleos, y el hecho de que la superficie de los comprimidos no sea totalmente plana, y su forma no es circular, también genera ciertas variaciones de color, los cuales podrían considerarse como un error sistemático en las medidas.

Los resultados promedio de los 8 comprimidos extraídos en cada intervalo de 15 min de tiempo se muestran en la Figura 106-Iz, donde se han representado las desviaciones típicas de las distintas coordenadas CIELAB y los valores de la MCDM en unidades CIELAB (Figura 106 Der).

La estabilidad de los núcleos blancos es evidente al inicio del proceso, con desviaciones típicas de las coordenadas CIELAB del orden de $< 0,5$ unidades siendo la MCDM en $0,22$ unidades CIELAB.

Las DvStd de las coordenadas cromáticas L^* , a^* , b^* (y por ende C_{ab}) y h° (Figura 106 Iz) en el núcleo son muy cercanas a cero.

Se observa en la variabilidad del MCDM definida en los primeros 15 min (Figura 106 Iz) poco mayor a 50 unidades, un ángulo de tono muy cercano, reflejando el contraste del tono del pigmento del OpaDry® II Azul con el blanco subyacente del núcleo.

La DsvStd de la Claridad (L^*) al pasar los primeros 15 min es cercana a 2,3 que es relativamente baja, la DsvStd del Croma si es mayor, alrededor de 6,99 unidades, aunque muy por debajo al MCDM. Las coordenadas a^* y b^* se mantienen por debajo de las 10 unidades de DvStd.

A los 30 min el descenso en los mayores valores es significativo, y a partir del minuto 90, $L^* < 1,0$ (quizás con la excepción en el minuto 165; $C^*_{ab} < 0,91$ en la mayor parte del proceso restante; y $h^\circ < 1,76$.

La variabilidad en las muestras se reduce al final del proceso a niveles de DvStd cercanos a $0,76$ unidades, el MCDM termina con $1,08$ unidades CIELAB.

Si lo que interesa es analizar la variabilidad del color en todo el lote, entonces es necesario considerar que el color medio de los píxeles correspondientes a la imagen de un comprimido y, a partir de ahí, considerar la variabilidad de color de los 8 comprimidos que se extraen del bombo cada 15 min a lo largo del tiempo total de recubrimiento (225 min).

La tendencia de las desviaciones estándar de las coordenadas cromáticas (Figura 106 Iz), y el MCDM son coherentes, la influencia del núcleo en los primeros datos se nota en todos los parámetros cromáticos, en especial en el ángulo h° . La reducción de la desviación estándar en todos los parámetros hacia el final del tiempo de recubrimiento coincide con la homogenización de los tonos y a la saturación de los datos.

La variabilidad (desviaciones típicas) de las distintas coordenadas CIELAB para los 8 comprimidos de cada lote se representa en una figura similar a la Figura 106 (Iz), donde también se han representado los valores de la MCDM en coordenadas CIELAB.

Puede observarse que el color medio de las 8 tabletas (tiempo 15 min) es muy similar, pero en los intervalos entre 30, 45 y 60 min la variabilidad de color de los 8 comprimidos se reduce muy notablemente, con valores de MCDM en torno a $12,0$ unidades CIELAB,

tendiendo después a decrecer hasta situarse finalmente por debajo o alrededor de 1,0 unidades CIELAB, que es aproximadamente la variabilidad de color entre los píxeles de un único comprimido.

Al inicio del proceso de recubrimiento hay diferencias de color bastante importantes entre unos comprimidos y otros, que se van reduciendo conforme transcurre el proceso, de modo que al final del mismo (225 min) la variabilidad de color de los 8 comprimidos es pequeña y similar a la de los distintos píxeles de un único comprimido (i.e. MCDM inferior 1,5 unidades CIELAB).

Se puede suponer que al inicio del proceso de recubrimiento hay algunos núcleos que están más expuestos a la aspersión que otros, lo que origina altas diferencias de color entre distintos núcleos (MCMD en torno a 5,0 o 7,5 unidades CIELAB); dichas diferencias se van reduciendo conforme el tiempo avanza (salvo para el minuto 15 donde el ángulo de tono hace la diferencia) y el proceso de rociado sobre los núcleos puede considerarse verdaderamente aleatorio.

La DsvStd del Croma al inicio del proceso (15 min) es de alrededor de 5,0, que se reduce a cerca de 1,5 o menos unidades al final del proceso con muy poca variación entre intervalos.

El color, descrito en sus diferentes coordenadas (Figura 106 Der) apenas se distingue su asintoticidad, especialmente en la Claridad (L^*) y el Croma (C_{ab}).

El MCDM se redujo de ser claramente perceptible en los primeros 15 min ($MCDM > 50,0$) a ser prácticamente imperceptible al ojo humano ($MCDM < 1,5$), y su variabilidad disminuye conforme avanzan los minutos de recubrimiento.

Concretamente, si nos referimos a la evolución temporal de los atributos de color, entonces es necesario mencionar que, el ángulo de tono a partir de los 30 min muestra una tendencia casi lineal, por encima de los 200 radianes. Que se mantiene en los azules respectivos; mientras que la evolución del Croma (C^{*ab}) tiene una clara tendencia asintótica exponencial cúbica. Como consecuencia del cambio en las coordenadas a^* y b^* , el cromas C^*_{ab} de los comprimidos aumenta con el tiempo de recubrimiento (los comprimidos son de un color cada vez más intenso) mientras que el ángulo de tono h_{ab} experimenta un leve ascenso, manteniendo valores bastante estables (entorno a los tonos azules), si descartamos los valores que se obtienen en los tiempos de 15 y 30 min, que no son relevantes por ser los comprimidos iniciales casi blancos.

El ángulo de tono tiene un comportamiento más lineal a lo largo del proceso de recubrimiento ($206-216^\circ$) y al final se estabiliza hacia los 220° aproximadamente.

La Claridad ($L^* \approx 99$) al inicio del proceso es muy cercana al color del núcleo (Blanco), con valores superiores a 90, descendiendo al final del proceso a alrededor de 72 unidades CIELAB, y el Croma igualmente (con las coordenadas a^* y b^*) cercanas a cero, termina al final del proceso en -30,57 y -26,29 respectivamente.

La interacción entre las dos coordenadas (Figura 107 Der) se presenta con una curva característica con valores acumulados cercanos al origen para ascender en forma casi lineal.

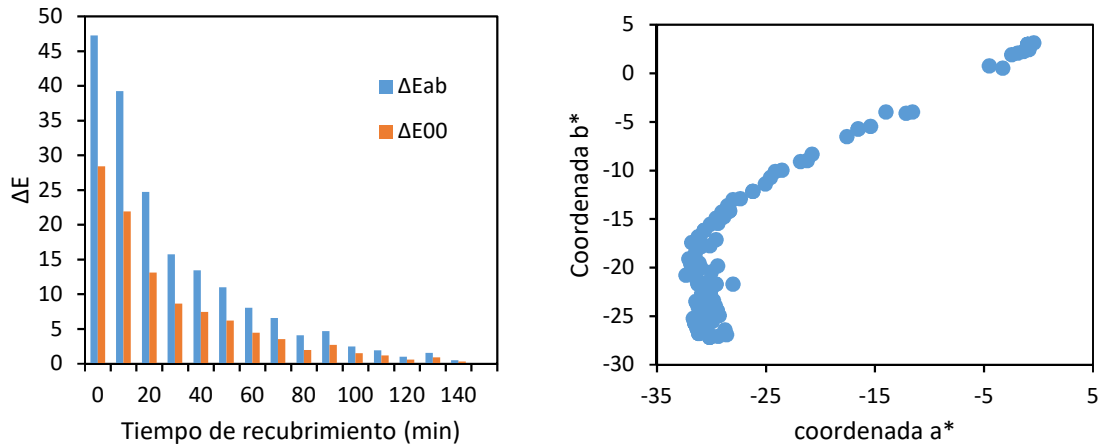


Figura 107 (Iz) Valores comparativos entre ΔE_{ab} y ΔE_{00} respecto al color máximo en las tabletas; y (Der) Evolución negativa de la comparación de las coordenadas a^* y b^* con OpaDry II Azul®.

La utilidad de la utilización tanto de la fórmula ΔE_{ab} como la fórmula ΔE_{00} en el contexto de una producción industrial como lo es la de Sildenafil® de 100mg (Figura 107 Iz) para efectos comparativos, la fórmula ΔE_{ab} sigue la misma tendencia polinómica de tercer orden. La relación de las coordenadas a^* y b^* (Figura 107 Der) tiene una curva característica muy particular cercana a una fórmula exponencial cúbica.

La utilización de la fórmula ΔE_{ab} como forma euclidiana más simplificada frente a la forma más sofisticada de ΔE_{00} a pesar de las diferencias obvias (Figura 107 Iz) puede ser un instrumento útil para apreciar (Figura 108) la tendencia asintótica de la curva a partir de las diferencias con respecto al color inicial (núcleo).

En el caso del OpaDry II Azul no hay un claro aporte específico de sus componentes (ΔH , ΔC_{ab} , ΔL^*) a la asintoticidad de la curva del ΔE_{ab} , sino que es el conjunto de los tres elementos con un mayor aporte para este caso del ángulo de Matiz (H°).

La curva ΔE_{ab} tiende a 47 unidades CIELAB. Sin embargo, la forma asintótica obtenida (Figura 108) muestra claramente que el ΔE_{ab} en este caso, es un claro elemento a ser considerado entre las variables de control visuales.

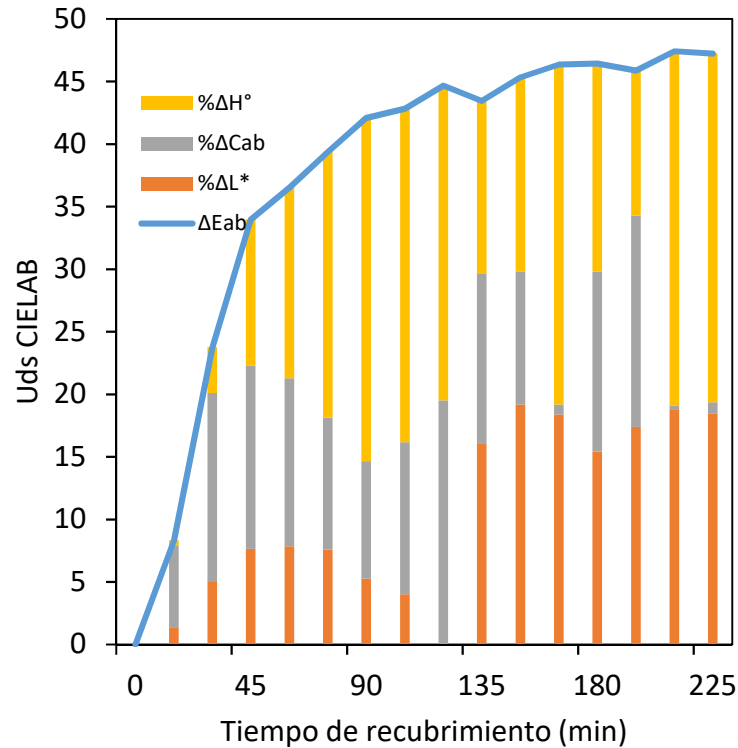


Figura 108, Evolución del ΔE_{ab} del colorante OpaDry II Azul respecto al núcleo, identificando los valores porcentuales en cada periodo del $\% \Delta L^*$, ΔC^*_{ab} , y del $\% \Delta H_{ab}$.

La comparación de los valores porcentuales de las fórmulas de diferencias de color ΔE_{00} y ΔE_{ab} con los valores obtenidos mediante la fórmula SCTV, que permiten establecer los valores porcentuales de recubrimiento, tomando en cuenta los valores máximos y mínimos siguen una tendencia asintótica cuya mejor aproximación es una fórmula polinómica de tercer orden (Figura 109).

La curva SCTV (Figura 109) en este caso se muestra muy similar al ΔE_{ab} , incluso refleja una posible variación al minuto 135 de la misma manera que la fórmula diferencial.

La curva SCTV se muestra como una alternativa muy viable para el control del proceso mediante el área efectiva, medido a partir de sus valores extremos (núcleo y saturación a los 225 min).

El hecho que ambas curvas estén muy cercanas indica que ambas dan una muy buena idea acerca de lo que sucede a nivel del proceso de recubrimiento.

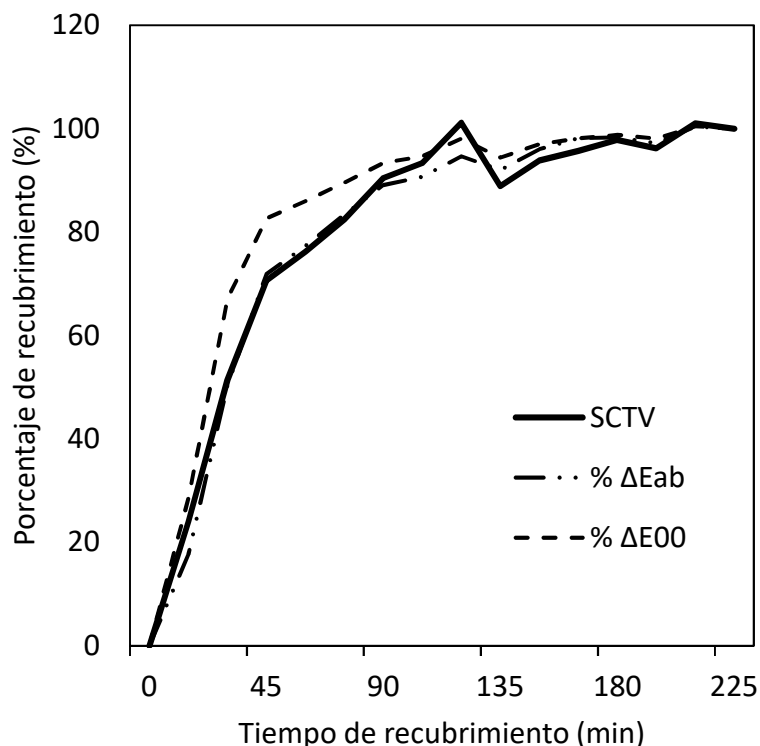


Figura 109 Valores porcentuales de las diferencias de color medidas por medio de ΔE_{ab} y ΔE_{00} en comparación de los valores SCTV, de las tabletas de Sildenafil® 100mg recubiertas con la mezcla de OpaDry II® Azul.

La mayor diferencia con el ΔE_{00} entre los 15 min y 90 min puede deberse a los ajustes realizados en la fórmula, que ya no sigue una tendencia puramente euclidiana, sino que tiene factores “no” espaciales que hacen la diferencia con la fórmula ΔE_{ab} .

La fórmula SCTV se muestra como una alternativa muy fuerte para el control del proceso por vías visuales.

Finalmente puede afirmarse que, todos y cada uno de los objetivos trazados en la prueba fueron debidamente cumplidos. Se comprobó la justeza de la aplicación de los análisis colorimétricos a tabletas de morfología diferente a las anteriormente aplicadas, en un proceso industrial, fuera del ambiente controlado de laboratorio, con componentes activos, por lo que puede afirmarse que la aplicación de las pruebas y principios utilizados en esta prueba son universales, para cualquier tipo de tableta en cualquier proceso de recubrimiento.

El estudio de la variabilidad de las coordenadas cromáticas y a través del MCDM prueba ser una herramienta útil para el control y seguimiento del proceso, y puede dar información útil acerca del comportamiento de sus variables por influencia de factores que pueden afectar el proceso.

Los análisis de las tendencias de las variables cromáticas a lo largo del proceso de recubrimiento cumplieron las expectativas, se logró distinguir las etapas del proceso, y los cambios típicos en todas sus variables.

El análisis del proceso especialmente a través de las diferencias de color ΔE muestran su utilidad como una herramienta viable para el control visual del proceso.

La aplicación de la fórmula SCTV muestra que puede brindar información importante con respecto al área efectiva a lo largo del proceso.

Recubrimiento con OpaDry® II Amarillo

El análisis de la evolución de las coordenadas cromáticas se realizó en tabletas placebo de tamaño estándar, el recubrimiento utilizado fue el OpaDry® II Amarillo. El proceso de recubrimiento se realizó en la máquina Hüttlin de la facultad de Farmacia de la UCR. Se extrajeron 30 muestras, cada 10 min, desde los 10 min hasta los 120 min. No hubo incidentes especiales reportados que pudieran alterar el proceso. Durante el proceso de recubrimiento fueron realizadas todas las pruebas de control de calidad documentadas, para asegurar la estabilidad y uniformidad de las variables del proceso.

Los objetivos de esta prueba consisten en aplicar las pruebas de evolución del color a tabletas producidas bajo condiciones controladas de laboratorio y recubiertas con una solución premezclada OpaDry II® Amarilla, fabricada por la empresa ColorCon®, analizar la evolución de las tendencias cromáticas y la variabilidad de las mismas a lo largo del proceso de recubrimiento, analizar la aplicación de diferentes fórmulas de diferencias de color, determinar características particulares de la evolución de las coordenadas cromáticas, y evaluar la aplicación de la fórmula SCTV en un contexto de producción industrial. Algunos de los principales resultados se resumen en las figuras 110 a 113.

Se analizó la variabilidad del color de un único comprimido, para ello se valoró las medidas de las coordenadas cromáticas de cada tableta, realizadas en forma individual por el DigiEye®, que son resultado de la medición promedio de todos los valores de los distintos píxeles de la imagen de una sola tableta. Uniformizando en una sola tableta de tabletas recubiertas con OpaDry II® Amarillo las medidas cromáticas.

Consistente con las anteriores pruebas de tabletas, la falta de uniformidad en el color de un comprimido podría estar relacionada con la aleatoriedad de la aspersion de la mezcla de recubrimiento, que es destacada por el fondo blanco de los núcleos, que es mayormente apreciada al inicio del proceso de recubrimiento. También pueden reflejar los efectos de la rotación dentro del bombo de recubrimiento del equipo Hüttlin®, así como evidenciar posibles defectos de manufactura de los núcleos, y el hecho de que la superficie de los comprimidos no sea totalmente plana, también genera ciertas variaciones de color, los cuales podrían considerarse igualmente como un error sistemático en las medidas.

Los resultados promedio de los 30 comprimidos extraídos en cada intervalo de 10 min (Figura 110 Iz), donde se han representado las desviaciones típicas de las distintas coordenadas CIELAB y los valores de la MCDM en unidades CIELAB. Los núcleos Blancos muestran una Claridad (L^*) muy estable, la cual permanece igual a lo largo del proceso de

recubrimiento, las DvStd de las otras coordenadas de color incluyendo el MCDM (>10 uds CIELAB) son claramente distinguibles, por el contraste del núcleo.

El mayor contribuyente a la inestabilidad del inicio, es el ángulo de tono (h°) A los 20 min el descenso en los mayores valores de los atributos cromáticos es significativo, y a partir del minuto 80, $L^* < 1,0$. Por otro lado la variabilidad en las muestras se reduce al final del proceso a niveles de DvStd cercanos a 2,00 unidades, el MCDM termina con 2,2 Uds. CIELAB.

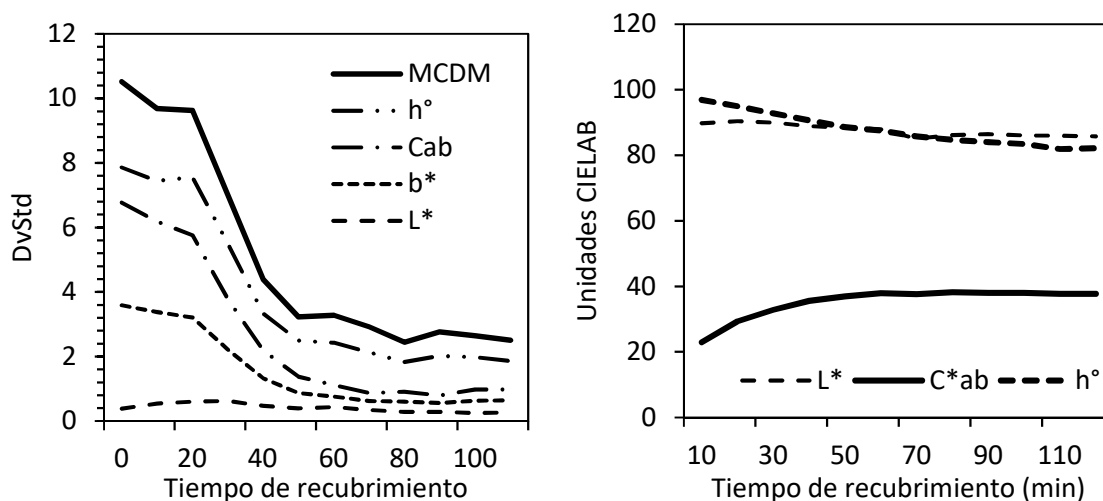


Figura 110 (Iz) Mediciones de la desviación estándar de las coordenadas L^* , a^* , b^* , C^*_{ab} , y h° en función del MCDM; y (Der) Valores comparativos entre las diferentes coordenadas cromáticas L^* , C^*_{ab} y h° , para el colorante OpaDry II Amarillo©.

Para analizar la variabilidad en el color de un lote de tabletas, se recurrió al concepto del color medio de los píxeles correspondientes a la imagen de un comprimido es también aplicable en este caso, de ahí que considerar la variabilidad de color de los 30 comprimidos que se extraen del bombo cada 10 min a lo largo del tiempo total de recubrimiento (120 min) es totalmente aplicable.

La tendencia de las desviaciones estándar de las coordenadas cromáticas (figura 110 Iz), y el MCDM son coherentes, la influencia del núcleo en los primeros datos se nota en todos los parámetros cromáticos, en especial en el ángulo h° . La reducción de la desviación estándar en todos los parámetros hacia el final del tiempo de recubrimiento coincide con la homogenización de los tonos y a la saturación de los datos. El color amarillo claro del recubrimiento utilizado marca la diferencia con otros recubrimientos oscuros utilizados.

Puede observarse que el color medio de las 30 tabletas (tiempo 10 min) es muy similar hasta los 20 min, pero en los intervalos entre 30 min, 40 min y 50 min la variabilidad del color de los 30 comprimidos se reduce muy notablemente, con valores de MCDM en torno a <4,0 unidades CIELAB, tendiendo después a decrecer hasta situarse finalmente por debajo o alrededor de 3,0 unidades CIELAB, que no deja de sorprender ante el origen del recubrimiento amarillo, que se supone debería ser menor aún a 0,5 unidades.

Al inicio del proceso de recubrimiento hay diferencias de color bastante importantes entre unos comprimidos y otros, que se van reduciendo conforme transcurre el proceso, de modo que al final del mismo (120 min) la variabilidad de color de los 30 comprimidos es relativamente pequeña.

Se puede suponer que al inicio del proceso de recubrimiento hay algunos núcleos que están más expuestos a la aspersión que otros, lo que origina altas diferencias de color entre distintos núcleos (MCDM con valores superiores a 4,00 unidades CIELAB); dichas diferencias se van reduciendo conforme el tiempo avanza estabilizándose a los 80 min, donde alcanza su nivel de uniformidad cromática.

La DsvStd del Croma al inicio del proceso (10 min) es de alrededor de 6,5 unidades CIELAB, que se reduce a cerca de 1,5 o menos unidades al final del proceso con muy poca variación entre intervalos a partir de los 50 min.

El color, descrito en sus diferentes coordenadas (Figura 110 Der) apenas se distingue su asintoticidad, especialmente en el Croma (C_{ab}).

El MCDM se redujo de ser claramente perceptible en los primeros 40 min ($MCDM > 4,0$) a ser prácticamente imperceptible al ojo humano ($MCDM < 2,5$), y su variabilidad disminuye conforme avanzan los minutos de recubrimiento.

Como resumen del análisis de la evolución temporal de los atributos cromáticos, se puede afirmar que el ángulo de tono a partir de los 30 min muestra una tendencia casi lineal, por encima de los 90 radianes. Que se mantiene en los amarillos respectivos.

La evolución del Croma (C_{ab}^*) tiene una clara tendencia asintótica polinómica de segundo orden. Como consecuencia del cambio en las coordenadas a^* y b^* , el cromas C_{ab}^* de los comprimidos aumenta con el tiempo de recubrimiento (los comprimidos son de un color cada vez más intenso) mientras que el ángulo de tono h_{ab} experimenta un leve ascenso, manteniendo valores bastante estables (entorno a los tonos amarillos).

La Claridad ($L^* \approx 90$) al inicio del proceso es cercana al color del núcleo (Blanco), con valores superiores a 90, descendiendo al final del proceso a alrededor de 80 unidades CIELAB, que no es muy significativo, y el Croma igualmente (con las coordenadas a^* y b^*) cercanas a 20, termina al final del proceso en 40,00 y -7,00 respectivamente.

La interacción entre las dos coordenadas (Figura 111 Der) se presenta con una curva característica con valores acumulados cercanos al origen para ascender en forma asintóticamente.

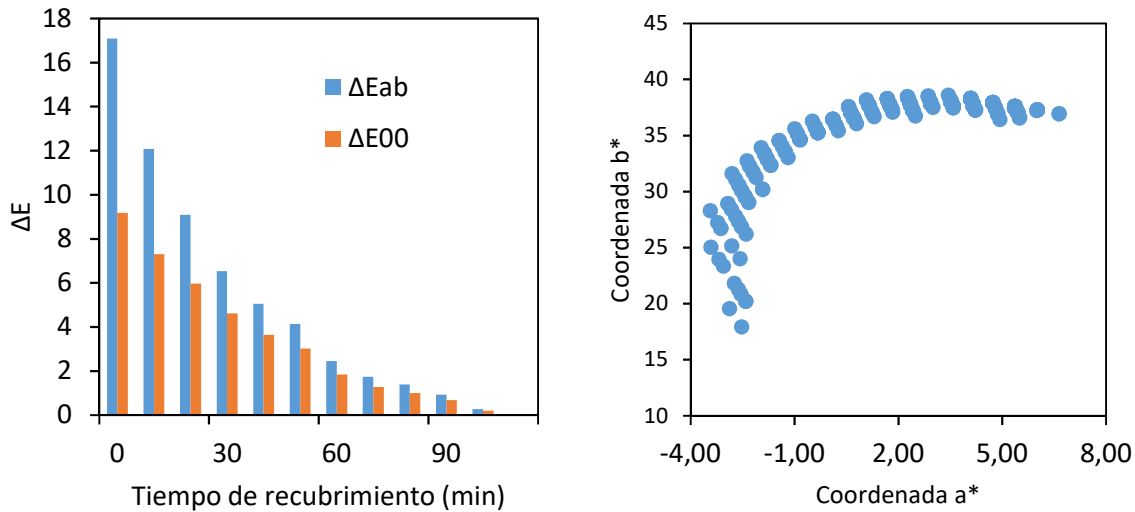


Figura 111 (Iz) Valores comparativos entre el ΔE_{ab} y ΔE_{00} respecto al color máximo; y (Der) Evolución comparativa de las coordenadas a^* y b^* a lo largo del proceso de recubrimiento con OpaDry II© Amarillo.

La utilización de la fórmula ΔE_{ab} como forma euclidiana más simplificada frente a la forma más sofisticada de ΔE_{00} a pesar de las diferencias obvias (Figura 111 Iz) puede ser un instrumento útil para apreciar (Figura 112) la tendencia asintótica de la curva a partir de las diferencias con respecto al color inicial (núcleo).

En el caso del OpaDry II Amarillo si hay un claro aporte específico de sus componentes (ΔH° , ΔC^*_{ab} , ΔL^*) a la asintoticidad de la curva del ΔE_{ab} , con un mayor aporte para este caso de la diferencia porcentual del ángulo de Matiz (ΔH°).

La curva ΔE_{ab} tiende a 17 unidades CIELAB. Sin embargo, la forma asintótica obtenida (Figura 112) muestra que el ΔE_{ab} en este caso, también es un claro elemento a ser considerado entre las variables de control visuales

Al analizar la evolución temporal del área efectiva mediante la fórmula SCTV (Figura 113) en este caso se muestra muy similar al ΔE_{ab} , reflejando una posible variación al minuto 70 que la fórmula diferencial no refleja.

La curva SCTV se muestra como una alternativa muy viable para el control del proceso mediante el área efectiva, medido a partir de sus valores extremos (núcleo y saturación a los 120 min).

El hecho que ambas curvas estén muy cercanas indica que ambas dan una muy buena idea acerca de lo que sucede a nivel del proceso de recubrimiento.

La mayor diferencia con el ΔE_{ab} con el SCTV entre los 20 min y 70 min puede deberse a que en la fórmula del SCTV su base fundamental está en la Claridad (L^*) la cual permanece con muy pocos cambios a lo largo del proceso.

La fórmula SCTV se muestra como una alternativa muy fuerte para el control del proceso por vías visuales.

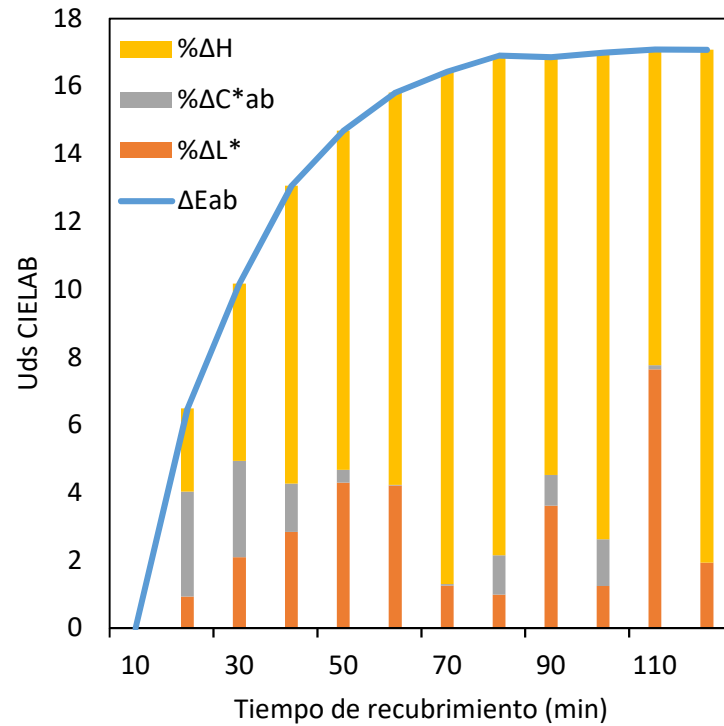


Figura 112 Evolución del ΔE_{ab} del colorante OpaDry II Amarillo respecto al núcleo, identificando los valores porcentuales en cada periodo del $\% \Delta L^*$, ΔC^*_{ab} , y del $\% \Delta H_{ab}$.

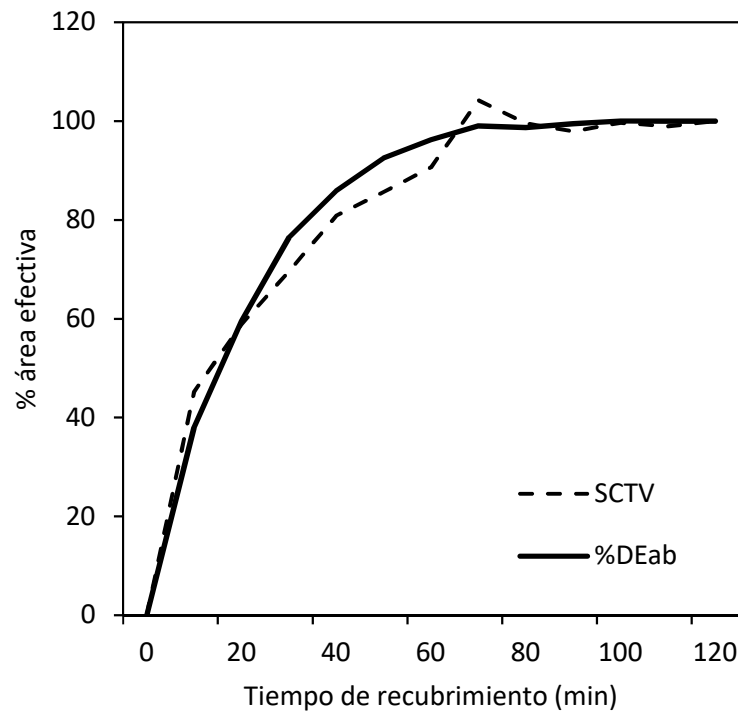


Figura 113 Curva SCTV de tabletas recubiertas con Opadry II® Amarillo, comparada con el valor porcentual de ΔE_{ab} con respecto al valor inicial.

Finalmente, todos y cada uno de los objetivos trazados en la prueba fueron debidamente cumplidos. Se comprobó la justificación de la aplicación de los análisis colorimétricos a tabletas con premezclas OpaDry® II Amarillo, en un ambiente controlado de laboratorio.

El estudio de la variabilidad de las coordenadas cromáticas y a través del MCDM prueba ser una herramienta relevante a ser tomada en cuenta para el control y seguimiento del proceso de recubrimiento, y puede dar información útil acerca del comportamiento de sus variables a lo largo del proceso, y definir el momento en que alcanzan su nivel de saturación.

Los análisis de las tendencias de las variables cromáticas a lo largo del proceso de recubrimiento cumplieron las expectativas, se logró distinguir las etapas del proceso, y los cambios típicos en todas sus variables.

El análisis del proceso especialmente a través de las diferencias de color ΔE muestran su utilidad como una herramienta viable para el control visual del proceso.

La aplicación de la fórmula SCTV muestra que puede brindar información importante con respecto al área efectiva a lo largo del proceso, y su comparación con la curva porcentual de las diferencias de color muestra que pueden ser mutuamente incluyentes, y prestarse ambas como elementos de control visual del proceso.

Recubrimiento con Amarillo Tartrazina y Azul FD&C N° 1

El análisis de la evolución de las coordenadas cromáticas se realizó en tabletas placebo de tamaño estándar, los colorantes utilizados en la mezcla de recubrimiento fueron el Azul FD&C N°1 y el Amarillo Tartrazina (Dióxido de Titanio 2 g Amarillo 0,5 g y azul en cantidad suficiente para obtener un tono ver claro). Se analizaron 8 muestras, cada 10 min desde 0 min a 120 min.

Los objetivos de esta prueba consistieron en aplicar en una producción de tabletas en el laboratorio elementos de control de calidad y seguimiento durante un proceso de recubrimiento con una mezcla de dos pigmentos, analizar la evolución de las tendencias cromáticas y la variabilidad de las mismas a lo largo del proceso de recubrimiento, analizar la aplicación de diferentes fórmulas de diferencias de color, determinar características particulares de la evolución de las coordenadas cromáticas, y evaluar la aplicación de la fórmula SCTV en un contexto de producción de tabletas manufacturadas en condiciones controladas de laboratorio.

Para el estudio de la variabilidad en el color de un único comprimido, se tomó en cuenta que las medidas de las coordenadas cromáticas de cada tableta realizadas en forma individual por el DigiEye®, son resultado de la medición promedio de todos los valores de los distintos píxeles de la imagen de una sola tableta. Uniformizando en una sola tableta recubierta con la mezcla de recubrimiento con Azul FD&C N° 1 y Amarillo Tartrazina las medidas cromáticas.

Consistente con las pruebas anteriores, la falta de uniformidad en el color de un comprimido podría estar relacionada con la aleatoriedad de la aspersión de la mezcla de recubrimiento, que es destacada por el fondo blanco de los núcleos, que es mayormente apreciada al inicio

del proceso de recubrimiento. También pueden reflejar los efectos de la rotación dentro del bombo de recubrimiento del equipo Hüttlin®, así como evidenciar posibles defectos de manufactura de los núcleos, y el hecho de que la superficie de los comprimidos no sea totalmente plana, también genera ciertas variaciones de color, los cuales podrían considerarse igualmente como un error sistemático en las medidas.

Los resultados promedio de los 8 comprimidos extraídos en cada intervalo de 10 min (Figura 114 Iz), donde se han representado las desviaciones típicas de las distintas coordenadas CIELAB y los valores de la MCDM en unidades CIELAB.

Los núcleos Blancos muestran una Claridad (L^*) muy estable, cercano a cero, la cual permanece igual a lo largo del proceso de recubrimiento, las $DvStd$ de las otras coordenadas de color incluyendo el MCDM (>4 uds CIELAB) son apenas distinguibles, por el contraste del núcleo. Las otras coordenadas cromáticas del núcleo también son cercanas a cero, mientras que el mayor contribuyente a la inestabilidad del inicio es el ángulo de tono (h°).

A los 10 min el descenso en los mayores valores es significativo, y a partir del minuto 100, casi todas las variables cromáticas tienen un pequeño ascenso, mientras que la Claridad permanece constante hasta el final con valores $L^* < 1,0$.

La variabilidad en las muestras se reduce al final del proceso a niveles de $DvStd$ cercanos a 2,50 unidades, el MCDM termina con 5,0 unidades CIELAB.

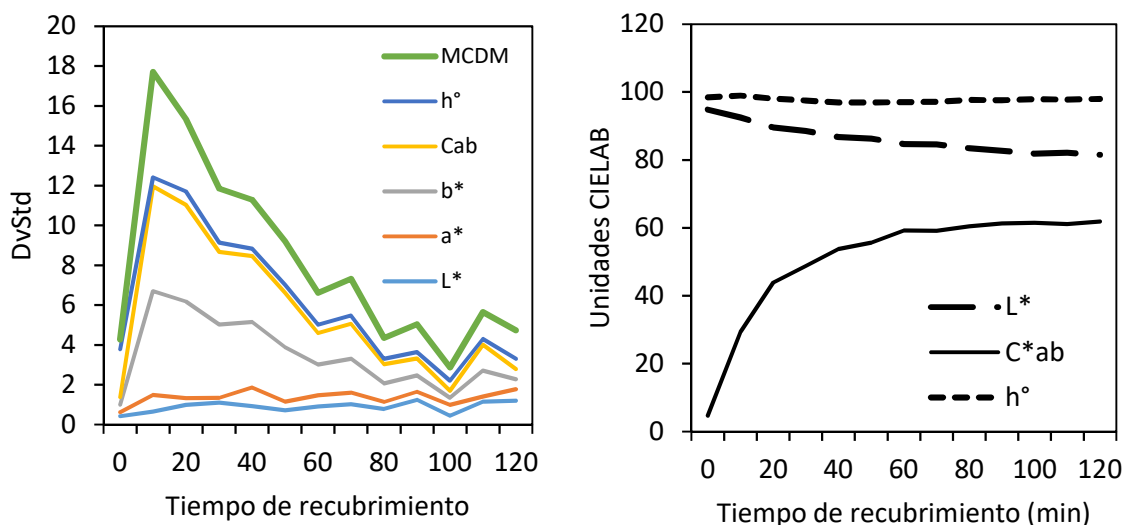


Figura 114 (Iz) Mediciones de la desviación estándar de las coordenadas L^* , a^* , b^* , C^*_{ab} , y h° en función del MCDM; y (Der) Valores comparativos entre las diferentes coordenadas cromáticas L^* , C^*_{ab} y h° , de tabletas recubiertas con el colorante Amarillo Tartrazina con Azul FD&C N° 1.

En cuanto a la variabilidad en el color, de un lote de tabletas, se analizó el MCDM que pasa de 4,00 uds a 18,00 en los primeros 10 min, luego desciende vertiginosamente a razón de 6,0 unidades por intervalo de tiempo, uno de los mayores contribuyentes a esta incertidumbre es el ángulo de tono (h°), y la coordenada a^* . Conforme avanza en el proceso de recubrimiento se va reduciendo la variabilidad inicial (Figura 114 Iz).

El concepto del color medio de los píxeles correspondientes a la imagen de un comprimido es también aplicable en este caso, de ahí que considerar la variabilidad de color de los 30 comprimidos que se extraen del bombo cada 10 min a lo largo del tiempo total de recubrimiento (120 min) es totalmente aplicable.

La tendencia de las desviaciones estándar de las coordenadas cromáticas (Figura 114 Iz), y el MCDM son coherentes, la influencia del núcleo en los primeros datos se nota en todos los parámetros cromáticos, en especial en el ángulo h° . La reducción de la desviación estándar en todos los parámetros hacia el final del tiempo de recubrimiento coincide con la homogenización de los tonos y a la saturación de los datos. El color verde claro producto de la mezcla de recubrimientos utilizados marca la diferencia con otros amarillentos.

Puede observarse que el color medio de las 8 tabletas (tiempo 10 min) es muy similar hasta los 20 min, pero en los intervalos entre 30, y 80 min la variabilidad del color de los 30 comprimidos se reduce muy notablemente, con valores de MCDM en torno a $<8,0$ unidades CIELAB, tendiendo después a decrecer hasta situarse finalmente por debajo o alrededor de 4,0 unidades CIELAB, que es bastante elevado, lo que significa que puede ser claramente distinguible.

Al inicio del proceso de recubrimiento hay diferencias de color bastante importantes entre unos comprimidos y otros, que se va reduciendo conforme transcurre el proceso, de modo que al final del mismo (120 min) la variabilidad de color de los 8 comprimidos es relativamente pequeña.

Es natural suponer que al inicio del proceso de recubrimiento hay algunos núcleos que están más expuestos a la aspersion que otros, lo que origina altas diferencias de color entre distintos núcleos (MCDM con valores superiores a 16,00 unidades CIELAB); dichas diferencias se van reduciendo conforme el tiempo avanza estabilizándose a los 100 min, donde alcanza su nivel de uniformidad cromática.

La DsvStd del Croma al inicio del proceso (10 min) es de alrededor de 12 unidades CIELAB, que se reduce a cerca de 4,5 o menos unidades al final del proceso con muy poca variación entre intervalos a partir de los 80 min.

El color, descrito en sus diferentes coordenadas (Figura 114 Der) se distingue claramente la asintoticidad, especialmente en el Croma (C_{ab}). Mientras que el ángulo de tono (h°) es lineal uniforme, y la claridad ligeramente descendiente.

El MCDM se redujo de ser claramente perceptible en los primeros 80 min ($MCDM > 4,0$) a ser apenas perceptible al ojo humano ($MCDM < 4,5$), y su variabilidad disminuye conforme avanzan los minutos de recubrimiento.

Otra característica típica es la relación de las coordenadas a^* y b^* que como una huella digital para pigmento resulta en una función muy particular para distinguir patrones de un recubrimiento (Figura 115 Der).

Como resumen del análisis de la evolución temporal del color se tiene que el ángulo de tono muestra una tendencia casi lineal, cercana a los 100 radianes. Que se mantiene en los tonos respectivos.

La evolución del Croma (C^*_{ab}) tiene una clara tendencia asintótica polinómica de cuarto orden.

Como consecuencia del cambio en las coordenadas a^* y b^* , el croma C^*_{ab} de los comprimidos aumenta con el tiempo de recubrimiento (los comprimidos son de un color cada vez más intenso) mientras que el ángulo de tono h_{ab} experimenta un leve ascenso, manteniendo valores bastante estables (entorno a los tonos amarillos).

La Claridad ($L^* \approx 90$) al inicio del proceso es cercana al color del núcleo (Blanco), con valores superiores a 90, descendiendo al final del proceso a alrededor de 80 unidades CIELAB, que no es muy significativo, y el Croma igualmente (con las coordenadas a^* y b^*) cercanas a 0, termina al final del proceso en 55,00 y 60,00 respectivamente.

La interacción entre las dos coordenadas (Figura 115 Der) se presenta con una curva característica con valores acumulados cercanos al origen para ascender en forma asintóticamente.

La asintoticidad del Croma (C_{ab}) es muy relevante entre las coordenadas cromáticas (Figura 114 Der), lo que podría ser tomado como dato de referencia al control cromático del proceso de recubrimiento. Le sigue la Claridad (L^*) en mucho menor escala, y el ángulo de todo (h°) tiene un comportamiento completamente lineal de acuerdo al gráfico.

La relación de las coordenadas a^* y b^* generan un gráfico único con respecto al recubrimiento (en este caso mezcla de dos pigmentos) que puede ser utilizado en un eventual patrón de reconocimiento de datos y asociarlo a la mezcla de pigmentos utilizada (Figura 115 Der).

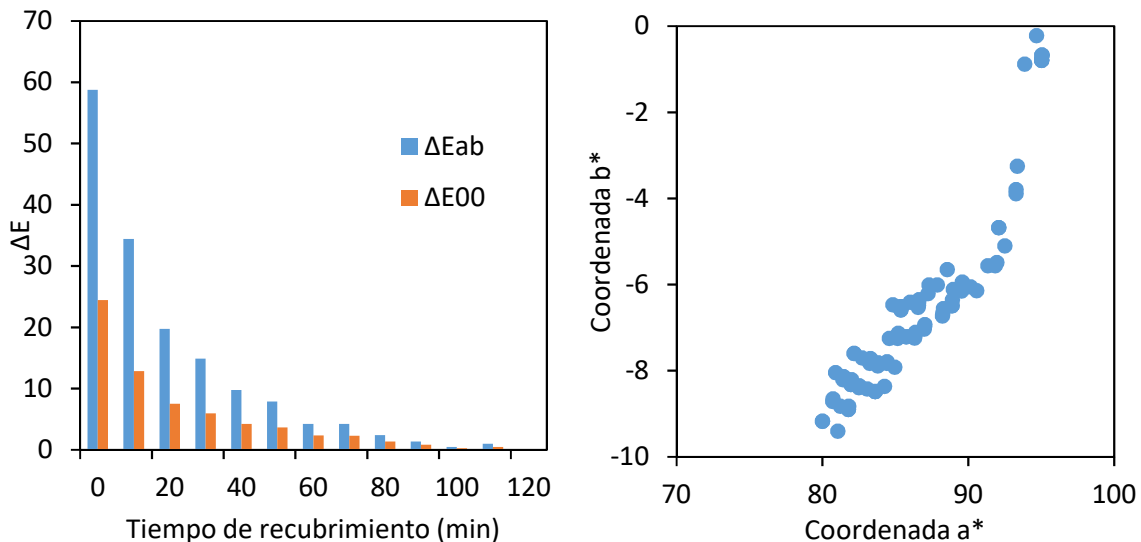


Figura 115 (Iz) Valores comparativos entre el ΔE_{ab} y ΔE_{00} respecto al color máximo; y (Der) Evolución comparativa de las coordenadas a^* y b^* a lo largo del proceso de recubrimiento con Azul FD&C N° 1 y Amarillo Tartrazina.

En cuanto a las diferencias de color en el proceso de recubrimiento, se muestra la evolución del ΔE_{ab} (Figura 116) con respecto al núcleo, muestra la curva asintótica típica de la evolución del color a lo largo del proceso de recubrimiento. La contribución porcentual del Croma ($\% \Delta C^*_{ab}$) y la Claridad ($\% \Delta L^*$) también manifiestan esa tendencia asintótica.

La relación de las diferencias de color (ΔE^*_{ab}) con otras variables típicas de las tabletas farmacéuticas como el TCL, el Volumen y otras variables puede ser establecido mediante su relación con el tiempo de recubrimiento.

El cálculo de la evolución del ΔE_{ab} (Figura 116) muestra una evolución asintótica cuya línea de tendencia más cercana es una línea polinómica de cuarta potencia.

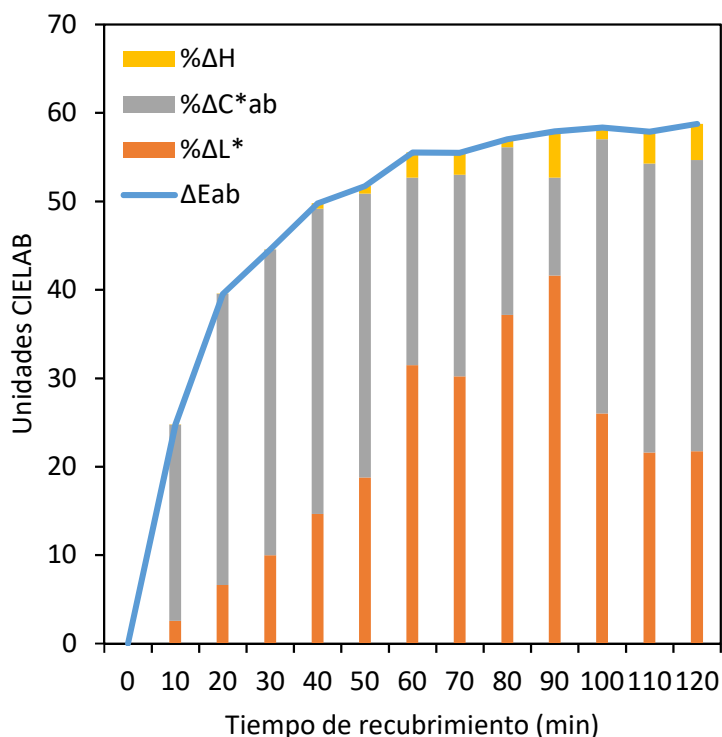


Figura 116 Evolución del ΔE^*_{ab} del colorante Amarillo Tartrazina con Azul FD&C N°1 respecto al núcleo, identificando los valores porcentuales en cada periodo del $\% \Delta L^*$, ΔC^*_{ab} , y del $\% \Delta H_{ab}$.

La utilización del ΔE^*_{ab} en vez del ΔE_{00} , facilita la expresión euclidiana (Figura 115 Iz) de acercamiento al cambio de las diferencias de color, y la posible vinculación con otras variables. Para efectos de precisión se podrá utilizar la expresión ΔE_{00} .

La utilización de la fórmula ΔE_{ab} como forma euclidiana más simplificada frente a la forma más sofisticada de ΔE_{00} a pesar de las diferencias obvias (Figura 115 Iz) puede ser un instrumento útil para apreciar (Figura 116) la tendencia asintótica de la curva a partir de las diferencias con respecto al color inicial (núcleo).

En el caso de la mezcla de pigmentos Azul FD&C N° 1 y Amarillo Tartrazina si hay un claro aporte específico de sus componentes (ΔC_{ab} y ΔL^*) a la asintoticidad de la curva del ΔE_{ab} , con un mayor aporte para este caso de la diferencia porcentual del ángulo de Matiz (ΔH°).

La forma asintótica obtenida (Figura 116) muestra claramente que el ΔE_{ab} en este caso, también es un claro elemento a ser considerado entre las variables de control visuales.

Se utilizó el ΔE_{ab} en vez del ΔE_{00} para facilitar el cálculo, la fórmula ΔE_{00} muestra diferencias menores, y las diferencias con ΔE_{ab} se expresan principalmente en los primeros minutos del proceso de reproducción.

Para el análisis de la evolución temporal del área efectiva, se realizó la comparación de los valores de SCTV con la transformación porcentual de los valores del ΔE_{ab} con respecto al valor inicial (Figura 117) resulta muy similares, la evolución del SCTV que tiene como base las lecturas de la Claridad (L^*) muestran una tendencia logarítmica.

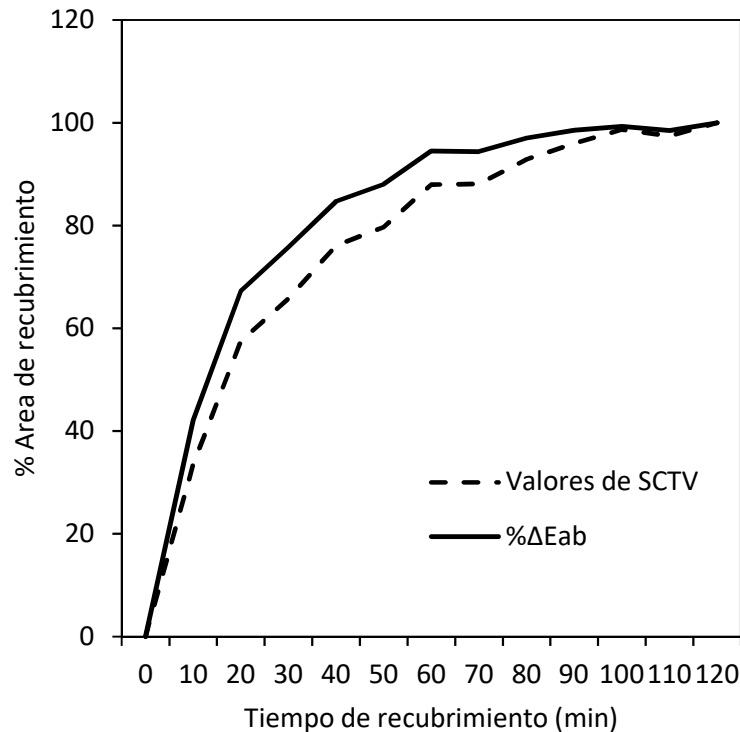


Figura 117 Curva SCTV de tabletas recubiertas con Azul FD&C N°1 y Amarillo Tartrazina, comparada con el valor porcentual de ΔE_{ab} con respecto al valor inicial.

La relación de la diferencia euclidiana del color con los valores porcentuales de recubrimiento del SCTV (Figura 117) revela una estrecha relación de la evolución de ambos datos.

La curva SCTV (Figura 117) en este caso se muestra muy similar al ΔE_{ab} , aunque se mantiene por debajo de la curva del ΔE_{ab} hasta cerca del minuto 90.

La curva SCTV se muestra como una alternativa muy viable para el control del proceso mediante el área efectiva, medido a partir de sus valores extremos (núcleo y saturación a los 120 min).

El hecho que ambas curvas estén muy cercanas indica que ambas dan una muy buena idea acerca de lo que sucede a nivel del proceso de recubrimiento.

La mayor diferencia con el ΔE_{ab} con el SCTV entre los 20 min y 70 min puede deberse a que en la fórmula del SCTV su base fundamental está en la Claridad (L^*) la cual permanece con muy pocos cambios a lo largo del proceso.

La fórmula SCTV se muestra como una alternativa muy fuerte para el control del proceso por vías visuales.

La curva generada mediante la fórmula SCTV, aunque su expresión original está sustentada sobre la medición de reflectancias, al ser aplicadas sobre las medidas cromáticas provenientes de la imagen calibrada, se obtiene una curva (Figura 117) muy parecida en sus términos porcentuales a los valores del ΔE_{ab} . Si de seguimiento del proceso se trata, estos valores bien pueden ser perfectamente asociados a variables como el TCL, Volumen, dureza, entre otros.

Si bien los valores de ΔE_{ab} no están generados para ser analizados desde la perspectiva de los porcentajes de recubrimiento, pues lo que muestran son valores en términos de unidades CIELAB, producto de las diferencias (euclidiana) con respecto a un valor inicial (el núcleo en este caso).

La fórmula SCTV no solo hace referencia a los valores en el sustrato (núcleo), también se vincula a los valores de saturación (a los 120 min en este caso), debido a la evolución escalonada en el tiempo de los diferentes intervalos de recubrimiento, por lo que si es factible la vinculación con estas variables.

Finalmente, Todos y cada uno de los objetivos trazados en la prueba fueron debidamente cumplidos.

Se comprobó la justificación de la aplicación de los análisis colorimétricos a tabletas con la mezcla de pigmentos Azul FD&C N° 1 y Amarillo Tartrazina, en un ambiente controlado de laboratorio.

El estudio de la variabilidad de las coordenadas cromáticas y a través del MCDM prueba ser una herramienta relevante a ser tomada en cuenta para el control y seguimiento del proceso de recubrimiento, y puede generar información útil acerca del comportamiento de sus variables a lo largo del proceso, y definir el momento en que alcanzan su nivel de saturación.

Los análisis de las tendencias de las variables cromáticas a lo largo del proceso de recubrimiento cumplieron las expectativas, se logró distinguir las etapas del proceso, y los cambios típicos en todas sus variables.

El análisis del proceso especialmente a través de las diferencias de color ΔE muestran su utilidad como una herramienta viable para el control visual del proceso.

La fórmula SCTV muestra que puede brindar información importante con respecto al área efectiva a lo largo del proceso, y su comparación con la curva porcentual de las diferencias de color muestra que pueden ser mutuamente incluyentes, y presentarse ambas como elementos de control visual del proceso en sus valores específicos.

Evolución cromática de la cara lisa vs la ranurada

Para determinar la diferencia entre las caras lisas y ranuradas de tabletas farmacéuticas, y sus posibles efectos sobre los análisis visuales de un eventual sistema automatizado, se diseñó una prueba con 5 diferentes recubrimientos, más un núcleo. Todos ellos pertenecen a lotes distintos de manufactura, y se analizaron 8 muestras por cada uno. Se utilizó el espectrofotómetro Avantes® en dos posiciones especular (a 90°) y difusa (45°), esta última recomendada por el fabricante para mediciones de color. Para los análisis de las diferencias de color se utilizó la fórmula CIEDE2000 o ΔE_{00} . Se utilizaron los núcleos blancos, los recubrimientos utilizados fueron el Rojo FD&C-40, Azul FD&C N° 1 (Verde oscuro), Amarillo FD&C N° 6, Rojo FC&D N° 28 y Amarillo Tartrazina con Azul FD&C N°1 (verde claro).

Se procede en orden con las mediciones del DigiEye® y posteriormente con las del Avantes® en posición difusa. Se midieron el L^*_{ab} , C^*_{ab} , H^*_{ab} .

El objetivo de la prueba consistió en comparar por medio de dos métodos (DigiEye® y Avantes®) las diferencias de color, las diferencias de Claridad, las diferencias del Croma y las diferencias del ángulo de matiz entre las caras lisa y ranurada con miras a validar o refutar la hipótesis de que presentan diferencias significativas entre ambas, y que en un eventual análisis de imágenes calibradas para el control del proceso tiene importancia relevante.

La utilización de la fórmula CIEDE2000 permitió afinar las diferencias cromáticas de ambas caras tomando en cuenta la disponibilidad de los parámetros que la fórmula del ΔE_{ab} no poseía. El ΔE_{00} si bien comprobó esas diferencias, salvo en las muestras del Azul FD&C N°1 (en el DigiEye®) y el Rojo FD&C N° 40 (en el AVANTES®), que incluso revelan algún valor extremo, todas las demás muestras están por debajo de o alrededor de 1 unidad CIELAB₀₀, lo cual lo hace prácticamente imperceptible al ojo humano, incluso las dos unidades CIELAB₀₀ no son significativas. Desde esta perspectiva.

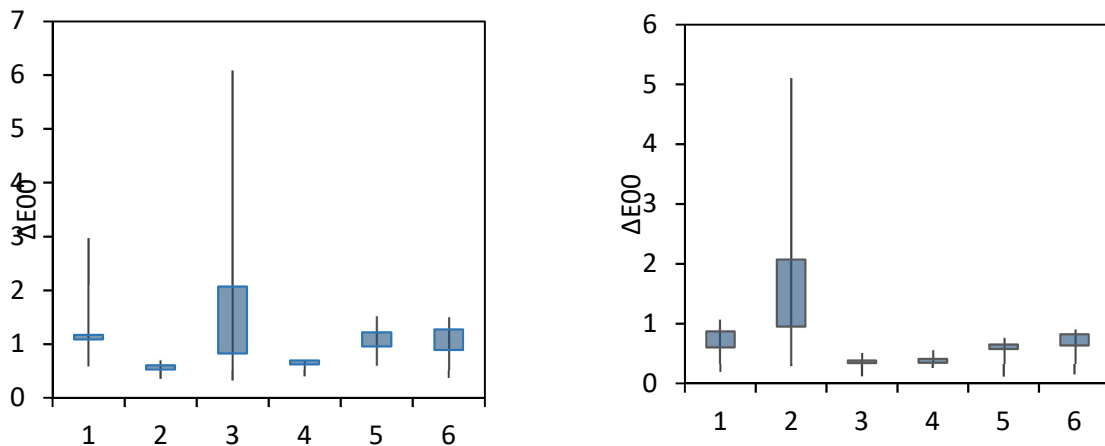


Figura 118 Mediciones del ΔE_{00} en 8 muestras de 1) Núcleos; 2) Rojo "FD&C N° 40; 3) Azul FD&C N°1 "Verde oscuro"; 4) "Amarillo FD&C N° 6"; 5) Rojo C&D N28; 6) Amarillo Tartrazina con Azul FD&C N°1; entre la cara lisa (Iz) vs. la cara ranurada en DigiEye © y (Der) Espectrofotómetro AVANTES©.

Se comprobó que existen diferencias de Color entre las mediciones de las caras lisas y ranuradas, por ambos instrumentos (Figuras 118 y 119).

En las diferencias de Claridad (L^*) pareciera estar la clave de las dos mediciones, aunque los valores son parecidos en ambos instrumentos, hay diferencias importantes que no reflejan la misma tendencia, el espectrofotómetro captó mayores diferencias, y parece que el tipo de instrumento y su metodología de captura de la información si influye en la forma en que se captan diferencias de claridad entre la cara lisa y la cara ranurada (Figura 119).

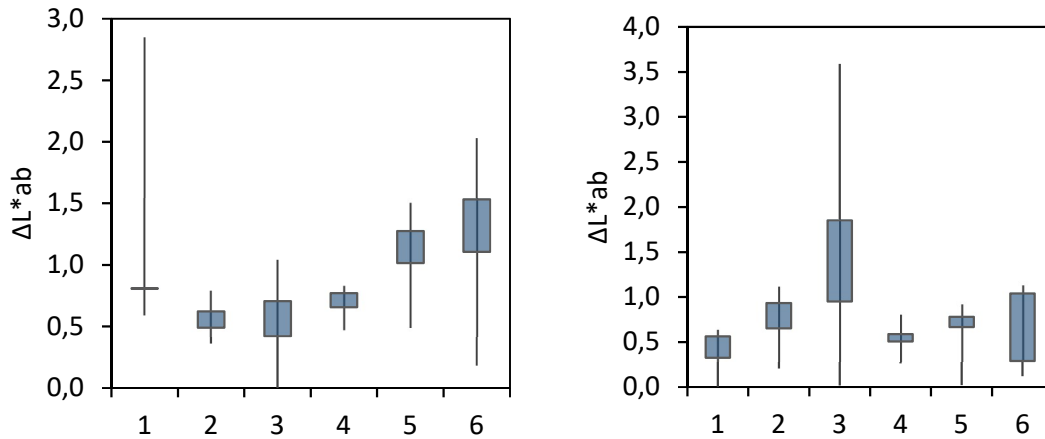


Figura 119 Mediciones del ΔL^*_{ab} en 8 muestras de 1) Núcleos; 2) Rojo "FD&C N° 40; 3) Azul FD&C N°1 "Verde oscuro"; 4) "Amarillo FD&C N° 6"; 5) Rojo C&D N28; 6) Amarillo Tartrazina con Azul FD&C N°1; entre la cara lisa vs. la cara ranurada en (Iz) DigiEye© y (Der) con el AVANTES©.

En las coordenadas a^* y b^* el asunto no es tan claro, y pareciera no haber diferencias tan marcadas. Las mediciones del Croma (ΔC^*_{ab}) en ambos instrumentos fue prácticamente la misma (Figura 120).

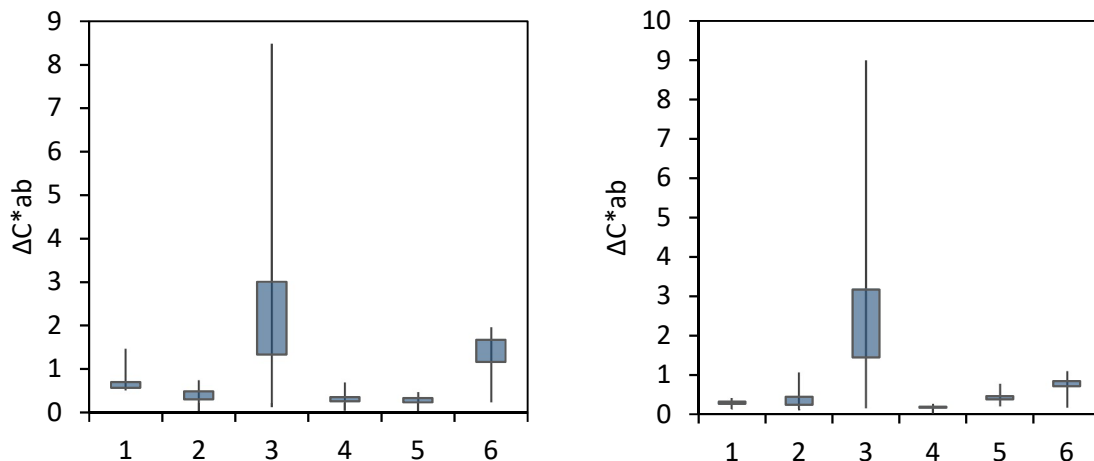


Figura 120 Mediciones del ΔC^*_{ab} en 8 muestras de 1) Núcleos; 2) Rojo "FD&C N° 40; 3) Azul FD&C N°1 "Verde oscuro"; 4) "Amarillo FD&C N° 6"; 5) Rojo C&D N28; 6) Amarillo Tartrazina con Azul FD&C N°1; entre la cara lisa vs. la cara ranurada en (76-A) DigiEye© y (76-B) Espectrofotómetro AVANTES©.

Las mediciones del ΔH^*ab en el DigiEye® es ligeramente superior (Figura 121), la mezcla de dos pigmentos en la muestra N°6 puede estar reflejando el mismo fenómeno que en la muestra N° 3, que contiene el mismo recubrimiento Azul FD&C N°1, especialmente en el AVANTES®.

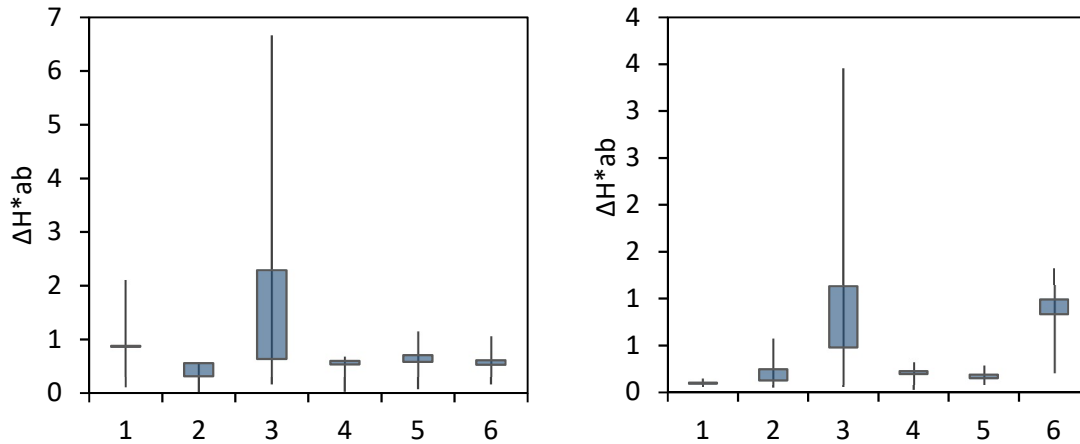


Figura 121 Mediciones del ΔH^*ab en 8 muestras de 1) Núcleos; 2) Rojo "FD&C N° 40"; 3) Azul FD&C N°1 "Verde oscuro"; 4) "Amarillo FD&C N° 6"; 5) Rojo C&D N28; 6) Amarillo Tartrazina con Azul FD&C N°1; entre la cara lisa vs. la cara ranurada en (Iz) DigiEye® y (DerB) Espectrofotómetro AVANTES®.

Las diferencias en ambos sistemas de medición pueden deberse a la configuración propia de la forma en que son iluminadas las muestras y la forma de captura de la información, en el caso del DigiEye® es un análisis fotográfico normalizado de una imagen, mientras que con el Avantes® es a partir de las diferencias de reflexión entre el rayo incidente y el reflejado, a partir del cual deduce sus cálculos.

Más allá de las diferencias de los instrumentos de medición, se ha demostrado que existen diferencias entre la cara ranurada y la cara lisa, resta determinar que parte de esas diferencias es debido a la recepción desigual de la aspersion aleatoria de la mezcla de recubrimiento en ambas caras, y que efectivamente se debe al efecto de la ranura.

Se evidencia que más allá de los objetivos trazados en este proyecto, el efecto de la ranura en una eventual caracterización de un lecho fluido de tabletas, en un bombo de recubrimiento en tiempo real, deberá de alguna manera de ser tomado en cuenta.

La prueba demostró para efectos comparativos, entre las diferentes muestras, el efecto de la ranura debe ser minimizado, de tal manera que en adelante no se mezclarán mediciones por ambos lados, prefiriéndose el lado liso para evitar sesgos y otros efectos no controlables dentro de las pruebas a realizar

Finalmente puede afirmarse que, la comparación por medio de dos métodos (DigiEye® y Avantes®) resulto evidente que hay que tener consideraciones específicas en el contexto de cada una, hay diferencias que es necesario profundizar, pero por ser no tan significativas se llega hasta determinar su grado no tan relevante como se pensó en un primer momento.

Las diferencias de color, las diferencias de Claridad, las diferencias del Croma y las diferencias del ángulo de matiz entre las caras lisa y ranurada si bien validan la hipótesis de que presentan diferencias significativas entre ambas, no son tan relevantes que fuese necesario hacer una distinción a nivel individual en un eventual control visual del proceso. De modo que, en un eventual análisis de imágenes calibradas para el control del proceso no resulta tan relevante.

Evolución temporal “posicional” con Amarillo FD&C N°6

Al analizar las tabletas recubiertas se observa que el recubrimiento no es uniforme dentro de las mismas tabletas (ver capítulo 4). Durante el proceso de recubrimiento, las diferentes áreas de las tabletas reciben parte de la aspersión aleatoria durante el proceso de recubrimiento cuando “pasan” por debajo de las pistolas de aspersión, es decir por el área efectiva de aspersión de la mezcla de recubrimiento. Por otro lado, cuando se analiza este fenómeno, también es necesario considerar que las tabletas tienen un particular comportamiento o movimiento dentro del bombo de recubrimiento, que está en función de las dimensiones, diseño y velocidad angular del bombo, del diseño morfológico y dimensional de las propias tabletas, de la masa tanto del núcleo como de la mezcla de recubrimiento (por tanto de sus componentes, densidad y otras condiciones de la mezcla, que por cierto van cambiando durante el proceso de recubrimiento) y punto de equilibrio de las tabletas. También influyen la temperatura y flujo de aire que atraviesa el bombo, que hace que la distribución del recubrimiento sea desigual.

Difícilmente en el contexto de una sola investigación como la presente, se puedan analizar todas las variables que afectan la uniformidad del recubrimiento. Así de la posición dinámica de las tabletas ranuradas seleccionadas para esta investigación, que son circulares biconvexas, se seleccionaron ambas caras (lisa y ranurada) así como el canto para analizar los cambios en los atributos cromáticos con un recubrimiento conocido, que pudieran dar una buena idea del comportamiento de las mismas en las diferentes áreas y relacionarlas con otros hallazgos de la investigación.

Las pruebas realizadas a la mezcla de recubrimiento conteniendo Amarillo FD&C N°6 son un complemento a lo realizado con la publicación en la revista CR&A y otras mediciones realizadas sobre las diferentes posiciones (cara ranurada, cara lisa y el canto) de las tabletas. Este es un lote completamente nuevo, realizada con una mayor amplitud de tiempo de recubrimiento (hasta 190 min) que la realizada entonces (experimento realizado en la Universidad de Sevilla, España) utilizando para el análisis el equipo DigiEye® del ITCR.

Se utilizaron núcleos blancos (según receta estándar documentada) recubiertos con Amarillo FD&C N° 6 que da una coloración naranja. Se realizó el recubrimiento en un equipo Hüttlin® en la facultad de farmacia (UCR), se recolectaron muestras a intervalos de 10 min desde 10 min a 190 min. Las mediciones espectrales se realizaron en el laboratorio de física del ITCR en el equipo DigiEye®.

Los objetivos de las pruebas fueron evaluar las posibles diferencias entre la cara lisa y ranurada en tabletas recubiertas con Amarillo FD&C N° 6, que complementan otros estudios

realizados con este mismo recubrimiento; y determinar las posibles diferencias surgidas durante el proceso de aspersión aleatoria sobre los cantos de las tabletas.

Los posibles mayores efectos de la ranura se pueden observar en los primeros 40 min del proceso de recubrimiento, cuando los núcleos aún tienen partes visibles en su superficie.

Los valores CIEDE2000 de las diferencias de color entre 40 min y 190 min oscilan entre 0 y 0,3.

En los últimos 40 min del proceso de recubrimiento, los valores CIEDE2000 oscilan alrededor de 0,1.

Se identificaron los comportamientos asintóticos de las variables cromáticas medidas a lo largo del proceso de recubrimiento, en ambas caras por igual, confirmando los resultados anteriores con el mismo tipo de recubrimiento (Ver análisis en esta misma sección).

La tendencia de las diferencias MCDM a lo interno de las tabletas muestran el mismo comportamiento de las diferencias entre ambas caras, por lo que, desde la perspectiva de la incertidumbre, incluso comparadas con las $DvStd$ de las otras variables cromáticas es exactamente las mismas.

Se concluye que efectivamente hay una diferencia en los valores de las variables cromáticas de ambas caras, aunque sus valores CIEDE2000 no son significativos, efectivamente podría generar diferencias en las mediciones visuales a lo largo de un proceso de recubrimiento.

Para el análisis de las diferencias de la evolución cromática temporal registradas los cantos de las tabletas, solo se consignaron las diferencias del ΔE a partir de la fórmula CIEDE2000, las diferencias individuales podrán ser analizadas en detalle por separado.

Se verificaron las diferencias entre dos posiciones del canto, entre la parte central y el tercio superior, en el orden (exceptuando los valores desproporcionados entre 1 y 2,5 aproximadamente. Este valor, en términos de apreciación a simple vista no es relevante pues las diferencias comienzan a ser distinguidas al ojo humano en valores superiores a ese.

En términos comparados con la cara lisa, se observan grandes diferencias en los primeros 40 min (entre 3 y 5,5 unidades. CIEDE2000), mientras que con el avance del proceso de recubrimiento se mantiene entre 1,9 y 3,2, con un descenso entre los 170 min y 190 min.

Los valores cromáticos de las variables registradas difieren de las zonas lisas y ranuradas, de tal manera que sufren un rezago temporal que puede interpretarse como que la distribución del material recibido por el canto es menor.

Esta misma proporción se nota con la comparación del tercio superior, aunque con menor nivel de unidades CIEDE2000.

Se puede concluir que la distribución del material de recubrimiento no es uniforme dentro de la misma tableta, los cantos reciben menor cantidad de la mezcla a lo largo del proceso de recubrimiento.

Finalmente, se completó el objetivo de evaluar las diferencias presentadas entre la cara lisa y ranurada a lo largo del proceso de recubrimiento de tabletas recubiertas.

Para efectos de la investigación se utilizó una mezcla conteniendo Amarillo FD&C N° 6 (Naranja), salvando una duda razonable surgida de mediciones anteriormente documentadas. Las dudas surgidas partir de las mediciones de las reflectancias superficiales en las tabletas en dos posiciones (especular y difusa), y que esta vez se utilizaron imágenes calibradas con el DigiEye® para descartar las suposiciones surgidas entonces.

Los resultados son relevantes para investigaciones posteriores donde se analizarían los efectos de los cambios evolutivos de las variables cromáticas a partir de imágenes directas del bombo de recubrimiento.

Estos cambios evolutivos a lo largo del proceso de recubrimiento, están relacionadas con variaciones morfológicas en las tabletas, donde una de las tantas interrogantes, surge de la ranura como una variable a considerar sobre los efectos visuales de control de calidad visual propuesto.

Se comprueba en las mediciones de los cantos, que las variables cromáticas muestran una distribución menor que en las partes lisas o ranuradas, y aunque los valores ΔE_{00} no resultaron tan significativos como para ser distinguidos a simple vista, las diferencias si existen y son relevantes en términos de la investigación.

Los objetivos trazados para la prueba en general cumplieron con su cometido, y validan los resultados obtenidos por medio de los análisis de masas y volumen realizados en el marco de la investigación (Ver Capítulo 4).

Evolución cromática del proceso de recubrimiento de imágenes grupales de tabletas

Se realizó un análisis de imágenes grupales de tabletas recubiertas a diferentes intervalos de tiempo. El objetivo fue simular las condiciones del interior del bombo de recubrimiento, y analizar la evolución temporal de las variables cromáticas de diferentes tipos de recubrimientos.

Para el estudio de las imágenes grupales (Figura 122) se tomaron 20 muestras de cada intervalo de recubrimiento, y se tomaron 20 imágenes de cada una de ellas, de cuatro diferentes recubrimientos (Tabla 19). Cada imagen requería que las tabletas estuvieran en diferente posición, para ello antes de cada toma de imagen en el DigiEye®, las tabletas, que se encontraban en un recipiente de cartón negro (que contrastaba con las tabletas) eran removidas de tal manera que ninguna imagen es igual a la otra.

Posteriormente por cada imagen, se tomaron cuatro mediciones con la herramienta DigiPix Color Measurement®, la primera de las mediciones en forma total y las otras tres en forma localizada aleatoriamente dentro de la imagen. A cada imagen se tomaron los valores de L^* , a^* , b^* , C^*_{ab} , h° . Las diferencias de color ΔE_{00} fueron calculadas externamente.

De las mediciones de los valores CIELAB de cada imagen se generaron promedios de tal manera que los resultados establecidos por cada intervalo de recubrimiento (cada 10 min) además de la información mencionada, el DigiEye® proporciona el porcentaje de iluminación, además de consignar las referencias del iluminante D65 a 10° .

Tabla 19

Pigmentos utilizados en las mezclas de recubrimiento analizadas en forma grupal.

| Mezcla con Pigmento(s) | N° Muestras por intervalo | Intervalos de | Desde | hasta |
|---------------------------------------|---------------------------|---------------|--------|---------|
| OpaDry II Amarillo | 20 unidades | 10 min | 10 min | 120 min |
| Azul FD&C N°1 con Amarillo Tartrazina | 20 unidades | 10 min | 10 min | 120 min |
| Amarillo FD&C N°6 (Naranja) | 20 unidades | 10 min | 10 min | 190 min |
| Rojo FD&c N° 40 | 20 unidades | 10 min | 10 min | 240 min |

Para la selección de los pigmentos (Tabla 19) se analizaron los siguientes criterios:

- El OpaDry® II Amarillo contiene un pigmento muy tenue que conlleva dificultades de discriminación visual para los maestros de recubrimiento.
- La mezcla de Amarillo Tartrazina con Azul FD&C N°1 es una mezcla de dos pigmentos.
- El Amarillo FD&C N° 6 es un referente que se ha utilizado en la mayoría de las pruebas.
- Mientras que el Rojo FD&C N° 40 es un ejemplo clásico de sobre saturación.

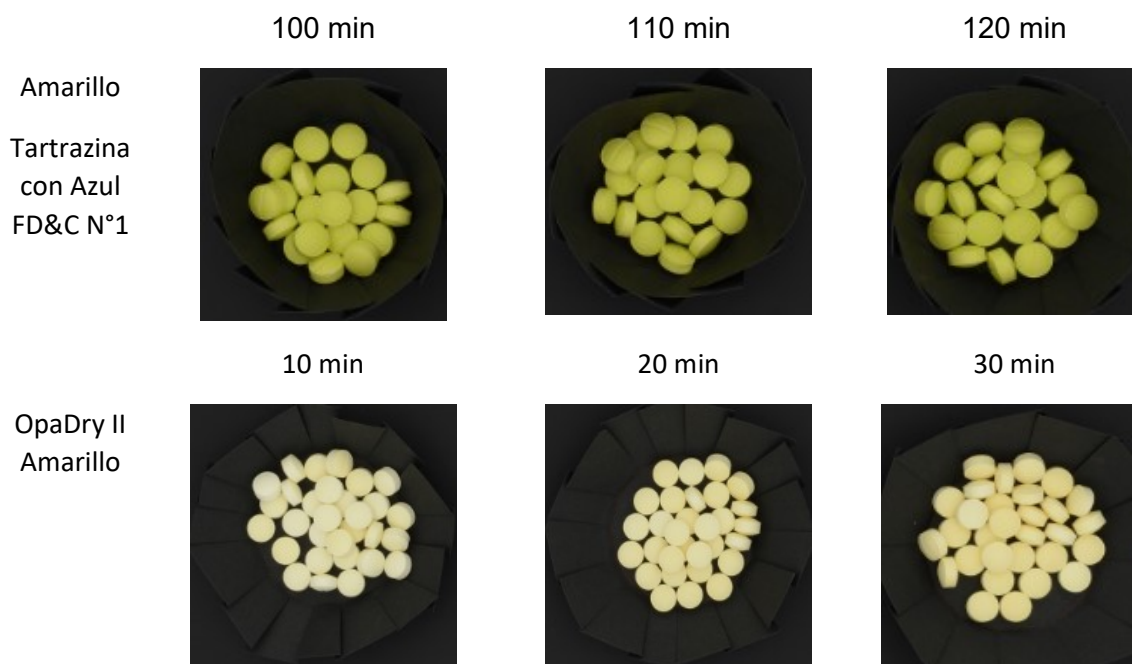


Figura 122 Ejemplo de muestras de dos de cuatro tipos distintos de tabletas analizadas grupalmente.

Los resultados de los análisis con OpaDry® II Amarillo muestran consistencia en las medidas de $DvStd$ con las del MCDM, las lecturas mayores del MCDM al final del proceso

pueden deberse a la captura deficiente y la variabilidad de los datos entre las diferentes tonalidades capturadas al mismo tiempo. Las lecturas de las coordenadas cromáticas difieren con respecto a las medidas individuales (Figura 110), el OpaDry® II Amarillo es de difícil distinción, y perfilamiento aún para las lecturas individuales, en las medidas grupales (Figura 123) las lecturas no son consistentes con una evolución asintótica, por lo que de estas lecturas no se perfila claramente lo que sucede durante el proceso de recubrimiento. Es posible que la captura de la información de las imágenes requiera un refinamiento en los filtros del DigiPix®.

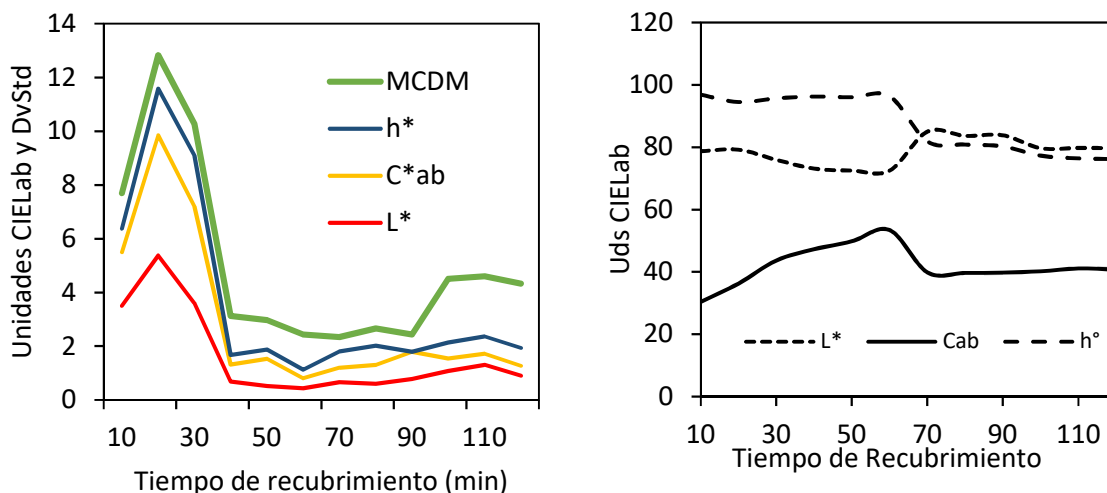


Figura 123 (Iz) MCDM comparado con las variables Cromáticas Claridad (L^*), Croma (C^*_{ab}) y ángulo de tono; y (Der) Coordenadas Cromáticas para muestras recubiertas con OpaDry II Amarillo a lo largo del proceso de recubrimiento.

Los valores de MCDM y la DvStd (Figura 123) de las coordenadas cromáticas de las tabletas recubiertas con Azul FD&C N°1 y Amarillo Tartrazina son más consistentes a lo largo del proceso de recubrimiento, y la variabilidad es de menor nivel; las coordenadas cromáticas (Figura 123) son más estables y consistentes, de hecho, el Croma (C_{ab}) tiene una tendencia claramente asintótica de segundo orden que puede ser tomada como referente de control si fuera necesario. La Claridad también tiene una tendencia asintótica de segundo orden más apaisada, mientras que el ángulo de tono es lineal (Figura 124).

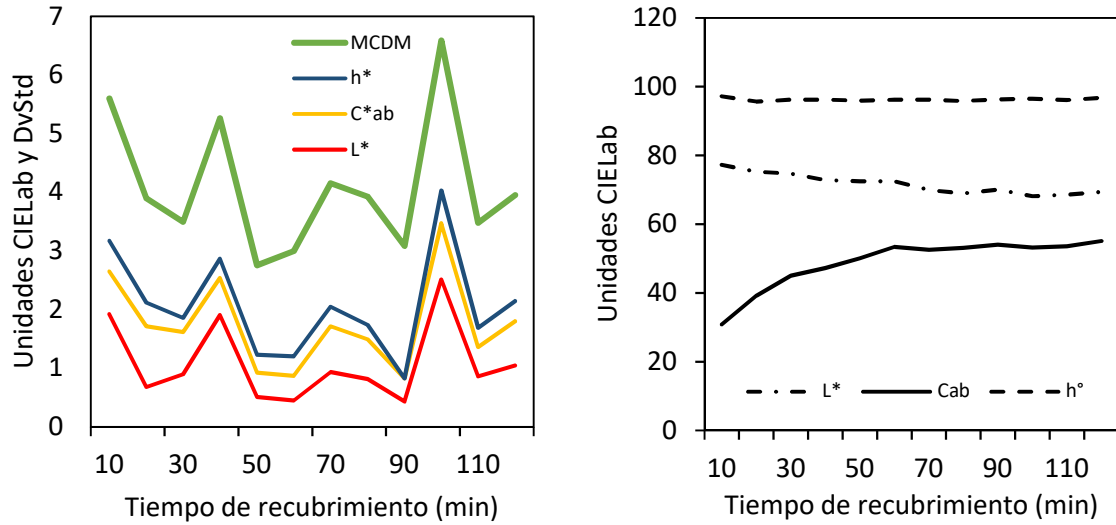


Figura 124 (Iz) MCDM comparado con las variables Cromáticas Claridad (L^*), Croma (C_{ab}) y ángulo de tono; y (Der) Coordenadas Cromáticas para muestras recubiertas con Azul FD&C N°1 con Amarillo Tartrazina a lo largo del proceso de recubrimiento.

El comportamiento de las coordenadas cromáticas registradas con el Amarillo FD&C N° 6, muestran una tendencia asintótica bien definida (Figura 125 Iz), la curva del Croma (C_{ab}) muestra una tendencia exponencial cúbica. Mientras que la curva de la Claridad (L^*) muestra una tendencia potencial $y = 75,453x^{-0,075}$ para un $R^2 = 0,926$.

La curva del ángulo de tono entretanto $y = 62,314x^{-0,103}$ para un $R^2 = 0,9829$. El MCDM si bien parece un poco alto sigue la tendencia de los valores de DvStd de las coordenadas cromáticas (Figura 125 Iz).

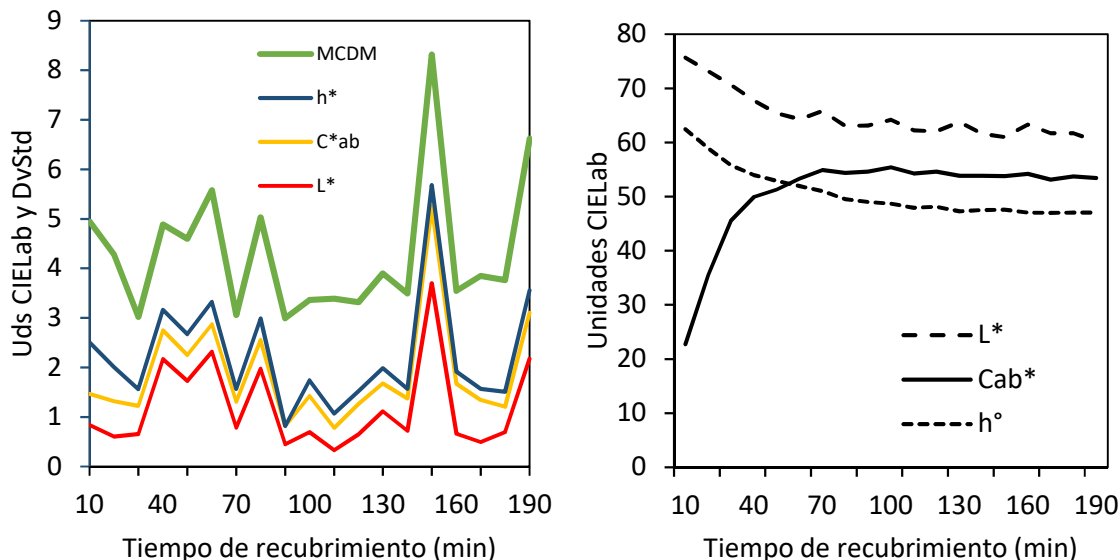


Figura 125 (Iz) MCDM comparado con las variables Cromáticas Claridad (L^*), Croma (C_{ab}) y ángulo de tono (h°); y (Der) Coordenadas Cromáticas para muestras recubiertas con Amarillo FD&C N°6 a lo largo del proceso de recubrimiento.

En el caso de las tabletas recubiertas Rojo FD&C N° 40, en el gráfico de las coordenadas (116 Der) se identifica la pausa que sufrió este lote entre los 90 min y 150 min, cuando las boquillas estuvieron obstruidas, tal vez no tan claramente como en las mediciones de las tabletas individuales, pero, aun en este caso, se nota cierto comportamiento asintótico.

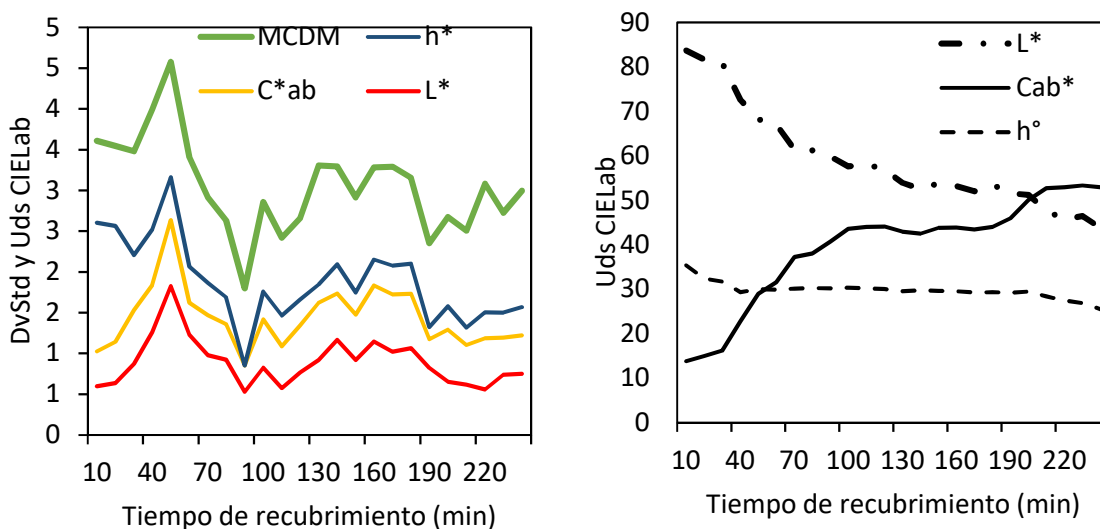


Figura 126 (Iz) MCDM comparado con las variables Cromáticas Claridad (L^*), Croma (C_{ab}) y ángulo de tono (h°); y (Der) Coordenadas Cromáticas para muestras recubiertas con Rojo FD&C N°40 a lo largo del proceso de recubrimiento.

Al realizar el análisis de la variabilidad del color con referencia a un único comprimido, en el caso de las mediciones grupales o extrapoladas a un único comprimido, en este caso se

refieren a un promedio general de las mediciones de un grupo de tabletas, extraídas en un intervalo dado, pues aquí las mediciones no se pueden desarraigar del contexto grupal.

La variabilidad individual de los atributos cromáticos analizados desde la perspectiva del MCDM en general siguen las tendencias de las DvStd de sus atributos en cada una de las tabletas analizadas.

Al ser analizadas a partir del minuto 10 en adelante, cada una de las tabletas mostró la influencia de sus respectivos núcleos, que por lo general es mayor e inestable en los primeros 40 min donde se reflejan la mayor variabilidad del color.

Los resultados grupales de las mediciones de la incertidumbre son menos contundentes que sus mediciones individuales (Ver análisis individuales de cada uno de los recubrimientos en esta misma sección).

En general puede afirmarse que los promedios de las incertidumbres (el MCDM incluido) mediciones grupales reflejan bastante acertadamente lo que sucede a nivel individual.

En cuanto a la variabilidad del color observada en cada uno de los lotes analizados, esta mostraba que en los lotes utilizados para las mediciones grupales puede ser analizada como los promedios de esas mediciones, de ahí que las conclusiones sean más generales.

La evolución (si se puede llamar así) de las DvStd de las variables cromáticas, registradas en cada intervalo, es el resultado de las incertidumbres individuales de una misma imagen capturadas por el DigiEye®. Comprender la naturaleza de esta medición nos da una mejor idea de lo que está sucediendo a nivel individual a lo largo de cada lote.

Desde la perspectiva de las DvStd y el MCDM de los diferentes recubrimientos analizados, no todas las imágenes grupales de tabletas tuvieron el mismo comportamiento, esto implica que hay efectivamente un comportamiento particular dependiendo del tipo de recubrimiento y el tipo de tableta.

En otras palabras, los lotes individuales deben ser comparados con sus propios referentes, y no pueden ser comparados con el comportamiento (en este caso grupal, aunque como se ha visto, en las mediciones individuales también aplica) de otro tipo de tabletas.

Este razonamiento obvio, tiene gran relevancia para los mecanismos de aprendizaje automatizado (ML), que deberán aplicar estos razonamientos cuando se presenten en casos reales.

La reducción de la incertidumbre que en los casos individuales como se han estudiado anteriormente, llega a aproximarse casi a cero, en las mediciones grupales no necesariamente puede apreciarse, estos resultados puede deberse a la naturaleza misma del origen de las mediciones de incertidumbre a nivel grupal, que aunque la aproximación tienden a una reducción paulatina, al final de cuentas están limitadas por la incertidumbre de todas las muestras, por tanto es muy difícil que se reduzca más allá de los valores individuales, que aun en los tiempos de recubrimiento más altos, existen grandes diferencias.

En resumen, el análisis de la evolución temporal de los atributos de color tuvo altos y bajos, no se puede afirmar un único resultado, y probablemente algunos de ellos fueron influenciados por temas exógenos que no habían sido tomados en cuenta anteriormente.

Uno de esos casos es el OpaDry II Amarillo (Figura 126 Der), donde los resultados ni siquiera se asemejan a una curva asintótica en ninguno de los atributos, la conclusión que se llegó sobre los mismos, es que probablemente el filtro seleccionado en el DigiPix®, no fue el más apropiado, y aunado a los resultados grupales, los valores registrados a lo largo del proceso de recubrimiento terminaron por brindar una curva distorsionada, muy alejada de las mediciones registradas individualmente. De modo que este incidente quedó registrado como uno de los eventos relevantes a ser tomados en cuenta en los análisis de imágenes con tabletas grupales.

En el caso del recubrimiento combinado de Azul FD&C N° 1 con Amarillo Tartrazina (aparición verde claro), el recubrimiento Amarillo FD&C N° 6 (Naranja) y el Rojo FD&C N° 40, los resultados pueden clasificarse como muy satisfactorios, las curvas asintóticas de los Croma (C^*_{ab}) y la Claridad (L^*) en especial son muy notorias, y pueden ser claramente seleccionadas como referentes evolutivos de la calidad de los procesos de recubrimiento respectivos.

En general puede afirmarse que los resultados del seguimiento de las coordenadas cromáticas de las tabletas seleccionadas (a excepción del OpaDry® II Amarillo por las razones expuestas) reflejan bastante bien la evolución temporal del proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas.

Los resultados de las mediciones del ΔE_{00} con respecto al color inicial son muy similares en los cuatro recubrimientos evaluados a lo largo del proceso de recubrimiento, y muestran una tendencia asintótica, con la excepción del Rojo FD&C N° 40.

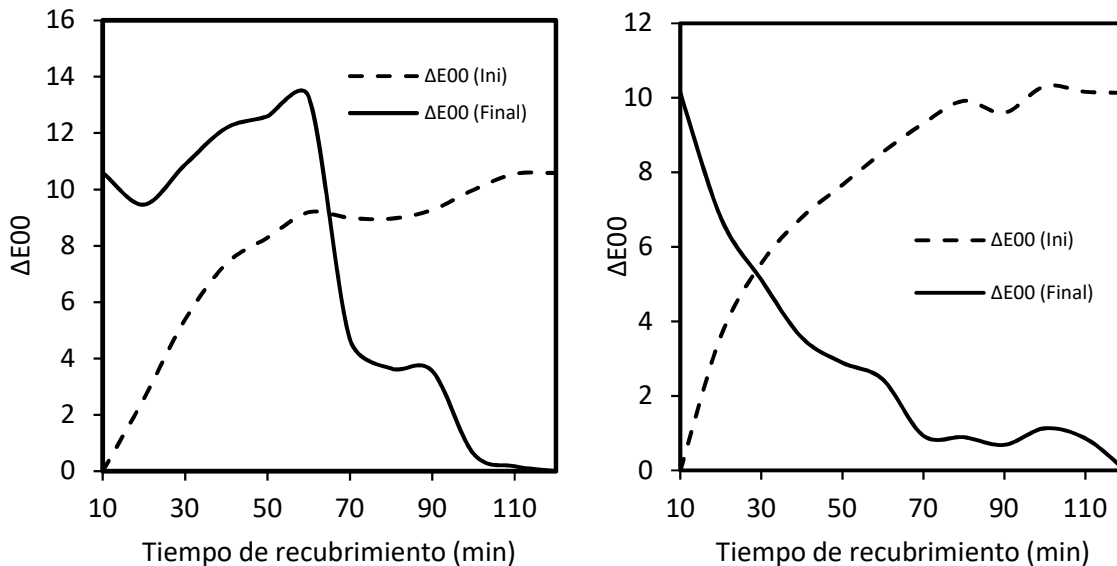


Figura 127 Mediciones del ΔE_{00} con respecto al valor Inicial (ini) y con respecto al valor final (Final) de tabletas recubiertas con (Iz) OpaDry II Amarillo; y (Der) una mezcla de pigmentos Azul FD&C N° 1 con Amarillo Tartrazina.

El recubrimiento con el colorante Amarillo FD&C N° 6 (Figura 127 Der) muestra en las mediciones de ΔE_{00} con respecto al valor inicial una tendencia polinómica de tercer orden; mientras que el ΔE_{00} con respecto al valor final muestra una tendencia logarítmica.

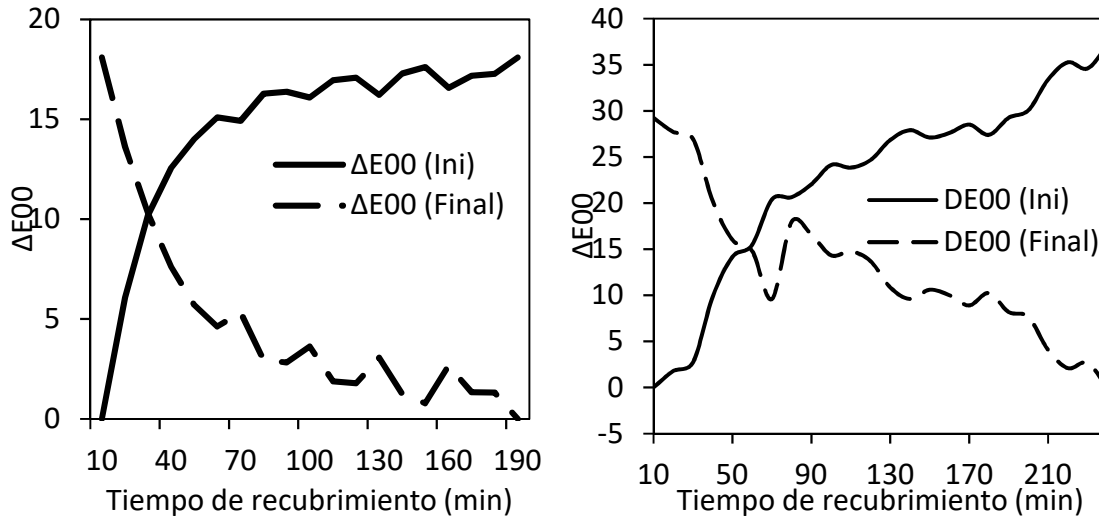


Figura 128 Mediciones del ΔE_{00} con respecto al valor Inicial (Ini) y con respecto al valor final (Final) de tabletas recubiertas con (Iz) colorante Amarillo FD&C N°6; y (Der) colorante Rojo FD&C N° 40.

Las diferencias del ΔE_{00} registradas con las mismas tabletas a nivel individual, sugiere que las condiciones visuales que se registran en condiciones grupales afectan de alguna manera las lecturas de las diferencias de color y pueden estar interviniendo factores como que la captura de las imágenes lleva implícito lecturas del canto y otras partes de las tabletas que no tienen la misma respuesta que si fueran en forma individual.

En el análisis de las diferencias de color, la evolución temporal de los cálculos de las ΔE_{00} de los distintos recubrimientos refleja de alguna manera el seguimiento del proceso de recubrimiento. Para ello en cada uno de los recubrimientos analizados, se evaluaron los ΔE_{00} tanto contra el valor inicial (en estos casos se utilizaron los valores registrados a los 10 min) hasta sus respectivos valores de saturación.

El valor de los ΔE_{00} , registrados para el recubrimiento OpaDry® II Amarillo, especialmente contra el valor final, presentó ciertas anomalías dignas de mención (Figura 128 Iz), posiblemente debido a los problemas mencionados en el ítem anterior. Aun así, los valores registrados contra los valores iniciales (10 min) muestran una clara tendencia asintótica polinómica de tercer orden.

Otro de los que presentó anomalías dignas de mención fueron las pruebas con Rojo FD&C N° 40 (Figura 128 Der), que presenta curvas (tanto para los valores referidos al color inicial como para el valor final) casi lineales, con grandes variaciones, la asintoticidad de las curvas de las mediciones originales aquí no se pueden apreciar, aunado al evento registrado de que sufrió una obstrucción de las boquillas en los minutos centrales (registrados anteriormente), en este caso no es posible apreciarlo con claridad. Es posible que el mismo problema que pudo afectar a las mediciones del OpaDry® II Amarillo tenga algún tipo de influencia en este caso también. Lo que sí se puede afirmar en este caso es que tiene una forma claramente ascendente (en el caso de los datos referentes al color inicial) y ascendente (en el caso de los datos referentes al color final).

El cálculo de las mediciones del ΔE_{00} con respecto al valor inicial (en este caso se tomaron contra el valor de 10 min en todos los casos) se mostraron las características asintóticas

bien definidas, salvo en el Rojo FD&C N° 40. Las tendencias de las curvas características del ΔE_{00} en este caso pudieron ser perfiladas con un R^2 cercano a 1, y podrían ser utilizadas como referente en un eventual control cualitativo del proceso.

En los casos de la mezcla de Azul FD&C N° 1 con Amarillo Tartrazina (Figura 128 Der) y el Amarillo FD&C N° 6 (Naranja) (Figura 130-Iz) sus tendencias son claramente asintóticas bastante bien perfiladas, tanto el ΔE_{00} con respecto al valor inicial como al valor final.

Las curvas ΔE_{00} de la mezcla de Azul FD&C N° 1 con Amarillo Tartrazina (Figura 128 Der) y el Amarillo FD&C N° 6 (Naranja) (Figura 129 Iz) a pesar de su clara tendencia asintótica, presentan algunas alteraciones en sus trayectorias que las difieren de sus mediciones individuales, en el primer caso se aprecian entre el minuto 60 y 100 fluctuaciones interesantes que no se aprecian en sus referentes individuales, en el segundo caso (Figura 129 Iz), a partir del minuto 60 se aprecian fluctuaciones que se extienden hasta el final del proceso. La explicación puede estar en la misma naturaleza de las imágenes individuales, que no pueden desprenderse de los diferentes valores que se encuentran a lo largo del proceso de recubrimiento, y que de alguna manera influyen en las curvas de diferencias de color.

Para analizar la evolución temporal del área efectiva se utilizaron las curvas SCTV, que, a pesar de su origen en las medidas de reflectancia, genera valores (basados en la Claridad) que pueden perfectamente perfilar el área efectiva a lo largo del proceso de recubrimiento.

Las curvas SCTV parecen en este caso responder en forma individual a las características de cada mezcla de recubrimiento analizadas, de ahí que la caracterización del área efectiva con base en la SCTV es particular a cada recubrimiento.

Las tendencias de las curvas del SCTV pudieron ser claramente establecidas, la mayoría presentaron una tendencia polinómica de tercer orden (Figuras 128 y 129).

El cálculo de la fórmula SCTV para las tabletas recubiertas con una mezcla de Amarillo Tartrazina y Azul FD&C N° 1 tienen una tendencia polinómica de segundo orden.

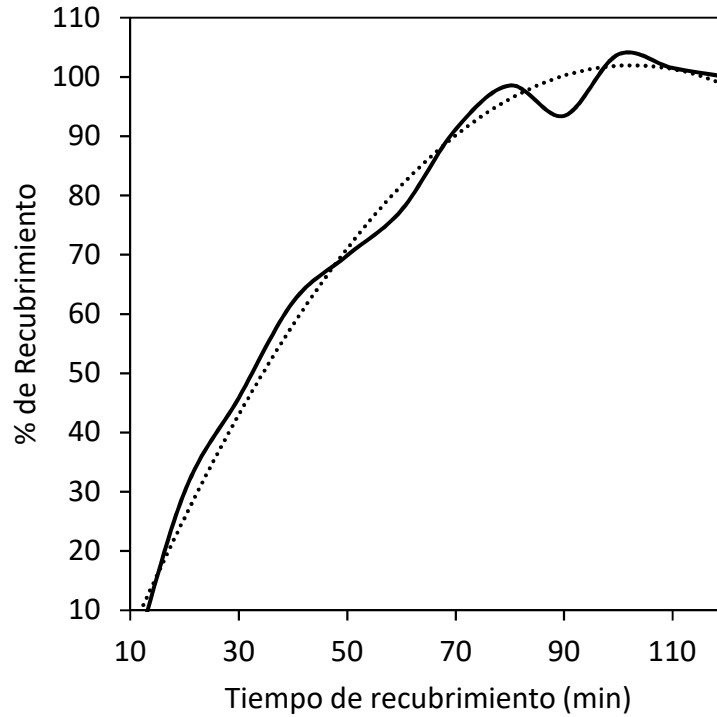


Figura 129 Curva SCTV de las tabletas recubiertas con Azul FD&C N° 1 con Amarillo Tartrazina.

El cálculo de la fórmula SCTV para las tabletas recubiertas con Amarillo FD&C N° 6 tienen una tendencia polinómica de tercer orden. Mientras que para las tabletas recubiertas con Rojo FD&C N° 40, también presentan una tendencia polinómica de tercer (Figuras 130 Iz y Der).

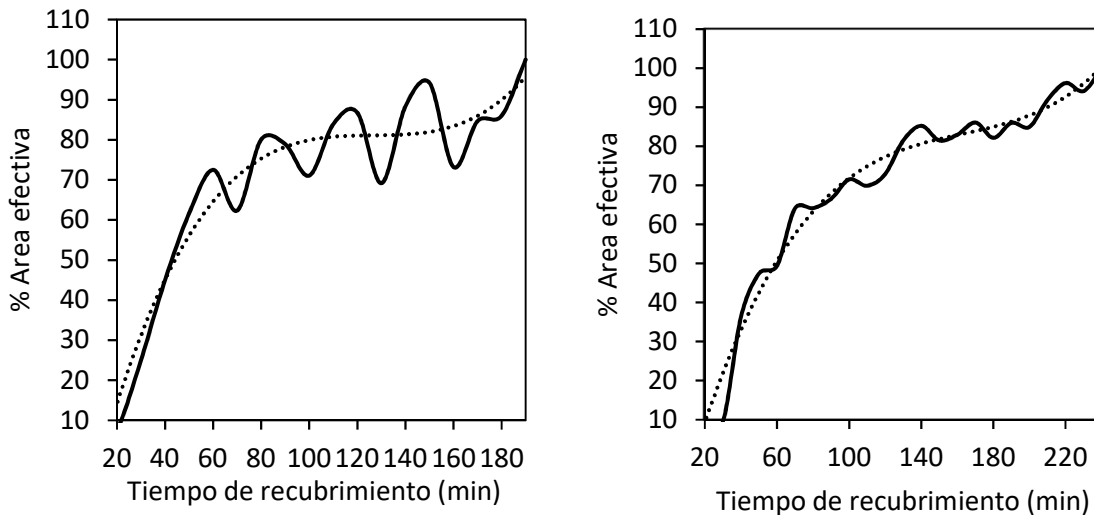


Figura 130 Curvas SCTV de las tabletas recubiertas con (Iz) Amarillo FD&C N° 6 (Naranja), y (Der) Rojo FD&C N° 40.

Las fluctuaciones en las mediciones registradas anteriormente en las diferencias de color por ejemplo aquí también fueron apreciadas. Sin embargo, el perfil de las curvas SCTV

fueron más claras en todos los casos, lo que significa que son una muy buena aproximación de los fenómenos que suceden cuando las mediciones son a nivel grupal.

Cada recubrimiento presenta curvas SCTV con características particulares que podrían ser asociadas a una huella característica individualizable, y apropiada para el seguimiento y control de un proceso de recubrimiento, cuando son analizadas a través de imágenes grupales.

Finalmente, se puede afirmar que los objetivos trazados para la prueba fueron cumplidos ampliamente. En varios sentidos, puede decirse que el diseño del experimento reflejó de alguna manera ciertos resultados posibles de lo que sucede a nivel de un bombo de recubrimiento.

Aunque la captura de imágenes grupales son estáticas, son situaciones que pueden presentarse en la cama de tabletas durante el proceso de aspersion aleatoria en el bombo de recubrimiento.

El estudio del comportamiento de las variables cromáticas durante el proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas, tiene la peculiaridad de que, las muestras fueron evaluadas en distintas posiciones, de tal manera que prefiguran las condiciones que se encuentran en el bombo de recubrimiento, e identifican las dificultades y retos, que suceden en una eventual lectura de imágenes directamente tomadas de la cama del lecho fluido de tabletas. Los resultados de los análisis de las imágenes grupales de tabletas indican:

El MCDM y los valores de $DvStd$ medidas directamente de las imágenes grupales revelan mayor variabilidad en los datos que las mediciones de las tabletas individuales.

En algunos casos las coordenadas cromáticas tomadas de las mediciones grupales no revelan tan claramente las tendencias asintóticas como en forma individual.

Al utilizar un mismo filtro en el DigiPix Color Measurement®, probablemente sesgó algunos de los datos, que no revelaron tan bien las tendencias de las curvas como se esperaba que lo hicieran. Esto plantea de afinar y mejorar los ajustes de los filtros para cada tableta en forma individual. La conclusión en este punto es que la toma grupal de mediciones cromáticas, requiere establecer claramente los filtros y las condiciones y que es un punto a tomar en cuenta para este tipo de análisis.

Las tendencias asintóticas de algunas variables cromáticas pueden ser especialmente útiles para el seguimiento del proceso de recubrimiento en forma personalizada, así por ejemplo el Croma resulta especialmente clarificador, en algunos casos se podría utilizar individualmente una coordenada específica que resalte esta característica. El ángulo de tono resultó en la variable menos adecuada para darle seguimiento al proceso, pues mostraba tendencias lineales muy marcadas. La Claridad también resulta interesante, aunque no tan pronunciada como el Croma, pero es determinante en la conformación de la tendencia asintótica de las variables cromáticas durante el proceso de recubrimiento.

A pesar de las diferencias de las mediciones de las coordenadas cromáticas con respecto a sus versiones individuales, conservan las características de cada una de ellas, lo que significa que las medidas grupales también reflejan las tendencias propias de los recubrimientos, y por tanto son útiles para su caracterización.

Cambio en las coordenadas cromáticas por irradiación UV

La exposición a la luz solar y otro tipo de irradiaciones sobre la superficie de las tabletas farmacéuticas, es un elemento conocido entre los fabricantes farmacéuticos, de ahí que se tomen medidas para evitar su exposición. En esta ocasión se realiza una prueba preliminar de la exposición de cinco tipos de tabletas saturadas (en su máximo nivel de recubrimiento) a una fuente de radiación UV, esto permitirá determinar la viabilidad de generar una prueba a mayor escala, que permita cuantificar, a partir de una fuente de exposición conocida los posibles daños generados por esta irradiación.

Se colocan 12 muestras de cada una de los cinco tipos de tabletas con diferentes recubrimientos, se irradian con luz UV y se extraen 2 muestras cada 10 min desde 10 min a 60 min. Posteriormente se realizan tres tipos de mediciones de las variables cromáticas en el DigiEye®, la primera cuando aún no han sido irradiadas, después al pasar dos días, y otra al transcurrir siete días desde que fueron irradiadas.

Para el análisis de resultados no se confrontó contra las unidades de radiación de la fuente de luz UV, esta prueba preliminar detectaron los cambios producidos en tabletas saturadas a la exposición de radiación UV. Al no ser el objetivo la correlación con las unidades UV, únicamente se expone la idea de que las mediciones en los cambios en las coordenadas cromáticas pueden evidenciar los posibles efectos sobre la superficie coloreada de las tabletas farmacéuticas (Figura 131).

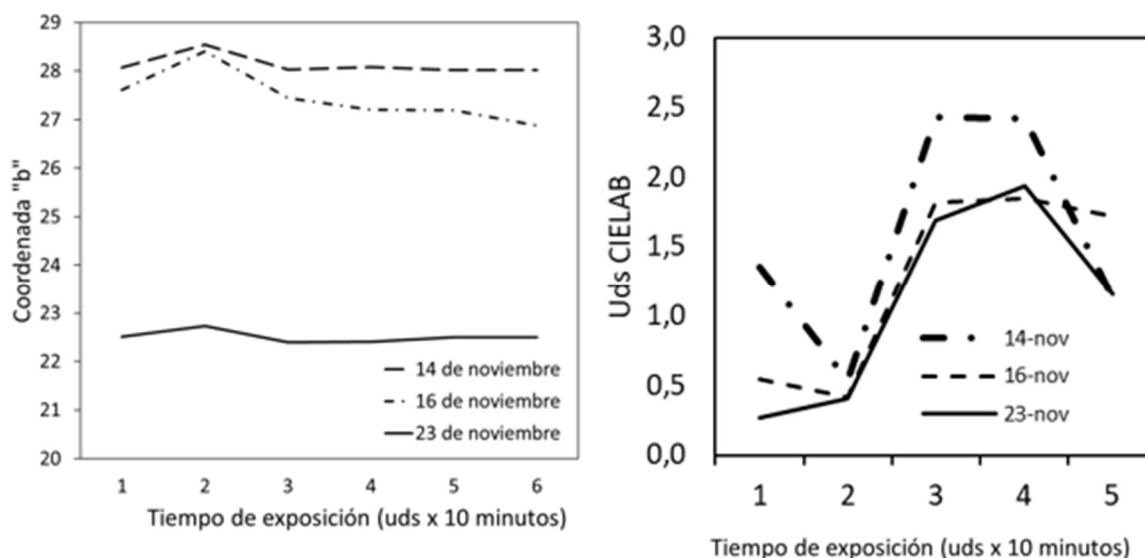


Figura 131 (Iz) Coordenada b^* tabletas rojo FD&C 28, (Der) ΔE^*_{ab} tabletas verdes 01 tomadas en tres tiempos.

Las tabletas de coloración rosada si muestra una tendencia coherente, el daño se comienza a percibir mayor con los días, aquí las diferencias percibidas en todas las muestras, indican una afectación prolongada, sin importar la cantidad de exposición.

Para las tabletas de coloración verde no es muy clara la diferencia en ambos días, aun así, en las tabletas con mayor exposición tiende a exhibir mayores diferencias.

En las tabletas de coloración Naranja, se registró una enorme diferencia del orden superior a 26,7 magnitudes ΔE_{00} . Las diferencias entre 3 y 7 días son muy significativas.

En las tabletas de coloración Roja no hay una clara diferencia, pareciera que en cierto momento las tabletas de 3 días muestran mayores diferencias.

No fue posible determinar la cantidad de radiación percibida por las muestras durante el experimento.

Las tabletas de color azul muestran al contrario de las otras tabletas una mayor diferencia en las de tres días. Las mayores diferencias se notan en las exposiciones de 40 min a 60 min Lo cual indica que si hay afectación en la exposición prolongada a la radiación UV.

Las grandes diferencias del comportamiento de las tabletas, se diferencian de acuerdo al tipo de recubrimiento utilizado. Esto significa que cada tipo de recubrimiento o colorante empleado debe realizarse una curva característica específica para cada uno de ellos.

Para evaluar los efectos de largo plazo, en todos los casos se recomienda realizar una prueba adicional, con exposición más prolongada a la radiación UV, asegurarse de la cercanía de la fabricación, y los tipos de recubrimiento. Durante el tiempo asignado para el proyecto no fue posible sin embargo generar esta recomendación.

Como resultado, general de la prueba se puede afirmar, que la exposición a la radiación es perfectamente detectable a través de la medición de las diferencias de color, por tanto, una caracterización de un producto expuesto a radiación UV en cualquiera de sus fases de recubrimiento es posible determinarla mediante los cambios en las coordenadas cromáticas medidas antes y después de su exposición.

Finalmente, si bien el objetivo era ver la posible captura de la variación de las coordenadas cromáticas por efecto de la irradiación, objetivo que fue cumplido, queda la idea de hacer una mayor cantidad de pruebas donde, por ejemplo, con respecto a una fuente determinada, donde sus parámetros de irradiación sean conocidos, determinar el grado con que un determinado recubrimiento es sensible a dicha irradiación.

Esta caracterización debería ser totalmente individualizada con respecto a cada tipo de tableta o, mejor dicho, por cada tipo de recubrimiento involucrado, pues cada uno de ellos tiene propiedades diferentes.

En fin, las pruebas con este tipo de irradiaciones UV tienen aún mucho potencial de experimentación, que, por los alcances y limitaciones del proyecto, no se profundizó.

Apéndice I

Artículo I en CR&A “Color evolution during a coating process of pharmaceutical tablet cores by random spraying”

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/col.22332>

Apéndice J

Artículo II en Tecnología en Marcha “Caracterización de tabletas farmacéuticas recubiertas por el método de aspersion aleatoria”

https://revistas.tec.ac.cr/index.php/tec_marcha/article/view/4173

Apéndice K

Artículo III “Aplicación del Valor de Tono de Color Directo para el control cromático del proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas”

https://revistas.tec.ac.cr/index.php/tec_marcha/article/view/5016

Apéndice L

Artículo IV sobre “Caracterización morfológica de un lecho de recubrimiento de tabletas farmacéuticas mediante un algoritmo de visión artificial”

https://revistas.tec.ac.cr/index.php/tec_marcha/issue/view/582

Apéndice M

Artículo V “Nondestructive technologies applied in the characterization of the coating layer of pharmaceutical tablets: State of Art Overview”

Nondestructive technologies applied in the characterization of the coating layer of pharmaceutical tablets

State of Art Overview

Mac Arturo Murillo-Fernández^{1*}; Jorge Pacheco-Molina²; Ronny Vargas-Monge²; Ernesto Montero-Zeledón¹; Dionisio Gutiérrez-Fallas¹

¹ Escuela de Física, Instituto Tecnológico de Costa Rica (ITCR), (macarturo61@gmail.com)

² Instituto de Investigaciones Farmacéuticas (INIFAR), Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica

Abstract— The development of nondestructive technologies for the characterization and measurement of the coating layer of pharmaceutical tablets is a growing field that, in the last decade, was stimulated by the regulations of the FDA and the technological advances in the last 75 years. In this article, an overview of the more relevant current technologies is presented, identifying the principal characteristics and limitations, with the aim of helping to create new fields of research.

Keywords—coating thickness, nondestructive technologies, solid dosage forms, spectroscopic characterization techniques, tomographic methods, microscopy methods, thin layer, acoustic emission.

1. Introduction

The *Quality by Design* (QbD) perspective requires a broad knowledge of the processes that influence the quality of the product and of the additional processes involved. From this point of view, the elements that affect the coating of pharmaceutical tablets include raw materials, equipment, critical support systems, knowledge management, competences and environmental aspects, to name a few (Fabián et al., 2015; Felton, 2007; Levina, M.; Cunningham, 2005; Siepmann, Hoffmann, Leclercq, Carlin, & Siepmann, 2007; Yu et al., 2014).

Hence, control, monitoring and intervention in the various aspects affecting the coating process are key for achieving good quality products (Missaghi & Fassihi, 2004). However, one of the multiple identifiable and measurable characteristics that greatly affects the final properties of the coated tablets is the specific amount and distribution of the solids deposited on the core surface. Thus, insufficient, or excessive solids can have an impact on durability, effectiveness and other perceptual-visual and functional characteristics, by influencing: (1) the effectiveness of the release and bioavailability of the active components present in the matrix of a modified-release tablet, affecting the protection against digestive fluids in the case of gastro-resistant coatings (Pascuzzo, 2008; Siepmann et al., 2007); (2) the effectiveness of the masking of undesirable tablet core characteristics, such as taste, smell, surface defects and appearance (Seitavuopio, Rantanen, & Yliruusi, 2006); (3) drug swallowing or ingestion; (4) permeability and resistance to the interaction with environmental factors such as humidity, acidity or alkalinity of environmental agents, air, light and temperature; (5) resistance to the mechanical stress of the processes of manufacturing, compression, packing, storing and transportation; and (6) color, brightness, rugosity, texture, porosity and external appearance of the coated tablets, as well as the resulting side effects derived from each one of the situations described (Laksmana et al., 2009).

Other aspects related to the process that can be affected by the various factors involved in tablet coating are: optimization

and estimation of the production costs involved in the process of manufacturing the coated tablets, waste of coating material, the number of tests performed during the coating process, as well as the processing, programming and logistics times, which ultimately have an influence on the quality, capability, effectiveness and competitiveness of the coating processes and the final product (Díaz Olmeda & Sosa Varela, 2012; PwC, 2012).

The determination of the *Thickness of the Coating Layer* (TCL) is a *Critical to Quality* (CTQ) factor in the process. Until the late 1990s, as in many other areas of drug production, the only alternatives for calculating the TCL were sample weight comparison with and without coating or the approximate calculation of the weight or the volume used in the coating suspension (Zhou, Williams, Swopes, & Hale, 1996). If a more precise knowledge was required, such as microscopic evaluation or other research trials, the samples were destroyed. Other destructive technologies such as *Laser Induced Breakdown Spectroscopy* (LIBS) (Dubey et al., 2011; Madamba, Mullett, Debnath, & Kwong, 2007; Vinod & PI, 2012), some methods of microscopy, chemometrics and chromatography²¹ have been applied; however, they are not considered in the analysis due to their destructive nature.

In 2004, the US *Food and Drug Administration* (FDA) published the initiatives for good practices in the Pharmaceutical Industry, *Current Good Manufacturing Practices* (CGMP) for the 21st Century. These initiatives were later complemented by another series of guidelines, aiming at reducing the risk of producing poor quality medicines and encouraging technological initiatives in the processes, far beyond the automated visual inspection systems already being developed (Jain, 2014) (Framework, 2004) (Bukovec, Špiclin, Pernu, & Likar, 2007). That guidelines developed the concept of *Process Analytical Technology* (PAT), which defined a conceptual system for drug manufacturing design and control, by means of punctual measurements throughout the process, intervening on CTQs and the performance of the attributes of raw material, materials being processed and the processes themselves, to guarantee the continuous improvement and quality of the final products. The *International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) complemented the concepts of the FDA with a series of quality guides (Q8, Q9 and Q10). The ICH utilized the QbD as the guiding concept harmonized with already known concepts in risk management, in agreement with other production concepts (Bakeev, 2005; ICH, 2008; Jagtap & Karekar, 2016; Potter, 2009).

In this context, the non-destructive measurement techniques of the TCL are integrated both in the technological initiatives of the PAT, as in those of ICH (Dubey et al., 2012; Lionberger, Lee, Lee, Raw, & Yu, 2008; Peng et al., 2014). This justifies the interest in identifying and characterizing these techniques, developing research in the field of emerging coating technologies with the latest advances in PAT, complementing the research being conducted in the last years regarding TCL measurement and achieving industrial applications (Agrawal & Pandey, 2015; Gaur, Mishra, Gautam, Singh, & Yasir, 2014; Peng et al., 2014; Simon et al., 2015).

For this review, the selection of the nondestructive technologies involved in the quantification of the TCL and the characterization of the coating layer, is the result from a careful analysis of their outstanding characteristics and limitations—all of them referred to their degree of real or potential applicability in the in-line coating process—, combined with accessibility, cost, complexity and level of intervention in the process (D. Brock, Zeitler, Funke, Knop, & Kleinebudde, 2012; Knop & Kleinebudde, 2013). This last is probably the more influencing characteristic in the selection of non-invasive spectrophotometric methods (D. Brock et al., 2012; Dufour et al., 2015; Rantanen & Khinast, 2015). The techniques analysed in this research were the vibrational spectroscopy *Chemical Imaging* (CI), which comprises the *Near Infrared* (NIR) and *Middle Infrared* (MIR); the Raman spectroscopy, as well as the image techniques in the non-ionizing submillimetre microwave spectral range or Terahertz, *Terahertz Chemical Imaging* (TCI), as the most visible. Emerging techniques in the visible range (Vis), and ultraviolet (UV) (Kandpal, Park, Tewari, & Cho, 2015), as well as different methods of characterization by microscopy and tomography²² were analysed. Other groups analysed were various techniques of acoustic and in-line characterization. Additionally, complementary statistical tools were identified, and applied to the determination of the TCL.

²¹ Such as the *High-Performance Liquid Chromatography* (HPLC) and some variations like the Ion Chromatography and the Thin-Layer Chromatography.

²² Optical Coherence Tomography, Scanning Electron Microscopy, Nuclear Magnetic Resonance, Confocal Laser, Atomic Force, X-Ray, X-ray Fluorescence and Computed Tomography.

Table 1. Summary of acronyms and abbreviations.

| | | | |
|----------|--|--------|---|
| AcA | <i>Air-Coupled Acoustics</i> | LIBS | <i>Laser Induced Breakdown Spectroscopy</i> |
| AE | <i>Acoustic Emission</i> | LFM | <i>Lateral Force Microscopy</i> |
| AFM | <i>Atomic Force Microscopy</i> | MFM | <i>Magnetic Force Microscopy</i> |
| AOTF | <i>Acousto-optic Tunable Filters</i> | MIR | <i>Middle Infrared</i> |
| ARS | <i>Acoustic Resonance Spectroscopy</i> | MRI | <i>Magnetic Resonance Imaging</i> |
| ASTM | <i>American Society for Testing and Materials</i> | MVT | <i>Multispectral Vision Technology</i> |
| BS | <i>Beam Scanning</i> | NMR | <i>Nuclear Magnetic Resonance</i> |
| CAT | <i>Computerized Axial Tomography</i> | NIR | <i>Near Infrared</i> |
| CFM | <i>Chemical Force Microscopy</i> | NIRS | <i>Near Infrared Spectroscopy</i> |
| CGMP | <i>Current Good Manufacturing Practices</i> | PAT | <i>Process Analytical Technology</i> |
| CI | <i>Chemical Imaging</i> | QbD | <i>Quality by Design</i> |
| CLSM | <i>Confocal Laser Scanning Microscopy</i> | OCT | <i>Optical Coherence Tomography</i> |
| CRM | <i>Confocal Raman Microscopy</i> | RCT | <i>Raman Chemical Imaging</i> |
| CT | <i>Computed Tomography</i> | SD-OCT | <i>Spectral Domain Optical Coherence Tomography</i> |
| CTI | <i>Computerized Tomographic Imaging</i> | SEM | <i>Scanning Electron Microscopy</i> |
| CTQ | <i>Critical to Quality</i> | SFT | <i>Spatial Filtering Techniques</i> |
| DOE | <i>Design of Experiments</i> | SFV | <i>Spatial Filtering Velocimetry</i> |
| ESR | <i>Electron Spin Resonance Spectroscopy</i> | TCI | <i>Terahertz Chemical Imaging</i> |
| EFM | <i>Electrostatic Force Microscopy</i> | TCL | <i>Thickness of the coating layer</i> |
| FBRM | <i>Focused Beam Reflectance Measurement</i> | THz | <i>Terahertz</i> |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> | TPI | <i>Terahertz Pulse Imaging</i> |
| FT-NIR | <i>Fourier Transform Applied to Near Infrared</i> | TPS | <i>Terahertz Pulsed Spectroscopy</i> |
| FT-Raman | <i>Fourier transform Raman technique</i> | US | <i>Ultrasound</i> |
| ICC | <i>International Color Consortium</i> | UV | <i>Ultraviolet Range</i> |
| ICH | <i>International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i> | Vis | <i>Visible Range</i> |
| LED | <i>Light-Emitting Diodes</i> | XRF | <i>X Ray Fluorescence</i> |

2. Spectroscopic characterization techniques

2.1 Spectroscopic Techniques in the Near Infrared

The spectroscopy in the near infrared (NIRS) is based on the principle of absorption of the electromagnetic waves with wave longitudes between 800 nm and 2500 nm approximately, and is associated with vibrational states of the molecules. It has been used to verify the uniformity and thickness of the coating layer, and for in-line monitoring of the TCL during the coating process (Ali, Pramod, & Ansari, 2010; Gendre et al., 2011). The combination of the conventional NIR information with image techniques has resulted quite useful and has originated a technique denominated NIR-CI, whose spatial information pixel by pixel, in a sole image, provides valuable information about the TCL in function of the coating time (Palou et al., 2012).

The analysis by Fourier Transform applied to Near Infrared (FT-NIR) is another relatively recent technique in the pharmaceutical industry (He, Fisher, & Ap, n.d.; Moes, Ruijken, Gout, Frijlink, & Ugwoke, 2008). In addition to its recognised frequency-time descriptive properties, its advantages lie on the reduction of the time for analysing the samples, compliance of the analyses with the requirements of the current regulations and the possibility of creating databases of typical materials (Roundtable, 2012). Currently, numerous spectrophotometers that process in the NIR range have analysis tools supported by interferometers, and more recently, software validated and based on a more advanced non-linear regression system²³, which generates greater precision than spectrophotometers based on the transmission model (Dole, Patel, Sawant, & Shedpure, 2011; Singh, Chandra An, Rawat, Joshi Nee, & Kant Puroh, 2011).

Outstanding characteristics are: (1) The NIRS is a relatively low cost technique, frequently used in identification, characterization and control of the quality of raw materials, under process or finished products, among many other uses in the pharmaceutical industry; it is under the regulation of several international (Andersson, Josefson, Langkilde, & Wahlund, 1999; Blanco, Bautista, & Alcalà, 2008; Buchanan, Baxter, Chen, Qin, & Robinson, 1996; Luypaert, Massart, & Vander Heyden, 2007; Roggo et al., 2007); (2) most of the molecular bonds (particularly organic functional bonds present in coatings of compressed tablets) have their fingerprint in the NIR region; the level of absorption of the coatings is associated mainly with the vibration of functional chemical groups (CH, OH, NH, SH) present in most pharmaceutical tablet coating films; hence its applicability in TCL measurements; (3) signal capture and processing (which can be done remotely) presents less difficulties at the instrumental level (noise, dispersion of reflectance, signal definition and fluidity in the different spectral spaces) than in other electromagnetic spaces; (4) the mathematical processing of the information is robust and reliable; (5) mathematical modelling is simplified due to the relative infrequency of strong spectral absorptions and related distorting effects (non-linearity) in this spectral zone; (6) the use of advanced statistical tools simplifies the analysis of multivariate characteristics; (7) sample preparation is unnecessary; (8) availability of instruments with a wide variety of applications, qualities and proven practical experience; (9) NIR sensors are easy to integrate into the production lines for *in situ* monitoring, in compliance with PAT; (10) the calibration models used in the measurement instruments of the NIRS are relatively simple, robust, low cost, with a short learning curve (Tabasi, Fahmy, Bensley, O'Brien, & Hoag, 2008); (11) measurement results are obtained in real time; (12) in addition to physical aspects such as hardness and TCL, the NIR spectrum can also give information concerning aspects relative to the chemical nature of the tablets; (13) the conformation of the mathematical models for prediction of TCL using NIRS has found major support in the development of multidimensional or multivariate calibration models²⁴ and tools for designing experiments (DOE: *Design of Experiments*), (Blanco, Coello, Eustaquio, Iturriaga, & MasPOCH, 1999; Blanco, Eustaquio, González, & Serrano, 2000; M?ltgen, Herdling, & Reich, 2013; Römer, Heinämäki, Strachan, Sandler, & Yliruusi, 2008), especially in those hyperspectral image models. Standards such as ASTM²⁵-E1655/ E1790/ E2056 already expect an important reference framework for instrument calibration and process validation with multivariate models (EDQM, 2018).

Limitations are: (1) measurement of aqueous or wet samples is severely, being a real restriction for many types of coatings; (2) low precision of wet sample calibrations; (3) sample measurements out of the range of calibration are invalid; (4) difficulties in identifying the spectra under the surface; (5) a significant number of samples is required for safe calibration (performing it with a reduced number of samples can generate an inconvenient excess of confidence on the results); (6) particle size and the sample container may affect IR reading.

2.2 Raman Spectroscopy

The Raman Spectroscopy uses the polarizability of molecular bonds, so when the molecule is externally excited, it is forced to vibrate at its characteristic frequency, producing an inelastic dispersion of monochromatic light between 50 cm⁻¹ and 4000 cm⁻¹ Raman shifts. The technique consists of the incidence of light from a laser source (visible or IR) on the surface of the sample, inelastically exciting the receptor molecules, which in turn emit energy, whose light spectrum (Raman Spectrum) is captured as a unique fingerprint of the substance. From the Raman spectra complex substances can be perfectly identifiable, even with greater precision and detail than with the NIRS. A comparative analysis with an original sample can identify alterations in a product.

There are two types of technologies to acquire the Raman spectrum: (a) the dispersion technique and (b) the Fourier transform technique (FT-Raman). Both are widely used in the pharmaceutical industry, have unique features that are distinguished by the type of laser source, the mechanism for detection and the analysis of the incident light (Vankeirsbilck et al., 2002).

Because of the easy-handling of the equipment, fast results and nondestructive essays, this technique is highly valued in the pharmaceutical industry (De Veij, Vandenabeele, De Beer, Remon, & Moens, 2009) (Vankeirsbilck et al., 2002). Its uses

²³ For example, support vector mechanisms and artificial neural networks that can replace interferometers and their compensating algorithms.

²⁴ Term used for the simultaneous use of multiple variables according to the language used in chemometrics.

²⁵ ASTM: *American Society for Testing Materials*.

range from the detection of counterfeit drug products, analysis of solutions and microstructures, quantification of polymorphs in pharmaceutical formulations, and some other applications for the design of new medicines and process monitoring is currently very important in the PAT (Bhusnure, Kale, Pentewar, & Gholve, 2015; Haaser et al., 2011; Paudel, Rajjada, & Rantanen, 2015; Romero-Torres, Pérez-Ramos, Morris, & Grant, 2005; Witkowski, 2005). The *Confocal Raman Microscopy* (CRM) has been utilized to determine the uniformity and homogeneity of the contents of coated tablets, among other uses, improving image definition and clarity; it has been successfully applied where the NIRS shows some disadvantages, in aqueous samples with high content of organic components (Belu, Mahoney, & Wormuth, 2008; El Hagrasy, Chang, Desal, & Kiang, 2006; Haefele & Paulus, 2010; Johansson, Claybourn, & Folestad, 2010; Sovány, Nikowitz, Regdon, Kása, & Pintye-Hódi, 2009).

The image techniques known as Raman quantitative chemical mapping or *Raman Chemical Imaging* (RCI), have taken position as powerful analytical tools that support drug production and control, significantly reducing the cycle of experiment, application and production. Combining the Raman spectrometry with the NIRS and the RCI techniques has increased significantly their scope and complementarity in qualitative analyses (Klueva, Olkhovik, & Priore, 2010).

Outstanding characteristics are: (1) identification of colorant and pigment spectra, even if placed underneath the coating surface; (2) contrary to what happens with the NIRS, aqueous components do not affect the reading of the spectrum, being employed both in solid as in high liquid content coatings; (3) this technique has higher resolution than the NIRS in analyses of inorganic components; (4) the measurement equipment is easy to use, the results immediate and training for using it is rather simple; (5) chemical solvents are not required; (6) the samples do not require special handling for the analysis; (7) the Raman spectra can be collected from surfaces close to 1 μm ; (8) the measurements are highly precise, even if performed through plastic, glass or coating gels in encapsulated medicines; (9) large quantities of spectra recordings of specific substances can be generated for backup and further consultation in a library; (10) the Raman spectroscopy is a scientific methodology, legally accepted for sample validation and analysis; (11) both the monochromatic laser light and the reflected dispersed light can be transported at considerable distances through optic fibre for remote analysis in a pollution-free or highly aseptic environment, as in drug processing rooms; (12) the vibrational range possible to capture is larger than in NIRS, especially in the low vibration regions, where relevant information is usually found (Bhusnure et al., 2015; Gowen, O'Donnell, Cullen, & Bell, 2008).

Limitations are: (1) some components and impurities of the coatings can absorb a certain amount of energy from the laser, particularly when there is some UV emission, and return it in the form of fluorescence. This phenomenon, known as "Raman fluorescence", superimposes the spectrum reading²⁶ (Romero-Torres, Pérez-Ramos, Morris, & Grant, 2006); (2) the Raman effect is relatively weak, therefore its detection requires quite sensitive and well calibrated optical sensors; (3) the impact of the laser upon the sample can produce undesirable temperatures that can destroy the sample and alter the spectral readings; (4) laser fluctuations can affect the spectral reading; (5) the equipment is usually more expensive than other spectroscopic techniques.

2.3 THz Spectrometry Techniques

Terahertz waves (THz) are obtained from non-ionizing submillimetre microwave radiation (low energy), located between the high frequency (300 GHz) and the far infrared (3000 GHz) microwaves, in the wavelength range between 0,1 mm and 1,00 mm. The main characteristic of this type of electromagnetic waves is that, because of its low radiation, it develops the capacity for intermolecular energy vibration, rather than intramolecular, allowing the identification of phonons and quasiparticles in the structure of the crystalline network of the sample.

The discovery in the last decade of new terahertz generators benefited these techniques. Currently, it is a highly developed analytical technique. Its application in the pharmaceutical and industrial fields has increased progressively becoming a viable technique in many analyses and as an emerging technique of PAT (Ferguson & Zhang, 2002; Shen, 2011a).

There are two types of techniques within the group of THz: (1) the *Terahertz Pulsed Spectroscopy* (TPS) and (2) the *Terahertz Pulse Imaging* (TPI) (Zeitler et al., 2007).

TPI techniques allowed developing 3D image processing, widely improving its application possibilities, and allowing quick reproduction of high-resolution images from a large amount of data (Guillet et al., 2014)(J. A. Zeitler, 2017).

Among the most interesting applications oriented to the analysis of the tablets' coating layer are: (1) detection of the changes suffered by the tablet due to mechanical stress during the manufacturing process; (2) the distribution of the coating layer on the surface of the tablet; (3) the analysis of the properties and composition of the substrate (resistance to rupture and density) and its subsequent coating, which may be influenced by defective areas in the core surface; (4) TCL estimation by means of

²⁶ The combination of physical filters with statistical techniques to filter the fluorescent effect is being applied as a means to reduce its limiting effects.

the index of refraction; and (5) the real possibility of an in-line TCL measurement during the coating process (Daniela Brock, Zeitler, Funke, Knop, & Kleinebudde, 2013; Haaser, Gordon, Strachan, & Rades, 2013; May et al., 2011, 2013; Niwa, Hiraishi, & Terada, 2014; Takeuchi et al., 2014; Zhang, Gladden, Avalle, Axel Zeitler, & Mantle, 2013).

Outstanding characteristics are: (1) unlike the NIRS and the MIRS, where the information is obtained by means of indirect readings only, the TPI can develop better characterization of the solids contained in a tablet without destroying it, especially in polymorphic compounds; (2) the readings of the THz spectrum obtain information directly from the crystalline structure, hence the high information processing speed; (3) sample preparation is extremely easy; (4) compared to X ray diffraction, this technique exhibits higher sensitivity to periodical structural changes in the sample; (5) a wide variety of devices, accessories and sampling techniques are available; (6) it can be applied in coating measurements of *pellets* from 0,5 mm to 3 mm thick (Ho et al., 2009); (7) a spectral THz reading can give much more information than just the thickness of the coating layer; (8) the TPI can provide an image of the distribution and thickness of the tablet coating layer, evidencing problems in the coating process and other factors affecting it.

Limitations are: (1) water vapor has a very strong rotation spectrum in the range of terahertz, which makes reading of solids difficult²⁷ (Shen, 2011b); (2) some components of the coating layers may be transparent to THz waves, hindering its detection; (3) depending on the size of the tablet, obtaining a complete THz spectral reflexion with very high resolution could last from 10 min to 20 min; (4) the spatial resolution is lower than in other techniques, for example, the *Optical Coherence Tomography* (OCT), although the THz technique is more sensitive to density and chemical diversity of the components.

2.4 Spectrophotometry in the UV-Vis Spectral Regions

Colour stability and visual appearance in the visible spectrum (380 nm- 780 nm) occupies a privileged position regarding qualitative inspection and research on tablet coatings since the early starts of the modern pharmaceutical industry (Tucker, Nicholson, & Engelbert, 1958). Measurement by means of the tri-stimulant formula, models and colour spaces, as well as the differential quantification and colour tolerances have been key tools in this process (Bogdansky, 1975; Bornstein, 1968). In spite of the precision and processing capacity of the new equipment and advancements in colorimetric formulation, the more recent applications of colour measurement in the coating process are limited (P. Heng, L. Chan, 1999; Šubert & Čižmárik, 2008; Wirth, 1991). In addition to coating, within the context of QbD, the chromatic analysis is applied in other phases of the manufacturing process of pharmaceutical tablets (Hetrick, Vannoy, Montgomery, & Pack, 2013). The aim is to reduce visual subjectivity during the process and minimize the possible adverse effects on the final customer's perception.

Outstanding characteristics are: (1) colour theory provides robust and objective support to measurement, classification, differentiation, communication and analysis associated to pigments, colorants and other excipients present in tablet coatings; (2) whiteness, yellowness, opacity, brightness, density and thickness of the coating layer can be derived; (3) a wide range of instruments for reflectance data measurement and processing is available; (4) unlike other spectroscopic analyses, those conducted in the visible range allow developing parallelisms with the human visual perception; (5) specific colour profiles can be made in the characterization of components and the entire coating layer; (6) the characteristics of the diffuse reflection on the surface of the coated tablets facilitate the derivation of the TCL measurement in the visible range by means of the formula of Kubelka-Munk (Rowe, 1984); (7) it is possible to find an asymptotic pattern in the chromatic coordinates according to the coating level (Murillo et al., 2019).

Limitations are: (1) scarce availability of equipment specifically adapted for measurement in the process; (2) the development in the last 25 years of other technologies such as NIRS, Raman or TPI soon became popular, and their applications in TCL measurement have reduced the use of the UV-Vis technique; (3) the concentration of visible light beams on the surface of the pharmaceutical tablets of some spectrophotometers can affect the pigments used in the coatings.

As for the UV-Vis spectroscopy, which utilizes the near and middle (200 nm - 400 nm) ultraviolet spectral range, it is normally identified as a sole type of spectrometry, as it uses white light sources for this range. The UV-Vis spectroscopy has been used mainly for detection and quantification of specific molecules.

The UV multispectral imaging technique is a nondestructive processing technique, faster than others spectroscopic techniques. In the processing of pharmaceutical tablets, it is used for physicochemical analysis (dissolution, homogeneity), chemical mapping and analysis of the molecular distribution of the active components and tracking of CTQs (Çelebier, Kaynak, Altınöz, & Sahin, 2014). These characteristics make of this an ideal technique for quality control and in-line monitoring of the manufacturing process, in accordance with the PAT guidelines. This technique has also been successfully used in the characterization of the physical properties of tablets (e.g. hardness), and in the generation of profiles of surface properties, such as variations in surface density, identification of physical alterations and other surface errors (M Klukkert et al., 2015;

²⁷ Satisfactory results have been obtained applying liquid nitrogen to the samples and filtering the measurements.

Marten Klukkert et al., 2015).

Outstanding characteristics are: (1) fluorescent components can be measured in the coating layer; (2) the construction of the measuring instruments is quite simple; (3) the instruments are generally easy to use and do not require further specialization; (4) instrument reading is very fast.

Limitations are: (1) TCL measurement is carried out by means of indirect estimations since only the molecular components of the coating layer can be identified individually; (2) UV radiation can affect some components of the coating layer; (3) collateral ozone production; (4) measurement instruments require frequent calibrations; (5) for a complete analysis, several types of lamps may be required, since frequently one is not enough to emit the whole spectrum required, especially when the visible spectrum is involved; (6) the organic components may be affected; (7) external light can contaminate the spectral reading; (8) there are several factors and very sensitive components in the construction of the UV measuring equipment that can affect a reproducible, standardized, and effective reading.

2.5 Multispectral Image Analysis

The multispectral technique (UV-A Vis-NIR) called Multispectral-Vision Technology (MVT: Multispectral Image Analysis)²⁸, more commonly used in the meat and food industry, is used in tablet manufacturing for surface characterization of the coatings, determination of the distribution of active components in the tablet surface and the analysis of packaging. Developed in the University of Denmark, this technique combines the results of reflectance of a sample over a wide range of the visible spectrum, resulting in a quite complete sample profile (Jensen; & Conradsen., 2013) (Tsakanikas, Pavlidis, & Nychas, 2015) (Burns., 2015) (Ho et al., 2010) (B. Sørensen, 2015) (Bates & Murray, 2012) (A., 2016). The images are captured by a multispectral camera through different filters to be segmented as greyscale. Depending on the light source and the selected wavelengths, CIE L*a*b* profiles and derived color spaces can be determined (Jens & Carstensen, 2016).

Outstanding characteristics are: (1) precise and repeatable sample measurements; (2) a nondestructive analysis that shows test results in real time; (3) does not require special sample preparation to carry out the tests; (4) performs an optical examination quite similar to what the human eye does; (5) quick data capture and processing turned it a competitive technique; (6) the technique combines the advantages of the spectroscopic analysis and image techniques; (7) in addition to a spatial image (morphological and dimensional) of the sample, the results allow identifying characteristics of colour, texture, chemical composition and surface structure of the sample, and optionally, brightness and fluorescence; (8) flexibility for the application of analyses to different types of samples with the same equipment; (9) advanced statistical processing can be applied to very broad spectrum samples (Daugaard, Adler-Nissen, & Carstensen, 2010; Franceschini, 2006; Takahashi & Kurita, 2002), which makes of this a very versatile and useful equipment in the testing laboratory and process quality control; (10) availability of equipment of relative low cost with respect to other solutions.

Limitations are: (1) light sources based on *Light-Emitting Diodes* (LED) require a special compensation due to lack of some spectral regions, such as around 550 nm; (2) for certain industrial applications the equipment needs to be personalized; (3) no industrial solution was found for in-line sample analysis during the coating process; (4) the technology is still under study in the *International Color Consortium* (ICC) (Medical Imaging Working Group, 2016); (5) this is an emerging technology in development, particularly in relation to applicability in the analysis of tablet coatings and TCL.

3. Methods of characterization by microscopy and tomography

3.1 Optical Coherence Tomography

The *Optical Coherence Tomography* (OCT) is one of the most efficient nondestructive emerging technologies for image formation. It is based on an interferometric principle of white light, which is very sensitive to changes in the refractive index in the samples (Mauritz, Morrisby, Hutton, Legge, & Kaminski, 2010). Similar to ultrasound, this technique uses the laser emitted (usually in the IR range from 820 nm to 830 nm) "echo" or coherent light delay (hence its name), which is not reflected in the micro structures in the form of two-dimensional cross sections of the sample. This delay is captured by a Michelson interferometer that compares two coherent monochromatic light beams (Zhong et al., 2011).

This technique is considered complementary to TPI, since it provides data on spectrum regions not covered by the latter, and vice versa (Zysk, Nguyen, Oldenburg, Marks, & Boppart, 2007). To allow visualization on a screen, the images are colored artificially to distinguish the zones of high or low reflectivity (Stifter, 2015).

The OCT is needed where the resolution required is very high and sample affectation should be practically inexistent. The

²⁸ Do not confuse with the *Multivariate Image Analysis* (MIA), which is why using *Multispectral-Vision Technology* (MVT) or VideometerLab© (commercial name) is preferred.

last OCT generation, for example, can capture 1 μm to 3 μm resolution images. In Medical Sciences this quality is used for the analysis of ocular microstructures and arterial walls and for evaluation of biomedical materials (Markl et al., 2015), among other uses. Regarding the characterization of the tablet coatings, the OCT, and more recently an improved version denominated *Spectral Domain Optical Coherence Tomography* (SD-OCT), were identified as the most appropriate techniques for TCL monitoring during the coating process, including reduced areas as in pellet coating, in conformance with PAT regulations (Bogomolov, Engler, Melichar, & Wigmore, 2010; Fitzgerald, Cole, & Taday, 2005; Li, Zeitler, Dong, & Shen, 2014; Lin, Dong, Shen, & Zeitler, 2015).

Outstanding characteristics are: (1) the OCT does not require the samples to be exposed to intense light, which could affect them; (2) it can reveal small details hardly captured by other techniques ($< 10 \mu\text{m}$); (3) it is sensitive to physical (density), morphological and chemical variations of the tablets; (4) adapts well to in-line random monitoring of TCL and the weight gain directly in the coating pan (Markl et al., 2014); (5) there is availability of low-cost fast processing equipment.

Limitations are: (1) in some coatings, records have been detected with a high dispersion of light from the device, severely limiting analysis depth and resolution; (2) a specially designed algorithm is required to determine the TCL; (3) the application for TCL analysis was, in 2018, a developing technique still, not applied on a large scale.

3.2 Scanning Electron Microscopy

The *Scanning Electron Microscopy* (SEM) is perhaps the most complete technology for surface analysis (Bogner, Jouneau, Thollet, Basset, & Gauthier, 2007; Sorrivas de Lozano, Viviana, M. Julia Yañez, 2014). Unquestionably, it is of great support for any morphological investigation in the pharmaceutical industry, especially for studies related to rugosity (Seitavuopio et al., 2006), core-coating interactive defects, impurities, adherence, compaction, ingredient dimension and distribution, porosity of coated tablets, as well as TCL characterization and measurement, among other uses (Gámiz, Delgado, Párraga, & Delgado, 2002; Reprint, 2013; V Satyanarayana, 2016).

The technology consists of an electron beam from a thermionic source or field emission, focused by means of a system of electromagnetic lenses and coils that "sweep" the surface of a conductive sample. If the sample is not conductive, as in old SEMs, the sample is covered with a very thin layer of gold or carbon. Similar to light beams, the material reflects the electrons (called secondary or retro-dispersed electrons) and energy in the form of X Rays, that are collected by diverse types of sensors at a specific angle. The information is transformed into expanded images of very high definition in a fluorescent screen that can then be digitalized. The scanning field amplitude can detail surfaces at nanometric scale, giving a 3D sensation. The sample must be in a totally clean environment, free of foreign elements, in high or ultra-high vacuum.

Outstanding characteristics are: (1) high resolution allows very high quality surface images; (2) it is ideal for tribology studies of surfaces and evaluation of tablet coatings; (3) with the introduction of carbon nanotubes in the emission sources, specialized chips and optimization of application software, important components have been miniaturized and desktop SEMs are already available; (4) new SEM versions can be incorporated into the quality control systems and in-line morphological monitoring (Brake & Manager, 2013; Rivas Martínez, Ganzer, & Cosme Huertas, 2010; Verma, Islam, Mishra, & Pandit, 2012).

Limitations are: (1) the high technological knowledge and scientific competencies required for its operation, especially in the less recent versions; (2) the analyses need highly controlled environments and high vacuum; (3) some degree of sample preparation is needed; d) uses high voltage energy; and (4) high operating costs (Neilly & Vogt, 2009).

3.3 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy

The main application of the *Nuclear Magnetic Resonance* ($^1\text{H-NMR}$: Hydrogen-1 (Proton) or NMR) is the determination of molecular structures applied to Research, Development and Innovation (R+D+I) of new drugs (Corcoran, Spraul, & Corcoran, 2003).

The NMR technology uses the characteristics of the nonzero magnetic moment that hydrogen atoms exhibit in the molecules and in the bonding electrons when they are affected by an external magnetic field. When substances are exposed to a strong magnetic field, the nucleus-electron system, which normally has no specific orientation, behaves like the needles of a compass, which become aligned according to the level of energy to which they correspond, in opposition to the exposed field, a phenomenon that is also used by the *Electron Spin Resonance Spectroscopy* (ESR). According to the frequency of the electromagnetic waves they capture, the electrons are forced to move from their energy level, generating a "fingerprint" or resonance. With a middle to strong magnetic intensity, the NMR resonance locates within the microwave spectrum, while the ESR locates in the spectral range of radio waves. During the testing process, the frequency is changed until it meets the frequency of the cores or once the electric signal of the electron is detected. The NMR (or ESR) spectrum identifies the peaks where the resonances are indicated, deriving the type of atoms involved in the molecules.

There are several types of equipment, from enormous and extremely costly NMR devices (900 MHz) for analysing very complex structures, to low cost portable NMR systems for laboratory and process control (less than 100 MHz). Continuous wave NMR devices are also available, as well as the most recent that use the Fourier Transform and imaging techniques (Fu et al., 2005). Incorporation of optical fiber and analytical chips enabled recently the miniaturization of essential parts and the transport of information from distant places, which can be applied in the in-line monitoring of processes such as tablet coating (Maiwald, Fischer, & Hasse, n.d.). Solid state NMR has been used in the analysis of tablet density distribution, quality control, contaminant identification and drug adulteration (Djemai & Sinka, 2006; Nebgen, Gross, Lehmann, & Muller, 1995). A variant of this technique, called *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) has also been used in tablet stability analysis (May et al., 2013). Outstanding characteristics are: (1) This technique can be employed in kinetic and dynamic monitoring of biochemical processes involved; (2) as in no other technique, characterization of the coating layer produces multiple chemical, physical and morphological information; (3) the hydrogen ion, whose resonance is easily detectable in the NMR, is abundant (+99 %) in organic compounds; (4) the deduction of the molecular structure is an important advantage compared to the techniques of vibrational spectroscopy and mass spectrometry; (5) application of the Fourier Transform enhances the resolutive level of the analysis.

Limitations are: (1) this is a complex technique that requires knowledge on Mathematics, Physics, Chemistry, Biology, Pharmacology, Medicine and Computing; (2) a complete characterization of the coating layer implies the use of a wide range of frequencies, with equipment of high cost; (3) the NMR is not sensible enough, measurement of the core static field is perceived in parts per million (ppm); it works better in samples of concentrated substances for their analysis; (4) for in-depth analysis of complex substances, higher intensity magnetic fields and enormous magnets are required.

3.4 Confocal Laser Scanning Microscopy

The *Confocal Laser Scanning Microscopy* (CLSM) (M. Minsky, 1955) allows conducting superficial and sectional 3D analysis of a sample. Because of its great analytical quality and detail, it applies to organic *in vivo* tissues and all types of biomaterials (García, 2012). The CLSM has multiple applications in the pharmaceutical industry, especially in the area of research (Cosco, Bulotta, Paolino, & Fresta, 2014). Regarding to the characterization of the coating layer of compressed tablets and in TLC measurement of micro particles, unlike other technologies, it has been a practical disruptive technology, allowing visualization of elements and image manipulation. Quantification of microparticle coating quality by confocal laser scanning microscopy (Depypere, Van Oostveldt, Pieters, & Dewettinck, 2009; Ruotsalainen, Heinämäki, Guo, Laitinen, & Yliruusi, 2003).

The technological principle consists in the illumination of very small areas of the sample with one or more types of lasers, which are controlled by *High-Speed Acousto-Optic Tunable Filters* (AOTF) (Ruotsalainen et al., 2003), through a system of lenses and a dichroic mirror. The reflected light beam from the focal plane is collected by a photosensitive detector²⁹; the out-of-focus beams are eliminated by means of confocal diaphragms (*pinhole*), both in the laser source and at the entry of the detector. The strong light beam can penetrate a certain depth depending on the sample, allowing generation of images of different depth planes. For scanning, the laser (BS: *Beam Scanning*)³⁰ is moved in the Cartesian plane until it “sweeps” the whole sample. Each of the points collected by the detector is digitalized, and the image is digitally established once the laser has scanned the area portion, where the different relief accidents receive a standard color, depending on the height.

Outstanding characteristics are: (1) high scanning resolution between 0.14 μm and 0.23 μm ; (2) higher contrast and definition than conventional optical microscopes due to elimination of out-of-focus rays; (3) plane segmentation at different levels and morphological dimensioning and specific section intensities; (4) image quality manipulation and improvement possibilities; (5) optical sectioning in 3D or multidimensional images in transversal or longitudinal sections of the surface or internal structure of organic and inorganic materials; (6) possibility of multispectral detection; (7) possibility of detecting in progress changes and processes, generating video images; (8) generation of higher resolution images, per pixel; (9) possibility of detecting samples stained with fluorochromes, chromophores or other type of fluorescent markers.

Limitations are: (1) the quality of the image is a bit lower than with the AFM; (2) the resolution is a function of the scanning speed, the higher the resolution the longer the time it takes; (3) some sample staining makes them non-reusable; (4) prolonged stay in specific areas may damage the sample; (5) the image quality of the CLSM depends on the quality of its optical system, the lasers involved, the intensity of the incident ray, the dimensions of the confocal diaphragm and, above all, the sensitivity and quality of the detectors; (6) the main restrictions of the CLSM are associated with the limitations of the phenomenon of diffraction.

3.5 Atomic Force Microscopy

The topographic mapping by *Atomic Force Microscopy* (AFM) describes the surface of the samples in real 3D at nanometric

²⁹ Can include photomultipliers, photodiodes, and *solid state-charge-Coupled Devices* (CCDs)

³⁰ There are less common confocal microscopes, where it is the sample that moves (*stage scanning*).

scale. Its resolution capacity is ideal for the design, analysis and development of advanced pharmaceutical and biomedical systems and devices (Thorthon, 2003). Apart from the topographic and morphological results, the AFM can provide details of the composition and its variation (including at the crystallographic level), thermal analysis, analysis of interacting atomic forces, such as Van de Waals forces, degree of molecular adherence and measurement of coating layers of thin materials, with the TCL of the samples that other systems do not achieve (Lomayeva S.F., 2003; Moore, 2010; Scoutaris, 2012).

The technology consists of capturing the surface irregularities of a sample by means of a tip (cantilever) that sweeps the surface, which is sensitive to the opposition or attraction forces it perceives as it approaches the surface atoms of the sample (López & Solares, 2014). The modes of action, according to the form of application are contact, non-contact and intermittent contact (tapping) (Howland, Benatar, & Echniques, 2000). A laser aligned and focused on the tip detects cantilever deflection, which records on a screen the axial and vertical movement of the laser. There are several types of contact tips with different types of force constants, resonance frequencies, surface coatings, dimensions, shapes and tip thicknesses.

Variant systems of AFM are combined AFM-Raman, AFM-IR, magnetic force contactless measurement (MFM: *Magnetic Force Microscopy*) and electrostatic force (EFM: *Electrostatic Force Microscopy*), intermittent contact, lateral force (LFM: *Lateral Force Microscopy*) and those of chemical force (CFM: *Chemical Force Microscopy*), among others (A. Dazzi, C. B. Prater, Q. Hu, D. B. Chase, J. F. Rabolt, 2012; Shashkov & Dorozhkin, 2012).

Outstanding characteristics are: (1) high resolution in morphological characterization and three-dimensional properties at nanometric and micrometric scale, (2) complementary technique to other diffractometric and microscopic techniques with applications in the study of materials and biomedical applications, which in combination with other techniques, as IR-Raman, are powerful research tools; (3) high quality surface roughness analysis; (4) nondestructive test and simple sample preparation; (5) operates in both liquid and solid environments, under dynamic as well as static conditions; (6) application in the investigation of superficial forces and interactions in the order of piconewton; (7) analysis of insulating as well as conducting materials; (8) analysis of visco-elasticity and adherence differences; (9) extensive uses in quality control, fault analysis and research and development (Maver, Velnar, Gaberšček, Planinšek, & Finšgar, 2016; Zarie et al., 2012).

Limitations are: (1) in exchange for its high resolution and sweep speed (which is usually less than in SEM), the contact mode can develop lateral forces that could distort the image and, in conjunction with other strong surface forces, could reduce the scanning resolution, and affect the samples; (2) in the intermittent contact mode, despite its higher lateral resolution, the scanning speed can be reduced; (3) in the non-contact mode, the absence of applied forces that could damage the sample, is counteracted by lower speed and lateral resolution of the scanning; (4) the image may be limited to the cantilever's maximum scanning area.

3.6 X-ray Micro-Tomography

The background of *X-ray Micro-Tomography* can be traced back to traditional X-ray tomography techniques (W.C. Roentgen, 1895), used for medical purposes. From the trace due to the irradiation, a 2D image is generated, and as the sample rotates, the 3D image is prepared (Yamada & Suryanarayanan, 2008). It is mainly used to validate other methods such as TPI (Hetrick et al., 2013; Yamada, Terada, & Suryanarayanan, 2010). Specific components can be detected with variations in the angle of incidence, known as X-ray Diffractometry, an experimental technique that combines innovative calculation applications with existing technology (Perfetti, Castele, Rieger, Wildeboer, & Meesters, 2010; Sondej, Rieck, Schmidt, Bück, & Tsotsas, 2016). In the pharmaceutical industry, this technique can be used as a nondestructive methodology in the determination of granular porosity and morphology, in the measurement of density variation, and in tablet internal structural analyses.

Outstanding characteristics are: 1) sample penetration capacity, and acceptable resolution in the analysis (5 μm to 20 μm); (2) can be applied in the determination of the density, porosity, and the relationship between surface-volume and thickness of the coating layer (Hancock & Mullarney, 2005); (3) provides very accurate qualitative information about the components of the sample, useful in the investigation of new drugs; (4) Monte Carlo simulation is also applied in the data analysis of the TCL distribution (Isabelle-sophie Russe, Brock, Knop, Kleinebudde, & Zeitler, n.d.).

Limitations are: (1) although it is a very precise nondestructive technique in the determination of TCL, the X-ray micro tomography is expensive and slow processing (1 to 3 hours per sample); (2) requires significant computing resources for the calculation and storage of results; (3) it has limitations regarding the contrast between the coating layer and the core; (4) the advantages of the relative resolution superiority in X-ray images are diminished by its relative insensitivity to density variations inside the tablet; (5) prolonged exposure harms health; (6) the current technological state is not applied to quality control or in-line process control (I. Russe, Brock, Knop, Kleinebudde, & Zeitler, 2012).

3.7 X-ray Fluorescence Analysis Method

The *X-ray Fluorescence* (XRF) is an analytical nondestructive traditional technique in the elemental composition analysis of the substances. It is used with liquids, solids or powders for detecting almost all the elements of the periodic table. In the pharmaceutical industry it has applications from research and development to production and control of drug adulteration and contamination. This method has some advantages in solving problems related to concentration, characterization and determination of the active ingredients (Miller & Havrilla, 2005). The methodology consists of irradiating the sample with X-ray radiation (or gamma rays from a radioisotope source). The fluorescent emission composed of photons —energy equivalents of electrons displaced from their orbits by the ionizing effect— is collected by specific solid-state detectors (Guthrie, 2017). The resulting spectrum is a representation of intensity as a function of energy or wavelength, of the detected electronic transitions. Wavelength dispersion methods have proved more accurate and safer.

Outstanding characteristics are: (1) the traces of practically all the elements present in the coating layer can be detected by this technology, some exceptions are oxygen and nitrogen; (2) high resolution; (3) allows the precise characterization of complex formulas; (4) high performance detection and sensitivity; (5) detection of unknown substances without specific standards; (6) serves as a complementary analysis to other techniques for characterizing the coating layer of pharmaceutical tablets; (7) under ideal conditions, the TCL of the coated tablets can be analysed; (8) simple sample preparation.

Limitations are: (1) the XRF technology detects almost any type of element, although in fact the instruments commercially available are quite limited, since the detectors are not sensible to many elements; (2) isotopes or different types of ions cannot be distinguished from their elements; and (3) in some cases TCL depth is not detected.

3.8 Computerized Axial Tomography (CAT)

The *Computerized Axial Tomography*³¹ (CAT) is usually employed in medical centers for diagnosis. In the pharmaceutical industry, it has been used in the characterization of the coating layer. It consists of X ray beams projected in successive series on the object analyzed, while the object moves longitudinally with respect to the rotation axis. The rays that are not absorbed are collected by axially disposed (or moved) detectors, so that the integration of all the registries forms the two-dimensional images of the axial sections of the object.

Outstanding characteristics are: (1) significant improvements in detail, precision, modelling and image quality compared to most systems developed for characterizing the coating layer; (2) capacity to discriminate the internal components, which facilitates visualization of the details; (3) capacity for unique dimensional and morphological analysis.

Limitations are: (1) like all technologies that use X-rays, exposure to radiation makes it risky; (2) large equipment generally dedicated to clinical diagnostics; (3) high acquisition and maintenance costs; (4) requires specific knowledge for the image manipulation and interpretation.

4. Acoustic characterization techniques

The nondestructive acoustic measurement techniques are divided into two categories: *Acoustic Emission* (AE) and Ultrasound (US). Acoustic emission techniques are based on the localization and analysis of the sound by some device or sonic source, while the ultrasound methods use transducers that transmit and receive signals from a mechanical impulse, using excited piezoelectric crystals. For analysis and dynamic graphing of the signals, the Fourier Transform is used.

Acoustic microscopy is a US technique that uses sound propagation in materials, since the physical phenomenon of the echo that causes this propagation in the different interfaces of the materials can be used in the calculation of the TCL. Thus, the calculation of the distance as a function of the time travel by the sound at a frequency of up to 4000 MHz in the interface of the coating layer and the core provides the exact data of the TCL. The real-time result of this method is accurate, fast and practical, compared to other TCL measurement methods (Akseli & Cetinkaya, 2008b; Bikiaris, Koutri, Alexiadis, Damtsios, & Karagiannis, 2012).

The *Acoustic Resonance Spectroscopy* (ARS) is another *Acoustic Emission* (AE) technique that has been used in the characterization of the processes of tablet dissolution (Buice, Pinkston, & Lodder, 1994). The analyses are faster than with the NIRS and other characterization techniques. Samples of tablets, powders and liquids can be analyzed. The *Air-Coupled Acoustics* (AcA) uses ultrasonic acoustic excitation of the molecules and laser interferometric detection, which are integrated in an optical microscope.

The use of acoustic techniques in quality control and in tracking of the granulometric characteristics during the tablet preparation process, the mechanical characterization, the detection of coating defects and the in-line TCL measurement, has high added value within the PAT (Akseli & Cetinkaya, 2008a, 2008b; Akseli, Libordi, & Cetinkaya, 2008; Stephens, Kowalczyk,

³¹ Also known as *Computed Tomography* (CT) or *Computerized Tomographic Imaging* (CTI).

Hancock, Kaul, & Cetinkaya, 2013; Varghese & Cetinkaya, 2007).

Outstanding characteristics are: (1) acoustic techniques can be used for the detection of defects, porosity and other surface and internal characteristics, of both the coating layer and the core; (2) it is possible to make dynamic follow-ups of chemical processes during the dissolution of the tablets; (3) suitable for in-line monitoring systems in the manufacturing and coating processes, in accordance with PAT guidelines; (4) the analysis processes are simple, fast and inexpensive; (5) these techniques are very appropriate for analyzing samples in movement; (6) methods such as AcA prevent corrosion against wet systems; (7) the acoustic emission can be adapted for fluid bed TCL control (Sheahan & Briens, 2015).

Limitations are: (1) the analysis of samples where there are changes in mechanical characteristics (mass, elasticity, and density) can be affected by the presence of moisture; (2) the acoustic systems are very sensitive to the internal changes of the samples; (3) the change in the internal particles can affect the data from one measurement to another.

5. In-Line Characterization techniques

5.1 Spatial Filtering Techniques

The applications of *Spatial Filtering Techniques* (SFT) and growth monitoring during the coating process are in continuous development. Most of these techniques used in coating processes in the pharmaceutical industry use the principle of diffraction and analysis of interference of lasers projected on objects being measured. The diffracted beams are collected on a sensitive screen or collected on an optical fiber (Petрак, Dietrich, Eckardt, & Köhler, 2011; Schaeper, Menn, Frank, & Damaschke, 2008), with the support of applications that use digital filtering or spatial filters (spatial masks, cores, templates or windows). The size of the particles can be determined with Fourier Transform and statistical analysis of the records (Solomon & Breckon, 2011).

The *Spatial Filtering Velocimetry* (SFV) is a technique³² that is based in the principle of spatial filtering using the power spectral density function, applied to monitoring the thickness of *pellet* coatings directly in the coating chamber (Foltmann, Knop, Kleinebudde, & Pein, 2014).

Outstanding characteristics are: (1) data collection and processing can be done in fractions of a second; (2) the equipment is easy to install and use; c) does not require calibration; (3) low operation and maintenance costs; e) the equipment is placed directly in the chamber of the coating process for in-line monitoring; (4) meets the expectations of PAT.

Limitations are: (1) the technique works well on small particles such as pellets, but not on larger tablets; (2) the deduction of specific forms and superficial defects of the samples is very limited, which is a disadvantage compared to other methods of off-line measurement (Silva et al., 2013).

5.2 Focused Beam Reflectance Measurement

The *Focused Beam Reflectance Measurement* (FBRM) consist of a device³³ embedded in a probe tube with a laser source, whose beam crosses a module and a mobile optical system that rotates at constant speed, focusing from different angles on a specific area. The reflective beam uses the same optical system to send it to a backscattering photomultiplier detector and then processes the information based on the *Chord Length Distribution* (CLD) of the particles. This is how the changes in a sample can be registered. This technique is ideal for monitoring crystallization, granulation and coating processes (Lasinski, Nere, Hamilton, James, & Curtis, 2005).

Outstanding characteristics are: (1) the devices can be introduced into a fluidized bed for TCL measurement; (2) the technology meets the expectations of PAT; (3) the devices are relatively simple, of appropriate dimensions; (4) the equipment and the application of analysis are relatively inexpensive.

Limitations are: (1) The measurements are not necessarily representative of the lot; (2) some measurements can lead to erroneous conclusions; (3) works best in small particle coating processes; (4) the form and the dimensions are deducted indirectly; (5) there are some difficulties in identifying surface defects of samples (Jeffers et al., 2003; Pandalaneni & Amamcharla, 2016).

6. Conclusions

The FDA support the development of control and in-line monitoring of the CTQs of coating processes, particularly, TCL

³² SFV is a technology patented by the German consortium Parsum Malvern.

³³ FBRM is a technology patented by the Swiss consortium Lasentec-Mettler-Toledo.

characterization and dimensioning. In industry, there is an increased interest in automation and design of specific measurement systems; however, the adaptation of previous technologies (SEM, AFM) is predominant. There is some questioning on this subject, especially from the chemometrics area (Pomerantsev & Rodionova, 2012), indicating that, what is taking place, more than innovation in the processes, it is an adaptation of technologies not suited to the pharmaceutical industry.

The comparison between these 17 different techniques and methods used in the characterization of tablets, particularly of the coating layers, is not simple, as numerous studies have confirmed (Zeitler & Gladden, 2009). The advantages in the resolution and precision of some of them can be affected when complemented with other techniques. In addition, other elements that may influence the implementation of the techniques are the operating costs, the dimensions of the equipment, or the high level of knowledge and skills required. Recent advances in the quality and speed of image processing increase the potential applications of some of these techniques.

These techniques have the advantage of low intervention in the process. However, their employment in the production lines where the coating process is carried out can present complications. The techniques themselves require a minimum of intervention, no preparation or extraction of the samples from the process, and the need for multiple measurements, data processing and real time process intervening response. The orientation should be focused on the development of devices with the necessary information to generate orders to correct the process immediately.

A recent comparative study of spectroscopic techniques applied to the coating process determined that one drawback of these technologies is that they are designed to analyze a single attribute. Therefore, one of the lines of technological advancement could be aimed at the integration of sensors and multiprocess analyzers, where many variables of the critical attributes of the coating process quality are involved (Korasa & Vrečer, 2018).

Some emerging technologies, especially associated with the visible range, have been scarcely explored. It is considered that these technologies could take the next leap towards immediate response techniques, with multifactorial information, no significant affectation from the environment and, above all, at low cost.

The miniaturization of the underlying electronics of techniques such as OCR, SEM, combined with multispectral techniques and NIRS, can evolve towards better and sophisticated methodologies in the field of application of coating processes. Another promising field, in addition to the mentioned technologies, is the integration of simulation applications combined with intelligent *Machine Learning* (ML) systems.

The possibilities for the development of applied technologies for the control of tablet coating processes is not restricted to pharmaceutical companies and scientific equipment companies, since, as we have seen, there is a great number of technological possibilities. The collaborative work of academic research groups and industry can facilitate the development of new methodologies.

7. Article References

- A., B. N. B. (2016). Multispectral imaging for brand protection : Analysis of counterfeit packaging using the VideometerLab 3 multispectral imaging system Whitepaper. *NWBSpectroscopy*, 1–5. Retrieved from www.neutecgroup.com
- A. Dazzi, C. B. Prater, Q. Hu, D. B. Chase, J. F. Rabolt, C. M. (2012). AFM-IR: Combining Atomic Force Microscopy and Infrared Spectroscopy for Nanoscale Chemical Characterization. *Applied Spectroscopy*, 66, 1365–1384. Retrieved from <http://www.usatoday.com/news/nation/story/2011-10-11/state-legislators-pensions-records/50523328/1>
- Agrawal, A. M., & Pandey, P. (2015). Scale Up of Pan Coating Process Using Quality by Design Principles. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104(11), 3589–3611. <https://doi.org/10.1002/jps.24582>
- Akseli, I., & Cetinkaya, C. (2008a). Acoustic testing and characterization techniques for pharmaceutical solid dosage forms. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 3(4), 216–226. <https://doi.org/10.1007/s12247-008-9047-x>
- Akseli, I., & Cetinkaya, C. (2008b). Drug tablet thickness estimations using air-coupled acoustics. *International Journal of Pharmaceutics*, 351(1–2), 165–173. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.09.036>
- Akseli, I., Libordi, C., & Cetinkaya, C. (2008). Real-time acoustic elastic property monitoring of compacts during compaction. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 3(2), 134–140. <https://doi.org/10.1007/s12247-008-9029-z>
- Ali, J., Pramod, K., & Ansari, S. (2010). Near-infrared spectroscopy for nondestructive evaluation of tablets. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 1(1), 17. <https://doi.org/10.4103/0975-8453.59508>
- Andersson, M., Josefson, M., Langkilde, F. W., & Wahlund, K.-G. (1999). Monitoring of a film coating process for tablets using near infrared reflectance

- spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 20(1–2), 27–37. [https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(98\)00237-4](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(98)00237-4)
- Bakeev, K. a. (2005). *Spectroscopic Tools and Implementation Strategies for the Chemical and Pharmaceutical Industries*. <https://doi.org/10.1002/9780470988459>
- Bates, A. ., & Murray, H. (2012). Imaging Analysis & Streamlining QC in Food, Feed and Pharmaceuticals using Rapid Multispectral Imaging. *LabMate Uk & Ireland*, (February), 22–24.
- Belu, A., Mahoney, C., & Wormuth, K. (2008). Chemical imaging of drug eluting coatings: Combining surface analysis and confocal Raman microscopy. *Journal of Controlled Release*, 126(2), 111–121. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2007.11.015>
- Bhusnure, O. G., Kale, K. G., Pentewar, R. S., & Gholve, S. V. (2015). RAMAN SPECTROSCOPY FOR PROCESS ANALYSIS & PROCESS ANALYTICAL TECHNOLOGY (PAT). *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(12), 1252–1283. Retrieved from www.wjpps.com
- Bikiaris, D., Koutri, I., Alexiadis, D., Damsios, A., & Karagiannis, G. (2012). Real time and non-destructive analysis of tablet coating thickness using acoustic microscopy and infrared diffuse reflectance spectroscopy. *International Journal of Pharmaceutics*, 438(1–2), 33–44. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.08.056>
- Blanco, M., Bautista, M., & Alcalà, M. (2008). API determination by NIR spectroscopy across pharmaceutical production process. *AAPS PharmSciTech*, 9(4), 1130–1135. <https://doi.org/10.1208/s12249-008-9156-3>
- Blanco, M., Coello, J., Eustaquio, A., Iturriaga, H., & Maspocho, S. (1999). Analytical control of pharmaceutical production steps by near infrared reflectance spectroscopy. *Analytica Chimica Acta*, 392(2–3), 237–246. [https://doi.org/10.1016/S0003-2670\(99\)00255-X](https://doi.org/10.1016/S0003-2670(99)00255-X)
- Blanco, M., Eustaquio, A., González, J. M., & Serrano, D. (2000). Identification and quantitation assays for intact tablets of two related pharmaceutical preparations by reflectance near-infrared spectroscopy: Validation of the procedure. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 22(1), 139–148. [https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(99\)00274-5](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(99)00274-5)
- Bogdansky, F. M. (1975). Measurement of surface color and color difference of tablet colorants by tristimulus colorimetry. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 64(2), 323–328. <https://doi.org/10.1002/jps.2600640230>
- Bogner, A., Jouneau, P. H., Thollet, G., Basset, D., & Gauthier, C. (2007). A history of scanning electron microscopy developments: Towards “wet-STEM” imaging. *Micron*, 38(4), 390–401. <https://doi.org/10.1016/j.micron.2006.06.008>
- Bogomolov, A., Engler, M., Melichar, M., & Wigmore, A. (2010). In-line analysis of a fluid bed pellet coating process using a combination of near infrared and Raman spectroscopy. *Journal of Chemometrics*, 24(7–8), 544–557. <https://doi.org/10.1002/cem.1329>
- Bornstein, M. (1968). Color and Its Measurements. *J. Soc. Cosmetic Chemists*, 19, 667, 649–667.
- Brake, G., & Manager, M. (2013). *Scanning Electron Microscopy Services for Pharmaceutical Manufacturers*.
- Brock, D., Zeitler, J. A., Funke, A., Knop, K., & Kleinebudde, P. (2012). A comparison of quality control methods for active coating processes. *International Journal of Pharmaceutics*, 439(1–2), 289–295. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.09.021>
- Brock, Daniela, Zeitler, J. A., Funke, A., Knop, K., & Kleinebudde, P. (2013). Critical factors in the measurement of tablet film coatings using terahertz pulsed imaging. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 102(6), 1813–1824. <https://doi.org/10.1002/jps.23521>
- Buchanan, B. R., Baxter, M. A., Chen, T. S., Qin, X. Z., & Robinson, P. A. (1996). Use of near-infrared spectroscopy to evaluate an active in a film coated tablet. *Pharmaceutical Research*, Vol. 13, pp. 616–621. <https://doi.org/10.1023/A:1016014625418>
- Buice, R. G., Pinkston, P., & Lodder, R. A. (1994). Optimization of acoustic-resonance spectrometry for analysis of intact tablets and prediction of dissolution rate. *Applied Spectroscopy*, 48(4), 517–524. <https://doi.org/10.1366/000370294775268929>
- Bukovec, M., Špiclin, Ž., Pernu, F., & Likar, B. (2007). Automated visual inspection of imprinted pharmaceutical tablets. *Measurement Science and Technology*, 18(9), 2921–2930. <https://doi.org/10.1088/0957-0233/18/9/023>
- Burns., A. W. T. W. G. N. C. B. M. (2015). Testing Wheat Grain Authenticity with Fast , Testing Wheat Grain Authenticity with Fast, Non-destructive Multispectral Image Analysis. *Food & Beverage Analysis*, 5–6. Retrieved from www.labmate-online.com/articles
- Çelebier, M., Kaynak, M. S., Altinöz, S., & Sahin, S. (2014). UV spectrophotometric method for determination of the dissolution profile of rivaroxaban. *Dissolution Technologies*, 21(4), 56–59. <https://doi.org/10.14227/DT210414P56>
- Corcoran, O., Spraul, M., & Corcoran, O. (2003). LC – NMR – MS in drug discovery. *Drug Discovery Today*, 8(14), 624–631.
- Cosco, D., Bulotta, S., Paolino, D., & Fresta, M. (2014). *Pharmaceutical applications of Confocal Laser Scanning Microscopy*. 995–1003.
- Daugaard, S. B., Adler-Nissen, J., & Carstensen, J. M. (2010). New vision technology for multidimensional quality monitoring of continuous frying of meat. *Food Control*, 21(5), 626–632. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2009.09.007>
- De Veij, M., Vandenabeele, P., De Beer, T., Remon, J. P., & Moens, L. (2009). Reference database of Raman spectra of pharmaceutical excipients. *Journal of Raman Spectroscopy*, 40(3), 297–307. <https://doi.org/10.1002/jrs.2125>
- Depypere, F., Van Oostveldt, P., Pieters, J. G., & Dewettinck, K. (2009). Quantification of microparticle coating quality by confocal laser scanning microscopy (CLSM). *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 73(1), 179–186. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2009.04.007>
- Díaz Olmeda, G., & Sosa Varela, J. C. (2012). Determinantes de la Competitividad Internacional en la Industria Farmacéutica. *ESIC MARKET Economic and Business Journal*, 43(2), 387–401. <https://doi.org/10.7200/esicm.142.0432.4e>
- Djemai, A., & Sinka, I. C. (2006). NMR imaging of density distributions in tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 319(1–2), 55–62.

<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.03.049>

- Dole, M. N., Patel, P. A., Sawant, S. D., & Shedpure, P. S. (2011). Advance applications of fourier transform infrared spectroscopy. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 7(2), 159–166.
- Dubey, A., Boukouvala, F., Keyvan, G., Hsia, R., Saranteas, K., Brone, D., ... Muzzio, F. J. (2012). Improvement of Tablet Coating Uniformity Using a Quality by Design Approach. *AAPS PharmSciTech*, 13(1), 231–246. <https://doi.org/10.1208/s12249-011-9723-x>
- Dubey, A., Keyvan, G., Hsia, R., Saranteas, K., Brone, D., Misra, T., & Muzzio, F. J. (2011). Analysis of pharmaceutical tablet coating uniformity by laser-induced breakdown spectroscopy (LIBS). *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 6(2), 77–87. <https://doi.org/10.1007/s12247-011-9103-9>
- Dufour, D., Marchese, L., Terroux, M., Oulachgar, H., Génèreux, F., Doucet, M., ... Bergeron, A. (2015). Review of terahertz technology development at INO. *Journal of Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves*, 36(10), 922–946. <https://doi.org/10.1007/s10762-015-0181-5>
- EDQM. (2018). EDQM - European Directorate for the Quality of Medicines | . *Online*.
- El Hagras, A. S., Chang, S. Y., Desal, D., & Kiang, S. (2006). Raman spectroscopy for the determination of coating uniformity of tablets: Assessment of product quality and coating pan mixing efficiency during scale-up. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 1(1), 37–42. <https://doi.org/10.1007/BF02784879>
- Fabián, O., Aponte, G., Margarita, B., Díaz, V., Elizabeth, C., & Huertas, M. (2015). La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica. *Estudios Gerenciales*, 31(45), 68–78. <https://doi.org/10.1016/j.estger.2014.09.005>
- Felton, L. a. (2007). Characterization of coating systems. *AAPS PharmSciTech*, 8(4), E112. <https://doi.org/10.1208/pt0804112>
- Ferguson, B., & Zhang, X. C. (2002). Materials for terahertz science and technology. *Nature Materials*, 1(1), 26–33. <https://doi.org/10.1038/nmat708>
- Fitzgerald, A. J., Cole, B. E., & Taday, P. F. (2005). Nondestructive analysis of tablet coating thicknesses using Terahertz pulsed imaging. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 94(1), 177–183. <https://doi.org/10.1002/jps.20225>
- Foltmann, F., Knop, K., Kleinebudde, P., & Pein, M. (2014). In-line spatial filtering velocimetry for particle size and film thickness determination in fluidized-bed pellet coating processes. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 88(3), 931–938. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2014.10.004>
- Framework, P. A. T. A. (2004). Guidance for Industry Guidance PAT A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance. *Pharmaceutical CGMPs*, (September).
- Franceschini, R. (2006). Overview and Recent Advances in Partial Least Squares. *Springer-Verlag Berlin Heidelberg*, 27–60. <https://doi.org/10.1075/aals.6.03ch3>
- Fu, R., Brey, W. W., Shetty, K., Gor'kov, P., Saha, S., Long, J. R., ... Cross, T. A. (2005). Ultra-wide bore 900 MHz high-resolution NMR at the National High Magnetic Field Laboratory. *Journal of Magnetic Resonance*, 177(1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2005.07.013>
- Gámiz, E., Delgado, G., Párraga, J., & Delgado, R. (2002). Estudio morfológico de talcos con Microscopio Electrónico de Barrido (SEM). Aplicaciones farmacéuticas. *Ars Pharmaceutica*, 43(1), 23–35. <https://doi.org/10.30827/ars.v43i1-2.5680>
- García, M. D. M. (2012). Uso de la fluorescencia y la microscopía confocal en la. *Sebbm Divulgacion*, 1–2.
- Gaur, P. K., Mishra, S., Gautam, R., Singh, A. P., & Yasir, M. (2014). Film Coating Technology: Past, Present and Future. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Pharmacology*, 1(1), 57–67. <https://doi.org/10.1166/jpsp.2014.1007>
- Gendre, C., Genty, M., Boiret, M., Julien, M., Meunier, Loïc, Lecoq, O., Baron, Michel, et al., ... Peán, J. M. (2011). Development of a Process Analytical Technology (PAT) for in-line monitoring of film thickness and mass of coating materials during a pan coating operation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 43(4), 244–250. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2011.04.017>
- Gowen, a a, O'Donnell, C. P., Cullen, P. J., & Bell, S. E. J. (2008). Recent applications of Chemical Imaging to pharmaceutical process monitoring and quality control. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics : Official Journal of Arbeitsgemeinschaft Fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V*, 69(1), 10–22.
- Guillet, J. P., Recur, B., Frederique, L., Bousquet, B., Canioni, L., Manek-H??nninger, I., ... Mounaix, P. (2014). Review of terahertz tomography techniques. *Journal of Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves*, 35(4), 382–411. <https://doi.org/10.1007/s10762-014-0057-0>
- Guthrie, J. M. (2017). Overview of X-ray Fluorescence Fundamentals of X-Ray Spectroscopy. *Archaeometry*, 1–8.
- Haaser, M., Gordon, K. C., Strachan, C. J., & Rades, T. (2013). Terahertz pulsed imaging as an advanced characterisation tool for film coatings - A review. *International Journal of Pharmaceutics*, 457(2), 510–520. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.03.053>
- Haaser, M., Windbergs, M., McGoverin, C. M., Kleinebudde, P., Rades, T., Gordon, K. C., & Strachan, C. J. (2011). Analysis of matrix dosage forms during dissolution testing using raman microscopy. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 100(10), 4452–4459. <https://doi.org/10.1002/jps.22609>
- Haefele, T. F., & Paulus, K. (2010). Confocal Raman Microscopy in Pharmaceutical Development. *Confocal Raman Microscopy*, 165–202.
- Hancock, B. C., & Mullarney, M. P. (2005). X-ray Microtomography of Solid Dosage Forms. *Pharmaceutical Technology*, (April), 92–100.
- He, H., Fisher, T., & Ap, P. A. T. (n.d.). *Tablet CU Analysis and Spray-Coating Process Monitoring by Antaris FT-NIR Analyzer*.
- Hetrick, E. M., Vannoy, J., Montgomery, L. L., & Pack, B. W. (2013). Integrating tristimulus colorimetry into pharmaceutical development for color selection and physical appearance control: A quality-by-design approach. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 102(8), 2608–2621. <https://doi.org/10.1002/jps.23625>
- Ho, L., Cuppok, Y., Muschert, S., Gordon, K. C., Pepper, M., Shen, Y., ... Rades, T. (2009). Effects of film coating thickness and drug layer uniformity on in vitro drug release from sustained-release coated pellets: A case study using terahertz pulsed imaging. *International Journal of Pharmaceutics*, 382(1–2), 151–159.

- <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.08.025>
- Ho, L., M??ller, R., Kr??ger, C., Gordon, K. C., Kleinebudde, P., Pepper, M., ... Zeitler, J. A. (2010). Investigating dissolution performance critical areas on coated tablets: A case study using terahertz pulsed imaging. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 99(1), 392–402. <https://doi.org/10.1002/jps.21845>
- Howland, R., Benatar, L., & Echniques, C. H. S. P. M. T. (2000). A Practical Guide to Sacnning Probe Microscopy. *British Medical Journal*, 2(1652), 1–78. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.1652.490>
- ICH. (2008). ICH Official web site : ICH. *Ich.Org*. Retrieved from <https://www.ich.org/home.html%0Ahttp://www.ich.org/>
- Jagtap, M., & Karekar, P. (2016). a Brief Review on Process Analytical Technology (Pat). *Internationa Journal of Current Pharmaceutical Research*, 8(1).
- Jain, S. (2014). Quality by design (QBD): A comprehensive understanding of implementation and challenges in pharmaceuticals development. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(1), 29–35.
- Jeffers, P., Connolly, P., Glennon, B., Kieran, P. M., Raposo, S., & Lima-Costa, M.-E. (2003). Focussed beam reflectance measurement (FBRM) monitoring of particle size and morphology in suspension cultures of *Morinda citrifolia* and *Centaurea calcitrapa*. *Biotechnology Letters*, 25(23), 2023–2028. <https://doi.org/10.1023/B:BILE.0000004396.97796.0c>
- Jens, B., & Carstensen, M. (2016). *Multispectral imaging offers new tools*. (3), 1–6.
- Jensen, T. D., & Conradsen, C. (2013). A Comparison of Meat Colour Measurements From a Colorimeter and Multispectral Images. *NIR2013 Proceedings*, (2009), 749–757.
- Johansson, J., Claybourn, M., & Folestad, S. (2010). Raman Spectroscopy: A Strategic Tool in the Process Analytical Technology Toolbox. *Emerging Raman Applications ...*, (September 2004). https://doi.org/10.1007/978-3-642-02649-2_10
- Kandpal, L. M., Park, E., Tewari, J., & Cho, B. (2015). Spectroscopic Techniques for Nondestructive Quality Inspection of Pharmaceutical Products : A Review. *Journal of Biosystems Engineering*, 40(4), 394–408. Retrieved from https://www.researchgate.net/profile/Lalit_Kandpal2/publication/290973504_Spectroscopic_Techniques_for_Nondestructive_Quality_Inspection_of_Pharmaceutical_Products_A_Review/links/56a5d39a08aeef24c58d9c02.pdf
- Klueva, O., Olkhovyk, O., & Priore, R. J. (2010). Pharma applications of Raman chemical imaging. *Innovations in Pharmaceutical Technology*, (35), 34–38. <https://doi.org/10.1002/9780470768150.ch9>
- Klukkert, M, Wu, J. X., Rantanen, J., Rehder, S., Carstensen, J. M., Rades, T., & Leopold, C. S. (2015). Rapid Assessment of Tablet Film Coating Quality by Multispectral UV Imaging. *AAPS PharmSciTech*, (20). <https://doi.org/10.1208/s12249-015-0414-x>
- Klukkert, Marten, Wu, J. X., Rantanen, J., Carstensen, J. M., Rades, T., & Leopold, C. S. (2015). Multispectral UV imaging for fast and non-destructive quality control of chemical and physical tablet attributes. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.12.004>
- Knop, K., & Kleinebudde, P. (2013). PAT-tools for process control in pharmaceutical film coating applications. *International Journal of Pharmaceutics*, 457(2), 527–536. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.01.062>
- Korasa, K., & Vrečer, F. (2018). Overview of PAT process analysers applicable in monitoring of film coating unit operations for manufacturing of solid oral dosage forms. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 111(May 2017), 278–292. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.10.010>
- Laksmana, F. L., Van Vliet, L. J., Hartman Kok, P. J. A., Vromans, H., Frijlink, H. W., & Van Der Voort Maarschalk, K. (2009). Quantitative image analysis for evaluating the coating thickness and pore distribution in coated small particles. *Pharmaceutical Research*, 26(4), 965–976. <https://doi.org/10.1007/s11095-008-9805-y>
- Lasinski, M., Nere, N., Hamilton, R., James, B., & Curtis, J. (2005). Error Analysis of Focused Beam Reflectance Measurements. *AICH*, 2000.
- Levina, M.; Cunningham, C. R. (2005). The Effect of Core Design and Formulation on the Quality of Film Coated Tablets. *Pharmaceutical Technology Europe*, 17(4), 1–5.
- Li, C., Zeitler, J. A., Dong, Y., & Shen, Y. C. (2014). Non-destructive evaluation of polymer coating structures on pharmaceutical pellets using full-field optical coherence tomography. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 103(1), 161–166. <https://doi.org/10.1002/jps.23764>
- Lin, H., Dong, Y., Shen, Y., & Zeitler, J. A. (2015). Quantifying Pharmaceutical Film Coating with Optical Coherence Tomography and Terahertz Pulsed Imaging: An Evaluation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 104, pp. 3377–3385. <https://doi.org/10.1002/jps.24535>
- Lionberger, R. a, Lee, S. L., Lee, L., Raw, A., & Yu, L. X. (2008). Quality by design: concepts for ANDAs. *The AAPS Journal*, 10(2), 268–276. <https://doi.org/10.1208/s12248-008-9026-7>
- Lomayeva S.F., L. I. L. (2003). Application of AFM and XPS to measuring thickness of surface coatings for nanostructured materials. *Physics of Low-Dimensional Structures*, 3–4(3412), 175–182.
- López, E. A., & Solares, S. D. (2014). El microscopio de fuerza atómica: métodos y aplicaciones. *Revista de La Universidad Del Valle Guatemala*, pp. 14–28.
- Luybaert, J., Massart, D. L., & Vander Heyden, Y. (2007). Near-infrared spectroscopy applications in pharmaceutical analysis. *Talanta*, 72(3), 865–883. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2006.12.023>
- M??tgen, C. V., Herdling, T., & Reich, G. (2013). A novel multivariate approach using science-based calibration for direct coating thickness determination in real-time NIR process monitoring. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 85(3 PART B), 1056–1063. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.09.011>

- Madamba, M. C., Mullett, W. M., Debnath, S., & Kwong, E. (2007). Characterization of tablet film coatings using a laser-induced breakdown spectroscopic technique. *AAPS PharmSciTech*, 8(4), E103. <https://doi.org/10.1208/pt0804103>
- Maiwald, M., Fischer, H. H., & Hasse, H. (n.d.). *On-line Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Reaction and Process Monitoring*. 1000.
- Markl, D., Bresciani, M., Hanneschläger, G., Sacher, S., Buchsbaum, A., & Khinast, J. G. (2014). Optical coherence tomography for in-line quality control of pharmaceutical film-coated solid dosage forms. *Research Center Pharmaceutical Engineering*.
- Markl, D., Hanneschläger, G., Sacher, S., Leitner, M., Buchsbaum, A., Pescod, R., ... Khinast, J. G. (2015). In-Line Monitoring of a Pharmaceutical Pan Coating Process by Optical Coherence Tomography. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104(8), 2531–2540. <https://doi.org/10.1002/jps.24531>
- Mauritz, J. M. A., Morrisby, R. S., Hutton, R. S., Legge, C. H., & Kaminski, C. F. (2010). Imaging pharmaceutical tablets with optical coherence tomography. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 99(1), 385–391. <https://doi.org/10.1002/jps.21844>
- Maver, U., Velnar, T., Gaberšček, M., Planinšek, O., & Finšgar, M. (2016). Recent progressive use of atomic force microscopy in biomedical applications. *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*, 80, 96–111. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2016.03.014>
- May, R. K., Evans, M. J., Zhong, S., Warr, I., Gladden, L. F., Shen, Y., & Zeitler, J. A. (2011). Terahertz in-line sensor for direct coating thickness measurement of individual tablets during film coating in real-time. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 100(4), 1535–1544. <https://doi.org/10.1002/jps.22359>
- May, R. K., Su, K., Han, L., Zhong, S., Elliott, J. A., Gladden, L. F., ... Zeitler, J. A. (2013). Hardness and density distributions of pharmaceutical tablets measured by terahertz pulsed imaging. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 102(7), 2179–2186. <https://doi.org/10.1002/jps.23560>
- Medical Imaging Working Group. (2016). ICC Medical Imaging Working Group. *Süddeutscher Verlag Zeitungsdruck GmbH*, (November).
- Miller, T. C., & Havrilla, G. J. (2005). Elemental imaging for pharmaceutical tablet formulation analysis by micro X-ray fluorescence. *Advances in X-Ray Analysis*, 48, 274–283. <https://doi.org/10.1154/1.1913720>
- Missaghi, S., & Fassihi, R. (2004). A novel approach in the assessment of polymeric film formation and film adhesion on different pharmaceutical solid substrates. *AAPS PharmSciTech*, 5(2), e29. <https://doi.org/10.1208/pt050229>
- Moes, J. J., Ruijken, M. M., Gout, E., Frijlink, H. W., & Ugwoke, M. I. (2008). Application of process analytical technology in tablet process development using NIR spectroscopy: Blend uniformity, content uniformity and coating thickness measurements. *International Journal of Pharmaceutics*, 357(1–2), 108–118. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.01.062>
- Moore, D. T. (2010). *Tutorial in Optics* (pp. 137–151). pp. 137–151. Washington: OSA.
- Murillo, M. A., Rodríguez-Pulido, F. J., Heredia, F. J., Melgosa, M., Pacheco, J., Vargas, R., ... Gutiérrez, D. (2019). Color evolution during a coating process of pharmaceutical tablet cores by random spraying. *Color Research and Application*, 44(2), 160–167. <https://doi.org/10.1002/col.22332>
- Nebgen, G., Gross, D., Lehmann, V., & Muller, F. (1995). 1H-NMR microscopy of tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 84(3), 283–291. <https://doi.org/10.1002/jps.2600840304>
- Neilly, J. P., & Vogt, A. D. (2009). Pharmaceutical Compliance Applications of Scanning Electron Microscopy and Energy Dispersive X-Ray Spectroscopy. *Journal of GXP Compliance*, 13(3), 12.
- Niwa, M., Hiraishi, Y., & Terada, K. (2014). Evaluation of Coating Properties of Enteric-Coated Tablets Using Terahertz Pulsed Imaging. *Pharmaceutical Research*, 1–12. <https://doi.org/10.1007/s11095-014-1314-6>
- P. Heng, L. Chan, W. C. (1999). Application of spot colour measurement for the optimisation of colour coating. *S.T.P. Pharma Sciences*, Vol. 9, pp. 539–544.
- Palou, A., Cruz, J., Blanco, M., Tomàs, J., De Los Ríos, J., & Alcalá, M. (2012). Determination of drug, excipients and coating distribution in pharmaceutical tablets using NIR-Cl. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2(2), 90–97. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2011.11.003>
- Pandalaneni, K., & Amamcharla, J. K. (2016). Focused beam reflectance measurement as a tool for in situ monitoring of the lactose crystallization process. *Journal of Dairy Science*, 99(7), 5244–5253. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10643>
- Pascuzzo, C. (2008). *Farmacología Básica*. 927.
- Paudel, A., Rajjada, D., & Rantanen, J. (2015). Raman spectroscopy in pharmaceutical product design. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 89, 3–20. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.04.003>
- Peng, T., Huang, Y., Mei, L., Wu, L., Chen, L., Pan, X., & Wu, C. (2014). Study progression in application of process analytical technologies on film coating. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10(3), 176–185. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2014.10.002>
- Perfetti, G., Castele, E. Van De, Rieger, B., Wildeboer, W. J., & Meesters, G. M. H. (2010). X-ray micro tomography and image analysis as complementary methods for morphological characterization and coating thickness measurement of coated particles. *Advanced Powder Technology*, 21(6), 663–675. <https://doi.org/10.1016/j.apt.2010.08.002>
- Petrak, D., Dietrich, S., Eckardt, G., & Köhler, M. (2011). In-line particle sizing for process control by an optical probe based on the spatial filtering technique (SFT). *Advanced Powder Technology*, 22(2), 1–18.
- Pomerantsev, A. L., & Rodionova, O. Y. (2012). Process analytical technology: A critical view of the chemometricians. *Journal of Chemometrics*, 26(6), 299–310. <https://doi.org/10.1002/cem.2445>
- Potter, C. J. (2009). PQLI application of science- and risk-based approaches (ICH Q8, Q9, and Q10) to existing products. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 4(1), 4–23. <https://doi.org/10.1007/s12247-009-9051-9>

- PwC. (2012). From Vision to Decision - Pharma 2020. *PwC Pharma 2020*, 56. Retrieved from <http://www.pwc.com/gx/en/pharma-life-sciences/pharma2020/vision-to-decision.jhtml>
- Rantanen, J., & Khinast, J. (2015). The Future of Pharmaceutical Manufacturing Sciences. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104(11), 3612–3638. <https://doi.org/10.1002/jps.24594>
- Reprint, P. (2013). Effects of Core Tablet Size on the Functionality of Aqueous Delayed Release Coatings as Measured by SEM and LIBS. *Colorcon*, 1–9.
- Rivas Martínez, M. J., Ganzer, J. R., & Cosme Huertas, M. L. (2010). *Informe de Vigilancia Tecnológica madrid "Aplicaciones actuales y futuras de los nanotubos de carbono."*
- Roggo, Y., Chalus, P., Maurer, L., Lema-Martinez, C., Edmond, A., & Jent, N. (2007). A review of near infrared spectroscopy and chemometrics in pharmaceutical technologies. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 44(3 SPEC. ISS.), 683–700. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2007.03.023>
- Römer, M., Heinämäki, J., Strachan, C., Sandler, N., & Yliruusi, J. (2008). Prediction of tablet film-coating thickness using a rotating plate coating system and NIR spectroscopy. *AAPS PharmSciTech*, 9(4), 1047–1053. <https://doi.org/10.1208/s12249-008-9142-9>
- Romero-Torres, S., Pérez-Ramos, J. D., Morris, K. R., & Grant, E. R. (2005). Raman spectroscopic measurement of tablet-to-tablet coating variability. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 38(2), 270–274. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2005.01.007>
- Romero-Torres, S., Pérez-Ramos, J. D., Morris, K. R., & Grant, E. R. (2006). Raman spectroscopy for tablet coating thickness quantification and coating characterization in the presence of strong fluorescent interference. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 41(3), 811–819. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2006.01.033>
- Roundtable, S. L. (2012). *Near infrared Supplement*. (1).
- Rowe, R. C. (1984). Quantitative opacity measurements on tablet film coatings containing titanium dioxide. *International Journal of Pharmaceutics*, 22(1), 17–23. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(84\)90041-3](https://doi.org/10.1016/0378-5173(84)90041-3)
- Ruotsalainen, M., Heinämäki, J., Guo, H., Laitinen, N., & Yliruusi, J. (2003). A novel technique for imaging film coating defects in the film-core interface and surface of coated tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 56(3), 381–388. [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(03\)00118-8](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(03)00118-8)
- Russe, I., Brock, D., Knop, K., Kleinebudde, P., & Zeitler, A. (2012). Validation of Terahertz coating thickness measurements using X-ray microtomography. *Molecular Pharmaceutics*, 9, 3551–3559. <https://doi.org/10.1021/mp300383y>
- Russe, Isabelle-sophie, Brock, D., Knop, K., Kleinebudde, P., & Zeitler, J. A. (n.d.). *Non-destructive measurement of polymer coatings on pharmaceutical tablets using X-ray micro CT and terahertz pulsed imaging*. (Figure 1), 1–3.
- Schaeper, M., Menn, I., Frank, H., & Damaschke, N. (2008). *Spatial filtering technique for measurement of 2C flow velocity*. 1963(Ator 1963), 7–10.
- Scoutaris, N. (2012). AFM in Advanced Pharmaceutical Technology. *Pharmaceutica Analytica Acta*, 03(08). <https://doi.org/10.4172/2153-2435.1000e131>
- Seitavuopio, P., Rantanen, J., & Yliruusi, J. (2006). Monitoring Tablet Surface Roughness During the Film Coating Process. *AAPS PharmSciTech*, 7(2), 2–7.
- Shashkov, S., & Dorozhkin, P. (2012). *AFM-Raman Characterization of Pharmaceutical Tablets*. 1–5. Retrieved from <http://www.ntmdt.com/device/ntegra-spectra>
- Sheahan, T., & Briens, L. (2015). Passive acoustic emission monitoring of pellet coat thickness in a fluidized bed. *Powder Technology*, 286, 172–180. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2015.08.005>
- Shen, Y. C. (2011a). Terahertz pulsed spectroscopy and imaging for pharmaceutical applications: A review. *International Journal of Pharmaceutics*, 417(1–2), 48–60. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.01.012>
- Shen, Y. C. (2011b). Terahertz pulsed spectroscopy and imaging for pharmaceutical applications: A review. *International Journal of Pharmaceutics*, 417(1–2), 48–60. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.01.012>
- Siepmann, F., Hoffmann, A., Leclercq, B., Carlin, B., & Siepmann, J. (2007). How to adjust desired drug release patterns from ethylcellulose-coated dosage forms. *Journal of Controlled Release*, 119(2), 182–189. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2007.02.003>
- Silva, A. F. T., Burggraeve, A., Denon, Q., Van Der Meeren, P., Sandler, N., Van Den Kerkhof, T., ... De Beer, T. (2013). Particle sizing measurements in pharmaceutical applications: Comparison of in-process methods versus off-line methods. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 85(3 PART B), 1006–1018. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.03.032>
- Simon, L. L., Pataki, H., Marosi, G., Meemken, F., Hungerbu, K., Baiker, A., ... Pape, D. (2015). Assessment of Recent Process Analytical Technology (PAT) Trends: A Multiauthor Review. *American Chemical Society*.
- Singh, P., Chandra An, H., Rawat, M. S. M., Joshi Nee, G., & Kant Puroh, V. (2011). Fourier Transform Infrared (FT-IR) Spectroscopy in An-Overview. *Research Journal of Medicinal Plant*, Vol. 5, pp. 127–135. <https://doi.org/10.3923/rjmp.2011.127.135>
- Solomon, C., & Breckon, T. (2011). Fundamentals of Digital Image Processing: A Practical Approach with Examples in Matlab. In *Fundamentals of Digital Image Processing: A Practical Approach with Examples in Matlab*. <https://doi.org/10.1002/9780470689776>
- Sondej, F., Rieck, C., Schmidt, M., Bück, A., & Tsotsas, E. (2016). *Use of X-ray micro-computed tomography in pharmaceuticals and food industry*. (iCT), 1–6.
- Sorrivas de Lozano, Viviana, M. Julia Yañez, A. M. (2014). *Principios y práctica de la Microscopía Electrónica*.
- Sovány, T., Nikowitz, K., Regdon, G., Kása, P., & Pintye-Hódi, K. (2009). Raman spectroscopic investigation of film thickness. *Polymer Testing*, 28(7), 770–772. <https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2009.05.001>

- Stephens, J. D., Kowalczyk, B. R., Hancock, B. C., Kaul, G., & Cetinkaya, C. (2013). Ultrasonic real-time in-die monitoring of the tablet compaction process - A proof of concept study. *International Journal of Pharmaceutics*, *442*(1–2), 20–26. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.09.014>
- Stifter, D. (2015). Nondestructive material testing using OCT. In *Optical Coherence Tomography: Technology and Applications, Second Edition*. https://doi.org/10.1007/978-3-319-06419-2_83
- Šubert, J., & Čižmárik, J. (2008). Application of instrumental colour measurement in development and quality control of drugs and pharmaceutical excipients. *Pharmazie*, *63*(5), 331–336. <https://doi.org/10.1691/ph.2008.7395>
- Suzzi, D., Toschkoff, G., Radl, S., Machold, D., Fraser, S. D., Glasser, B. J., & Khinast, J. G. (2012). DEM simulation of continuous tablet coating: Effects of tablet shape and fill level on inter-tablet coating variability. *Chemical Engineering Science*, *69*(1), 107–121. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2011.10.009>
- Tabasi, S. H., Fahmy, R., Bensley, D., O'Brien, C., & Hoag, S. W. (2008). Quality by design, part II: Application of NIR spectroscopy to monitor the coating process for a pharmaceutical sustained release product. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *97*(9), 4052–4066. <https://doi.org/10.1002/jps.21307>
- Takahashi, T., & Kurita, T. (2002). Robust De-noising by Kernel PCA. *Department of Applied Mathematics and Informatics*, 739–744. https://doi.org/10.1007/3-540-46084-5_120
- Takeuchi, I., Shimakura, K., Ohtake, H., Takayanagi, J., Tomoda, K., Nakajima, T., ... Makino, K. (2014). Nondestructive analysis of structure and components of tablet coated with film by the usage of terahertz time-domain reflection spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *103*(1), 256–261. <https://doi.org/10.1002/jps.23797>
- Thorthon, J. T. (2003). The tablet's coat du jour Atomic force microscopy has found a place in pharmaceutical process development. *Modern Drug Discovery*, (May), 27–29.
- Tsakanikas, P., Pavlidis, D., & Nychas, G. J. (2015). High throughput multispectral image processing with applications in food science. *PLoS ONE*, *10*(10), 1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140122>
- Tucker, S. J., Nicholson, A. E., & Engelbert, H. (1958). Tablet color coating with pigments. *J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc (Baltim)*, *47*(12), 849–850. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13610701>
- V Satyanarayana, A. S. (2016). Importance of scanning electron microscopy in pharma products. *Express Pharma*, 4–7.
- Vankeirsbilck, T., Vercauteren, A., Baeyens, W., Van der Weken, G., Verpoort, F., Vergote, G., & Remon, J. P. (2002). Applications of Raman spectroscopy in pharmaceutical analysis. *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*, *21*(12), 869–877. [https://doi.org/10.1016/S0165-9936\(02\)01208-6](https://doi.org/10.1016/S0165-9936(02)01208-6)
- Varghese, I., & Cetinkaya, C. (2007). Noncontact photo-acoustic defect detection in drug tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *96*(8), 2125–2133. <https://doi.org/10.1002/jps.20838>
- Verma, A., Islam, S., Mishra, A. K., & Pandit, J. K. (2012). Formulation, optimization and evaluation of enteric coated tablets of para-amino salicylate sodium. *Journal of Scientific and Industrial Research*, *71*(10), 667–677.
- Vinod, B., & PI, H. P. (2012). Laser Induced Break Down Spectroscopy : A Novel Technique in Research. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, *3*(3).
- Wirth, M. (1991). Instrumental color measurement: A method for judging the appearance of tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *80*(12), 1177–1179. <https://doi.org/10.1002/jps.2600801216>
- Witkowski, M. R. (2005). The use of Raman spectroscopy in the detection of counterfeit and adulterated pharmaceutical products. *American Pharmaceutical Review*, *8*(1), 56–62.
- Yamada, H., & Suryanarayanan, R. (2008). Calculation of the penetration depth of X-rays in intact pharmaceutical film-coated tablets by microdiffractometry (Pharmaceutical Research DOI:10.1007/s11095-006-9070-x). *Pharmaceutical Research*, *25*(3), 709. <https://doi.org/10.1007/s11095-006-9160-9>
- Yamada, H., Terada, K., & Suryanarayanan, R. (2010). Non-destructive determination of the coating film thickness by X-ray powder diffractometry and correlation with the dissolution behavior of film-coated tablets. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, *51*(4), 952–957. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2009.10.003>
- Yu, L. X., Amidon, G., Khan, M. A., Hoag, S. W., Polli, J., Raju, G. K., & Woodcock, J. (2014). Understanding Pharmaceutical Quality by Design. *The AAPS Journal*, *16*(4), 771–783. <https://doi.org/10.1208/s12248-014-9598-3>
- Zarie, E. S., Kaidas, V., Gedamu, D., Mishra, Y. K., Adelung, R., Furkert, F. H., ... Groessner-Schreiber, B. (2012). Solvent free fabrication of micro and nanostructured drug coatings by thermal evaporation for controlled release and increased effects. *PLoS ONE*, *7*(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040746>
- Zeitler, J. A., & Gladden, L. F. (2009). In-vitro tomography and non-destructive imaging at depth of pharmaceutical solid dosage forms. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, *71*(1), 2–22. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2008.08.012>
- Zeitler, J. A., Taday, P. F., Newnham, D. A., Pepper, M., Gordon, K. C., & Rades, T. (2007). Terahertz pulsed spectroscopy and imaging in the pharmaceutical setting - a review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, *59*(2), 209–223. <https://doi.org/10.1211/jpp.59.2.0008>
- Zhang, Q., Gladden, L. F., Avalle, P., Axel Zeitler, J., & Mantle, M. D. (2013). Terahertz pulsed imaging and magnetic resonance imaging as tools to probe formulation stability. *Pharmaceutics*, *5*(4), 591–608. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics5040591>
- Zhong, S., Shen, Y. C., Ho, L., May, R. K., Zeitler, J. A., Evans, M., ... Kleinebudde, P. (2011). Non-destructive quantification of pharmaceutical tablet coatings using terahertz pulsed imaging and optical coherence tomography. *Optics and Lasers in Engineering*, *49*(3), 361–365.

<https://doi.org/10.1016/j.optlaseng.2010.11.003>

Zhou, J., Williams, T., Swopes, H., & Hale, T. (1996). Determination of tablet coating distribution by deconvolution of uncoated and coated tablet weight distributions. *Pharmaceutical Research*, Vol. 13, pp. 381–386. <https://doi.org/10.1023/A:1016036408155>

Zysk, A. M., Nguyen, F. T., Oldenburg, A. L., Marks, D. L., & Boppart, S. A. (2007). Optical coherence tomography: a review of clinical development from bench to bedside. *Journal of Biomedical Optics*, 12(5), 051403. <https://doi.org/10.1117/1.2793736>

Referencias Bibliográficas

- A. Dubey, e. a. (2012). Improvement of Tablet Coating Uniformity Using a Quality by Design Approach. *AAPS PharmSciTech*, 231-246.
- Abrahamsson, C. J. (2005). Time-Resolved NIR Spectroscopy for Quantitative Analysis of Intact Pharmaceutical Tablets. *Anal. Chem.* 77, 1055-1059.
- Abrahamsson, J. A.-E. (2005). Time-Resolved NIR Spectroscopy for Quantitative Analysis of Intact Pharmaceutical Tablets. *Analytical Chemistry*, Vol. 77, No. 4, 055-1059.
- Al Hagbani, T. V. (1917). Can the surface color of pharmaceutical tablets be used as a unique product identifier? *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 37., 141-146.
- Aleixandre, A. P. (2007). Farmacología Básica, Cap.I. *Farmacología Básica, Cap.I*, 21.
- Aponte, F. V. (2015). La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica. *Estudios Gerenciales*, 68-78.
- Arney, J. S. (1998). Modeling the Yule–Nielsen Halftone Effect. *J Imag Sci Tech*, 42, 335–340.
- Arnum, a. V. (2012). Process Analytical Technology: Charting Progress in Data Analysis. *Pharmaceutical Technology Europe, Volume 36, Issue 9*.
- Artau, C. F. (1998). Técnica analítica para el Control de Calidad de las tabletas Ribofen 80 mg. *Rev Cubana Farm*, 32, 99-105.
- Artigas, J. (2002). Teoría de Kubelka-Munk. En J. Artigas, P. Capilla, & J. Pujol, *Tecnología del Color* (págs. 291-294). Zaragoza, Valencia: Universitat de Valencia.
- Artigas., J. M. (2002). Reproducción con varios colorantes. En J. M. Artigas, P. Capilla, & J. Pujol, *Tecnología del color*. (págs. 288-289). Valencia, España.: Universitat de Valencia.
- Avantes. (03 de 2020). *Avantes Enlightening Spectroscopy*. Obtenido de <https://www.avantes.com/>
- Bakeev, K. A. (2010). Spectroscopic Tools and Implementation Strategies for the Chemical and Pharmaceutical Industries. En *Process Analytical Technology 2nd Edition* (págs. 82-85, 112-134, 229, 251-263, 452, 531.).
- Barron, B. (1987). Predicción del color en mezclas de arcillas con óxidos de hierro: aplicación del análisis de Kubelka – Munk. *Bol.Soc.Esp.Ceram.Vidr.VOL. 26 - NUM. 5*, 299-304.
- Bauer K. H., F. K. (1993). Pharmazeutische Technologie (Pharmaceutical Technology). 4th. Ed. *Thieme, Stuttgart, New York*.
- Bauer, L. O. (1998). Calculation of Amount of Coating Material for various Types of Cores. En L. O. Bauer, *Coated Pharmaceutical Dosage Forms* (págs. 25-27). Stuttgart, Germany: Medpharm.

- Bauer, L. O. (1998). Recommendations for Tablet Sizes. En L. O. Bauer, *Coated Pharmaceutical Dosage Forms* (pág. 28). Stuttgart: Scientific Publishers Stuttgart.
- Bauer., K. H. (1998). Recomendations for Tablet Sizes. En L. O. Bauer, & Rothgang., *Coated Pharmaceutical Dosage Forms* (págs. 27-28). Boca Raton, Florida.: PubliMed GmbH Scientific Publishers.
- Boehling, P. T. (2015). Analysis of large-scale tablet coating: Modeling, simulation and experiments. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 0928-0987.
- Boehling, P., Toschkoff, G., K. Knop, P. K., Just, S., Funke, A., Rehbaume, H., & Khinast., J. (2016). Analysis of large-scale tablet coating: Modeling, simulation and experiments. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 90, 14-24.
- Bogdansky., F. (1975). Measurement of Surface Color and Color Difference of Tablet Colorants by Tristimulus Colorimetry. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 323-328.
- Borstein, M. (1968). Color and Its Measurements. *J. Soc. Cosmetic Chemists*, 649-667.
- Borstein., M. (1968). Color and Its Measurements. *J. Soc. Cosmetic Chemists*, 19., 649-667.
- Brusola, F. T. (2019). "Parametric effects on the evaluation of threshold chromaticity differences using red printed samples". *Journal of the optical Society of America*, 4., 510-517.
- Bukovec, M. Š. (2007). Automated visual inspection of imprinted pharmaceutical tablets. *Measurement Science and Technology*. 18, 2921–2930.
- CaloxCR. (2020). *Calox*. Obtenido de Info Calox: <http://caloxca.com/>
- Cattell, J. C. (27 de Octubre de 1919). McKinsey & Company: Pharmaceutical & Medical Products. © 1996-2020 McKinsey & Company, 00. Obtenido de How big data can revolutionize pharmaceutical R&D: <https://www.mckinsey.com/industries/pharmaceuticals-and-medical-products/our-insights/how-big-data-can-revolutionize-pharmaceutical-r-and-d>
- CDER. (2006). Guidance for Industry Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations. *Pharmaceutical CGMPs*, 15-19.
- Chang, R. L. (1995). Effect of run time on the inter-unit uniformity of aqueous film coating applied to glass beads in a hi-coater. *Drug. Dev.Ind. Pharm.* 21, 1895–1899.
- Choudhury, A. R. (2015). Metamerism and shade sorting. En A. K. Choudhury, *Principles of Colour and Appearance Measurement* (págs. 174-2013). Woodhead Publishing; Copyright © 2015 Elsevier Ltd.
- Chunlei, P. E. (2017). Asymptotic limits on tablet coating variability based on cap-to-band thickness distributions: A discrete element model (DEM) study. *Chemical Engineering Science* 172, 286–296.
- CIE. (03 de 2020). Obtenido de <http://www.cie.co.at/>
- CIE Technical Committee 1-85. (2018). *CIE 15 Technical Report Colorimetry*. Viena: CIE Central Bureau.

- CIE Technical Committee 1-85. (2018). *CIE 15 Technical Report Colorimetry 4ª Ed.* Vienna: CIE Central Bureau.
- CIE-Hist. (1999). History of CIE 1913-1988. *CIE 82-1990*, 12-15.
- Cimpan, M. (2013). *Colours in Pharmaceutical Products*. ColorCon.
- Clarke, F. M. (1984). Modification to the JPC79 Colour-difference Formula. *Journal of the Society of Dyers and Colourists banner*, 100(4), 128-132.
- Cole, G., Hogan, J., & Aulton, M. (2002). *Pharmaceutical Coating Technology*. Graham Cole Taylor & Francis Ltd.
- Collado, F. C. (2016). Evaluación colorimétrica de tratamientos de protección y consolidación. *Óptica Pura y Apl* 49, 29-50.
- Colorcon. (03 de 2020). *Colorcon Inc. [US]*. Obtenido de Opadry® amb II: <https://www.colorcon.com/products-formulation/all-products/film-coatings/immediate-release/opadry-amb-ii>
- Color-US. (2020). *Grupo de investigación "Color y Calidad de Alimentos"*. Obtenido de Universidad de Sevilla, España: <http://www.color.us.es/esp/>
- Conway, B. R. (2002). *Neural Mechanisms of Color Vision*. New York: Kluwer Academic Publishers.
- Crone, R. A. (1999). *A History of Color, The Evolution of Theories of Light and Color*. London: Kluber Academic Publishers.
- Dedijer, S., Tomić, I., Spiridonov, I., Boeva, R., Jurič, I., Milić, N., & Đurđević, S. (2017). Ink - jet imprints in just noticeable color difference evaluation. *Bulgarian Chemical Communications*, 49., 140-147.
- Duncan, D. (1962). The identification estimation of pigments in pigmented compositions. *J Oil Colour Chem Assoc* 42, 300.
- DV. (03 de 2020). *Denton Vacuum*. Obtenido de <https://www.dentonvacuum.com/>
- Džimbeg, V. B. (2011). Kubelka-Munk theory in describing optical properties of paper. *Technical Gazette* 18, 117-124.
- EDEM. (2020). *EDEM Software*. Obtenido de DEM Solutions: <https://www.edemsimulation.com/>
- Ekneet Sahnia, B. C. (2011). Experiments and numerical modeling to estimate the coating variability in a pan coater. *International Journal of Pharmaceutics* 418, 286– 296.
- Everhard, M. D. (1964). Spectrophotometric Reflectance Method for Matching the Color of Solid Dosage Forms. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 53, 173–178.
- Farm-UCR. (2017). *Facultad de Farmacia*. Obtenido de Universidad de Costa Rica: <http://farmacia.ucr.ac.cr/>
- FDA. (2004). *Pharmaceutical CGMPs for the 21st century a risk-based approach final report*, 5-10. Washington: Department of Health and Human Services.

- FDA-HHS, & CDER. (2004). Guidance for Industry PAT A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance. *Pharmaceutical CGMPs*, 7-13.
- Felton, L. A. (2007). Characterization of Coating Systems. *AAPS PharmSciTech*, E1-E9.
- Field., C. G. (1998). Color Imaging: Printing and Photography. En K. Nassau, *Color for Science, Art, and Technology* (págs. 389-422). Amsterdam: Elsevier.
- Fisher. (03 de 2020). *Fsher Scientific*. Obtenido de ThermoFisher Scientific.: <https://www.fishersci.com/us/en/home.html>
- Fisher, A. C., Lee, S. L., D. P. Harris, L. B., Kozlowski, S., Yu, L., Kopcha, M., & Woodcock., J. (2016). Advancing pharmaceutical quality: An overview of science and research in the U.S. FDA's Office of Pharmaceutical Quality. *International Journal of Pharmaceutics*, 515, 390–402.
- Fonteyne, M. V. (2015.). Process Analytical Technology for continuous manufacturing of solid-dosage forms. *Trends in Analytical Chemistry*, 67., 159–166.
- Ford, A. a. (1998). *Colour Space Conversions*.
- Forum, W. E. (2020). *World Economic Forum website*. Obtenido de Agenda Fourth Industrial Revolution: <https://www.weforum.org/agenda/archive/fourth-industrial-revolution>
- Freireich, B. K. (2015). Comparisons of intra-tablet coating variability using DEM simulations, asymptotic limit models, and experiments. *Chemical Engineering Science*131, 197–212.
- Gall, L. (1973). *Computer Colour Matching*, 73. London: 153-178.
- García, O. V. (2015). La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica. *Estudios Gerenciales*, 31., 68–78.
- Gaur, P., Mishra, S., Gautam, R., A.P.Singh, & M.Yasir. (2014). Film Coating Technology Past, Present and Future. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Pharmacology, Vol. 1 USA*, 57-67.
- Gaurav Sharma, W. W. (2001). Mathematical Discontinuities in CIEDE2000 Color Difference Computations. *IS&T/SID Twelfth Color Imaging Conference*. Scottsdale: IS&T.
- Ghare, A. S. (2010). Process analytical technology (PAT) for biopharmaceutical products. *Anal Bioanal Chem*, 398., 137–154.
- Gooran, S. N. (2009). A New Approach to Calculate Color Values of Halftone Prints. *Advances in Printing and Media Technology*. Stockholm, Sweden: Proceedings of IARIGAI 36th Research Conference.
- Görög S, B. M. (1999). Are ultraviolet and visible spectroscopy and spectrophotometry obsolete methods in pharmaceutical analysis. *Acta Pharmaceutica Hungarica* 01, 60-68.
- H.E.J., N. (1937). Die theoretischen grundlagen des mehrfarbendrucks, . *Zeitschrift fur wissenschaftliche Photographie*, 36, 73–89.
- Hess, H. J. (1969). Lacquered tablets and film coated tablets. *Pharm. Acta Helv.*, 44, 581.

- Hetrick, E. V. (2013). Integrating Tristimulus Colorimetry into Pharmaceutical Development for Color Selection and Physical Appearance Development for Color Selection and Physical Appearance Control: A Quality by Design Approach. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 102, 2608–2621.
- Hitachi. (03 de 2020). *Hitachi High-Technologies Corporation (JP)*. Obtenido de Hitachi inspire the Next: <https://www.hitachi-hightech.com/global/tm/what/>
- Huang, M. L. (2012). Evaluation of threshold color differences using printed samples. *J Opt Soc Am A* 29, 883-891.
- Huang, M. L. (2012). Evaluation of threshold color differences using printed samples. *J Opt Soc Am A* 29, 883-891.
- Huiquan Wu, M. A. (2010). Quality-by-Design (QbD): An Integrated Process Analytical Technology (PAT) Approach for Real-Time Monitoring and Mapping the State of a Pharmaceutical Coprecipitation Process. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Volume 99, Issue 3, 1516-1534.
- ICH. (24 de Marzo de 2020). *ICH Guidelines, of International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*; <http://www.ich.org/home.html>. Obtenido de ICH Official Web Site: <http://www.ich.org/home.html>
- ICH, The International Council for Harmonization. (2020). *ICH*. Obtenido de ICH Guide Lines: <https://www.ich.org/products/guidelines.html>
- ICH. (05 de Marzo de 2020). *The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*. Obtenido de ICH Web Site: <https://www.ich.org/home.html>
- ICH-Q. (15 de Marzo de 2020). *ICH Quality Guidelines*. Obtenido de ICH official website: <https://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>
- INIFAR-UCR. (2020). *INIFAR*. Obtenido de Instituto de Investigaciones Farmacéuticas, UCR: <http://inifar.ucr.ac.cr/>
- ISO. (03 de 2020). *ISO International Organization for Standardization*. Obtenido de Store: Standards catalogue: ISO-13655: <https://www.iso.org/standard/39877.html>
- ISO. (03 de 2020). *ISO, International Organization for Standardization*. Obtenido de Store: Standards catalogue: ISO 20654:2017: <https://www.iso.org/standard/68668.html>
- J. S. Arney, P. G. (1995). An Expanded Murray-Davies Model of Tone Reproduction in Halftone Imaging. *J Imag Sci Tech*, 39, 502–508.
- Jähnke, R. W. (2008). *Ensayos con Reacciones Colorimétricas*. Darmstadt · Alemania: Global Pharma Health Fund (GPHF).
- Joel Alpízar-Castillo, E. I.-M.-C.-Z. (2017). Design of a vision algorithm to obtain the morphological characterization of the tablet bed during coating. *Simposio en Ciencia de Materiales Avanzados y Nanotecnología*, Informe 12.

- Juan Carlos Rodríguez-Rufino, J. M.-C.-B.-C.-F.-Z. (2017). Color coordinates obtainment from reflectance spectra by using an open source software. *Simposio en Ciencia de Materiales Avanzados y Nanotecnología*, Informe 12.
- Judd, D. Y. (1969). CIE 1960 UCS Diagram and the Muller Theory of Color Vision. *Journal of Research of the Notional Bureau of Standards - A. Physics and Chemistry*, 23-30.
- Juran, J. M. (1992). *Quality by Design*. New York: Free Press.
- Kalbaga, A. W. (2008). Inter-tablet coating variability: Residence times in a horizontal pan coater. *Chemical Engineering Science* 63-11, 2881-2894.
- Karl J. Heuberger, Z. M. (1992). Color Transformation And Lookup Tables. *TAGA/ISCC Proc*, 863–881.
- Kato, A. H. (2011). Factors affecting color strength of printing on film coated tablets by UV laser irradiation: TiO₂ particle size, crystal structure, or concentration in the film, and the irradiated UV laser power. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 901-906.
- Ketterhagen, W. R. (2011). Modeling the motion and orientation of various pharmaceutical tablet shapes in a film coating pan using DEM. *International Journal of Pharmaceutics* 409, 137–149.
- KitchenAid. (03 de 2020). *KitchenAid, Uk*. Obtenido de <https://www.kitchenaid.com/>
- KLA. (03 de 2020). *Kla Company*. Obtenido de Zeta Instruments, a KLA Company: <http://www.kla.com> and www.zeta-inst.com
- Klukkert, M. W. (2015). Rapid Assessment of Tablet Film Coating Quality by Multispectral UV Imaging. *AAPS PharmSciTech*, Vol. 17, No. 4., 958-966.
- Kruse, L. Y. (2004). Revised Kubelka–Munk theory. I. Theory and application. *Optical Society of America*, 1933-1941.
- KTH. (03 de 2020). *KTH Royal Institute of Technology*. Obtenido de <https://www.kth.se/en>
- Kubelka, P., & Munk, F. (1931). An Article on Optics of Paint Layers. *Zeit. Für Tekn. Physik*, 593.
- Kuehni, R. G. (2003). Color Space and Its Divisions: Color Order from Antiquity to the Present. En R. G. Kuehni, *Historical Development of Color Space and Color Difference Formulas* (págs. 227-228, 381). North Carolina: John Wiley & Sons.
- Kumar, R. F. (2015). DEM compartment population balance model for particle coating in a horizontal rotating drum. *Chemical Engineering Science*, 125, 144-157.
- Kurth H. Bauer, K. L. (1998). 3.2 Manufacture of Coatings 3.2.1 Planning. En K. L. Kurth H. Bauer, *Coated Pharmaceutical Dosage Forms* (págs. 48-49). Stuttgart: CRC Press.
- Lakshmana, F. V. (2009). Quantitative Image Analysis for Evaluating the Coating Thickness and Pore Distribution in Coated Small Particles. *Pharmaceutical Research* Vol. 26, No. 4, April, 965-976.

- Li, M. S. (2005). Revised Kubelka–Munk theory III A general theory of light propagation in scattering and absorptive media. *J. Opt. Soc. Am. A/Vol. 22, No. 9*, 1866-1873.
- Li, Y. K. (2004). Revised Kubelka–Munk theory II Unified framework for homogeneous and inhomogeneous optical media. *Optical Society of America*, 1942-1952.
- Lledó, M., Campos, E., & Cuenca, N. (2010). La transducción visual. *Annals d'Oftalmologia*, 18(3), 130-136.
- Luo. (2002). Development of colour-difference formulae. *Rev Prog Color*, 28-39.
- M. Melgosa, M. M. (2001). Reproducibility of the bromthymol blue standards used for color specification of virgin olive oil. *J Am Oil Chem Soc* 78, 265-270.
- M. Murillo, J. P. ((2019)). Nondestructive technologies applied in the characterization of the coating layer of pharmaceutical tablets. (*en proceso de publicación*).
- M. R. Luo, C. L. (2005). *UK Patente nº Patente US20050018191 A1*.
- Madamba, e. a. (2007). Characterization of Tablet Film Coatings Using a Laser-Induced Breakdown Spectroscopic Technique. *AAPS PharmSciTech*, E1-E7.
- Malacara, D. (2011). *Color Vision and Colorimetry: Theory and Applications, Second Edition*. Bellingham, Washington: SPIE Press.
- Mali, A. J. (2016). Brief review on Process Analytical Technology (PAT). *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, Vol 8, Issue 1, 10-15.
- McAdam., D. (1942). Visual Sensitivities to Color Differences in Daylight. En OSA, *Journal of the Optical Society of America* (págs. 247-274). Rochester: OSA Publishers.
- McDonald., R. (1980). Industrial pass/fail colour matching. Part I — Preparation of visual colour matching data. *J Soc Dyers Colour*, 96, 372–376.
- Medicine, U. N. (03 de 2020). *TOXNET Toxicology Data Network*. Obtenido de ChemIDplus: <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/>
- Melgosa, M. H. (1994). "Color Discrimination Thresholds Translated from the CIE (x, y, Y) space to the CIE 1976 (L*,a*,b*)". *CR&A*, 19., 10-18.
- Melgosa, M. H. (1994). "Color-discrimination thresholds translated from the CIE (x,y,Y) space to the CIE 1976 (L*,a*,b*)". *Color Res Appl* 19, 10-18.
- Melgosa, M. H. (1997). Performance of a color indicator in a disinfecting solution for the maintenance of soft contact lenses. *Optometry Vision Sci* 74, 231-235.
- Melgosa, M. M. (2014). "Measuring color differences in automotive samples with lightness flop: A test of the AUDI2000 color-difference formula". *Opt. Express* 22, 3458-3467.
- Melgosa, M. P. (2001). Reproducibility of the bromthymol blue standards used for color specification of virgin olive oil. *J Am Oil Chem Soc* 78, 265-270.
- Melgosa, M. R. (2000). Are we able to distinguish color attributes? *Color Res Appl* 25, 356-367.

- Missaghi, S., & Fassih, R. (2004). A Novel Approach in the Assessment of Polymeric Film Formation and Film Adhesion on Different Pharmaceutical Solid Substrates. *AAPS PharmSciTech* 5-2 Article 29, 1-8.
- Moe, E. (1945). Overtraeking og Dragering. *Dansk Farmaceut-foeningsverl Copenhagen*.
- Moesa, J. R. (2008). Application of process analytical technology in tablet process development using NIR spectroscopy: Blend uniformity, content uniformity and coating thickness measurements. *International Journal of Pharmaceutics*, 108–118.
- Murillo, M. M. (2019). Color evolution during a coating process of pharmaceutical tablet cores by random spraying. *CR&A*, 44:160-167.
- Murray, A. (1936). Monochrome Reproduction in Photoengraving. *Journal of the Franklin Institute*, 221, 721-744.
- Narang, S. B. (2019). Theory and Practice in a Quality by Design Paradigm. En A. S. Narang, *Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation*. Elsevier Inc.
- Neugebauer, H. (1937). Die theoretischen grundlagen des mehrfarbendrucks. *Zeitschrift fur wissenschaftliche Photographie*, 36, 73–89.
- Nilsson, N. J. (1998). *Introduction to Machine Learning*. Stanford, CA 94305: Robotics Laboratory Department of Computer Science Stanford University.
- O Mahony, N. (2016). Machine learning algorithms for process analytical technology. *2016 World Congress on Industrial Control Systems Security (WCICSS)*. London, Uk: IEEE.
- Oleari, C. (1999). Spectral-Reflectance-Factor Deconvolution and Colorimetric Calculations by Local-Power Expansion. *CR&A*, 176-185.
- Page, S. B. (2006). Mathematical Modeling of an Aqueous Film Coating Process in a Bohle Lab-Coater, Part 1: Development of the Model and Part 2: Application of the Model. *AAPS PharmSciTech*, 7, E1-E8.
- Pandey, P. K. (2006). Modeling Weight Variability in a Pan Coating Process Using Monte Carlo Simulations. *AAPS PharmSciTech*, 7(4), E2–E11.
- Pascale, D. (2003). *A review of RGB color spaces, from xyY to RGB*.
- Pei, C. L. (2018). A quantitative comparison of in-line coating thickness distributions obtained from a pharmaceutical tablet mixing process using DEM and THz pulsed imaging. *Chemical Engineering Science* 192, 34–45.
- Pereira de Melo Jr, M. L.-C. (2010). Statistical evaluation of tablet coating processes: influence of pan design and solvent type. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.46, n.4., 657-664.
- Piechocki, J. T. (2006). Sources. En K. T. Joseph T. Piechocki, *Pharmaceutical Photostability and Stabilization Technology* (págs. 99-119). New York, London: CRC Press, 2006.

- Potter., C. (2009). PQLI Application of Science- and Risk-based Approaches (ICH Q8, Q9, and Q10) to Existing Products. *J Pharm Innov* 4, 4-23.
- Raff, A. (1967). Tristimulus Color Measurements in Fading Studies and Other Color Changes of Pharmaceutical Dosage Forms. *J. Soc. Cosmetic Chemists.*, 367-384.
- Rantanen, J. K. (2015). The Future of Pharmaceutical Manufacturing Sciences. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 104, 3612–3638.
- Reitter, D. (2009). *FDA Draft Guidance Document Comments on Use of Inks, Pigments, Flavors and Taggants to Guard Against Counterfeiting*. ColorCon Inc.
- Remington, J. P., & Gennaro, A. R. (1990). *Remington Pharmaceutical Sciences*. Easton: Easton, Pa. : Mack Pub. Co.
- Rocha, J. E. (2013). Aplicación de la calidad basada en el diseño (QbD) en la reformulación de tabletas masticables. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm., Volumen 42, Número 2*, 190-214.
- Rolleston, R., & Balasubramanian, R. (1993). Accuracy of Various Types of Neugebauer Model. *1st Color and Imaging Conference Final Program and Proceedings* (págs. 32-37). Scottsdale, Arizona, USA: Society for Imaging Science and Technology.
- Römer, M. H. (2008). Prediction of Tablet Film-coating Thickness Using a Rotating Plate Coating. *AAPS PharmSciTech*, Vol. 9, No. 4., 1047-1053.
- Saunderson, J. L. (1942). Calculation of the color of pigmented plastics. *J. Opt. Soc. Am.* 32, 727–736.
- Scott B, W. A. (2006). Process analytical technology in the pharmaceutical industry: a toolkit for continuous improvement. *PDA J Pharm Sci Technol.*, 17-53.
- Seitavuopio, P. H. (2006). Monitoring Tablet Surface Roughness During the Film Coating Process. *AAPS PharmSciTech*; 7 (2) Article 31, E1-E6.
- Shegokar, R. W. (2015). Eye on Excipients, DFE Pharma. *Tablets & Capsules Solid Dose Digest*.
- Shi, D. M. (2008). Numerical simulation of liquid transfer between particles. *Powder Technology*, 184-1, 64-75.
- ShSci. (03 de 2020). *Sherwood-Scientific*. Obtenido de <http://www.sherwood-scientific.com/>
- Siepmann, F. H. (2007). How to adjust desired drug release patterns from ethylcellulose-coated dosage forms. *Journal of Controlled Release*, Volume 119, Issue 2,, 182–189.
- Solutions, T. (03 de 2020). *Talleres Sánchez*. Obtenido de Junior Express: <http://www.ts.com.ar/detalle.php?a=junior-express&t=3&d=4>
- Soriano, M. M. (1998). Whiteness of Talcum Powders as a Quality Index for Pharmaceutical Uses. *COLOR research and application*, 178-185.
- Stark, G. F. (1996). Instrumental evaluation of color of solid dosage forms during stability testing. *International Journal of Pharmaceutics* 143, 93-100.

- Stark, G. F. (1996). Instrumental evaluation of color of solid dosage forms during stability testing. *International Journal of Pharmaceutics.*, 93-100.
- STEFI. (03 de 2020). *Research Accredited Testing Communication and certification*. Obtenido de <http://www.stfi.de/en/stfi/home.html>
- Taylor, A. E. (2000). *Illumination Fundamentals*. New York: Rensselaer Polytechnic Institute.
- Tooms, M. S. (2016). Colour Measurement Standardisation – The CIE System of Colour Measurement. En M. S. Tooms, *Colour Reproduction in Electronic Imaging Systems: Photography, Television, Cinematography* (págs. 61-95). West Sussex, United Kingdom: John Wiley & Sons Ltd.
- Toschkoff, G. J. (2013). Spray models for discrete element simulations of particle coating processes. *Chem. Eng. Sci.* 101, 603–614.
- Toschkoff, G. J. (2015). Modeling of an active tablet coating process. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4082-4092.
- Toschkoff, G. K. (2013). Mathematical modeling of the coating process. *International journal of pharmaceutics*, 407-422.
- Toschkoff, G. S. (2012). Detailed analysis of air flow and spray loss in a pharmaceutical coating process. *AIChE J.* 58, 399–411.
- Toschkoff, G. S. (2012). Simulación numérica del recubrimiento de tabletas Primeros pasos hacia un espacio de diseño in-silico. *Pharmaceutical Technology, en Español (Vol 12-5)*, 50-54.
- Tracton, A. A. (2006). *Coatings Technology Handbook, 3rd Ed.* Boca Raton: Taylor & Francis.
- Tucker, N. E. (1958). Tablet Color Coating With Pigments. *Smith, Kline and French laboratories*, 849-850.
- UE. (03 de 2020). *Council of Europe European Pharmacopoeia*. Obtenido de EDQM Council of Europe: <https://www.edqm.eu/en>
- UGR-Óptica. (2020). *Departamento de óptica*. Obtenido de Facultad de Ciencias, Universidad de Granada, España.: <http://optica.ugr.es/>
- USGC. (03 de 2020). *Unconventional Shale Gas Consortium*. Obtenido de <http://usgc.ou.edu/Facility/DentonVacuumSputterCoater>
- Vargas, W. N. (1997). Applicability conditions of the Kubelka–Munk theory. *APPLIED OPTICS y Vol. 36, No. 22 y 1 August*, 5580-5586.
- Verivide. (03 de 2020). *Verivide See in Truth*. Obtenido de VeriVide’s DigiEye system: <https://www.verivide.com/>
- WB Birkett, C. S. (2005). A Regression-Based Model of Colorimetric Tone Reproduction for Use in Print Standards. *TAGA*, 1-20.
- Wedin, B. K. (1995). A New Approach To Dot Gain Modelling. *TAGA Proc*, 47, 329 –338.

Wurster, D. E. (1953). *EEUU Patente nº US2648609A*.

Wyble, D. B. (2000). A Critical Review of Spectral Models Applied to Binary Color Printing. *CR&A Volume 25, Number 1*, 4-19.

Wyszecki, D. J. (1963). *Color in business, science, and industry*. New York: John Wiley and Sons.

X-Rite. (2007). *A Guide to Understanding Color Communication*.

Yule JAC, C. R. (1951). Colorimetric investigations in multicolor printing. *TAGA Proc, 3*, 77– 82.

Yule, J. A. (1951). The Penetration of Light into Paper and its Effect on Halftone Reproductions. *TAGA Proceedings, 3*, 65-76.