

Avances en el uso de espectroscopia NIR en el análisis como tecnología analítica para controles en proceso en tiempo real de la fabricación de formas farmacéuticas solidas: Revisión sistemática

Oscar Andres Diaz Garces

**Directora
Julieth Orduña Ortega**

**Universidad Santiago de Cali
Facultad de Ciencias Básicas
Programa de Química
Cali, Colombia
2025**

Avances en el uso de espectroscopia NIR en el análisis como tecnología analítica para controles en proceso en tiempo real de la fabricación de formas farmacéuticas solidas: Revisión sistemática

Oscar Andres Diaz Garces

**Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de:
Indicar el título que se obtendrá QUIMICO**

**Directora
Julieth Orduña Ortega**

Grupo de Investigación: Grupo de investigación en electroquímica y medio Ambiente

Nombrar ODS en el que se enmarca el trabajo de grado: Este trabajo se enmarca en el objetivo de desarrollo sostenible, industria, innovación e infraestructura y producción y consumo responsable.

**Universidad Santiago de Cali
Facultad de Ciencias Básicas
Programa de Química
Cali, Colombia**

2025

AVANCES EN EL USO DE ESPECTROSCOPIA NIR EN EL ANÁLISIS COMO TECNOLOGÍA ANALÍTICA PARA CONTROLES EN PROCESO EN TIEMPO REAL DE LA FABRICACIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS SOLIDAS

Oscar Andres Diaz Garces

RESUMEN

La espectroscopia de infrarrojo cercano (NIR) es actualmente el método analítico de más rápido crecimiento y más versátil no sólo en las ciencias farmacéuticas sino también en la industria. Además, las nuevas pautas regulatorias han impulsado el aumento del uso de tecnologías NIR. La naturaleza no destructiva y no invasiva de las mediciones hace que la NIR sea una herramienta poderosa en la caracterización de sólidos farmacéuticos. Estos beneficios, entre otros, a menudo hacen que la NIR sea ventajosa sobre los métodos analíticos tradicionales. Esta revisión se centra en las aplicaciones recientes de NIR en la tecnología farmacéutica, cubriendo la monitorización, mediante NIR, de muchos procesos de fabricación, como la granulación, la mezcla o el secado, con el fin de determinar el punto final de estos procesos y la determinación de la calidad y cantidad de compuestos farmacéuticos.

Palabras clave: espectroscopia de infrarrojo cercano, sólidos farmacéuticos, caracterización

ADVANCES IN THE USE OF NIR SPECTROSCOPY IN ANALYSIS AS AN ANALYTICAL TECHNOLOGY FOR REAL-TIME IN-PROCESS CONTROLS IN THE MANUFACTURE OF SOLID DOSAGE FORMS

ABSTRACT

Near-infrared (NIR) spectroscopy is currently the fastest growing and most versatile analytical method not only in pharmaceutical sciences but also in industry. Furthermore, new regulatory guidelines have driven the increased use of NIR technologies. The non-destructive and non-invasive nature of the measurements makes NIR a powerful tool in the characterization of pharmaceutical solids. These benefits, among others, often make NIR advantageous over traditional analytical methods. This review focuses on recent applications of NIR in pharmaceutical technology, covering the monitoring, by NIR, of many manufacturing processes, such as granulation, mixing or drying, in order to determine the end point of these processes and the determination of the quality and quantity of pharmaceutical compounds.

Keywords: near infrared spectroscopy, pharmaceutical solids, characterization

HIGHLIGHTS

Esta revisión presenta la aplicación de la espectroscopia NIR en la fabricación farmacéutica. Presenta una recopilación de datos multitemáticos que también contiene aspectos de la fabricación y control de calidad de fármacos sólidos.

1. INTRODUCCIÓN

En una amplia gama de áreas del campo farmacéutico, desde el descubrimiento de fármacos hasta el desarrollo y fabricación de productos, se ha demostrado que el uso de la espectroscopia de infrarrojo cercano (NIR) es ventajoso. El enfoque en NIR ha crecido rápidamente en parte debido a la demanda de aplicaciones analíticas de procesos en la industria farmacéutica. Además, las nuevas directrices regulatorias han respaldado el aumento del uso de tecnologías NIR. La ventaja más poderosa de la espectroscopia NIR sobre los métodos analíticos tradicionales es que las mediciones no son destructivas, no invasivas y las muestras sólidas no necesitan tratamiento previo. Sin embargo, hay que tener en cuenta que, además de NIR, también hay una amplia variedad de otras herramientas disponibles para análisis sofisticados en el desarrollo y fabricación de productos farmacéuticos, y que a veces son más adecuadas para una aplicación determinada. La versatilidad y rapidez de la espectroscopia NIR garantizarán su contribución a una mayor comprensión de los procesos, un mejor control de los mismos y una mejor calidad de los productos farmacéuticos. Esta revisión se centra en estudios que emplearon la espectroscopia NIR desde una perspectiva de investigación de procesos.

2. METODOLOGÍA

2.1. Búsqueda bibliográfica y criterios de inclusión y exclusión.

La búsqueda de los estudios relacionados con el tema de interés para esta revisión se realizó empleando diferentes bases de datos, entre las que se encuentran Web Of Science, Scopus y Science Direct. La elección de estas bases de datos como motores de búsqueda de artículos se dio debido al requerimiento de conseguir información de estudios con una base científica sólida, además de información de alto impacto en la comunidad científica general.

Los criterios de búsqueda empleados en cada una de las bases de datos consultadas se relacionan con: i) las palabras clave introducidas en el buscador, debido a que son el factor que define los resultados obtenidos como respuesta y de su correcto establecimiento depende la calidad de la información encontrada, por ejemplo: “use of NIR spectroscopy in analysis in the manufacture of solid dosage forms”; ii) la restricción de los resultados obtenidos por el año de publicación del artículo, permitiendo obtener información actualizada, de los últimos 5 años (2019 a 2024), y en consecuencia estudios con mayor vigencia para el tema tratado por medio de esta revisión; iii) el idioma de consulta, incluyendo todos los idiomas, que permiten variabilidad geográfica y técnica de los estudios.

Con el fin de facilitar la selección de los artículos con mayor nivel de confianza para proporcionar la información requerida, que tengan un nivel de revisión tanto previa publicación como por otros autores que emplean las bases de datos utilizadas, se tomó como punto de partida los artículos obtenidos como resultado de las búsquedas planteadas, a los cuales se les aplicó inicialmente una selección que incluía los siguientes aspectos:

- Factor de impacto de la revista en la cual se encuentra publicado el estudio, se mantienen aquellos que encuentran publicados en revistas clasificadas como Q1.
- Se incluyeron únicamente artículos de investigación.

Posteriormente, una vez obtenidos los estudios seleccionables por cada base de datos, se procedió a eliminar los estudios por factores como duplicidad y calidad de la información, empleando el diagrama de flujo de la Figura 2.

La recopilación de los datos de la presente revisión fue realizada por el autor, de forma individual, para esta se realizó la revisión manual de la información encontrada en las bases de datos mencionadas anteriormente, en esta revisión se verificó el título y resumen/Abstract de los artículos, lo cual permitió identificar preliminarmente la información contenida, y posteriormente se seleccionaron los documentos cuyo contenido era más pertinente para proceder con la revisión a texto completo y extraer la información de provecho.

El riesgo de sesgo se evalúa con el fin de determinar la calidad de los estudios encontrados por medio de la búsqueda planeada. Para ello, se empleó como herramienta de evaluación la presente en la colaboración Cochrane (Sobre et al., 2011), consistente en la formulación de las siguientes preguntas (o dominios) que se

pueden presentar: i) ¿fue la secuencia de aleatorización generada adecuadamente?, ii) ¿fue la secuencia de aleatorización adecuadamente encubierta?, iii) ¿fue el conocimiento de las asignaciones adecuadamente cegado en el estudio?, iv) ¿fueron adecuadamente explicadas las pérdidas del seguimiento?, v) ¿está el estudio libre de reporte selectivo de desenlaces?, y vi) ¿está el estudio libre de otros riesgos?

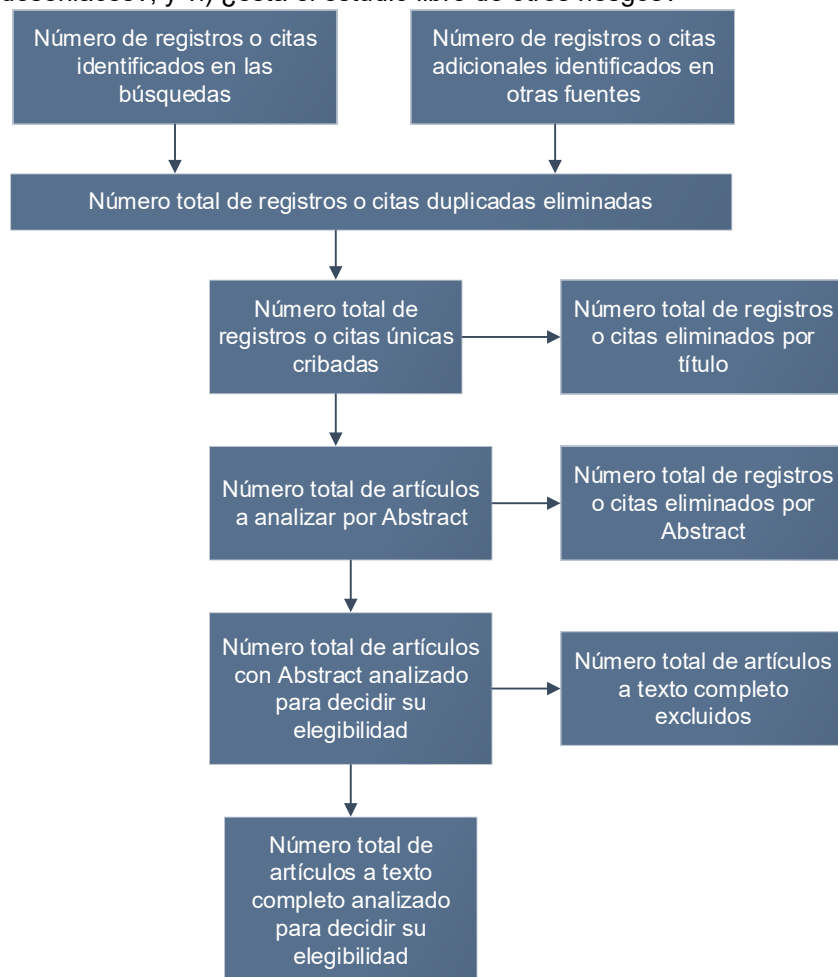


Figura 1: Diagrama de flujo de los estudios excluidos en cada una de etapas de la revisión sistemática.

Empleando la metodología planteada, se parte de la formulación de cada uno de los interrogantes establecidos a cada uno de los estudios encontrados por medio de la búsqueda, y se asigna un nivel de riesgo, siendo estos: bajo, alto y no claro, de acuerdo con la **Tabla 1**, para posteriormente con esta información establecer el porcentaje de estudios que se encuentran en cada nivel de riesgo de sesgo, y luego determinar el número de estudios que alcanzaron un bajo nivel de riesgo para uno o más dominios.

Tabla 1: Criterios para evaluar el riesgo de sesgo según el método Cochrane. Adaptado de (Sobre *et al.*, 2011).

Criterio	Sesgo de selección
“Generación aleatoria de la secuencia”	

Criterio	Sesgo de selección
“Criterios para una evaluación de bajo riesgo de sesgo”	<p>Se describe un componente aleatorio en el proceso de generación de la secuencia como uso de un generador aleatorio, lanzar los dados, minimización.</p> <p>Destaca la minimización porque se puede emplear sin un elemento aleatorio, generando que se considere aleatorio sin que sea aleatorio estrictamente.</p>
“Criterios para una evaluación de alto riesgo de sesgo”	<p>Se describe un componente no aleatorio en el proceso de generación de la secuencia, generalmente involucrando con algún enfoque sistemático y no aleatorio. También puede emplearse enfoques no aleatorios diferentes a los sistemáticos. Estos enfoques suelen incluir algún método de evaluación o “categorización no aleatoria de los participantes”.</p>
“Criterios para una evaluación de riesgo de sesgo poco claro”	<p>No se cuenta con la información suficiente con respecto al proceso de generación de la secuencia que permita evaluar el sesgo como “alto riesgo” o “bajo riesgo”.</p>
“Encubrimiento de la generación aleatoria de las asignaciones”	
“Criterios para una evaluación de bajo riesgo de sesgo”	<p>Los participantes y los investigadores que los reclutaron “no podían prever la asignación” debido a que emplearon un método para ocultarla.</p>
“Criterios para una evaluación de alto riesgo de sesgo”	<p>Los participantes o los investigadores que reclutaron a los participantes “podían prever las asignaciones y por lo tanto procedieron a introducir sesgo de selección”</p>
“Criterios para una evaluación de riesgo de sesgo poco claro”	<p>Es el caso si el método de ocultación no se describe o no se describe con detalle suficiente para permitir una evaluación definitiva</p>
Cegado del conocimiento de las asignaciones	
“Criterios para una evaluación de bajo riesgo de sesgo”	<p>Se presenta alguno de los siguientes casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - “No se presenta ningún cegamiento, pero los revisores consideran que no es probable que el resultado esté influido por la falta de cegamiento. - Se asegura el cegamiento de los participantes y el personal clave del estudio, y es poco probable que se haya roto el cegamiento”.

Criterio	Sesgo de selección
“Criterios para una evaluación de alto riesgo de sesgo”	<p>Se presenta alguno de los siguientes casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - “Ningún cegamiento o cegamiento incompleto, y es probable que el resultado y la medición del resultado se vean influenciados por la falta de cegamiento - Se intentó realizar el cegamiento de los participantes y el personal clave del estudio, pero es probable que se haya roto el cegamiento”.
“Criterios para una evaluación de riesgo de sesgo poco claro”	<p>Se presenta alguno de los siguientes casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No hubo información suficiente para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”. - El estudio no abordó este resultado.
Explicación de pérdidas de seguimiento	
“Criterios para una evaluación de bajo riesgo de sesgo”	<p>Se presenta alguno de los siguientes casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - “No hay resultados faltantes. - Es poco probable que los motivos causantes de los datos de resultados faltantes se relacionen con el resultado verdadero. - Datos de resultados faltantes equilibrados con respecto a los números entre los grupos de intervención. - Los datos faltantes se imputaron mediante métodos apropiados”.
“Criterios para una evaluación de alto riesgo de sesgo”	<p>Se presenta alguno de los siguientes casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - “Es probable que las razones que causan los datos faltantes estén relacionadas con el resultado verdadero, con desequilibrio en los números o en los motivos para los datos faltantes entre los grupos de intervención. - El análisis “como se trató” se realizó de forma significativamente diferente de la intervención recibida con respecto a la asignada mediante la asignación aleatoria. - Aplicación posiblemente inapropiada de la imputación simple”.
“Criterios para una evaluación de riesgo de sesgo poco claro”	<p>Se presenta alguno de los siguientes casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - “No hay datos suficientes sobre las pérdidas/exclusiones para permitir una evaluación de ‘Bajo riesgo’ o ‘Alto riesgo’. - El estudio no abordó este resultado”.
Reporte selectivo de desenlaces	

Criterio	Sesgo de selección
"Criterios para una evaluación de bajo riesgo de sesgo"	<p>Se presenta alguno de los siguientes casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - "El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados, primarios y secundarios, del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera preespecificada. - El protocolo del estudio no está disponible pero está claro que las publicaciones incluyen todos los resultados esperados".
"Criterios para una evaluación de alto riesgo de sesgo"	<p>Se presenta alguno de los siguientes casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - "No se describieron todos los resultados primarios del estudio - Preespecificados. - Uno o más resultados primarios se describieron con mediciones, métodos de análisis o subgrupos de datos que no se prespecificaron. - La publicación del estudio no incluyó resultados para un resultado clave que era de esperar que se describiera para esta clase de estudios".
"Criterios para una evaluación de riesgo de sesgo poco claro"	No hubo información suficiente para permitir una evaluación de "Bajo riesgo" o "Alto riesgo".
Otros riesgos	
"Criterios para una evaluación de bajo riesgo de sesgo"	El estudio, aparentemente, está libre de otras fuentes de sesgo.
"Criterios para una evaluación de alto riesgo de sesgo"	<p>Hay al menos un riesgo importante de sesgo, como:</p> <ul style="list-style-type: none"> - "Tiene una fuente potencial de sesgo relacionada con el diseño específico utilizado. - Tuvo un desequilibrio inicial extremo. - Tiene algún otro problema".
"Criterios para una evaluación de riesgo de sesgo poco claro"	Puede haber riesgo de sesgo, pero no hay información suficiente para evaluar si existe un riesgo importante de sesgo o pruebas suficientes de que un problema identificado introducirá sesgo.

Finalmente, se realizó evaluación de la certeza, haciendo uso de la metodología GRADE mostrada en (Neumann *et al.*, 2014), cuyo proceso presenta varias similitudes con la metodología PRISMA, pero con diferencia en los pasos requeridos en el proceso de formulación y recolección de los estudios, que permiten finalizar con la

evaluación de la calidad (o certeza) de estos estudios, en la cual se centra GRADE, cuyo proceso se resume en el diagrama de la **Figura 2**, donde se puede observar la similitud con la metodología PRISMA, presentando diferentes pasos en el proceso de formulación y recolección de los estudios para finalizar con la evaluación de la calidad (o certeza) de estos estudios.

Para realizar esta evaluación se establecen cuatro (4) niveles de evidencia GRADE, mostrados en la **Tabla 2**, así, para cada uno de los estudios seleccionados, una vez aplicados los criterios de elegibilidad, se evalúa su certeza.

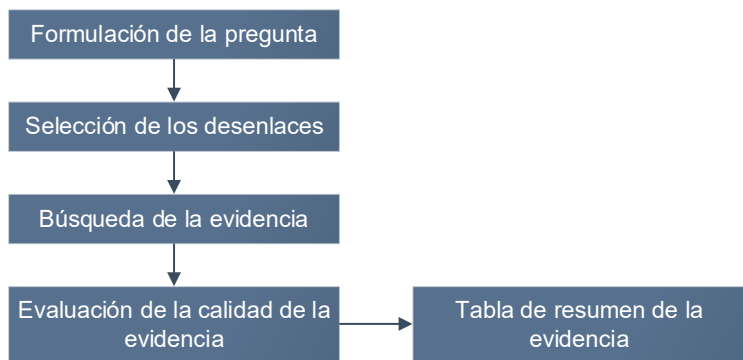


Figura 2: Diagrama de flujo del proceso y productos GRADE, adaptado de (Neumann *et al.*, 2014).

Tabla 2: Niveles de certeza de los estudios de acuerdo al método GRADE. Adaptado de (Neumann *et al.*, 2014).

Nivel GRADE	Significado	Calidad de la evidencia
Alto	El efecto real se encuentra cerca de la estimación de forma relativamente segura	Se puede estar relativamente seguro de que se conocen los efectos del estudio de interés
Moderado	El efecto real probablemente se encuentra cerca de la estimación, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente	
Bajo	El efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación	Existe incertidumbre respecto de los efectos del estudio
Muy bajo	Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación	

Para la selección de los estudios se inició con la búsqueda de la información y su posterior filtración para delimitar los resultados, de acuerdo con lo planteado en la metodología descrita anteriormente, en la **Tabla 3** se presentan el total general de artículos que fueron excluidos una vez aplicados los términos definidos como de exclusión, estos resultados se expresan en cantidad específica y términos porcentuales.

Tabla 3: Relación porcentual de los estudios excluidos según criterios

Base de datos	Resultados iniciales	Resultados finales	Porcentaje (%) de exclusión
Web Of Science	34	4	88.23
Scopus	20	3	85
Science Direct	2158	20	99
General	4008	27	99.33

Haciendo una revisión de los porcentajes de exclusión de los estudios de acuerdo a los criterios de exclusión aplicados, se observa que los porcentajes son altos, por encima del 80%, indicando que los filtros establecidos permitieron una reducción significativa de la información obtenida en los buscadores y en consecuencia tener un enfoque en los artículos que pueden contener, potencialmente, la información con mayor relevancia.

3. DESARROLLO Y DISCUSIÓN

Luego de determinar los estudios elegibles, se procede a tomar cada uno de ellos, realizar su lectura completa y la consecuente consolidación de la información más relevante, incluyendo sus principales características, permitiendo conocer los aspectos más relevantes de cada uno de ellos, y proceder con el análisis de sesgos. A continuación, se presenta la información a destacar de estos estudios.

3.1 Caracterización de materias primas

Partiendo del primer eslabón en la cadena de producción de formas farmacéuticas sólidas, trabajos como el de (Antonio *et al.*, 2022) quienes evaluaron la viabilidad de las espectroscopias de infrarrojo medio y cercano (MIR y NIR, respectivamente), así como de la espectroscopia Raman, acopladas a la calibración multivariante para cuantificar la Forma I MLX en la materia prima comercial de este ingrediente farmacéutico activo (API). NIR-PLS surgió como la mejor técnica para evaluar la pureza polimórfica en fármacos a granel MLX y el enfoque de optimización del diagrama radial demuestra ser una herramienta poderosa para aumentar el rendimiento de los modelos PLS.

3.2 Procesos de fabricación continua

El trabajo realizado por (Rangel-Gil *et al.*, 2024) se centra en la implementación de un muestreador de flujo para desarrollar un modelo de calibración de infrarrojo cercano (NIR) para la monitorización de la uniformidad de la mezcla en un proceso de mezcla de fabricación continua. Se realizaron caracterizaciones de alimentación y mezclado para tres alimentadores de pérdida de peso y un mezclador continuo comercial para preparar mezclas en polvo de ibuprofeno 2,5-7,5 % p/p DC 85 W con un rendimiento total de 33 kg/h. En referencia al ibuprofeno, (Dalvi *et al.*, 2019), evaluaron la idoneidad de la NIRS para monitorizar las concentraciones de ibuprofeno (en forma de gránulos recubiertos) dentro del marco de alimentación de una prensa de comprimidos, así como en los comprimidos de salida. La monitorización del proceso se llevó a cabo mediante análisis quimiométrico cuantitativo. Las predicciones basadas en NIRS de las concentraciones tanto en el interior del marco de alimentación como en los comprimidos se compararon con ensayos de espectroscopia ultravioleta (UV) de muestras de comprimidos estratificadas temporalmente. La NIRS mostró una buena sensibilidad a las concentraciones de ibuprofeno a pesar del uso de pellets recubiertos.

Otro ejemplo se da con la caracterización del tioconazol, para el cual (Calvo *et al.*, 2019) informaron de un procedimiento exhaustivo de identificación y caracterización para mejorar y facilitar el control de calidad en línea y la supervisión continua del proceso de TCZ en material a granel y cargado en dos formas de dosificación diferentes: óvulos y laca de uñas. Las metodologías se basaron en métodos térmicos (calorimetría diferencial de barrido (DSC), punto de fusión y termogravimetría (TG)), espectroscópicos (ultravioleta (UV), Raman, infrarrojo cercano (NIR), espectroscopia infrarroja acoplada a reflectancia total atenuada (FTIR-ATR) y resonancia magnética nuclear (NMR)), microscópicos y difracción de rayos X (XRD). La espectroscopia NIR es una técnica eficaz para su uso en el análisis de procesos en línea, ya que no requiere preparación de la muestra y es considerablemente sensible para analizar muestras complejas.

Esta tecnología permite adicionalmente la medición rápida y no destructiva del contenido de humedad en un producto farmacéutico en forma de comprimido, como fue realizada por (Patel *et al.*, 2023), quienes seleccionaron un espectrómetro NIR portátil para la medición cuantitativa debido a su facilidad de uso, bajo costo y altas señales selectivas a la absorción de agua en el rango espectral NIR. Los principios de calidad analítica por diseño (QbD) se exploraron durante el diseño del método, la cualificación y la verificación continua del rendimiento para aumentar la solidez y promover la mejora continua del procedimiento analítico. Se siguieron los criterios de validación Q2 del Consejo Internacional de Armonización (ICH) para la validación de su linealidad, rango, exactitud, repetibilidad, precisión intermedia y robustez del método. También se estimaron el límite de detección y el límite de cuantificación basándose en la naturaleza multivariante del método.

El espectrofotómetro NIR también puede emplearse en procesos como en línea para determinar la descomposición térmica del hidrogenocarbonato de sodio en un proceso de lecho fluidizado (Frenkel *et al.*, 2022). Tras un desarrollo de métodos multivariantes en este estudio se seleccionaron los mejores modelos en función de diversos parámetros de calidad y se presentó la aplicabilidad de los mismos en el proceso rutinario. La calcinación es una conversión parcial en carbonato sódico, que aumenta la compresibilidad y la estabilidad de los comprimidos efervescentes. Con un método estándar bien entendido disponible, la parte principal de este estudio trata de diversos desarrollos de modelos de datos NIR y Raman. La tecnología Raman resultó ser superior a la NIR para determinar el nivel de descomposición del hidrogenocarbonato sódico. El NIR demostró una baja robustez y capacidad de rutina, un mayor número de factores y peores Errores Cuadráticos Medios.

En cuanto a procesos en lecho fluidizado, también cabe destacar el trabajo de (Gavan *et al.*, 2020), quienes centraron su estudio en el proceso de granulación en lecho fluido de un producto con dos principios activos farmacéuticos, destinado a la preparación de comprimidos recubiertos y su posterior transferencia a escala industrial. El trabajo pretendía demostrar que un control preciso de los parámetros críticos de granulación puede nivelar la variabilidad del material de entrada y ofrecer una estrategia de control del proceso fácil de utilizar. Además, se desarrolló un método de monitorización por infrarrojo cercano en línea, que ofrecía una visión general en tiempo real del nivel de humedad a lo largo del proceso de granulación, convirtiéndose así en una herramienta fiable de supervisión y control de la tecnología analítica de procesos (PAT). Para completar la estrategia de Calidad por Diseño (QbD), a pesar de su limitado dominio espectral, el espectrómetro microNIR se utilizó con éxito como una robusta herramienta de monitorización PAT que ofrecía una visión general en tiempo real del nivel de humedad y permitía supervisar y controlar el proceso de granulación.

(Alam *et al.*, 2021a) por su parte desarrollaron un método de infrarrojo cercano (NIR) utilizando un pequeño sistema de bastidor de alimentación de sobremesa para cuantificar la potencia de la sacarina en una mezcla en polvo durante un proceso de fabricación continuo. Se creó un diseño de experimentos (DoE) de 15 puntos basado en la respuesta espectral NIR y las composiciones de la formulación para desarrollar un conjunto de calibración. El conjunto de calibración se diseñó para crear una variación de la composición y de los lotes de materias primas utilizando un mínimo de recursos. Los experimentos de calibración utilizaron alrededor de 0,5 kg de sacarina (ingrediente farmacéutico activo (API) sustituto) y 1,8 kg de excipientes. Se utilizó un modelo de mínimos cuadrados parciales (PLS) para desarrollar un método NIR cuantitativo a partir de los datos de calibración. El método NIR se implementó durante 5 lotes de prueba en dos centros de fabricación diferentes a través de diferentes niveles de potencia en una plataforma de fabricación continua para la compresión de dirección. Se obtuvo un rendimiento de predicción aceptable del método NIR en ambos sitios.

En cuanto a la monitorización en tiempo real de la distribución del tamaño de partículas en un proceso continuo de granulación, (Pauli, Roggo, Kleinebudde, *et al.*, 2019) desarrollaron tres métodos NIRS en línea mediante regresión de mínimos cuadrados parciales, para predecir las fracciones PSD de gránulos secos X10, X50 y X90 dentro de un proceso continuo de granulación húmeda de doble tornillo y secado en lecho fluidizado calificado por GMP. La aplicabilidad de los métodos a los procesos en línea y su robustez con respecto al contenido de agua y el contenido de ingrediente farmacéutico activo se demostró además con tres conjuntos de datos en línea independientes en tiempo real, mostrando una buena concordancia entre los valores predichos y de referencia.

Parte de las ventajas de esta tecnología es su aplicabilidad a líneas de producción altamente complejas y específicas, como a la medición indirecta en línea de la concentración de dosis ultrabajas de API durante la granulación húmeda de doble tornillo, ya que por medio de un enfoque indirecto que permite determinar en tiempo real la concentración de un fármaco en concentraciones entre 40 y 100 ppm utilizando la señal de un excipiente, en este caso, la polivinilpirrolidona (PVP). Este componente también se disuelve en el líquido de granulación, por lo que se distribuye de la misma forma que el principio activo. Los resultados de las mediciones con HPLC han demostrado que los modelos entrenados para cuantificar la concentración de PVP en tiempo real arrojaron una determinación precisa también para el principio activo (el error cuadrático medio fue de 7,07 ppm para la espectroscopia Raman y de 5,31 ppm para la espectroscopia NIR, respectivamente). Estos resultados implican que es posible predecir indirectamente la concentración de fármacos de dosis ultrabajas con técnicas analíticas en línea basadas en la concentración de un excipiente (Galata *et al.*, 2024).

Otro caso de importancia se refiere al desarrollo de un método NIR de sobremesa para una escala de fabricación continua que permita una aplicación PAT eficiente para formas farmacéuticas orales sólidas. Así, se desarrolló un método de infrarrojo cercano (NIR) utilizando un pequeño sistema de alimentación de sobremesa para cuantificar la potencia de la sacarina en una mezcla de polvos durante el proceso de fabricación continua. Se creó un diseño de experimentos (DoE) de 15 puntos basado en la respuesta espectral NIR y las composiciones de la formulación para desarrollar un conjunto de calibración. El conjunto de calibración se diseñó para crear variación en la composición y los lotes de materia prima utilizando recursos mínimos. El método NIR fue robusto ante cambios en la escala del proceso y los instrumentos NIR. La información de varianza integrada en el conjunto de calibración resultó ser crítica para el rendimiento exitoso del modelo. Este estudio muestra que se puede utilizar un marco de alimentación de sobremesa para el desarrollo de un método de calibración que ahorra material sin operar en una línea de proceso a gran escala y aplicarlo en múltiples sitios e instrumentos con diferentes niveles de potencia (Alam *et al.*, 2021b).

Por su parte, (Pauli, Roggo, Pellegatti, *et al.*, 2019), emplearon la Espectroscopia de Infrarrojo Cercano (NIRS) como técnica rápida y no destructiva para el control y la supervisión de la etapa de tableteado durante un proceso de fabricación continuo. Se optimizaron dos métodos NIRS para controlar en línea la uniformidad de la mezcla en el marco de alimentación de comprimidos y la concentración de API de los comprimidos recién prensados antes de la expulsión.

En un estudio que busca combinar las alternativas anteriormente presentadas, (Domokos *et al.*, 2021) buscaron la combinación de herramientas PAT y de modelado mecanicista en una línea totalmente continua de polvo a gránulos, logrando una comprensión global de una tecnología farmacéutica continua integrada mediante una combinación de diseño de experimentos y simulaciones basadas en modelos mecánicos. La línea de transformación de polvo en gránulos consistió en granulación húmeda de doble tornillo, secado vibracional en lecho fluido y molienda. Se construyó un modelo de regresión de mínimos cuadrados parciales (PLS) utilizando espectroscopia de infrarrojo cercano (NIR) para la monitorización en tiempo real del contenido de humedad del producto tras la fase de molienda. Las simulaciones no sólo reforzaron las observaciones experimentales, sino que también allanaron el camino para la supervisión y el control óptimo del proceso basados en modelos.

Cabe destacar que esta tecnología no es aplicable únicamente al proceso global, tal como lo evidenciaron (Kobayashi *et al.*, 2022), que tenían el propósito de monitorear las propiedades fisicoquímicas de los productos molidos de sesquihidrato de calcio de atorvastatina (ATC) durante la molienda y explorar la formación polimorfa causada por interacciones intermoleculares. Los cambios en las propiedades fisicoquímicas, como el contenido de agua adsorbida en la superficie y del canal (AW), el contenido de agua en la red (BW), la cristalinidad (XRD%) y la solubilidad aparente (Cs), de los productos molidos durante la molienda se evaluaron mediante difracción de rayos X, termogravimetría, espectroscopia de infrarrojo cercano (NIR) y métodos cinéticos de disolución inicial.

Se crearon modelos de calibración de regresión de mínimos cuadrados parciales utilizando espectroscopia NIR para predecir las propiedades fisicoquímicas. Según los resultados de la espectroscopia NIR, la transición amorfa de los cristales inducida durante la molienda se debió a la ruptura de interacciones intermoleculares. Además, con tiempos de molienda más largos, las transiciones polimórficas de sólidos amorfos a sólidos amorfos altamente solubles se debieron a la ruptura de interacciones intramoleculares entre el ATC y el agua en el complejo de ATC amorfo.

En aplicaciones de empresas farmacéuticas reales se tiene incluso el caso de estudio realizado por (Alam & Liu, 2021) quienes redefinieron el objetivo del método NIR, pasando de la estimación de la potencia a la desviación de la potencia. Este enfoque cuantitativo utiliza la potencia media centrada para estimar las desviaciones de la potencia con respecto a la media del proceso y, por lo tanto, detecta los materiales no conformes para la supervisión y el control continuos del proceso. Se desarrolló un método NIR a escala de laboratorio y se implementó directamente en una plataforma de fabricación continua de compresión directa en Pfizer para la estimación de la potencia media centrada. Al integrarse con el enfoque centrado en la media, el modelo NIR del laboratorio pudo aplicarse a diferentes centros utilizando diferentes instrumentos sin necesidad de actualizar el modelo para el rango establecido de condiciones de proceso y propiedades de la materia prima.

3.3 Procesos de fabricación por lotes

En cuanto a los procesos de manufactura por lotes, (Anuschek *et al.*, 2024) exploraron la espectroscopia de terahercios en el dominio del tiempo (THz-TDS) como una herramienta alternativa para supervisar la homogeneidad de la mezcla con el potencial de control de punto final en un proceso de mezcla por lotes. Se investigaron de forma no invasiva mezclas en polvo de celulosa microcristalina (MCC) y fosfato cálcico dibásico dihidratado y mezclas de MCC y alfa-lactosa granulada monohidratada en varias composiciones utilizando THz-TDS en modo de transmisión para adquirir espectros de muestras encerradas en el recipiente de mezcla. Se descubrió que los parámetros relacionados con la atenuación y la fase adquiridos con THz-TDS podían resolver de forma fiable los cambios físicos relacionados con la homogeneidad de la mezcla.

3.4 Desarrollo de métodos predictivos

Como desarrollos predictivos, (Hetrick *et al.*, 2021) proponen un enfoque científicamente sólido para estimar la masa de la muestra para un proceso de fabricación continuo que utiliza espectroscopia de infrarrojo cercano o Raman. Se considera una amplia gama de sondas disponibles en el mercado con diferentes diámetros de punto. Comparando el infrarrojo cercano y la espectroscopia Raman, se identificó un rango óptimo de diámetros de punto de sonda para alcanzar una masa de muestra estimada entre 50 y 500 mg para mezclas farmacéuticas por medición, lo que equivale a los rangos de peso de comprimidos comunes para formas de dosificación oral sólidas actualmente en el mercado.

Evaluar el rendimiento de las metodologías de espectroscopia NIR y Raman para la determinación cuantitativa de tres principios activos (API) con diferentes concentraciones (6,8% p/p, 26,3% p/p y 26,3% p/p) en un producto farmacéutico sólido. Los modelos de calibración y los resultados de predicción se compararon en términos de precisión y exactitud de predicción con los obtenidos mediante el método de referencia HPLC. Los resultados muestran modelos altamente predictivos basados en espectroscopia NIR y Raman con valores de error cuadrático medio de predicción entre 0,26% p/p y 2,60% p/p dependiendo del principio activo y la técnica analítica (Pino-Torres *et al.*, 2020).

En un trabajo similar al de (Pino-Torres *et al.*, 2020), se realizaron mediciones en línea de mezclas de baja dosis en el marco de alimentación de una prensa de comprimidos para concentraciones de API tan bajas como 0,10 % p/p. La metodología propuesta utiliza las avanzadas capacidades de muestreo de una sonda de infrarrojo cercano con resolución espacial (SR-NIR) para desarrollar modelos de calibración de mínimos cuadrados parciales. La rápida velocidad de adquisición de espectros multipunto permitió la evaluación de diferentes números de coadiciones y velocidades de las paletas del marco de alimentación para establecer las condiciones óptimas de recopilación de datos y predecir mezclas de baja potencia. La interacción de las paletas del marco de alimentación con la sonda SR-NIR se capturó con alta resolución, lo que permitió la implementación de un criterio de selección de datos espectrales para eliminar el efecto de las paletas del proceso de calibración y prueba. El método demostró

precisión y robustez al predecir concentraciones de fármaco a diferentes velocidades de las paletas del marco de alimentación (Román-Ospino *et al.*, 2021).

En el caso de los comprimidos bicapa (Baranwal *et al.*, 2019) describe cómo puede utilizarse la espectroscopia de infrarrojo cercano (NIR) para predecir la disolución de comprimidos bicapa como enfoque no destructivo. Los comprimidos de este estudio consisten en dos ingredientes farmacéuticos activos (API) separados físicamente en capas y fabricados bajo tres niveles de dureza. Los espectros NIR se adquirieron individualmente para ambas capas en modo de reflectancia difusa (Koide & Hiyama, 2022). Para dilucidar el mecanismo de segregación descrito anteriormente causado por la granulación excesiva, analizamos partículas granuladas excesivas utilizando las técnicas de imágenes químicas de infrarrojo cercano (NIR-CI) e infrarrojos de reflectancia total atenuada (ATR-IR). Se Determinó que la fusión de imágenes químicas ATR-IR y NIR-CI es una herramienta útil para comprender los procesos de fabricación de medicamentos y puede ser aplicable a la fabricación y el control de calidad de productos farmacéuticos.

Adicionalmente, se han generado modelos predictivos, por medio de la implementación de un algoritmo de filtro de Kalman adaptativo que incorpora y reconcilia la predicción de potencia dada por una o más sondas NIR con las de un modelo compartimental semi-mecanístico desarrollado para la aplicación en cuestión. Este enfoque permitió realizar estimaciones de concentración más sólidas. Además, se observó que los niveles de potencia en múltiples lugares de la prensa de comprimidos estudiada (incluidos los de los comprimidos acabados) podían deducirse adecuadamente utilizando un único flujo de datos de medición en línea (Gallo-Molina *et al.*, 2022).

(Belay *et al.*, 2021) por medio de su trabajo exploraron y compararon la Espectroscopia Raman de Transmisión (TRS) rápida y no destructiva y las imágenes hiperespectrales de infrarrojo cercano (NIR HSI) para el desarrollo de métodos cuantitativos predictivos para determinar la uniformidad del contenido (CU) de los comprimidos.

Incluso, trabajos como el de (Casian *et al.*, 2023), se evaluaron la viabilidad de implementar una plataforma de tecnología analítica de procesos (PAT) consistente en Espectroscopía de Infrarrojo Cercano (NIR) y análisis de distribución de tamaño de partícula (PSD) para la predicción de la procesabilidad de los gránulos aguas abajo. Comparando la variabilidad sistemática de los datos NIR y PSD, se demostró su complementariedad identificando fuentes de variación conjuntas y únicas. Estas particularidades de los datos explicaban algunas diferencias en el rendimiento de los modelos individuales. En cuanto a la fusión de las fuentes de datos, la estructura de los datos de entrada para los modelos basados en mínimos cuadrados parciales (PLS) no influyó significativamente en el rendimiento predictivo, ya que los valores del error cuadrático medio de predicción (RMSEP) fueron similares.

Análogamente (Pawar *et al.*, 2019) desarrollaron un método de tecnología analítica de procesos (PAT) de uniformidad de contenido "Large-N" para tabletas de fenitoína sódica. Este método analítico basado en el infrarrojo cercano (NIR) para la predicción rápida de la uniformidad del contenido basándose en un gran número de comprimidos de formulación de fenitoína sódica. El modelo NIR resultante analizó con éxito la composición de los comprimidos fabricados a escala piloto. Para uno de estos lotes, se aplicó el método bootstrap para calcular los intervalos de confianza de la media, el valor de aceptación y la DE relativa para diferentes tamaños de muestra: $n = 10, 30$ y 100 . A medida que aumentaba el tamaño de la muestra bootstrap, el intervalo de confianza de la media, el valor de aceptación y la DE relativa se volvía más estrecho y simétrico. Este método de tecnología analítica de procesos basado en NIR, con una "gran N", puede aumentar la fiabilidad de las evaluaciones de calidad en la fabricación de dosis sólidas.

En trabajos más robustos, como el realizado por (Velez-Silva *et al.*, 2023), se buscó la Influencia de la densidad del flujo de polvo en las mediciones del infrarrojo cercano al ampliar la escala de un proceso continuo simulado, por lo que se centró en evaluar el efecto de la variación física del polvo en el NIR, permitiendo la caracterización en línea de la densidad de la corriente de polvo en un sistema continuo simulado. Las mediciones en línea de la densidad de la corriente de polvo se facilitaron mediante una interfaz analítica única para un proceso en flujo. Las corrientes de polvo suministradas a diferentes niveles de diseño de caudal y ángulo del tubo se monitorizaron simultáneamente mediante espectroscopia de reflectancia difusa NIR, imágenes en vivo y caracterización dinámica de masas. El análisis estadístico y el modelado multivariante confirmaron que la densidad del polvo es una fuente significativa de variabilidad espectral debido al caudal. Además de proporcionar una comprensión más amplia del proceso, los resultados dilucidaron posibles estrategias de mitigación para facilitar una ampliación continua y efectiva del proceso y, al mismo tiempo, garantizar la robustez del modelo NIR frente a la densidad.

Finalmente, aplicado a una empresa farmacéutica, (Desai *et al.*, 2020) llevaron a cabo un estudio para evaluar y predecir la segregación de las mezclas se utilizó un espectrómetro de infrarrojo cercano (NIR) integrado en un probador de segregación, que podía imitar las estimulaciones externas (vibración y fluidización) experimentadas por una mezcla en una planta de fabricación. Se probaron dos mezclas diferentes de productos de GlaxoSmithKline (GSK) con variaciones en el tamaño de las partículas y la concentración de API. El comprobador de segregación basado en NIR empleado demostró ser una herramienta predictiva útil a pequeña escala para evaluar y clasificar el riesgo de segregación de las mezclas farmacéuticas estudiadas.

3.5 Verificación del componente activo en medicamentos

Parte de las aplicaciones de la espectroscopia NIR en productos terminados fueron exploradas por (Antonio, Raffaghelli, *et al.*, 2024), quienes realizaron el análisis del impacto del polimorfismo en el rendimiento de RIF en productos combinados RIF-ISH y PZA-RIF-ISH se llevó a cabo mediante un enfoque global que incluía el desarrollo y la validación de dos metodologías que combinaban espectroscopia de infrarrojo cercano (NIR) y mínimos cuadrados parciales (PLS) para la evaluación posterior de productos comerciales. El modelo NIR-PLS para RIF-ISH estimó con éxito la pureza polimórfica de la Forma II en cápsulas de doble FDC ($1,02 \pm 0,02w/w$). Por otra parte, el modelo NIR-PLS para RIF-ISH-PZA detectó una baja pureza de la Forma II en los comprimidos triples de FDC ($0,800 \pm 0,021w/w$), resultados confirmados por difracción de rayos X en polvo.

Este seguimiento de la dosis de un componente específico también fue estudiada por (Sierra-Vega *et al.*, 2021), quienes realizaron el seguimiento de formulaciones de dosis de alta carga basadas en excipientes co-procesados y no co-procesados para formulaciones de dosis de alta carga y su monitorización en tiempo real mediante espectroscopia de infrarrojo cercano (NIR) en el marco de alimentación de la prensa de comprimidos. Se evaluaron las propiedades de polvo y tableteo de las mezclas de materiales co-procesados y se compararon con la mezcla de los excipientes individuales. Se desarrollaron dos métodos espectroscópicos NIR para monitorizar la concentración de ibuprofeno entre 40,0 y 60,0% p/p, un método utilizando un material co-procesado como excipiente principal y el otro utilizando la mezcla de los excipientes individuales. Los espectros NIR se obtuvieron mientras las mezclas de polvo fluían dentro de un bastidor de alimentación de tres cámaras de una comprimidora Fette 3090. El método espectroscópico NIR con el material co-procesado presentó un mejor rendimiento con un error de predicción significativamente menor.

En cuanto al trabajo de (Gabel *et al.*, 2023), investigaron las posibilidades y limitaciones del uso de un espectrómetro NIR de bajo coste para la verificación de la presencia de los principios activos farmacéuticos (API) declarados en formulaciones de comprimidos, especialmente para estudios de cribado de medicamentos en entornos de bajos recursos. Se registraron los espectros de 950 a 1650 nm de 170 productos farmacéuticos que representaban 41 API diferentes, combinaciones de API o placebos. La mayoría de los productos, incluidos 20 medicamentos falsificados, se habían recogido en estudios de calidad de medicamentos en países africanos. Los espectros de los comprimidos de amoxicilina y amoxicilina/ácido clavulánico se combinaron en un único modelo. El método investigado es una herramienta prometedora para estudios de cribado de medicamentos en entornos de bajos recursos.

3.6 Verificación de originalidad de medicamentos frente a fármacos falsificados

Por medio de la espectroscopia NIR también se permite aplicar un método rápido y no destructivo para identificar fármacos falsificados y de calidad inferior, abordando la necesidad crítica de un mejor control de calidad en la producción de fármacos. Los espectros NIR se recogieron de forma no invasiva y se analizaron mediante métodos de clasificación de una clase. Se exploró la viabilidad del uso de la espectroscopia de infrarrojo cercano (NIR) como método de detección para identificar cualitativamente muestras adulteradas en tres niveles de envasado: polvo, cápsulas intactas y cápsulas en PVC. El estudio de (Huang *et al.*, 2023) resalta el potencial de la espectroscopia NIR combinada con la quimiometría como método de análisis rápido y no destructivo para identificar con precisión los medicamentos falsificados y de calidad inferior, garantizando así la calidad de los medicamentos.

La espirolactona (SPN) es un antagonista de la aldosterona eficaz para prevenir y controlar enfermedades cardiovasculares. La Forma I y la Forma II exhiben un comportamiento diferente en sus propiedades de disolución,

lo que puede comprometer la calidad de la formulación farmacéutica. En este trabajo se planteó la combinación de dos enfoques multivariados para estimar la pureza polimórfica de SPN en comprimidos comerciales y predecir el comportamiento de disolución de estas formulaciones considerando su composición polimórfica. Para evaluar la pureza de la Forma II de SPN en productos formulados, se desarrollaron dos modelos cuantitativos de mínimos cuadrados parciales (PLS) basados en espectroscopias de infrarrojo cercano (NIR) y medio (MIR). Los conjuntos de entrenamiento ($n = 14$) y validación ($n = 8$) se prepararon mezclando ambos polimorfos y la matriz del excipiente para simular comprimidos comerciales. Las metodologías mostraron recuperaciones no estadísticamente diferentes del 100 %, pero el modelo MIR-PLS mostró una mayor dispersión ($100,1 \pm 1,82$ % y $99,5 \pm 6,94$ % para NIR y MIR, respectivamente). Se obtuvieron valores similares de contenido de Forma II ($1,02 \pm 0,01$ p/p con NIR y $1,03 \pm 0,03$ p/p con MIR) durante el análisis de comprimidos de SPN comerciales y enriquecidos. Finalmente, NIR-PLS se acopló al modelo MLR para la predicción de la disolución en comprimidos completos con base en la composición polimórfica para actuar como herramienta de Calidad por Diseño (QbD). La coincidencia total entre las curvas reales y las predichas por NIR-MLR validó el propósito final de este enfoque (Antonio, Muzi, *et al.*, 2024).

Estudios de otros autores como (Rodionova, Titova, Demkin, *et al.*, 2019) presentan un método de autenticación de cápsulas duras de medicamentos envasadas en blísteres de policloruro de vinilo (PVC) sin dañar el envase primario. Para ello se recogen espectros NIR de modo no invasivo y se analizan posteriormente las mediciones mediante un procedimiento de clasificación de una clase. La primera parte del estudio demuestra que los espectros NIR recogidos a través de un blíster de PVC y la cubierta de la cápsula contienen información sobre el propio medicamento. En segundo lugar, se construyen tres modelos de regresión para la cuantificación del principio activo farmacéutico (API). Se demuestra la posibilidad de calibrar y predecir el API a través de varias capas interferentes mediante espectroscopia NIR.

Tomando como base sus estudios anteriores, (Rodionova, Titova, Balyklova, *et al.*, 2019) desarrollaron un procedimiento detallado paso a paso para revelar comprimidos falsificados y de calidad inferior. Se utilizan mediciones NIR no invasivas para la recopilación de datos. Todo el complejo objeto multicapa como el sistema "envase-recubrimiento-núcleo" requiere un tratamiento especial en todas las etapas del desarrollo y validación del modelo. Se estudia la influencia de cada capa. Aquí se recomienda un procedimiento que cubre la recopilación de datos, la construcción del modelo, así como la validación interna y externa especial.

Por su parte, (Du *et al.*, 2024) para abordar la frecuente adición ilegal de atenolol en Panax notoginseng, propusieron un enfoque que realiza la transferencia de calibración multivariante entre diferentes tamaños de partículas, basándose en la fusión de datos espectrales de infrarrojo cercano (NIR) e infrarrojo medio (MIR). Para lograr una alta precisión de predicción, construimos tres esquemas de fusión de datos (fusión de espectro completo, fusión a nivel de características y fusión a nivel de decisión) que combinan datos espectrales NIR y MIR. Esta investigación proporciona un método para detectar adiciones ilegales en hierbas medicinales y reduce el efecto del tamaño de partícula en el modelado espectral, lo que permite una detección cuantitativa de alta precisión. Además, presenta importantes perspectivas de aplicación para reducir las pérdidas experimentales de materiales medicinales preciosos y garantizar el uso seguro de la medicina china y occidental, lo que proporciona un método alternativo para ensayos no destructivos.

En términos generales, esta tecnología también es aplicable a la autenticación de antibióticos. Trabajos como el de (Chen *et al.*, 2020), investigan la viabilidad de la espectroscopia de infrarrojo cercano (NIR) combinada con el modelado de clases para la autenticación de antibióticos, es decir, la falsificación entre diferentes antibióticos. Se recopiló un total de 591 muestras de antibióticos de nueve clases de diferentes formas farmacéuticas. Se utilizó el análisis de componentes principales (PCA) para el análisis exploratorio. Se empleó un método de filtro eficaz independiente del modelo, es decir, el de relieve, para la selección de características, y un novedoso algoritmo de modelado de clases para construir los modelos de autenticación. Se utilizaron tres tipos de antibióticos como clases objetivo para los experimentos. Los resultados confirmaron que dicho esquema es factible y puede utilizarse para detectar medicamentos falsos.

Finalmente, se presentan métodos combinados para la comprobación de la falsificación de productos farmacéuticos mediante espectroscopia de infrarrojo medio de reflexión total atenuada, donde se sugiere el uso de la espectroscopia de infrarrojo medio de reflexión total atenuada (ATR) como herramienta para la identificación rápida de productos farmacéuticos. Los antibióticos se han utilizado como caso práctico para demostrar la utilidad

de este enfoque. Los espectros de infrarrojo medio de ATR obtenidos de productos farmacéuticos sólidos en polvo se clasificaron mediante análisis de datos multivariados. Se desarrolló y probó un modelo de análisis discriminante de mínimos cuadrados parciales con 57 productos farmacéuticos (27 antibióticos). El modelo fue capaz de predecir la presencia de antibióticos en la formulación farmacéutica, independientemente de la marca o el proceso de fabricación, con una precisión de clasificación del 87,3 %. Esto indicó que el modelo es robusto respecto a la variabilidad en las formulaciones farmacéuticas. Además, la marca o empresa fabricante de un antibiótico pudo predecirse entrenando un modelo de análisis de componentes principales para un antibiótico específico con una precisión de clasificación del 90 %. Los resultados demuestran la utilidad del enfoque propuesto, que puede ser utilizado por las autoridades competentes para detectar la falsificación de productos farmacéuticos (Mittal *et al.*, 2021).

3.7 Validación de nuevas tecnologías en producción

La espectroscopia de infrarrojo cercano (NIR) se utiliza habitualmente en la fabricación continua como herramienta de tecnología analítica de procesos (PAT), entonces, además de su amplio rango de aplicaciones para caracterización de los medicamento sólidos, teniendo como base su exactitud para ello, se ha empleado en los últimos años la espectroscopia NIR para verificar la efectividad de implementar diferentes operaciones unitarias en los procesos de elaboración. Así, se presentan trabajos como el de (Cogoni *et al.*, 2021), cuyo artículo se centra en un proceso continuo de fabricación por compresión directa, en el que se integra una sonda PAT NIR en el bastidor de alimentación de la prensa de comprimidos y en el sistema de control de desviación de comprimidos para garantizar la supervisión continua de la potencia y la homogeneidad de la mezcla dentro de la línea de proceso. La cuantificación de los espectros NIR se consigue mediante el modelado de mínimos cuadrados parciales (PLS), calibrado con núcleos de comprimidos analizados fuera de línea a diferentes niveles de potencia. Este artículo presenta un novedoso método híbrido que combina el PLS NIR en línea y una estimación de la potencia mediante un sensor blando, lo que permite una predicción robusta de la potencia al tiempo que minimiza los tiempos de inactividad por mantenimiento y facilita la transferencia de métodos entre centros.

Además destaca el trabajo de (Pauli, Elbaz, *et al.*, 2019), quienes presentaron en detalle las funcionalidades del secador y demostraron que las cámaras de lecho fluidizado giratorias facilitan un comportamiento de secado estable, que garantiza contenidos de humedad residual robustos y repetibles (pérdida en el secado [LOD]) de los gránulos descargados. Además, se deriva un balance de masa y energía (MEB), basado en los valores de proceso registrados de las unidades de granulación y secado. Dos experimentos de prueba independientes demuestran que la predicción precisa del LOD en tiempo real es alcanzable por el MEB para servir como un método de tecnología analítica de proceso ortogonal a la espectroscopia de infrarrojo cercano común. En promedio, los resultados de MEB difirieron en un 0,36% LOD (absoluto) de los análisis de referencia fuera de línea, y en un 0,61% LOD de las predicciones realizadas con un método de espectroscopia de infrarrojo cercano disponible en la empresa. Además, se encontró una buena correlación entre la pérdida de energía térmica observada y la esperada.

En cuanto a implementar una línea de fabricación continua (CM) totalmente integrada para la compresión directa y el recubrimiento de una forma farmacéutica de dosificación sólida oral en una instalación de producción comercial. Esta incluye el diseño de una jerarquía de controles complementarios que incluye la interrogación del proceso en tiempo real, modelos predictivos de distribución del tiempo de residencia de la concentración de comprimidos, pruebas de liberación del producto en tiempo real mediante espectroscopia NIR automatizada de comprimidos, rechazo activo y desviación, y muestreo basado en el rendimiento (Conway *et al.*, 2023). Un trabajo similar fue realizado por (Sierra-Vega *et al.*, 2019), quienes monitorearon la uniformidad de la mezcla a lo largo de un proceso de fabricación continua (CM) mediante mediciones espectroscópicas de infrarrojo cercano (NIR) de mezclas fluidas y se comparó con la concentración del fármaco en los comprimidos. Los espectros NIR se obtuvieron a través del conducto después de la mezcladora y dentro del marco de alimentación, mientras que los espectros de transmisión se obtuvieron para los comprimidos. El proceso CM se realizó con mezclas semifinas de acetaminofén al 10,0 % (p/p). La mezcladora se operó a 250 RPM para un rendimiento óptimo, y a 106 y 495 RPM, donde se esperaba una menor eficiencia de mezcla. La variación en las RPM de la mezcladora aumentó la variación de la concentración del fármaco en el conducto, pero no en el marco de alimentación. Los resultados estadísticos muestran que la concentración del fármaco en los comprimidos se puede predecir con gran precisión a partir de las mezclas dentro del marco de alimentación. Este estudio demostró un efecto de mezcla dentro del

marco de alimentación, que contribuye a una disminución del 60 % en la desviación estándar relativa de la concentración del fármaco, en comparación con el conducto. El análisis variográfico mostró que el error mínimo de muestreo y análisis fue cinco veces menor en el bastidor de alimentación que en el conducto. Este estudio demuestra que el bastidor de alimentación es un lugar ideal para monitorear la concentración de fármacos en mezclas de polvos para procesos de CM.

Tecnologías en desarrollo como el proceso de secado de gránulos en lecho fluidizado, también son susceptibles de evaluación comparativa mediante mediciones en línea en tiempo real del contenido de humedad (MC) de los gránulos utilizando espectroscopia de infrarrojo cercano (NIR) y emisión acústica audible (AAE). La precisión de la predicción del NIR y la AAE mediante mínimos cuadrados parciales (PLS) se verificó midiendo la MC de los gránulos. Los mejores modelos de calibración tras las evaluaciones NIR y AAE consistieron en cinco variables latentes con coeficientes de correlación de 1,000 y 0,998 y error cuadrático medio de 0,259 y 0,615, respectivamente (Aoki *et al.*, 2022).

La impresión 3D por sinterización selectiva por láser (SLS) es una revolucionaria tecnología de impresión 3D capaz de crear fármacos con distintos perfiles de liberación cambiando la velocidad de escaneo láser. En este caso, se produjeron formulaciones impresas SLS 3D (printlets) cargadas con un fármaco de índice terapéutico estrecho (teofilina) mediante impresión SLS 3D a distintas velocidades de escaneo láser (100-180 mm/s). Se evaluó el uso de la espectroscopia de reflectancia por transformada de Fourier - infrarrojo cercano (FT-NIR) como método no destructivo para predecir la densidad de los comprimidos impresos en 3D (Trenfield *et al.*, 2023).

La impresión por chorro de tinta tiene potencial para avanzar en el tratamiento de enfermedades oculares mediante la impresión de fármacos a demanda en lentes de contacto para su administración localizada y dosificación personalizada, mientras que la espectroscopia del infrarrojo cercano (NIR) puede utilizarse además como método de control de calidad para cuantificar el fármaco, pero aún no se ha demostrado con lentes de contacto. En este estudio se imprimió con éxito en lentes de contacto un fármaco terapéutico para el glaucoma, el maleato de timolol, utilizando una impresora comercial de chorro de tinta modificada. Se utilizó NIR como método de validación externa para cuantificar con precisión la dosis de fármaco. En general, la combinación de la impresión por chorro de tinta y el NIR representa un método novedoso para la personalización en el punto de atención y la cuantificación de lentes de contacto cargadas de fármacos (Pollard *et al.*, 2023).

3.8 Implementación de sistemas de espectrofotometría NIR portátiles

En cuanto a la portabilidad de esta tecnología, (Ciza *et al.*, 2019) evaluar el rendimiento de varios espectrofotómetros portátiles NIR y Raman en la identificación de marcas específicas de medicamentos a través de su envase primario. Se utilizaron tres grupos de muestras de medicamentos (artemeter-lumefantrina, paracetamol e ibuprofeno) en forma de comprimidos o cápsulas. Los resultados generales muestran buenas capacidades de detección para los sistemas NIR en comparación con los sistemas Raman basados en los coeficientes de correlación de Matthews, generalmente cercanos a uno.

Posteriormente, (Ciza *et al.*, 2022) basándose en el estudio anterior, se desarrollaron y validaron modelos de predicción PLS en tres espectrofotómetros de transmisión NIR portátiles similares del mismo modelo y de la misma empresa. Estos modelos han demostrado ser eficaces en el análisis de muestras de comprimidos de metformina, pero las significativas diferencias espectrales entre los sistemas portátiles complicaron su implantación para el análisis rutinario.

Esto es especialmente importante cuando se espera realizar aplicaciones en países con difícil acceso a tecnologías de caracterización, como la República Democrática del Congo, donde se aplicó la espectroscopia de transmisión portátil NIR y la quimiometría para evaluar la calidad de los medicamentos antipalúdicos de producción local, por sus propiedades de ensayo rápido y barato, así como por la posibilidad de utilizar dispositivos portátiles para monitorizar los fármacos directamente sobre el terreno. Los modelos de regresión PLS NIR se validaron con éxito utilizando el enfoque de error total con límites de aceptación fijados en $\pm 10\%$ con un nivel de riesgo del 5%. El rendimiento predictivo de los métodos desarrollados se comprobó en términos de robustez (Ciza *et al.*, 2021).

Un estudio a resaltar en cuanto a tecnologías portátiles es el llevado a cabo por (Zhong *et al.*, 2022), quienes intentaron utilizar una espectroscopia de infrarrojo cercano portátil para la detección rápida de comprimidos de

medicina china en la línea de producción. El error relativo medio de predicción del modelo óptimo fue del 9,49 %. La detección de procesos farmacéuticos basada en espectroscopia NIR portátil satisfizo la necesidad de gestionar fácilmente los datos del recubrimiento de comprimidos de ayuda a la digestión. El enfoque propuesto permite la monitorización farmacéutica in situ y en línea con gran éxito, y presenta un valor práctico prometedor.

Además, pueden emplearse equipos portátiles para la predicción de la disolución de un fármaco a partir de un pellet de liberación sostenida, como lo evaluaron (Wu *et al.*, 2024), quienes para lograr la predicción rápida del comportamiento de disolución de los pellets de liberación sostenida de clorhidrato de sinomenina (SH), propusieron un método basado en el espectrómetro portátil de infrarrojo cercano (NIR) combinado con aprendizaje automático. Los resultados demostraron que el espectrómetro NIR portátil, combinado con aprendizaje automático, fue una herramienta prometedora para la predicción del perfil de disolución de los pellets de liberación sostenida de SH.

Como factor adicional al uso de un equipo portátil, también se ha evaluado un espectrómetro de infrarrojo cercano portátil y de bajo costo que utiliza un software de análisis de datos multivariados de código abierto para la evaluación discriminativa rápida de la calidad de los inyectables de acetato de medroxiprogesterona. Para ello se utiliza un espectrómetro portátil (900-1700 nm) con software de código abierto para evaluar viales de MPA de tres proveedores (N = 227 viales) y se verifica mediante un analizador UV-VIS-NIR de sobremesa (350-2500 nm) con software con licencia. El análisis de datos multivariados evalúa las firmas espectrales de las muestras y construye un método de clasificación discriminante basado en distancias de Mahalanobis calculadas a partir de las puntuaciones del análisis de componentes principales. El dispositivo portátil combinado con un software de código abierto dio como resultado una precisión de discriminación de producto del 100 % (verificado mediante datos de pruebas químicas y UV-VIS-NIR de sobremesa), lo que indica que el dispositivo portátil de campo de bajo costo es adecuado para evaluar rápidamente muestras en áreas con recursos limitados para garantizar la consistencia de la fabricación y el abastecimiento (Eady *et al.*, 2021).

4. CONCLUSIONES

El uso de tecnologías analíticas de procesos por parte de la industria farmacéutica y en la investigación asociada, es una respuesta a la creciente necesidad de mejorar la productividad y acelerar el desarrollo de fármacos para satisfacer la creciente competencia en este campo farmacéutico. La literatura está repleta de elegantes ejemplos de uso de NIR en combinación con herramientas multivariadas, que pueden utilizarse en la caracterización del estado sólido y la fabricación de productos farmacéuticos. Los últimos avances en los campos de la tecnología de la información, el manejo y análisis de datos, por no mencionar las mejoras técnicas generales, han permitido el análisis NIR instantáneo y no invasivo de las operaciones de procesos farmacéuticos y han proporcionado un enfoque de nivel molecular al procesamiento.

El conocimiento adquirido es importante, no el volumen de datos producidos. El uso de NIR y técnicas de análisis de datos apropiadas para apoyar la comprensión del proceso desempeñará un papel clave en el desarrollo futuro de medicamentos, lo que eventualmente conducirá a una mejor comprensión del proceso para el desarrollo farmacéutico científico y con gestión de riesgos, la fabricación y el control de calidad de acuerdo con la ideología PAT y proporcionará una base para presentaciones basadas en la ciencia y evaluaciones regulatorias.

5. AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mis más sinceros agradecimientos a todas las personas que hicieron posible la realización de este trabajo de grado.

Agradezco a la profesora Julieth Orduña, por su orientación y conocimientos compartidos durante este proceso.

A los docentes del programa de química, por brindarme las bases académicas y practicas necesarias para crecer profesional y personalmente.

A mi familia, por su apoyo incondicional, su comprensión en los momentos difíciles y por ser esa fuente de motivación.

Por ultimo y no menos importante para mi esposa mi compañera de vida y sueños, por ser ese ejemplo de perseverancia y dedicación, gracias por estar ahí motivándome en los momentos más difíciles de mi carrera. Gracias por creer en mí, por sostenerme con tu cariño y por caminar conmigo con tanto amor.

A todos muchas gracias.

6. DECLARACION DEL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Los autores declaran que no han usado herramientas de inteligencia artificial (IA) en la creación de este artículo

7. CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alam, M. A., & Liu, Y. A. (2021). An agile and robust in-line NIR potency deviation detection method for monitoring and control of a continuous direct compression process. *International Journal of Pharmaceutics*, *601*, 120521. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2021.120521>.
- Alam, M. A., Liu, Y. A., Dolph, S., Pawliczek, M., Peeters, E., & Palm, A. (2021b). Benchtop NIR method development for continuous manufacturing scale to enable efficient PAT application for solid oral dosage form. *International Journal of Pharmaceutics*, *601*, 120581. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2021.120581>
- Antonio, M., Carneiro, R. L., & Maggio, R. M. (2022). A comparative approach of MIR, NIR and Raman based chemometric strategies for quantification of Form I of Meloxicam in commercial bulk drug. *Microchemical Journal*, *180*, 107575. <https://doi.org/10.1016/J.MICROC.2022.107575>
- Antonio, M., Muzi, L. P., & Maggio, R. M. (2024). Multivariate approaches for assessing dissolution behaviour of spironolactone. Dissolution-driven determination of polymorphic purity limits. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, *101*, 106200. <https://doi.org/10.1016/J.JDDST.2024.106200>
- Antonio, M., Raffaghelli, M., & Maggio, R. M. (2024). Assessing Polymorphic Purity of Rifampicin in Double and Triple-Drug Fixed-Dose Combination Products. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *113*(4), 930-936. <https://doi.org/10.1016/J.XPHS.2023.09.023>
- Anuschek, M., Skelbæk-Pedersen, A. L., Skibsted, E., Vilhelmsen, T. K., Zeitler, J. A., & Rantanen, J. (2024). THz-TDS as a PAT tool for monitoring blend homogeneity in pharmaceutical manufacturing of solid oral dosage forms: A proof-of-concept study. *International Journal of Pharmaceutics*, *662*, 124534.
- Aoki, H., Hattori, Y., Sasaki, T., & Otsuka, M. (2022). Comparative study on the real-time monitoring of a fluid bed drying process of extruded granules using near-infrared spectroscopy and audible acoustic emission. *International Journal of Pharmaceutics*, *619*, 121689. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2022.121689>
- Baranwal, Y., Román-Ospino, A. D., Keyvan, G., Ha, J. M., Hong, E. P., Muzzio, F. J., & Ramachandran, R. (2019). Prediction of dissolution profiles by non-destructive NIR spectroscopy in bilayer tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, *565*, 419-436. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2019.05.022>
- Belay, N. F., Busche, S., Manici, V., Shaukat, M., Arndt, S.-O., & Schmidt, C. (2021). Evaluation of Transmission

- Raman spectroscopy and NIR Hyperspectral Imaging for the assessment of content uniformity in solid oral dosage forms☆. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 166, 105963.
- Calvo, N. L., Alvarez, V. A., Lamas, M. C., & Leonardi, D. (2019). New approaches to identification and characterization of tioconazole in raw material and in pharmaceutical dosage forms. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 9(1), 40-48. <https://doi.org/10.1016/J.JPHA.2018.11.006>
- Casian, T., Nagy, B., Lazurca, C., Marcu, V., Tőkés, E. O., Kelemen, É. K., Zöldi, K., Oprean, R., Nagy, Z. K., Tomuta, I., & Kovács, B. (2023). Development of a PAT platform for the prediction of granule tableting properties. *International Journal of Pharmaceutics*, 648, 123610. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2023.123610>
- Chen, H., Lin, Z., & Tan, C. (2020). Application of near-infrared spectroscopy and class-modeling to antibiotic authentication. *Analytical Biochemistry*, 590, 113514. <https://doi.org/10.1016/J.AB.2019.113514>
- Ciza, P. H., Sacre, P. Y., Kanyonyo, M. R., Waffo, C. T., Borive, M. A., Coïc, L., Mbinze, J. K., Hubert, P., Ziemons, E., & Marini, R. D. (2021). Application of NIR handheld transmission spectroscopy and chemometrics to assess the quality of locally produced antimalarial medicines in the Democratic Republic of Congo. *Talanta Open*, 3, 100025. <https://doi.org/10.1016/J.TALO.2020.100025>
- Ciza, P. H., Sacre, P. Y., Waffo, C., Coïc, L., Avohou, H., Mbinze, J. K., Ngono, R., Marini, R. D., Hubert, P., & Ziemons, E. (2019). Comparing the qualitative performances of handheld NIR and Raman spectrophotometers for the detection of falsified pharmaceutical products. *Talanta*, 202, 469-478. <https://doi.org/10.1016/J.TALANTA.2019.04.049>
- Ciza, P. H., Sacre, P. Y., Waffo, C., Kimbeni, T. M., Masereel, B., Hubert, P., Ziemons, E., & Marini, R. D. (2022). Comparison of several strategies for the deployment of a multivariate regression model on several handheld NIR instruments. Application to the quality control of medicines. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 215, 114755. <https://doi.org/10.1016/J.JPBA.2022.114755>
- Cogoni, G., Liu, Y. A., Husain, A., Alam, M. A., & Kamyar, R. (2021). A hybrid NIR-soft sensor method for real time in-process control during continuous direct compression manufacturing operations. *International Journal of Pharmaceutics*, 602, 120620. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2021.120620>
- Conway, S. L., Rosas, J. G., Overton, P., Tugby, N., Cryan, P., Witulski, F., Hurley, S., Wareham, L., Tantuccio, A., Ramasamy, M., Laloo, A., Gibbs, M., & Meyer, R. F. (2023). Implementation of a fully integrated continuous manufacturing line for direct compression and coating at a commercial pharmaceutical facility – Part 1: Operational considerations and control strategy. *International Journal of Pharmaceutics*, 642, 122820. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2023.122820>
- Dalvi, H., Langlet, A., Colbert, M. J., Cournoyer, A., Guay, J. M., Abatzoglou, N., & Gosselin, R. (2019). In-line monitoring of Ibuprofen during and after tablet compression using near-infrared spectroscopy. *Talanta*, 195, 87-96. <https://doi.org/10.1016/J.TALANTA.2018.11.034>
- Desai, P. M., Acharya, S., Armstrong, C., Wu, E. L., & Zaidi, S. A. M. (2020). Underpinning mechanistic understanding of the segregation phenomena of pharmaceutical blends using a near-infrared (NIR) spectrometer embedded segregation tester. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 154, 105516. <https://doi.org/10.1016/J.EJPS.2020.105516>
- Domokos, A., Pusztai, É., Madarász, L., Nagy, B., Gyürkés, M., Farkas, A., Fülöp, G., Casian, T., Szilágyi, B., & Nagy, Z. K. (2021). Combination of PAT and mechanistic modeling tools in a fully continuous powder to granule line: Rapid and deep process understanding. *Powder Technology*, 388, 70-81. <https://doi.org/10.1016/J.POWTEC.2021.04.059>
- Du, J., Huang, Z., Li, C., & Jiang, L. (2024). Quantitative analysis of the illegal addition of Atenolol in Panax notoginseng based on NIR–MIR spectral data fusion and calibration transfer. *RSC Advances*, 14(18), 12428-12437. <https://doi.org/10.1039/D3RA08183D>
- Eady, M., Payne, M., Sortijas, S., Bethea, E., & Jenkins, D. (2021). A low-cost and portable near-infrared spectrometer using open-source multivariate data analysis software for rapid discriminatory quality assessment of medroxyprogesterone acetate injectables. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 259, 119917. <https://doi.org/10.1016/J.SAA.2021.119917>
- Frenkel, K., Opel, C., Walter, R., & Imming, P. (2022). At-line near-infrared and Raman spectroscopy methods for determining the thermal decomposition of sodium hydrogen carbonate in a fluidized bed process. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 219, 114918. <https://doi.org/10.1016/J.JPBA.2022.114918>
- Gabel, J., Gnegel, G., Kessler, W., Sacré, P. Y., & Heide, L. (2023). Verification of the active pharmaceutical ingredient in tablets using a low-cost near-infrared spectrometer. *Talanta Open*, 8, 100270. <https://doi.org/10.1016/J.TALO.2023.100270>
- Galata, D. L., Domokos, A., Démuth, B., Záhonyi, P., Fülöp, G., Nagy, Z. K., & Nagy, B. (2024). In-line indirect

- concentration measurement of ultralow dose API during twin-screw wet granulation based on NIR and Raman spectroscopy. *International Journal of Pharmaceutics*, 664, 124650. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2024.124650>
- Gallo-Molina, J. P., Cogoni, G., Peeters, E., Ambati, S. R., & Nopens, I. (2022). A hybrid model for multipoint real time potency observation in continuous direct compression manufacturing operations. *International Journal of Pharmaceutics*, 613, 121385.
- Gavan, A., Iurian, S., Casian, T., Porfire, A., Porav, S., Voinea, I., Oprea, A., & Tomuta, I. (2020). Fluidised bed granulation of two APIs: QbD approach and development of a NIR in-line monitoring method. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 15(4), 506-517. <https://doi.org/10.1016/J.AJPS.2019.03.003>
- Hetrick, E. M., Shi, Z., Harms, Z. D., & Myers, D. P. (2021). Sample mass estimate for the use of near-infrared and Raman spectroscopy to monitor content uniformity in a tablet press feed frame of a drug product continuous manufacturing process. *Applied Spectroscopy*, 75(2), 216-224.
- Huang, Z., Zhou, G., Wang, X., Wang, T., Zhang, H., Wang, Z., Zhu, B., & Li, W. (2023). Rapid and nondestructive identification of adulterate capsules by NIR spectroscopy combined with chemometrics. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 235, 115597. <https://doi.org/10.1016/J.JPBA.2023.115597>
- Kobayashi, M., Hattori, Y., Sasaki, T., & Otsuka, M. (2022). Near-infrared spectroscopy-based nondestructive at-line analysis of physicochemical properties of atorvastatin calcium hydrate after grinding. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 71, 103266. <https://doi.org/10.1016/J.JDDST.2022.103266>
- Koide, T., & Hiyama, Y. (2022). Analysis of over-granulated particles using near-infrared chemical imaging and attenuated total reflectance-infrared techniques. *International Journal of Pharmaceutics*, 617, 121607. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2022.121607>
- Mittal, M., Sharma, K., & Rathore, A. (2021). Checking counterfeiting of pharmaceutical products by attenuated total reflection mid-infrared spectroscopy. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 255, 119710. <https://doi.org/10.1016/J.SAA.2021.119710>
- Neumann, I., Cifuentes, L., & Rada, G. (2014). El sistema GRADE: un cambio en la forma de evaluar la calidad de la evidencia y la fuerza de recomendaciones. *MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA / EVIDENCE BASED MEDICINE*, 630-635.
- Patel, A., Jin, C., Handzo, B., & Kalyanaraman, R. (2023). Measurement of moisture content in pharmaceutical tablets by handheld near-infrared spectrometer: adopting quality by design approach to analytical method lifecycle management. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 229, 115381.
- Pauli, V., Elbaz, F., Kleinebudde, P., & Krumme, M. (2019). Orthogonal redundant monitoring of a new continuous fluid-bed dryer for pharmaceutical processing by means of mass and energy balance calculations and spectroscopic techniques. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 108(6), 2041-2055.
- Pauli, V., Roggo, Y., Kleinebudde, P., & Krumme, M. (2019). Real-time monitoring of particle size distribution in a continuous granulation and drying process by near infrared spectroscopy. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 141, 90-99. <https://doi.org/10.1016/J.EJPB.2019.05.007>
- Pauli, V., Roggo, Y., Pellegatti, L., Nguyen Trung, N. Q., Elbaz, F., Ensslin, S., Kleinebudde, P., & Krumme, M. (2019). Process analytical technology for continuous manufacturing tableting processing: A case study. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 162, 101-111. <https://doi.org/10.1016/J.JPBA.2018.09.016>
- Pawar, P., Talwar, S., Reddy, D., Bandi, C. K., Wu, H., Sowrirajan, K., Friedman, R., Drazer, G., Drennen, J. K., & Muzzio, F. J. (2019). A "Large-N" Content Uniformity Process Analytical Technology (PAT) Method for Phenytoin Sodium Tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 108(1), 494-505. <https://doi.org/10.1016/J.XPHS.2018.06.031>
- Pino-Torres, C., MasPOCH, S., Castillo-Felices, R., Pérez-Rivera, M., Aranda-Bustos, M., & Peña-Farfal, C. (2020). Evaluation of NIR and Raman spectroscopies for the quality analytical control of a solid pharmaceutical formulation with three active ingredients. *Microchemical Journal*, 154, 104576. <https://doi.org/10.1016/J.MICROC.2019.104576>
- Pollard, T. D., Seoane-Viaño, I., Ong, J. J., Januskaite, P., Awwad, S., Orlu, M., Bande, M. F., Basit, A. W., & Goyanes, A. (2023). Inkjet drug printing onto contact lenses: Deposition optimisation and non-destructive dose verification. *International Journal of Pharmaceutics*: X, 5, 100150. <https://doi.org/10.1016/J.IJPX.2022.100150>
- Rangel-Gil, R. S., Nasralla-Álvarez, J. M., Romañach, R. J., & Méndez, R. (2024). Blend uniformity monitoring in a continuous manufacturing mixing process for a low-dosage formulation using a stream sampler and near infrared spectroscopy. *International Journal of Pharmaceutics*, 661, 124478.
- Rodionova, O. Y., Titova, A. V., Balyklova, K. S., & Pomerantsev, A. L. (2019). Detection of counterfeit and

- substandard tablets using non-invasive NIR and chemometrics - A conceptual framework for a big screening system. *Talanta*, 205, 120150. <https://doi.org/10.1016/J.TALANTA.2019.120150>
- Rodionova, O. Y., Titova, A. V., Demkin, N. A., Balyklova, K. S., & Pomerantsev, A. L. (2019). Qualitative and quantitative analysis of counterfeit fluconazole capsules: A non-invasive approach using NIR spectroscopy and chemometrics. *Talanta*, 195, 662-667. <https://doi.org/10.1016/J.TALANTA.2018.11.088>
- Román-Ospino, A. D., Baranwal, Y., Li, J., Vargas, J., Igne, B., Bate, S., Brouckaert, D., Chauchard, F., Hausner, D., Ramachandran, R., Singh, R., & Muzzio, F. J. (2021). Sampling optimization for blend monitoring of a low dose formulation in a tablet press feed frame using spatially resolved near-infrared spectroscopy. *International Journal of Pharmaceutics*, 602, 120594. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2021.120594>
- Sierra-Vega, N. O., Karry, K. M., Romañach, R. J., & Méndez, R. (2021). Monitoring of high-load dose formulations based on co-processed and non co-processed excipients. *International Journal of Pharmaceutics*, 606, 120910. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2021.120910>
- Sierra-Vega, N. O., Román-Ospino, A., Scicolone, J., Muzzio, F. J., Romañach, R. J., & Méndez, R. (2019). Assessment of blend uniformity in a continuous tablet manufacturing process. *International Journal of Pharmaceutics*, 560, 322-333. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2019.01.073>
- Sobre, I., Manual, E. L., & Manual, S. (2011). *Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. March*, 1-639.
- Trenfield, S. J., Xu, X., Goyanes, A., Rowland, M., Wilsdon, D., Gaisford, S., & Basit, A. W. (2023). Releasing fast and slow: Non-destructive prediction of density and drug release from SLS 3D printed tablets using NIR spectroscopy. *International Journal of Pharmaceutics: X*, 5, 100148. <https://doi.org/10.1016/J.IJPX.2022.100148>
- Velez-Silva, N. L., Drennen, J. K., & Anderson, C. A. (2023). Influence of powder stream density on near infrared measurements upon scale-up of a simulated continuous process. *International Journal of Pharmaceutics*, 645, 123354. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2023.123354>
- Wu, S., Yang, Y., Wang, L., Jia, C., Guan, Z., Chen, H., Zhu, Y., & Li, W. (2024). Prediction of drug dissolution from sustained-release pellet by a portable near-infrared spectrometer. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 102, 106424. <https://doi.org/10.1016/J.JDDST.2024.106424>
- Zhong, Z., Liu, X., Luo, X., Zhu, Y., Wang, S., & Huang, Y. (2022). Evaluation of coating uniformity for the digestion-aid tablets by portable near-infrared spectroscopy. *International Journal of Pharmaceutics*, 622, 121833. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2022.121833>