

Espectroscopia de infrarrojo cercano o NIRS (Near-Infrared Spectroscopy) aplicada en el sector farmacéutico

María Esther Burgos Mueses

**Director (a)
Luis Alberto Illicachi Romero**

**Universidad Santiago de Cali
Facultad de Ciencias Básicas
Programa de Química
Cali, Colombia
2024**

Espectroscopia de infrarrojo cercano o NIRS (Near-Infrared Spectroscopy) aplicada en el sector farmacéutico

María Esther Burgos Mueses

**Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de:
Químico**

**Director (a)
Luis Alberto Illicachi Romero**

Grupo de Investigación:

QUIBIO (Desarrollo tecnológicos y biotecnológicos)

Nombrar ODS (Producción y Consumo Responsable)

**Universidad Santiago de Cali
Facultad de Ciencias Básicas
Programa de Química
Ciudad, Colombia
2024**

Impactos**IMPACTOS**

IMPACTO	PRODUCTO	BENEFICIARIO(S)
Científico	Informe científico (artículo socializado a la comunidad académica)	GIEMA
Tecnológico	Se presenta la aplicación del método NIR en la industria farmacéutica.	Comunidad científica, industria farmacéutica.
Social	Formación de talento humano para investigación en laboratorios químicos o proyectos de investigación.	Programa de química Universidad Santiago de Cali, Industrias farmacéuticas.

ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO CERCANO O NIRS (NEAR-INFRARED SPECTROSCOPY) APLICADA EN EL SECTOR FARMACÉUTICO.

María Esther Burgos Mueses¹ (Maria.burgos04@usc.edu.co)

Grupo de Investigación en desarrollo tecnológicos y biotecnológicos, Programa de Química. Facultad de Ciencias Básicas. Universidad Santiago de Cali. Campus Pampalinda Calle 5 # 62-00. Santiago de Cali. Colombia

RESUMEN

La espectroscopía de infrarrojo cercano (NIRS, por sus siglas en inglés) es una técnica analítica que mide la longitud de onda y la intensidad de la absorción de luz infrarroja cercana por los componentes químicos presentes en una muestra. El objetivo de este texto es revisar el uso de NIRS en el sector farmacéutico. Diversos estudios han demostrado la capacidad de NIRS para abordar problemas específicos en la industria farmacéutica, como la cuantificación de ingredientes activos, la detección de falsificaciones y el monitoreo de procesos de fabricación. Los estudios mencionados muestran cómo NIRS, combinada con modelos de aprendizaje automático y técnicas quimiométricas, puede evaluar la calidad de productos farmacéuticos, tanto en la detección de ingredientes activos en medicamentos como en la monitorización de procesos de extracción y purificación de compuestos. La versatilidad, rapidez y carácter no destructivo de NIRS la convierten en una herramienta analítica sumamente valiosa para la industria farmacéutica. La incorporación de modelos de aprendizaje automático ha mejorado la precisión y eficiencia en la evaluación de productos. Además, NIRS permite realizar un análisis rápido de las muestras, proporcionando resultados en minutos. Ofrece ventajas adicionales, como un bajo costo, mínima manipulación de las muestras y la ausencia de residuos peligrosos, lo que la convierte en una opción amigable con el medio ambiente y eficiente de implementar.

Palabras Clave: espectroscopia de infrarrojo cercano, NIRS, Near-Infrared Spectroscopy, sector farmacéutico.

NEAR-INFRARED SPECTROSCOPY OR NIRS APPLIED IN THE PHARMACEUTICAL SECTOR

ABSTRACT

Near-infrared spectroscopy (NIRS) is an analytical technique that measures the wavelength and intensity of near-infrared light absorption by the chemical components present in a sample. The objective of this text is to review the use of NIRS in the pharmaceutical sector. Various studies have demonstrated the capability of NIRS to address specific issues in the pharmaceutical industry, such as the quantification of active ingredients, detection of counterfeit products, and monitoring of manufacturing processes. The studies mentioned show how NIRS, combined with machine learning models and chemometric techniques, can assess the quality of pharmaceutical products, both in detecting active ingredients in medications and in monitoring the extraction and purification processes of compounds. The versatility, speed, and non-destructive nature of NIRS make it an extremely valuable analytical tool for the pharmaceutical industry. The incorporation of machine learning models has improved the accuracy and efficiency in product evaluation. Moreover, NIRS allows for rapid sample analysis, providing results in minutes. It also offers additional advantages, such as low cost, minimal sample handling, and the absence of hazardous waste, making it an environmentally friendly and efficient option to implement.

Keywords: Near-Infrared Spectroscopy, NIRS, pharmaceutical sector.

1. INTRODUCCIÓN

La espectroscopia de infrarrojo cercano, conocida como por sus siglas en inglés como NIRS (Near-Infrared Spectroscopy), corresponde a una técnica analítica que permite medir la longitud de onda e intensidad de la absorción que tienen componentes químicos a luz infrarroja cercana (Zamora Huaman & Mejía Risco, 2019). En sí lo que se pretende con esta técnica es lograr la medición espectroscópica (Zamora Huaman & Mejía Risco, 2019).

La espectroscopía corresponde a un conjunto de técnicas que se fundamentan en la interacción entre la radiación electromagnética y la materia, midiendo e interpretando los fenómenos de absorción selectiva de luz o la emisión que resulta de la pérdida de energía interna de la muestra (López & López Hernández, 2018). El espectro infrarrojo (IR) del espectro electromagnético se sitúa entre la región visible y la de las microondas, y se subdivide en infrarrojo cercano (NIR), medio (MIR) y lejano (FIR). Por su parte, la región del infrarrojo cercano (NIR) comprende longitudes de onda entre 780 y 2500 nanómetros (nm), lo que corresponde a un rango de números de onda de 12,800 a 4,000 cm^{-1} (Lopez, et, al., 2018).

NIR es un método espectroscópico que utiliza ondas de infrarrojo cercano para atravesar objetos y medir la absorbancia mediante reflexión difusa (Bouhzam, 2020). Los usuarios pueden analizar la composición de los objetos basándose en esta información. Esta tecnología es rápida y permite un análisis no destructivo con requisitos relativamente simples para los operadores, lo que la hace muy accesible para usuarios en distintos sectores productivos (Chen et al. 2020), (Diletta, et al, 2021).

La tecnología de espectro de infrarrojo cercano (NIR) se basa en la interacción de la luz con un material, donde la radiación electromagnética se presenta a través de ondas (Ozaki, 2012). La longitud de onda, denotada por el símbolo λ , representa la distancia entre dos picos consecutivos de una onda (Gómez et al., 2023). En el espectro de infrarrojo cercano estas longitudes de onda se miden típicamente en nanómetros (nm)." Un nanómetro (nm) equivale a 10^{-9} metros, y 1000 nanómetros corresponden a 0.001 milímetros. (Gómez et al., 2022). A temperaturas superiores al cero absoluto (-273.15°C). Las moléculas absorben radiación infrarroja cuando esta se aplica (Mejía, et al. 2021). Esta absorción provoca cambios en las vibraciones y rotaciones de los enlaces químicos dentro de las moléculas, proporcionando así información sobre su estructura y composición. En la NIR y en la espectroscopía de infrarrojo medio (MIR), las moléculas absorben radiación infrarroja de acuerdo con sus vibraciones moleculares características. Este proceso se basa en la absorción de radiación y la medición de la respuesta resultante, sin implicar la emisión de rayos infrarrojos para interactuar con otras moléculas (Zamora Huaman & Mejía Risco, 2019).

La NIR se utiliza para medir grupos funcionales orgánicos, como O-H, N-H y C=O, gracias a su capacidad para generar energía que excita sobretonos y combinaciones de vibraciones moleculares en niveles de energía elevados (Gómez et al., 2023). Basada en la quimiometría, que combina elementos de matemáticas, espectroscopía, estadística y modelos matemáticos. De esta manera a través de variaciones modelos basados en un conjunto de datos, la técnica de NIR relaciona la composición de materiales según cambios energéticos en la región óptica donde se aplica a la luz infrarroja (Ospina, 2020). Este método examina la absorción de energía por los grupos funcionales de las moléculas presentes en la muestra (Hernández, 2019).

Esta técnica se destaca por ser no destructiva, rápida y económica en comparación con los métodos analíticos tradicionales basados en normativas ISO actuales, permitiendo conocer propiedades físico-químicas de la biomasa de manera rápida y sencilla (Sánchez Gatón et al., 2021). Entre las ventajas de NIR se incluyen la obtención de resultados rápidos, alta reproducibilidad, capacidad para analizar múltiples muestras en poco tiempo, así mismo se evita transformar el material de análisis (Gómez et al., 2022, 2023).

El uso de NIR tiene múltiples aplicaciones, especialmente en el sector médico. En el año se realizaron los primeros estudios utilizando esta técnica para evaluar la oximetría cerebral. A partir de 1977, se documentaron investigaciones sobre la transparencia del miocardio y tejidos infrarrojos cercanos, que permitieron la evaluación en tiempo real de la oximetría (Puentes López et al., 2020). Desde entonces, su aplicación en el ámbito de la salud

ha crecido considerablemente. En 1993, la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó su uso tanto médico como comercial (Puentes López et al., 2020).

En las últimas décadas, la tecnología NIR ha evolucionado hasta convertirse en una técnica analítica precisa y reproducible, ampliamente utilizada para análisis cualitativos y cuantitativos en diversas industrias, como la agroalimentaria, farmacéutica, química, médica y medioambiental (Gómez et al., 2023). Ventajas de esta se han enfocado en que permite realizar un análisis rápido de una muestra, proporcionando resultados en 2 a 3 minutos para múltiples compuestos químicos de interés (Wangmin, et al. 2023). Además, ofrece ventajas como un bajo costo, mínima manipulación de la muestra y la ausencia de residuos peligrosos, lo que la convierte en una opción amigable con el medio ambiente (Hernández, 2019). La metodología NIR es no destructiva, rápida y no requiere reactivos químicos, lo que reduce el error del operador y demanda menos mano de obra especializada en comparación con los métodos tradicionales de laboratorio (López Hernández et al., 2019).

Actualmente, la tecnología NIR optimiza tanto la velocidad como el costo en los análisis, operando en un rango de longitudes de onda entre 800 y 2600 nm del espectro electromagnético. En el sector de la salud, especialmente en el campo quirúrgico, NIR se ha utilizado con frecuencia en cirugías cardíacas y neurológicas, así como en cuidados críticos neonatales y pediátricos (Puentes López et al., 2020). En estas aplicaciones, NIR permite a los cirujanos y médicos monitorizar en tiempo real la oxigenación de los tejidos, detectar anomalías en la perfusión sanguínea y evaluar el estado funcional de órganos vitales durante procedimientos quirúrgicos complejos (Puentes López et al., 2020). Igualmente, en la determinación de concentraciones de hemoglobina oxigenada y desoxigenada en el cerebro (Puentes López et al., 2020) (Jiménez y Pineda, 2018). En el ámbito de medicina deportiva, la tecnología NIR se ha utilizado para monitorear la saturación de oxígeno muscular durante el ejercicio, evaluando el equilibrio entre la disponibilidad de oxígeno en la sangre y su utilización en los músculos activos (Gómez-Carmona, 2019). Esto mejora la precisión en la toma de decisiones y reduce los riesgos durante las intervenciones.

El sector agrícola, la tecnología NIR ha encontrado diversas aplicaciones significativas. Por ejemplo, Mejía et al. (2019) evaluaron la composición química del pasto kikuyo (*Pennisetum clandestinum*) utilizando NIR, lo que permitió una rápida y precisa caracterización de su calidad nutricional. Ramírez et al. (2023) emplearon NIR para establecer un índice de calidad de suelos en Tabasco, México, mientras que Pinilla Suárez et al. (2023) exploraron su uso para estimar la densidad básica de *Acacia dealbata* y *Acacia mearnsii*. En el sur de Chile, Ortega Monsalve et al. (2023), utilizaron NIR para determinar la concentración de varios nutrientes y elementos en suelos volcánicos. Hernández et al. (2019) exploró el uso de NIRS para monitorear la madurez del cultivo de caña de azúcar.

Además, Torres (2022) caracterizó el extracto etanólico de *Cymbopogon citratus* con el uso de esta tecnología revelando bandas intensas asociadas a enlaces N-H y C=O, lo que indica un alto contenido de grupos funcionales con aminas aromáticas. Otro estudio, realizado por Zamora Huaman y Mejía Risco (2019), validó un modelo para predecir el contenido de proteína cruda en subproductos de arroz, demostrando la utilidad de NIR en la optimización de la producción agrícola. De igual forma Feng, et al (204) es su estudio se centró en el monitoreo en línea del proceso de extracción de *Meconopsis quintuplinervia Regel*, una planta medicinal tibetana por medio del uso de NIRS.

La tecnología NIR también se ha empleado en la clasificación del estado de madurez de frutos como el agraz (*Vaccinium meridionale Swartz*) (Forero-Cabrera & Sánchez-Sáenz, 2020), y en la estimación de las propiedades físicas y mecánicas de la madera para el mejoramiento genético de *Eucalyptus grandis* (Hernández, 2019). Asimismo, se ha utilizado para analizar compuestos químicos en productos como el café tostado (Gómez, 2022). En conjunto con modelos matemáticos, especialmente ecuaciones de predicción, NIR ha sido útil para determinar la materia orgánica y elementos como el nitrógeno en el suelo (Ortega Monsalve et al., 2023).

De igual forma se ha utilizado para evaluar aspectos nutricionales de ciertos productos, en la investigación de Estupiñan et al. (2021), se evaluó la aplicabilidad de NIR para la valoración nutritiva de especies forrajeras como la alfalfa (*Medicago sativa L*) y el trébol rojo (*Trifolium pratense L*). También se ha utilizado NIR para predecir el origen de muestras de café de diferentes regiones productoras de Colombia (Gómez et al., 2022). Igualmente se usó para predecir concentraciones de compuestos en los jugos de azúcar, particularmente concentración de °Brix y porcentaje de Pol (López Hernández et al., 2019).

Como se aprecia en distintos campos como el sector médico y agrícola se ha utilizado la tecnología NIR, lo que constituye un referente para su uso en otros campos como el sector farmacéutico. En todos los casos existe una necesidad de medir variaciones en un compuesto o sustancia, dicha medición hace parte de procesos más complejos con finalidades específicas, sea para determinar la concentración del compuesto, la ausencia de esta, alteraciones o incluso la presencia de contaminantes (Xiaolong, et al. 2024).

La tecnología NIR se han convertido en herramientas valiosas para identificar productos farmacéuticos de calidad inferior y falsificados (Vélez- Silva, et al. 2024). El uso de NIRS en el sector farmacéutico ha aumentado significativamente en los últimos años (Nisshi, et al. 2020). Según Zhenqi Shi y Anderson (2010), las aplicaciones en las ciencias farmacéuticas se han diversificado a medida que la tecnología se ha aplicado de manera más práctica y se ha combinado con otras tecnologías (Mengyu et al., 2024). Igualmente, el desarrollo de aprendizaje automático ha permitido diversificar el uso de NIR conforme se generan modelos en respuesta a problemas de la industria farmacéutica (Davinia, et al. 2022). La aplicación NIR tiene una amplia variedad de opciones para análisis químicos, físicos y de procesos (Shimokawa, et al. 2018). La NIRS se utiliza en diversos sectores para distintas aplicaciones; este análisis pretende examinar su uso en el sector farmacéutico, explorando estudios en los que se haya aplicado esta tecnología.

2. METODOLOGÍA

Se realizaron búsquedas profundas en bases de datos académicas, **donde se utilizó palabras claves como "Near-Infrared Spectroscopy", "NIR", "pharmaceutical applications"**. Se utilizaron filtros para limitar los resultados por fechas de publicación en el cual los artículos no superaran los 6 años de publicación.

2.1. Búsqueda bibliográfica y criterios de inclusión y exclusión.

Las bases de datos utilizadas para la realización del artículo fueron: ScienceDirect, PubMed, y Scopus. Se diseñó una estrategia de búsqueda empleando los descriptores "*Near-Infrared Spectroscopy*", "NIR", "*pharmaceutical applications*" junto con los operadores booleanos (AND, OR, NOT). Esto permitió recopilar un total de 50 estudios.

3. DESARROLLO Y DISCUSIÓN

Utilización de las NIRS en el sector farmacéutico.

La NIRS en el sector farmacéutico ha aumentado significativamente en los últimos años. Según Zhenqi Shi y Anderson (2010), el número de aplicaciones en las ciencias farmacéuticas se ha diversificado conforme se ha profundizado en su aplicación práctica y se ha convergido con otras tecnologías (Mengyu, et, al. 2024). A pesar de su amplia aplicación, la interacción fundamental entre la radiación NIR y los materiales farmacéuticos a menudo no se comprende bien desde el punto de vista mecanicista (Metrohm Nirsystem, 2023). La NIRS es una herramienta consolidada en el análisis de productos farmacéuticos y se destaca especialmente en el control y monitoreo de procesos de fabricación continua debido a su alta eficiencia en el análisis de muestras (Pendersen, et al. 2019).

En el sector farmacéutico, las aplicaciones más comunes de la espectroscopía NIR incluyen la inspección de recepción de excipientes e ingredientes farmacéuticos activos (API), la evaluación de la uniformidad de la mezcla, y el control de procesos como la granulación, el secado y el recubrimiento (Wang, et al. 2024). Además, NIRS es una herramienta eficiente y de bajo costo para verificar la calidad del producto final, detectar productos farmacéuticos falsificados y determinar la presencia de agua, solventes residuales y activos.

Diversos estudios han empleado la tecnología NIRS para resolver cuestiones específicas de productos y procesos del sector farmacéutico. Algunas aplicaciones conocidas incluyen: caracterización de propiedades físicas de formas farmacéuticas sólidas, monitoreo en línea de procesos de extracción y purificación, cuantificación de ingredientes activos, Detección de adulteraciones y autenticación de productos, análisis de compuestos

farmacéuticos en aguas residuales. Como se aprecia son diversos los estudios en que se aplica las NIRS, a continuación se describen estas aplicaciones.

Monitoreo y evaluación en el proceso de fabricación de productos farmacéuticos.

El uso de NIRS en el sector farmacéutico se ha fortalecido y diversificado considerando la regulación a la calidad de Ingredientes Farmacéuticos Activos (*Active Pharmaceutical Ingredient- API*) o compuestos medicinales que se fabrican, en especial para garantizar la seguridad de medicamentos que depende de la concentración de componentes activos y la ausencia de cualquier posible contaminante (Pino, et al. 2019). Es allí cuando la NIRS se posiciona como tecnología analítica de procesos (PAT) (Cueva, 2018) esto permite evaluar los atributos de los productos según criterios o estándares definidos.

En el estudio de Pino et al. (2019) se evaluó el rendimiento de las metodologías de espectroscopía NIR y Raman para la determinación cuantitativa de tres principios activos en un producto sólido, se partió de datos iniciales de distintas concentraciones, posteriormente se compraron modelos de calibraciones y resultados de predicciones. Esto permitió tener valores de referencia con que evaluar la precisión de cada metodología. Según los resultados obtenidos en este estudio los modelos basados en espectroscopía NIR y Raman fueron altamente predictivos, con errores cuadráticos medios de predicción que variaron entre 0,26 % p/p y 2,60 % p/p, dependiendo del principio activo y la técnica analítica utilizada. Esto en sí demuestra que se pueden aplicar para el monitoreo de atributos de un producto farmacéutico, ya sea niveles de concentración de componentes activos o excipientes, para cada caso en particular deberá ajustarse el modelo de análisis a partir de datos de referencia, e incluso se podrá comparar con otras metodologías de evaluación para confirmar la precisión.

El estudio de Cuevas et al. (2018) se centró en identificar los atributos críticos en el proceso de producción de un polvo para suspensión, utilizando espectroscopía NIR para evaluar la calidad del producto basada en medidas estándar para el compuesto. Durante el proceso, que incluyó etapas de secado y molienda, se monitorizaron aspectos clave como el control de humedad, el tamaño promedio de las partículas y la homogeneidad. Cuevas, et al. (2018) emplearon un modelo de calibración en el rango espectral de 1869-1985 nm, lo que permitió una determinación precisa del contenido de humedad durante la fabricación del polvo. De esta manera se evidenció la eficiencia del uso de NIRS para el control en la producción de este tipo de compuestos en polvo.

Caracterización de propiedades físicas de formas farmacéuticas sólidas.

Los estudios de Wu et al., (2024) y Desai et al., (2020) utilizaron NIRS para caracterizar propiedades como tamaño de partícula, distribución de tamaño y segregación en polvos y gránulos farmacéuticos, una de las ventajas de esta tecnología radica en mejorar control de calidad y optimización de procesos.

Desai et al. (2020) reconocen que la segregación de un API en una mezcla en polvo es uno de los principales desafíos en la fabricación de productos como fármacos, ya que puede comprometer la uniformidad del contenido. En este sentido surge la necesidad de encontrar una tecnología que permita controlar este aspecto de segregación que puede variar debido a propiedades fisicoquímicas de los componentes que reaccionan de manera variable a etapas del procesamiento, como la granulación, la fluidización, el llenado de la matriz y la compresión. Ante estas variaciones la utilización de NIR permite evaluar y predecir la segregación en las mezclas. Este dispositivo puede simular estímulos externos, como vibraciones y fluidización, que una mezcla puede experimentar en una planta de fabricación. En su estudio Desai et al. (2020) se probó dos mezclas de productos de GlaxoSmithKline (GSK) con variaciones en el tamaño de partícula y la concentración del API. El contenido del ingrediente activo se midió en diferentes puntos del lecho de polvo utilizando NIR para trazar el perfil de segregación y calcular la intensidad general de la segregación en cada mezcla. Los resultados indicaron que el potencial de segregación depende del tamaño de las partículas del API y los excipientes, así como del tipo de estímulo aplicado (vibración o fluidización). Los resultados evidenciaron que la segregación basada en NIR es una herramienta predictiva útil para evaluar y clasificar el riesgo de segregación en mezclas farmacéuticas.

En el estudio de Wu, et al. (2024) se buscó mejorar el control de las características físicas de los núcleos de pellets, lo cual está asociado a la liberación del fármaco. Para este caso se utilizó NIR para evaluar las propiedades físicas, se propuso aplicar también el aprendizaje autónomo. Se planteó el uso de un método que combina la

espectroscopia de infrarrojo cercano con técnicas de aprendizaje de conjunto. La investigación comparó el rendimiento de tres algoritmos: estandarización directa (DS), regresión de mínimos cuadrados parciales (PLSR) y red neuronal de regresión generalizada (GRNN). Los resultados permitieron encontrar que el rendimiento de los modelos DS, PLSR y GRNN mejoró notablemente al aplicar la técnica de aprendizaje de conjunto denominada agregación bootstrap (Bagging). En particular, el modelo Bagging-GRNN demostró la mejor capacidad predictiva. Excepto por la porosidad entre partículas, las desviaciones absolutas medias de otros 11 parámetros físicos fueron inferiores a 1,0. Además, los valores del coeficiente de coseno entre las huellas físicas reales y las previstas fueron superiores a 0,98 para 15 de las 16 muestras de validación utilizando el modelo Bagging-GRNN. De acuerdo con los hallazgos de este estudio, se concluyó que este modelo simplificado evidenció una capacidad predictiva satisfactoria.

En el estudio de Nishii et al. (2022) se utilizó NIR considerando la necesidad de identificar la concentración de un fármaco presente en un medicamento, partiendo de esto se plantea que la obtención de imágenes hiperespectrales mediante escaneo lineal permite recopilar varios espectros electromagnéticos en cada píxel en un plano bidimensional para cada tableta o comprimido. En este estudio se buscó determinar dos valores independientes del contenido del API en un comprimido y la cantidad de recubrimiento en la superficie de la tableta. Se utilizó un sistema de obtención de imágenes hiperespectrales de infrarrojo cercano (NIR-HSI) combinado con un análisis de datos multivariados a una velocidad de fabricación típica de 4000 comprimidos por minuto. Según parámetros obtenidos de la concentración de los ingredientes, como la cantidad de recubrimiento para que estuvieran en el rango de 80-120 % y 0-7 mg, respectivamente. De acuerdo con los resultados obtenidos y validados a través de modelos de regresión demostraron que utilizar NIR-HSI, permite determinar de manera simultánea la cantidad del componente activo y la cantidad en el recubrimiento, es decir realizar dos mediciones con alto nivel de precisión de manera simultánea.

El estudio de Hattori et al. (2018) se centró en la aplicación de NIR para establecer las propiedades de los comprimidos durante el proceso de fabricación. El objetivo fue verificar que se cumpla de los estándares de calidad, particularmente sobre la relación con las concentraciones del API. En este contexto, se midieron la cantidad de recubrimiento (C%), el espesor (L), la dureza del comprimido (HT) y los parámetros de disolución del comprimido, incluyendo los tiempos de elución T0, T50 y T80, mediante pruebas farmacéuticas específicas. "El recubrimiento de los comprimidos se realizó aplicando F-A (25 p/p%) o F-B (17,8 p/p%), ambos conteniendo EUDRAGIT® L 30 D-55, y se monitorizó utilizando un instrumento de espectroscopia NIR en línea". Hattori et al. (2018) desarrollaron 35 modelos basados en espectroscopía NIR utilizando regresión de mínimos cuadrados parciales para predecir las propiedades de los comprimidos. Los parámetros quimiométricos demostraron ser suficientemente precisos, con correlaciones satisfactorias entre los valores predichos y medidos de cada propiedad del comprimido.

Tanto el estudio de Hattori et al. (2018) como de Nishii et al. (2022) demostraron que la utilización de NIR en el proceso de fabricación de medicamentos permite identificar y evaluar la concentración de componentes activos. Igualmente el estudio de El Azar et al. (2024) buscó determinar la cantidad de ciprofloxacino, un antibiótico, en tabletas farmacéuticas utilizando técnicas de espectroscopía NIR. Estas técnicas son útiles para el análisis cualitativo y cuantitativo en la industria farmacéutica. La investigación se enfoca en la problemática de realizar estas mediciones con una calibración mínima, mejorando la calidad en el proceso y manteniendo costos bajos. El estudio Hao et al. (2024), se enfocó en la determinación rápida del contenido total de *flavonoides*, las actividades inhibitorias de la xantina oxidasa y la actividad antioxidante en *Prunus mume*.

Cuantificación de ingredientes activos y evaluación de posibles falsificaciones.

Estudios como el de Olatunde et al. (2024) utilizaron NIRS para determinar de forma cuantitativa los principios activos en formulaciones farmacéuticas sólidas, incluyendo comprimidos y polvos. Se reconoce como los espectrofotómetros portátiles de infrarrojo cercano se han convertido en herramientas valiosas para identificar productos farmacéuticos de calidades inferiores y falsificadas. Para lograr evaluar los productos y cuantificar los ingredientes activos de un producto farmacéutico también se ha incorporado modelos de aprendizaje automático, en cuyo caso el mismo sistema a partir de un conjunto de datos establece si el producto evaluado se encuentra dentro parámetros estándar o fuera de estos. Sin embargo, las diferencias en resolución, sensibilidad y respuestas a factores ambientales, como la temperatura y la humedad, implican modificaciones a los modelos de espectrofotómetros NIR, es decir requieren bibliotecas específicas para cada instrumento, lo que limita la adopción

generalizada de la tecnología NIR. Olatunde et al. (2024), en su estudio abordó el desarrollo de modelos de regresión de mínimos cuadrados parciales y de máquinas de vectores de soporte basados en mezclas binarias de ciprofloxacino y celulosa microcristalina preparadas en laboratorio. Luego, se aplicó estos modelos a formas de dosificación de ciprofloxacino que se analizaron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). Se analizó la característica operativa del receptor (ROC) para establecer métricas NIR independientes del espectrofotómetro, evaluando las formas de dosificación de ciprofloxacino como "cumple con el estándar", "requiere ensayo HPLC" o "no cumple con el estándar". Esto es una aplicación práctica de NIR en el sector farmacéutico. Xiaolong et al. (2024), en su estudio se centró en la identificación rápida y la determinación de adulteraciones en *Arnebiae Radix*, una planta medicinal, mediante la combinación de NIRS con técnicas quimiométricas.

Monitoreo en línea de procesos de extracción y purificación.

Otro de los usos de las NIRS se orienta al monitoreo en línea de procesos de extracción y purificación, en estudios como los de Shi et al. (2010) y Zhang et al., (2024) demostraron el uso de NIRS acoplado a técnicas químio métricas para el monitoreo en tiempo real de procesos de extracción y purificación de ingredientes activos y extractos herbales.

De acuerdo con Shi et al. (2010) el uso de NIRS en las ciencias farmacéuticas ha crecido considerablemente en la última década. Sin embargo, la interacción fundamental entre la radiación NIR y los materiales farmacéuticos a menudo no se comprende bien desde un punto de vista mecánico. La separación de la absorción y la dispersión en NIRS tiene como objetivo extraer espectros de absorción y dispersión (es decir, coeficientes de absorción y dispersión reducida) de las mediciones de reflectancia/transmitancia NIR. En el estudio de Shi et al. (2010) se abordó diversas técnicas reportadas para separar la absorción y la dispersión en aplicaciones farmacéuticas.

El estudio de Shi et al. (2010) reconoció dos eventos principales cuando la luz NIR incide en un medio turbio (por ejemplo, tejidos biológicos o sólidos farmacéuticos): absorción y dispersión. La absorción reduce la intensidad de los fotones de energía específica debido a una alteración de la estructura molecular. dipolo de un enlace; por lo tanto, se espera que atributos químicos como la concentración afecten los eventos de absorción. La dispersión, por otro lado, es causada por índices de refracción no coincidentes en los espacios intersticiales partícula-aire/partícula- partícula dentro de la muestra; por lo tanto, los parámetros físicos como la densidad de la muestra y la porosidad son factores dominantes para determinar los eventos de dispersión.

El estudio de Zhang et al. (2024) destaca como la cromatografía en columna es una tecnología para separar y purificar componentes activos en la producción de medicinas naturales, en el contexto de China, se ha planteado su uso en fabricación de medicinas tradicionales con métodos más automatizados. La tecnología de cromatografía en columna se emplea ampliamente en procesos farmacéuticos, esta es una técnica de separación utilizada en química para purificar compuestos químicos o para separar una mezcla de sustancias en sus componentes individuales.

De acuerdo con Zhang et al. (2024b) la espectroscopia NIR es una espectroscopia vibracional realizada en el rango de longitud de onda de 750–2500nm, que permite sondear combinaciones y armónicos de vibraciones fundamentales de los enlaces químicos constituidos principalmente por carbono-hidrógeno (C-H), nitrógeno-hidrógeno (N-H), y oxígeno-hidrógeno (O-H). Es una tecnología de análisis de procesos efectiva para el monitoreo de procesos en tiempo real, ya que puede acoplarse con fibras ópticas para usarse en mediciones de larga distancia y proporcionar las propiedades químicas y físicas de las muestras.

NIR para monitorear la conversión de ingredientes.

El estudio de Atanaskova et al. (2024) investigó el uso de la NIRS como herramienta de tecnología analítica de procesos para monitorear la conversión del ibuprofeno en su sal de rápida disolución, el ibuprofeno sódico, durante el proceso de granulación húmeda. Se emplearon dos espectrofotómetros NIR, uno portátil y otro de sobremesa, para evaluar la conversión del ingrediente activo. Ambos dispositivos proporcionaron resultados precisos, pero se optó por el espectrofotómetro NIR portátil debido a su practicidad y eficacia. Los modelos predictivos generados a partir de los datos del espectrofotómetro portátil demostraron ser altamente eficientes. El estudio reveló que este

modelo ofrece una excelente herramienta para monitorear la transformación ácido-sal del ibuprofeno, determinar el punto final de la reacción y controlar de manera efectiva el proceso de granulación húmeda.

Análisis de compuestos farmacéuticos en aguas residuales:

Quintelas et al. (2019) demostraron la capacidad de NIRS para la cuantificación de compuestos farmacéuticos en muestras de aguas residuales. En este caso se identificó un problema y es que residuos de productos farmacéuticos pueden estar presentes en las aguas servidas o residuales. Para este caso se plantea la utilización de NIRS por ser un método efectivo, más eficiente en tiempo y costos, a comparación con métodos como exámenes fisicoquímicos (López, et al. 2018). Específicamente, en el estudio de Quintelas et al. (2019) se abordó el desarrollo y validación de una metodología de NIRS transformada de Fourier (FTNIR) para cuantificar la presencia de productos farmacéuticos en aguas residuales. Para este propósito, se analizaron 276 muestras obtenidas de un proceso de tratamiento de aguas residuales con lodos activados en el rango de 200 cm⁻¹ a 14000 cm⁻¹, y se trataron posteriormente mediante técnicas químio métricas para desarrollar y validar los modelos de cuantificación. Los resultados obtenidos se consideraron adecuados para la predicción de ibuprofeno, sulfametoxazol, 17β-estradiol y carbamazepina con coeficientes de determinación (R²) alrededor de 0,95 y valores de desviación de predicción residual (RPD) superiores a cuatro, para los puntos de datos generales (entrenamiento y validación). Estos resultados permiten evaluar efectos de contaminación de subproductos derivados de procesos de fabricación en empresas farmacéuticas.

En el estudio de Quintelas et al. (2019) se partió de datos de medicamentos que contaminan el agua, se evaluaron muestras mediante NIRS. Se desarrolló una metodología de espectroscopía de transmisión FT- NIR para determinar las concentraciones de distintos medicamentos en aguas residuales. Para alcanzar este objetivo, se utilizó un enfoque quimiométrico que incluyó varias etapas: primero, se realizó una prueba de Kolmogorov-Smirnov para verificar la normalidad de los datos; luego, se empleó un análisis de diagrama de caja para identificar valores atípicos y se llevó a cabo un análisis de componentes principales (PCA) para identificar las interrelaciones entre las muestras y definir los conjuntos de datos finales. Posteriormente, se aplicó un análisis de regresión por mínimos cuadrados parciales para desarrollar un modelo de predicción adecuado para la cuantificación de los productos farmacéuticos. Con la utilización de NIRS se concluyó que esta metodología representa una alternativa para reemplazar los análisis de cromatografía líquida y cromatografía de gases con la finalidad de identificar presencia de productos farmacéuticos en muestras de agua.

Estos estudios revisados demuestran el gran potencial de la tecnología NIRS para diversas aplicaciones en el sector farmacéutico, tales como el control de calidad de materias primas y productos terminados, el monitoreo en línea de procesos de fabricación, la detección de adulteraciones y la cuantificación de compuestos en matrices complejas. La versatilidad, rapidez y carácter no destructivo de NIRS la convierten en una herramienta analítica muy valiosa para la industria farmacéutica.

Entre otros usos de NIR Rodio nova, et al. (2022) aplicó esta tecnología para evaluar el estado de comprimidos intactos envasados en blísteres de plástico, de esta manera se evaluó el efecto del envejecimiento, de esta manera a través del análisis de espectros de infrarrojo cercano e infrarrojo de reflectancia total atenuada de la sustancia pura confirmó que el envejecimiento afecta tanto al recubrimiento como al componente activo del medicamento. Esto último, facilita controles de calidad y reduce el costo de estos. En una línea similar Zhong, et al. (2022) también aplicó NIR para evaluar el espesor de la película de recubrimiento de un medicamento, los modelos de análisis permitieron evidenciar que es posible un control con precisión, lo que es una alternativa para realizar evaluaciones a grandes lotes de producción, siendo viable tanto en tiempo como costo.

CONCLUSIONES

La NIRS ha experimentado una expansión significativa en sus aplicaciones dentro del sector farmacéutico en los últimos años. Su integración con otras tecnologías ha permitido una mayor diversificación en su uso, facilitando su aplicación en múltiples aspectos del análisis y control farmacéutico. Comúnmente, NIR se utiliza en la inspección de excipientes, la uniformidad de mezclas, granulación, secado, recubrimiento, y verificación de productos finales. Además, es especialmente útil para la detección de productos falsificados y la cuantificación de agua, solventes residuales, y componentes activos.

Esta tecnología se ha consolidado como una herramienta eficaz para el control y monitoreo de procesos de fabricación continua, destacándose por su alta eficiencia en el análisis de muestras. La tecnología NIRS se ha posicionado como una herramienta de Tecnología Analítica de Procesos, permitiendo evaluar estándares o criterios de calidad del producto. Estudios han demostrado la utilidad de NIR en la caracterización de propiedades físicas de formas farmacéuticas sólidas, mejorando el control de calidad y la optimización de procesos. Se ha utilizado para evaluar propiedades como el tamaño de partícula, distribución de tamaño, y segregación en polvos y gránulos farmacéuticos. Asimismo, NIR se ha aplicado para la cuantificación de ingredientes activos en formulaciones farmacéuticas sólidas y la detección de productos falsificados.

La versatilidad, rapidez y carácter no destructivo de NIR la convierten en una herramienta analítica muy valiosa para la industria farmacéutica. La incorporación de modelos de aprendizaje automático ha mejorado la precisión y eficiencia en la evaluación de productos farmacéuticos. Según la evidencia de los estudios consultados se concluye que la NIRS, acoplada con técnicas quimiométricas, ha demostrado ser eficaz en el monitoreo en tiempo real de procesos de fabricación en sectores como el farmacéutico.

AGRADECIMIENTOS

Expreso mi más sincero agradecimiento a la Facultad de Ciencias Exactas y a la Universidad Santiago de Cali por su apoyo continuo a lo largo de mi formación académica. De manera muy especial, quiero reconocer la asesoría del director de tesis, Luis Alberto Illicachi Romero.

DECLARACION DEL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

La autora declara que no han usado herramientas de inteligencia artificial (IA) en la creación de este artículo.

CONFLICTO DE INTERESES

La autora declara que no tienen conflicto de intereses

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Atanaskova, E., Angelovska, V., Chachorovska, M., Anevskaja Stojanovska, N., Petrushevski, G., Makreski, P., & Geskovski, N. (2024). Development of novel portable NIR spectroscopy process analytical technology (PAT) tool for monitoring the transition of ibuprofen to ibuprofen sodium during wet granulation process. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 317, 124369. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2024.124369>
- Bouhzam, I. (2020). Aplicaciones de la Espectroscopia de Infrarrojo Cercano (NIR) para predecir el contenido y la actividad de agua del embutido tipo "Fuet". (Master's thesis, Universitat Politècnica de Catalunya). <https://upcommons.upc.edu/handle/2117/328793>
- Chen Y., Berkel, N. V., Luo, C., Sarsenbayeva, Z. (2020). Application of miniaturized near-infrared spectroscopy in pharmaceutical identification. *Smart Health* 18 (2020) 100126. <https://doi.org/10.1016/j.smhl.2020.100126>
- Cueva Mestanza, R. (2018). Aplicación de tecnología analítica de proceso (PAT) para controlar atributos de calidad críticos utilizando la espectroscopia NIR en un proceso de fabricación de un polvo para suspensión. *Revista de la Sociedad Química del Perú*, 84(4), 451-464.

http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1810-634X2018000400006&lng=es&tng=es.

- Davinia Brouckaert, F. V., Fabien Chauchard, M. D., Yves Roggo, L. P., Markus K. (2022). Towards real-time release of pharmaceutical tablets: 100% in-line control via near-infrared spatially resolved spectroscopy and 3D microwave resonance technology. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. Volume 209, 2022, 114491, ISSN 0731-7085. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114491>.
- 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>
- Diletta B., Paolo Nencioni, M., Niccolò Calamassi, P. (2021). Development of a Near Infrared Spectroscopy method for the in-line quantitative bilastine drug determination during pharmaceutical powders blending. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. Volume 204, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114277>.
- El Azar, C. G., Medina, D., Eyolfson, S. I., Hayes, K., Waffo, C., Djang'eing'a, R. M., Ziemons, E. M., Sacré, P.-Y., & Lieberman, M. (2024). Field assessment of active ingredient quantity in pharmaceutical tablets with limited calibration of near infrared spectra: An application to ciprofloxacin tablets. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 246, 116189. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2024.116189>
- Estupiñán, C., Carcelén, F., Hidalgo, V., Rojas, D., Vera, O., López, S., & Bezada, S. (2021). Aplicación de la espectroscopía del infrarrojo cercano-NIRS-para determinar el valor nutritivo de variedades de alfalfa (*Medicago sativa* L) y trébol rojo (*Trifolium pratense* L). *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 32(1). <http://dx.doi.org/10.15381/rivep.v32i1.19491>
- Feng, D., Long, R., Li, J., Song, X., & Sun, J. (2024). Online monitoring for extraction of Tibetan medicine *Meconopsis quintuplinervia* regel based on near infrared spectroscopy coupled with chemometrics. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 321, 124695. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2024.124695>
- Forero-Cabrera, N. M., & Sánchez-Sáenz, C. M. (2020). Espectroscopia de Infrarrojo Cercano como herramienta de clasificación para agraz (*Vaccinium meridionale* Swartz)/Near-Infrared Spectroscopy as a classification tool for agraz (*Vaccinium meridionale* Swartz). *Dyna*, 87(213), 17. DOI: <https://doi.org/10.15446/dyna.v87n213.82284>
- Gómez, C. R. (2022). Determinación de compuestos químicos de café tostado por Espectroscopia de Infrarrojo Cercano NIRS. *Memorias Seminario Científico Cenicafé*, 73, e73103-e73103. <https://doi.org/10.38141/10795/73103>
- Gómez, C. R., Gallego, C. P., Echeverri, L. F., Pabón, J., Ortiz, A., & Osorio, V. (2023). Determinación de compuestos químicos del café tostado por Espectroscopia de Infrarrojo Cercano (NIRS). *Revista Cenicafé*, 74(1), e74104-e74104. <https://doi.org/10.38141/10778/74104>
- Gómez, C. R., Ortiz, A., & Osorio, V. (2022). Predicción del origen regional del café de Colombia a partir de la técnica de espectroscopia de infrarrojo cercano-NIRS. *Revista Cenicafé*, 73(2), e73205-e73205. <https://doi.org/10.38141/10778/73205>
- Gómez-Carmona, C. D., Bastida-Castillo, A., & Pino-Ortega, J. (2019). Uso de la espectroscopia de infrarrojo cercano para la medición de la saturación de oxígeno muscular en el deporte. *Revista Andaluza de Medicina Del Deporte*, 12(1). <https://doi.org/10.33155/j.ramd.2017.07.003>
- Hao, J.-W., Chen, N.-D., Fan, X.-X., Wang, W.-T., Jiang, H.-H., Zhang, Z.-Y., Gong, R.-Z., Ruan, X.-L., & Chen, X. (2024). Rapid determination of total flavonoid content, xanthine oxidase inhibitory activities, and

antioxidant activity in *Prunus mume* by near-infrared spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 246, 116164. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2024.116164>

- Hattori, Y. M. Sugata, H. Kamata, M. Nagata, T. Nagato, K. Hasegawa, M. Otsuka. (2018). Real-time monitoring of the tablet-coating process by near-infrared spectroscopy - Effects of coating polymer concentrations on pharmaceutical properties of tablets. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* (2018), doi: 10.1016/j.jddst.2018.04.018.
- Hernández, M. A. (2019). Desarrollo de modelos de espectroscopia del infrarrojo cercano para un programa de mejoramiento genético de *Eucalyptus grandis* orientado a la producción de madera. *Quebracho (Santiago del Estero)*, 27(2), 76-76. http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S1851-30262019000200076&script=sci_abstract
- Hernández, O. L., García, S. S., Nataren, E. H., Espinoza, L. D. C. L., Oliva, A. C., Sanchez, S. C., ... & Zossi, S. (2019). La espectroscopía de infrarrojo cercano (NIRS) en el seguimiento de la madurez del cultivo de la caña de azúcar (*Saccharum spp.*). *Agro Productividad*, 12(7). <https://doi.org/10.32854/agrop.v0i0.1477>
- Jiménez-Alaniz, J. R., & Pineda-Corona, K. M. G. (2018). Estimación de la Hemoglobina Oxigenada y Desoxigenada en el Cerebro por Espectroscopia en el Infrarrojo Cercano. In *Memorias del Congreso Nacional de Ingeniería Biomédica (Vol. 5, No. 1, pp. 198-201)*. <https://memoriascnib.mx/index.php/memorias/article/view/570>
- Lopes L. C., Brandao I. V., Sánchez O C., Franceschi E., Borges G., Dariva C., Fricks A. T. (2018). Horseradish peroxidase biocatalytic reaction monitoring using Near-Infrared (NIR) Spectroscopy. *Process Biochemistry* (2018). <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2018.05.024>
- López Hernández, O., & López Hernández, O. (2018). Espectroscopía del infrarrojo cercano (NIRS) para el análisis químico del jugo de caña de azúcar en el control de madurez. (Master's thesis). Colegio de Postgraduados. Instituto de Enseñanza e Investigación en Ciencias Agrícolas. Tabasco, México. <http://colposdigital.colpos.mx:8080/xmlui/handle/10521/2939>
- Mejía, F., Bernal, W., Zamora, J., & Yoplac, I. (2021). Predicción de la composición química de harina de sangre bovina mediante Espectroscopia de Reflectancia en el Infrarrojo Cercano (NIRS). *Revista de investigación Agropecuaria Science and Biotechnology*, 1(2), 15-21. <https://doi.org/10.25127/riagrop.20212.675>
- Mejía, F., Yoplac, I., Bernal, W., & Castro, W. (2019). Evaluación de modelos de predicción de composición química y energía bruta de kikuyo (*Pennisetum clandestinum*) usando espectroscopía en infrarrojo cercano (NIRS). *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 30(3), 1068-1076. <http://dx.doi.org/10.15381/rivep.v30i3.16598>
- Metrohm Nirsystem. (2023). Analysis of pharmaceuticals using near-infrared spectroscopy. *Application Bulletin 410*, 1-26. https://www.metrohm.com/en-us/products-overview/spectroscopy/nirs/application-bulletins/ab-410_1.pdf
- Ortega Monsalve, M., Cerón-Muñoz, M. F. ., & Medina-Sierra, M. . (2023). Espectroscopía de infrarrojo cercano para la determinación de materia orgánica y nitrógeno total del suelo. *Ciencia en Desarrollo*, 14(1), 111–118. <https://doi.org/10.19053/01217488.v14.n1.2023.13942>
- Ortega, I. L., Valenzuela, M. A., Lagos, J. M., & Andrades, P. P. (2021). Caracterización química de suelos volcanicos utilizando espectroscopia de infrarrojo cercano (NIRS). *Chilean journal of agricultural & animal sciences*, 37(1), 32-42. <http://dx.doi.org/10.29393/chjaas37-4ccil40004>
- Ospina, O., Anzola Vásquez, H., Ayala Duarte, O., & Baracaldo Martínez, A. (2020). Validación de un algoritmo de procesamiento de imágenes Red Green Blue (RGB), para la estimación de proteína cruda en

gramíneas vs la tecnología de espectroscopía de infrarrojo cercano (NIRS). *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 31(2). <http://dx.doi.org/10.15381/ripev.v31i2.17940>

- Ozaki, Y. (2012). Near-Infrared Spectroscopy—Its Versatility in Analytical Chemistry. *Analytical Sciences* June 2012, V. 28. pp. 546 -562.
- Pedersen T, Rantanen J, Naelapää K, Skibsted E. (2019) Near infrared analysis of pharmaceutical powders with empirical target distribution optimization (ETDO). *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.113059>
- Pinilla Suárez, J., Navarrete, F., Luengo Vergara, K., et al. (2023). Modelos de estimación de la densidad básica de la madera de *Acacia dealbata* y *A. mearnsii* mediante espectroscopía de infrarrojo cercano (NIR). *Ciencia e Investigación Forestal, CIFOR* .29(2). Pp. 5-22. <https://doi.org/10.52904/0718-4646.2023.576>
- Pino-Torres, C., MasPOCH, S., Castillo-Felices, F., Pérez-Rivera, M., Aranda-Bustos, M., Peña-Farfal, C. (2019). Evaluation of NIR and Raman spectroscopies for the quality analytical control of a solid pharmaceutical formulation with three active ingredients. *Microchemical Journal* (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.microc.2019.104576>
- Puentes López, S. P. P., Vergara, A. C. Z., Pérez, I. S. T., Orozco, Y. G., & Álvarez, Y. A. (2020). ¿ La Espectroscopia de Infrarrojo Cercano (NIRS) podría ser útil en el monitoreo hemodinámico del paciente crítico pediátrico *Biociencias*, 15(1), 73-78. <https://doi.org/10.18041/2390-0512/biociencias.1.6363.Open Access>
- Quintelas, C., Mesquita, D. P., Ferreira, E. C., & Amaral, A. L. (2019). Quantification of pharmaceutical compounds in wastewater samples by near infrared spectroscopy (NIR). *Talanta*, 194, 507-513. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.10.076>
- Ramírez-García, A. R., Guerrero-Peña, A., Zavala-Cruz, J., García-López, E., Sánchez-Hernández, R., & Rincón-Ramírez, J. A. (2023). Evaluación de la calidad de suelo de Tabasco, México, con métodos convencionales, espectroscopia de infrarrojo cercano y quimiometría. *Terra Latinoamericana*, 41. <https://doi.org/10.28940/terra.v41i0.1616>
- Rodionova, T., Titova, A. V. Godin, F. Y., Balyklova, K. S., Pomerantsev, A. L., Rutledge, D. N. (2022). Monitoring of the natural aging of Diclofenac tablets, NIR and MIR-ATR spectroscopy coupled with chemometrics data analysis, *Journal of Pharmaceutical and biomedical Analysis*, Volume 219, 2022, 114917, ISSN 0731-7085. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.114917>
- Sánchez-Gatón, M. Á., Campos, M. I., & Segovia, J. J. (2021). Predicción del contenido en humedad total en pelets de madera mediante Near Infrared Spectroscopy (NIRS). *DYNA-Ingeniería e Industria*, 96(3). <https://doi.org/10.6036/9935>
- Shimokawa, Y., Hayakawa, E., Kanami, T., Okai, K., Hattori, Y., Otsuka, M. (2018). Pharmaceutical formulation analysis of gelatin-based soft capsule film sheets using near-infrared spectroscopy. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 48 (2018) 174–182. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.09.012>
- Suárez, J. C. P., Ulloa, F. N., Vergara, K. L., & Torres, M. N. (2023). Modelos de estimación de la densidad básica de la madera de *Acacia dealbata* y *A. mearnsii* mediante espectroscopía de infrarrojo cercano (NIR). *Ciencia & Investigación Forestal*, 5-22. DOI: <https://doi.org/10.52904/0718-4646.2023.576>
- Torres, E. E., De la O Cuevas, E., Ibarra, E. L. E., Luján, J. L. A., & Flores, P. I. G. (2022). Espectroscopia de absorción en el infrarrojo cercano para la caracterización del extracto etanólico *Cymbopogon citratus*. *Biotecnología y Sustentabilidad*, 7(1), 74-79. <https://doi.org/10.57737/biotecnologiaysust.v7i1.1654>

- Vélez-Silva, N. L., Drennen, J. K., & Anderson, C. A. (2024). Continuous manufacturing of pharmaceutical products: A density-insensitive near infrared method for the in-line monitoring of continuous powder streams. *International Journal of Pharmaceutics*, 650, 123699. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123699>
- Wang, K., Wang, X., Zhang, W., Zhang, W., Du, Y., Xu, M., Wang, L., Song, L., & Xu, H. (2024). Monitoring the reaction process of Fmoc-D-Ala-OH in solid-phase synthesis of peptides with near infrared spectroscopy. *Infrared Physics & Technology*, 136, 105026. <https://doi.org/10.1016/j.infrared.2023.105026>
- Wangmin H., Junling H., Wenjing L., Xuan G., Yulei Y., Hongcai S., Mei Z. (2023). Online pharmaceutical process analysis of Chinese medicine using a miniature mass spectrometer: Extraction of active ingredients as an example. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. Volume 13 (5). 2023: 535-543. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2023.03.005>.
- Wu, S., Jia, C., Wang, L., Ye, C., Li, Z., & Li, W. (2024). Rapid characterization of physical properties for the pharmaceutical pellet cores based on NIR spectroscopy and ensemble learning. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 197, 114214. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2024.114214>
- Xiaolong L., Yongqi Zhong, J., Zhaozhou L., Yanling P., Shengyun D., Fei S. (2024). Rapid identification and determination of adulteration in medicinal *Arnebiae Radix* by combining near infrared spectroscopy with chemometrics. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. Volume 318, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2024.124437>.
- Zamora Huaman, S. J., & Mejía Risco, F. L. (2019). Desarrollar un modelo de predicción mediante Espectroscopia en Infrarrojo Cercano (NIRS) para la determinación de proteína cruda en subproductos de arroz (*Oriza sativa*). *Revista Científica UNTRM: Ciencias Naturales E Ingeniería*, 2(1), 60–65. <https://doi.org/10.25127/ucni.v2i1.449>
- Zhang, M., Lin, B., Ma, X., Wang, H., Nie, L., Li, L., Wu, A., Huang, S., Yang, C., & Zang, H. (2024). Application of artificial intelligence combined with near infrared spectroscopy in the continuous counter-current extraction process of *Angelica dahurica* formula granules. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 322, 124748. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2024.124748>
- Zhang, S., Zhang, S., Gong, X., & Qu, H. (2024b). Real-time monitoring of the column chromatography process of *Ginkgo biloba* using near-infrared and Raman spectroscopy combined with spectral fusion strategy. *Process Biochemistry*, 145, 50-62. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2024.06.012>
- Zhenqi Shi, Z., & Anderson, C. A. (2010). Pharmaceutical Applications of Separation of Absorption and Scattering in Near-Infrared Spectroscopy (NIRS). *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 99(12), 4766-4783. <https://doi.org/10.1002/jps.22228>
- Zhong, Z., Liu, X., Luo, X., Zhu, Z., Wang, Y. Huang, Y. (2022). Evaluation of coating uniformity for the digestion-aid tablets by portable near-infrared spectroscopy. *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 622, 2022, 121833, ISSN 0378-5173. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121833>.