

Aplicación del valor de tono de color directo para el control cromático del proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas

Application of the spot color tone value at pharmaceutical tablet coating process control

Mac Arturo Murillo-Fernández¹, Ernesto Montero-Zeledón², Dionisio Gutiérrez-Fallas³, Manuel Melgosa-Latorre⁴, Jorge Pacheco-Molina⁵

Fecha de recepción: 26 de febrero de 2020
Fecha de aprobación: 23 de mayo de 2020

Murillo-Fernández, M.A; Montero-Zeledón, E; Gutiérrez-Fallas, D; Melgosa-Latorre, M; Pacheco-Molina, J. Aplicación del valor de tono de color directo para el control cromático del proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas. *Tecnología en Marcha*. Vol. 34-2. Abril-Junio 2021. Pág 37-47.

 <https://doi.org/10.18845/tm.v34i2.5016>



- 1 Escuela de Física, Instituto Tecnológico de Costa Rica, Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica. Correo electrónico: macarturo61@gmail.com
 <https://orcid.org/0000-0002-6913-3472>
- 2 Físico, Escuela de Física, Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica. Correo electrónico: emontero@tec.ac.cr
 <https://orcid.org/0000-0002-4545-5805>
- 3 Físico, Escuela de Física, Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica. Correo electrónico: dgutierrez@tec.ac.cr
 <https://orcid.org/0000-0001-7190-8858>
- 4 Físico, Departamento de Óptica, Universidad de Granada, España.
 <https://orcid.org/0000-0002-7226-4190>
- 5 Farmacéutico, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica. Costa Rica.

Palabras clave

Valor de Tono de Color Directo; Murray-Davies; Yule-Nielsen; CIEDE2000; *Poder de Dispersión*; *Kubelka Munk*.

Resumen

Se propone una aplicación novedosa de la fórmula SCTV (*Spot Color Tone Value*) proveniente de la industria de reproducción gráfica, para el control de la calidad del proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas. Se analizan dos procedimientos: uno mediante la obtención de los espectros de reflectancia, de los cuales se pueden derivar los atributos cromáticos, y otro a partir de la obtención de las coordenadas de color de una imagen fotográfica calibrada. Nuestro objetivo es reducir la necesidad de intervención, extracción y destrucción de tabletas durante el control de calidad, además de facilitar el control y evaluación del proceso de forma remota, generando respuestas en tiempo real para la toma de decisiones.

Keywords

Spot Color Tone Value; Murray-Davies; Yule-Nielsen; CIEDE2000; *Scattering Capability*; *Kubelka Munk*.

Abstract

A novel application of the SCTV (Spot Color Tone Value) formula from the graphic reproduction industry is proposed for the quality control of the pharmaceutical tablet coating process. Two procedures are analyzed: one by obtaining reflectance spectra, from which the chromatic attributes can be derived, and the other from obtaining the color coordinates of a calibrated photographic image. Our goal is to reduce the intervention, extraction and destruction of tablets during quality control, as well as simplify the control and evaluation of the process remotely, generating real-time responses for taking decisions.

Introducción

Tradicionalmente, la valoración del tono en el proceso de impresión en la industria gráfica se ha realizado a través de las conocidas fórmulas del porcentaje de tono y ganancia de punto de Murray-Davies (M-D) [1] y de Yule-Nielsen (Y-N) [2], o sus modificaciones cromáticas propuestas por Neugebauer [3]. Sin embargo, el uso de la fórmula SCTV (*Spot Color Tone Value*) se ha convertido muy recientemente en la base del estándar internacional ISO-20654 para el control de la impresión a color en la industria gráfica. En esta investigación se analiza la utilidad de esta fórmula en el seguimiento y control de las variables del proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas. Esta propuesta es acorde con los objetivos PAT (*Process Analytical Technology*) trazados por la FDA (*Food & Drug Administration*) de los Estados Unidos de América en 2004 [4] para la industria de fármacos [5]. En dichos objetivos se indica que la manufactura debe realizarse en un ambiente séptico completamente controlado, mediante procesos automatizados, sin la extracción y destrucción de las muestras de control. A pesar de los esfuerzos, en la actualidad estos objetivos no se cumplen en su totalidad, sobre todo en industrias medianas donde las inversiones en tecnología son limitadas y las soluciones impactan en los costos, razón por la cual aún persiste la utilización de métodos de valoración visual.

La fórmula del SCTV, recientemente reconocida como un estándar internacional ISO [6], fue ideada para el control cromático en la reproducción de los tonos de tintas no incluidas en el

modelo sustractivo CMYK convencional [7], lo cual corresponde justamente a los tonos que habitualmente se utilizan en las mezclas de recubrimiento de las tabletas farmacéuticas. Esta característica permite pensar en la posible aplicación de esta fórmula al análisis de la evolución de las coordenadas cromáticas en el proceso de recubrimiento de las tabletas.

El punto de partida, para el uso de la fórmula SCTV en la evaluación del proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas, son las variables cromáticas de claridad (L^*), junto con las coordenadas a^* y b^* del espacio de color CIELAB [8]. Para obtener estas variables, primero se toman los espectros de reflectancia de las tabletas recubiertas en diferentes instantes del proceso, luego, a partir de los espectros de reflectancia se derivan las coordenadas de color CIELAB, y, por último, se determinan los valores SCTV. Se debe indicar que en el cálculo de los valores SCTV se consideran dos conjuntos de coordenadas más: las de las tabletas sin recubrir (los núcleos) y las de las tabletas que han alcanzado la coloración final (color en el nivel de saturación).

Los valores SCTV proporcionan medidas porcentuales de los tonos de saturación, se relacionan con los valores de recubrimiento a lo largo del proceso, y son un indicador del espesor de la capa de tinta o, según esta investigación, del espesor de la capa de recubrimiento de la tableta y, consecuentemente, del incremento de volumen o masa del recubrimiento en un instante de tiempo, a partir del inicio del proceso.

Puesto que la reflectancia es la base del cálculo de los valores SCTV, conviene establecer su relación con la teoría de Kubelka-Munk (K-M) [9], que ha sido durante años de gran utilidad en la industria de textiles [10] o de cerámica [11]. Por ejemplo, se ha usado K-M para la predicción del color en mezclas de óxidos con arcillas [12], así como para la determinación de la concentración y la estimación de la densidad de pigmentos o mezcla de pigmentos, en muestras no convencionales.

Sin embargo, en la práctica resulta técnicamente complejo obtener la reflectancia de las tabletas durante el recubrimiento desde el bombo. Por ello, la reflectancia se determinó con tabletas extraídas para distintos tiempos de recubrimiento, las cuales se analizaron mediante un sistema de fibra óptica que brinda la reflectancia total. Por otra parte, también se determinaron las coordenadas de color de las tabletas de forma directa utilizando un sistema calibrado de análisis de imágenes DigiEye®, mediante el cual fue posible identificar los valores R, G, B de la superficie de las tabletas y transformarlos a coordenadas CIELAB, brindando mediciones cromáticas precisas [13].

Adicionalmente, el sistema CIELAB proporciona herramientas útiles para determinar las diferencias de color mediante la fórmula CIEDE2000 (ΔE_{00}) en series de muestras, como el caso que nos ocupa, en conformidad con la percepción visual. De ahí que la vinculación de los porcentajes SCTV y la evolución de las diferencias de las variables cromáticas durante el proceso de recubrimiento, pueda resultar de gran beneficio para la validación de los resultados y como herramienta de control del proceso.

Materiales y métodos

La mezcla de excipientes (sin principios activos) utilizada en la fabricación de los núcleos fue obtenida mediante el método de granulado húmedo, con una composición de 50 % de lactosa anhidra, 18 % de celulosa microcristalina, 7 % de polivinilpirrolidona K30, 24 % de almidón de maíz, 0,5 % de estearato de magnesio y 0,5 % de talco. Los núcleos cilíndricos, con caras superior e inferior biconvexas de 6,5 mm de diámetro, fueron manufacturados en una *tableteadora* rotativa de mesa GMP Junior Express de diez estaciones, de fabricación argentina. Para la mezcla de recubrimiento, se utilizó 8 % de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), 0,6 % de

polietilenglicol (PEG) 6000, 0,6 % de dióxido de titanio, 0,4 % de distintos pigmentos específicos y agua csp 90,4 %. Para los recubrimientos, se utilizaron las premezclas OpaDry® amarillo FD&C N°6 y azul FD&C N°1 de ColorCon® y el amarillo tartrazina. El proceso de recubrimiento se realizó bajo condiciones controladas de laboratorio en un equipo de recubrimiento Hüttling-Bosh®, con el software de control Bosh-SolidLab1®, de fabricación alemana.

En el proceso de recubrimiento se extrajeron grupos de 20 tabletas cada 10 min, desde el inicio del proceso hasta un tiempo de 190 min. Se procuró que la cantidad total de tabletas extraídas durante al final del proceso no superara el 5 % de la cantidad inicial, de modo que las condiciones en que quedaban las tabletas del bombo fueran casi constantes.

La medición de la reflectancia espectral se realizó con un espectrofotómetro Avantes® conformado por la fuente de luz “AvaLight® DH-S-Deuterium-Halogen”, el receptor analizador de luz “AvaSpec-ULS2048L-USB2® and EVO®”, y dos fibras ópticas “FCR-7UVIR400-2-BX/ME®”, que conecta ambos elementos con la esfera integradora “AvaSphere 50-RFL®”. La reflectancia espectral se midió entre 380 nm y 780 nm, considerando valores a intervalos de 10 nm, para el posterior cálculo de las coordenadas de color. En su configuración para medición de color, el Ava-Soft Color® generó resultados de valores tristímulo (X,Y,Z) y coordenadas CIELAB ($L^*, a^*, b^*, C_{ab}^*, h^\circ$), bajo los estándares de la CIE (*Commission Internationale de l’Eclairage*).

Como se mencionó, también se utilizó el DigiEye®, de la compañía británica VeriVide®, para la medición de color por imagen. Este instrumento consta de una cámara cúbica cerrada de iluminación difusa, con las siguientes características: espacio para muestras de tamaño A4 (210 x 297) mm, profundidad de campo hasta 200 mm, cabina DigiEye® de 690mm X 730mm, iluminación difusa, luz estandarizada para diferentes tipos de iluminante, (CIE D65 con matriz LED, tecnología SpectraTUNE® de calibración). La captura de la imagen se realiza mediante una cámara Nikon D90, adaptada al ordenador por cable USB, con el sistema DigiTizer® para calibración (Chromasensor® 5), y estándares de referencia blanco y color. El instrumento dispone también de un monitor Eizo CG2446W.

La fórmula de diferencia de color CIEDE2000 (ΔE_{00}) [8] es la recomendada actualmente por ISO y CIE, y no solamente toma en cuenta los valores de las coordenadas cromáticas L^*, a^* y b^* , sino que incluye factores paramétricos, índices de compensación, y un término de rotación que actúa en áreas específicas del espacio de color:

$$\Delta E_{00} = \sqrt{\left(\frac{\Delta L'}{K_L S_L}\right)^2 + \left(\frac{\Delta C'}{K_C S_C}\right)^2 + \left(\frac{\Delta H'}{K_H S_H}\right)^2 + R_T \left(\frac{\Delta C'}{K_C S_C}\right) \left(\frac{\Delta H'}{K_H S_H}\right)} \quad (1)$$

donde $\Delta L'$ es la diferencia de claridad, $\Delta C'$ la diferencia de croma y $\Delta H'$ la diferencia de tono entre dos muestras; K_L, K_C y K_H son los factores paramétricos, que bajo unas ‘condiciones de referencia’ establecidas valen 1; S_L, S_C y S_H son los factores de peso de las diferencias en claridad, croma y tono, respectivamente; R_T es el factor de rotación, que se utiliza para tratar la problemática de la región azul (ángulos de tono cercanos a 275°).

La ecuación del promedio de las diferencias de color respecto al color medio (*MCDM: Mean Color Difference to the Mean*) [14] es un recurso estadístico muy utilizado para determinar un valor representativo de la dispersión de un grupo de medidas de color según el sistema CIELAB, ya sea que se midan diferentes muestras de un mismo lote o repeticiones de una sola muestra (ecuación 2).

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

donde “n” es el número de muestras, L_i^* , a_i^* y b_i^* son las coordenadas CIELAB de las muestras, y \bar{L}^* , \bar{a}^* y \bar{b}^* son los valores promedio del grupo considerado.

La fórmula SCTV describe, en términos porcentuales, el valor de un tono específico definido en coordenadas X, Y, Z, como el “peso” visual sobre un sustrato, de tal manera que cada porcentaje describe diferentes grados del contenido saturado:

$$SCTV = 100 \sqrt{\frac{(V_{xt} - V_{xp})^2 + (V_{yt} - V_{yp})^2 + (V_{zt} - V_{zp})^2}{(V_{xs} - V_{xp})^2 + (V_{ys} - V_{yp})^2 + (V_{zs} - V_{zp})^2}} \quad (3)$$

donde V_{xs} , V_{ys} , V_{zs} son los valores V_x , V_y , V_z calculados para las muestras de tinta sólida; , , son los valores V_x , V_y , V_z calculados para el sustrato (en nuestro caso el núcleo sobre el cual va a ser depositada la capa de recubrimiento); , , son los valores V_x , V_y , V_z calculados para un punto de tono intermedio, que en nuestro caso corresponde a estados intermedios durante el proceso de recubrimiento.

Los componentes de valor V_x , V_y , V_z son definidos de forma similar o complementaria a la claridad del sistema CIELAB [8], conforme a las siguientes ecuaciones [6]:

$$V_x = L^* + \frac{116 * a^*}{500} \quad V_y = L^* \quad V_z = L^* - \frac{116 * b^*}{200} \quad (4)$$

El estándar para iluminación en la industria gráfica, según las normas ISO 20654 e ISO 13655 sobre impresión y pruebas, es el iluminante CIE D50 con observador patrón de 2° (CIE 1931). Sin embargo, en este trabajo se utilizó el iluminante CIE D65 con observador patrón de 10° (CIE 1964), debido a que la CIE recomienda utilizar este iluminante siempre que se pueda. En la industria farmacéutica, las guías ICH (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*), farmacopea europea, farmacopea USA, las guías de la FDA para la industria farmacéutica, las escalas visuales de color de Gardner, y otros documentos clave para la industria usan el iluminante CIE D65 como el estándar de referencia preferido.

La fórmula de Murray-Davies (M-D) permite el cálculo del área efectiva “a” de medios tonos a partir de los valores de reflectancia medida $R(\lambda)$, la reflectancia de saturación total $R_{t(\lambda)}$ y la reflectancia del sustrato $R_{s(\lambda)}$ relacionados por la ecuación 5

$$R(\lambda) = aR_{t(\lambda)} + (1 - a)R_{s(\lambda)} \quad (5)$$

de tal manera que el área efectiva de cubrimiento es:

$$a = \frac{R(\lambda) - R_{s(\lambda)}}{R_{t(\lambda)} - R_{s(\lambda)}} \quad (6)$$

La fórmula de Yule-Nielsen (Y-N) introduce el parámetro empírico n en la fórmula de M-D, como se indica en la ecuación 7

$$R_{(\lambda)}^{\frac{1}{n}} = aR_{t(\lambda)}^{\frac{1}{n}} + (1 - a)R_{s(\lambda)}^{\frac{1}{n}} \quad (7)$$

El formalismo de Kubelka-Munk (K-M) introduce el cociente k/s , donde k es el coeficiente de absorción y s el coeficiente de dispersión o esparcimiento (scattering) [9], de modo que para una capa de grosor infinito de reflectancia R_{∞} se cumple:

$$\frac{k}{s} = \frac{(1 - R_{\infty})^2}{2R_{\infty}} \quad (8)$$

Los gráficos resultantes del coeficiente k/s se utilizan para identificar los niveles de menor reflectancia (por tanto, de mayor absorbancia) de una superficie dada.

Para los casos donde la capa es finita [15], es decir, grosores intermedios donde la reflectancia R no haya llegado a su máximo valor, se puede obtener una ecuación para el producto sX , que se denomina "poder de dispersión" de la muestra, que incluye el coeficiente de dispersión (s) y el espesor de la muestra (X) (ecuación 9):

$$sX = \frac{1}{b} \left(\operatorname{Arctth} b \frac{a - R}{b} - \operatorname{Arcoth} \frac{a - R_s}{b} \right) \quad (9)$$

donde R_s es la reflectancia del sustrato y

$$a = \frac{1}{2} \left(\frac{1}{R_{\infty}} + R_{\infty} \right) \quad b = \frac{1}{2} \left(\frac{1}{R_{\infty}} - R_{\infty} \right) \quad (10)$$

Resultados

Se tomaron cinco tabletas de cada uno de los grupos extraídos cada 10 min, y para varios de ellos se realizaron tres medidas de reflectancia espectral por cada tableta. Las reflectancias promedio de las tabletas recubiertas con FD&C N°6 se muestran en la figura 1, que incluye las reflectancias espectrales de los núcleos.

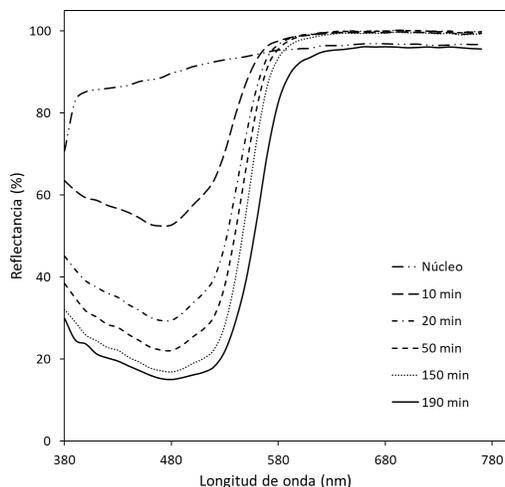


Figura 1. Reflectancias espectrales promedio del núcleo y de tabletas recubiertas durante ciertos tiempos con amarillo FD&C N° 6.

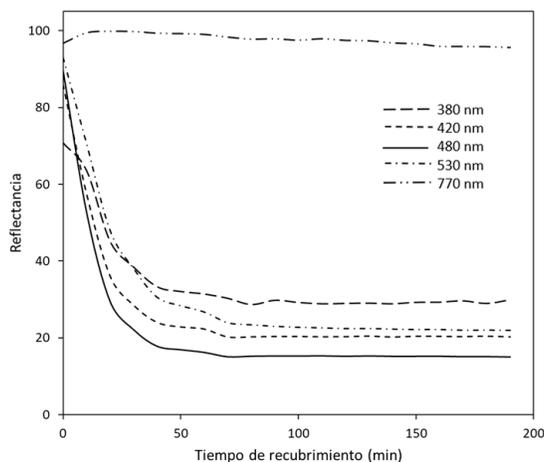


Figura 2. Variación de la reflectancia de tabletas recubiertas con amarillo FD&C N°6 en ciertas longitudes de onda durante el proceso de recubrimiento.

En la figura 2 se aprecia que, para la longitud de onda de 480 nm, la reflectancia experimenta la máxima variación, lo cual está acorde con lo mostrado en la figura 1. Este resultado también concuerda con el mínimo que muestra el cociente k/s de la teoría K-M, representado en la figura 3. Asimismo, para el caso de las tabletas coloreadas con una mezcla de azul FD&C N°1 y amarillo tartrazina, la máxima variación de las reflectancias se produce para una longitud de onda de 640 nm (se omiten las gráficas correspondientes, por ser análogas a las de las figuras 1 y 2), resultado que también concuerda con el mínimo relativo que se observa en la figura 3. Es decir, los mínimos de la gráfica de coeficientes k/s se relacionan con las longitudes de onda donde se produce la máxima variación de la reflectancia del recubrimiento.

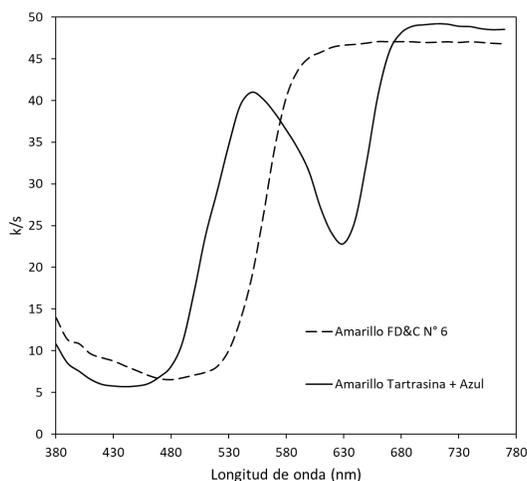


Figura 3. Valores k/s según la teoría K-M, para tabletas con recubrimientos saturados (190 min) con amarillo FD&C N° 6 y con una mezcla de amarillo tartrazina y azul FD&C N° 1.

Mediante la determinación del poder de dispersión de la capa de recubrimiento (sX), que nos da la teoría K-M (ver ecuaciones 9-10), en su mayor nivel de absorción (a 480 nm) se calcula el porcentaje ($\%sX$) del poder de dispersión a lo largo del proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas (figura 4) con respecto a los valores obtenidos en la máxima saturación (190 min). De esta forma se puede estimar el cambio porcentual del espesor de la capa de recubrimiento (X), pues se supone que el coeficiente de dispersión (s) en este caso es constante.

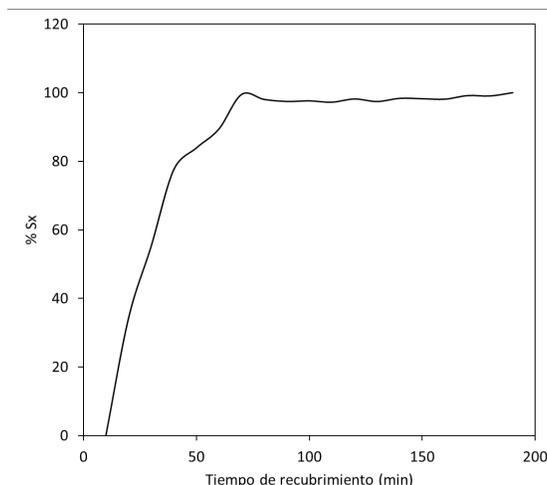


Figura 4. Evolución temporal del porcentaje del poder de dispersión ($\%sX$), respecto al nivel de saturación (190 min), en la longitud de onda donde el pigmento amarillo FD&C N°6 experimenta el mayor cambio en la reflectancia (480 nm).

Al trasladar los valores de sX (480 nm) a términos porcentuales (figura 4), tomando como referencia el poder dispersivo en 190 min (equiparable al valor de R_{∞} de la teoría K-M), se puede decir que el resultado es equiparable a los porcentajes de recubrimiento medidos a través de los modelos de M-D y Y-N (ecuaciones 5 y 7, respectivamente). Para comparar los distintos resultados, en la figura 5 se muestran las curvas porcentuales del poder de dispersión ($\%sX$), los resultados de los modelos M-D, Y-N ($n=2$) y la curva SCTV.

Según la figura 5, las estimaciones realizadas del porcentaje de recubrimiento con los valores colorimétricos SCTV son muy similares a las obtenidas a partir del $\%sX$ según K-M. Por su parte, en la figura 5 la curva obtenida con el modelo M-D se encuentra en la posición más distante, mientras que el modelo Y-N (que es una derivación del modelo M-D) con $n=2$, tampoco reproduce con precisión los valores de $\%sX$ ni los valores de SCTV. Utilizando valores de $n \geq 2$ en el modelo de Y-N se logra mejorar la semejanza con la curva SCTV, pero no se alcanzan curvas idénticas.

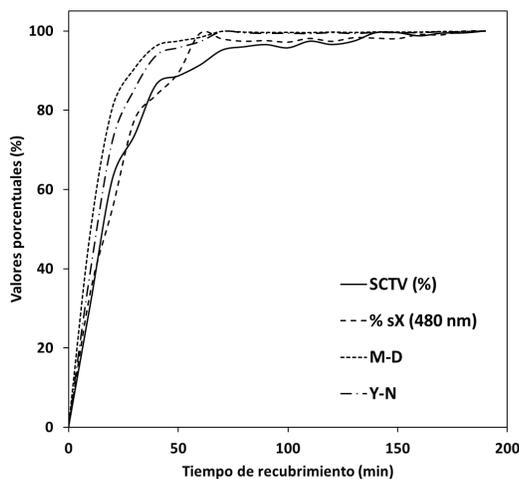


Figura 5. Evolución temporal de los valores porcentuales de recubrimiento con respecto al nivel de saturación (190 min), según SCTV, M-D, Y-N ($n=2$) y K-M ($\%sX$ en 480 nm), para las tabletas con pigmento amarillo FD&C N° 6.

Al considerar la evolución temporal de las coordenadas CIELAB de las tabletas recubiertas con amarillo FD&C N° 6, obtenidas a partir de las reflectancias (figura 6-A), se observa un comportamiento asintótico del croma (C_{ab}^*), la claridad (L^*) y el ángulo de tono (h°). No obstante, también hay diferencias importantes, conforme aumenta el tiempo de recubrimiento el croma crece (o sea, se pierde el color blanco de los núcleos), mientras que la claridad y el ángulo de tono decrecen. Este comportamiento asintótico explica la disminución de las desviaciones estándar de las reflectancias en varias longitudes de onda y en los valores de MCDM (unidades CIELAB), que disminuyen conforme aumenta el tiempo de recubrimiento de las tabletas (figura 6-B).

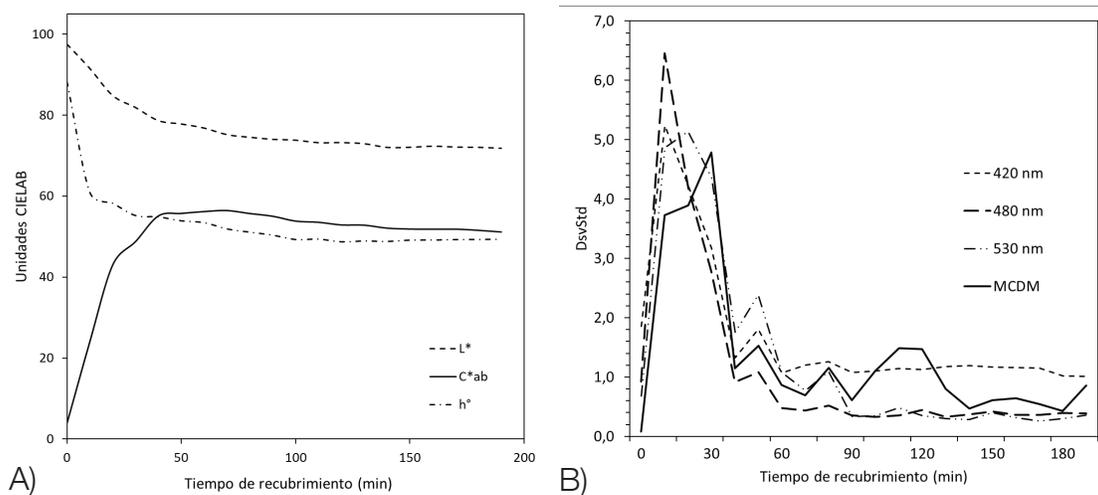


Figura 6. (A) Evolución temporal de las coordenadas CIELAB obtenidas a partir de las reflectancias de las tabletas recubiertas con amarillo FD&C N° 6. (B) Evolución temporal de la dispersión (DsvStd) de las medidas de reflectancia en tres longitudes de onda, y de los valores de MCDM (unidades CIELAB).

Para el caso de aspersión de los núcleos con la mezcla de pigmentos azul FD&C N° 1 y amarillo tartrazina, los valores de croma, claridad y ángulo de tono CIELAB (figura 7-A) también muestran una tendencia asintótica. Este resultado también implica que las diferencias de color tienden a estabilizarse conforme avanza el proceso de recubrimiento, como muestra la figura 7-B.

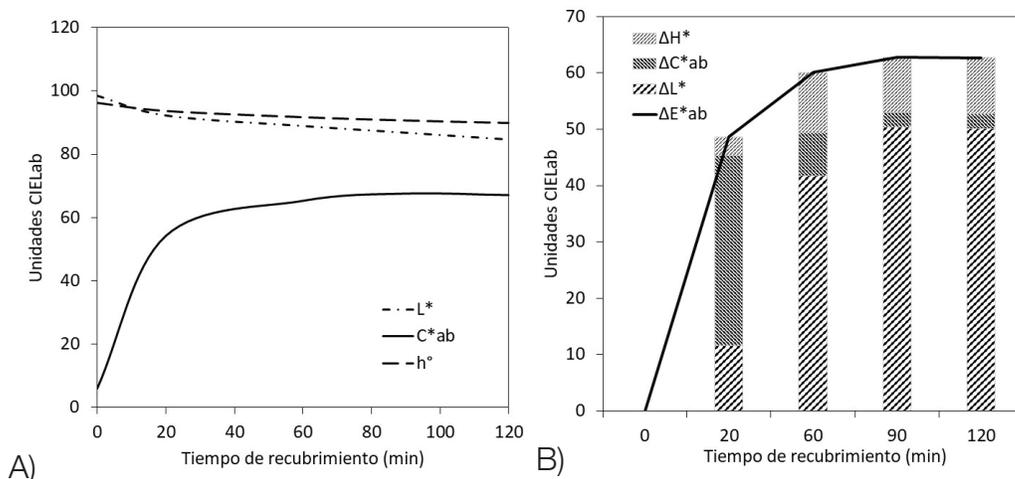


Figura 7. Evolución temporal de las coordenadas cromáticas L^* , C_{ab}^* , h° , (A) y de las diferencias de color ΔE_{ab}^* (B) en el proceso de recubrimiento de las tabletas con la mezcla de pigmentos azul FD&C N°1 con amarillo tartrazina.

Si además se comparan los resultados de las diferencias de color ΔE_{00} y ΔE_{ab}^* con los obtenidos mediante la fórmula de SCTV (ecuación 3) se aprecia un comportamiento cualitativo similar (figura 8), aunque también existen diferencias importantes. Por ejemplo, en la figura 8 podemos ver que mientras que las diferencias de color muestran comportamientos prácticamente estables a partir de 40 min y 70 min, la fórmula SCTV da valores que alcanzan la estabilidad para tiempos mayores a 100 min, partiendo de las coordenadas CIELAB calculadas usando las reflectancias espectrales o de las medidas directas realizadas mediante DigiEye®.

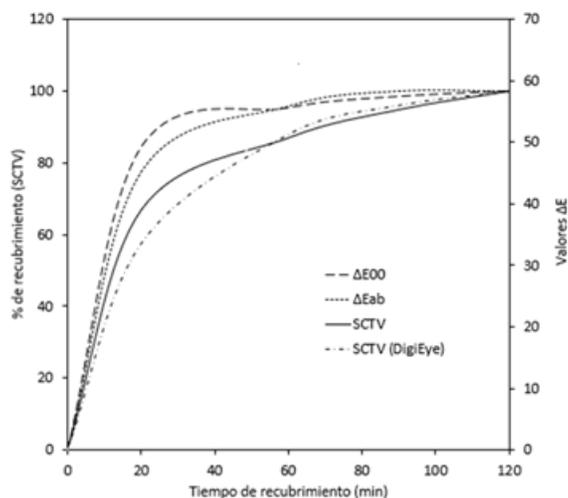


Figura 8. Evolución temporal de las diferencias de color ΔE_{00} y ΔE_{ab}^* y del SCTV (medido con el espectrofotómetro Avantes® y con el DigiEye®) de tabletas recubiertas con una mezcla de azul FD&C N°1 y amarillo tartrazina respecto del nivel de saturación (120 min).

Si comparamos el resultado de la evolución de SCTV con mediciones cromáticas obtenidas a partir de las reflectancias y a partir de mediciones directas obtenidas con el DigiEye®, se aprecia una pequeña diferencia que puede tener su origen, al menos en parte, en las discrepancias que suelen obtenerse al medir el color con diferentes instrumentos.

Conclusiones

A partir de reflectancias de dos tipos de recubrimientos coloreados, es posible identificar patrones asintóticos en las coordenadas cromáticas en el proceso de recubrimiento de las tabletas farmacéuticas. Esto evidencia una relación entre el color, la reflectancia y el tiempo del proceso de recubrimiento. Por lo tanto, a partir de tal relación es posible generar un modelo que prediga el grosor de la capa de recubrimiento partiendo de mediciones ópticas y satisfaciendo, a la vez, los objetivos PAT trazados por la FDA.

El estudio de los distintos métodos de valoración de la capa de recubrimiento indica que todos tienen un comportamiento similar y, en apariencia, satisfactorio. Las reflectancias espectrales de las tabletas ofrecen la posibilidad de calcular las coordenadas de color utilizadas en la norma SCTV, pero también permiten aplicar la teoría K-M (poder de dispersión) y los modelos M-D y Y-N sobre la evolución del color de la capa de recubrimiento. No obstante, el equipo DigiEye facilita la obtención rápida, directa y reproducible de las coordenadas de color, lo que favorece la aplicación del método SCTV.

Por otra parte, la disminución de la dispersión de la reflectancia de los recubrimientos conforme avanza el proceso, se explica por la tendencia asintótica de las variables cromáticas, asociadas con el aumento del grosor del recubrimiento y con la saturación de su color.

La evolución del proceso de recubrimiento evaluado con los diferentes métodos, se puede expresar en valores porcentuales, lo que permite su comparación y valoración cualitativa. La descripción del proceso de recubrimiento con los distintos modelos genera resultados semejantes, para los dos tipos de recubrimiento examinados. Las discrepancias entre los modelos de M-D y Y-N, con $n=2$, y las curvas SCTV y %sX no son relevantes, más bien hacen pensar en la posible ampliación del estudio utilizando otros pigmentos y formas de tabletas, lo cual se deja para un trabajo posterior.

Al comparar los valores SCTV con los valores obtenidos a partir de los valores porcentuales del ΔE_{00} y ΔE_{ab}^* , se encuentra que los valores SCTV subestiman la saturación del color de la capa de recubrimiento.

La aplicación de una herramienta de la industria de reproducción gráfica (fórmula SCTV) al proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas, es una nueva forma de control del proceso en esta industria. Los resultados demuestran que la curva SCTV es una posible herramienta para el control de calidad en los procesos de recubrimiento de tabletas farmacéuticas, en donde las mediciones del SCTV se pueden complementar con la ayuda de K-M.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración al Ministerio de Ciencia e Innovación del Gobierno de España (PID2019-107816GB-I00 / AEI / 10.13039/501100011033)

Referencias

- [1] A. Murray, «Monochrome Reproduction in Photoengraving,» *Journal of the Franklin Institute*, 221, pp. 721-744, 1936.
- [2] J. Yule, W. Nielsen, «The Penetration of Light into Paper and its Effect on Halftone Reproductions,» *TAGA Proceedings*, 3, pp. 65-76, 1951.
- [3] H. Neugebauer, «Die theoretischen Grundlagen des mehrfarbendrucks,» *Zeitschrift für wissenschaftliche Photographie*, 36, p. 73-89, 1937.
- [4] H. D.C., «Process analytical technologies in the pharmaceutical industry: the FDA's PAT initiative,» *Anal Bioanal Chem* 384, n° 384, p. 1036-1042, 2006.
- [5] D. Reitter, FDA Draft Guidance Document Comments on Use of Inks, Pigments, Flavors and Taggants to Guard Against Counterfeiting, ColorCon Inc, 2009.
- [6] ISO, 20654, Verner, Geneva: ISO copyright office, 2018.
- [7] K. Deshpande y P. Green, «A simplified method of predicting the colorimetry of spot color overprints,» de 18th Color Imaging Conference Final Program and Proceedings, London, UK., 2010.
- [8] C. 15, «Technical Report Colorimetry,» Commission Internationale de l'éclairage, CIE, Vienna, Austria, 2018.
- [9] P. Kubelka y F. Munk, «An Article on Optics of Paint Layers,» *Zeit. Für Tekn. Physik*, p. 593, 1931.
- [10] B. Becerir., «Color Concept in Textiles: A Review.,» *Journal of Textile Engineering & Fashion Technology*, vol. 1, n° 6, pp. 1-5, 2017.
- [11] B. F. Schabbach, «Colouring of opaque ceramic glaze with zircon pigments: Formulation with simplified Kubelka-Munk model.,» *Journal of the European Ceramic Society*, 31, pp. 659-664, 2011.
- [12] V. Barron, «Predicción del color en mezclas de arcillas con óxidos de hierro: aplicación del análisis de Kubelka - Munk,» *Bol. Soc. Esp. Ceram. Vidrio*, pp. 299-304, 1987.
- [13] M. Murillo, F. Rodríguez, F. Heredia, M. Melgosa, J. Pacheco, E. Montero y D. Gutiérrez., «Color evolution during a coating process of pharmaceutical tablet cores by random spraying,» *CR&A*, 44, pp. 160-167, 2019.
- [14] R. S. Berns, Billmeyer and Saltzman's Principles of Color Technology, Rochester, NY: Wiley, 2000.
- [15] J. Artigas, «Teoría de Kubelka-Munk,» de *Tecnología del Color*, Zaragoza, Valencia, Universitat de Valencia, 2002, pp. 291-294.