

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

### COMENTARIOS

Con fundamento en el numeral 6.3.3.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2020, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1º de agosto y hasta el 30 de septiembre de 2023, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sito en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, Ciudad de México.

Correo electrónico: [consultas@farmacopea.org.mx](mailto:consultas@farmacopea.org.mx).

#### DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: \_\_\_\_\_  
Institución o empresa: \_\_\_\_\_  
Teléfono: \_\_\_\_\_

Cargo: \_\_\_\_\_  
Dirección: \_\_\_\_\_  
Correo electrónico: \_\_\_\_\_

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>MGA 0351. ESPECTROFOTOMETRÍA INFRARROJA</b>		
<del>Se basa en la medición de la absorción de la radiación infrarroja debida a la interacción con los enlaces que forman los grupos funcionales presentes en las moléculas orgánicas. El espectro se presenta en unidades de número de onda (cm<sup>-1</sup>) o longitud de onda (µm) en la abscisa y unidades de transmitancia o absorbancia (análisis cuantitativo) en la ordenada.</del>		
<b>INTRODUCCIÓN</b>		
La espectrofotometría infrarroja (IR) se basa en el hecho de que la mayoría de las moléculas absorben la luz en la región infrarroja del espectro electromagnético, convirtiéndola en vibración molecular. Esta absorción es característica de la naturaleza de los enlaces químicos presentes en una muestra.		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Con un espectrofotómetro, el espectro se presenta en unidades de número de onda (típicamente de 4000 - 600 <math>\text{cm}^{-1}</math>) o longitud de onda (<math>\mu\text{m}</math>) en la abscisa y unidades de transmitancia o <b>absorbencia</b> <b>absorbancia</b> (análisis cuantitativo) en la ordenada. El resultado es un espectro IR que sirve como una característica "huella digital molecular" que se puede utilizar para identificar muestras orgánicas e inorgánicas.</p> <p>Un instrumento de laboratorio común que utiliza esta técnica es un espectrofotómetro de infrarrojos por transformada de Fourier (FTIR). La porción infrarroja del espectro electromagnético generalmente se divide en tres regiones; el infrarrojo cercano, medio y lejano, llamado así por su relación con el espectro visible. El IR cercano de mayor energía, aproximadamente 14,000 - 4,000 <math>\text{cm}^{-1}</math> (longitud de onda de 0.8 - 2.5 <math>\mu\text{m}</math>) puede excitar vibraciones armónicas. El infrarrojo medio, aproximadamente 4,000 - 400 <math>\text{cm}^{-1}</math> (2.5 - 25 <math>\mu\text{m}</math>) se puede utilizar para estudiar las vibraciones fundamentales y la estructura rotacional-vibratoria asociada. El infrarrojo lejano, aproximadamente 400 - 10 <math>\text{cm}^{-1}</math> (25 - 1000 <math>\mu\text{m}</math>), que se encuentra adyacente a la región de microondas, tiene baja energía y puede usarse para la espectroscopía rotacional. Los nombres y clasificaciones de estas subregiones son convenciones y solo se basan en las propiedades moleculares o electromagnéticas relativas.</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>FUNDAMENTO</b></p> <p>La espectroscopía infrarroja aprovecha el hecho de que las moléculas absorben luz a frecuencias específicas debidas a las características de su estructura. Estas absorciones son frecuencias resonantes, es decir, la frecuencia de la radiación absorbida coincide con la frecuencia del enlace o grupo que vibra. Las energías están determinadas por la forma de las superficies de energía potencial molecular, las masas de los átomos y el acoplamiento vibrónico asociado. En particular, en las aproximaciones de Born-Oppenheimer y armónicas, es decir, cuando el hamiltoniano molecular correspondiente al estado fundamental electrónico puede aproximarse mediante un oscilador armónico en la vecindad de la geometría molecular de equilibrio, las frecuencias resonantes están determinadas por los modos normales correspondientes a la superficie de energía potencial del estado fundamental electrónico molecular. Sin embargo, las frecuencias resonantes pueden estar relacionadas en un primer momento con la fuerza del enlace y la masa de los átomos en cada extremo de este. Por lo tanto, la frecuencia de las vibraciones se puede asociar con un tipo de enlace particular. Para que un modo vibracional en una molécula sea "activo en IR", debe estar asociado con cambios en el dipolo permanente. Una molécula puede vibrar de muchas formas, y cada forma se denomina modo vibratorio. Las moléculas lineales tienen <math>3N - 5</math></p>		

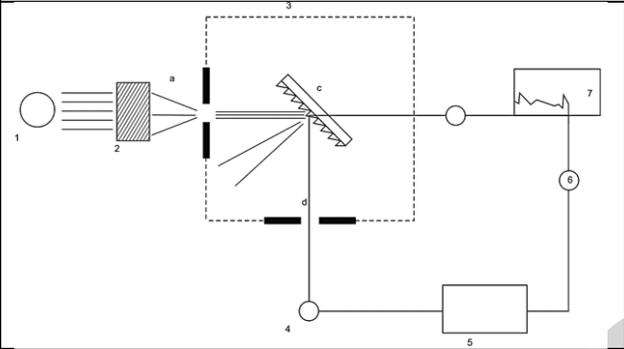
*"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"*

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>grados de modos de vibración, mientras que las moléculas no lineales tienen 3N - 6 grados de modos de vibración (también llamados grados de libertad de vibración). Como ejemplo, H<sub>2</sub>O, una molécula no lineal, tendrá <math>3 \times 3 - 6 = 3</math> grados de libertad vibratoria, o modos. Las moléculas diatómicas simples tienen un solo enlace y una sola banda vibratoria. Si la molécula es simétrica, por ejemplo, N<sub>2</sub>, la banda no se observa en el espectro IR, sino solo en el espectro Raman. Las moléculas diatómicas asimétricas, como el CO, absorben en el espectro IR. Las moléculas más complejas tienen muchos enlaces y sus espectros de vibración son correspondientemente más complejos, es decir, las moléculas grandes tienen muchos picos en sus espectros IR.</p>		
<p><b>INFRARROJO MEDIO</b>  <b>Recomendaciones especiales.</b> El material a emplear debe estar libre de humedad. Las celdas selladas, se conservan llenas con disolvente en desecador. Las celdas de absorción al infrarrojo no deben ponerse en contacto con disolventes que contengan agua. Emplear disolventes del mismo lote en la preparación de la solución de la muestra, solución de referencia y blanco. Cuando la monografía específica del producto lo indique, los disolventes y las muestras en solución deberán pasarse a través de sulfato de sodio anhidro.</p>		
<p><b>INSTRUMENTO.</b> El espectrofotómetro utilizado para registrar el espectro en la región del infrarrojo deberá contar con un sistema óptico o un</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>interferómetro capaz de suministrar radiación monocromática en la región de 12 800 a 4 000 cm<sup>-1</sup> (0.8 a 2.5 μm) para el análisis en el infrarrojo cercano y de 4 000 a 200 cm<sup>-1</sup> (2.5 a 50 μm) para el infrarrojo medio, y de medir y efectuar la adquisición de los espectros en transmitancia o <b>absorbancia absorbancia</b> de la luz incidente.</p>		
<p><b>INSTRUMENTOS DISPERSIVOS.</b> Los componentes básicos del espectrofotómetro de un solo haz y de doble haz son los que se indican tanto en la <i>figura 0351.1</i> como en la <i>0351.2</i>. Fuente de radiación infrarroja (1), porta celda (2), sistema monocromador (3), generalmente consiste de: a) rejilla de entrada, b) colimador, c) prisma o rejilla de difracción, d) rejilla de salida, e) segundo sistema de lentes o espejos. Sistema de detección (4), amplificador (5), atenuador (6) y registrador (7).</p>		
<p><b>INSTRUMENTOS NO DISPERSIVOS (FTIR).</b> La Espectroscopia en el Infrarrojo con Transformadas de Fourier (FTIR) es hoy la técnica moderna no dispersiva de preferencia sobre la Espectroscopia IR dispersiva, se aplica en el análisis cualitativo y cuantitativo de especies moleculares de todo tipo. Se manejan muestras cada vez más pequeñas (1 a 2 mg) y complejas (polvos, acuosas, opacas). La sensibilidad, resolución y exactitud de longitud de onda absoluta, superan a los instrumentos dispersivos.</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*										
<p><i>Tabla 0351.1. Componentes principales.</i></p> <table border="1" data-bbox="113 391 737 773"> <thead> <tr> <th>Sistema</th> <th>Componentes</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fuente de radiación</td> <td>Filamento de Nernst, Fuente Globar, Tira de Nicromo</td> </tr> <tr> <td>Interferómetro</td> <td>De Michelson o de Péndulo</td> </tr> <tr> <td>Detector</td> <td>Sulfato de triglicina deuterada, mercurio-cadmio-telurio o tantalato de litio</td> </tr> <tr> <td>Procesamiento de datos</td> <td>Computadora</td> </tr> </tbody> </table>	Sistema	Componentes	Fuente de radiación	Filamento de Nernst, Fuente Globar, Tira de Nicromo	Interferómetro	De Michelson o de Péndulo	Detector	Sulfato de triglicina deuterada, mercurio-cadmio-telurio o tantalato de litio	Procesamiento de datos	Computadora		
Sistema	Componentes											
Fuente de radiación	Filamento de Nernst, Fuente Globar, Tira de Nicromo											
Interferómetro	De Michelson o de Péndulo											
Detector	Sulfato de triglicina deuterada, mercurio-cadmio-telurio o tantalato de litio											
Procesamiento de datos	Computadora											
												
<p><i>Figura 0351. 1. Diagrama de un espectrofotómetro de un solo haz</i></p>												

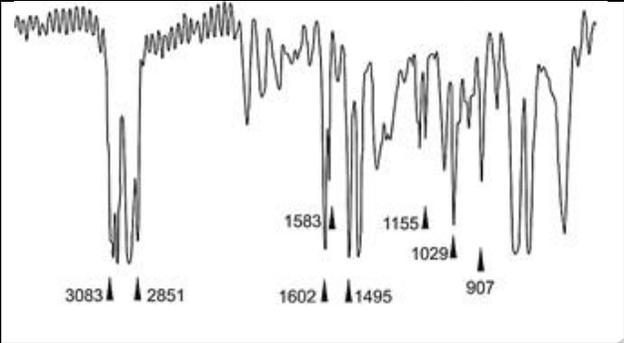
"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Figura 0351.2. Diagrama general de un espectrofotómetro IR de doble haz.</p>		
<p>Figura 0351.3. Diagrama general de un espectrofotómetro IR con Transformadas de Fourier (FTIR).</p>		
<p>El Espectrofotómetro de Infrarrojo con Transformadas de Fourier tiene una fuente luminosa que emite radiación infrarroja que llega a un divisor de haz hecho normalmente de bromuro</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>de potasio (KBr) o yoduro de cesio (CsI), colocado en una posición de 45° y con un pequeño recubrimiento de germanio en la parte posterior. La función de éste, es dividir el haz procedente de la fuente en dos partes iguales: la primera de ellas que refleja hacia un espejo fijo, colocado en la parte superior y cuya función es la de volver a reflejar este haz luminoso hacia el divisor de haz. El segundo haz no se refleja, sino que pasa a través del divisor de haz hacia un espejo que tiene un movimiento lineal el cual servirá para introducir una variable llamada <i>diferencia de paso óptico</i>. Los dos haces se combinan de nuevo en el divisor de haz interfiriéndose constructiva y destructivamente, dependiendo de la diferencia de paso óptico entre el divisor de haz y los espejos. La radiación recombinada pasa a través de la muestra hacia el detector. El trayecto del haz infrarrojo es el mismo y a igual tiempo que el rayo láser de helio-neón lo cual permite obtener exactitud en la frecuencia. La señal que se obtiene al final de este proceso es un <i>interferograma</i>, que por uso de las ecuaciones de transformadas de Fourier y por medio de una computadora se convierte al final en un espectrograma (véase <i>figura 0351.3</i>).</p>		
<p><b>CALIBRACIÓN</b> La calibración del instrumento se lleva a cabo como lo indica el manual de operación proporcionado por el fabricante. Generalmente lo que se hace es registrar el espectro de una</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*									
<p>película de poliestireno de 0.05 mm de espesor, que muestra un conjunto considerable de señales características bien definidas (véase <i>figura 0351.4</i>), con las que puede comprobarse o calibrarse la escala de longitudes de onda del espectrofotómetro. El ajuste de la ganancia (sensibilidad), también se realiza de acuerdo al manual de operación del instrumento, optimizando la energía necesaria para efectuar la detección y evitando la producción de ruido. La superficie debe ser ópticamente plana. Para análisis cuantitativo se emplean celdas de 0.1 a 1.0 mm de espesor.</p>											
											
<p><i>Figura 0351.4.</i> Espectro infrarrojo de la película de poliestireno.</p>											
<p><i>Tabla 0351.2.</i> Características de las celdas de absorción.</p>											
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Material</th> <th>Intervalo de utilidad cm-1</th> <th>Solubilidad g/100 g de agua a 20 °C</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NaCl</td> <td>40 000 - 625</td> <td>36.0</td> </tr> <tr> <td>KBr</td> <td>40 000 - 385</td> <td>65.2</td> </tr> </tbody> </table>	Material	Intervalo de utilidad cm-1	Solubilidad g/100 g de agua a 20 °C	NaCl	40 000 - 625	36.0	KBr	40 000 - 385	65.2		
Material	Intervalo de utilidad cm-1	Solubilidad g/100 g de agua a 20 °C									
NaCl	40 000 - 625	36.0									
KBr	40 000 - 385	65.2									

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice			Debe decir	Justificación*
AgBr*	20 000 - 285	0.000012		
CaF <sub>2</sub>	50 000 - 1 100	0.00151		
CsI	33 000 - 200	160.0 a 61 °C		
ZnSe: Irtran-4 *	10 000 - 515	Insoluble		
Sulfuro de zinc. ZnS Irtran-2	10 000 - 715	Insoluble		
KRS-5 *	16 600 - 250	< 0.0476		
Polietileno alta densidad	625 - 30	Insoluble, especial para inorgánicos		
*Útil para el trabajo de reflexión interna.				
<b>MÉTODOS</b>				
Los espectros de IR medio se pueden medir por transmisión, reflexión externa, reflexión interna (a menudo denominada reflexión total atenuada), reflexión difusa y espectroscopia fotoacústica. Hay diferentes técnicas de preparación de las muestras para estas opciones. Las técnicas de preparación de muestras más comunes se presentan a continuación.				
<b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b>				
Preparación de la SRef y de la muestra. Emplear de los métodos siguientes el indicado en la monografía específica del producto correspondiente.				
<b>Para muestras en forma líquida</b>				
<b>Película.</b> Colocar una gota del líquido entre 2 placas de cloruro de sodio u otro material				

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
transparente a la radiación infrarroja, formando una película delgada o llenar directamente una celda adecuada con la muestra, evitando que queden burbujas.		
<p><b>Para líquidos o sólidos</b>  <b>En solución.</b> Preparar una solución en un disolvente adecuado. Generalmente se obtienen buenos resultados con concentraciones de 1 a 10 % (m/v) para un espesor de 0.05 a 0.1 mm . Llenar una celda adecuada con la solución evitando que queden burbujas y emplear para el blanco el mismo disolvente usado en la preparación de las soluciones.</p>		
<p><b>Para muestras sólidas</b>  <b>a) Parafina líquida o nujol.</b> Moler de 5 a 10 mg de la muestra con la cantidad mínima de parafina líquida (nujol), en un mortero de ágata durante unos minutos, hasta obtener una dispersión fina y homogénea en forma de una pasta suave. Comprimir la pasta obtenida entre dos placas de cloruro de sodio u otro material transparente a la radiación infrarroja.  <b>b) Pastilla de bromuro de potasio.</b> Pulverizar en un mortero de ágata de 1.0 a 3.0 mg de la muestra. Agregar 100 mg de bromuro de potasio (previamente seco a 105 °C durante 5 h), grado espectroscopia IR, moler y mezclar. Colocar correctamente el polvo homogéneo en una matriz cilíndrica de acero inoxidable y comprimir con la prensa hidráulica haciendo vacío de 3 a 4 min. La presión requerida normalmente para la preparación</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>de la pastilla es de 1 400 a 1 762 kg/cm<sup>2</sup>.</p> <p><b>c) Disolución y evaporación del disolvente.</b> Disolver unos miligramos de la muestra, en la cantidad mínima de un disolvente adecuado. Aplicar la solución sobre una placa de cloruro de sodio u otro material transparente a la radiación infrarroja, calentar la placa suavemente para evaporar completamente el disolvente dejando una película muy fina de la muestra. Cubrir con una segunda placa de cloruro de sodio.</p> <p><b>d) Técnica de fusión.</b> Si el sólido es pastoso, o son cristales de bajo punto de fusión, colocar unos miligramos de la muestra, sobre una placa de cloruro de sodio u otro material transparente a la radiación infrarroja. Calentar suave y directamente la placa sobre una parrilla de tal forma que la sustancia se funda, para hacer una película muy fina sobre la placa de cloruro de sodio y dejar enfriar.</p> <p><b>e) Solución.</b> Para obtener el espectro de una muestra en solución se requiere tener el disolvente adecuado, (libre de humedad y no higroscópico), usualmente se emplea cloroformo o tetracloruro de carbono. Las soluciones con una concentración entre 0.05 a 10 % se colocan en celdas selladas de paso variable que van de 0.1 a 1.0 mm de espesor, o celdas selladas de paso fijo que van de 0.1 a 0.5 mm de espesor. Este manejo de la muestra es el adecuado para el análisis cuantitativo.</p> <p><b>f) Gases.</b> Es posible obtener el espectro de un líquido de bajo punto de ebullición o de un gas,</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>permitiendo la expansión de la muestra en una celda evacuada para gases, después de lo cual se procede a obtener el espectro de la manera usual. Las celdas para gases miden 10 cm de longitud, cuando se requiere mayor longitud se dispone de celdas compactas que proporcionan superficies internas reflectoras, de tal manera que el haz recorre varias veces una determinada longitud hasta hacer mayor el paso de la radiación.</p> <p><b>g) Polvos, gránulos, cristales.</b> En aquellos equipos donde se puede realizar el espectro utilizando directamente la muestra, colocar la cantidad indicada en el manual del equipo y proceder a la obtención del espectro.</p>		
<p><b>Procedimiento.</b> Registrar en el instrumento la absorción de fondo seleccionando el número de barridos adecuado, para muestras en pastilla de KBr, nujol o película la absorción de fondo corresponde al aire, para muestras en solución registrar la absorción de fondo correspondiente al aire más la celda que contiene el disolvente. A menos que se indique otra cosa en la monografía del producto correspondiente, colocar la pastilla o celda que contiene la SRef en el soporte para la celda y dentro del instrumento en la zona para muestra, proceder a registrar el espectro de absorción entre 4 000 y 400 <math>\text{cm}^{-1}</math> (2.5 a 15 <math>\mu\text{m}</math>). Posteriormente, registrar el espectro de absorción de la muestra, en las mismas condiciones que la SRef.</p> <p><b>Nota:</b> registrar el espectro en transmitancia para</p>		

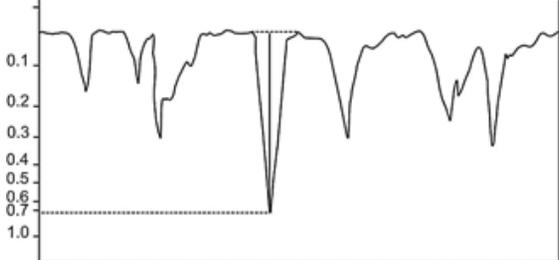
"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>análisis cualitativo y en <b>absorbancia absorbancia</b> para análisis cuantitativo. La señal más intensa deberá estar preferentemente entre 5.0 y 80 % para transmitancia, para <b>absorbancia absorbancia</b> entre 0.2000 y 0.8000.</p>		
<p><b>Interpretación.</b> El espectro de la preparación de la muestra corresponde con el obtenido con la preparación de la SRef bajo las mismas condiciones.</p>		
<p><b>ENSAYOS DE CUANTIFICACIÓN.</b> Para muestras en solución. Preparar la SRef, muestra y blanco como se indica en la monografía específica del producto correspondiente empleando el mismo lote de disolvente.</p> <p><b>Procedimiento.</b> Ajustar el instrumento como se indica en el procedimiento de ensayos de identidad, registrando en la absorción de fondo la absorción debida al aire más el disolvente. Llenar una celda de absorción en el infrarrojo, con la solución de la SRef, evitando que queden burbujas y registrar su espectro de absorción en <b>absorbancia absorbancia</b>, en el intervalo de longitud de onda o número de onda indicado en la monografía correspondiente. Tan rápidamente como sea posible usando la misma celda y las mismas condiciones de prueba, registrar el espectro de absorción de la solución de la muestra. Para muestras sólidas: preparar la SRef y la muestra como se indica en la monografía específica del producto correspondiente. Emplear una muestra seca de acuerdo con las condiciones</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>especificadas en el MGA 0671 <i>Pérdida por secado</i>. <b>Nota:</b> la transmitancia de la señal más intensa deberá estar en el intervalo entre 5.0 y 80.0 %, para <del>absorbancia</del> <del>absorbancia</del> entre 0.2000 y 0.8000.</p>		
<p><b>Cálculos.</b> Marcar la línea <del>base al inicio</del> <del>base a través de la base</del> de la señal de interés en el espectro obtenido con la SRef y restar el valor resultante de <del>absorbancia</del> <del>absorbancia</del> obtenido con la línea base al valor de <del>absorbancia</del> <del>absorbancia</del> total observada para la señal seleccionada, (véase <i>figura 0351.5</i>). Proceder de igual forma con el espectro de la muestra. Cuando las lecturas se obtengan en % de transmitancia, realizar la transformación a <del>absorbancia</del> <del>absorbancia</del>, con la siguiente fórmula:</p>		
<p><math>A = \log 1 / T</math></p>		
<p>Donde: A = <del>Absorbancia</del> <del>absorbancia</del>. T = Transmitancia.</p>		
<p>Posteriormente, relacionar las <del>absorbancias</del> <del>absorbancias</del> corregidas en la siguiente fórmula:</p>		
<p><math>C_m = A_m / A_{ref} C_{ref}</math></p>		
<p>Donde: C<sub>m</sub> = Concentración de la muestra en miligramos por mililitro o miligramos por miligramos. A<sub>m</sub> = <del>Absorbancia</del> <del>absorbancia</del> de la muestra a la longitud de onda indicada en la monografía específica. A<sub>ref</sub> = <del>Absorbancia</del> <del>absorbancia</del> de la SRef a la</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>longitud de onda indicada en la monografía específica.  <math>C_{ref}</math> = Concentración de la SRef en miligramos por mililitro o miligramos por miligramos.</p>		
<p><b>POLIMORFOS Y POSICIÓN DE LAS SEÑALES</b>  <b>Muchos Existen</b> sólidos farmacéuticos con diferentes estructuras cristalinas (polimorfos) tienen diferentes propiedades físicas y químicas.</p>		
 <p>Figura 0351.5. Medición de la <b>absorbancia absorbancia</b>.</p>		
<p>Las señales características para cada grupo funcional están sujetas a desplazamientos en su posición, como factor interno se tiene la estructura molecular y como factor externo, las condiciones experimentales de obtención de los compuestos como son el polimorfismo o solvatación principalmente. Se debe de tener cuidado al emplear la región de las huellas digitales para establecer la identidad de un compuesto, es conocido que diferentes compuestos presentan señales muy similares y un mismo compuesto presenta señales diferentes debidas en muchos casos al polimorfismo de la molécula.</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>La caracterización física de las diferentes formas polimórficas se efectúa por técnicas en el estado sólido, como es la espectroscopia de transmisión en el infrarrojo con transformadas de Fourier (FT-IR) o por espectroscopia de reflectancia total atenuada en el infrarrojo medio y cercano con transformadas de Fourier (ATR-FTIR), o por reflectancia difusa en el infrarrojo cercano.</p>		
<p><b>Preparación de la muestra para análisis por espectroscopia de transmisión</b> Mezclar de 5 a 10 mg de la muestra con la mínima cantidad de parafina líquida hasta tener una suspensión homogénea, colocarla entre dos ventanas de material transparente en el infrarrojo. El polimorfismo origina usualmente variaciones en el espectro IR de muchos compuestos en el estado sólido, cuando se presentan diferencias para un mismo compuesto entre el espectro de la muestra y la SRef, disolver una porción de cada una de las sustancias en volúmenes iguales del disolvente adecuado, evaporar la solución a sequedad en condiciones similares y repetir la prueba empleando el residuo.</p>		
<p><b>ESPECTROFOTOMETRIA DE REFLEXIÓN</b> La espectroscopia de reflexión en el infrarrojo ha tenido su principal aplicación en el IR para el estudio de muestras altamente absorbente, muestras opacas, fibras, sólidos, pastas, polvos, suspensiones, soluciones acuosas, sólidos de solubilidad limitada principalmente. Las medidas de reflectancia óptica proveen</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>información espectral similar a las medidas obtenidas por transmisión, son frecuentemente más simples de realizar en materiales opacos o muestras altamente absorbente, materiales donde la transmisión de la radiación no sea posible. Un método muy usado en medidas de reflectancia en IR en principios activos es la Reflectancia Total Atenuada (ATR), también conocida como Reflectancia Interna Múltiple (MIR), los espectros obtenidos son similares pero no idénticos a los obtenidos en transmitancia para un mismo principio activo. Las <del>absorbencias</del> <del>absorbancias</del> son independientes del espesor de la muestra, dependen solo del ángulo de incidencia de la radiación sobre el cristal de reflectancia. En el método de ATR, el haz de radiación IR pasa a través de un cristal apropiado que tiene un alto índice de refracción (bromuro de talio-yoduro de talio, o placas de seleniuro de germanio y zinc), el cual es colocado de tal manera que al ajustar el ángulo incidente la radiación experimenta múltiples reflexiones internas antes de llegar al detector. En cada una de esas reflexiones tiene lugar la absorción de radiación por parte de la muestra que está colocada sobre el cristal y la atenuación de la radiación reflejada. En los instrumentos modernos de Infrarrojo con Transformadas de Fourier se coloca en la zona de la muestra un adaptador con el cristal de reflectancia o cubetas apropiadas para muestras líquidas.</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Preparación de la muestra para análisis de reflectancia múltiple</b>  <b>Soluciones.</b> Disolver la muestra en un disolvente adecuado de acuerdo a las condiciones descritas en la monografía. Evaporar la solución sobre el cristal de reflectancia.  <b>Sólidos.</b> Colocar la muestra sobre el cristal de reflectancia, de tal manera que el contacto entre la muestra y el cristal sea homogéneo.</p>		
<p><b>INFRARROJO CERCANO</b>            La espectroscopia de infrarrojo cercano (NIR) es una rama de la espectroscopia vibracional que comparte muchos de los principios que se aplican a otras mediciones espectroscópicas. Esta región espectral comprende desde los 780 a los 2 500 nm (12 821 a 4 000 <math>\text{cm}^{-1}</math>), la región más empleada se encuentra en el intervalo espectral de 1 700 a 2 500 nm (5 882 a 4 000 <math>\text{cm}^{-1}</math>). Los espectros infrarrojos están constituidos por la representación gráfica de la energía absorbida en función de la longitud de onda (nm) o del número de onda (<math>\text{cm}^{-1}</math>), las señales que presentan provienen de sobretonos y señales de combinación de vibraciones moleculares fundamentales, son más débiles que las originadas en el infrarrojo medio y son producto de la aplicación de algoritmos quimométricos.            Los métodos analíticos basados en la espectroscopia NIR son útiles para el control de procesos industriales. El análisis químico por infrarrojo cercano en la industria puede agruparse</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>en dos categorías generales: Análisis fuera de línea (<i>off-line</i>) que implica la recolección manual de las muestras de producción para ser llevadas al área donde se encuentra el espectrofotómetro y realizar las determinaciones necesarias y análisis en línea (<i>on-line</i>): la radiación infrarroja se lleva a la muestra mediante sondas de fibra óptica que pueden insertarse en la línea de proceso o a una celda de flujo donde se hace pasar parte de la muestra de la línea de producción. Otra sonda recoge la radiación transmitida o reflejada para realizar el análisis en tiempo real.</p>		
<p><b>Medidas de registro.</b> En el intervalo espectral del infrarrojo cercano se realizan medidas de reflectancia, transmitancia o transfectancia.  <b>Transmisión y reflexión.</b> Las medidas más comunes que se realizan en el intervalo espectral infrarrojo cercano son la transmisión y la espectroscopia de reflexión. La radiación incidentes es absorbida o dispersada por la muestra y se mide la transmitancia o reflectancia, respectivamente.  <b>Reflectancia.</b> La espectroscopia de reflectancia estudia la radiación reflejada por la muestra, la cual puede ser especular o difusa. La radiación que llega a la superficie externa penetra la muestra, cuando llega a un enlace químico la radiación es diseminada y reflejada en todas direcciones. Estos haces dispersos pueden entonces ser absorbidos o reflejados por otras uniones químicas, hasta que una porción de los rayos eventualmente salga de la</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>muestra en todas direcciones. La profundidad de penetración del haz dentro de la muestra está determinada por la potencia de la fuente de luz. La mayoría de la reflexión mediciones en el NIR son de ejemplos de dispersión en muestras de polvos y semisólidos.</p> <p><b>Reflectancia especular.</b> Predomina cuando el material sobre el que se produce la reflexión tiene valores altos de los coeficientes de absorción para la longitud de onda incidente; cuando la penetración de la radiación es muy pequeña en comparación con la longitud de onda y cuando las dimensiones de la superficie reflectante son mucho mayores que la longitud de onda.</p> <p><b>Reflectancia difusa.</b> Se trata de una medida empleada para el análisis cuantitativo de sólidos. La dispersión sufrida por las ondas se encuentra sujeta a las propiedades físicas de la superficie sometida, es decir, la composición física de la muestra. Las más importantes son: el tamaño de las partículas, contenido de humedad y temperatura de la misma.</p> <p><b>Transflexión.</b> Es una mezcla entre transmisión y reflexión en el que se coloca un reflector detrás de la muestra de modo que el paso óptico a través de la muestra y de vuelta al detector se duplica en comparación con una medición de transmisión de una muestra del mismo espesor. Transflexión se utiliza para describir cualquier técnica de transmisión de doble paso.</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Principales factores que afectan los espectros en el infrarrojo cercano</b></p> <p><b>Temperatura de la muestra.</b> Influye en el espectro obtenido desde soluciones acuosas y otros líquidos que formen enlaces de hidrógeno, la diferencia mínima de temperatura puede resultar en cambios espectrales importantes. La temperatura puede también afectar los espectros obtenidos de líquidos poco polares, así como sólidos que contienen disolvente y/o agua.</p> <p><b>Humedad y el disolvente.</b> El disolvente y la humedad presente en el material de la muestra y del sistema analítico pueden cambiar el espectro de la muestra. Tanto la absorción por la humedad y disolvente y su influencia en el enlace de hidrógeno pueden cambiar el espectro.</p> <p><b>Grosor de la muestra.</b> Este es un factor conocido de la variabilidad espectral y debe ser conocido y controlado. El espesor de la muestra en el modo de transmisión es típicamente controlado mediante el uso de una longitud fija del paso óptico fijo para la muestra. En el modo de reflexión difusa, el espesor de la muestra es típicamente controlado mediante el uso de muestras que son "infinitamente gruesas" con relación a la profundidad de penetración detectable de la radiación IR en un material sólido. El concepto "de espesor infinito" implica que el espectro de reflexión no cambia con el incremento de este.</p> <p><b>Propiedades ópticas de las muestras.</b> En sólidos, tanto las propiedades de superficie y las</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>propiedades de dispersión masiva en las muestras de referencia de calibración y las muestras analíticas se deben tener en cuenta. La morfología de la superficie y las propiedades de índice de refracción afectan a la dispersión en los materiales sólidos. Para los materiales en polvo, el tamaño de la partícula y la densidad son propiedades que influyen en la dispersión de la radiación y por lo tanto el espectro.</p> <p><b>Polimorfismo.</b> La variación en la estructura cristalina de materiales con la misma composición química puede influir en la respuesta espectral. Diferentes formas polimorfas y amorfas de material sólido pueden distinguirse sobre la base de sus propiedades espectrales. Los diferentes estados de hidratación o solvatación cristalina de un mismo material pueden mostrar diferentes espectros.</p> <p><b>Edad de muestras.</b> Con el paso del tiempo las muestras y sustancias de referencia pueden presentar cambios en sus propiedades ópticas, químicas y físicas.</p>		
<p><b>Aplicaciones.</b> Las aplicaciones más recientes de la tecnología en el infrarrojo cercano han tenido lugar en la industria farmacéutica además de otros sectores (medio ambiente, cosmética, biología, medicina, industria química, petroquímica, textil y agroalimentaria entre otras). La espectroscopia NIR está prácticamente orientada a la determinación y cuantificación de compuestos orgánicos los cuales se caracterizan por la presencia de grupos funcionales como O-H, N-H,</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>C=O y C-H en las muestras que se analizan. De estas aplicaciones destacan:</p> <p><b>Identificación.</b> Identificación de materias primas, productos intermedios y acabados en un proceso farmacéutico sin pretratamiento de la muestra. Existen bibliotecas espectrales o se compara con una sustancia de referencia.</p> <p><b>Determinación de humedad.</b> El agua muestra en el espectro NIR dos señales importantes que hacen posible su cuantificación en diversas etapas del proceso farmacéutico. Se han desarrollado métodos para el análisis de humedad en tiempo real <i>on-line</i>, en procesos de granulación y de secado.</p> <p><b>Tamaño de partícula.</b> El distinto tamaño de partícula de una muestra sólida influye directamente sobre el efecto de dispersión de la radiación (<i>scattering</i>) en medidas por reflectancia difusa. Este efecto produce desplazamientos de la línea base que permite la determinación del tamaño medio de partícula de muestras sólidas. Se han desarrollado métodos cuantitativos mediante la utilización de modelos de calibración que tan solo utilizan dos longitudes de onda para determinar el tamaño medio de partícula en muestras farmacéuticas en un intervalo de tamaño de partícula de 24 a 400 <math>\mu\text{m}</math>.</p> <p><b>Homogeneidad de mezclas.</b> Durante la fabricación de preparados farmacéuticos en forma sólida, la determinación del estado de homogeneidad de las mezclas constituye uno de los controles más importantes. Asegurar que las</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>unidades individuales del fármaco presenten una correcta uniformidad, únicamente es posible consiguiendo una correcta distribución de todos los componentes del preparado. Es posible realizar esta medición mediante sondas de fibra óptica, lo que permite tener un control en tiempo real (<i>on-line</i>), del grado de homogeneidad que presenta la mezcla en fabricación. El control de la homogeneidad de mezclas puede ser llevado a cabo tanto por un método cualitativo como cuantitativo. Se han desarrollado métodos basados en el concepto de <i>señal neta del analito</i> (NAS, <i>Net Analyte Signal</i>). Dichos métodos han sido validados y constituyen una alternativa a los métodos CLAR actualmente utilizados.</p> <p><b>Granulación húmeda.</b> Los procesos de granulación húmeda pueden inducir transformaciones polimorfos, las cuales se pueden determinar mediante espectroscopia NIR. La transformación de un principio activo durante un proceso de granulación húmeda se ha realizado mediante un método cuantitativos que permite determinar la el porcentaje de transformación.</p> <p><b>Polimorfismo.</b> Dado que el espectro NIR es sensible a los cambios en los enlaces de hidrógeno y al empaquetamiento de las celdas cristalinas, la espectroscopia NIR se puede aplicar a la identificación y cuantificación de las formas polimorfos.</p> <p><b>Compactación.</b> La composición de una mezcla, las propiedades de cada componente y la presión</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>aplicada durante la compactación, entre otras variables, influye directamente sobre la dureza final del comprimido y sus propiedades mecánicas. La espectroscopia NIR permite obtener información relacionada con estas propiedades. La presión de compactación aplicada durante la obtención de comprimidos farmacéuticos tiene una relación directa con sus espectros NIR.</p> <p><b>Ensayo de contenido.</b> La adaptabilidad de la técnica permite el análisis de múltiples analitos (principios activos y excipientes) en diversos tipos de muestras (granulado, polvo, comprimidos, cápsulas, líquidos, geles, etc.), para establecer su grado de pureza o bien para determinar el contenido de uno o más componentes en la muestra por espectroscopia en el infrarrojo cercano comprueba si los valores obtenidos corresponden con las especificaciones del producto.</p> <p><b>Ventajas.</b> Es una técnica analítica no destructiva. Es posible analizar un gran número de muestras rápidamente y con un ahorro de costos, ausencia de reactivos adicionales. Permite la cuantificación de múltiples analitos en una sola medición y con un solo espectro. La resistencia de los materiales utilizados y la ausencia de partes móviles en el sistema de detección hacen que sea una técnica idónea para procesos de control en planta. Esta aplicación se ve favorecida por la gran tendencia a la miniaturización y compactación que está sufriendo esta instrumentación. En muchos campos de aplicación, la exactitud de la técnica</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>NIR es comparable a otras técnicas analíticas y, generalmente, su precisión es mayor debido a la falta de tratamiento de la muestra.</p> <p><b>Desventajas.</b> La complejidad de las señales que se presentan en esta región obliga a aplicar técnicas quimiométricas que permitan modelar los datos para identificar y cuantificar muestras problema. No es posible analizar muestras que presenten una variabilidad física o química no contemplada en la calibración. La técnica es poco sensible, especialmente en medidas de reflectancia difusa, haciendo difícil, el análisis de componentes minoritarios.</p>		
<p><b>Instrumento.</b> Los espectrofotómetros en el infrarrojo cercano son instrumentos que registran el espectro en la región de 780 a 2 500 nm, consisten de una fuente de radiación, que puede ser la lámpara halógena de filamento de tungsteno con ventana de cuarzo las cuales se estabilizan fácilmente y proporcionan un espectro continuo en la región de 320 a 2 500 nm, también se pueden emplear lámparas LED (<i>light emitting diodes</i>). Un monocromador, los más comunes son los no dispersivos formados por filtros sincronizados acústico-ópticos (AOFT: <i>acousto-optical tunable filter</i>), o los dispersivos constituidos por rejillas de difracción. Para los instrumentos con Transformadas de Fourier se emplea un interferómetro. Los detectores empleados en espectroscopia NIR son construidos con materiales semiconductores como InGaAs, InAs, InSb, Si y</p>		

*"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"*

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>PbS (este material presenta adecuada sensibilidad y intervalo de aplicación, 900 a 2 600 nm). Para medidas por transmisión en sólidos se utiliza el detector de arseniuro de indio y galio (600 a 1 900 nm). Se requiere una sonda de fibra óptica para realizar mediciones a distancia. En los porta muestras, se colocan las celdas o cubetas que contienen la muestra correspondiente.</p>		
<p><b>CONSIDERACIONES:</b></p>		
<p><b>CALIBRACIÓN</b></p>		
<p>La primera actividad para realizar una calibración NIR es recolectar muestras. Las muestras deben ser representativas de las futuras muestras desconocidas que se medirán en todas las áreas de variabilidad potencial, incluidos los intervalos de los componentes, el origen, la variación intra o interlote, etc. Recolectar las muestras correctas suele ser el paso más difícil en la creación de una calibración NIR. Para instrumentos de espectro completo y monocromadores de barrido, se requiere una cantidad suficiente de muestras para tener en cuenta adecuadamente la variabilidad de las muestras en los puntos de datos recopilados por estos instrumentos. Un número mínimo de muestras para obtener una calibración provisional es normalmente de 50 muestras, pero las buenas calibraciones sólidas suelen tener más de 100 muestras, según el tipo de producto, y algunas pueden basarse en miles de muestras. Luego se envía una primera colección de muestras seleccionadas para análisis de referencia. Puede</p>		

*"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"*

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>ser cualquier otro método de referencia aprobado para los componentes de interés. Es importante que los datos de referencia sean de gran calidad y con un error mínimo, ya que la precisión y el rendimiento de la calibración NIR están limitados por el error de la referencia. Una vez que se obtienen los datos de referencia, se agregan a los espectros de muestra sin procesar y estos datos se comparan entre sí, a menudo utilizando una regresión de mínimos cuadrados parciales. El resultado es una ecuación lineal que se puede aplicar a futuras muestras desconocidas para predecir los constituyentes de interés.</p>		
<p><b>VALIDACIÓN</b></p>		
<p>La espectroscopía NIR es algo diferente de las técnicas espectroscópicas vibratorias convencionales, porque no es una técnica primaria. La validación se puede realizar mediante la evaluación de la precisión y la comparación con un estándar de referencia o el resultado de un método primario validado (exactitud). El procedimiento de validación está relacionado con las características fundamentales de validación requeridas para cualquier procedimiento analítico. El pretratamiento de datos suele ser un paso vital en el análisis quimiométrico de datos espectrales NIR. Existen muchos pretratamientos para analizar que los datos y las técnicas sean adecuadas, dependiendo del objetivo del análisis, ya sea cuantitativo o cualitativo; la selección debe basarse en un juicio científico sólido para la aplicación deseada.</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Por lo tanto, la validación de métodos de espectroscopía NIR, puede seguir el mismo protocolo descrito en el Apéndice III. Validación de métodos analíticos. Recomendaciones para su presentación ante la FEUM en términos de exactitud, precisión, etc.</p>		
<p><b>MÉTODOS</b></p>		
<p>Los espectros NIR se pueden obtener a partir de diferentes muestras, incluidos sólidos, polvos, lodos, geles, líquidos, películas y gases. Además, la medición se puede realizar a través de películas de vidrio o plástico que normalmente se utilizan para la contención. Por lo general, la espectroscopia NIR no requiere ninguna preparación de la muestra porque los detectores tienen un amplio intervalo dinámico y el operador puede ajustar el tiempo de recolección. Los parámetros de adquisición aceptables o los intervalos de estos deben incluirse como parte del procedimiento de prueba analítica. Igualmente importante, el pretratamiento de los datos debe implementarse correctamente de modo que la sensibilidad de medición prevista no se degrade posteriormente. Los valores específicos para pruebas como el ruido del espectrómetro y el ancho de banda dependerán del instrumento elegido y el propósito requerido. Por esta razón, aquí no se indican las pruebas de instrumentos específicos para estos parámetros.</p>		

\*Para una mejor comprensión de su solicitud adjunte bibliografía u otros documentos que sustenten sus comentarios.