



Artículo de Investigación

Determinación del contenido de humedad a lo largo de la línea de producción de cápsulas de gelatina blanda de ibuprofeno mediante espectroscopia de infrarrojo cercano y redes neuronales profundas ensambladas

Moisture content determination along production line of ibuprofen soft gelatin capsule manufacturing by near infrared spectroscopy and ensemble deep neural networks

Autor de Correspondencia

Alejandro Romero¹

amarioromero@mail.uniatlantico.edu.co

¹CIFPRO, Centro de Investigaciones Farmacéuticas de Procaps Barranquilla, Colombia.

Joe Villa-Medina¹

Jorge Roper²

Néstor Cubillán²

¹CIFPRO, Centro de Investigaciones Farmacéuticas de Procaps Barranquilla, Colombia.

²Programa de Química Facultad de Ciencias Básicas Universidad del Atlántico Barranquilla, Colombia

Artículo Recibido: 13 de mayo, 2026

Artículo Aceptado: 21 de julio, 2026

Artículo Publicado: 30 de septiembre, 2026



RESUMEN

Este estudio desarrolló un método rápido y no destructivo para determinar el contenido de humedad en cápsulas blandas de ibuprofeno mediante espectroscopia de infrarrojo cercano (NIRS) y redes neuronales profundas (DNN). Se evaluaron muestras de gelatina, relleno y cascarilla a lo largo de la línea de producción. Los modelos NIRS-DNN clasificaron correctamente los componentes con precisiones de hasta 99 %. La cuantificación de humedad mostró alta exactitud ($R^2 > 0,997$) en un rango de 7% a 48%. Un modelo ensamblado (NIRS-EDNN) integró clasificación y predicción, mostrando potencial para monitoreo en tiempo real del proceso. Estos resultados sugieren que la metodología podría aplicarse al control de calidad en la fabricación de cápsulas blandas.

Palabras clave: Humedad, NIRS; Redes neuronales; Control de calidad; Cápsulas blandas de gelatina.

ABSTRACT

This study developed a rapid and non-destructive method for determining moisture content in ibuprofen soft gelatin capsules using near-infrared spectroscopy (NIRS) and deep neural networks (DNN). Gelatin, fill, and shell samples were evaluated along the production line. NIRS-DNN models achieved classification accuracies of up to 99%. Moisture quantification showed high accuracy ($R^2 > 0,997$) over a range of 7% to 48%. An ensemble model (NIRS-EDNN) integrated classification and prediction, demonstrating potential for real-time process monitoring. These findings suggest that the approach could be applicable for quality control in softgel manufacturing.

Keywords: Moisture; NIRS; Neural network; Quality control; Softgel.

Introducción

Las cápsulas blandas de gelatina (softgel) constituyen un sistema ampliamente utilizado en la administración farmacéutica, principalmente debido a su conveniencia, facilidad de uso y eficacia comprobada (Pissinatti y Oliveira, 2003; Jones y Francis, 2000). No obstante, su calidad y desempeño dependen en gran medida del control de variables críticas del proceso de fabricación, entre las cuales el contenido de humedad desempeña un papel fundamental. Este parámetro influye directamente en la estabilidad, la integridad estructural y la eficacia del producto final. El proceso de fabricación abarca etapas clave, como la preparación de la masa de gelatina, la formulación del relleno, la encapsulación y el secado posterior (Gullapalli, 2010).

El secado constituye una de las etapas más críticas del proceso, ya que permite alcanzar el equilibrio de humedad en la cascarilla, generalmente en el rango de 10% a 15% p/p (Gullapalli, 2010). Este equilibrio resulta esencial para preservar la integridad mecánica de la cápsula, evitando defectos como fragilidad o agrietamiento (Nazzari y Wang, 2001). Asimismo, en determinadas formulaciones, especialmente aquellas que contienen polietilenglicol, pueden producirse fenómenos de migración de agua entre la cascarilla y el relleno, lo que afecta la estabilidad física del sistema. En estos casos, las cápsulas se consideran adecuadamente secas cuando la cascarilla presenta contenidos de humedad entre 8% y 16% p/p, y el relleno hasta un 10% p/p (Gullapalli, 2010).

La determinación del contenido de humedad se realiza comúnmente mediante técnicas como Karl Fischer para el relleno y pérdida por secado para la cascarilla (Gullapalli, 2010; Felton et al., 1995). Sin embargo, estos métodos presentan limitaciones asociadas a tiempos de análisis prolongados, que pueden extenderse desde minutos hasta horas. Estas demoras pueden inducir cambios en las muestras, incluyendo deshidratación excesiva, contracción, formación de grietas y posibles fugas, lo que podría comprometer la calidad del producto y la estabilidad del principio activo (Gullapalli, 2010).

En este contexto, la espectroscopia de infrarrojo cercano (NIRS) ha emergido como una alternativa rápida, no destructiva y rentable para el análisis de propiedades fisicoquímicas en la industria farmacéu-

tica. Esta técnica ha sido ampliamente utilizada en control de calidad, monitorización de procesos y caracterización de formulaciones (Schlegel et al., 2017; Blanco y Alcala, 2006; Alcalá et al., 2009; Roper et al., 2011), permitiendo obtener información cualitativa y cuantitativa a partir de los espectros generados. Entre sus aplicaciones se incluyen la identificación de materias primas, la evaluación de uniformidad de contenido y la determinación del contenido de humedad (Bär et al., 2018; Wu et al., 2021).

No obstante, la interpretación de los espectros NIR en sistemas complejos como las cápsulas softgel puede verse afectada por variaciones en propiedades físicas tales como tamaño, forma y textura superficial, así como por condiciones variables del proceso. Estas fuentes de variabilidad dificultan la obtención de modelos robustos mediante enfoques tradicionales. En este sentido, los métodos de aprendizaje automático, y en particular las redes neuronales profundas (DNN), han demostrado una creciente utilidad en quimiometría para el análisis de datos espectrales complejos (Cui y Fearn, 2018; Mishra y Passos, 2021; Mishra et al., 2022).

Las DNN, inspiradas en la estructura del cerebro humano, permiten modelar relaciones no lineales y extraer patrones complejos a partir de grandes volúmenes de datos (Wataya et al., 2020). Estas características facilitan tareas de clasificación, regresión e identificación de compuestos con altos niveles de precisión (Mishra et al., 2022; Xu y Mishra, 2022). Asimismo, se ha observado que la combinación de múltiples modelos en esquemas ensamblados puede mejorar la robustez y la capacidad predictiva, dando lugar a enfoques como las redes neuronales profundas ensambladas (EDNN) (Hu et al., 2022; Nguyen et al., 2022). Este tipo de modelos ha mostrado potencial para mejorar la calibración de datos espectrales y reducir la incertidumbre en las predicciones (Ukil et al., 2010; Liu et al., 2021).

Además, las EDNN permiten una mejor estimación de la incertidumbre asociada a las predicciones, lo cual resulta particularmente relevante en contextos de control de calidad y toma de decisiones (Yuanyuan y Zhibin, 2018). En consecuencia, la integración de NIRS con modelos basados en EDNN podría facilitar la obtención de estimaciones más fiables del conte-

nido de humedad en sistemas complejos como las cápsulas blandas de gelatina, considerando la variabilidad inherente al proceso de fabricación.

Bajo este enfoque, se explora la aplicación de modelos NIRS-EDNN para la monitorización del contenido de humedad en diferentes etapas del proceso de fabricación, incluyendo la masa de gelatina, el contenido de relleno y las cápsulas terminadas, evaluando su desempeño en condiciones representativas de producción.

2. Materiales y Métodos

2.1 Materiales

Las muestras de formulaciones farmacéuticas incluyeron el ingrediente farmacéutico activo (IFA) ibuprofeno de alto grado de pureza y diversos excipientes funcionales, tales como agente gelificante, plastificante, humectante, emulsionante y ajustador de pH. Estos componentes fueron seleccionados para garantizar la estabilidad y el desempeño de la formulación en cápsulas blandas de gelatina (softgel). Las formulaciones utilizadas correspondieron a composiciones representativas del contenido de relleno empleado en condiciones industriales.

Con el fin de complementar el muestreo de proceso y ampliar el rango de condiciones evaluadas, se prepararon muestras adicionales a escala de laboratorio empleando las mismas proporciones de IFA y excipientes utilizadas en la producción industrial. Estas formulaciones de laboratorio fueron diseñadas para reproducir el comportamiento del sistema real, particularmente en términos de variaciones en el contenido de humedad. No obstante, es posible que existan diferencias menores asociadas a condiciones operativas específicas de escala industrial.

2.2 Preparación de muestras y condiciones experimentales

La Figura N° 1 ilustra la línea de producción de cápsulas softgel e identifica los puntos de muestreo considerados en este estudio. El conjunto de muestras incluyó masa de gelatina, contenido de relleno y producto final (cascarilla y relleno encapsulado), obtenidos tanto durante el proceso de fabricación como a partir de condiciones controladas en laboratorio, con el propósito de cubrir un amplio rango de variabilidad del sistema.

Durante la producción industrial, la masa de gelatina se muestreó en dos puntos de la línea. Su composición

típica comprende entre 30% p/p y 45% p/p de agua, además de glicerina, sorbitol y gelatina. Se seleccionaron tres lotes de producción, recolectándose diez muestras por lote durante la operación rutinaria. Asimismo, se recolectaron cápsulas en tres puntos del proceso —a la salida de la extrusión, en el túnel de secado y en las bandejas de secado— obteniéndose 32 cápsulas por día durante tres días de producción, para un total de 96 unidades. El contenido de relleno fue separado de la cascarilla, y estas últimas se acondicionaron a 50% de humedad relativa y 22 – 25°C durante 24 h con el fin de simular condiciones de almacenamiento.

De manera complementaria, se prepararon muestras en laboratorio para ampliar la variabilidad del sistema. En particular, la masa de gelatina se formuló variando el contenido de agua entre 30% p/p y 48% p/p en incrementos del 3%, obteniéndose diez muestras por cada nivel de humedad. Adicionalmente, se evaluó el efecto de diferentes condiciones ambientales mediante ensayos a 40°C/75% HR, 60°C/40% HR, 25°C/52% HR y 8°C/23% HR, utilizando muestras de contenido de relleno provenientes de los tres lotes, con un tiempo de exposición aproximado de 24 h. Los lotes de relleno fueron además enriquecidos con 0,5%, 1% y 1,5% de agua para los lotes 1, 2 y 3, respectivamente, con el fin de representar escenarios de exceso de humedad.

En conjunto, el diseño experimental integró muestras obtenidas bajo condiciones industriales y controladas en laboratorio, alcanzando un total de 426 muestras distribuidas entre masa de gelatina, contenido de relleno y componentes de cápsulas. Este enfoque permitió capturar la variabilidad del sistema a lo largo de las diferentes etapas del proceso y bajo distintas condiciones de operación, lo que podría contribuir al desarrollo de modelos predictivos robustos.

2.3 Datos de referencia del contenido de humedad

El contenido de humedad se evaluó mediante dos métodos de referencia: pérdida por secado y titulación Karl Fischer. El método de pérdida por secado, conforme al Capítulo General <731> de la USP “Loss on Drying”, consistió en pesar 2 g de gelatina utilizando una balanza analítica, seguido de secado en estufa a $105 \pm 1^\circ\text{C}$ durante 2 h y posterior pesado tras el enfriamiento en un desecador. La titulación Karl Fischer, conforme al Capítulo General <921> de la USP “Water Determination”, se realizó utilizando un titulador Mettler Toledo.

El conjunto total de muestras se dividió para la calibración y validación de los modelos. La calibración se llevó a cabo utilizando un conjunto de entrenamiento compuesto por 300 muestras. Una validación externa inicial con 81 muestras (conjunto de prueba) se utilizó para seleccionar los mejores modelos. Posteriormente, se realizó una segunda validación externa con 45 muestras para evaluar el desempeño del modelo final. Para esta separación se empleó un muestreo aleatorio estratificado.

2.4 Adquisición y tratamiento espectral

Los espectros de absorbancia se adquirieron utilizando un espectrómetro NIR (FOSS NIRSystems Modelo 5000-II Opti Probe System) en el intervalo espectral de 1100 - 2500 nm, con una resolución de 2 nm y promediando 64 barridos por espectro. El espectrómetro estaba equipado con un detector infrarrojo InGaAs y presentaba un tiempo de adquisición espectral de 30 s. El análisis se restringió al intervalo espectral de 1300 - 1900 nm, ya que esta región contiene la mayor parte de la información relacionada con los sobretonos del agua. Los espectros de la masa de gelatina y de la cascarilla se adquirieron en modo de reflectancia. Para el contenido de relleno, los espectros se obtuvieron en modo de transmisión utilizando una cubeta para muestras líquidas. El conjunto de datos consistió en 426 espectros registrados mediante el software Vision.

2.5 Red neuronal profunda ensamblada

Inicialmente, se utilizó una DNN (Clasificador) para clasificar los espectros según el tipo de muestra: masa de gelatina, contenido de relleno y cascarilla de la cápsula. Tras esta clasificación, los resultados fueron procesados por tres DNN diferentes (Cuantificadores) utilizadas para calcular el contenido de humedad de cada tipo de muestra. Las EDNN constituyen un enfoque avanzado en el que se combinan múltiples redes neuronales para mejorar la precisión predictiva y la robustez (Cao et al., 2020), , aprovechando las fortalezas de los modelos individuales y reduciendo la probabilidad de errores.

La arquitectura de todas las redes consta de 256 neuronas en la capa de entrada (véase Figura N°2). El Clasificador tenía tres capas ocultas con 128 neuronas cada una y tres neuronas en la capa de salida. El Cuantificador tenía tres capas ocultas con el mismo número de neuronas que el Clasificador y una neurona en la capa de salida. Se compararon el tratamiento de los datos espectrales y los parámetros relacionados con las redes neuronales para evaluar

el rendimiento. El efecto de aplicar el análisis de componentes principales (PCA) se evaluó entrenando una red neuronal con arquitectura reducida.

Se variaron tres optimizadores diferentes: Adam, descenso de gradiente estocástico (SGD) y RMSprop. Las funciones de activación utilizadas fueron unidad lineal rectificada (ReLU), tanh y sigmoide. Las tasas de aprendizaje (0.0001, 0.001 y 0.01) afectan la velocidad a la que el modelo aprende durante el entrenamiento. Se realizaron experimentos con cuatro números diferentes de épocas (500, 1000, 2500 y 5000), dando como resultado un total de 108 modelos distintos ($3 \times 3 \times 3 \times 4$) para cada caso (Mortazi et al., 2023). Se llevaron a cabo pruebas comparativas utilizando datos con y sin aplicación de PCA.

En la siguiente etapa, los modelos más eficaces del clasificador y del cuantificador se combinaron para crear un modelo ensamblado capaz de predecir el contenido de humedad en cualquier punto del proceso de fabricación. Este ensamblaje se denominó red neuronal profunda ensamblada de infrarrojo cercano (NIR-EDNN). La NIR-EDNN es capaz de manejar espectros de masa de gelatina, relleno y cascarilla de cápsula.

Se utilizó un modelo de mínimos cuadrados parciales (PLS) como referencia más simple e interpretable. Este enfoque permite obtener una visión más clara de los factores que influyen en la precisión del modelo, proporcionando un contraste con el modelo de redes neuronales. Se utilizaron el lenguaje Python (versión 3.9.13) y Keras/TensorFlow (versión 2.10) como plataforma de programación para el tratamiento de datos espectroscópicos y la implementación y evaluación de las redes neuronales.

2.6 Evaluación estadística del modelo

El rendimiento de la DNN Clasificadora se evaluó utilizando varias métricas estándar de clasificación: exactitud (accuracy), recall (sensibilidad), especificidad, y puntuación F1. Para la DNN Cuantificadora que predice el porcentaje de humedad, el rendimiento se evaluó utilizando: error cuadrático medio (RMSE), coeficiente de determinación (R^2) y error absoluto medio (MAE). Estas magnitudes miden las desviaciones globales de los datos predichos respecto a los experimentales.

El RMSE proporciona una medida sensible a errores de mayor magnitud, lo que permite identificar desviaciones significativas en la predicción del contenido de humedad. Por su parte, el MAE ofrece una

estimación complementaria basada en el error promedio absoluto, siendo menos influenciado por valores extremos. El coeficiente de determinación (R^2) se utilizó para evaluar el grado de ajuste entre los valores predichos y experimentales. En este estu-

dio, la interpretación conjunta de estas métricas permitió comparar el desempeño de los modelos durante el proceso de optimización, considerando tanto la precisión global como la estabilidad de las predicciones frente a la variabilidad de las muestras.

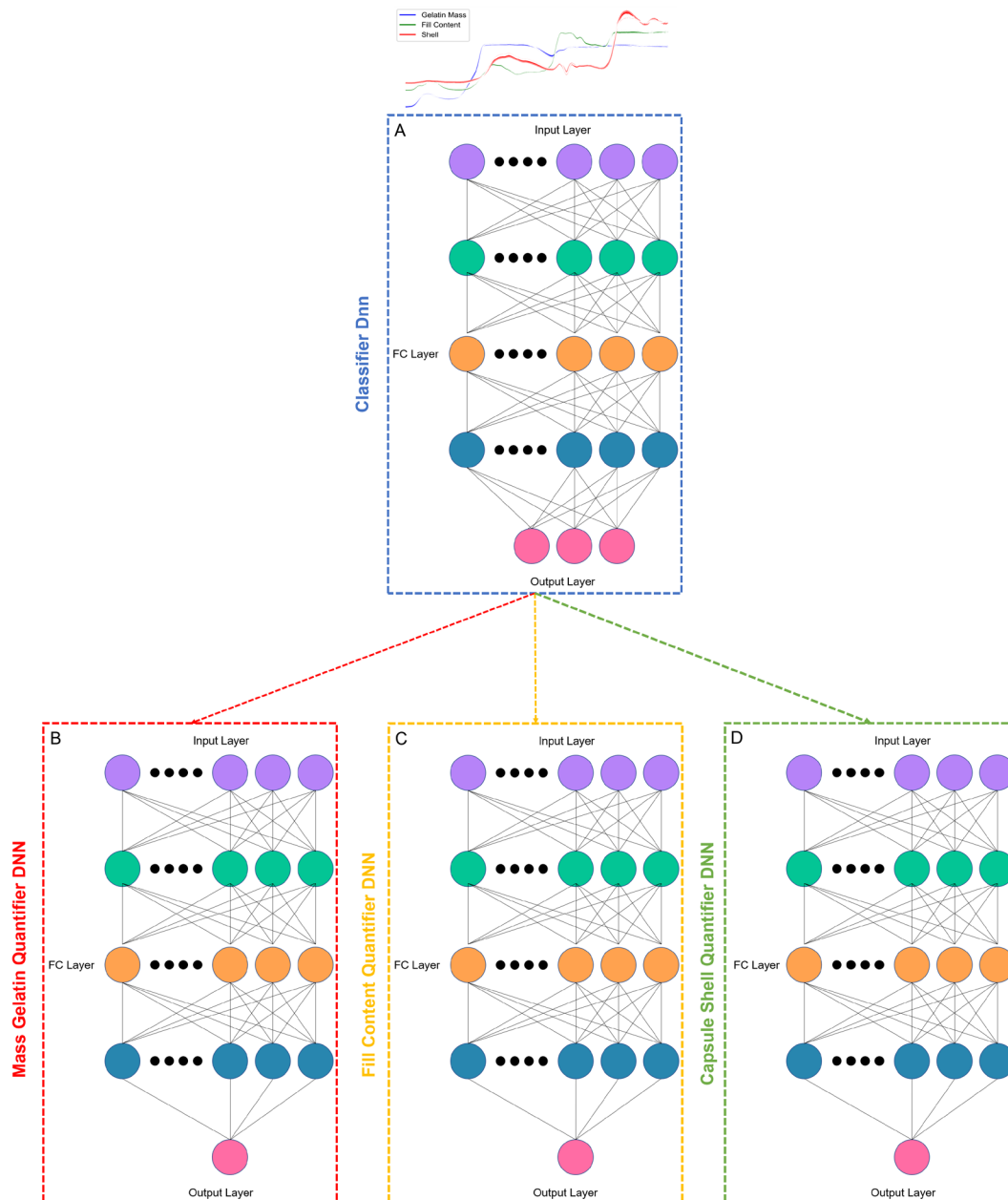


Figura N° 2. Arquitectura de la red neuronal profunda ensamblada de infrarrojo cercano (NIR-EDNN) para la clasificación espectral y el análisis cuantitativo. (A) La red neuronal profunda (DNN) clasificadora es responsable de la clasificación inicial de los datos espectrales de entrada en tres tipos de muestra: masa de gelatina, contenido de relleno y cascarilla de la cápsula. (B) La DNN cuantificadora de masa de gelatina, (C) la DNN cuantificadora de contenido de relleno, y (D) la DNN cuantificadora de cascarilla de la cápsula están diseñadas para calcular el contenido de humedad específico de sus respectivos tipos de muestra después de la clasificación.

2.7 Análisis del espectro infrarrojo y red neuronal interpretable

Tras la obtención de los espectros, se analizaron las regiones de absorción relacionadas con la humedad. Posteriormente, se realizó un PCA para evaluar la viabilidad de la separación de las muestras en función de los espectros y su relación con el contenido de humedad. Finalmente, los modelos DNN fueron analizados e interpretados en términos de medidas de importancia de las variables mediante el método de permutación (Breiman, 2001), con el fin de identificar las regiones espectrales en cada tipo de muestra que podrían tener un efecto significativo en la determinación de la humedad.

3 Resultados y Discusión

3.1 Red neuronal clasificadora DNN

Los modelos clasifican eficazmente los espectros NIR sin pretratamiento PCA para masa de gelatina, contenido de relleno y cascarilla, alcanzando una exactitud casi perfecta, con valores de 1.0 o muy cercanos a 1.0 en el conjunto de prueba. Aunque el PCA se utiliza comúnmente como técnica de reducción de dimensionalidad, los resultados no muestran un impacto significativo del pretratamiento con PCA en las puntuaciones de exactitud (ver Tabla N°2). Esto sugiere que los datos espectrales originales, sin PCA, ya contienen información suficiente para una clasificación precisa.

Tabla N°2. Evaluación del desempeño de los modelos de clasificación DNN.

		1000 épocas			2500 épocas			
		Función de Activación			Función de Activación			
	Optimizador	Ratio de aprendizaje	ReLU	Tanh	Sigmoid	ReLU	Tanh	Sigmoid
Sin PCA		0.0001	1	1	1	1	1	0.65
	Adam	0.001	1	1	1	1	1	1
		0.01	1	1	0.31	1	1	0.31
		0.0001	0.99	1	0.33	1	1	0.33
	SGD	0.001	1	1	0.31	1	1	0.31
		0.01	1	1	0.31	1	1	0.31
		0.0001	1	1	1	1	1	0.65
	RMSprop	0.001	1	1	0.67	1	1	1
		0.01	1	1	0.69	1	0.35	0.65
Con PCA		0.0001	1	1	0.65	1	1	1
	Adam	0.001	1	1	1	1	1	1
		0.01	1	1	0.31	1	0.31	
		0.0001	0.68	1	0.33	0.65	1	0.35
	SGD	0.001	1	1	0.31	1	1	0.31
		0.01	1	1	0.31	1	1	0.31
		0.0001	1	1	0.31	1	1	0.65
	RMSprop	0.001	1	1	1	1	1	0.65
		0.01	1	0.31	0.31	1	0.67	0.31

Abreviaturas: DNN, redes neuronales profundas; PCA, análisis de componentes principales; ReLU, unidad lineal rectificadora; SGD, descenso de gradiente estocástico.

El optimizador Adam supera de manera consistente a SGD y RMSprop en diferentes tasas de aprendizaje y funciones de activación, excepto cuando se combina con la función sigmoide. El optimizador Adam resulta más adecuado para esta tarea de clasificación, ya que permite a los modelos capturar mejor los patrones subyacentes. Esto es esperable, dado que el optimizador Adam es reconocido frecuentemente como el más adecuado para datos espectroscópicos (Ayres *et al.*, 2021). Una tasa de aprendizaje de 0.001 genera mejores resultados independientemente del número de épocas utilizadas en el entrenamiento.

Las funciones de activación ReLU y Tanh producen de manera consistente mayor exactitud en comparación con la función sigmoide. Resultados similares fueron reportados por Chen *et al.* para la discriminación de ácidos aristolóquicos mediante NIRS, atribuyendo el peor rendimiento de la función sigmoide al efecto de saturación. Este comportamiento concuerda con las propiedades conocidas de ReLU, particularmente eficaz para manejar problemas de activación no lineal, y de Tanh, que genera salidas centradas en cero.

3.2 Modelos DNN y EDNN para la predicción de la humedad

La Tabla N°3 muestran los modelos con mejor desempeño que se obtuvieron utilizando el optimizador Adam con la función de activación ReLU, sin pretratamiento de los datos mediante PCA. Para el contenido de relleno, el modelo demostró alta precisión predictiva, con un $R^2 > 0.998$ tanto durante las fases de entrenamiento como de prueba. Los valores de RMSE y MAE fueron bajos: 0.22% p/p y 0.20% p/p durante el entrenamiento, y 0.23% p/p y 0.20% p/p durante la prueba, respectivamente. Estos resultados

destacan la capacidad del modelo para predecir con precisión el contenido de humedad del relleno bajo diferentes condiciones.

En el caso de los modelos de masa de gelatina y cascarilla, ambos mostraron un rendimiento sólido. El modelo de cascarilla alcanzó un $R^2 > 0.999$ durante el entrenamiento y > 0.997 durante la prueba. Los valores de RMSE fueron 0.17 en entrenamiento y 0.39 en prueba, mientras que los valores de MAE fueron 0.15 y 0.30, respectivamente. De manera similar, el modelo de cascarilla presentó un $R^2 > 0.998$ en ambas fases, con valores de RMSE de 0.22 en entrenamiento y 0.24 en prueba, y valores de MAE de 0.19 y 0.21, respectivamente.

Modelos de regresión lineal múltiple y PLS basados en NIRS cuantificaron la humedad de cápsulas duras alcanzando valores de RMSE de 0.09%p/p – 0.4%p/p para concentraciones de 5.56 % p/p - 18.05 % p/p (Berntsson *et al.*, 1997). Aunque los valores de RMSE obtenidos en este estudio son mayores, siguen siendo aceptables dado el rango de calibración más amplio de 10% p/p - 35% p/p (cascarilla) y 36% p/p - 48% p/p (gelatina). Esto demuestra el potencial de los modelos NIRS-DNN para la cuantificación precisa de la humedad en amplias condiciones de relevancia industrial.

La exploración de distintos hiperparámetros reveló que el optimizador Adam superó de manera consistente a los demás, especialmente cuando se combinó con la función de activación ReLU. La capacidad de este optimizador para ajustar dinámicamente las tasas de aprendizaje durante el entrenamiento probablemente contribuyó al rendimiento superior de los modelos. Las tasas de aprendizaje más bajas (0.0001 y 0.001) ofrecieron un rendimiento ligeramente mejor que la tasa de 0.01. El aumento del número

Tabla N°3. Parámetros de bondad de ajuste de los modelos DNN para la predicción de la humedad en la masa de gelatina, el contenido de relleno y la cascarilla obtenidos con el optimizador Adam y la función de activación ReLU sin pretratamiento de datos de PCA.

Muestra	Hiperparámetros	R2*	RMSE	MAE	BIAS	LOD**
Masa de gelatina	5000	> 0.999(0.996)	0.19(0.41)	0.16(0.29)	0.004(0.08)	0.63%
Contenido	5000	>0.999(>0.999)	0.07(0.07)	0.04/0.04	0.003(0.009)	0.23%
Cascarilla	500	0.997(0.997)	0.52(0.58)	0.37(0.47)	0.02(0.07)	1.72%

Abreviaturas: MAE, error absoluto medio; RMSE, error cuadrático medio; R², coeficiente de determinación (R²). a Los valores entre paréntesis corresponden al parámetro de bondad de ajuste del conjunto de prueba.

de épocas mejoró el rendimiento del modelo al incrementar la capacidad para capturar patrones complejos.

Los modelos PLS mostraron buen rendimiento en el conjunto de entrenamiento, particularmente para el contenido de relleno, alcanzando un $R^2 > 0.999$. Sin embargo, los modelos DNN demostraron ser superiores, ya que mantuvieron alta precisión en un amplio rango de concentraciones de humedad y condiciones ambientales, reflejando su robustez. Esta adaptabilidad es esencial para el control preciso de los procesos de fabricación en tiempo real, especialmente en entornos donde las condiciones operativas están sujetas a variabilidad.

El modelo NIR-EDNN se entrenó utilizando los hiperparámetros ajustados de las DNN clasificadora y cuantificadora (ver Figura N° 3). En los conjuntos de entrenamiento y prueba, la EDNN mostró un rendimiento similar al de las redes neuronales individuales. No obstante, para las muestras externas, la EDNN mejoró las predicciones de la NIR-DNN frente a los valores de referencia. Este enfoque de ensamblaje mejoró la comprensión del proceso y permitió el análisis de la humedad utilizando el mismo equipo y modelo, incrementando significativamente la eficiencia y la conveniencia.

Los modelos NIR-EDNN para la predicción del contenido de humedad mostraron precisión de los valores de R^2 , superiores a 0.997 para todos los componentes, demostrando la robustez de los modelos. Los residuos estandarizados se distribuyeron aleatoriamente alrededor de cero y se encontraron dentro del rango de ± 2 desviaciones estándar, indicando la ausencia de sesgo sistemático en las predicciones. Los modelos EDNN mostraron un desempeño ligeramente superior en comparación con los modelos DNN individuales, lo cual es particularmente evidente en la menor variabilidad de las predicciones obtenidas con EDNN (véase Figura N° 3).

3.3 Análisis del espectro infrarrojo y red neuronal interpretable

La espectroscopía NIRS reveló diferencias composicionales significativas entre las muestras de masa de gelatina, contenido de relleno y cascarilla de la cápsula. Este estudio se centró principalmente en el rango espectral de 1300 – 1900 nm, donde se obser-

va de manera prominente el primer sobretono del agua. Esta región es crucial, ya que presenta la mayor variación entre los diferentes materiales analizados. A diferencia de la cascarilla de la cápsula, tanto la masa de gelatina como el contenido de relleno mostraron saturación en las bandas del agua, poniendo de manifiesto diferencias significativas en el contenido de humedad.

Se observaron picos específicos en 1350, 1420 y 1450 nm para la masa de gelatina, el contenido de relleno y la cascarilla de la cápsula, respectivamente. Estas longitudes de onda corresponden a bandas críticas de absorción del agua. El pico a 1350 nm se asocia con el primer sobretono del estiramiento OH, mientras que los picos a 1420 y 1450 nm están relacionados con bandas de combinación del estiramiento y la flexión del OH (Tsenkova et al., 2018). La presencia de estos picos en longitudes de onda ligeramente diferentes indica interacciones de humedad distintas dentro de cada componente del material.

El análisis de componentes principales (PCA) mostró que el PC1 (61% de varianza explicada) separa claramente los tres tipos de muestra en función de su grado de saturación espectral. Los PC2 y PC3 revelaron patrones de agrupamiento adicionales que agrupan las muestras según su composición química (PC2) y contenido de humedad (PC3). El PCA facilitó la reducción de dimensionalidad para evaluar la información clave destinada al entrenamiento posterior de las redes neuronales.

La importancia por permutación para la gelatina, el contenido de relleno y la cascarilla obtenida con el modelo EDNN mostró que, como era de esperar, las regiones que rodean los picos prominentes son las variables con mayor efecto sobre la respuesta del modelo. Cada tipo de muestra resalta subregiones distintas que permiten diferenciarlas. Por ejemplo, en la masa de gelatina, los picos entre 1320 - 1350 nm y 1375 - 1400 nm tienen un efecto significativo en la determinación de la humedad. En la cascarilla, se observan tres picos alrededor de 1350 nm y 1450 nm. En cambio, el contenido de relleno responde principalmente a la absorción alrededor de 1400 nm y por encima de 1500 nm. La EDNN distingue eficazmente las respuestas de cada muestra mediante la discretización de los espectros y la identificación de las regiones clave.

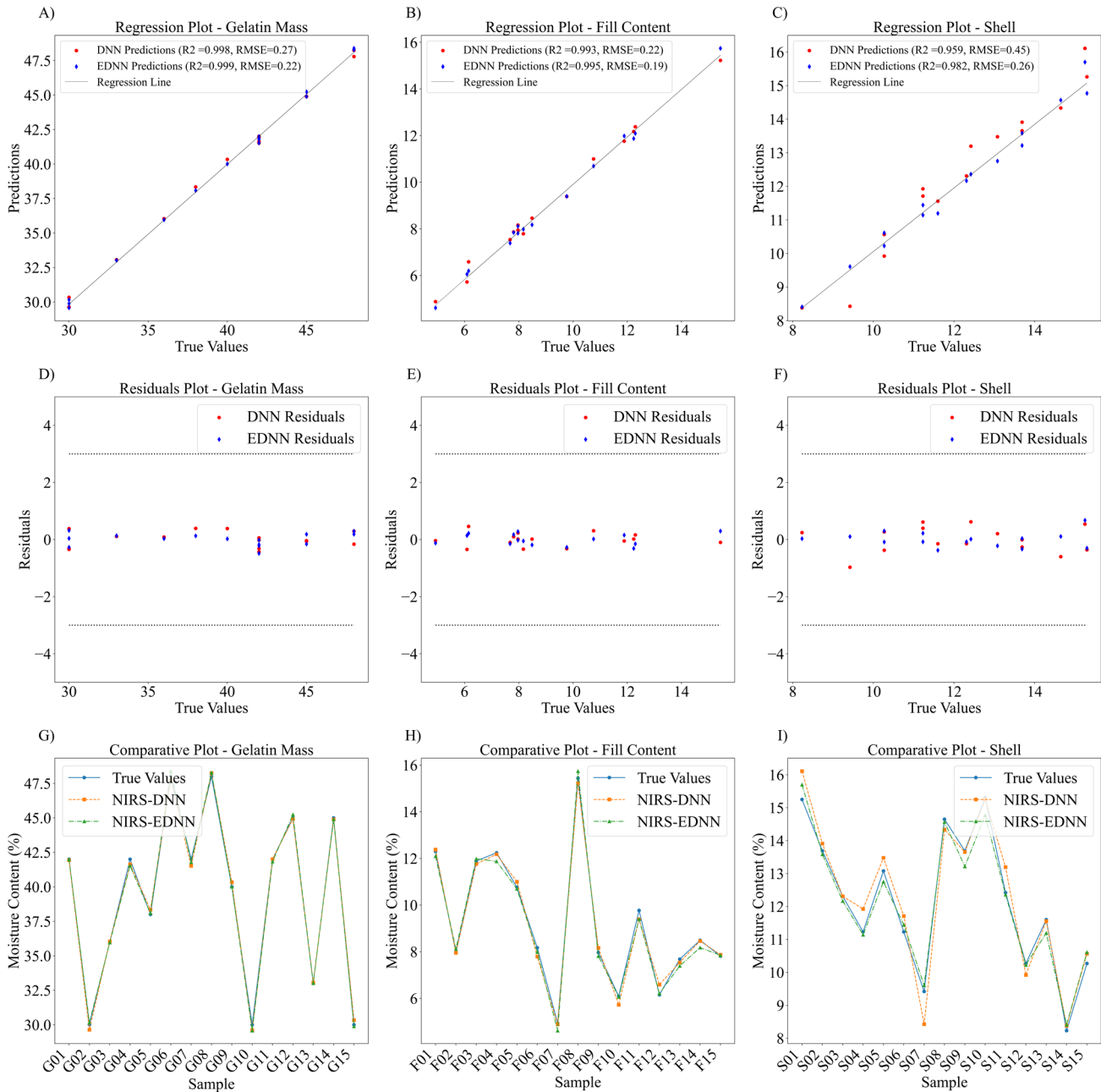


Figura N° 3. Evaluación del rendimiento de los modelos de redes neuronales profundas ensambladas de infrarrojo cercano (NIR-EDNN) para la predicción de humedad. Fila superior: (A) Gráficos de regresión para la masa de gelatina, (B) contenido de relleno y (C) cascarilla. Fila central: (D) Residuos estandarizados para la masa de gelatina, (E) contenido de relleno y (F) cascarilla. Fila inferior: (G) Análisis comparativo del contenido de humedad para la masa de gelatina, (H) contenido de relleno e (I) cascarilla.

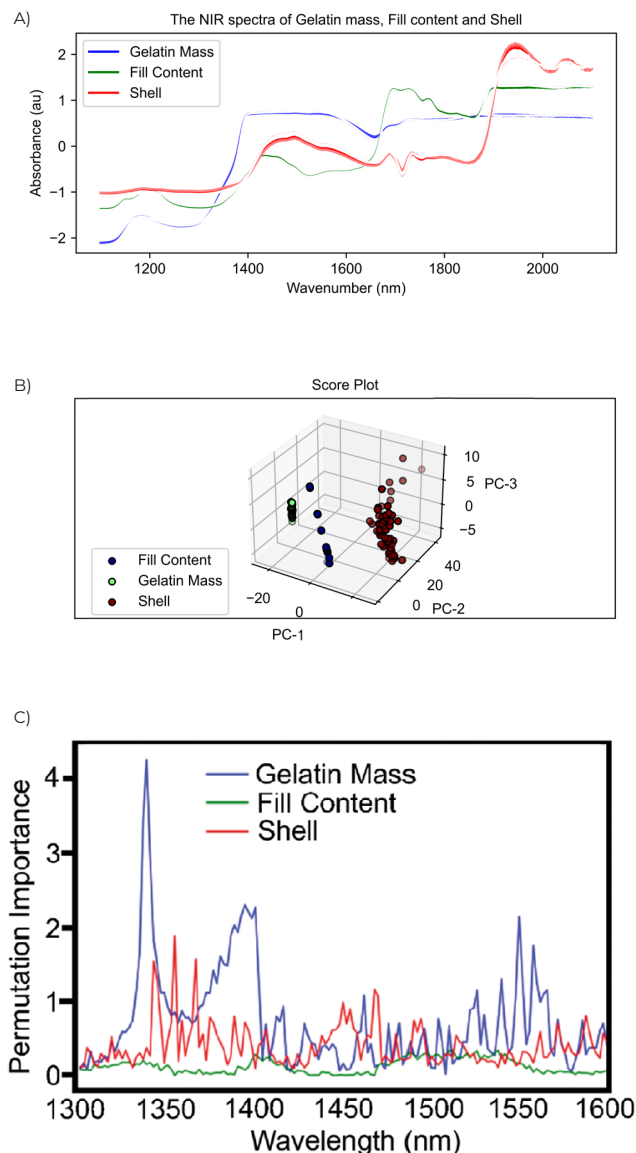


Figura N° 4. (A) Espectros de infrarrojo cercano (NIR) de muestras de masa de gelatina, contenido de relleno y cascarilla. (B) Análisis de componentes principales (PCA) Análisis de datos espectrales NIR: Separación espacial entre muestras de masa de gelatina, contenido de relleno y cascarilla. (C) Importancia de la permutación de la absorbancia asociada a los espectros de infrarrojo cercano (NIR) de diferentes muestras.

Conclusiones

Este trabajo presentó el desarrollo y evaluación de modelos de redes neuronales para la predicción rápida y no destructiva del contenido de humedad en los componentes de cápsulas blandas de gelatina de ibuprofeno (masa de gelatina, contenido de relleno y cascarilla) durante el proceso de fabricación. Los modelos se basan en NIRS acoplada con DNN para la clasificación y cuantificación, combinadas en un modelo ensamblado para mejorar el rendimiento.

Los modelos clasificadores NIRS-DNN mostraron un desempeño excelente al discriminar entre muestras de gelatina, contenido de relleno y cascarilla, con valores de exactitud de hasta el 99% en distintos optimizadores y funciones de activación. Los modelos DNN de cuantificación de humedad también alcanzaron alta precisión, con valores de $R^2 \geq 0.995$ para la masa de gelatina, el contenido de relleno y la cascarilla.

Una ventaja clave del enfoque NIRS-DNN fue el mantenimiento de la precisión en un amplio rango de calibración de 7% – 48%, superando a modelos previamente reportados. El modelo ensamblado (NIR-EDNN) combinó las DNN optimizadas de clasificación y cuantificación, mejorando el rendimiento para muestras externas. Los modelos de redes neuronales permiten optimizar la producción de cápsulas blandas de gelatina mediante la monitorización continua de la humedad, mejorando el control de este parámetro para garantizar la estabilidad y la calidad del producto final.

La adaptabilidad y eficiencia de esta metodología la hacen potencialmente aplicable a cualquier proceso de encapsulación de cápsulas blandas de gelatina a nivel mundial, contribuyendo de forma significativa a la estandarización y optimización global del aseguramiento de la calidad en la fabricación de cápsulas blandas de gelatina. Además, las DNN han ganado una aceptación significativa en diversas aplicaciones quimiométricas debido a su rendimiento demostrado, como se evidencia en este estudio, no solo igualando sino superando el desempeño de los modelos PLS.

Referencias

- Alcalà M, Ropero J, Vazquez R, Romañach RJ. 2009. Use of near-infrared spectroscopy for off-line measurement of pharmaceutical blend uniformity. *J Pharmaceut Sci* 98: 2747 - 2753. <https://doi.org/10.1002/jps.21651>
- Ayres LB, Gomez FJV, Linton JR, Silva MF, Garcia CD. 2021. Taking the leap between analytical chemistry and artificial intelligence: A tutorial review. *Anal Chim Acta* 1161: 338403. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2021.338403>
- Bär D, Debus S, Brzenczek S, Fischer W, Imming P. 2018. Quantification of crystalline and amorphous content in freeze-dried gelatin capsules by near-infrared spectroscopy. *J Pharmaceut Biomed Anal* 151: 209 - 215. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.01.019>
- Berntsson O, Zackrisson G, Östling G. 1997. Determination of moisture in hard gelatin capsules using near-infrared spectroscopy: applications to at-line process control of pharmaceuticals. *J Pharmaceut Biomed Anal* 15: 895 - 900. [https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(96\)02009-2](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(96)02009-2)
- Blanco M, Alcalá M. 2006. Content uniformity and tablet hardness testing of intact pharmaceutical tablets by near infrared spectroscopy: A contribution to process analytical technologies. *Eur J Pharmaceut Sci* 27: 280 - 286. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2005.10.006>
- Breiman L. 2001. Random forests. *Mach Learn* 45: 5 - 32. <https://doi.org/10.1023/A:1010933404324>
- Chen X, Chai Q, Lin N, Li X, Wang W. 2019. 1D convolutional neural network for the discrimination of aristolochic acids and their analogues based on near-infrared spectroscopy. *Anal Meth* 11: 5118 - 5125. <https://doi.org/10.1039/C9AY01531K>
- Cui C, Fearn T. 2018. Modern practical convolutional neural networks for multivariate regression: Applications to NIR calibration. *Chemomet Intellig Lab Syst* 182: 9 - 20. <https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2018.07.008>
- Felton LA, Haase MM, Shah NH, Zhang G, Infeld MH, Malick AW, McGinity JW. 1995. Physical and enteric properties of soft gelatin capsules coated with Eudragit L 30 D-55. *Int J Pharmaceut* 113: 17 - 24. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(94\)00175-X](https://doi.org/10.1016/0378-5173(94)00175-X)
- Gullapalli RP. 2010. Soft gelatin capsules (softgels). *J Pharmaceut Sci* 99: 4107 - 4148. <https://doi.org/10.1002/jps.22151>
- Hu M, Gao R, Suganthan PN, Tanveer M. 2022. A self-organizing deep belief network with adaptive learning rate for classification. *Neurocomputing* 514: 137 - 151. <https://doi.org/10.1016/j.neucom.2022.09.095>
- Jones WJ, Francis JJ. 2000. Softgels: consumer perceptions and market impact relative to other oral dosage forms. *Adv Ther* 17: 213 - 221. <https://doi.org/10.1007/BF02853162>
- Liu Y, Zhou S, Han C, Li W, Liu W, Qiu Z, Chen H. 2021. Convolutional neural network for hyperspectral data analysis and effective wavelengths selection. *Foods* 10: 785. <https://doi.org/10.3390/foods10040785>
- Mishra P, Passos D. 2021. Deep chemometrics: Validation and transfer of a global deep nearinfrared fruit model to use it on a new portable instrument. *Anal Chim Acta* 1163: 338520. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2021.338520>
- Mishra P, Passos D, Marini F, Xu J, Amigo JM, Gowen AA, Jansen JJ, Biancolillo A, Roger JM, Rutledge DN, Nordon A. 2022. Deep learning for near-infrared spectral data modelling: Hypes and benefits. *Trends Anal Chem* 157: 116804. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2022.116804>

- Mortazi A, Cicek V, Keles E, Bagci U. 2023. Self-transfer learning via patches: A prostate cancer triage approach based on bi-parametric MRI. *Front Radiol* 3: 1175473. <https://doi.org/10.3389/fradi.2023.1175473>
- Nazzal S, Wang Y. 2001. Characterization of soft gelatin capsules by thermal analysis. *Int J Pharmaceut* 230: 35 - 45. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(01\)00845-X](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(01)00845-X)
- Nguyen D, Nguyen H, Ong H, Le H, Ha H, Duc NT, Ngo HT. 2022. Ensemble learning using traditional machine learning and deep neural network for diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurosci Rep* 13: 255 - 263. <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2022.08.010>
- Pissinatti R., Oliveira W. P. 2003. Manufacture of controlled release systems from organogels. *Eur J Pharmaceut Biopharmaceut* 55: 313 - 321. [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(03\)00020-9](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(03)00020-9)
- Ropero J, Colon Y, Johnson-Restrepo B, Románach RJ. 2011. Near-infrared chemical imaging slope as a new method to study tablet compaction and tablet relaxation. *Appl Spectroscopy* 65: 459 - 465. <https://doi.org/10.1366/10-06096>
- Schlegel LB, Schubert-Zsilavecz M, Abdel-Tawab M. 2017. Quantification of active ingredients in semi-solid pharmaceutical formulations by near infrared spectroscopy. *J Pharmaceut Biomed Anal* 142: 178 - 189. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.04.038>
- Tsenkova R., Muncan J., Pollner B., Kovacs Z. 2018. Essentials of aquaphotomics and its chemometrics approaches. *Front Chem* 6: 385970. <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00363>
- Ukil A, Bernasconi J, Braendle H, Buijs H, Bonenfant S. 2010. Analysis of ARM-based wireless sensor network performance using ensemble learning. *IEEE Sensors J* 10: 578 - 586. <https://doi.org/10.1109/JSEN.2009.2036628>
- Wataya T, Nakanishi K, Suzuki Y, Kido S, Tomiyama N. 2020. Radiologists with and without deep learning-based computer-aided diagnosis: Comparison of performance and interobserver agreement for characterizing and diagnosing pulmonary nodules/masses. *Jap J Radiol* 38: 907 - 916. <https://doi.org/10.1007/s11604-020-01008-4>
- Wu Y, Parrish C, Micklavzina BL, Suszynski WJ, Woshnak LL, Mitmesser SH, Kumar S, Dutcher CS, Ge H. 2021. Effect of gelatin and glycerol on moisture sorption-desorption behavior of soft gelatin capsules. *Int J Pharmaceut* 601: 120562. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120562>
- Xu J, Mishra P. 2022. Comprehensive evaluation of deep learning and handcrafted feature based approaches for defect detection in apples with hyperspectral imaging. *Anal Chim Acta* 1202: 339668. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2022.339668>
- Yuanyuan C, Zhibin W. 2018. Quantitative analysis modeling of infrared spectroscopy based on ensemble convolutional neural networks. *Chemomet Intellig Lab Syst* 181: 1 - 10. <https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2018.08.001>