



Application Note AN-PAN-1050

Inline-Feuchtigkeitsanalyse in Wirbelschichttrocknern mittels NIR-Spektroskopie

In der pharmazeutischen Industrie ist der Fließbettgranulator/-trockner ein integraler Bestandteil bei der Herstellung von pulverförmigen Arzneistoffen. Die Feuchtigkeit muss innerhalb bestimmter Spezifikationen gehalten werden, um gewisse physikalische Eigenschaften aufrecht zu erhalten, beispielsweise zur Vermeidung des Auseinanderbrechens von Partikeln oder das Zusammenbacken des Schüttguts (Klebrigkeit).

Die derzeitigen Methoden zur Feuchtigkeitsmessung in Pharmazeutika sind langsam und aufwendig, wodurch verzögerte Ergebnisse zu einem mangelhaften Produkt führen können. Die Inline-

Überwachung des Restfeuchtegehalts von Pulvern im Prozess während der Trocknung und Granulierung ist mit der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) einfach möglich.

Diese Process Application Note beschreibt die Inline-Analyse der Feuchtigkeit während des Trocknungsprozesses mit NIRS. Der 2060 The NIR Analyzer von Metrohm Process Analytics bietet eine schnelle, reagenzienfreie und zerstörungsfreie Analyse während des gesamten Prozesses nahezu in Echtzeit. Der Analysator wird dazu mit einer speziell für diese Anwendungen entwickelten Fließbettsonde verwendet.

EINFÜHRUNG

Pulverförmige APIs (Active Pharmaceutical Ingredients) und Hilfsstoffe sind wichtig für die Herstellung pharmazeutischer Formulierungen. Sie sind einfach zu verwenden und ermöglichen eine genaue Dosierung des Wirkstoffs. Außerdem tragen sie zu einer homogenen Formulierung bei. Sie sind von grundlegender Bedeutung für die präzise Abgabe und Wirksamkeit von Arzneimitteln.

Der Wirbelschichttrockner ist ein wesentlicher Bestandteil des Herstellungsprozesses, um feuchten Granulaten oder Partikeln die Feuchtigkeit zu entziehen. Dieser Schritt ist von größter Bedeutung, da er die Stabilität und Haltbarkeit des pharmazeutischen Endprodukts erhöht.

Außerdem hat der Feuchtigkeitsgehalt während der Wirbelschichttrocknung einen erheblichen Einfluss auf die Partikelgröße [1]. Daher ist eine sorgfältige Kontrolle des Feuchtigkeitsgehalts in der Wirbelschichttrocknung bei der Arzneimittelherstellung unerlässlich.

Bei einer Übertrocknung kann das Granulat zerbrechen [2], wodurch feine Partikel entstehen, die sich negativ auf die endgültige Formulierung auswirken können. Wenn das Produkt zu feucht ist, kann es verklumpen. Dies führt zu Fließblockaden und anderen Herstellungsproblemen.

Die manuelle Probenahme führt zu Verzögerungen,

die Probleme verursachen können, wenn kritische Verarbeitungsentscheidungen getroffen werden müssen. Hier ist es entscheidend, den Trocknungsprozess zum optimalen Zeitpunkt zu stoppen. Die Echtzeit-Feuchtigkeitsanalyse in Pulvern kann inline mittels Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) durchgeführt werden. Die NIR-Spektroskopie passt gut in die von der FDA empfohlene Process Analytical Technology (PAT) [3].

NIRS kann die Restfeuchte inline ohne manuelle Eingriffe bestimmen. Dies führt zu einem besseren Prozessverständnis, einer Optimierung und einer genaueren Bestimmung des Trocknungsendes. Die NIRS-Technologie für die Feuchtigkeitskontrolle ist aufgrund ihrer Empfindlichkeit gegenüber der funktionellen Gruppe -OH hervorragend geeignet.

Zunächst ist die Entwicklung eines Kalibrierungsmodells erforderlich, das die NIRS-Ergebnisse ordnungsgemäß mit einer Laborreferenzmethode korreliert. Eine speziell für diesen Zweck entwickelte Wirbelschicht-„Löffel“-Sonde wird direkt in den Trockner eingeführt (Abbildung 1a). Nachdem jedes NIR-Spektrum erfasst wurde, wird der „Löffel“ durch eine Luftspülung, die durch die Öffnungen in der Sondenspitze austritt, für eine neue Probe frei gemacht. Jeder Scan dauert 30 Sekunden, sodass jederzeit eine genaue

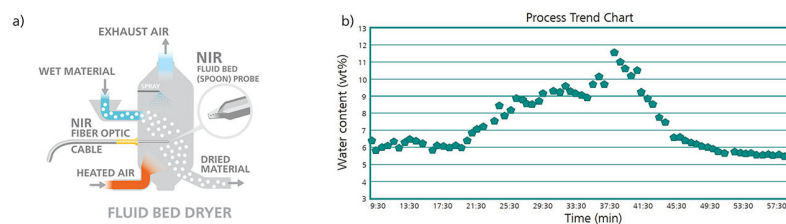


Abbildung 1. (a) Empfohlene Platzierung der NIRS-„Löffel“-Sonde in einem Wirbelschichttrockner. (b) Trenddiagramm des über NIRS ermittelten Wassergehalts im Vergleich zur Zeit.

Verzögerungen bei der Produktfreigabe, die durch das Warten auf Laborergebnisse verursacht werden, können mit der Inline-NIR-Spektroskopie minimiert oder ganz beseitigt werden. Das Ende des Trocknungsprozesses wird bestimmt, wenn sich der Feuchtigkeitsgehalt asymptotisch einem unteren Grenzwert nähert. Der Bediener wird dabei unterstützt, die Entscheidung zu treffen, den Trocknungsvorgang zu beenden, bevor das Produkt beeinträchtigt wird.

Die Ergebnisse des 2060 *The* NIR Analyzer (**Abbildung 2**) können von der speicherprogrammierbaren Steuerung (SPS) des Wirbelschichttrockners verwendet oder in SIPAT (Siemens Industry Process Analytical Technology) für Entscheidungen zur Prozesssteuerung im geschlossenen Regelkreis integriert werden. Die Reduzierung der Aufbereitungsschritte spart den Herstellern Zeit und Geld. Die Verbesserung der Produktqualität kann zu noch höheren Gewinnen führen.

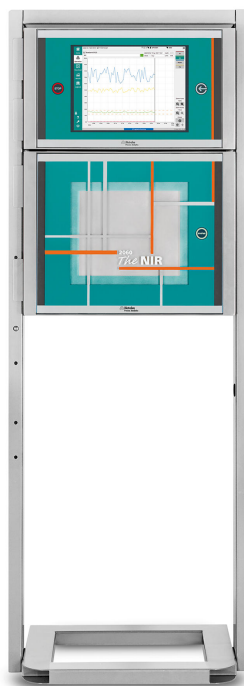


Abbildung 2. 2060 *The* NIR Analyzer von Metrohm Process Analytics.

ANWENDUNG

Verwendeter Wellenlängenbereich: 1100-1650 nm.
Die Inline-Analyse wird mit einer Sonde für diffuse Reflexionsmessung und integrierter Druckluft-

Spülvorrichtung direkt innerhalb des Wirbelschichttrockners ermöglicht.

Tabelle 1. Qualitätskontrollparameter zur Überwachung in einem Wirbelschichttrockner mit NIRS.

Analyt	Konzentration (%)
Feuchtigkeit (H ₂ O)	0–60%

ANMERKUNGEN

Ein robustes und präzises Kalibriermodelle für die NIR-Spektroskopie gewährleistet zuverlässige Analysenergebnisse im Prozess. Dazu werden Proben sowohl mit NIRS als auch mit einer Primäranalytik als Referenzmethode analysiert. Die Proben decken die Prozessvariabilität und den Messbereich ab. Die Erstellung der Kalibriermodelle erfolgt direkt im Prozess und kann in OMNIS sehr leicht durchgeführt

werden. Alternativ übernimmt Metrohm Process Analytics die chemometrische Methodenentwicklung. Voraussetzung für eine robuste Inline-PAT-Messung ist die richtige Auslegung und Platzierung der Sonde im Prozess. Metrohm Process Analytics bietet die richtige Lösung für jede Messaufgabe (Beispiele **Tabelle 2**).

Tabelle 2. Sonden-Lösungen für Ihre NIRS-Messaufgabe.

Sondentyp	Anwendungen	Prozesse	Installation
Reflexionssonde für Feststoffe	Feststoffe (z. B. Pulver, Granulat)	Massenpolymerisation	Direkt in der Prozessleitung (Inline)
	Suspensionen mit > 15 % Feststoffe	Heißschmelzextrusion	Klemmverschraubung oder geschweißter Flansch
Tauchsonden für Flüssigkeiten und Suspensionen	Klare bis leicht streuende Flüssigkeiten	Lösungsphase	Direkt in der Prozessleitung (Inline)
	Schlämme mit < 15 % Feststoffen	Temperatur- und druckgesteuerte Extrusion	Klemmverschraubung oder geschweißter Flansch
Transmissionssondenpaar	Klare bis leicht streuende Flüssigkeiten	Lösungsphase	Direkt in der Prozessleitung oder im Reaktor
	Suspensionen mit < 15 % Feststoffen	Temperatur- und druckgesteuerte Extrusion	In einer Bypass-Leitung
			Klemmverschraubung oder geschweißter Flansch
Reflexionssonde mit Druckluft-Spülung an der Sondenspitze	Feststoffe (z. B. Pulver, Granulat)	Trocknen von Granulaten und Pulvern	Direkt im Wirbelschichttrockner, Reaktor oder der Prozessleitung
	Umgebungen mit variabler Probenmenge		Klemmverschraubung oder geschweißter Flansch

FAZIT

Die Überwachung der Feuchtigkeit in Arzneimitteln mit Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) ist schnell und zerstörungsfrei. Diese Methode gewährleistet eine **Inline-Feuchtigkeitskontrolle** in Wirbelschichttrocknern und verhindert die Beschädigung oder Verklumpung von granulierten Partikeln. Der **2060 The NIR Analyzer** von Metrohm Process Analytics ermöglicht die Analyse in Echtzeit. Dies gibt dem Prozessbetreiber mehr Kontrolle und reduziert Verzögerungen bei der Produktfreigabe. Die Integration von NIRS-Daten in das Prozessleitsystem verbessert das Prozessverständnis und die Produktqualität, was zu höheren Ausbeuten und

Gewinnen führt. Die richtige Kalibrierung und Platzierung der Sonden ist für genaue Ergebnisse unerlässlich. Die Erstellung der Kalibriermodelle erfolgt direkt im Prozess und kann in OMNIS sehr leicht durchgeführt werden. Alternativ übernimmt Metrohm Process Analytics die chemometrische Methodenentwicklung. Die Einführung dieser Technologie steht im Einklang mit der PAT-Initiative der FDA und erhöht die Effizienz der pharmazeutischen Produktion. Insgesamt optimiert NIRS die Trocknungsprozesse in der pharmazeutischen Industrie.

REFERENZEN

1. Fu, H.; Teng, K.; Shen, Y.; et al. Quantitative Analysis of Moisture Content and Particle Size in a Fluidized Bed Granulation Process Using Near Infrared Spectroscopy and Acoustic Emission Combined with Data Fusion Strategies. Rochester, NY June 8, 2023. <https://doi.org/10.2139/ssrn.4473523>.
2. De Leersnyder, F.; Vanhoorne, V.; Bekaert, H.; et al. Breakage and Drying Behaviour of Granules in a Continuous Fluid Bed Dryer: Influence of Process Parameters and Wet Granule Transfer. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2018**, *115*, 223–232. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.01.037>.
3. Aoki, H.; Hattori, Y.; Sasaki, T.; et al. Comparative Study on the Real-Time Monitoring of a Fluid Bed Drying Process of Extruded Granules Using near-Infrared Spectroscopy and Audible Acoustic Emission. *Int. J. Pharm.* **2022**, *619*, 121689. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121689>.

WEITERE NIRS-PHARMAANWENDUNGEN IM PROZESS

- Zusammensetzung aktiver pharmazeutischer Inhaltsstoffe (API)
- Homogenität von Mischungsprozessen (Content Uniformity)
- Reinheit des Lösungsmittels (Lösemittelrecycling)
- Feuchtigkeit in Lyophilisaten

ZUGEHÖRIGE DOKUMENTE

AN-NIR-016 Nahinfrarotspektroskopie zur Überwachung eines Eintopfgranulators

AN-PAN-1048 Inline-Feuchtigkeitsanalyse in einem Granulationsprozess im Pilotmaßstab von NIRS

AN-PAN-1060 Inline-Prozessüberwachung des Feuchtegehalts in Tetrahydrofuran

AB-358 Analyse der Restfeuchtigkeit in einem lyophilisierten pharmazeutischen Produkt durch NIRS

VORTEILE VON NIRS IN PROZESSEN

- Optimierung der Produktqualität und Optimierung der Produktausbeute durch schnelle Reaktionszeiten, weniger Prozessschwankungen.
- Höhere und schnellere **Investitionsrentabilität**.
- Keine manuelle Probenahme erforderlich, dadurch geringere Exposition des Personals gegenüber gefährlichen Chemikalien und geringere Gefahr der Produktkontamination.



CONTACT

Metrohm Schweiz AG
Industriestrasse 13
4800 Zofingen

info@metrohm.ch

GERÄTEKONFIGURATION



2060 The NIR Analyzer

Der **2060 The NIR Analyzer** gehört zur nächsten Generation der Prozess-Spektroskopiegeräte von Metrohm Process Analytics. Mit seinem einzigartigen und bewährten Design liefert er alle *10 Sekunden* genaue Resultate. Er ermöglicht die zerstörungsfreie Analyse von Flüssigkeiten und Feststoffen direkt in der Prozesslinie oder in einem Reaktionsgefäß unter Verwendung von Lichtleitern und Kontaktsonden. Er ist auf den Anschluss von bis zu fünf (5) Sonden und/oder Durchflusszellen ausgelegt. Mithilfe unserer vielseitigen embedded Software können alle fünf Kanäle unabhängig voneinander konfiguriert werden.

Als Teil der **2060-Plattform** bietet der **2060 The NIR Analyzer** ein modulares Konzept und ist in drei weiteren Gerätevarianten erhältlich: **2060 The NIR-R Analyzer**, **2060 The NIR-Ex Analyzer** und **2060 The NIR-REx Analyzer** als Remote- bzw. ATEX-geschützte Version.