



Application Note AN-PAN-1048

Analisi dell'umidità inline in un processo di granulazione su scala pilota da parte di NIRS

La granulazione Top Spray è una tecnica ampiamente utilizzata nell'industria farmaceutica per creare granuli da sostanze umide e in polvere negli essiccatori a letto fluido. È fondamentale mantenere l'umidità residua entro parametri definiti per prevenire la rottura delle particelle o l'aggregazione (appiccicosità) del materiale sfuso. La spettroscopia nel vicino infrarosso (NIRS) consente il monitoraggio in tempo reale dei livelli di umidità residua nelle polveri dopo l'essiccazione.

Questa Application Note al processo fornisce un resoconto dettagliato della valutazione in linea dell'umidità durante un processo di granulazione su scala pilota utilizzando un 2060 *The NIR Analyzer* di Metrohm Process Analytics. Il 2060 *The NIR Analyzer* fornisce un'analisi rapida, priva di reagenti e non distruttiva dell'umidità residua nelle polveri, facilitata da una sonda a letto fluido appositamente studiata per tali applicazioni.

INTRODUZIONE

Durante la granulazione a spruzzo superiore, la polvere viene fluidificata in un essiccatore a letto fluido e una soluzione legante liquida viene spruzzata sul prodotto. Dopo aver spruzzato il liquido nella formulazione e formato il granulo, il prodotto deve essere essiccato al corretto livello di umidità.

Se i granuli sono eccessivamente essiccati, il movimento nel letto fluido può provocarne la frattura (creando particelle fini indesiderate) e può danneggiare la formulazione a causa di cambiamenti di idratazione di alcuni principi attivi ed eccipienti. Se i granuli contengono troppa umidità residua, il prodotto non scorrerà correttamente e potrebbe aggregarsi. Ciò può causare problemi con la lavorazione successiva, incluso un prodotto appiccicoso e instabilità del prodotto durante lo stoccaggio.

I campioni vengono generalmente prelevati dal letto fluido con un ladro di campioni durante la lavorazione e quindi analizzati offline per il contenuto di umidità in un laboratorio. Questo ritardo prima che i risultati dell'analisi siano disponibili all'operatore può far sì che decisioni critiche sulla lavorazione (ad esempio,

determinare quando dovrebbe terminare il processo di essiccazione) vengano prese senza informazioni sull'umidità ottimale del prodotto. Il completamento della granulazione con spruzzatura superiore è spesso basato sul tempo o sulla temperatura del prodotto, non sul contenuto di umidità.

Il processo di essiccazione in un essiccatore a letto fluido può essere rapidamente monitorato in linea utilizzando la tecnologia della spettroscopia nel vicino infrarosso (NIRS). NIRS può aiutare gli operatori a determinare il livello di umidità residua per una migliore comprensione, controllo e determinazione della fine del processo di essiccazione. La **Figura 1b** mostra un grafico di tendenza del contenuto di umidità determinato dal NIRS rispetto al tempo.

Viene utilizzata una sonda a letto fluido appositamente progettata per queste applicazioni con un «cucchiaio» e sfiati di spurgo situati sulla punta della sonda (**Figura 1a**). Dopo aver raccolto ogni spettro NIR, uno spurgo d'aria che esce attraverso le porte della sonda libera il «cucchiaio» per un nuovo campione.

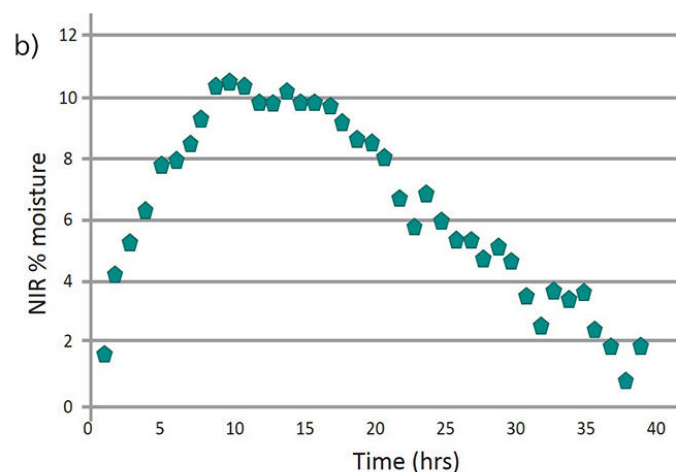
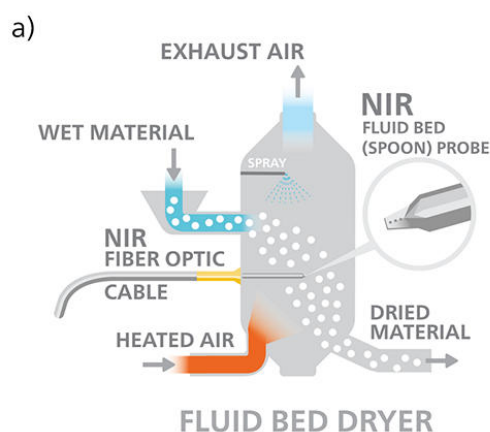


Figure 1. (a) Posizionamento suggerito per la sonda NIR «a cucchiaio» in un essiccatore a letto fluido. (b) Grafico dell'andamento del contenuto di umidità determinato dal NIRS rispetto al tempo.

INTRODUZIONE

La determinazione della fine del processo di essiccazione può essere effettuata quando il livello di umidità si avvicina asintoticamente ad un limite inferiore durante il ciclo di essiccazione. L'operatore viene aiutato a prendere la decisione di terminare l'operazione di essiccazione prima che il prodotto venga danneggiato o degradato. Il ritardo causato dall'attesa dei risultati di laboratorio prima che il prodotto possa essere rilasciato per la successiva lavorazione può essere ridotto al minimo o eliminato. I risultati del 2060 The NIR Analyzer (**Figura 2**) possono essere utilizzati dal controller logico programmabile (PLC) dell'essiccatore a letto fluido o integrati in SIPAT (Siemens Industrial Process Analytical Technology) per decisioni di controllo del processo a circuito chiuso. La riduzione delle fasi di ricondizionamento consente di risparmiare tempo e denaro e il miglioramento della qualità del prodotto può portare a profitti ancora più elevati.

La spettroscopia offre numerosi vantaggi rispetto a molti metodi analitici chimici umidi. NIRS è economico e veloce e consente analisi qualitative e quantitative in situ non invasive e non distruttive. Come metodo di test indiretto, il NIRS è raccomandato in **tutte le principali farmacopee** (ad es. Ph. Eur. 2.2.40, USP <1119>) e si adatta perfettamente al contesto dell'elaborazione continua e all'iniziativa Process Analytical Technology (PAT) di la FDA.

Metrohm Process Analytics offre diverse versioni di 2060 The NIR Analyzers che soddisfano standard elevati di precisione della lunghezza d'onda, riproducibilità e rumore fotometrico. Numerosi standard di riferimento e software di facile utilizzo facilitano la verifica dei requisiti strumentali specificati nelle farmacopee.

La versione farmaceutica del software Vision è completamente convalidata e conforme a **21 CFR Parte 11**. Metrohm Process Analytics offre anche

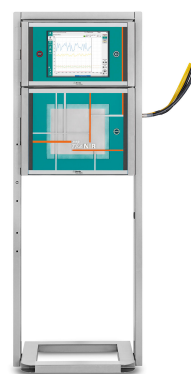


Figure 2. 2060 The NIR Analyzer con cavo in fibra ottica.

documentazione IQ/OQ completa e certificazione delle prestazioni dello strumento. I parametri documentati garantiscono che lo strumento funzioni correttamente.

Nel software è possibile sviluppare metodi di analisi di routine per includere metodi di analisi qualitativa e quantitativa. Sono inoltre implementati grafici di tendenza personalizzati per il monitoraggio visivo in tempo reale e il controllo elettronico del processo.

APPLICAZIONE

Intervallo di lunghezze d'onda utilizzato: 1100–1650 nm. L'analisi in linea è possibile utilizzando una sonda a riflettanza a microinterazione con spurgo sulla

punta di raccolta direttamente nell'essiccatore a letto fluido.

Tabella 1. Parametri da monitorare in un essiccatore a letto fluido.

Analita	Concentrazione (%)
Umidità (H ₂ O)	0–60%

NOTE

Un metodo di riferimento deve essere ancora in uso. Una gamma appropriata di campioni che coprano la variabilità del processo dovrebbe essere analizzata con entrambi i metodi per costruire un modello NIRS accurato. Vengono effettuate correlazioni con le specifiche del

processo. La sonda NIRS corretta deve essere posizionata in situ in modo da garantire un contatto sufficiente del campione con la finestra della punta della sonda. La corretta progettazione della sonda e il corretto posizionamento nell'attrezzatura di processo sono di grande importanza.

Tabella 2. Soluzioni dedicate per le tue esigenze di campionamento NIRS.

Tipo di sonda	Applicazioni	Processo	Installazione
Sonda di riflettanza a microinterazione	Solidi (ad esempio polveri, granuli)	Polimerizzazione in massa	Diretto nella linea di processo
	Liquami con >15% di solidi	Estrusione a caldo	Raccordo a compressione o flangia saldata
Sonda ad immersione a microinterazione	Liquidi trasparenti o dispersi	Fase risolutiva	Diretto nella linea di processo
	Liquami con <15% di solidi	Estrusione a temperatura e pressione controllate	Raccordo a compressione o flangia saldata
Coppia di sonde a microtrasmissione	Liquidi trasparenti o dispersi	Fase risolutiva	Diretto nella linea di processo o nel reattore
	Liquami con <15% di solidi	Estrusione a temperatura e pressione controllate	In un ciclo di flusso laterale
			Raccordo a compressione o flangia saldata
Sonda a riflettanza a microinterazione con spurgo sulla punta di raccolta	Solidi (ad esempio polveri, granuli)	Essiccazione di granuli e polveri	Direttamente nell'essiccatore a letto fluido, nel reattore o nella linea di processo
	Ambienti in cui la quantità di campione varia		Raccordo a compressione o flangia saldata

CONCLUSIONE

In conclusione, l'implementazione dell'analisi in linea con un 2060 *The NIR Analyzer* di Metrohm Process Analytics rivoluziona l'analisi dell'umidità nella granulazione farmaceutica. Questo approccio di

analisi spettroscopica in linea garantisce il mantenimento di livelli di umidità ottimali durante l'asciugatura, prevenendo problemi come la rottura delle particelle o l'aggregazione.

ALTRE APPLICAZIONI NIRS DI PROCESSO LEGATE AL SETTORE FARMACEUTICO

- Contenuto di ingredienti farmaceutici attivi (API).
- Omogeneità della miscela / Uniformità del contenuto
- Purezza del solvente
- Umidità nei prodotti liofilizzati

DOCUMENTI CORRELATI

[AN-NIR-016 Spettroscopia nel vicino infrarosso per il monitoraggio del granulatore a contenitore singolo](#)

[AB-358 Analisi dell'umidità residua in un prodotto farmaceutico liofilizzato mediante NIRS](#)

[AN-PAN-1050 Analisi dell'umidità in linea negli essiccatori a letto fluido mediante spettroscopia nel vicino infrarosso](#)

BENEFICI PER NIRS IN PROCESSO

- Ottimizza la qualità del prodotto e aumenta i profitti grazie a tempi di risposta rapidi alle variazioni del processo.
- Ritorno sull'investimento maggiore e più rapido.
- Non è necessario alcun campionamento manuale, quindi minore esposizione del personale a sostanze chimiche pericolose.



CONTACT

Metrohm Italiana Srl
Via G. Di Vittorio, 5
21040 Origgio (VA)

info@metrohm.it

CONFIGURAZIONE



2060 The NIR Analyzer

Lo strumento **2060 The NIR Analyzer** rappresenta la prossima generazione degli strumenti per spettroscopia di processo prodotti da Metrohm Process Analytics. Con il suo design unico e comprovato, curato in ogni minimo dettaglio, garantisce risultati precisi ogni *10 secondi*. Può essere utilizzato per l'analisi non distruttiva di liquidi e solidi direttamente nella linea di processo o in un recipiente di reazione utilizzando sonde a contatto e a fibre ottiche. È stato progettato per permettere di collegare fino a cinque (5) sonde e/o celle di flusso. Tutti e cinque i canali sono configurabili indipendentemente l'uno dall'altro con il versatile software brevettato, integrato.

In quanto parte di **2060 Platform**, **2060 The NIR Analyzer** è stato concepito in modo modulare ed è disponibile in altre tre versioni: **2060 The NIR-R Analyzer**, **2060 The NIR-Ex Analyzer** e **2060 The NIR-REx Analyzer**.