



Application Note AN-PAN-1050

近赤外分光法による流動層乾燥機内のインライン水分分析

製薬業界において、流動層造粒・乾燥機は粉体製造工程における重要な工程の一つです。残存水分は、粒子の破碎や粉体の固着(粘着)を防ぐために、所定の規格値内に維持する必要があります。

現在、製薬分野における水分測定の従来手法は時間がかかり、操作も煩雑であるため、製品の損傷や劣化を引き起こす可能性があります。乾燥後の粉体の残存水分をインラインでリアルタイムにモニタリングすることは、近赤外分光法(NIRS)を用いることで

可能です。

本プロセスアプリケーションノートでは、乾燥工程における近赤外分光法(NIRS)を用いたインライン水分分析について詳述しています。メトローム プロセス アナリティクスの2060 NIRアナライザーは、粉体の水分を迅速かつ試薬不要で非破壊的に分析することが可能です。本アナライザーは、これらの用途に特化した流動層用プローブと併用して使用されます。

はじめに

粉末状の有効成分(API)および賦形剤は、製薬処方において重要な役割を果たしています。これらは取り扱いが容易であり、正確な投与量の調整を可能にします。さらに、一貫した処方の実現にも寄与しており、正確な薬物送達および治療効果の達成に不可欠な要素となっています。

流動層乾燥機は、湿った造粒物や粒子から水分を除去する製造工程において不可欠な装置です。この工程は、最終的な医薬品の安定性および保存期間を向上させるために非常に重要な役割を果たしています。

さらに、流動層乾燥工程における水分含有量は粒子

径に大きな影響を及ぼします[1]。したがって、製薬製造においては流動層乾燥機内の水分レベルを厳密に管理することが不可欠です。

過剰な乾燥が発生すると、造粒物が破碎しやすくなり[2]、細粒が生成されることで最終製剤に悪影響を及ぼす可能性があります。一方で、水分が多すぎる場合には、造粒物が凝集して固まりやすくなります。これにより、流動の障害やその他の製造上の問題が生じることがあります。

粉体の水分含有量は、一般的に時間のかかるオフラインの実験室技術によって測定されます。多くの場合、プロセスからシーフサンプラー(粉体用サンプル治具)を用いて物理的に採取した後、乾燥減量法(10~30分程度)により測定されます。

手作業によるサンプリングは遅延を招き、重要な処理上の判断を下す際に問題を引き起こす可能性があります。この場合、乾燥プロセスを最適な時点で停止させることが重要です。

粉体のリアルタイム水分分析は、近赤外分光法(NIRS)を用いてインラインで実施することが可能で

す。近赤外分光法は、FDAが推奨するプロセス分析技術(PAT)イニシアチブに適合しています[3]。

近赤外分光法(NIRS)は、手動による介入を必要とせずにインラインで残存水分を測定することが可能です。これにより、プロセスの理解と最適化が促進され、乾燥終了のより正確な判定が可能となります。NIRS技術は、水酸基(-OH官能基)に対する高い感度を有しているため、水分管理に非常に適しています。

NIRSの結果をラボの参照法と適切に相関させる校正モデルの開発が不可欠です。この目的のために特別に設計された流動床用「スプーン」プローブを乾燥機に直接挿入します(図1a)。データ収集後、内蔵ポートからプローブ先端をエアパージし、「スプーン」を洗浄にして新しいサンプルを採取します。各スキャンは30秒で完了するため、乾燥プロセスの正確なスナップショットをいつでも取得できます(図1b)。

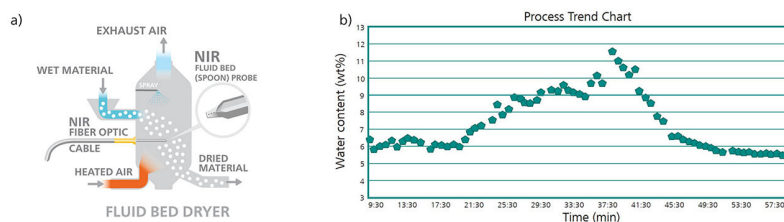


図 1. (a) 流動層乾燥機におけるNIRS「スプーン」プローブの設置例 (b) NIRSによって測定された水分含有量の経時変化グラフ

インラインNIRS分析により、検査結果を待つことによる製品リリースの遅延を最小限に抑え、あるいは完全に排除することができます。乾燥工程の終了は、水分レベルが下限値に漸近した時点で判定されます。これにより、オペレーターは製品が損傷または劣化する前に乾燥工程を終了する判断を下すことができます。

2060 NIRアナライザー(図2)の出力は、流動床乾燥

機のプログラマブルロジックコントローラー(PLC)で使用したり、SIPAT(Siemens Industry Process Analytical Technology)に統合して閉ループプロセス制御の判断に利用したりできます。再処理工程の削減により、お客様は時間とコストを節約できます。製品品質の向上は、さらなる利益の増加につながります。

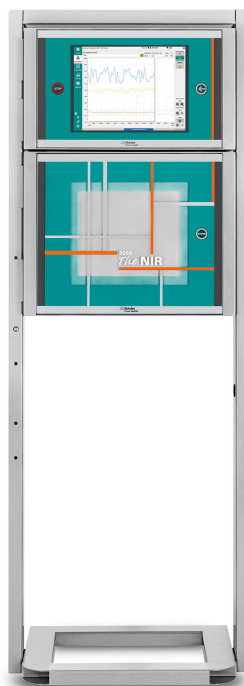


図 2. メトローム プロセス アナリティクス 2060 NIRアナライザー

アプリケーション

使用波長範囲:1100～1650 nm。マイクロインタラクタンス反射型プローブを用い、収集先端部のパー

ジ機能を備えた装置により、流動層乾燥機内で直接インラインNIRS分析を行うことが可能です。

表1.流動層乾燥機においてモニタリングすべきパラメータ

分析項目	濃度 [%]
水分 (H ₂ O)	0-60%

注目点

主要な参照法は引き続き使用する必要があります。正確なNIRSモデルを構築するには、プロセス変動をカバーする適切な範囲のサンプルを両方の方法で分析する必要があります。プロセス仕様との相関関係が求められます。適切なNIRSプローブは、プローブ先端のウィンドウ

部が十分にサンプルと接触するように、現場で正しく設置されなければなりません。適切なプローブ設計とプロセス装置内への正確な設置は極めて重要です。その他のNIRSプローブの種類については、表2をご参照ください。

固体(例:粉末、顆粒)

表2 用途別サンプリング向け専用プローブ一覧

プローブタイプ	アプリケーション	プロセス(工程)	設置方法
マイクロインタラクタンス反射型プローブ	固体(例:粉末、顆粒)	バルク重合	プロセスラインへの直接挿入
	固形分が15%を超えるスラリー	ホットメルト押出成形	圧縮継手、溶接フランジ
マイクロインタラクタンス浸漬型プローブ	透明液体から光散乱液体まで	溶液状態	プロセスラインへの直接挿入
	固形分が15%未満のスラリー	温度・圧力制御型押出成形	圧縮継手、溶接フランジ
マイクロ透過型プローブ対	透明液体から光散乱液体まで	溶液状態	プロセスラインや反応容器内への直接挿入
	固形分が15%未満のスラリー	温度・圧力制御型押出成形	循環ループへの挿入
			圧縮継手、溶接フランジ
収集先端部にパージ機能を備えたマイクロインタラクタンス反射型プローブ		粉末、顆粒の乾燥	流動層乾燥機への直接挿入
	サンプル量に変動がある環境		圧縮継手、溶接フランジ

参考文献

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>.

製薬業界におけるその他のプロセスNIRS適用事例

- 有効成分含量(API含量)
- 溶媒純度
- 混合均一性 / 含量均一性

関連アプリケーション

[AN-NIR-016 Near-infrared spectroscopy for monitoring a single-pot granulator](#)

[AN-PAN-1048 Inline moisture analysis in a pilot](#)

[scale granulation process by NIRS](#)

[AB-358 Analysis of residual moisture in a lyophilized pharmaceutical product by NIRS](#)

プロセス用近赤外分析計のメリット

- プロセス変動に迅速に対応することで製品品質を最適化し、利益を向上させる
- 投資対効果の向上と迅速な回収
- 手動サンプリングが不要であるため、作業員の危険化学物質への曝露リスクが軽減



CONTACT

メトロームジャパン株式会
社
143-0006 東京都大田区平
和島6-1-1
null 東京流通センター アネ
ックス9階

metrohm.jp@metrohm.jp

システム



2060 The NIR Analyzer

2060 *The NIR Analyzer* は、Metrohm Process Analytics 製の次世代プロセス分光分析計です。その独自で定評のある完全な設計により、10 秒ごとに正確な結果を出します。この装置は、光ファイバーまたは接触式プローブを用いた、プロセスラインまたは反応容器における直接液体または固形物の非破壊分析を提供します。五 (5) つまでのプローブおよび/またはフローセルを接続できるように設計されています。弊社独自開発の多機能な組込ソフトウェアを使用して、5 つのチャンネルをすべて互いに独立して設定することができます。

2060 プラットフォームの一部として、2060 *The NIR Analyzer* はモジュール式コンセプトを有し、他の三つのバージョンで使用可能です: 2060 *The NIR-R Analyzer*、2060 *The NIR-Ex Analyzer*、および 2060 *The NIR-REx Analyzer*です。