



Application Note AN-PAN-1048

Inline-Feuchtigkeitsanalyse in einem Granulationsprozess mit NIR-Spektroskopie

Die Sprühgranulation ist eine in der pharmazeutischen Industrie weit verbreitete Technik zur Herstellung von Granulaten aus feuchten, pulverförmigen Substanzen in Wirbelschichttrocknern. Dabei ist es von entscheidender Bedeutung, die Restfeuchte innerhalb definierter Parameter zu halten, um ein Brechen der Partikel oder ein Verklumpen (Kleben) des Schüttguts zu verhindern bzw. bestimmte physikalische Eigenschaften des Produkts zu erhalten. Die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) ermöglicht die

Echtzeitüberwachung der Restfeuchte in Pulvern während und nach der Trocknung. Diese Process Application Note beschreibt die Inline-Bestimmung des Feuchtegehalts während eines Granulationsprozesses im Pilotmaßstab mit dem 2060 The NIR Analyzer von Metrohm Process Analytics. Der 2060 The NIR Analyzer ermöglicht eine schnelle, reagenzienfreie und zerstörungsfreie Analyse der Restfeuchte in Pulvern und Granulaten, die durch eine speziell auf solche Anwendungen optimierte Wirbelschichtsonde unterstützt wird.

EINFÜHRUNG

Bei der Sprühgranulation wird das Pulver in einem Wirbelschichttrockner fluidisiert und eine flüssige Bindemittellösung auf das Produkt aufgesprüht. Nachdem die Flüssigkeit in die Formulierung gesprüht und das Granulat geformt wurde, muss das Produkt auf den optimalen Feuchtigkeitsgrad getrocknet werden, um bestimmte physikalische und chemische Eigenschaften zu erzielen. Wird das Granulat zu stark getrocknet, d.h. übertrocknet, kann die Bewegung im Wirbelschichttrockner zu einem Bruch des Granulats führen (wodurch unerwünschte feinere Partikel entstehen) und die Formulierung aufgrund von Hydratationsänderungen bei einigen Wirk- und Hilfsstoffen beschädigt werden. Enthält das Granulat eine zu hohe Restfeuchtigkeit, kann das Produkt verklumpen. Dies kann bei der anschließenden Verarbeitung zu Problemen führen, beispielsweise schlechte Schütteeigenschaften und Produktinstabilität während der Lagerung.

Traditionell werden während der Verarbeitung mit einem Probenehmer Proben aus dem Wirbelbett entnommen und dann offline in einem Labor auf den Feuchtigkeitsgehalt analysiert. Dieses Vorgehen bedeutet eine verzögerte Bereitstellung der Analyseergebnisse, wodurch nächste Verarbeitungs-

und Prozessschritte ebenso verzögert oder gar nicht getroffen werden (z.B. die Festlegung des Endpunkts der Trocknung oder eine Nachregelung). Entscheidungen über das Ende der Sprühgranulation werden häufig ohne optimale Informationen über die Produktfeuchte getroffen, sondern auf Grundlage der Zeit oder Produkt-bzw. Ablufttemperatur. Der Trocknungsprozess in einem Wirbelschichttrockner kann mithilfe der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) nahezu in Echtzeit inline überwacht werden. NIRS kann den Bediener auf Grundlage der Inline-Feuchtebestimmung unterstützen, den Prozess besser zu verstehen, zu kontrollieren und das Ende des Trocknungsprozesses zu bestimmen. **Abbildung 1b** zeigt ein Trenddiagramm des mit NIRS ermittelten Feuchtegehalts über die Zeit. Es wird eine speziell für diese Anwendungen entwickelte Wirbelschichtsonde mit einem "Löffel" zum Auffangen der Probe und Spülöffnungen für Druckluft an der Sondenspitze verwendet (**Abbildung 1a**). Nach jeder Aufnahme und automatisierten Auswertung des NIR-Spektrums wird die Sonde durch einen Druckluftstoß über die Öffnungen an der Sonde gereinigt. Anschließend ist die Sonde bereit für eine neue Analyse.

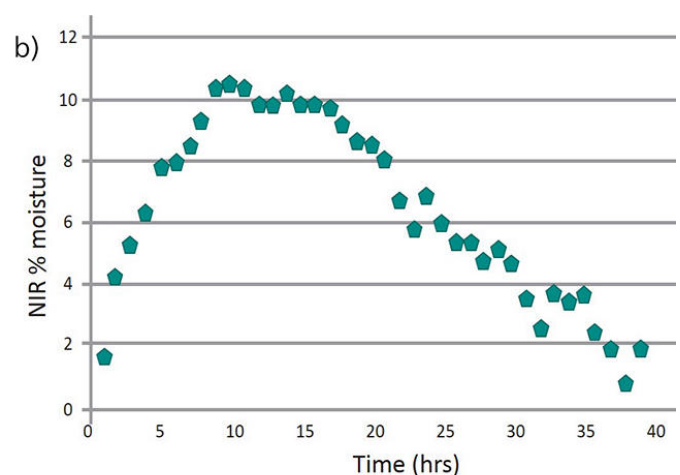
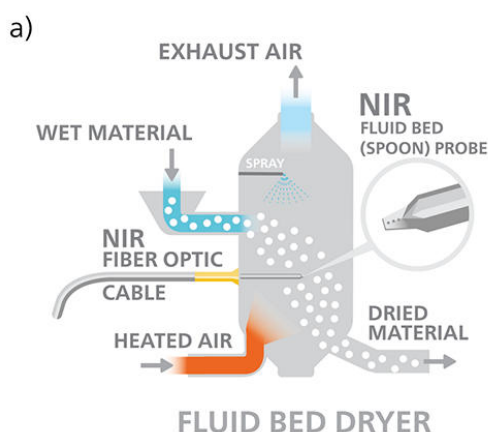


Abbildung 1. (a) Vorgeschlagene Platzierung der NIR-"Löffel"-Sonde in einem Wirbelschichttrockner. (b) Trenddiagramm des mittels NIRS bestimmten Feuchtigkeitsgehalts in Abhängigkeit von der Zeit.

Das Ende des Trocknungsprozesses wird bestimmt, wenn sich der Feuchtigkeitsgehalt während des Trocknungszyklus asymptotisch einem unteren Grenzwert nähert. Der Bediener wird bei der Entscheidung unterstützt, den Trocknungsvorgang zu beenden, bevor das Produkt übertrocknet wird. Durch die Zeitersparnis und Echtzeitregelung des Prozesses werden Energiekosten und Wartezeiten erheblich reduziert und der Produktionsdurchsatz erhöht. Die Ergebnisse des 2060 The NIR Analyzer (**Abbildung 2**) können von der speicherprogrammierbaren Steuerung (SPS) des Wirbelschichttrockners verwendet oder in SIPAT (Siemens Industrial Process Analytical Technology) integriert werden, um Entscheidungen zur Prozesssteuerung nahezu in Echtzeit zu treffen. Die Reduzierung der Aufbereitungsschritte spart sowohl Zeit als auch Geld, und die Verbesserung der Produktqualität kann zu höheren Ausbeuten und Gewinnen führen.

Die Spektroskopie bietet zahlreiche Vorteile gegenüber vielen nasschemischen Analysemethoden. NIRS ist wirtschaftlich, schnell und ermöglicht qualitative und quantitative In-situ-Analysen, die nicht invasiv, sondern zerstörungsfrei sind. Als indirekte Testmethode wird NIRS in **allen wichtigen Pharmakopöen** empfohlen (z.B. Ph. Eur. 2.2.40, USP <1119>) und passt perfekt in den Kontext der Process Analytical Technology (PAT) Initiative der FDA.

Der 2060 The NIR Analyzer von Metrohm Process Analytics erfüllt die hohen Anforderungen an Wellenlängenpräzision, Reproduzierbarkeit und photometrischem Rauschen. Rückverfolgbare, zertifizierte Standards und eine benutzerfreundliche Software erleichtern die Überprüfung der in den Pharmakopöen festgelegten Geräteanforderungen.

Die pharmazeutische Version der OMNIS Software ist vollständig validiert und konform mit **21 CFR Part 11**. Metrohm Process Analytics bietet zusätzlich eine vollständige IQ/OQ-Dokumentation und eine

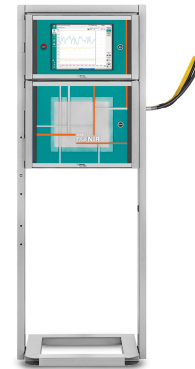


Abbildung 2. 2060 The NIR Analyzer Lichtleiteranschluss für die Inline-Sonde.

Performance Qualification des 2060 The NIR Analyzer an. Dokumentierte Parameter garantieren, dass das Gerät ordnungsgemäß arbeitet. Innerhalb der OMNIS Software werden qualitative und quantitative Analysenmethoden entwickelt und für die automatisierte Prozessanalytik bereitgestellt. Benutzerdefinierte Trenddiagramme für die visuelle Echtzeitüberwachung der Analysen sind ebenso implementiert wie die hardwareseitige Geräteüberprüfung in festgelegten Intervallen (Predictive Maintenance und Vitaldatenverfügbarkeit).

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. Zu überwachende Parameter in einem Wirbelschichttrockner.

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 streuende Flüssigkeiten	Lösungsphase	Direkt in der Prozessleitung (Inline)
	Suspensionen mit <15 % Feststoffen	Temperatur- und druckgesteuerte Extrusion	Klemmverschraubung oder geschweißter Flansch
Transmissionssondenpaar	Klare bis streuende Flüssigkeiten	Lösungsphase	Direkt in die 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

Der 2060 *The NIR Analyzer* von Metrohm Process Analytics ermöglicht die robuste und präzise Feuchtebestimmung in der pharmazeutischen Granulation durch beste Spektrometer-Eigenschaften und die optimale Auslegung der Messstelle über die

Wirbelschicht-Sonde. Dieser Ansatz der Inline-Analyse mittels NIRS stellt sicher, dass während der Trocknung ein optimale Endproduktfeuchte eingehalten wird, wodurch sich Energie, Kosten und Produktionszeiten erheblich einsparen lassen.

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

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

AN-PAN-1050 Inline-Feuchtigkeitsanalyse in Wirbelschichttrocknern mittels Nahinfrarotspektroskopie

VORTEILE FÜR NIRS IN BEARBEITUNG

- 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 Inula
Shuttleworthstraße 25
1210 Wien

office@metrohm.at

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.