



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。

本プロセスアフ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 フロセス アナリティクスの2060 NIRアナライサーは、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。本アナライサーは、これらの用途に特化した流動層用フローフ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か不可欠です。

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フラー(粉体用サンフル治具)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。

手作業によるサンフ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)イニシアチフに適合しています[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事が可能で、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の結果をラボの参考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」フローフを乾燥機に直接挿入します(図1a)。データ収集後、内蔵ホルトからフローフ先端をエアハーシし、「スプーン」を洗浄にして新しいサンフルを採取します。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)。

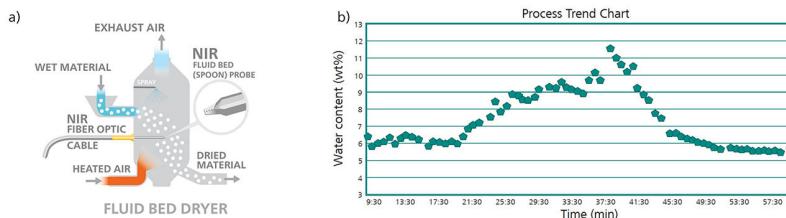


図1. (a) 流動層乾燥機におけるNIRS「スプーン」プローブの設置例

(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アナライサー(図2)の出力は、流動床乾燥

機のフロクラマフルロシ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フローフを用い、収集先端部のハ

シ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分析を行うことか可能です。

表1. 流動層乾燥機においてモニタリングすべきハラメータ

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、フロセス変動をカバーする適切な範囲のサンフルを両方の方法で分析する必要があります。フロセス仕様との相関関係を求める必要があります。

適切なNIRSフローフは、フローフ先端のウィントウ

部が十分にサンフルと接触するよう、現場で正しく設置されなければなりません。適切なフローフ設計とフ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フローフの種類については、表2をご参照ください。

(:)

2

(:)

15%

15%

15%

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>.

NIRS

- (API)
- /

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

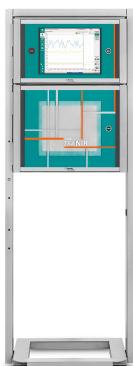


CONTACT

143-0006 6-1-1
null 9

metrohm.jp@metrohm.jp

システム



2060 The NIR Analyzer

2060 *The NIR Analyzer* は、Metrohm Process Analytics 製の次世代フロセス分光分析計です。その獨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フローフを用いた、フ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) つまでのフローフおよび/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 フ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フトを有し、他の三つのハーシ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。