



Application Note AN-PAN-1050

Análisis de humedad en línea en secadores de lecho fluido mediante espectroscopia de infrarrojo cercano

En la industria farmacéutica, el granulador/secador de lecho fluido es un punto integral en la fabricación de materiales en polvo. La humedad residual debe mantenerse dentro de ciertas especificaciones para evitar la fractura de las partículas o el apelmazamiento (pegajosidad) del material a granel. Los métodos actuales de medición de la humedad en productos farmacéuticos son lentos y engorrosos, lo que puede dar lugar a productos dañados o degradados. La espectroscopia de infrarrojo cercano (NIRS) permite

controlar en línea el contenido de humedad residual de los polvos tras el secado. Esta nota de aplicación de proceso detalla el análisis en línea de la humedad durante el proceso de secado con NIRS. El analizador NIR 2060 de Metrohm Process Analytics ofrece un análisis rápido, no destructivo y sin reactivos de la humedad en polvos. El analizador puede utilizarse con una sonda de lecho fluido diseñada específicamente para estas aplicaciones.

Los principios activos farmacéuticos (API) y los excipientes en polvo son importantes en la formulación farmacéutica. Son fáciles de usar y permiten una dosificación precisa. Además, ayudan a garantizar una formulación consistente. Son fundamentales para lograr una administración precisa del fármaco y su eficacia. El secador de lecho fluido es esencial en el proceso de fabricación para eliminar la humedad de los gránulos o partículas húmedos. Este paso es de vital importancia, ya que mejora la estabilidad y la vida útil del producto farmacéutico final. Además, el contenido de humedad durante la etapa de secado en lecho fluido influye significativamente en el tamaño de las partículas [1]. Por lo tanto, en la fabricación de productos farmacéuticos es imprescindible un control meticuloso de los niveles de humedad en el secador de lecho fluidizado. Si se produce un secado excesivo, los gránulos pueden fracturarse [2], dando lugar a partículas finas que pueden afectar negativamente a la formulación final. Si el producto está demasiado húmedo, puede aglomerarse. Esto provoca bloqueos de flujo, así como otros problemas de fabricación. El contenido de humedad del polvo suele determinarse mediante técnicas de laboratorio lentas y fuera de línea. A menudo, esto se hace con pérdida en el secado (10-30 minutos) después de la extracción

física del proceso con un ladrón de muestras. El muestreo manual provoca retrasos que pueden causar problemas cuando hay que tomar decisiones críticas sobre el proceso. En este caso, detener el proceso de secado en el punto óptimo es clave. El análisis de humedad en polvo en tiempo real puede realizarse en línea mediante espectroscopia de infrarrojo cercano (NIRS). La espectroscopia NIRS encaja bien en la iniciativa de tecnología analítica de procesos (PAT) recomendada por la FDA [3]. La NIRS puede determinar la humedad residual en línea sin intervención manual. Esto permite comprender mejor el proceso, optimizarlo y determinar con mayor precisión el final del secado. La tecnología NIRS para el control de la humedad es un ajuste excelente debido a su sensibilidad al grupo funcional -OH. Es necesario desarrollar un modelo de calibración que correlacione adecuadamente los resultados de NIRS con un método de referencia de laboratorio. Una sonda "cuchara" de lecho fluido diseñada específicamente para este fin se inserta directamente en el secador (**Figura 1a**). Una vez recogidos los datos, el aire purga la punta de la sonda a través de los puertos integrados para despejar la "cuchara" para una nueva muestra. Cada exploración dura 30 segundos, lo que garantiza que siempre se disponga de una instantánea precisa del proceso de secado en

INTRODUCTION

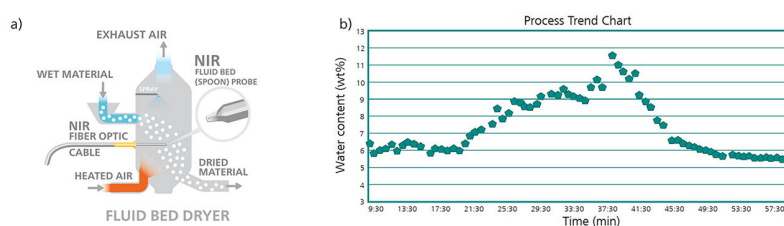


Figure 1. (a) Ubicación sugerida para la sonda de «cuchara» NIRS en un secador de lecho fluido. (b) Gráfico de tendencia del contenido de agua determinado mediante NIRS en función del tiempo.

Los retrasos en la liberación del producto causados por la espera de los resultados del laboratorio pueden minimizarse o eliminarse con el análisis NIRS en línea. La determinación del final del proceso de secado se realiza cuando el nivel de humedad se aproxima asintóticamente a un límite inferior. Esto ayuda al operario a tomar la decisión de finalizar la operación de secado antes de que el producto se dane o se degrade. La salida del

analizador NIR 2060 (**Figura 2**) puede ser utilizada por el controlador lógico programable (PLC) del secador de lecho fluido o integrarse en SIPAT (Siemens Industry Process Analytical Technology) para tomar decisiones de control del proceso en bucle cerrado. La reducción de los pasos de reprocesamiento ahorra tiempo y dinero a los fabricantes. La mejora de la calidad del producto puede dar lugar a beneficios aún mayores.

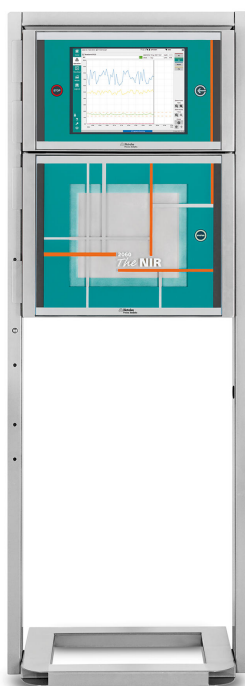


Figura 2. 2060 El NIR Analyzer de Metrohm Process Analytics.

APLICACIÓN

Rango de longitud de onda utilizado: 1100-1650 nm.
El análisis NIRS en línea es posible directamente en el secador de lecho fluido utilizando una sonda de

reflectancia de microinteracción con purga en la punta de recogida.

Table 1. Parámetros de control de calidad a monitorizar en un secadero de lecho fluido con NIRS.

| Analito | Concentración (%) |
|----------------------------|-------------------|
| Humedad (H ₂ O) | 0–60% |

REMARKS

Un método de referencia primario todavía debe estar en uso. Se debe analizar un rango apropiado de muestras que cubran la variabilidad del proceso mediante ambos métodos para construir un modelo NIRS preciso. Las correlaciones se hacen con las especificaciones del proceso. La sonda NIRS

correcta debe colocarse in situ de manera que proporcione suficiente contacto de la muestra con la ventana de la punta de la sonda. El diseño correcto de la sonda y la colocación adecuada en el equipo de proceso son de gran importancia.

Tabla 2. Soluciones dedicadas para sus necesidades de muestreo.

| Tipo de sonda | Aplicaciones | Procesos | Instalación |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Sonda de reflectancia de microinteracción | Sólidos (p. ej., polvos, gránulos) | polimerización a granel | Directo a la línea de proceso |
| | Lodos con > 15 % sólidos | Extrusión de fusión en caliente | Accesorio de compresión o brida soldada |
| Sonda de inmersión de microinteracción | Líquidos transparentes a dispersos | Fase de solución | Directo a la línea de proceso |
| | Lodos con < 15% sólidos | Extrusión controlada por temperatura y presión | Accesorio de compresión o brida soldada |
| Par de sondas de microtransmisión | Líquidos transparentes a dispersos | Fase de solución | Directo a la línea de proceso o al reactor |
| | Lodos con < 15% sólidos | Extrusión controlada por temperatura y presión | En un bucle de corriente lateral |
| | | | Accesorio de compresión o brida soldada |
| Sonda de reflectancia de microinteracción con purga en la punta de recolección | Sólidos (p. ej., polvos, gránulos) | Secado de gránulos y polvos. | Directamente en el secador de lecho fluido, reactor o línea de proceso |
| | Entornos donde la cantidad de muestra varía | | Accesorio de compresión o brida soldada |

El control de la humedad en productos farmacéuticos mediante espectroscopia de infrarrojo cercano (NIRS) es rápido y no destructivo. Este método garantiza el control en línea de la humedad en los secadores de lecho fluido, evitando que se dañen o aglomeren las partículas. El analizador NIR 2060 de Metrohm Process Analytics permite realizar análisis en tiempo real. Esto proporciona a los operarios de proceso un mayor control y reduce los

retrasos en la liberación del producto. La integración de los datos NIRS en el sistema de control de procesos mejora la comprensión del proceso y la calidad del producto, lo que se traduce en un aumento de los beneficios.

Sin embargo, la calibración y la colocación de la sonda adecuadas son esenciales para obtener resultados precisos.

REFERENCIAS

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>.

OTRAS APLICACIONES NIRS DE PROCESO RELACIONADAS CON EL SECTOR FARMACÉUTICO

- Contenido de ingrediente farmacéutico activo (API)
- Homogeneidad de la mezcla/Uniformidad del contenido
- Pureza del disolvente

MÁS INFORMACIÓN

Documentos de solicitud relacionados

[AN-NIR-016 Espectroscopia de infrarrojo cercano para monitorear un granulador de un solo recipiente](#)
[AN-PAN-1048 Análisis de humedad en línea en un](#)

[proceso de granulación a escala piloto por NIRS](#)
[AB-358 Análisis de humedad residual en un producto farmacéutico liofilizado por NIRS](#)

BENEFICIOS DE NIRS EN PROCESO

- **Optimizar la calidad del producto** y aumente las ganancias con un tiempo de respuesta rápido a las variaciones del proceso
- Mayor y más rápido **Retorno de la inversión**
- **No se necesita muestreo manual**, por lo tanto, menos exposición del personal a productos químicos peligrosos



CONTACT

Metrohm Hispania
Calle Aguacate 15
28044 Madrid

mh@metrohm.es

CONFIGURACIÓN



2060 The NIR Analyzer

El **2060 The NIR Analyzer** es la siguiente generación de instrumentos de espectroscopía de procesos de Metrohm Process Analytics. Con su diseño único y probado de dentro afuera, ofrece resultados precisos cada *10 segundos*. Puede proporcionar un análisis no destructivo de líquidos y sólidos directamente en la línea de proceso o en un recipiente de reacción mediante el uso de fibra óptica y sondas de contacto. Ha sido diseñado para conectar hasta cinco (5) sondas y/o celdas de flujo. Los cinco canales se pueden configurar independientemente unos de otros utilizando nuestro versátil software propio integrado.

Como parte del **2060 Platform**, el **2060 The NIR Analyzer** cuenta con un concepto modular y está disponible en otras tres versiones: **2060 The NIR-R Analyzer**, **2060 The NIR-Ex Analyzer** y **2060 The NIR-REx Analyzer**.