

Application Note AN-PAN-1060

Supervisión de proceso en línea del contenido de humedad en tetrahidrofurano

A menudo, muchos solventes que se usan diariamente en varios procesos de fabricación no se desechan ni se incineran, sino que se recuperan y purifican para ahorrar costos significativos. Los disolventes usados se purifican principalmente por destilación. Los procesos de recuperación de solventes son muy comunes en las industrias química y farmacéutica, especialmente durante la fabricación de ingredientes farmacéuticos activos (API).

El tetrahidrofurano (THF) es uno de estos disolventes orgánicos ampliamente utilizado en varias industrias. Después de la recuperación del solvente THF, la cuantificación del agua residual (la impureza solvente más común en el THF) es una medida importante para el control de calidad en la industria farmacéutica, por ejemplo.

Esta Nota de aplicación del proceso presenta un método para monitorear con precisión niveles bajos de humedad en tetrahidrofurano (THF) en "tiempo real" de manera segura, confiable y óptima con un 2060 *los* Analizador NIR de Metrohm Process Analytics. Debido a la naturaleza peligrosa e higroscópica del THF, un único analizador de procesos en línea a prueba de explosiones es la solución preferida por las industrias para reducir el tratamiento químico, mejorar la calidad del producto y aumentar las ganancias.

INTRODUCCIÓN

Los disolventes son el medio utilizado en la mayor parte de las síntesis de productos químicos. Sirven de ayuda en la transferencia de calor y de materia, facilitan las separaciones y las purificaciones, y actúan como vehículo para los recubrimientos de superficies, pigmentos y tintes.

Si se van a desechar después de su uso, algunos solventes agresivos (p. ej., solventes halogenados) deben tratarse por separado para garantizar su eliminación adecuada. En lugar de pasar por estos procesos de eliminación tediosos, costosos y daninos para el medio ambiente, muchas industrias se han vuelto más dependientes de la recuperación de solventes, lo que implica la recolección, purificación y reutilización de los solventes usados.

Los procesos de recuperación de solventes son muy

comunes en las industrias química y farmacéutica, por ejemplo, cuando se fabrican ingredientes farmacéuticos activos (API). Para mantener los procesos de producción funcionando de manera eficiente y evitar reacciones secundarias, los fabricantes deben asegurarse de que los disolventes recuperados tengan la pureza suficiente para su finalidad prevista.

El tetrahidrofurano (THF) es un compuesto orgánico heterocíclico. Debido a su alta polaridad y amplio rango de líquidos (-108,4 a 66 °C), el THF es un solvente versátil que se usa ampliamente en muchos procesos industriales. En la industria farmacéutica, se utiliza para la fabricación de hormonas y medicamentos para la tos, mientras que en la industria química se utiliza durante la fabricación de poliuretanos (por ejemplo, cloruro de polivinilo, PVC) [1].

La impureza solvente más común en THF es el agua. Esto interfiere con muchas reacciones, por lo que la determinación del contenido de humedad es crucial. La separación azeotrópica es el principal desafío para la recuperación de disolventes de THF, ya que este proceso requiere más energía para romper el enlace azeotrópico agua-THF.

En muchos procesos farmacéuticos, el monitoreo de procesos en línea es de vital importancia para controlar el contenido de humedad en varios materiales (Figura 1a). Los niveles de agua fuera de las especificaciones pueden afectar las propiedades físicas de los productos farmacéuticos, lo que también puede influir negativamente en el rendimiento del producto (p. ej., vida útil más corta, errores de unión).

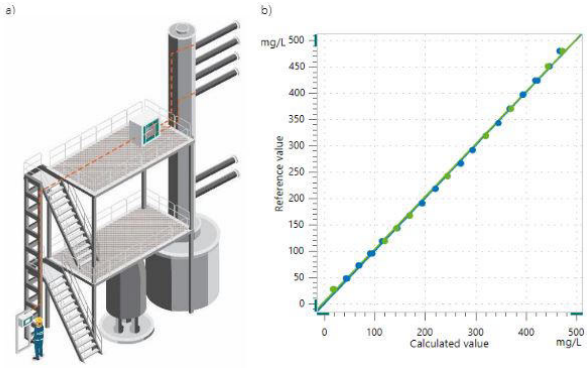


Figura 1. a) Ilustración de la configuración de un sistema de espectroscopia de infrarrojo cercano (NIRS) para el análisis en línea del contenido de agua en las corrientes de solventes THF recuperadas. b) Correlación entre los valores de referencia del método primario de titulación de Karl Fischer (KF) y los valores calculados del modelo de predicción NIRS. Se muestran los datos de calibración (azul) y validación (verde).

La titulación de Karl Fischer (KF) se utiliza generalmente para la determinación de la humedad de sustancias en análisis de laboratorio de rutina. Sin embargo, medir el contenido de agua por este método requiere mucho tiempo y la muestra se destruye durante el análisis.

Los métodos de laboratorio manuales pueden ser bastante engorrosos y pueden introducir sesgos según el analista. El análisis en línea o en línea del contenido de agua en las corrientes de solventes recuperadas brinda los resultados más precisos para la producción de API de alto rendimiento. La espectroscopia de infrarrojo cercano (NIRS) puede proporcionar una poderosa alternativa a los métodos manuales de laboratorio para determinar el agua en los solventes. NIRS ofrece resultados casi «en tiempo real» y no requiere ninguna preparación de muestras. Además, una sola medición proporciona información sobre varios parámetros físicos y químicos para que también se puedan monitorear otros productos químicos (p. ej., etanol e isopropanol).

Metrohm Process Analytics ofrece técnicas analíticas

relacionadas con la caracterización y cualificación de disolventes: analizadores de procesos de infrarrojo cercano. el 2060 *los* Analizador NIR-REx configurado para aplicaciones en áreas ATEX (Figura 2) ofrece un análisis rápido, sin reactivos y no destructivo del contenido de agua en disolventes recuperados como el THF. La combinación de la titulación KF como método de referencia con NIRS permite una determinación de agua eficiente y de alta calidad incluso en el rango de mg/L (ppm) directamente en el proceso de fabricación.

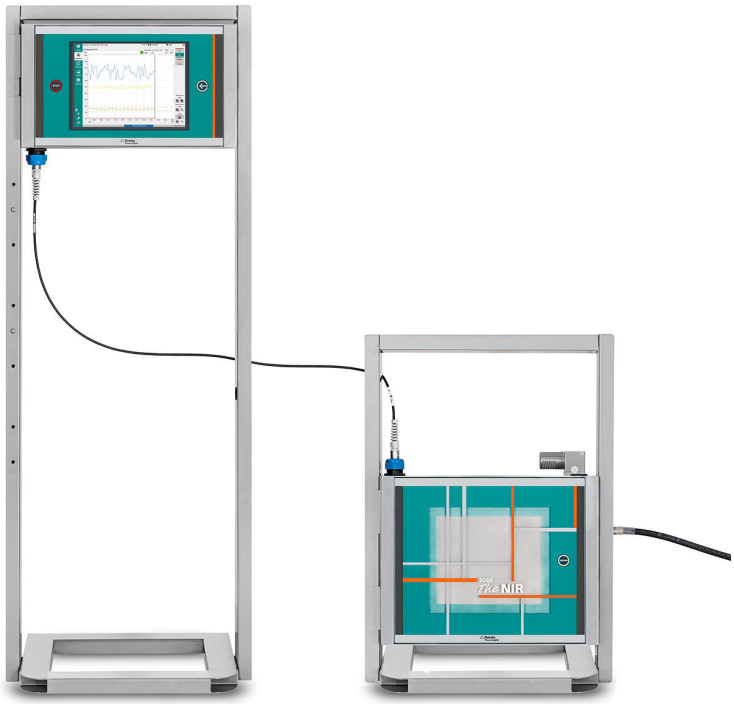


Figura 2. 2060 El analizador NIR-REx con cable de fibra óptica y sonda.

APLICACIÓN

Se midieron 38 muestras de THF con niveles de humedad variables determinados por titulación KF que oscilaban entre 20 y 500 mg/l con NIRS para evaluar la correlación entre los valores de humedad y los cambios en los datos espectrales. Se utilizaron 28 muestras para desarrollar un modelo de predicción y 10 muestras se utilizaron con fines de validación externa.

Los espectros NIR se recopilaron en modo de transmisión en un 2060 *los* Analizador NIR-REx en el rango de longitud de onda de 1000 a 2250 nm con una celda de flujo Hellma de 10 mm. El paquete de software OMNIS se utilizó para la adquisición de datos, la gestión de datos y el desarrollo del método de cuantificación (Figura 1b y Tabla 1).

RANGOS FREQUENTES

Los parámetros utilizados para el desarrollo del método NIRS para el análisis del contenido de humedad en THF se enumeran en Tabla 1. Un modelo de mínimos cuadrados parciales (PLS) que utiliza dos factores muestra una alta correlación entre los valores de referencia proporcionados y los valores calculados (R^2 = 0.999) y errores estándar bajos (Figura 1b y Tabla 1). Se aplicó una validación cruzada interna para verificar el rendimiento del modelo de predicción NIR durante el desarrollo.

Tabla 1. Parámetros y resultados del desarrollo del método cuantitativo para contenido de humedad en THF usando NIRS.

Parámetros	Resultados
Rango de niveles de H_2O	20–500 mg/L
Modelo de regresión	PLS con 2 factores
pretratamiento	Segmento de brecha
orden derivado	1
Tamano del segmento	11,5 nm
Tamano de la brecha	1,5 nm
Gama de longitud de onda	1500–2000 nanómetro
R_2	0,999
SEGUNDO	3,79 miligramos por litro
SECV	4,01 miligramos por litro
SEP	5,19 miligramos por litro

INFORMACIÓN A DESTACAR

Un método de referencia aún debe estar en uso. Se debe analizar un rango apropiado de muestras que cubran la variabilidad del proceso mediante ambos métodos (es decir, referencia primaria y NIRS) 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 diseno correcto de la sonda y la colocación adecuada en el equipo de proceso son muy importantes.

CONCLUSIÓN

El análisis NIRS permite la comparación de datos espectrales «en tiempo real» del proceso con un método primario para crear un modelo simple pero indispensable para los requisitos de su proceso. El análisis de procesos de Metrohm 2060 *los* Analizador NIR-REx puede medir de manera confiable los niveles bajos de humedad en las corrientes de THF. Además, ofrece resultados de análisis automatizados para diferentes partes de una planta y ayuda a salvaguardar las operaciones de la planta.

DOCUMENTOS RELACIONADOS

AN-NIR-016 Espectroscopia de infrarrojo cercano para monitorear un granulador de un solo recipiente
AN-NIR-014 Siguiendo el progreso de los estudios de mezcla farmacéutica utilizando espectroscopia de infrarrojo cercano
AN-PAN-1048 Análisis de humedad en línea en un proceso de granulación a escala piloto por NIRS
AN-PAN-1050 Análisis de humedad en línea en secadores de lecho fluidizado mediante espectroscopia de infrarrojo cercano
WP-017 Espectroscopia de infrarrojo cercano en farmacopeas

BENEFICIOS DEL NIRS EN PROCESO

- Optimizar la calidad del producto y aumente las ganancias con tiempos de respuesta rápidos para 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
- Costo reducido de eliminación de residuos peligrosos



REFERENCIAS

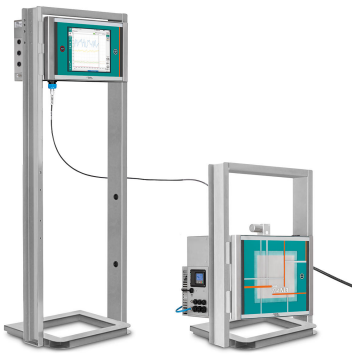
1. *Mercado de tetrahidrofurano (THF)*; CH 6125; Mercados y mercados, 2018.

CONTACT

Metrohm México
Calle. Xicoténcatl #181, Col
Del Carmen, Alcaldía
Coyoacán.
04100. Ciudad de México
México

info@metrohm.mx

CONFIGURACIÓN



2060 The NIR-REx Analyzer

El 2060 *The* NIR-REx Analyzer es la siguiente generación de instrumentos de espectroscopía de procesos de Metrohm Process Analytics. Con su diseno 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 disenado 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-REx Analyzer permite la separación única de la interfaz humana (IH) y el armario NIR mediante fibras ópticas. Esta configuración remota permite la colocación de ambos armarios en diferentes lugares de la planta en función de las preferencias del cliente y las clasificaciones de secciones.

Además, este instrumento de análisis cuenta con la certificación IECEx y cumple con las directivas ATEX de la UE. Ha sido disenado con un sistema aprobado de purga/presurización junto con dispositivos electrónicos intrínsecamente seguros, que evitan que cualquier humo o gas potencialmente explosivo procedente del aire ambiente entre en la envoltura del instrumento de análisis. Además, está disponible en otras tres versiones: 2060 *The* NIR Analyzer, 2060 *The* NIR-R Analyzer, y 2060 *The* NIR-REx Analyzer.