

Análisis cuantitativo de un polímero soluble en agua mediante el espectrómetro i-Raman EX

La espectroscopia vibratoria es una herramienta poderosa y bien establecida para la caracterización de polímeros.[1,2] La espectroscopia infrarroja y Raman son técnicas complementarias que proporcionan una huella digital molecular y son capaces de realizar análisis tanto cualitativos como cuantitativos.[3] En general, la espectroscopia infrarroja proporciona una excelente selección de grupos funcionales asociados con la composición polimérica, lo que la hace ampliamente utilizada en la identificación y caracterización estructural de polímeros. La espectroscopia Raman también proporciona acceso a una selección de grupos funcionales que permite la determinación de la estructura y la composición química. Por lo general, la espectroscopia Raman sondea grupos químicos no polares, como múltiples

vibraciones de columna CC y bandas aromáticas características fuertes. Estas bandas Raman características proporcionan información detallada sobre la conformación de la cadena, así como una fácil discriminación de los sistemas poliméricos de base aromática.[3]

Se requiere un análisis cuantitativo simple y sólido para determinar el grado de funcionalización del poliestireno para crear un polímero soluble en agua. La nueva generación de instrumentación Raman proporciona un sistema de alto rendimiento pequeño, rentable y fácil de usar. Las fuertes bandas Raman características del grupo aromático junto con la señal insignificante del agua permiten la medición simple del polímero acuoso final para determinar el alcance de la reacción.

Evaluación inicial de la espectroscopia Raman para cuantificar la reacción de funcionalización de polímeros

Los espectros Raman del polímero de partida inicial y el polímero completamente funcionalizado muestran fuertes bandas aromáticas características para los polímeros inicial y completamente funcionalizado (ver **Figura 1**). Las características espectrales más fuertes para los polímeros iniciales y completamente funcionalizados se observan como bandas aisladas a

1002 y 1132 cm^{-1} , respectivamente. Estas características espectrales únicas demuestran que la espectroscopia Raman es muy adecuada para el análisis deseado y admitirá un método de relación de banda univariado clásico simple o un método cuantitativo basado en PLS (Mínimos cuadrados parciales).

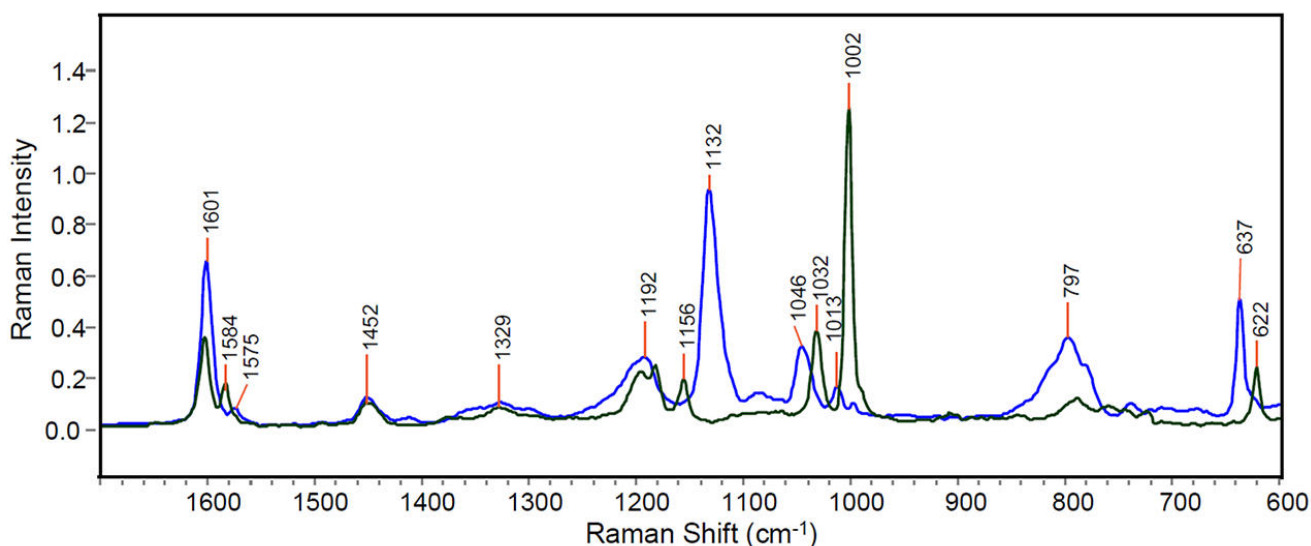


Figure 1. Los espectros FT-Raman de los dos componentes poliméricos puros: material de partida poliestireno (traza verde) y el polímero completamente funcionalizado (traza azul) medidos a una resolución de 4 cm⁻¹ con una excitación de 1064 nm

Entregables de análisis

Se necesitan métodos de análisis quimiométricos bien diseñados que sean apropiados para un laboratorio de control de calidad (QC) de la planta para determinar el alcance de la funcionalización final del polímero. Esto requiere un sistema basado en expertos en el que la interfaz para el analista de control de calidad sea un flujo de trabajo simple de pulsar un botón.

La reacción de funcionalización del poliestireno incluye tanto una fase orgánica como una acuosa en la que el polímero soluble en agua deseado está presente en la fase acuosa. El análisis debe incluir un

modelo cualitativo preliminar (clasificación) para confirmar que se ha muestreado la fase correcta para el análisis final. El análisis cuantitativo subsiguiente para el polímero funcionalizado acuoso utilizará un análisis de mínimos cuadrados parciales para una sola variable (PLS1) para determinar el porcentaje de polímero funcionalizado con exactitud y precisión bien definidas. Esta estrategia garantiza que el análisis proporcione un sistema simple y fácil de usar apropiado para el entorno de laboratorio analítico de plantas multiusuario.

EXPERIMENTAL

Instrumentación

Los espectros Raman se miden utilizando una excitación de 1064 nm a aprox. 495 mW, geometría de retrodispersión de 180° y un rango espectral de 250 a 2500 cm^{-1} con una resolución de 9,5 cm^{-1} a 1296 nm. Los componentes del instrumento incluían un espectrómetro B&W Tek i-Raman EX con una matriz de detectores InGaAs de 512 elementos enfriados termoeléctricamente. Se conecta una fibra óptica a un compartimento de muestra de cubeta/vial cerrado (NR-LVH, B&W Tek). Las muestras acuosas de

polímero (aprox. 10-20 por ciento en peso de sólidos) se transfieren a viales con tapón de rosca de borosilicato (altura 4,5 cm, diámetro exterior 1,5 cm, diámetro interior 1,1 cm) para las mediciones Raman. La adquisición de datos se realiza utilizando BWSpec v4.04 e incluye una sustracción oscura. Las soluciones son medido utilizando un tiempo de exposición de 500 ms y 264 acumulaciones para un tiempo total de medición de cinco minutos.

Software

Se utilizó un paquete de software de análisis multivariable, BWIQ versión 3.0.6 (B&W Tek) para desarrollar los métodos de análisis cuantitativo y de

discriminación cualitativa. El software incluía herramientas estándar de reconocimiento de patrones, clasificación y quimiometría cuantitativa.[4]

Análisis de los datos

Se utiliza un modelo de clasificación para garantizar que la muestra consista en la capa acuosa que contiene el polímero en lugar de la capa orgánica alifática. El análisis utilizado para desarrollar el modelo de clasificación PCA-MD incluyó: partición de muestras (algoritmo Kennard-Stone), preprocesamiento espectral (centrado de la media,

normalización del valor máximo), selección de variables (rango espectral) y clasificación (Análisis de componentes principales-Distancia de Mahalanobis). Los parámetros seleccionados para el modelo de clasificación PCA-MD quimiométrica final para los espectros Raman medidos se muestran a continuación (ver **tabla 1**):

Tabla 1. Parámetros del modelo de clasificación PCA-MD para los espectros Raman medidos.

Parámetro	Componente
Pretratamiento de datos	Centrar
Normalización	Normalización del valor máximo
Regresión	PCA_MD
Componentes principales	3
número de onda	650 – 1700 cm^{-1}

Una vez que se confirma que los espectros Raman medidos coinciden con los del polímero soluble en agua, se utiliza un modelo de mínimos cuadrados parciales. empleado para determinar el grado de funcionalización del polímero. Se seleccionaron sesenta polímeros solubles en agua diferentes con diversos grados de funcionalización de poliestireno.

Los sistemas variaron en el grado de funcionalización de 65-98% según lo determinado por ¹Espectroscopía de RMN H. Los parámetros seleccionados para el modelo de cuantificación quimiométrica PLS1 final para los espectros Raman medidos del polímero soluble en agua funcionalizado se muestran a continuación (ver **Tabla 2**).

Tabla 2. Parámetros para el modelo cuantitativo PLS1 para el % de polímero funcionalizado basado en espectros Raman.

Parámetro	Componente
Pretratamiento de datos	Auto escala
Derivada espectral	Orden de la segunda derivada de Savitzky-Golay = 3, tamaño de la ventana = 5
Regresión	PLS1
Componentes principales	6
Región de número de onda	995-1200cm ⁻¹

Los métodos desarrollados se guardaron en lenguaje de marcado de modelado quimiométrico (CMML)

para transferirlos fácilmente al sitio de fabricación.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Evaluación inicial de los datos Raman del polímero funcionalizado

Los espectros Raman medidos con el espectrómetro i-Raman EX del polímero de baja, media y alta funcionalidad exhiben una excelente especificidad en el rango de 900-1300 cm⁻¹ región (ver **Figura 2**). Una característica adicional observada a 981 cm⁻¹ deriva de una especie inorgánica. Un pretratamiento espectral de segunda derivada proporciona una línea de base bien definida y una resolución de los picos aromáticos deseados para el polímero inicial y funcionalizado. Se utiliza un análisis de relación de altura de pico simple para evaluar la calidad de los datos Raman para determinar la funcionalización del polímero. Doce muestras que variaron en el grado de funcionalización del polímero según lo determinado

por ¹Se seleccionaron espectroscopia H RMN. A continuación, las intensidades de la altura del pico de un solo punto de los espectros de la segunda derivada a 1126 y 1005 cm⁻¹ están determinadas. El análisis de la altura máxima de los dos componentes (i = inicial, F = final) utilizó la proporción de estas dos bandas únicas para la banda componente F dividido por la suma de las dos bandas componentes (i + F). El rango esperado de esta relación será de 0 a 1, donde 1 corresponde a un polímero 100% funcionalizado. Este simple análisis de relación de bandas univariado resultó en una muy buena linealidad (ver **Figura 2**) confirmando la idoneidad de los datos espectrales Raman para desarrollar un modelo PLS1 cuantitativo robusto.

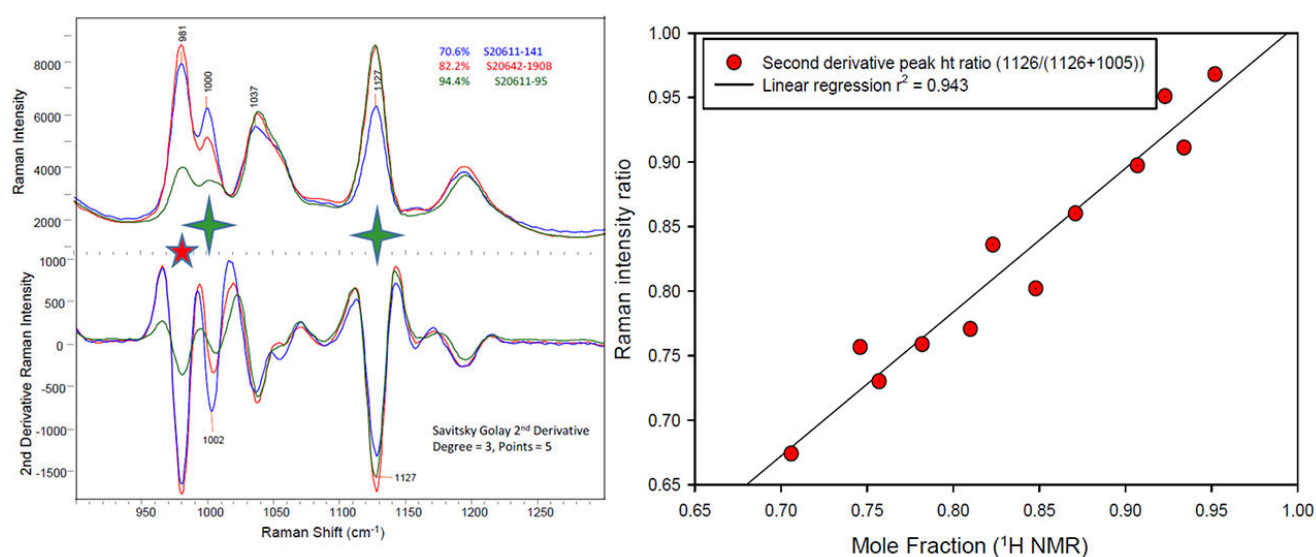


Figure 2. La superposición espectral de la izquierda muestra los espectros Raman y sus espectros de segunda derivada de tres polímeros diferentes representativos de sistemas con baja, media y alta funcionalidad. La característica espectral en 981 cm⁻¹ (estrella roja) se deriva de cantidades variables de una especie inorgánica. Las bandas altamente diagnósticas en 1002 y 1132 cm⁻¹ de las especies de polímeros de partida y funcionalizadas se identifican con una estrella verde. A la derecha se muestra el gráfico de correlación para la relación de altura de pico simple usando las dos bandas de diagnóstico frente a la extensión determinada por RMN de ¹H de polímero funcionalizado.

Selección estándar

Un conjunto de calibración bien diseñado incluye la posible variación esperada de muestras futuras. Esto incluye los rangos de concentración de los constituyentes, así como la variabilidad ambiental e inducida por el proceso. Para la clasificación PCA-MD de las muestras de la fase orgánica y acuosa, se incluyeron múltiples muestras de producción de las

fases orgánica y acuosa. Para el análisis cuantitativo final de PLS1, se incluyeron más de setenta muestras del diseño de experimentos de laboratorio de investigación inicial, lotes de plantas piloto y lotes de producción que se caracterizaron completamente por el ¹Espectroscopía de RMN H.

PCA-MD Análisis de discriminación de fases orgánicas y acuosas

El análisis de componentes principales (PCA) es un método quimiométrico en el que los datos espectrales originales se transforman en un nuevo sistema de coordenadas, que condensa la información encontrada en las variables intercorrelacionadas originales en unas pocas variables no correlacionadas, llamadas componentes principales. El PCA se puede utilizar para reducir la dimensionalidad poniendo a cero uno o más de los componentes principales más pequeños. Esto da como resultado una proyección de menor dimensión

de los datos que preserve la varianza máxima de los datos.

Este análisis multivariante revela la estructura interna de los datos de una manera que permite una explicación simple de la varianza de los datos. Como tal, es una herramienta útil para la visualización de conjuntos de datos. En cualquier rotación de componentes principales, el primer componente representa la proporción máxima de la varianza y los componentes subsiguientes representan la varianza restante.

PCA claramente permite agrupar o agrupar los espectros Raman en diferentes clases. La gráfica de razón acumulada explicada cuantifica cuánta varianza se explica en los primeros N componentes. En esta aplicación, tres (N) variables explican el 98% de la varianza. Grupo los métodos de análisis agregan los espectros Raman paso a paso, en función de la similitud de sus características espectrales (variables). Una simple medición de la distancia del espectro individual en relación con los diversos grupos proporciona el reconocimiento del patrón. Una métrica de distancia estándar incluye la distancia de Mahalanobis. Aquí, la distancia de Mahalanobis es

Determinación cuantitativa basada en PLS1 del % de polímero funcionalizado

La regresión PLS es una de las técnicas multivariadas más populares actualmente usadas en métodos espectroscópicos vibracionales para análisis cuantitativos. Se utiliza para desarrollar un modelo lineal entre dos matrices, los datos espectrales Raman y los valores de referencia. El modelo PLS encuentra la relación empírica entre las dos matrices (X e Y) y permite la predicción de una propiedad continua, como el % de funcionalización del polímero, a partir del conjunto de entrenamiento. En el caso de los espectros Raman de los patrones, la variación en los 1002 cm^{-1} y el 1127 cm^{-1} . Las características espectrales están altamente correlacionadas con el % de funcionalización del polímero.

El modelo cuantitativo desarrollado para el % de polímero funcionalizado emplea un algoritmo basado en PLS1 (mínimos cuadrados parciales para una sola variable). El espectro Raman utiliza el $995\text{-}1200\text{ cm}^{-1}$ región espectral que incluye bandas de diagnóstico

una herramienta estadística que está acoplada a PCA y puede considerarse como la distancia de un punto desde el centro de un grupo de componentes principales. Cuanto menor sea la distancia de Mahalanobis, mayor será la probabilidad de que el punto pertenezca al clúster.

Se desarrolló con éxito un modelo de clasificación PCA-MD simple utilizando 37 espectros Raman de calibración y 34 de validación. El modelo fue 100% preciso en la clasificación de los espectros Raman del conjunto de entrenamiento para las fases orgánica y acuosa.

tanto del polímero inicial como del reaccionado. El pretratamiento de datos incluyó una segunda derivada. El rendimiento general del modelo cuantitativo final se resume en el gráfico de lo previsto (PLS) frente a lo conocido ($^1\text{H NMR}$) % de polímero funcionalizado (ver **figura 3**). Se utilizaron 29 estándares de calibración (símbolos azules) y 31 de validación (símbolos rojos). Se observó una excelente linealidad con un R^2 de 0,95 para los patrones de calibración y de 0,87 para los patrones de validación. El RMSE (error cuadrático medio) se basa en los residuos de los datos de calibración y proporciona una medida simple de los valores predichos. Esto se calculó para los estándares de calibración (RMSEC) y validación (RMSEP), con un RMSEC de 1,22 y un RMSEP de 1,43. El RME inferior a dos (<2) demuestra que el modelo muestra un buen rendimiento predictivo.

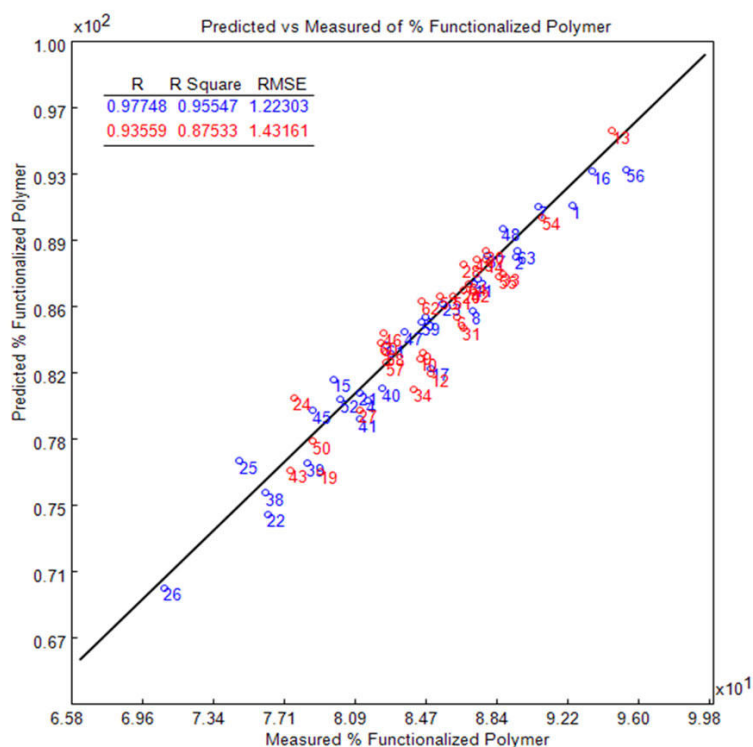


Figure 3. Gráfico del % de polímero funcionalizado predicho (PLS) frente al medido (RMN 1H). Los símbolos azules representan la calibración y los rojos los estándares de validación.

Exactitud y precisión del modelo Raman cuantitativo PLS1

El modelo final desarrollado proporciona una buena linealidad entre el predicho (PLS) y el ensayado (^1H NMR) para los estándares de calibración y validación. **Tabla 3** resume el rendimiento de precisión y exactitud del modelo cuantitativo PLS Raman. Esto incluye el RMSEP de los estándares de validación (ver

Figura 4) una medición estándar de precisión de lote y de un solo día y, finalmente, el RMSE promedio calculado para 16 lotes fabricados posteriormente (ver **Figura 4**). La precisión observada del 0,49 % y el RMSE de 1,31 a 1,43 demuestran el buen rendimiento estadístico de este método Raman cuantitativo.

Tabla 3. Medidas estadísticas de mérito seleccionadas (precisión, exactitud) para el PLS1 modelo cuantitativo Raman para determinar % de funcionalización del polímero.

Mérito estadístico	Valor	Comentarios
RMSEP	1,43%	Precisión: figura 3 modelo PLS ¹
Precisión	0,49%	Raman de precisión de un solo día y un solo lote
(Previsto - Ensayo) Promedio. RMSE	1,31%	Precisión: Figura 4 para 16 lotes adicionales ¹

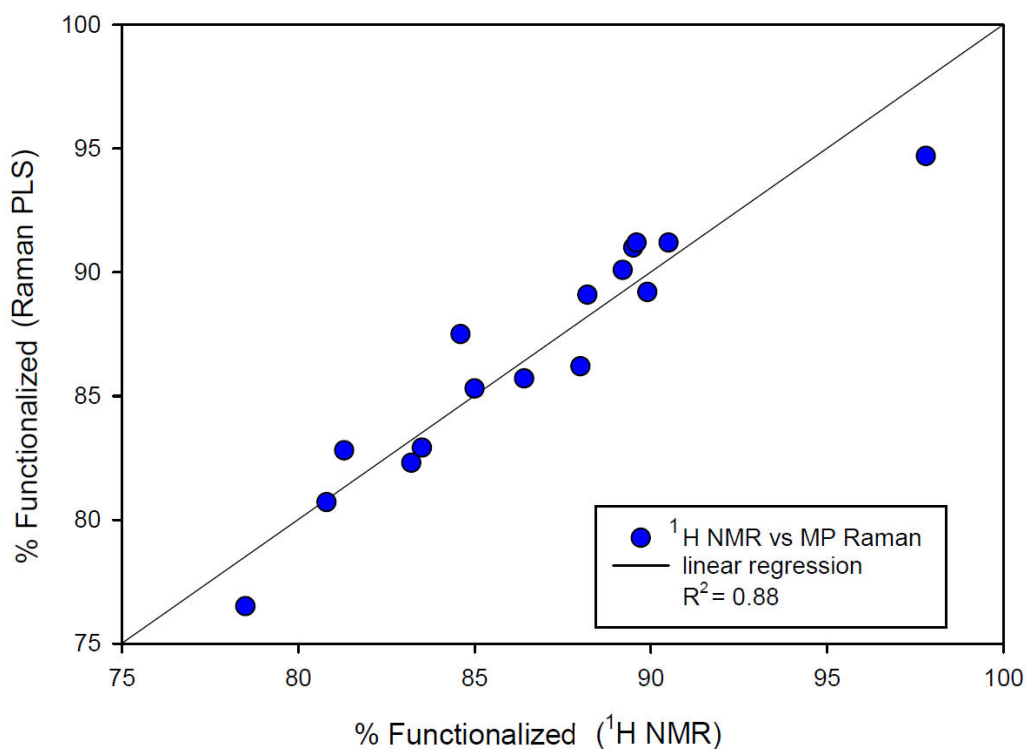


Figure 4. Validación externa de lotes de segunda campaña de fabricación. % predicho Raman de polímero funcionalizado frente al valor determinado por RMN.

CONCLUSIÓN

Los espectros Raman de alta calidad de un polímero soluble en agua de base acuosa (10-20 % de sólidos) se miden rápida y fácilmente con el espectrómetro i-Raman EX. El espectro Raman proporciona bandas fuertes y únicas tanto para el polímero inicial como para el polímero de reacción completa. Esto permite el desarrollo de un análisis cuantitativo simple y sólido

del porcentaje de funcionalización del polímero utilizando un modelo quimiométrico PLS1 con el software suministrado por el proveedor (BWIQ). El método Raman final exhibe una excelente linealidad, exactitud y precisión. Este método Raman ahora se usa de forma rutinaria en un laboratorio de control de calidad (QC) de planta multiusuario.

RECONOCIMIENTOS

Reconocemos con gratitud a Ian Anderson, Michael Lynch, Michele Astrove, Boyu Li y Peter J. Larkin de Solvay Technology Solutions por proporcionar los recursos necesarios para llevar a cabo este estudio y

por el permiso para publicar este trabajo. También agradecemos a Katherine Bakeev (B&W Tek) por sus útiles debates sobre las metodologías de clasificación.

REFERENCIAS

1. Nueva Jersey Everall, JM Chalmers, Puerto Rico Griffiths, "Espectroscopía vibratoria de polímeros: principios y práctica", John Wiley & Hijos, Chichester, 2007
2. JL Koenig, "Espectroscopía de polímeros" Sociedad Química Estadounidense, Washington, DC, 1991
3. P.J. Larkin, "Espectroscopía infrarroja y Raman, principios e interpretación espectral, segundo Edición", Elsevier, Cambridge, MA, 2018
4. METRO. Otto, "Quimiometría: estadística y aplicación informática en química analítica", Wiley-VCH Verlag GmbH et Co. KGaA, Weinheim, 2017

CONTACT

Metrohm Hispania
Calle Aguacate 15
28044 Madrid

mh@metrohm.es