



Application Note AN-PAN-1060

Monitoraggio del processo in linea del contenuto di umidità nel tetraidrofurano

Spesso, molti solventi utilizzati quotidianamente nei vari processi di produzione non vengono smaltiti né inceneriti, ma piuttosto recuperati e purificati per risparmiare costi significativi. I solventi usati sono per lo più purificati per distillazione. I processi di recupero del solvente sono molto comuni nelle industrie chimiche e farmaceutiche, specialmente durante la produzione di ingredienti farmaceutici attivi (API).

Il tetraidrofurano (THF) è uno di questi solventi organici ampiamente utilizzato in diversi settori. Dopo il recupero del solvente THF, la quantificazione dell'acqua residua (l'impurità del solvente più comune

nel THF) è una misura importante per il controllo di qualità, ad esempio nell'industria farmaceutica.

Questa Application Note di processo presenta un metodo per monitorare accuratamente i bassi livelli di umidità nel tetraidrofurano (THF) in «tempo reale» in modo sicuro, affidabile e ottimale con 2060 The NIR Analyzer di Metrohm Process Analytics. A causa della natura pericolosa e igroscopica del THF, un singolo analizzatore di processo in linea antideflagrante è la soluzione preferita dalle industrie per ridurre il trattamento chimico, migliorare la qualità del prodotto e aumentare i profitti.

INTRODUZIONE

I solventi sono il mezzo per la maggior parte delle sintesi chimiche. Aiutano nel trasferimento di calore e massa, facilitano separazioni e purificazioni e fungono da veicoli per rivestimenti superficiali, pigmenti e coloranti.

Se devono essere smaltiti dopo l'uso, alcuni solventi aggressivi (ad es. solventi alogenati) devono essere

trattati in modo separato per garantirne il corretto smaltimento. Piuttosto che passare attraverso questi processi di smaltimento noiosi, costosi e dannosi per l'ambiente, molte industrie sono diventate più dipendenti dal recupero dei solventi, coinvolgendo la raccolta, la purificazione e il riutilizzo dei solventi esauriti.

I processi di recupero del solvente sono molto comuni nelle industrie chimiche e farmaceutiche, ad esempio durante la produzione di Active Pharmaceutical Ingredients (API). Per mantenere i processi di produzione in esecuzione in modo efficiente e per **evitare reazioni collaterali**, i fabbricanti devono garantire che i solventi recuperati siano di purezza sufficiente per lo scopo previsto.

Il tetraidrofurano (THF) è un composto organico eterociclico. Grazie alla sua elevata polarità e all'ampio intervallo di liquidi (da -108,4 a 66 °C), il THF è un solvente versatile ampiamente utilizzato in molti processi industriali. Nell'industria farmaceutica, viene utilizzato per la fabbricazione di farmaci ormonali e per la tosse, mentre nell'industria chimica viene utilizzato durante la produzione di poliuretani (ad es.

cloruro di polivinile, PVC) [1].

L'impurità del solvente più comune nel THF è l'acqua. Questo interferisce con molte reazioni, motivo per cui la determinazione del contenuto di umidità è fondamentale. La separazione azeotropica è la sfida principale per il recupero del solvente THF poiché questo processo richiede più energia per rompere il legame azeotropico acqua-THF.

In molti processi farmaceutici, il monitoraggio del processo in linea è di vitale importanza per controllare il contenuto di umidità in vari materiali (**Figura 1a**). Livelli d'acqua fuori specifica possono influire sulle proprietà fisiche dei prodotti farmaceutici, il che può anche influenzare negativamente le prestazioni del prodotto (ad esempio, durata di conservazione più breve, errori di legame).

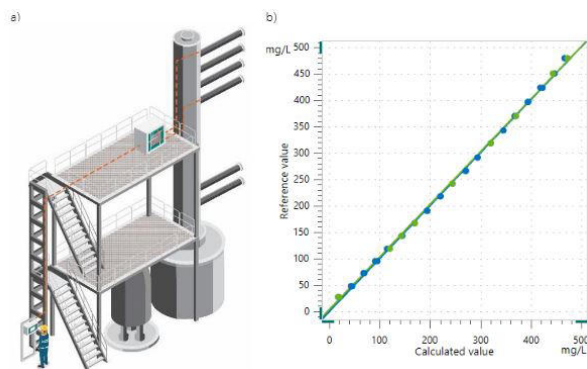


Figure 1. a) Illustrazione di una configurazione di sistema di spettroscopia nel vicino infrarosso (NIRS) per l'analisi in linea del contenuto d'acqua nei flussi di solvente THF recuperati. b) Correlazione tra i valori di riferimento del metodo primario di titolazione Karl Fischer (KF) e i valori calcolati dal modello di previsione NIRS. Vengono visualizzati sia i dati di calibrazione (blu) che quelli di convalida (verde).

La titolazione Karl Fischer (KF) viene generalmente utilizzata per la determinazione dell'umidità delle sostanze nelle analisi di laboratorio di routine. Tuttavia, la misurazione del contenuto d'acqua con questo metodo richiede tempo e il campione viene distrutto durante l'analisi.

I metodi manuali di laboratorio possono essere piuttosto ingombranti e possono introdurre pregiudizi a seconda dell'analista. L'analisi in linea o online del contenuto d'acqua nei flussi di solventi recuperati fornisce i risultati più precisi per la produzione di API

ad alto rendimento. La spettroscopia nel vicino infrarosso (NIRS) può fornire una potente alternativa ai metodi manuali di laboratorio per la determinazione dell'acqua nei solventi. NIRS fornisce risultati quasi «in tempo reale» e non richiede alcuna preparazione del campione. Inoltre, una singola misurazione fornisce informazioni su diversi parametri fisici e chimici in modo da poter monitorare anche altre sostanze chimiche (ad es. etanolo e isopropanolo).

Metrohm Process Analytics offre tecniche analitiche

relative alla caratterizzazione e qualificazione dei solventi: analizzatori di processo nel vicino infrarosso. Il 2060 The NIR-REx Analyzer configurato per applicazioni in aree ATEX (**figura 2**) offre un'analisi rapida, senza reagenti e non distruttiva del contenuto d'acqua nei solventi recuperati come il THF. La

combinazione della titolazione KF come metodo di riferimento con NIRS consente una determinazione efficiente e di alta qualità dell'acqua anche fino all'intervallo mg/L (ppm) direttamente nel processo di produzione.

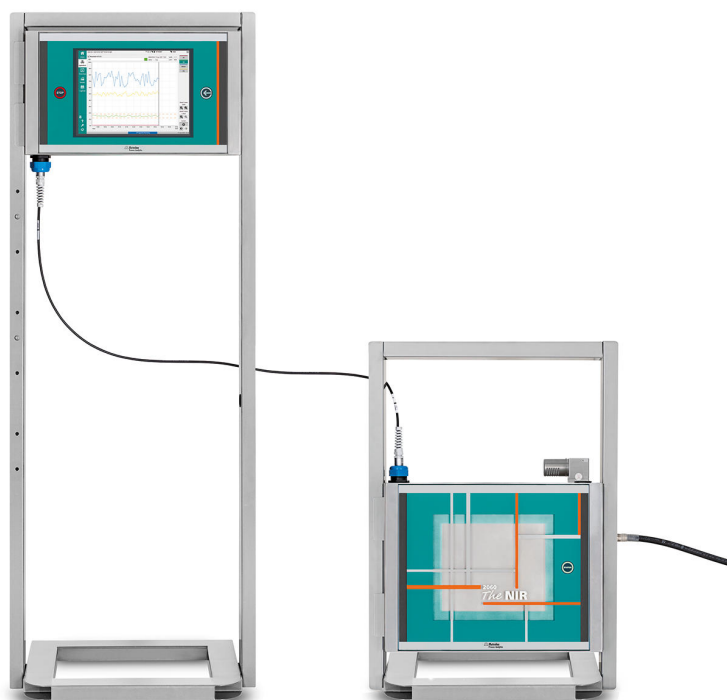


Figure 2. 2060 NIR-REx Analyzer con cavo in fibra ottica e sonda.

APPLICAZIONE

38 campioni di THF con livelli di umidità variabili determinati dalla titolazione KF compresi tra 20 e 500 mg/L sono stati misurati con NIRS per valutare la correlazione tra i valori di umidità e le variazioni dei dati spettrali. 28 campioni sono stati utilizzati per sviluppare un modello predittivo e 10 campioni sono stati utilizzati per scopi di convalida esterna. Gli spettri NIR sono stati raccolti in modalità di

trasmissione su un 2060 The NIR-REx Analyzer nell'intervallo di lunghezze d'onda di 1000–2250 nm utilizzando una cella a flusso Hellma da 10 mm. Il pacchetto software OMNIS è stato utilizzato per l'acquisizione dei dati, la gestione dei dati e lo sviluppo del metodo di quantificazione (**Figura 1b** e **Tabella 1**).

RANGES TIPICI

I parametri utilizzati per lo sviluppo del metodo NIRS per l'analisi del contenuto di umidità in THF sono elencati nella **Tabella 1**. Un modello dei minimi quadrati parziali (PLS) che utilizza due fattori mostra un'elevata correlazione tra i valori di riferimento forniti

e i valori calcolati ($R^2 = 0,999$) ed errori standard bassi (**Figura 1b** e **Tabella 1**). La convalida incrociata interna è stata applicata per verificare le prestazioni del modello di previsione NIR durante lo sviluppo.

Tabella 1. Parametri e risultati dello sviluppo del metodo quantitativo per il contenuto di umidità in THF utilizzando NIRS.

Parametri	Risultati
Gamma di livelli H ₂ O	20–500 mg/l
Modello di regressione	PLS con 2 fattori
Pretrattamento	Gap-segmento
Ordine derivato	1
Dimensione del segmento	11,5 nm
Dimensione del divario	1,5 nm
Intervallo lunghezza d'onda	1500–2000 nm
R^2	0,999
SEC	3,79 mg/l
SECV	4,01 mg/l
SET	5,19 mg/l

NOTE

Deve essere ancora in uso un metodo di riferimento. Una gamma appropriata di campioni che coprano la variabilità del processo dovrebbe essere analizzata con entrambi i metodi (cioè, riferimento primario e NIRS) per costruire un modello NIRS accurato. Le correlazioni sono fatte per elaborare le specifiche. La

sonda NIRS corretta deve essere posizionata in situ in modo da fornire un contatto sufficiente del campione con la finestra della punta della sonda. Il corretto design della sonda e il corretto posizionamento nelle apparecchiature di processo sono estremamente importanti.

CONCLUSIONE

L'analisi NIRS consente di confrontare i dati spettrali «in tempo reale» dal processo a un metodo primario per creare un modello semplice ma indispensabile per i requisiti del processo. Metrohm Process Analytics 2060 *The NIR-REx Analyzer* può misurare in modo

affidabile bassi livelli di umidità nei flussi di THF. Inoltre, offre risultati di analisi automatizzati per diverse parti di un impianto e aiuta a salvaguardare le operazioni dell'impianto.

DOCUMENTI CORRELATI

[AN-NIR-016 Spettroscopia nel vicino infrarosso per il monitoraggio di un granulatore a vaso singolo](#)

[AN-NIR-014 Seguendo il progresso degli studi di miscelazione farmaceutica utilizzando la spettroscopia nel vicino infrarosso](#)

[AN-PAN-1048 Analisi dell'umidità in linea in un](#)

[processo di granulazione su scala pilota di NIRS](#)

[AN-PAN-1050 Analisi dell'umidità in linea negli essiccatori a letto fluido mediante spettroscopia nel vicino infrarosso](#)

[WP-017 Spettroscopia nel vicino infrarosso nelle farmacopee](#)

VANTAGGI PER NIRS NEL PROCESSO

- Ottimizza la qualità del prodotto e aumenta i profitti con tempi di risposta rapidi per le variazioni di processo
- Più grande e più veloce ritorno sull'investimento
- Nessun campionamento manuale necessario, quindi una minore esposizione del personale a sostanze chimiche pericolose
- Costo ridotto di smaltimento dei rifiuti pericolosi



RIFERIMENTI

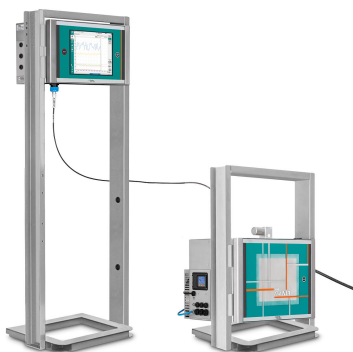
1. *Mercato del tetraidrofurano (THF)*; CH 6125; Mercati e mercati, 2018.

CONTACT

Metrohm Italiana Srl
Via G. Di Vittorio, 5
21040 Origgio (VA)

info@metrohm.it

CONFIGURAZIONE



2060 The NIR-REx Analyzer

Lo strumento **2060 The NIR-REx Analyzer** rappresenta la prossima generazione degli strumenti per spettroscopia di processo prodotti da Metrohm Process Analytics. Con il suo design unico e comprovato, curato in ogni minimo dettaglio, garantisce risultati precisi ogni *10 secondi*. Può essere utilizzato per l'analisi non distruttiva di liquidi e solidi direttamente nella linea di processo o in un recipiente di reazione utilizzando sonde a contatto e a fibre ottiche. È stato progettato per permettere di collegare fino a cinque (5) sonde e/o celle di flusso. Tutti e cinque i canali sono configurabili indipendentemente l'uno dall'altro con il versatile software brevettato, integrato.

In quanto parte di **2060 Platform**, **2060 The NIR-REx Analyzer** ha la caratteristica unica di consentire la separazione dell'interfaccia umana (HI) e dell'armadio NIR mediante fibre ottiche. Questa configurazione remota permette di posizionare entrambi gli armadi in posti diversi all'interno dell'impianto, in base alle preferenze del cliente e alle classificazioni dell'area.

Inoltre, questo strumento di analisi è dotato di certificazione IECEx e soddisfa i requisiti delle Direttive UE ATEX. È stato progettato con un sistema di pressurizzazione/spurgo approvato insieme ad altri dispositivi elettronici integrati, che impediscono a eventuali gas o fumi esplosivi presenti nell'aria ambiente di penetrare nell'involucro dello strumento di analisi. Inoltre, è disponibile in altre tre versioni: **2060 The NIR Analyzer**, **2060 The NIR-R Analyzer** e **2060 The NIR-Ex Analyzer**.