



Application Note AN-PAN-1060

Inline-Prozessüberwachung des Feuchtegehalts in Tetrahydrofuran

Oft werden viele Lösungsmittel, die täglich in verschiedenen Herstellungsprozessen verwendet werden, nicht mehr entsorgt oder verbrannt, sondern aufgrund der Kostenersparnis zurückgewonnen und aufgereinigt. Verwendete Lösungsmittel werden meist durch Destillation gereinigt. Lösungsmittelrückgewinnungsprozesse sind in der chemischen und pharmazeutischen Industrie sehr verbreitet, insbesondere bei der Herstellung von pharmazeutischen Wirkstoffen (APIs).

Tetrahydrofuran (THF) ist ein solches organisches Lösungsmittel, das in verschiedenen Industrien weit verbreitet ist. Nach der THF-Lösemittelrückgewinnung ist die Quantifizierung der Restfeuchte (die häufigste Lösungsmittelverunreinigung in THF) eine wichtige

Maßnahme für die Qualitätskontrolle, damit das Lösungsmittel anschließend wieder eingesetzt werden kann.

Diese Process Application Note stellt eine Methode vor, um niedrige Feuchtigkeitswerte in Tetrahydrofuran (THF) kontinuierlich und in Echtzeit sicher, zuverlässig und optimal mit dem 2060 The NIR Analyzer von Metrohm Process Analytics genau zu überwachen. Aufgrund der gefährlichen und hygroskopischen Eigenschaften von THF ist ein explosionsgeschützter Inline-Prozessanalysator die bevorzugte Lösung, um die Produktqualität zu verbessern, lückenlos zu überwachen und somit Kosten und Prozesszeit zu sparen.

EINFÜHRUNG

Lösungsmittel werden in vielen Synthesen und Produktionsprozessen verwendet. Sie unterstützen die Wärme- und Stoffübertragung, erleichtern Trennungen und Reinigungen und dienen als Vehikel für Oberflächenbeschichtungen, Pigmente und Farbstoffe.

Wenn sie nach Gebrauch entsorgt werden sollen, müssen einige aggressive Lösungsmittel (z. B. halogenierte Lösungsmittel) getrennt behandelt

werden, um ihre ordnungsgemäße Entsorgung zu gewährleisten. Anstatt diese mühsamen, kostspieligen und umweltschädlichen Entsorgungsprozesse zu durchlaufen, sind viele Branchen stärker auf die Lösungsmittelrückgewinnung angewiesen, sodass häufig Prozesse zur Sammlung, Aufreinigung und Wiederverwendung der Lösemittel erfolgen.

Lösungsmittelrückgewinnungsprozesse sind in der

chemischen und pharmazeutischen Industrie sehr verbreitet, z. B. bei der Herstellung von pharmazeutischen Wirkstoffen (APIs). Um die Produktionsprozesse effizient zu steuern und **Nebenreaktionen zu vermeiden**, müssen die Hersteller sicherstellen, dass die zurückgewonnenen Lösungsmittel für den vorgesehenen Zweck von ausreichender Reinheit sind.

Tetrahydrofuran (THF) ist eine heterocyclische organische Verbindung. Aufgrund seiner hohen Polarität und seines weiten Flüssigkeitsbereichs (-108,4 bis 66 °C) ist THF ein vielseitiges Lösungsmittel, das in vielen industriellen Prozessen häufig eingesetzt wird. In der pharmazeutischen Industrie wird es zur Herstellung von Hormon- und Hustenmedikamenten verwendet, während es in der chemischen Industrie bei der Herstellung von Polyurethanen (z. B. Polyvinylchlorid, PVC) zum Einsatz kommt [1].

Die häufigste Lösungsmittelverunreinigung in THF ist Wasser. Dies stört viele Reaktionen, weshalb die Bestimmung des Feuchtegehalts für die Produktqualität entscheidend ist. Die azeotrope Trennung ist die größte Herausforderung für die THF-Lösungsmittelrückgewinnung, da dieser Prozess mehr Energie benötigt, um die Wasser-THF-Azeotrop-Bindung aufzubrechen.

In vielen pharmazeutischen Prozessen ist die Inline-Prozessüberwachung die beste Möglichkeit, um den Feuchtigkeitsgehalt in verschiedenen Medien zu kontrollieren (**Abbildung 1a**). Außerhalb der Spezifikation liegende Wasserkonzentrationen können sich auf die physikalischen Eigenschaften von Pharmazeutika auswirken bis zu dem Punkt, dass ein teures Endprodukt nicht freigegeben werden kann.

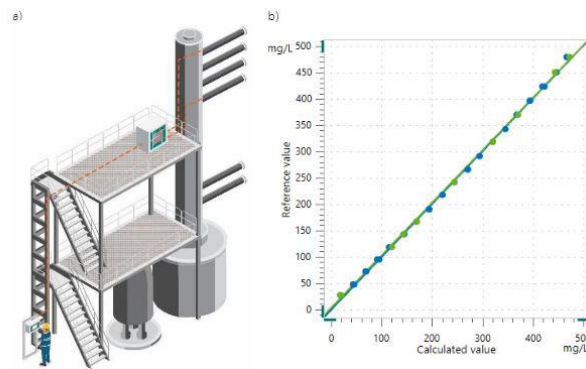


Abbildung 1. a) Darstellung einer Systemkonfiguration für Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) zur Inline-Analyse des Wassergehalts in zurückgewonnenen THF-Lösungsmittelströmen. b) Korrelation zwischen den Referenzwerten aus der primären Methode der Karl-Fischer-Titration (KF) und den berechneten Werten aus dem NIRS-Vorhersagemodell. Sowohl die Kalibrierungs- (blau) als auch die Validierungsdaten (grün) werden angezeigt.

Die Karl-Fischer-Titration (KF) wird in der Regel zur Feuchtebestimmung von Substanzen in der Routinelaboranalytik eingesetzt. Die Messung des Wassergehalts mit dieser Methode ist jedoch zeitaufwendig und keine zerstörungsfreie Analytik. Manuelle Labormethoden können umständlich sein und sind fehleranfällig: zum einen können Fehler durch den Probentransport selbst (Hygroskopie der Probe) entstehen, und zum anderen durch fehlerhafte Probennahme oder Durchführung der Laboranalytik. Die Inline- oder Online-Analyse des Wassergehalts in zurückgewonnenen Lösungsmittelströmen liefert die präzisesten Ergebnisse für die API-Produktion mit hohem Durchsatz ohne diesen Fehlereintrag. Die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) ist daher eine leistungsstarke Alternative zu manuellen Labormethoden zur Bestimmung von Wasser in Lösungsmitteln. NIRS liefert Ergebnisse nahezu in

Echtzeit und erfordert keine Probenvorbereitung oder Probennahme. Darüber hinaus liefert eine einzige Messung Informationen über mehrere physikalische und chemische Parameter, sodass auch andere Chemikalien (z. B. Ethanol und Isopropanol) in einer Mischung überwacht werden können.

Metrohm Process Analytics bietet analytische Techniken zur Charakterisierung und Qualifizierung von Lösungsmitteln – Nahinfrarot-Prozessanalytoren. Der 2060 The NIR-REx Analyzer, der für Anwendungen in ATEX-Bereichen konfiguriert ist (**Abbildung 2**), bietet eine schnelle, reagenzien- und zerstörungsfreie Analyse des Wassergehalts in zurückgewonnenen Lösungsmitteln wie THF. Die Kombination der KF-Titration als Referenzmethode mit NIRS ermöglicht eine effiziente und qualitativ hochwertige Wasserbestimmung bis in den mg/L (ppm) Bereich direkt im Herstellungsprozess.

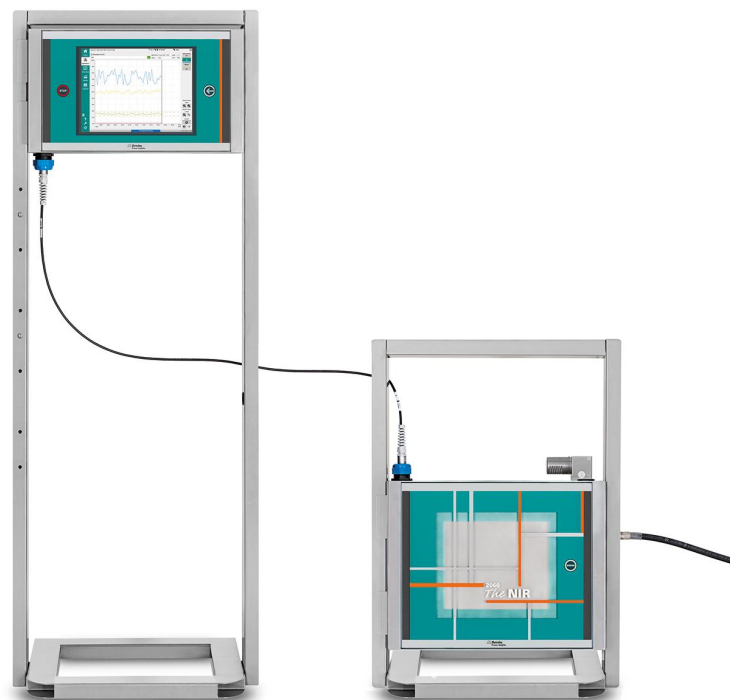


Abbildung 2. 2060 The NIR-REx Analyzer als Remote Version mit Glasfaserkabel Richtung Prozess.

ANWENDUNG

38 THF-Proben mit unterschiedlichen Feuchtigkeitskonzentrationen, wurden NIR-spektroskopisch und mit der KF-Titration als Referenzanalytik im Bereich von 20-500 mg/L analysiert. Anschließend wurden ein Kalibriermodell aus den spektralen Daten und den Feuchtigkeitswerten erstellt. 10 von 38 Proben wurden für die Validierung verwendet.

TYPISCHE BEREICHE

Die Parameter, die für die Entwicklung der NIRS-Methode zur Analyse des Feuchtegehalts in THF verwendet werden, sind in **Tabelle 1** aufgeführt. Die Methode der kleinsten Fehlerquadrate (partial least squares regression - PLS) unter Verwendung von zwei Faktoren zeigt eine hohe Korrelation zwischen den

Die NIR-Spektren wurden in Transmission mit einem 2060 *The NIR-REx* Analyzer im Wellenlängenbereich von 1000–2250 nm und einer 10 mm Durchflusszelle aufgenommen. Das Softwarepaket OMNIS wurde für die Datenerfassung, das Datenmanagement und die Entwicklung der Quantifizierungsmethode verwendet (**Abbildung 1b** und **Tabelle 1**).

angegebenen Referenzwerten und den berechneten Werten ($R^2 = 0,999$) sowie geringe Fehler SEC (**Abbildung 1b** und **Tabelle 1**). Die interne Kreuzvalidierung (SECV) wurde angewendet, um die Vorhersagegenauigkeit des NIR-Vorhersagemodells für unbekannte Proben zu prüfen.

Tabelle 1. Parameter und Ergebnisse der quantitativen Methodenentwicklung für den Feuchtegehalt in THF mittels NIRS.

Parameter	Ergebnis
Messbereich H ₂ O	20–500 mg/L
Regressionsmodell	PLS mit 2 Faktoren
Mathematische Vorbehandlung	Gap-Segment
Größenordnung der Ableitung	1
Segmentgröße	11.5 nm
Gap Segment	1.5 nm
Wellenlängenbereich	1500–2000 nm
R^2	0.999
SEC	3.79 mg/L
SECV	4.01 mg/L
SEP	5.19 mg/L

BEMERKUNGEN

Für die Methodenerstellung in der NIR-Spektroskopie wird eine Referenzmethode benötigt, beispielsweise die KF-Titration von Metrohm Process Analytics für die Feuchtebestimmung.

Ein geeigneter Probenbereich, der auch die Prozess- und Produktvariabilität abdeckt, sollte mit beiden Methoden (d.h. Primärreferenz und NIRS) analysiert werden, um ein genaues NIRS-Modell zu erhalten. Die

richtige NIRS-Sonde wird in-situ so platziert, dass ein ausreichender Probenkontakt mit dem Sondenfenster gewährleistet ist. Das richtige Sondendesign und die richtige Platzierung in der Prozessausrüstung sind sehr wichtig und werden gemeinsam mit Metrohm Process Analytics zu einer optimalen spektroskopischen Lösung erarbeitet.

FAZIT

Die NIRS-Analyse ermöglicht den Vergleich von Echtzeit-Spektraldaten aus dem Prozess mit einer primären Methode, um ein einfaches und robustes Modell für Ihre Prozessanforderungen zu erstellen. Der Metrohm Process Analytics **2060 The NIR-REx Analyzer** kann zuverlässig niedrige Feuchtigkeitswerte

in mehreren THF-Strömen messen. Darüber hinaus bietet es automatisierte Analyseergebnisse und Regelmöglichkeiten für verschiedenste Bereiche einer Prozessanlage und hilft, den Anlagenbetrieb abzusichern.

ZUGEHÖRIGE DOKUMENTE

[AN-NIR-016 Nahinfrarotspektroskopie zur Überwachung eines Eintopfgranulierers](#)

[AN-NIR-014 Nach dem Fortschritt pharmazeutischer Mischstudien mittels Nahinfrarotspektroskopie](#)

[AN-PAN-1048 Inline-Feuchteanalyse in einem](#)

[Granulierprozess im Pilotmaßstab mittels NIRS](#)

[AN-PAN-1050 Inline-Feuchteanalyse in Wirbelschichttrocknern mittels Nahinfrarotspektroskopie](#)

[WP-017 Nahinfrarotspektroskopie in Arzneibüchern](#)

VORTEILE FÜR NIRS IN BEARBEITUNG

- Optimierung der Produktqualität und Steigerung des Gewinns durch schnelle Reaktionszeiten bei Prozessvariationen
- Höherer und schnellerer Return on Investment
- Keine manuelle Probenahme erforderlich, dadurch geringere Exposition des Personals gegenüber gefährlichen Chemikalien
- Reduzierte Kosten für die Entsorgung gefährlicher Abfälle



REFERENZEN

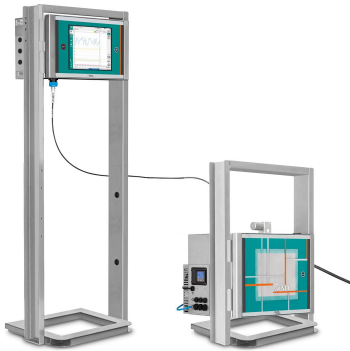
1. *Tetrahydrofuran (THF) Market*; CH 6125;
Markets and markets, 2018.

CONTACT

Metrohm Inula
Shuttleworthstraße 25
1210 Wien

office@metrohm.at

KONFIGURATION



2060 The NIR-REx Analyzer

Der **2060 The NIR-REx Analyzer** gehört zur nächsten Generation der Prozess-Spektroskopiegeräte von Metrohm Process Analytics. Mit seinem von innen wie aussen einzigartigen und bewährten Design liefert er alle *10 Sekunden* genaue Resultate. Er ermöglicht die zerstörungsfreie Analyse von Flüssigkeiten und Feststoffen direkt in der Prozesslinie oder in einem Reaktionsgefäß unter Verwendung von Lichtleitern und Kontaktsonden. Er ist auf den Anschluss von bis zu fünf (5) Sonden und/oder Durchflusszellen ausgelegt. Mithilfe unserer vielseitigen integrierten Software können alle fünf Kanäle unabhängig voneinander konfiguriert werden.

Als Teil der **2060-Plattform** ermöglicht der **2060 The NIR-REx Analyzer** die einmalige Trennung von menschlicher Schnittstelle (Human Interface, HI) und NIRS-Schrank durch Lichtleiter. Dank dieser Fernkonfiguration können beide Schränke je nach Kundenpräferenz und Bereichsklassifizierung an verschiedenen Standorten in der Anlage aufgestellt werden.

Darüber hinaus ist dieses Analysengerät nach IECEx zertifiziert und erfüllt die ATEX-Richtlinie der EU. Es verfügt über ein zugelassenes Entlüftungs-/Drucksystem sowie eigensichere Elektronik, damit keine explosionsgefährdeten Dämpfe oder Gase aus der Umgebungsluft in das Gehäuse des Analysengeräts eindringen. Zudem ist es in drei weiteren Gerätevarianten erhältlich: **2060 The NIR Analyzer**, **2060 The NIR-R Analyzer** und **2060 The NIR-Ex Analyzer**.