



**IQOXE**  
Industrias Químicas  
del Óxido de Etileno  
U-2360

# ESTUDIO DE CATÁLISIS CON KOH ACUOSO AL 50% PARA LA PRODUCCIÓN DE HPEG 2400 MEDIANTE EL DESARROLLO DE UN MÉTODO DE CUANTIFICACIÓN DE IMPUREZAS POR HPLC-RID

UNIVERSITAT ROVIRA Y VIRGILI (URV)

INDÚSTRIAS QUÍMICAS DEL ÓXIDO DE ETILENO (IQOXE)

08.04.2024 - 13.06.2024

TUTOR ACADÉMICO: JOAN CARLES RONDA BARGALLÓ

TUTOR ENTIDAD COLABORADORA: JUAN F. PAGÁN CONESA

ALUMNA: CLAUDIA REVERTÉ VERNET



## Índice

1.	Introducción.....	3
1.1.	Síntesis industrial de HPEG 2400 .....	3
1.2.	Síntesis alternativa de HPEG 2400 .....	6
1.3.	Determinación del contenido de agua en HPEG 500 y cuantificación de impurezas en HPEG 2400.....	7
1.4.	Planificación del proyecto.....	8
2.	Objetivos .....	9
3.	Fundamento teórico.....	10
3.1.	Fundamentos de la cromatografía líquida .....	10
3.1.1.	Instrumentación .....	11
3.1.2.	Fundamentos de la resolución cromatográfica.....	13
3.2.	Adecuación al uso de métodos analíticos .....	14
3.3.	Fundamentos de la planta piloto de etoxilación.....	16
3.3.1.	Calorimetría diferencial de barrido como análisis preventivo .....	17
3.3.2.	Determinación del número de hidroxilos en polímeros orgánicos etoxilados como análisis de control de crecimiento de la cadena polimérica.....	18
4.	Parte experimental.....	20
4.1.	Perfiles de seguridad de productos.....	20
4.2.	Desarrollo de un método de cuantificación de impurezas en HPEG 2400 por HPLC-RID.....	21
4.2.1.	Procedimiento de investigación y optimización de las condiciones cromatográficas.....	21
4.2.2.	Procedimiento de investigación de la naturaleza de los (M)PEGs .....	23
4.2.3.	Procedimiento de calibración del método .....	23
4.2.4.	Procedimiento de validación del método .....	24
4.2.5.	Procedimiento de análisis de HPEG 2400 .....	25
4.3.	Procedimiento de homologación interlaboratorio.....	25
4.4.	Ensayo de fabricación de HPEG 2400 en la planta piloto.....	26
4.4.1.	Procedimiento de análisis de HPEG 500 .....	26
4.4.2.	Procedimiento de fabricación.....	27
4.4.3.	Procedimiento de análisis de los ensayos de HPEG 2400 .....	28
5.	Discusión de resultados.....	29
5.1.	Cuantificación de impurezas en HPEG 2400 por HPLC-RID .....	29
5.1.1.	Optimización de las condiciones cromatográficas .....	29
5.1.2.	Determinación de la naturaleza de los (M)PEGs presentes en HPEG 2400 .....	31
5.1.3.	Calibración del método.....	34
5.1.4.	Validación del método.....	38
5.1.5.	Resultados del análisis de HPEG 2400 por HPLC-RID .....	39
5.3.	Homologación interlaboratorio .....	40
5.4.	Influencia del proceso de deshidratación en el contenido en PEGs del producto final .....	40
5.4.1	Resultados del análisis de HPEG 500 por HPLC-RID.....	40
5.4.2	Resultados de análisis de los ensayos de HPEG 2400 .....	42
5.4.3	Contenido de agua mínima del iniciador para la obtención de un HPEG 2400 de calidad.....	43
5.4.4	Verificación de la reducción de la energía de descomposición.....	43
6.	Conclusiones .....	45
	Referencias .....	47
	Anexos.....	49



Trabajo de Fin de Grado

# Estudio de catálisis con KOH acuoso al 50% para la producción de HPEG 2400 mediante el desarrollo de un método de cuantificación de impurezas por HPLC-RID

Tutor académico: Ronda Bargalló, Joan Carles

Tutor de la entidad colaboradora: Pagán Conesa, Juan F.

Alumna: Reverté Vernet, Claudia

Laboratorio de Calidad, Industrias Químicas del Óxido de Etileno (IQOXE)  
Ctra. Nal. 340, Km 1.157, 43110 La Canonja, Tarragona  
\* Correspondencia: claudia.revertev@estudiants.urv.cat

**Abstract (Castellano):** Se inicia una nueva línea de investigación centrada en la calidad de un nuevo producto, el polietilenglicol monometaliléter de alta calidad (HPEG). El proceso de producción utiliza metóxido de sodio en metanol al 85% (MeONa/MeOH 85%), lo que condiciona la seguridad del proceso debido a su alta inflamabilidad y a su repercusión en la calidad del producto final en forma de impurezas potencialmente explosivas de metoxipolietilenglicol (MPEG). Con el objetivo de minimizar los riesgos asociados al catalizador convencional, se evalúa la utilización de un catalizador de reacción más seguro, hidróxido de potasio acuoso al 50% (KOH 50%). Sin embargo, este proceso se genera polietilenglicoles (PEGs) derivados del agua que deben cumplir con la especificación de dioles. Por lo tanto, se requiere optimizar el proceso de deshidratación para reducir costes y ajustar el contenido de agua a los límites especificados de dioles.

Para ello, se solicitan muestras de producción industrial al cliente de su producto tipo, alcohol metálico ( $C_4H_8O$ ) etoxilado con un promedio de 53 moles de óxido de etileno (HPEG 2400) para cuantificar el contenido de impurezas totales presentes mediante HPLC. Se desarrolla un nuevo método de análisis, homologado entre el laboratorio de IQOXE y el del cliente, mediante experimentos de dopado conocidos solo por uno de los laboratorios (*Cross-check*), en esta ocasión IQOXE. En la planta piloto, se realizan ensayos de etoxilación en diferentes grados de deshidratación para evaluar la influencia del contenido de agua en la materia prima catalizada frente al contenido de (M)PEGs final.

Con esta información se determina el contenido máximo de humedad residual permitido en la materia prima catalizada para producir HPEG 2400 con KOH 50% comercialmente rentable, garantizando su calidad, minimizando impurezas, riesgos y cumpliendo con las especificaciones comerciales.

**Abstract (English):** A new line of research has been initiated focusing on the quality of a new product, high-quality polyethylene glycol monomethyl ether (HPEG). The production process uses sodium methoxide at 85% methanol (MeONa/MeOH 85%), which poses potential safety risks to the process due to its high flammability and its impact on the product's quality caused by potentially explosive methoxypolyethylene glycol (MPEG) impurities. To minimize the risks associated with the conventional catalyst, the use of a safer reaction catalyst, 50% aqueous potassium hydroxide (KOH 50%), is being evaluated. However, this process generates polyethylene glycols (PEGs) derived from water that must meet diol specifications. Optimizing the dehydration process is required to reduce costs and adjust the water content to the specified diol limits.

To this end, industrial production samples of the client's typical product, methyl alcohol ( $C_4H_8O$ ) ethoxylated with an average of 53 moles of ethylene oxide (HPEG 2400), are requested to quantify the total impurities present using HPLC. A new analysis method is developed and standardized between the IQOXE laboratory and the client through doping experiments known only by one of the laboratories (*Cross-check*), in this case IQOXE. In the pilot plant, ethoxylation tests are conducted at different dehydration degrees to assess the influence of water content in the catalyzed raw material on the final PEG content.

With this information, the maximum allowable residual moisture content in the catalyzed raw material is determined for producing HPEG 2400 with KOH 50% commercially viable, guaranteeing product quality, minimizing impurities, risks, and meeting commercial specifications.

## 1. Introducción

### 1.1. Síntesis industrial de HPEG 2400

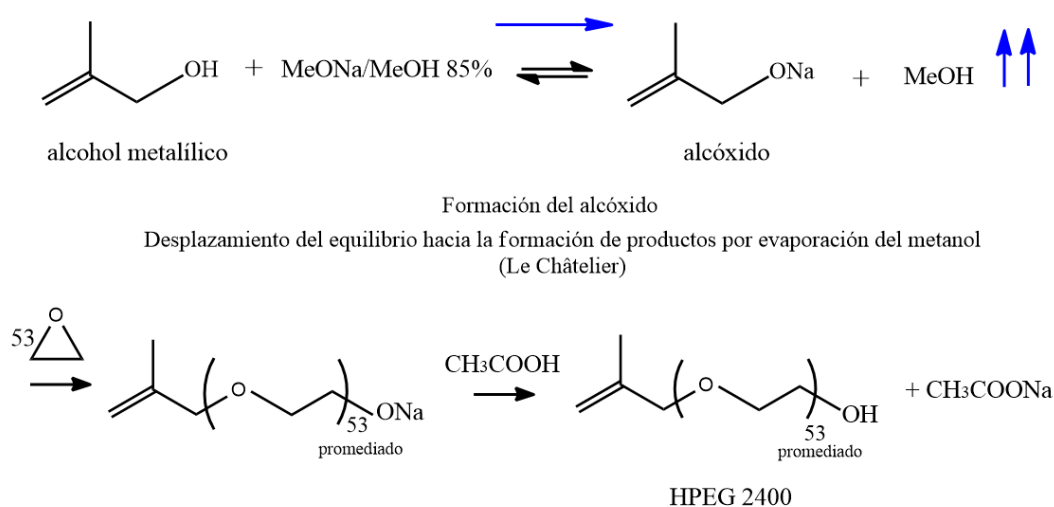
El polietilenglicol monometaliléter 2400 de alta calidad, conocido comercialmente como HPEG 2400, es un polímero derivado del alcohol metálico (2-metil-2-propen-1-ol;  $C_4H_8O$ ) etoxilado con un promedio de 53 moles de óxido de etileno (OE), alcanzando un peso molecular promedio de 2400 g/mol.

Su característica principal, estrechamente vinculada con su uso, es la capacidad de reducir sustancialmente el contenido de agua. Por lo tanto, es extensamente utilizado en la fabricación de hormigón como reductor de agua en la proporción de agua: cemento, mejorando así su durabilidad gracias a la baja permeabilidad del propio hormigón.<sup>1</sup> A continuación, se recogen las especificaciones químicas requeridas para su comercialización. (Ver Tabla 1)

**Tabla 1.** Especificaciones de venta del HPEG 2400.<sup>2</sup>

<i>Especificaciones de venta</i>		
Propiedad	Unidad	Especificación
Agua	% m/m	Máx. 0.2
Aspecto a 20°C	/	Sólido blanco
Color Hazen 10% acuoso	/	Máx. 30
Índice de hidroxilo	mg KOH/g	20.5-26.5
Peso molecular	g/mol	2100-2600
pH (5% acuoso)	/	5.0-7.0
Polietilenglicol	% m/m	≤2

Por lo general, la síntesis más ampliamente descrita consiste en la etoxilación catalítica en medio básico de alcohol metálico, utilizando metóxido sódico disuelto en metanol al 85% (MeONa/MeOH 85%) como catalizador. La reacción con el óxido de etileno implica una polimerización de apertura de anillo de un epóxido simétrico en medio básico, iniciada por el alcóxido del alcohol metálico formado en la primera etapa, lo que resulta en la propagación y extensión de la cadena. Tras la neutralización del alcóxido de final de cadena con ácido acético ( $CH_3COOH$ ), se obtiene el alcohol polietoxilado HPEG 2400. (Ver Esquema 1)



**Esquema 1.** Síntesis convencional de HPEG 2400 a partir del alcohol metálico empleando MeONa/MeOH 85% como catalizador.

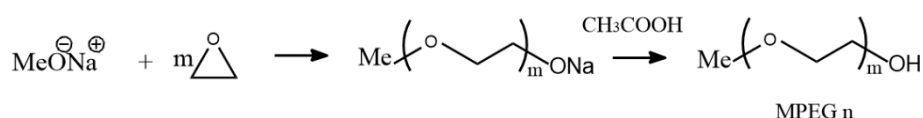


Tanto el OE como el 1,4-dioxano son sustancias catalogadas como carcinógenas en la Unión Europea. Sin embargo, su presencia en el producto final se permite siempre que se justifique que es técnicamente inevitable y que sus concentraciones se mantengan dentro de los límites establecidos o recomendados por los organismos pertinentes, en este caso, menores a 1 ppm.

**Etapa 9: Descarga.** Vaciado del post-reactor y almacenamiento del producto en tanques o en cisternas para su envío.

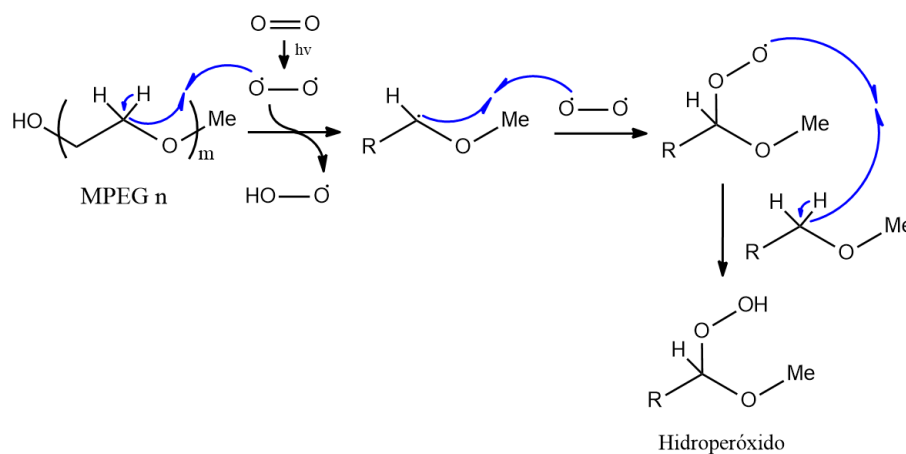
No obstante, existen riesgos asociados a esta vía sintética que comprometen la seguridad de las instalaciones y del proceso:

- I. **Alcohol metálico como materia prima.** El alcohol utilizado es un producto inflamable con un punto de ebullición a 115°C<sup>3</sup> y que durante la etapa de eliminación del MeOH puede coevaporarse, modificando la proporción de materia prima/OE y, por ende, el grado de etoxilación del producto final.
- II. **MeONa/MeOH como iniciador.** Las condiciones de reacción descritas anteriormente generan ciertos productos poliméricos no deseados por su peligrosidad, los metoxipolioxietilenglicoles (MPEGs). Esto es debido a la presencia de trazas remanentes de metanol y metóxido sódico, que también pueden actuar como iniciadores de la polimerización. **(Ver Esquema 3)**



**Esquema 3.** Esquema de formación de MPEG a partir de trazas de metóxido y de sodio polimerizadas con OE.

Estos compuestos pueden descomponerse bajo ciertas condiciones, generando un proceso adiabático descontrolado (*Runaway*). Este efecto se produce debido a la fotooxigenación del éter metílico terminal, originada por la excitación ultravioleta del oxígeno atmosférico, pudiendo generar y acumular hidroperóxidos **(Ver Esquema 4)** que pueden detonar violentamente al ser sometidos a choques térmicos o mecánicos.<sup>4,5</sup>



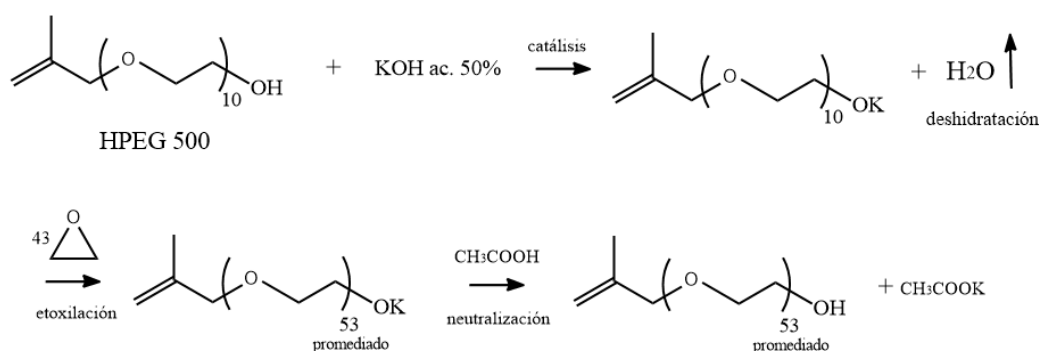
**Esquema 4.** Mecanismo de formación de hidroperóxidos por fotooxigenación del éter metílico terminal del MPEG.

Por otro lado, el MeOH utilizado como disolvente es un producto inflamable con punto de ebullición a 64.7°C<sup>6</sup>, cuyo uso implica un riesgo significativo en zonas con atmosferas potencialmente explosivas (ATEX), como la planta de derivados del óxido de etileno. Además, su almacenamiento y cantidad máxima implica restricciones legales.

Teniendo en cuenta estos factores, se busca evitar esta vía sintética para impedir el uso y almacenamiento de alcohol metálico o MeOH en zonas ATEX, además de disminuir la concentración de impurezas de MPEG que pueden comprometer la seguridad de proceso de fabricación de HPEG 2400.

### 1.2. Síntesis alternativa de HPEG 2400

Una alternativa sintética es el método estándar de catálisis en IQOXE, que emplea KOH acuoso al 50% como catalizador. Con el fin de minimizar la concentración de MPEG en el producto final, se utiliza como materia prima un HPEG de menor peso molecular, HPEG 500, elegido en función su disponibilidad comercial y de la aceptación del precio de compra por el cliente. (Ver Esquema 5)

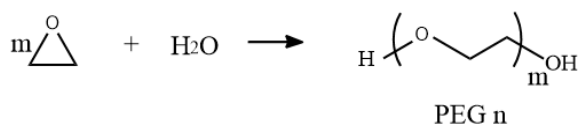


**Esquema 5.** Síntesis de HPEG 2400 empleando HPEG 500 como materia prima y KOH 50% acuoso como iniciador.

La polimerización mediante este método transcurre de forma ligeramente más lenta y produce productos con curvas de distribución de pesos moleculares más anchas. Sin embargo, garantiza un mayor grado de seguridad de proceso evitando la formación MPEGs como subproducto, más allá de los que ya contiene la materia prima. No obstante, el uso de este iniciador genera impurezas derivadas del agua en forma de polietilenglicoles (PEGs), que deben ser cuantificadas y controladas, ya que afectan a la calidad del producto.

Las características principales de esta vía sintética se describen a continuación:

- I. **HPEG 500 como materia prima.** Se utiliza HPEG 500, alcohol metálico parcialmente etoxilado con 10 moles de OE. Este compuesto no volátil permite evitar las pérdidas de materia prima en el proceso y comprometer su seguridad.
- II. **KOH 50% como iniciador.** Evita la formación de MPEGs como subproducto, minimizando la concentración de la impureza más inestable.
- III. **Formación de PEGs como producto secundario.** En esta vía sintética las únicas impurezas notables son las derivadas de las trazas de agua de la materia prima, formadas por la polimerización del OE iniciada por el agua. (Ver Esquema 6) A diferencia de los MPEG, este tipo de impurezas requieren de ningún tipo de seguridad adicional, no son tóxicas y no afectan a la calidad del producto final siempre que su concentración sea inferior al 2% en masa.

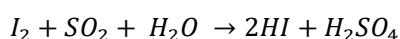


**Esquema 6.** Reacción de formación de PEG por polimerización del OE iniciada por el agua.

### 1.3. Determinación del contenido de agua en HPEG 500 y cuantificación de impurezas en HPEG 2400

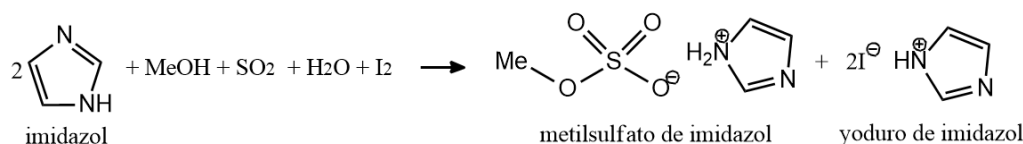
Para establecer una relación precisa entre el contenido de agua de la materia prima después de deshidratar y el contenido total de (M)PEGs finales, se requieren ensayos de etoxilación de HPEG 500 en diferentes grados de deshidratación. Para garantizar la exactitud de esta relación, es fundamental contar con un procedimiento de determinación de contenido agua y un método de cuantificación de PEGs que estén respaldados por estándares de calidad.

La norma estándar internacionalmente aceptada como análisis de calidad para determinar el contenido de agua (código ASTM D6304-20) se lleva a cabo por el método de Karl-Fischer (KF), el cual implica la disolución de la muestra en un disolvente no acuoso (MeOH seco). Mediante la adición del reactivo de KF, se mide la oxidación del dióxido de azufre (SO<sub>2</sub>) en exceso a través de yodometría (I<sub>2</sub>), la cual ocurre únicamente en presencia de agua, es decir, el agua contenida en la muestra.<sup>7</sup> **(Ver Esquema 7)**



**Esquema 7.** Reacción entre el yodo y el óxido de azufre en presencia de agua, dando lugar a la formación de yoduro de hidrógeno (HI) y ácido sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>).<sup>7</sup>

Para favorecer la formación de productos, es necesario neutralizar los ácidos generados durante el proceso (HI, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) mediante una base adecuada como el imidazol (C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>), que proporciona un rango de pH (5.5-8.0) en el cual la reacción es eficiente.<sup>7</sup> **(Ver Esquema 8)**



**Esquema 8.** Reacción de Karl-Fischer.<sup>7</sup>

La reacción se lleva a cabo hasta que el agua se consume por completo y se detecta yodo libre en la disolución, determinándose el punto final de la valoración potenciométricamente mediante un electrodo de platino y a partir del cual se calcula el porcentaje de agua de la muestra.<sup>7</sup> **(Ver Ecuación 1)**

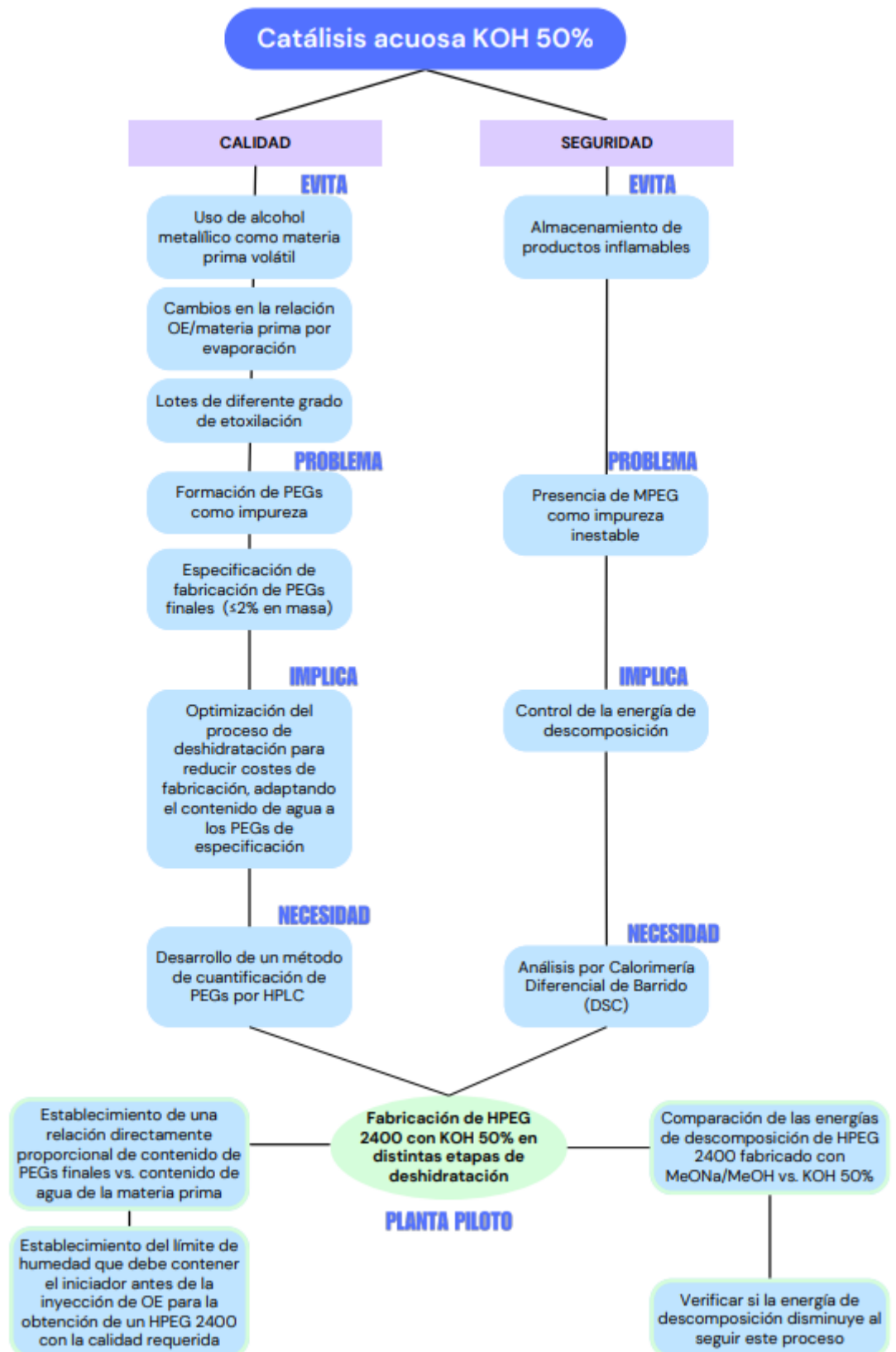
$$\%H_2O = \frac{V \cdot E_{RKF}}{m} \cdot 100$$

**Ecuación 1.** Cálculo del contenido de agua en porcentaje (%H<sub>2</sub>O), donde: v= volumen gastado de reactivo KF (mL); E<sub>RKF</sub>=Factor de equivalencia del reactivo KF (g/mL).<sup>7</sup>

Por otro lado, la cuantificación de los (M)PEGs como impureza resulta difícil con las técnicas de HPLC disponibles actualmente. Las técnicas de espectroscopía ultravioleta requieren la derivatización de los PEGs con un grupo cromóforo. Un método cuantitativo más fiable es la espectroscopía de resonancia magnética nuclear <sup>1</sup>H (<sup>1</sup>H-RMN), aunque su sensibilidad es limitada debido al solapamiento de señales. El detector ELSD es el más común para este tipo de análisis por su capacidad de detectar cualquier compuesto no volátil independientemente de sus características estructurales.<sup>8</sup> No obstante, no se dispone de él en el laboratorio y, en su lugar, se emplea un equipo de HPLC-RID con un método calibrado que logra una buena separación de los PEGs en la mayoría de los etoxilados. Sin embargo, la resolución es deficiente en HPEGs, lo que motiva el desarrollo de un nuevo método que permita la separación y cuantificación de (M)PEGs en HPEG utilizando el equipo disponible.

1.4. Planificación del proyecto

Se crea un esquema que abarca las dos líneas principales de trabajo y que sirve como una guía estructurada para el desarrollo del proyecto. (Ver Esquema 9)



Esquema 9. Esquema de planificación del proyecto con la definición de los objetivos de calidad y seguridad.

Se contacta con el cliente interesado en la producción de HPEG 2400 y se procede a seguir las fases descritas a continuación, que describen el procedimiento de homologación para la producción efectiva del producto:

1. **Solicitud del producto.** Se solicita al cliente una muestra de su HPEG 2400 fabricado con MeONa/MeOH como iniciador.
2. **Cuantificación de impurezas.** Se recibe el producto enviado por el cliente y se analiza para cuantificar las impurezas en forma de (M)PEGs mediante el desarrollo de un método por HPLC-RID.
3. **Homologación de métodos de análisis por HPLC.** Se preparan muestras ciegas de HPEG 2400 dopadas con distintos contenidos de PEGs con el objetivo de homologar los métodos de análisis por HPLC entre el laboratorio de IQOXE y el del cliente.
4. **Homologación de producto.** En el reactor piloto, se preparan tres lotes de HPEG 2400 en diferentes etapas de deshidratación de la materia prima catalizada con KOH 50%.
  - Se evalúa la relación entre la humedad presente en la materia prima catalizada antes de la inyección de OE y el contenido de (M)PEGs finales del producto. Se establece el límite de humedad que debe contener el iniciador para obtener un HPEG 2400 de la calidad requerida y con un mínimo de contenido en (M)PEGs finales.
  - Se realiza un análisis por DSC y se verifica la variación de la energía de descomposición siguiendo este proceso.
5. **Aplicación de producto.** Se analiza el producto producido en el reactor piloto por IQOXE y se envía al cliente para su aceptación y posterior escalado a planta.

## 2. Objetivos

- I. Investigar la posibilidad de utilizar el método estándar de catálisis en IQOXE.
- II. Emplear una materia prima parcialmente etoxilada análoga al alcohol metálico.
- III. Desarrollar un método de cuantificación de impurezas en HPEG 2400 mediante HPLC-RID y analizar el efecto del proceso de deshidratación en el contenido de (M)PEGs del producto final.
- IV. Verificar la reducción de la energía de descomposición mediante DSC.

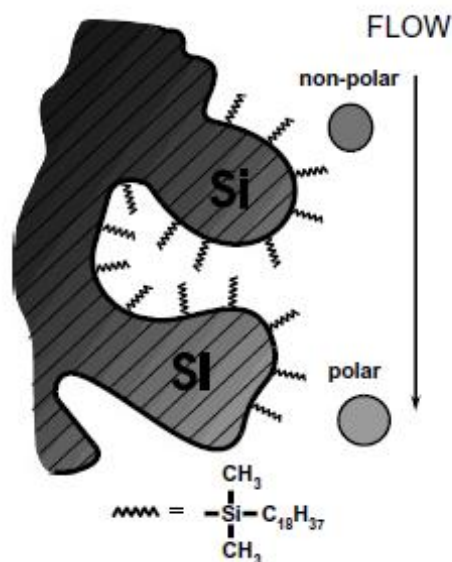
### 3. Fundamento teórico

#### 3.1. Fundamentos de la cromatografía líquida

La cromatografía líquida (LC) es una técnica física de separación que se produce en la fase líquida. La muestra sometida a análisis es separada en los componentes que la constituyen, que quedan distribuidos entre la fase móvil (un líquido que fluye) y la fase estacionaria (absorbentes empaquetados dentro de la columna). Esta distribución es relativa y se rige por las fuerzas intermoleculares que provocan que un analito interactúe más con una fase u otra dependiendo de la similitud de sus características químicas con estas.<sup>9</sup>

La cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), la técnica instrumental utilizada en este estudio es una forma avanzada de cromatografía líquida que utiliza columnas que contienen partículas de tamaño micrométrico a través de las cuales se bombea la fase líquida a alta presión<sup>9</sup>, permitiendo una mayor resolución de picos en comparación con la cromatografía líquida convencional.

Para la determinación y cuantificación de polímeros polares como son el HPEG 2400 y los (M)PEGs se emplea cromatografía líquida de alta resolución de fase reversa (RPLC). Este tipo de HPLC se basa en el coeficiente de partición de los analitos entre una fase móvil polar, generalmente compuesta por líquidos o mezclas de líquidos polares, y una fase estacionaria apolar, que regularmente consiste en columnas que contienen grupos hidrofóbicos enlazantes como el octadecil (C<sub>18</sub>) estructurados por un soporte de sílica (SiO<sub>2</sub>).<sup>9</sup> A continuación se muestra una vista simplificada de la RPLC, donde los analitos polares se eluyen primero debido a su afinidad con la fase móvil, mientras que los apolares interactúan de forma más intensa con los grupos hidrofóbicos C<sub>18</sub>. (Ver Figura 1)



**Figura 1.** Diagrama esquemático del modo de separación de la RPLC empleando una fase estacionaria de C<sub>18</sub>.<sup>9</sup>

Siguiendo el orden de polaridad, en los cromatogramas se detectan primero los PEGs debido a su condición de dioles, luego los MPEGs debido a la polaridad del éter metílico terminal y, por último, el HPEG 2400, que posee la cadena apolar con mayor número de carbonos. (Ver Esquema 10) Utilizando las columnas y eluyentes adecuados, este tipo de cromatografía permite la determinación y cuantificación de polímeros polares, que constituyen el objetivo de análisis de este proyecto.



e. **Columna cromatográfica.** Tubo de acero inoxidable lleno de partículas empaquetadas de tamaño micrométrico, conocidas como fase estacionaria. (Ver Figura 3)

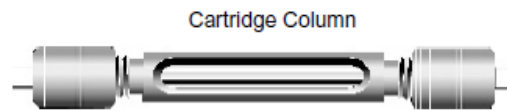


Figura 3. Diagrama de una columna de HPLC.<sup>9</sup>

f. **Horno.** Permite el control constante de la temperatura durante todo el tiempo de análisis. Opera mediante la circulación de aire caliente o el contacto directo con la columna.

g. **Detector de Índice de Refracción (RID).** Reconoce cuando una sustancia se eluye de la columna, produciendo en una señal eléctrica medible. Mide el cambio de índice de refracción entre la celda de muestra que contiene el analito eluido ( $M_1$ ) y la celda de referencia purgada con eluyente puro ( $M_0$ ), convirtiéndolo en una señal eléctrica legible conocida como cromatograma. (Ver Ecuación 2, Ver Figura 4)

$$\Delta M = M_1 - M_0$$

Ecuación 2. Cálculo de la diferencia de índice de refracción.

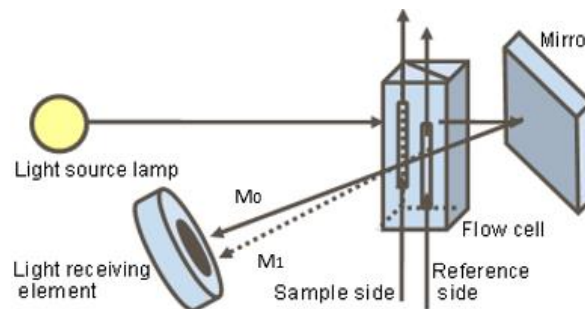


Figura 4. Composición de un detector de índice de refracción.<sup>9</sup>

Por tanto, es útil para cualquier compuesto cuya disolución en un solvente genere un índice de refracción distinto al de la fase móvil. No obstante, su sensibilidad es baja y es incompatible con la elución con gradiente de disolventes, ya que cualquier cambio en la composición de la fase móvil durante el análisis alteraría el índice de refracción de la mezcla, impidiendo la detección del analito.

h. **Sistema de adquisición de datos.** Software específico para cada equipo integrado en un ordenador que permite la visualización de los cromatogramas. (Ver Figura 5)

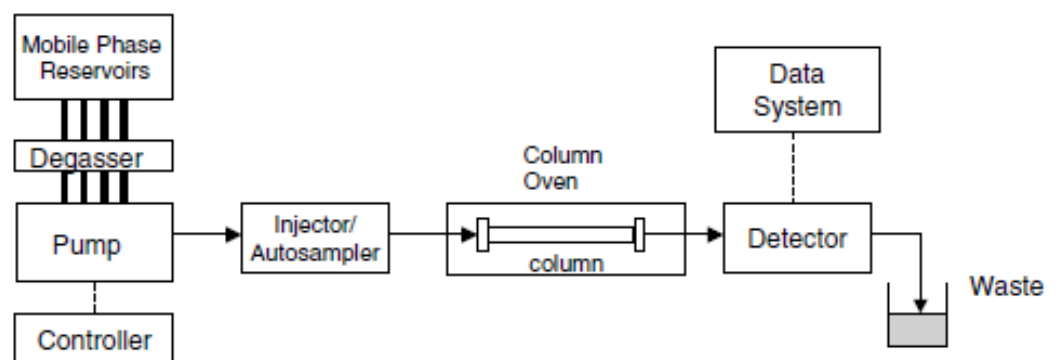


Figura 5. Composición de un sistema de HPLC.<sup>9</sup>

### 3.1.2. Fundamentos de la resolución cromatográfica

El objetivo de la mayoría de los análisis por HPLC es la separación de uno o más analitos de los demás componentes presentes en la muestra. La resolución ( $R_s$ ) es una medida del grado de separación de dos analitos adyacentes, y se define como la diferencia en los tiempos de retención ( $t_R$ ) de los dos picos dividida entre la anchura ( $w_B$ ) media de los picos. **(Ver Ecuación 3)** Idealmente, el objetivo de la mayoría de los métodos desarrollados por HPLC es lograr una separación de línea base ( $R_s=1.5-2.0$ ) para todos los analitos.<sup>9</sup>

$$R_s = \frac{t_{R2} - t_{R1}}{\left(\frac{w_{B1} + w_{B2}}{2}\right)}$$

**Ecuación 3.** Cálculo de la resolución cromatográfica.<sup>9</sup>

Donde:

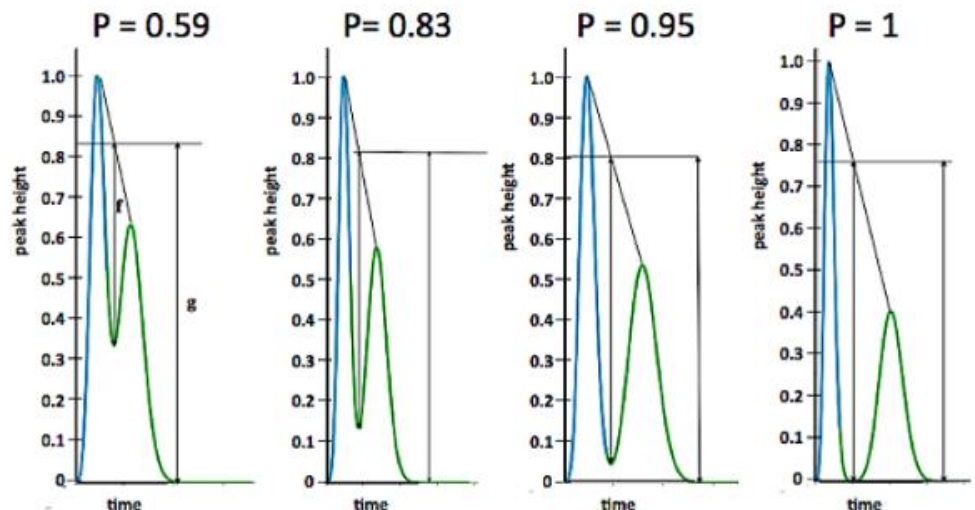
- $R_s=0$  indica una completa coelución o ausencia de separación.
- $R_s=0.5$  indica que es discernible un hombro ligero o una separación parcial leve.
- $R_s=1$  indica una separación parcial y es el mínimo requerido para una cuantificación precisa.
- $R_s=1.5$  indica separación de línea base.

No obstante, esta fórmula no es aplicable cuando los picos están superpuestos y las anchuras no son fácilmente medibles. En estos casos, se calcula el factor de separación cromatográfico ( $P$ ) mediante la ratio de la altura desde el mínimo entre picos hasta el centro de unión de los picos ( $f$ ) y la altura desde la línea base hasta el centro de unión de los picos ( $g$ ).<sup>10</sup> **(Ver Ecuación 4)**

$$P = \frac{f}{g}$$

**Ecuación 4.** Cálculo del factor de separación cromatográfico.<sup>10</sup>

Donde  $P=1$  es el máximo separable e indica separación de línea base. **(Ver Figura 6)**



**Figura 6.** Efecto de la separación cromatográfica en el valor calculado de  $P$ .<sup>10</sup>

### 3.2. Adecuación al uso de métodos analíticos

La definición del concepto de validación en ISO 9000 es la confirmación, a través de la aportación de evidencia objetiva, de que se han cumplido los requisitos para un uso específico previsto.<sup>11</sup> En resumen, validar un método es el proceso para definir un requisito analítico y la confirmación de que cuenta con capacidades consistentes con las aplicaciones requeridas. El laboratorio debe validar aquellos métodos diseñados o desarrollados en el mismo. El trabajo de validación está precedido por una fase de desarrollo interno de un método adecuado para el análisis que requiere el cliente, a través del esbozo de ideas y aplicación de conocimiento analítico.<sup>12</sup>

Habitualmente, las características de desempeño evaluadas durante la validación de un método de cuantificación de impurezas son:

- a. **Selectividad.** La selectividad analítica se refiere al grado en que un método puede ser utilizado para determinar analitos particulares sin interferencias de otros componentes de comportamiento similar. Generalmente, para determinar la selectividad de un método, se analizan muestras de ensayo que contienen varias interferencias sospechadas en presencia de los analitos de interés. Posteriormente, se examina el efecto de las interferencias en la inhibición de la detección y cuantificación de los analitos.<sup>12</sup>
- b. **Límite de detección (LOD) y límite de cuantificación (LOQ).** En términos generales, el LOD de un analito se puede describir como aquella concentración que proporciona una señal en el instrumento significativamente diferente a la señal del blanco. Se calcula como la concentración de analito que proporciona una señal igual a la del blanco,  $y_{bl}$ , más tres veces la desviación estándar del blanco,  $s_{bl}$ .<sup>12</sup> (**Ver Ecuación 5**)

$$LOD = y_{bl} + 3 \cdot s_{bl}$$

**Ecuación 5.** Fórmula establecida para el cálculo del LOD.<sup>12</sup>

El LOQ se refiere al límite inferior para medidas cuantitativas precisas, y se calcula como la concentración de analito que proporciona una señal igual a la del blanco,  $y_{bl}$ , más diez veces la desviación estándar del blanco. (**Ver Ecuación 6**)

$$LOQ = y_{bl} + 10 \cdot s_{bl}$$

**Ecuación 6.** Fórmula establecida para el cálculo del LOQ.<sup>12</sup>

Ahora se discute cómo se obtienen en la práctica los términos  $y_{bl}$  y  $s_{bl}$  cuando se utiliza una recta de regresión para la calibración, tal y como se planifica este estudio. Una suposición básica del método de los mínimos cuadrados no ponderados es que cada punto en la representación gráfica tiene una variación distribuida normalmente (solo en la dirección de  $y$ ) con una desviación estándar estimada por  $S_{y/x}$  (**Ver Ecuación 7**). Es, por tanto, adecuado utilizar  $S_{y/x}$  en lugar de  $s_{bl}$  en la estimación del LOD y LOQ (**Ver Ecuación 8**), ya que las determinaciones del blanco consumen mucho tiempo.<sup>13</sup>

$$S_{\frac{y}{x}} = \sqrt{\frac{\sum_i (y_i - \bar{y}_i)^2}{n - 2}}$$

**Ecuación 7.** Cálculo de la desviación estándar de la recta de regresión.<sup>13</sup>

$$s_{bl} \approx S_{y/x}$$

**Ecuación 8.** Estimación de la desviación estándar de los blancos como la desviación estándar de la recta de regresión.

Por otro lado, el valor de  $a$ , la ordenada en el origen calculada puede utilizarse como una estimación de  $y_{bl}$ , la propia señal del blanco.<sup>13</sup> (**Ver Ecuaciones 9 y 10**)

$$y = mx + a$$

**Ecuación 9.** Ecuación de una recta de regresión, donde  $m$  es el pendiente y  $a$  la ordenada en el origen.

$$y_{bl} \approx a$$

**Ecuación 10.** Estimación de la señal de los blancos como el valor de la ordenada en el origen calculada a partir de la recta de regresión.

De esta manera, es posible reformular las expresiones descritas y calcular el LOD y LOQ a partir de la ecuación de la recta de calibrado. (**Ver Ecuaciones 11,12 y 13**)

$$y_{LOD} = a + 3 \cdot S_{y/x}; \quad y_{LOQ} = a + 10 \cdot S_{y/x}$$

**Ecuaciones 11 y 12.** Cálculo del  $y_{LOD}$  y  $y_{LOQ}$  a partir de las estimaciones mencionadas.<sup>13</sup>

$$LOD = \frac{y_{LOD} - a}{m}; \quad LOQ = \frac{y_{LOQ} - a}{m}$$

**Ecuación 13.** Cálculo del LOD y LOQ a partir de  $y_{LOD}$  y  $y_{LOQ}$ .

- c. **Intervalo de trabajo.** El intervalo de trabajo es el intervalo en el cual el método proporciona resultados con una incertidumbre aceptable. El extremo inferior del intervalo de trabajo está definido por el LOQ, y el extremo superior por las concentraciones a las cuales se detectan anomalías significativas en la sensibilidad analítica. El intervalo de trabajo y la linealidad del método se evalúan mediante una inspección visual del gráfico.<sup>12</sup>
- d. **Sensibilidad analítica.** La sensibilidad de una técnica se define, en términos de regresión lineal, como la pendiente de la recta de calibrado ( $m$ )<sup>13</sup> y representa el cambio en la respuesta del detector por unidad de cambio en la concentración del analito. Una mayor pendiente de la recta de regresión indica una mayor sensibilidad del método detectar y cuantificar pequeñas concentraciones del analito en la muestra, ya que representa que una pequeña variación en la concentración del analito produce un cambio más significativo en la respuesta del detector.
- e. **Veracidad.** La veracidad de medición es una expresión de la proximidad de la media de un número infinito de resultados, producidos con el método, a un valor de referencia. Puesto que no es posible realizar un número infinito de mediciones, no se puede medir la veracidad. Sin embargo, es posible realizar una evaluación práctica de la veracidad, expresada cuantitativamente en términos de sesgo o error sistemático.<sup>12</sup>

El sesgo, expresado en términos absolutos, se calcula como la diferencia entre la media de los resultados del método candidato ( $\bar{x}$ ) y un valor de referencia conocido ( $x_{ref}$ ).<sup>12</sup> (**Ver Ecuación 14**)

$$b = |\bar{x} - x_{ref}|$$

**Ecuación 14.** Cálculo del sesgo o error sistemático.<sup>12</sup>

También existe un cálculo porcentual que permite la obtención de un valor de sesgo a partir de un número de medidas ( $n$ ), y que es el utilizado en la validación de este estudio. (**Ver Ecuación 15**)

$$b = \frac{\Sigma \left( \frac{|\bar{x} - x_{ref}|}{x} \cdot 100 \right)}{n}$$

**Ecuación 15.** Cálculo del sesgo medio porcentual para un conjunto de medidas.

- f. **Precisión.** La precisión es una medida de cuán cerca están los resultados entre sí. La repetibilidad y la reproducibilidad de medición representan dos medidas de precisión que se pueden obtener. Repetibilidad supone dar la más pequeña variación en los resultados cuando una medición se lleva a cabo por un solo analista utilizando el mismo equipo en un corto plazo de tiempo. Reproducibilidad implica la mayor variación en los resultados entre laboratorios.<sup>12</sup>
- g. **Robustez.** La robustez es la medida de la capacidad del método para permanecer no afectado por pequeñas variaciones premeditadas en sus parámetros.<sup>12</sup>

### 3.3. Fundamentos de la planta piloto de etoxilación

Las instalaciones del laboratorio están equipadas con un reactor piloto discontinuo, el cual se utiliza para llevar a cabo ensayos de etoxilación de alcoholes, tanto para la fabricación como para la homologación de nuevos productos. El equipo descrito a continuación es el empleado para los ensayos de fabricación de HPEG 2400 mencionados en este estudio. (Ver **Tabla 2**)

**Tabla 2.** Descripción de las instalaciones del reactor.

<b>Instalaciones del reactor</b>		
<i>Equipo</i>	Reactor discontinuo	
<i>Marca</i>	<i>Parr Instrument Company</i>	
<i>Software</i>	<i>Parr Instrument Company Communication Utility</i>	
<i>Capacidad</i>	2L	
<i>Presión máxima</i>	131 bar	
<b>Equipos auxiliares</b>		
	Modelo	Características
<i>Sistema de control dinámico de temperatura</i>	<i>Huber Petite Fleur</i>	Camisa de 0.352L Rango de T: -40 a 200°C
<i>Panel de control</i>	<i>Parr 4848A Reactor Controller</i>	Control de la presión y de la temperatura dentro del reactor
<i>Agitador</i>	<i>Parr AC Motor Controller</i>	Control de agitación de 1 a 600 rpm
<b>Seguridad y prevención de riesgos</b>		
	Modelo	Características
<i>Disco de ruptura</i>	<i>BS&amp;B Safety Systems Rupture Disk Type B™</i>	Presión de ruptura mínima: 59.8 bar
<i>Campanas de extracción</i>	<i>Kötermann Exploris ECOPlus® Kötermann "Walk-in"</i>	Rango de caudal: 300-1500 m <sup>3</sup> /h

El proceso de ensayo de fabricación de derivados etoxilados sigue una secuencia similar de producción en planta y se caracteriza por las siguientes etapas:

**Etapas 1. Estudio del producto a fabricar.** Revisión de fichas de datos de seguridad de las materias primas y del producto, así como de la receta y las especificaciones de venta facilitadas por el cliente.

**Etapas 2. Acondicionamiento del reactor.** Preparación del reactor en frío y verificación de la estanqueidad del sistema, manteniendo una presión de 6 bar en la línea de óxido de etileno y en el interior del reactor durante un tiempo establecido.

**Etapas 3. Carga de materia prima.** Introducción del alcohol precursor en el reactor, así como del catalizador de KOH 50% en la proporción indicada por receta.

**Etapas 4. Deshidratación.** Eliminación del agua en la que está disuelta el catalizador mediante la aplicación de vacío y calor para evitar la formación de PEGs como subproducto durante la reacción con el OE. En esta etapa se forma el alcóxido que actuará como iniciador de la reacción.

**Etapas 5. Reacción con OE.** Adición de OE mezclado con nitrógeno con un monitoreo continuo de la presión en el interior del reactor y de la temperatura de reacción.

**Etapas 6. Agotamiento y neutralización.** Espera de un tiempo prudencial para asegurar la completa reacción del OE. Neutralización con ácido acético del alcóxido obtenido para generar el alcohol polietoxilado final.

**Etapas 7. Stripping de volátiles.** Eliminación de las trazas de OE y 1,4-dioxano mediante la aplicación de vacío.

**Etapas 8. Descarga y análisis.** Descarga y análisis del producto según las especificaciones requeridas por el cliente. Envasado y etiquetado del producto.

### 3.3.1. Calorimetría diferencial de barrido como análisis preventivo

La calorimetría diferencial de barrido, también conocida como *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), es una técnica de análisis térmico que registra la variación de la capacidad calorífica ( $C_p$ ) de un material en función de la temperatura ( $T$ )<sup>14</sup>, permitiendo así determinar cambios de estado como la fusión o la cristalización y reacciones químicas como la reacción de descomposición.

El equipo de DSC cuenta con dos sensores aislados en una cámara, donde uno de ellos contiene un crisol con la muestra a analizar y el otro un crisol vacío usado como referencia. Ambos sensores cuentan con sistemas de calefacción y enfriamiento que aumentan o disminuyen la temperatura, además de un sensor que registra los cambios en el flujo de calor.

Durante el análisis, una muestra de masa conocida se calienta o se enfría a una ratio constante ( $\Delta T/\Delta t$ ) y los cambios en su  $C_p$  se registran como cambios en el flujo de calor ( $\Delta Q/\Delta t$ ) del instrumento para mantener una temperatura igual a la de la celda de referencia. De esta manera, el equipo genera una gráfica en la que se representa la temperatura frente al flujo de calor y donde la pendiente representa los cambios en la capacidad calorífica ( $\Delta C_p/\Delta t$ ).<sup>15</sup>

La capacidad calorífica puede calcularse dividiendo el flujo de calor por la velocidad de calentamiento.<sup>15</sup> (**Ver Ecuación 16**)

$$\frac{(\Delta Q/\Delta t)}{(\Delta T/\Delta t)} = \frac{\Delta Q}{\Delta T} = C_p$$

**Ecuación 16.** Cálculo de la capacidad calorífica (J) a partir del flujo de calor y la rampa de temperatura.<sup>15</sup>

Conociendo la masa (m) de la muestra es posible calcular la capacidad calorífica específica en función de la temperatura, lo que proporciona información sobre las variaciones en las propiedades físicas del material con la temperatura. (**Ver Ecuación 17**)

$$c_{p \text{ etoxilado}} = \frac{C_p}{m}$$

**Ecuación 17.** Cálculo de la capacidad calorífica específica (J/g).<sup>15</sup>

Este tipo de análisis se utiliza en IQOXE para determinar la temperatura de descomposición y la energía liberada en el proceso por gramo de muestra ( $c_p$ ), lo que permite establecer un rango de temperaturas seguro para llevar a cabo la reacción en planta. Por un lado, se establece un límite mínimo de temperatura de reacción en 115°C basado en la solubilidad del OE en la materia prima con el fin de evitar la acumulación de este sin reaccionar. Por otro lado, se fija un límite máximo de temperatura de reacción 50°C inferior a la temperatura de descomposición marcada por el análisis por DSC.

Es posible anticipar a qué temperatura se dará una situación peligrosa mediante la expresión de la entalpía en un sistema a presión (**Ver Ecuación 18**)

$$\Delta T = \frac{\Delta H_r \cdot \% OE}{C_p \text{ Reacción}}$$

**Ecuación 18.** Expresión de la entalpía en función de la capacidad calorífica.

Donde;

- $\Delta H_r$  es la entalpía de reacción de polimerización del óxido de etileno, 2091 kJ/kg.<sup>16</sup>
- % OE es el porcentaje de OE disuelto, cuya solubilidad es diferente según el momento de la reacción y depende de la presión y la temperatura de cada instante. Se asume, para forzar el peor de los casos, que todo el óxido de etileno está disuelto en la materia prima.
- $C_p \text{ Reacción}$  es el calor específico de la reacción.

### 3.3.2. Determinación del número de hidroxilos en polímeros orgánicos etoxilados como análisis de control de crecimiento de la cadena polimérica

El número o índice de hidroxilo (I(OH)) representa los miligramos de hidróxido potásico equivalentes al contenido en grupos hidroxilo en 1g de la muestra (mgKOH/g). Este análisis permite realizar un seguimiento del crecimiento de la cadena polimérica, ya que es inversamente proporcional al peso molecular de esta. (**Ver Ecuación 19**)

$$\text{Peso molecular relativo aparente} = \frac{56100 \text{ mgKOH/mol} \times n}{I(OH)}$$

**Ecuación 19.** Cálculo del peso molecular relativo aparente en g/mol.

Donde;

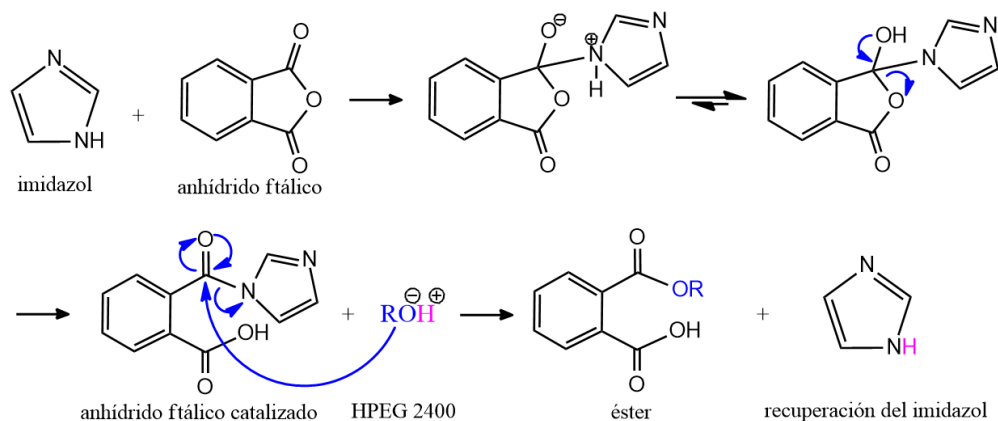
- $n$  es el número de grupos hidroxilo de la molécula (en el caso de HPEG 2400,  $n=1$ ).
- I(OH) es el índice de hidroxilo en mgKOH/g de muestra.

Si se conoce el índice de hidroxilo indicado por especificación, es posible calcular la cantidad necesaria de muestra para el análisis. (**Ver Ecuación 20**)

$$g \text{ de muestra} = \frac{561}{I(OH)_{\text{especificación}}}$$

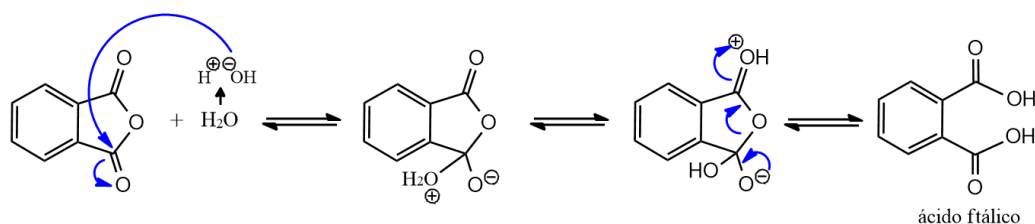
**Ecuación 20.** Cálculo de los gramos de muestra necesarios para el análisis en función del I(OH) esperado por especificación.

El procedimiento de análisis (código ASTM D4274-23) consiste la esterificación de los grupos hidroxilo con una solución de 25mL anhídrido ftálico ( $C_8H_4O_3$ ) catalizada con imidazol ( $C_3H_4N_2$ ) (Ver Esquema 11) utilizando piridina como disolvente ( $C_5H_5N$ ), a una temperatura aproximada de 100°C. El anhídrido ftálico puede reaccionar formando intermedios tanto como con la piridina como con el imidazol, formando este último un intermedio más estable y recuperándose al final de la reacción.

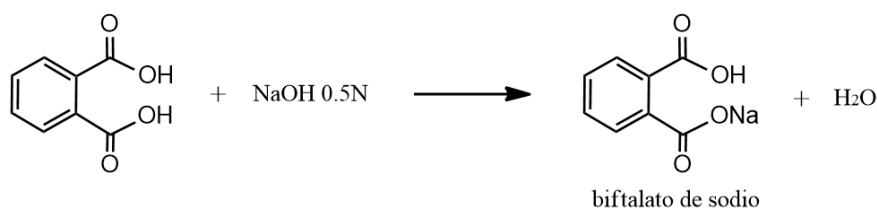


**Esquema 11.** Mecanismo de reacción del anhídrido ftálico con el imidazol empleado como catalizador y posterior de esterificación de los grupos hidroxilo del producto con recuperación del imidazol.

El exceso de anhídrido ftálico es hidrolizado con agua (Ver Esquema 12) y el ácido ftálico resultante es valorado con un valorador automático hasta alcanzar el punto final mediante una solución estándar de hidróxido sódico (NaOH) 0.5N. (Ver Esquema 13)



**Esquema 12.** Mecanismo de hidrólisis del exceso de anhídrido ftálico.



**Esquema 13.** Reacción de obtención del biftalato sódico.

El índice de hidroxilo es calculado a partir de la diferencia entre la valoración de un blanco y la solución de la muestra. (Ver Ecuación 21)

$$I(OH) = \frac{(B - A \times N \times 56.1)}{W}$$

**Ecuación 21.** Cálculo del índice de hidroxilo.

Donde;

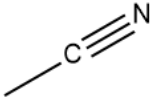




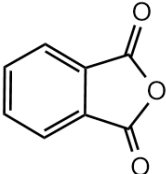




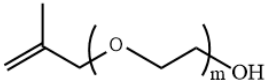

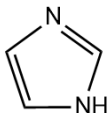




- A = mL de NaOH necesarios para valorar la muestra.
- B = mL de NaOH necesarios para valorar el blanco.
- N = Normalidad de la solución de NaOH.
- W = gramos de muestra analizados.

## 4. Parte experimental

### 4.1. Perfiles de seguridad de productos

Es fundamental conocer y considerar las fichas de datos de seguridad de los productos utilizados antes de iniciar cualquier procedimiento. Estos documentos proporcionan información sobre los riesgos, las precauciones, los límites de exposición profesional (LEP) y los equipos de protección individual (EPIs) requeridos. (Ver Tabla 3)

**Tabla 3.** Perfiles de seguridad de los productos empleados en la parte experimental.

Compuesto	Fórmula química	Número CAS	Pictogramas	LEP	Precauciones	EPIs
Acetonitrilo <sup>17</sup> (Grado HPLC)		75-05-8		40.0 ppm, 8 horas	Mantener alejado de cualquier fuente de ignición	
Ácido acético <sup>18</sup> 80%	CH <sub>3</sub> COOH	64-19-7		10.0 ppm, 8 horas		
Anhídrido ftálico <sup>19</sup>		85-44-9		1 ppm, 10 horas	Evitar el contacto con la piel o los ojos	
Hidróxido de potasio <sup>20</sup> 50%	KOH	1310-58-3		2 ppm, 8 horas	Evitar el contacto con la piel o los ojos	
HPEG n <sup>21</sup>		31497-33-3	No tóxico, no inflamable	-	-	
Imidazol <sup>22</sup>		288-32-4		-	Evitar el contacto con la piel o los ojos	
Metanol <sup>6</sup> (Grado HPLC)	MeOH	67-56-1		200 ppm, 8 horas	Mantener alejado de cualquier fuente de ignición	

Compuesto	Fórmula química	Número CAS	Pictogramas	LEP	Precauciones	EPIs
MPEG n <sup>23</sup>		9004-74-4		-	-	
Óxido de etileno <sup>24</sup>		75-21-8		1 ppm, 8 horas	Mantener alejado de cualquier fuente de ignición	
PEG n <sup>25</sup>		25322-68-3	No tóxico, no inflamable	-	-	
Piridina <sup>26</sup>		110-86-1		5ppm, 8 horas	Mantener alejado de cualquier fuente de ignición Evitar el contacto	

#### 4.2. Desarrollo de un método de cuantificación de impurezas en HPEG 2400 por HPLC-RID

##### 4.2.1. Procedimiento de investigación y optimización de las condiciones cromatográficas

Inicialmente, se emplearon las condiciones cromatográficas del método establecido en el laboratorio para la determinación del contenido de PEGs en etoxilados. (Ver **Tabla 4**) Siguiendo el procedimiento aprobado por control de calidad, se disolvieron 5g de HPEG 2400 en 50mL de MeOH y 5g de HPEG 2400 dopado con un 8% de PEG 2400 en otros 50mL de MeOH. Posteriormente, ambas soluciones se analizaron por cromatografía líquida utilizando el equipo disponible. (Ver **Tabla 5**)

**Tabla 4.** Condiciones cromatográficas del método establecido para determinación de PEGs en etoxilados.

Columna		Fase móvil		Condiciones de muestra	
Marca	Nova-Pak®	Disolvente	100% Metanol	Volumen de inyección (µL)	50
Longitud x φ	150x3.9mm	Gradiente de elución	No	Tiempo de análisis (min)	3.5
Fase Estacionaria	C18	Flujo	1 mL/min	Composición (g/mL)	5/50
Tamaño de partícula (µm)	4				
Tamaño de poro (Å)	60				
Temperatura (°C)	40				

**Tabla 5.** Descripción del equipo de HPLC utilizado.

<i>Equipo de Cromatografía</i>			
<i>Instrumento</i>	<i>Agilent 1200 Series</i>		
<i>Software</i>	<i>Agilent Chem-Station</i>		
<i>Marca</i>	<i>Agilent Technologies</i>		
<i>Aplicación</i>	Cromatografía líquida		
	<b>Equipo</b>	<b>Modelo</b>	<b>Características</b>
<i>Desgasificador</i>	<i>Vacuum Degasser</i>	61322A	Flujo: hasta 10mL/min Volumen interno: 12 mL
<i>Bomba</i>	<i>Quaternary Pump</i>	61311A	Rango de flujo: 0.001-10 mL/min Diámetro interno columna: 3-9,4 mm
<i>Inyector</i>	<i>Manual Injector</i>	61328B	Rango de inyección: loops para 5µL – 20 mL
<i>Columna</i>	<i>Nova-Pak® C18 4µm</i>	WAT086344	
<i>Horno</i>	<i>1260 Infinity II Multi Column Thermostat</i>	1260 MCT	Rango de temperaturas: 10-85°C
<i>Detector</i>	<i>Refraction Index Detector</i>	61362A	Rango de índices de refracción: 1.00-1.75

Tras no obtener resultados concluyentes, se eligieron MeOH/H<sub>2</sub>O y ACN/H<sub>2</sub>O como posibles fases móviles para verificar si era posible optimizar la separación. Se realizaron tres pruebas para cada combinación, consistiendo en las siguientes proporciones de H<sub>2</sub>O: 30%, 45% y 70%, respectivamente.

Se prepararon 100mL de cada fase móvil, utilizando 50mL para disolver una muestra de 5g de HPEG 2400 y los otros 50mL como fase móvil en el equipo, asegurando así que el disolvente tuviera exactamente la misma composición que la fase móvil. Estas soluciones se analizaron bajo un flujo de 0.5mL/min y tiempo de análisis 10 minutos para optimizar la separación.

Se obtuvo cierta separación con 55% ACN/45% H<sub>2</sub>O como fase móvil, por lo que se realizaron una serie de pruebas (**a**, **b** y **c**) sometidas a distintas condiciones cromatográficas. Todas las muestras se prepararon con 5g de HPEG 2400, siendo dopadas con un 8% de PEG 2000 y diluidas en 50mL de solución 55% ACN/45% H<sub>2</sub>O, siendo analizadas bajo las condiciones descritas. (**Ver Tabla 6**)

**Tabla 6.** Composición y condiciones cromatográficas de las pruebas a, b y c.

<i>Condiciones</i>	<i>Prueba a</i>	<i>Prueba b</i>	<i>Prueba c</i>
<i>Analito</i>	HPEG 2400	HPEG 2400	HPEG 2400
<i>Compuesto de dopaje</i>	8% PEG 2000	8% PEG 2000	8% PEG 2000
<i>Disolvente (%ACN/%H<sub>2</sub>O)</i>	55/45	55/45	55/45
<i>Composición (g/mL)</i>	5g HPEG + 0.4g PEG 2000 / 50mL	5g HPEG+0.4g PEG 2000 / 50mL	5g HPEG +0.4g PEG 2000 / 50mL
<i>Flujo (mL/min)</i>	1	1	0.5
<i>Temperatura horno (°C)</i>	50	70	70
<i>Tiempo de análisis (min)</i>	5	5	7

Se calculó el factor de separación P de todas las pruebas utilizando la ecuación indicada en el apartado 3.1.2. A partir de este punto, se emplearon exclusivamente las condiciones cromatográficas que permitieron una mayor resolución de los picos (condiciones cromatográficas de la **Prueba c**).

#### 4.2.2. Procedimiento de investigación de la naturaleza de los (M)PEGs

Se preparó una batería de pruebas (d, e, f, g, h, i) utilizando diferentes proporciones de dopaje con (M)PEGs. Los analitos se pesaron en balanza analítica con una precisión de 0.1mg y se enrasaron a 50mL con solución 55%ACN/45%H<sub>2</sub>O. (**Ver Tabla 7**) Se calculó el factor de separación P para la **prueba d** mediante la ecuación descrita en el apartado 3.2.1.

**Tabla 7.** Composición de las pruebas d, e, f, g, h e i.

Condiciones	Prueba d	Prueba e	Prueba f	Prueba g	Prueba h	Prueba i
Analito	HPEG 2400	HPEG 2400	HPEG 2400	HPEG 2400	HPEG 2400	HPEG 2400
Dopaje	0%	8 % PEG 2000 4% PEG 1000	2 % PEG 1000	2 % PEG 2000	2% PEG 2400	2% MPEG 2200
Disolución	5g HPEG/ 50mL	5g HPEG + 0.4g PEG 2000 + 0.2g PEG 1000 / 50mL	5g HPEG +0,1g PEG 1000/ 50mL	5g HPEG +0,1g PEG 2000/ 50mL	5g HPEG +0,1g PEG 2400/ 50mL	5g HPEG +0,1g MPEG 2200/ 50mL

#### 4.2.3. Procedimiento de calibración del método

Se prepararon 24 estándares, 8 para cada compuesto elegido para calibrar (PEG 400, PEG 2400 y MPEG 2200). Para ello, se pesaron las cantidades correspondientes de cada analito en la balanza analítica con una precisión de 0.1mg y se disolvieron en 50mL de solución 55%ACN/45%H<sub>2</sub>O. (**Ver Tabla 8**) El análisis de los estándares se llevó a cabo mediante HPLC-RID, utilizando el método optimizado.

**Tabla 8.** Composición de los estándares de PEG 400, PEG 2400 y MPEG 2200 para calibrar el método

N.º estándar	Calibración PEG 400	Calibración PEG 2400	Calibración MPEG 2200
	Composición (g/50mL)	Composición (g/50mL)	Composición (g/50mL)
1	0.00532	0.00500	0.00551
2	0.02257	0.02977	0.02063
3	0.04059	0.04030	0.04260
4	0.08633	0.08067	0.08260
5	0.16630	0.16612	0.16140
6	0.32670	0.32637	0.32207
7	0.64870	0.64871	0.64923
8	1.01321	1.01550	1.0168

Una vez obtenidos los cromatogramas, se integraron las intensidades de aquellos picos detectados en un tiempo de retención común, calibrando así el método en el software del equipo. Las rectas de regresión se generaron mediante Excel. (Ver **Tabla 9**)

**Tabla 9.** Rectas de regresión de los (M)PEGs calibrados en el equipo.

	<b>PEG 400</b>	<b>PEG 2400</b>	<b>MPEG 2200</b>
<i>Ecuación de la recta</i>	$y = 6E+06x + 19674$	$y = 6E+06x + 35300$	$y = 6E+06x + 16775$
$R^2$	0.9997	0.9997	0.9998

#### 4.2.4. Procedimiento de validación del método

- Selectividad.** Para determinar la selectividad del método, se consideraron los resultados de las pruebas d, e, f, g, h, i.
- Límite de detección (LOD) y límite de cuantificación (LOQ).** El valor de  $S_{y/x}$  se calculó en Excel utilizando la fórmula "ESTIMACION.LINEAL" a partir de los valores de x e y de la recta de calibrado. A partir de esta magnitud, se calcularon los límites de detección y cuantificación teóricos utilizando las fórmulas descritas en el apartado 3.2 (Ver **Tabla 10**).

**Tabla 10.** Cálculo del LOD y LOQ a partir de las rectas de regresión de los compuestos implicados en la calibración.

	<b>PEG 400</b>	<b>PEG 2400</b>	<b>MPEG 2200</b>
<i>a</i>	19673	35300	16774
$S_{y/x}$	29297	43447	35836
<i>m</i>	6343136	6406787	6372205
$y_{LOD}$	107564	165642	124284
$y_{LOQ}$	312644	469773	375141
<b>LOD</b>	<b>0.014</b>	<b>0.020</b>	<b>0.017</b>
<b>LOQ</b>	<b>0.046</b>	<b>0.068</b>	<b>0.056</b>

- Sensibilidad analítica.** Para interpretar la sensibilidad analítica, se consideró la pendiente de las rectas (m). (Ver **Tabla 11**).

**Tabla 11.** Pendiente de las rectas de regresión de los (M)PEGs.

	<b>PEG 400</b>	<b>PEG 2400</b>	<b>MPEG 2200</b>
<i>m</i>	$6.34 \cdot 10^6$	$6.41 \cdot 10^6$	$6.37 \cdot 10^6$

- d. Veracidad.** Se calculó el sesgo porcentual a partir de una serie de muestras dopadas con concentraciones conocidas de los analitos ( $x_{ref}$ ), las cuales se analizaron ( $x$ ) antes de ser enviadas al cliente. (**ver Tabla 12**). Además, se calculó el sesgo del método del cliente una vez se recibieron los resultados de su laboratorio.
- e. Precisión.** La repetibilidad de la medición no pudo evaluarse debido a la falta de disponibilidad del equipo. Asimismo, no se pudo medir la reproducibilidad, ya que el laboratorio colaborador no contaba con este método.
- f. Robustez.** La robustez del método no se pudo evaluar debido a falta de disponibilidad del equipo, el cual se encontraba ocupado por la demanda de análisis rutinarios.

#### 4.2.5. Procedimiento de análisis de HPEG 2400

Una vez desarrollado, calibrado y validado el método, se integraron en el software del equipo los picos del cromatograma de la prueba d, correspondiente a la muestra original de HPEG 2400. Esto permitió determinar su contenido total de (M)PEGs, expresado en porcentaje. Se analizó también su contenido en agua valorando aproximadamente 1g de muestra con la solución de Karl-Fischer.

Se realizó un análisis por DSC, pesando 2mg de HPEG 2400, en balanza analítica y con una precisión de 0.1mg en un crisol, sellándolo una vez finalizada la pesada. Se analizó la muestra con una rampa de temperatura de 30 a 500°C, a una ratio de 5°C/min.

#### 4.3. Procedimiento de homologación interlaboratorio

Se preparó una batería de 6 muestras dopadas con PEG 400 y PEG 2400 en distintas proporciones, pesadas en una balanza analítica con una precisión de 1g. (**Ver Tabla 12**) Estas muestras se analizaron mediante HPLC-RID con el método desarrollado en IQOXE, antes de enviarse al cliente para homologar el método. Las condiciones cromatográficas del método del cliente, que utiliza un detector ELSD, se detallan en la Tabla 13. (**Ver Tabla 13**)

**Tabla 12.** Composición de las muestras enviadas al cliente para homologación del método.

Composición	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4	Muestra 5	Muestra 6
HPEG 2400 (g)	291.21	290.08	290.87	290.13	290.91	290.74
Dopaje (%)	1.08% PEG 400	2.01% PEG 400	1.02% PEG 400	0% PEG 400	0% PEG 400	0% PEG 400
	0% PEG 2400	0% PEG 2400	1.03% PEG 2400	0% PEG 2400	1.00% PEG 2400	2.10% PEG 2400
Dopaje (g)	3.14g PEG 400	5.85g PEG 400	2.99g PEG 400	0g PEG 400	0g PEG 400	0g PEG 400
	0g PEG 2400	0g PEG 2400	3g PEG 2400	0g PEG 2400	2.92g PEG 2400	6.12g PEG 2400

**Tabla 13.** Condiciones cromatográficas del cliente para la determinación de (M)PEGs en HPEG 2400.

<i>Columna</i>		<i>Fase móvil</i>		<i>Condiciones de muestra</i>		<i>Detector</i>
<i>Marca</i>	Avantor® Alltima	<i>Disolvente</i>	ACN/H <sub>2</sub> O: 55%/45%	<i>Volumen de inyección (μL)</i>	50	ELSD
<i>Longitud x φ</i>	150x4.5mm	<i>Gradiente de elución</i>	No	<i>Tiempo de análisis (min)</i>	3	
<i>Fase Estacionaria</i>	C18	<i>Flujo</i>	1 mL/min			
<i>Tamaño de partícula (μm)</i>	5					
<i>Tamaño de poro (Å)</i>	100					
<i>Temperatura (°C)</i>	50					

#### 4.4. Ensayo de fabricación de HPEG 2400 en la planta piloto

##### 4.4.1. Procedimiento de análisis de HPEG 500

Una vez recibida la materia prima facilitada por el cliente, se sometió a análisis para verificar su cumplimiento de las especificaciones requeridas.

- **Contenido en agua.** Se analizó aproximadamente 1g de muestra mediante determinación de agua por Karl Fischer, empleando un valorador automático.
- **Índice de hidroxilo.** Sabiendo que el peso molecular debería de ser alrededor de 500 g/mol, se calculó el índice de hidroxilo teórico despejando la fórmula indicada en el apartado 3.3.2.

$$I(OH) = \frac{56100 \text{ mgKOH/mol} \times 1}{500 \text{ g/mol}} = 112.2 \frac{\text{mgKOH}}{\text{g}} \text{ teóricos}$$

Conociendo este dato, se calcula la cantidad de muestra necesaria para el análisis:

$$g \text{ de muestra} = \frac{561}{112.2 \text{ mgKOH/g}} = 5g$$

Se prepararon cuatro recipientes a presión, asegurando que los cierres pudieran sellarse completamente para evitar cualquier fuga. Dos de estos recipientes se destinaron a duplicar las muestras blanco, mientras que los otros dos se utilizaron para duplicar el análisis de la muestra. Se pesaron con precisión de 0.1mg 5g de muestra en una balanza analítica y se pipetearon exactamente 25mL de reactivo piridina-anhídrido ftálico-imidazol en cada recipiente, utilizando la misma pipeta aforada para todos. Se cerraron a presión y se agitaron hasta disolución completa de la muestra. Luego, se colocaron en un baño de polietilenglicol manteniendo una temperatura constante de 98±2°C durante 45 minutos. Pasado este tiempo, se retiraron del baño y se dejaron enfriar a temperatura ambiente. Se añadieron 50mL de agua desmineralizada a cada uno de ellos y se valoraron con solución de NaOH 0.5N.

- **(M)PEGs.** Se pesaron 5g de HPEG 500 en balanza analítica con una precisión de 0.1g en un matraz aforado de 50mL y se enrasó con solución 55%ACN/45%H<sub>2</sub>O. Se analizó la muestra por HPLC-RID mediante el método desarrollado.

- **Peso molecular.** Utilizando el resultado del índice de hidroxilo, se calculó el peso molecular relativo aparente, empleando la ecuación descrita en el apartado 3.3.2.
- **DSC.** Se pesaron 2mg de HPEG 500, en balanza analítica y con una precisión de 0.1mg en un crisol, sellándolo una vez finalizada la pesada. Se analizó la muestra por DSC con una rampa de temperatura de 30 a 500°C, a una ratio de 5°C/min.

#### 4.4.2. Procedimiento de fabricación

Se realizaron tres ensayos de etoxilación de HPEG 500 en diferentes grados de deshidratación con las condiciones de presión y temperatura utilizadas en la planta de derivados. ( $P_{\max} = 4.5$  bar;  $T_{\text{reacción}} = 140\text{-}175^\circ\text{C}$ )

En todos los ensayos, la deshidratación se llevó a cabo externamente al reactor. Para ello, se pesó la cantidad de HPEG 500 establecida según la receta en una botella de vidrio de 250mL, la cual se equipó con un tapón de tres bocas para controlar la temperatura, el vacío y el sellado. Se añadió un 0.3% de KOH 50% sobre el volumen total del lote, sin calentar, con agitación y en una atmósfera de nitrógeno. Las mezclas resultantes se deshidrataron a 90°C mediante aplicación de vacío a 760mmHg, observando que el producto adquiría un color amarillento en todos los casos. Tras la deshidratación, se analizó el agua de todas las muestras utilizando el método de Karl-Fischer. (Ver **Tabla 14**)

**Tabla 14.** Descripción del tiempo de deshidratación frente al contenido en agua de la materia prima antes de la inyección de OE.

<i>N.º Ensayo</i>	<i>Tiempo de deshidratación (h)</i>	<i>H<sub>2</sub>O inicial (%m/m)</i>
1	0	0.678
2	0.5	0.329
3	1.5	0.083

Se introdujo la materia prima catalizada en el reactor, donde se inició la inyección de OE a 140°C. La reacción fue al comienzo muy exotérmica y polimerizó rápidamente, lo que se reflejó en una disminución constante de la presión dentro del reactor debido a la consumición de OE. La temperatura de reacción óptima para una tasa de entrada de OE de aproximadamente 20g OE/min se estableció entre 165 y 175°C. A medida que avanzaba la reacción y se agotaba el iniciador, esta se volvía más lenta, alcanzando una tasa mínima de 2g OE/min.

Una vez finalizada la reacción, se dejó agotar durante aproximadamente una hora a temperatura de reacción. Luego, se eliminaron los volátiles aplicando vacío a 80°C durante 30 minutos. El producto se neutralizó con un 0,2% de ácido acético y se descargaron aproximadamente 1200g de producto en todos los ensayos.

#### 4.4.3. Procedimiento de análisis de los ensayos de HPEG 2400

Se procedió a analizar los ensayos en base a las especificaciones comerciales, siguiendo los procedimientos detallados a continuación:

- **Contenido en agua.** Se analizó aproximadamente 1g de muestra mediante la determinación de agua por Karl Fischer utilizando un valorador automático.
- **Aspecto visual a 20°C.** Se realizó una inspección visual del estado y del aspecto del producto a temperatura ambiente.
- **Color APHA 10% acuoso.** Se diluyeron 13g de HPEG 2400 en 117g de H<sub>2</sub>O desmineralizada para obtener una disolución acuosa de 130g necesaria para llenar el tubo de análisis. Luego, se evaluó visualmente el color de la muestra mediante comparación de color con unos estándares visuales de color platino-cobalto en la escala de color Hazen.
- **Índice de hidroxilo.** Se calculó el índice de hidroxilo teórico despejando la fórmula indicada en el apartado 3.3.2, considerando un peso molecular esperado de alrededor de 2400g/mol.

$$I(OH) = \frac{56100 \text{ mgKOH/mol} \times 1}{2400 \text{ g/mol}} = 23.4 \frac{\text{mgKOH}}{\text{g}} \text{ teóricos}$$

Con este dato, se determinó la cantidad de muestra necesaria para el análisis:

$$g \text{ de muestra} = \frac{561}{23.4 \text{ mgKOH/g}} = 24g$$

Según el procedimiento de calidad, este valor fue ajustado para mantener el consumo de NaOH 0.5N entre 18 y 22mL, fijando el peso máximo de muestra en 15g. A continuación, se siguió el mismo procedimiento que el indicado en el apartado 4.4.1 en "análisis del índice de hidroxilo".

- **Contenido en (M)PEGs** Se diluyeron 5g de muestra y se enrasaron a 50mL con la solución 55% ACN/45% H<sub>2</sub>O utilizada como fase móvil en el método. Se analizó la muestra en las condiciones cromatográficas descritas como óptimas.
- **pH (5% acuoso).** Se diluyeron 5g de muestra en 95g de H<sub>2</sub>O desmineralizada. Se midió el pH mediante un pH-ímetro, con agitación y a temperatura ambiente.
- **Peso molecular.** Se calculó el peso molecular relativo aparente utilizando el resultado del índice de hidroxilo en la ecuación descrita en el apartado 3.3.2.
- **DSC.** Se analizó por DSC el ensayo con un menor contenido en (M)PEGs. Se pesaron 2mg de HPEG 2400, en balanza analítica y con una precisión de 0.1mg en un crisol, sellándolo una vez finalizada la pesada. Se analizó la muestra con una rampa de temperatura de 30 a 500°C, a una ratio de 5°C/min.

Una vez obtenidos los resultados de los análisis, se empleó Excel para representar en una recta de calibración los valores de contenido de agua inicial frente al contenido en (M)PEGs de cada uno de los ensayos.

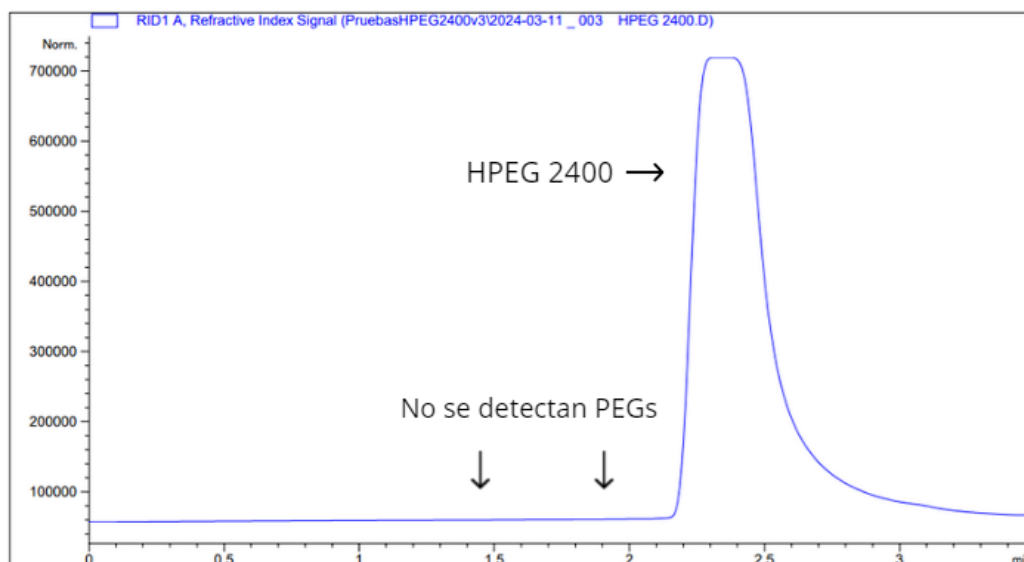
## 5. Discusión de resultados

### 5.1. Cuantificación de impurezas en HPEG 2400 por HPLC-RID

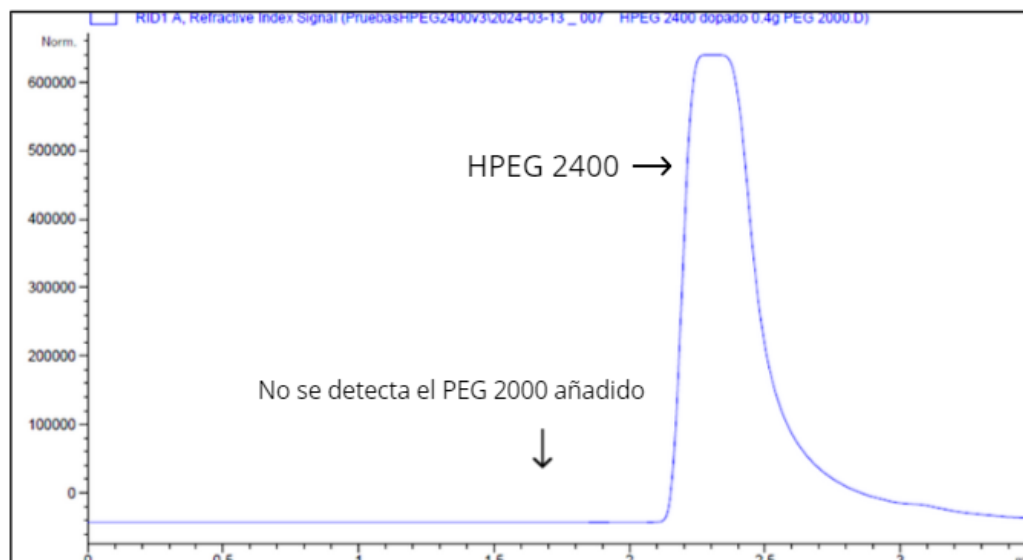
#### 5.1.1. Optimización de las condiciones cromatográficas

En el laboratorio se disponía de un método desarrollado, calibrado y sometido a control de calidad para la cuantificación de PEGs en derivados etoxilados utilizando MeOH como eluyente, un flujo de 1mL/min y una temperatura de horno de 40°C. El primer objetivo fue evaluar si este método, siguiendo el protocolo original o convenientemente optimizado, es adecuado para el objetivo del estudio.

Para ello se analizó una muestra pura de HPEG 2400 y una dopada con PEG 2000, elegido como compuesto de dopaje ya que entre los compuestos de interés (PEG, MPEG y HPEG) el PEG es el primero en detectarse. Se planteó que, si no se obtenía una buena resolución de este compuesto debido a la coincidencia de tiempos de retención con el pico de HPEG 2400, era evidente que tampoco se lograría con el MPEG, que eluye más tarde. Como se observa en los cromatogramas (**Ver Cromatogramas 1 y 2**), no se consiguió separar el pico de PEG del de HPEG 2400 en ninguno de los casos, ya que sus tiempos de retención coincidían, imposibilitando su cuantificación.



**Cromatograma 1.** Análisis de HPEG 2400 puro, empleando MeOH como fase móvil.



**Cromatograma 2.** Análisis de HPEG 2400 dopado con un 8% de PEG 2000, empleando MeOH como fase móvil.

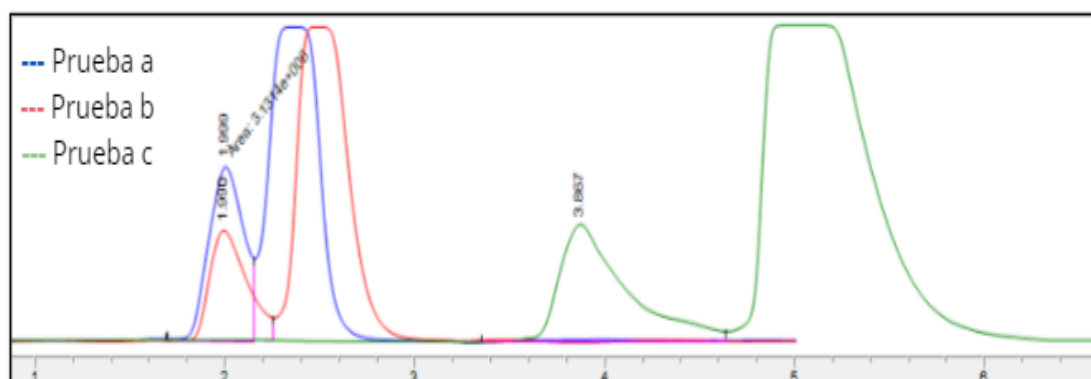
Se determinó que la coelución de los dos picos probablemente se debía a que la polaridad del MeOH era demasiado baja para eluir los (M)PEGs, o la fuerza de elución demasiado alta, provocando que se aglomeraran alrededor del mismo tiempo de retención. Se probó a disolver el MeOH en distintas proporciones de agua para aumentar su polaridad y reducir la fuerza de elución, pero no se obtuvieron resultados satisfactorios en ningún caso, descartando el MeOH y las mezclas de MeOH/H<sub>2</sub>O como fase móvil.

En el laboratorio se disponía de acetonitrilo (ACN) calidad HPLC, que disuelto en agua se utilizaba como fase móvil en el método del cliente. Se decidió emplear este eluyente como fase móvil de prueba mezclado en distintas proporciones de agua (30%, 45% y 70%). Estos ensayos mostraron una mejora en los resultados, puesto que utilizando 55% ACN/45% H<sub>2</sub>O como fase móvil se logró una separación del pico de PEG, aunque no fue cuantificable debido a su baja intensidad.

Para observar la influencia del flujo de la fase móvil y la temperatura del horno se realizaron tres ensayos con una muestra de HPEG 2400 dopada con un 8% PEG 2000 para aumentar la intensidad del pico. En la primera prueba (**a**), se utilizaron las condiciones cromatográficas del cliente. En las pruebas siguientes (**b** y **c**) se optimizó la resolución del pico de PEG empleando condiciones cromatográficas diferentes con el fin de elegir las más apropiadas. (**Prueba a**: 1mL/min y 50°C; **Prueba b**: 1mL/min y 70°C; **Prueba c**: 0.5mL/min y 70°C) (**Ver Tabla 15, Ver Cromatograma 3**)

**Tabla 15.** Descripción de los tiempos de retención de los cromatogramas de las pruebas a, b y c, así como su factor de separación.

<i>Condiciones</i>	<i>Prueba a</i>	<i>Prueba b</i>	<i>Prueba c</i>
<i>Tiempo retención HPEG 2400 (min)</i>	2.352	2.486	4.968
<i>Tiempo de retención PEGs (min)</i>	1.999	1.990	3.867
<i>Factor de separación P</i>	0.63	0.90	0.97



**Cromatograma 3.** Superposición de los cromatogramas obtenidos como resultado de las pruebas a, b y c.

En la primera prueba (a), se detectó el pico de PEG 2000 en 1.990 minutos, aunque el factor de separación P no fue satisfactorio (0.63). Para la segunda prueba (b), se programó un aumento de temperatura para observar su influencia en la separación, lo que resultó en una notable mejora del factor P (0.90). En la tercera prueba (c), se redujo el flujo de la fase móvil y se aumentó el tiempo de análisis, logrando la optimización del factor de separación hasta un valor de 0.97, lo cual se considera una buena resolución. Gracias a la mejora en la separación, se observó que el pico correspondiente a PEG 2000 terminaba en un hombro ligero que probablemente correspondía a los MPEG presentes en el producto.

Con estos resultados se pudo establecer que las condiciones óptimas de resolución de los picos se producían trabajando con una mezcla de 55%ACN/45%H<sub>2</sub>O como eluyente a un flujo de 0.5mL/min y con una temperatura de horno de 70°C. (Ver **Tabla 16**)

**Tabla 16.** Condiciones cromatográficas óptimas para la determinación de (M)PEGs en HPEG 2400.

<i>Columna</i>		<i>Fase móvil</i>		<i>Condiciones de muestra</i>	
<i>Marca</i>	Nova-Pak®	<i>Disolvente</i>	ACN/H <sub>2</sub> O: 55%/45%	<i>Volumen de inyección (μL)</i>	50
<i>Longitud/φ</i>	3.9x150mm	<i>Gradiente de elución</i>	No	<i>Tiempo de análisis (min)</i>	7
<i>Fase Estacionaria</i>	C18	<i>Flujo</i>	0.5 mL/min		
<i>Tamaño de partícula (μm)</i>	4				
<i>Tamaño de poro (Å)</i>	60				
<i>Temperatura (°C)</i>	70				

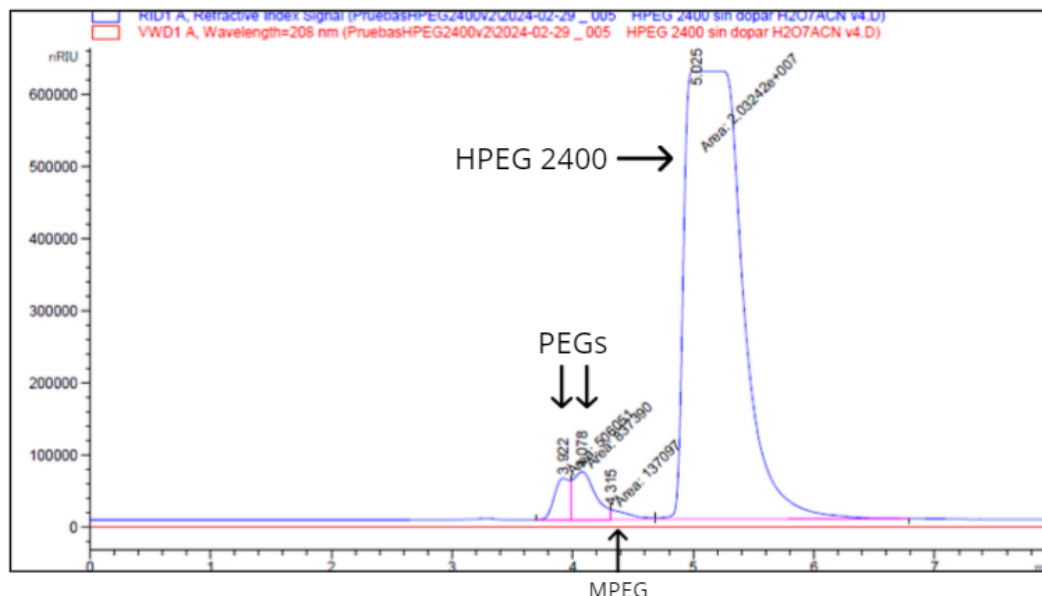
### 5.1.2. Determinación de la naturaleza de los (M)PEGs presentes en HPEG 2400

Se estudió también el rango de pesos moleculares en los que se encontraban los (M)PEGs presentes en el HPEG 2400. Para ello, se prepararon muestras HPEG 2400 dopadas con diferentes porcentajes de (M)PEGs de distintos pesos moleculares. Los tiempos de retención obtenidos para cada una de estas muestras se registraron en la tabla siguiente. (Ver **Tabla 17**) (**Prueba d:** HPEG 2400 sin dopar; **Prueba e:** dopado con 8% de PEG 2000 y 4% de PEG 1000; **Prueba f:** dopado con 2% de PEG 1000; **Prueba g:** dopada con 2% de PEG 2000; **Prueba h:** dopada con 2% de PEG 2400 y **Prueba i:** dopado con 2% de MPEG 2200)

**Tabla 17.** Tiempos de retención de los cromatogramas de las pruebas d, e, f, g, h, e i.

Condiciones	Prueba d	Prueba e	Prueba f	Prueba g	Prueba h	Prueba i
Tiempo de retención HPEG 2400 (min)	5.246	5.173	5.253	5.244	5.217	5.217
Tiempo de retención PEGs (min)	3.896 4.095	3.880	3.940 4.061	3.880 4.066	3.876 4.067	3.977 4.075
Tiempo de retención de MPEGs (min)	4.298	-	4.298	4.329	4.337	4.301

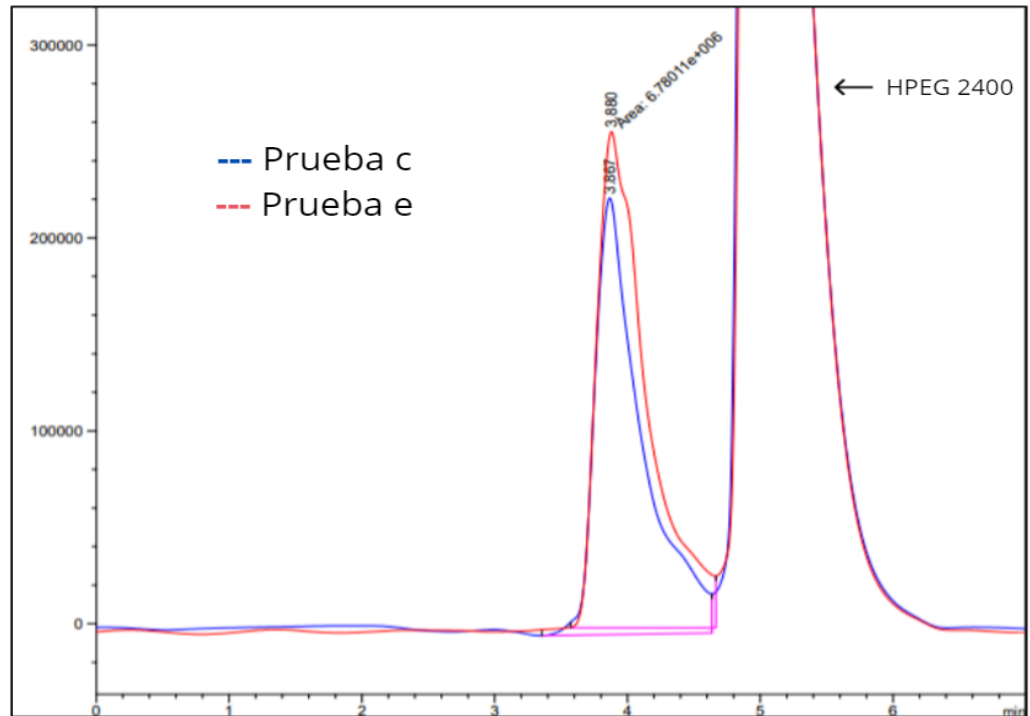
En la primera prueba (**d**) se identificaron dos picos en 3.922 y 4.078 minutos, respectivamente, lo que sugirió la presencia de PEGs de diferentes pesos moleculares. Además, se detectó un leve hombro a los 4.315 minutos, posiblemente correspondiente a un MPEG. (**Ver Cromatograma 4**) (**Prueba d: HPEG 2400 sin dopar**)



**Cromatograma 4.** Análisis optimizado de HPEG 2400 sin dopar por HPLC-RID.

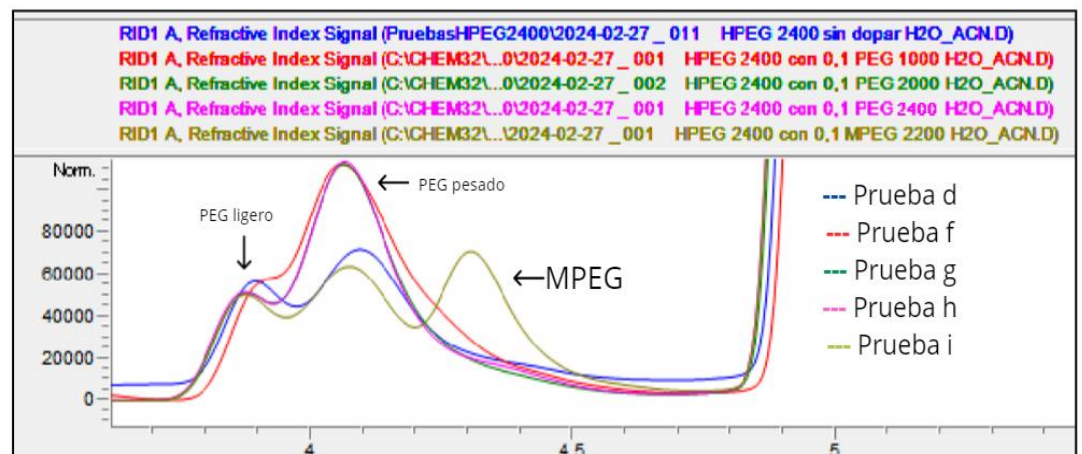
Con un factor de separación  $P = 0.36$ , se concluyó que la separación de los picos de PEGs de distintos pesos moleculares no era buena, puesto que no se distinguían claramente dos picos diferenciados, sino un único pico que los englobaba.

Se compararon los cromatogramas de las pruebas **c** y **e** para evaluar el impacto del dopaje con PEGs en la intensidad del pico de PEGs. Como era de esperar, se observó que la muestra dopada con una mayor cantidad de PEG (**e**) presentaba un pico de mayor intensidad. (**Ver Cromatograma 5**) (**Prueba c**: HPEG 2400 dopado con un 8% de PEG 2000, **Prueba e**: dopado con 8% de PEG 2000 y 4% de PEG 1000)



**Cromatograma 5.** Superposición de cromatogramas de las pruebas c y e.

Los cromatogramas de las pruebas siguientes (**f**, **g**, **h**, **i**) permitieron identificar la naturaleza de los tres picos presentes en la muestra de HPEG 2400. (**Ver Cromatograma 6**) (**Prueba d**: HPEG 2400 sin dopar; **Prueba e**: dopado con 8% de PEG 2000 y 4% de PEG 1000; **Prueba f**: dopado con 2% de PEG 1000; **Prueba g**: dopada con 2% de PEG 2000; **Prueba h**: dopada con 2% de PEG 2400 y **Prueba i**: dopado con 2% de MPEG 2200)



**Cromatograma 6.** Superposición de cromatogramas de las pruebas d, f, g, h, i.

El primer pico se identificó como un PEG de bajo peso molecular, dado que poseía una cadena apolar más corta y una menor interacción con la fase estacionaria, lo que resultó en una elución y detección más temprana. Esta hipótesis se pudo confirmar por el hecho de que la intensidad del primer pico no aumentó en los cromatogramas de ninguna de las muestras dopadas con PEG 1000, 2000 o 2400.

Por otro lado, se identificó el segundo pico como un PEG de alto peso molecular, caracterizado por una cadena apolar más larga y una mayor interacción con la fase estacionaria, lo que resultó en una elución más tardía. Esta teoría se validó puesto que su intensidad aumentó en los cromatogramas de las muestras dopadas con PEG 1000, PEG 2000 y PEG 2400.

Finalmente, el tercer pico era muy ligero y coincidía con el tiempo de retención del MPEG 2200 utilizado en la prueba, lo que llevó a concluir que correspondía a MPEG.

En conclusión, aunque el método era válido para una cuantificación global del contenido en (M)PEGs, no era adecuado para diferenciar el peso molecular de los analitos con precisión.

### 5.1.3. Calibración del método

Posteriormente, se procedió a calibrar el método con patrones de PEGs de bajo y alto peso molecular. Se utilizó PEG 400 como patrón de PEG ligero, PEG 2400 como patrón PEG pesado y MPEG 2200 como patrón de MPEG. La composición de los estándares de calibración se estableció de manera que abarcara el contenido total de PEGs esperado en la muestra de HPEG 2400, aproximadamente un 2% según la especificación. Sabiendo que la muestra a inyectar sería de 5g de HPEG, se realizó el siguiente cálculo:

$$5g \text{ HPEG } 2400 \cdot \frac{2g \text{ PEG}}{100g \text{ HPEG } 2400} = 0.1g \text{ PEG}$$

De esta manera, se prepararon ocho estándares para cada analito de aproximadamente 0.1g de (M)PEG para evaluar la linealidad de la recta de regresión. (Ver Tablas 18, 19 y 20)

**Tabla 18.** Análisis de los estándares para la calibración de PEG 400.

<b>Calibración PEG 400</b>				
<i>N.º Estándar</i>	<i>Composición (g/50mL)</i>	<i>Tiempo de retención (min)</i>	<i>Área (nRIU*s)</i>	<i>Factor (g/nRIU*s)</i>
1	0.00532	3.951	159640	3.33·10 <sup>-8</sup>
2	0.02257	3.982	189610	1.18·10 <sup>-7</sup>
3	0.04059	3.983	283450	1.43·10 <sup>-7</sup>
4	0.08633	3.985	517780	1.67·10 <sup>-7</sup>
5	0.16630	3.989	1.07·10 <sup>6</sup>	1.53·10 <sup>-7</sup>
6	0.32670	3.993	2.09·10 <sup>6</sup>	1.56·10 <sup>-7</sup>
7	0.64870	4.000	4.14·10 <sup>6</sup>	1.57·10 <sup>-7</sup>
8	1.01321	4.005	6.16·10 <sup>6</sup>	1.64·10 <sup>-7</sup>

**Tabla 19.** Análisis de los estándares para la calibración de PEG 2400.

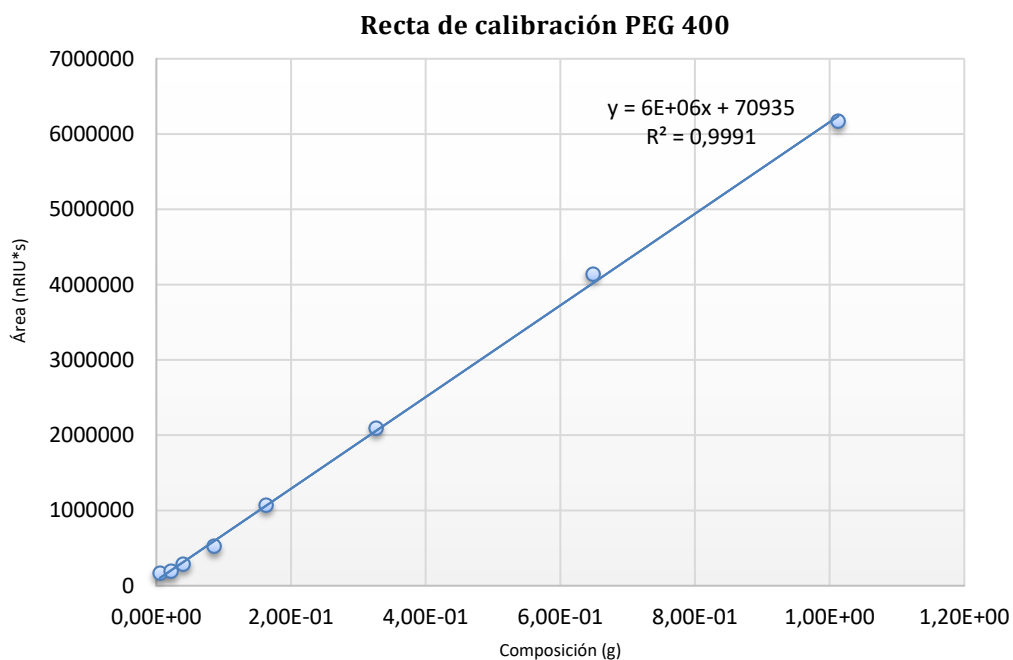
<b>Calibración PEG 2400</b>				
<i>N.º Estándar</i>	<i>Composición (g/50mL)</i>	<i>Tiempo de retención (min)</i>	<i>Área (nRIU*s)</i>	<i>Factor (g/nRIU*s)</i>
1	0.00500	4.088	46176	1.08·10 <sup>-7</sup>
2	0.02977	4.065	215830	1.38·10 <sup>-7</sup>
3	0.04030	4.072	278650	1.45 ·10 <sup>-7</sup>
4	0.08067	4.075	556780	1.45·10 <sup>-7</sup>
5	0.16612	4.082	1.088·10 <sup>6</sup>	1.53·10 <sup>-7</sup>
6	0.32637	4.086	2.16·10 <sup>6</sup>	1.51·10 <sup>-7</sup>
7	0.64871	4.106	4.27·10 <sup>6</sup>	1.52·10 <sup>-7</sup>
8	1.01550	4.122	6.58·10 <sup>6</sup>	1.5410 <sup>-7</sup>

**Tabla 20.** Análisis de los estándares para la calibración de MPEG 2200.

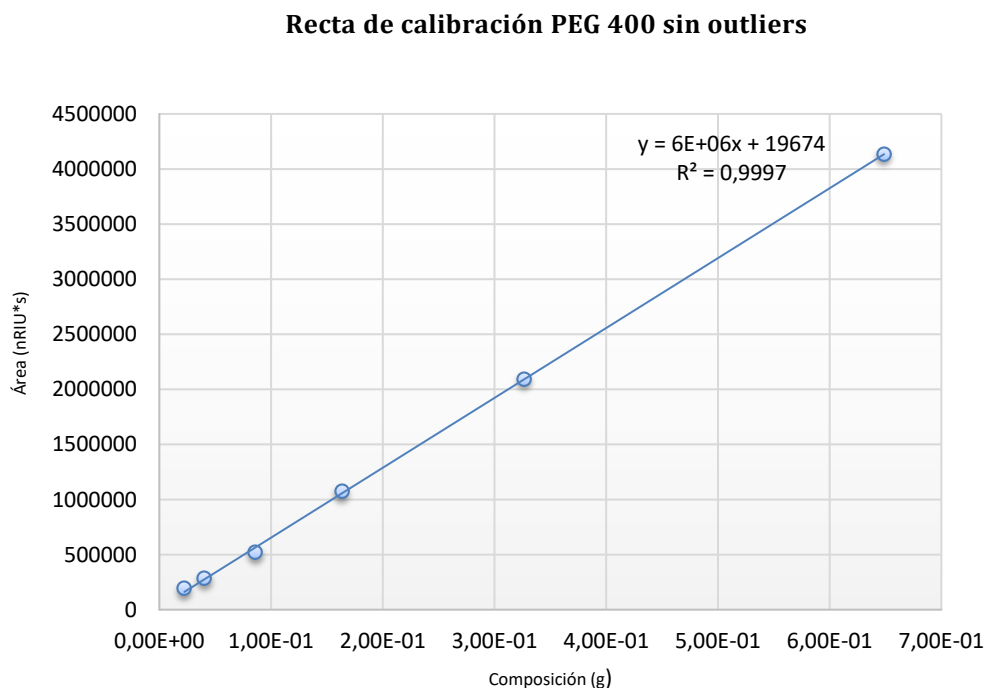
<b>Calibración MPEG 2200</b>				
<i>N.º Estándar</i>	<i>Composición (g/50mL)</i>	<i>Tiempo de retención (min)</i>	<i>Área (nRIU*s)</i>	<i>Factor (g/nRIU*s)</i>
1	0.00551	4.351	74782	7.37·10 <sup>-8</sup>
2	0.02063	4.354	125160	2.10·10 <sup>-7</sup>
3	0.04260	4.347	266430	1.60·10 <sup>-7</sup>
4	0.08260	4.350	560730	1.47·10 <sup>-7</sup>
5	0.16140	4.355	1.06·10 <sup>6</sup>	1.52·10 <sup>-7</sup>
6	0.32207	4.355	2.09·10 <sup>6</sup>	1.54·10 <sup>-7</sup>
7	0.64923	4.365	4.19·10 <sup>6</sup>	1.55·10 <sup>-7</sup>
8	1.01680	4.367	6.46·10 <sup>6</sup>	1.57·10 <sup>-7</sup>

Se empleó Excel para analizar la linealidad de las rectas de regresión obtenidas a partir de los conjuntos de estándares para cada compuesto. Se evaluó el valor del coeficiente de determinación ( $R^2$ ) para determinar la calidad de la linealidad de la recta.

- **PEG 400.** La linealidad de la recta original era buena ( $R^2=0.9991$ ). Sin embargo, al eliminar los puntos de los estándares 1 y 8, que se identificaron como *outliers* mediante una evaluación visual debido a una leve desviación de la linealidad, la linealidad mejoró significativamente ( $R^2=0.9997$ ) (Ver Gráficos 1 y 2)

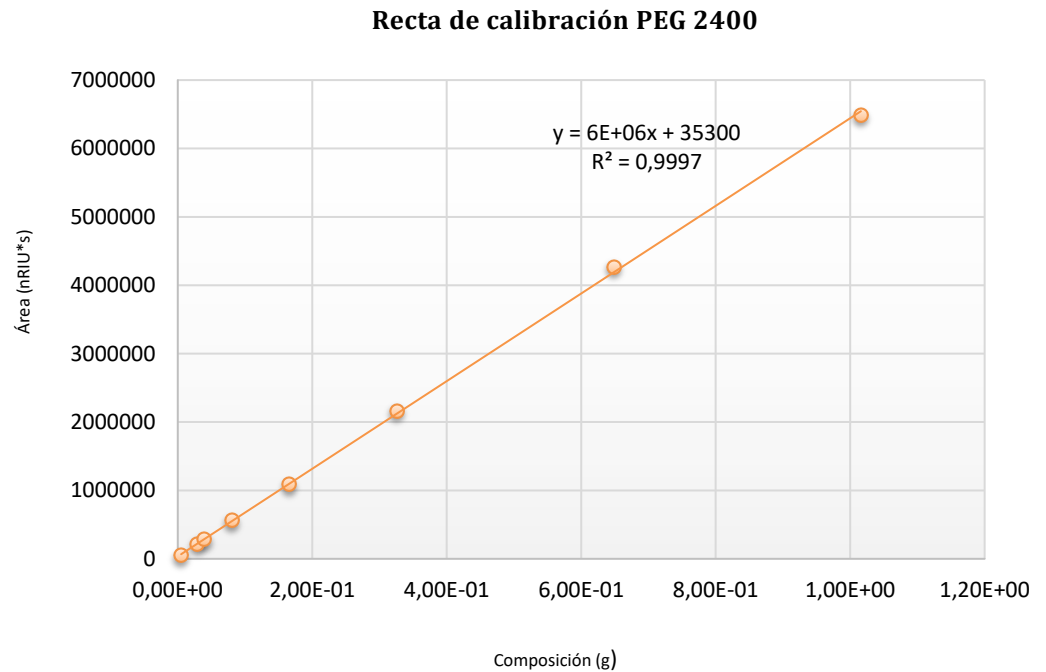


**Gráfico 1.** Recta de calibración del PEG 400.



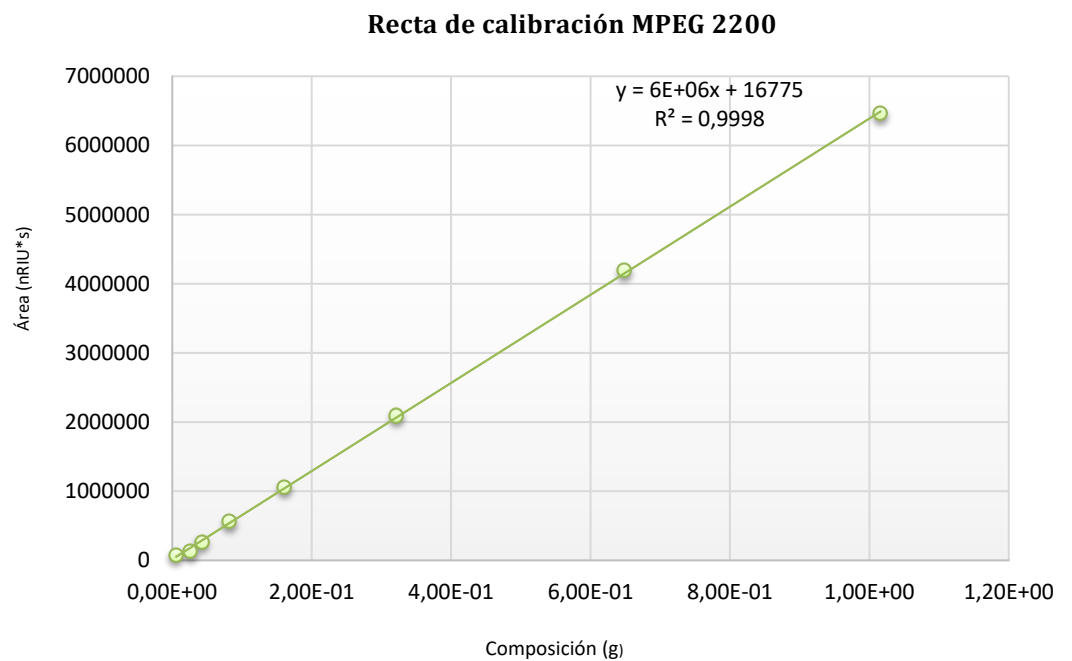
**Gráfico 2.** Recta de calibración del PEG 400 después de la exclusión de los puntos de los estándares 1 y 8.

- **PEG 2400.** La linealidad de la recta original era buena ( $R^2=0.9997$ ) y apta para calibrar. (Ver Gráfico 3)



**Gráfico 3.** Recta de calibración del PEG 2400.

- **MPEG 2200.** La linealidad de la recta original era buena ( $R^2=0.9998$ ) y apta para calibrar. (Ver Gráfico 4)



**Gráfico 4.** Recta de calibración del MPEG 2200.

## 5.1.4. Validación del método

- a. Selectividad.** No se conocen componentes presentes en la muestra que puedan interferir en la determinación proporcionando una señal simultánea con los (M)PEGs. Se pudo afirmar que los analitos detectados eran (M)PEGs y no otro compuesto considerando las pruebas f, g, h, i, donde se observó que la intensidad de los picos aumentaba correlativamente al dopar la muestra de HPEG 2400 con los distintos (M)PEGs. Por otro lado, no se disponía de otro tipo de detector compatible con el análisis con el que comprobar la selectividad del método.
- b. Límite de detección (LOD) y límite de cuantificación (LOQ).** En el peor de los casos, el método fue capaz de detectar la presencia del analito en la muestra cuando su concentración era igual o mayor 0.020. El método fue capaz de cuantificar con precisión la concentración del analito en la muestra cuando su concentración era igual o mayor que 0.068. (Ver Tabla 21) Dado que la muestra contenía aproximadamente 0.1g de analito, este valor se encontraba significativamente por encima tanto del LOD como del LOQ. Por tanto, el método fue considerado adecuado para detectar y cuantificar los analitos de interés en la muestra.

**Tabla 21.** Valores de los límites de detección y cuantificación de los analitos calibrados.

	<i>PEG 400</i>	<i>PEG 2400</i>	<i>MPEG 2200</i>
<i>LOD</i>	0.014	0.020	0.017
<i>LOQ</i>	0.046	0.068	0.056

- c. Sensibilidad analítica.** La sensibilidad analítica fue considerada no relevante, ya que el objetivo del método no era detectar pequeñas concentraciones de los analitos, sino determinar si el contenido de estos era mayor al 2% (0.1g).
- d. Veracidad.** Se determinó que el sesgo del método era de un 3.6% Este valor se consideró óptimo comparado con el sesgo del método del cliente, que rondaba en torno al 25%. (Ver Tabla)
- e. Precisión y robustez.** No se obtuvieron datos por falta de disponibilidad del equipo, que estaba ocupado por la demanda de análisis rutinarios.

### 5.1.5. Resultados del análisis de HPEG 2400 por HPLC-RID

Se detectó que el HPEG 2400 proporcionado por el cliente contenía 4.35%*m/m* de impurezas distintas al producto. (Ver **Imagen 1** y **Tabla 22**) De este porcentaje total, se identificaron tres impurezas: dos correspondientes a PEGs (uno ligero y otro pesado) y una tercera que posiblemente correspondía a MPEG pesado, ya que coincidía con el tiempo de retención de los patrones. Se descartó que ese pico correspondiera a un HPEG de menor grado de etoxilación, puesto que los etoxilados presentan un tiempo de retención a mayor ( $tR > 5.0$  min) en comparación con los (M)PEGs ( $tR < 4.5$  min).

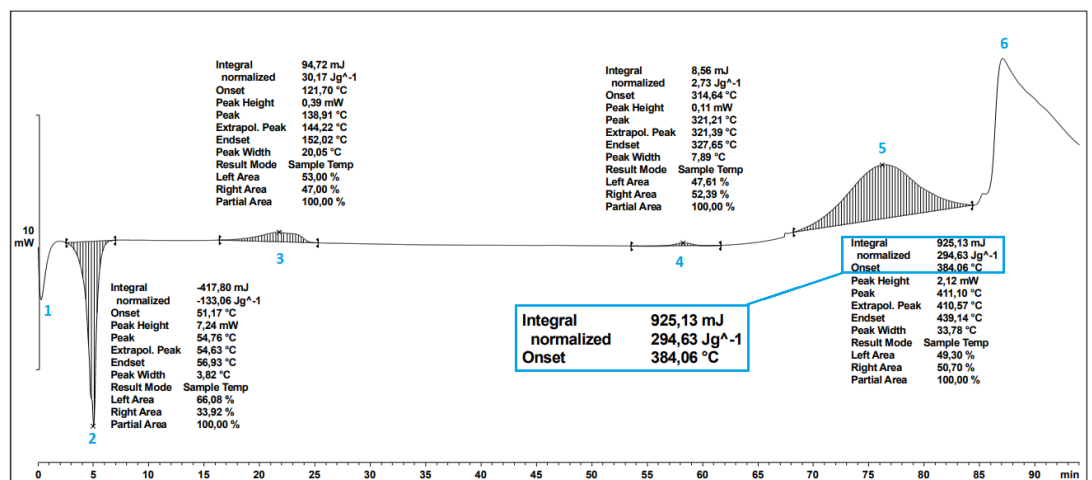
RetTime [min]	Type	Area [nRIU*s]	Amt/Area	Amount [ng/ul]	Grp	Name
3.922	MF	5.06051e5	1.44865e-7	1.45871		PEG 400
4.078	MF	8.37390e5	1.50252e-7	2.50358		PEG 2400
4.315	FM	1.37097e5	1.40770e-7	3.84017e-1		MPEG 2200
Totals :				4.34630		

**Imagen 1.** Resultados del análisis de HPEG 2400 por HPLC-RID.

**Tabla 22.** Determinación de la pureza del HPEG 2400.

	(% <i>m/m</i> )	<i>tR</i> (min)
PEG ligero	1.46	3.99
PEG pesado	2.50	4.09
MPEG	0.38	4.36
H <sub>2</sub> O	0.30	-
<b>HPEG 2400</b>	<b>95.36</b>	5.10

Los resultados del análisis térmico mediante DSC mostraron que la descomposición del producto se produjo a una temperatura de 384.06°C (*Onset*), con una energía de descomposición de 294.63 J/g. (Ver **Imagen 2**)



**Imagen 2.** DSC del HPEG 2400 del cliente; Donde (1): Atemperamiento del instrumento, (2) Punto de fusión, (3) Posible oxidación de los alcoholes terminales a aldehído, (4) Variación térmica indeterminada, (5) Descomposición térmica, (6) Rotura del crisol.

### 5.3. Homologación interlaboratorio

A continuación, se presentan los resultados de los análisis de las muestras enviadas al cliente para homologar el método, junto con el sesgo porcentual de cada uno de los laboratorios. Se encontró una diferencia del 21.21% entre los resultados de ambos laboratorios. Se determinó que el método de IQOXE era más adecuado, ya que el valor de (M)PEGs detectado se acercaba más al valor real, con una desviación del 3.6%, mientras que el método del cliente presentaba una desviación de hasta el 24.85%. (Ver Tabla 23)

**Tabla 23.** Cálculo del sesgo del laboratorio de IQOXE y del laboratorio del cliente.

Muestra	Dopaje PEG ligero (%m/m)	Dopaje PEG pesado (%m/m)	(M)PEGs totales calculado (%m/m)	(M)PEGs totales detectado IQOXE (%m/m)	Sesgo IQOXE	(M)PEGs totales detectado Cliente (%m/m)	Sesgo Cliente
1	1.08	0.00	5.43	5.64	+0.21 (3.7%)	4.40	-1.03 (23.4%)
2	2.01	0.00	6.36	6.20	-0.16 (2.6%)	5.75	-0.61 (10.6%)
3	1.02	1.03	6.40	6.32	-0.08 (1.3%)	5.65	-0.75 (13.3%)
4	0.00	0.00	4.35	4.15	-0.20 (4.8%)	2.90	-1.45 (50%)
5	0.00	1.00	5.35	5.77	+0.42 (7.3%)	4.15	-1.2 (28.9%)
6	0.00	2.10	6.45	6.33	-0.12 (1.9%)	5.25	-1.2 (22.9%)
Sesgo Promedio					<b>3.6%</b>		<b>24.85%</b>

### 5.4. Influencia del proceso de deshidratación en el contenido en PEGs del producto final

#### 5.4.1 Resultados del análisis de HPEG 500 por HPLC-RID

Antes de iniciar los ensayos de etoxilación, se analizó la materia prima proporcionada por el cliente, HPEG 500, y se detectó que contenía impurezas distintas al producto en un 3.5%*m/m*. Además, se realizó un análisis completo para asegurar el cumplimiento de las especificaciones restantes. (Ver Imagen 3, Tabla 24 y 25)

RetTime [min]	Type	Area [nRIU*s]	Amt/Area	Amount [ng/ul]	Grp	Name
3.900		-	-	-		PEG 400
4.009	MF	1.11322e6	1.51217e-7	3.34038		PEG 2400
4.357	MF	6.66720e4	1.23785e-7	1.63767e-1		MPEG 2200
Totals :				<b>3.50414</b>		

**Imagen 3.** Resultados de análisis del HPEG 500 por HPLC-RID.

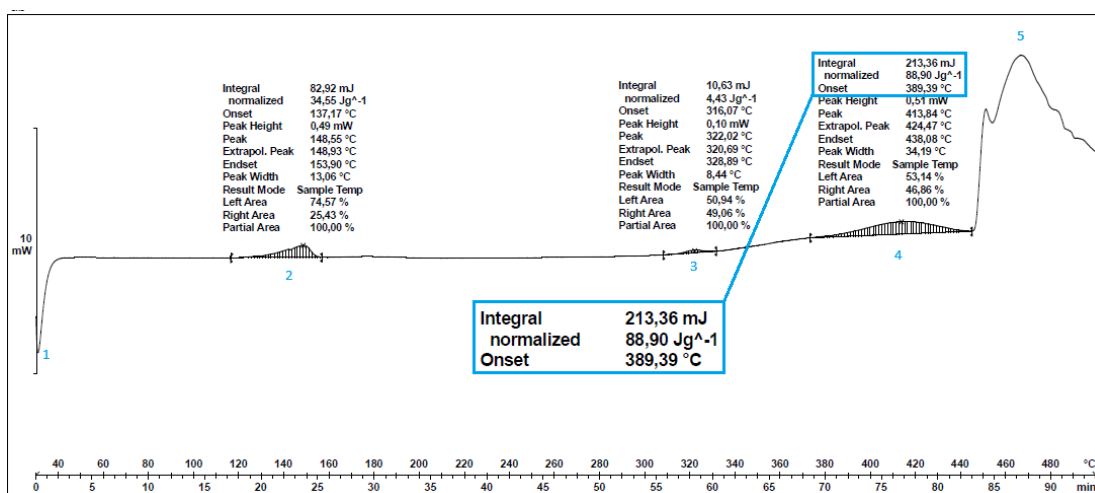
**Tabla 24.** Determinación de la pureza del HPEG 500.

	(%m/m)	tR (min)
PEG ligero	-	-
PEG pesado	3.34	4.00
MPEG	0.16	4.36
H <sub>2</sub> O (% m/m)	0.048	-
<b>HPEG 500</b>	<b>96.45</b>	5.01

**Tabla 25.** Boletín de análisis del HPEG 500.

<i>Propiedad</i>	<i>Unidad</i>	<i>Especificación<sup>27</sup></i>	<i>HPEG 500</i>
<i>Agua</i>	% m/m	Máx. 0.5	0.048
<i>Índice de hidroxilo</i>	mgKOH/g	106-119	115
<i>(M)PEG (%)</i>	%m/m	≤2	3.50
<i>Peso molecular</i>	g/mol	470-530	487.8

La materia prima también se sometió a un análisis por DSC como medida preventiva, con el fin de confirmar la naturaleza del producto y establecer los límites seguros de temperatura de reacción. (Ver Imagen 4, Ver Tabla 26)



**Imagen 4.** DSC del HPEG 500 facilitado por el cliente y empleado como materia prima en los ensayos del reactor piloto; Donde (1): Atemperamiento del instrumento, (2) Posible oxidación de los alcoholes terminales a aldehído, (3) Variación térmica indeterminada, (4) Descomposición térmica, (5) Rotura del crisol.

**Tabla 26.** Propiedades térmicas del HPEG 500 y fijación de los límites de temperatura de reacción.

<i>Propiedad</i>	<i>Unidad</i>	<i>HPEG 500</i>
<i>Temperatura de descomposición (Onset)</i>	°C	389.39
<i>C<sub>p</sub> HPEG 500</i>	J/g	88.90
<i>Temperatura mínima de reacción</i>	°C	115
<i>Temperatura máxima de reacción</i>	°C	333

#### 5.4.2 Resultados de análisis de los ensayos de HPEG 2400

Se realizaron tres ensayos de etoxilación de HPEG 500, variando los grados de deshidratación. Los resultados de sus análisis se presentan en la siguiente tabla, permitiendo evaluar cómo influye el grado de deshidratación en el contenido en (M)PEGs y, por ende, en las propiedades finales del HPEG 2400. Se resaltan en verde aquellos resultados que cumplen con las especificaciones, mientras que los que están fuera de especificación se destacan en rojo. (Ver Tabla 27)

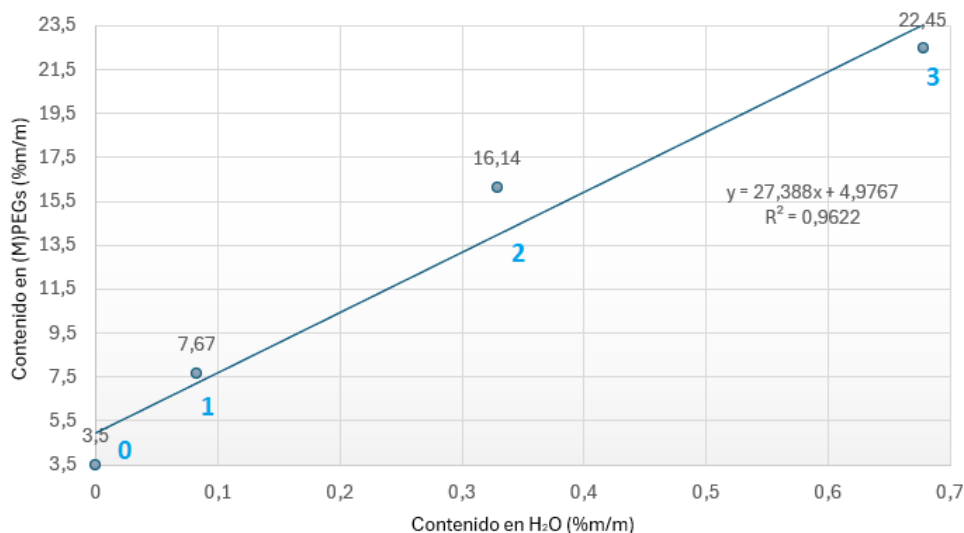
**Tabla 27.** Boletín de análisis de los tres ensayos.

Propiedad	Unidad	Especificación	1.er ensayo	2.o ensayo	3.er ensayo
Tiempo de deshidratación	h	-	0	0.5	1.5
Agua inicial	% m/m	-	0.678	0.329	0.083
Agua final	% m/m	Máx. 0.2	0.016	0.019	0.013
Aspecto a 20°C	/	Sólido blanco	Sólido marrón	Sólido marrón	Sólido marrón
Color APHA 10% acuoso	/	Máx. 30	15	125	50
Índice de hidroxilo	mgKOH/g	20.5-26.5	35.2	25.4	22.8
(M)PEG	%m/m	≤2	22.45	16.14	7.67
pH (5% acuoso)	/	5.0-7.0	6.02	6.7	5.9
Peso molecular	g/mol	2100-2600	1594	2208	2460

En el primer ensayo se obtuvo un HPEG 1600, significativamente por debajo del peso molecular especificado, atribuible a la reacción del óxido de etileno con el agua en lugar del iniciador. En todos los ensayos, el producto a 20°C presentaba un aspecto sólido y marrón, probablemente debido al oscurecimiento del iniciador durante la deshidratación con temperatura, quedando el color APHA fuera de especificación en los ensayos 2 y 3, sugiriendo mejoras futuras en este aspecto.

Como se observa en los resultados y como era de esperar, no fue posible obtener un producto con un contenido en (M)PEGs ≤2%/m a partir de una materia prima con un contenido del 3.5%/m. Sin embargo, la regresión lineal mostró una relación directamente proporcional entre el contenido de agua inicial y el contenido en (M)PEGs, con una linealidad aceptable ( $R^2=0.9622$ ). (Ver Gráfico 5)

Contenido en H<sub>2</sub>O vs. Contenido en (M)PEGs

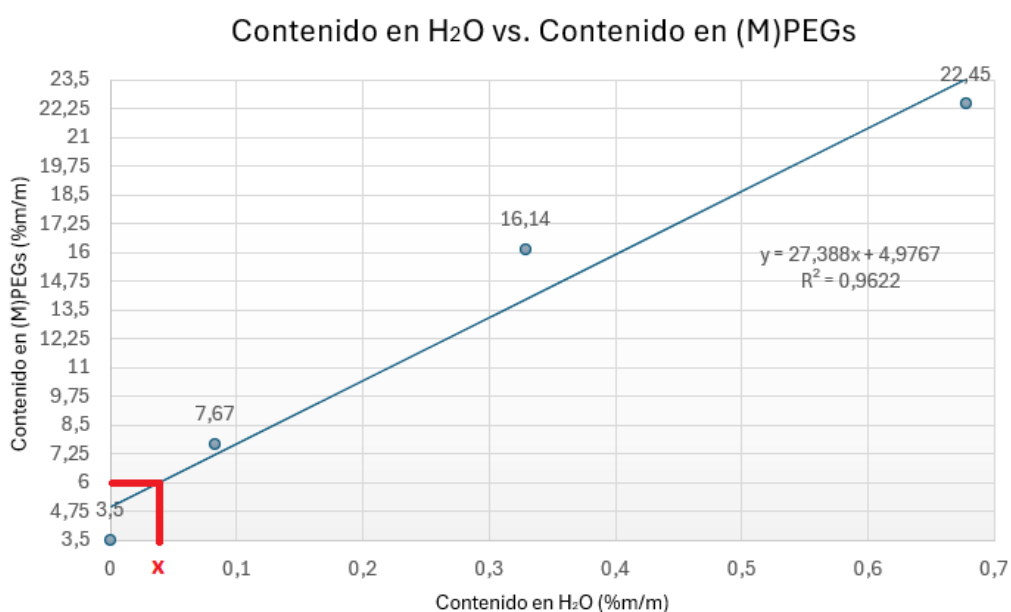


**Gráfico 5.** Representación del contenido de agua antes de la inyección de OE frente al contenido de (M)PEGs en un HPEG 2400 idealmente deshidratado hasta un 0% de H<sub>2</sub>O inicial (Punto 0), y en los ensayos 1, 2 y 3 (Puntos 1, 2 y 3, respectivamente).

#### 5.4.3 Contenido de agua mínima del iniciador para la obtención de un HPEG 2400 de calidad aceptado por el cliente

En vista del progreso del estudio, el cliente manifestó la aceptación de hasta un 6% de (M)PEGs en el producto final, argumentando que un ligero contenido en PEGs mejora las propiedades reológicas y la fotoestabilidad del HPEG 2400 en sus aplicaciones de construcción.

Dado el contenido inevitable de (M)PEGs en la materia prima (3.50%/m) y el límite de especificación del HPEG 2400 (6%/m), el objetivo de IQOXE es optimizar el proceso de deshidratación con objeto de no sobrepasar el margen de existente de 2.50%/m, y así cumplir con las especificaciones de calidad el producto. Basándose en la recta de regresión, es posible extrapolar el contenido de agua que debe de contener el iniciador para obtener un HPEG 2400 de calidad. Este valor, corresponde según los cálculos expuestos a un contenido en agua del 0.037%. **(Ver Gráfico 6, Ecuación 21)**



**Gráfico 6.** Extrapolación del contenido de agua máximo en el iniciador para la obtención de un 6%/m en (M)PEGs a partir de la recta de regresión.

$$y = 27.388x + 4.9767$$

$$6 = 27.388x + 4.9767 ; x = 0.037\% \text{ H}_2\text{O}$$

**Ecuación 21.** Cálculo del contenido de agua máximo que debe contener el iniciador para la obtención de HPEG 2400 con contenido del 6%/m de (M)PEG.

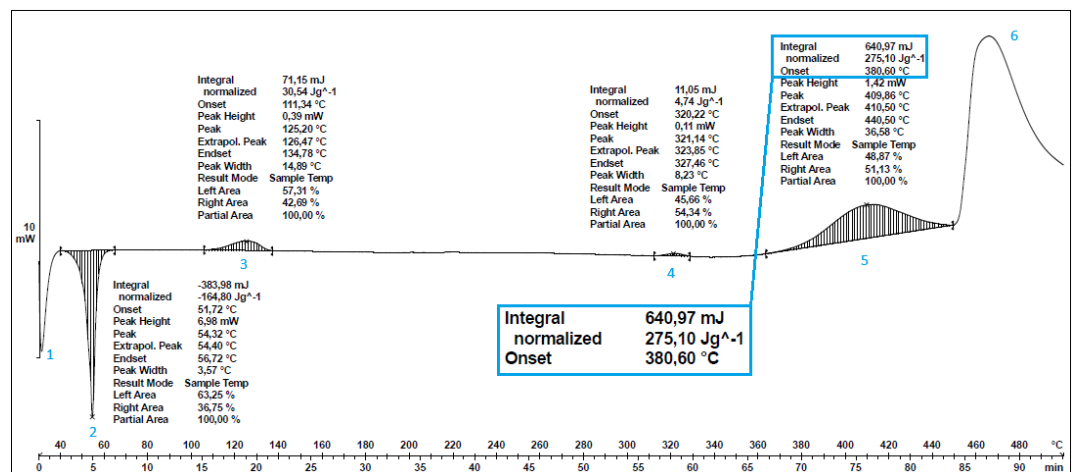
#### 5.4.4 Verificación de la reducción de la energía de descomposición

Se comparó el contenido de MPEG entre el producto del cliente y el de menor contenido en (M)PEGs de IQOXE (3.<sup>er</sup> ensayo). Se observó que el HPEG 2400 fabricado en IQOXE había mantenido el contenido en MPEG de la materia prima, como era de esperar. **(Ver Tabla 28)** Esta comparación permitió verificar la seguridad del proceso de fabricación en IQOXE, asegurando que el contenido de MPEG se mantiene dentro de los parámetros de seguridad y no conlleva riesgos.

**Tabla 28.** Comparación del contenido de MPEG entre el producto del cliente y el de IQOXE.

	HPEG 2400 Cliente	HPEG 2400 IQOXE
PEG ligero (%)	1.46	-
PEG pesado (%)	2.50	7.49
MPEG (%)	0.38	0.18
H <sub>2</sub> O (% m/m)	0.30	0.013
Pureza (%)	95.36	92.32

Los resultados del análisis térmico mediante DSC del ensayo 3 mostraron que la descomposición del producto se produjo a una temperatura de 380.60°C, con una energía de descomposición de 275.10 J/g. (Ver Imagen 5) Esto supuso una reducción de 19.53 J/g respecto la energía liberada en la descomposición del producto del cliente y, por tanto, una mejora en el ámbito de seguridad de proceso.



**Imagen 5.** DSC del HPEG 2400 de IQOXE; Donde (1): Atemperamiento del instrumento, (2) Punto de fusión, (3) Posible oxidación de los alcoholes terminales a aldehído, (4) Variación térmica indeterminada, (5) Descomposición térmica, (6) Rotura del crisol.

## 6. Conclusiones

(Castellano) El presente estudio ha logrado obtener resultados concluyentes respecto a los objetivos planteados inicialmente. En primer lugar, se consiguió desarrollar un método de cuantificación de impurezas en HPEG 2400 mediante HPLC-RID, empleando los conocimientos analíticos adquiridos durante el grado para mejorar la resolución de los picos de los analitos de interés. La validación del método, tanto intra como interlaboratorio, corroboró su idoneidad para el propósito establecido.

Es importante destacar, como se remarcó en la sección 5.3, que la capacidad de detección y cuantificación de (M)PEGs en las instalaciones del cliente es limitada, lo que se traduce en cuantificaciones que son en promedio un 25% menores. (ver Tabla 23, comparativa de detección y cuantificación de (M)PEGs entre el laboratorio del cliente e IQOXE). Estas diferencias ponen de manifiesto un desajuste, subestimación y falta de armonización de las capacidades de cuantificación del cliente en comparación con las de IQOXE, como resultado de una menor sensibilidad y precisión. Dado que el cliente es, en última instancia, quien establece los límites de especificación mediante sus propios criterios de aplicación, funcionalidad, resultados y control interno de calidad, cualquier sobreestimación del contenido de (M)PEGs permitiría a IQOXE establecer márgenes más amplios en los límites de especificación (hasta un valor próximo a 7.0%*m/m* en HPEG 2400). Esto abriría posibilidades en cuanto a mayor viabilidad de proceso, reducción del riesgo de productos fuera de especificación y disminución de sobrecostos, reprocesos o compensaciones económicas al cliente.

Además, mediante ejecución de tres ensayos de fabricación de HPEG 2400 siguiendo el método de catálisis con KOH 50% de IQOXE y utilizando la nueva capacidad del laboratorio de cuantificar las impurezas en HPEG 2400, se logró optimizar el proceso de deshidratación, estableciendo el contenido máximo de agua en el iniciador en 0.037%*m/m*. Este supuesto se basa en la consideración de un contenido en (M)PEGs procedente de la materia prima de un 3.5%*m/m*.

Con relación a esta problemática existen nuevas vías que explorar, como la búsqueda de nuevos proveedores de HPEG 500 o de un análogo etoxilado comercialmente disponible (por ejemplo, HPEG 250) que contenga un menor porcentaje en masa de (M)PEGs. También se está estudiando la implementación de un proceso de purificación de la materia prima a nivel industrial, siempre que sea económicamente viable, haya disponibilidad periódica de su suministro de y exista demanda de HPEG 2400.

Asimismo, se logró reducir en un 52.7% la concentración de la impureza inestable (MPEG) al prescindir del catalizador de MeONa/MeOH, disminuyendo en consecuencia un 6.63% la energía de descomposición del producto final. Esto ha contribuido significativamente en la reducción riesgos, eliminando el peligro de almacenar grandes cantidades de productos inflamables y logrando un progreso sustancial en el control de la estabilidad del producto durante el proceso de fabricación.

(English) The present study has achieved conclusive results regarding the initially outlined objectives. A method for quantifying impurities in HPEG 2400 was successfully developed using HPLC-RID, leveraging analytical knowledge acquired during the degree to enhance peak resolution of the target analytes. Validation of the method, both intra and inter-laboratory, confirmed its suitability for the intended purpose.

It is important to highlight, as noted in section 5.3, that the detection and quantification capacity of (M)PEGs at the client's facilities is limited, resulting in quantifications that are on average 25% lower (see Table 23, comparison of detection and quantification of (M)PEGs between the client's laboratory and IQOXE). These differences reveal a mismatch, underestimation, and lack of harmonization in the client's quantification capabilities compared to those of IQOXE, due to lower sensitivity and precision. Since the client ultimately sets the specification limits through their own criteria of application, functionality, results, and internal quality control, any overestimation of (M)PEG content by IQOXE would allow for broader margins in the specification limits (up to approximately 7.0%*m/m* in HPEG 2400). This would open up possibilities for greater process viability, reduction of the risk of out-of-specification products, and decrease in additional costs, reprocessing, or economic compensation to the client.

By conducting three manufacturing trials of HPEG 2400 following the KOH 50% catalysis method of IQOXE catalysis and making use of the laboratory's new capability to quantify impurities associated in HPEG 2400, the dehydration process was optimized, establishing the maximum water content in the initiator at 0.037%*m/m*. This assumption is based on considering a content of (M)PEGs from the raw material of 3.5%*m/m*.

In relation to this, there are new options to explore, such as searching for new suppliers of HPEG 500 or a commercially available ethoxylated analogue (e.g., HPEG 250) that contains a lower mass percentage of (M)PEGs. The implementation of a raw material purification process at an industrial level is also being studied, provided it is economically viable, there is periodic availability of supply, and there is demand for HPEG 2400.

Furthermore, the concentration of the unstable impurity (MPEG) was reduced by 52.7% by eliminating the MeONa/MeOH catalyst, consequently decreasing the decomposition energy of the final product by 6.63%. This has significantly contributed to risk reduction, eliminating the danger of storing large quantities of flammable products, and achieving substantial progress in controlling the stability of the product during the manufacturing process.

## Referencias

1. Sika® Canada Water Reducers. <https://can.sika.com/en/construction/concrete-admixtures/water-reducers.html#:~:text=Water%20reducers%20consist%20of%20chemicals,other%20properties%20of%20the%20concrete> (accedido el 2024-05-14).
2. Polyglykol ML 2400 TDS; CAS RN: 31497-33-3; Clariant International, Rothausstrasse, Muttenz, Switzerland, 2020. Extraído de Clariant Home Page. <https://www.clariant.com/es/Solutions/Products/2014/10/30/14/21/Polyglykol-ML-2400> (accedido el 2024-05-03).
3. Methallyl alcohol; CAS RN: 513-42-8; National Center of Medicine, Rockville Pike, Bethesda, ML, 2024. Extraído de Pubchem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Methallyl-alcohol> (accedido el 2024-03-10).
4. Heitmann, W.; Mayer, D.; Mensing, T.; Sakuth, M.; Schuler, J.; Strehlke, G. En *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry; Ethers, Aliphatic*; Wiley, 2000. Actualizado el 15 de abril de 2010. DOI: 10.1002/14356007.a10023
5. Clark, D. E. Peroxides and peroxide-forming compounds. *Chem. Health. Saf.* **2001**, 5, 8, 12-22. DOI: 10.1016/S1074-9098(01)00247-7 (accedido el 2024-05-13 desde ACS Publications).
6. Methanol; CAS RN:67-56-1; National Center of Medicine, Rockville Pike, Bethesda, ML, 2024. Extraído de Pubchem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Methanol> (accedido el 2024-05-03).
7. Mettler Toledo®, Expertise Library, Basics of Water Content Determination. *Introduction to Karl Fischer Titration*. Mettler Toledo®, 2014. <https://www.mt.com/us/en/home/library/guides/lab-analytical-instruments/karl-fischer-titration-guide-principle.html> (accedido el 2024-05-13).
8. Campanero, M.A., Irache, J. M. Zabaleta V. An HPLC with evaporative light scattering detection method for the quantification of PEGs and Gantrez in PEGylated nanoparticles. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2007, 44 (5), 1072-1078. DOI: 10.1016/j.jpba.2007.05.006
9. Dong, M. W. *Modern HPLC for practicing scientists*. Wiley, 2015. DOI: 10.1002/0461973106
10. Cruz Villalon, G. Characterization of Chromatographic Peaks with Excel. *J. Chem. Ed.* **2023**, 100(2). DOI: 10.1021/acs.jchemed.2c00588
11. ISO, Online Browsing Platform (OBP). *Quality management systems- Fundamentals and vocabulary. ISO 9000-2005(en)*. <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9000:ed-3:v1:en> (accedido el 2024-04-24).
12. Morillas, P.P. *Guía Eurachem: La adecuación al uso de los métodos analíticos – Una Guía de laboratorio para la validación de métodos y temas relacionados*; Eurachem, 2016.
13. C. Miller, J.; N. Miller, J. *Estadística y Quimiometría para Química Analítica*, 4ª ed.; Prentice Hall, 2002; pp 119-127.
14. PerkinElmer®, Differential Scanning Calorimetry (DSC). *Differential Scanning Calorimetry Beginner's Guide*. PerkinElmer®, 2014. [https://resources.perkinelmer.com/lab-solutions/resources/docs/gde\\_dscbeginnersguide.pdf](https://resources.perkinelmer.com/lab-solutions/resources/docs/gde_dscbeginnersguide.pdf) (accedido el 2024-05-02).

15. LeMaire, P.K.; Lukas, K. Differential scanning calorimetry: Fundamental overview. *Reson.* 2009, 14(8), 807–817. DOI: 10.1007/s12045-009-0076-7
  16. Mayer, D.; Rebsdats, S. En *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry; Ethylene Oxide*; Wiley, 2001. DOI: 10.1002/14356007.a10\_117
  17. *Acetonitrile*; CAS RN: 75-05-8; National Center of Medicine, Rockville Pike, Bethesda, ML, 2024. Extraído de Pubchem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6342> (accedido el 2024-04-30)
  18. *Acetic acid*; CAS RN: 64-19-7; National Center of Medicine, Rockville Pike, Bethesda, ML, 2024. Extraído de Pubchem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/176> (accedido el 2024-06-01)
  19. *Phthalic anhydride*; CAS RN: 85-44-9; National Center of Medicine, Rockville Pike, Bethesda, ML, 2024. Extraído de Pubchem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6811> (accedido el 2024-06-01)
  20. *Potassium hydroxide*. CAS RN: 1310-58-3; National Center of Medicine, Rockville Pike, Bethesda, ML, 2024. Extraído de Pubchem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/14797> (accedido el 2024-06-01)
  21. *Polyglykol ML 2400 SDS*; CAS RN: 31497-33-3; Clariant International, Rothausstrasse, Muttenz, Switzerland, 2020. Extraído de Clariant Home Page. <https://www.clariant.com/es/Solutions/Products/2014/10/30/14/21/Polyglykol-ML-2400> (accedido el 2024-06-01).
  22. *Imidazole*. CAS RN: 288-32-4; National Center of Medicine, Rockville Pike, Bethesda, ML, 2024. Extraído de Pubchem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/795> (accedido el 2024-06-01)
  23. *Poly (ethylene glycol) monomethyl ether*. CAS RN: 9004.74-4; National Center of Medicine, Rockville Pike, Bethesda, ML, 2024. Extraído de Pubchem Substance Record for CID. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/481140104> (accedido el 2024-06-01)
  24. *Ethylene Oxide*. CAS RN: 75-21-8; National Center of Medicine, Rockville Pike, Bethesda, ML, 2024. Extraído de Pubchem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ethylene-Oxide> (accedido el 2024-06-01)
  25. *Polyethylene glycol*. CAS RN: 25322-68-3; National Center of Medicine, Rockville Pike, Bethesda, ML, 2024. Extraído de Pubchem Substance Record for CID. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/482588315> (accedido el 2024-06-01)
  26. *Pyridine*. CAS RN: 110-86-1; National Center of Medicine, Rockville Pike, Bethesda, ML, 2024. Extraído de Pubchem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pyridine> (accedido el 2024-06-01)
  27. *Polyglykol M 500 TDS*; CAS RN: 31497-33-3; Clariant International, Rothausstrasse, Muttenz, Switzerland, 2020. Extraído de Clariant Home Page. <https://www.clariant.com/en/Solutions/Products/2014/01/16/15/31/Polyglykol-M-500> (accedido el 2024-06-06).
-

## Anexos



GRAU EN QUÍMICA

### Annex 1

## Treball de Fi de Grau

# AUTORITZACIÓ

per al dipòsit de la memòria del Treball de Fi de Grau  
per a la seva avaluació i defensa

**Nom de l'alumne/a:** Claudia Reverté Vernet

**Títol del TFG:** Estudio de catálisis con KOH acuoso al 50% para la producción de HPEG 2400 mediante el desarrollo de un método por HPLC-RID

**Nom del director del treball:** Juan José Cid Martín

**Data:** 10/06/2024; **Signatura:**

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'J. Cid', written over a light blue grid background.

**Nom del tutor acadèmic:**

**Data:** 11/06/2024; **Signatura:**

Juan Carlos Ronda Bargalló - DNI 39666778N (TCAT)	Firmado digitalmente por Juan Carlos Ronda Bargalló - DNI 39666778N (TCAT) Fecha: 2024.06.11 18:45:20 +02'00'
---	---