

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 765 263**

51 Int. Cl.:

G01N 21/359 (2014.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.12.2014 PCT/EP2014/076830**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2015 WO15086494**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2014 E 14809007 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2019 EP 3080586**

54 Título: **Procedimiento de cuantificación de impurezas en lactida**

30 Prioridad:

10.12.2013 EP 13196357

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

08.06.2020

73 Titular/es:

**PURAC BIOCHEM BV (100.0%)
Arkelsedijk 46
4206 AC Gorinchem, NL**

72 Inventor/es:

**GOBIUS DU SART, GERRIT;
NIESSEN, JAN ARIE y
DE JONG, VINCENT**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 765 263 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de cuantificación de impurezas en lactida

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la cuantificación de la cantidad de impurezas en la lactida.

Antecedentes de la invención

10 La lactida es un producto intermedio bien conocido en la fabricación de materiales poliméricos, como ácido poliláctico (PLA) o copolímeros que contienen PLA. La lactida (algunas veces denominada dilactida) es un dímero cíclico de ácido láctico y es fabricada usualmente por medio de un procedimiento de dos pasos. En el primer paso, se realiza la polimerización del ácido láctico hasta un denominado prepolímero u oligómero, que tiene un peso molecular relativamente bajo. En el segundo paso, se forma la lactida cruda a partir de este prepolímero por medio de un denominado procedimiento de "retromordida" en presencia de un catalizador. Este material de lactida cruda puede ser purificado mediante cristalización (repetida) y/o destilación (repetida). La lactida purificada así obtenida puede ser usada a continuación en un procedimiento de polimerización para la fabricación de PLA o copolímero que contienen PLA.

15 Es bien sabido que la lactida puede existir en tres estructuras geométricas diferentes, que tienen una relación diastereoisomérica. Estas estructuras diferentes pueden ser distinguidas como lactida R,R (o lactida D), lactida S,S (o lactida L) y lactida R,S (o mesolactida). Las mezclas de cantidades iguales de lactida D y -L son denominadas frecuentemente como mezcla racémica o lactida rac. Dentro del alcance de la presente invención, la palabra "lactida" se refiere a cualquiera de las tres lactidas puras (que están compuestas solamente por un diastereoisómero) así como a mezclas de dos o más de las lactidas puras.

20 La pureza de la lactida es un asunto importante. Esto es especialmente verdadero dado que las impurezas pueden tener una fuerte influencia en la polimerización de lactida hasta PLA. Por ello, es relevante tener disponibles procedimientos que permitan la determinación de las cantidades de impurezas en la lactida. Tales procedimientos deberían tener una elevada exactitud y confiabilidad. Además, tales procedimientos deberían ser simples en su uso e implementación en procedimientos de manipulación de lactida.

25 Las impurezas bien conocidas en la lactidas son especies con grupos hidroxilo y/o grupos ácido carboxílico. El agua y especies de ácido libre son ejemplos importantes de este tipo de impurezas. Por ello, debería mantenerse tan baja como fuera posible la cantidad de tales impurezas en el material de lactida. Las técnicas de destilación repetida y cristalización repetida de diferentes tipos son medios de purificación técnica bien conocidos que pueden ser usados durante la fabricación de lactida para reducir tanto como sea posible la cantidad de las impurezas mencionadas.

30 Actualmente, los procedimientos de titulación son usados frecuentemente para determinar la cantidad de impurezas, como especies con grupos hidroxilo y/o grupos ácido carboxílico, en la lactida. Para la ejecución de estos procedimientos deben tomarse pequeñas muestras de material que contiene lactida y deben ser manipulados mediante diferentes procedimientos de titulación, con objeto de determinar la cantidad exacta de las diferentes impurezas.

L.D. Feng et al., Polymer Testing 28 (2009), páginas 592-598, divulga la determinación de la pureza de lactida usando cinética hidrolítica en un sistema HPLC.

35 De acuerdo con la experiencia, los procedimientos de titulación conocidos para la cuantificación de impurezas en la lactida son más bien engorrosos e intensos en trabajo en su uso. Además, los resultados de tales procedimientos de cuantificación no están disponibles de inmediato. Por ello, la determinación de las impurezas por medio de procedimientos conocidos de titulación tiene como limitaciones el ser relativamente costosos y menos adecuados para vigilar en línea la calidad de lactida, bajo circunstancias de producción en masa.

45 Sumario de la invención

Desde un punto de vista, existe una fuerte necesidad de simplificación del procedimiento conocido de cuantificación de impurezas en material de lactida. Por ello, es un objeto de la presente invención suministrar un procedimiento exacto aunque simple, flexible y efectivo en costes, para la cuantificación de impurezas en la lactida, el cual no requiera una manipulación experimental que demande tiempo y sea compleja. Preferiblemente, tal procedimiento de cuantificación debería ser operable en diferentes etapas de un procedimiento de fabricación de lactida y también debería ser operable en la vigilancia de la calidad de la lactida durante su almacenamiento.

Estos y otros posibles objetivos de la presente invención son logrados mediante un procedimiento para la cuantificación de la cantidad de impurezas en la lactida, en las que dichas impurezas comprenden agua y/o especies de ácido libre que tienen por lo menos un grupo ácido carboxílico libre, procedimiento que se caracteriza además porque la cuantificación de las impurezas se basa en mediciones ejecutadas sobre el espectro de absorción registrado en el intervalo entre 12.000 cm^{-1} y 4.000 cm^{-1} en la región del infrarrojo cercano del espectro electromagnético, de modo que se capturan sobretonos segundos y mayores de dichas impurezas y de dicha lactida.

La invención se basa en el indicio obtenido experimentalmente según el cual pueden medirse y cuantificarse cantidades más bien pequeñas de impurezas en un material de lactida, mediante mediciones de infrarrojo cercano (nIR). Mediante el uso de este procedimiento pueden medirse y cuantificarse cantidades tan pequeñas de impurezas, como 0,1 % en peso o menos en la lactida, de una manera exacta y reproducible. Comparado con los procedimientos conocidos de titulación, el procedimiento inventado parece ser más exacto cuando es ejecutado bajo condiciones óptimas. Además, la manipulación para ejecutar las mediciones por nIR, como la preparación de muestras y el análisis de datos, es con mucho menos demandante en tiempo, comparada con dichos procedimientos de titulación usados comúnmente. En la práctica, la determinación de niveles de impurezas por medio de titulación requiere por lo menos varias horas después de la toma de la muestra que va a ser medida. Esto significa que estos procedimientos de titulación no son adecuados para propósitos de control de proceso.

Se anota que en la práctica, el espectro nIR está definido para variar de aproximadamente $12.000 - 4.000\text{ cm}^{-1}$. En este intervalo espectral, parecen ser visibles el sobretono y vibraciones de combinación moleculares de lactida y las impurezas presentes en la lactida. Los correspondientes picos de absorción son más bien amplios y se traslapan, dando como resultado un espectro nIR complejo. En estos espectros, los diferentes picos no pueden ser asignados sin ambigüedad, a vibraciones específicas. Sin embargo, las mediciones por nIR sobre muestras que contienen mezclas de cantidades bien determinadas de una o ambas, impurezas específicas y lactida, muestran sorprendentemente que pueden obtenerse curvas de calibración con muy buenos ajustes. Por ello puede concluirse que en la lactida pueden cuantificarse cantidades muy pequeñas de tales impurezas, de una manera simple por medio de nIR.

Una realización preferida del procedimiento de acuerdo con la presente invención se caracteriza porque las impurezas comprenden agua. Se sabe que incluso pequeñas trazas de humedad o agua en la lactida tienen efecto negativo en las propiedades y vida útil de tal lactida. Existe una tendencia general para mantener la cantidad de agua en la lactida por debajo de un valor umbral de 100 ppm, más particularmente por debajo de un valor umbral de 50 ppm. Los valores umbral de 20 ppm o menos pueden ser medidos de manera exacta y reproducible con el procedimiento de acuerdo con la presente invención. Dicho procedimiento es por ello muy adecuado para el uso en la vigilancia de (el cambio de) la cantidad de humedad en muestras de lactida bajo diferentes condiciones, durante su producción en línea y durante su almacenamiento fuera de línea.

Otra realización preferida del procedimiento inventado se caracteriza porque las impurezas comprenden especies de ácido libre. La frase "especie de ácido libre" representa cualquier especie ácida que se espera en la lactida, incluyendo ácido láctico, ácido lactoilo láctico y oligómeros de ácido láctico así como productos de degradación oxidativa como ácido 2-piruvoiloxipropanoico. Estas impurezas en la lactida contienen por lo menos un grupo ácido carboxílico libre. Por lo menos parte de éstas impurezas puede formarse por medio de la degradación de la lactida. Las cantidades de estos productos de degradación deberían ser mantenidas tan bajas como fuera posible, preferiblemente por debajo de 10 mmol por kg de lactida. Los valores umbral de 5 mmol/kg o incluso menos pueden ser medidos de manera exacta y reproducible con el procedimiento de acuerdo con la presente invención. Por ello dicho método es muy adecuado para uso en la vigilancia de (el cambio de) la cantidad de ácido libre en muestras de la lactida, bajo diferentes condiciones.

También se prefiere la realización del procedimiento inventado que se caracteriza porque la cantidad de impurezas es medida en la lactida que está en fase agregada de líquido. Se ha encontrado que el procedimiento de cuantificación es ejecutado fácilmente a temperaturas en las cuales la lactida está en forma líquida. En la práctica esto significa que las mediciones deberían ser ejecutadas a temperaturas por encima de aproximadamente $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ para la medición de impurezas en mesolactida y por encima aproximadamente $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ para la medición de impurezas en lactida L o -D así como mezclas de las dos últimas lactidas.

También es interesante la realización del procedimiento de acuerdo con la presente invención, que se caracteriza porque la cantidad de impurezas es medida en la lactida que está en una fase agregada de sólido. En la práctica esto implica que la cantidad de las impurezas mencionadas en cualquier tipo de lactida puede ser medida satisfactoriamente a temperatura ambiente (o cualquier otra temperatura inferior al punto de fusión de dicha lactida). La lactida sólida puede estar presente en varias formas, como un polvo, como granos, como hojuelas o como pellas. Por ello, el procedimiento inventado permite el control de calidad de la lactida sólida, independientemente de su tipo (R,R-, S,S- o R,S e incluso mezclas de estos tres tipos) durante un largo periodo de

tiempo, en el que dicha lactida es almacenada y/o transportada durante este periodo de tiempo.

También se da mucho interés a la realización de la presente invención, que se caracteriza porque la cantidad de impurezas es medida en un proceso de fabricación de lactida en el cual se prepara una lactida mediante despolimerización de oligómeros de ácido láctico. La lactida obtenida por este procedimiento es licuada desde el estado agregado de vapor, poco después de su producción. A partir de esta etapa en el proceso de fabricación, las mediciones por nIR en línea pueden ser ejecutadas sobre la lactida licuada, con objeto de vigilar su calidad. Dicha lactida licuada puede ser solidificada posteriormente por medio de uno o más pasos de cristalización, si se requiere después de una o más etapas de destilación. La calidad de la lactida puede ser vigilada durante la totalidad del proceso de purificación.

También es de interés la realización del procedimiento inventado, que se caracteriza porque el proceso de fabricación es un proceso en lote. En esta realización preferida del procedimiento de acuerdo con la presente invención, la cuantificación de la cantidad de impurezas puede ser ejecutada en cualquier etapa deseada del proceso de fabricación de la lactida. Incluso es posible vigilar en el tiempo la totalidad de la reacción, es decir cuantificar continuamente el cambio en la concentración de ácido libre y agua en la mezcla de reacción, desde el inicio de la fabricación de la lactida, hasta que se completa.

También es interesante la realización del procedimiento de la invención, que se caracteriza porque el proceso de fabricación de la lactida es un proceso continuo. En tal proceso continuo, puede cuantificarse la cantidad de impurezas como agua y ácido libre, sobre ciertos puntos de interés en el equipo de fabricación de lactida. En el caso de más puntos de interés, como en la lactida cruda líquida y en lactida líquida (parcialmente) purificada, dicha cuantificación de impurezas puede ser ejecutada usando muestras de medición múltiple en combinación con un aparato de medición nIR individual. Los datos resultantes pueden ser calculados de manera instantánea y preferiblemente con un simple calculador de datos. Así, es posible ahora la vigilancia en línea del cambio en las impurezas medidas en un proceso continuo de fabricación de lactida. Como un resultado de la presente invención, se ha tornado mucho más simple el proceso y control de calidad de tal proceso continuo. Además, en una etapa muy temprana pueden determinarse las desviaciones indeseadas en el contenido de agua y/o especies de ácido libre que ocurren durante el proceso de fabricación de lactida, de modo que en una etapa temprana pueden aplicarse cambios en los parámetros de proceso, para reparar estas desviaciones. Como un resultado, pueden minimizarse las posibles pérdidas de producto.

El procedimiento inventado de cuantificación puede ser ejecutada con cualquier aparato de medición del estado de la técnica de infrarrojo cercano. Aunque las mediciones en el intervalo espectral nIR entre 6.100 y 5.100 cm^{-1} suministran la información más relevante (primeros sobretonos), las mediciones en un intervalo nIR más amplio, como entre 12.000 y 4.000 cm^{-1} suministran datos más exactos, dado que este intervalo más amplio puede incluir segundos sobretonos y superiores, de las impurezas que van a ser medidas así como de la lactida en la cual están presentes estas impurezas. Tal aparato nIR puede comprender una cámara de medición, cámara que está dotada con una fuente de infrarrojo cercano y una sonda de medición. Esta última sonda puede estar conectada mediante una fibra óptica a la fuente de infrarrojo cercano así como a un módulo de software. Un aparato de este diseño es especialmente adecuado para la medición en línea de impurezas en los procesos de fabricación de lactida. Se prefiere especialmente un aparato nIR que está equipado con varias sondas que están conectadas todas a la fuente de nIR mediante fibras ópticas. Tal aparato que tiene dos o más sondas es muy adecuado para el uso en un proceso continuo de fabricación de lactida, en el cual las concentraciones de impurezas deberían ser vigiladas simultáneamente en diferentes etapas de dicho proceso, como justo antes y después de un paso de purificación de lactida.

Comparado con el equipo requerido para mediciones de infrarrojo medio, existe una ventaja significativa en términos de transporte de la señal desde la sonda de medición hasta el dispositivo de medición. A este respecto, se anota que el intervalo de transporte de señal de infrarrojo medio a través de fibras ópticas del estado de la técnica, es más bien limitado (algunos metros), debido a pérdidas de señal. Sin embargo, las señales de infrarrojo cercano pueden ser transmitidas por decenas de metros a través de las mismas fibras ópticas, sin pérdidas significativas. Así, en principio un aparato individual de nIR con varias sondas conectadas a través de fibras ópticas, puede ser usado para vigilar una manufactura completa de lactida en una planta de producción de lactida.

Breve descripción de la invención

La presente invención es descrita en más detalle y aclarada mediante diferentes ejemplos y un dibujo, en los cuales

la figura 1 muestra una superposición de varios espectros nIR de lactida con diferentes cantidades de especies de ácido libre y agua,

la figura 2 muestra una gráfica de validación cruzada de datos medidos y calculados de concentraciones de

especies de ácido libre en la lactida, y

la figura 3 muestra una gráfica de validación cruzada de datos medidos y calculados de concentraciones de agua en la lactida.

Descripción detallada de la invención

5 En un experimento, se fundieron aproximadamente 550 gramos de lactida (recientemente preparada, con una cantidad extremadamente baja de especies de ácido libre y agua), bajo una cobertura de nitrógeno en un recipiente de 500 ml con fondo redondo con 4 cuellos, mediante una chaqueta de calentamiento. La temperatura de la lactida dentro del recipiente de fondo redondo fue controlada mediante un controlador especial de temperatura. Se insertó una sonda de nIR en la fase agregada líquida de lactida y se inició la recolección de datos. Cada 17 segundos se
10 adquirió un espectro. Las cantidades de impurezas fueron determinadas mediante titulación, más particularmente con un procedimiento de titulación de Karl Fischer para el contenido de agua y una titulación con metanoato de potasio, para determinar la cantidad de especies de ácido libre. La titulación fue ejecutada usando un aparato Titrino 736 con un aparato de automuestreo 730. El momento de la toma de la muestra fue usado para conectar los resultados con un espectro nIR individual, el cual fue usado para desarrollar un correspondiente modelo de
15 medición.

En la figura 1 se muestra una superposición de varios espectros nIR, en los cuales se representa la absorción A como una función del número de onda W (en cm^{-1}). En más detalle, esta figura muestra una serie de espectros nIR de la lactida medida en estado líquido en la cual están presentes determinadas cantidades de agua y especies de
20 ácido libre. Los espectros de la lactida en estado agregado líquido fueron registrados en modo de transmisión sobre el intervalo entre aproximadamente 12.000 y 4.000 cm^{-1} . El contenido de agua y contenido de especies de ácido libre de las muestras de la lactida de las que se muestran los espectros, variaron entre 10 - 381 mmol por kg de lactida y 0,0113 – 0,695 % (p/p), respectivamente. Las mediciones fueron ejecutadas con un espectrómetro NIR duplex Bruker MPA Matrix F. Los picos de particular interés para el procedimiento de cuantificación de acuerdo con la presente invención, están localizado en el intervalo espectral entre 7.300 y 4.500 cm^{-1} . Esta es el área en la cual
25 las vibraciones de los enlaces moleculares en las diferentes moléculas de interés muestran sobretonos.

La figura 2 muestra una denominada curva de validación cruzada de cantidades medidas de ácido libre (en mmol/kg) en la lactida recientemente preparada. En esta figura, la concentración (C_m) modelada es graficada como una función de la concentración (C_{exp}) determinada experimentalmente. Con objeto de determinar estas curvas, se añadieron pequeñas cantidades de ácido láctico, a la mezcla durante un período de tiempo. En varias
30 ventanas de tiempo, se tomó del recipiente una muestra para medición, la cual fue congelada y mediante titulación se determinó la cantidad de ácido libre. En el momento de la toma de muestra, se registró un espectro nIR sobre el área indicada. En base a los resultados de titulación, el espectro registrado y el software usado, se obtuvieron las curvas graficadas de mejor ajuste, para la curva de calibración y la curva de validación cruzada.

A partir de la figura 2, puede concluirse que con el procedimiento nIR usado, es posible determinar la cantidad de especies de ácido libre en lactida pura, dentro de un intervalo de 6 a 600 mmol/kg con un intervalo de confianza de 4 mmol/kg (RMSECV, este es el error para el modelo completo, en la parte inferior de la línea de calibración este error se torna 1 mmol/kg). En estos experimentos previos, no fue posible probar el sistema en números más bajos de ácido libre, porque el material tenía que ser fundido y pequeñas cantidades de aire podían entrar al ajuste, resultando en adsorción de agua que entonces es convertida (parcialmente) en ácido libre. En experimentos
40 posteriores se confirmó que con nIR pudieron medirse cantidades de especies de ácido libre tan bajas como 2 mmol/kg de lactida con un intervalo de confianza RMSECV de 0,33 mmol/kg (gráfica de validación cruzada no mostrada).

La figura 3 muestra la curva de validación cruzada de cantidades medidas de agua (en % p/p) en la lactida recientemente preparada. En esta figura, la concentración (C_m) modelada es graficada como una función de la concentración (C_{exp}) determinada experimentalmente. Con objeto de determinar estas curvas, se permitió que la muestra arriba mencionada absorbiera agua durante un periodo de tiempo. En diferentes ventanas de tiempo, se tomó del recipiente una muestra para medición, la cual fue congelada y se determinó la cantidad de agua por
45 titulación. En el momento de la toma de muestra, se registró un espectro nIR sobre el área indicada. En base a los resultados de titulación, el espectro registrado y el software usado, pudieron obtenerse graficada las curvas de mejor ajuste, para la curva de calibración y la curva de validación cruzada.
50

A partir de la figura 3, puede concluirse que con el procedimiento nIR usado, es posible determinar la cantidad de agua en lactida pura dentro de un intervalo de 0,006 a 0,2 % (p/p) con un intervalo de confianza de 0,01% (p/p). La exactitud de la determinación de agua es menos buena comparada con la exactitud de la cantidad de especies de ácido libre (coeficiente de correlación 0,9681 versus 0,9999). Esto es debido parcialmente al hecho según el cual el
55 procedimiento de referencia usado tenía un intervalo de confianza mayor.

5 La Desviación Estándar Relativa (RSD) de la titulación de ácido libre es menor a 2,5%. Para la titulación del agua, la RSD es mucho mayor. Las muestras son muy sensibles a la humedad del aire. La menor precisión de la determinación de agua es causada más probablemente por la estabilidad de la muestra y el tiempo que transcurre entre la toma de muestra y el análisis (unos pocos minutos). La precisión del procedimiento NIR será igual o inferior, comparada con la precisión del procedimiento de referencia usado.

Adicionalmente a los resultados experimentales mencionados anteriormente, se ha mostrado también que ambas impurezas mencionadas (agua y ácido libre) pueden ser medidas y cuantificadas simultáneamente en las muestras de lactida.

10 En resumen, se ha mostrado que con el presente procedimiento de cuantificación de lactida inventado, pueden determinarse en línea de manera relativamente simple pequeñas cantidades de impurezas como agua y ácido libre, en una mezcla de reacción de lactida. Esto permite una vigilancia simple en línea del proceso de fabricación de lactida.

15 Mientras en la descripción previa se ha ilustrado y descrito en detalle la invención, tal descripción debe ser considerada ilustrativa o ejemplar y no restrictiva; la invención no está limitada a las realizaciones y experimentos divulgados.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la cuantificación de impurezas en la lactida, en el que dichas impurezas comprenden agua y / o especies de ácido libre que tienen por lo menos un grupo ácido carboxílico libre, en el que dicho procedimiento se **caracteriza porque** la cuantificación se basa en mediciones ejecutadas sobre espectros de absorción registrados en el intervalo entre 12.000cm^{-1} y 4.000cm^{-1} en la región de infrarrojo cercano del espectro electromagnético, de modo que se capturan segundos sobretonos y superiores de dichas impurezas y de dicha lactida.
2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** las impurezas comprenden agua.
3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, **caracterizado porque** las impurezas comprenden especies de ácido libre.
4. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la cantidad de impurezas es medida en la lactida que está en fase agregada líquida.
5. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, **caracterizado porque** la cantidad de impurezas es medida en la lactida que está en una fase agregada sólida.
6. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, **caracterizado porque** la cantidad de impurezas es cuantificada durante un proceso de fabricación de lactida, en base a mediciones ejecutadas sobre lactida obtenida mediante despolimerización de oligómeros de ácido láctico.
7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado porque** el proceso de fabricación es un proceso en lote.
8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado porque** el proceso de fabricación es un proceso continuo.
9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado porque** la cantidad de impurezas en el proceso continuo es medida simultáneamente en diferentes etapas del proceso de fabricación de lactida.
10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el cual la salida de la cuantificación de las cantidades de agua y especies de ácido libre, es usada para controlar parámetros de fabricación, con objeto de ajustar el proceso de fabricación.

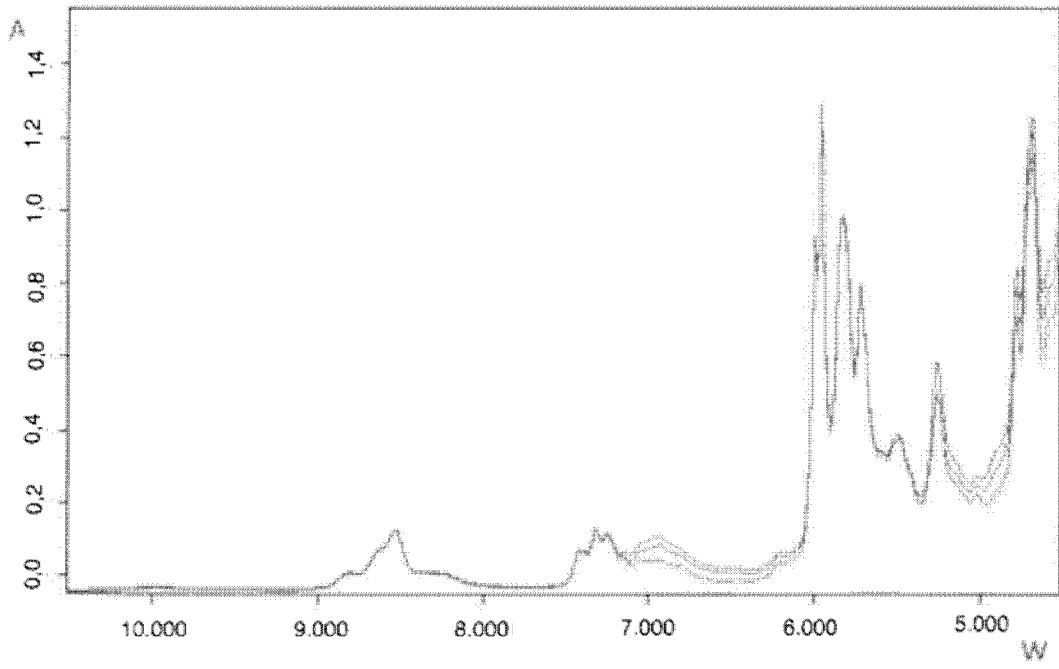


FIG 1

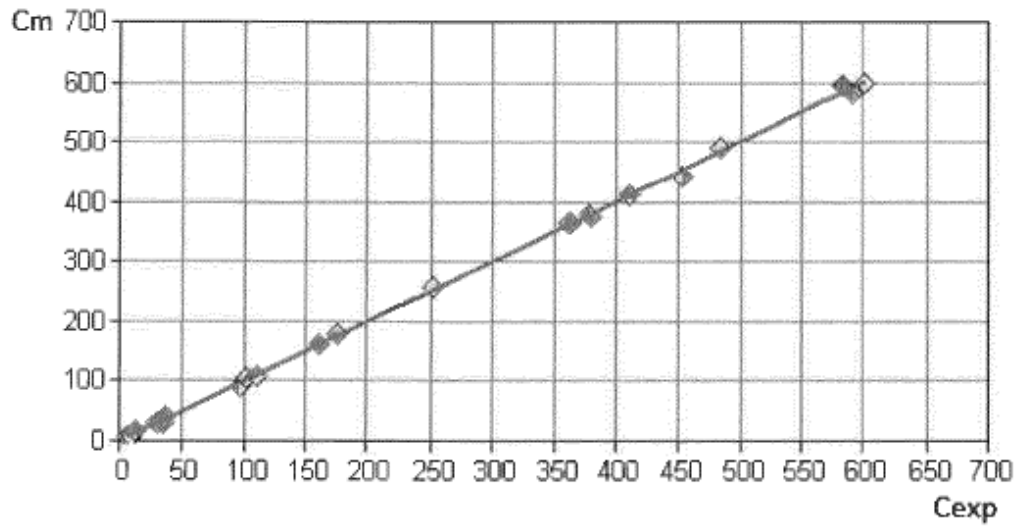


FIG 2

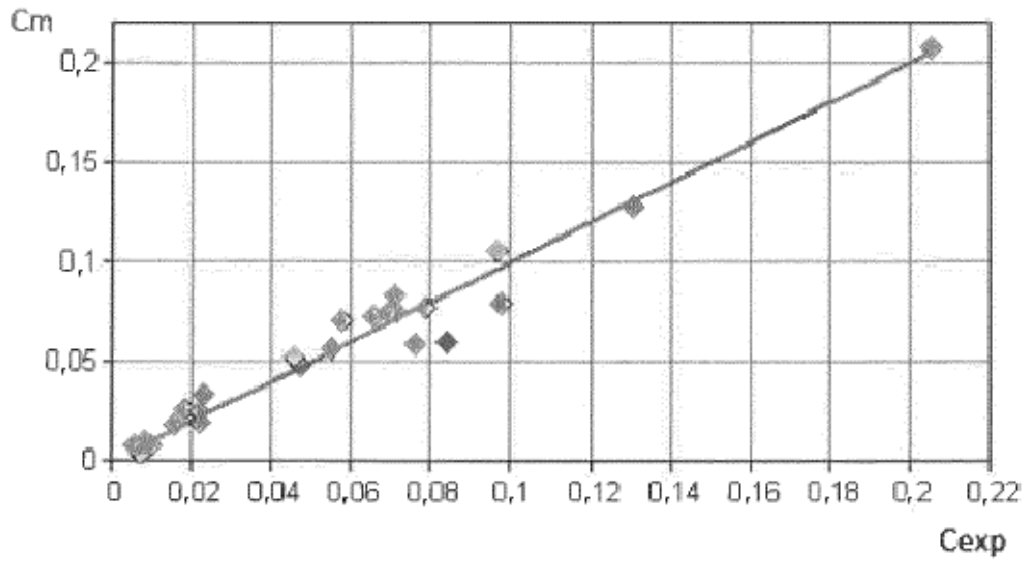


FIG 3