

Automatización del proceso de esterificación de la isosorbida

Marlen Lorenzo-Maiquez*, Gilberto Mesa-Mena, Liney González-Martínez, Odalis Capote-Peña

Instituto Cubano de Investigaciones de los Derivados de la Caña de Azúcar (ICIDCA)

Vía Blanca, No. 804 y Carretera Central. La Habana. Cuba

*marlen.lorenzo@icidca.azcuba.cu

RESUMEN

Introducción. El dinitrato de isosorbida es un diéster de la isosorbida con el ácido nítrico. Es un medicamento utilizado en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y de espasmos esofágicos. Actualmente, se importa el principio activo para la elaboración de las tabletas; pero el Instituto Cubano de Investigaciones de los Derivados de la Caña de Azúcar cuenta con una tecnología para su obtención, en el país, y esta requiere considerar la automatización del proceso.

Objetivo. Plantear la concepción de la automatización de la etapa de esterificación de la Isosorbida para la obtención de su dinitrato.

Discusión. EL dinitrato de isosorbida se obtiene por síntesis química, en un reactor químico tipo tanque, vidriado y enchaquetado, con agitación. Los reactores constituyen las unidades más difíciles de controlar, especialmente si las reacciones son exotérmicas, como es este caso. Las reacciones químicas son ejemplos *típicos* de proceso altamente no lineales, en las que la automatización tiene una alta responsabilidad para evitar las consecuencias de una reacción fuera de control. Se describen la instrumentación y la automatización requeridas para el control del proceso, las arquitecturas de control y un diagrama simplificado del reactor con la instrumentación.

Conclusiones. Por su uso como medicamento, es importante contar con una tecnología nacional para la obtención del dinitrato de isosorbida; lo que proporcionaría independencia tecnológica al país. Se determina la instrumentación y los lazos de regulación, control y medición requeridos en el proceso. Para el control seguro de las etapas altamente exotérmicas, se propone un lazo de control en cascada modificado.

Palabras clave. Automatización, reactores químicos, esterificación, dinitrato de isosorbida.

ABSTRACT

Introduction. Isosorbide dinitrate is a diester of isosorbide with nitric acid. It is a medication used for cardiovascular diseases and esophageal spasms. Currently, the active ingredient is imported for the tablets production, but the Cuban Research Institute on Sugarcane Derivates has a technology for obtaining it in the country, and this requires considering the process automation.

Objective. To propose the automation concept of the isosorbide esterification stage in the isosorbide dinitrate production.

Discussion. Isosorbide dinitrate is obtained by chemical synthesis, it takes place in a glass-jacketed, stirred chemical reactor. Reactors are the most difficult units to control, especially if the reactions are exothermic, as in this case. Chemical reactions are the typical example of a highly nonlinear process, where automation plays a crucial role in preventing the consequences of a runaway reaction. The instrumentation and automation required for process control, the control architectures, and a simplified diagram of the reactor with the instrumentation are described.

Conclusions. Due to its use as a medicine, it is important to have a national technology for obtaining isosorbide dinitrate, which would provide technological independence to the country.

Keywords. Automatization, chemical reactors, esterification, isosorbide dinitrate.

INTRODUCCIÓN

El dinitrato de isosorbida (2.5-dinitro-1.4:3.6-dianhidrosorbitol) es un diéster de la isosorbida con el ácido nítrico (1, 2). Constituye, en la actualidad, un medicamento ampliamente utilizado en el tratamiento de diversas enfermedades cardiovasculares, como la insuficiencia cardíaca, la prevención o el alivio de la angina de pecho, debida a la falta de flujo de sangre al corazón y, también, en los espasmos esofágicos. Su principal acción farmacológica es la relajación del músculo liso vascular, que provoca efecto vasodilatador en las arterias y venas periféricas (3).

Para la elaboración de las tabletas de Dinitrato de Isosorbida (DNIS), se importa el principio activo y, por la prioridad que se le concede a la salud, es de necesidad primordial rescatar las tecnologías de producción de la isosorbida y del DNIS; esto evitaría depender de la importación del producto para satisfacer la necesidad de la población (1).

El procedimiento típico de síntesis del DNIS consta de dos etapas fundamentales:

- La síntesis de la isosorbida por deshidratación del sorbitol en medio ácido
- La esterificación de la isosorbida con ácido nítrico, en presencia de ácido sulfúrico (3)

En Cuba, el proceso de síntesis de la isosorbida por deshidratación del sorbitol ha sido bien estudiado, desde la cinética de formación hasta la tecnología que garantiza la producción con bajos costos y con la calidad requerida (4). Sin embargo, aunque no ha sido estudiada de igual manera su esterificación, el Instituto Cubano de Investigaciones de los Derivados de la Caña de Azúcar (ICIDCA) cuenta con una tecnología para ello.

Por las características del proceso de síntesis, que requiere controlar con precisión la temperatura y garantizar la seguridad (por ser reacciones altamente exotérmicas), resulta imprescindible considerar la automatización en esta tecnología de producción. El desarrollo alcanzado por la electrónica y la computación ha hecho, verdaderamente práctica la automatización de casi todos los procesos y, con ella, se garantiza la seguridad de las operaciones, la estabilidad en la calidad del producto y la eficiencia en el uso de los materiales y la energía. Estos aportes justifican el costo de inversión inicial requerido para la automatización. El objetivo de este estudio es concebir la automatización de la etapa de esterificación de la isosorbida, para la obtención del Dinitrato de Isosorbida.

DESARROLLO

El DNIS es un diéster de la isosorbida con el ácido nítrico y sulfúrico (1). En la figura 1 se muestra la estructura molecular del DNIS y, en la figura 2, el esquema de su síntesis cuando se parte de la materia prima sorbitol (5).

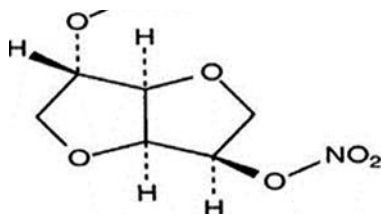


Figura 1. Estructura molecular del DNIS.

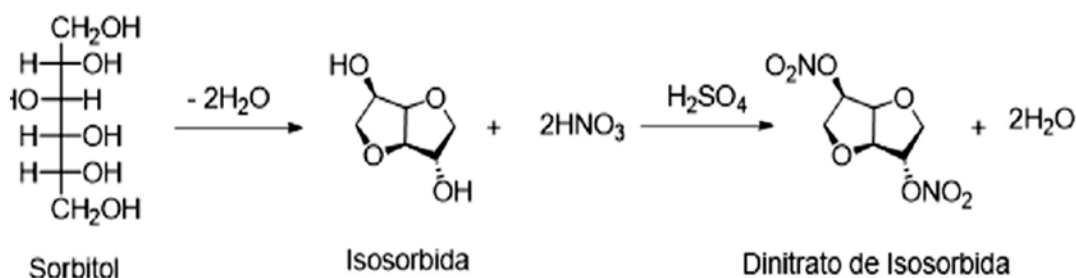


Figura 2. Síntesis del DNIS, a partir del sorbitol.

EL DNIS se obtiene por síntesis química y, en dependencia del agente nitrante, se puede obtener por diferentes métodos de esterificación de la isosorbida. En este caso, se prepara una mezcla sulfonítrica compuesta por ácido nítrico y ácido sulfúrico, el primero como agente nitrante y el segundo como agente catalizador de la reacción (6).

La síntesis se desarrolla en un reactor químico tipo tanque, vidriado y enchaquetado, con agitación y bocas suficientes para: la alimentación de los reaccionantes y el catalizador, el condensador de reflujo, la salida del producto y la conexión de los instrumentos requeridos para el seguimiento del proceso (7, 8).

La dosificación de los reaccionantes y del catalizador se realiza por bombas peristálticas dosificadoras, con el propósito de controlar las reacciones durante ambos procesos.

El equipamiento y la instrumentación en contacto con las materias primas, materiales y productos relacionados con el flujo principal de producción cumplen con las normas de fabricación de medicamentos.

El reactor trabaja en modo de operación semilote o lote incrementado y el procedimiento de trabajo es el siguiente:

1. Cargar de ácido nítrico (HNO_3) al reactor
2. Enfriar el ácido nítrico a bajas temperaturas, con una agitación a velocidad controlada
3. Adicionar el ácido sulfúrico (H_2SO_4) de forma controlada, para mantener la temperatura por debajo de un límite
4. Enfriar la mezcla sulfonítrica a bajas temperaturas, apropiadas para comenzar el suministro de la isosorbida
5. Adicionar la isosorbida de forma controlada, para poder mantener la temperatura adecuada
6. Terminado el proceso de esterificación, se descarga el reactor para comenzar los procesos de separación, neutralización y limpieza

El equipo clave en la producción del DNIS es el reactor. Los reactores químicos son equipos utilizados para obtener productos mediante reacciones químicas. Están diseñados de manera que permitan dar uniformidad a la composición de la masa reaccionante, con regulación del suministro de los materiales y de las variables físicas involucradas en la reacción, para garantizar la eficiencia (9).

En una planta química, los reactores constituyen, con frecuencia, las unidades más difíciles de controlar, especialmente si las reacciones son exotérmicas, como en este caso. Las reacciones químicas son el ejemplo típico de un proceso altamente no lineal (10). En estos casos, un incremento de unos pocos grados en la temperatura hace que la velocidad de reacción aumente en un alto porcentaje y provoque cambios significativos en los resultados; que pudieran, inclusive, ser peligrosos. Para evitar ese efecto es necesario vigilar estrechamente la temperatura y actuar de forma rápida, con acciones de control que eviten su incremento.

Las reacciones químicas durante la preparación de la mezcla sulfonítrica y de esterificación, propiamente dichas, son altamente exotérmicas, por lo que es muy conveniente su automatización.

En la obtención del DNIS, el nivel de la masa reaccionante en el reactor parte de cero y aumenta con la adición del ácido nítrico, la adición controlada de ácido sulfúrico y la adición controlada de la isosorbida, hasta el volumen de trabajo. Para mantener regulada la temperatura de reacción y la concentración, se suministra un líquido de enfriamiento por la chaqueta. La densidad, la viscosidad y el pH de la masa reaccionante variarán durante los procesos de adición de los reaccionantes y del catalizador.

La automatización comprende acciones diferentes, en dependencia del momento en que se encuentre el proceso y debe de cumplir, en todo momento, dos principios básicos: la seguridad del personal que labora en la planta y la calidad del producto a obtener.

Un reactor por lote incrementado, requiere de la medición y control de variables analógicas, pero también, de la vigilancia de variables discretas y el accionamiento de dispositivos digitales. El sistema de automatización, en este caso, se conoce como híbrido.

Para la concepción de la automatización, primeramente, se analizaron las características del proceso tecnológico y se determinaron las variables fundamentales, que requieren vigilancia y/o control (8), esas variables son:

- *Lazo de control de la temperatura dentro del reactor (TIC-201)*

Es el lazo más importante para lograr la calidad esperada del producto con la seguridad requerida. Consta de un sensor de temperatura de respuesta rápida (**TE-201**), una válvula de regulación (**TVC-201**) para la manipulación del medio refrigerante a la chaqueta del reactor, una válvula de dos posiciones (**TYV-201**) y un controlador programado en el PLC (**TICR-201**). Se propone utilizar una estructura de control en cascada en dos momentos bien definidos:

- Durante la preparación de la mezcla sulfonítrica: El lazo primario o externo se corresponde con la temperatura de la masa reaccionante y con la manipulación del flujo del medio refrigerante. El lazo secundario o interno que manipula la dosificación de ácido sulfúrico, mediante el control remoto de la velocidad de una bomba dosificadora peristáltica (el lazo interno es un control inverso).
- Durante la esterificación propiamente dicha: El lazo primario o externo se corresponde con la temperatura de la masa reaccionante y con la manipulación del flujo del medio refrigerante. El lazo secundario o interno manipula la dosificación de la isosorbida, mediante el control remoto de la velocidad de la bomba dosificadora peristáltica (el lazo interno es un control inverso).

En el control en cascada se propone que el lazo primario sea cerrado pero el secundario abierto y se aprovechen las bondades de las bombas peristálticas de velocidad variable. El propósito del lazo secundario es corregir todas las perturbaciones externas, sin permitir que afecten la temperatura de reacción. En la figura 3 se muestra un diagrama de bloques del sistema propuesto.

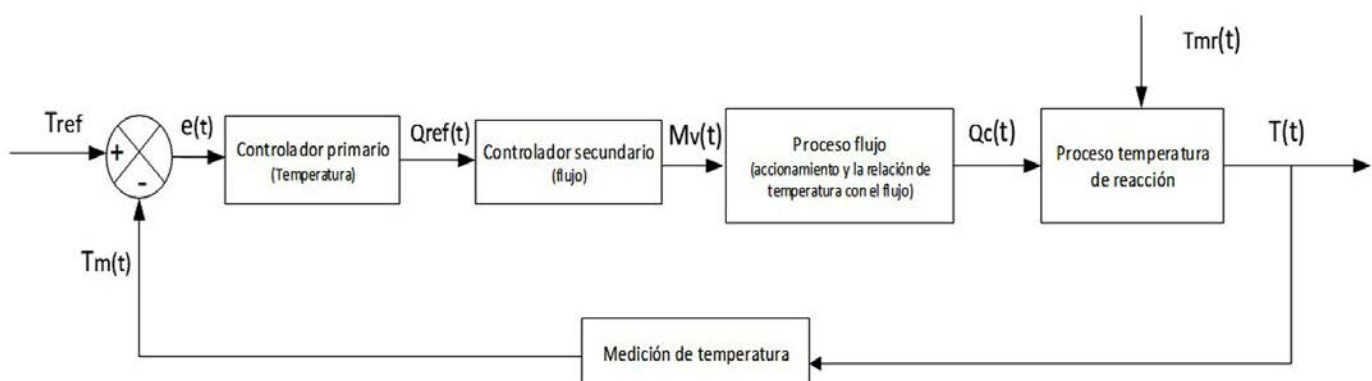


Figura 3. Diagrama de bloques del sistema propuesto.

Donde:

T_{ref} : Temperatura deseada

$e(t)$: Error, diferencia entre la temperatura deseada y la medición de temperatura

$Q_{ref}(t)$: Flujo de referencia para la bomba dosificadora, calculado por el controlador primario

$M_v(t)$: Señal de control para el accionamiento de la bomba dosificadora

$Q_c(t)$: Flujo controlado de la sustancia dosificada hacia el reactor

$T_{mr}(t)$: Temperatura del medio refrigerante, suministrado por el enfriador

$T(t)$: Temperatura en el reactor

$T_m(t)$: Medición de temperatura en el reactor

Además, se debe mantener la temperatura con un lazo de control simple en los momentos siguientes:

1. Enfriamiento del ácido nítrico, previo a la preparación de la mezcla sulfonítrica
 2. Enfriamiento de la mezcla sulfonítrica
 3. Mantenimiento de la temperatura durante los minutos finales de la reacción, después de concluir la adición de la isosorbida
- *Lazo de regulación de la velocidad de agitación (SIC-201)*
La velocidad de la agitación puede estar sujeta a variaciones, según el momento en que se encuentre el proceso. Por esta razón, se propone un control de velocidad para el motor del agitador, mediante el uso de un variador de velocidad por frecuencias; que permitirá mantener la velocidad de agitación deseada.
 - *Lazo de medición de presión dentro del reactor (PIT-201)*
La medición de presión, dentro del reactor, es un indicador rápido de que la reacción se está saliendo de control y permite tomar acción para evitar posibles accidentes durante el proceso. Consta de un transmisor de presión (PT-201) y de un indicador registrador en el PLC (PITR-201).
 - *Lazo de medición de temperatura del fluido de enfriamiento (TIT-202)*
Si la temperatura del fluido de enfriamiento a la entrada de la chaqueta del reactor aumenta es una señal para dejar de dosificar la isosorbida y evitar que la reacción se salga de control. Consta de un sensor de temperatura (TE-202), un transmisor (TT-202) y de un indicador registrador en el PLC (TITR-202).
 - *Lazo de medición de temperatura de los vapores de la reacción a la entrada de condensador de reflujo (TIT-203)*
Consta de un sensor de temperatura (TE-203), un transmisor (TT-203) y de un indicador registrador en el PLC (TITR-203).
 - *Válvula de seguridad de presión (PVS-201)*
El reactor debe estar dotado de una válvula de seguridad de presión para garantizar su seguridad. En caso de que la presión sea excesiva, permitirá la salida de los gases emanados de la reacción. Debido a que uno de los reactivos y el catalizador empleado son ácidos fuertes y uno de ellos combustible, estos gases serán conducidos hacia un área donde no afecte a las personas, los animales ni al medioambiente.
 - *Medición local de presión (PI-201)*
Por ser una magnitud que se utiliza para garantizar la seguridad de la operación, se propone duplicar su medición y, para aumentar su fiabilidad, usar un instrumento que no requiera de alimentación externa para su funcionamiento.

- **Lógica de control de alimentación de ácido nítrico al reactor (I-201)**
Para garantizar la dosificación de la cantidad exacta del ácido nítrico al reactor, se puede implementar una lógica de control por tiempo (con la facilidad de entregar un flujo constante que brindan las bombas dosificadoras).
- **Mando a distancia de encendido y apagado del sistema de agitación (HS-201), de la bomba dosificadora de ácido nítrico (HS-202) y de la dosificadora de la isosorbida (HS-201B)**
Desde el sistema SCADA se accionarán, a distancia, las bombas y el sistema de agitación, ya sea por medio de una secuencia programada en el PLC o manualmente, cuando los operadores decidan que es necesario.

En la figura 4 se muestra un diagrama simplificado del reactor de esterificación con la instrumentación requerida para el control del proceso.

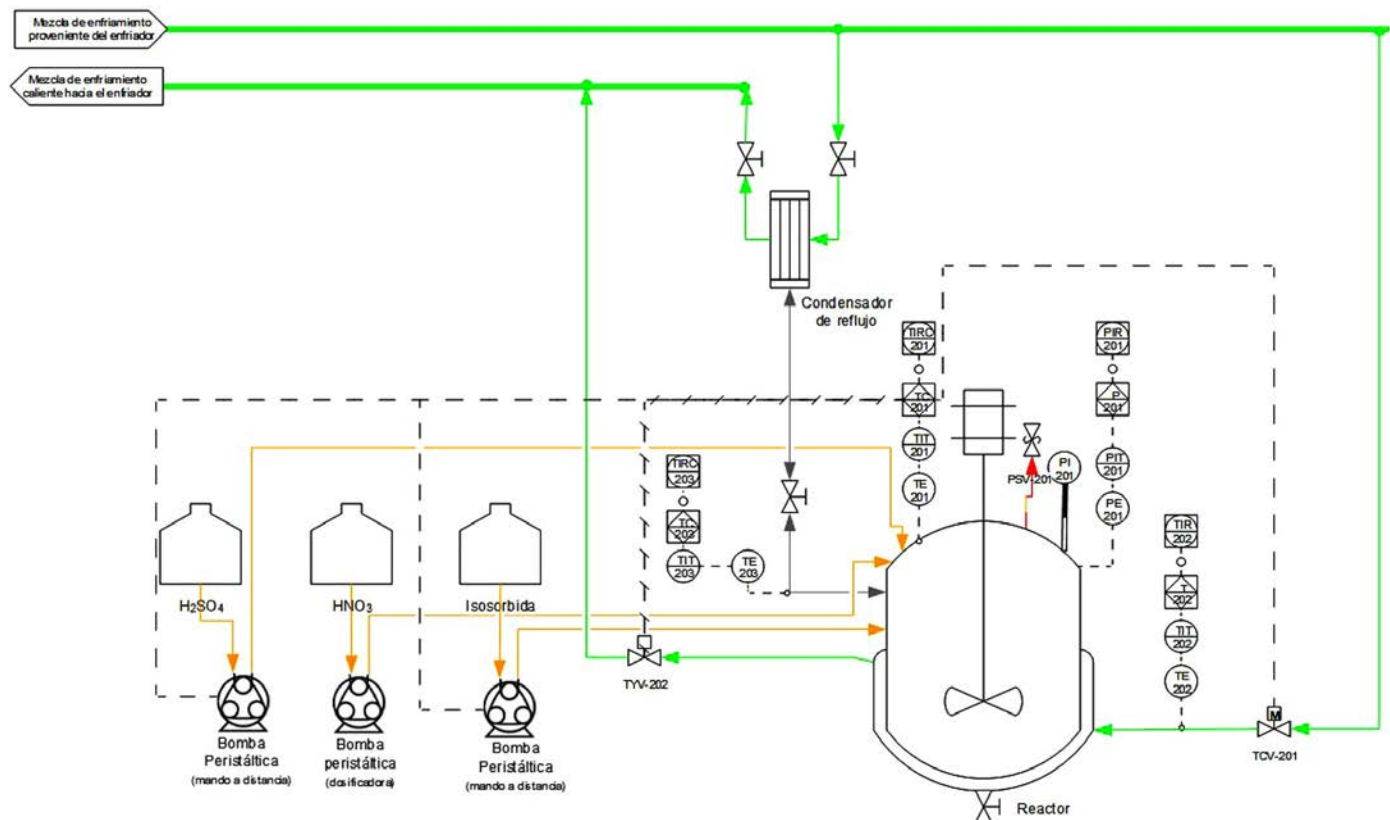


Figura 4. Diagrama simplificado del reactor de esterificación con la instrumentación requerida para el control del proceso.

Concepción de la automatización

El objetivo de la automatización del proceso para la obtención del DNIS es la implementación de los sistemas de regulación, mando y control que permitan operarlo semiautomáticamente, de forma eficaz y segura.

Se propone un sistema de automatización jerárquico, de tres niveles interconectados (figura 5), acorde con las características del proceso y con las exigencias de las tendencias actuales. Se empleará un sistema de control supervisorio, mediante el uso de un programa de monitorización y control (SCADA, por sus siglas en inglés) que permita el acceso a los datos del proceso:

1. Nivel de campo, donde se encuentran los sistemas de medición y accionamiento sobre el proceso.

2. Nivel de control, compuesto por un PLC que garantiza la adquisición de los datos y el control, según los procedimientos del proceso tecnológico.
3. Nivel de supervisión, conformado por una computadora o paneles del operador, que funciona como estación de nivel superior y permite, desde el cuarto de control, supervisar el proceso y actuar sobre las válvulas y bombas cuando considere pertinente.

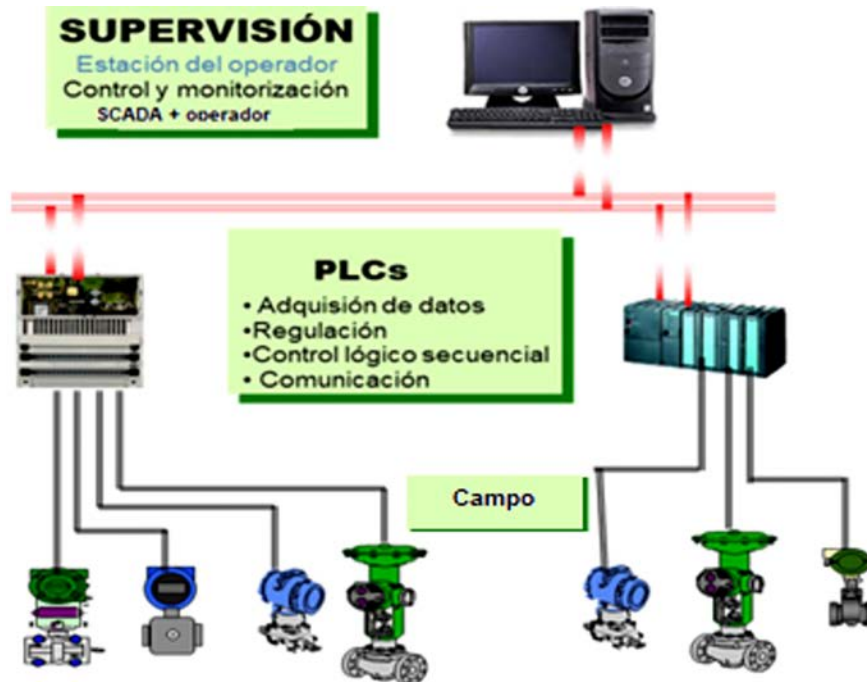


Figura 5. Estructura jerárquica del Sistema de control.

Nivel de campo

La medición de los parámetros del proceso de producción se realiza con instrumentos industriales, robustos y electrónicos con señales estandarizadas, con protección contra polvo, agua, sustancias corrosivas, vibraciones e interferencias electromagnéticas; de acuerdo con sus especificaciones normativas. Para la selección de los rangos y los principios de funcionamiento se tienen en cuenta los parámetros tecnológicos y las características propias de los fluidos a medir.

La medición de presión local se realiza con un instrumento no electrónico, que funciona con la utilización de la energía que se genera en el proceso y asegura la vigilancia, aunque falle la energía eléctrica.

Las válvulas de control (reguladoras y de mando a distancia) serán robustas y seguras. Las válvulas de regulación cuentan con posicionadores electrónicos inteligentes y autoajustables. Las válvulas de mando a distancia tienen incorporadas las correspondientes válvulas solenoides, requeridas para su accionamiento y los interruptores de límite de carrera que permiten la confirmación.

Nivel de control

Todas las operaciones que se realizan en el nivel de control, las garantiza un Autómata Programable (PLC, por sus siglas en inglés). El PLC es un equipo electrónico, programable en un lenguaje que no requiere de un especialista en informática. Está diseñado para controlar procesos secuenciales en tiempo real y en condiciones industriales. Su estructura fundamental se compone de la Unidad Central de Proceso (CPU, por sus siglas en inglés), la Memoria y el Sistema de Entradas y Salidas (E/S).

La CPU está formada por un microprocesador que se encarga del control total del autómata, mediante la interpretación que realiza de las instrucciones del programa y de los datos que recibe.

La memoria se compone de dos tipos: una es la memoria de lectura solamente (*ROM*, por sus siglas en inglés), en la que se almacenan los programas de puesta en marcha y de diagnósticos; la otra, es la memoria de lectura y escritura (*RAM*, por sus siglas en inglés), en la que se almacena el programa de la aplicación con el que trabajará el autómata y los datos sobre el estado de las entradas, salidas y las variables del trabajo interno.

El Sistema de Entradas y Salidas es el que permite el intercambio de información entre el autómata y su entorno. A través de las entradas recoge la información del proceso y las salidas son las que permiten actuar sobre él. Tanto las entradas como las salidas pueden atender señales analógicas o digitales. Las entradas analógicas permiten leer las señales de las variables en las que su amplitud varía de forma continua en el tiempo. Ejemplos de estas son las que corresponden a la medición de temperatura y presión. Mediante las salidas analógicas, el autómata puede gobernar dispositivos que adoptan muchos estados diferentes para actuar sobre el proceso. Ejemplo de estas son el control de las válvulas de regulación y las bombas peristálticas de velocidad variable. Las señales digitales corresponden a las variables que solo pueden tener dos estados: encendido o apagado, abierto o cerrado, por ejemplo. Las salidas digitales son a través de las que el autómata puede accionar dispositivos que solo adopten dos estados, como el arranque y la parada de los motores y la apertura o cierre de las válvulas solenoides.

Nivel de supervisión

La supervisión la realiza un operador entrenado, desde una PC y/o desde un panel del operador y con la ayuda de un SCADA. El SCADA es una aplicación software para PC, especialmente diseñada para el control de la producción, a través de la comunicación con los dispositivos de campo (controladores autónomos, autómatas programables, centro de control de motores, entre otros), que actúan sobre el proceso de forma automática. Mediante el SCADA se muestra en la pantalla del ordenador toda la información generada por la instrumentación de la planta, que permite al operador supervisar y actuar sobre el proceso cuando lo considere necesario.

Los sistemas SCADA, en general, ofrecen prestaciones:

- Adquisición y almacenamiento de datos
- Representación gráfica y animada de variables de proceso y monitorización de alarmas
- Control, que actúa sobre autómatas y reguladores autónomos (consignas, alarmas, menús, entre otros), o bien directamente sobre el proceso o a través de E/S remotas
- Arquitectura abierta y flexible, con capacidad de ampliación y adaptación
- Creación de paneles de alarma con registro de incidencias
- Generación de registros históricos de las señales del proceso
- Ejecución de programas para modificar el algoritmo de control, incluso anular o modificar las tareas asociadas al autómata (bajo ciertas condiciones de operación)
- Ejecución de programas para modificar la ley de control, incluso anular o modificar las tareas asociadas al autómata (bajo ciertas condiciones de operación)

El sistema de control del proceso para la obtención del DNIS se clasifica de semiautomático porque van a coexistir operaciones manuales y de control automático. Requiere de la experiencia de los operadores, que deben realizar las operaciones manuales en el momento adecuado de la secuencia del proceso y ser capaces de tomar decisiones correctas ante cualquier evento que ocurra durante la operación. Este sistema debe garantizar, fundamentalmente, la seguridad durante la operación, debido a que existen etapas del proceso en que se producen reacciones químicas altamente exotérmicas y es necesaria la extracción de gran cantidad de calor. Se impone un control estricto de la temperatu-

ra en esas etapas del proceso e implementar, además de las alarmas usuales por límites de proceso, otras alarmas por velocidad de cambio en las variables de control (temperatura y presión).

CONCLUSIONES

1. Es importante contar con una tecnología nacional para la producción del DNIS, por su uso como medicamento, lo que proporcionaría independencia tecnológica al país.
2. La obtención del DNIS se realiza por síntesis química, en la que ocurren reacciones altamente exotérmicas que obligan al uso de la automatización para su obtención segura y eficiente.
3. Se determinó la instrumentación requerida y los lazos de regulación, control y medición necesarios para el control del proceso. Se propone un lazo de control en cascada modificado, para el control seguro de los procesos altamente exotérmicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Monsibay, J. Etapa de esterificación en la obtención del Dinitrato de Isosorbida. Trabajo de diploma para optar por el título de ingeniero químico. 2023. Instituto Superior Politécnico José Antonio Echeverría. Facultad de Ingeniería Química.
2. López, M. A. L.; *et al.* 1997. Síntesis del dinitrato de isosorbida. Principio activo para la industria farmacéutica cubana. Informe final. ICINAZ.
3. ICIDCA. 2022. Rescate de la tecnología para la producción del dinitrato de isosorbida. Departamento de Ingeniería ICIDCA. La Habana; Cuba.
4. Ajo, R. M. 2001. Estudio cinético y modelación matemática de la reacción deshidratación de sorbitol. (Tesis para optar por el título de Máster en Análisis de Procesos Químicos), Instituto Superior Politécnico José Antonio Echeverría. Facultad de Ingeniería Química.
5. GPATINDIA. 2020. Isosorbide Dinitrate Synthesis, SAR, MCQ, Structure, Chemical Properties and Therapeutic Uses. Retrieved from. <https://gpatindia.com/isosorbide-dinitrate-synthesis-sarmacqstructurechemical-properties-and-therapeutic-uses/>
6. González, L.; *et al.* Síntesis de Dinitrato de Isosorbida a escala de laboratorio. Informe de proyecto. Marzo 2024.
7. Capote, O.; *et al.* Propuesta del escalado piloto del Dinitrato de Isosorbida (DNIS). Informe de proyecto. Septiembre 2024.
8. Lorenzo, M.; *et al.* Propuesta de automatización para la etapa de esterificación. Informe de proyecto. Marzo 2024.
9. Levenspiel, O. Ingeniería de las reacciones químicas. 1987. Ediciones Repla, S.A. ISBN 968616503-7 ISBN 64291-73250, 1987.
10. Smith, C. A; Corripio, A. Principles and practice of automatic process control. Wiley; 3 edition (August 5, 2005). ISBN-13: 978-0471431909. ISBN-10: 0471431907.