



M 2015

U. PORTO
FEUP FACULDADE DE ENGENHARIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

APLICAÇÃO DE UM NOVO REATOR DE FLUXO OSCILATÓRIO NO CONTROLO DA QUALIDADE E TAMANHO DOS CRISTAIS DE PARACETAMOL

PATRÍCIA DA CONCEIÇÃO FERREIRA DIAS CRUZ
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO APRESENTADA
À FACULDADE DE ENGENHARIA DA UNIVERSIDADE DO PORTO EM
ENGENHARIA QUÍMICA

Mestrado Integrado em Engenharia Química

Aplicação de um novo reator de fluxo oscilatório no controlo da qualidade e tamanho dos cristais de paracetamol

Tese de Mestrado

de

Patrícia da Conceição Ferreira Dias Cruz

Desenvolvida no âmbito da unidade curricular de Dissertação

realizado em

LEPABE - Laboratório de Engenharia de Processos, Ambiente, Biotecnologia e Energia

Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto



Orientador: Doutor Fernando Alberto Nogueira da Rocha

Co-orientador: Doutor António Manuel Azevedo Ferreira



Universidade do Porto
Faculdade de Engenharia

FEUP

Departamento de Engenharia Química

Julho de 2015

Agradecimentos

Ao Professor Fernando Rocha, por me ter dado a oportunidade e o privilégio de conhecer o mundo da cristalização, pela sua orientação e disponibilidade em todas as fases do projeto, pela sua exigência de método e rigor que me encorajou a fazer sempre mais e melhor.

Ao Professor António Ferreira, pela sua confiança, motivação e incessante auxílio, pelo seu incentivo ao sentido crítico, exemplo de dedicação e transmissão de conhecimentos.

À Cecília Ferreira e à Filipa Castro pela partilha de ideias e preciosa ajuda com a análise de imagem.

A todos os alunos e investigadores do E-204B, à Berta, ao João, à Ioana, ao Mohammad, à Antónia e ao Patrick, pelo espírito de entreaajuda e boa disposição.

A todos os colegas e amigos que, de perto ou de longe, partilharam comigo o caminho sinuoso de um projeto de investigação.

Ao Ricardo, pela paciência e compreensão, por me incentivar sempre a perseguir os meus sonhos.

Aos meus pais, pelo seu modelo de coragem e apoio incondicional.

Resumo

Na indústria farmacêutica, é essencial que se obtenham produtos cristalinos com a distribuição de tamanhos, morfologia, pureza e forma polimórfica adequadas uma vez que estas propriedades influenciam não só as etapas de processamento seguintes, como a filtração e secagem, como também a biodisponibilidade do próprio fármaco. Contudo, a capacidade de projetar, desenvolver e aplicar um sistema de cristalização adequado e manter um controlo rigoroso é, ainda nos dias de hoje, uma tarefa desafiante.

Neste trabalho explora-se a viabilidade da aplicação de um novo mesoreator de fluxo oscilatório no controlo da qualidade e tamanho das partículas cristalizadas, usando como caso de estudo a produção de cristais de paracetamol de tamanho inalável. No âmbito desta dissertação, foi conduzido um estudo comparativo das variáveis processuais que, num cristizador do tipo tanque agitado e no novo mesoreator, em regime “batch”, afetam as etapas de nucleação e crescimento dos cristais de paracetamol. Constatou-se que, tanto num reator como noutro, o aumento da intensidade de mistura e da concentração inicial resultou na redução do tamanho médio dos cristais produzidos e no estreitamento da distribuição de tamanhos. O menor tamanho médio alcançado foi de 249 μm no tanque agitado e de 153 μm no mesoreator. As principais vantagens de cada um dos reatores são a menor intensidade dos efeitos de quebra e agregação de cristais no tanque agitado, e a maior flexibilidade de operação e eficiência do processo de transferência de calor no mesoreator.

Neste trabalho testou-se ainda o funcionamento do mesoreator em regime contínuo. A diminuição do tempo de residência reduziu o tamanho médio dos cristais para 41 μm e atenuou os efeitos de quebra e agregação das partículas. Contudo, a alteração do modo de operação, conduziu também a alguns problemas de escoamento devido ao arrasto dos cristais ao longo do reator. Para reduzir ainda mais o tamanho dos cristais foi estudada a influência da temperatura de cristalização na sua cinética de crescimento. Verificou-se uma diminuição do tamanho médio para 15 μm a 10 °C.

O novo mesoreator demonstrou assim a sua flexibilidade de operação na obtenção de partículas com um tamanho controlado e limitado, através do ajuste das diversas variáveis processuais que lhe estão associadas.

Palavras-Chave: cristalização de paracetamol, mesoreatores de fluxo oscilatório, micronização de fármacos

Abstract

In the pharmaceutical industry, it is important to obtain crystalline products with the suitable size distribution, morphology, purity and polymorphic form since these properties affect not only the following processing steps, such as filtration and drying, as well as the bioavailability of the drug. However, the ability to design, develop and implement a suitable crystallization system and maintain tight control is, even nowadays, a challenging task.

In this work, the feasibility of applying a new oscillatory flow meso reactor in the control of quality and size of crystallized particles, using as case study the production of inhalable size paracetamol crystals, is explored. In this thesis, a comparative study of the process variables that, in an agitated tank-type crystallizer and in the new meso reactor, in a batch regime, affect the stages of nucleation and growth of paracetamol crystals was conducted. It was found that, in both reactors, the increase of mixing intensity and initial concentration resulted in the reduction of crystals average size and in the narrowing of the size distribution. The smaller average size reached was 249 μm in the stirred tank and 153 μm in the meso reactor. The main advantages of each reactor are the lower intensity of breakdown and aggregation effects in the stirred tank, and the greater flexibility of operation and efficiency of the heat transfer process in the meso reactor.

In this work, the continuous operation of meso reactor was also tested. The decrease in residence time reduced the average size of the crystals to 41 μm and attenuated the effects of breakdown and aggregation of the particles. However, changing the mode of operation, also led to some flow problems due to the drag of crystals along the reactor. To further reduce the size of the crystals the effect of crystallization temperature on growth kinetics was studied. There was a decrease of the average size for 15 μm at 10 °C.

The new meso reactor thus demonstrated its operational flexibility in obtaining particles with a controlled and limited size, by adjusting its process variables.

Keywords: crystallization of paracetamol, oscillatory flow meso reactors, micronization of drugs

Declaração

Declara, sob compromisso de honra, que este trabalho é original e que todas as contribuições não originais foram devidamente referenciadas com identificação da fonte.

6 de julho de 2015



(Patrícia Cruz)

Índice

1	Introdução.....	1
1.1	Enquadramento e Apresentação do Projeto	1
1.2	Organização da Tese	2
2	Fundamentos da cristalização	3
2.1	Força motriz da cristalização.....	3
2.2	Nucleação	4
2.2.1	Nucleação Homogénea	5
2.2.2	Nucleação Heterogénea.....	7
2.2.3	Nucleação Secundária	9
2.3	Crescimento.....	9
3	Cristalizadores.....	12
3.1	Cristalizadores descontínuos	12
3.1.1	Tanque não-agitado	12
3.1.2	Tanque agitado	12
3.2	Cristalizadores contínuos.....	13
3.2.1	Cristalizador de Wulff-Bock	13
3.2.2	Cristalizador de Swenson-Walker	13
3.2.3	Reator de fluxo oscilatório	14
4	Cristalização do paracetamol.....	17
5	Técnicas de micronização de fármacos.....	19
6	Procedimento experimental	20
6.1	Materiais.....	20
6.2	Equipamentos de análise de tamanhos e/ou morfologia	20
6.3	Ensaio em regime “batch”	20
6.3.1	Ensaio no tanque-agitado.....	20
6.3.2	Ensaio no RFO-CSP	21
6.4	Ensaio em regime contínuo	22

7	Resultados e Discussão	24
7.1	Tanque agitado em regime “batch”	24
7.1.1	Efeito da velocidade de agitação e da concentração inicial no tempo de indução, temperatura de nucleação e sobressaturação de nucleação	24
7.1.2	Efeito da sobressaturação de nucleação no tempo de indução	26
7.1.3	Efeito da velocidade de agitação e concentração inicial no tamanho médio e distribuição de tamanhos dos cristais	27
7.1.4	Efeito da velocidade de agitação e concentração inicial na morfologia dos cristais	31
7.2	Mesoreator em regime “batch”	32
7.2.1	Efeito da amplitude de oscilação no tamanho médio e distribuição de tamanhos dos cristais	32
7.2.2	Efeito da frequência de oscilação e da concentração inicial no tamanho médio e distribuição de tamanhos dos cristais	33
7.2.3	Efeito da frequência de oscilação e da concentração inicial na morfologia dos cristais	34
7.3	Mesoreator em regime contínuo	35
7.3.1	Efeito do caudal no tamanho médio, concentração inicial e temperatura de arrefecimento no tamanho médio e distribuição de tamanhos dos cristais	35
7.3.2	Efeito do caudal de entrada, da concentração inicial e da temperatura de arrefecimento na morfologia dos cristais	38
7.3.3	Balanço de população	39
7.4	Comparação de resultados com outros autores	42
8	Conclusões	44
8.1	Objectivos Realizados	46
8.2	Limitações e Trabalho Futuro	46
9	Referências	47
Anexo 1	Curva de solubilidade	51
Anexo 2	Perfis de temperaturas no mesoreator	52

Notação e Glossário

a	Atividade	(M)
A	Fator pré-exponencial	(m.kg ^g .s ⁻¹ g ^{-g})
A	Fator pré-exponencial relacionado com a frequência da colisão molecular em solução	(s ⁻¹ .L ⁻¹)
C	Concentração em solução	(g.kg ⁻¹) (M)
d	Diâmetro	(μ m)
d_{10}	Tamanho correspondente ao percentil 10 da distribuição de tamanhos	(μ m)
d_{90}	Tamanho correspondente ao percentil 90 da distribuição de tamanhos	(μ m)
d_{400}	Diâmetro médio dos cristais obtidos com $f=400$ rpm	(μ m)
d_{600}	Diâmetro médio dos cristais obtidos com $f=600$ rpm	(μ m)
$d_{m\u00e9dio}$	Diâmetro médio em número	(μ m)
$d_{m\u00e9dio}^V$	Diâmetro médio em volume	(μ m)
d_o	Diâmetro do orifício de uma chicana	(m)
D	Diâmetro interno de reator	(m)
E_a	Energia de ativação de crescimento do cristal	(J.mol ⁻¹)
f	Frequência de oscilação	(Hz)
f	Velocidade de agitação	(rpm)
$f(d)$	Frequência numérica relativa	
$f^V(d)$	Frequência vol\u00famica relativa	
f_a	Frequência numérica absoluta	
f_a^m	Frequência m\u00e1ssica absoluta	
g	Expoente de crescimento	
G	Velocidade de crescimento	(m.s ⁻¹)
J	Velocidade de nucleação	(s ⁻¹ .L ⁻¹) (min ⁻¹ L ⁻¹)
k	Constante de Boltzmann	(J.K ⁻¹)
k_g	Constante da velocidade de crescimento	(m.kg ^g .s ⁻¹ g ^{-g})
L	Dimensão caraterística	(m) (μ m)
L	Espa\u00e7amento entre chicanas	(m)
L	Espa\u00e7amento m\u00e9dio entre constri\u00e7\u00f5es sucessivas	(m)
L_1	Comprimento da constri\u00e7\u00e3o	(m)
L_2	Comprimento do tubo sem constri\u00e7\u00e3o	(m)
m_a	Massa total de cristais analisados	(g)
n	Densidade populacional	(μ m ⁻¹ .cm ⁻³)
n_0	Densidade populacional dos n\u00facleos	(μ m ⁻¹ .cm ⁻³)

Q	Caudal de entrada	(ml.min ⁻¹)
r	Raio do agregado	(m)
r_c	Raio crítico do agregado	(m)
R	Constante dos gases perfeitos	(J.mol ⁻¹ .K ⁻¹)
R_c	Raio de curvatura da parede lateral da subsecção convergente	(m)
R_d	Raio de curvatura da parede lateral da subsecção divergente	(m)
R_t	Raio de curvatura do centro da constrição	(m)
Re_n	Número de Reynolds de escoamento	
Re_o	Número de Reynolds oscilatório	
S	Razão de sobressaturação	
St	Número de Strouhal	
t_{ind}	Tempo de indução	(s)
T	Temperatura	(K) (°C)
$T_{entrada}$	Temperatura de entrada do fluido no reator	(°C)
T_{nuc}	Temperatura no início da nucleação	(°C)
u	Velocidade superficial média do fluido	(m.s ⁻¹)
$T_{saída}$	Temperatura de saída do fluido no reator	(°C)
V	Volume do cristalizador	(ml)
x_0	Amplitude de oscilação	(m) (mm)

Letras gregas

α	Fator de forma de volume baseado na dimensão característica	
α	Área livre da secção reta da chicana	
β	Fator de forma de área baseado na dimensão característica	
γ	Coefficiente de atividade	
ΔC	Força motriz de concentração	(g/kg)
ΔC_{nuc}	Força motriz de concentração no início da nucleação	(g/kg)
δ	Espessura de uma chicana	(m)
ΔG	Varição de energia livre de formação da nova fase	(J)
ΔG_c	Varição de energia livre associada à formação de um núcleo de tamanho crítico sob condições homogéneas	(J)
$\Delta G'_c$	Varição de energia livre associada à formação de um núcleo de tamanho crítico sob condições heterogéneas	(J)
ΔG_S	Varição de energia livre para a formação da superfície	(J)
ΔG_V	Varição da energia livre para a transformação de fase	(J)
ΔL	Gama de tamanhos compreendida entre L_l e L_u	(μ m)
Δm	Massa compreendida na gama de tamanhos de L_l até L_u	

$\Delta\mu$	Diferença de potenciais químicos	(J.mol ⁻¹)
θ	Ângulo de contacto entre o depósito cristalino e o sólido	(°)
μ	Potencial químico	(J.mol ⁻¹)
μ	Viscosidade dinâmica do fluido	(kg.m ⁻¹ .s ⁻¹)
μ^0	Potencial químico padrão	(J.mol ⁻¹)
ρ	Massa volúmica do fluido	(kg.m ⁻³)
ρ	Massa volúmica do cristal	(g.cm ⁻³)
ρ_s	Massa volúmica da suspensão de cristais	(g.cm ⁻³)
σ	Tensão superficial	(J.m ⁻²)
σ	Sobressaturação relativa	
σ_{nuc}	Sobressaturação relativa no início da nucleação	
τ	Tempo de residência médio do cristal	(min)
ν	Volume molecular	(m ³ .molécula ⁻¹)
ν	Viscosidade cinemática do fluido	(m ² .s ⁻¹)
ϕ	Fator inferior à unidade	
ω	Frequência angular de oscilação	(s ⁻¹)

Índices

*	em solução sobressaturada
—	valor médio na gama de tamanhos
<i>cl</i>	entre o depósito cristalino e o líquido
<i>cs</i>	entre o depósito cristalino e a superfície sólida da impureza
<i>i</i>	soluto
<i>i</i>	condições de entrada
<i>l</i>	tamanho de cristal do limite inferior da gama de tamanhos
<i>s</i>	em solução saturada
<i>u</i>	tamanho de cristal do limite superior da gama de tamanhos
<i>sl</i>	entre a superfície sólida da impureza e o líquido

Lista de Siglas

API	Princípio ativo
RFO	Reator de fluxo oscilatório
CSP	Constricções suaves de parede

1 Introdução

1.1 Enquadramento e Apresentação do Projeto

A cristalização é um processo de separação e purificação que permite a produção de uma grande variedade de materiais desde os produtos cristalinos mais comuns, cloreto de sódio e sacarose, produzidos a uma taxa mundial superior a 10^8 toneladas/ano [1], aos princípios ativos cristalinos que caracterizam 90 % dos produtos farmacêuticos e que são produzidos em quantidades relativamente pequenas [2].

A cristalização é um processo particularmente atrativo porque, primeiro, os produtos são obtidos com um elevado grau de pureza ($> 99\%$) e, segundo, o consumo de energia necessário é inferior a outros processos tradicionais, como a destilação [3]. No entanto, o controlo das variáveis processuais nos cristalizadores tradicionais não é fácil, principalmente naqueles que operam em modo “batch”. Este modo de operação, recorrentemente adotado pela indústria farmacêutica, apresenta problemas de consistência na distribuição do tamanho das partículas, morfologia e forma polimórfica obtidas. Assim, tem surgido uma pressão crescente no sentido da adoção de novas tecnologias que permitam minimizar os problemas vulgarmente reportados e que sejam cada vez mais eficientes do ponto de vista do consumo dos reagentes, solventes, energia e espaço, permitindo, deste modo, reduzir os desperdícios e os tempos de manutenção e limpeza [4].

No sentido de ir ao encontro das novas exigências da indústria, a Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto, em colaboração com a Universidade do Minho, têm apostado no desenvolvimento de um novo tipo de reator, designado por mesoreator de fluxo oscilatório com constrições suaves de parede, RFO-CSP. Esta nova tecnologia já provou o seu potencial ao nível da facilidade do aumento de escala e do controlo das variáveis processuais, intensificação da mistura e flexibilidade de operação [5].

Neste trabalho faz-se um estudo comparativo da cristalização de paracetamol recorrido a um reator do tipo tanque agitado e a um RFO-CSP. A escolha da cristalização do paracetamol como caso de estudo prende-se com o elevado conhecimento científico deste princípio ativo, API, quer a nível das cinéticas de crescimento assim como da formação de polimorfos. Acresce ainda a existência na literatura de alguns trabalhos experimentais referentes à cristalização deste API num reator de fluxo oscilatório, RFO, convencional [6]

Neste estudo testa-se a influência das variáveis processuais características dos dois tipos de reator na distribuição do tamanho das partículas e na qualidade dos cristais de

paracetamol obtidos, com o objetivo de otimizar as condições de operação para a produção de partículas inaláveis, cujos tamanhos devem estar compreendidos entre 1 e 10 μm .

Este caso de estudo surge inserido na conjuntura atual do aumento do mercado global dos sistemas de administração de medicamentos pulmonares, o qual se espera que atinja os 43,9 mil milhões de euros em 2018. A inalação de fármacos possibilita uma ação terapêutica mais rápida usando uma dose menor relativamente à administração oral. Além disso, permite alcançar um efeito sistémico através da absorção ao nível da circulação pulmonar, sendo evitada a hidrólise no trato gastrointestinal e o efeito da primeira passagem no fígado. Por este motivo, a produção de fármacos inaláveis que esteve inicialmente direcionada para o tratamento de doenças pulmonares, é hoje alvo de estudo para que a sua aplicação seja estendida ao tratamento de outras patologias [7].

1.2 Organização da Tese

O presente trabalho divide-se em 8 capítulos, nos quais são abordadas as seguintes matérias:

- Capítulo 1 - Introdução: breve descrição e enquadramento do projeto desenvolvido;
- Capítulo 2 - Fundamentos da cristalização: abordagem dos conceitos teóricos relacionados com a teoria da cristalização relevante neste trabalho;
- Capítulo 3 - Cristalizadores: apresentação de diferentes tipos de cristalizadores que induzem a sobressaturação por arrefecimento e enquadramento dos reatores de fluxo oscilatório;
- Capítulo 4 - Cristalização de paracetamol: breve apresentação das três formas polimórficas do composto usado como caso de estudo;
- Capítulo 5 - Técnicas de micronização de fármacos: descrição das alternativas usadas na indústria para a micronização de fármacos;
- Capítulo 6 - Procedimento experimental: descrição do procedimento experimental e apresentação dos materiais e equipamentos utilizados;
- Capítulo 7 - Resultados e Discussão: apresentação e discussão dos resultados experimentais obtidos;
- Capítulo 8 - Conclusões: apresentação das principais conclusões, objetivos cumpridos, limitações encontradas e propostas de trabalho futuro.

2 Fundamentos da cristalização

O processo de cristalização consiste numa mudança de fase através da qual se obtém um produto sólido do seio de uma solução líquida, de uma mistura fundida ou, mais raramente, de um gás. A cristalização por solução é a mais comum e será abordada com maior detalhe neste estudo.

Uma solução é uma mistura de duas ou mais espécies que formam uma única fase homogénea. Tipicamente é constituída por um solvente líquido e um soluto sólido. A quantidade máxima de soluto que é possível dissolver numa quantidade fixa de solvente, a uma dada temperatura e pressão, designa-se por concentração de saturação ou solubilidade. As soluções são classificadas como não-saturadas, saturadas ou sobressaturadas conforme a concentração de soluto é inferior, igual ou superior à concentração de saturação, respetivamente. Para que a cristalização ocorra é necessário que a solução esteja sobressaturada [8].

O processo de cristalização pode caracterizar-se por duas etapas sucessivas: a nucleação e o crescimento cristalino. A nucleação é o fenómeno através do qual a fase sólida surge de forma estável na fase líquida e o crescimento o modo como esses núcleos crescem sob a forma de cristais [9].

2.1 Força motriz da cristalização

Para que a cristalização de um determinado composto seja efetiva é necessário que exista uma força motriz. A força motriz da cristalização reside na diferença entre os potenciais químicos de um dado soluto i numa solução sobressaturada, μ_i^* , e numa solução saturada, μ_i^s , os quais são calculados pelas equações (2.1) e (2.2), respetivamente:

$$\mu_i^* = \mu_i^0 + RT \ln a_i^* = \mu_i^0 + RT \ln(\gamma_i^* C_i^*) \quad (2.1)$$

$$\mu_i^s = \mu_i^0 + RT \ln a_i^s = \mu_i^0 + RT \ln(\gamma_i^s C_i^s) \quad (2.2)$$

onde R é a constante dos gases perfeitos, T é a temperatura, μ^0 é o potencial químico padrão, a é a atividade, γ é o coeficiente de atividade e C é a concentração em solução. Os índices i , s e $*$ dizem respeito, respetivamente, à espécie i , em solução saturada e em solução sobressaturada.

Assim, a diferença de potenciais químicos, $\Delta\mu$, resulta da subtração das equações (2.1) e (2.2):

$$\frac{\Delta\mu}{RT} = \ln \frac{a_i^*}{a_i^s} = \ln \frac{\gamma_i^* C_i^*}{\gamma_i^s C_i^s} \quad (2.3)$$

Dado que, na maior parte das situações, o coeficiente de atividade do soluto não é conhecido, e na generalidade das situações práticas a definição termodinâmica se torna desnecessária, a sobressaturação sob a forma da força motriz de concentração, ΔC , da razão de sobressaturação, S , ou da sobressaturação relativa, σ , é normalmente usada. Estas variáveis são definidas pelas equações (2.4), (2.5) e (2.6), respetivamente [10].

$$\Delta C = C - C^s \quad (2.4)$$

$$S = \frac{C}{C^s} \quad (2.5)$$

$$\sigma = \frac{C - C^s}{C^s} \quad (2.6)$$

2.2 Nucleação

A nucleação é o processo através do qual as moléculas de soluto dissolvidas numa solução sobressaturada se unem para formarem um agregado estável. O mecanismo pelo qual este processo ocorre determina se a nucleação se classifica como primária, homogénea ou heterogénea, ou secundária. A nucleação primária ocorre na ausência de superfícies de soluto. Se a fase sólida se formar sem que haja interferência ou contribuição energética de agentes estranhos ao sistema, a nucleação diz-se homogénea, caso contrário diz-se heterogénea. Por outro lado, na nucleação secundária a geração de novas partículas é induzida por partículas do próprio soluto [11].

Para analisar os principais pré-requisitos do crescimento de cristais em solução aquosa recorre-se ao diagrama de Ostwald-Miers - Figura 1. Neste diagrama a linha sólida representa uma secção da curva de solubilidade e a linha tracejada representa a curva de sobressaturação. A curva de sobressaturação indica a sobressaturação máxima na qual o excesso de soluto, relativamente à concentração de equilíbrio, tem uma probabilidade muito pequena de cristalizar. O intervalo entre as duas curvas define a zona de metaestabilidade. Assim, a interpretação deste diagrama implica a análise de três regiões:

- região estável, onde a cristalização é impossível, uma vez que o potencial químico da solução é menor que o potencial químico da fase sólida, e o cristal tem tendência para dissolver;
- região metaestável, onde a nucleação espontânea é improvável, mas o crescimento de cristais ocorre na superfície de uma semente (cristal do soluto ou impurezas). Nesta

região as soluções sobressaturadas podem ser relativamente estáveis para determinados intervalos de tempo, isto é, a barreira de energia imposta para a formação do núcleo não pode ser transposta por meio de flutuações naturais na concentração do soluto;

- região instável, onde a nucleação espontânea é provável [12].

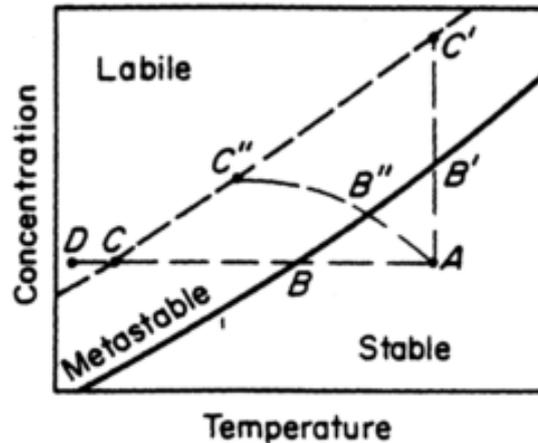


Figura 1 - Diagrama de Ostwald-Miers.

2.2.1 Nucleação Homogénea

A uma dada temperatura, a concentração média de uma solução sobressaturada é constante, contudo as flutuações de concentração locais conduzem à formação de agregados ou “clusters”. A teoria clássica de nucleação assume que os agregados são formados em solução através de um mecanismo de adição que se sucede até ser alcançado um tamanho crítico. Para compreender este fenómeno é necessário ter em conta algumas considerações termodinâmicas [11].

Para a variação de energia livre de formação desta nova fase, ΔG , contribuem dois termos: a variação de energia livre para a formação da superfície do núcleo, ΔG_S , e a variação da energia livre para a transformação de fase, ΔG_V , [13]. Assim:

$$\Delta G = \Delta G_S + \Delta G_V = \beta L^2 \sigma + \alpha L^3 \Delta G_V \quad (2.7)$$

onde σ é a tensão superficial e β e α são os fatores de forma, baseados na dimensão característica L , de área e volume, respetivamente. Por exemplo, o diâmetro, d , é a dimensão característica de uma superfície esférica. Logo, para esta geometria, $\beta = \pi$ e $\alpha = \pi/6$. Assim, para um agregado esférico de raio r :

$$\Delta G = 4\pi r^2 \sigma + \frac{4}{3} \pi r^3 \Delta G_V \quad (2.8)$$

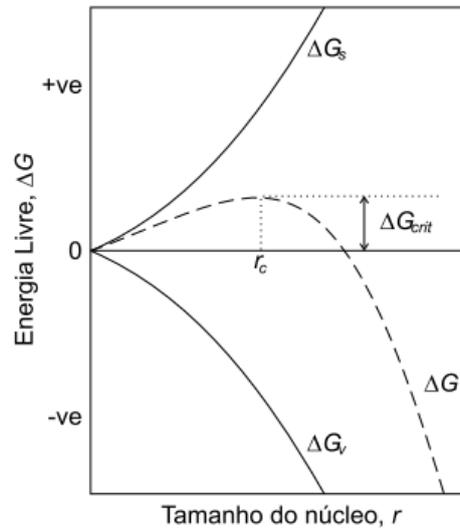


Figura 2 - Representação das variações de energia livre em função do raio [13].

As variações de energia livre para um agregado esférico são apresentadas qualitativamente na Figura 2. Da observação desta figura facilmente se conclui que, para agregados cujo raio r é superior ao raio crítico r_c , a variação de energia livre total diminui e inicia-se o processo de nucleação.

O raio crítico é obtido calculando o zero da derivada de ΔG em relação a r , isto é:

$$\frac{d(\Delta G)}{dr} = 8\pi r_c \sigma + 4\pi r_c^2 \Delta G_v = 0 \quad (2.9)$$

Assim:

$$r_c = -\frac{2\sigma}{\Delta G_v} \quad (2.10)$$

Substituindo na equação (2.8):

$$\Delta G_c = \frac{4\pi r_c^2 \sigma}{3} \quad (2.11)$$

onde ΔG_c é a variação de energia livre associada à formação de um núcleo de tamanho crítico, sob condições homogéneas.

A análise da Figura 2 permite ainda concluir que o comportamento de um agregado recém formado numa solução sobressaturada depende do seu tamanho. Tendo em conta que o sistema evolui sempre no sentido da diminuição da energia livre, se:

- $r < r_c$, o agregado dissolve;
- $r > r_c$, o agregado cresce;
- $r = r_c$, o agregado permanece em equilíbrio com a solução.

A velocidade com que a nucleação ocorre, J , isto é, o número de núcleos formados por unidade de tempo e por unidade de volume, é calculada através da equação de Arrhenius, tipicamente aplicável em processos termicamente ativados:

$$J = A \exp(-\Delta G/kT) \quad (2.12)$$

onde A é um fator pré-exponencial relacionado com a frequência da colisão molecular em solução, k é a constante de Boltzmann e T é a temperatura.

Por outro lado, para prever transformações de fase, é necessário avaliar com precisão a energia livre do sistema multifásico, pelo que a influência de interfaces em equilíbrio tem de ser tida em consideração. Este fenómeno que modifica os limites de solubilidade obtidos do equilíbrio termodinâmico é designado por Efeito de Gibbs-Thomson [14]. Assim:

$$\ln S = \frac{2\sigma v}{kTr} \quad (2.13)$$

onde S é a razão de sobressaturação e v é o volume molecular.

Conjugando as equações (2.11) e (2.13), para $r = r_c$, tem-se que:

$$\Delta G_c = \frac{16\pi\sigma^3 v^2}{3(kT \ln S)^2} \quad (2.14)$$

Finalmente, pela equação (2.12):

$$J = A \exp\left(-\frac{16\pi\sigma^3 v^2}{3k^3 T^3 (\ln S)^2}\right) \quad (2.15)$$

Assim, conclui-se que a velocidade de nucleação depende, fundamentalmente, de três variáveis: da temperatura, da sobressaturação e da tensão superficial.

2.2.2 Nucleação Heterogénea

Tal como mencionado anteriormente, a nucleação pode também ocorrer na superfície de uma partícula estranha ao sistema. Na verdade, a nucleação homogénea é um evento pouco comum, uma vez que é virtualmente impossível obter uma solução completamente livre de partículas sólidas. As soluções aquosas contêm geralmente mais de 10^6 partículas sólidas de tamanho inferior a $1 \mu\text{m}$ por cm^3 , e, no limite, a nucleação pode ser simplesmente despoletada por poeiras do ar [10].

Assim, quando a cristalização se dá por abaixamento da temperatura, a presença de impurezas pode induzir a nucleação com um menor arrefecimento que a nucleação espontânea, e a variação de energia livre associada à formação de um núcleo de raio crítico,

sob condições heterogéneas, $\Delta G'_c$, é menor que a correspondente em condições homogéneas. Logo:

$$\Delta G'_c = \phi \Delta G_c \quad (2.16)$$

onde ϕ é um fator inferior à unidade.

Tal como mencionado anteriormente, a tensão superficial é um dos principais fatores que afetam o processo de nucleação. Na Figura 3 representam-se as tensões superficiais nas fronteiras de 3 fases: a superfície sólida de uma impureza, s , um depósito cristalino, c , e um líquido, l .

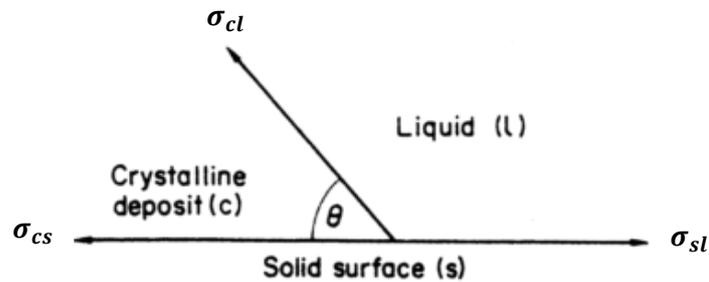


Figura 3 - Tensões superficiais nas fronteiras de 3 fases [10].

As 3 tensões superficiais são representadas por:

- σ_{cl} – entre o depósito cristalino e o líquido;
- σ_{sl} – entre a superfície sólida da impureza e o líquido;
- σ_{cs} – entre o depósito cristalino e a superfície sólida da impureza.

Na direção horizontal:

$$\sigma_{sl} = \sigma_{cs} + \sigma_{cl} \cos \theta \Leftrightarrow \cos \theta = \frac{\sigma_{sl} - \sigma_{cs}}{\sigma_{cl}} \quad (2.17)$$

onde θ é o ângulo de contacto entre o depósito cristalino e a superfície sólida.

De acordo com Volmer [15], o fator ϕ tem a seguinte dependência:

$$\phi = \frac{(2 + \cos \theta)(1 - \cos \theta)^2}{4} \quad (2.18)$$

Assim, se:

- $\theta = 180^\circ$, $\cos \theta = -1$, $\phi = 1$ e $\Delta G'_c = \Delta G_c$;
- $\theta = 0^\circ$, $\cos \theta = 1$, $\phi = 0$ e $\Delta G'_c = 0$;
- $0 < \theta < 180^\circ$, $\phi < 1$ e $\Delta G'_c < \Delta G_c$.

Estes três casos podem ser interpretados da seguinte forma: se o cristal de soluto não tiver qualquer afinidade com a superfície do sólido, isto é, se $\theta = 180^\circ$, a energia livre de nucleação é igual à energia livre de nucleação homogénea; se o cristal de soluto tiver afinidade com a superfície do sólido, isto é, se $\theta = 0^\circ$, a energia livre de nucleação é zero, o que corresponde à situação em que a sementeira é realizada com cristais do próprio soluto; se o cristal de soluto tiver uma afinidade parcial com a superfície do sólido, isto é, se $0 < \theta < 180^\circ$, a energia livre de nucleação é menor que a energia livre de nucleação homogénea e, portanto, a nucleação é mais facilmente atingida.

2.2.3 Nucleação Secundária

A presença de um cristal numa solução sobressaturada induz a formação de novos cristais, mesmo para valores de sobressaturação em que a nucleação espontânea não é provável de ocorrer.

A formação de um novo cristal pode ocorrer através de diferentes mecanismos e para um dado sistema mais do que um mecanismo pode estar presente. As condições de operação, tais como a sobressaturação e a intensidade de agitação, determinam o mecanismo predominante. Os mecanismos de nucleação secundária dividem-se em três categorias:

- Nucleação secundária aparente - ocorre quando as sementes contêm na sua superfície microcristais aderidos por forças eletrostáticas. Quando as sementes são submersas numa solução sobressaturada, os microcristais desprendem-se e servem de novos núcleos de crescimento.
- Nucleação secundária de contacto - ocorre quando os núcleos são gerados na fase sólida por macroatrito ou microabrasão. O macroatrito pode ocorrer em suspensões com forte turbulência, devido ao impacto de cristais na superfície rugosa de outros cristais, o que conduz à formação de novas frações cristalinas. A microabrasão ocorre devido à tensão de corte gerada pelo escoamento da solução em torno dos cristais, o que produz cristais finos, de tamanhos comparáveis aos dos núcleos de raio crítico.
- Nucleação secundária verdadeira - ocorre devido à ação dos núcleos que se formam na camada líquida aderida à superfície do cristal [16].

2.3 Crescimento

Após a nucleação segue-se o processo de crescimento dos núcleos formados, mediante a adição de moléculas de soluto da solução sobressaturada.

Uma das teorias de crescimento cristalino descreve este fenómeno através de um modelo de crescimento em camadas. Quando uma molécula de soluto de uma solução sobresaturada atinge a interface cristal/solução, existem três sítios possíveis para que a molécula seja incorporada na superfície do cristal - Figura 4. As letras A, B e C distinguem locais com diferente número de ligações entre a molécula de soluto e o cristal. Em A a molécula de soluto liga-se ao cristal apenas na superfície de uma camada de crescimento, em B liga-se à superfície e a um degrau e em C liga-se a três superfícies num local designado por “kink”. De um ponto de vista energético, C é mais favorável que B e B é mais favorável que A [11].

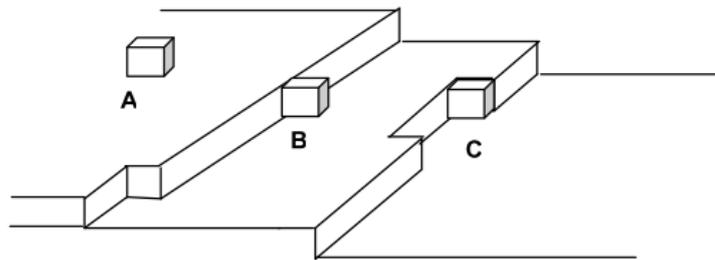


Figura 4 - Estrutura da superfície de crescimento de um cristal [16].

As letras distinguem locais com diferente número de ligações entre a molécula de soluto e o cristal: A - 1 ligação, B - 2 ligações e C - 3 ligações.

No processo de crescimento de um cristal estão envolvidas duas etapas: o transporte de massa e a integração. O transporte de massa diz respeito à transferência de unidades de crescimento da solução para a interface cristal/solução por difusão, convecção ou uma combinação dos dois mecanismos, e a integração diz respeito à incorporação dessas unidades na superfície cristalina. Estas duas etapas subdividem-se em sete passos, sendo que os dois primeiros se referem ao transporte de massa e os restantes à integração superficial:

1. Transporte de soluto para a vizinhança da superfície cristalina;
2. Difusão através da camada de contorno adjacente à superfície;
3. Adsorção na superfície cristalina e libertação de energia para a solução;
4. Difusão através da superfície;
5. Adesão a um degrau;
6. Difusão ao longo do degrau;
7. Integração num “kink” e libertação da energia restante para a solução [12].

A sequência dos sete passos é ilustrada na Figura 5. Todos os passos são reversíveis e o processo de desorção está representado na figura por (iv)*.

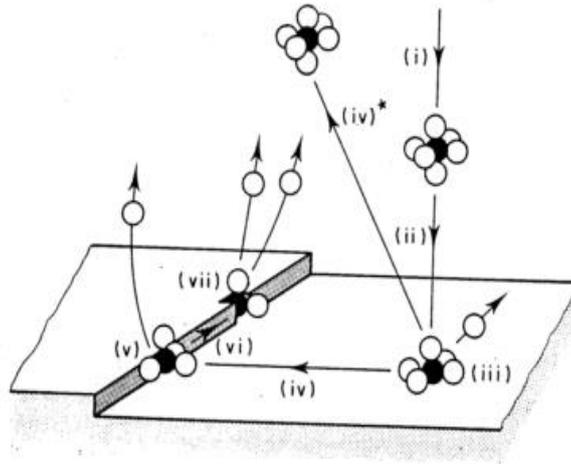


Figura 5 - Sequência de passos de crescimento de cristais em solução.

- (i) - Transporte de soluto para a vizinhança da superfície cristalina; (ii) - Difusão através da camada de contorno adjacente à superfície; (iii) - Adsorção na superfície cristalina e liberação de energia para a solução; (iv) - Difusão através da superfície; (v) - Adesão a um degrau; (vi) - Difusão ao longo do degrau; (vii) - Integração num “kink” e liberação da energia restante para a solução. (iv)* - Dessorção

No que diz respeito à velocidade de crescimento cristalino, G , é tipicamente usada a seguinte expressão para descrever o efeito da sobressaturação:

$$G = k_g \Delta C^g \quad (2.19)$$

onde k_g é a constante da velocidade de crescimento e g é o expoente de crescimento.

A constante k_g é dependente da temperatura, pelo que a velocidade de crescimento é descrita pela seguinte pela equação de Arrhenius:

$$G = A \times \exp\left(\frac{-E_a}{RT}\right) \Delta C^g \quad (2.20)$$

onde A é um fator pré-exponencial e E_a é a energia de ativação de crescimento do cristal [10].

3 Cristalizadores

Existem, fundamentalmente, quatro métodos para alcançar a sobressaturação de uma solução: arrefecimento, reação, evaporação do solvente e mudança da composição do solvente. A cristalização por arrefecimento é a mais comum a nível industrial pelo que será abordada neste trabalho em maior detalhe, e usada experimentalmente. No sentido de enquadrar a investigação proposta, são apresentados neste capítulo vários tipos de cristalizadores que induzem a sobressaturação por arrefecimento, e efetuar-se-á o enquadramento dos reatores de fluxo oscilatório, RFO, a usar no presente trabalho.

A seleção do tipo de cristalizador tem implicações na distribuição de tamanhos, tamanho médio e pureza das partículas obtidas. Geralmente é possível obter cristais com o tamanho e distribuição de tamanhos pretendidos em qualquer tipo de cristalizador, mas exige um controlo complexo do equipamento e das condições de operação [17].

3.1 Cristalizadores descontínuos

3.1.1 Tanque não-agitado

O cristalizador mais simples é o tanque não-agitado. Nestes cristalizadores adiciona-se uma solução sobressaturada a um tanque aberto onde é posteriormente arrefecida por convecção natural. Devido ao arrefecimento lento obtêm-se cristais de grandes dimensões e a retenção de solução saturada no retículo dos cristais é inevitável. Como consequência o produto é geralmente obtido impuro.

Este tipo de cristalizador requer um grande custo de mão-de-obra e tem reduzida aplicação prática, mas pode ser económico para pequenas produções uma vez que os custos de capital, operação e manutenção são baixos [10].

3.1.2 Tanque agitado

A instalação de um agitador mecânico num tanque aberto implica o aumento dos custos de operação. Contudo, a existência da agitação melhora a mistura e potencia a transferência de massa e calor, o que resulta na redução do tempo de operação e na produção de cristais mais pequenos e de tamanhos mais uniformes. Para diminuir o volume das incrustações, que surgem como consequência da nucleação heterogénea, é preferível a

instalação de camisas de arrefecimento a serpentinas. Pelo mesmo motivo, as superfícies internas do cristalizador devem ser suaves e livres de fendas [10].

3.2 Cristalizadores contínuos

3.2.1 Cristalizador de Wulff-Bock

O cristalizador de Wulff-Bock é constituído por calha inclinada suportada por um conjunto de rolamentos que induzem um escoamento em zigzag ao longo do equipamento.

A solução a ser cristalizada é alimentada numa das extremidades e os cristais recolhidos na extremidade oposta. A inclinação da calha permite regular o tempo de residência de acordo com o necessário.

As principais vantagens deste tipo de cristalizadores são a aplicação de uma agitação suave que minimiza o atrito entre os cristais e a inexistência de partes móveis na zona de cristalização [10].

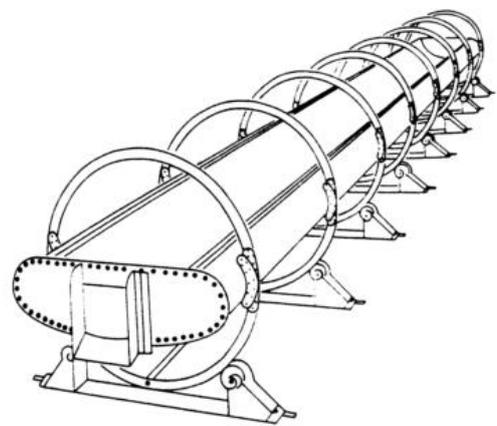


Figura 6 - Cristalizador de Wulff-Bock.

3.2.2 Cristalizador de Swenson-Walker

O cristalizador de Swenson-Walker é também do tipo calha, mas diferencia-se do cristalizador de Wulff-Bock por incluir um sistema de agitação interna e de arrefecimento externo.

O sistema de agitação é constituído por um raspador helicoidal que gira lentamente dentro da calha e sustém os cristais em solução enquanto mantém a superfície de troca de calor livre de depósitos.

Este tipo de cristalizador produz cristais de tamanho médio e razoavelmente uniformes, mas o agitador tipo raspador provoca, por vezes, danos nas partículas [18].

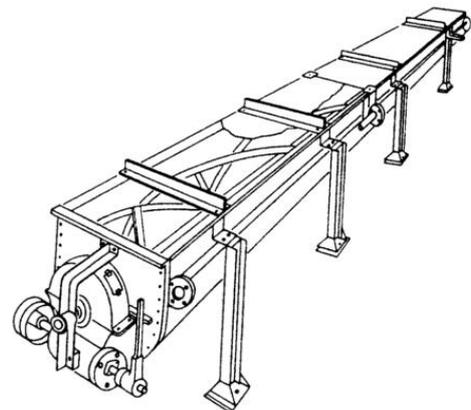


Figura 7 - Cristalizador de Swenson-Walker.

3.2.3 Reator de fluxo oscilatório

O reator de fluxo oscilatório, RFO, consiste numa coluna cilíndrica uniformemente espaçada com chicanas do tipo orifício e montadas transversalmente ao escoamento, onde são aplicadas oscilações periódicas ao fluido. O RFO pode ser operado em modo contínuo ou descontínuo, na vertical ou na horizontal. Na Figura 8 representa-se uma secção longitudinal do RFO onde se destacam os principais parâmetros geométricos deste tipo de reator [19].

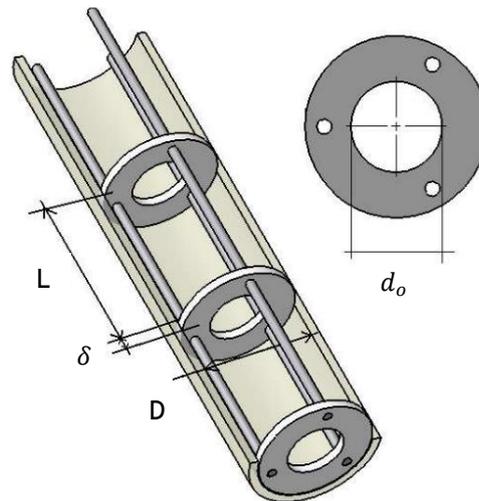


Figura 8 - Secção longitudinal do reator de fluxo oscilatório [19].

L - espaçamento entre chicanas; *δ* - espessura de uma chicana;
D - diâmetro interno do reator; *d_o* - diâmetro do orifício de uma chicana

O processo de mistura proporcionado por um fluxo oscilatório é um mecanismo eficiente através do qual o fluido se move das paredes para o centro do tubo. Devido às oscilações, a direcção do fluxo é periodicamente invertida e este movimento interage com as chicanas formando vórtices. O mecanismo de mistura presente neste tipo de reatores é representado na Figura 9. A formação destes vórtices pode ser controlada através de uma combinação dos parâmetros geométricos do reator e dos parâmetros operacionais, como a frequência de oscilação e a amplitude. O resultado é um controlo preciso da mistura e uma transferência de massa e calor eficiente.

As condições mecânicas de um fluido num RFO são representadas pelo número de Reynolds de escoamento, Re_n , pelo número de Reynolds oscilatório, Re_o , e pelo número de Strouhal, St , definidos pelas equações:

$$Re_n = \frac{uD}{\nu} \quad (3.1)$$

$$Re_o = \frac{\rho D x_0 \omega}{\mu} \quad (3.2)$$

$$St = \frac{D}{4\pi x_0} \quad (3.3)$$

onde u é a velocidade superficial média do fluido, D é o diâmetro interno do reator, ν é a viscosidade cinemática do fluido, x_0 é a amplitude de oscilação, ω é a frequência angular da oscilação ($\omega = 2\pi f$), f é a frequência de oscilação, μ é a viscosidade dinâmica do fluido e ρ é a massa volúmica do fluido.

O número de Reynolds de escoamento descreve o tipo de escoamento dentro do reator, o número de Reynolds oscilatório descreve a intensidade da mistura aplicada e o número de Strouhal define o rácio entre o diâmetro do tubo e a amplitude da oscilação, ou seja, mede a propagação efetiva dos vórtices [20].

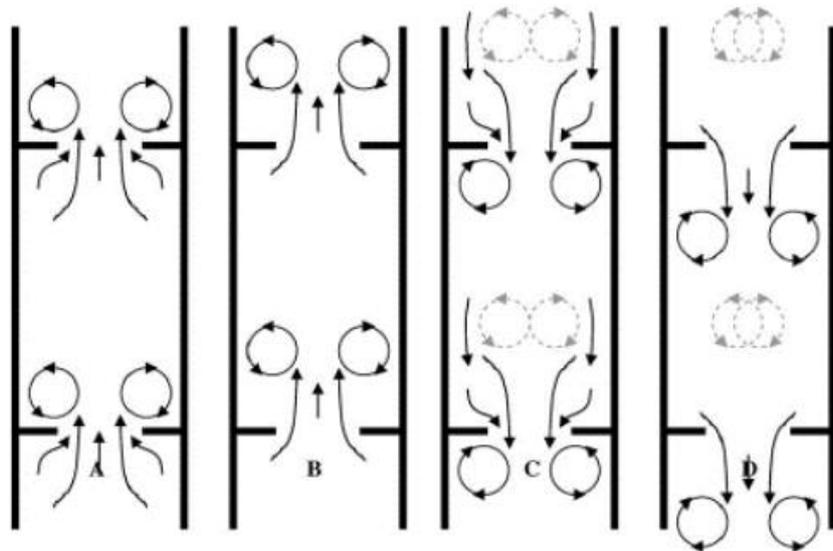


Figura 9 - Mecanismo de mistura num RFO [20].

- A - início do movimento ascendente; B - velocidade máxima do movimento ascendente;
- C - início do movimento descendente; D - velocidade máxima do movimento descendente

Contudo, apesar das suas vantagens, o RFO convencional potencia a formação de zonas mortas junto às chicanas, onde as tensões de corte são muito intensas devido à rigidez do ângulo que estas fazem com a parede do reator. Por este motivo, e no sentido de melhorar a mistura, o reator típico com 1-15 cm de diâmetro interno foi recentemente redimensionado para uma escala menor de 4,4-5 mm. Estes reatores de escala meso, isto é, na ordem dos mililitros, têm sido alvo de estudo devido ao seu potencial na intensificação da mistura, pequeno volume e possibilidade de operação com caudais baixos, o que permite reduzir o consumo de reagentes e a formação de desperdícios.

Também outras geometrias de chicanas têm vindo a ser testadas. Reis et al. redesenharam o RFO convencional com constrições periódicas suaves, RFO-CPS, com o objetivo de reduzir as regiões de elevadas tensões de corte que podem ser críticas para algumas culturas celulares. No entanto a aplicação desta nova geometria em sistemas de cristalização resultou em problemas relacionados com nucleação secundária, aglomeração e entupimentos. Para colmatar estas limitações Ferreira et al. testaram a influência dos vários parâmetros geométricos deste reator no tempo de mistura [21]. Dos parâmetros testados destacam-se o diâmetro interno do tubo, D , o diâmetro interno do tubo nas constrições, d_o , o comprimento da constrição, L_1 , o comprimento do tubo sem constrição, L_2 , o espaçamento médio entre constrições sucessivas, $L = L_1 + L_2$, o raio de curvatura da parede lateral da subsecção convergente, R_c , o raio de curvatura da parede lateral da subsecção divergente, R_d , o raio de curvatura do centro da constrição, R_t , e a área livre da secção reta da chicana, $\alpha = (d_o/D)^2$ - Figura 10. Os valores de parâmetros ótimos foram submetidos a patente - referência WO/2015/056156.

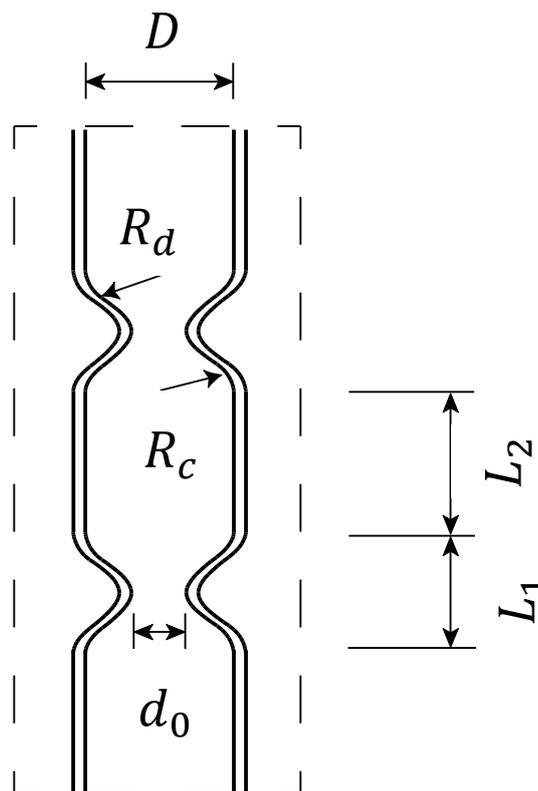


Figura 10 - Representação esquemática do RFO-CPS.

D - diâmetro interno do tubo, d_o - diâmetro interno do tubo nas constrições, L_1 - comprimento da constrição, L_2 - comprimento do tubo sem constrição, R_c - raio de curvatura da parede lateral da subsecção convergente, R_d - raio de curvatura da parede lateral da subsecção divergente.

4 Cristalização do paracetamol

O paracetamol, ou acetaminofeno, é um composto amplamente utilizado na indústria farmacêutica devido aos seus efeitos analgésicos e antipiréticos suaves [22]. A estrutura molecular do paracetamol é apresentada na Figura 11.

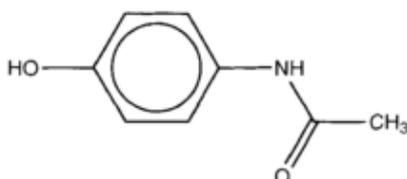


Figura 11 - Estrutura molecular do paracetamol [22].

Como muitos outros compostos, o paracetamol pode cristalizar sob a forma de diferentes estruturas cristalinas. Os 3 polimorfos conhecidos do paracetamol são o monoclínico (forma a), o ortorrômbico (forma b) e a forma instável (forma c) - Figura 12. A forma monoclínica está disponível comercialmente mas a sua estrutura cristalina carece de planos de deslizamento, o que dificulta a compactação. Por outro lado a forma ortorrômbica tem planos de deslizamento bem desenvolvidos pelo que sofre deformação plástica sob compactação. Por este motivo, a forma b é a mais cativante do ponto de vista industrial, contudo a sua cristalização é muito difícil sob condições de crescimento normais [23].

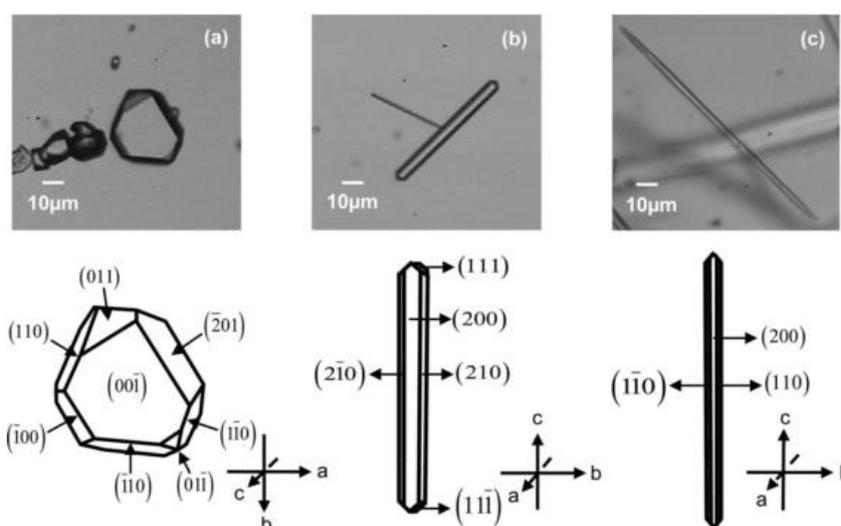


Figura 12 - Morfologia das três formas polimorfos do paracetamol.

a) Monoclínica; b) Ortorrômbica; c) Instável [24].

Nos últimos anos tem sido desenvolvida uma técnica de cristalização recorrendo a soluções através de um arrefecimento rápido que, a diferentes sobressaturações, permite a obtenção dos diferentes polimorfos do paracetamol. Os estudos revelam que para sobressaturações relativas compreendidas entre 0,84 e 1,13 se obtém a forma monoclinica, entre 1,14 e 1,26 a forma ortorrômbica e entre 1,27 e 1,39 a forma instável - Figura 13. Neste caso a sobressaturação relativa é calculada por $\sigma = \ln S$. Para sobressaturações mais elevadas a forma instável dissolve-se e origina de novo a forma monoclinica [24].

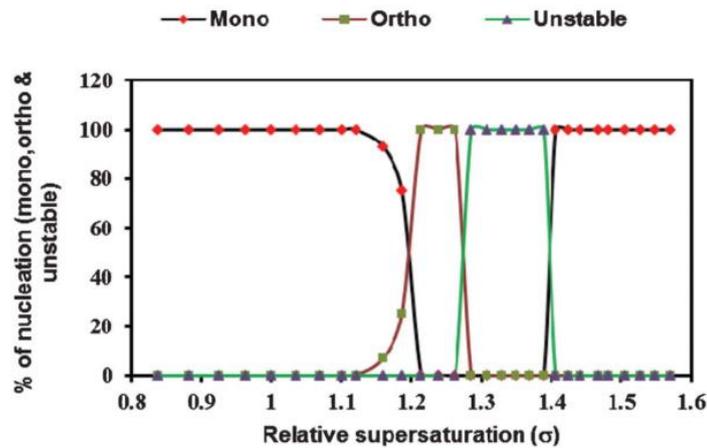


Figura 13- Variação da percentagem de nucleação de cada forma polimórfica do paracetamol com a sobressaturação relativa [24].

Na Figura 14 representa-se uma imagem SEM de um cristal de paracetamol obtido neste trabalho. Nesta imagem é bem visível a formação do polimorfo monoclinico.

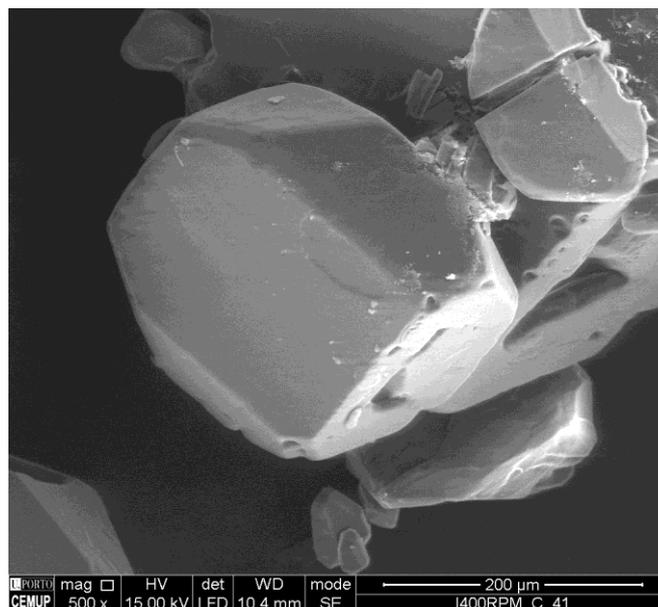


Figura 14 - Imagem SEM de um cristal de paracetamol obtido neste trabalho.

5 Técnicas de micronização de fármacos

No processamento de princípios ativos cristalinos uma distribuição de tamanhos adequada é particularmente importante uma vez que esta propriedade influencia não só as etapas de processamento seguintes, como a filtração e secagem, como também a biodisponibilidade do próprio fármaco [25].

A inalação de fármacos é a via de administração terapêutica de eleição no tratamento de doenças pulmonares como a asma, a doença pulmonar obstrutiva e a fibrose quística. Por esta via o fármaco é libertado diretamente no trato respiratório, o que possibilita uma ação terapêutica mais rápida e com uma menor dose que a administração oral. Por este motivo tem vindo a ser alvo de estudo para que seja estendida ao tratamento de outras patologias [7].

Na indústria farmacêutica, quando se pretende obter um produto cristalino de tamanho inalável, isto é, com um tamanho compreendido entre 1 e 10 μm , é comum recorrer-se a diferentes processos, tais como a moagem, para reduzir o tamanho das partículas obtidas por cristalização. No entanto estes processos têm várias desvantagens: 1) requerem um grande consumo de energia; 2) conduzem à obtenção de produtos com uma distribuição de tamanhos alargada, cristalinidade limitada e fracas propriedades de fluidez e dispersibilidade [26]. Existem ainda dois processos alternativos que têm ganho destaque na indústria: o “spray drying” e a micronização supercrítica. Ambos permitem obter partículas de tamanhos e distribuição de tamanhos controlados contudo exigem condições de operação dispendiosas e trabalho intensivo, o que resulta no aumento do custo de produção dos fármacos [27].

Seja qual for a técnica de micronização adotada, a existência de etapas pós-cristalização para ajuste do tamanho das partículas é sempre um custo acrescido no processamento dos fármacos, pelo que a cristalização direta dos princípios ativos parece ser o ideal. No entanto a produção de partículas finas exige um controlo apertado das condições de operação para regular as velocidades de nucleação e crescimento dos cristais. Para contornar estas dificuldades recorre-se por vezes à adição de um agente estabilizante que iniba o crescimento de certas faces dos cristais, através de uma técnica designada por micronização “in situ” [26].

Devido à sua flexibilidade de operação e excelentes propriedades de transferência de massa e calor, pensa-se ser possível a cristalização direta de princípios ativos micronizados sem qualquer aditivo no RFO-CPS. Se esta hipótese vier a ser comprovada constituirá uma grande vantagem no recurso a estes reatores.

6 Procedimento experimental

6.1 Materiais

Paracetamol - Número CAS 103-90-02, 98% de pureza, fornecido pela Sigma-Aldrich.

6.2 Equipamentos de análise de tamanhos e/ou morfologia

- Microscópio ótico Zeiss Standard 20 acoplado a uma câmara de vídeo Sony, XCD-X700;
- Lupa Nikon SMZ1500 acoplada a uma câmara de vídeo Nikon DS-Ri1;
- Granulómetro laser Coulter LS230.

6.3 Ensaios em regime “batch”

Preparou-se soluções de paracetamol em água ultrapura com as concentrações de 41,70 g/kg, 31,05 g/kg e 23,12 g/kg, correspondentes às saturações de 60 °C, 50 °C e 40 °C, respetivamente - ajuste da curva de solubilidade no Anexo 1. O paracetamol foi dissolvido a 75 °C e 400 rpm numa placa de aquecimento e agitação durante aproximadamente 2h.

6.3.1 Ensaios no tanque-agitado

Nestes ensaios, o sistema de cristalização é composto por um cristalizador encamisado, um sistema de agitação, um sensor de temperatura e um banho de arrefecimento - Figura 15. Antes do início dos ensaios o banho de arrefecimento foi termostaticado a 25 °C o que, devido às limitações de transferência de calor, resultou numa temperatura de $\cong 27$ °C dentro do reator.

Os ensaios iniciaram-se através da adição rápida de 250 ml das soluções preparadas a 75 °C ao cristalizador, que se encontrava a 27 °C. Desta forma, as soluções sofreram um arrefecimento rápido alcançando sobressaturações elevadas.

No sentido de estudar o efeito da agitação no processo de cristalização, foram efetuados dois tipos de ensaios: tipo I e tipo II. Nos ensaios do tipo I iniciou-se a agitação simultaneamente à adição da solução. Nos ensaios do tipo II iniciou-se a agitação 30 min depois da adição da solução. Monitorizou-se a evolução da temperatura ao longo do tempo,

num ponto fixo do cristalizador, e registou-se a temperatura referente ao início da nucleação, o qual foi detetado visualmente. Considerou-se como tempo de indução o intervalo decorrido entre o momento em que se atinge a temperatura de saturação da solução concentrada e o momento em que nucleação tem início. Após 30 min da nucleação ocorrer, interrompeu-se o ensaio e recolheu-se uma amostra de cristais, para posterior análise da distribuição de tamanhos e morfologia.

Obteve-se a distribuição de tamanhos e o tamanho médio em volume das partículas através de um granulómetro laser. A amostra foi analisada numa solução saturada de paracetamol à temperatura ambiente. A morfologia dos cristais foi analisada com recurso a um microscópio ótico.

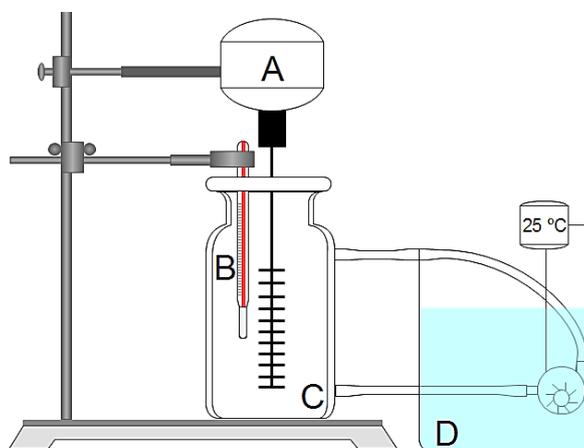


Figura 15 - Sistema de cristalização do tanque agitado. A - Sistema de agitação; B - Sensor de temperatura; C - Tanque agitado encamisado; D - Banho de arrefecimento

6.3.2 Ensaio no RFO-CSP

Nestes ensaios, o sistema de cristalização é composto por um RFO-CSP encamisado, um sistema de oscilação, uma bomba peristáltica e um banho de arrefecimento - Figura 16. Na Figura 17 representa-se o RFO-CSP em placa usado neste trabalho. Antes do início dos ensaios o banho de arrefecimento foi termostatizado a 25 °C o que, devido às limitações de transferência de calor, resultou numa temperatura de $\cong 27$ °C dentro do reator.

Os ensaios iniciaram-se através do enchimento do reator com a solução concentrada a um caudal de 5 ml/min. Depois do reator estar cheio, aguardou-se 5 min antes de se ligar a agitação. Para a solução mais concentrada a agitação foi iniciada simultaneamente à adição de solução, uma vez que durante os 5 min de termostatização ocorria a nucleação e posterior crescimento dos cristais, que depositavam e aderiam às paredes do cristalizador. Nestes

ensaios, antes do enchimento com a solução concentrada, injetou-se no reator uma solução saturada à temperatura de arrefecimento para evitar a formação de bolhas de ar.

Após 30 min do início da nucleação, o qual foi detetado visualmente, interrompeu-se o ensaio e recolheu-se uma amostra de cristais, para posterior análise da distribuição de tamanhos e morfologia.

A análise de tamanhos das partículas foi realizada manualmente, com recurso a Adobe Photoshop 5.5, através de fotografias obtidas recorrendo a uma lupa ou a um microscópio ótico, dependendo do tamanho dos cristais formados. Usou-se como critério de medição a maior dimensão da partícula. Para estes ensaios apresentam-se distribuições de tamanhos e tamanhos médios em número. Não foi possível usar o granulómetro laser dado que a quantidade da amostra recolhida não era suficiente para o equipamento efetuar a leitura. A morfologia dos cristais foi analisada com recurso a um microscópio ótico.

6.4 Ensaio em regime contínuo

Preparou-se soluções de paracetamol em água ultrapura com as concentrações de 41,70 g/kg, 36,24 g/kg, 36,14 g/kg e 30,68 g/kg. O paracetamol foi dissolvido a 75 °C e 400 rpm numa placa de aquecimento e agitação durante aproximadamente 2h.

Nos ensaios em contínuo foram testadas duas temperaturas de arrefecimento, isto é, duas temperaturas do banho, 25 e 10 °C. As soluções concentradas de 41,70 g/kg e 36,14 g/kg foram cristalizadas a 25 °C e as soluções concentradas de 36,24 g/kg e 30,68 g/kg foram cristalizadas a 10 °C. Tendo em conta que o limite de solubilidade do paracetamol em água é de 14,90 g/kg a 25 °C e de 9,44 g/kg a 10 °C - Anexo 1 -, a diferença máxima de concentrações, $\Delta C_{m\acute{a}x}$, seria de 27 g/kg para as soluções mais concentradas e de 21 g/kg para as soluções menos concentradas.

Antes do início dos ensaios termostatizou-se o banho à temperatura de arrefecimento e injetou-se no reator uma solução saturada a essa temperatura para evitar a formação de bolhas de ar durante o enchimento com a solução concentrada.

Realizaram-se ensaios preliminares de regulação do caudal de entrada para garantir que a nucleação ocorresse na secção n.º 6 do RFO-CSP - Figura 17. A título de exemplo apresenta-se neste trabalho os testes realizados a 25 °C, com os caudais de 5 ml/min e 9 ml/min para a solução concentrada de 36,14 g/kg. Os ensaios preliminares indicaram como caudais ótimos 11 ml/min para as soluções mais concentradas e 9 ml/min para as soluções menos concentradas. Injetou-se no reator as soluções a cristalizar com os caudais respetivos e registou-se o local onde ocorreu a nucleação.

Durante os ensaios recolheu-se uma amostra de cristais no final do reator, para posterior análise da distribuição de tamanhos e morfologia. A recolha foi realizada numa solução saturada à temperatura de arrefecimento para evitar o crescimento/dissolução dos cristais durante a análise de tamanhos. A análise de tamanhos das partículas foi realizada manualmente, com recurso a Adobe Photoshop 5.5, através de fotografias obtidas recorrendo a uma lupa ou a um microscópio ótico, dependendo do tamanho dos cristais formados. Usou-se como critério de medição a maior dimensão da partícula. Para estes ensaios apresentam-se distribuições de tamanhos e tamanhos médios em número. A morfologia dos cristais foi analisada com recurso a um microscópio ótico.

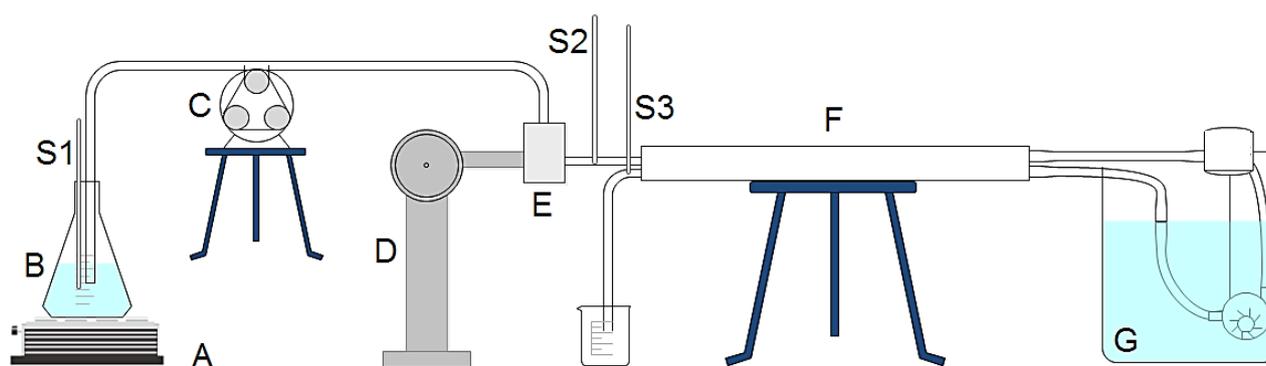


Figura 16 - Sistema de cristalização do mesoreator. A - Placa de agitação e aquecimento; B - Solução sobressaturada; C - Bomba peristáltica; D - Oscilador; E - Cabeça de mistura; F - Mesoreator; G - Banho de arrefecimento; S1, S2 e S3 - Sensores de temperatura

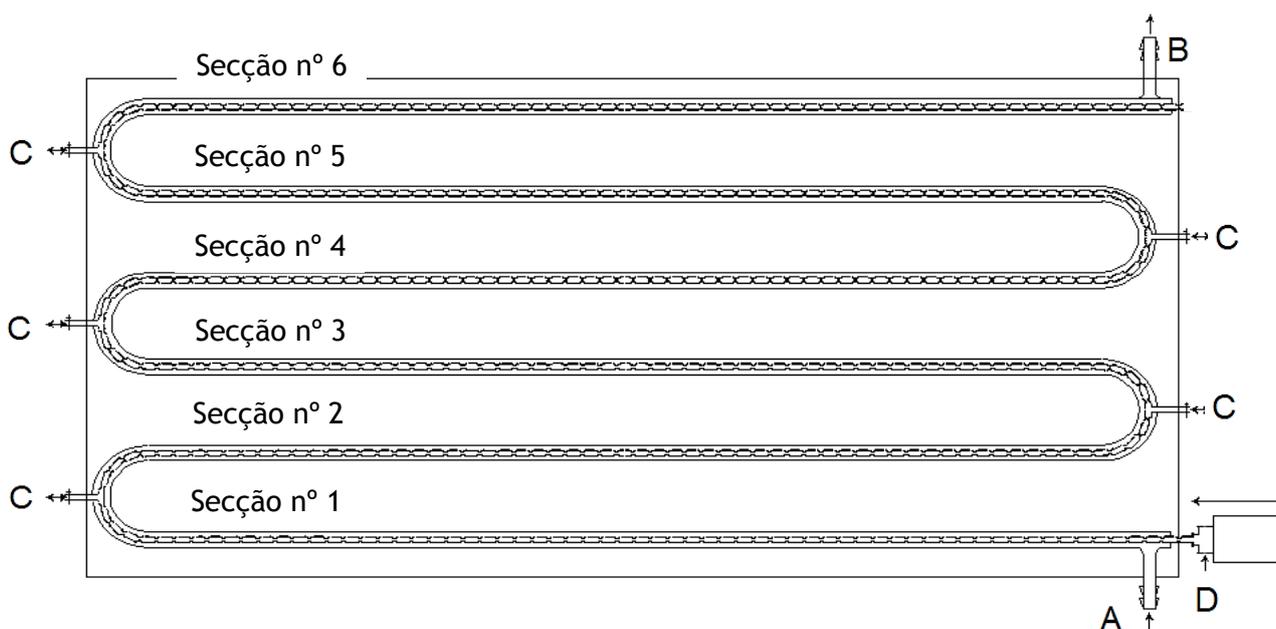


Figura 17 - RFO-CSP em placa usado neste trabalho. A - entrada de água; B - saída de água; C - entradas/saídas intermédias; D - Cabeça de mistura

7 Resultados e Discussão

7.1 Tanque agitado em regime “batch”

Na Figura 18 representa-se o perfil de temperatura e a variação de temperatura por unidade de tempo no tanque agitado para as diferentes velocidades de agitação. Verifica-se que a velocidade de arrefecimento, apesar de não ser constante, é semelhante para todas as velocidades de agitação em estudo.

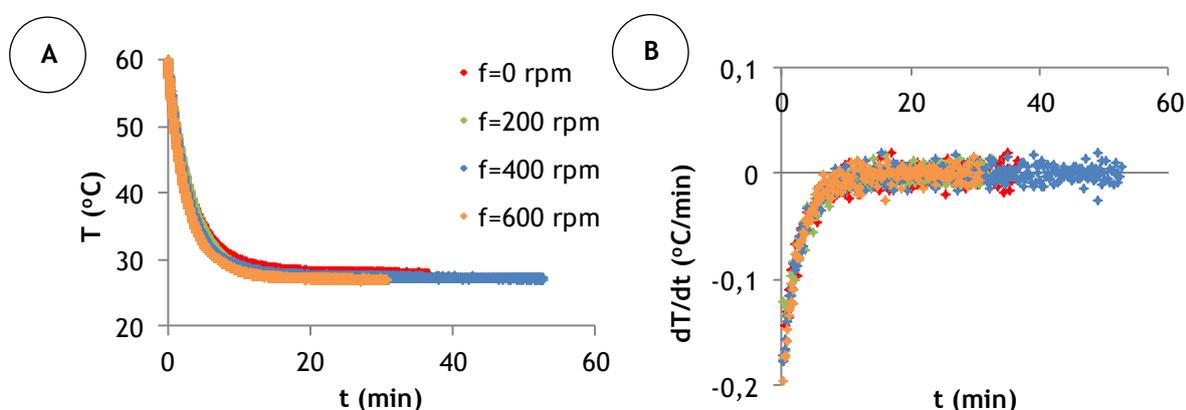


Figura 18 - Perfil de temperatura (A) e variação de temperatura por unidade de tempo (B) no tanque agitado para as diferentes velocidades de agitação.

7.1.1 Efeito da velocidade de agitação e da concentração inicial no tempo de indução, temperatura de nucleação e sobressaturação de nucleação

Na Figura 19 (A) representa-se o tempo de indução, t_{ind} , para as diferentes velocidades de agitação e concentrações iniciais em ensaios do tipo I. A nucleação não ocorreu até ao fim de 3h no ensaio sem agitação para a concentração inicial, C_i , de 23,12 g/kg. Verifica-se que o tempo de indução é menor para concentrações iniciais e velocidades de agitação mais altas. Verifica-se ainda que, tal como é referido na literatura, o tempo de indução parece diminuir até a uma certa intensidade de agitação crítica a partir da qual se mantém praticamente constante [28].

Na Figura 19 (B), (C) e (D) representa-se, respetivamente, a temperatura no início da nucleação, T_{nuc} , a força motriz de concentração no início da nucleação, ΔC_{nuc} , e a sobressaturação relativa no início da nucleação, σ_{nuc} , para as diferentes velocidades de agitação e concentrações iniciais em ensaios do tipo I. Verifica-se que quanto maior é a

velocidade de agitação, maior é T_{nuc} e menor é ΔC_{nuc} e σ_{nuc} , o que seria expectável uma vez que o aumento da intensidade de mistura torna a difusão mais eficiente, o que reduz a largura da zona de metaestabilidade. Contudo, este efeito só é significativo comparando ensaios agitados com não agitados. O aumento da agitação não produz efeitos tão proeminentes, principalmente para concentrações iniciais mais baixas. Este resultado deverá estar relacionado com o arrefecimento rápido a que a solução concentrada está sujeita. Como é possível verificar na Figura 18, no final de 10 min a solução encontra-se, praticamente, a temperatura constante. Tendo em conta que o tempo de indução para as concentrações iniciais de 31,05 g/kg e 23,12 g/kg é superior a 10 min, não se poderiam esperar diferenças muito mais significativas na sobressaturação de nucleação para as diferentes velocidades de agitação.

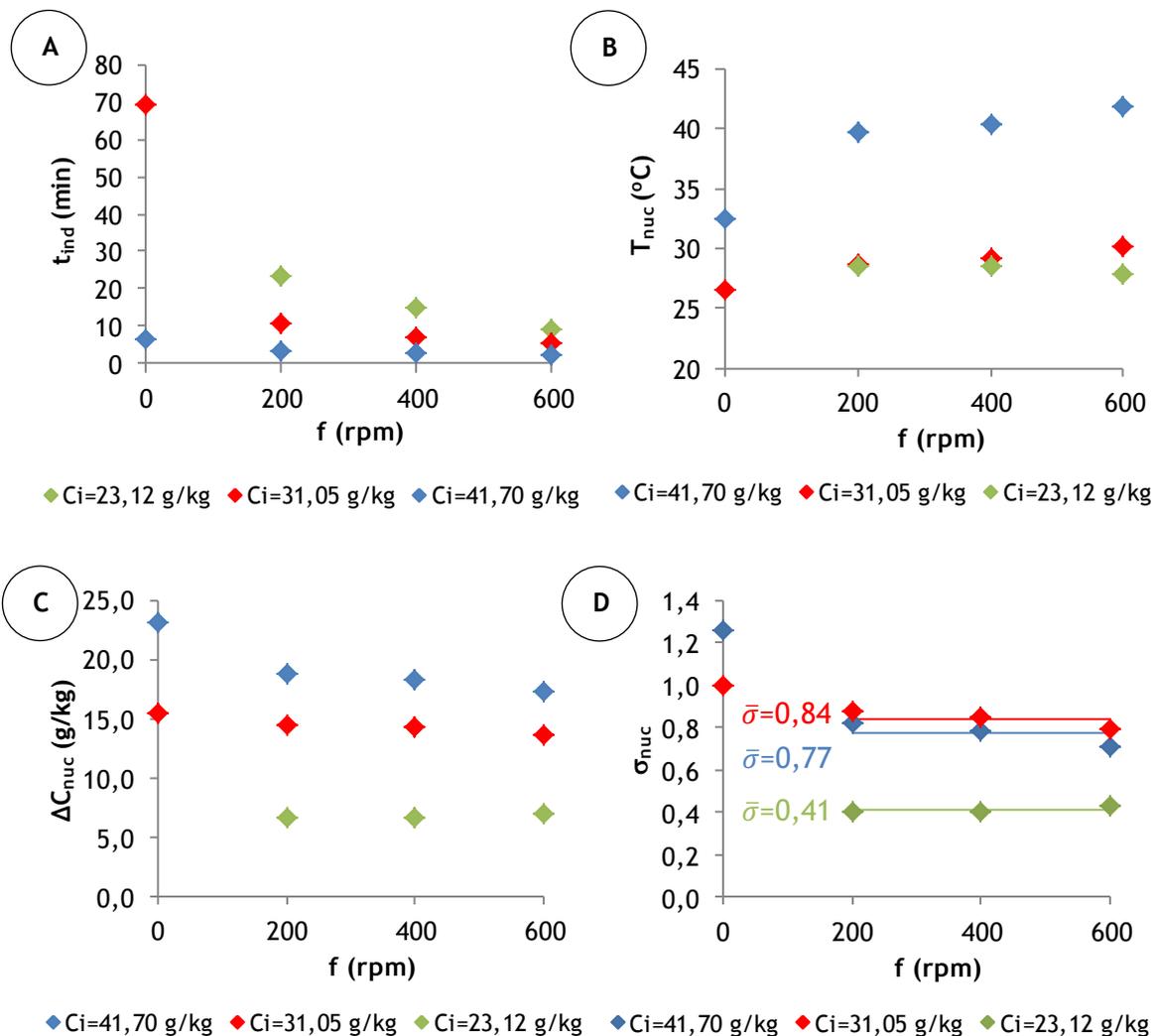


Figura 19 - Tempo de indução (A), temperatura no início da nucleação (B), força motriz de concentração no início da nucleação (C) e sobressaturação relativa no início da nucleação (D) para as diferentes velocidades de agitação e concentrações iniciais em ensaios do tipo I.

7.1.2 Efeito da sobressaturação de nucleação no tempo de indução

Como foi já referido no Capítulo 2, a sobressaturação tem um papel determinante na velocidade de nucleação e, conseqüentemente, no tempo de indução. Na Figura 20 representa-se o tempo de indução em função sobressaturação de nucleação, na forma de força motriz de concentração (A) e de sobressaturação relativa (B), para as diferentes velocidades de agitação em ensaios do tipo I.

Verifica-se que, tal como esperado, o tempo de indução diminui com o aumento da sobressaturação de nucleação. A análise da Figura 20 (B) revela que o peso da concentração inicial é importante já que para sobressaturações relativas semelhantes, o tempo de indução diminui com o aumento da concentração inicial.

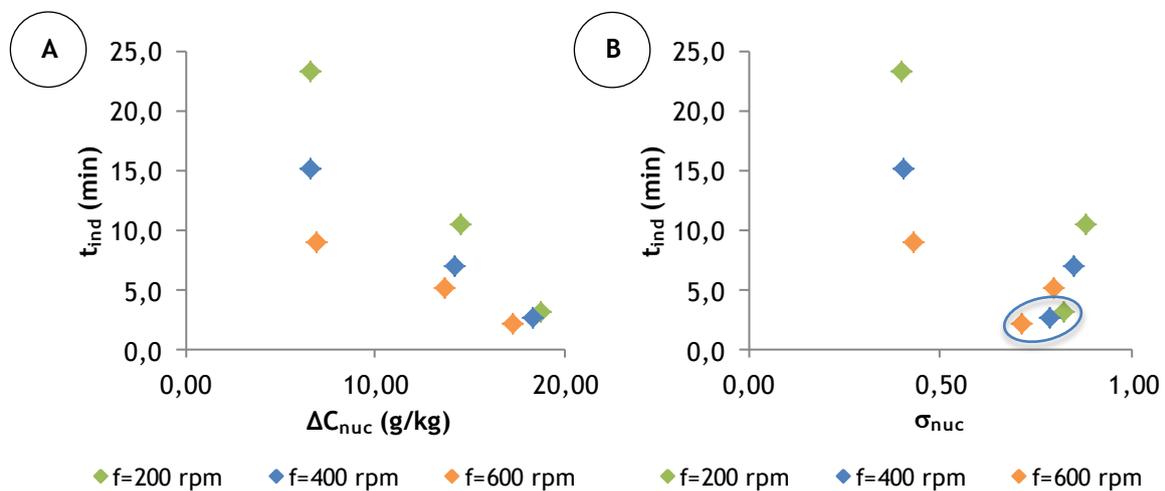


Figura 20 - Tempo de indução em função da força motriz de concentração no início da nucleação (A) e em função da sobressaturação relativa no início da nucleação (B) para as diferentes velocidades de agitação em ensaios do tipo I.

Em destaque: ensaios realizados com $C_i=41,70$ g/kg.

Tendo em conta que o tempo de indução é inversamente proporcional à velocidade de nucleação, a equação (2.15) pode ser reescrita na forma:

$$\ln t_{ind} = -\ln A + \frac{B}{T^3 (\ln S)^2} \quad B = \frac{16\pi\sigma^3 v^2}{3k^3} \quad (7.1)$$

Os parâmetros A e B são obtidos da ordenada na origem e do declive do gráfico de $\ln t_{nuc}$ em função de $T^{-3}(\ln S)^{-2}$, respetivamente - Figura 21 (A). Na Figura 21 (B) representam-se os parâmetros A e B em função das diferentes velocidades de agitação. Verifica-se que o valor do parâmetro A , que se relaciona com a frequência das colisões moleculares em solução, aumenta com a velocidade de agitação, o que seria expectável uma

vez que quanto maior é a agitação da solução maior é a probabilidade de as moléculas chocarem entre si. Verifica-se também que o valor do parâmetro B é praticamente constante, o que seria expectável uma vez que a barreira termodinâmica que tem de ser vencida para a ocorrência da nucleação não se altera com a velocidade de agitação.

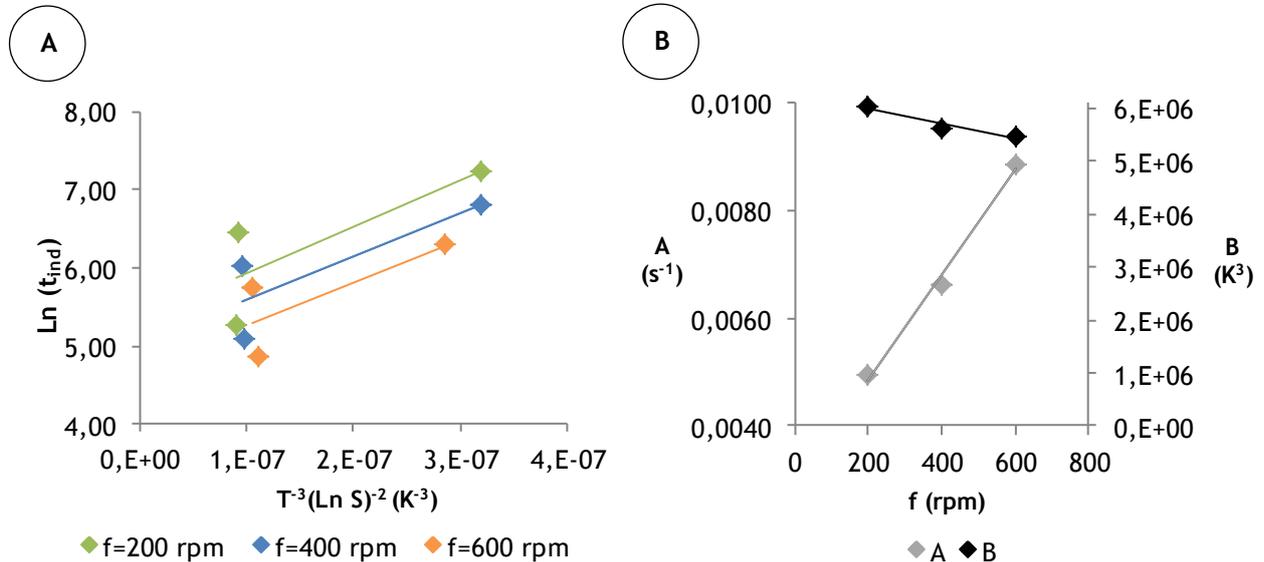


Figura 21 - $\ln t_{nuc}$ em função de $T^{-3}(\ln S)^{-2}$ (A) e parâmetros A e B (B) para as diferentes velocidades de agitação.

7.1.3 Efeito da velocidade de agitação e concentração inicial no tamanho médio e distribuição de tamanhos dos cristais

Na Figura 22 representa-se o diâmetro médio em volume, $d_{médio}^V$, dos cristais obtidos no tanque agitado para as diferentes velocidades de agitação e concentrações iniciais (A) e para diferentes sobressaturações relativas de nucleação (B) em ensaios do tipo I.

Na Figura 23 representa-se a distribuição de tamanhos em volume, $f^V(d)$, dos cristais obtidos no tanque agitado para as diferentes velocidades de agitação e concentrações iniciais em ensaios do tipo I.

Os ensaios sem agitação e com $f=200$ rpm produziram cristais com um tamanho superior ao limite máximo de detecção do equipamento utilizado para fazer as medições (2 mm) pelo que os seus resultados não são aqui apresentados.

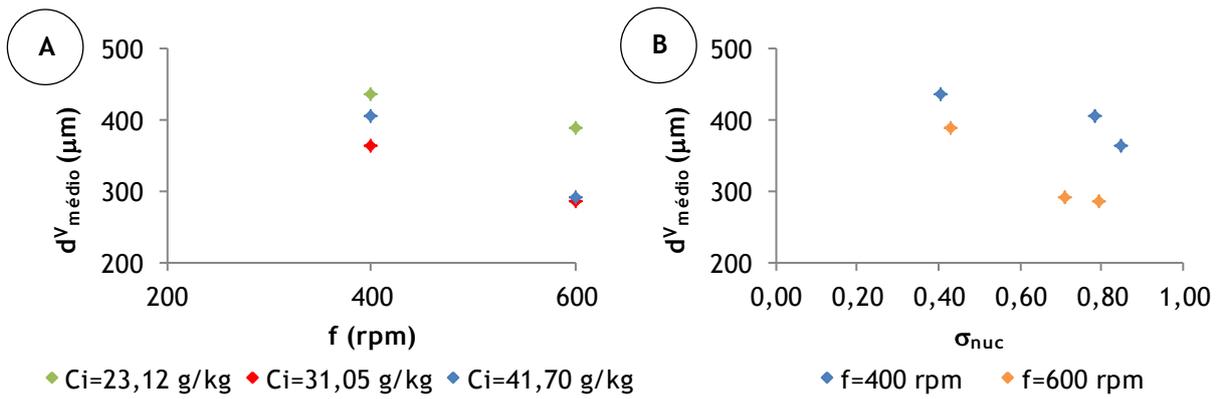


Figura 22 - Diâmetro médio em volume dos cristais obtidos no tanque agitado para as diferentes velocidades de agitação e concentrações iniciais (A) e para diferentes sobressaturações relativas de nucleação (B) em ensaios do tipo I.

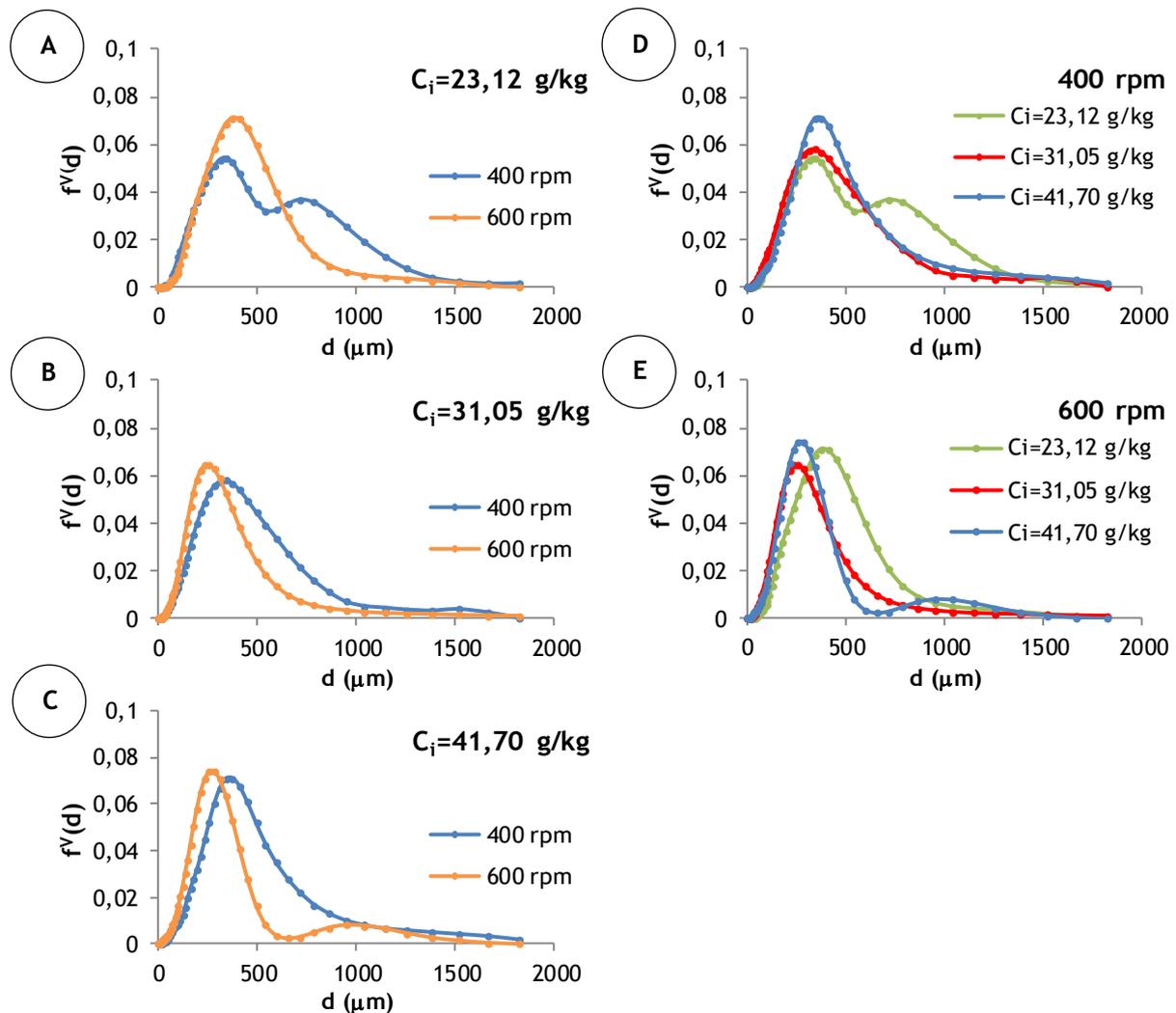


Figura 23 - Distribuição de tamanhos em volume dos cristais obtidos no tanque agitado em ensaios do tipo I. Resultados para diferentes velocidades de agitação (à esquerda). Resultados para diferentes concentrações iniciais (à direita).

Conclui-se da análise da Figura 22 que o tamanho médio em volume dos cristais diminui com o aumento da velocidade de agitação e da sobressaturação relativa de nucleação. O efeito da sobressaturação vai ao encontro do previsto pela equação (2.15): quanto maior é a sobressaturação, maior é a velocidade de nucleação, isto é, maior é a quantidade de núcleos produzidos por unidade de tempo, e, portanto, menor é a quantidade de soluto que resta para o crescimento dos cristais.

A agitação tem um efeito semelhante na velocidade de nucleação, uma vez que potencia o contacto entre moléculas de soluto e, por outro lado, terá também um efeito importante no crescimento cristalino. Em relação a este assunto, Óciardhá et al. desenvolveram um estudo relacionado com o crescimento de cristais de paracetamol em soluções de água/etanol e verificaram que a integração superficial era a etapa limitante para uma gama de frações mássicas de água entre 0,35 e 0,70 [29]. É possível que esta seja também a etapa limitante na cristalização do paracetamol em água pura, contudo os resultados experimentais não oferecem dados suficientes para inferir sobre este assunto.

Relativamente à distribuição de tamanhos dos cristais, comparam-se, na Figura 23, os resultados obtidos para diferentes velocidades de agitação - gráficos A, B e C - e diferentes concentrações iniciais - gráficos D e E. Verifica-se que o aumento destas variáveis torna a distribuição de tamanhos mais estreita. O efeito da concentração inicial vai, mais uma vez, ao encontro do previsto pela equação (2.15) e o efeito da agitação poderá dever-se ao aumento do grau de homogeneização conferido por velocidades de agitação mais altas. Quando a intensidade de mistura não é suficiente, geram-se gradientes de temperatura e concentração dentro do reator, o que culmina em diferentes velocidades de nucleação e crescimento dos cristais.

Apesar da validade destes resultados, conhecer a verdadeira dimensão do efeito da agitação implica que a nucleação ocorra sempre à mesma temperatura. Com esse intuito, realizou-se um segundo conjunto de ensaios, designado por “ensaios do tipo II”. Nestes ensaios contempla-se um período de 30 min entre a adição da solução concentrada e o início da agitação, o que garante uma uniformização razoável da temperatura da solução no interior do reator - Figura 18. Não foi por isso possível realizar ensaios deste tipo com a concentração inicial mais alta; a nucleação ocorreria antes de se iniciar a agitação (ver t_{ind} para $f=0$ rpm na Figura 19 (A)). Com estes ensaios esperar-se-ia também obter temperaturas de nucleação mais baixas e, consequentemente, cristais mais pequenos.

Na Figura 24 representa-se o diâmetro médio em volume dos cristais obtidos no tanque agitado para as diferentes velocidades de agitação e concentrações iniciais (A) e para diferentes sobressaturações relativas de nucleação (B) nos dois tipos de ensaios. Nos ensaios de tipo II a nucleação ocorreu poucos segundos depois do início da agitação.

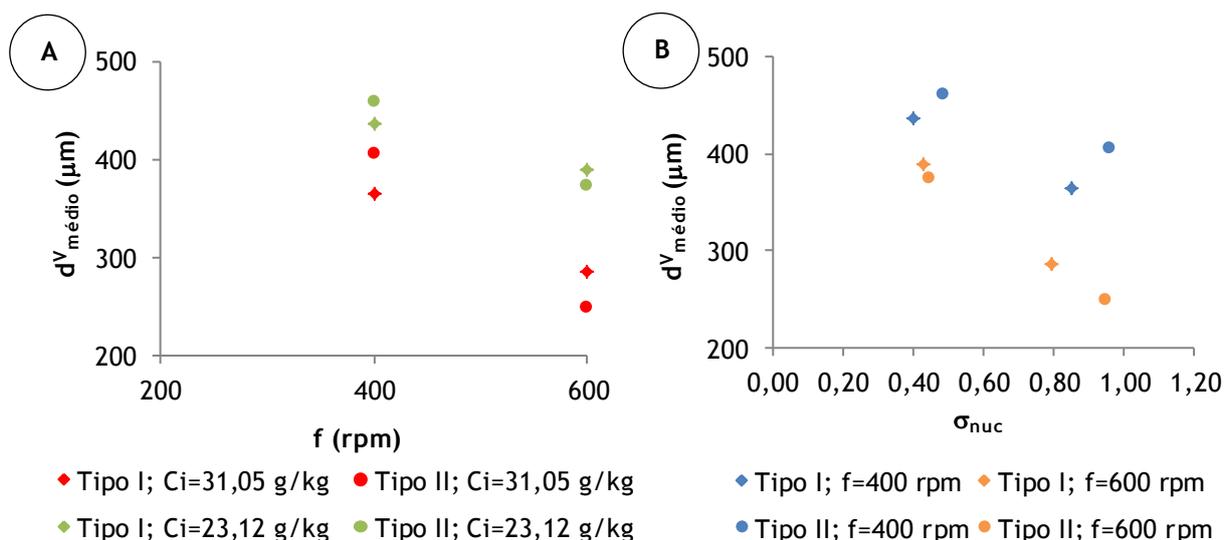


Figura 24 - Diâmetro médio em volume dos cristais obtidos no tanque agitado para as diferentes velocidades de agitação e concentrações iniciais (A) e para diferentes sobressaturações relativas de nucleação (B) em ensaios do tipo I e em ensaios do tipo II

Os resultados obtidos nestes segundos ensaios revelam uma tendência semelhante à dos primeiros, contudo este novo conjunto de experiências permite um estudo isolado do efeito da agitação e, conseqüentemente, uma melhor caracterização do seu efeito no tamanho das partículas. Na Figura 25 representa-se a diferença entre o diâmetro médio dos cristais obtidos com $f=400$ rpm e $f=600$ rpm, $d_{400} - d_{600}$, para $C_i=23,12$ g/kg e $C_i=31,05$ g/kg nos dois tipos de ensaios. Verifica-se que a diferença de tamanhos é, na verdade, praticamente o dobro do indicado pelos primeiros ensaios.

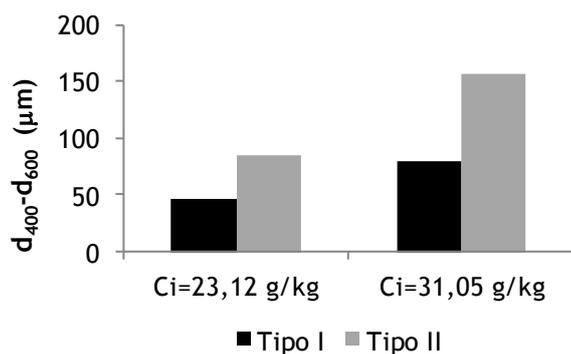


Figura 25 - Diferença entre o tamanho médio dos cristais obtidos com $f=400$ rpm e $f=600$ rpm, para $C_i=23,12$ g/kg e $C_i=31,05$ g/kg nos dois tipos de ensaios.

Verificou-se ainda a formação de cristais mais pequenos nos ensaios do tipo II para $f=600$ rpm, o que seria esperado uma vez que a nucleação ocorreu a uma temperatura inferior à dos ensaios de tipo I. Para $f=400$ rpm o mesmo não aconteceu. Não foi possível determinar no decorrer deste estudo o motivo pelo qual tal terá acontecido.

7.1.4 Efeito da velocidade de agitação e concentração inicial na morfologia dos cristais

Na Figura 26 apresentam-se as fotografias dos cristais obtidos no tanque agitado em ensaios do tipo II. As imagens revelam a formação do polimorfo monoclinico em todos os ensaios, o que vai ao encontro do previsto no Capítulo 4 uma vez que as concentrações iniciais em estudo, medidas em $\ln S$, são inferiores a 1,13.

À resolução das imagens, os cristais apresentam faces praticamente sem rugosidades, contudo a existência dos fenómenos de aglomeração e agregação é evidente, principalmente nos ensaios com a velocidade de agitação mais alta. A diminuição do tamanho dos cristais com o aumento da concentração inicial e da velocidade de agitação é também notória.

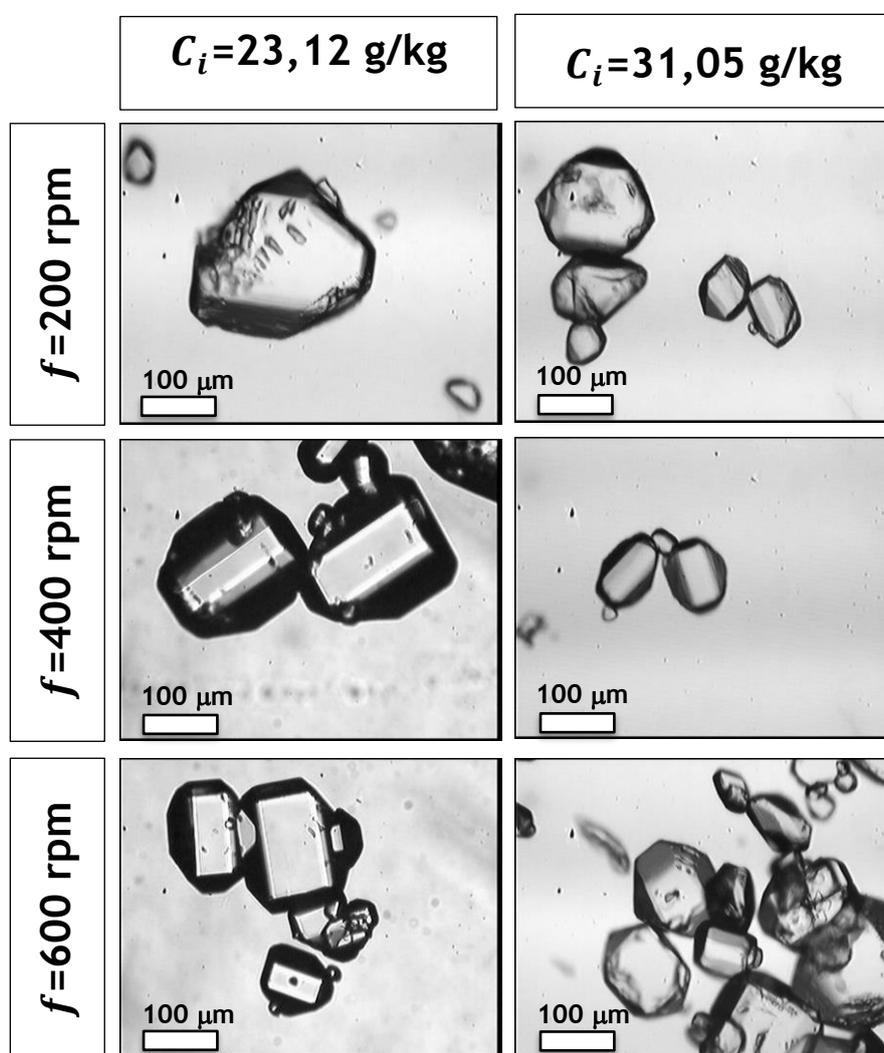


Figura 26 - Fotografias dos cristais obtidos no tanque agitado em ensaios do tipo II.

7.2 Mesoreator em regime “batch”

7.2.1 Efeito da amplitude de oscilação no tamanho médio e distribuição de tamanhos dos cristais

Enquanto no tanque agitado a intensidade da mistura é caracterizada por uma só variável, a velocidade do agitador, no mesoreator de fluxo oscilatório é caracterizada por duas: a frequência e a amplitude de oscilação. Estas variáveis desempenham papéis distintos no processo de mistura.

Na Figura 27 representa-se o diâmetro médio em número, $d_{médio}$, das partículas obtidas a diferentes amplitudes de oscilação para $f=4$ Hz e $C_i=41,70$ g/kg . Tendo em conta que o mesoreator em estudo tem um comprimento de tubo sem constrição de 14 mm, considera-se o limite máximo de 7 mm de amplitude para garantir que o fluido oscila pelo menos uma vez em cada um dos compartimentos.

Verifica-se da Figura 27 que o diâmetro médio das partículas diminui com o aumento da amplitude. Note-se porém que os cristais analisados do ensaio com $x_0=5$ mm não são representativos uma vez que a grande maioria das partículas cresceu em depósitos junto às paredes e constrições. Verificou-se por isso alguns problemas de escoamento nestas condições, o que permite concluir que a amplitude desempenha um papel determinante na suspensão dos cristais. Este resultado vai ao encontro do que é referido na literatura: quanto maior é a amplitude de oscilação maior é a dispersão axial dentro do reator [30]. É particularmente importante que os núcleos formados se mantenham dispersos quando se pretende reduzir a velocidade de crescimento dos cristais uma vez que a velocidade relativa entre o sólido e o fluido é menor nestas condições. Por este motivo os ensaios seguintes foram realizados com a amplitude máxima de oscilação.

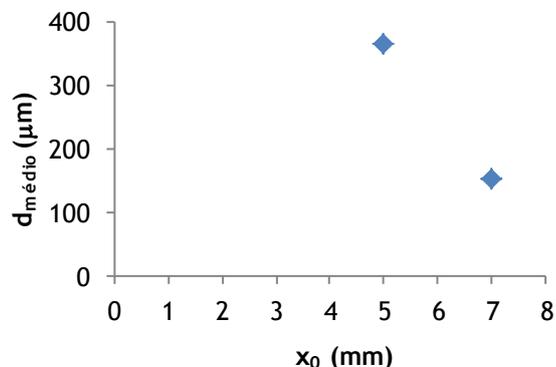


Figura 27 - Diâmetro médio em número dos cristais obtidos no mesoreator em regime “batch” com as diferentes amplitudes de oscilação para $f=4$ Hz e $C_i=41,70$ g/kg.

7.2.2 Efeito da frequência de oscilação e da concentração inicial no tamanho médio e distribuição de tamanhos dos cristais

Na Figura 28 e na Figura 29 representa-se, respetivamente, o diâmetro médio e a distribuição de tamanhos em número das partículas obtidas a diferentes frequências de oscilação e concentrações iniciais para $x_0=7$ mm. Com a concentração inicial mais baixa, $C_i=23,12$ g/kg, os cristais formados cresceram em depósito, pelo que não foi possível extrair uma amostra para análise de tamanhos.

Verifica-se da Figura 28 e da Figura 29 que o aumento da frequência e da concentração inicial diminui o diâmetro médio e estreita a distribuição de tamanhos das partículas obtidas. O efeito da concentração inicial foi já descrito na secção anterior e o efeito da frequência relaciona-se com o aumento da intensidade da mistura e da dispersão radial no interior de cada compartimento [30].

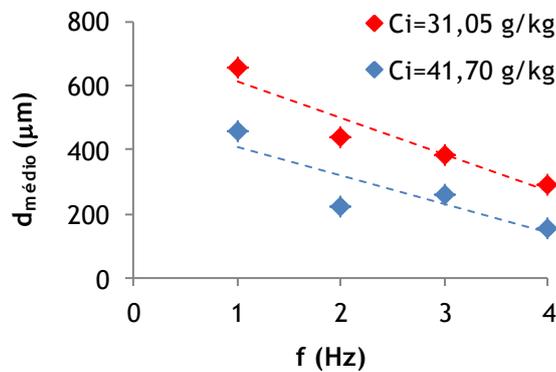


Figura 28 - Diâmetro médio em número dos cristais obtidos no mesoreator em regime “batch” para as diferentes frequências de oscilação e concentrações iniciais com $x_0=7$ mm.

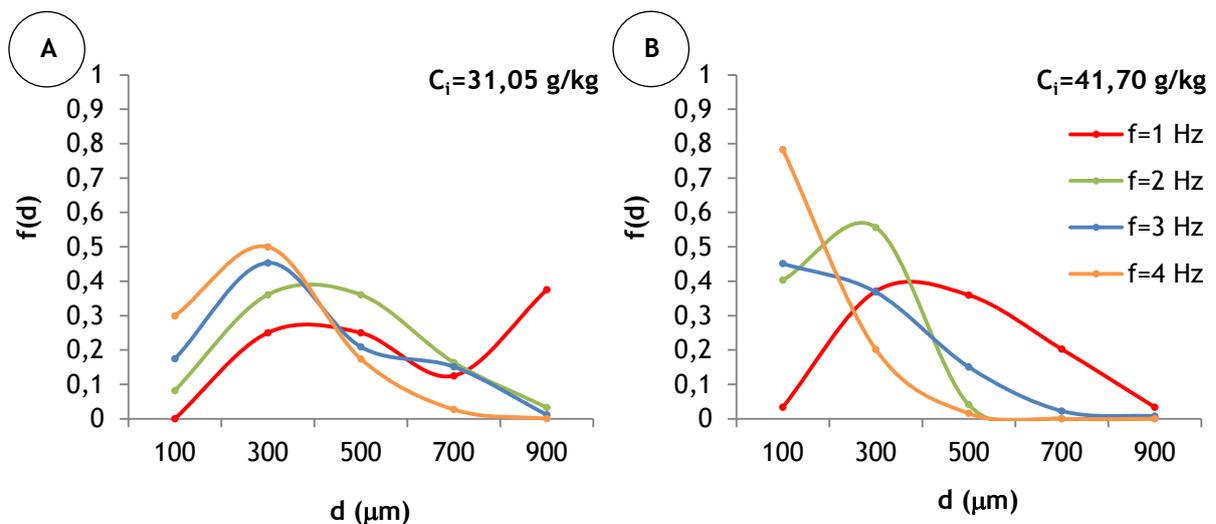


Figura 29 - Distribuição de tamanhos em número dos cristais obtidos no mesoreator em regime “batch” para as diferentes frequências de oscilação e concentrações iniciais com $x_0=7$ mm.

7.2.3 Efeito da frequência de oscilação e da concentração inicial na morfologia dos cristais

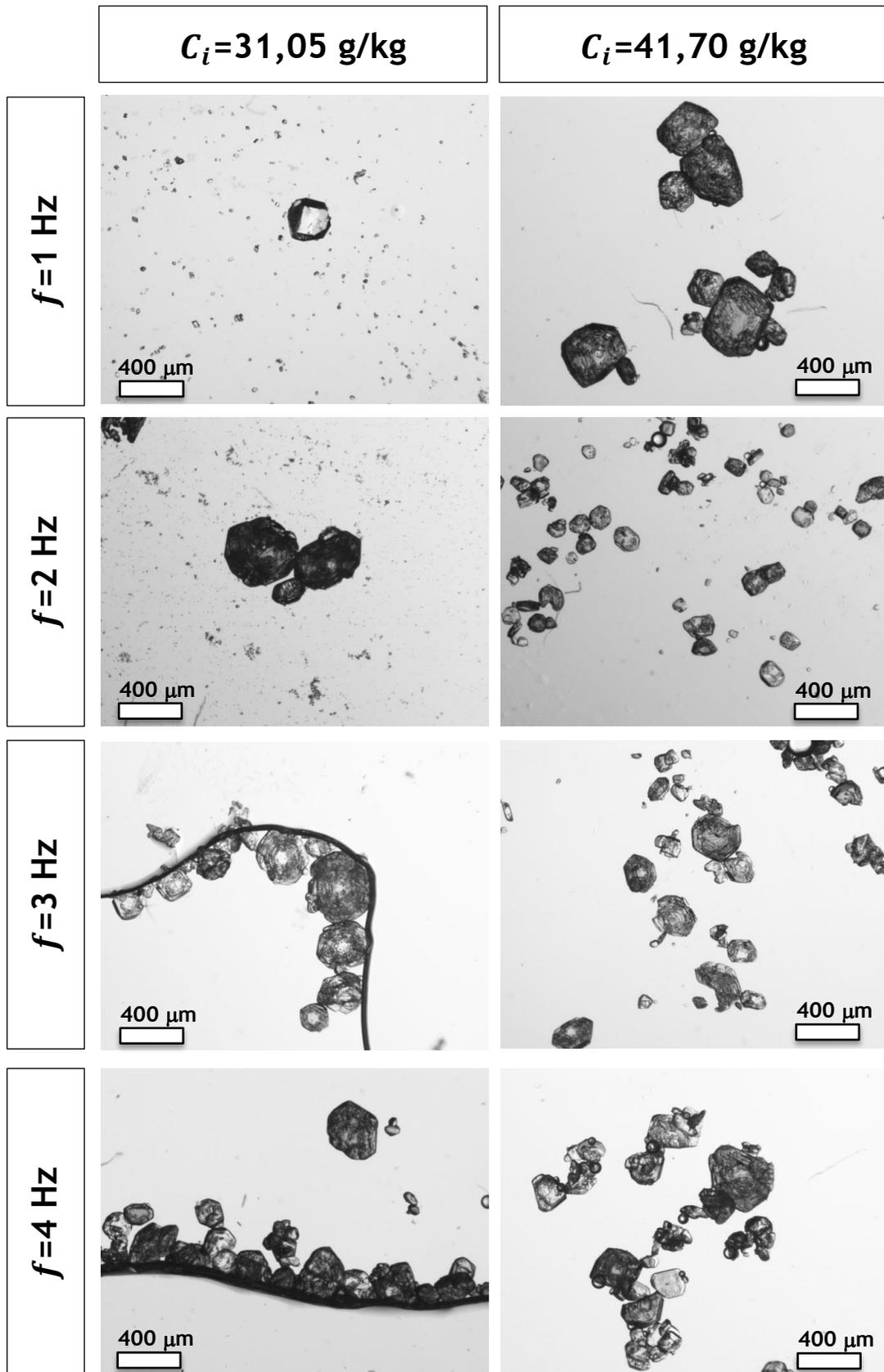


Figura 30 - Fotografias dos cristais obtidos no mesoreator em regime "batch".

Na Figura 30 apresentam-se as fotografias dos cristais obtidos no mesoreator em regime “batch”. Tal como no tanque agitado, formou-se o polimorfo monoclinico. Verificam-se porém sinais claros de quebra dos cristais, muito provavelmente devido à intensidade de mistura a que estão sujeitos neste reator. São ainda evidentes os fenómenos de agregação e aglomeração, principalmente nos ensaios com frequências de oscilação mais altas.

Não foi objetivo deste trabalho fazer uma comparação direta do tamanho dos cristais obtidos no tanque agitado e no mesoreator; para que tal fosse possível seria necessário que ambos tivessem a mesma densidade de potência. No entanto, os resultados experimentais permitem concluir que o mesoreator tem uma maior flexibilidade de operação e uma transferência de calor mais eficiente, o que torna possível que a nucleação ocorra a valores de sobressaturação mais elevados e, conseqüentemente, a obtenção de partículas de menor diâmetro.

7.3 Mesoreator em regime contínuo

Uma das grandes vantagens do RFO-CSP é a possibilidade de ser operado em modo contínuo. Neste regime é possível estabelecer o tempo de residência dos cristais através do ajuste do caudal de entrada ou do comprimento do reator e, desta forma, regular o tamanho dos cristais obtidos à saída. O comprimento do reator pode ser diminuído pela introdução da solução sobressaturada numa das entradas intermédias ou aumentado através da junção de iguais reatores em série. Sendo o tempo de residência o fator chave seria possível obter resultados semelhantes em regime “batch” através do ajuste do tempo de batelada, no entanto essa não seria uma solução prática.

Nos ensaios em contínuo verificaram-se porém alguns problemas de escoamento poucos minutos depois do início da nucleação devido ao arrasto dos cristais ao longo do reator. Em trabalhos futuros é, por isso, aconselhável o aumento da abertura das constrições.

7.3.1 Efeito do caudal, concentração inicial e temperatura de arrefecimento no tamanho médio e distribuição de tamanhos dos cristais

Na Figura 31 (A) representa-se o diâmetro médio em número e na Figura 32 (A) a distribuição de tamanhos em número dos cristais obtidos no mesoreator em regime contínuo para diferentes caudais de entrada e com $C_i=36,14$ g/kg à temperatura de arrefecimento de 25 °C. Na Figura A2.1 - Anexo 2 - representam-se os perfis de temperatura no mesoreator para estes ensaios.

Verifica-se que o aumento do caudal, ao permitir uma taxa de arrefecimento mais lenta, adia o início da nucleação da secção nº 4 com $Q=5$ ml/min para a secção nº 6 com $Q=9$ ml/min, o que limita o tempo que os cristais têm para crescer dentro do reator. Também a distribuição de tamanhos se torna mais estreita com o aumento do caudal, o que provavelmente se deve à redução dos fenómenos de agregação e aglomeração.

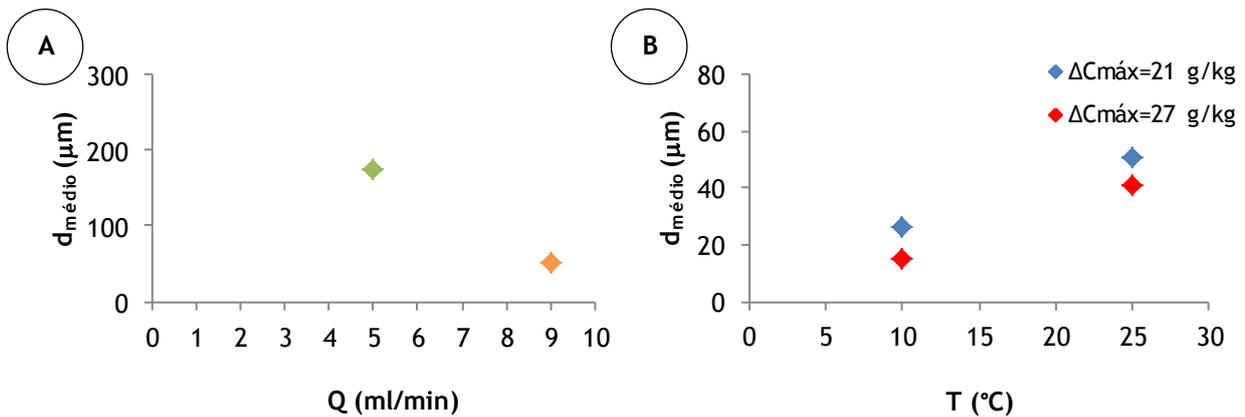


Figura 31 - Diâmetro médio em número dos cristais obtidos no mesoreator em regime contínuo. Resultados para diferentes caudais de entrada com $C_i=36,14$ g/kg a 25 $^{\circ}\text{C}$ (A). Resultados para diferentes concentrações iniciais e temperaturas de arrefecimento (B).

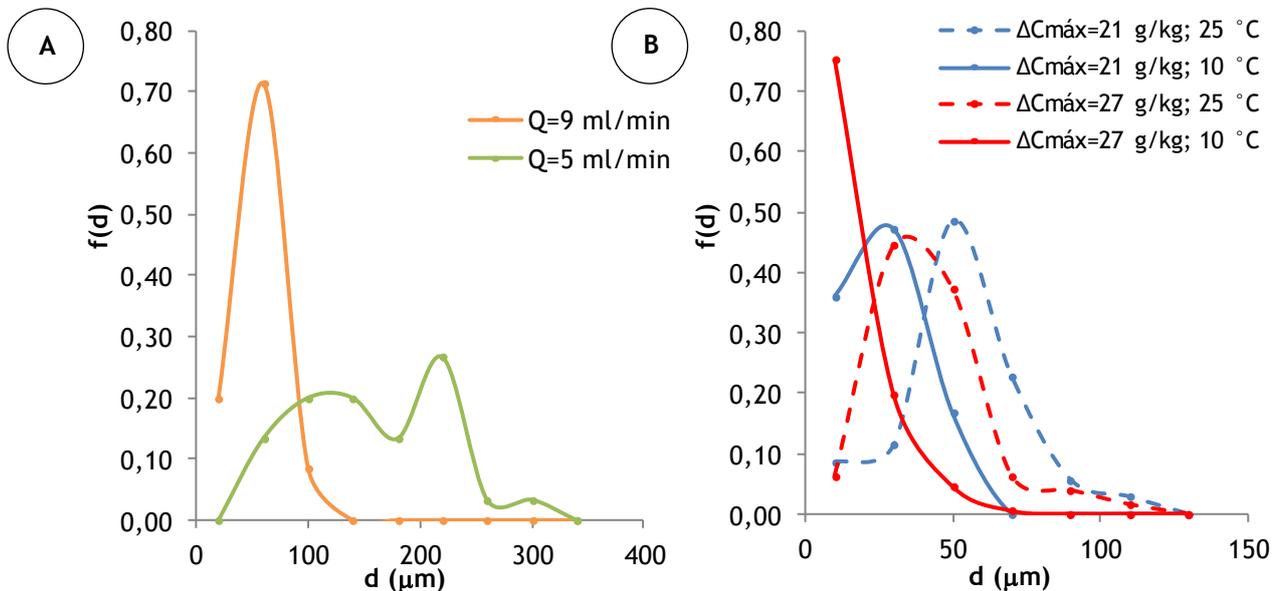


Figura 32 - Distribuição de tamanhos em número dos cristais obtidos no mesoreator em regime contínuo. Resultados para diferentes caudais de entrada com $C_i=36,14$ g/kg a 25 $^{\circ}\text{C}$ (A). Resultados para diferentes concentrações iniciais e temperaturas de arrefecimento (B).

Na Figura 31 (B) representa-se o diâmetro médio em número e na Figura 32 (B) a distribuição de tamanhos em número dos cristais obtidos no mesoreator em regime contínuo para diferentes concentrações iniciais e temperaturas de arrefecimento. Nestes ensaios a nucleação ocorreu no secção nº 6 com um caudal de 9 ml/min para $\Delta C_{m\acute{a}x}=21$ g/kg e com um caudal de 11 ml/min para $\Delta C_{m\acute{a}x}=27$ g/kg. A temperatura de nucleação e a sobressaturação de nucleação, na forma de força motriz de concentração e de sobressaturação relativa, foram estimadas a partir dos perfis de temperatura dentro do reator para estes ensaios - Figura A2.2 do Anexo 2 - e recorrendo à curva de solubilidade - Figura A1.1 do Anexo 1.

Na Figura 33 representa-se a temperatura de nucleação (A), a sobressaturação relativa na nucleação (B) e a força motriz de concentração na nucleação (C) para as diferentes concentrações iniciais e temperaturas de arrefecimento.

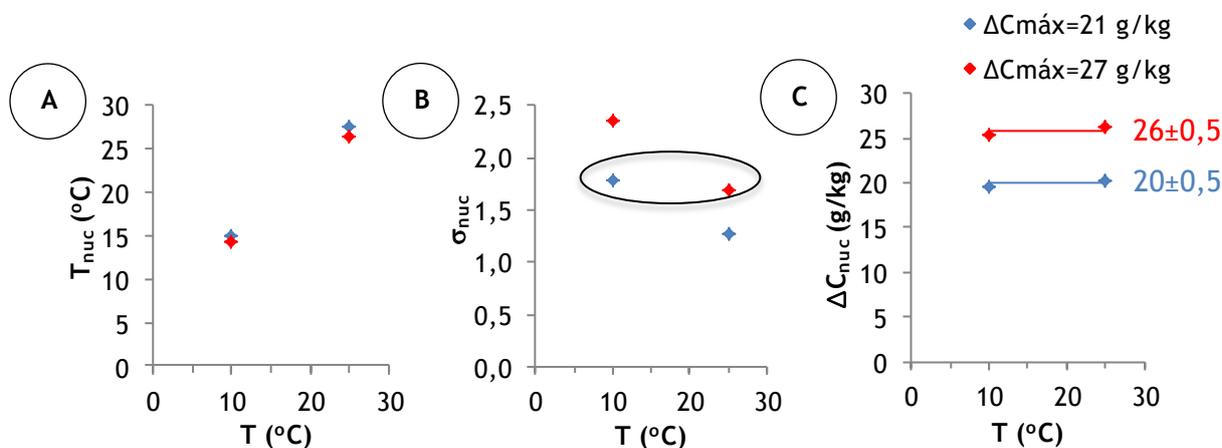


Figura 33 - Temperatura de nucleação (A), sobressaturação relativa na nucleação (B) e força motriz de concentração na nucleação (C) para as diferentes concentrações iniciais e temperaturas de arrefecimento. Em destaque ensaios com σ_{nuc} semelhantes.

Verifica-se que a nucleação teve início a valores de T_{nuc} semelhantes para as mesmas temperaturas de arrefecimento e que os valores de ΔC_{nuc} , apesar de não serem iguais a $\Delta C_{m\acute{a}x}$, são muito semelhantes para os mesmos $\Delta C_{m\acute{a}x}$ iniciais. Contudo, em termos de σ_{nuc} , a sobressaturação no início da nucleação é substancialmente diferente, pelo que efeito da temperatura de arrefecimento não pode ser visto isoladamente. Para analisar este efeito comparam-se os dois ensaios em destaque na Figura 33 (B) cujas sobressaturações relativas são semelhantes - $\sigma_{nuc}=1,77$ e $\sigma_{nuc}=1,69$.

Tendo em consideração a equação (2.20), é expectável que o aumento da sobressaturação e da temperatura conduza ao aumento da velocidade de crescimento dos cristais. Os resultados experimentais estão em concordância com o previsto no que diz

respeito ao efeito da temperatura de arrefecimento uma vez que se formaram cristais mais pequenos e com uma distribuição de tamanhos mais estreita para temperaturas mais baixas. Por outro lado, o efeito da sobresaturação não pode ser examinado com rigor uma vez que se desconhece o seu valor no final da nucleação, ou seja, no início da etapa de crescimento. O facto de se terem formado cristais mais pequenos para maiores concentrações iniciais deverá prender-se, essencialmente, com o seu efeito na velocidade de nucleação.

7.3.2 Efeito do caudal de entrada, da concentração inicial e da temperatura de arrefecimento na morfologia dos cristais

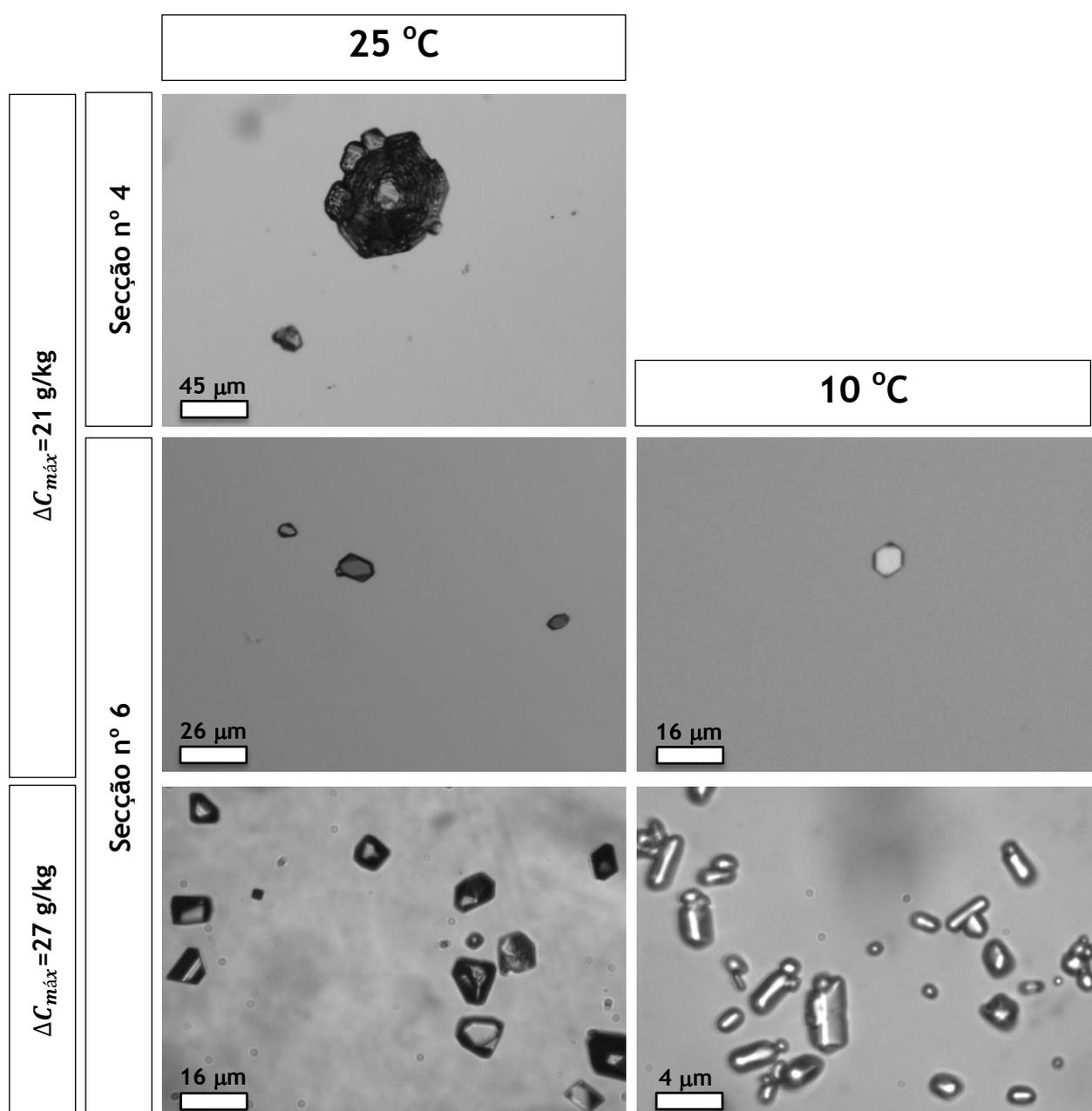


Figura 34 - Fotografias dos cristais obtidos no mesoreator em regime contínuo.

Note-se a diferença de escalas.

Na Figura 34 apresentam-se as fotografias dos cristais obtidos no mesoreator em regime contínuo. O fenómeno de aglomeração é evidente no ensaio a 25 °C, com $\Delta C_{m\acute{a}x}=21$ g/kg e nucleação na secção nº 4. Verifica-se também um grande aumento da quantidade de cristais produzidos com o aumento da concentração inicial. Quanto à morfologia dos cristais, observa-se a formação do polimorfo monoclinico, mas o aumento da sobressaturação e a diminuição da temperatura revelam uma tendência para o crescimento preferencial de uma das faces, o que pode dar origem à forma ortorrômbica.

O aumento da qualidade dos cristais, quando comparados com os que se obteve em regime “batch”, é evidente. As faces parecem apresentar menos rugosidades e a quebra das partículas não é tão acentuada.

7.3.3 Balanço de população

As distribuições de tamanhos obtidas em ensaios contínuos permitem ainda a realização de balanços populacionais a partir dos quais se pode inferir sobre as velocidades de crescimento dos cristais.

Para efeitos práticos, consideram-se as seguintes suposições no cálculo dos balanços populacionais: (a) operação em estado estacionário, (b) inexistência de cristais na corrente de entrada, (c) todos os cristais têm a mesma forma, caracterizada por uma dimensão linear L , (d) fenómenos de rutura, atrito e aglomeração negligenciáveis e (e) velocidade de crescimento independente do tamanho do cristal [10].

Num cristalizador, o número de partículas que entra numa gama de tamanhos compreendida entre L_l e L_u , ΔL , é igual ao número de partículas que sai, seja por crescimento, seja por escoamento. Logo:

$$Vn_lG_l + Q_i\bar{n}_i\Delta L = Vn_uG_u + Q\bar{n}\Delta L \quad (7.2)$$

onde V é o volume do cristalizador, Q é o caudal volumétrico, G é a velocidade de crescimento da dimensão linear, n é a densidade populacional, os índices l e u dizem respeito ao tamanho de cristal do limite inferior e superior da gama de tamanhos, respetivamente, o índice i diz respeito às condições de entrada e o expoente $\bar{\quad}$ diz respeito ao valor médio na gama de tamanhos considerada.

Tendo em conta que $G = dL/dt$ e que $dG/dL = 0$, à medida que $\Delta L \rightarrow 0$:

$$\frac{dn}{dL} = -\frac{n}{G\tau} \Rightarrow n = n_0 \exp\left(-\frac{L}{G\tau}\right) \quad (7.3)$$

onde $\tau = V/Q$ é o tempo de residência médio do cristal e n_0 é a densidade populacional dos núcleos.

Assim, a representação de $\ln n$ em função de L é uma reta com ordenada na origem $\ln n_0$ e declive $-1/G\tau$. O valor de n é, por sua vez, obtido da distribuição de tamanhos através da expressão:

$$n = \frac{\Delta m}{\alpha \rho \bar{L}^3 (\Delta L)} \quad (7.4)$$

onde Δm é a massa compreendida na gama de tamanhos de L_l até L_u , α é o fator de forma do cristal - assume-se que $\alpha=1$ -, ρ é a massa volúmica do cristal e $\bar{L} = (L_l + L_u)/2$ é o tamanho médio da gama de tamanhos [31].

Na gama de L_l a L_u , a distribuição mássica de tamanhos é obtida a partir da distribuição numérica por aproximação à equação:

$$f_a^m = \alpha \rho \bar{L}^3 f_a \quad (7.5)$$

onde f_a^m é a frequência mássica absoluta e f_a é a frequência numérica absoluta. Logo, a massa total de cristais analisados, m_a , é calculada pelo somatório da frequência mássica absoluta de todas as gamas de tamanhos.

Tendo em conta que:

$$\Delta m = \frac{f_a^m}{m_a} \times \rho_s \quad (7.6)$$

onde ρ_s é a massa volúmica da suspensão de cristais no reator, a equação (7.4) é reescrita na forma:

$$n = \frac{f_a \times \rho_s}{m_a \times \Delta L} \quad (7.7)$$

Uma vez que não se monitorizou a concentração de paracetamol dentro do reator, não foi possível determinar com rigor o valor de ρ_s . Este valor foi aproximado a metade do valor da sobressaturação na nucleação.

Na Figura 35 representam-se os gráficos de $\ln n$ em função de L para as diferentes concentrações iniciais e temperaturas de cristalização. O valor da velocidade de crescimento dos cristais foi calculada a partir do declive e o valor de n_0 a partir da ordenada na origem da reta de ajuste de cada gráfico. A velocidade nucleação foi estimada pela equação:

$$J = n_0 \times G \quad (7.8)$$

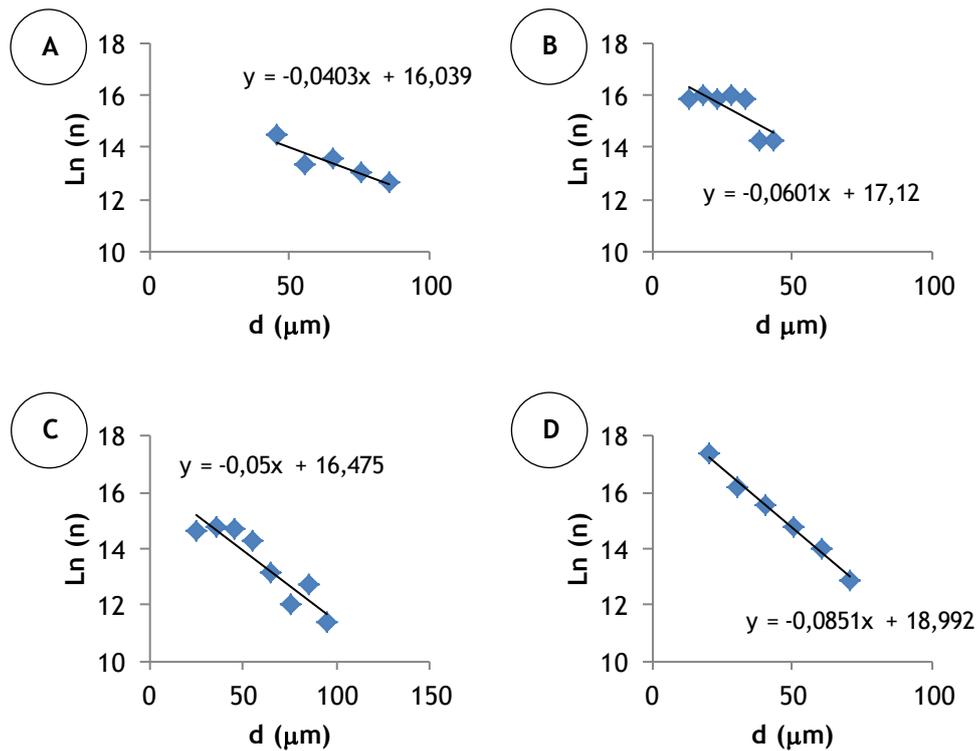


Figura 35 - $\ln n$ em função de L para as diferentes concentrações iniciais e temperaturas de arrefecimento.

$\Delta C_{\text{máx}}=21 \text{ g/kg}$ (em cima); $\Delta C_{\text{máx}}=27 \text{ g/kg}$ (em baixo);

$T=25 \text{ }^\circ\text{C}$ (à esquerda); $T=10 \text{ }^\circ\text{C}$ (à direita)

Na Figura 36 representa-se a velocidade de crescimento dos cristais em função da temperatura de arrefecimento para as diferentes concentrações iniciais. Verifica-se que a velocidade de crescimento é maior para temperaturas de cristalização maiores e concentrações iniciais menores, o que vai ao encontro do previsto na secção 7.3.1.

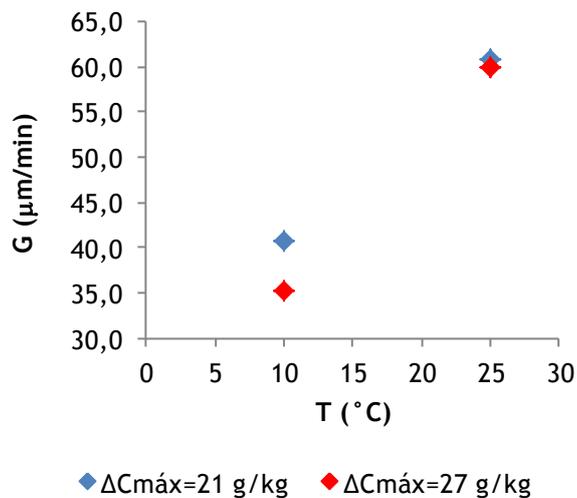


Figura 36 - Velocidade de crescimento dos cristais em função da temperatura de arrefecimento para as diferentes concentrações iniciais.

Na Figura 37 representa-se a densidade populacional dos núcleos (A) e a velocidade de nucleação (B) em função da temperatura de arrefecimento para as diferentes concentrações iniciais. Os resultados obtidos vão ao encontro do previsto pela teoria da cristalização relativamente ao efeito da sobressaturação na velocidade de nucleação.

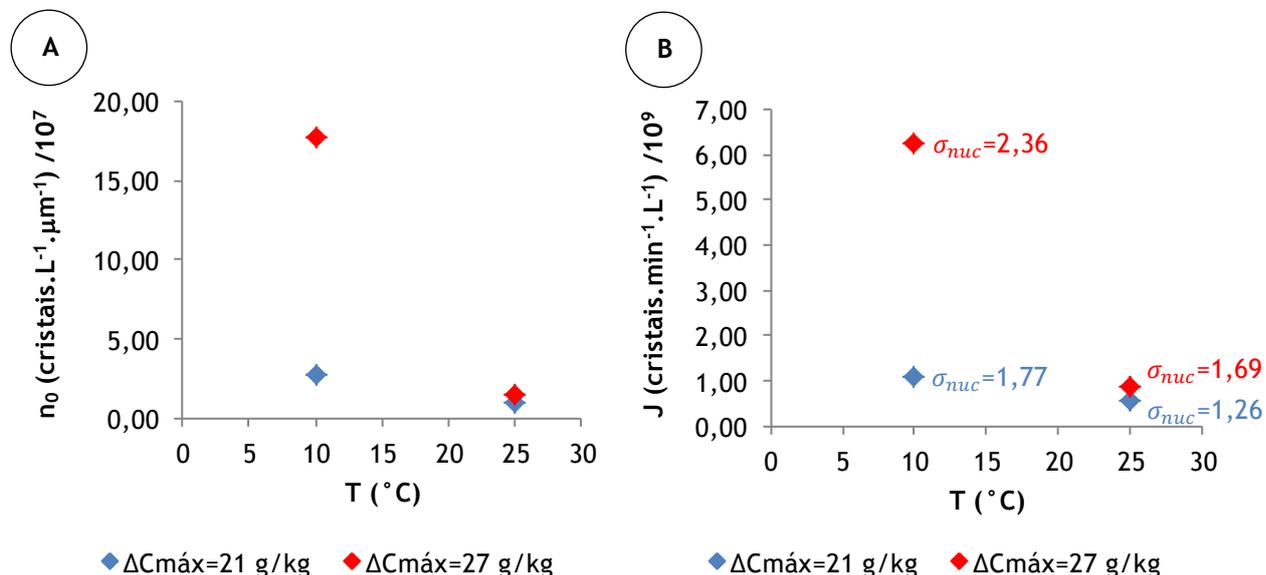


Figura 37 - Densidade populacional dos núcleos (A) e velocidade de nucleação (B) em função da temperatura de arrefecimento para as diferentes concentrações iniciais.

7.4 Comparação de resultados com outros autores

No que diz respeito ao diâmetro médio dos cristais, verifica-se um bom enquadramento dos resultados obtidos neste trabalho com outros realizados em RFOs convencionais. Chew et al. estudaram o efeito da sobressaturação e da intensidade de mistura no tamanho médio dos cristais de paracetamol, num RFO convencional em regime “batch” [6]. Estes investigadores operaram o RFO numa gama de Re_o compreendida entre 5660 e 9430 e obtiveram tamanhos médios de cristais entre 100 e 150 μm. Neste trabalho operou-se com Re_o mais baixos, compreendidos entre 200 e 800, e obtiveram-se cristais maiores, entre 153 e 653 μm. Este efeito da intensidade de mistura no tamanho médio dos cristais está em concordância com os resultados obtidos neste trabalho e num estudo realizado por Brown et al. [32].

Relativamente a um dos principais objetivos deste trabalho, a obtenção de partículas de tamanho inalável, encontra-se na literatura um estudo realizado por Reis et al. com o mesmo propósito. Estes investigadores estudaram a cristalização de paracetamol na presença de um aditivo, com o intuito de inibir o crescimento dos cristais e obter assim partículas

micronizadas [26]. Nesse estudo os autores obtiveram, num reator do tipo tanque agitado e em regime “batch”, cristais com um tamanho médio de 15,4 μm e uma distribuição de tamanhos compreendida entre $d_{10}=8,3 \mu\text{m}$ e $d_{90}=22,6 \mu\text{m}$, em que d_{10} e d_{90} são o tamanho correspondente ao percentil 10 e 90 da distribuição de tamanhos, respetivamente. Neste trabalho, com recurso ao RFO-CSP e operando a temperaturas mais baixas em regime contínuo, foi possível obter resultados muito semelhantes - $d_{\text{médio}}=15 \mu\text{m}$, $d_{10}=5 \mu\text{m}$ e $d_{90}=34 \mu\text{m}$ - sem recorrer a qualquer aditivo.

No que diz respeito à velocidade de crescimento, Mitchell et al. estudaram a velocidade de crescimento dos cristais de paracetamol em etanol e obtiveram os seguintes parâmetros cinéticos: $A=9,979 \text{ m/s(m}^3/\text{kmol)}^g$, $E_a=40,56 \text{ kJ/mol}$ e $g=1,602$ [33]. Com estes valores obtém-se a velocidade de crescimento recorrendo à equação (2.20). Num outro estudo conduzido por Óciardhá et al., em que se estudou o crescimento dos cristais de paracetamol em soluções de água/etanol, os investigadores constataram que a velocidade de crescimento diminui com o aumento da fracção mássica de água. Assim sendo espera-se que os valores de G obtidos a partir dos parâmetros cinéticos de Mitchell et al. sejam maiores que os obtidos neste trabalho. Os resultados da Tabela 1 confirmam estas expectativas.

Tabela 1 - Comparação das velocidades de crescimento obtidas neste trabalho e calculadas a partir dos parâmetros cinéticos de Mitchell et al..

σ_{nuc}	G (m/s) (Mitchell et al.)	G (m/s) (Neste trabalho)
2,26	$1,19 \times 10^{-6}$	$1,01 \times 10^{-6}$
2,69	$1,91 \times 10^{-6}$	$1,00 \times 10^{-6}$
2,77	$8,65 \times 10^{-7}$	$6,81 \times 10^{-7}$
3,36	$1,37 \times 10^{-6}$	$5,88 \times 10^{-7}$

8 Conclusões

Neste trabalho faz-se um estudo comparativo das variáveis processuais que afetam as etapas de nucleação e crescimento dos cristais de paracetamol num cristizador do tipo tanque agitado e num novo mesoreator de fluxo oscilatório.

Verifica-se que, tanto num reator como noutra, o aumento da intensidade de mistura e da concentração inicial resulta na diminuição do tempo de nucleação e da largura da zona de metaestabilidade, na redução do tamanho médio dos cristais produzidos e no estreitamento da distribuição de tamanhos. Conclui-se destes resultados experimentais que o aumento destas variáveis aumenta a probabilidade das moléculas de soluto chocarem entre si, o que vai ao encontro do previsto pela teoria clássica e culmina com o aumento da velocidade de nucleação.

Contudo a mistura é alcançada de diferentes formas nos dois reatores. No tanque agitado a mistura é caracterizada por uma só variável, a velocidade do agitador, e no mesoreator é caracterizada por duas, a amplitude e a frequência de oscilação. A amplitude desempenha um papel determinante na dispersão axial e a frequência relaciona-se com a dispersão radial em cada compartimento. Isto significa que o mesoreator tem uma maior flexibilidade de operação, o que, juntamente com um processo de transferência de calor mais eficiente, constitui uma grande vantagem sobre o tanque agitado. A intensidade de mistura tem, porém, um efeito indesejável que se relaciona com a quebra e agregação das partículas, o que culmina na formação de cristais menos perfeitos e de faces mais rugosas. No mesoreator este problema é contornado alterando o regime de operação de “batch” para contínuo.

Tendo em vista o objetivo primordial deste trabalho de alcançar um tamanho médio e uma distribuição de tamanhos reduzidos, o melhor resultado alcançado, em regime “batch”, foi de 249 μm , com $d_{90} - d_{10} = 295 \mu\text{m}$, no tanque agitado, e de 153 μm , com $d_{90} - d_{10} = 170 \mu\text{m}$, no mesoreator. Estes resultados estão, contudo, ainda muito à quem do pretendido para que a inalação das partículas seja possível.

Nos ensaios em contínuo surge uma nova variável processual: o caudal de alimentação. Verifica-se que quanto maior é o caudal de alimentação, menor é a taxa de arrefecimento e mais tarde no reator ocorre a nucleação, o que limita o tempo que os cristais têm para crescer e resulta na diminuição do tamanho médio dos cristais obtidos. A diminuição do tempo de residência, através da alteração do regime de operação de “batch” para contínuo, resultou numa diminuição de tamanho de 153 μm , com $d_{90} - d_{10} = 170 \mu\text{m}$, para 41 μm , com $d_{90} - d_{10} = 40 \mu\text{m}$, o que constitui uma diferença significativa no sentido pretendido.

Nos ensaios em contínuo verificou-se porém alguns problemas de escoamento poucos minutos depois do início da nucleação devido ao arrasto dos cristais ao longo do reator. No futuro estes problemas poderão ser facilmente contornados através da adaptação da largura do reator nas constrições.

Para reduzir ainda mais o tamanho dos cristais foi estudada a influência da temperatura de cristalização na sua cinética de crescimento. Verificou-se uma diminuição de 41 μm , com $d_{90} - d_{10}=40 \mu\text{m}$, para 15 μm , com $d_{90} - d_{10}=29 \mu\text{m}$, quando se diminuiu a temperatura de cristalização de 25 °C para 10 °C. O cálculo da velocidade de crescimento dos cristais a partir dos balanços de população revela uma diminuição superior a 30% com a diminuição da temperatura.

O novo mesoreator demonstra assim a sua flexibilidade de operação na obtenção de partículas com um tamanho controlado e limitado, através do ajuste das diversas variáveis processuais que lhe estão associadas: regime de funcionamento, caudal de alimentação, comprimento do reator, frequência e amplitude de oscilação e temperatura de cristalização. Apesar de neste trabalho a menor distribuição de tamanhos obtida não corresponder ainda à pretendida, a otimização das variáveis processuais revela grande potencial para que esta seja alcançada.

A utilização do novo mesoreator noutros sistemas de cristalização revela-se também promissora, uma vez que o sistema de cristalização do paracetamol em estudo neste trabalho é particularmente desafiante devido à conjugação dos efeitos de forte agregação, fragilidade dos cristais e polimorfismo que esta substância apresenta.

8.1 Objectivos Realizados

No decorrer deste trabalho foram cumpridos os seguintes objetivos:

- Estudo das variáveis processuais que afetam as etapas de nucleação e crescimento dos cristais de paracetamol num cristalizador do tipo tanque agitado e num novo mesoreator de fluxo oscilatório, em regime “batch”;
- Estudo das variáveis processuais que afetam as etapas de nucleação e crescimento dos cristais de paracetamol num novo mesoreator de fluxo oscilatório, em regime contínuo;
- Aplicação do novo mesoreator no controlo da qualidade e tamanho dos cristais de paracetamol com o intuito de produzir partículas de tamanho inalável.

8.2 Limitações e Trabalho Futuro

Os ensaios realizados no âmbito desta dissertação oferecem resultados limitados no que diz respeito à etapa de crescimento dos cristais de paracetamol. A monitorização da concentração de soluto ao longo do tempo nos ensaios “batch” e ao longo do reator nos ensaios contínuos, ou a realização de ensaios de crescimento com sementeira, poderiam indicar resultados mais conclusivos, o que é aconselhável em trabalhos futuros.

O problema de escoamento do mesoreator em ensaios contínuos constitui a maior das suas limitações, pelo que se recomenda o aumento da largura das suas constricções. Este procedimento poderá resultar, contudo, numa perda da eficiência de mistura, pelo que deve ser levado a cabo um estudo de otimização e compromisso das duas variáveis.

No que diz respeito à medição manual do tamanho das partículas, não é a forma mais reprodutível de obter a distribuição de tamanhos. É por isso aconselhável que se recorra a uma ferramenta automática de análise de imagem, alterando, contudo, o meio de dispersão dos cristais para uma solução que iniba a agregação das partículas, como por exemplo uma solução saturada de paracetamol em isopropanol.

9 Referências

- [1] J. M. Coulson and J. F. Richardson, "Chapter 15 - Crystallisation," in *Chemical Engineering*, 5th ed., Butterworth-Heinemann, Ed. 2013, p. 84.
- [2] A. Saleemi, "Strategic feedback control of pharmaceutical crystallization systems," Loughborough University, 2011.
- [3] A. Haan and H. Bosch, *Industrial Separation Processes: Fundamentals*. Walter de Gruyter, 2013.
- [4] S. Lawton, G. Steele, P. Shering, L. Zhao, I. Laird, and X. W. Ni, "Continuous crystallization of pharmaceuticals using a continuous oscillatory baffled crystallizer," *Org. Process Res. Dev.*, vol. 13, no. 6, pp. 1357-1363, 2009.
- [5] F. Castro, A. Ferreira, F. Rocha, and A. Teixeira, "Precipitation of Hydroxyapatite at 37 °C in a Meso Oscillatory Flow Reactor Operated in Batch at Constant Power Density," *AIChE*, 2013.
- [6] C. M. Chew, R. I. Ristic, R. D. Dennehy, and J. J. De Yoreo, "Crystallization of paracetamol under oscillatory flow mixing conditions," *Cryst. Growth Des.*, vol. 4, pp. 1045-1052, 2004.
- [7] C. Carlos, "Preparações para inalação. Avaliação aerodinâmica das partículas finas.," Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 2002.
- [8] A. M. Schwartz, "Chapter 01 - Solutions and solution properties," in *Handbook of Industrial Crystallization*, vol. 7, 2002, pp. 1-31.
- [9] E. Cavalcante, "Preparação, caracterização e propriedades elétricas de monocristais de hexafluoreto de fósforo e potássio," Universidade de São Paulo, 1987.
- [10] J. W. Mullin, *Crystallization*. 2001.
- [11] R. Ginde, "Chapter 02 - Crystals, crystal growth, and nucleation," in *Handbook of Industrial Crystallization*, no. 100, 2002, pp. 33-65.
- [12] A. Hernandes, "Crescimento, caracterização e aplicação de monocristais de TGS em detetores de radiação na região do infravermelho," Universidade de São Paulo, 1988.
- [13] A. Ferreira, "Caracterização fenomenológica dos processos de transferência de impurezas para os cristais," 2008.
- [14] M. Perez, "Gibbs-Thomson effects in phase transformations," *Scr. Mater.*, vol. 52, pp. 709-712, 2005.
- [15] M. Volmer, *Kinetics of Phase Formation*, vol. 4. 1939.
- [16] P. Mantelatto, "Estudo do processo de cristalização de soluções impuras de sacarose de cana-de-açúcar por resfriamento," Universidade Federal de São Carlos, 2005.
- [17] A. Mersmann, *Crystallization Technology Handbook*, vol. 13. 1995.

- [18] R. Malagoni, “Cristalização de ácido cítrico em leito vibrado,” Universidade Federal de Uberlândia, 2010.
- [19] L. Matos, “Projeto e estudos preliminares de modelagem de um reator oscilatório para produção de biodiesel,” Universidade Federal do Ceará, 2008.
- [20] F. Castro, “Process Intensification for the production of hydroxyapatite nanoparticles,” Universidade do Minho, 2013.
- [21] A. Ferreira, J. A. Teixeira, and F. Rocha, “O₂ mass transfer in an oscillatory flow reactor provided with smooth periodic constrictions. Individual characterization of k_L and a,” *Chem. Eng. J.*, vol. 262, pp. 499-508, 2015.
- [22] F. Ellis, “Paracetamol - a curriculum resource,” *R. Soc. Chem.*, pp. 5-7, 2002.
- [23] C. Sudha, P. Parimaladevi, and K. Srinivasan, “A novel method for the separation of mono and ortho polymorphs of paracetamol in gel matrix,” *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 47, pp. 150-155, 2014.
- [24] C. Sudha and K. Srinivasan, “Supersaturation dependent nucleation control and separation of mono, ortho and unstable polymorphs of paracetamol by swift cooling crystallization technique,” *CrystEngComm*, pp. 1914-1921, 2013.
- [25] D. W. Griffin, D. a. Mellichamp, and M. F. Doherty, “Reducing the mean size of API crystals by continuous manufacturing with product classification and recycle,” *Chem. Eng. Sci.*, vol. 65, no. 21, pp. 5770-5780, 2010.
- [26] N. M. Reis, Z. K. Liu, C. M. Reis, and M. R. Mackley, “Hydroxypropyl methylcellulose as a novel tool for isothermal solution crystallization of micronized paracetamol,” *Cryst. Growth Des.*, vol. 14, no. Cm, pp. 3191-3198, 2014.
- [27] K. R. Vandana, Y. Prasanna Raju, V. Harini Chowdary, M. Sushma, and N. Vijay Kumar, “An overview on in situ micronization technique - An emerging novel concept in advanced drug delivery,” *Saudi Pharm. J.*, vol. 22, no. 4, pp. 283-289, 2013.
- [28] O. Söhnel and J. Garside, “Precipitation: basic principles and industrial applications,” p. 400, 1992.
- [29] C. T. Óciardhá, N. a. Mitchell, K. W. Hutton, and P. J. Frawley, “Determination of the crystal growth rate of paracetamol as a function of solvent composition,” *Ind. Eng. Chem. Res.*, vol. 51, pp. 4731-4740, 2012.
- [30] N. Reis, A. A. Vicente, J. A. Teixeira, and M. R. Mackley, “Residence times and mixing of a novel continuous oscillatory flow screening reactor,” *Chem. Eng. Sci.*, vol. 59, no. 22-23, pp. 4967-4974, 2004.
- [31] K. a. Berglund, “Chapter 04 - Analysis and measurement of crystallization utilizing the population balance,” in *Handbook of Industrial Crystallization*, no. L, 2002, pp. 101-113.
- [32] C. J. Brown and X.-W. Ni, “Determination of metastable zone width, mean particle size and detectable number density using video imaging in an oscillatory baffled crystallizer,” *CrystEngComm*, vol. 14, no. 8, p. 2944, 2012.

- [33] N. a. Mitchell, C. T. Óciardhá, and P. J. Frawley, "Estimation of the growth kinetics for the cooling crystallisation of paracetamol and ethanol solutions," *J. Cryst. Growth*, vol. 328, pp. 39-49, 2011.
- [34] R. a. Granberg and Å. C. Rasmuson, "Solubility of paracetamol in pure solvents," *J. Chem. Eng. Data*, vol. 44, pp. 1391-1395, 1999.

Anexo 1 Curva de solubilidade

Na Tabela A1.1 apresenta-se o limite de solubilidade do paracetamol em água, C^s , obtido a diferentes temperaturas por Granberg et al. [34]. Na Figura A1.1 representa-se a curva de ajuste aos dados da Tabela A1.1.

Assim, usou-se neste trabalho a seguinte equação de ajuste para calcular o limite de solubilidade do paracetamol em água em função da temperatura:

$$C^s = 7,1033 \exp(0,0295 \times T) \quad (\text{A1.1})$$

onde C^s tem unidades de gramas de paracetamol por quilograma de água (g/kg) e T tem unidades de °C.

Tabela A1.1 - Limite de solubilidade do paracetamol em água a diferentes temperaturas [34].

T (°C)	C^s (g/kg)
0	7,21
5	8,21
10	9,44
15	10,97
20	12,78
25	14,90
30	17,39

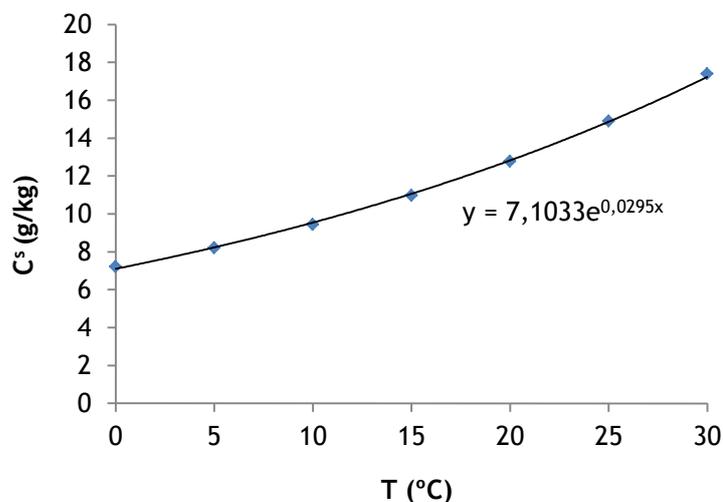


Figura A1.1 - Curva de ajuste aos limites de solubilidade da Tabela A1.1.

Anexo 2 Perfis de temperaturas no mesoreator

Tabela A2.1 - Experiências realizadas no mesoreator em regime contínuo. $T_{entrada}$ e $T_{saída}$ são as temperaturas de entradas e saída do fluido no mesoreator, respetivamente.

	C_i (g/kg)	T (°C)	Q (ml/min)	$T_{entrada}$ (°C)	$T_{saída}$ (°C)
Ensaio 1	36,14	25	5	41,0	27,0
Ensaio 2	36,14	25	9	45,0	26,5
Ensaio 3	30,68	10	9	33,5	15,0
Ensaio 4	41,70	25	11	53,0	26,5
Ensaio 5	36,24	10	11	45,0	14,2

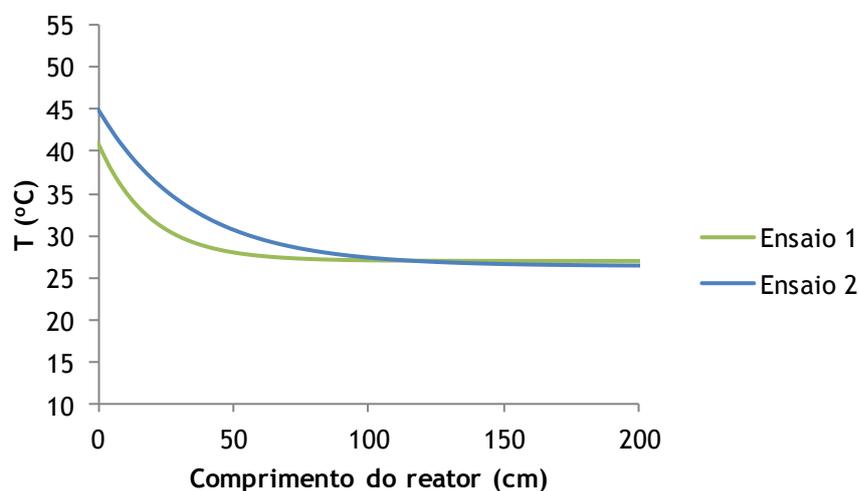


Figura A2.1 - Perfis de temperatura no mesoreator nos ensaios 1 e 2 da Tabela A2.1.

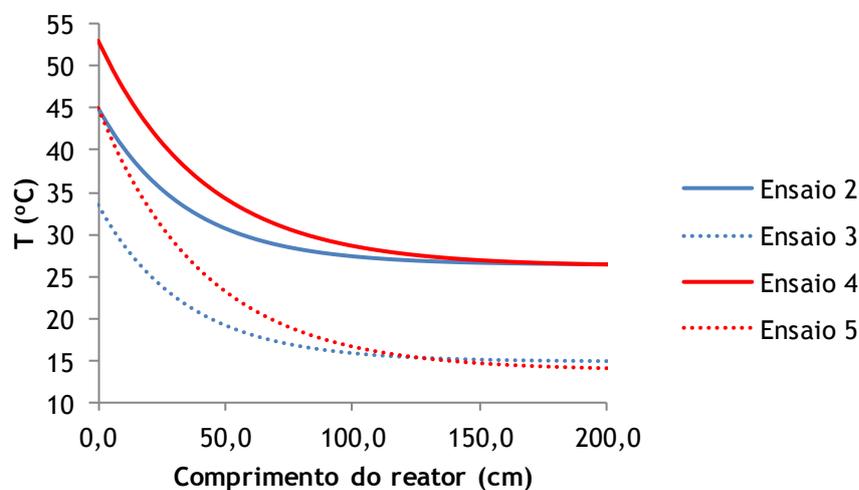


Figura A2.2 - Perfis de temperatura no mesoreator nos ensaios 2, 3, 4 e 5 da Tabela A2.1.