

**Instituto de Pesquisas Tecnológicas do Estado de São Paulo**

**José Antonio Pires do Prado**

**CRISTALIZAÇÃO DE ÁCIDO ACETILSALÍCÍLICO DISSOLVIDO EM  
ÁCIDO ACÉTICO POR RESFRIAMENTO EM BATELADA  
COM APLICAÇÃO DE ULTRA-SOM**

**São Paulo  
2007**

Ficha Catalográfica  
Elaborada pelo Departamento de Acervo e Informação Tecnológica – DAIT  
do Instituto de Pesquisas Tecnológicas do Estado de São Paulo - IPT

P896c Prado, José Antonio Pires do  
**Cristalização de ácido acetilsalicílico dissolvido em ácido acético por resfriamento em batelada com aplicação de ultra-som. / José Antonio Pires do Prado. São Paulo, 2007.**  
**39p.**

Dissertação (Mestrado em Processos Industriais) - Instituto de Pesquisas Tecnológicas do Estado de São Paulo. Área de concentração: Desenvolvimento e Otimização de Processos Industriais.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo M. Seckler

1. Cristalização 2. Ácido acetilsalicílico 3. Ácido acético 4. Sonocristalização 5. Resfriamento em batelada 6. Ultra-som 7. Tese I. Instituto de Pesquisas Tecnológicas do Estado de São Paulo. Coordenadoria de Ensino II. Título

José Antonio Pires do Prado

CRISTALIZAÇÃO DE ÁCIDO ACETILSALÍCÍLICO DISSOLVIDO EM ÁCIDO  
ACÉTICO POR RESFRIAMENTO EM BATELADA  
COM APLICAÇÃO DE ULTRA-SOM.

Dissertação de Mestrado apresentada ao  
Instituto de Pesquisas Tecnológicas do  
Estado de São Paulo IPT, como parte dos  
requisitos para a obtenção do título de  
Mestre em Processos Industriais

Data da aprovação \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

---

Prof. Orientador Dr. Marcelo M. Seckler  
IPT – Instituto de Pesquisas Tecnológicas do  
Estado de São Paulo

Membros da Banca Examinadora:

Prof.Dr. Marcelo M. Seckler (Orientador)  
IPT- Instituto de Pesquisas Tecnológicas do Estado de São Paulo

Prof.Dr. José Alberto Domingues Rodrigues (Membro)  
Escola de Engenharia Mauá

Prof.Dr. Marco Giulietti (Membro)  
IPT- Instituto de Pesquisas Tecnológicas do Estado de São Paulo

**José Antonio Pires do Prado**

**CRISTALIZAÇÃO DE ÁCIDO ACETILSALÍCÍLICO  
DISSOLVIDO EM ÁCIDO ACÉTICO POR  
RESFRIAMENTO EM BATELADA  
COM APLICAÇÃO DE ULTRA-SOM**

José Antonio Pires do Prado

CRISTALIZAÇÃO DE ÁCIDO ACETILSALÍCÍLICO DISSOLVIDO EM  
ÁCIDO ACÉTICO POR RESFRIAMENTO EM BATELADA  
COM APLICAÇÃO DE ULTRA-SOM

Dissertação de Mestrado apresentada ao  
Instituto de Pesquisas Tecnológicas do  
Estado de São Paulo - IPT, como parte dos  
requisitos para a obtenção do título de  
Mestre em Processos Industriais

Área de concentração: Desenvolvimento e  
Otimização de Processos Industriais.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo M. Seckler

São Paulo  
Novembro/2007

Para  
José, Ana, João e Pedro

### **Agradecimentos**

Aos Professores Marcelo M. Seckler e Marco Giulietti, cujos conhecimentos teóricos e práticos da matéria, aliados ao tempo que ambos dispuseram com paciência e dedicação às inúmeras questões e dúvidas que lhes foram apresentadas, tornaram possível a escolha do tema e do desenvolvimento da presente Dissertação de Mestrado, os meus sinceros agradecimentos.

Para os experimentos cujos laboratórios, equipamentos, reagentes, soluções e as instalações auxiliares foram disponibilizados pelo IPT, contei com o precioso auxílio e a participação da estagiária Vivianne B. Lucio, a qual agradeço a dedicação e o esforço.

## RESUMO

Foi investigada experimentalmente a cristalização de ácido acetilsalicílico em ácido acético em escala de laboratório, em regime de batelada com e sem a inserção de sonda de ultra-som contínuo diretamente na solução. Para diversas concentrações da solução foram levantadas a curva de solubilidade e a largura da zona metaestável. Os cristais resultantes de cada experimento foram caracterizados quanto a tamanho, forma e distribuição granulométrica. Observou-se uma diminuição da largura metaestável e a formação de cristais de tamanhos menores e mais uniformes quando a cristalização da solução é submetida ao ultra-som. Observações por microscopia ótica mostraram que o ultra-som também diminuiu o grau de agregação dos cristais.

Palavras-chave: sono cristalização; ácido acetilsalicílico; largura da zona metaestável.

## ABSTRACT

Batch cooling crystallization of acetylsalicylic acid from acetic acid solutions was conducted on a laboratory scale both in the absence and presence of ultrasound. Ultrasound was continuously applied by means of an ultrasonic probe directly immersed into the solution. The solubility and the metastable zone width were determined for varying solution concentrations. It was found that ultrasound reduced the width of the metastable zone and resulted in smaller sized particles with narrower size distributions. Observation of the particles by optical microscopy shows that ultrasound resulted in less aggregated particles.

Keywords: sonocrystallization; acetylsalicylic acid; metastable zone width.



## Lista de Ilustrações

Figura 1	Curva de solubilidade e zona metaestável	5
Figura 2	Distribuição do tamanho dos cristais na cristalização ultrasônica de ácido dodecandioico	10
Figura 3	Foto da montagem em laboratório	15
Figura 4	Solubilidade e largura da zona metaestável	20
Figura 5	Largura da zona metaestável com e sem ultra-som em função da temperatura	20
Figura 6	Médias de distribuição de partículas com e sem ultra-som em Função da concentração	21
Figura 7	Taxa de aquecimento típica	22
Figura 8	Distribuição do tamanho de partículas com ultra-som, concentração de 300g/L	22
Figura 9	Distribuição do tamanho de partículas sem ultra-som, concentração de 300g/L	23
Figura 10	Distribuição do tamanho de partículas com ultra-som, concentração de 167,5g/L	24
Figura 11	Distribuição do tamanho de partículas sem ultra-som, concentração de 167,5g/L	25
Figura 12	Distribuição do tamanho de partículas com ultra-som, concentração de 200g/L	26
Figura 13	Distribuição do tamanho de partículas sem ultra-som, concentração de 200g/L	27
Figura 14	Distribuição do tamanho de partículas com ultra-som, concentração de 751g/L	28
Figura 15	Distribuição do tamanho de partículas sem ultra-som, concentração de 751g/L	29

## **Lista de Tabelas**

Tabela 1	Ultrasonic crystallization of sugars from aqueous solutions	9
Tabela 2	Solubilidade e temperaturas metaestáveis com e sem ultra-som	17
Tabela 3	Distribuição dos diâmetros médios das partículas	18

## Sumário

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2. OBJETIVO</b> .....	3
<b>3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	4
3.1. Ácido acetilsalicílico .....	4
3.2. Cristalização .....	4
3.2.1. Saturação e Supersaturação .....	4
3.2.2. Zona metaestável e limite metaestável.....	5
3.2.3. Medida da concentração na solução .....	5
3.2.4. Cristalização por resfriamento .....	6
3.3. O ultra-som .....	6
3.4. O ultra-som nos processos químicos – a sonoquímica .....	7
3.5. Aplicação do ultra-som na cristalização de soluções.....	8
<b>4. METODOLOGIA</b> .....	13
4.1. Procedimento Experimental.....	13
4.2. Equipamentos.....	14
4.3. Ensaios.....	16
<b>5. RESULTADOS</b> .....	17
<b>6. ANÁLISE DOS RESULTADOS</b> .....	19
<b>7. CONCLUSÕES E SUGESTÕES PARA PRÓXIMOS TRABALHOS</b> .....	30
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	31

## 1. INTRODUÇÃO

O ultra-som pode ser considerado como uma maneira notável de introduzir-se energia em um sistema sem o uso de produtos químicos (MASON, 1999). Esta propriedade, que pode associar-se ao melhor controle do meio ambiente, tem conferido cada vez maior aplicabilidade ao uso do ultra-som nos processos químicos de transferência de massa, degasificação e cristalização.

A disponibilidade de equipamentos robustos e de grande escala é um ponto crítico para o estabelecimento da viabilidade desta tecnologia para o uso industrial (RUECROFT et al, 2005).

O processador ultrasônico converte a freqüência de 60 HZ da alimentação de energia a 150 V-CA, para 20 kHz. Esta energia de alta freqüência é transmitida a um transdutor piezoelétrico dentro do conversor, onde é transformado em vibrações mecânicas.

As vibrações do conversor são intensificadas pela sonda, criando ondas de pressão na solução. Esta ação forma milhões de bolhas microscópicas que se expandem durante a pressão negativa do movimento e implodem com a pressão positiva. Este fenômeno da cavitação produz a potente ação de cisalhamento a partir da sonda ultrasônica, e causa uma intensa agitação nas moléculas de solução.

O consumo de energia necessário para a aplicação de equipamento de ultra-som de freqüências de 20 KHZ a 2 MHZ justifica-se pelas melhorias substanciais na qualidade do produto final.

Cristalização é a conversão de uma substância de um estado gasoso, líquido ou sólido amorfo em um estado cristalino (MERSMANN, 1995).

Grandes quantidades de substâncias cristalinas são produzidas comercialmente. Principalmente os produtos provenientes da indústria farmacêutica, orgânica fina e de pigmentos possuem alto valor agregado (MULLIN, 1988).

Os recentes estudos sobre a cristalização de moléculas orgânicas induzida por ultra-som de alta potência, os efeitos na nucleação e no crescimento dos cristais e a manipulação destes efeitos através da variação e do controle do regime de insonação têm aberto um fértil campo de desenvolvimento de processos que possam ser aplicados em escala industrial. Uma melhoria do desempenho, da controlabilidade e da qualidade do produto cristalizado pode ser alcançada através da sonocristalização. Tal melhoria de qualidade é representada quase sempre pela melhor distribuição do tamanho dos cristais (CSD), melhor controle morfológico, eliminação de impurezas nos cristais, obtenção de partículas menores e eliminação da necessidade de adição de cristais sementes.

A literatura tem indicado a melhoria da qualidade e do controle dos processos de cristalização de compostos orgânicos de pequeno ou médio peso molecular, induzidos por ultra-som.

Os contínuos desenvolvimentos pela indústria farmacêutica demonstram a aplicabilidade da tecnologia na obtenção de produtos com grande valor agregado, como por exemplo na paroxetina (anti-depressivo), aspartame e aminoácidos, fenoterol (preparo de remédios inaláveis), isocretinoma (ACCUTANE) e inúmeros outros.

Os desenvolvimentos apontam que a tecnologia de sonocristalização poderá ser incrementada para a obtenção de melhores resultados na morfologia, na estrutura e na qualidade dos produtos cristalizados e a aplicação de equipamentos cada vez mais aperfeiçoados e o uso de controle de processos e de medição "on-line", deverão propiciar uma imensa gama de produtos úteis e de potencial de comercialização.

O presente estudo busca verificar a influência da aplicação do ultra-som na cristalização em soluções, tendo como objeto de estudo soluções de Ácido Acetilsalicílico em Ácido Acético, em cristalização por resfriamento em batelada em escala de laboratório, com a aplicação de sonda ultra-sônica no meio reacional.

O processo de cristalização será abordado a partir dos conceitos fundamentais da solubilidade (MULLIN, 1988), da largura da zona metaestável e das características do fenômeno da cavitação, indutor da nucleação.

## **2. OBJETIVO**

O objetivo do presente trabalho é avaliar a influência da aplicação contínua de ultra-som na cristalização em soluções, tendo como modelo o sistema de Ácido Acetilsalicílico em Ácido Acético, em cristalização por resfriamento em batelada, com a aplicação direta de sonda ultrasônica no meio reacional.

### 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1. ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

O ácido acetilsalicílico,  $C_9H_8O_4$ , é um fármaco sintético preparado industrialmente pela reação de anidrido acético com ácido salicílico.

É extensivamente usado como antipirético, analgésico, agente anti-inflamatório, tem efeito anti-reumático e propriedades antitrombose e anticoagulante.

É comercializado como produto de consumo com o nome de Aspirina pela Bayer e como produto granel pela Rhodine (Ullmann,2002).

#### 3.2. CRISTALIZAÇÃO

##### 3.2.1. Saturação e Supersaturação

Uma solução saturada é uma solução que está em equilíbrio termodinâmico com a fase sólida de seu soluto em uma temperatura especificada. Quando a solução contém mais soluto dissolvido do que aquele valor do equilíbrio ela é dita supersaturada (ULLMANN, 1988).

O grau da supersaturação pode ser expresso pela diferença de concentração  $\Delta C$ :

$$\Delta C = C - C^*$$

Onde  $C$  = concentração da solução, g soluto / L solvente

$C^*$  = concentração da saturação

Outras expressões são adotadas para as adimensionais:

$$S = C / C^*$$

Onde  $S$  = relação de supersaturação

$$E \quad G = \Delta C / C^* = S - 1$$

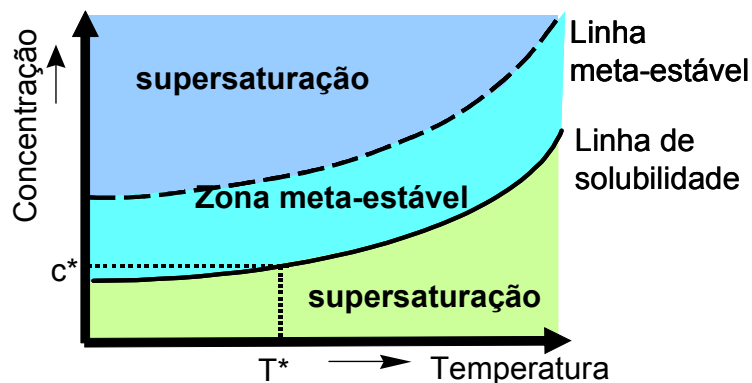
onde  $G$  = supersaturação relativa

A supersaturação é a força motriz da cristalização.

Assim, para se promover a cristalização, aplica-se uma ação externa para modificar o estado da solução de sub-saturado para supersaturado.

### 3.2.2. Zona metaestável e limite metaestável

O diagrama de fases a pressão constante (Figura 1) é dividido pela curva de solubilidade em duas regiões, uma onde a solução está sub-saturada e outra supersaturada. Esta segunda região divide-se por sua vez em duas sub-regiões. A região de supersaturações baixas é denominada de zona meta-estável. Aí não há formação espontânea de novos cristais a partir de uma solução límpida, mas cristais existentes crescem e geram novos cristais pelo mecanismo de nucleação secundária. Quando a supersaturação atinge o assim chamado limite meta-estável, novos cristais são formados espontaneamente a partir de uma solução límpida, isto é, ocorre nucleação primária. Na prática, os sistemas de cristalização nunca excedem substancialmente o limite meta-estável, pois os núcleos primários gerados resultam em rápida cristalização, que reduz a supersaturação novamente para valores dentro da região meta-estável. Assim sendo, em qualquer processo de cristalização, a solução experimenta um histórico de concentrações e temperaturas que se situam dentro da zona meta-estável.



**Figura 1:** Curva de solubilidade e zona metaestável

Fonte: Elaboração própria a partir de MULLIN, 1988.

Os limites da metaestabilidade definem as condições de operação aceitáveis para a minimização da nucleação sem controle e incrustação nas superfícies de troca térmica (MULLIN, 1988).

### 3.2.3. Medida da concentração na solução

A concentração da solução pode ser determinada diretamente por análise química ou indiretamente através da medida de propriedades que sejam funções da concentração como:

- densidade



- viscosidade
- índice de refração
- condutividade elétrica

Em cristalização industrial, para a qual as condições de temperatura e de alimentação não podem ser controladas com precisão, métodos robustos para medir supersaturação devem ser empregados (MULLIN, 1972).

#### **3.2.4. Cristalização por resfriamento**

Quando a solubilidade da substância a ser cristalizada é função da temperatura a cristalização por resfriamento pode ser adequada.

No método simples resfria-se a solução saturada a uma taxa constante de resfriamento e obtém-se um produto com uma larga distribuição de tamanhos, configurando um produto de baixa qualidade (normalmente). É preferível manter a taxa de resfriamento de forma tal que a supersaturação permaneça praticamente constante durante o período de resfriamento (MERSMANN, 1995).

### **3.3. O ULTRA-SOM**

A tecnologia de ultra-som esteve disponível por muitos anos para pesquisa e diagnóstico, mas sua recente aplicação nos processos químicos deu a possibilidade de equipamentos de ultra-som de potência para aplicação industrial em escalas relevantes.

O ultra-som de diagnóstico opera com frequências próximas a 1 MHz e procura minimizar a energia distribuída e o distúrbio cavitacional no meio sob exame.

Já o ultra-som de potência, opera em baixas frequências em torno de 20 KHz, com alta densidade de energia de aproximadamente 75 W.L-1.

A cavitação acústica é responsável por sonoquímica e sonoluminescência (SUSLICK 1999).

O Colapso das bolhas em líquidos resulta numa enorme concentração de energia gerada pela conversão de energia cinética do movimento do líquido em calor no interior da bolha.

As altas temperaturas e pressões locais, combinadas com extraordinários rápidos resfriamentos, provêm condições únicas para controlar reações químicas sob condições extremas.

RUECROFT et al (2005) relatam que Rayleigh em 1917 descreveu um modelo matemático para o colapso de cavidades em

líquidos incompressíveis que prevê altas temperaturas e altas pressões locais.

Em 1927, RICHARDS e LOOMIS reportaram no Journal of the American Chemical Society o clássico estudo dos efeitos das ondas sonoras de alta frequência numa variedade de soluções, sólidos e líquidos. Apesar da diversidade dos efeitos químicos causados pelas ondas ultrasônicas constatados pelos autores, a pesquisa do assunto desde então foi esparsa e irregular durante décadas.

RUECROFT et al (2005) relatam que o fenômeno da cavitação foi melhor estudado nas décadas de 50 e 60, culminando em entendimento relativamente detalhado por Neppinas e Flynn. A formação de ondas ultrasônicas caracterizadas por uma frequência mínima de 16 KHz resulta em movimento rápido de fluido por compressão e rarefação, as ondas geradas dão origem à cavitação, formação e colapso de microbolhas. O colapso de bolhas em um campo de cavitação produz regiões com temperaturas de 5000K e pressões de 1000 atm com taxas de aquecimento e resfriamento acima de  $10^6 \text{ Ks}^{-1}$  (SUSLICK 1999). Em cavitação em uma bolha singela as condições podem ser ainda mais extremas. Em resumo, o efeito do ultra-som é a geração de extremas e pontuais temperaturas e pressões que em geral facilitam e aceleram reações químicas.

### **3.4. O ULTRA-SOM NOS PROCESSOS QUÍMICOS - A SONOQUÍMICA**

A Sonoquímica é o uso do ultra-som para aumentar ou alterar reações químicas e ocorre quando o ultra-som induz reais efeitos químicos no sistema reacional, por exemplo, pela formação de radicais livres que aceleram a reação (THOMPSON 1999).

O ultra-som pode ter outros efeitos mecânicos na reação aumentando e renovando a superfície de contato entre os reagentes ou catalisadores e acelerando a dissolução.

O ultra-som de potência tem sido usado em uma grande variedade de processos químicos com aplicações reportadas em limpeza, esterilização, flotação, secagem, degaseificação, emulsificação, dissolução, extração, cristalização e mais recentemente como estimulador de reações químicas (MASON 1999). Outra recente e promissora aplicação vem minimizar a produção de dejetos com tecnologias ambientalmente mais limpas.

O equipamento de ultra-som de potência pode também ser operado remotamente com aplicação desejável nos processos contidos em ambiente estéreis.

Os efeitos químicos do ultra-som (SUSLICK 1998) não derivam de uma ligação direta do campo acústico com as espécies químicas em um nível molecular. A sonoquímica e seus efeitos vêm

da cavitação acústica, a formação, crescimento e colapso implosivo de bolhas em líquidos irradiados com ultra-som de alta intensidade.

### **3.5. APLICAÇÃO DO ULTRA-SOM NA CRISTALIZAÇÃO DE SOLUÇÕES**

A primeira aplicação de ultra-som em cristalização registrada é a de RICHARDS e LOOMIS em 1927.

Durante o período de 1950-1970 houve um considerável trabalho de pesquisa em laboratório para aplicações em pequena escala desenvolvido principalmente na União Soviética. Na última década as pesquisas foram retomadas em escala considerável e é provável que estes *gaps* devam-se as dificuldades na implementação viável dos equipamentos disponíveis em cada época.

Assim sendo, os conceitos dos processos com ultra-som não são novos, é nova a tecnologia para usá-los e a aplicabilidade à produtos de alto valor agregado e de alto custo de fabricação. Este é o caso de diversos produtos de cristalização.

A cristalização tem sido usada para a isolação de drogas ativas no estágio final da rota de síntese. Potencialmente combina a purificação do produto e consolidação em uma forma sólida conveniente e um bem projetado processo, operado eficientemente produzirá um produto com a forma e a distribuição dos cristais especificados. Na prática, entretanto, as especificações ideais nem sempre são alcançados e as substancias farmacêuticas ativas estão entre as mais difíceis de cristalizarem eficientemente. A força-motriz necessária para a nucleação e cristalização representada por altas supersaturações nem sempre oferece bons resultados com a formação de cristais em distribuições não desejadas e de tamanhos e formas não projetadas, pelo fato do processo dar-se de forma rápida e descontrolada.

McCAUSLAND e CAINS (2002) concluíram que a aplicação do ultra-som de potência nos processos de cristalização tem demonstrado seu potencial para modificar e melhorar produtos em termos de distribuição dos cristais, pureza e morfologia. A cavitação induzida acusticamente é particularmente efetiva como indutora da nucleação e de ótimos resultados na reprodutibilidade do processo. A sononucleação pode ainda prescindir de adição de cristais-semente com vantagens na aplicação de processos contínuos. Segundo McCAUSLAND e CAINS (2002) um curto surto de ultra-som, com densidade acima do limite cavitacional, induz a nucleação em níveis significativamente mais baixos de supersaturação.

Em uma cristalização de hexaacetato de sorbitol com metanol, o surto de ultra-som reduziu a zona metaestável de 7 K para 3,5 K

e propiciou um produto de maiores e mais regulares (na forma) cristais. Também em uma série de açúcares cristalizados a partir de soluções aquosas substanciais reduções de largura de zona metaestável foram notados:

**Tabela 1:** Ultrasonic crystallization of sugars from aqueous solutions

Table 1: Ultrasonic crystallization of sugars from aqueous solutions.  
Saturated solutions prepared at 50°C and cooled at 2 °C.min<sup>-1</sup>.

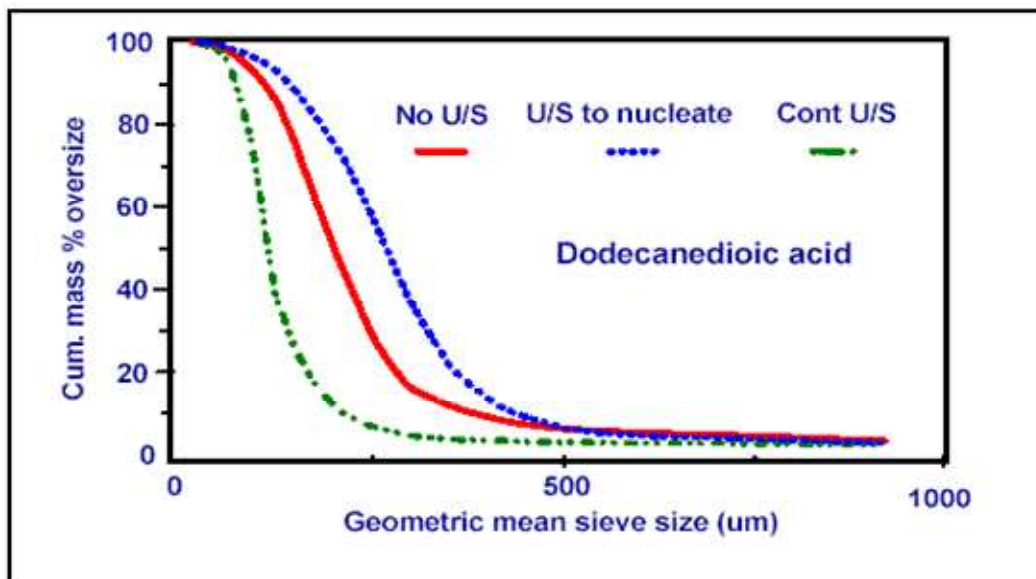
Solute.	Quantity dissolved in 10ml water (g)	Insonation conditions.	Temp. (°C) at which solid appeared.
D-sucrose	18	No ultrasound (control).	< 40
		Continuous insonation from start.	47
D-lactose	5.5	No ultrasound (control).	41
		Continuous insonation from start.	43
D-maltose	13	No ultrasound (control).	< 20*
		Continuous insonation from start.	40
D-cellubiose	2.0	No ultrasound (control).	< 20*
		Continuous insonation from start.	42
D-xylose	25	No ultrasound (control).	36
		Insonated for 2 min starting at 46°C	43
		Continuous insonation from start.	46

\*Solution cooled to 20°C with no solid appearing.

Fonte: McCAUSLAND e CAINS, 2002, p. 11.

Uma contínua aplicação do ultra-som vai induzir a continuidade de nucleação e resulta em cristais menores do que os obtidos sem a insonação.

A figura abaixo compara as distribuições de tamanho cumulativos da cristalização do ácido dodecandioico com metanol, com ultra-som contínuo, um surto rápido e sem insonação.



**Figura 2:** Distribuição do tamanho dos cristais na cristalização ultrasônica de ácido dodecandioico

Fonte: McCAUSLAND e CAINS, 2002, p. 12.

O exemplo da figura, onde grandes ou pequenos cristais foram produzidos sob diferentes condições de insonação, ilustra os casos extremos que definem as opções possíveis: produtos de tamanho intermediário podem ser produzidos por padrões alternativos de insonação, tanto com simples aplicação de duração fixa ou com pulsos.

O interesse nestes produtos intensificou a aplicação do ultrassom na cristalização, na indústria farmacêutica e de química devido à especificidade dos efeitos e a necessidade de se preparar e purificar complexos produtos químicos dentro de padrões exatos (RUECROFT et al 2005).

As possibilidades de *scale-up* e de melhoria na qualidade dos cristais vem sendo pesquisada com grande intensidade nos últimos 10 anos, com novas aplicações, direções e desenvolvimentos identificados.

MARTINEZ et al (1999) verificaram que a radiação ultrasônica promoveu a homogeneidade nos tamanhos dos cristais, geralmente reduzindo a incrustação. A aplicação do ultra-som no processo aumentou a taxa de nucleação e diminuiu levemente a taxa de crescimento dos cristais resultando na menor deposição de

materiais parafínicos nas linhas de transporte de petróleo, reduzindo os custos de manutenção dos oleodutos.

RUECROFT et al (2005) relatam que Guo et al (2005) verificaram a influência do ultra-som na cristalização com anti-solvente de ROXITHROMYCINA. Seu efeito na nucleação primária foi obtido medindo-se os tempos de indução e largura da zona metaestável. Concluiu-se que o ultra-som reduziu o tempo de indução da nucleação primária aumentou a taxa de nucleação e o coeficiente de difusão e tornou o produto mais homogêneo.

Ainda RUECROFT et al (2005) relatam que Li et al (2003) reportaram que cristais menores são obtidos com longo período de irradiação ultrasônica e cristais maiores são obtidos com curtos períodos.

RUECROFT et al (2005) verificaram a aplicação do ultra-som na cristalização de moléculas orgânicas e a sua aplicabilidade em escala industrial.

ANDERSON et al (1995) patenteou (USA) um processo de cristalização de ácido adípico usando ultra-som de baixa intensidade durante a cristalização que resulta num produto mais puro.

Verifica-se que a disponibilidade de equipamentos robustos e de grande escala é um ponto importante para o estabelecimento da viabilidade desta tecnologia para o uso industrial, associado aos altos custos de implantação, do controle dos processos e da energia dispendida nos processos.

O alto valor agregado tem compensado estes custos para alguns produtos da indústria farmacêutica.

MYASAKA et al (2006 a) investigaram o efeito da irradiação ultrasônica no número de cristais formado em um processo de cristalização de Ácido Acetilsalicílico e a controlabilidade do produto final através do número de núcleos primários. O crescimento dos cristais de AAS foi observado e foi constatado que a energia ultrasônica pode controlar a nucleação primária e também aperfeiçoar a forma dos cristais.

MYASAKA et al (2006 b) procederam investigando que a irradiação ultrasônica inibe ou ativa a nucleação primária em vários graus de supersaturação. Verificaram a dependência entre o número dos núcleos e o tamanho dos cristais. Propuseram um critério de correlação na determinação do efeito da irradiação ultrasônica na nucleação primária.

Os trabalhos de MIAZAKA revelam que a aplicação do ultra-som para o AAS resulta numa substancial alteração do processo de cristalização.

No entanto, o estudo não foi realizado em condições que permitissem um rendimento mássico compatível com a produção industrial deste composto.

Por isso, neste trabalho o estudo será estendido para condições próximas da industrial. Será investigada a cristalização em batelada, por resfriamento, empregando ácido acético como solvente.

A qualidade do produto será avaliada a partir da forma e distribuição granulométrica do produto na ausência e presença do ultra-som.

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1. Procedimento Experimental**

Foram realizados ensaios de cristalização por resfriamento em batelada de ácido acetilsalicílico em solução de ácido acético, em escala de laboratório, com e sem a introdução de sonda ultrasônica no meio reacional.

O reator de vidro cilíndrico vertical encamisado foi conectado ao banho termostático, previamente enchido com água até o nível indicado. O reator foi colocado sobre uma chapa com indutor eletromagnético para mover o agitador magnético inserido na solução.

Um volume de 40 ml de ácido acético glacial marca ANIDROL ( $C_2H_4O_2$ ) e uma massa de ácido acetilsalicílico marca ANIDROL ( $C_9H_8O_4$ ) foram introduzidos no reator à temperatura ambiente.

A temperatura do reator era controlada através da circulação de fluido térmico na camisa do reator e a temperatura do fluido controlada por termostato do banho termostático. O reator era mantido fechado de maneira a reduzir os efeitos de evaporação.

A solução era aquecida sob agitação até a dissolução dos cristais de ácido acetilsalicílico. Atingida a dissolução dos cristais, o reator era resfriado a uma taxa de resfriamento controlada.

Para cada ensaio foram estabelecidas as condições experimentais: concentração de AAS, amplitude de ultra-som, rampa de aquecimento, modo de secagem das amostras e modo de introdução das amostras (secas ou em solução) no difratômetro a laser.

O aparato experimental para a realização dos ensaios de cristalização foi o mesmo para todos, com a variação da inserção da sonda ultrasônica no caso da aplicação do ultra-som.

A aplicação do ultra-som foi feita no modo contínuo.

Não foram feitas medidas ou avaliação do nível de ruído do equipamento de ultra-som utilizados nos ensaios, em que pese a sua ocorrência em todos os experimentos, tendo sido usados protetores auriculares e tendo os experimentos sido feitos dentro de câmara (capela).

No caso de uso da sonda ultrasônica introduzia-se a sonda no meio reacional, fechando o reator com o próprio equipamento.

A solução era verificada visualmente com o auxílio de fonte e luz de fibra ótica, até o início da nucleação, identificado pelo desenvolvimento de turbidez. Mantida a taxa de resfriamento, aparecia suspensão mais densa. A temperatura de nucleação é registrada. A solução era então resfriada até a temperatura ambiente. Os sólidos totais contidos no reator eram então separados da solução fazendo-os passar em filtro de papel, com o solvente retornando ao reator e novamente passando pelo filtro.



O produto filtrado foi pesado com o vidro do relógio e papel de filtro molhado.

Alguns ensaios tiveram o produto em secagem natural e outros em estufa, com tempos determinados. Após secagem, o produto era novamente pesado.

A qualidade do produto foi avaliada a partir da forma e distribuição granulométrica do produto na ausência e presença do ultra-som. Para isso, foram empregados microscópio ótico e analisador granulométrico por difração a laser.

## **4.2. Equipamentos**

Foram empregados os seguintes equipamentos:

- Banho Termostático – ECOLINE RE 307, marca LAUDA, equipado com aquecedor, resfriador e agitador;
- Termostato controlador E-300 – Marca LAUDA;
- Reator de 150 ml de médio, cilíndrico encamisado;
- Chapa com indutor eletromagnético, RH – KT – C marca JKA;
- Agitador magnético;
- Suportes, garras e tubos de conexão, entrada e saída do reator (camisa) e o banho;
- Termômetro INCOTERM;
- Filtro de papel;
- Balança;
- Fonte de fibra ótica;
- Câmara digital MITSUCA DS 5088 BR;
- Cronômetro – Celular SANSUNG Premium – CAM;
- Microscópio: Modelo BX41 da empresa Olympus;
- Fonte e Luz: Modelo TH4 – 100 da empresa Olympus;
- Lupa: Modelo SZ Olympus;
- Câmera (capta imagens digitais): CoolsNAP – Pro Color da empresa Media Cybernetics;
- Processador ultrasônico – VCX 600 – 600 watt, frequência : 20 KHz, equipado com:
  - microprocessador programável;
  - controle de temperatura;
  - display a tempo real;

- Memória não volátil (capacidade de estoque até 10 programas);
  - wattímetro;
  - controle automático de frequência;
  - conversor piezoelétrico com cristais de zirconato e titanato .O equipamento é provido de sondas ou sonotrodos que irradiam e concentram a energia ultra-sônica para dentro do líquido. As sondas com menores diâmetros produzem maior intensidade de cavitação, mas a energia transmitida é concentrada próxima à ponta da sonda.
- Analisador granulométrico por Difração a laser LS 13320 – BECKMAN COULTER.



**Figura 3:** Foto da montagem em laboratório

### **4.3. Ensaio**

Foram levados a efeito 20 ensaios, tendo sido desconsiderados 2 ensaios para correção de método, outros 2 ensaios nos quais a tentativa de fixação do *set-point* de resfriamento em temperatura muito baixa (5°C) resultou em congelamento da solução e um ensaio com amplitude de ultra-som de 25% sem alterações consideráveis nos resultados. Os demais têm os resultados objetos de análise relatados nas tabelas do item 5.

A determinação da temperatura de equilíbrio para melhor correção passou a ser refeita após a primeira nucleação com taxa de aquecimento de 5°C/h.

Nos ensaios feitos em concentrações muito baixas em escala laboratorial, foram obtidas poucas massas de mostras, não permitindo as análises do Difratorômetro à laser.

## 5. RESULTADOS

As Tabelas 2 e 3 resumem os principais resultados obtidos.

**Tabela 2:** Solubilidade e temperaturas metaestáveis com e sem ultra-som

Número do Ensaio	Volume de solvente V <sub>solv</sub> (L)	Massa de soluto (g)	Concentração Calculada g soluto/L solvente	Solubilidade Tx aquec 5°C/h após a 1ª nucleação	Solubilidade Tx aquec max	Limite metaestável sem ultra-som	Limite metaestável com ultra-som
Rep. 1	0,04	6,7	167,5	55,7	56	41,2	
Rep. 1.2	0,04	6,7	167,5	51,2	56	40,7	
Rep. 2	0,04	6,7	167,5	54,9	56		45
3	0,04	8,03	200,8		56		46,5
4	0,04	12,01	300,3		67,5		59
5	0,04	12,04	301,0	67	67,5	56,9	
6	0,04	8,03	200,8	56,1	57	43,6	
Rep. 6	0,04	8	200,0	56	58	43,6	
Rep. 3	0,04	8	200,0	57,6	58		51,9
10	0,04	3,5	87,5	29,7		12,1	
11	0,04	3,5	87,5		45		23,7
12	0,04	4,5	112,5	36,6		19,5	
13	0,04	4,5	112,5	36,6			30
7	0,04	30,05	751,3	96,3	97	86,6	
8	0,04	30,01	750,3	97	97		90,6

Fonte: Elaboração própria a partir dos resultados laboratoriais.

**Tabela 3:** Distribuição dos diâmetros médios das partículas

Número do ensaio	Concentração g/Lsolv	Aplicação de ultrassom	Tipo de secagem	d <sub>10</sub>	d <sub>50</sub>	d <sub>90</sub>	(d <sub>90</sub> -d <sub>10</sub> )/d <sub>50</sub>
Rep. 1	167,5	sem	estufa - 54°C dessecador -	12,6	46,1	95,7	1,80
Rep.1.2	167,5	sem	lavagem	13,2	43,9	84,6	1,63
	167,5	com	Ar dessecador -	12,1	40,2	79,3	1,67
Rep. 2	167,5	com	lavagem	11,9	38,7	64,6	1,36
	200	com	estufa - 30°C dessecador -	13,0	47,1	73,1	1,28
Rep. 3	200	com	lavagem	14,1	38,2	69,5	1,45
	300	com	estufa - 54°C	15,0	46,8	88,2	1,57
	300	sem	estufa - 54°C dessecador -	27,7	88,2	163,9	1,54
Rep. 5	300	sem	lavagem	24,5	81,5	153,4	1,58
	200	sem	estufa - 54°C dessecador -	18,1	70,1	148,1	1,85
Rep. 6	200	sem	lavagem dessecador -	11,9	38,5	76,4	1,67
	7	751	sem	lavagem dessecador -	38,0	144,4	273,9
8	751	com	lavagem	17,1	63,8	126,9	1,72

Fonte: Elaboração própria a partir dos resultados laboratoriais.

## 6. ANÁLISE DOS RESULTADOS

Para a avaliação do tamanho médio dos cristais e sua distribuição, constatou-se que com concentração muito baixa resulta pouca quantidade de amostras e alguns ensaios foram descartados pela impossibilidade de fazer-se a análise no difratômetro à laser.

A dissolução dos cristais com taxa de aquecimento de 5°C/h após a primeira nucleação resultou em temperaturas de equilíbrio aproximadas daquelas da primeira nucleação, embora na avaliação visual a segunda dissolução apresentasse menos cristais residuais.

A tabela 2 apresenta a relação dos ensaios considerados para as avaliações, seus dados principais ( $V_{\text{solv}}$ ,  $M_{\text{soluto}}$  e Concentrações) e os resultados relevantes para o levantamento das curvas de solubilidade e dos limites metaestáveis com e sem ultra-som, demonstrando que a aplicação do ultra-som nos experimentos levados a efeito causaram sempre a nucleação em temperaturas mais alta, ou seja, antes do experimento similar sem ultra-som, demonstrando uma efetiva ação do ultra-som na cristalização de soluções.

A tabela 3 apresenta a comparação dos principais ensaios com e sem ultra-som, relatando o tipo de secagem, e os dados essenciais coletados nas análises efetuadas no difratômetro à laser com as medidas médias de  $d_{10}$ ,  $d_{50}$  e  $d_{90}$  e com as relações de  $(d_{90}-d_{10})/d_{50}$ , onde:

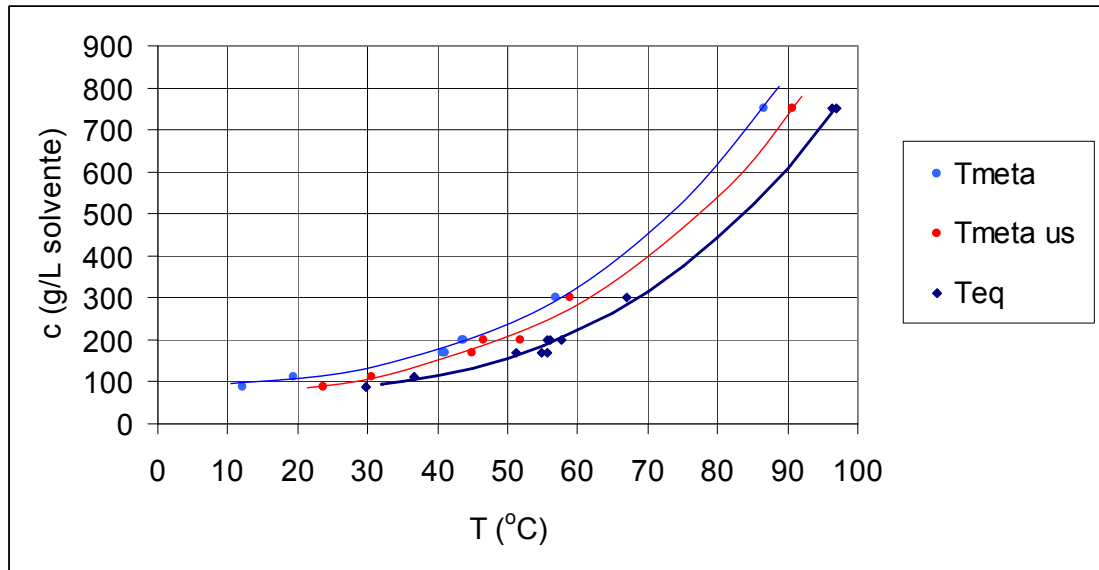
$d$  = diâmetro ( $\mu\text{m}$ ) *channel diameter* medido através do difratômetro à laser, através do modelo ótico de Fraunhofer;

$d_{10}$  = diâmetro médio das partículas ( $\mu\text{m}$ ) em quantidade menor do que 10% das amostras;

$d_{50}$  = idem em 50% das amostras;

$d_{90}$  = idem em 90% das amostras.

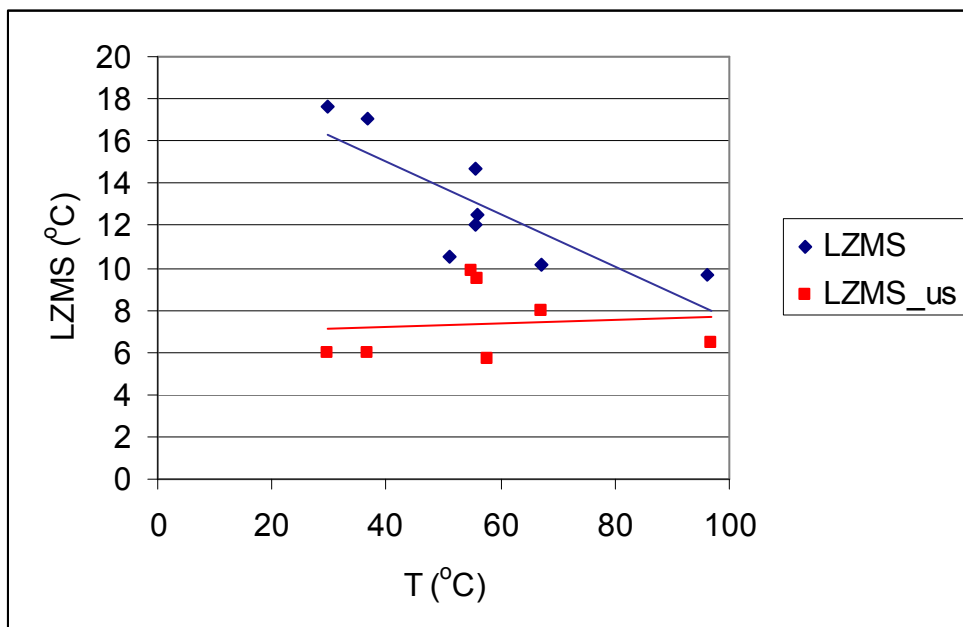
Na figura 4, verifica-se a diminuição da largura da zona metaestável com a aplicação do ultra-som, observando-se o aumento da largura com o aumento da temperatura, ou seja, tanto a curva das temperaturas metaestáveis com ultra-som quanto a curva sem ultra-som apresentam a mesma tendência.



**Figura 4:** Solubilidade e largura da zona metaestável

Fonte: Elaboração própria a partir dos resultados laboratoriais.

A figura 5 mostra que a largura da zona metaestável com ultra-som mantêm um valor aproximado de 8° C para a faixa de temperatura e concentrações estudadas e a largura da zona metaestável sem ultra-som sofre maior variação com a temperatura de 16° C para 10° C.



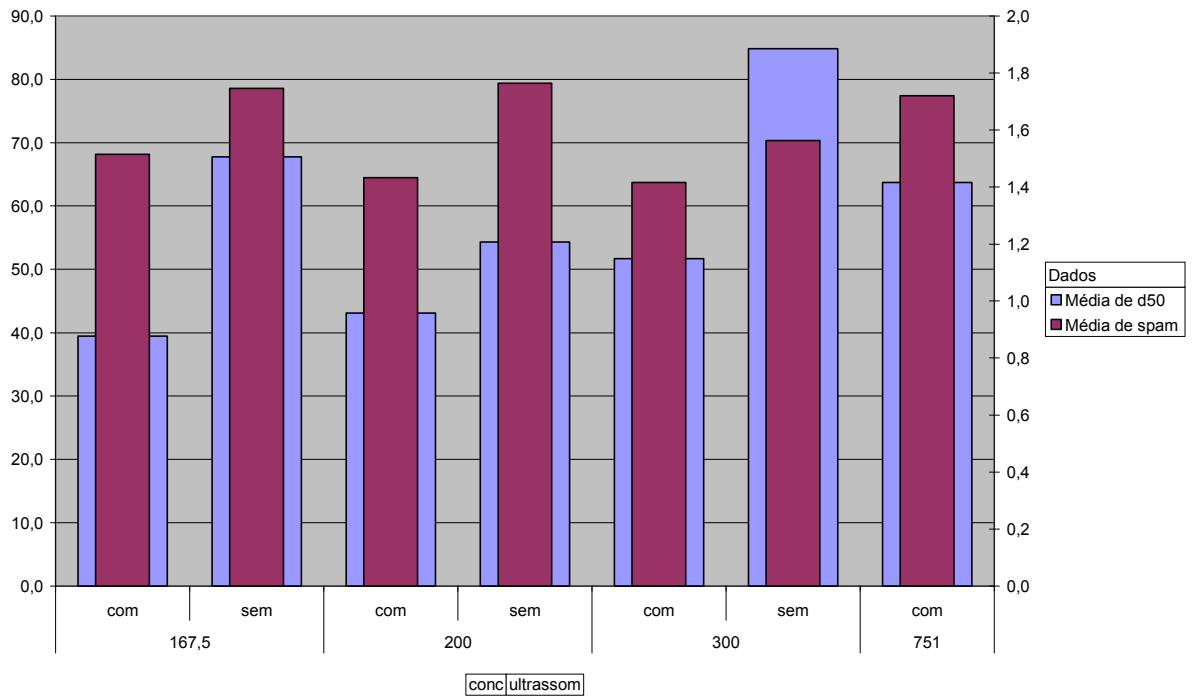
**Figura 5:** Largura da zona metaestável com e sem ultra-som em função da temperatura

Fonte: Elaboração própria a partir dos resultados laboratoriais.  
LZMS: Largura da zona meta-estável

## LZMS\_us: Largura da zona meta-estável com ultra-som

A introdução da sonda ultra-sônica no meio reacional causa a cavitação acústica com a produção de bolhas nas imediações do sonotrodo com uma distribuição não uniforme da intensidade de potência ( $W/cm^2$ ), com alguma segregação dos efeitos, mesmo com a circulação da solução através do agitador magnético.

Na figura 6 são apresentadas as comparações das médias de  $d_{50}$  e das médias de  $(d_{90}-d_{10})/d_{50}$ , com e sem ultra-som.

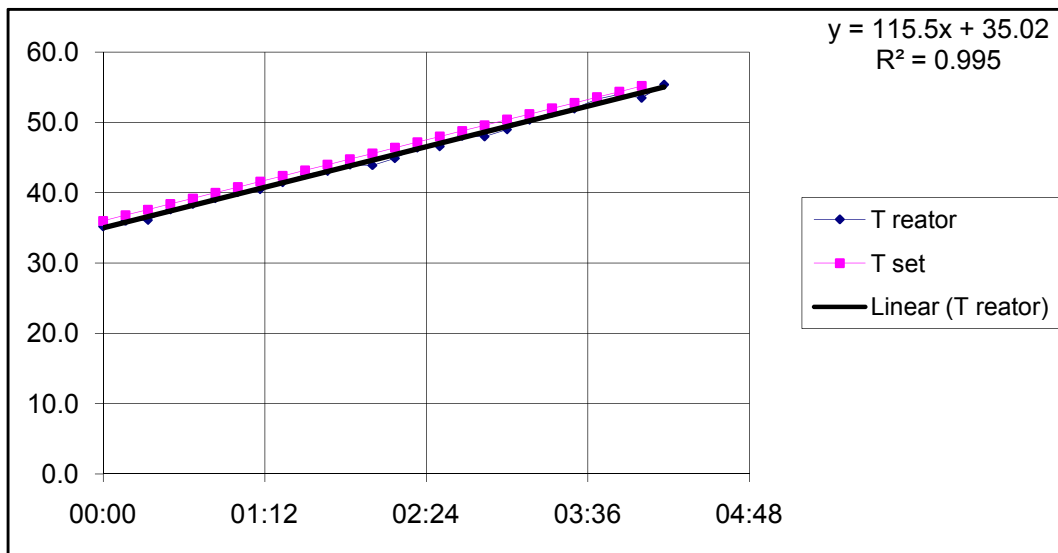


**Figura 6:** Médias de distribuição de partículas com e sem ultra-som em função da concentração

Fonte: Elaboração própria a partir dos resultados laboratoriais.

As taxas de aquecimento podem ser representadas pela equação da reta formulada no gráfico da figura 7.

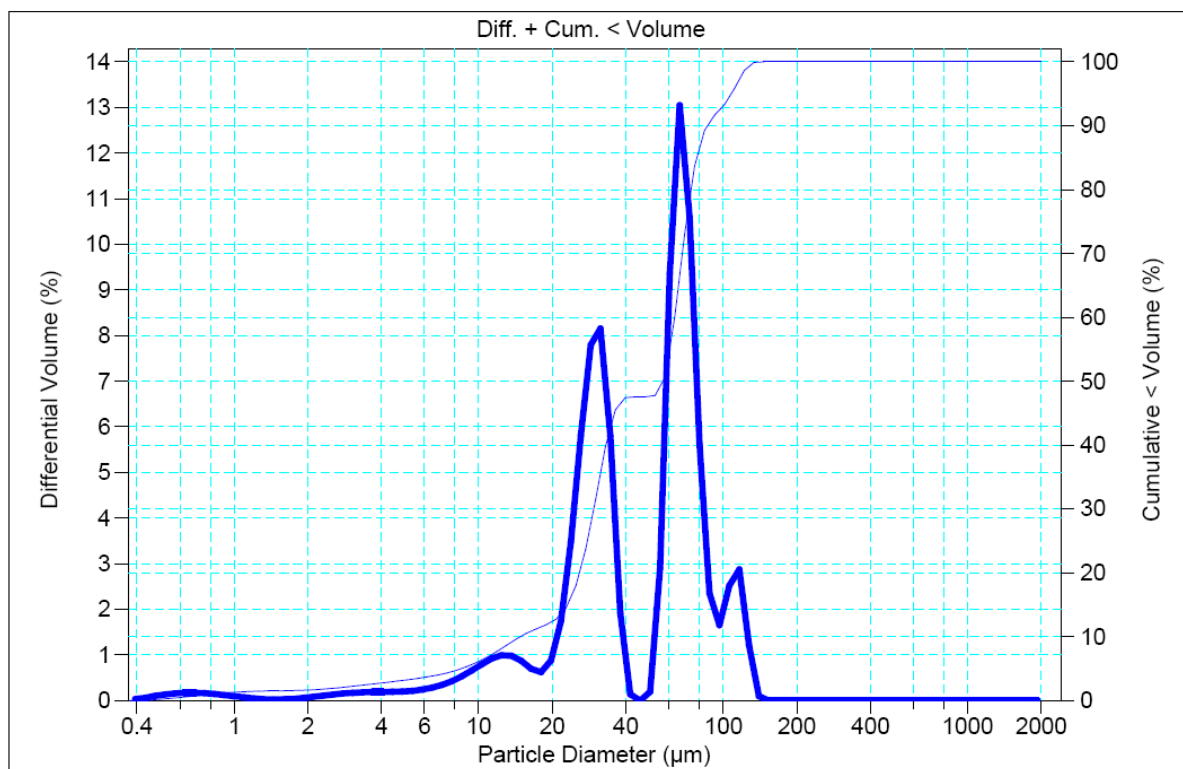




**Figura 7:** Taxa de aquecimento típica

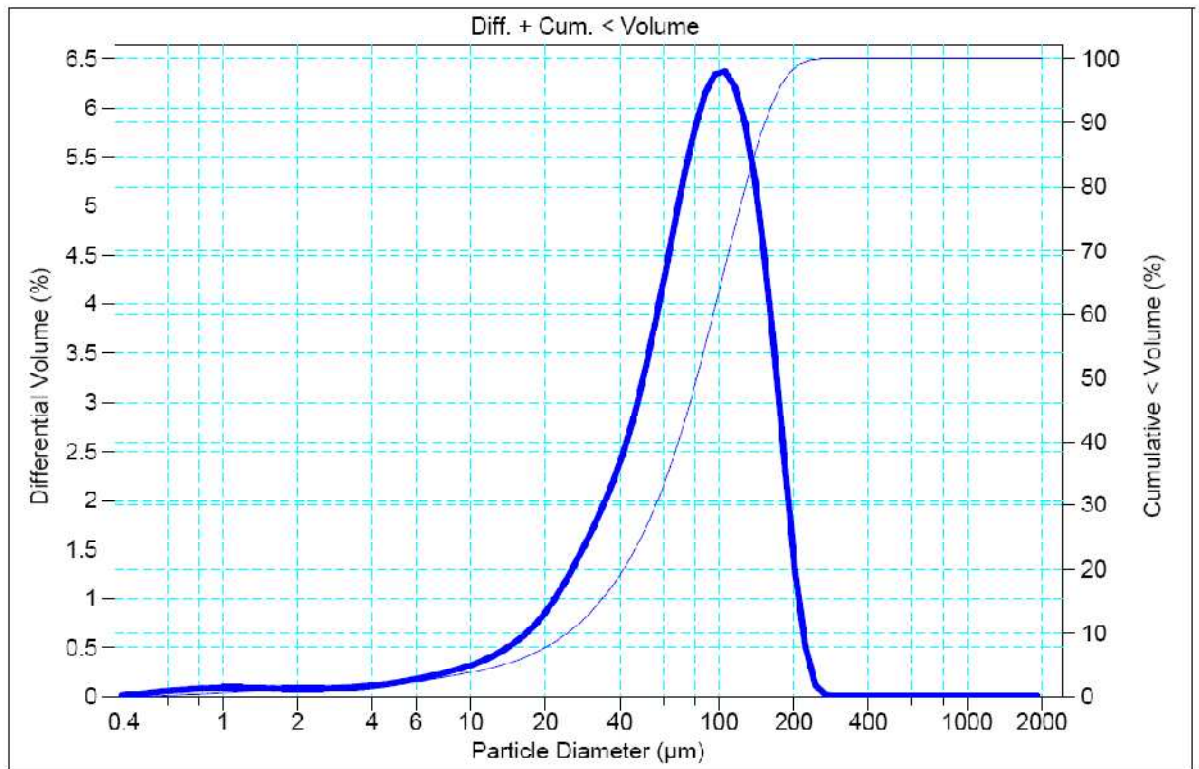
Fonte: Elaboração própria a partir dos resultados laboratoriais.

Nos gráficos das figuras 8 a 15 são apresentadas as curvas emitidas pelo computador associado ao difratômetro à laser, LS Particle Size Analyzer, onde se verifica que a melhor distribuição dos cristais nos ensaios dá-se com a aplicação de ultra-som.

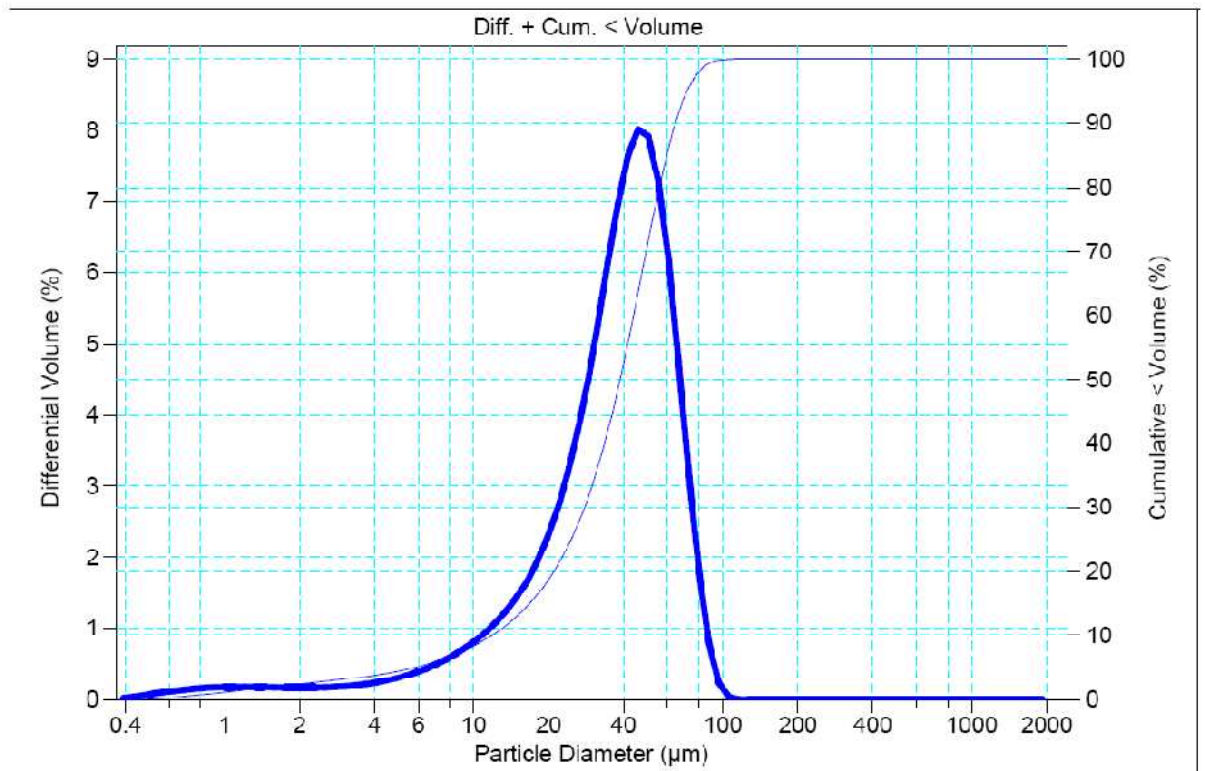


**Figura 8:** Distribuição do tamanho de partículas com ultra-som, concentração de 300g/L

Fonte: LS Particle Size Analyzer.

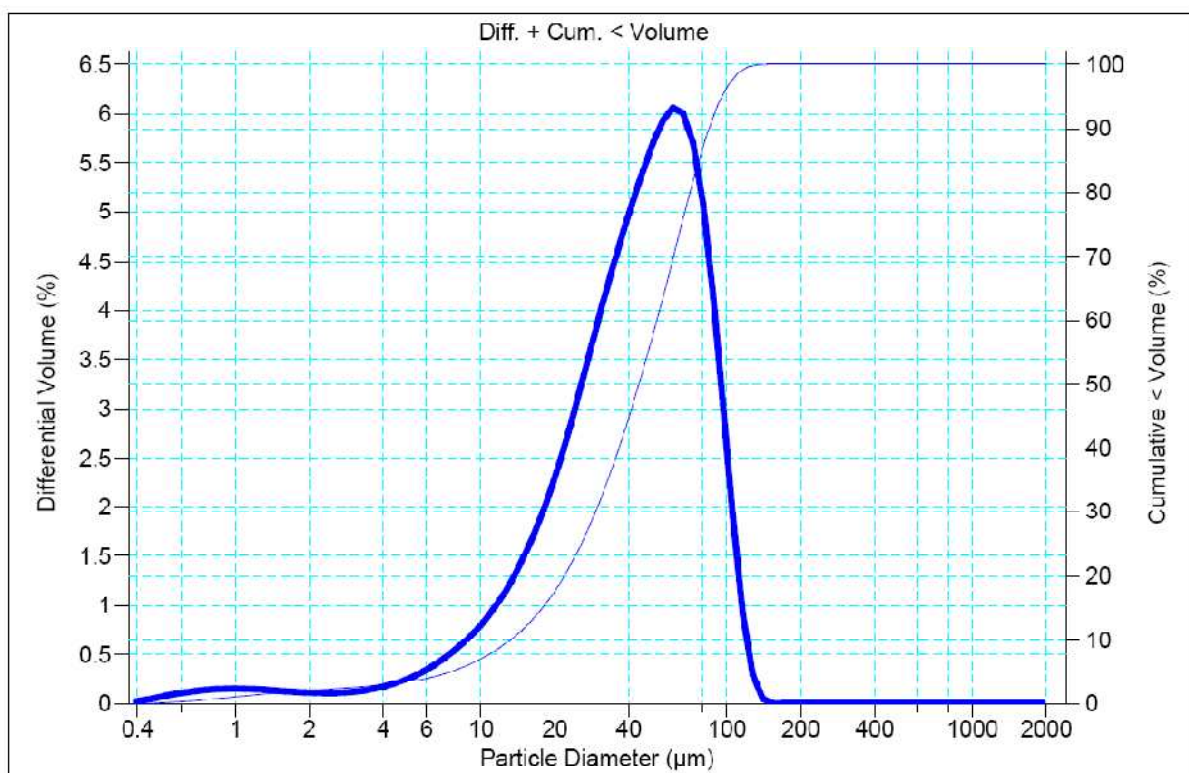


**Figura 9:** Distribuição do tamanho de partículas sem ultra-som, concentração de 300g/L  
Fonte: LS Particle Size Analyzer.



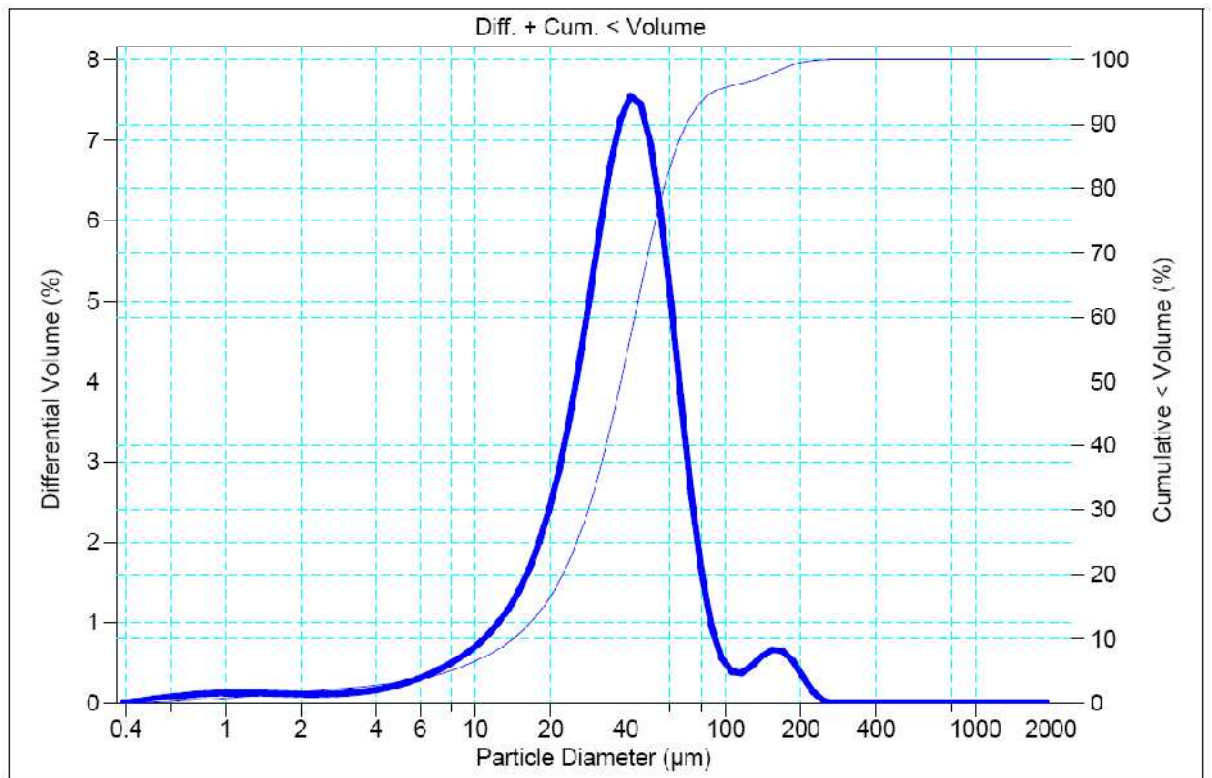
**Figura 10:** Distribuição do tamanho de partículas com ultra-som, concentração de 167,5g/L

Fonte: LS Particle Size Analyzer.



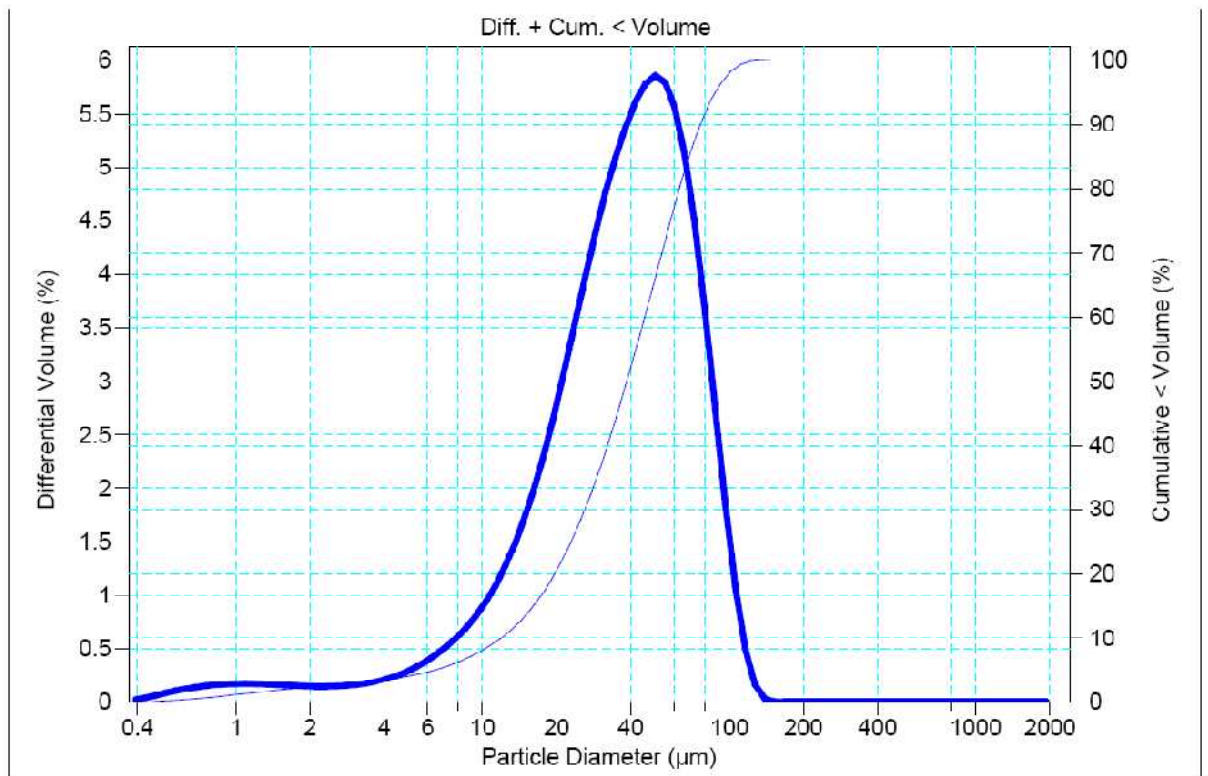
**Figura 11:** Distribuição do tamanho de partículas sem ultra-som, concentração de 167,5g/L

Fonte: LS Particle Size Analyzer.



**Figura 12:** Distribuição do tamanho de partículas com ultra-som, concentração de 200g/L

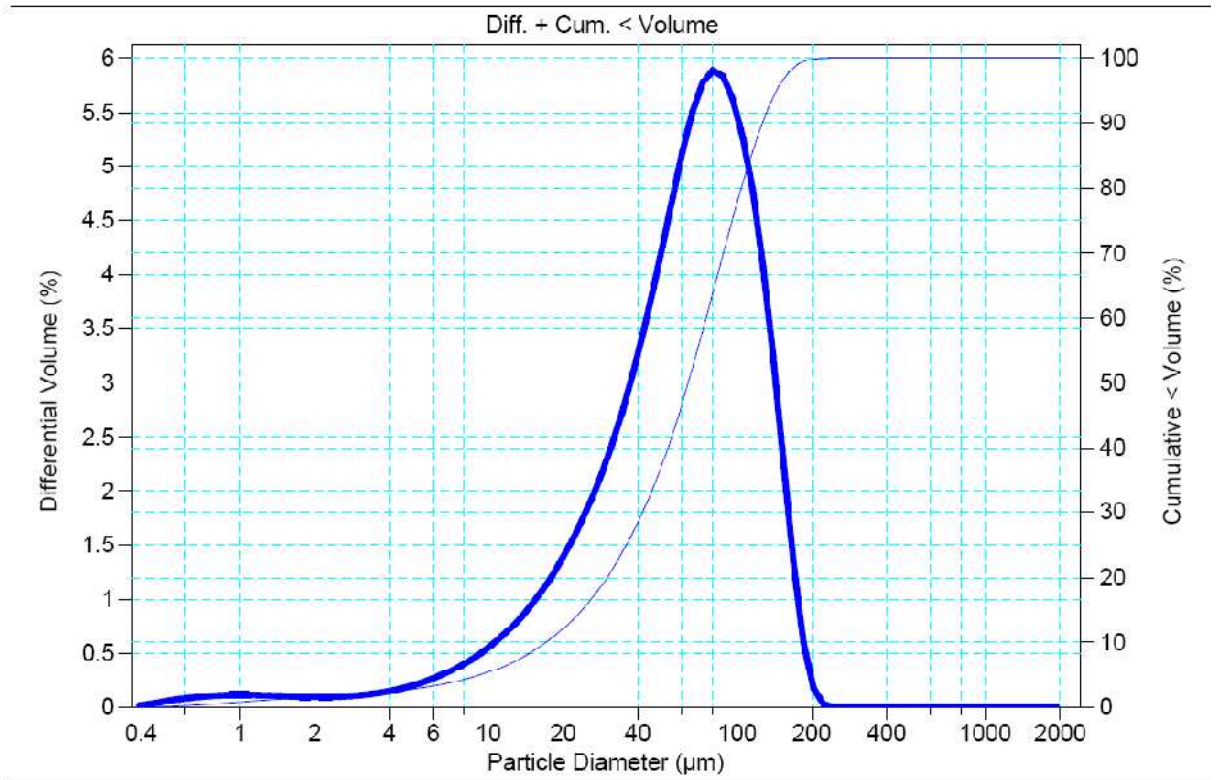
Fonte: LS Particle Size Analyzer.



**Figura 13:** Distribuição do tamanho de partículas sem ultra-som, concentração de 200g/L

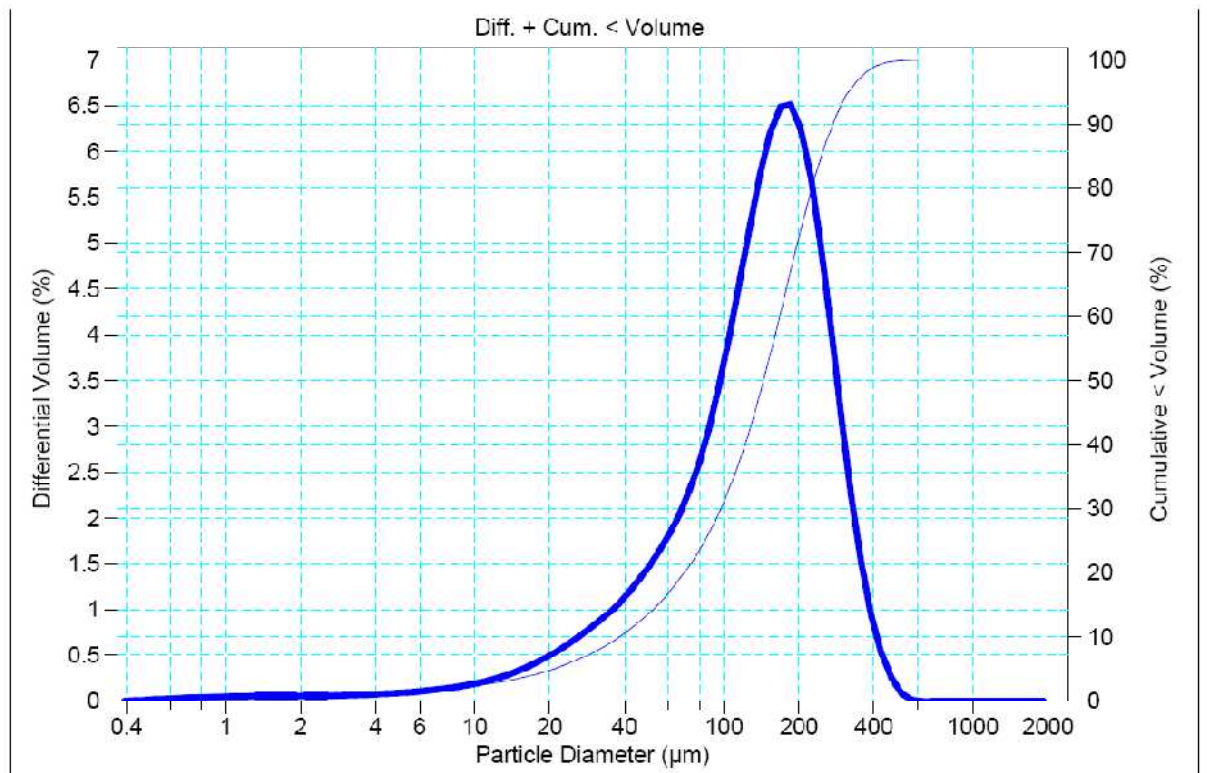
Fonte: LS Particle Size Analyzer.





**Figura 14:** Distribuição do tamanho de partículas com ultra-som, concentração de 751g/L

Fonte: LS Particle Size Analyzer.



**Figura 15:** Distribuição do tamanho de partículas sem ultra-som, concentração de 751g/L

Fonte: LS Particle Size Analyzer.



## 7. CONCLUSÕES E SUGESTÕES PARA PRÓXIMOS TRABALHOS

Foi investigada experimentalmente a aplicação do ultra-som na cristalização de ácido acetilsalicílico dissolvido em ácido acético em escala de laboratório, em regime de batelada através de sonda ultrasônica inserida diretamente na solução.

Para diversas concentrações da solução foram levantadas as curvas de solubilidade e das temperaturas meta-estáveis com e sem ultra-som.

Pelas observações pode-se inferir os efeitos da aplicação do ultra-som de potência nos processos elementares de cristalização, propiciando a nucleação e deprimindo a agregação.

Observou-se uma diminuição da largura metaestável, a produção de cristais de tamanhos menores, mais homogêneos, e menos tabulares, quando a cristalização da solução é submetida ao ultra-som.

Sugere-se como estudos e trabalhos próximos, a investigação da aplicação de ultra-som contínuo em banho ultra-sônico que pode diminuir o efeito da segregação causada pela sonda e permitir eventualmente uma melhor distribuição da potência dissipada nos cristais.

Trabalhos recentes na literatura demonstram consideráveis avanços na aplicação de ultra-som na indústria farmacêutica, com importantes e surpreendentes resultados na produção controlada de fármacos, particularmente nos polimorfos.

Outras possibilidades promissoras de estudo são as variações possíveis dos cristalizadores com ultra-som, buscando a melhoria do balanço energético, saindo portanto da escala laboratorial em busca das escalas industriais viáveis. Ainda na concepção dos cristalizadores, sugere-se a pesquisa das melhores configurações de equipamentos de medida *on line*.

## 8. REFERÊNCIAS

BARRET, P. B; GLENNON, B. A. **In-line monitoring of crystal growth in batch crystallization operations.** *Industrial Crystallization.* Department of Chemical Engineering, University College Dublin, 1999.

COSTA, C. **Modelagem e Controle Ótimo Processo de Cristalização do Ácido Adípico.** Dissertação de Mestrado, UNICAMP, 2003.

LINARES, P.; LÁZARO, F.; CASTRO, M. D. L.; VALCÁRCEL, M. **Analytical sonochemistry: a review.** *Journal of Automatic Chemistry*, p. 88-94. [S.I.] 1988.

MARTINEZ, K. C. L; CONDOTA, R.; SECKLER, M. M; DERENZO, S.; GIULIETTI, M. **Intensification of paraffin crystallization with ultrasound.** *Industrial Crystallization.* [S.I.] 1999.

MASON, T. J. **Sonochemistry.** Oxford Science Publications.1999.

MASON, T. J. **Sonochemistry. The uses of ultrasound in chemistry.** Royal Society of Chemistry, 1990.

McCAUSLAND, L. J.; CAINS, P. J. **Sonocrystallization-Ultrasonic promoted crystallization for the optimal isolation of drug actives.** *Drug Delivery Systems and Sciences*, 2002.

MERSMANN, A. **Crystallization and precipitation.** *Chemical engineering and processing.* v. 38, p. 345-353, 1999.

MERSMANN, A. **Design of crystallizers.** *Chemical engineering and processing.* v. 23, p. 213-228, 1988.

MIYASAKA, E.; KATO, Y. HAGISAWA, M.; HIRASAWA, I. **Effect of ultrasonic irradiation on the number of acetylsalicylic acid crystals produced under the supersaturated condition and the ability of controlling the final crystal size via primary nucleation.** *journal of crystal growth*, 289, p. 324-330. 2006.

MIYASAKA, E.; EBIHARA, S.; HIRASAWA, I.; **Investigation of primary nucleation phenomena of acetylsalicylic acid crystals induced by ultrasonic irradiation – ultrasonic energy needed to activate primary nucleation.** Journal of crystal growth, 295. p. 97-101. 2006.

MONNIER, H.; WILHELM, A. M.; DELMAS, H. **The influence of ultrasound on micromixing in a semi-batch reactor.** Chemical Engineering Science 54, p. 2953-2961. 1999.

MULLIN, J. W., **Crystallization and precipitation.** In: ULLMANN, F. Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry. New York: VCH Publishers, 1988. 5 ed. v. B2, p. 3.1 – 3.46.

NYVLT, J.; HOSTOMSKY, J.; GIULIETTI, M. **Cristalização.** São Carlos: EduFsCar/IPT, 2001.

RICHARDS, W. T; LOOMIS, A.L. **The chemical effects of high frequency sound waves.** Journal of American Chemical Society. V. 49, p. 3086, 1927.

ROSMALEN G. e al TU Delfty-IPT **Lectures on Industrial Crystallization and Precipitation.** IPT, 2005.

RUECROFT, G.; HIPKISS, D.; LY, T.; MAXTED, T.; CAINS, P. W. **Sonocrystallization: The use of ultrasound for improved industrial cristallization.** Organic process research development. p. 923-932. 2005.

SECKLER, M. M. et al. **Influence of process conditions on hidroxyapatite crystallinity obtained by direct crystallization.** Materials Research. v. 2, p. 59-62, 1999.

SECKLER, M. M. ; RÉ, M.; **Tecnologia de Partículas.** IPT, S. Paulo, 2005.

THOMPSON, L. H.; DORAISWAMY, L. K. **Sonochemistry: Science and Engineering.** Industrial Engineering Chemical Research, 38, p. 1215-49, 1999

ULLMANN, F. **Encyclopedia of Industrial Chemistry.** Six Edition, 2002.