

**Cláudia Filipa Poças Rufino**

Licenciada em Ciências da Engenharia Química e Bioquímica

## **Optimização de um Processo Industrial:**

### **Recristalização de um Isómero**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
Engenharia Química e Bioquímica

Orientador: Engenheiro Mário Gomes, Sapec Agro SA  
Co-orientador: Professora Isabel Coelho, FCT/UNL

Júri

Presidente: Ana Maria Martelo Ramos  
Arguente: José F. Neves

Março 2013

## **Optimização de um Processo Industrial: Recristalização de um Isómero**

Copyright © Cláudia Filipa Poças Rufino, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objectivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

CLÁUDIA RUFINO

OPTIMIZAÇÃO DE UM PROCESSO INDUSTRIAL:  
RECRISTALIZAÇÃO DE UM ISÓMERO

Data da defesa \_\_\_/\_\_\_/2013

Avaliação \_\_\_\_\_

**JURI**

---

Professora Ana Ramos  
Faculdade de Ciências Tecnológica/Universidade Nova de Lisboa

---

Engenheiro José Neves  
Saptec Agro SA

---

Engenheiro Mário Gomes  
Saptec Agro SA

---

Professora Isabel Coelho  
Faculdade de Ciências Tecnológica/Universidade Nova de Lisboa

Monte da Caparica

“Aqueles que se sentem satisfeitos com o mundo sentam-se e nada fazem.  
Os insatisfeitos são os únicos benfeitores do mundo”  
*Walter S. Landor*

Aos meus e aos que merecem.

## Agradecimentos

A todos os que contribuíram para que esta dissertação fosse realizada, o meu agradecimento sincero.

Em primeiro lugar agradeço à Sapec pela possibilidade de estágio, acolhimento, acessibilidade e incentivo por parte de todos os membros.

Ao Engenheiro Mário Gomes obrigado pela forma como orientou o trabalho que me era destinado. Obrigado, por nas faltas de tempo, ter sempre tempo para esclarecer alguma dúvida e ouvir a minha opinião. E, obrigado também, pela força e incentivo nos momentos mais complicados.

Ao Engenheiro Pedro Vilas Boas agradeço pela primeira ligação Faculdade-Fábrica. Obrigado, também, pela informação fornecida e dúvidas esclarecidas.

Ao pessoal do laboratório e da fábrica obrigado pela paciência de todos nas mais e menos básicas dúvidas.

Um obrigado especial à Marina e ao Alex por, nos primeiros momentos, não nos privarem de qualquer ajuda, paciência, ideias e tudo o mais.

Obrigado à Mara e à Rute, pela boa disposição e amizade que foram tão indispensáveis, neste novo meio que, por vezes, assusta.

À Xakira, à Kiki e ao Minu obrigado por fazerem parte da minha vida, mesmo quando nesta altura específica me complicavam um pouco as coisas. Obrigado por, mesmo assim, acreditarem em mim e dentro dos vossos limites me tentarem ajudar.

À mãe, ao pai e ao Luís obrigado por tudo!

## Resumo

O presente estudo tem por objectivo recrystalizar um isómero cuja estrutura mais estável está patenteada e otimizar a sua produção à escala industrial, sem que este degenere na estrutura protegida.

Este isómero é o princípio activo de um herbicida selectivo utilizado na cultura do milho. Nos últimos anos o mercado do milho cresceu bastante, tornando visível a importância do herbicida referido, no futuro. Como tal, o reprocesso e a optimização do mesmo é indispensável, uma vez que permite à Sapec a comercialização do produto, sendo a única empresa, a nível mundial, a fazê-lo.

Assim, estudaram-se variáveis como a humidade do produto, os caudais de entrada e o tempo de residência nos vários equipamentos, e a respectiva temperatura e agitação/rotação. Avaliaram-se, ainda, os vários equipamentos a fim de também eles serem melhorados.

Após estas modificações, nos equipamentos e no processo conseguiu-se uma optimização satisfatória uma vez que, actualmente, é possível produzir quatro lotes diários, com a garantia (praticamente de 100%) que a estrutura obtida é conforme. Enquanto que no início do estudo era possível, apenas, a produção de um lote diário com a agravante de não haver certeza se a estrutura obtida seria ou não conforme.

Actualmente, é possível, ainda, proceder à secagem do produto, no secador rotativo a vácuo, em apenas quatro horas em vez das incertas horas (6 – 12 h) necessárias inicialmente.

Em suma, o objectivo do trabalho foi atingido, sendo possível, como em todos os processos, continuar a optimizá-lo. Para que tal aconteça, propõe-se a redução da água inicial que por sua vez se reflecte numa mais valia ambiental e económica para a empresa.

**Palavras-chave:** Estrutura, Humidade, Tempo, Secagem, Sensibilidade.

## Abstract

The purpose of this study is to recrystallize an isomer which its stable structure is patented and also optimize its industrial production, with guaranty that this structure won't come back to the structure which is legally protected.

This isomer is the active substance of the herbicide used in the corn culture. In recent times, the corn market grew a lot, therefore in the future is expected that this herbicide market will grow up too. As such, the recrystallization and optimization are indispensable, once it allows to Sapec the marketing of this product. This way, Sapec is the only company to do so.

For this current study, it was evaluated the product humidity, flow rate and resident time in several equipment, and their temperature and stirring.

After this changes it was achieved a satisfactory optimization. Therefore, actually is possible to do four diaries times while at the beginning it was only possible to do one. It is also possible to dry the product in four hours rather than the 6-12 hours initially required.

In short, the purpose of the work was reached. However, it was suggested to reduce the initial water while in turn is reflected in more environmental and economic value for the company.

**Key-word:** Structure, Humidity, Time, Dry, Sensibility.

## Índice

<b>1. Introdução.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. A Empresa .....</b>	<b>1</b>
Legislação .....	3
A importância dos Fitofarmacêuticos .....	5
<b>1.2. A Fábrica .....</b>	<b>6</b>
<b>1.3. O Produto.....</b>	<b>7</b>
Utilização .....	7
O Isómero.....	8
Isómerismo .....	9
<b>1.4. Diferenças entre a Estrutura II e a estrutura I/III .....</b>	<b>11</b>
<b>1.5. Objectivo.....</b>	<b>15</b>
<b>2. Metodologia .....</b>	<b>16</b>
<b>3. Análise dos resultados .....</b>	<b>18</b>
<b>3.1. Processo de Produção Inicial.....</b>	<b>18</b>
Condições de produção .....	20
<b>3.2. Optimização .....</b>	<b>23</b>
Primeiros Ensaios.....	23
Processo de Produção Alterado.....	28
Reprocessamento dos restantes lotes, antes da Precipitação Reversa .....	30
Precipitação Reversa .....	33
Reprocessamento dos restantes lotes, depois de implementada a Precipitação Reversa .....	37
Secador .....	38
<b>3.3. Processo de Produção Final.....</b>	<b>41</b>
<b>4. Processo de Produção Final.....</b>	<b>43</b>
<b>Referências Bibliográficas.....</b>	<b>45</b>
<b>Apêndice.....</b>	<b>46</b>

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1.1</b> – Grupo Sapec.....	2
<b>Tabela 1.2</b> – Parâmetros a avaliar de modo a obter a estrutura desejada .....	15
<b>Tabela 1.3</b> – Equipamento.....	15
<b>Tabela 3.1</b> – pH faz soluções vindas da fábrica.....	20
<b>Tabela 3.2</b> – Análise IV, estrutura.....	21
<b>Tabela 3.3</b> – Aumento da concentração da solução aquosa de KOH .....	21
<b>Tabela 3.4</b> – Teste com solução aquosa de KOH 5% e principio activo vindo da fábrica.....	22
<b>Tabela 3.5</b> – Parâmetro usados com dois tubos diferentes mantendo a velocidade.....	22
<b>Tabela 3.6</b> – Ensaio com nova tubagem .....	22
<b>Tabela 3.7</b> – Reprocessamento no laboratório do bolo da centrifuga que resultou do ensaio piloto.....	23
<b>Tabela 3.8</b> – Alteração da alimentação da solução alcalina ao Reactor nos primeiros ensaios .....	25
<b>Tabela 3.9</b> – Resumo dos primeiros ensaios .....	27
<b>Tabela 3.10</b> – Resumo dos tempos de operação em horas.....	27
<b>Tabela 3.11</b> – Avarias dos 2º, 3º e 4º ensaios em horas .....	28
<b>Tabela 3.12</b> – Alteração da alimentação da solução alcalina ao Reactor nos restantes lotes antes da Precipitação Reversa.....	30
<b>Tabela 3.13</b> – Alteração nas pás do secador .....	32
<b>Tabela 3.14</b> – Quantidade de matérias-primas para o ensaio no laboratório ....	34
<b>Tabela 3.15</b> – Parâmetros do ensaio no laboratório .....	34
<b>Tabela 3.16</b> – Estrutura obtida no laboratório.....	34
<b>Tabela 3.17</b> – Quantidade de matérias-primas para o ensaio na instalação piloto (kg).....	34
<b>Tabela 3.18</b> – Ensaio na instalação piloto a 25°C.....	35
<b>Tabela 3.19</b> – Estrutura obtida no ensaio na instalação piloto .....	35
<b>Tabela 3.20</b> – Precipitação vs Estrutura.....	36
<b>Tabela 3.21</b> – Humidade ao longo do tempo de secagem.....	41

## Índice de Imagens

<b>Imagem 1.1</b> – Isomerismo estereoquímico.....	9
<b>Imagem 1.2</b> – Isomerismo estrutural.....	9
<b>Imagem 1.3</b> – Tautomerização, equilíbrio Ceto-Enol.....	10
<b>Imagem 1.4</b> – Mecanismo Ceto-Enol .....	11
<b>Imagem 1.5</b> – Estrutura II – forma ciclohexanol.....	11
<b>Imagem 1.6</b> – Estrutura I – forma tricetona .....	12
<b>Imagem 1.7</b> – Estrutura III – forma “etanol”.....	12
<b>Imagem 3.1</b> – Primeiro diagrama do processo na fábrica.....	19
<b>Imagem 3.2</b> – Alimentação do Reactor – um tubo no acessório.....	25
<b>Imagem 3.3</b> – Alimentação do Reactor – três tubos no acessório.....	30
<b>Imagem 3.4</b> – Novo diagrama do processo na fábrica.....	36

## Índice de Gráficos

<b>Gráfico 1.1</b> – Espectro IV das estruturas II/III (3500 – 500 $\text{cm}^{-1}$ ) – Estrutura I/III (a) e Estrutura II (b) .....	13
<b>Gráfico 1.2</b> – Espectro IV das estruturas II/III (950 – 650 $\text{cm}^{-1}$ ) – Estrutura I/III (a) e Estrutura II (b) .....	14
<b>Gráfico 3.1</b> – Padrão 1 .....	38
<b>Gráfico 3.2</b> – Padrão 1.1 .....	39
<b>Gráfico 3.3</b> – Padrão 2 .....	39
<b>Gráfico 3.4</b> – Padrão 3 .....	40

# 1. Introdução

Numa fábrica é imperativa a optimização continua. E, como tal, o presente estudo teve por objectivo esta máxima.

De modo a compreender melhor este estudo segue-se uma pequena introdução sobre a empresa onde se aborda a questão legal dos agroquímicos e a importância dos mesmos, seguida de uma breve referência sobre o complexo industrial, depois uma descrição do produto onde se explica o porquê da sua importância e utilização. E, finalmente, é exposto o objectivo deste estudo.

## 1.1. A Empresa <sup>[1]</sup>

A Sapec Agro SA pertence ao Grupo Sapec, fundado em 1926 pelo belga Antoine Velge. O Grupo surgiu para explorar minas de pirite no sul de Portugal e com o negócio de adubos.

É uma empresa familiar, na qual, durante longos anos, a produção e comercialização de adubos, agroquímicos, sementes e rações para animais foram as actividades de base, principais e quase únicas deste Grupo.

Hoje, a Sapec é uma *holding* industrial e de serviço Ibérico, presente em diferentes ramos de actividade com sinergias e complementaridade entre si mas mantem o negócio agrícola como aposta nuclear do Grupo, gerindo 5 negócios de base:

- Factores de produção para a agricultura (Agro Business)
- Distribuição de produtos químicos e Tratamento de resíduos industriais banais;
- Logística e operação portuária;
- Distribuição e Trading de agro-alimentares;
- Outros.

Nascido em Portugal, o grupo partiu para a internacionalização inicialmente pela necessidade de aumentar a massa crítica (quantidade mínima de indivíduos necessária para que se torne auto-sustentável e o permita crescer) perante os exigentes desafios do negócio e os desafios da defesa europeia das moléculas. E, posteriormente, como consequência, maximizando as oportunidades.

No final do século XX o Grupo chega a Espanha pela aquisição de duas empresas que deram origem às actuais Tradecorp e Sapec Agro Espanha. Ao mesmo tempo, em Portugal, nasce uma segunda empresa (Selectis), que juntamente com a Sapec Agro PT lidera o mercado nacional.

Uma década depois o Grupo entra nos mercados francês e italiano. E muito recentemente, nos mercados brasileiro e macaense.

Actualmente, o Grupo, que no final do século operava exclusivamente em Portugal, exporta mais de 65% do volume de negócios na área da protecção das culturas.

**Tabela 1.1** – Grupo Sapec

Negócio	Empresa	Participação económica da Sapec na Empresa*	
Agro Business	Sapec Agro (PT)	100%	
	Protecção (Fitofarmacêuticos)	Selectis (PT)	100%
		Sapec Agro (ES)	100%
		Tradecorp (ES)	100%
		Sapec Agro Macau (MC)	100%
	Nutrição (Fitonutrientes)	Tradecorp (ES)	100%
		Tradecorp Brasil (BR)	100%
		Nevada Chemicals (MX)	100%
		Tradecorp França (FR)	100%
	Distribuição de produtos químicos e Tratamento de resíduos industriais banais	Tradecorp Itálie (IT)	100%
Sapec Química (PT)		100%	
CITRI (PT)		100%	
Sarcol II (PT)		95%	

	SPC MULTUSOS (PT)	100%
Logística e operação portuária	Sapex Terminais portuários (PT)	100%
	Navipor (PT)	50%
Distribuição e Trading de agro-alimentares	Interpec Ibérica (ES)	100%
	Seporsur (ES)	100%
Outros	Energia Limpia Invest (ES)	45%
	Sapex Parques Industriais (PT)	100%

\* Referente a 31.12.2011

Será, precisamente, sobre esta área (protecção das culturas) que incidirá o presente estudo.

A unidade fabril Sapex Agro SA produz Fitofarmacêuticos, sendo então a respectiva legislação extremamente restrita, uma vez que afecta directamente o ambiente e indirectamente a saúde humana.

## Legislação <sup>[2]</sup>

O **Regulamento (CE) n.º 1107/2009** refere as condições que os produtos fitofarmacêuticos têm de cumprir de modo a poderem ser colocados no mercado.

Este regulamento pretende simplificar a sua aplicação e assegurar a sua coerência em todos os Estados-Membro, incrementando a livre circulação dos produtos e garantindo a sua disponibilidade nestes Estados. Assim, são estabelecidas regras harmonizadas a fim de se aprovarem substâncias activas e a sua respectiva colocação no mercado (*Consideração 9*).

Estas substâncias podem ser incluídas em produtos fitofarmacêuticas apenas "se se provar que apresentam um benefício claro em termos de produção vegetal e que não têm qualquer efeito nocivo na saúde humana ou animal, nem qualquer efeito inaceitável no ambiente" (*Consideração 10 e Artigo 4*). "Além das substâncias activas, os produtos fitofarmacêuticos podem conter protectores de fitotoxicidade ou agentes

sinérgicos relativamente aos quais deverão ser previstas regras semelhantes” (*Consideração 21*).

Segundo o *Artigo 1* este Regulamento:

- Estabelece as regras aplicáveis à autorização dos produtos fitofarmacêuticos sob forma comercial, a sua colocação no mercado, utilização e controlo na comunidade;
- Regras para aprovação das substâncias activas, protectores de fitotoxicidade e agentes sinérgicos contidos nos produtos;
- Elevado nível de protecção da saúde humana e animal e do ambiente;
- Melhorar o funcionamento do mercado interno harmonizando as normas para a colocação de produtos no mercado.

Este Regulamento aplica-se a todos os produtos fitofarmacêuticos. Pelo *Artigo 2*, tem-se como produto fitofarmacêutico todos os produtos na forma em que são fornecidos ao utilizador, constituídos por substâncias activas e aditivos, para:

- Protecção dos vegetais contra organismos nocivos;
- Influência nos processos vitais dos vegetais (p.e. para o seu crescimento mas que não sejam nutrientes);
- Conservação dos vegetais;
- Destruir vegetais ou partes que sejam indesejáveis (excepto algas)
- Limitar ou prevenir o seu crescimento.

Para que estes produtos sejam aprovados têm de cumprir alguns requisitos, em especial no que respeita a (*Artigo 6*):

- Grau mínimo de pureza da substância activa;
- Natureza e teor máximo de determinadas impurezas;
- Tipo de preparação;
- Modo e condições de aplicação;
- Categorias de utilizadores;
- Zonas em que podem ser aplicadas (*Anexo I*, Zona A – Norte, Zona B – Centro e Zona C - Sul).

O procedimento de aprovação implica diversas acções começando pelo pedido (*Artigo 7, Anexo II – Procedimentos e Critérios de aprovação*) e levando mais de 12 meses até que se elabore um “relatório de revisão” em que se concede ou não a aprovação da substância activa.

Sendo, ainda, necessários os requisitos para a autorização de colocação no mercado (*Artigo 29*) uma vez que este é o objectivo do presente Regulamento.

A lista de substâncias activas ao abrigo do Regulamento (CE) n.º 1107/2009 encontra-se no **Regulamento (EU) n.º 540/2011** (sendo a substância activa analisada neste estudo referida na página L 153/126).

A pureza da substância activa é de extrema importância, sendo até um dos requisitos a avaliar aquando da sua aprovação como referido (*Artigo 6 do Regulamento (CE) n.º 1107/2009*), como tal o **Regulamento (CE) n.º 149/2008** fixa os limites máximos de resíduos.

Quanto à classificação, embalagem e rotulagem dos produtos fitofarmacêuticos, o **Regulamento (EU) n.º 547/2011** torna-se muito mais específico que a Directiva (1999/45/CE) anteriormente em vigor. É, ainda, necessário que os agricultores mantenham um registo/controlo relativo ao armazenamento e utilização dos produtos.

## A importância dos Fitofarmacêuticos

Os fitofarmacêuticos são, para a Agricultura, o equivalente aos medicamentos em Medicina. Para além da sua função de protecção das culturas erradicando pragas, doenças e infestantes, são importantes para a saúde humana uma vez que reduzem o nível de toxinas naturais produzidas por fungos e bactérias nos produtos agrícolas.

Com o crescimento da população mundial (necessidades em alimentos e fibra crescem a um ritmo mais acentuado) e a redução das áreas agrícolas é evidente que temos que caminhar no sentido de uma agricultura mais variada e mais produtiva.

Os fitofarmacêuticos são extensivamente pesquisados e estudados de forma mais pormenorizada do que os medicamentos, aos quais não são exigidos estudos de impacto ambiental. Os estudos demoram cerca de 10 anos com um investimento de 200 milhões de euros. O programa de investigação compreende o conhecimento de efeitos sobre a saúde humana, estudos de resíduos nos alimentos tratados, estudos de comportamento ambiental, de efeitos sobre a fauna útil e sobre a melhor forma de ser utilizado em condições práticas.

O avanço científico faz com que se utilizem produtos menos tóxicos, mais específicos para o problema a combater e mais biodegradáveis. Como tal, não nos podemos esquecer que esta actividade é fortemente controlada por entidades reguladoras independentes quer ao nível da União Europeia quer ao nível de cada Estado Membro.

## 1.2. A Fábrica

A unidade fabril Sapec Agro em Portugal é composta, no complexo industrial em Setúbal, por uma fábrica de herbicidas; uma fábrica de insecticidas, fungicidas, acaricidas e demais; e uma fábrica onde a partir de enxofre se produz enxofre molhável e enxofre pulvilhável que posteriormente serão utilizados para a formulação de pós e formulação de 2 líquidos (fungicidas). Esta empresa tem como principal função a formulação (> 100) destes produtos, no entanto, também sintetiza/reprocessa alguns princípios activos (48 registados, não necessariamente sintetizados) que estão na sua composição.

### 1.3. O Produto

Na fábrica de herbicidas inúmeros são os produtos produzidos e inúmeras são, também, as culturas às quais se destinam.

*Zeus* é o herbicida que deu origem ao presente estudo, uma vez que o respectivo princípio activo é um isómero, cuja estrutura mais estável está, presentemente, patenteada pela [REDACTED].

Este estudo é de extrema importância uma vez que a Sapec é a única empresa, na Europa, com o princípio activo referido.

No mundo, existe apenas uma outra empresa com este princípio, que, no entanto, optou por não o comercializar. Esta decisão torna o estudo mais importante ainda.

#### Utilização

O princípio activo em estudo participa na formulação de um herbicida selectivo, utilizado apenas na cultura do milho protegendo-as contra infestantes anuais e junças.

Nos últimos anos o mercado do milho cresceu de tal modo, apoiando o desenvolvimento das energias renováveis, que pode ser comparado ao mercado do ouro. Desta forma é visível a importância que a cultura do milho tem actualmente, e virá a ter no futuro.

Este herbicida é utilizado após a emergência das infestantes da cultura, ou seja, o herbicida é aplicado sobre a cultura quando as infestantes já nasceram e têm apenas entre 3 a 5 folhas, sendo o herbicida absorvido pelas folhas e raízes.

É um herbicida sistémico porque actua sobre a clorofila das infestantes, com uma acção rápida. Possuindo ainda um efeito preventivo sobre a emergência de novas infestantes nas semanas seguintes à aplicação.

## O isómero

O isómero em estudo é a principal substância activa de três herbicidas: [REDACTED] [REDACTED] (Saptec Agro SA).

Como polimorfo reflecte um desafio acrescido.

A sua estrutura mais estável foi recentemente patenteada pela [REDACTED] pelo que a Saptec Agro SA não pode comercializar produtos que tenham na sua composição o princípio activo na estrutura patenteada.

O presente estudo incide na procura de condições óptimas para a produção industrial do princípio activo numa estrutura diferente da [REDACTED].

São conhecidas duas estruturas moleculares, [REDACTED] [REDACTED]. A estrutura enol (estrutura II) é a mais comum deste polimorfo visto ser a mais estável e com uma energia mais baixa se representarmos um diagrama de energias. A estrutura ceto (estrutura I) é amorfa e meta estável, e pertence à classe tricetona. Na referida patente, a [REDACTED] afirma que é meta estável porque não é adequada para a produção, formulação e armazenamento de produtos com esse isómero.

Esta estrutura degenera facilmente na estrutura II visto que para além de ter uma energia de estabilidade superior a energia que é necessária ultrapassar, para atingir o nível de energia mais baixo, é pequena.

Ao longo de muito tempo de pesquisa e estudo a Saptec Agro SA descobriu uma nova forma deste polimorfo, outra estrutura enol (estrutura III ou estrutura Saptec) a qual foi entretanto registada.

A estrutura III é, também, uma estrutura meta estável visto ser termodinamicamente menos estável que a estrutura II (estável a 20°C). Contudo pode ser fabricada para formular suspensões estáveis. Isto é possível porque esta estrutura tem uma estabilidade cinética extremamente elevada. Como tal mostra uma solubilidade superior quando comparada à estrutura estável (estrutura II).

Os produtos com estrutura III apresentam uma biodisponibilidade muito superior aos produtos que contêm a estrutura II.

## Isomerismo <sup>[3]</sup> <sup>[4]</sup>

Compostos com a mesma fórmula molecular mas com propriedades físicas e químicas diferentes.

Se os átomos tiverem uma distribuição espacial diferente estamos perante o **isomerismo estereoquímico**. Se os átomos estão associados numa ordem diferente então estamos perante o **isomerismo estrutural**.

No isomerismo estereoquímico podemos ter enantiómeros e diastereómeros.

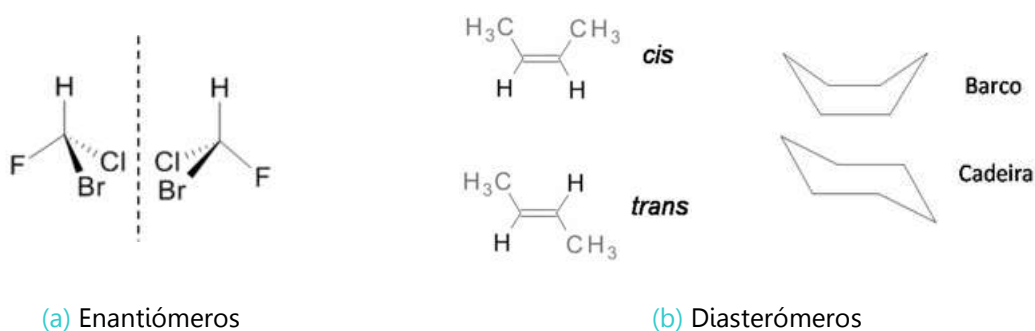


Imagem 1.1. Isomerismo estereoquímico

O isomerismo estrutural pode ser de posição, funcional ou de cadeia.

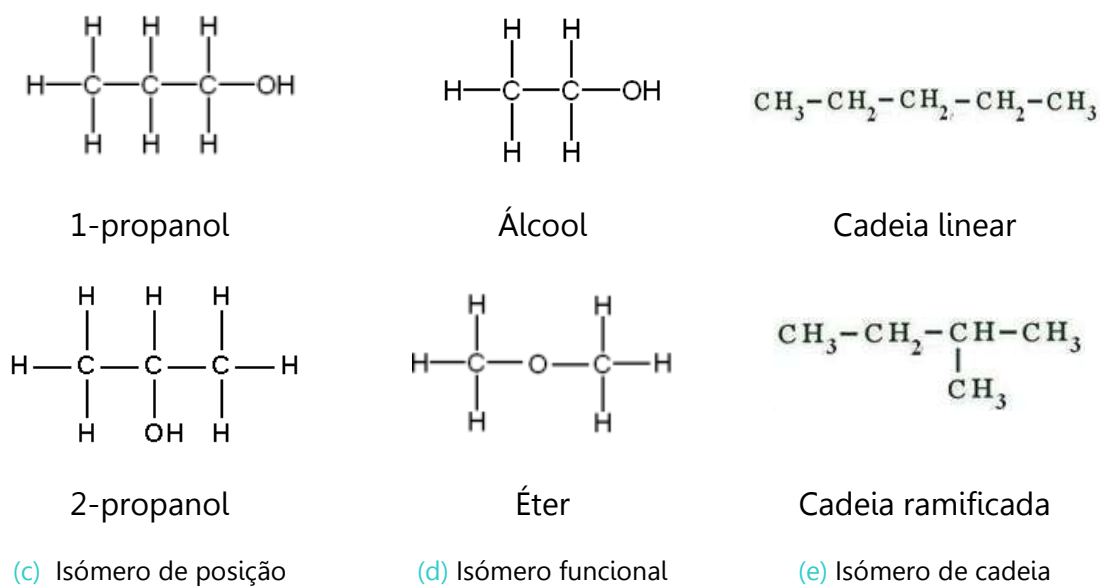


Imagem 1.2. Isomerismo estrutural

O isomerismo funcional tem um caso particular, *tautomerização*, no qual duas estruturas se encontram em equilíbrio numa solução. Esta conversão envolve o movimento de um protão e o deslocamento de electrões de ligação, acompanhado pela quebra de uma dupla e formação de outra.

Os casos mais comuns são o equilíbrio aldeído-enol e o equilíbrio ceto-enol.

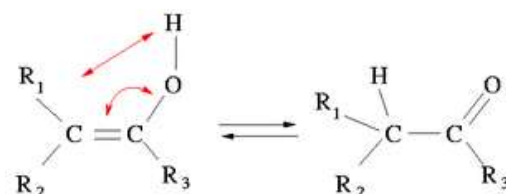


Imagem 1.3. Tautomerização, equilíbrio Ceto-Enol

### Equilíbrio Ceto-Enol

O equilíbrio ceto-enol é o equilíbrio entre uma cetona e um álcool.

Um composto com um grupo carbonilo (C=O) normalmente entra em rápido equilíbrio com um tautómero enol porque este último contém um par de átomos carbono duplamente ligado (C=C) ao lado do grupo hidroxilo (OH).

Para a maioria das cetonas a forma Ceto predomina no estado de equilíbrio, sendo termodinamicamente mais favorável à temperatura ambiente (a sua formação).

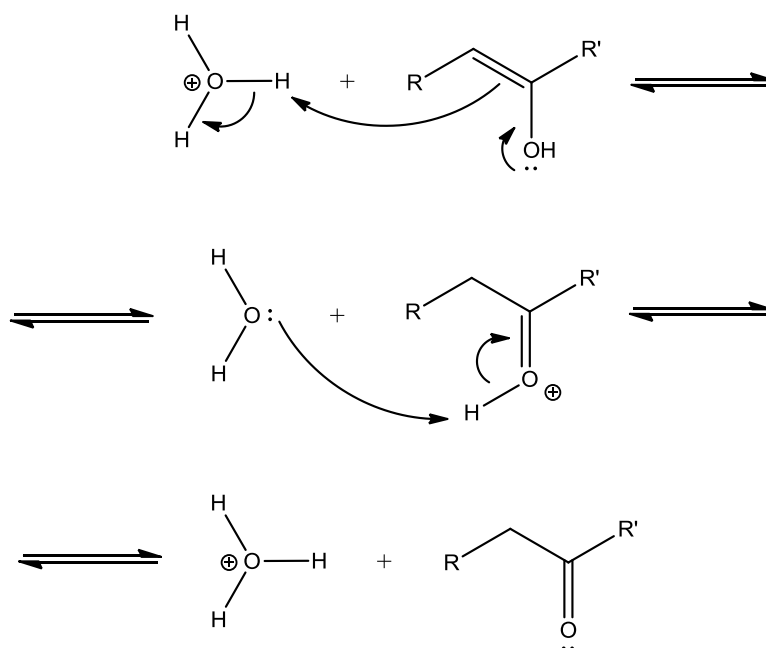


Imagem 1.4. Mecanismo Ceto-Enol

Este equilíbrio depende ainda das ligações de hidrogénio e aromaticidade. Sendo mais favorável a forma enol quanto mais fortes forem estas ligações.

## 1.4. Diferença entre a estrutura II e a estrutura I/III

Estruturalmente, sabemos que os compostos são semelhantes, mas diferentes. A estrutura mais estável é a estrutura da XXXXXXXXXX (II – enol), o que se reflecte num problema e consequentemente na necessidade deste estudo.

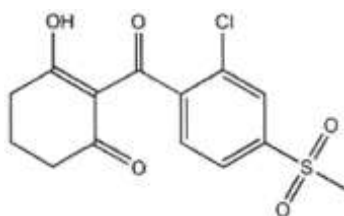


Imagem 1.5 - Estrutura II – forma ciclohexanol

Paralelamente ao estudo da [REDACTED] detectou-se uma estrutura amorfa e meta estável (I – ceto).

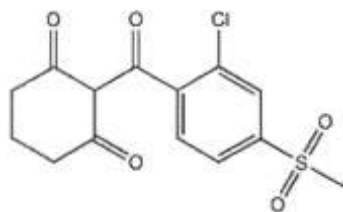


Imagem 1.6 - Estrutura I - forma tricetona

No entanto, quanto a Sapec pegou neste estudo e após um longo período de árdua pesquisa descobriu-se uma nova estrutura, também meta estável, visto ser termodinamicamente menos estável que a estrutura II (estável a 20°C) mas muito mais estável que a anterior (III ou estrutura Sapec – enol).

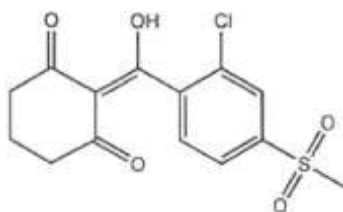


Imagem 1.7 - Estrutura III – forma “etanol”

A análise da estrutura, ao longo do estudo foi feita através do espectro IV, no qual ressaltam duas grandes diferenças que nos fazem tecer uma opinião sem qualquer dúvida.

É visível que o espectro da estrutura II é bem diferente do espectro das estruturas I/III. Uma vez que os espectros das estruturas I e III coincidem, apenas é possível verificar qual a estrutura que realmente temos após algum tempo.

No Gráfico 1 é possível ver que nos  $1500\text{ cm}^{-1}$  a estrutura III (azul) apresenta apenas um pico e a estrutura II (vermelho) apresenta dois.

Existe, ainda, uma outra grande diferença, entre os  $930$  e  $890\text{ cm}^{-1}$ , visível no Gráfico 2.

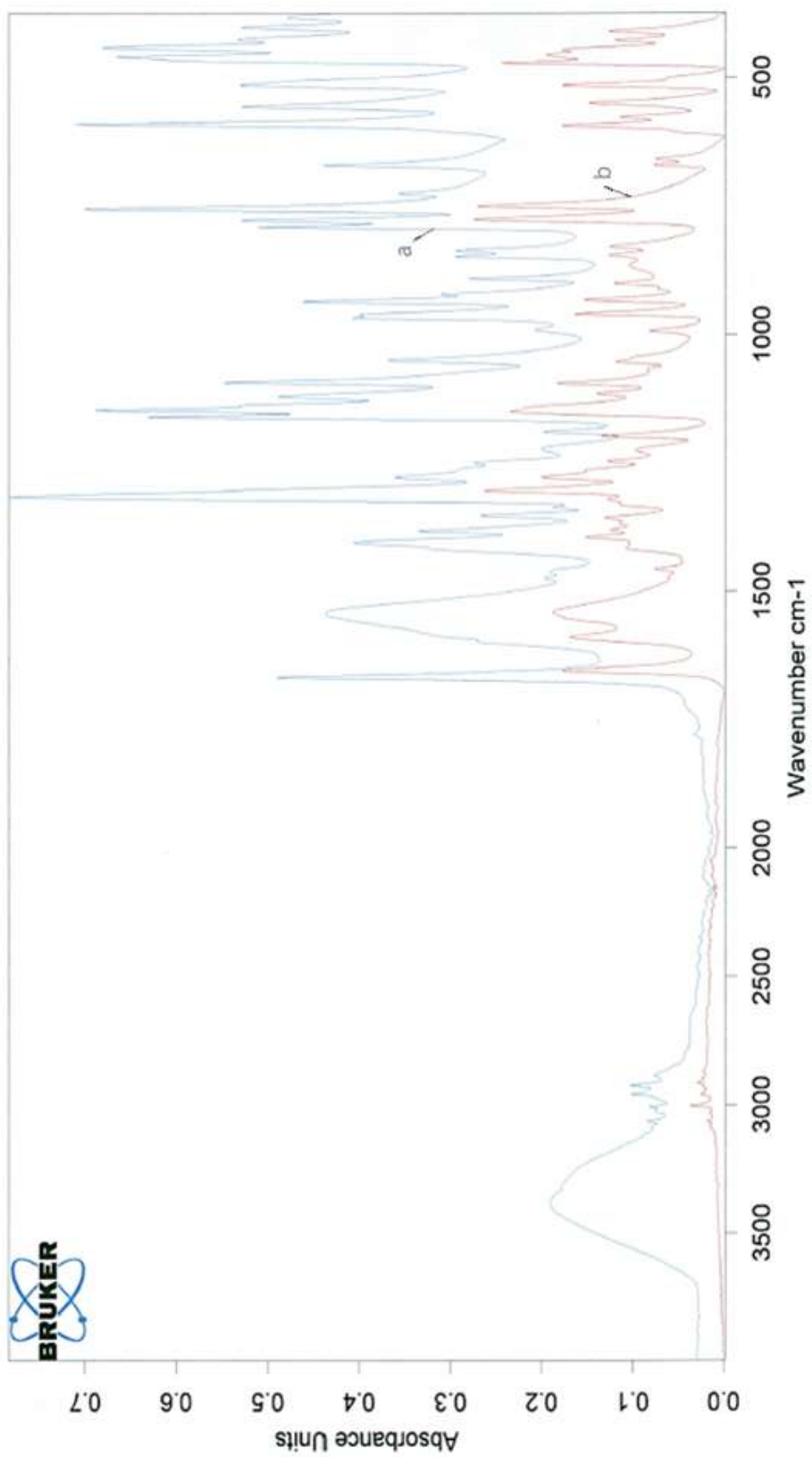


Gráfico 1.1. Espectro IV das estruturas II/III (3500 – 500 cm<sup>-1</sup>) – Estrutura I/III (a) e Estrutura II (b)

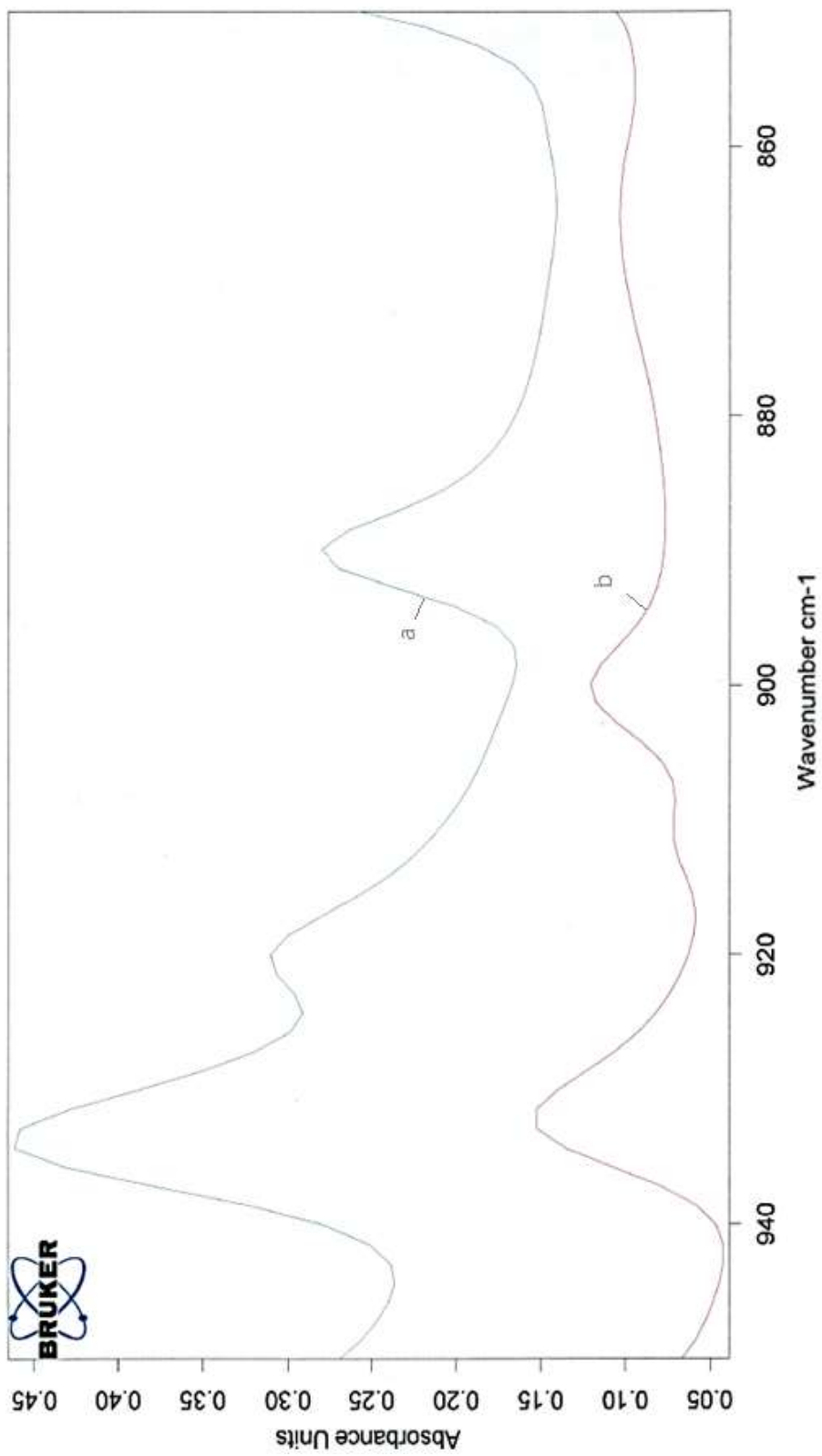


Gráfico 1.2. Espectro IV das estruturas II/III (950 – 650  $\text{cm}^{-1}$ ) – Estrutura I/III (a) e Estrutura II (b)



## 1.5. Objectivo

O objectivo deste trabalho é a optimização da produção do princípio activo na estrutura I/III e, posteriormente, o aumento de produção diária.

Como tal, é imperativo definir à priori quais os parâmetros relevantes, atendendo que este composto é muito sensível, ir-se-á avaliar não só o processo, mas também o equipamento.

**Tabela 1.2.** Parâmetros a avaliar de modo a obter a estrutura desejada

<b>Produto</b>	<b>Processo</b>
Humidade	Tempo
	Temperatura
	Caudal
	Agitação/Rotação
	pH

**Tabela 1.3.** Equipamento

<b>Equipamento</b>
D5000
Reactor
Centrifuga
Secador

Uma vez que a estrutura I é relativamente instável é importante secar e controlar a humidade do produto nos processos de secagem (centrífuga e secador). Pelo mesmo motivo, é importante, ainda, controlar o tempo de residência em cada equipamento, o caudal de alimentação e a temperatura de precipitação. Não esquecer que é necessário também controlar a agitação dos depósitos e a rotação da centrífuga. Uma vez que o processo é novo em fábrica e o produto sensível, é relevante, também, a avaliação e possíveis alterações a fazer no equipamento utilizado.



## 2. Metodologia

De modo a cumprir os objectivos, efectuou-se um estudo de campo. Ou seja, toda a optimização foi feita numa instalação fabril (reprocessamento de um isómero).

Com base nos conhecimentos de cada funcionário, as alterações foram sendo feitas e suportadas por testes laboratoriais que confirmavam ou não a presença da estrutura desejada e as suas condições.

Os dados apresentados ao longo do estudo são inteiramente experimentais.

Devido à sensibilidade da estrutura I, à contaminação por estrutura II e à humidade os testes laboratoriais a utilizar foram estrategicamente escolhidos (espectroscopia IV, cromatografia líquida e medição da humidade). Estes métodos são suficientemente esclarecedores permitindo uma conclusão firme de modo a se fazerem alterações fundamentadas na fábrica.

### Espectroscopia de Infra-Vermelho - FTIR

O espectro de IV da estrutura II é, semelhante, contudo, diferente do espectro da estrutura I/III pelo que analisando determinados picos é possível ver se o reprocesso foi bem sucedido ou não. Caso não tenha sido bem sucedido, o espectro permite-nos saber se todo o lote processado se encontra na estrutura II ou se temos apenas uma pequena contaminação.

O espectro permite-nos, ainda, ter uma noção da dimensão da contaminação, uma vez que detecta a presença da estrutura indesejada acima de 2%. Contudo, a partir dos 50% de contaminação o espectro assume sempre o mesmo perfil. No entanto, quando esta presença é detectada todo o lote tem de ser reprocessado.



## **Cromatografia líquida - HPLC**

Esta técnica é utilizada a fim de, comparando com um padrão, se determinar o teor de princípio activo na amostra.

Coloca-se uma determinada quantidade de amostra no aparelho, que ao aumentar a temperatura aumenta, também, a temperatura da amostra até esta mudar de fase. A partir deste momento, a temperatura da amostra mantém-se apesar da temperatura do aparelho continuar a aumentar. Deste modo, é determinado a energia ( $\Delta H$ ) necessária para a mudança de fase, o que nos confirma ou não a quantidade introduzida no aparelho.

Diariamente, este teste é feito no herbicida [REDACTED] para verificar se o teor de isómero é o definido pela fórmula. Caso se verifiquem vários lotes cujo teor é inferior ao desejado, o teste é feito também no isómero recristalizado. Este último pode ou não indicar que o isómero deveria ficar mais tempo no secador de modo a diminuir a humidade e consequentemente o seu teor. Se a humidade estiver dentro dos limites estabelecidos, é necessário verificar se a matéria-prima utilizada tem o teor referido pelos fornecedores. Caso esta se confirme é, eventualmente, necessário alterar a fórmula de [REDACTED].

## **Determinação da humidade**

Uma vez que a estrutura I é extremamente sensível à humidade é imperativa a presença de uma balança de humidade nos testes. Neste estudo, entende-se por humidade a quantidade de água presente no produto.

Por testes previamente feitos por parceiros da Sapec definiu-se como necessária uma humidade inferior a 1% a fim de minimizar a instabilidade do composto.



### 3. Análise dos resultados

O presente capítulo tem por objectivo a exposição e análise dos resultados obtidos ao longo do estudo.

Para melhor compreender o que foi feito, este capítulo dividir-se-á em três subcapítulos: processo de produção inicial, optimização e processo de produção final.

No primeiro, é exposta a informação fornecida à fábrica aquando do início do processo seguida de ensaios feitos no laboratório e/ou na instalação piloto de modo a obter as melhor condições de operação.

No último subcapítulo é apresentado o protocolo fornecido, actualmente, aos funcionários, uma vez que este compila as alterações entretanto feitas.

No subcapítulo *Optimização* estão discriminadas a maioria das alterações efectuadas na fábrica de modo a atingir o objectivo do estudo, a optimização do processo de recristalização.

#### 3.1. Processo de produção inicial

Após alguns testes, em laboratório e posteriormente em instalação piloto, da informação passada para a fábrica construiu-se o diagrama abaixo (**Imagem 3.1.**).

##### Equipamento

Depósito de 5000 Litros - D5000

Depósito de 500 Litros – D500

Reactor vitrificado de 2500 Litros - Reactor

Centrifuga

Secador



## Optimização de um Processo Industrial: Recristalização de um Isómero

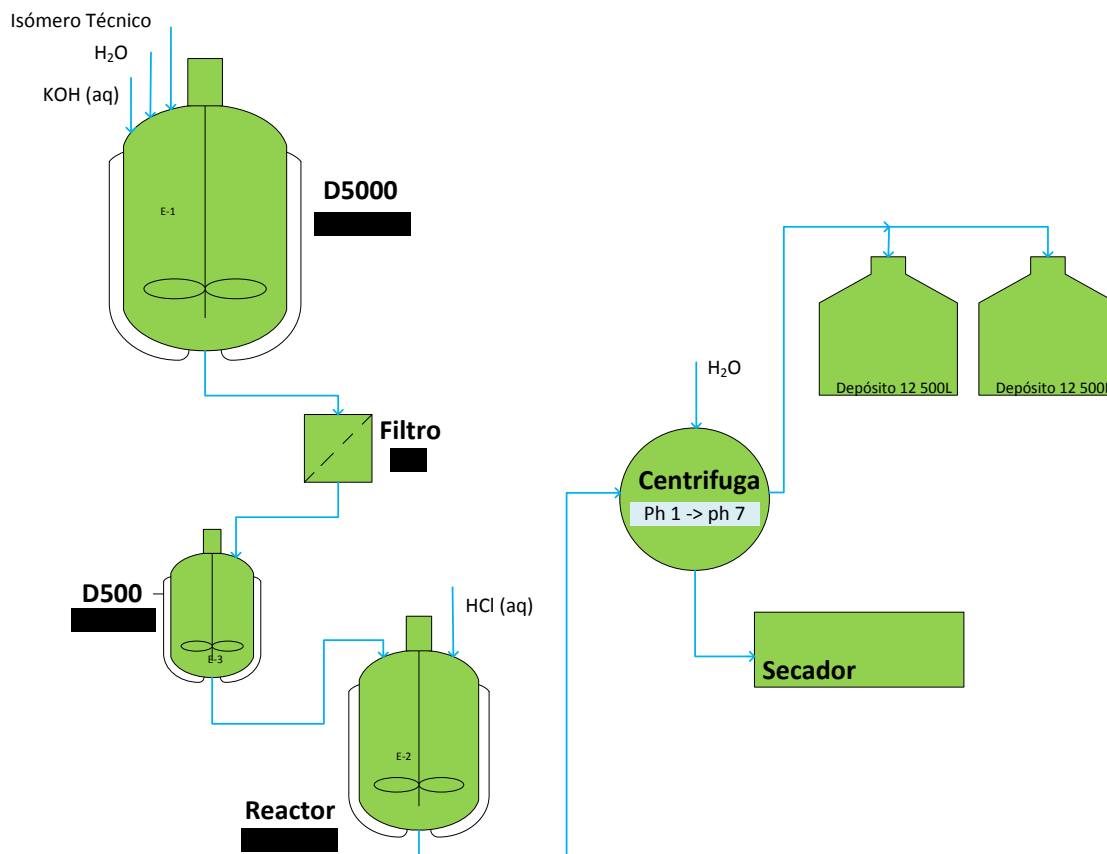


Imagem 3.1. Primeiro diagrama do processo na fábrica

Tendo, ainda, sido definidas as seguintes quantidades para formular nos primeiros ensaios fabris.

### Matérias-primas

Barricas de princípio activo – ■ kg

Água – ■ kg

KOH (■) – ■ kg

HCl (■) – ■ kg



## Condições de operação

Já no decorrer dos ensaios fabris, fizeram-se testes laboratoriais de modo a se definirem as melhores condições de operação. Fizeram-se testes para determinar a temperatura óptima de recristalização e, uma vez que a estrutura desejada é sensível à humidade, fizeram-se, também, testes de modo a diminuir a água nas soluções aquosas de HCl e KOH.

### Optimização da temperatura de recristalização

Pelo diagrama atrás, **Imagem 3.1.** a temperatura de precipitação indicada era de ■■■, contudo o mesmo não se verifica neste teste, feito depois já do primeiro ensaio na fábrica.

Este estudo foi feito utilizando soluções alcalinas vindas da, recorrendo a uma base de ■■■g de princípio activo vindo directamente do fornecedor, que uma vez dissolvida representa ■■■g da solução alcalina, e ■■■g de solução de HCl ■■■.

**Tabela 3.1.** pH das soluções vindas da fábrica

Lote	pH	Fornecedor
Amostra 1	13.51	1
Amostra 2	13.76	2

Adicionou-se a solução alcalina à solução ácida durante, aproximadamente, ■■■ minutos. Mantendo-se sempre uma velocidade ■■■ rpm agitou-se mais ■■■ minutos.

Esta avaliação passou pela análise do IV e da estrutura nas várias temperaturas testadas.



Tabela 3.2. Análise IV, estrutura

	Temperatura (°C)	Estrutura do Polimorfo	
		Bolo da Centrifuga	ESTUFA (████)
Amostra 1	████	I	I
	████	I	I
	████	I *	II
Amostra 2	████	I	I
	████	I	I
	████	I *	II

\* Visível uma ligeira contaminação.

Pelos resultados obtidos, definiu-se como intervalo de operação, durante a recristalização, █████.

### Redução da quantidade de água no processo, aumentando a concentração de KOH

Neste estudo recorreu-se ao isómero vindo do directamente do fornecedor, confirmando-se posteriormente com uma amostra vinda da fábrica, de um lote do qual não se conseguiu obter a estrutura desejada.

Utilizou-se uma base █████ de princípio activo, solução aquosa de HCl █████ e solução aquosa de KOH a várias concentrações.

Tabela 3.3. Aumento da concentração da solução aquosa de KOH

Solução de KOH			Estrutura do Polimorfo	
Concentração (%)	Massa da solução (g)		Bolo da Centrifuga	ESTUFA (████)
████	████	Não Dissolveu	-	-
████	████	Dissolveu	II	-
████	████	Dissolveu	II	-
██	████	Dissolveu	I ou III	I ou III



Tabela 3.4. Teste com solução aquosa de KOH [REDACTED] e princípio activo vindo da fábrica

Solução de KOH		Dissolveu	Estrutura do Polimorfo	
Concentração (%)	Massa da solução (g)		Bolo da Centrifuga	ESTUFA ([REDACTED])
[REDACTED]	[REDACTED]	Dissolveu	I ou III	I ou III

#### Diminuição do tempo de adição

Com este estudo pretende-se reduzir o tempo de adição da solução alcalina à solução de HCl [REDACTED]. Como tal, e de modo a manter a velocidade de adição, aumentou-se o diâmetro da tubagem que alimenta a solução alcalina (tabela 3.7). Devendo a alimentação passar de 1 hora e 45 minutos para 45 minutos apenas.

Tabela 3.5. Parâmetros usados com dois tubos diferentes mantendo a velocidade

	Inicialmente	Ensaio
Tempo de adição (min)	105	45
Diâmetro interno do tubo (cm)	1	<b>1.5</b>
Área da secção recta do tubo (cm <sup>2</sup> )	0.79	1.8
Massa da solução alcalina (kg)	217.5	217.5
Massa específica da solução (g.cm <sup>-3</sup> )	1.057	1.057
Caudal volumétrico da solução (cm <sup>3</sup> .min <sup>-1</sup> )	1959.7	4572.7
Velocidade de adição (cm.min <sup>-1</sup> )	2495.2	

Foi escolhido um tubo de 1.9 cm de diâmetro uma vez que era o tubo de tamanho a seguir mais próximo ao calculado.

Tabela 3.6. Ensaio com nova tubagem

	Estrutura do Polimorfo	
	Bolo da Centrifuga	ESTUFA ([REDACTED])
Isómero Técnico	II	-
Amostra vinda da instalação piloto	I	I *

\* Visível uma ligeira contaminação.



Tabela 3.7. Reprocessamento no laboratório do bolo da centrífuga que resultou do ensaio piloto

	Estrutura do Polimorfo	
	Bolo da Centrifuga	ESTUFA (■)
Solução alcalina não Filtrada	I	II
Solução alcalina Filtrada	I	II

Verificou-se que o aumento da tubagem é prejudicial ao reprocessamento do isómero, pelo que a redução do tempo de adição da solução é inviável.

### 3.2. Optimização

A fim de melhor compreender as várias optimizações implementadas a exposição dos resultados é cronológica e o presente subcapítulo foi subdividido pelas alterações mais importantes como a precipitação e a secagem. Contudo, o primeiro sub-subcapítulo foi intitulado *Primeiros ensaios* uma vez que, foram as alterações feitas nos quatro primeiros ensaios que permitiram começar a produção. Como tal o sub-subcapítulo seguinte é o protocolo do *Processo de produção alterado*.

Seguem-se três sub-subcapítulos cujo marco é a precipitação reversa. E, por fim, o sub-subcapítulo onde se apresenta o estudo do principal factor crítico do processo, o *Secador*.

#### Primeiros ensaios

De modo a tornar mais prática a adição dos reagentes no D5000, surge logo no início uma alteração ao protocolo vindo do laboratório. Em vez de se reprocessar ■ kg de princípio activo (estrutura II) reprocessa-se ■ kg, uma vez que as barricas onde se encontra a matéria-prima são de ■ kg. Desta forma, ao se adicionarem barricas completas, não é necessária a pesagem rígida da última barrica.



## Optimização de um Processo Industrial: Recristalização de um Isómero

Barricas de princípio activo – ■■ kg

Água – ■■ kg

KOH (■■) – ■■ kg

HCl (■■) – ■■ kg

É, ainda, imperativo referir que ao longo do estudo reuniões diárias foram feitas. Permitiram acompanhar os avanços e recuos do processo, sendo, desta forma, possível alcançar o estado de optimização em vigor.

No **primeiro ensaio** (BI-HTA) fabril, obteve-se o princípio activo na estrutura II.

Neste ensaio tudo correu mal.

Inicialmente, e de acordo com o definido por parceiros da Sapec que fizeram o estudo laboratorial da recristalização do princípio activo, o reactor deveria ser aquecido e manter a temperatura entre ■■■■■. Contudo, ao longo do ensaio, atingiram-se temperaturas de ■■■■■, pelo que foi necessária a troca de mangueiras para procedermos ao arrefecimento e desta forma manter a temperatura dentro do intervalo definido.

É importante referir que este primeiro ensaio foi feito no fim de Agosto, altura em que a temperatura ambiente é elevada. É importante, ainda, referir que a solução alcalina é feita no primeiro piso o que proporciona mais ainda o aumento da temperatura. E, uma vez que esta solução segue já quente para o reactor onde dará origem a uma reacção exotérmica é relevante redefinir o intervalo de operação.

Atendendo a estes factores e à sensibilidade da estrutura desejada, definiu-se como intervalo de operação ■■■■■.

Também neste ensaio, o único filtro (■■■■) existente entre o D5000 e D500 entupiu constantemente, pelo que para posteriores ensaios foi antecedido de um filtro (■■■■).

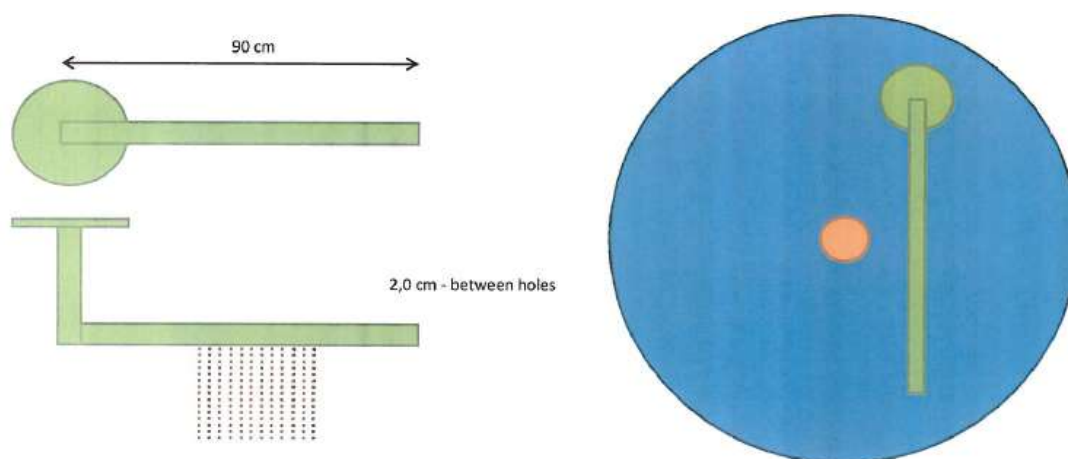
A alimentação ao reactor foi feita com um tubo de 1 polegada, o que originou aglomerados muito grandes que a agitador tipo ancora do reactor não estava preparada para partir. Esta dimensão tornava os cristais demasiado instáveis, que por sua vez ao procurar estabilidade voltavam à estrutura II. De forma a otimizar o tamanho da partícula,



para os ensaios seguintes, alterou-se a forma como a solução alcalina era adicionada ao Reactor. Mantendo o caudal de alimentação ao reactor e diminuindo o orifício de alimentação, conseguiu-se diminuir também os aglomerados formados.

**Tabela 3.8.** Alteração da alimentação da solução alcalina ao Reactor nos primeiros ensaios

	Ensaio 1	Ensaaios 2, 3 e 4
Furos	1	20
Área do furo (dm <sup>2</sup> )	25,40	28,27
Área do tubo (dm <sup>2</sup> )	506,71	565,49



**Imagem 3.2.** Alimentação do Reactor – um tubo no acessório

Após o insucesso deste primeiro ensaio, os parceiros da Sapec (atrás referidos) indicaram como optimização a adição de um variador no reactor onde se faz a recristalização. Uma vez que o produto é extremamente sensível também à agitação, este variador permite controlar os picos de energia, o que mantém a estrutura um pouco mais estável neste momento de transição. Contudo esta alteração não foi consumada uma vez que a Sapec já costuma utilizar variadores em todos os processos, visto que o variador torna, também, o processo mais económico.

Já na centrífuga, deparámo-nos com problemas na lavagem do produto. Uma vez que não existia filtro era difícil lavagem sem grandes perdas e a posterior recolha do produto, como tal a Sapec mandou fazer filtros para este equipamento.



Neste primeiro ensaio também se fizeram alterações no secador. Este operou a [REDACTED] passando a operar a [REDACTED] nos ensaios seguintes. O mesmo aconteceu com a torre de condensação que, inicialmente, estava à temperatura ambiente ([REDACTED]) passando a ser arrefecida ([REDACTED]). Desta forma, a secagem tornava-se também mais eficaz, uma vez que no primeiro lote se retirava 3 kg<sub>água</sub>/h e depois 8-8.5k g<sub>água</sub>/h.

Depois de implementadas as alterações referidas iniciamos o **segundo ensaio** (CA-HTA).

Ainda no segundo ensaio direccionou-se o tubo da alimentação ao reactor para fora uma vez que os aglomerados formados próximo do agitador eram maiores. Verificou-se, ainda, a dificuldade em retirar o produto da câmara do secador ficando algum no seu interior.

No **terceiro ensaio** (D-ITA) testaram-se diferentes velocidades de agitação no reactor, de modo a que não houvesse sedimentação de produto, uma vez que estamos a trabalhar com uma suspensão. Com isto verificou-se que o aumento da agitação no fim (início da trasfega) torna a trasfega mais eficaz.

Deparámo-nos, também, com problemas na centrífuga e no secador. O filtro encomendado para a centrífuga tinha 1 cm a mais o que originou uma prega e posteriormente a ruptura do mesmo.

No secador apercebemo-nos que a secagem não era uniforme. Tirando amostras da parte de cima e da parte de baixo do secador verificámos que as humidades eram diferentes, o que queria dizer que ou a agitação ou a temperatura não uniformizavam a mistura. No entanto, juntando o facto de haver dificuldade em retirar o produto do interior do secador concluiu-se que o problema advinha das pás do agitador, que distavam bastante da parede do secador. Um outro problema que ajudava à diferença de humidades era a válvula de descarga (válvula borboleta), que armazenava aproximadamente 3L de produto devido à distância entre a saída e a camisa. E, estando a válvula de saída mesmo por baixo da válvula de entrada, ou seja, aquando da alimentação ao secador parte do produto caía directamente na válvula de descarga, onde se mantinha (sem se envolver na com o restante produto) até à descarga.



No **quarto ensaio** (F-ITA) testaram-se várias velocidades de rotação na centrífuga com o intuito de secar mais rapidamente. No entanto, o produto que daqui saiu já apresentava vestígios de estrutura II. Eventualmente a variação das velocidades agregadas à sensibilidade do produto originou a instabilidade da estrutura levando-a a estabilizar na estrutura II. Não sabendo que apenas vestígios poderiam contaminar todo o lote, este seguiu para o secador.

Atendendo que estes foram os primeiros ensaios, seria de esperar que fossem também muito problemáticos. A **Tabela 3.9** resume os segundo, terceiro e quarto lotes e as **Tabelas 3.10** e **3.11** referem os tempos gerais e as avarias, respectivamente.

**Tabela 3.9.** Resumo dos primeiros ensaios

	Tempo de operação (h)	Tempo total (h)	Tempo de avarias (h)	Estrutura
2º Ensaio <sup>1</sup>	15:45	18:02	02:17	I
3º Ensaio <sup>2</sup>	13:23	15:45	02:22	I
4º Ensaio <sup>3</sup>	14:28	14:58	00:30	I (II)

<sup>1</sup> Inicialmente aquecida e durante o ensaio arrefecida devido ao aumento excessivo da temperatura, como no ensaio 1

<sup>2, 3</sup> Todo o ensaio foi feito sem qualquer aquecimento/arrefecimento

**Tabela 3.10.** Resumo dos tempos de operação em horas

	2º Ensaio	3º Ensaio	4º Ensaio
Alimentações	04:55	04:33	04:54
Misturar	01:15	01:09	01:08
Trasfegas	00:15	00:11	00:10
Secagem	06:25	05:48	05:13
Descargas	01:45	00:47	01:26
Lavagens	01:10	00:55	01:37
	15:45	13:23	14:28



**Tabela 3.11.** Avarias dos 2º, 3º e 4º ensaios em horas

2º Ensaio	Soldadura filtro no D500 danificada	00:15
	Alteração das mangueiras da água quente para a arrefecida	01:40
	Alteração do acessório de descarga no D500	00:22
		02:17
3º Ensaio	Tubagem entupida do reactor para a Centrifuga	01:29
	Na Centrifuga o raspador prendeu-se no pano	00:53
		02:22
4º Ensaio	Depositou-se água no fundo da Centrifuga durante a alimentação	00:30
		00:30

Atendendo que a fábrica, nesta altura do ano, opera a dois turnos é visível a dificuldade de fazer um lote por dia.

### Processo de produção alterado

Ao longo e após estes quatro primeiros lotes obteve-se um simples protocolo, que ao longo do estudo foi sendo alterado.

#### Passo 1 – Depósito de 5000 Litros (D5000)

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]



### Passo 2 – Reactor vitrificado de 2500 Litros

[Redacted text block for Step 2]

### Passo 3 - Centrífuga

[Redacted text block for Step 3]

### Passo 4 - Secador

[Redacted text block for Step 4]

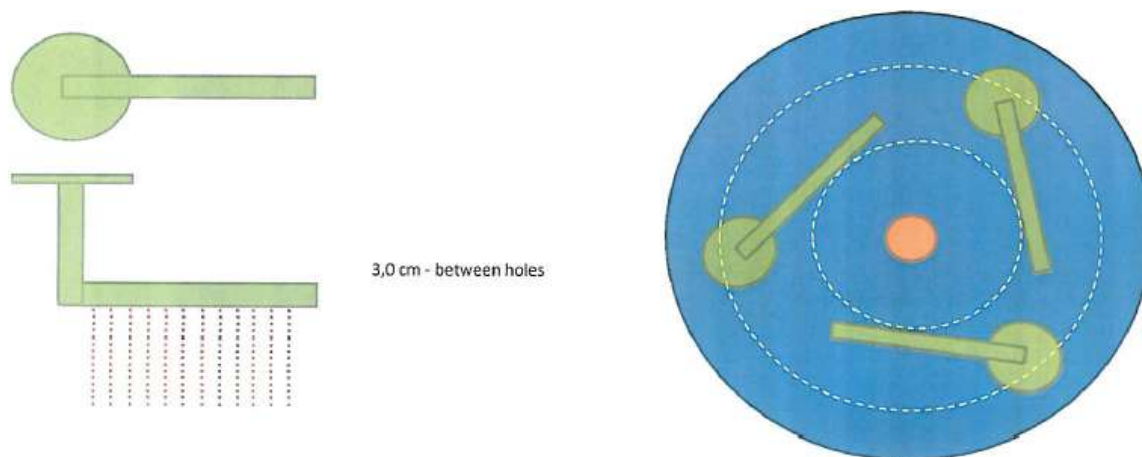


### Reprocessamento dos restantes lotes, antes da Precipitação Reversa

A fim de melhorar a alimentação ao reactor e mantendo o mesmo caudal substituiu-se o único tubo perfurado por três, conseguindo-se desta forma uma maior distribuição na alimentação. Estes foram direccionados para dentro, contudo, durante o ensaio (M-ITA) foram redireccionados para fora.

**Tabela 3.12.** Alteração da alimentação da solução alcalina ao Reactor nos restantes lotes antes da Precipitação Reversa

	Ensaios 2, 3 e 4	Restantes Lotes
Furos	20	45
Área do furo (dm <sup>3</sup> )	28,27	12,566
Área do tubo (dm <sup>3</sup> )	565,49	



**Imagem 3.3.** Alimentação do Reactor – três tubos no acessório

Contudo a alimentação ao reactor foi um problema, não pelo acessório alterado mas porque os filtros entre o D5000 e o D500 entupiam constantemente, algo frequente nesta altura).

No entanto, alguns dos aglomerados eram maiores que o desejado pelo que entre a reactor e a centrífuga foi adicionado um filtro (metálico).



## Optimização de um Processo Industrial: Recristalização de um Isómero

Novamente, o pano (filtro) da centrífuga foi um problema, prendendo-se. Neste equipamento, o produto mudou da estrutura I para a estrutura II, provavelmente devido às 5 horas de espera entre lavagens e secagens (sensibilidade do produto ao tempo aquando em contacto com água e uma humidade elevada).

Ainda neste lote, de modo a otimizar o tempo e conseguir reprocessar mais em menos tempo decidiu-se dissolver, no D5000, a quantidade de princípio activo a reprocessar em dois lotes. Ou seja, no depósito teríamos ■■■ kg de princípio activo, ■■■ kg de água e ■■■ kg de KOH (■■■). Sendo esta quantidade precipitada por duas vezes. Contudo, esta alteração não foi bem sucedida uma vez que a centrífuga não tinha capacidade para esta quantidade.

Devido às impurezas provenientes do princípio activo vindo directamente do fornecedor verificámos que, no D5000, às vezes se formava muita espuma, o que atrasava o processo uma vez que era necessário esperar que esta diminuísse.

No **V-ITA**, deparámo-nos uma vez mais com produto na estrutura II à saída do secador, uma humidade de 3.6% no topo e 3.8% em baixo, com cinco horas de secagem. Contudo, o mesmo produto foi seco no laboratório e obteve-se estrutura I. A fim de melhorar nos lotes seguintes aumentou-se o tempo de secagem.

Já no lote **BE-ITA** deparámo-nos com a necessidade de abrir a refrigeração do reactor e como complemento diminuir a agitação a fim de que a temperatura se mantivesse constante.

No lote **I-JTA**, ao passar o precipitado para a centrífuga a bomba entupiu. O entupimento de filtros e bombas era um problema recorrente.

Já no secador e como referido, as pás distavam consideravelmente das paredes e por isso, adicionou-se uns raspadores que optimizaram bastante a remoção do produto.



Tabela 3.13. Alteração nas pás do secador

Antes	Depois
2 cm entre as pás e a parede	Como o diâmetro é irregular não se conseguiu diminuir o espaçamento como pretendido mas a distância diminuiu
Cerca de 40/50 Kg de produto ficavam no secador (tendo de ser raspado manualmente atrasando o processo. O material que eventualmente ficaria no secador, poderia, devido à humidade, converter para a estrutura II, sendo como um catalisador para os lotes seguintes)	Raspamento mais eficiente.  Mas continua a haver produto acumulado num dos topos (lado do condensador)

De modo a melhorar o aquecimento do secador, no lote **L-JTA**, começou-se o seu isolamento. Este procedimento demorou algum tempo, uma vez que se foram verificando fugas à medida que os lotes iam sendo secos.

Verificou-se também, que o vácuo do secador puxava não só o vapor de água como também o pó (produto), o que acabava por colmatar o filtro. Este filtro tem, precisamente, a função de impedir que o produto siga com o vapor para a coluna de condensação. No entanto, uma vez colmatado o filtro não permite a passagem de vapor, prejudicando desta forma a secagem. Como tal, no lote **P-JTA** adicionou-se um sopro de ar comprimido no sentido do secador, de modo a limpar o filtro.

No lote **S-JTA** alterou-se a bomba de saída da centrífuga, inicialmente com tubagem de uma polegada passando para tubagem de duas polegadas. A bomba de Tubagem de uma polegada estando praticamente no máximo revelava ser um problema uma vez que queríamos aumentar o caudal de entrada. Até então tínhamos o caudal de saída idêntico ao de entrada, contudo, a fim de minimizar o tempo teríamos de aumentar este último caudal. Como tal, era importante aumentar a rotação do tambor ou o diâmetro da tubagem de saída. Sendo esta ultima a alteração feita.



## Optimização de um Processo Industrial: Recristalização de um Isómero

No entanto, neste lote, a secagem, na centrífuga, demorou cerca de seis horas devido a fugas, que foram sendo resolvidas ao longo do processo.

No lote seguinte mudou-se também a bomba de entrada, que tendo de tubagem uma polegada passou a ter uma tubagem de duas, a fim de equilibrar os caudais, acabando por se fazer as duas alterações atrás sugeridas.

No lote Z-JTA o motor do secador queimou e a câmara deformou para dentro. Este acontecimento atrasou a secagem de todos os lotes seguintes que tiveram de ir para a estufa.

### Precipitação Reversa

Após dois meses de tentativas que não mostravam grandes avanços quanto à certeza da estrutura que se iria obter tentou-se alterar o modo de recristalização do isómero.

Inicialmente, em estudos com os parceiros da Sapec verificou-se que a precipitação ácido sobre a base formava aglomerados muito grandes, sendo difícil quebrá-los e consequentemente formulá-los (o produto a ser comercializado). Tentou-se, posteriormente, alterar a precipitação invertendo a adição. Começou-se, então, a adicionar a base sobre o ácido. Em laboratório verificou-se que se conseguia obter a estrutura desejada (I/III), como anteriormente já se estava a conseguir, com a vantagem de formar aglomerado menores, facilitando desta forma a posterior formulação.

Ao passar para a fábrica, na precipitação base sobre ácido a estrutura do produto era sempre uma incógnita à saída do reactor. Poderia ou não originar a estrutura desejada, sendo, no entanto, maioritariamente instável podendo posteriormente degenerar na estrutura de partida (II).

As alterações feitas anteriormente melhoravam o processo mas não havia a certeza qual a estrutura que obteríamos no fim da secagem ou até mesmo passado alguns dias.

Pelo que se tentou novamente a precipitação inicial (ácido sobre base).



### Precipitação Reversa no laboratório

**Tabela 3.14.** Quantidade de matérias-primas para o ensaio no laboratório (g)

Isómero Técnico	■
Solução alcalina	■
Ácido Clorídrico	■

**Tabela 3.15.** Parâmetros do ensaio no laboratório

Temperatura (°C)	■
Tempo de adição da solução alcalina (min)	■
Tempo de agitação adicional (min)	■
Velocidade de agitação (rpm)	■

**Tabela 3.16.** Estrutura obtida no ensaio no laboratório

Estrutura do Polimorfo		
Bolo da Centrifuga	ESTUFA (■)	Secador a vácuo (■)
I	I	I

### Precipitação Reversa na instalação piloto

**Tabela 3.17.** Quantidade de matérias-primas para o ensaio na instalação piloto (kg)

Princípio activo vindo do fornecedor	■
Água	■
Hidróxido de potássio	■
Ácido Clorídrico	■



Tabela 3.18. Ensaio na instalação piloto a [REDACTED]

	Tempo (min)
Água + Princípio activo	
Agitação	■
Adição da Solução de KOH	■
Agitação	■
Adição da Solução de HCl	■
Agitação	■

Tabela 3.19. Estrutura obtida no ensaio na instalação piloto

Estrutura do Polimorfo			
Bolo da Centrifuga	ESTUFA ([REDACTED])	Secador a vácuo ([REDACTED])	
I	I	16h (hum=6.8%)	33h (hum=0.44%)
		I	I *

\* Visível uma ligeira contaminação.

### Precipitação Reversa na fábrica

Tentou-se, então, alterar novamente o modo de precipitação, ácido sobre base, na fábrica (CA-JTA), e conseguiu-se obter, nos vários testes, sempre a estrutura desejada com a vantagem de ser uma estrutura estável. O problema dos grandes aglomerados é resolvido com o agitador do D5000 (tipo hélice). Aqui, inicialmente, efectua-se reciclo no D5000 a fim de filtrar, primeiramente, as impurezas que venham juntamente com o princípio activo (do fornecedor) e, posteriormente, adiciona-se a solução aquosa de HCl a fim de se proceder à precipitação

Apenas depois da secagem obtemos estrutura II em alguns lotes.



Tabela 3.20. Precipitação vs Estrutura

Base sobre ácido (P.N.)	26	I	9
		II	17
Ácido sobre base (P.R.)*	37	I	30
		II	7

\* Após estes 37 lotes confirmou-se que este modo de precipitação era o ideal, uma vez que em 196 lotes apenas 20 são não conformes (9% do Fornecedor 1 e 17,4% do Fornecedor 2).

Percebeu-se que o fornecedor do princípio activo também era um parâmetro a considerar uma vez que grande parte dos lotes reprocessados com o princípio fornecido pelo fornecedor 2 degeneravam em estrutura II e que os lotes reprocessados com o princípio fornecido pelo fornecedor 1 eram maioritariamente a estrutura desejada. Desta forma, a Sapec começou a comprar apenas ao fornecedor 1.

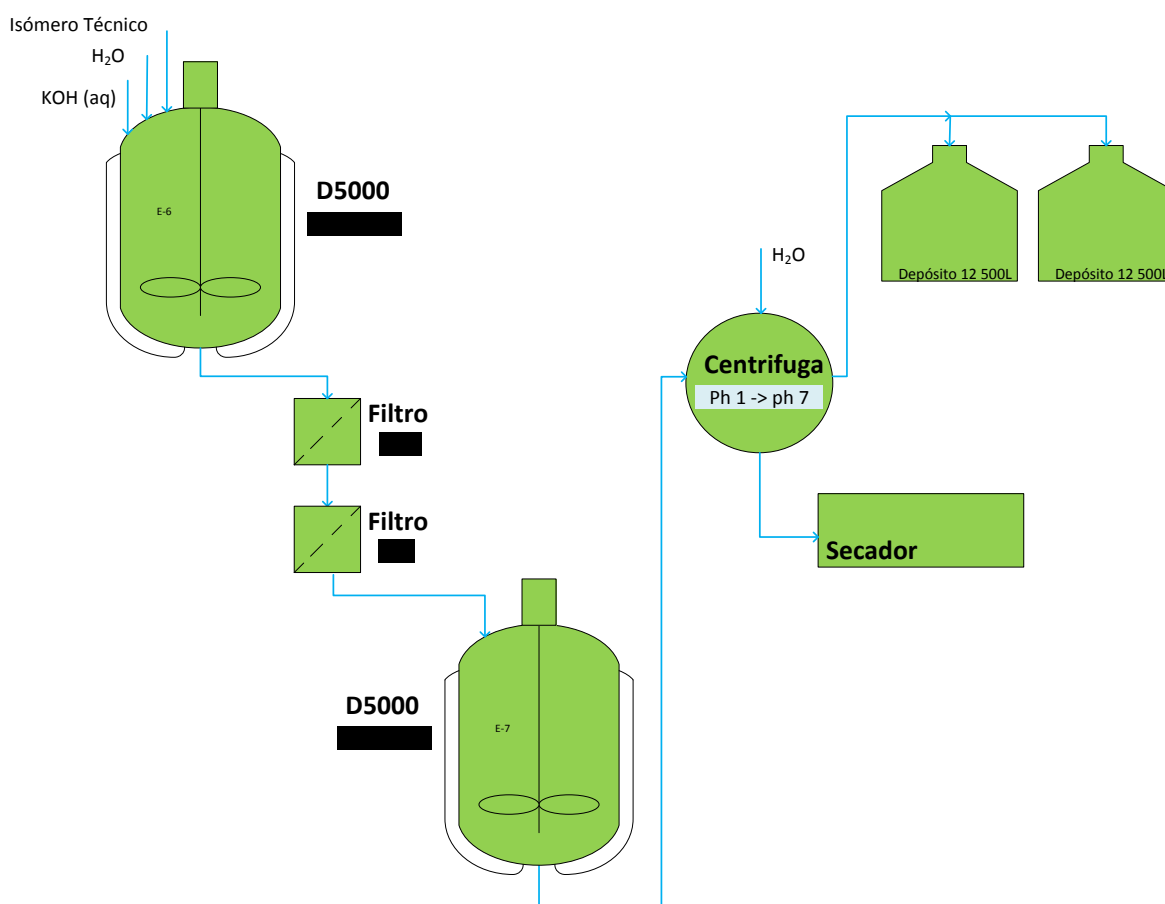


Imagem 3.4. Novo diagrama do processo na fábrica



## Reprocessamento dos restantes lotes, depois de implementada a Precipitação Reversa

Depois de se conseguir garantir, à saída do D5000, a estrutura desejada o equipamento crítico é o secador.

Contudo, e como vimos, o isómero é sensível à temperatura e ao tempo aquando húmida. Por isso, no lote **B-LTA**, de modo a reduzir o tempo de secagem alterou-se o modo de aquecimento do secador, de água para óleo. No laboratório tem-se feito um aquecimento bruto com as amostras, verificando-se que a estrutura não converte e que o produto seca a <0,5%. Pensa-se que a temperatura elevada nesta etapa não seja problemática.

Uma vez que se iria estar a fazer alterações em tubagens de aquecimento, sendo necessário estar, o secador, parado, fizeram-se também outras alterações de modo a optimizá-lo. O secador foi transformado num cilindro perfeito; adicionou-se uns parafusos no seu interior de modo a arrastar o produto das extremidades, ajudando assim na secagem e na descarga; a válvula de descarga foi deslocada, deixando de estar debaixo da válvula de entrada do produto; sendo substituída por uma válvula de guilhotina (inicialmente era uma válvula de borboleta).

A partir do lote **G-LTB** o reactor deixou de ser utilizado na instalação, uma vez que o reprocesso pode ser todo feito no D5000, optimizando desta forma a agitação e o tempo (de trasfega). Anteriormente, era comum existirem entupimentos na trasfega do reactor vitrificado para a centrífuga mas, agora, com a hélice do D5000 esta questão já não se coloca uma vez que os aglomerados formados são facilmente partidos.

Após alguns lotes passamos a utilizar dois D5000 de modo a optimizar o tempo, uma vez que aquando da filtração, para remover impurezas, a mistura passa de um D5000 para o outro, não havendo desta forma mistura da solução filtrada e da solução por filtrar.

Na parte superior do secador só conseguíamos atingir os [REDACTED] (temperatura que conseguíamos com o aquecimento a água) mas tínhamos produto queimado (na parede do secador), o que significava que em algumas partes atingíamos temperaturas acima dos [REDACTED]. Percebemos, então, que apenas a parte de baixo (nível de entrada e saída do óleo) estava aquecida, pelo que foram alteradas a alimentação (baixo) e a saída (cima) do óleo (lote **R-LTA**).



Após três dias (U-LTA) o vaso de expansão do óleo sofreu uma fuga pelo que foi substituído um maior.

Após dois meses de procedermos à precipitação reversa observou-se uma agitação deficiente (BI-MTA, BI-MTB) até que o agitador do D5000 se partiu (BI-MTC). É possível que este seja o motivo pelo qual os lotes referidos saíssem com a estrutura não conforme, uma vez que o produto é sensível à agitação. Após substituição da hélice não houve problemas até então.

## Secador

Uma vez que o secador foi, desde o início, um factor crítico no processo, recebeu um estudo mais atento a partir do momento em que a precipitação deixou de ser um problema.

Numa amostra de 70 lotes é possível verificar a existência de 3 padrões quanto ao comportamento da temperatura junto do filtro ao longo do tempo.

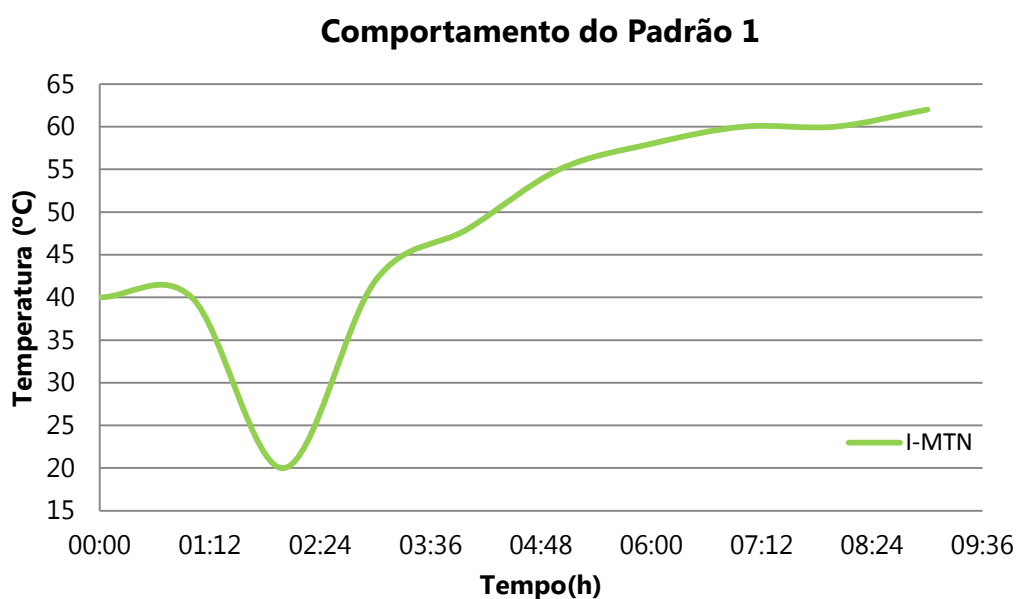


Gráfico 3.1. Padrão 1

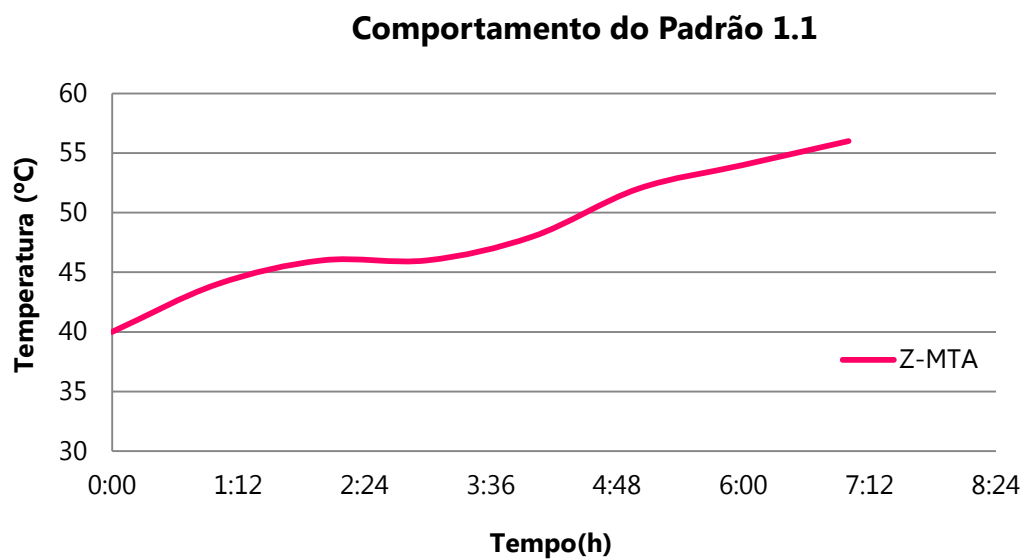


Gráfico 3.2. Padrão 1.1, no qual o primeiro ponto não foi medido ou lote que não foi à estufa

NOTA: Verificou-se que, dependendo da necessidade do lote ir ou não para a estufa\* e dependendo do operador, o padrão 1 pode apresentar as duas formas acima.

\*A necessidade de ir para a estufa depende se quando o lote sai da centrifuga está ou não algum lote no secador.

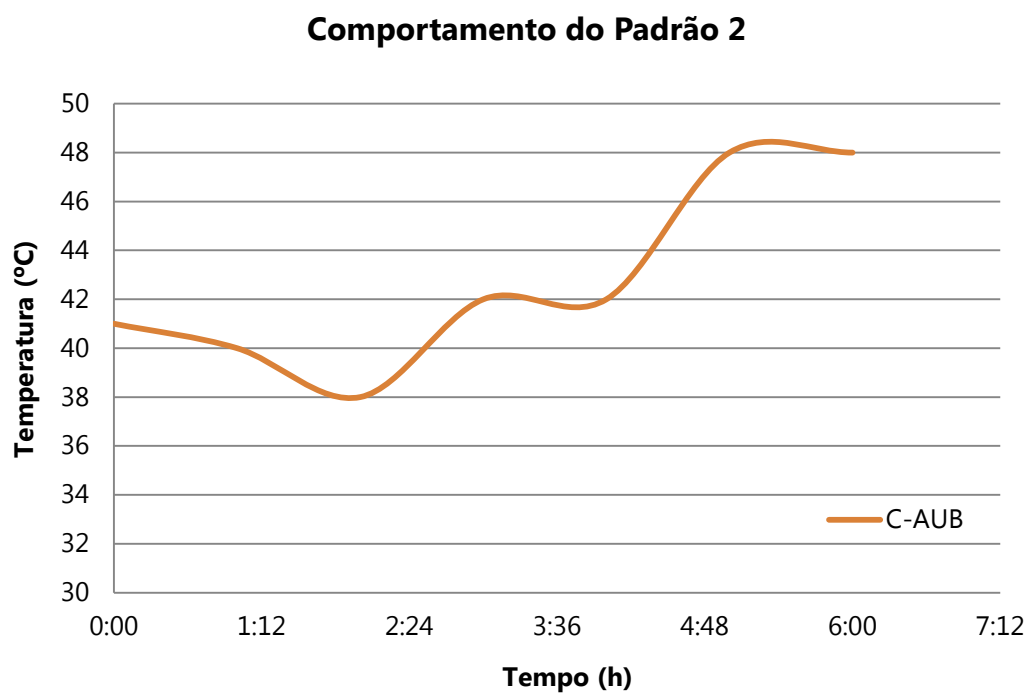


Gráfico 3.3. Padrão 2

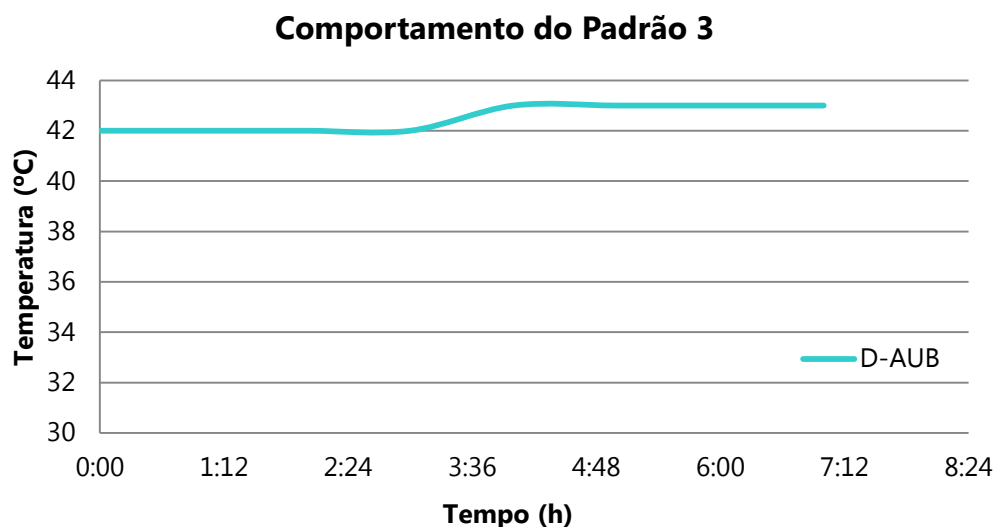


Gráfico 3.4. Padrão 3

Quando estamos perante o padrão 1 ou o padrão 2 verificamos que após as [REDACTED] de secagem, todos os lotes estão pelo menos a uma temperatura de [REDACTED]. Como tal, definiu-se que, a partir do lote M-AUA, quando o secador atingisse os [REDACTED] e um tempo mínimo de [REDACTED] de secagem, o produto podia ser retirado do secador uma hora depois.

Contudo cerca de 15% dos lotes apresentam um terceiro padrão que normalmente se mantém pelos [REDACTED].

Após o aumento de tempo sugerido pelos parceiros da Sapec (no lote V-ITA), o tempo médio no secador era 8 horas, no entanto, começámos a ver que as humidades de saída eram, ultimamente, inferiores ao necessário, o que revelava gastos desnecessários por parte da fábrica. Fazendo uma média com os mesmo 70 lotes era visível que o secador estava a secar 1.57% por hora. Perante esta situação, decidiu-se (a partir do lote BI-AUA) diminuir o tempo de secagem para 7 horas, inicialmente, para lotes cuja humidade inicial fosse 12%.

No entanto, a necessidade de diminuir ainda mais o tempo, levou-nos a fazer um estudo mais profundo relativamente à quantidade de humidade removida ao longo do tempo.





### Passo 2 – D5000

[Redacted text block for Passo 2 – D5000]

### Passo 3 - Centrífuga

[Redacted text block for Passo 3 - Centrífuga]

### Passo 4 - Secador

[Redacted text block for Passo 4 - Secador]



## 4. Conclusão e Trabalho futuro

Após o presente estudo é possível tomar como principais alterações no processo de recristalização do isómero a forma de precipitação e secagem do produto.

### Precipitação

Com a adição da solução ácida sobre a solução básica obtém-se a estrutura pretendida muito mais estável e biodisponível. O que faz com que todos os melhoramentos feitos anteriormente ao reactor sejam desnecessários uma vez que agora é possível recristalizar no D5000.

De modo a otimizar esta recristalização no D5000 passaram a utilizar-se dois depósitos com o mesmo volume, permitindo, deste forma, minimizar o tempo. Uma vez que eram efectuados ciclos, antes da precipitação a fim de minimizar as impurezas e agora passa directamente para o segundo depósito. Faz-se também um ciclo neste segundo depósito de modo a diminuir o tamanho dos aglomerados formados.

### Secagem do produto

O secador, com aquecimento a óleo e a vácuo, permite-nos obter a humidade desejada em apenas quatro horas de secagem. A lavagem do filtro também é importante, uma vez que ao desimpedir os seus poros mais vapor consegue passar e consequentemente menos humidade ficará no produto.

Como tal, conclui-se, que a precipitação reversa é o melhor modo de precipitação e que 4 horas de secagem, no secador rotativo a vácuo, são suficientes para atingir a humidade pretendida ([tabela 3.21](#)).



## Optimização de um Processo Industrial: Recristalização de um Isómero

Resumindo, actualmente é possível fazer 4 lotes diários. O mesmo não acontecia há 3 meses atrás, onde fazer dois lotes diários já era um desafio. E muito menos, no início do estudo (6 meses atrás) onde um lote diário era praticamente impossível.

### Trabalho Futuro

No seguimento do presente trabalho, propõe-se que se proceda a uma redução da água utilizada no processo.

Foi feito, em laboratório, um estudo quanto a esta redução e verificou-se que em todo o processo industrial se pode reduzir, apenas, a quantidade de água inicial (água que molha o isómero, podendo este ser adicionado directamente à solução aquosa de hidróxido de potássio). Desta forma, é possível reduzir até 19% da água utilizada, sendo por isso uma mais valia económica e ambiental.



## Referências Bibliográficas

[1] <http://www.saptec.be/> Consultado a 26 de Dezembro de 2012

[2]

[http://ec.europa.eu/sanco\\_pesticides/public/index.cfm?event=homepage&CFID=7915135&CFTOKEN=89858150&jsessionid=0804b563bd8d43061156TR](http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm?event=homepage&CFID=7915135&CFTOKEN=89858150&jsessionid=0804b563bd8d43061156TR), Consultado a 4 de Fevereiro de 2013

[3] Módulos 2.5, 2.6 e 2.7 em <https://class.coursera.org/orgchem1a-001/wiki/view?page=Week2Overview>, Consultado a 12 de Setembro de 2012

[4] [http://wikiciencias.casadasciencias.org/index.php/Is%C3%B3meros\\_e\\_isomerismo](http://wikiciencias.casadasciencias.org/index.php/Is%C3%B3meros_e_isomerismo), Consultado a 12 de Setembro de 2012



## Apêndice

Diagrama de Ocupação do Reprocesso do Isômero Técnico



## Optimização de um Processo Industrial: Recristalização de um Isômero

	D5000	D5000	Centrifuga	Secador		D5000	D5000	Centrifuga	Secador		D5000	D5000	Centrifuga	Secador
0	água	Reciclo		Secagem	8	Reciclo	Reciclo	Secagem	Secagem	16	KOH		Lavagem	Secagem
0,25	Sulcotriona		Carga	Secagem	8,25		Reciclo	Secagem	Secagem	16,25	KOH		Secagem	Secagem
0,5	Mistura		Carga	Secagem	8,5		HCl	Secagem	Descarga	16,5	KOH		Secagem	Secagem
0,75	Mistura		Lavagem	Secagem	8,75		HCl	Descarga	Descarga	16,75	KOH		Secagem	Secagem
1	KOH		Lavagem	Secagem	9		HCl	Descarga		17	Mistura		Secagem	Secagem
1,25	KOH		Secagem	Secagem	9,25		HCl		Carga	17,25	Mistura		Secagem	Secagem
1,5	KOH		Secagem	Secagem	9,5		Mistura		Secagem	17,5	Reciclo		Secagem	Secagem
1,75	KOH		Secagem	Secagem	9,75		Reciclo		Secagem	17,75	Reciclo	Reciclo	Secagem	Secagem
2	Mistura		Secagem	Secagem	10	água	Reciclo		Secagem	18	Reciclo	Reciclo	Secagem	Secagem
2,25	Mistura		Secagem	Secagem	10,25	Sulcotriona		Carga	Secagem	18,25		Reciclo	Secagem	Secagem
2,5	Reciclo		Secagem	Secagem	10,5	Mistura		Carga	Secagem	18,5		HCl	Secagem	Descarga
2,75	Reciclo	Reciclo	Secagem	Secagem	10,75	Mistura		Lavagem	Secagem	18,75		HCl	Descarga	Descarga
3	Reciclo	Reciclo	Secagem	Secagem	11	KOH		Lavagem	Secagem	19		HCl	Descarga	
3,25		Reciclo	Secagem	Secagem	11,25	KOH		Secagem	Secagem	19,25		HCl		Carga
3,5		HCl	Secagem	Descarga	11,5	KOH		Secagem	Secagem	19,5		Mistura		Secagem
3,75		HCl	Descarga	Descarga	11,75	KOH		Secagem	Secagem	19,75		Reciclo		Secagem
4		HCl	Descarga		12	Mistura		Secagem	Secagem	20	água	Reciclo		Secagem
4,25		HCl		Carga	12,25	Mistura		Secagem	Secagem	20,25	Sulcotriona		Carga	Secagem
4,5		Mistura		Secagem	12,5	Reciclo		Secagem	Secagem	20,5	Mistura		Carga	Secagem
4,75		Reciclo		Secagem	12,75	Reciclo	Reciclo	Secagem	Secagem	20,75	Mistura		Lavagem	Secagem
5	água	Reciclo		Secagem	13	Reciclo	Reciclo	Secagem	Secagem	21	KOH		Lavagem	Secagem
5,25	Sulcotriona		Carga	Secagem	13,25		Reciclo	Secagem	Secagem	21,25	KOH		Secagem	Secagem
5,5	Mistura		Carga	Secagem	13,5		HCl	Secagem	Descarga	21,5	KOH		Secagem	Secagem
5,75	Mistura		Lavagem	Secagem	13,75		HCl	Descarga	Descarga	21,75	KOH		Secagem	Secagem
6	KOH		Lavagem	Secagem	14		HCl	Descarga		22	Mistura		Secagem	Secagem
6,25	KOH		Secagem	Secagem	14,25		HCl		Carga	22,25	Mistura		Secagem	Secagem
6,5	KOH		Secagem	Secagem	14,5		Mistura		Secagem	22,5	Reciclo		Secagem	Secagem
6,75	KOH		Secagem	Secagem	14,75		Reciclo		Secagem	22,75	Reciclo	Reciclo	Secagem	Secagem
7	Mistura		Secagem	Secagem	15	água	Reciclo		Secagem	23		Reciclo	Secagem	Secagem
7,25	Mistura		Secagem	Secagem	15,25	Sulcotriona		Carga	Secagem	23,25		Reciclo	Secagem	Secagem
7,5	Reciclo		Secagem	Secagem	15,5	Mistura		Carga	Secagem	23,5		HCl	Secagem	Descarga
7,75	Reciclo	Reciclo	Secagem	Secagem	15,75	Mistura		Lavagem	Secagem	23,75		HCl	Descarga	Descarga



## Optimização de um Processo Industrial: Recristalização de um Isômero