

Mestrado Integrado em Engenharia Química

Estudo e Optimização do Processo Industrial de Produção de Hidroxiapatite Recorrendo à Tecnologia NETmix®

Tese de Mestrado

desenvolvida no âmbito da disciplina de

Projecto de Desenvolvimento em Ambiente Empresarial

Rui Pedro Vieira Faria

Fluidinova, Engenharia de Fluidos, SA



Universidade do Porto
Faculdade de Engenharia
FEUP



Departamento de Engenharia Química

Orientador na FEUP: Professora Madalena Maria G. Q. Dias

Orientador na empresa: Doutor Paulo A. Quadros O. Santos

Julho de 2008

Agradecimentos

Gostaria de deixar o meu sincero agradecimento aos meus orientadores, Professora Madalena Dias e Doutor Paulo Quadros, por toda a ajuda que me prestaram no decorrer deste projecto e pela disponibilidade que demonstraram no esclarecimento de todas as dúvidas e apoio nas mais diversas situações com que me fui deparando, partilhando o seu conhecimento e ouvindo sempre a minha opinião.

Não poderia deixar de agradecer ao Engenheiro António Azevedo, com quem tive a oportunidade de aprender bastante sobre todas as actividades envolvidas num processo industrial e ao Tiago Moreira, que, para além de me ter acompanhado durante todo o meu percurso académico, tal como eu se encontrava a realizar um Projecto de Desenvolvimento na Fluidinova, sendo por isso ser capaz de me compreender e ajudar.

Parece-me também da maior importância salientar o esforço da Fluidinova, Engenharia de Fluidos, S.A., enquanto instituição, para me disponibilizar todas as condições para a realização deste projecto e a todos os seus membros, que neste período de tempo foram mais do que simples colegas de trabalho, tornando a minha integração nesta empresa numa experiência muito gratificante.

Mário e Raquel, não tenho como agradecer a Vossa Amizade senão tentando retribuí-la. Por todos os momentos de descontração e por todo o acompanhamento que me têm prestado ao longo da minha vida, deixo-vos um sentido obrigado.

Gostaria de deixar um agradecimento muito especial aos meus Pais e Irmã, pelo seu amor e pela forma como me motivam e encorajam em cada momento da minha vida.

Finalmente, queria agradecer à Joana por toda a sua ternura, paciência e compreensão. Obrigado por seres tudo o que és na minha vida.

Resumo

Após o projecto e constru o da sua unidade industrial, a Fluidinova, Engenharia de Fluidos, S.A., pretendia iniciar o seu processo de produ o de nanop rculas de Hidroxiapatite (HAp), através de um método de precipita o por via húmida, aplicando a tecnologia NETmix[®]. As p rculas de HAp obtidas por este processo possuem um elevado grau de pureza (superior a 95%) e têm dimensões inferiores a 150nm, estando organizadas sob a forma de agregados de cerca de 10 μm , com áreas BET da ordem dos 120 m^2/g . Este trabalho teve como objectivo a optimiza o das condi oes operatórias das diferentes unidades processuais, visando a síntese dos produtos da gama nanoXIM-HAp.

Na etapa de reac o e precipita o foi possível determinar qual o esquema de injecc o dos reagentes no reactor NETmix[®] indicado para a produ o de HAp.

Para a opera o unitária seguinte, a centrifuga o, obtiveram-se como caudais óptimos de processamento aproximadamente 0,126 para os Lotes A e B e aproximadamente 0,086 para o Lote C, cuja maturac o decorreu em condi oes diferentes. De modo a obter os diferentes produtos comercializados sob a forma de suspensões, será necessário definir a frequência de descarga de sólidos da centrifugadora, com concentra oes de 5%, 15% e 30% em massa. *

No processo de *spray drying* foi analisada a influência de variáveis como a pressão de atomiza o, concentra o em sólidos, diâmetro do *nozzle* e modo de alimenta o da suspensão. Concluiu-se que o modo de alimenta o mais apropriado seria a alimenta o em co-corrente através de uma *nozzle* de 1. Para obter os produtos da gama nanoXIM-HAp202 ($d_{50}=5,0\pm 1 \mu\text{m}$) deve-se operar a uma pressão de atomiza o de 1,00 para uma alimenta o com um teor em sólidos de 0,15 e para obter produtos da gama nanoXIM-HAp203 ($d_{50}=10,0\pm 2 \mu\text{m}$) deve-se operar a uma pressão de atomiza o de 0,27   concentra o de sólidos da alimenta o de 0,08. Os produtos da gama nanoXIM-HAp201 ($d_{50} = 2,5\pm 0,5 \mu\text{m}$) podem ser obtidos independentemente das condi oes de opera o embora em percentagem mais reduzida. As perdas relativamente à massa de sólidos alimentada ao *spray dryer* ascendem a 35%.

A nanoXIM-HAp pode ser usada como substituto ósseo ou em dispositivos médicos, tais como próteses ortopédicas e dentárias e no revestimento de implantes met licos, podendo ainda ser utilizada na liberta o controlada de fármacos.

Palavras Chave: Hidroxiapatite, Processo Industrial, nanoXIM-HAp, NETmix[®].

* Por razões de confidencialidade de resultados os valores reportados estão normalizados.

Abstract

Right after the conclusion of the project and construction of its industrial unit, Fluidinova, Engenharia de Flu idos, S.A., intended to begin the Hydroxyapatite (HAp) nanoparticles production, by wet chemical precipitation, in which the NETmix[®] technology was applied. By this process, highly pure HAp particles (above 95%) with dimensions smaller than 150 nm, were obtained, which were rearranged in the form of aggregates measuring about 10 μm and having BET surface areas around 120 m^2/g . The objective of this work was the optimization of the operational conditions of the different process units, aiming the synthesis of the products included on the nanoXIM-HAp range. NanoXIM-HAp can be used in bone replacement or in medical devices, such as orthopaedic and dental prosthesis and metallic implant grafting, as well as in drug delivery.

In the reaction and precipitation stage, it was possible to determine which of the reactants injection scheme in the NETmix[®] was the most appropriate to synthesize HAp.

For the subsequent unitary operation, centrifugation, was possible to determine as optimal process flow rates, approximately 0.126 to Lot A and B and 0.086 to Lot C, both produced with different aging conditions. To achieve the different products commercialized in the form of suspensions with the concentrations of 5%, 15% and 30% (w/w), it was necessary to define the solids discharge frequency. *

For the spray drying process the influence of variables such as atomization pressure, solids concentration, nozzle dimensions and feeding mode of the suspension were evaluated. It was possible to conclude that the most efficient feed method was to use the nozzle with a dimension of 1, in co-current mode. To produce nanoXIM-HAp202 ($d_{50}=5.0\pm 1 \mu\text{m}$) the operating atomization pressure should be about 1.00 for a feeding with a 0.15 solid content and to produce nanoXIM-HAp203 ($d_{50}=10.0\pm 2 \mu\text{m}$) the operating atomization pressure should be about 0.27 for a feeding with a 0.08 solid content and to produce nanoXIM-HAp203 ($d_{50}=10.0\pm 2 \mu\text{m}$). The nanoXIM-HAp201 products ($d_{50}=2.5\pm 0.5 \mu\text{m}$) can be obtain no matter which the operating conditions are, although in a smaller amount. The product losses relative to the mass of solids supplied to the spray dryer ascend to 35%.

Keywords: Hydroxyapatite, Industrial Process, nanoXIM-HAp, NETmix[®].

Índice

1	Introdução.....	1
1.1	Enquadramento e Apresentação do Projecto.....	1
1.2	Contributos do Trabalho.....	2
1.3	Objectivos e Organização da Tese.....	3
2	Estado da Arte.....	4
2.1	Natureza Química.....	4
2.2	Aplicações.....	5
2.2.1	Aplicações ortopédicas e dentárias.....	6
2.2.2	Outras aplicações biomédicas.....	7
2.2.3	Outras aplicações.....	7
2.3	Métodos de produção.....	8
2.3.1	Métodos de síntese por via seca.....	9
2.3.2	Métodos de síntese por via húmida.....	10
2.4	Tecnologia NETmix®.....	10
3	Descrição Técnica.....	13
3.1	Descrição do processo.....	13
3.1.1	Unidade de Reacção.....	14
3.1.2	Unidade de Separação.....	15
3.1.3	Unidade de Secagem.....	16
3.2	Descrição do Produto: nanoXIM·HAp.....	18
4	Discussão dos Resultados.....	21
4.1	Unidade de Reacção.....	21
4.2	Unidade de Separação.....	23
4.3	Unidade de Secagem.....	26

5	Conclusões	33
6	Avaliação do trabalho realizado.....	35
6.1	Objectivos Realizados.....	35
6.2	Outros Trabalhos Realizados.....	35
6.3	Limita�es e Trabalho Futuro	36
6.4	Aprecia�o final	37
	Referências	38

Anexos

Anexo 1 Calibra o dos sensores de nível

Anexo 2 Procedimentos de Limpeza dos equipamentos

Anexo 3 Estudo qualitativo da influência da adi o de uma proteína aglomerante na viscosidade de suspensões de hidroxiapatite

Anexo 4 Métodos alternativos de concentra o de suspensões de HAp

Anexo 5 Aplica o para análise de resultados de XRD

Índice de Figuras

Figura 1 - Esquema representativo da estrutura do Reactor NETmix®	12
Figura 2 - Esquema representativo do princípio de funcionamento do reactor NETmix®.....	12
Figura 3 - Esquema representativo do sistema de alimentação do Reactor NETmix®.....	12
Figura 4 - Pormenor de uma câmara de mistura	13
Figura 5 - Esquema da Unidade de Produção nanoXIM	15
Figura 6 - Reactor NETmix®.....	16
Figura 7 - Centrifugadora Clara 200, Alfa Laval	18
Figura 8 - Técnicas de atomização: a) Pressure nozzle, b) two-fluid nozzle, alimentação co-corrente, c)two-fluid nozzle, alimentação fountain, d) Atomização por centrifugação	19
Figura 9 - Spray-Dryer Production MinorTM, Gea Niro.....	20
Figura 10 - Imagens de Scanning Electron Microscopy (SEM) de a) agregados de partículas e b) nanopartículas de HAp	22
Figura 11 - Espectro XRD da nanoXIM·HAp a) sem tratamento térmico e b) com tratamento térmico a 1250°C	22
Figura 12 - Análise XRD a amostras obtidas com esquemas de injeção de reagentes diferentes.....	25
Figura 13 - Caudal de HAp no sobrenadante em função do caudal de alimentação à centrifugadora	27
Figura 14 - Custos de operação da centrifugadora: a) Lotes A e B; b) Lote C	28
Figura 15 - Dimensão média das partículas obtidas por Spray drying em função da pressão de atomização para alimentação em modo co-corrente (a) e fountain (b).....	30
Figura 16 - Dimensão média das partículas obtidas por Spray drying em função do teor em sólidos da alimentação em modo co-corrente.....	31

Figura 17 - Dimensão média das partículas obtidas por Spray drying em função do diâmetro do orifício de alimentação em modo co-corrente	31
Figura 18 - Carta de Controlo da nanoXIM·HAp201	32
Figura 19 - Carta de Controlo da nanoXIM·HAp202	32
Figura 20 - Carta de Controlo da nanoXIM·HAp203	33

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Razão Ca/P correspondente aos diferentes fosfatos de cálcio.....	6
Tabela 2 - Gama de produtos nanoXIM·HAp	21
Tabela 3 - Quantificação de metais pesados na nanoXIM·HAp	22
Tabela 4 - Condições de operação e resultados relativos à análise XRD, para ensaios realizados com os esquemas de injeção de reagentes A e B	24
Tabela 5 - Síntese de condições de operação do spray dryer para a obtenção de produtos enquadrados nas diferentes gamas de pós de nanoXIM·HAp	33

Notação e Glossário

F	Caudal de Alimentação da Centrifugadora	L/h
L	Caudal da corrente da fase pesada da Centrifugadora	L/h
V	Caudal da corrente da fase leve da Centrifugadora	L/h
x_i	Fracção do componente i na corrente da fase pesada da Centrifugadora	
y_i	Fracção do componente i na corrente da fase leve da Centrifugadora	
z_i	Fracção do componente i na corrente de alimentação da Centrifugadora	

Índices

i	índice referente ao composto
-----	------------------------------

Lista de Siglas

CFD	<i>Computational Fluid Dynamics</i> (Computação Dinâmica de Fluídos)
HAp	Hidroxiapatite
TCP	<i>Tricalcium Phosphate</i> (Trifosfato de cálcio)
SEM	<i>Scanning electron Microscopy</i> (Microscopia electrónica de varrimento)
XRD	<i>X-ray Diffraction</i> (Difracção de Raio-X)

1 Introdução

A nanotecnologia e os nanomateriais, pelas suas propriedades físicas e químicas únicas, são áreas de estudo emergentes e multidisciplinares, que têm atraído um notável interesse quer por parte de grupos de investigação, quer por parte da indústria. Das suas infindáveis aplicações, são de particular relevância as aplicações a nível dos biomateriais, cuja procura tem crescido substancialmente.

A Hidroxiapatite (HAp) é um material cerâmico incluído no grupo dos fosfatos de cálcio, com diversas aplicações médicas, nomeadamente em implantes ortopédicos, implantes dentários, revestimento de próteses metálicas e cirurgia maxilofacial. A biocompatibilidade, bioestabilidade e bioactividade da HAp, que pode ser corroborada pelo facto desta ser um dos constituintes maioritários do osso humano, tornam-na num material de referência para aplicações biomédicas. No entanto, as suas aplicações não se restringem apenas a esta área. Diversos estudos revelaram a sua eficaz aplicação na área farmacêutica (libertação controlada de fármacos, por exemplo), em processos de separação e na química de superfícies.

Quando se conjugam as propriedades referidas anteriormente com as propriedades intrínsecas à HAp na sua forma nanoparticulada, aumenta-se exponencialmente as vantagens da aplicação deste tipo de materiais. A nanoXIM-HAp, HAp sintética constituída por agregados de nanopartículas, surge com o intuito de suprir a carência do mercado internacional neste tipo de produtos, sendo o principal objectivo desta tese o estudo aprofundado do processo industrial que permitirá a sua comercialização em larga escala pela Fluidinova.

1.1 Enquadramento e Apresentação do Projecto

A Fluidinova, Engenharia de Flúidos, S.A., é uma empresa de serviços de engenharia de alta tecnologia. A sua actividade compreende a disponibilização de serviços de consultoria e projecto para o desenvolvimento de novos processos e tecnologias ambientais, executando intensivas actividades de I&D.

A sua tecnologia de base é o CFD (*Computational Fluid Dynamics*), ferramenta utilizada na simulação do escoamento de fluídos, a partir da qual se desenvolveram as seguintes áreas de negócios:

- CFDapi: recurso ao CFD em Ambiente de Edifícios e Processos Industriais
- ROBpaint®: Robot Laboratorial de Teste de Tintas Decorativas
- RIMcop®: Nova tecnologia de Injecção de Plásticos Reactivos
- NETmix®: Tecnologia Inovadora de Misturador Estático de Fluidos

O reactor NETmix®, devido à sua estrutura (uma rede de câmaras esféricas interligadas por canais), permite definir localmente e globalmente a intensidade e qualidade da mistura dos reagentes neste introduzidos. Esta característica possibilita a produção de nanomateriais, emulsões, produtos farmacêuticos, químicos de alto valor acrescentado e explosivos, produtos estes que têm a mistura como um factor determinante na sua síntese.

Este reactor foi aplicado com êxito na produção de nanopartículas HAp com elevado grau de reprodutibilidade, a nanoXIM·HAp, estando este processo patenteado pela Fluidinova e pelo Instituto Nacional de Engenharia Biomédica, INEB.

A nanoXIM·HAp é um biomaterial à base de HAp, cuja pureza e distribuição de tamanhos de partículas únicos, a distinguem dos restantes produtos existentes no mercado. O facto de ser constituído por agregados de nanopartículas de HAp sintética, potencia a utilização deste composto como substituto ósseo ou como revestimento de próteses metálicas. Têm também sido amplamente estudadas as possíveis aplicações deste material na área farmacêutica, nomeadamente na libertação controlada de fármacos.

1.2 Contributos do Trabalho

O trabalho desenvolvido ao longo deste projecto teve como factor de inovação a optimização de um processo industrial contínuo de produção de nanopartículas de HAp, com base na tecnologia NETmix®.

Com o Projecto de Desenvolvimento em Ambiente Empresarial proposto, foi possível a realização de diversos ensaios industriais que permitiram aprofundar o conhecimento sobre todas as etapas do processo de produção da nanoXIM·HAp, definindo algumas condições operatórias e aproximando este processo da fase de produção contínua e da respectiva comercialização do produto, pela Fluidinova.

1.3 Objectivos e Organização da Tese

Com o Projecto de Desenvolvimento em Ambiente Empresarial proposto, a Fluidinova pretende efectuar a transição da fase de testes em que se encontra a sua unidade industrial, para a fase de produção contínua e respectiva comercialização do produto.

Tendo em vista este objectivo, é proposto o estudo e optimização das condições de operação das diferentes unidades processuais (reactor, centrifugadora e *spray dryer*). Em paralelo, será necessário averiguar a reprodutibilidade do processo, analisando os vários lotes de produto.

A tese contempla 6 capítulos. No primeiro capítulo é feito o enquadramento do projecto e dos objectivos delineados.

No capítulo 2, “Estado da Arte”, encontra-se alguma informação relativa às propriedades, métodos de produção e aplicações da Hidroxiapatite, bem como a descrição da tecnologia utilizada pela Fluidinova para obtenção deste composto.

A “Descrição do Processo”, capítulo 3, contém a informação necessária à compreensão do processo e princípio de funcionamento dos equipamentos utilizados, identificando as variáveis a estes associadas. É ainda dada a conhecer a gama de produtos que a Fluidinova pretende comercializar.

Os resultados obtidos ao longo do projecto encontram-se sintetizados no capítulo 4 denominado “Resultados e Discussão” que é seguido do capítulo “Conclusões”.

Por fim, no capítulo 6 é apresentada uma avaliação geral do trabalho realizado, indicando as suas limitações e efectuando sugestões de trabalho futuro. Neste capítulo são ainda descritas outras actividades desenvolvidas no âmbito da tese.

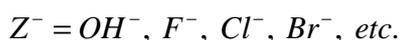
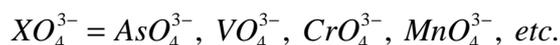
2 Estado da Arte

2.1 Natureza Química

A Hidroxiapatite (HAp), $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, é um composto inorgânico que se inclui na família das apatites. Quimicamente este grupo de compostos apresenta a seguinte fórmula genérica



em que as letras M, X e Z representam:



Em geral, M , representa um catião divalente, X , um anião trivalente e Z , um anião monovalente. Contudo, existem formas mais complexas em que poderá ocorrer, por exemplo, a substituição de dois aniões monovalentes por um anião divalente.

As apatites são predominantemente não-estequiométricas, organizando-se os iões que as constituem de acordo com uma estrutura hexagonal.

Sendo o cálcio e o fósforo (na forma de um ião fosfato) as espécies químicas que constituem a HAp, esta está também incluída no grupo dos fosfatos de cálcio, materiais cerâmicos que tem sido alvo de estudo em inúmeros trabalhos de investigação, devido à sua bioestabilidade, biocompatibilidade e bioactividade.

Para além da HAp existem diversos fosfatos de cálcio, sendo estes convencionalmente classificados de acordo com a razão entre cálcio e fósforo, Ca/P. A Tabela 1 apresenta alguns desses compostos, associando-lhes o valor da razão Ca/P que lhes corresponde^[1].

Os fosfatos de cálcio mais importantes são a HAp e o β -trifosfato (β -TCP) de cálcio, devido à sua biocompatibilidade. Quando expostos a condições semelhantes às condições fisiológicas, a HAp demonstrou uma maior estabilidade do que o β -TCP, uma vez que é menos solúvel. Tendo em vista a obtenção de um material com características óptimas de durabilidade e absorção por parte do organismo, tem-se efectuado diversos estudos no sentido de desenvolver um fosfato de cálcio cerâmico bifásico, composto por HAp e β -TCP, que permita

reduzir os problemas associados com a lenta dissolução da HAp e com a incapacidade do β -TCP actuar como um “cimento” ósseo devido à sua rápida absorção^[2].

Tabela 1 - Razão Ca/P correspondente aos diferentes fosfatos de cálcio

Nome	Formula química	Ca/P
Fosfato monocálcico monohidratado (MCPM)	$Ca(H_2PO_4)_2 \cdot H_2O$	0,5
Fosfato dicálcico di-hidratado (DCPD)	$CaHPO_4 \cdot 2H_2O$	1
Fosfato dicálcico anidro (DCPA)	$CaHPO_4$	1
Fosfato octacálcico (OCP)	$Ca_8H_2(PO_4)_6 \cdot 5H_2O$	1,33
Fosfato de cálcio amorfo (ACP)	$Ca_3(PO_4)_2$	1,5
Fosfato tricálcico α (α -TCP)	$\alpha - Ca_3(PO_4)_2$	1,5
Fosfato tricálcico β (β -TCP)	$\beta - Ca_3(PO_4)_2$	1,5
Hidroxiapatite (HAp)	$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$	1,67
Fosfato tetracálcico (TTCP)	$Ca_4(PO_4)_2O$	2

As diferenças observadas relativamente à produção e estabilidade dos diversos fosfatos de cálcio estão associadas não só à sua composição química, mas também a alterações de parâmetros como o pH ou condições de reacção (solvente, temperatura, pressão, natureza dos precursores ou agentes de complexação utilizados no controlo da cinética da reacção)^[3].

É também importante referir a relação existente entre o valor da razão Ca/P nos fosfatos de cálcio e o valor do pH e solubilidade. Em geral, quanto menor for esta razão, maior será a acidez e solubilidade do composto em água, uma vez que estas propriedades dependem significativamente da concentração de cálcio.

2.2 Aplicações

Os materiais cerâmicos à base de fosfatos de cálcio são amplamente utilizados em aplicações médicas (implantes ortopédicos e dentários, cirurgia maxilofacial, etc.). A HAp aparenta ser o material cerâmico mais apropriado para substituição de tecido ósseo, uma vez que não exhibe

quaisquer efeitos citotóxicos e é um dos constituintes maioritários do osso humano, denotando a sua plena biocompatibilidade com tecido ósseo e muscular.

Apesar das propriedades que tornam a HAp um material de eleição para aplicações biomédicas, estas não a restringem apenas a esta área, tendo-se estendido recentemente a sua utilização   química de superfícies (sensores de gás, adsorvente cromatográfico, etc.),   catálise,   electrónica e   cosmética. A possibilidade de “dopar” a HAp, (por exemplo, com metais como o ferro^[4]) torna possível a sua aplicação em campos ainda mais diversificados.

2.2.1 Aplicações ortopédicas e dentárias

A biocompatibilidade da HAp é reconhecida pela comunidade médico-científica, existindo   data, inúmeros estudos relativos à aplicação deste composto na substituição de tecido ósseo, no revestimento de próteses metálicas e no tratamento de problemas dentários.

O osso humano   constituído por uma fase orgânica e uma fase mineral. A fase orgânica, que representa cerca de 25%, tem como composto maioritário o colagénio (80% a 90%). O colagénio   uma proteína fibrosa que, durante a formação do osso actua como matriz de suporte onde ocorre a precipitação de HAp. Posteriormente, é a matriz orgânica que confere alguma flexibilidade ao osso.

A HAp constitui 60% da massa da fase mineral do osso humano^[5,6]. A existência de outros compostos como sódio, magnésio, carbonatos e água, bem como a reduzida cristalinidade da fase mineral do osso são os pontos distintivos entre este e a HAp^[7,8]. Deverá também ser salientada a bioactividade da HAp, que permite que os osteoblastos (células produtoras de tecido ósseo) unam este material com o osso, depositando-a sobre este, sob condições fisiol gicas^[9]. Assim, será fundamental assegurar que o implante cerâmico ou o material utilizado na reparação do osso, possua determinadas características a nível da sua composição e estrutura porosa, que permitam o movimento de fluidos, a penetração dos osteoblastos e a vascularização, tendo em atenção as propriedades mecânicas deste material^[10]. Todas estas características podem ser costumizadas no decorrer do processo produtivo do material biocer mico.

O primeiro relato da aplicação bem sucedida de fosfatos de cálcio a nível da medicina dentária surgiu em 1920 por Albee^[11], tendo a HAp sido introduzida posteriormente, como um material com as características necessárias para a reparação e/ou substituição dentária. Os dentes apresentam uma constituição muito semelhante aos ossos contudo, estes são externamente revestidos por esmalte. A fase inorgânica presente no esmalte é bastante superior   presente nos ossos, ascendendo a cerca de 90% e é formada por cristais prismáticos fortemente orientados, o que confere a este material propriedades mecânicas importantes,

nomeadamente, elevada resistência e dureza. Contudo, o facto de, num indivíduo adulto, o esmalte não possuir células torna os eventuais danos ou degradação sofrida por este material irreversível, uma vez que não há qualquer processo biológico capaz de realizar a sua regeneração. A HAp surge então como um material com um grande potencial no tratamento de lesões dos dentes, através da sua deposição e incorporação na estrutura dentária, dado o seu elevado grau de biocompatibilidade. A HAp é ainda referenciada no desenvolvimento de pastas para reparação de dentes^[12].

2.2.2 Outras aplicações biomédicas

As aplicações biomédicas da HAp (que não para fins ortopédicos ou dentários) resultam da sua total biocompatibilidade, uma vez que não despoleta qualquer tipo de reacção adversa do organismo.

A possibilidade de funcionalizar a superfície dos cristais de HAp com substâncias activas, torna possível a sua utilização terapêutica no tratamento de alguns tipos de tumores, como resultado do aumento de selectividade sob condições fisiológicas^[13,14]. Este método de libertação de fármacos controlada, recorrendo a uma matriz bioactiva, possibilita o acoplamento do efeito anti-infeccioso à osteocondutibilidade dos materiais. Neste processo, parâmetros como a solubilidade nos fluidos fisiológicos e as ligações químicas ou físicas entre as moléculas do agente activo com as paredes dos poros do material de suporte, são da maior relevância^[10].

A HAp como material de suporte para cromatografia (geralmente *high-performance liquid chromatography*, HPLC), tem revelado resultados efectivos na purificação de proteínas e isolamento de ácidos nucleicos, tendo também sido testada no fraccionamento e purificação de diversas biomoléculas, tais como, enzimas e fragmentos de anticorpos^[15].

2.2.3 Outras aplicações

Embora a maior parte da investigação sobre a HAp incida e tenha como propulsor a sua aplicação a nível biológico, limitar as suas potencialidades a esta área seria extremamente redutor. O recurso à HAp tem-se manifestado em campos tão distintos como a química de superfícies, o desenvolvimento de meios tecnológicos a nível industrial ou a cosmética.

A capacidade de adsorção e permuta iónica tornam a HAp um composto aplicável a processos de separação como a cromatografia, tal como foi referido na secção anterior^[16]. A superfície da HAp é essencialmente hidrofílica, interagindo fortemente com compostos polares. Na adsorção de compostos orgânicos em que, Ca^{2+} e PO_4^{3-} comportam-se como locais específicos

de adsorção de grupos ácidos (por exemplo ácidos carboxílicos) e grupos básicos (por exemplo, grupos amina), respectivamente^[12]. As propriedades mecânicas das colunas cromatográficas poderão ser melhoradas pela redução do tamanho de partículas que as constitui, uma vez que a esta diminuição de dimensão deverá estar associado um aumento da área específica^[15].

As suas propriedades ácido-base são de considerável interesse, uma vez que tornam possível a sua aplicação como um catalisador de base sólida, eficiente em inúmeras reacções, facto já constatado, por exemplo, nas reacções de desidratação ou desidrogenação de alguns álcoois (etanol, 2-butanol e propanol). A capacidade de acomodar na sua estrutura catiões de vários metais de transição, que posteriormente funcionarão como centros activos, torna este material um óptimo suporte catalítico^[16]. Uma matriz de HAp onde foram adicionados centros activos de cobre (II) demonstrou ser um catalisador eficaz na hidrólise do clorobenzeno, sendo este o processo empregue na síntese de fenol através do método de Rasching^[12].

Os fosfatos de cálcio com razão Ca/P reduzida possuem propriedades eléctricas muito sensíveis ao meio ambiente a temperaturas elevadas, potenciando uma eventual aplicação como sensores de gás (por exemplo, para humidade, monóxido e dióxido de carbono ou gases de álcoois) ou condutores de protões^[17].

Poderá encontrar-se na bibliografia a referência à utilização industrial HAp em processo de purificação de água ou de produção de fertilizantes^[18].

Na cosmética, a HAp tem demonstrado resultados bastante satisfatórios na remoção de rugas através do estímulo à produção de colagénio e auxílio na sua deposição^[19].

2.3 Métodos de produção

Devido à abrangência de áreas de aplicabilidade de materiais à base de HAp e à especificidade das características do material para essas mesmas aplicações, surge a necessidade de definir e optimizar métodos de produção que permitam controlar eficazmente as suas propriedades químicas, como a pureza do produto final, introdução de outras espécies químicas activas ou contaminação com metais pesados (parâmetro fundamental para aplicações biomédicas), e as suas propriedades físicas, como a forma e dimensão das partículas de HAp (observando-se um crescente interesse relativamente às propriedades conferidas pelos materiais nanoparticulados), grau de cristalinidade, área específica ou porosidade e distribuição de tamanho de poros.

Inúmeros processos têm vindo a ser desenvolvidos no sentido de sintetizar HAp e outros fosfatos de cálcio. Os métodos clássicos podem ser divididos em dois grupos: métodos de

síntese por via seca com reacção no estado sólido, em que os precursores são misturados na proporção pretendida, sofrendo o tratamento térmico adequado; e métodos de síntese por via húmida, nos quais se podem incluir a precipitação, a síntese hidrotérmica e a hidrólise de outros fosfatos de cálcio^[20].

No entanto, têm sido estudadas muitas adaptações e métodos alternativos aos métodos clássicos para a síntese de HAp. Entre eles poderão referir-se os métodos mecanoquímicos^[5;21;22], via sol-gel^[14;23] e emulsões ou micro-emulsões^[24], métodos que recorrem a radiações micro-ondas^[25], pirólise de *spray*^[26] e *freeze spray*^[27].

O método de produção industrial de HAp mais comum é a precipitação, uma vez que a sua aplicação é simples e tem custos associados bastante reduzidos, possibilitando contudo o controlo rigoroso da reactividade, morfologia e dimensões das partículas constituintes do produto final, que apresenta um elevado grau de pureza. Este é também o método seguido pela Fluidinova no seu processo industrial de produção de HAp.

2.3.1 Métodos de síntese por via seca

A síntese de HAp por reacção em estado sólido é realizada colocando em contacto compostos que possuam na sua constituição cálcio e fósforo, na presença de vapor de água, decorrendo todo o processo a temperaturas bastante elevadas e pressão controlada.

Os compostos mais vulgarmente utilizados são o hidrogenofosfato de cálcio anidro ($CaHPO_4$) ou di-hidratado ($CaHPO_4 \cdot 2H_2O$), o di-hidrogenofosfato de cálcio mono-hidratado ($Ca(H_2PO_4) \cdot H_2O$), o pirofosfato de cálcio (CaP_2O_7), o carbonato de cálcio ($CaCO_3$), o óxido de cálcio (CaO), o hidróxido de cálcio ($Ca(OH)_2$)^[21] e o trifosfato de cálcio ($Ca_3(PO_4)_2$)^[12].

Neste tipo de reacções, a água funciona como uma espécie que fornece iões OH^- ao produto. A mistura reaccional, geralmente, deverá encontrar-se a uma temperatura na ordem dos 1100-1300°C.

Embora este método permita obter HAp estequiométrica (Ca/P=1,67), o produto é menos homogéneo e menos reactivo que os sintetizados em meio aquoso, apresentando níveis de pureza inferiores, resultantes do recurso à moagem (processo que poderá introduzir contaminantes do produto)^[12].

2.3.2 Métodos de síntese por via húmida

Tal como já foi referido, a precipitação é o método predominantemente utilizado na síntese de HAp. Este método consiste na mistura de duas soluções aquosas contendo cálcio e fósforo, nas proporções necessárias, mantendo o pH da mistura reaccional superior a 7 (idealmente entre 9,5 e 12), o que poderá ser feito por adição de uma base como a amónia ou o hidróxido de potássio, ocorrendo assim a precipitação do produto pretendido.

Os compostos de cálcio mais frequentemente utilizados como reagente neste método de produção são o cloreto de cálcio ($CaCl_2$), o hidróxido de cálcio ($Ca(OH)_2$), o nitrato de cálcio anidro ($Ca(NO_3)_2$) ou tetra-hidratado ($Ca(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$) e o carbonado de cálcio ($CaCO_3$). Os reagentes que contem fósforo mais comuns são o ácido fosfórico (H_3PO_4) e os seus sais de sódio ($NaH_2PO_4, Na_2HPO_4, Na_3PO_4$), potássio ($KH_2PO_4, K_2HPO_4, K_3PO_4$) e amónia ($NH_4H_2PO_4, (NH_4)_2HPO_4, (NH_4)_3PO_4$).

Os produtos sintetizados por via húmida apresentam um elevado grau de pureza, uma vez que o único produto secundário é a água e o risco de contaminação se cinge à presença de compostos indesejáveis nos reagentes. Os compostos produzidos por este método são mais reactivos que os produzidos por via seca, apresentando uma distribuição de tamanho de partículas mais reduzida e uma área superficial elevada. Contudo, a composição do produto é fortemente afectada por pequenas alterações nas condições reaccionais (reagentes escolhidos e a sua concentração, temperatura e pH do meio e tempo de maturação), o que torna o método pouco reprodutível na obtenção de HAp estequiométrica ($Ca/P=1,67$). A esta não estequiometria, que neste caso é geralmente uma deficiência em cálcio ($Ca/P < 1,67$), está frequentemente associado um reduzido grau de cristalinidade.

A este método poderão ser associados processos adicionais como filtração, centrifugação ou secagem, havendo ainda a possibilidade de efectuar um pós-tratamento ao produto, como exposição a radiações (por exemplo, micro-ondas) ou uma etapa de maturação.

2.4 Tecnologia NETmix®

O factor que introduziu um carácter inovador e que representa a grande vantagem competitiva do processo industrial de produção de nanopartículas de HAp da Fluidinova, foi o recurso à tecnologia NETmix^{®[28]}, que permitiu obter um maior controlo sobre todas as variáveis relacionadas com o sistema reaccional e que apresenta resultados de reprodutibilidade totalmente satisfatórios, sobretudo no que diz respeito à distribuição de tamanhos de partículas.

O reactor NETmix[ ] é um dispositivo de mistura est tico, de operação contínua constituído por dois tipos de elementos (Figura 1): câmaras esféricas, que correspondem a zonas em que a mistura   total, comportando-se como reactores perfeitamente agitados e canais cilíndricos, que representam zonas de segregação total^[29]. A Figura 1 apresenta um esquema representativo de um segmento do reactor NETmix[ ], em que se podem observar os seus elementos base. Na Figura 2, pode observar-se um esquema do princípio de funcionamento de cada um destes elementos.

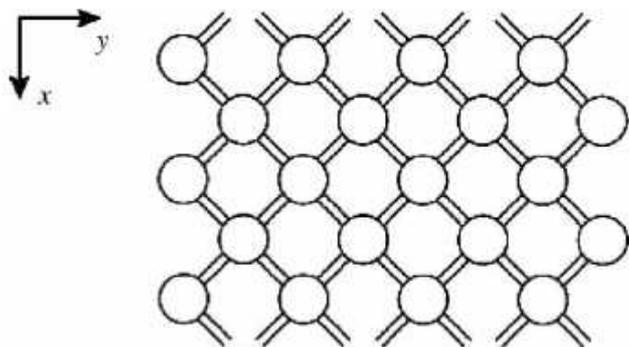


Figura 1 - Esquema representativo da estrutura do Reactor NETmix[ ]

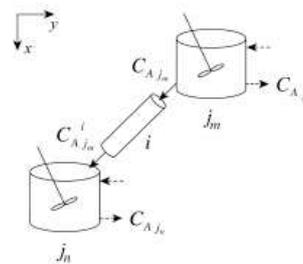
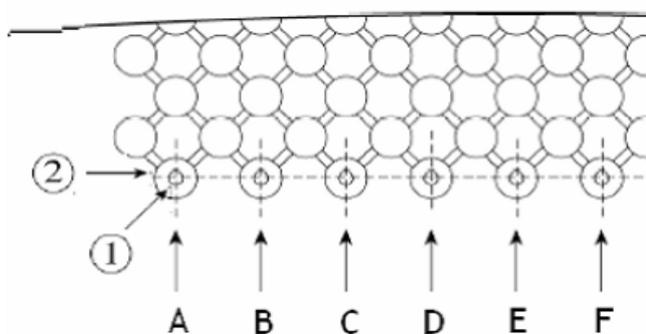


Figura 2 - Esquema representativo do princípio de funcionamento do reactor NETmix[ ]

Os reagentes são introduzidos nas câmaras de entrada através de canais de alimenta o existentes na parte anterior e posterior do reactor, como se pode observar pelo esquema da Figura 3. Poderão ser utilizados diferentes esquemas de injecc o, bastando para tal, alterar o reagente alimentado por cada uma das câmaras. A diferentes esquemas de injecc o de reagentes corresponderão diferentes graus de mistura e distribui o dos mesmos no interior do reactor.



Legenda:

1) Canal de alimenta o

2) Câmara de entrada

A, B, C, ... representam os reagentes alimentados a cada câmara

Figura 3 - Esquema representativo do sistema de alimenta o do Reactor NETmix[ ]

Esta estrutura reduz o volume efectivo de mistura ao volume das câmaras e promove fortes dinâmicas de mistura permitindo regular o fenómeno de mistura à escala molecular (micromistura), a escala a que ocorrem as reacções, ao contrário do que se verifica para outros dispositivos de mistura (estáticos ou dinâmicos) que apenas influenciam a macromistura. A Figura 4 mostra a mistura ocorrida numa câmara durante o funcionamento do reactor *NETmix*®.

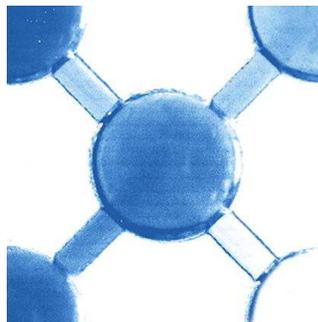


Figura 4 - Pormenor de uma câmara de mistura

A nível da sua aplicação em processos industriais, o *NETmix*® apresenta características que tornam este dispositivo único e extremamente versátil. A sua estrutura permite controlar a intensidade e extensão da mistura ao longo do reactor, o tempo de residência dos reagentes no seu interior e recorrer a diferentes esquemas de injeção para o mesmo sistema reaccional. O *scale-up* desta unidade é imediato, bastando para isso associar vários reactores em série ou em paralelo e a instalação de dispositivos de controlo de pressão, temperatura ou concentração pode ser realizada sem perturbar o seu funcionamento. A geometria deste reactor confere-lhe uma elevada área, que poderá ser usada para promover a transferência de calor, permitindo um eficaz controlo da temperatura em reacções muito exotérmicas ou endotérmicas e da própria selectividade da reacção. O facto de poder ser construído em qualquer tipo de material poderá intensificar a transferência de calor e os processos catalíticos que possam ocorrer através da sua parede^[30].

Esta tecnologia foi aplicada com êxito na produção de nanopartículas HAp com elevado grau de reprodutibilidade, tendo ainda demonstrado a capacidade de definir as propriedades pretendidas para o produto final, em função das condições operatórias^[1, 30]. Este processo encontra-se patenteado pela Fluidinova e pelo Instituto Nacional de Engenharia Biomédica, INEB^[28].

3 Descrição Técnica

3.1 Descrição do processo

O processo produtivo utilizado pela Fluidinova para a síntese de nanopartículas de HAp compreende três etapas principais: Reacção, Separação e Secagem. A Figura 5 apresenta um esquema simplificado das instalações industriais onde se desenvolveu o projecto.

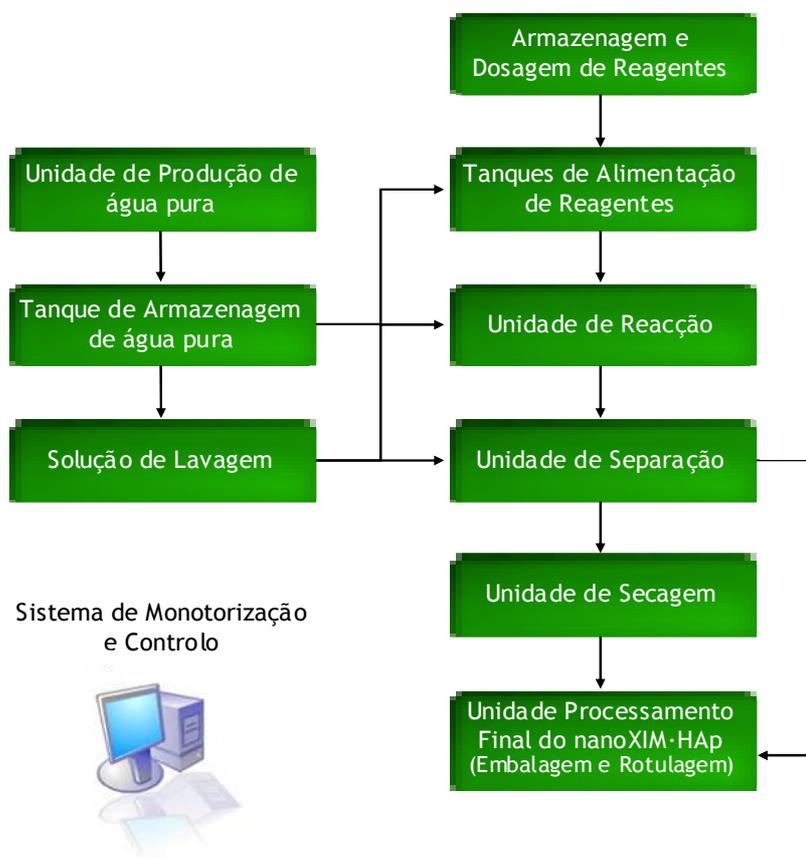
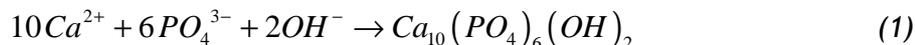


Figura 5 - Esquema da Unidade de Produção nanoXIM

3.1.1 Unidade de Reacção

O processo industrial inicia-se com a síntese de uma suspensão de HAp, de acordo com



Recorrendo à tecnologia NETmix® (Figura 6), descrita na secção anterior, é possível sintetizar partículas esféricas de HAp com uma distribuição de tamanhos de partículas inferior a 150 nm, que se encontram sob a forma de aglomerados (cujas dimensões se encontra na escala micrométrica) em suspensão. Tal como já foi referido, a aplicação do reactor NETmix® na produção de HAp revela-se uma grande vantagem competitiva, uma vez que permite eliminar as dificuldades na obtenção de nanopartículas de HAp, seguindo uma metodologia de produção por via húmida, à qual estão associados custos de operação mais reduzidos. Para além disso, as vantagens relativas à transferência de calor, às diferentes combinações dos reagentes no esquema de injeção e ao controlo do sistema reaccional têm como consequência directa a possibilidade de determinar eficazmente, e de uma forma reproduzível, as propriedades do produto final.

No decurso deste projecto foram realizados vários ensaios de produção nos quais foram testados diferentes esquemas de injeção dos reagentes, efectuando-se um controlo de variáveis como os caudais de alimentação, temperatura e pH da mistura reaccional à saída do reactor.



Figura 6 - Reactor NETmix®

3.1.2 Unidade de Separação

A segunda etapa do processo tem como objectivo a purificação e concentração da suspensão proveniente da reacção, removendo alguns dos sais presentes. A operação unitária mais relevante nesta fase do processo é a centrifugação. A centrifugadora utilizada, Clara 200, da Alfa Laval (Figura 7), opera em contínuo, fazendo descargas periódicas dos sólidos acumulados no seu interior. A separação nesta unidade processual é fortemente influenciada pelos seguintes factores^[31]:

- Viscosidade, densidade, concentração de sólidos e caudal de alimentação.
- Tamanho e morfologia das partículas, sendo a separação beneficiada se as partículas possuírem formas regulares e dimensões reduzidas, como é o caso das partículas de HAP produzidas no reactor NETmix®.
- Capacidade de separação específica da suspensão.
- Frequência de descarga de sedimentos. Descargas de sedimentos demasiado frequentes perturbam a separação, uma vez que, o escoamento do fluido será mais turbulento. O sedimento irá apresentar uma maior percentagem de líquido.
- Quantidade de sedimentos no interior da centrifugadora (que poderá ser controlada através do caudal da alimentação e tempo entre descargas de sólidos, de forma a estabelecer o óptimo na eficiência de separação).
- Estado dos discos internos, podendo a eficiência da separação diminuir se os discos estiverem deformados ou possuírem depósitos.
- Regulação da contra-pressão. Se a contra-pressão aplicada for demasiado elevada poderão ocorrer fugas da zona onde circula a suspensão para a zona onde circula o líquido separado. Contra-pressão reduzida é desfavorável se se pretender evitar que o ar interfira com o escoamento do líquido separado.

A variável que permitiu avaliar o estado da separação foi a condutividade do sobrenadante. Esta devia apresentar um valor inferior a 500 $\mu\text{S}/\text{cm}$, sendo o produto lavado e centrifugado tantas vezes quantas as necessárias para se atingir o valor alvo para esta variável de projecto.

O projecto realizado compreendeu diversos ensaios de centrifugação, nos quais foram alimentados produtos de diferentes concentrações de sólidos, a diferentes caudais, efectuando descargas de sólidos com frequências diferentes de forma a poder estudar todos estes parâmetros, permitindo ainda concentrar o produto.



Figura 7 - Centrifugadora Clara 200, Alfa Laval

3.1.3 Unidade de Secagem

O processo de *spray drying* é a técnica utilizada para secar suspensões de HAp na unidade industrial da Fluidinova. Este processo associa dois fenómenos: atomização e evaporação.

A formação de partículas sólidas é resultado da evaporação do líquido existente nas gotas previamente formadas, havendo uma relação de proporcionalidade entre as dimensões das partículas sólidas e as dimensões das gotas que as originaram^[32].

A atomização é a fase mais crítica do processo de *spray drying*. Para determinadas condições de operação, o grau de atomização limita a velocidade de evaporação, o tempo de residência das partículas no interior da câmara de secagem e, conseqüentemente, as dimensões do equipamento. As técnicas de atomização mais comuns são:

- Atomização com um *pressure nozzle* (Figura 8a), em que o *spray* é criado ao forçar o fluido a passar por um orifício suficientemente diminuto, formando partículas de tamanho reduzido e com uma distribuição de tamanhos bastante estreita.
- Atomização através de um *two-fluid nozzle*, em que a atomização resulta da interacção entre uma corrente líquida e uma corrente gasosa, sendo a corrente líquida desintegrada sob a forma de gotas pela pressão aplicada pela corrente gasosa, obtendo-se assim uma distribuição de tamanho de partículas de maiores dimensões e mais larga. A aplicação desta técnica apresenta duas variantes: alimentação em co-corrente (pela

parte superior da câmara de secagem, Figura 8b) e alimentação em modo *fountain* (pela parte inferior da câmara de secagem, Figura 8c);

- Atomização por centrifugação. Nesta técnica, a energia requerida para a atomização é fornecida por um motor que acelera centrifugamente o líquido, sendo as partículas formadas de dimensões elevadas e a sua distribuição de tamanhos extremamente larga (Figura 8d).

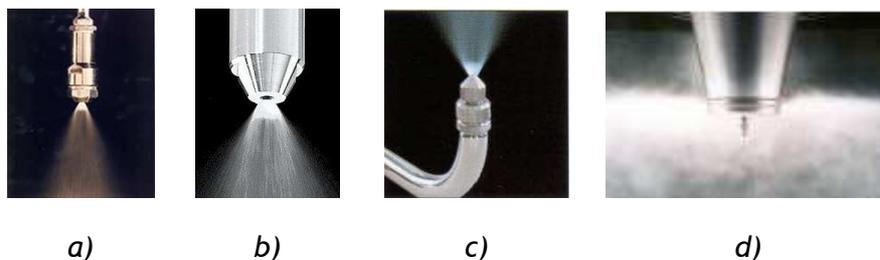


Figura 8 - Técnicas de atomização: a) Pressure nozzle, b) two-fluid nozzle, alimentação co-corrente, c) two-fluid nozzle, alimentação fountain, d) Atomização por centrifugação

O equipamento existente nas instalações industriais é o Production Minor™, da Gea Niro, sendo o sistema de alimentação constituído por um *two-fluid nozzle*. Este equipamento possui um sistema de exaustão e um permutador, que permitem a entrada do ar quente que irá promover a evaporação do líquido. As partículas secas são depois separadas por um ciclone e por um conjunto de filtros, existindo um ponto de recolha de sólidos em cada um destes equipamentos, permitindo obter produtos de granulometria diferente. Na Figura 9 poderá observar-se o equipamento utilizado no projecto.



Figura 9 - Spray-Dryer Production Minor™, Gea Niro

As propriedades do produto obtido por um processo de *spray drying*, em que o sistema de alimentação é constituído por um *two-fluid nozzle* são influenciadas pelas seguintes variáveis^[33]:

- Modo de alimentação (co-corrente ou *fountain*);
- Propriedades físicas da suspensão alimentada (viscosidade, tensão superficial);
- Caudal e concentração em sólidos da alimentação, que influenciam a morfologia do produto e a taxa de evaporação;
- Diâmetro do orifício do *nozzle* e da alimentação de ar de atomização;
- Razão entre o caudal de gás/líquido, que se presume que varia de forma inversa à dimensão das partículas do produto seco;
- Pressão de atomização, uma vez que, para pressões elevadas prevalecem os efeitos aerodinâmicos, enquanto que para pressões reduzidas a atomização é controlada maioritariamente pela tensão superficial do líquido;
- Taxa de evaporação.

Por limitações inerentes ao projecto não foi possível determinar a viscosidade e tensão superficial das suspensões processadas, nem analisar o efeito do diâmetro da alimentação de ar de atomização e da taxa de evaporação. Todas as restantes variáveis foram estudadas.

3.2 Descrição do Produto: nanoXIM·HAp

A gama de produtos nanoXIM·HAp é composta por agregados de nanopartículas de HAp sintética de elevada pureza, comercializados sob a forma de suspensões e de pós, de acordo com a gama apresentada na Tabela 2. As suspensões nanoXIM·HAp101 e nanoXIM·HAp102 são obtidas após centrifugação. Os pós são obtidos por *spray drying*: nanoXIM·HAp202 e nanoXIM·HAp203 colectados no ciclone acoplado a este equipamento; e, nanoXIM·HAp201 obtido nos filtros colocados a jusante do ciclone.

Tabela 2 - Gama de produtos nanoXIM-HAp

Produto	Composição	Distribuição de tamanho de partículas	
		d_{50} (μm)	$(d_{90} - d_{10})/2$ (μm)
nanoXIM-HAp101	Suspensão aquosa 5%	$6,0 \pm 1$	± 10
nanoXIM-HAp102	Suspensão aquosa 15%	$12,0 \pm 2$	± 10
nanoXIM-HAp103	Suspensão aquosa 30%	$12,0 \pm 2$	± 10
nanoXIM-HAp201	Pó obtido por <i>Spray drying</i>	$2,5 \pm 0,5$	± 2
nanoXIM-HAp202	Pó obtido por <i>Spray drying</i>	$5,0 \pm 1$	± 6
nanoXIM-HAp203	Pó obtido por <i>Spray drying</i>	$10,0 \pm 2$	± 12

Os agregados de nanopartículas são micrométricos (Figura 10a) e possuem um tamanho médio inferior a $10 \mu\text{m}$, sendo que as nanopartículas que os constituem (Figura 10b) não excedem os 150 nm , com um tamanho característico de cristal de cerca de 10 nm . Estes agregados apresentam elevados valores de áreas BET, atingindo os $120 \text{ m}^2/\text{g}$ para os pós sem tratamento térmico e os $80 \text{ m}^2/\text{g}$ para as suspensões.

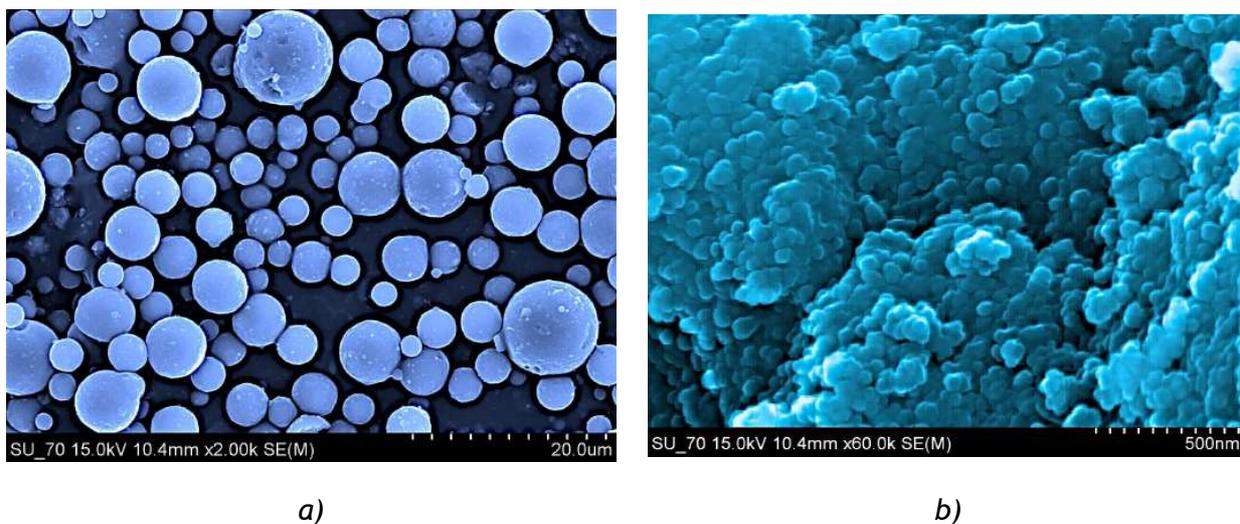


Figura 10 - Imagens de Scanning Electron Microscopy (SEM) de a) agregados de partículas e b) nanopartículas de HAp

Análises de difracção de raio-X (XRD) permitem verificar o elevado grau de pureza deste produto, existindo apenas uma fase de HAp mesmo após calcinação a temperaturas superiores a 1000°C (Figura 11), indo assim de encontro aos requisitos das normas relativas a implantes cirúrgicos na Europa e na América, ISO 13779-1 e ASTM F1185-03, respectivamente.

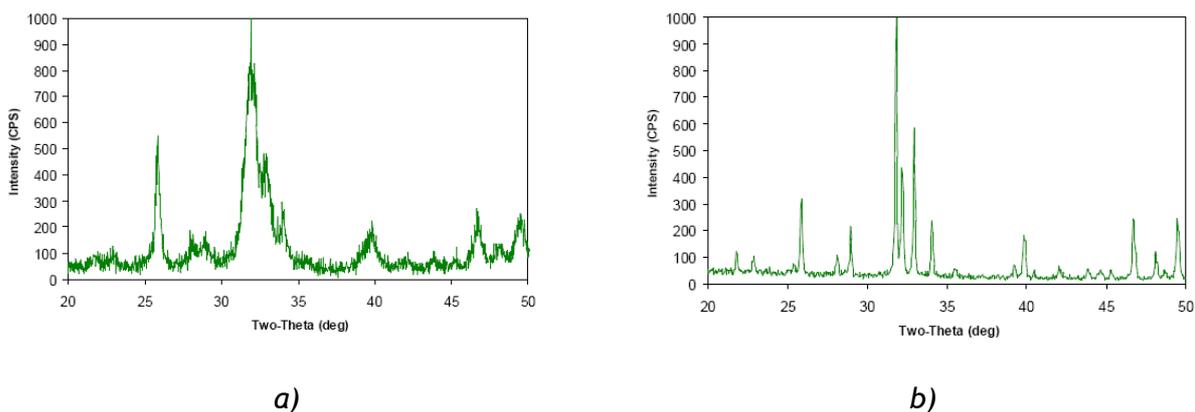


Figura 11 - Espectro XRD da nanoXIM-HAp a) sem tratamento térmico e b) com tratamento térmico a 1250 C

A pureza da nanoXIM-HAp poderá também ser constatada ao efectuar análises quantitativas aos metais pesados presentes no produto, que revelam valores significativamente inferiores aos exigidos pelas normas internacionais, como se pode verificar pela Tabela 3.

Tabela 3 - Quantifica o de metais pesados na nanoXIM-HAp

	Elemento (ppm)			
	As	Hg	Cd	Pb
ISO 13779-1	3	5	5	30
ASTM F1185-03	3	5	5	30
nanoXIM-HAp	< 0,1	< 0,05	< 0,05	0,5

4 Discussão dos Resultados

Todos os dados relativos a condições operatórias referidos neste capítulo encontram-se normalizados, de forma a proteger a informação estabelecida como propriedade da Fluidinova.

4.1 Unidade de Reacção

A reacção é a etapa do processo em que é efectuado um controlo mais intensivo de todas as variáveis a esta associadas, uma vez que as propriedades químicas do produto, bem como as suas características de processamento nas unidades posteriores, vão depender dos resultados obtidos nesta fase.

O produto obtido na fase de arranque da reacção é desprezado, pois a instabilidade inerente a este período poderia introduzir contaminações ou desvios daquilo que havia sido definido como produto final de reacção. Assim, apenas se dá início à recolha do produto alguns minutos após a estabilização do pH da corrente de saída do reactor na gama pretendida, 11,5 a 13, sendo a mesma interrompida caso a mistura reaccional exiba valores de pH que não estejam compreendidos neste intervalo. O pH é um importante parâmetro de controlo do sistema reaccional, uma vez que está fortemente relacionado com o valor da razão Ca/P, correspondendo o aumento da acidez da mistura reaccional à diminuição da razão.

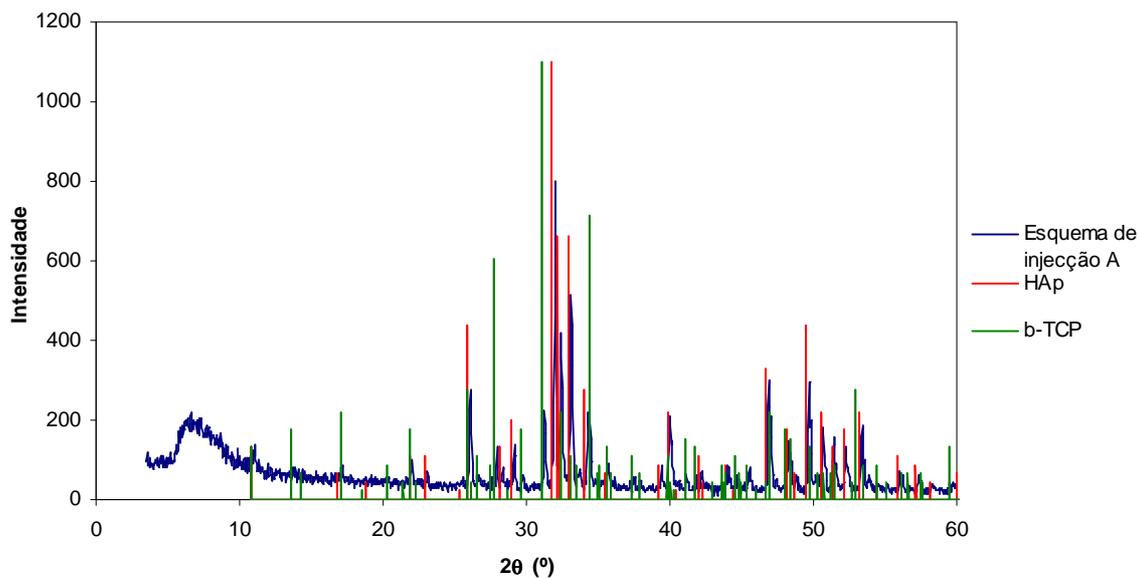
A monitorização dos caudais de consumo de reagentes permite complementar as informações inferidas pelo valor do pH e possibilita a quantificação da razão Ca/P. Para além destas variáveis são ainda registados dados relativos à temperatura da mistura reaccional à saída do reactor NETmix®, bem como a temperatura e condutividade dos reagentes.

Os estudos previamente realizados no Laboratório nanoXIM (laboratório associado a esta unidade de produção), relativamente ao recurso à tecnologia NETmix® para produção de nanopartículas de HAp, serviram de base para a definição das formulações a aplicar na unidade industrial. No decurso do projecto foram testadas duas formulações, que diferiam fundamentalmente no esquema de injeção dos reagentes*. A Tabela 4 sintetiza as condições de reacção de dois lotes produzidos utilizando esquemas de injeção de reagentes diferentes, apresentando ainda os dados relativos à composição do produto, retirados do diagrama de XRD, apresentado na Figura 12.

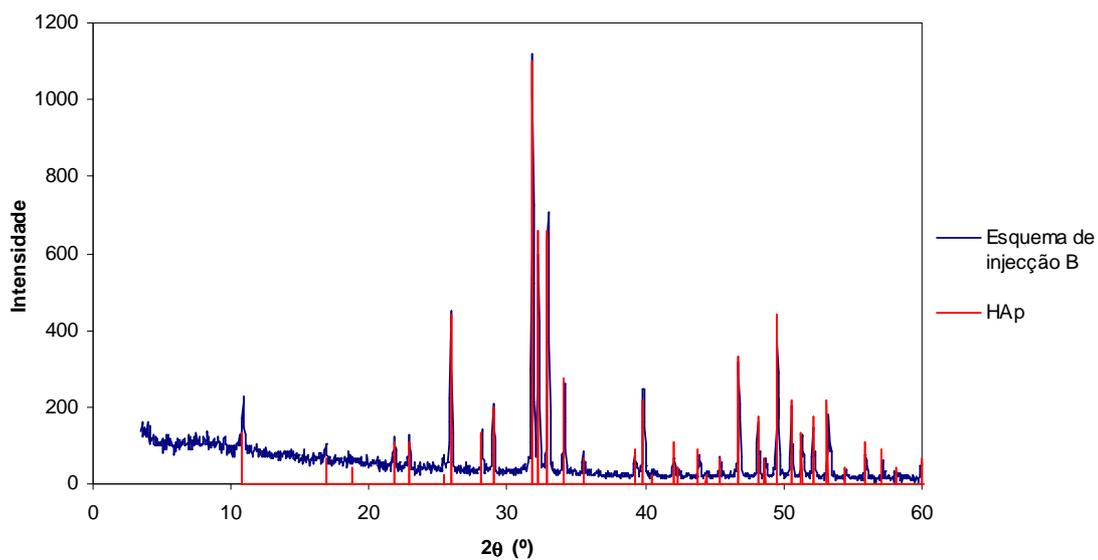
* O detalhe de cada esquema de injeção é informação confidencial da empresa.

Tabela 4 - Condições de operação e resultados relativos à análise XRD, para ensaios realizados com os esquemas de injecc o de reagentes A e B

Esquema de Injec�o	pH	Ca/P (normalizada)	Composi�o (% m/m)	
			HAp	TCP
A	12,66	0,896	72	28
B	12,3	0,990	96	4



(a)



(b)

Figura 12 - Análise XRD a amostras obtidas com esquemas de injecc o de reagentes diferentes

Através da análise do espectro da amostra obtida recorrendo ao esquema de injeção B (Figura 12a), podemos observar que todos os picos se encontram identificados como correspondentes ao espectro da HAp. Quanto ao ensaio A (Figura 12), o mesmo não poderá ser afirmado, sendo neste evidente a presença de picos não atribuídos a HAp. É possível identificar a presença de TCP na amostra analisada. Resultados análogos aos apresentados foram obtidos para lotes produzidos em condições semelhantes.

Estes resultados demonstram que através do esquema B é possível produzir HAp com elevado grau de pureza. Por este facto, o esquema B ficou definido como o esquema de injeção para o processo industrial em desenvolvimento, tendo sido produzidos, de forma reprodutível, lotes de produto com estas características.

Para além das propriedades morfológicas da nanoXIM·HAp distintas dos restantes produtos existentes no mercado, pretendeu-se durante este projecto definir uma formulação que permitisse obter HAp com uma pureza superior à indicada pelas normas ISO 13779-1 e ASTM F1185-03, que referem uma pureza de 95%. Assim, definiu-se como esquema de injeção o esquema B, ocorrendo a reacção a um pH de aproximadamente 12, cuja razão Ca/P normalizada apresenta o valor 1.

Embora os resultados obtidos para o esquema de injeção A tenham representado um desvio daquilo que são os objectivos deste projecto, a aquisição deste tipo de dados será da maior importância caso haja interesse em produzir misturas bifásicas de HAp e TCP, produtos com um mercado em expansão.

4.2 Unidade de Separação

O processo de separação utilizado para a preparação de suspensões de HAp engloba uma série de lavagens e centrifugações sucessivas. O produto apenas é declarado conforme assim que a corrente da fase leve proveniente da centrifugadora se encontre a uma condutividade inferior a 500 $\mu\text{S}/\text{cm}$. Verificou-se experimentalmente que a condutividade da fase leve diminui na proporção das diluições efectuadas durante a dissolução dos sais presentes na suspensão, ou seja, se diluir duas vezes o produto a sua condutividade deverá diminuir para metade do seu valor inicial. Contudo, como resultado dos ensaios realizados, verificou-se que o processamento de suspensões muito diluídas poderá ser demasiado moroso e implicar ainda perdas acrescidas de produto. Assim, é necessário encontrar uma solução de compromisso que permita minimizar o tempo e os custos de operação. Para a gama de concentrações e condutividades a que se efectuaram os ensaios verificou-se que a diluição não deveria exceder um factor de 2 a 3 vezes.

Para efectuar uma análise do processo de centrifugação pressupôs-se que o caudal de água removida pela corrente da fase pesada era constante, admitindo-se que a corrente da fase pesada possui 26% em sólidos (este valor é resultante de ensaios realizados com suspensões de HAp numa centrifugadora laboratorial que apesar de serem característicos do equipamento e do produto a processar foram aceites como aproximação), podendo a corrente da fase leve arrastar alguns sólidos em função do caudal de processamento. Assim, sabendo que:

$$Fz_i = Lx_i + Vy_i \quad (2)$$

em que F , L e V são o caudal de alimentação, caudal da corrente da fase pesada (admitido como contínuo) e caudal da corrente da fase leve, respectivamente, e z_i , x_i e y_i representam a fracção do composto i na alimentação, na corrente da fase pesada e na corrente da fase leve (considerar-se-  que $i=1$ corresponderá aos sólidos e $i=2$   água) e assumindo a hipótese anteriormente referida, teríamos:

$$V = \frac{F(1 - 0.26 - z_2)}{y_2} \quad (3)$$

$$L = F - V \quad (4)$$

Conhecendo o caudal de alimentação e determinando o teor em sólidos do sobrenadante em diferentes ensaios de centrifugação (em que se utilizaram três lotes de produto, cuja diferença fundamental se baseava na razão Ca/P com que foram produzidos), foi possível elaborar uma linha de operação da centrifugadora, que relaciona o caudal da alimentação com as perdas de HAp através do sobrenadante. Os resultados obtidos encontram-se registados na Figura 13.

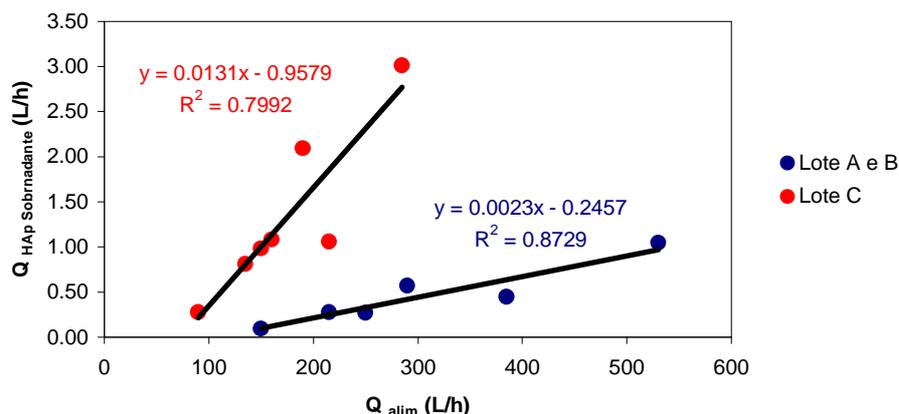


Figura 13 - Caudal de HAp no sobrenadante em função do caudal de alimentação   centrifugadora

Os gráficos apresentados na Figura 13 não são muito precisos, devendo estar afectados por erros na determinação do valor de algumas variáveis, sendo necessário aumentar posteriormente o número de pontos experimentais no sentido de refinar este resultado. Este facto, associado às hipóteses simplificativas adoptadas, fazem com que, neste momento, estes resultados apenas sirvam como uma primeira aproximação.

Analisando os gráficos da Figura 13 é possível constatar a existência de dois conjuntos de pontos experimentais diferenciados. Esta divergência foi também verificada por inspecção visual durante o processo produtivo, uma vez que as suspensões aparentavam ter comportamentos reológicos diferentes. Este facto poderá ter surgido como consequência da alteração das condições em que decorreu a etapa de maturação dos Lotes A e B, relativamente ao Lote C, o que poderá ter levado à alteração das propriedades físicas da suspensão (por exemplo: dimensão e morfologia das partículas formadas).

De forma a determinar o caudal óptimo de funcionamento da centrifugadora, procedeu-se ao balanço económico simplificado deste processo, determinando os seus custos operacionais como custos energéticos, custos de matérias-primas e utilidades. A Figura 14 apresenta o gráfico que relaciona os custos de operação deste equipamento com o caudal da alimentação. Todos os dados foram normalizados.

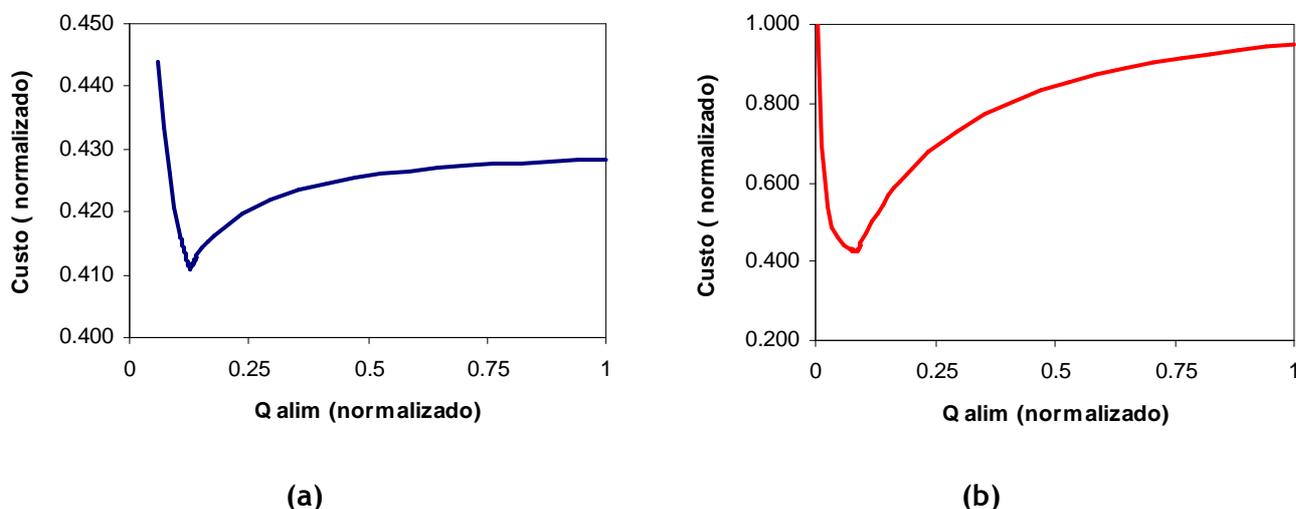


Figura 14 - Custos de operação da centrifugadora: a) Lotes A e B; b) Lote C

O caudal óptimo de alimentação da centrifugadora é aproximadamente 0,126 para os Lotes A e B e aproximadamente 0,086 para o Lote C. Esta diferença está associada ao aumento da quantidade de HAp presente no sobrenadante, para o mesmo caudal de alimentação, o que poderá ser uma desvantagem significativa do Lote C, relativamente aos Lotes A e B. Contudo, enquanto que para uma percentagem de sólidos de cerca de 5%, por exemplo, os produtos que apresentam propriedades idênticas às do Lote A e B possuem uma viscosidade elevada e

um comportamento tixotrópico, os produtos com propriedades idênticas às do Lote C têm viscosidade bastante inferior. Este facto está também relacionado com as diferenças observadas na separação, uma vez que todo o processo depende da viscosidade da suspensão. Dependendo da aplicação final do produto, este poderá ser um factor relevante no sentido de tornar válida a opção de acrescentar os custos de produção em função de uma característica final que se pretende que o produto possua.

Sendo os custos associados ao consumo energético e de utilidades significativamente inferiores aos associados às matérias-primas (cerca de uma ordem de grandeza), poderemos verificar que o aumento das perdas acentua de uma forma notória os custos de processamento, estando por isso o caudal óptimo de alimentação próximo do valor a partir do qual se iniciam as perdas de massa de HAp pelo sobrenadante.

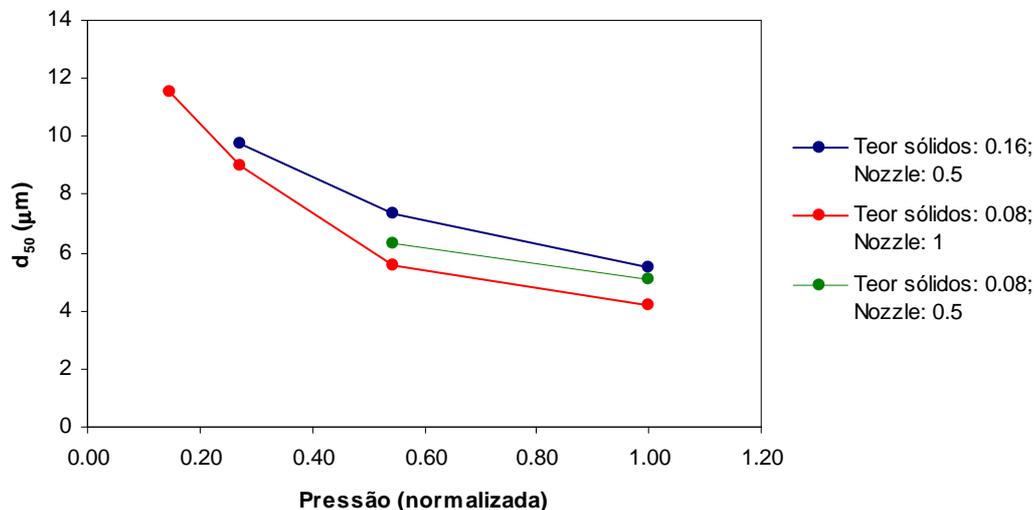
Para obter os produtos das diferentes gamas de suspensões da nanoXIM-HAp, é necessário efectuar descargas de sólidos com frequências diferentes de acordo com o produto pretendido. Este parâmetro terá que ser ajustado de acordo com o caudal e concentração da alimentação, tendo em atenção as perdas. A título de exemplo, refere-se que em condições semelhantes às do ponto correspondente ao mínimo dos custos nos Lotes A e B, seria necessário efectuar descargas em intervalos de tempo de cerca de 12 minutos para obter o nanoXIM-HAp101.

4.3 Unidade de Secagem

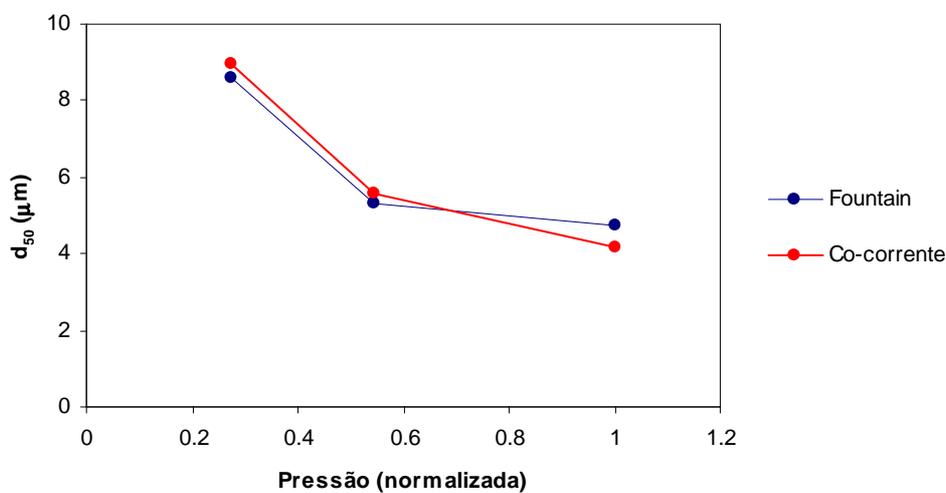
O processo de secagem é um processo complexo, uma vez que envolve fenómenos de atomização e evaporação a ocorrer em simultâneo, sendo por isso necessário conhecer e controlar um elevado número de variáveis a este associadas. Para a definição das condições de operação a partir das quais se deverá proceder à produção dos diferentes produtos da gama de pós de nanoXIM-HAp, foi necessário estudar o efeito da variação de muitas destas variáveis individualmente. Para além do controlo das propriedades químicas do produto (derivadas sobretudo da fase de reacção e maturação), nesta fase do processo pretende-se também conferir ao produto propriedades muito precisas, nomeadamente a nível da sua morfologia e distribuição de tamanhos de partículas.

Uma das variáveis referidas na literatura como das mais influentes na dimensão das partículas no produto final é a pressão de atomização. Para valores elevados da pressão de atomização, verifica-se que os fenómenos aerodinâmicos prevalecem sobre a tensão superficial das gotículas formadas durante a atomização, diminuindo a sua dimensão. O gráfico representado

na Figura 15 apresenta a variação da dimensão média das partículas do produto final em função da pressão de atomização.



(a)



(b)

Figura 15 - Dimensão média das partículas obtidas por Spray drying em função da pressão de atomização para alimentação em modo co-corrente (a) e fountain (b)

Tal como foi previamente referido, o aumento da pressão de atomização provoca a diminuição do tamanho das partículas obtidas. É também possível observar que este

comportamento é independente da concentração e do diâmetro do orifício de alimentação da suspensão, bem como do modo de alimentação, variáveis também mencionadas como bastante influentes na dimensão das partículas.

Analisando a Figura 15b, constata-se também que, ao contrário do que se esperaria, a alteração da alimentação do modo co-corrente para o modo *fountain* não resultou num aumento da dimensão das partículas. Embora a dimensão das gotas formadas na atomização fosse superior no modo *fountain*, a reduzida concentração de sólidos da alimentação permitia que estas se contraíssem durante o processo de evaporação, sendo a sua dimensão final semelhante à das partículas formadas recorrendo à alimentação em co-corrente.

A influência da concentração no tamanho das partículas é evidente na Figura 15a e é reforçada pelo gráfico apresentado na Figura 16. Quanto maior for o teor em sólidos da alimentação menor vai ser a magnitude da contracção das partículas formadas durante a evaporação.

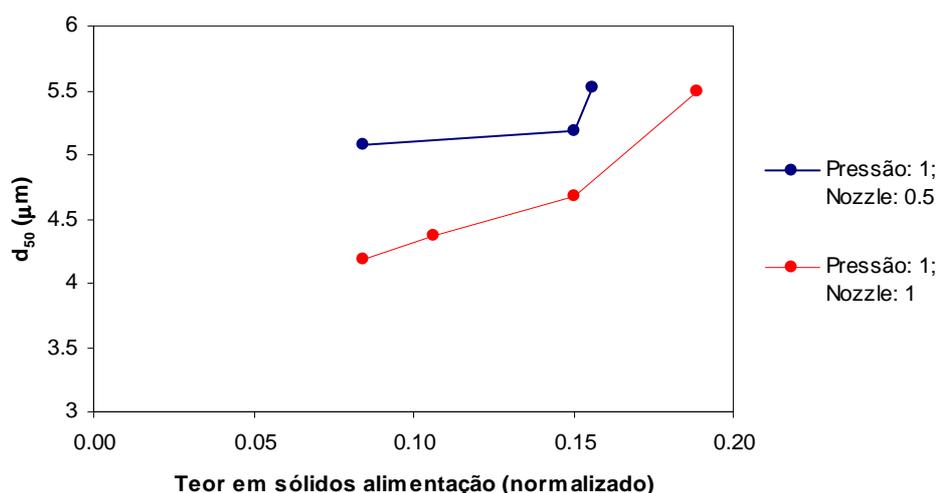


Figura 16 - Dimensão média das partículas obtidas por Spray drying em função do teor em sólidos da alimentação em modo co-corrente

É de salientar que, no caso da influência do diâmetro do orifício de alimentação da suspensão, se observa no gráfico da Figura 15a uma variação contrária à expectável, facto também patente na Figura 17.

Previa-se que o aumento da dimensão do orifício de alimentação da suspensão (que serão apresentadas sob a sua forma normalizada) provocasse um aumento na dimensão das partículas do produto final. Contudo, este comportamento apenas ocorreu ao alterar o *nozzle* de 0,4 por um de 0,5. A variação da distribuição de tamanho de partículas foi a inversa quando se alterou o *nozzle* de 0,5 pelo de 1. Na tentativa de obter uma resposta quanto à

causa desta ocorrência, foi contactado o fornecedor que, apesar de ter conhecimento de situações idênticas, também não foi capaz de justificar o verificado, sendo necessário a realização de um estudo mais aprofundado deste fen meno no futuro.

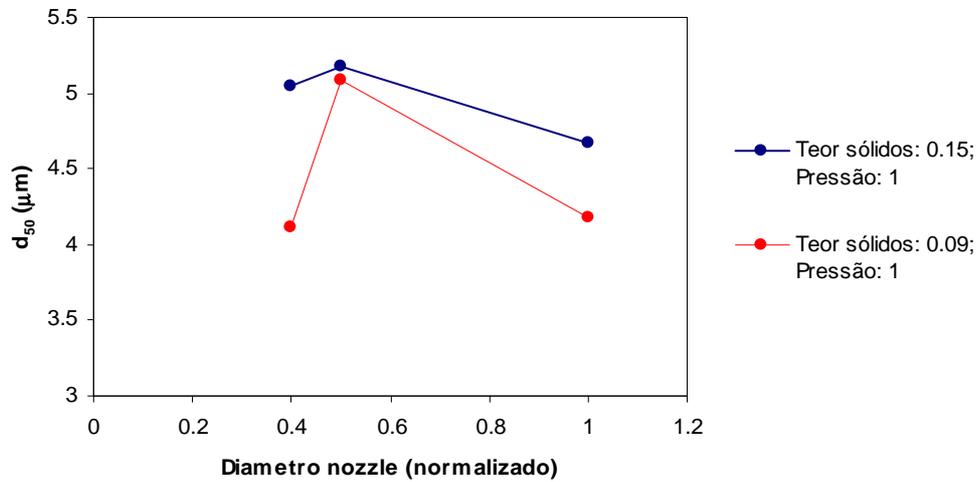


Figura 17 - Dimensão média das partículas obtidas por Spray drying em função do diâmetro do orifício de alimentação em modo co-corrente

De forma a adoptar metodologias de controlo de produção e de averiguação da qualidade do produto mais eficientes elaborou-se uma carta de rastreabilidade de produções. Estes registos possibilitam a síntese da informação relativa ao processo produtivo tornando mais simples e eficaz a gestão e análise das actividades de produção. Nas figuras 18, 19 e 20 são apresentadas os gráficos relativos aos resultados obtidos para os ensaios realizados.

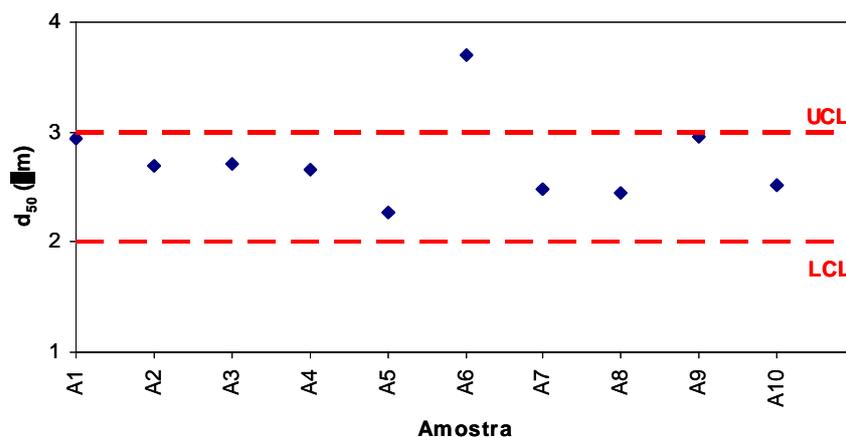


Figura 18 - Carta de Controlo da nanoXIM-HAp201

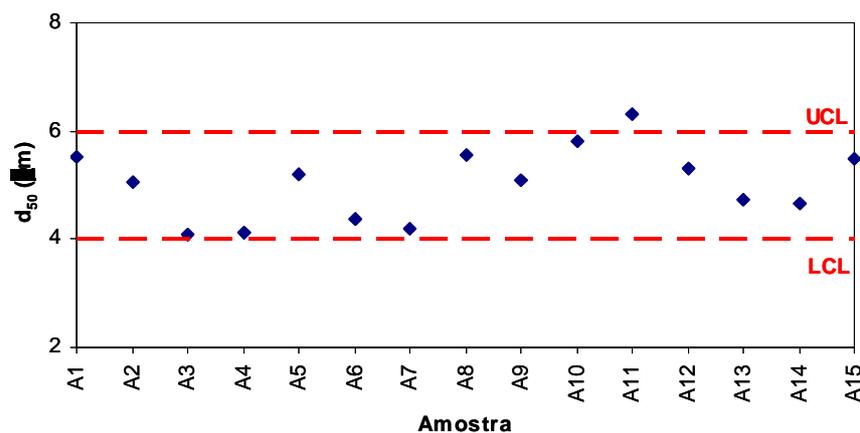


Figura 19 - Carta de Controle da nanoXIM-HAp202

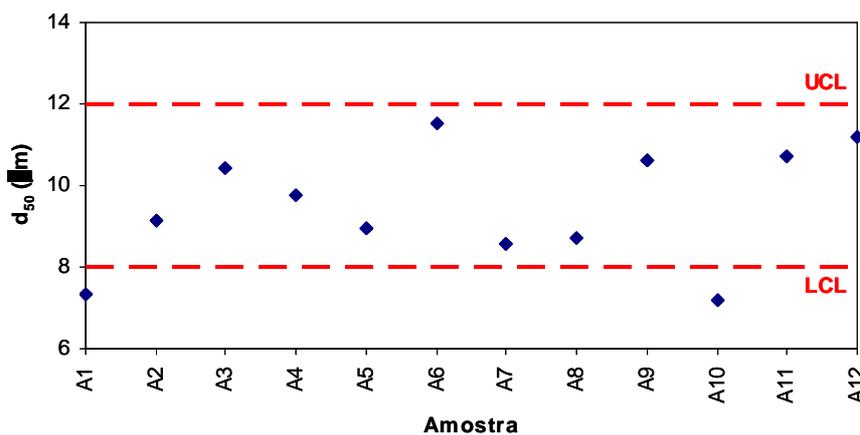


Figura 20 - Carta de Controle da nanoXIM-HAp203

Como se pode verificar, o processo utilizado para a síntese dos produtos da gama de p s da nanoXIM-HAp apresenta uma elevada reprodutibilidade sendo possível prever as condições para obter partículas com uma dada dimensão. Nestes registos estão também incluídos os resultados obtidos nos ensaios em que se pretendia analisar a influência de algumas das variáveis do processo de secagem, o que provocou alguns desvios da dimensão final das partículas relativamente aquela que se pretendia.

Na Tabela 5 encontra-se registado um conjunto condições já testado e que demonstrou bons resultados na obtenção dos produtos nanoXIM-HAp202 e nanoXIM-HAp203.

Tabela 5 - Síntese de condições de operação do *spray dryer* para a obtenção de produtos enquadrados nas diferentes gamas de pós de nanoXIM·HAp

Produto	Nozzle	Teor em sólidos da alimentação	Pressão de atomização	Modo de alimentação
nanoXIM·HAp202	1	0,08	0,55	Co-corrente
	1	0,15	1,00	Co-corrente
nanoXIM·HAp203	0,5	0,16	0,27	Co-corrente
	1	0,08	0,27	Co-corrente

Os valores apresentados na Tabela 5, deverão ser encarados como indicativos apenas, servindo para definir gamas de operação. No entanto, para a produção de nanoXIM·HAp202 as condições deverão aproximar-se mais das referidas para a concentração de sólidos de 0,15, uma vez que esta possibilita a diminuição do tempo de operação por unidade de massa de produto. Embora se verifique uma situação análoga nas condições referidas para a produção de nanoXIM·HAp203, o facto de alimentar uma suspensão com um teor em sólidos mais elevado poder requerer a utilização de uma *nozzle* de menores dimensões, poderá actuar como uma desvantagem, pois verificou-se ao longo dos ensaios de produção, que as propriedades das suspensões de concentração mais elevada, produzidas através deste processo industrial, provocavam a obstrução do orifício de alimentação (sobretudo para orifícios de menores dimensões), impedindo assim o seu processamento contínuo, obrigando a paragens para manutenção frequentes.

A gama nanoXIM·HAp201, por ser obtida a jusante dos filtros, apresenta também uma reprodutibilidade elevada, sendo sempre obtida durante o processamento em *spray dryer*, embora numa fracção reduzida, independentemente das condições em que o ensaio é realizado. Uma metodologia que deverá ser seguida consiste em manter a recolha de produto a jusante dos filtros mesmo após o final da operação, uma vez que alguma massa de nanoXIM·HAp201 fica retida neste equipamento de separação devendo por isso proceder-se à sua limpeza e recolha.

Uma análise mais profunda do processo permitiu verificar a existência de perdas de produto significativas. Do total de sólidos alimentados, apenas cerca de 50% é transformado no produto pretendido, formando-se cerca de 15% de nanoXIM·HAp201, sendo os restantes 35% perdas. Este valor poderá ter origem em dois factores: o sistema de extracção poderá estar a operar em excesso; por outro lado, estando ainda o projecto em desenvolvimento e optimização, a produção de lotes de pequenas dimensões e os curtos tempos de operação do equipamento poderão ser um factor promotor de perdas, uma vez que aumentam os tempos

de arranque e termino do processo, fase em que se verifica a existência de uma elevada quantidade de perdas. Esta é uma situação que terá que ser estudada de forma mais aprofundada, uma vez que a magnitude do valor das perdas não permite obter o rendimento pretendido para este processo.

5 Conclusões

O trabalho descrito ao longo desta tese permitiu obter conhecimentos mais detalhados de cada fase do processo, conduzindo à optimização das variáveis neste envolvidas.

Para a unidade de reacção, em que é aplicada a tecnologia NETmix®, foi possível definir um esquema de injeção, denominado de esquema B, como o adequado para a produção de HAp, identificando no esquema A a possibilidade de produção de misturas bifásicas compostas por HAp e TCP. Uma razão Ca/P normalizada de 1 e um pH de aproximadamente 12, permitem obter HAp a 98%, recorrendo ao esquema de injeção B.

Após a análise dos resultados obtidos para o processo de centrifugação foi possível definir, de forma aproximada, as linhas de operação desta unidade processual para suspensões que apresentavam dois tipos de comportamentos distintos no que respeita à capacidade de separação das partículas em suspensão. Verificou-se que, de forma a minimizar os custos de operação desta unidade processual, o caudal de alimentação das suspensões de mais fácil separação deveria ser aproximadamente 0,126 e de 0,086 para as suspensões de separação mais ineficiente (valores normalizados). Pensa-se que o facto de existirem dois tipos de comportamentos de separação é o reflexo de uma variação nas condições de processamento da etapa de maturação.

Relativamente às variáveis estudadas no processo de *spray drying*, constatou-se que: a diminuição da pressão de atomização e o aumento da concentração de sólidos da alimentação permitem aumentar a dimensão média das partículas constituintes do produto final, tal como se previa; a alimentação em modo *fountain*, ao contrário do que se esperava não permitiu alterar a dimensão média das partículas do produto final, facto que aparentemente está relacionado com a reduzida concentração de sólidos da alimentação, sendo necessários mais testes para confirmar esta afirmação; o diâmetro das partículas formadas aumenta com o aumento do diâmetro do orifício de alimentação da suspensão de 0,4 para 0,5 e diminui com o seu aumento de 0,5 para 1 (valores normalizados), sem que tenha sido encontrada justificação para este facto.

Os produtos das gamas nanoXIM-HAp202 e nanoXIM-HAp203 são obtidos utilizando o *nozzle* de 1 e uma pressão de atomização de 1,00 para uma alimentação com um teor em sólidos de 0,15, em modo de alimentação em co-corrente e utilizando o mesmo *nozzle* e modo de alimentação para uma pressão de atomização de 0,27 e uma concentração de sólidos da alimentação de 0,08, respectivamente. Estas condições de operação permitem obter os

produtos das gamas previamente referidas, minimizando o tempo de operação e impedindo interrupção do processo de secagem devido à obstrução do *nozzle*. Os produtos da gama nanoXIM-HAp201 são obtidos independentemente das condições de operação embora em percentagem mais reduzida.

O processo de secagem deverá ainda ser optimizado no sentido de diminuir as perdas existentes. Apenas cerca de 50% da massa total alimentada originará o produto pretendido, formando-se paralelamente cerca de 15% de nanoXIM-HAp201, sendo os restantes 35% perdas do processo.

6 Avaliação do trabalho realizado

6.1 Objectivos Realizados

Os principais objectivos definidos para este projecto eram a optimização das condições processuais, o início da fase de produção contínua e a respectiva comercialização do produto.

O trabalho desenvolvido permitiu efectuar a optimização do processo, definindo as condições operatórias relativas a cada uma das unidades processuais, para a síntese dos diferentes produtos que compõem a gama nanoXIM·HAp.

Contudo, não foi possível iniciar a produção contínua de HAp e, conseqüentemente, não foi possível proceder à fase de comercialização do produto, uma vez que os testes necessários para a optimização e análise da reprodutibilidade do processo se prolongaram por um período de tempo superior ao esperado.

6.2 Outros Trabalhos Realizados

A fase inicial do projecto de desenvolvimento incluiu a aprendizagem dos procedimentos de operação, manutenção e limpeza dos equipamentos existentes nas instalações, tendo sido elaborada documentação relativa a este assunto.

As actividades desenvolvidas na unidade industrial englobaram também a verificação e calibração de alguns equipamentos (ver Anexo 1), bem como a realização de algumas tarefas de manutenção destes. Sendo produzidos resíduos e efluentes como resultado das actividades desenvolvidas na unidade industrial, foi necessário controlar e ajustar parâmetros relacionados com a estação de tratamento de águas residuais da fábrica, de forma a cumprir a legislação existente para este tipo de produtos.

Uma vez que a unidade industrial se encontrava numa fase de arranque, foi necessária a realização de diversas actividades que não estavam directamente associadas com as actividades de produção. Estando a ser instalado um sistema de automação e controlo na unidade industrial, foi necessário definir diversos parâmetros a este associados, procedendo-se posteriormente a alguns testes ao sistema.

Foram ainda criados modelos para os relatórios de produção (a serem efectuados pelo sistema de automação e controlo), elaborando-se uma carta de rastreabilidade e um inventário de amostras, registos que possibilitaram a síntese da informação relativa ao processo produtivo, tornando mais simples e eficaz a gestão e análise das actividades de produção.

O acompanhamento dos procedimentos de análise do Laboratório de Controlo de Qualidade da empresa foi outra das actividades desenvolvidas. Foram também realizados alguns ensaios à escala laboratorial no sentido de avaliar métodos complementares de processamento final do produto, de forma a ir ao encontro das necessidades encontradas em potenciais clientes (ver Anexo 4).

6.3 Limitações e Trabalho Futuro

Durante a realização do projecto, foram detectadas limitações associadas à determinação de algumas propriedades dos produtos a processar, não permitindo a análise e controlo eficiente da influência de algumas variáveis processuais, como por exemplo, a densidade das suspensões no processo de centrifugação ou a viscosidade das suspensões alimentadas ao *spray dryer*.

A não conclusão do sistema de automação e controlo da unidade industrial foi um factor que introduziu algumas perturbações relativamente aos planos de produção que, apesar de terem sido ultrapassadas, não permitiram o seu decurso tal como havia sido programado.

Foram também detectadas algumas restrições relacionadas com os limites de processamento dos diferentes equipamentos. Assim, no sentido de alargar a gama de produtos a comercializar pela Fluidinova, deverão ser realizados estudos quanto à possibilidade de obtenção de suspensões com concentrações mais elevadas, através de um processamento secundário das suspensões obtidas por centrifugação. A obtenção de partículas de granulometria superior no *spray dryer* poderia também ser uma mais valia para a Fluidinova, devendo ser possível através do aumento da concentração das suspensões processadas, no entanto será necessário realizar mais testes. Os problemas relacionados com a obstrução do orifício de alimentação de suspensões ao *spray dryer* deverão ser analisados. Tal análise poderá ser efectuada através da simulação do escoamento recorrendo a CFD, ou verificando a possibilidade de aplicar um pré-tratamento à alimentação (alteração da sua temperatura, por exemplo), ou de introduzindo aditivos.

Relativamente ao valor das perdas detectadas no processo de *spray drying*, que ascende a 35% da massa de sólidos alimentada, deverão ser tomadas medidas correctivas de modo a obter uma melhor rentabilização do processo, aumentando a sua eficiência.

Após a análise dos resultados obtidos, detectou-se a possibilidade de produzir misturas bifásicas de HAp e TCP. Atingida a estabilização definitiva do processo produtivo actual, poderão ser testadas novas formulações com este objectivo, uma vez que também há interesse na comercialização deste tipo de compostos.

6.4 Apreciação final

O trabalho desenvolvido ao longo deste projecto foi extremamente gratificante, uma vez que, pelo facto de se realizar em ambiente empresarial, permitiu o contacto com uma nova realidade, onde foi possível aplicar muitos dos conhecimentos adquiridos ao longo do percurso académico. O acesso ao *know-how* da Fluidinova, permitiu-me desenvolver competências técnicas relativas a processos de produção e operação de diversos equipamentos.

O facto da unidade industrial em que se desenvolveu o projecto se encontrar em fase de arranque, proporcionou-me o envolvimento nas diversas actividades paralelas às actividades de produção, atribuindo um carácter multidisciplinar à formação adquirida e permitindo-me analisar e participar as diferentes etapas inerentes ao início da actividade produtiva e comercialização de um novo produto.

Para além de tudo isto, a minha inclusão na equipa nanoXIM e na Fluidinova proporcionou-me uma enriquecedora experiência pessoal, permitindo-me desenvolver competências a nível de trabalho em equipa e integração numa estrutura mais complexa, com objectivos e prioridades bem definidos, como é o caso da Fluidinova.

Referências

- 1 P.J. Gomes, V.M.T.M. Silva, P.A. Quadros, M.M. Dias, J.C.B. Lopes, "A Highly Reproducible Continuous Process for Hydroxyapatite Nanoparticles Synthesis", *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, in press, 2008.
- 2 Kwon, S.-H., Jun, Y.-K., Hong, S.-H., and Kim, H.-E., "Synthesis and dissolution behavior of b-TCP and HA/b-TCP composite powders." *Journal of the European Ceramic Society*, 23, 1039-1045, 2003.
- 3 Kumta, P.N., et al., "Nanostructured calcium phosphates for biomedical applications: novel synthesis and characterization.", *Acta Biomaterials*, 1, 65-83, 2005.
- 4 Rodrigues, M., "Doping of Hydroxyapatite Nanoparticles with Metal Ions for Biomedical, Orthopedic and Dentistry Applications", Tese de Mestrado, Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto, 2008.
- 5 C.C. Silva, A.G. Pinheiro, M.A.R. Miranda, J.C. G es, A.S.B., "Structural properties of hydroxyapatite obtained by mechanosynthesis", *Solid State Sciences*, 5, 553-558, 2003
- 6 Murugan, R., and Ramakrishna, S., "Development of nanocomposites for bone grafting." *Composites Science and Technology*, 65, 2385-2406, 2005.
- 7 Byrappa, B., "Crystal Growth Technology.", William Andrew Publishing/Noyes, 2003.
- 8 Dorozhkin, S. V., and Epple, M., "Biological and Medical Significance of Calcium Phosphates.", *Angew.Chem. Int.*, 41, 3130 - 3146, 2002.
- 9 Onuama, K., and Ito, A., "Cluster Growth Model for Hydroxyapatite.", *Chem. Mater.*, 10, 3346-3351, 1998.
- 10 I. Sopyan, M. Mel, S. Ramesh, K.A. Khalid, "Porous hydroxyapatite for artificial bone applications", *Science and Technology of Advanced Materials*, 2006.
- 11 Kalita, S.J. and H.A. Bhatt, "Nanocrystalline hydroxyapatite doped with magnesium and zinc: Synthesis and characterization.", *Materials Science and Engineering*, C27, 837-848, 2007.

- 12 Rebelo, A. H., "Preparação de hidroxiapatite nanométrica com características adequadas ao processamento coloidal para aplicações biomédicas", Tese de Mestrado, Universidade de Aveiro, 2006.
- 13 Paul, W., J. Nesamony, and C. P.Sharma, "Delivery of insulin from hydroxyapatite ceramic microspheres: Preliminary in vivo studies.", Wiley Periodicals, Inc., 2002.
- 14 Ferraz, M.P., Monteiro, F.J., Manuel, C.M., "Hydroxyapatite nanoparticles: A review of preparation methodologies", Journal of Applied Biomaterials & Biomechanics, 2, 74-80, 2004
- 15 Lou, P., "Methods of synthesizing Hydroxyapatite powders and bulk materials", Patent US5858318A1, 1999.
- 16 Wei, C., Zhiliang, H., Yu, L., Qianjun, H., "Preparation and characterization of a novel solid base catalyst hydroxyapatite loaded with strontium", Catalysis Communications, 9, 516-521, 2008,
- 17 Kong, L. B., Ma, J., Boey, F., "Nanosized hydroxyapatite powders derived from coprecipitation process", Journal of Materials Science, 37, 1131 - 1134, 2002.
- 18 Torrent-Burgues, J., and Rodriguez-Clemente, R., "Hydroxyapatite Precipitation in a Semibatch Process." Cryst. Res. Technol. , 36, 1075-1082, 2001.
- 19 Correia, D., "Production of Hydroxyapatite Nanoparticles for Cosmetic and Orthopaedic Applications: Effect of Chelants and DispersantsDaniela", Tese de Mestrado, Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto, 2008.
- 20 Vallet-Regi, M. and J.M. Gonzalez-Calbet, "Calcium phosphates as substitution of bone tissues. Progress in Solid State Chemistry.", 32, 1-31 2004.
- 21 Rhee, S., "Synthesis of hydroxyapatite via mechanochemical treatment", Biomaterials, 23, 1147-1152, 2002.
- 22 El Briak-BenAbdeslam, H., Ginebra, M.P., Vert, M., Boudeville, P., "Wet or dry mechanochemical synthesis of calcium phosphates? Influence of the water content on DCPD-CaO reaction kinetics", Acta Biomaterialia, 4, 378-386, 2008.

- 23 Rodríguez-Lorenzo, L. M., Vallet-Reg, M., and Ferreira, J. M. F., "Colloidal processing of hydroxyapatite " *Biomaterials*, 22, 1847-1852, 2001.
- 24 Pradeesh, T. S., Sunny, M. C., Varma, H. K., and Ramesh, P., "Preparation of microstructured hydroxyapatite microspheres using oil in water emulsions." *Bull. Mater. Sci.*, 28, 383-390, 2005.
- 25 Liu, J., Li, K., Wang, H., Zhu, M., Yan, H., "Rapid formation of hydroxyapatite nanostructures by microwave irradiation", *Chemical Physics Letters*, 396, 429-432, 2004.
- 26 Okuyama, K., Lenggono, I. W., "Preparation of nanoparticles via spray route", *Chemical Engineering Science*, 58, 537 - 547, 2003.
- 27 Itatani, K., et al., "Preparation of various calcium phosphates powder by ultrasonic spray freeze-drying technique.", *Materials Research Bulletin*, 35, 575-585, 2000.
- 28 J.C.B. Lopes, M.M.Q. Dias, V.M.T.M. Silva, P.A.Q.O. Santos, F.J.M. Monteiro, P.J.C. Gomes, A.Y.P. Mateus, "Production method for calcium phosphate nano- particles with high purity and their use", Patent Pending PCT/PT2007/000031, Julho 2007.
- 29 Laranjeira, P.E., "NETMIX Static Mixer Modelling, CFD Simulation and Experimental Characterisation", Tese de Doutoramento, Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto,, 2005.
- 30 Silva, V. M. T. M., Quadros, P. A., Laranjeira, P. E. M. S. C., Dias, M. M., and Lopes, J. C. B., "A novel continuous industrial process for producing hydroxyapatite nanoparticles.", 2008
- 31 Clara 200 Technical documentation, Alfa Laval, 2007.
- 32 Thybo, P., Hovgaard, L, Andersen, S., Lindeløv, J., "Droplet Size Measurements for *Spray dryer* Scale-Up", *Pharmaceutical Development and Technology*, 13, 2, 93-104, 2008.
- 33 Instruction Handbook for *Spray drying* Plant Production Minor™, Gea Niro, 2007.

Anexo 1 Calibração dos sensores de nível

Esta foi uma das primeiras actividades desenvolvidas nas instalações industriais da Fluidinova. Após a detecção de uma discrepância significativa entre os valores dos volumes indicados pelos sensores de nível e os valores dos volumes indicados pelo coriollis (caudalímetro que permite determinar com precisão o volume de um fluido que o atravessa), e dada a elevada necessidade de minimizar as incertezas associadas à determinação dos volumes dos diferentes produtos existentes em cada tanque de armazenamento e de produção, procedeu-se à calibração dos sensores de nível nestes existentes.

O procedimento seguido consistiu na adição de um determinado volume de água a um dado tanque. Seguidamente, efectuaram-se sucessivas remoções de 10.5L de água (volume do recipiente utilizado na calibração dos sensores de nível), registando o valor da distância entre o sensor e a superfície do líquido, por este indicada em função do volume de água removido. Sabendo o volume total removido foi possível determinar o valor do volume de fluido existente no tanque em função do nível indicado pela sonda. Este procedimento foi aplicado a tanques diferentes e em diferentes gamas de volumes, uma vez que seria demasiado moroso efectuar esta medição para todos os tanques e todo o seu o volume. Dos resultados obtidos foi possível construir a curva de calibração apresentada na Figura A 1.

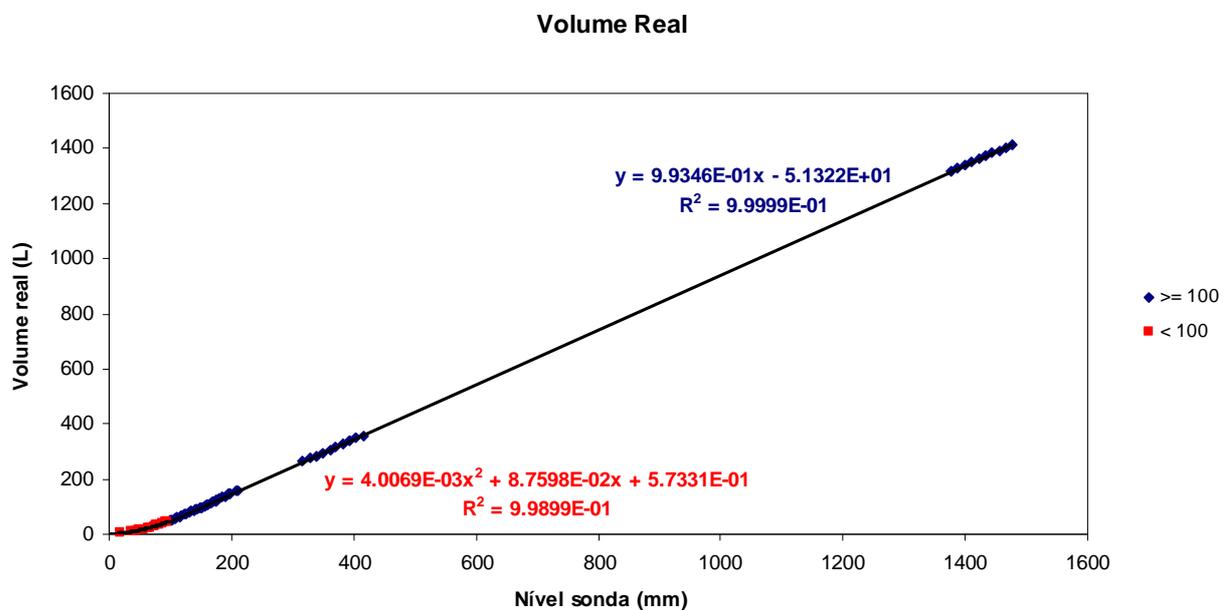


Figura A 1 - Curva de calibração dos sensores de nível

É possível detectar duas zonas distintas, sendo que, a zona em que o volume varia de acordo com uma equação quadrática com o nível medido pela sonda, corresponde a parte inferior do tanque que apresenta uma geometria concava. Esta calibração permitiu a disponibilização dos volumes exactos existentes em cada tanque no sinóptico.

Anexo 2 Procedimentos de Limpeza dos equipamentos

A definição dos parâmetros associados a limpeza dos equipamentos poderá ser bastante relevante, uma vez que, quando realizada correctamente, impede a contaminação dos diferentes compostos utilizados no processo. Uma vez que a HAp se dissolve a valores de pH inferiores a 4, para a limpeza dos equipamentos utilizados neste processo, é utilizada como solução de lavagem uma solução de ácido nítrico com um pH de aproximadamente 1.5 que deverá garantir que toda a HAp é dissolvida.

A limpeza do reactor NETmix[®] após cada reacção   da maior importância, uma vez que permite prevenir a obstrução das câmaras e dos canais que o constituem, o que poderia levar a uma alteração da hidrodinâmica deste equipamento, reduzindo a sua eficiência e alterando a qualidade da HAp produzida. Para a determinação dos parâmetros associados à limpeza do reactor realizou-se uma análise do valor do pH   saída do reactor quando se fazia passar a solução de lavagem por este equipamento, alimentada a partir do tanque de reagentes mais distante, após o final da reacção. Os resultados são apresentados na Figura A 2.

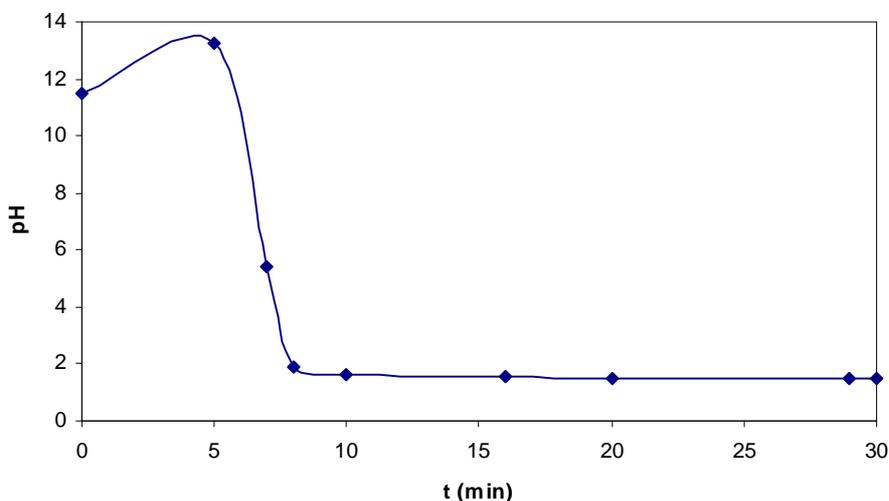


Figura A 2 - Variação do pH   saída do reactor NETmix[®] ao longo do tempo, durante o processo de limpeza do equipamento

Como o tanque a partir do qual se alimentou a solução de lavagem, possuía uma base muito forte, verifica-se um aumento do pH nos primeiros minutos da limpeza do reactor, como consequência do volume de reagente existente nas tubagens a montante deste equipamento.

De seguida o pH desce bruscamente, atingindo valores próximos dos da solução de lavagem ao fim de cerca de 10 minutos. Sabendo o volume de solução consumida até esse instante, o caudal da bomba responsável pelo transporte da solução de lavagem no ensaio e o caudal da bomba que irá transportar a solução de lavagem a partir do tanque onde esta se encontra armazenada, foi possível definir no autómato o tempo que esta deveria operar para efectuar a limpeza do reactor de modo efectivo directamente a partir do tanque da solução de lavagem, sendo o valor considerado de cerca de 5 minutos. Este valor é ligeiramente superior ao calculado, uma vez que neste ensaio apenas a tubagem de um dos reagentes foi submetida a este procedimento, sendo que, quando a limpeza se efectua a partir do tanque da solução de lavagem, terão que ser sujeitas a este procedimento as tubagens dos restantes reagentes.

Como seria inconveniente arrancar uma nova reacção se o reactor possuísse ácido nítrico no seu interior, após a limpeza com a solução de lavagem, procedeu-se à limpeza com água desmineralizada. Este parâmetro foi definido do mesmo modo, sendo o seu valor de 20 minutos.

Para a limpeza dos tanques e da centrifugadora, a definição dos parâmetros associados a este procedimento foi baseada na inspecção visual, uma vez que não havia outro modo de controlar o processo.

Os tanques são limpos por meio de uma esfera rotativa colocada na sua parte superior. Assim, para os tanques que continham HAp, deverá ser bombeada através desta esfera solução de lavagem durante 15 segundos, sendo posteriormente bombeada água por um período de 30 segundos. Para os tanques de reagentes não há necessidade de utilizar solução ácida, resumindo-se a sua limpeza à segunda parte do procedimento de limpeza dos restantes tanques.

Para a limpeza da centrifugadora dever-se-á alimentar ácido à unidade processual durante 30 segundos, efectuando uma descarga de durante este período de tempo. Seguidamente dever-se-á alimentar água desmineralizada durante 2 minutos, efectuando pelo menos duas descargas neste período de tempo. A limpeza é considerada efectiva se se deixar de observar a presença de uma tonalidade branca na corrente de saída do sobrenadante, que se deve à presença de HAp nesta corrente. Dependendo das condições de operação da centrifuga durante a produção, este procedimento poderá ou não ser suficiente, devendo ser repetido tantas vezes quantas as necessárias.

Anexo 3 Estudo qualitativo da influência da adição de uma proteína aglomerante na viscosidade de suspensões de hidroxiapatite

No sentido de aumentar a viscosidade das suspensões de HAp, uma vez que se pensa que este parâmetro poderá permitir a obtenção de partículas de maiores dimensões após o processamento da suspensão no *spray dryer*, realizou-se um estudo qualitativo da adição de uma proteína aglomerante na viscosidade de suspensões de HAp.

Para o efeito, foram preparadas 3 suspensões, partindo de uma amostra produzida industrialmente, de concentração 3.5% em sólidos, com diferentes concentrações do agente aglomerante (de aproximadamente 1%, 2% e 5% - massa proteína/massa da suspensão). Fez-se passar cada uma das suspensões por um copo graduado com um orifício de cerca de 4mm, medindo-se o tempo que um dado volume da suspensão demora a escoar. Efectuou-se também um registo dos valores de pH de cada suspensão.

Os resultados obtidos encontram-se sintetizados na Tabela A 1

Tabela A 1 - Resultados obtidos nos ensaios realizados

Ensaio	m ₁₀₀₆ (g)	m _{Aglomerante} (g)	Conc. (m/m)	V _i (mL)	V _f (mL)	t (s)	t _{médio} (s)	pH
1	-	0	0%	100	20	23,31	23,69	9,21
				100	20	24,34		
				100	20	23,72		
				100	20	23,72		
				100	20	23,63		
2	106,300 + 99,670	1,298 + 1,219	1,207%	100	20	24,28	23,47	8,57
				100	20	23,72		
				100	20	24,65		
				100	20	23,34		
				100	20	23,35		
3	198,740	4,060	2,002%	100	20	23,47	23,94	8,12
				100	20	24,85		
				100	20	23,53		
				100	20	23,97		
				100	20	24,03		
4	219,600	11,554	4,998%	100	20	23,81	24,76	7,24
				100	20	24,90		
				100	20	23,75		
				100	20	24,03		
				100	20	24,76		
				100	20	24,62		

Como se pode verificar pela tabela I, não existem diferenças significativas entre as suspensões preparadas. A variação máxima do tempo de escoamento entre amostras é de cerca de 5%.

Através dos resultados obtidos, podemos afirmar que a viscosidade das amostras deverá ser semelhante, não tendo sido observado o aumento de viscosidade que se previa, através dos ensaios realizados.

Deverá ser salientado que, após a adição da proteína à suspensão de HAp, esta sofreu uma ligeira alteração da sua coloração relativamente à suspensão original. A suspensão final apresenta um tom amarelado, tal como se pode observar na Figura A 3.



a)



b)

Figura A 3 - Diferente coloração da suspensão inicial e da suspensão final, após adição da proteína aglomerante

Verificou-se também uma diminuição do valor do pH com o aumento da quantidade de proteína adicionada (Tabela A 1). É desconhecida a influencia deste parâmetro sob a viscosidade das amostras.

Anexo 4 Métodos alternativos de concentração de suspensões de HAp

Uma vez que se detectou em potenciais clientes, a necessidade de obter suspensões de HAp com uma concentração de sólidos superior à que é possível obter a partir da centrifugadora, foram realizados ensaios laboratoriais com vista à determinação do método alternativo mais eficiente. Os métodos estudados foram a filtração e a evaporação.

Para a realização do ensaio de evaporação utilizou-se cerca de 1150g de uma suspensão de HAp obtida na unidade industrial com uma concentração em sólidos de 0,475 (valor normalizado). A amostra foi aquecida a 90°C, sendo agitada à velocidade de 500rpm. A Figura A 4 apresenta os dados relativos à evolução da temperatura e da concentração em sólidos da suspensão normalizada ao longo do ensaio.

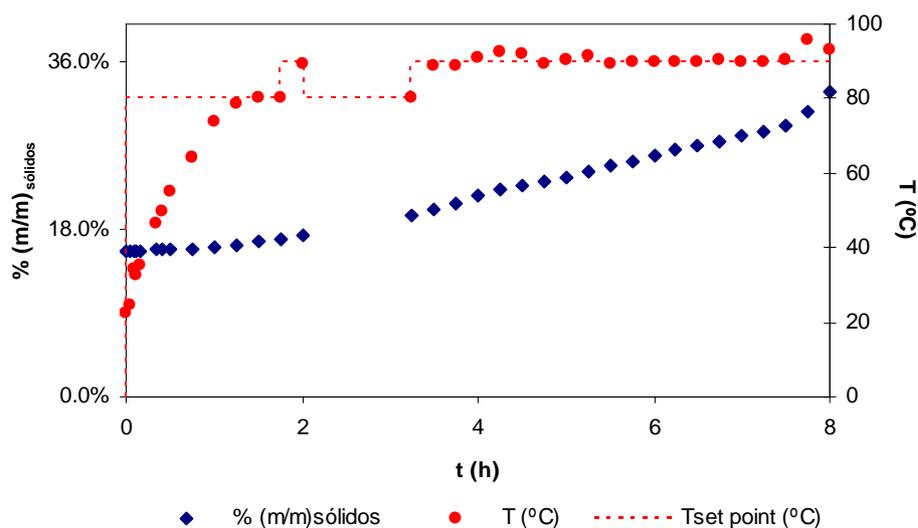


Figura A 4 - Variação da temperatura e da concentração máxima de sólidos da amostra processada

Através deste ensaio, foi possível obter uma suspensão com uma concentração de 0,994 (cerca do dobro do valor inicial) ao fim de cerca de 8h.

Para realizar o ensaio de filtração utilizaram-se cerca de 36g da mesma suspensão produzida na unidade industrial. A amostra foi filtrada por vácuo, através de um filtro de *Nylon* de 450nm. Ao fim de 56 minutos a amostra tinha aumentado a sua concentração de sólidos para 0,818 (valor normalizado).

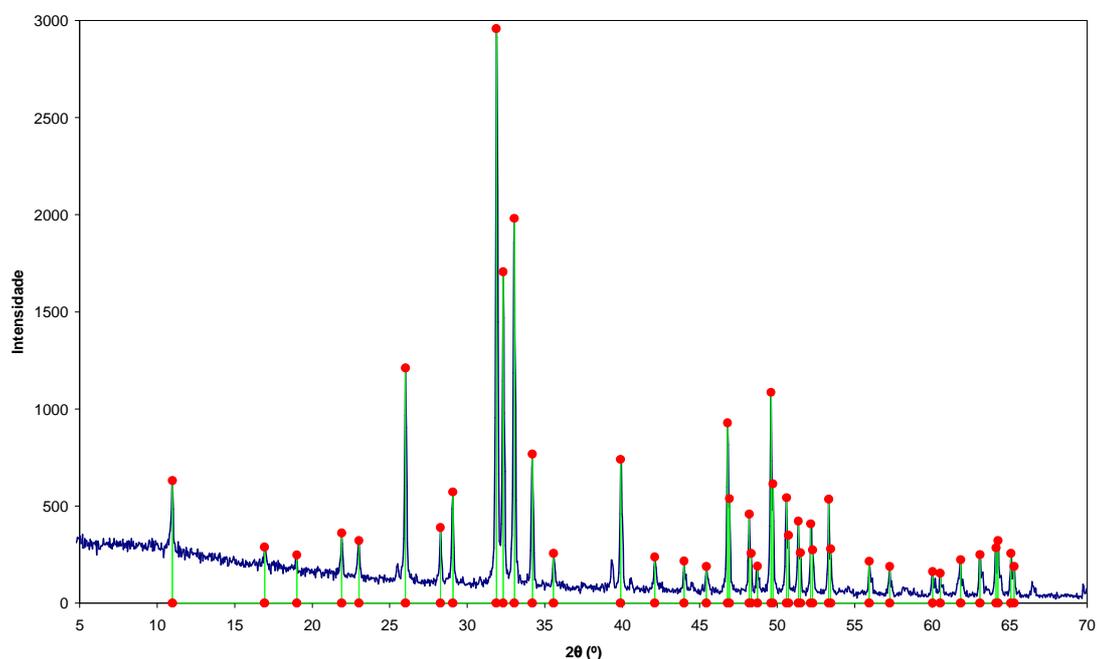
De acordo com os dados revelados por este estudo, a evaporação aparenta ser o método mais eficiente para a concentração de amostras, uma vez que permite remover uma maior quantidade de água por unidade de tempo. Contudo, se se pretender aplicar este processo a nível industrial, deverão ser analisadas questões relacionadas com o *scale-up* como o investimento em equipamento, que deverá ser mais reduzido para a evaporação, os custos de operação, em que os custos energéticos deverão ser bastante elevados para o caso da evaporação, entre outras variáveis.

Os ensaios efectuados permitiram ainda constatar a alteração das propriedades dinâmicas das suspensões, após os diferentes processamentos. A filtração por vácuo, compactou a amostra processada tornando-a mais espessa e viscosa do que a inicial, como se previa, não só pelo aumento do seu teor em sólidos mas também pelas características do processo. O produto resultante da evaporação, por seu lado, apresentava no final uma viscosidade reduzida, como consequência do aumento da temperatura e da agitação constante durante o processo. Contudo, ao contrário do que se esperava, estas propriedades mantiveram-se por um longo período de tempo (algumas semanas).

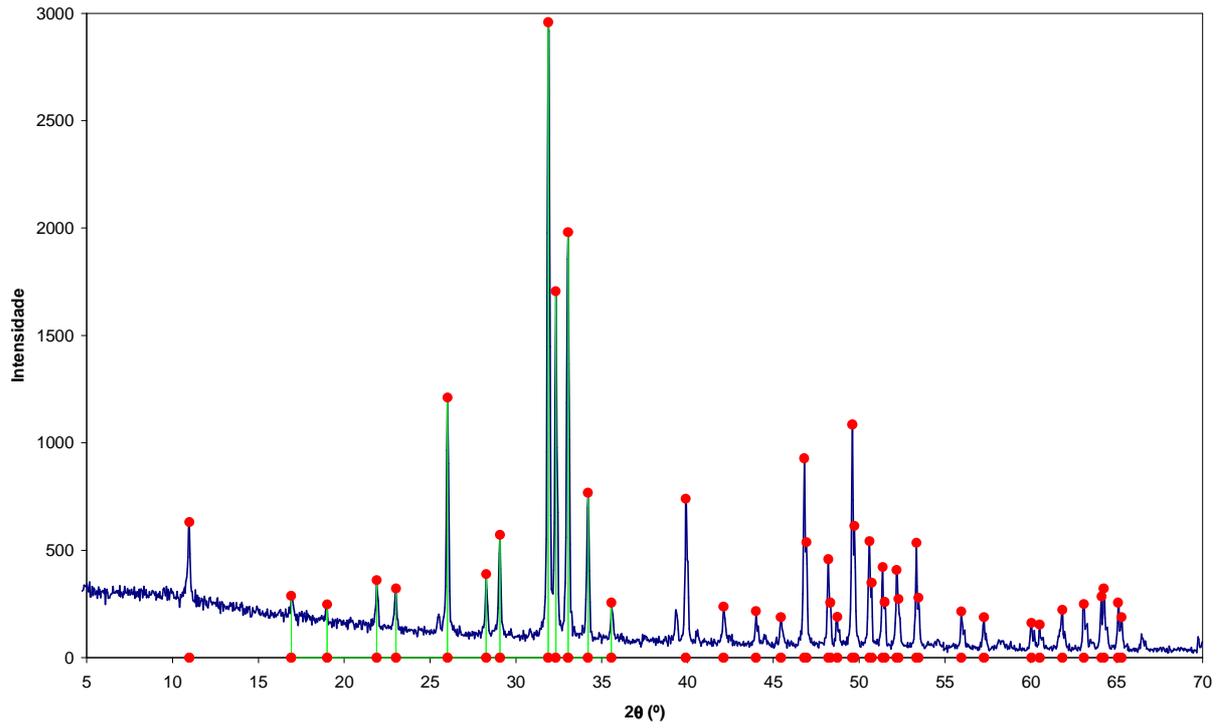
Anexo 5 Aplicação para análise de resultados de XRD

De modo a poder analisar os resultados obtidos nos ensaios de difracção de raio-X (XRD) de um modo expedito, foi desenvolvida uma aplicação em VBA, acoplado a um ficheiro *Microsoft Excel*.

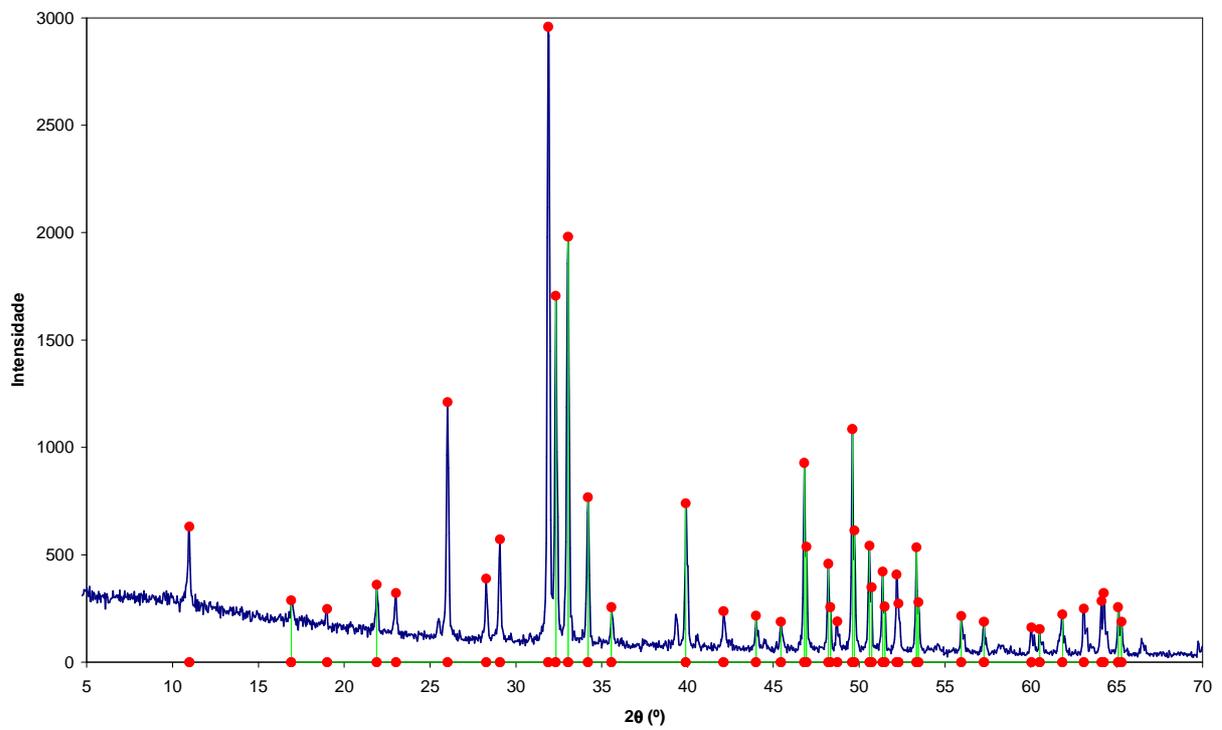
Esta aplicação permite detectar todos os picos existentes no difractograma, mediante a análise da alteração de sinal do declive entre dois pontos consecutivos, avaliando o seu valor absoluto de modo a tentar eliminar o “ruído” existente neste tipo de análises, sendo este um parâmetro a definir pelo utilizador de modo a poder otimizar o resultado de acordo com as suas necessidades. Posteriormente, os picos detectados são comparados com uma base de dados de forma a tentar identificar o composto a que correspondem. Na Figura A 5 são apresentados os resultados obtidos para o difractograma de uma amostra do produto industrial, identificando os compostos presentes.



a)



b)



c)

Figura A 5 - Identificação dos picos associados a: a) HAp, b) α -TCP e c) β -TCP

Este foi o difractograma escolhido para demonstração da aplicação, uma vez que a amostra continha não só HAp mas também α -TCP e β -TCP.

Os pontos vermelhos representam os picos que a aplicação conseguiu efectivamente detectar. A verde, representam-se os picos que foram atribuídos a cada um dos compostos por comparação com a base de dados.

No futuro, pretende-se também que esta aplicação seja também capaz de quantificar cada um dos compostos presentes, por comparação com os difractogramas obtidos para misturas destes compostos.