

Ferruccio Trifirò

## LO SCALE-UP DI UNA CRISTALLIZZAZIONE. È ANCORA UNA SFIDA PER LA RICERCA

*In questa nota saranno descritte alcune innovazioni nel campo della cristallizzazione, esaminando alcuni lavori scientifici di recente pubblicazione. Saranno riportati dati sulla cristallizzazione per raffreddamento, su quella reattiva o per precipitazione, su quella per aggiunte di un terzo componente che abbassa la solubilità del soluto, quella per fusione e quella per trattamento idrotermale. In particolare sarà esaminato il ruolo dei diversi parametri operativi nel modificare la morfologia, il polimorfismo, la dimensione media dei cristalli e la dispersione delle dimensioni.*

La cristallizzazione è l'ottenimento di un solido da una soluzione ed è utilizzata non solo per la produzione di prodotti solidi, ma anche per ottenere sostanze organiche ed inorganiche ultrapure, per eliminare sali o recuperarli se presenti in rifiuti di processi industriali e per la purificazione delle acque [1-4]. L'importanza della cristallizzazione la si può capire ricordando che nella produzione di farmaci, di chimica fine, agrofarmaci, cosmetici e alimenti l'80% dei prodotti sono allo stato solido e che è utilizzata per purificare almeno 30 dei grandi intermedi organici, per produrre fertilizzanti e anche sale e zucchero. La cristallizzazione è un obiettivo molto più ambizioso da raggiungere di una sintesi chimica, in quanto non occorre solo ottimizzare la resa e la purezza del prodotto, ma anche la forma cristallina, la morfologia, la dimensione media dei cristalliti e la loro di-

spersione. Una delle caratteristiche della cristallizzazione è la difficoltà dello scale-up per riprodurre i dati ottenuti in laboratorio prima nel pilota e poi nell'impianto industriale; questo è dovuto ai seguenti fattori di difficile controllo: il ruolo determinante che giocano le impurezze, la velocità di agitazione e il tipo di agitatore, la forma del cristallizzatore ed il materiale che lo costituisce e la velocità di scambio di calore. Le proprietà del cristallo prima indicate sono responsabili di tutte le sue proprietà applicative e di tutti i trattamenti a valle della cristallizzazione e determinano il successo industriale di un prodotto o di un processo. Per esempio, il polimorfismo influenza la densità, la stabilità, l'igroscopicità e la solubilità di un ingrediente attivo farmaceutico, soprattutto quando cambia la morfologia a valle della cristallizzazione; ciò può ritardare la sua messa sul mercato o provocare la sua mancata com-

mercializzazione. Il controllo delle proprietà chimico-fisiche può allungare la vita di un farmaco, perché altri potrebbero non riuscire a riprodurle. In genere il polimorfismo è influenzato da tutti i parametri della cristallizzazione, come temperatura, concentrazione di impurezze specifiche, velocità di agitazione, valore del pH, posizione nella zona di sovrasaturazione, ma i più importanti sono solvente e composizione. Non solo può variare il polimorfismo cambiando le condizioni di cristallizzazione, ma c'è la possibilità di formare anche pseudopolimorfi per chelazione con il solvente o per formazione di specie idrate o di ottenere cristalli amorfi che sono instabili e solubili e possono crescere sugli altri cristalli, modificandone le proprietà. Le dimensioni dei cristalli determinano molte delle proprietà applicative di un solido, come quelle catalitiche, magnetiche, la biodisponibilità, il colore, la fotoreattività, le proprietà termoelettriche etc. La morfologia di un cristallo condiziona la stabilità dei cristalli in tutti i trattamenti successivi di un solido, come la filtrazione, la centrifugazione, l'essiccamento, la macinazione, la flussabilità, la formazione di pasticche ed anche la stabilità durante l'uso, come per esempio nell'applicazione di cristalli in polvere in un letto fluido catalitico. Infine la formazione di nanocristalli con distribuzione dei cristalliti uniforme e stretta è fondamentale nella preparazione di nuovi materiali funzionali per ottenere un'uniformità delle proprietà chimico-fisiche. In questa nota saranno riportati i risultati di alcuni recenti lavori nel campo delle diverse tecnologie di cristallizzazione per evidenziare i diversi parametri che influenzano le proprietà finali di un cristallo.

## Come controllare la cristallizzazione

Le basi scientifiche della cristallizzazione sono state poste da Wilhem Ostwald premio Nobel per la chimica nel 1909, avendo spiegato perché si ottengono polimorfi cinetici e termodinamici, il fenomeno dell'invecchiamento dei precipitati ed il concetto di sovrasaturazione. Infatti, il parametro più importante che determina le proprietà di un solido ottenuto da una soluzione (e che occorre controllare in tutto l'arco di una cristallizzazione) è proprio la sovrasaturazione, ossia la concentrazione di un soluto superiore a quella termodinamica di solubilità a quella temperatura e la conseguente fascia di metastabilità, ossia la zona di sovrasaturazione dove non avviene la nucleazione spontanea dei cristalli, ma dove, comunque, è elevata la loro velocità di accrescimen-

Tab. 1 - Come si crea sovrasaturazione

### Tecnologie di cristallizzazione

- Per raffreddamento ed abbassamento della solubilità
- Per evaporazione del solvente
- Per trattamento sotto vuoto e contemporaneo raffreddamento
- Per addizione di un antisolvente o per variazione del pH
- Per addizione di una sostanza più solubile,
- Per raffreddamento dallo stato fuso,
- Per reazione chimica con uno o più reagenti e precipitazione
- Per trattamento idrotermale di reagenti liquidi

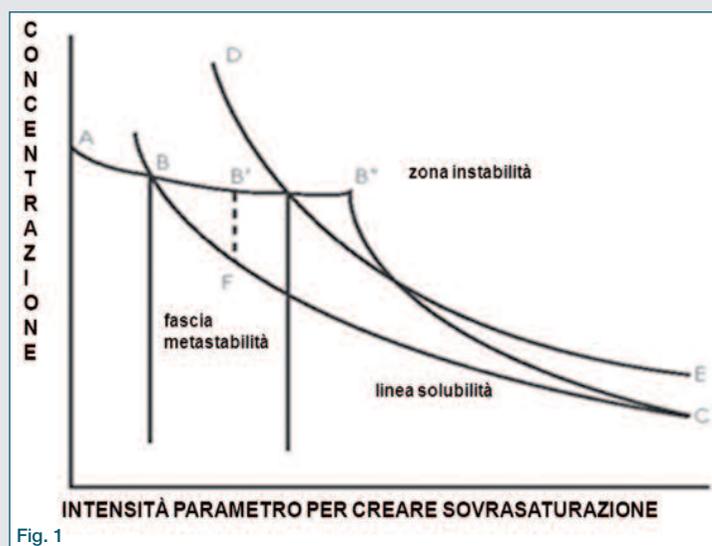
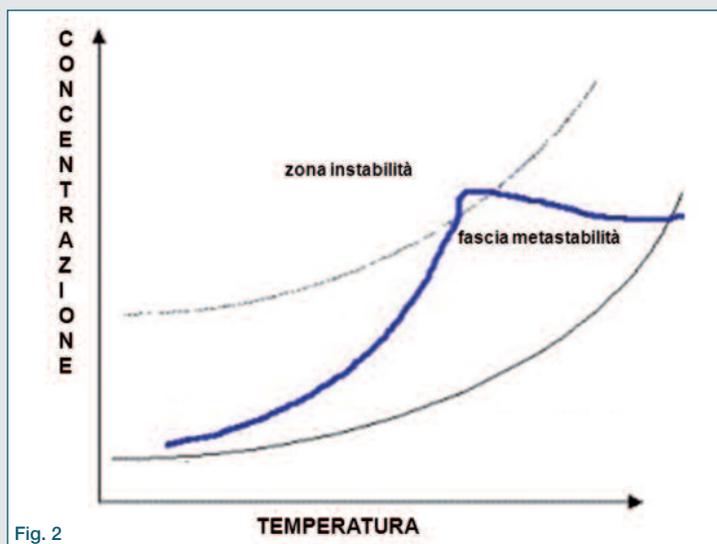


Fig. 1

to. All'interno della fascia di metastabilità i cristalli, infatti, crescono su semi che sono stati aggiunti preventivamente o che si sono formati precedentemente nella zona di instabilità, ossia fuori dalla fascia di metastabilità ad altissima sovrasaturazione. Le diverse tecnologie industriali utilizzate per ottenere cristalli da una soluzione sono riportate in Tab. 1 [1-7], individuate secondo il parametro utilizzato per creare sovrasaturazione. In Fig. 1 è riportata la zona di sovrasaturazione al variare della concentrazione del soluto e del parametro operativo utilizzato nella cristallizzazione dalle singole tecnologie (temperatura di sottoraffreddamento, sottoraffreddamento rispetto alla temperatura di fusione, quantità di terza sostanza aggiunta che ne abbassa la solubilità o di un secondo componente con cui reagisce per formare un nuovo composto che precipita, quantità di solvente evaporato e l'abbassamento della temperatura e quantità di solvente evaporato nelle tecnologie sotto vuoto). Tutte le metodologie riportate in Tab. 1 saranno esaminate qui di seguito ad eccezione dell'evaporazione con solvente che è utilizzata per sostanze la cui solubilità non varia con la temperatura e non sono termolabili (storica è la produzione di NaCl sfruttando il calore solare) e quella per trattamento sotto vuoto in condizioni adiabatiche dove si sfrutta la simultanea evaporazione del solvente e del sottoraffreddamento i cui impianti sono ancora quelli più semplici e facilmente automatizzabili. Per queste due ultime tecnologie non ci sono pubblicazioni scientifiche recenti da menzionare.

## Cristallizzazione per raffreddamento

Abbassare la temperatura di una soluzione con raffreddamento esterno o interno è il metodo più utilizzato per preparare cristalli, soprattutto quando la solubilità dipende fortemente dalla temperatura. La cristallizzazione per raffreddamento (*cooling crystallization*) avviene essenzialmente all'interno della fascia di metastabilità per aggiunta di semi, ma può anche essere condotta raggiungendo prima la zona di instabilità, formando alcuni semi e poi ritornando nella fascia di metastabilità a bassa sovrasaturazione per realizzare solo l'accrescimento dei semi previamente formati ed ottenere il prodotto finale (Fig. 2). Ma



ci sono anche casi in cui si rimane nella zona di instabilità, quando si vuole ottenere solidi amorfi. I parametri più importanti per la condotta ottimale di questa tecnica di cristallizzazione sono quelli che influenzano la larghezza della fascia di metastabilità e qui di seguito saranno riportati alcuni esempi dove viene tenuto sotto controllo questo parametro. È stata studiata la cristallizzazione per raffreddamento del pentaeritrolo [8], materia prima per produrre resine alchidiche, additivi per lubrificanti, esplosivi e lacche. I parametri studiati per ottimizzare la distribuzione delle dimensioni dei cristalli, obiettivo del lavoro, sono stati i seguenti: intensità della miscelazione, profilo del raffreddamento (lineare, cubico, a stadi etc.), tempo di cristallizzazione, temperatura di saturazione e aggiunta o meno di semi.

È stato osservato che aumentando la velocità di agitazione si restringeva la fascia di metastabilità e per questo a partire dal valore minimo di 100 rpm è stata scelta la velocità ottimale di 400 rpm. Per valori maggiori la fascia era troppo stretta (e quindi poco utilizzabile) ed è stato osservato che le dimensioni dei cristalliti aumentavano aumentando la velocità di agitazione. Operando a più alta temperatura di saturazione, ossia il punto in cui venivano introdotti i semi, per esempio a 75 °C invece che a 60 °C, i cristalli ottenuti erano risultati bimodali e più larghi a seguito di formazione di agglomerati.

Con aggiunta di semi di bassa area superficiale i cristalli erano più uniformi e monomodali rispetto a quelli ottenuti con semi che avevano una più alta area superficiale. Il profilo di temperatura di raffreddamento ottimale è stato quello che ha permesso di mantenere costante il livello di sovrassaturazione durante tutto l'arco della cristallizzazione dove erano state aggiunti i semi, ossia parallelo alla linea di solubilità, evitando così la formazione di nucleazione secondaria. La cristallizzazione senza aggiunta di semi, invece, doveva essere condotta con un altro particolare profilo di temperatura di raffreddamento più complesso, diverso da quello dove venivano utilizzati i semi, simile a quello di Fig. 2. Comunque oltre a questi parametri è bene ricordarne altri che sono stati investigati in lavori precedenti e che influenzano anch'essi il tipo di cristallo ottenuto di pentaeritrolo, come velocità di raffredda-

mento, presenza di impurezze, concentrazione dei reagenti e dimensioni e quantità di semi introdotta. La miscelazione ha effetti molteplici e determinanti sulle proprietà di un cristallo, dalla sua purezza, alle dimensioni, alla morfologia e alla forma polimorfica e per questo è stato studiato l'effetto dell'agitazione sulla produzione di cristalli di  $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  [9], sale utilizzato nel settore dei detersivi, dei fungicidi, dei disinfettanti, degli erbicidi e della produzione di vetri. La cristallizzazione di questo sale è stata realizzata raffreddando con velocità di 6 °C/h fra 35-3 °C.

È stato osservato che aumentando la velocità di agitazione da 100 a 350 rpm si restringeva la fascia di metastabilità ed aumentava la velocità di accrescimento dei cristalli da 100 a 180  $\mu\text{m}$  a seguito di una maggiore omogeneità della soluzione. Per tutte le velocità di agitazione studiate sono stati osservati, comunque, due massimi nella distribuzione delle dimensioni dei cristalli.

## Cristallizzazione per aggiunta di un terzo componente

Ci sono tre tipi di cristallizzazione di questo tipo dove al soluto ed al solvente viene aggiunto un terzo componente per abbassarne la solubilità: questo può essere un antisolvente, una sostanza più solubile di quella che si vuole cristallizzare, e che quindi la sposta dalla soluzione madre, ed una sostanza che modifica il pH. Queste tecniche sono utilizzate essenzialmente per produrre solidi, ma anche nel recupero di sostanze da rifiuti industriali. Questa tipologia di cristallizzazione è la seconda più utilizzata nell'industria, dopo quella per raffreddamento, specialmente nell'industria farmaceutica.

Questa tecnica è scelta quando la solubilità di una sostanza dipende poco dalla temperatura o quando una sostanza è termicamente instabile e anche quando si vogliono produrre particolari polimorfi o si vogliono ottenere alte rese. Nella cristallizzazione con antisolvente viene aggiunto un altro o più solventi nei quali il soluto non si scioglie o un gas supercritico (la  $\text{CO}_2$  è la più utilizzata date le accessibili condizioni operative, temp. 31,1 °C, pressione 74 bar, gas non infiammabile e non tossico), l'antisolvente deve comunque miscelarsi con la soluzione madre. L'aggiunta dell'antisolvente genera elevata sovrassaturazione con conseguente nucleazione dei cristalli e loro accrescimento. Con molto antisolvente la cristallizzazione avviene nella zona di instabilità con nucleazione primaria e non servono semi, mentre per basse concentrazioni di antisolvente la cristallizzazione avviene nella zona di metastabilità ed occorre introdurre semi per ottenere i cristalli. In questa tecnologia i cristallizzatori sono sempre continui o semi-batch, in questo secondo caso, se l'antisolvente viene aggiunto alla

Tab. 2 - Proprietà dei polimorfi di un principio attivo farmaceutico (ref. [10])

Preparazione	Tipo di polimorfo	Temp. di fusione (°C)	Stabilità	Solubilità in acqua ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
1	A	129	intermedia	1.284
2	B	155	molto stabile	1.532
3	C	76	bassissima	240
4	D	149	intermedia	1.542

soluzione si riesce a lavorare a bassa sovrassaturazione, se invece la soluzione viene aggiunta all'antisolvente si opera sempre in elevata sovrassaturazione. Nella cristallizzazione con antisolvente è critica la successiva separazione e purificazione dei solventi e questa è una sua limitazione. Sono di seguito riportati alcuni esempi nei quali il tipo di antisolvente utilizzato porta a cristalli con polimorfismo o morfologia o dimensioni diverse. Sono stati preparati polimorfi diversi [10] di un principio attivo farmaceutico effettuando la cristallizzazione con diversi antisolventi, sciogliendo prima una sua forma amorfa in isobutanolo e successivamente aggiungendo come antisolvente rispettivamente isopropilacetato (per la preparazione 1), etilacetato (per la prep. 2), acqua (per la prep. 3) e *n*-esano (per la prep. 4). I quattro antisolventi hanno portato a strutture polimorfiche diverse, come osservato dall'analisi ai raggi X, e conseguentemente proprietà dei cristalli diverse. Le proprietà dei polimorfi ottenuti con i diversi antisolventi sono riportate in Tab. 2. Il polimorfo della prep. 2 è stato scelto come ingrediente per il farmaco commerciale. Nella fase di scale-up per aumentare la solubilità nell'isobutanolo e quindi la resa è stato usato un solvente misto, costituito da 4 kg di isobutanolo e 0,6 kg di tetraidrofurano, altrimenti sarebbe stato necessario aumentare la temperatura alla quale sciogliere il principio attivo in isobutanolo e questo avrebbe deteriorato il prodotto. Inoltre la forma B se veniva messa successivamente a contatto con acqua si trasformava in un pseudopolimorfo che poi per essiccamento ritornava al polimorfo originale, quindi senza creare problemi, diversamente dagli altri polimorfi.

La cristallizzazione di un esplosivo solubile in acetone [11] (la ciclotrimetilnitroammina) è stata realizzata utilizzando acqua come antisolvente. Sono stati studiati gli effetti sulla dimensione media dei cristalliti della velocità di aggiunta, della quantità di acqua e della sua temperatura di addizione. Aggiungendo più lentamente acqua (da 0,66 ml/min. a 0,22 m/min.), in minore quantità ( $V_{H_2O}/V_{acetone}$  da 1,1 a 0,2) ed a più bassa temperatura (da 40 a 20 °C), si operava a bassa sovrassaturazione e si sono ottenuti cristalliti di maggiore dimensione, in particolare si è passati da 100 a 400  $\mu\text{m}$ .

La preparazione di cristalli di lattosio [12] con diverso polimorfismo, morfologia e dimensioni è stata realizzata a partire da sue soluzioni acquose aggiungendo diversi antisolventi come metanolo, etanolo, acetone, acetonitrile e tetraidrofurano in quantità variabili. Per tutti gli antisolventi utilizzati si sono ottenuti polimorfi diversi. Aumentandone la quantità introdotta si è passati da cristalli di morfologia poliedrica e di dimensioni da 100-400  $\mu\text{m}$  ad aghi con dimensioni <100  $\mu\text{m}$ , comunque la concentrazione alla quale iniziava la cristallizzazione è stata diversa per i cinque antisolventi. Cristalli di glicina [13] sono stati ottenuti partendo da una sua soluzione acquosa aggiungendo etanolo all'80% come antisolvente senza aggiunta di semi, ma operando con accurato controllo del processo. Prima sono stati formati cristalli per nucleazione primaria nella zona di instabilità, poi i cristalli più piccoli sono stati sciolti mentre quelli di dimensioni maggiori rimasti hanno fatto da nucleo per il loro accrescimento fino al prodotto finale. Un confronto è stato successivamente realizzato con una cristallizzazione

effettuata con aggiunta di semi ed in questo caso è stata ottenuta una distribuzione di cristalli più uniforme.

La cristallizzazione per "salting out" è simile a quella con antisolvente e viene realizzata aggiungendo alla soluzione madre una terza sostanza che abbassa la solubilità del soluto, essendo più solubile, facilitando la sua cristallizzazione.

Un esempio è la cristallizzazione del sodio solfato da una soluzione di acido solforico proveniente da rifiuti industriali che lo contengono e lo si vuole recuperare aggiungendo metanolo [14]. Sono stati studiati i diversi parametri che influenzano le dimensioni dei cristalli ed è stato osservato che lavorando a bassa concentrazione di metanolo (bassa sovrassaturazione), bassa agitazione, bassa temperatura e più lunghi tempi di cristallizzazione si ottenevano cristalli più grossi, di dimensioni di 70  $\mu\text{m}$  (le piccole dimensioni erano di 30  $\mu\text{m}$ ).

La cristallizzazione con variazione del pH è un classico per la cristallizzazione delle proteine, per le quali si ha un minimo di solubilità a pH 5,5. Recentemente un principio attivo di un farmaco è stato cristallizzato a diversi pH e sono state ottenute morfologie e strutture cristalline diverse [15].

## La cristallizzazione per precipitazione

La cristallizzazione per precipitazione (*reactive crystallization*) è utilizzata essenzialmente per produrre solidi ed è una tecnica molto utilizzata per preparare sali inorganici insolubili, ma anche composti organici come acidi ed esteri, facendo reagire due sostanze diverse in un solvente ed il reattore diventa così un cristallizzatore. Nella precipitazione è velocissimo lo stadio di nucleazione, che è indistinguibile dallo stadio di crescita dei cristalli, ed è molto importante il controllo del trasferimento di massa. La precipitazione avviene in genere in condizioni di elevata sovrassaturazione (formazione di una elevata quantità di nuclei), si producono grandi quantità di cristalliti, da  $10^{11}$  a  $10^{16}$  particelle/cm<sup>3</sup> di piccole dimensioni, in genere da 0,1 a 10  $\mu\text{m}$ , e ci sono tre fenomeni importanti, che avvengono contemporaneamente alla nucleazione e all'accrescimento, poco presenti nelle altre tipologie di cristallizzazione (perché si evitano): l'agglomerazione, l'invecchiamento e la formazione di colloidali.

L'invecchiamento avviene se il precipitato rimane nella soluzione madre per lungo tempo, in questo caso i cristalli piccoli si sciolgono e vanno ad accrescere quelli più grossi, meno solubili; l'effetto finale è l'aumento delle dimensioni dei cristalliti e l'allargamento della fascia di distribuzione. È possibile che si formino anche dei colloidali e nel caso che si voglia stabilizzarli si aggiungono durante la cristallizzazione polimeri o macromolecole organiche, come la gelatina, che coprono gli agglomerati e li stabilizzano. Un terzo problema nella cristallizzazione reattiva è la formazione di agglomerati di piccoli cristalliti e proprio per evitare questi fenomeni è stata realizzata una precipitazione di  $\text{SrSO}_4$  [16], introducendo sodio solfato e stronzio nitrato nel cristallizzatore, dove è presente un solvente con un poliettilita, la cui presenza facilita la formazione di cristalli monodispersi. I poliettiliti utilizzati sono stati polietilimmimmina e metilcellulosa ed i cri-

stalli ottenuti senza additivi avevano dimensione media di 20  $\mu\text{m}$  (con dispersione da 16 a 24), quelli preparati in presenza di polietilenimina di 3,8  $\mu\text{m}$  (con dispersione da 3 a 4,5) e quelli preparati con metilcellulosa di 13  $\mu\text{m}$  (con dispersione da 11 a 13) (Fig. 3).

**Cristalli di  $\text{Li}_2\text{CO}_3$**  - È un sale che ha una vasta applicazione nel settore della batterie, nel farmaceutico e nell'industria nucleare. I cristalli sono stati preparati [17] per precipitazione con l'obiettivo di ottimizzarne le dimensioni, la loro resa e la morfologia. I cristalli sono stati ottenuti facendo gorgogliare  $\text{CO}_2$  in una soluzione contenente  $\text{LiOH}$  ed i parametri studiati sono stati la temperatura di precipitazione, la velocità di agitazione, la concentrazione di  $\text{LiOH}$ , la velocità di introduzione di  $\text{CO}_2$  e la presenza di ultrasuoni. Gli esperimenti sono stati condotti in un cristallizzatore industriale con un diametro di 2,5 m ed altezza di 1,35 m, il raffreddamento è stato realizzato con una spirale raffreddata ad acqua e la temperatura è stata mantenuta intorno ai 28 °C. Era presente un agitatore a turbina con un diametro di 1,2 m che operava fra 24 e 50 rpm. I fattori che hanno portato a più grosse dimensioni dei cristalli (da 37 a 90  $\mu\text{m}$ ) sono stati la presenza di ultrasuoni, una più alta temperatura di precipitazione, un'elevata velocità di flusso di  $\text{CO}_2$  ed una minore velocità di rotazione dell'agitatore, mentre quelli che hanno determinato più elevate rese sono stati una più alta temperatura di cristallizzazione e un'elevata concentrazione di  $\text{LiOH}$ .

**Cristalli di  $\text{CdS}$**  [18] - È uno dei più importanti semiconduttori in commercio. I cristalli sono stati preparati per reazione fra  $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$  e  $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$  a 200 °C in presenza di sali fusi a base dell'eutettico tra  $\text{LiNO}_2$  e  $\text{KNO}_3$ . Questa tecnica ha il vantaggio di non utilizzare solventi organici, di operare in un solo stadio, essere facilmente scalabile e di produrre nanocristalli con elevate proprietà fotocatalitiche.

**Cristalli di acido L-glutammico** [19] - Sono stati ottenuti per precipitazione da monosodioglutammato con acido solforico in un cristallizzatore industriale semibatch da 50 litri controllando accuratamente il

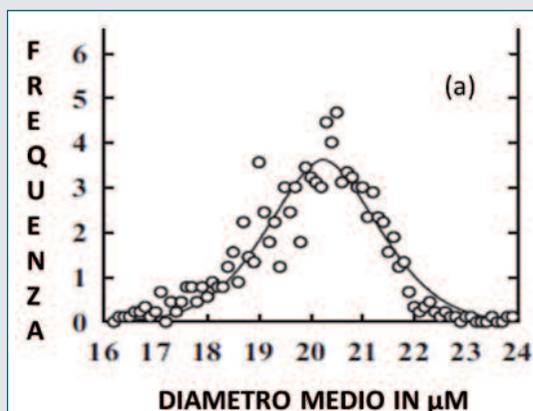


Fig. 3a - Senza additivi

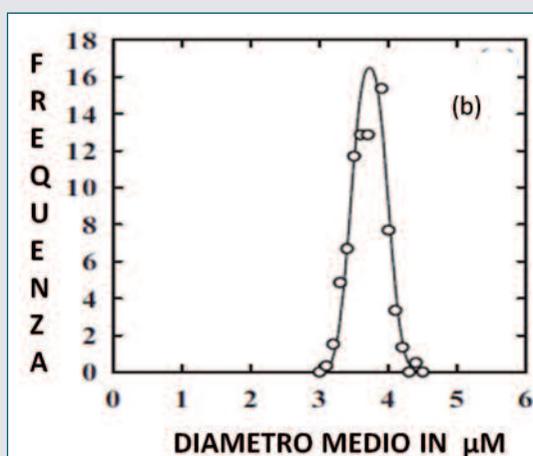


Fig. 3b - Con trietilimina

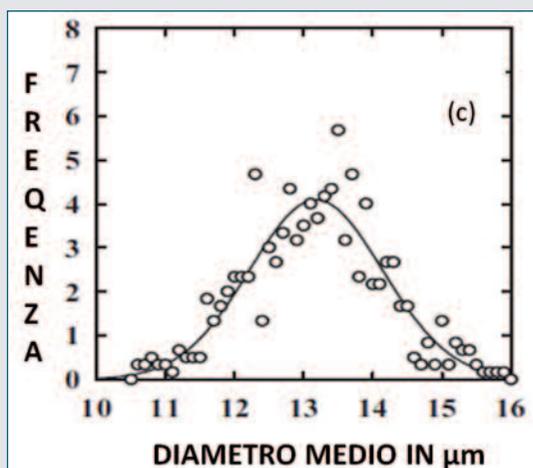


Fig. 3c - Con metilcellulosa

grado di sovrasaturazione (con il controllo delle concentrazione e della velocità di aggiunta di acido solforico con tecnica ATR-FTIR e misure di pH) riuscendo così ad ottenere solo la forma polimorfa  $\alpha$ , evitando la formazione della  $\beta$ , che è facile che si formi in altre tipologie di cristallizzazioni.

## Cristallizzazione e purificazione per fusione

La preparazione di solidi o la loro purificazione per fusione in sospensione o su una superficie fredda ha i seguenti vantaggi rispetto alle altre tecniche di cristallizzazione: non utilizza solventi, quindi è ambientalmente più accettabile, l'energia di fusione è minore, in genere da 1/5 a 1/2 di quella di evaporazione, quindi consuma meno energia e si possono raggiungere selettività del 99,99% perché le impurezze non entrano facilmente in un reticolo solido ordinato. Questa tecnica è utilizzata solo per ottenere prodotti ultrapuri ed è quasi obbligatoria quando si ha a che fare con isomeri che hanno punti di ebollizione vicini, sostanze termolabili, che polimerizzano facilmente, esplosive, che formano azeotropi ed anche per il trattamento delle acque. Per utilizzare questa tecnica occorre che le sostanze abbiano una bassa temperatura di fusione, inferiore ai 100 °C ed in genere questo è rispettato dalle sostanze organiche, mentre quelle inorganiche hanno temperatura di fusione superiore, con eccezione delle forme idrate. Tuttavia, a seguito delle elevate velocità di cristallizzazione c'è la possibilità di inglobare impurezze liquide e solide. Inoltre per applicare la tecnica per fusione è necessario che le sostanze formino un eutettico, perché questo consente di ottenere un solido puro per raffreddamento, mentre è di difficile applicazione quando si formano soluzioni solide o nuovi composti

binari, perché in questi casi occorre realizzare più cristallizzazioni successive. Comunque l'85% delle sostanze organiche formano eutettici e per questo che sono molteplici i processi di produzione di intermedi organici puri ottenuti per fusione, alcuni di questi sono riportati in Tab. 3. È stato anche previsto che sono almeno 200 i prodotti di chimica fine che potrebbero essere preparati puri per fusione. Anche nel settore inorganico può essere utilizzata la tecnica per fusione, come nella

produzione di acido fosforico, acqua ossigenata, idrazina, uranil nitrato ultrapuro, alluminio e nella purificazione dell'acqua. Le sole limitazioni all'utilizzo di questa tecnica sono quelle di avere liquidi non molto viscosi, sostanze che siano stabili alla temperatura di fusione e che abbiano una forma morfologica facilmente filtrabile. Sono state studiate le condizioni per preparare acido fosforico ultrapuro [20] a partire da una soluzione acquosa che conteneva altri elementi, come impurezze per fusione, utilizzando due tecniche di cristallizzazione, quella per fusione su parete fredda e quella in sospensione. I parametri più importanti che hanno condizionato le proprietà del cristallo ottenuto sono stati la temperatura e la velocità di raffreddamento, la velocità di agitazione e la temperatura alla quale sono stati aggiunti i semi. Nel lavoro sono stati studiati gli effetti di tutti questi parametri sull'accrescimento dei cristalli di acido fosforico e sulla sua purificazione. È stato osservato che ognuna delle due tecnologie di cristallizzazione è più efficiente nella rimozione di elementi diversi. Un secondo esempio è la

**Tab. 3 - Prodotti organici purificati per fusione (ref. [5, 6])**

**Acido acetico, acido cloroacetico, anidride maleica, acetonitrile, acido acrilico, acido metacrilico, acido benzoico antracene, acido lattico, caprolattame, dimetilteftalato, durene, diisopropilbenzene, p-diclorobenzene, fenolo, etilencarbonato, etilattato, 4,4'-MDI, m-xilene, naftalene, o-fenilfenolo, p-nitroclorobenzene, p-xilene 2,4'-TDI, p-clorotoluene, liquidi ionici, triossano**

purificazione di cristalli di  $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  [21] ottenuti per cristallizzazione per raffreddamento e successivamente purificati con la tecnica per fusione. I cristalli contenevano impurezze liquide a base di  $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$  e solide a base di  $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$  di dimensioni più piccole di quelli del composto da cristallizzare la cui temperatura di fusione era di 73 °C (quindi relativamente basso e questo è il motivo per il quale è stata utilizzata questa tecnica). I cristalli sono stati riscaldati vicino alla temperatura di fusione e lavati con il sale fuso puro sotto forte agitazione, eliminando così le impurezze liquide e quelle solide. Questo studio è stato realizzato per ottimizzare successivamente la cristallizzazione di sali di recupero di uranil nitrato allo scopo di ottenerlo ultrapuro e ad alta resa.

### Cristallizzazione idrotermale

È una tecnica ad alto costo perché opera ad alta temperatura e pressione e ha bisogno di più stadi: per questo è utilizzata solo per produrre cristalli con particolari proprietà. A titolo di esempio sarà qui riportata la preparazione di PbTe [22], materiale termoelettrico per applicazioni fra 300-500 °C e che può essere drogato per essere utilizzato come semiconduttore di tipo n o p. I cristalli sono stati ottenuti partendo dai precursori  $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  e  $\text{Na}_2\text{TeO}_3$  inseriti in soluzione acquosa in un'autoclave a 240 °C per 24 ore e poi raffreddati a bassa temperatura. La morfologia dei cristalli ottenuti con questa tecnica è stata molto peculiare: infatti avevano una forma a fiore costituita da un nucleo centrale e 8 bacelli di dimensione di 3 μm. Questo tipo di lavoro è stato molto utile proprio per programmare in futuro la sintesi di altre diverse nanostrutture con morfologia particolare.

### Bibliografia

- [1] J. Ulrich, T. Stelzer, Crystallization, in Kirk Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 5th edition, John Wiley & Sons, publ. on line January 2011.
- [2] G. Dhanaraj *et al.* (Eds.), Handbook of Crystal Growth, Springer, Berlin, 2009.
- [3] H.J. Scheel, F. Fukuda, Crystal Growth Technology, Wiley-VCH, Weinheim 2008.
- [4] J.W. Mullin, Crystallization and precipitation, Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 2012, Wiley-VCH, Weinheim.
- [5] [www.gea-messo-pt.com/geacrystal/cmsdoc.nsf/webDoc/cll5hkfgb](http://www.gea-messo-pt.com/geacrystal/cmsdoc.nsf/webDoc/cll5hkfgb)
- [6] [www.sulzerchemtech.com/desktopdefault.aspx/tabid-4580](http://www.sulzerchemtech.com/desktopdefault.aspx/tabid-4580)
- [7] [www.swensontechnology.com/crystal-broch-intro1.html](http://www.swensontechnology.com/crystal-broch-intro1.html)
- [8] A. Sander, J.-P. Kardum. *Advanced Powder Technology*, 2012, **23**, 191.
- [9] M. Akrap *et al.*, *Journal of Crystal Growth*, 2010, **312**, 3603.
- [10] H. Takeuchi *et al.*, *Organic Process Research & Development*, 2012, 28 Feb., publ. on line.
- [11] J. Chang *et al.*, *Journal of Phase Equilibria and Diffusion*, 2011 **32**(3), 206.
- [12] A.J. Crisp *et al.*, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2011, **42**, 568.
- [13] M.W. Hermanto *et al.*, *Crystal Growth & Design*, 2010, **10**, 36682, 36682C.
- [14] J. Hash, O.C. Okorafor, *Chemical Engineering and Processing*, 2008, **47**, 622.
- [15] Y. Javad Azadeh *et al.*, *Acta Pharmaceutica*, 2009, **59**, 187.
- [16] T. Mikami, I. Hirasawa, *Chemical Engineering Technology*, 2010, **33**(5), 775.
- [17] Y. Sun *et al.*, *Cryst. Res. Technol.*, 2012, **47**(4), 437.
- [18] D. Xiang *et al.*, *Physica E*, 2011, **44**(3), 733.
- [19] H.M. Alatalo *et al.*, *Chemical & Engineering Technology*, 2010, **33**(5), 743.
- [20] X. Jiang *et al.*, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2012, **51**(13), 5037.
- [21] M. Kumashiro *et al.*, *Chemical & Engineering Technology*, 2011, **34**(4), 525.
- [22] N. Zhou *et al.*, *Journal of Physical and Chemistry of Solids*, 2012, **73**, 280.