

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ  
CENTRO DE TECNOLOGIA  
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA**

**Rafael Siqueira Colombo**

**COCRISTALIZAÇÃO DA CAFEÍNA COM ÁCIDO  
GLUTÁRICO USANDO ACETONITRILA COMO  
SOLVENTE: ESTUDO EXPERIMENTAL E MODELAGEM**

Maringá  
2018

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ  
CENTRO DE TECNOLOGIA  
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA**

**Rafael Siqueira Colombo**

**COCRISTALIZAÇÃO DA CAFEÍNA COM ÁCIDO  
GLUTÁRICO USANDO ACETONITRILA COMO  
SOLVENTE: ESTUDO EXPERIMENTAL E MODELAGEM**

Rafael Siqueira Colombo

Orientadora: Prof. Dr<sup>a</sup>. Caliane Bastos Borba Costa  
Coorientador: Prof. Dr. André Bernardo

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química da Universidade Estadual de Maringá, como parte dos requisitos necessários para obtenção do Grau de Mestre em Engenharia Química, área de Desenvolvimento de Processos.

Maringá  
2018

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
(Biblioteca Central - UEM, Maringá, PR, Brasil)**

C718c Colombo, Rafael Siqueira  
Cocrystalização da cafeína com ácido glutárico usando acetonitrila como solvente: estudo experimental e modelagem / Rafael Siqueira Colombo. -- Maringá, 2018.  
143 f. : il. color., figs., tabs.

Orientadora: Profa. Dra. Caliane Bastos Borba Costa.  
Coorientador: Prof. Dr. André Bernardo.  
Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Maringá, 2018.

1. Cocrystalização. 2. Cafeína. 3. Ácido glutárico. 4. Modelagem. I. Costa, Caliane Bastos Borba, orient. II. Bernardo, André, coorient. III. Universidade Estadual de Maringá. Centro de Tecnologia. Departamento de Engenharia Engenharia de Química. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química. IV. Título.

CDD 21.ed.660.6

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ  
CENTRO DE TECNOLOGIA  
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA


Esta é a versão final da Dissertação de Mestrado apresentada por Rafael Siqueira Colombo perante a Comissão Julgadora do Curso de Mestrado em Engenharia Química em 19 de julho de 2018.

COMISSÃO JULGADORA

  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Caliane Bastos Borba Costa  
Orientadora / Presidente

  
Prof. Dr. André Bernardo  
Coorientador

  
Prof. Dr. Marcelo Martins Seckler  
Membro

  
Prof. Dr. Esdras. Penêdo de Carvalho  
Membro

*Dedico este trabalho às pessoas mais importantes da minha vida, a minha família, por toda ajuda emocional e financeira que me deram durante a realização deste trabalho.*

## **Agradecimentos**

Aos meus orientadores, Prof. Dra. Caliane Bastos Borba Costa e Prof Dr. André Bernardo pelos ensinamentos, apoio, incentivo, paciência e confiança.

À CAPES, pelo suporte financeiro que permitiu que este trabalho fosse realizado.

Ao Departamento de Engenharia Química da Universidade Estadual de Maringá, pela oportunidade de fazer o mestrado em uma das melhores universidades da área de engenharia química.

Ao Laboratório de Simulação e Controle de Processos (LSCP), pelo ambiente descontraído, amigos e ajuda na hora da realização deste trabalho.

Ao Laboratório de Fermentação da Universidade Federal de São Carlos, pelo ambiente, ajuda e pela realização do processo experimental deste trabalho.

Aos meus colegas, Ivan, Letícia e Caio, pela ajuda em todo processo experimental realizado na UFSCar.

À Yukiko Sakomoto Belém, popularmente conhecida como Dragão, pela ajuda na hora de escrita da dissertação, amizade e incentivo em momentos de frustração.

Aos meus colegas e amigos de mestrado, Yukiko, Jesus, Rafinha, Ana, Luiz, Marcus, Rubinho, Erick e Murielk que me acolheram em Maringá, como uma nova família.

À minha amiga Ligiany Rodrigues Passos por ter me incentivado a fazer o mestrado, pelo apoio em momentos difíceis durante o mestrado, sem sua ajuda este trabalho não teria sido possível.

Aos meus colegas, Bulba, Poneis, NX e Maycon que trouxe da graduação para a vida pelos momentos de alegria e descontração.

Aos meus amigos de longa data que em momentos difíceis me chamavam para jogar um “Dotinha” e aliviar toda a pressão que o Mestrado causava.

Além da dedicação do trabalho para meus pais, quero muito agradecer por toda a ajuda que me deram e todo o apoio falando que eu era capaz de realizar este trabalho.

*“Nem toda palavra é  
Aquilo que o dicionário diz  
Nem todo pedaço de pedra  
Se parece com tijolo ou com pedra de giz”  
(Sonho de um Flauta – O Teatro Mágico)*



## Sumário

Lista de Figuras .....	x
Lista de Tabelas .....	xv
Lista de Símbolos .....	xvi
Resumo .....	xix
Abstract .....	xx
1. Introdução .....	21
1.1. O estudo da cocrystalização .....	21
1.2. Colocação do Problema .....	23
1.3. Objetivo .....	24
1.4. Organização da dissertação .....	25
2. Revisão Bibliográfica .....	27
2.1. Introdução .....	27
2.2. Cristalização.....	27
2.2.1 Saturação e Supersaturação .....	27
2.2.2 Crescimento cristalino.....	28
2.2.3 Nucleação.....	30
2.2.4. Métodos de cristalização .....	31
2.2.4.1 Cristalização por resfriamento .....	32
2.2.5. Balanço Populacional .....	33
2.2.6. Balanço de Massa .....	34
2.2.7. Balanço de Energia.....	35
2.2.8. Métodos para a resolução do modelo.....	36
2.2.9. Método dos momentos .....	37
2.2.10. Semeadura .....	38
2.2.11. Controle do processo de cristalização .....	38
2.2.12. Projeto do cristalizador batelada.....	40
2.2.13. Técnicas para melhorar as propriedades físico-químicas dos APIs .....	42
2.2.14. Cocrystalização.....	43
2.3. Cafeína .....	46
2.4. Ácido glutárico.....	48
2.5. Acetonitrila .....	49
2.6. Cocrystalis de cafeína com ácido glutárico .....	50

3. Materiais e métodos .....	53
3.1. Introdução .....	53
3.2. Materiais e métodos referentes ao trabalho experimental .....	53
3.2.1. Materiais .....	53
3.2.2. Equipamentos .....	54
3.2.3. Métodos .....	55
3.3. Materiais e métodos de modelagem e simulação .....	59
3.3.1. Modelo .....	59
4. Resultados e Discussão .....	65
4.1. Introdução .....	65
4.2. Resultados dos métodos experimentais .....	65
4.2.1. Caracterização dos componentes utilizados na cocristalização .....	65
4.2.2. Resultados dos métodos experimentais dos ensaios com concentrações iniciais equivalentes ao Ponto 1 .....	70
4.2.3. Resultados dos métodos experimentais dos ensaios com concentrações iniciais equivalentes ao Ponto 2 .....	85
4.2.4. Resultados dos métodos experimentais dos ensaios com concentrações iniciais equivalentes ao Ponto 3 .....	102
4.2.5. Comparação entre os difratogramas de raios X dos cristais produzidos nos ensaios iniciados em cada ponto e análise do difratograma de uma mistura mecânica entre os solutos.....	114
4.2.6. Resumo dos cristais formados em cada ensaio .....	117
4.3. Modelagem da cocristalização de cafeína com ácido glutárico .....	118
4.3.1. Simulação com as condições experimentais de Yu, Chow e Tan (2014) com a adição dos parâmetros de nucleação. ....	118
4.3.2. Simulação com mudança na concentração inicial .....	122
4.3.3. Simulação sem semeadura .....	123
4.3.4. Simulação com mudança na taxa de resfriamento .....	126
5. Conclusão e sugestões de trabalhos futuros.....	129
5.1. Conclusão .....	129
5.2. Sugestões para trabalhos futuros .....	130
Referências Bibliográficas .....	132
APÊNDICE A.....	139

## Lista de Figuras

Figura 1 - O efeito do resfriamento e da semeadura no processo de cristalização.....	39
Figura 2 - Perfil de supersaturação em resfriamento natural e controlado.....	40
Figura 3 - Diferença molecular entre as diferentes formas utilizadas para melhorar as propriedades físico-químicas dos APIs. ....	42
Figura 4 - Representação de um cocrystal e de suas pontes de hidrogênio. ....	43
Figura 5 - Pontes de hidrogênio no cocrystal de isoniazida com 4HBA: forma I (esquerda) e forma II (direita).....	45
Figura 6 - Fórmula estrutural da molécula de cafeína. ....	46
Figura 7 - Fórmula estrutural da molécula de ácido glutárico.....	48
Figura 8 - Fórmulas estruturais da (a) molécula de butirrolactona e (b) da molécula de diidropirano. ....	49
Figura 9 - Fórmula estrutural da molécula de acetonitrila. ....	50
Figura 10 - Comparação entre o diagrama de fases de Yu, Chow e Tan (2010) e Lange e Sadowski (2015).....	52
Figura 11 - ReactIR 45m Mettler Toledo. ....	54
Figura 12 - Microscópio binocular Biotika B20. ....	55
Figura 13 - Concentrações iniciais dos experimentos. ....	58
Figura 14 - Região de operação ótima para a produção de cocrystal de cafeína e ácido glutárico de 35°C a 10 °C, delimitada pela linha de operação ótima de 35°C a 10 °C e a linha eutética cafeína.....	62
Figura 15 - Espectro de infravermelho da acetonitrila. ....	66
Figura 16 - Espectro de infravermelho da cafeína na acetonitrila. ....	66
Figura 17 - Espectro de infravermelho do ácido glutárico na acetonitrila. ....	67
Figura 18 - Espectro de infravermelho do ácido glutárico na acetonitrila e da cafeína na acetonitrila. ....	67
Figura 19 - Cristal de Cafeína com um aumento de 400x. ....	68
Figura 20 - (a) Monocristal de ácido glutárico com aumento de 100x; (b) Monocristal de ácido glutárico com aumento de 400x.....	68
Figura 21 - Difractogramas de raios X apresentados por Mukherjee, Rogers e Myerson (2018). (a) Picos para a forma I do cocrystal (b) Picos para a forma II do cocrystal.....	69
Figura 22 - Difractogramas de raios X apresentados por Yu, Chow e Tan (2010). Cada letra representa o DRX de cada produto, sendo, (a) simulação feita no software Mercury 2.3 para o DRX de cocrystal da cafeína com ácido glutárico na forma estável (Forma II), (b) produto na região favorável para a cocrystalização, (c) produto na mesma região do ensaio iniciado no ponto 2 da Figura 14, onde os picos de contaminação de ácido glutárico são circulos na Figura, (d) ácido glutárico e (e) cafeína.....	69
Figura 23 - Concentrações ao longo do tempo no ensaio iniciado no Ponto 1 sem semeadura.....	71
Figura 24 - Evolução das concentrações de ácido glutárico e cafeína ao longo do tempo no ensaio iniciado no ponto 1 sem semeadura. As setas azuis indicam os pontos em que pode ter ocorrido a nucleação. ....	72

Figura 25 - Evolução da supersaturação de cada soluto ao longo do tempo no ensaio iniciado no ponto 1 sem sementeira. ....	73
Figura 26 - Evolução da temperatura e da intensidade dos picos de cafeína e ácido glutárico durante o processo de cristalização iniciado no ponto 1 sem sementeira. ....	73
Figura 27 - Cristais formados no ensaio iniciado no ponto 1 sem sementeira em um aumento de 400x. O provável cristal puro de cafeína é indicado pela seta verde e o provável cocrystal de ácido glutárico com cafeína na forma metaestável é indicado pela seta azul.....	74
Figura 28 - Concentrações ao longo do tempo no ensaio iniciado no Ponto 1 com sementeira de cafeína. ....	76
Figura 29 - Evolução das concentrações de ácido glutárico e cafeína ao longo do tempo no ensaio iniciado no ponto 1 com sementeira de cafeína. A seta azul indica o ponto em que pode ter ocorrido a nucleação. ....	77
Figura 30 - Evolução da supersaturação de cada soluto ao longo do tempo no ensaio iniciado no ponto 1 com sementeira de cafeína. ....	77
Figura 31 - Evolução da temperatura e da intensidade dos picos de cafeína e ácido glutárico durante o processo de cristalização iniciado no ponto 1 com sementeira de cafeína.....	78
Figura 32 - Cristais formados no ensaio iniciado no ponto 1 com sementeira de cafeína em um aumento de 400x. O provável cristal puro de cafeína é indicado pela seta verde, o provável cocrystal de ácido glutárico com cafeína na forma metaestável é indicado pela seta azul.....	79
Figura 33 - Concentrações ao longo do tempo no ensaio iniciado no Ponto 1 com sementeira de ácido glutárico.....	80
Figura 34 - Evolução das concentrações de ácido glutárico e cafeína ao longo do tempo no ensaio iniciado no ponto 1 com sementeira de ácido glutárico. A seta azul indica o ponto em que pode ter ocorrido a nucleação.....	81
Figura 35 - Evolução da supersaturação de cada soluto ao longo do tempo no ensaio iniciado no ponto 1 com sementeira de ácido glutárico. ....	81
Figura 36 - Evolução da temperatura e da intensidade dos picos de cafeína e ácido glutárico durante o processo de cristalização iniciado no ponto 1 com sementeira de ácido glutárico. ....	82
Figura 37 - Cristais formados no ensaio iniciado no ponto 1 com sementeira de ácido glutárico em um aumento de 100x. O provável cristal puro de cafeína é indicado pela seta verde e o provável cocrystal de ácido glutárico com cafeína na forma metaestável é indicado pela seta azul.....	83
Figura 38 - Difractogramas dos cristais produzidos nos ensaios com concentrações iniciais do ponto 1. ....	85
Figura 39 - Concentrações ao longo do tempo no ensaio iniciado no Ponto 2 sem sementeira.....	87
Figura 40 - Evolução das concentrações de ácido glutárico e cafeína ao longo do tempo no ensaio iniciado no ponto 2 sem sementeira. A seta azul indica o provável local de alcance da linha eutética. ....	87
Figura 41 - Evolução da supersaturação de cada soluto ao longo do tempo no ensaio iniciado no ponto 2 sem sementeira. ....	88

Figura 42 - Evolução da temperatura e da intensidade dos picos de cafeína e ácido glutárico durante o processo de cristalização iniciado no ponto 2 sem sementeira. ....	89
Figura 43 - Comparação entre (a) o cocrystal formado por Yu et al. (2011) e (b) o cocrystal formado no ensaio iniciado no ponto 2 sem sementeira em um aumento de 40x.....	90
Figura 44 - Cristais formados no ensaio iniciado no ponto 2 sem sementeira em um aumento de 100x.....	90
Figura 45 - Concentrações ao longo do tempo no ensaio iniciado no Ponto 2 com sementeira de cafeína. ....	92
Figura 46 - Evolução das concentrações de ácido glutárico e cafeína ao longo do tempo no ensaio iniciado no ponto 2 com sementeira de cafeína. A seta azul indica o possível ponto em que ocorreu a nucleação e o alcance da linha eutética.....	92
Figura 47 - Evolução da supersaturação de cada soluto ao longo do tempo no ensaio iniciado no ponto 2 com sementeira de cafeína. ....	93
Figura 48 - Evolução da temperatura e da intensidade dos picos de cafeína e ácido glutárico durante o processo de cristalização iniciado no ponto 2 com sementeira de cafeína.....	94
Figura 49 - Cristais formados no ensaio iniciado no ponto 2 (B) em um aumento de 40x. ....	95
Figura 50 - Cristais formados no ensaio iniciado no ponto 2 com sementeira de cafeína em um aumento de 100x. ....	95
Figura 51 - Concentrações ao longo do tempo no ensaio iniciado no Ponto 2 com sementeira de ácido glutárico.....	96
Figura 52 - Evolução das concentrações de ácido glutárico e cafeína ao longo do tempo no ensaio iniciado no ponto 2 com sementeira de ácido glutárico. A seta azul indica o provável ponto de alcance da linha eutética. ....	97
Figura 53 - Evolução da supersaturação de cada soluto ao longo do tempo no ensaio iniciado no ponto 2 com sementeira de ácido glutárico. ....	98
Figura 54 - Evolução da temperatura e da intensidade dos picos de cafeína e ácido glutárico durante o processo de cristalização iniciado no ponto 2 com sementeira de ácido glutárico. ....	99
Figura 55 - Cristais formados no ensaio iniciado no ponto 2 com sementeira de ácido glutárico em um aumento de 100x.....	100
Figura 56 - Cristais formados no ensaio iniciado no ponto 2 com sementeira de ácido glutárico em um aumento de 400x.....	100
Figura 57 - Cristais formados no ensaio iniciado no ponto 2 (C) em um aumento de (a) 100x e de (b) 400x. ....	101
Figura 58 - Difractogramas dos cristais produzidos nos ensaios com concentrações iniciais do ponto 2. ....	102
Figura 59 - Concentrações ao longo do tempo no ensaio iniciado no Ponto 3 sem sementeira.....	103
Figura 60 - Evolução das concentrações de ácido glutárico e cafeína ao longo do tempo no ensaio iniciado no ponto 3 sem sementeira. A seta azul indica o possível local de alcance da linha eutética. ....	104

Figura 61 - Evolução da supersaturação de cada soluto ao longo do tempo no ensaio iniciado no ponto 3 sem sementeira. ....	105
Figura 62 - Evolução da temperatura e da intensidade dos picos de cafeína e ácido glutárico durante o processo de cristalização iniciado no ponto 3 sem sementeira. ....	106
Figura 63 - Cristais formados no ensaio iniciado no ponto 3 sem sementeira em aumentos (a) de 100x e (b) de 100x em outro local. ....	107
Figura 64 - Concentrações ao longo do tempo no ensaio iniciado no Ponto 3 com sementeira de cafeína. ....	108
Figura 65 - Evolução das concentrações de ácido glutárico e cafeína ao longo do tempo no ensaio iniciado no ponto 3 com sementeira de cafeína. A seta azul indica o provável ponto em que a linha eutética foi alcançada. ....	108
Figura 66 - Evolução da supersaturação de cada soluto ao longo do tempo no ensaio iniciado no ponto 3 com sementeira de cafeína. ....	109
Figura 67 - Evolução da temperatura e da intensidade dos picos de cafeína e ácido glutárico durante o processo de cristalização iniciado no ponto 3 com sementeira de cafeína. ....	110
Figura 68 - Cristais formados no ensaio iniciado no ponto 3 com sementeira de cafeína em um aumento (a) de 40x e (b) de 100x. ....	111
Figura 69 - Concentrações ao longo do tempo no ensaio iniciado no Ponto 3 com sementeira de ácido glutárico. ....	112
Figura 70 - Cristais formados no ensaio iniciado no ponto 3 com sementeira de ácido glutárico em um aumento (a) de 100x e (b) de 400x. ....	112
Figura 71 - Difrátogramas dos cristais produzidos nos ensaios com concentrações iniciais do ponto 3. ....	113
Figura 72 - Difrátograma dos cristais misturados mecanicamente. ....	114
Figura 73 - Comparação dos difratogramas dos cristais produzidos nos ensaios com concentrações iniciais dos pontos 1 e 2. ....	115
Figura 74 - Comparação dos difratogramas dos cristais produzidos nos ensaios com concentrações iniciais dos pontos 1 e 3. ....	116
Figura 75 - Comparação dos difratogramas dos cristais produzidos nos ensaios com concentrações iniciais dos pontos 2 e 3. ....	117
Figura 76 - Comparação entre os resultados obtidos experimentalmente por Yu, Chow e Tan (2014) e o resultado obtido pelo modelo proposto. ....	119
Figura 77 - Evolução da supersaturação (calculada pelo modelo) ao longo do tempo com a adição dos parâmetros de nucleação. ....	120
Figura 78 - Evolução dos momentos da distribuição ao longo do tempo na simulação com a concentração inicial dos solutos de 0,3294 mol de cafeína/kg de solvente e 0,60000 mol de ácido glutárico/kg solvente e a adição dos parâmetros de nucleação. ....	121
Figura 79 – Operação com a concentração inicial dos solutos de 0,3294 mol de cafeína/kg de solvente e 0,60000 mol de ácido glutárico/kg solvente. ....	122
Figura 80 - Operação com a concentração inicial dos solutos de 0,3294 mol de cafeína/kg solvente e 2,4000 mol de ácido glutárico/kg solvente. ....	122
Figura 81- (a) Evolução do rendimento da corrida do item 4.3.1 com a concentração inicial dos solutos de 0,3294 mol de cafeína/kg de solvente e 0,6000 mol de ácido glutárico/kg solvente, (b) Evolução do rendimento da	

corrida do item 4.3.2 com a concentração inicial dos solutos de 0,3294 mol de cafeína/kg solvente e 2,4000 mol de ácido glutárico/kg solvente.....	123
Figura 82 - Comparação entre os resultados obtidos experimentalmente por Yu, Chow e Tan (2014) e o resultado obtido pelo modelo proposto sem sementeira. ....	124
Figura 83 - Evolução da supersaturação ao longo do tempo com a concentração inicial dos solutos de 0,3294 mol de cafeína/kg de solvente e 0,60000 mol de ácido glutárico/kg solvente, com parâmetros de nucleação em simulação (a) sem sementeira e (b) com sementeira de 0,056 g de cocrystal/g de solvente. ....	124
Figura 84 - Evolução dos momentos da distribuição ao longo do tempo na simulação com a concentração inicial dos solutos de 0,3294 mol de cafeína/kg de solvente e 0,60000 mol de ácido glutárico/kg solvente, com parâmetros de nucleação e sem sementeira. ....	126
Figura 85 - Comparação entre os resultados obtidos experimentalmente por Yu, Chow e Tan (2014) e o resultado obtido pelo modelo proposto com taxa de resfriamento exponencial. ....	127
Figura 86 - Evolução dos momentos da distribuição ao longo do tempo da simulação com taxa de resfriamento exponencial. ....	128
Figura A. 1 - Cristais produzidos no ensaio iniciado com a concentração inicial do Ponto 1 sem sementeira. ....	139
Figura A. 2 - Cristais produzidos no ensaio iniciado com a concentração inicial do Ponto 1 com sementeira de cafeína.....	139
Figura A. 3 - Cristais produzidos no ensaio iniciado com a concentração inicial do Ponto 1 com sementeira de ácido glutárico. ....	140
Figura A. 4 - Cristais produzidos no ensaio iniciado com a concentração inicial do Ponto 2 sem sementeira. ....	140
Figura A. 5 - Cristais produzidos no ensaio iniciado com a concentração inicial do Ponto 2 com sementeira de cafeína.....	141
Figura A. 6 - Cristais produzidos no ensaio iniciado com a concentração inicial do Ponto 2 com sementeira de ácido glutárico. ....	141
Figura A. 7 - Cristais produzidos no ensaio iniciado com a concentração inicial do Ponto 3 sem sementeira. ....	142
Figura A. 8 - Cristais produzidos no ensaio iniciado com a concentração inicial do Ponto 3 com sementeira de cafeína.....	142
Figura A. 9 - Cristais produzidos no ensaio iniciado com a concentração inicial do Ponto 3 com sementeira de ácido glutárico. ....	143

## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Propriedades da cafeína. ....	47
Tabela 2 - Principais APIs do mercado brasileiro e seus faturamentos. ....	47
Tabela 3 - Propriedades do ácido glutárico. ....	49
Tabela 4 - Propriedades da acetonitrila. ....	50
Tabela 5 - Resumo dos cristais formados em cada ponto .....	117



## Lista de Símbolos

### Símbolos Latinos

$A$ : constante de proporcionalidade da taxa de nucleação primária;

$A_c$ : área de transferência de calor ( $m^2$ );

$B^0$ : taxa de nucleação secundária ( $\#/m^3/s$ );

$B$ : taxa de nucleação primária ( $\#/m^3/s$ ,  $\#/g$  solvente/s);

$B(L)$ : taxa de surgimento de cristais em função do tamanho ( $\#/m^3/s$ ,  $\#/g$  solvente/s);

$C$ : concentração da solução ( $mol/m^3$  solvente);

$c^*$ : concentração de equilíbrio ( $mol/m^3$  solvente);

$C_{f0}$ : concentração de soluto na corrente de entrada ( $kg$  de soluto/ $m^3$  de solvente);

$C_p$ : calor específico da lama ( $kJ/kg/K$ );

$D(L)$ : taxa de desaparecimento de cristais em função do tamanho ( $\#/m^3/s$ );

$E_G$ : energia de ativação do crescimento ( $J/mol$ );

$f$ : fator indicativo da heterogeneidade do sistema (igual a 1 na nucleação homogênea e menor que 1 na heterogênea);

$g$ : ordem de crescimento;

$G$ : velocidade de crescimento ( $m/s$ );

$H_k$ : entalpia por unidade de volume da corrente  $k$  ( $J mol^{-1} m^{-3}$ );

$H_{ext}$ : remoção líquida de calor ( $W$ );

$I$ : intensidade ( $W/m^2$ );

$k$ : constante de Boltzman ( $1,38 \cdot 10^{-23} J/K$ );

$k_g$ : constante de crescimento ( $m/s$ );

$k_n$ : constante de nucleação ( $mol^{-n} m^{-3+3n} s$ );

$k_v$ : fator de forma volumétrico;

$K_{SP}$ : solubilidade do produto ( $mol/m^3$ );

$L$ : tamanho característico dos cristais ( $m$ );

$\bar{L}$ : tamanho médio da abertura da peneira na qual os cristais foram retidos ( $m$ );

$L_0$ : tamanho do núcleo ( $m$ );

$L_S$ : tamanho da semente ( $m$ );

$L_f$ : tamanho esperado dos cristais (m);  
 $M_T$ : concentração da suspensão (mol/m<sup>3</sup>);  
 $m$ : vazão mássica do solvente (kg/s);  
 $m_{f0}$ : vazão mássica da corrente de entrada de solvente (kg/s);  
 $m_{solvente}$ : massa de solvente (kg);  
 $m_s$ : massa de sementes (kg);  
 $m_T$ : massa sólida na lama (kg);  
 $n$ : ordem de nucleação;  
 $n(L)$ : densidade populacional (#/m/m<sup>3</sup>);  
 $N$ : número de cristais por unidade de volume (#/m<sup>3</sup>);  
 $P$ : pressão do sistema (kPa);  
 $\rho(t)$ : função de resfriamento;  
 $Q$ : vazão volumétrica da corrente (m<sup>3</sup>/s);  
 $R$ : constante universal dos gases (8,31451 J/mol/K);  
 $S$ : supersaturação relativa;  
 $T$ : temperatura absoluta (K);  
 $T_c$ : temperatura do fluido de resfriamento (K);  
 $t$ : tempo (s);  
 $U$ : coeficiente de transferência de calor (W/m<sup>2</sup>/K);  
 $V$ : volume do cristalizador (m<sup>3</sup>);  
 $v$ : volume molar (m<sup>3</sup>/mol);  
 $V_{susp}$ : volume total de suspensão no cristalizador (m<sup>3</sup>);  
 $W$ : velocidade de agitação (m/s);

## Símbolos Gregos

$a$ : atividade;

$\gamma$ : coeficiente de atividade;

$\Delta C$ : supersaturação (g/g);

$\Delta H_c$ : calor de cristalização (kJ/kg);

$\Delta L$ : diferença de tamanho entre a peneira na qual os cristais foram retidos e a peneira que está acima na série de peneiras usadas (m);

$\delta(L - L_0)$ : função delta de Dirac;

$\Delta M$ : massa retida em uma peneira (kg);

$\Delta m$ : massa a ser cristalizada (kg);

$\mu$ : potencial químico;

$\mu_j$ : j-ésimo momento (m<sup>j</sup>/g solvente);

$\rho_c$ : massa específica do cristal (kg/m<sup>3</sup>);

$\rho$ : massa específica da lama (kg/m<sup>3</sup>);

$\sigma$ : supersaturação para a cocrystalização (g/g);

## Abreviações utilizadas

DTP: distribuição de tamanho de partículas;

DRX: difração de raios X;

IV: Infravermelho;

## Resumo

Na indústria farmacêutica, uma tendência recente para obter propriedades melhoradas do produto, como maior estabilidade ou maior solubilidade, é explorar o processo de cocristalização para produzir um cocristal com a propriedade desejada. Por exemplo, no cocristal de cafeína e ácido glutárico, o princípio ativo da cafeína é preservado, mas o cocristal exibe maior solubilidade, promovida pelo ácido glutárico. No entanto, o projeto do processo deve ser trabalhado, para evitar operá-lo em regiões onde é produzida uma mistura de cocristal e cristal puro de um dos compostos. Neste trabalho o processo de cocristalização por resfriamento de cafeína e ácido glutárico utilizando acetonitrila como solvente é estudado por meio de modelagem e experimentos. A modelagem cinética do processo utiliza o método dos momentos e sua validação é feita através dos dados experimentais de Yu, Chow e Tan (2014). O modelo inclui informações de linhas eutéticas, de modo que se pode prever os momento da distribuição do produto final, bem como se as condições operacionais impostas levam à produção de mistura de cocristal e cristal de apenas um dos compostos. Nos experimentos, feitos com três concentrações iniciais e com adição ou não de semente, a temperatura variou de 35°C até 10°C, com uma taxa média de 0,65 °C/min. As concentrações iniciais foram 0,33 mol/kg de ácido glutárico e 0,29 mol/kg de cafeína, 1,2 mol/kg de ácido glutárico e 0,3 mol/kg de cafeína e, 2,45 mol/kg de ácido glutárico e 0,11 mol/kg de cafeína. Os ensaios foram feitos, respectivamente, sem semente, com semente de 0,1 g de cafeína/ 50 g de solvente a 35°C e com semente de 0,1 g de ácido glutárico/ 50 g de solvente a 35°C. O modelo apresentou resultados compatíveis tanto com os dados experimentais de Yu, Chow e Tan (2014) quanto com os dados experimentais realizados neste trabalho. Através do modelo foram escolhidas concentrações iniciais consideradas desfavoráveis para a cocristalização e foi possível observar a formação de cristais que sugerem ser cocristais em todos experimentos realizados em laboratório, porém, parece também ter havido a formação de cristais puros.

Palavras-chave: Cocristalização. Cafeína. Ácido glutárico. Modelagem.

## Abstract

In the pharmaceutical industry, a recent tendency to obtain improved product properties, such as greater stability or greater solubility, is to explore the cocrystallization process to produce a cocrystal having the desired property. For example, in the caffeine and glutaric acid cocrystal, the active principle of caffeine is preserved, but the cocrystal exhibits increased solubility, promoted by glutaric acid. However, the process design must avoid operating it in regions where a mixture of cocrystal and pure crystal of one of the compounds is produced. In this work, the process of cocrystallization by cooling of caffeine and glutaric acid using acetonitrile as solvent is studied by modeling and experiments. The kinetic modeling uses the moments method and its validation is done with the experimental data of Yu, Chow and Tan (2014). The model includes information on eutectic lines, so the moments of the final product can be predicted, as well as whether the imposed operating conditions lead to the production of the mixture of cocrystal and single-component crystal. In the experiments, made with three initial concentrations with or without addition of seeds, the temperature varied from 35 °C to 10 °C, with an average rate of 0.65 °C / min. The initial concentrations were 0.33 glutaric acid mol/solvent kg and 0.29 caffeine mol/solvent kg, 1.2 glutaric acid mol/solvent kg 0.3 caffeine mol/solvent kg, and 2.45 glutaric acid mol/solvent kg and 0.11 caffeine mol/solvent kg. The experiments were conducted without seeding, with seeding of 0.1 g of caffeine/ 50 g of solvent at 35 °C and with seeding of 0.1 g of glutaric acid/ 50 g of solvent at 35 ° C. The model presented results compatible with both the experimental data of Yu, Chow and Tan (2014) and the experimental data performed in this work. Using the model initial concentrations considered unfavorable for the cocrystallization were chosen and it was possible to observe the formation of crystals that suggest to be cocrystals in all experiments performed in laboratory. However, pure crystals may also have been produced.

Keywords: Cocrystallization. Caffeine. Glutaric acid. Modeling.

## 1. Introdução

Neste capítulo é feita uma introdução ao processo de cocristalização e como está o seu desenvolvimento científico. São descritos também o objetivo do trabalho e a organização da dissertação.

### 1.1. O estudo da cocristalização

Atualmente um dos principais desafios da indústria farmacêutica é melhorar as propriedades dos princípios ativos (APIs), mantendo uma forma estável (GOOD; RODRÍGUEZ-HORNEDO, 2009). A engenharia de cristais vem buscando soluções para este desafio através de técnicas para modificar a solubilidade, a permeabilidade, a biodisponibilidade, a capacidade de compactação e as propriedades físico-químicas dos princípios ativos. Uma destas técnicas é a cocristalização, que é um processo no qual duas ou mais moléculas diferentes são ligadas por pontes de hidrogênio sem romper as ligações covalentes formando um material cristalino homogêneo (SAVJANI, 2015).

O processo de cocristalização é uma técnica recente. Em 2008, ainda se discutia se realmente poderia ocorrer a formação de cocristais. Blagden *et al.* (2008) falavam que, apesar das regras de pontes de hidrogênio, os resultados eram apenas empíricos e não era possível afirmar se realmente ocorreria a cocristalização. Estudos posteriores, como o de Bučar *et al.* (2010), de Yu, Chow e Tan (2010), de Holaň *et al.* (2014), de Leggieri, Senra e Soh (2018) e de Saha e Desiraju (2018) comprovaram a formação de cocristais. Os cocristais são definidos como materiais cristalinos homogêneos contendo dois ou mais componentes na rede cristalina com estequiometria definida (HOLAÑ *et al.*, 2014). Um cocristal farmacêutico consiste em uma substância formada pelo(s) API(s) e por outros componentes, chamados de coformadores, na sua forma sólida pura (GENG *et al.*, 2013).

Para a escolha dos materiais para a cocristalização, uma avaliação do API deve ser realizada, incluindo número, tipo e arranjo de grupos que podem participar de ponte de hidrogênio e solubilidade (STAHLY, 2007). A previsão do sucesso de um processo de cocristalização ainda não é possível, e, portanto, os processos devem ser realizados experimentalmente sob condições

variadas, com técnicas diferentes para encontrar os cocrystalis disponíveis (SCHULTHEISS; NEWMAN, 2009). Para a determinação da existência de cocrystalis, Zhou et al. em 2016, utilizaram duas técnicas de análise química para encontrar novos sistemas de cocrystalis de ácido salicílico, sendo elas, a varredura diferencial de calorimetria (DSC) e a microscopia de estágio quente (HSM).

Mesmo após ser determinado se pode ocorrer ou não a cocrystalização, o processo precisa ser estudado, pois o mesmo pode acabar gerando cocrystalis polimórficos, isso é, os cocrystalis possuiriam mais de uma forma cristalina. Quando um material pode cristalizar em um polimorfo diferente, a natureza química das espécies permanece idêntica, no entanto, as suas propriedades físicas podem ser diferentes (MYERSON, 2001). Os cocrystalis que têm muitas formas polimórficas podem se transformar em outras formas indesejáveis durante os processos de fabricação. Portanto, o estudo do mecanismo de formação de cocrystalis polimorfos é de interesse industrial, para que se evite produzir cocrystalis com propriedades diferentes das desejadas (LIMWIKRANT et al., 2012).

É necessário construir um diagrama de fases para auxiliar o trabalho de identificação da formação dos cocrystalis, já que ele indica em que regiões (isso é, em que proporções das concentrações dos compostos constituintes do cocrystal) é possível produzir apenas cocrystalis e em que regiões se produz cristais de algum dos solutos. Essas regiões são separadas, no diagrama de fases, pelas chamadas linhas eutéticas, que demarcam as concentrações em que se produz uma mistura de cocrystalis e cristais de algum dos solutos. Para encontrar as linhas eutéticas, é necessário construir um diagrama de fases completo em diferentes temperaturas. A partir do diagrama de fases, uma grande região operacional para a produção de apenas cocrystal puro pode ser determinada de forma confiável. Essa região é denominada de região de operação ótima, uma vez que ela não avança além das linhas eutéticas e, portanto, nela operar leva à obtenção de apenas cocrystalis (YU; CHOW; TAN, 2010).

O número de publicações e revisões detalhando os tópicos de engenharia de cristal e síntese de cocrystalis baseados em API é extensa e

continua crescendo. Mais especificamente, os pesquisadores destacam temas relativos à compatibilidade de grupos funcionais ou estratégias de crescimento de cocrystal, como evaporação, resfriamento, sonicação e fusão (SCHULTHEISS; NEWMAN, 2009). Pode-se afirmar que trabalhos sobre a modelagem do processo de cocrystalização estão ainda em estágio inicial, pois ao se realizar uma pesquisa na base científica *ScienceDirect* em maio de 2018 com as palavras-chave “modelagem” e “cocrystalização”, há apenas 63 resultados de busca entre 1979 e 2018, sendo que 40 % referem-se a trabalhos publicados nos últimos cinco anos. Para a pesquisar sobre cocrystalização, o termo utilizado foi “*cocrystalization*” e não “*co-crystalization*”, pois, ao se utilizar o termo “*co-crystalization*”, são apresentados resultados tanto sobre cristalização quanto cocrystalização.

### 1.2. Colocação do Problema

Ao longo da última década, tem havido um interesse crescente pelo processo de cocrystalização, que surge como um método potencial para melhorar a biodisponibilidade de medicamentos com baixa solubilidade em meio aquoso. O processo de cocrystalização pode melhorar outras propriedades essenciais, como a estabilidade física e química, a fluidez do pó e a compressibilidade (LU; ROHANI, 2009). Os cocrystalis são, portanto, especialmente úteis para os compostos que não formam sais facilmente ou não formam sais, como a cafeína. A cafeína é um composto conhecido por exibir instabilidade em relação à umidade, formando um material cristalino hidratado. No entanto, a cafeína revelou-se particularmente adequada para a cocrystalização devido à sua capacidade de formar fortes pontes de hidrogênio (LEYSSENS et al., 2014). Além de ser adequada para a cocrystalização, a cafeína é um dos APIs mais utilizados do Brasil; ela está presente em remédios analgésicos juntamente com outros APIs analgésicos. Essa junção de APIs possibilita um aumento no efeito analgésico do remédio (GOLDSTEIN, 2001). Duas propriedades da cafeína buscam ser melhoradas, sendo a sua estabilidade em relação à umidade e a sua solubilidade em água (BUČAR et al., 2007). Através da cocrystalização essas propriedades podem ser melhoradas e um coformador que possibilita essa melhoria é o ácido glutárico. Para se efetuar a cocrystalização é necessário a escolha de um solvente em



que os solutos sejam solúveis e que o solvente não interfira na cocristalização. Para o caso da cafeína com ácido glutárico, um dos solventes mais utilizados é a acetonitrila, em que os dois solutos são solúveis e, como ela é um solvente aprótico dipolar, não doa prótons para as pontes de hidrogênio que ocorrem durante a cocristalização (CHEMISTRY, 2018a; YU et al., 2011).

Entretanto, a fabricação de cocristais não é um processo simples. É necessário que muitas variáveis sejam avaliadas. Um erro simples na produção pode acabar fabricando um cocristal com propriedades totalmente diferentes do esperado, já que existem muitos cocristais polimórficos e regiões desfavoráveis para a cocristalização (YU; CHOW; TAN, 2014). O número crescente de pesquisas com cocristais nos últimos 10 anos corroboram a importância deste processo. Até agora, a formação de novo cocristal é testada principalmente por técnicas mecanoquímicas, tais como moagem ou moagem assistida por solvente, mas para ser desenvolvida em escala industrial, a fabricação de cocristal deve ser realizada por técnicas mais escalonáveis, como a cristalização a partir de soluções (ERRIGUIBLE et al., 2015; YU; CHOW; TAN, 2010).

Dois trabalhos da literatura apresentaram um diagrama de fases para o sistema cafeína – ácido glutárico tendo acetonitrila como solvente, Lange e Sadowski (2015) e Yu, Chow e Tan (2010). Entretanto, os diagramas de fases apresentados por esses dois trabalhos diferem entre si, particularmente no que tange ao posicionamento das linhas eutéticas.

A modelagem de um processo complexo como a cocristalização, começou a ser melhor desenvolvida durante os últimos 5 anos. A importância do trabalho experimental aliado ao trabalho de modelagem traz benefícios no planejamento do processo. Por outro lado, o trabalho experimental consegue informações acerca de ocorrência de nucleação em ensaios semeados, dos tipos de cristais formados e do caminho seguido durante o curso de um processo de cocristalização (evolução da concentração de solutos na solução ao longo do tempo).

### 1.3. Objetivo

O objetivo deste trabalho é a modelagem do processo de cocristalização em batelada do sistema cafeína – ácido glutárico tendo a acetonitrila como

solvente considerando o diagrama de fases proposto por Yu, Chow e Tan (2010), bem como o estudo experimental da evolução do processo em regiões ditas desfavoráveis para o processo de cocrystalização. Este estudo foi feito com o intuito de entender como o processo ocorre e se pode haver formação de cocrystalis nestas regiões. Yu, Chow e Tan (2010) reportaram uma dificuldade em se fazer um diagrama de fases do sistema cafeína – ácido glutárico e, de fato, o diagrama de fases por eles apresentado difere do apresentado por Lange e Sadowski (2015). O estudo experimental pode dar indícios da margem de erro no posicionamento das linhas eutéticas no diagrama de fases do sistema de estudo.

A importância e ineditismo deste trabalho estão nos resultados experimentais apresentados e na modelagem, que inclui as restrições do diagrama de fases. A inclusão do diagrama de fases na modelagem do processo torna mais fácil a identificação do quanto será produzido de cocrystal e em qual região trabalhar para a produção de apenas cocrystalis. Com a modelagem é possível perceber desvios no processo experimental. Na parte experimental, é de suma importância saber como o processo se comporta em regiões consideradas desfavoráveis. A análise de comportamento do processo envolve a cinética, as características do particulado e possíveis desestabilizações no sistema durante o processo.

### 1.4. Organização da dissertação

Este trabalho está dividido em 5 capítulos, sendo o primeiro esta introdução, na qual se contextualiza e justifica o trabalho aqui feito. No Capítulo 2, apresenta-se a revisão bibliográfica dos aspectos pertinentes ao trabalho, como os aspectos fundamentais de cristalização em solução, controle do processo, os aspectos necessários para o processo de cocrystalização, o método utilizado para resolver o balanço populacional, além de estudos sobre os cocrystalis formados no sistema utilizado neste trabalho (cafeína-ácido glutárico-acetonitrila).

O Capítulo 3 contém a metodologia empregada no processo experimental e no processo de modelagem, além da descrição dos equipamentos utilizados.

## Capítulo 1 - Introdução

O Capítulo 4 apresenta os resultados e discussão. São apresentados neste capítulo os resultados da cocristalização da cafeína com ácido glutárico utilizando a acetonitrila como solvente, além das análises óptica e de difração de raios x dos cristais produzidos. São também apresentados os resultados da modelagem e das simulações do processo de cocristalização de cafeína com ácido glutárico com o diagrama de fases de Yu, Chow e Tan (2010).

O Capítulo 5 traz as conclusões e as sugestões para trabalhos futuros.

## 2. Revisão Bibliográfica

### 2.1. Introdução

Neste capítulo, apresenta-se a revisão dos aspectos teóricos do trabalho, incluindo aspectos da cristalização, dos fundamentos às aplicações práticas, e trata-se também do processo de cocrystalização e das particularidades das substâncias utilizadas no sistema (caféina, ácido glutárico e acetonitrila).

### 2.2. Cristalização

A cristalização é uma operação unitária em que ocorre a conversão de uma substância ou várias substâncias do estado gasoso, líquido ou sólido amorfo para o estado cristalino. A cristalização tem dois mecanismos fundamentais, a nucleação e o crescimento de cristais. É necessário um bom entendimento desses fenômenos para saber como ocorre o processo de cristalização. A supersaturação é a força motriz para que eles ocorram, porém, a dependência deles em relação àquela é diferente (MERSMANN, 2001).

#### 2.2.1 Saturação e Supersaturação

Para que a cristalização ocorra é necessário que a solução esteja em fase supersaturada, sendo a taxa de cristalização frequentemente determinada pelo grau de supersaturação (MERSMANN, 2001). A solução é saturada quando a concentração está em equilíbrio termodinâmico com a fase sólida em uma determinada temperatura (MERSMANN, 2001). Para se obter experimentalmente a concentração de saturação de uma substância é necessário fazer a determinação da máxima quantidade solúvel. Caso a solução seja líquida, a concentração de saturação geralmente depende fortemente da temperatura, mas apenas ligeiramente da pressão (MERSMANN, 2001). Ou seja, a supersaturação ocorre quando a concentração do sistema está acima da concentração de equilíbrio, e é definida como a diferença de concentração entre o sistema e a solubilidade àquela temperatura (MYERSON, 2001).

A supersaturação pode ser expressa através da Equação (1).

$$\Delta C = C - c^* \tag{1}$$

em que  $C$  é a concentração da solução e  $c^*$  é o valor da concentração de saturação na temperatura em que a solução se encontra. A razão de concentração da solução e a concentração de equilíbrio (supersaturação relativa) é expressa pela Equação (2).

$$S = \frac{C}{c^*} \quad (2)$$

É importante notar que essas definições de supersaturação assumem uma solução ideal com um coeficiente de atividade igual à unidade. É uma prática comum ignorar os coeficientes de atividade na maioria dos casos e empregar concentrações em expressões de supersaturação. No entanto, em soluções que estão grandemente distanciadas da idealidade e em estudos precisos de crescimento e nucleação de cristais, os coeficientes de atividade são frequentemente usados. Então, a supersaturação pode ser expressa através da Equação 3, que é adimensional.

$$\frac{\mu - \mu^*}{RT} = \ln \frac{a}{a^*} = \ln \frac{\gamma c}{\gamma^* c^*} \quad (3)$$

em que  $\mu$  é o potencial químico,  $c$  é a concentração,  $a$  é a atividade,  $\gamma$  é o coeficiente de atividade e o asterisco representa a propriedade na saturação. Na maioria das situações, os coeficientes de atividade não são conhecidos e a diferença de potencial químico adimensional é aproximada por uma diferença de concentração adimensional (MYERSON, 1999).

Na cristalização para cristais mistos (LEWIS et al., 2015) e para a cocrystalização de dois ou mais componentes, as concentrações de ambos os componentes mudam com o tempo, e a razão para a supersaturação foi definida por Rodríguez-Hornedo et al. (2006) como mostra a Equação (4).

$$\sigma = \left( \frac{C_1 C_2}{K_{SP}} \right)^{1/2} \quad (4)$$

em que  $K_{SP}$  é a solubilidade do produto e  $C_1$ ,  $C_2$  são as concentrações de cada componente do soluto.

### 2.2.2 Crescimento cristalino

Não existe uma teoria unificada para o crescimento de cristais e sim um conjunto de teorias que se complementam (BERNARDO, 2007). De acordo com Nývlt et al. (2001), as teorias relacionadas com o crescimento de cristais podem ser classificadas em duas categorias:

- 1) Teorias que envolvem a forma final dos cristais – estas não envolvem em seus fundamentos o fator tempo e são resolvidas em função dos parâmetros energéticos do sistema. Neste grupo estão incluídas:
  - a) Teoria das faces limitantes de Gibbs, Curie e Wulff – as faces cristalinas de crescimento rápido desaparecem gradualmente na forma final;
  - b) Teoria atomística de Kossel e Stranski – a forma cristalina de equilíbrio é calculada através das forças interatômicas conhecidas e da estrutura cristalina. Quando o crescimento completo da face termina, uma nova partícula é incorporada no cristal, onde o crescimento de um novo degrau se inicia.
  
- 2) Teorias que envolvem a cinética de crescimento cristalino – estas tentam expressar os efeitos dos parâmetros de crescimento das faces cristalinas individuais. Os principais parâmetros de crescimento são: a supersaturação, a temperatura e a pressão. Neste grupo estão incluídas:
  - a) Modelo de difusão na superfície de Burton, Cabrera e Frank (Teoria BCF);
  - b) Modelo de difusão do volume, BCF e sua modificação por Chernov;
  - c) Teoria da camada de difusão;
  - d) Teoria da nucleação bidimensional na superfície cristalina;
  - e) Modelos de mecânica estatística;
  - f) Teoria cinemática.

Segundo Costa (2003), o crescimento do cristal pode ser considerado como um processo em duas etapas, que envolve a transferência de massa, tanto por difusão quanto por convecção, e a reação na superfície, na qual as unidades de crescimento são integradas à rede cristalina. Nenhuma das duas etapas é predominantemente dominante no processo, qualquer uma das duas pode assumir este papel. Para que essas etapas ocorram é necessário que a solução esteja supersaturada.

A expressão mais utilizada para descrever a relação entre a supersaturação e o crescimento é uma relação empírica, mostrada na Equação (5).

$$G = k_g \Delta C^g \quad (5)$$

O parâmetro  $k_g$  depende da temperatura e é ajustado através de uma equação do tipo Arrhenius. A Equação (6) mostra essa dependência com a temperatura.

$$k_g = k_g \exp\left(-\frac{E_G}{RT}\right) \quad (6)$$

em que  $k_g$  é uma constante e  $E_G$  é uma energia de ativação. (MYERSON, 2001).

### 2.2.3 Nucleação

A nucleação é o processo em que ocorre a formação de núcleos, que são a interface entre as fases fluida e sólida, sendo que a partir desses núcleos crescem os cristais. A nucleação pode ser primária ou secundária (MERSMANN, 2001).

A nucleação primária pode ser tanto homogênea quanto heterogênea. Se ocorrer o surgimento de cristais em uma solução isenta de outras superfícies será homogênea, se apoiada numa superfície terceira será heterogênea. A nucleação primária depende exclusivamente do grau de supersaturação do sistema e a sua modelagem pode ser feita através dos princípios de mecânica quântica (MULLIN, 2001). A Equação (7) mostra a taxa de nucleação primária pelos princípios da mecânica quântica.

$$B = A \exp\left(\frac{-16\pi \cdot (f\gamma)^3 \cdot v^2}{3k^3 \cdot T^3 \ln^2 S}\right) \quad (7)$$

em que  $B$  é a taxa de nucleação primária,  $A$  é uma constante,  $v$  é o volume molar,  $k$  é a constante de Boltzman,  $T$  é a temperatura absoluta,  $S$  é a supersaturação relativa,  $\gamma$  é a tensão interfacial e  $f$  é um fator indicativo da heterogeneidade do sistema, sendo igual a 1,0 na nucleação homogênea e menor que 1,0 na heterogênea (BERNARDO; CALMANOVICI; MIRANDA, 2004).

Como a Equação (7) é de difícil aplicação, Mullin (2001) expressa uma relação empírica da nucleação primária (homogênea e heterogênea) de maior praticidade para cristalizadores industriais. Esta relação é mostrada na Equação (8).

$$B = k_n \Delta C^n \quad (8)$$

A nucleação secundária é resultado da presença de cristais na solução supersaturada. Estes cristais têm o efeito de catalisar o fenômeno da nucleação (MYERSON, 1999). As interações dos cristais com o meio, como

atrato com o fluido, colisão com o impelidor, com a parede do cristizador ou com outros cristais, fazem com que ocorra a nucleação secundária. Como estas interações são recorrentes em cristalizadores industriais, a nucleação secundária tem uma grande influência nos processos industriais de cristalização (MULLIN, 2001). Ainda não há uma teoria para prever a nucleação secundária, sendo que em cristalizadores industriais está é uma função do grau de agitação, densidade de suspensão e da supersaturação, sendo modelada através de uma lei de potências (BERNARDO, 2007). É mostrado na Equação (9) como a taxa de nucleação secundária é calculada para cristalizadores industriais.

$$B^0 = k_N W^i M_T^j \Delta C^n \quad (9)$$

em que  $B^0$  é a taxa de nucleação secundária,  $k_N$  é a constante de nucleação,  $W$  é a velocidade de agitação,  $M_T$  é a concentração da suspensão e  $\Delta C$  é a supersaturação. Os expoentes  $i$ ,  $j$  e  $n$  variam de acordo com as condições de operação (MYERSON, 2001).

A supersaturação é um fator de influência na taxa de nucleação, já que o aumento da mesma provoca micro rugosidade nos cristais e fazem com que aumente a probabilidade de quebra dos mesmos por colisão, gerando assim um grande número de núcleos com maior chance de sobrevivência (MERSMANN, 2001).

Mullin (2001) mostrou que a nucleação pode ser identificada com um controle da temperatura durante o processo de cristalização por resfriamento. Uma solução é resfriada com concentração constante até que o limite da zona metaestável seja atingido, quando ocorre nucleação. A temperatura aumenta um pouco devido ao calor latente de cristalização, mas o resfriamento continua e mais nucleação ocorre.

#### 2.2.4. Métodos de cristalização

Para a fabricação industrial de cristais, é necessário escolher uma técnica adequada para essa escala. De qualquer forma, a maneira como a solubilidade varia com a temperatura e a própria magnitude da solubilidade do soluto no solvente são parâmetros importantes na escolha da técnica.

Quando a solubilidade do material diminui grandemente com a temperatura, o resfriamento é a técnica mais indicada para alcançar a



supersaturação. Quando a solubilidade não é tão dependente da temperatura, a evaporação é a técnica indicada. A técnica de resfriamento por evaporação a vácuo acontece quando um sistema é posto sob vácuo em uma determinada temperatura. O solvente então evapora e a solução se resfria. Quando acontece uma mudança ou adição de solvente, a solubilidade do soluto pode sofrer uma grande mudança, podendo então gerar uma supersaturação dependendo do solvente escolhido. Utilizando uma reação química que pode levar a criar um produto de baixa solubilidade, a concentração do produto no meio reacional excede frequentemente a solubilidade, levando a solução a se tornar supersaturada e, assim, à cristalização do material (MERSMANN, 2001). Na indústria farmacêutica o método mais utilizado é o de cristalização por resfriamento, já que a maioria dos solutos utilizados nesta indústria possui solubilidade fortemente dependente da temperatura. Outra vantagem é que a técnica de resfriamento é de fácil escalonamento (ERRIGUIBLE et al., 2015; YU; CHOW; TAN, 2010).

#### 2.2.4.1 Cristalização por resfriamento

O processo ocorre de forma que a solução insaturada é alimentada no cristalizador e resfriada. A troca térmica tem como objetivo, na maioria das vezes, obter um grau de supersaturação que possibilite a máxima taxa de crescimento. É possível manter a nucleação baixa para que se possa obter cristais com distribuição de tamanho adequada. Existem casos, entretanto, em que o desejado é produzir uma grande quantidade de cristais em vez de cristais maiores. Nesses casos a nucleação deve ser favorecida (MULLIN, 2001). É importante ressaltar que a distribuição do tamanho das partículas está relacionado com a taxa de resfriamento aplicada à solução e à sementeira utilizada. Quanto maior a taxa de resfriamento, menor o tamanho das partículas, pois maiores serão as supersaturações geradas, ou seja, quanto maior a taxa de resfriamento mais presente se faz o mecanismo de nucleação (NÝVLT; HOSTOMSKY; GIULIETTI, 2001).

As principais vantagens do processo de cristalização por resfriamento são maiores rendimentos, menores custos de operação, simplicidade dos equipamentos necessários e facilidade no controle da taxa de crescimento dos cristais (DA SILVA, 2010).

### 2.2.5. Balanço Populacional

Para descrever o comportamento da população produzida pela cristalização, é necessário um tratamento matemático, desenvolvido para descrever sistemas gerais de fase dispersa, conhecido como balanço populacional (MULLIN, 2001). Em 1988, Randolph e Larson introduziram o uso do balanço populacional em cristalização. O objetivo do trabalho deles era possuir uma ferramenta matemática capaz de prever a distribuição de tamanho de cristais. Então, consideraram que uma superfície continha um número grande de partículas, suficientemente pequenas, de modo que a distribuição de seus tamanhos pudesse ser aproximada por uma função coerente. A formulação do balanço populacional, mostrada na Equação 10, é baseada na derivação da densidade do número de partículas  $n(L)$  no intervalo de tamanho de partícula  $L$  para  $L + dL$ , sendo  $N$  o número de partículas neste intervalo.

$$n = \lim_{\Delta L \rightarrow 0} \frac{\Delta N}{\Delta L} = \frac{dN}{dL} \quad (10)$$

A densidade populacional em uma faixa de tamanho  $\Delta L$  é calculada pela Equação 11.

$$n = \frac{\Delta M}{k_v \cdot \rho_c \cdot \bar{L}^3 \cdot (\Delta L)} \quad (11)$$

em que  $\Delta M$  é a massa retida em uma peneira,  $k_v$  é o fator de forma volumétrico,  $\rho_c$  é a massa específica do cristal,  $\bar{L}$  é o tamanho médio da abertura da peneira na qual os cristais foram retidos e  $\Delta L$  é a diferença de tamanho entre a peneira na qual os cristais foram retidos e a peneira que está acima da série de peneiras usadas.

A equação geral para o balanço de densidade populacional de um cristalizador de volume  $V$  é mostrada na Equação 12.

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \frac{\partial(Gn)}{\partial L} + \frac{n \partial V}{V \partial t} + D(L) - B(L) + \sum_K \frac{Q_i n_i}{V} = 0 \quad (12)$$

em que  $n$  é a densidade populacional,  $G$  é a velocidade de crescimento dos cristais,  $L$  é o tamanho característico dos cristais,  $V$  é o volume do cristalizador,  $D(L)$  é a taxa de desaparecimento de cristais em função do tamanho,  $B(L)$  é a taxa de surgimento de cristais em função do tamanho e  $Q$  a vazão volumétrica da corrente  $i$  com densidade populacional  $n_i$ .

O termo  $\frac{\partial n}{\partial t}$  é a mudança da densidade populacional com o tempo no cristalizador. O termo  $\frac{\partial(Gn)}{\partial L}$  expressa a diferença entre cristais crescendo para fora e para dentro em um intervalo de tamanho  $dL$ . A velocidade de crescimento  $G$  é expressa na Equação (13).

$$G = \frac{dL}{dt} \quad (13)$$

O termo  $\frac{n\partial V}{V\partial t}$  fornece as mudanças no volume do meio ao longo do tempo.  $D(L)$  e  $B(L)$  são as taxas de desaparecimento e surgimento de cristais em função do tamanho devido à aglomeração ou a quebra de cristais. O termo  $\sum_K \frac{Q_i n_i}{V}$  é a soma das contribuições, para a densidade populacional, de todas as vazões de entrada e saída do cristalizador (MERSMANN, 2001).

O balanço populacional pode ser simplificado, devido a uma série de considerações. Admitindo que não há quebra ou aglomeração de cristais, o termo  $D(L)$  pode ser ignorado. Se o volume reacional for considerado constante o termo  $\frac{n\partial V}{V\partial t}$  é nulo. Caso o processo seja conduzido em modo batelada, o termo que traz as contribuições das vazões de entrada e saída  $\sum_K \frac{Q_i n_i}{V}$  é também nulo. Então, a Equação (12) pode ser simplificada para a Equação (14).

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \frac{\partial(Gn)}{\partial L} - B^0 \delta(L - L_0) = 0 \quad (14)$$

em que  $B^0$  é a taxa de nucleação e  $\delta(L - L_0)$  é a função delta de Dirac. A condição de contorno para a Equação (14) é mostrada na Equação (15).

$$n(L_0, t) = \frac{B^0}{G|_{L=L_0}} \quad (15)$$

Para a caracterização total do sistema é necessário a descrição do balanço de massa, de energia e o populacional. O balanço populacional apenas descreve a evolução do material particulado no sistema (BERNARDO, 2007).

#### 2.2.6. Balanço de Massa

O balanço de massa do soluto é feito a partir de que uma mudança de concentração da solução resulta em uma mudança da massa de cristais por unidade de volume. O balanço de massa apresentado por Myerson (2001) é mostrado na Equação (16).

$$\frac{dC}{dt} = \frac{m_{f0}}{m} (C_{f0} - C) - 3\rho_0 k_v \int_0^\infty G(L_c, t) n(L_c, t) L_c^2 dL_c \quad (16)$$

em que  $m$  é a vazão mássica do solvente,  $C$  é a concentração do soluto,  $\rho_0$  é a massa específica do cristal,  $k_v$  é o fator de forma volumétrico e,  $m_{f0}$  e  $C_{f0}$  representam, respectivamente, a vazão mássica da corrente de entrada de solvente e concentração de soluto nessa corrente.

A Equação (17) representa os cristalizadores operados em modo batelada, onde o termo de vazão mássica é nulo.

$$\frac{dC}{dt} = -3\rho_0 k_v \int_0^\infty G(L_c, t) n(L_c, t) L_c^2 dL_c \quad (17)$$

### 2.2.7. Balanço de Energia

Para processos de cristalização que têm a supersaturação sendo gerada por meio de transferência de energia sob a forma de calor, como cristalização por resfriamento ou por evaporação de solvente, uma taxa de calor é removido ou adicionado ao sistema. Há ainda que se contabilizar o calor de cristalização, definido por Mersmann (2001) como a quantidade de calor a ser adicionada ou removida a temperatura constante, sendo igual ao oposto do calor de solução que se aplica quando cristais são dissolvidos em uma solução saturada.

Um balanço de energia genérico para um cristizador leva em consideração as diferenças de entalpia das correntes de entrada e saída do cristizador, o calor de cristalização e o calor removido pelo sistema de resfriamento (COSTA, 2003). O balanço de energia genérico é mostrado na Equação (18).

$$\rho C_p V_{susp} \left( \frac{dT}{dt} \right) = \frac{d(PV_{susp})}{dt} - \sum_k Q_k H_k - \Delta H_c 3\rho_c k_v V \int_0^\infty n L^2 G dL - H_{ext} \quad (18)$$

em que  $T$  é a temperatura do cristizador,  $C_p$  é o calor específico da lama,  $\rho$  é a massa específica da lama,  $\Delta H_c$  é o calor de cristalização,  $H_k$  é a entalpia por unidade de volume da corrente  $k$  e  $H_{ext}$  é a remoção líquida de calor.  $P$  é a pressão do sistema e  $V_{susp}$  é o volume total de suspensão no cristizador (MULLIN, 2001).

Se os efeitos de perdas para a vizinhança forem desconsiderados, o sistema de resfriamento é considerado apenas no termo  $H_{ext}$ . A Equação (19) mostra como o  $H_{ext}$  é calculado.

$$H_{ext} = UA_C(T - T_C) \quad (19)$$

em que  $U$  é o coeficiente de transferência de calor,  $A_c$  é a área de transferência de calor e  $T_c$  é a temperatura do fluido de resfriamento.

Para o caso de cristalização batelada por resfriamento, a variação da pressão do sistema é geralmente desconsiderada. A Equação (20) representa o balanço de energia para a cristalização por resfriamento.

$$\rho C_p V_{susp} \left( \frac{dT}{dt} \right) = -\Delta H_c 3\rho_c k_v V \int_0^\infty nL^2 G dL - UA_c(T - T_c) \quad (20)$$

Após o desenvolvimento dos balanços de massa, de energia e populacional, é possível observar que estes necessitam da determinação das taxas de crescimento e nucleação dos cristais.

#### 2.2.8. Métodos para a resolução do modelo

Um grande número de estudos tem sido dedicado ao uso de modelagem do balanço populacional para a cristalização por resfriamento em batelada de cristais de componente único. Choong e Smith (2004) introduziram um algoritmo baseado em Recozimento Simulado para otimizar a cristalização por resfriamento em modo batelada para o sistema de ácido cítrico-água. Qamar et al. (2011) propuseram um modelo de cristalização em batelada com dissolução de finos, o que é útil para melhorar a qualidade do produto. Mohameed et al. (2003) desenvolveram uma estratégia de otimização para o perfil de resfriamento da cristalização em batelada usando o método de linhas para resolver o balanço populacional, enquanto Bernardo e Giuletti (2010) apresentaram um modelo de crescimento de cristais e taxas de nucleação para cristalização descontínua de pentaeritritol usando o método dos momentos. Briesen (2009) lidou com a modelagem do balanço populacional bidimensional para o atrito de cristal. Holaň et al. (2015) e Yu, Chow e Tan (2014) mostraram que a modelagem da cocrystalização se aproxima da referente à cristalização de componente único com poucas diferenças. Holaň et al. (2015) utilizaram o método das diferenças finitas para modelagem da cocrystalização de agomelatina-ácido cítrico em um processo de cristalização por resfriamento em batelada. Yu, Chow e Tan (2014) utilizaram o método dos momentos para modelagem da cocrystalização de cafeína-ácido glutárico em um processo de cristalização por resfriamento em batelada. Leggieri, Senra e Soh (2018) utilizaram um modelo termodinâmico baseado no equilíbrio sólido-líquido para fazer a modelagem da transição de fase de uma mistura de ésteres alquílicos

de ácidos graxos com ésteres etílicos de ácidos graxos do biodiesel que podem formar cocristal no meio do processo.

### 2.2.9. Método dos momentos

O método dos momentos substitui a equação diferencial parcial do balanço populacional (14) por um conjunto de equações diferenciais ordinárias, que simplificam a simulação e a otimização do cristalizador em batelada. Fazendo a consideração que o crescimento não depende do tamanho característico dos cristais o balanço populacional pode ser descrito pela Equação (21).

$$\frac{\partial n}{\partial t} + G \frac{\partial n}{\partial L} = B^0 \quad (21)$$

As equações de momento são derivadas multiplicando (21) por  $L^j$ , integrando em  $L$ , e utilizando a base de cálculo por massa de solvente (constante durante o processo). A equação (22) mostra as equações do balanço populacional pelo método dos momentos.

$$\frac{d\mu_j}{dt} = j \cdot G \cdot \mu_{j-1} + B \cdot L_0^j, \quad j = 0,1,2 \dots \quad (22)$$

em que  $L_0$  é o tamanho do núcleo e  $\mu_j$  é o  $j$ -ésimo momento definido pela Equação (23).

$$\mu_j = \int_0^\infty L^j \cdot n \cdot dL \quad (23)$$

As equações (13) e (22) permitem saber o significado físico de cada momento.  $\mu_0$  é o número,  $\mu_1$  é o comprimento,  $\mu_2$  é a área e  $\mu_3$  é o volume total de cristais. A razão  $\mu_1/\mu_0$  é o tamanho médio ponderado em número,  $\mu_2/\mu_1$  é o tamanho médio ponderado em comprimento,  $\mu_3/\mu_2$  é o tamanho médio ponderado em área e  $\mu_4/\mu_3$  é o tamanho médio ponderado em volume.

No sistema de cristalização em batelada, com a velocidade de crescimento independente do tamanho, o método dos momentos simplifica a equação do balanço de massa também. Se o volume total não variar ao longo do processo o balanço de massa é mostrado pela Equação (24).

$$\frac{dC}{dt} = - \frac{\rho_c \cdot k_v}{m_{solvente}} (3 \cdot G \cdot \mu_2 + B_0 \cdot L_N^3) \quad (24)$$

em que  $C$  é a concentração do soluto em uma base por massa de solvente,  $\rho_c$  é a densidade do cristal e  $k_v$  é o fator de forma volumétrico.

De maneira análoga, é possível descrever o balanço de energia para o cristalizador em batelada pela Equação (25).

$$\frac{dT}{dt} = -\frac{\rho_c \cdot k_v}{m \cdot c_p} (3 \cdot G \cdot \mu_2 + B_0 \cdot L_N^3) \cdot \Delta H_C - \frac{UA}{m \cdot c_p} \cdot (T - T_C) \quad (25)$$

#### 2.2.10. Semeadura

Para se evitar alta supersaturação, uma das maneiras mais utilizadas é a introdução de sementes. Estas fazem com que o estado da solução durante o processo encontre-se em uma zona metaestável em que os cristais podem crescer, porém onde a supersaturação não é suficiente para que ocorra a nucleação. Se o sistema puder ser mantido nessa região após a semeadura inicial, haverá apenas o crescimento das sementes introduzidas (MULLIN, 2001).

Uma grande dificuldade de se fazer a semeadura é a adição de sementes no momento exato em que a solução se torna saturada. Semear em uma solução subsaturada poderia resultar na dissolução das sementes e, semear em uma solução muito supersaturada pode levar ao aparecimento de diversos núcleos, via nucleação primária. Outra questão importante é a massa de semente por unidade de volume, bem como seu tamanho médio e sua distribuição de tamanho. Iniciar uma operação com uma massa pequena de partículas pequenas é preferível em relação a uma grande massa de cristais maiores. No entanto, partículas menores se dissolvem mais facilmente que cristais maiores em soluções não saturadas (MERSMANN, 2001). Lewis et al. (2015) mostraram que para grandes cristalizadores, dissolução de cristais de sementes ou nucleação heterogênea primária indesejada podem ocorrer, causadas por variações locais da supersaturação no cristalizador.

Para o cálculo da quantidade sementes que devem ser introduzidas é utilizada a Equação (26).

$$m_s = \frac{L_S^3}{L_f^3 - L_S^3} \Delta m \quad (26)$$

em que  $L_S$  é o tamanho da semente,  $L_f$  o tamanho esperado dos cristais,  $m_s$  a massa de sementes e  $\Delta m$  é a massa a ser cristalizada, desde que não aconteça a nucleação, ou que esta possa ser desprezada (MYERSON, 1999).

#### 2.2.11. Controle do processo de cristalização

As condições de processo são determinantes para determinar a sua eficiência. Para o controle das variáveis do processo, é necessário determinar qual vai ser controlada através das configurações do equipamento e quais vão

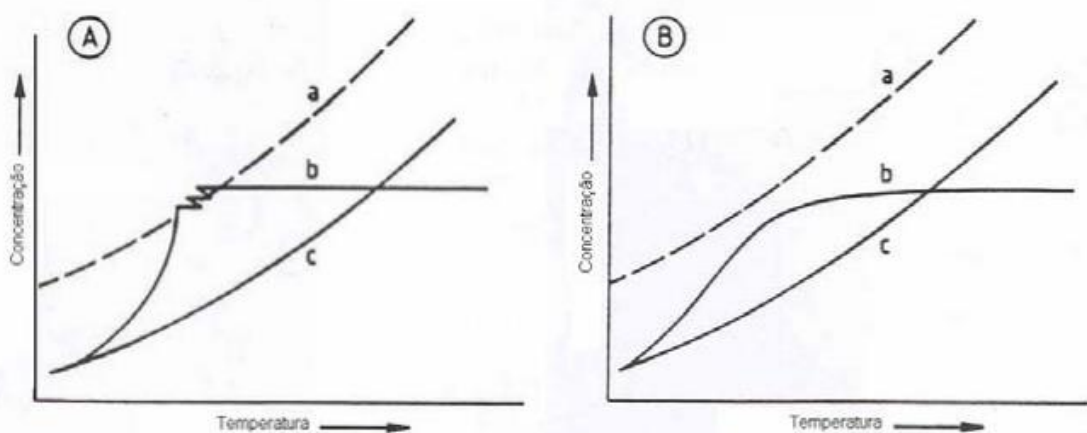


ser controladas durante a operação, através da manipulação do equipamento (BERNARDO, 2007).

Para a cristalização em batelada o controle utiliza objetivos que variam com o tempo, já que as condições do processo estão em constante mudança. Operações em batelada são geralmente utilizadas para produtos em pequeno volume ou onde o cristalizador pode ser usado para mais de um produto ou etapa. O cristalizador é normalmente usado em várias etapas do processo, como reação, destilação e decantação (MERSMANN, 2001). As principais variáveis do processo de cristalização em batelada que devem ser controladas são a supersaturação da solução, a área específica dos cristais disponíveis para o crescimento, e a taxa de nucleação. Quando o processo de cristalização ocorre por meio de resfriamento, a DTP do produto final é dependente do perfil de supersaturação, de modo que a taxa de resfriamento é também de grande importância (MULLIN, 2001).

Normalmente, o processo de cristalização buscar minimizar a nucleação. A técnica mais comum para o controle do processo é a sementeira no início da cristalização. Na cristalização por resfriamento a taxa de resfriamento é outro fator para o controle da nucleação (COSTA, 2003). A Figura 1 representa o efeito do resfriamento e da sementeira no processo de cristalização, mostrando o aumento da temperatura quando a concentração alcança o limite da zona metaestável que é quando a nucleação ocorre.

Figura 1- O efeito do resfriamento e da sementeira no processo de cristalização.



- a) Resfriamento rápido e solução não semeada
- b) Resfriamento lento e solução semeada

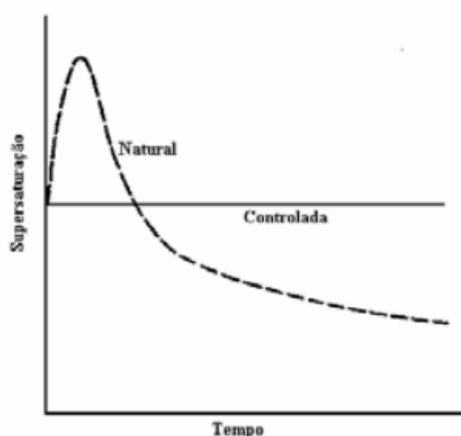


Fonte: Costa (2003).

Com o controle da nucleação através da sementeira, a distribuição de tamanho de partículas (DTP) se torna mais estreita, o processo tem um crescimento de cristais maiores.

Como a variação da supersaturação é um fator importante, é necessário saber como essa variação vai ocorrer e de que modo. Na cristalização por resfriamento existe o método de resfriamento natural, onde se passa o fluido de resfriamento através de uma jaqueta com vazão e temperatura de entrada constantes. Com isso a temperatura no cristalizador cai de forma exponencial e a variação de supersaturação é muito grande no início, podendo ter picos que atingirão a zona metaestável, que pode levar a nucleação do processo. O resultado da DTP para esse tipo de processo são cristais pequenos com uma larga distribuição. Se o processo for controlado, os picos de supersaturação podem ser eliminados, controlando assim a variação de supersaturação. As operações controladas requerem que a curva de resfriamento caia lentamente em estágios iniciais e mais rapidamente no fim (MULLIN, 2001). A Figura 2 mostra como a supersaturação ocorre com o tempo na cristalização com resfriamento controlado e natural.

Figura 2 - Perfil de supersaturação em resfriamento natural e controlado.



Fonte: Costa (2003).

#### 2.2.12. Projeto do cristalizador batelada

Cristalizadores em batelada são largamente empregados nas indústrias químicas e correlatas. Os cristalizadores consistem em vasos simples, mas geralmente construídos com algum meio de agitação e acoplados com algum

mecanismo de troca térmica ou evaporação. O processo em batelada geralmente emprega mão-de-obra intensiva e são preferidos para taxas de produção de até cerca de 10 mil toneladas por ano. Acima disso, operações contínuas se tornam mais vantajosas. Cristalizadores são comumente utilizados na produção de componentes farmacêuticos e especialidades químicas (BERNARDO, 2007).

Os controles no processo em batelada devem ser direcionados para gerar e manter uma supersaturação leve e homogênea. Para cristalizadores industriais, isso é conseguido pela melhoria do projeto dos cristalizadores e pelo controle de algumas variáveis de processo (variáveis dinâmicas) que são fáceis de se mensurar. As variáveis do projeto do cristalizador é que determinam as muitas interações entre as variáveis dinâmicas e a amplitude em que estas variáveis podem ser manipuladas (MYERSON, 1999).

O projeto de cristalizadores em batelada tem três aspectos importantes (BERNARDO, 2007):

- Dimensionamento do vaso: que implica na capacidade do cristalizador, determinada pelo tempo da batelada, e a agitação, determinada pelo tamanho de partícula e pela concentração de sólidos;
- Modo de operação: especificação da curva de resfriamento, taxa de evaporação, se é necessária sementeira ou não, e o tempo de batelada;
- Medidas de desempenho: baseadas em aspecto da qualidade do produto e a produção de cristais em fase cristalina.

A resolução dos balanços de massa, energia e populacional, bem como as seleções do controle e da instrumentação necessárias à operação são outras etapas necessárias (JONES, 2002).

Alguns autores utilizam as técnicas de modelagem e identificação para projetos de controladores e de cristalizadores. O objetivo da modelagem é auxiliar no processo para manter um determinado padrão de qualidade do produto, mantendo a distribuição de tamanho de cristais numa faixa controlada (DA SILVA, 2012).

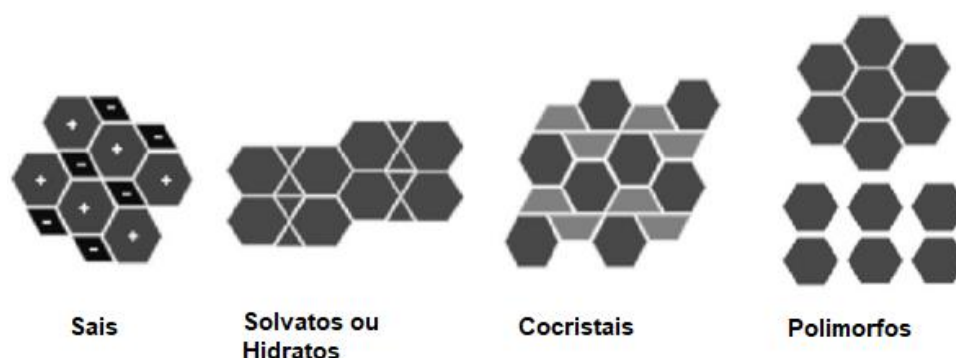
O conhecimento da dependência funcional da nucleação e das taxas de crescimento na supersaturação é um pré-requisito básico para o projeto baseado em modelos de cristalização (MULLIN, 2001) e para a seleção racional de perfis de resfriamento e políticas de sementeira.

O modelo (balanços de massa, energia e população) deve ser resolvido rapidamente e de maneira precisa para alcançar os objetivos de estimativa dos parâmetros, de controle e otimização em tempo real.

#### 2.2.13. Técnicas para melhorar as propriedades físico-químicas dos APIs

As técnicas de cristalização para produção de APIs apresentam resultados já comprovados e eficientes, porém alguns APIs produzidos em forma cristalina podem apresentar propriedades físico-químicas desfavoráveis às aplicações a que se destinam. Alguns APIs formados através do processo de cristalização têm boa atividade farmacológica, porém apresentam uma biodisponibilidade desfavorável devido a suas propriedades físicas (AAKERÖY; FASULO; DESPER, 2007). Existem numerosas abordagens para melhorar as características de desempenho do API, como a formação de sais, solvatos, polimorfos e cocrystalais, ilustrados na Figura 3. Todas essas estratégias dependem frequentemente da natureza físico-química das moléculas consideradas, o que limita a aplicação de cada estratégia (SAVJANI, 2015). Tem havido um interesse no processo de cocrystalização para melhorar a solubilidade em água de APIs que não exibem altos valores para essa propriedade. Assim, a cocrystalização surge como um método potencial para melhorar a biodisponibilidade de medicamentos com baixa solubilidade em meio aquoso (HOLANĀ et al., 2015). As descobertas de grupos funcionais confiáveis para a formação de cocrystalais fazem com que a cocrystalização seja um dos principais métodos para a melhoria das propriedades dos APIs, já que o mesmo possui a propriedade de modularidade, que é uma propriedade emergente de sólidos moleculares multicomponentes. Como ilustra a Figura 3, a modularidade é como se o coformador agisse como um módulo, que implementa uma melhoria na propriedade desejada. A modularidade oferece uma oportunidade de melhorar as propriedades estruturais e físicas de um sólido sem significativamente afetar as propriedades dos APIs, mantendo assim o seu efeito farmacológico, mas com uma propriedade física melhorada (FRIŠČIĆ; JONES, 2007).

Figura 3 - Diferença molecular entre as diferentes formas utilizadas para melhorar as propriedades físico-químicas dos APIs.

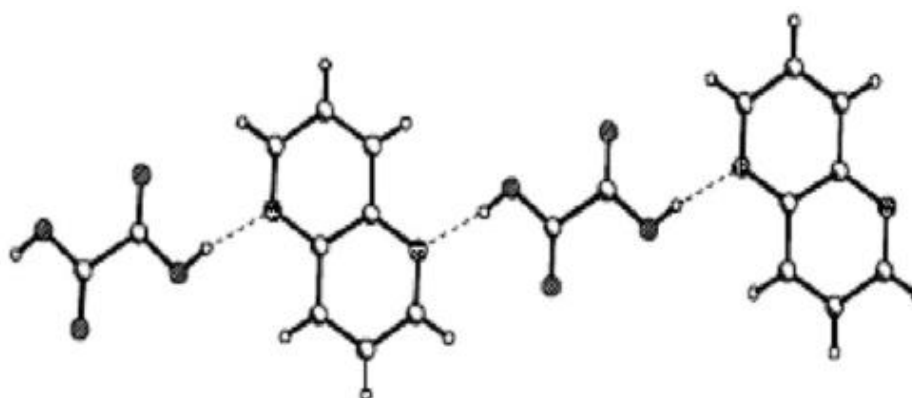


Fonte: Adaptado de Savjani (2015).

#### 2.2.14. Cocrystalização

Um cocrystal farmacêutico consiste em uma substância formada pelo(s) API(s) e por outros componentes, chamados de coformadores, na sua forma sólida pura (GENG et al., 2013). A Figura 4 apresenta duas moléculas ligadas através de ponte de hidrogênio representando um cocrystal.

Figura 4 - Representação de um cocrystal e de suas pontes de hidrogênio.



Fonte: Savjani (2015).

A cocrystalização de APIs pode ser conseguida usando diferentes métodos, como evaporação de solvente (cocrystalização em solução), método de moagem, cocrystalização por resfriamento ou cocrystalização assistida por ultrassom. Ao se aplicar ultrassom na solução, a energia de cavitação das ondas ultrassônicas afeta a nucleação em solução livre de partículas, reduzindo, assim, o período de indução (AHER et al., 2010). Como a cocrystalização é um caso particular da cristalização, os mesmos métodos utilizados para a cristalização são utilizados na cocrystalização (JAYASANKAR et al., 2006).

No processo de cristalização para produtos farmacêuticos, o controle da distribuição de tamanho de partícula (DTP) é de primordial importância (BAKAR

et al., 2009), assim como outros atributos, como a constituição e a morfologia do cristal. Holaň et al. (2015) citam que esses atributos podem determinar a eficiência do processo e o comportamento final do produto para a cocristalização também. Existem vários parâmetros de processo e de projeto de equipamento que influenciam a DTP final como, por exemplo, a supersaturação, a sementeira, a geometria do agitador e a taxa de agitação (HOLAŇ et al., 2015). HOLAŇ et al. (2015) avaliaram os parâmetros cinéticos para nucleação e crescimento para o processo de cocristalização de agomelatina com ácido cítrico utilizando a butanona como solvente, usando a equação de balanço populacional e do balanço de massa. Os parâmetros cinéticos calculados para o processo de cocristalização apresentaram semelhanças a tendências conhecidas da cristalização de um único componente. Porém na cocristalização a diferença na ordem aparente para nucleação primária e secundária foi muito alta.

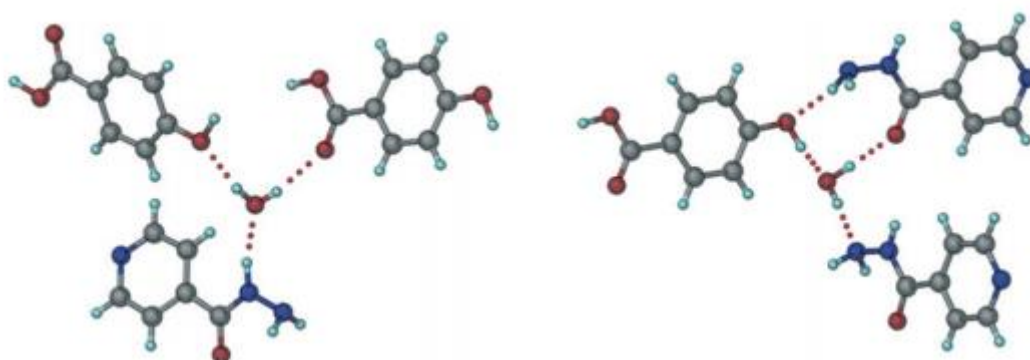
A eficiência do processo de cocristalização tem outras questões para serem abordadas além da distribuição de tamanho de partícula, sendo polimorfismo e regiões de operação os mais importantes, além da estabilidade, processabilidade de formulação e geração de cocristais durante a fabricação e armazenamento de fármacos.

#### *2.2.14.1. Polimorfismo*

Os polimorfos se referem a formas cristalinas com estruturas cristalinas distintas do mesmo composto químico. A investigação do comportamento polimórfico de um API é uma parte crítica do processo de desenvolvimento de fármaco (BERNSTEIN, 2002). Materiais afetados pelo polimorfismo podem gerar graves consequências na indústria farmacêutica (CHIARELLA et al., 2007). Isso ocorre porque o polimorfismo pode influenciar as propriedades farmacêuticas, tais como estabilidade, solubilidade e biodisponibilidade (AITIPAMULA; CHOW; TAN, 2014). Estima-se que mais de 50% das moléculas dos fármacos sejam polimórficas (BERNSTEIN; HENCK, 1998). Em contraste com cristais de componentes únicos, o polimorfismo em cocristais não é tão amplamente relatado e há poucos estudos dedicados a identificar novos polimorfos de cocristais (BIS et al., 2007). No entanto, devido ao crescente interesse no desenvolvimento de cocristais, o número de cocristais polimórficos sendo relatados aumentou significativamente nos últimos anos (AITIPAMULA;

CHOW; TAN, 2014). A reprodutibilidade do processo de cocristalização é um dos grandes problemas para a indústria farmacêutica, já que uma pequena diferença nas condições de trabalho podem levar à formação indesejada do cocristal com propriedades totalmente diferentes daquelas pretendidas (CHIARELLA et al., 2007). A Figura 5 mostra a representação de um cristal polimórfico em duas formas diferentes.

Figura 5 - Pontes de hidrogênio no cocristal de isoniazida com 4HBA: forma I (esquerda) e forma II (direita).



Fonte: Aitipamula et al. (2013).

#### 2.2.14.2. Regiões de operação

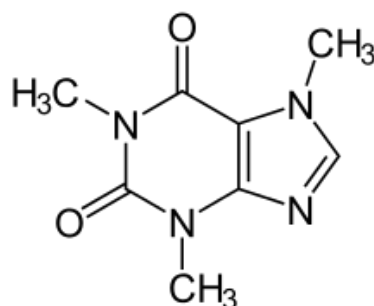
A produção de cocristais pode ser afetada diretamente pelas condições iniciais de trabalho. Existem condições desfavoráveis que podem causar a produção concomitante de cocristais e cristais puros dos solutos (YU; CHOW; TAN, 2010). Para descobrir quais serão as condições de trabalho adequadas, é necessário construir um diagrama de fases completo em diferentes temperaturas. Esse diagrama de fases tem duas aplicações importantes. Primeiro, uma região operacional robusta para a produção de cocristais puros pode ser determinada de forma confiável, já que os dados de solubilidade na temperatura inicial ou final sozinhos não são suficientes para assegurar a produção consistente de apenas cocristal. Segundo, a supersaturação em várias temperaturas pode ser monitorada e controlada com precisão para obter produtos de qualidade (CHILDS et al., 2008; YU; CHOW; TAN, 2006). As regiões operacionais são separadas, no diagrama de fases, pelas chamadas linhas eutéticas. Para encontrar as linhas eutéticas, é necessário construir um diagrama de fases completo em diferentes temperaturas. A região onde se produz apenas cocristais é denominada de região de operação ótima. Como o processo não avança além das linhas eutéticas, operar nesta região leva à

obtenção de apenas cocristais puros e não a uma mistura de cocrystal com cristais puros dos solutos (COLOMBO; BERNARDO; COSTA, 2018).

### 2.3. Cafeína

A cafeína (1,3,7-trimetil-1*H*-purina-2,6(3*H*,7*H*)-diona) é uma metil xantina que ocorre naturalmente em algumas frutas/sementes e também é utilizada como agente farmacológico. Ela se apresenta sob a forma de um pó branco ou pequenas agulhas, seu ponto normal de fusão é 238°C e sublima a 178°C a pressão atmosférica. Além disso, a cafeína é pouco solúvel em água em temperatura ambiente, não tem cheiro e apresenta sabor amargo (CHEMISTRY, 2018b). A Figura 7 mostra a fórmula estrutural da molécula de cafeína. O efeito farmacológico mais notável da cafeína é como estimulante do sistema nervoso central, provocando agitação e um aumento no estado de alerta. Ela também é um relaxante para o músculo liso e um estimulante para o músculo cardíaco e para a diurese. Entre as suas ações celulares mais importantes estão: a inibição do nucleotídeo cíclico fosfodiesterase, o antagonismo dos receptores de adenosina e a modulação do manuseio de cálcio intracelular (MEDICINE, 2018a).

Figura 6 - Fórmula estrutural da molécula de cafeína.



Fonte: Autor.

A cafeína é conhecida por apresentar instabilidade em relação à umidade, com a formação de um material cristalino hidratado de forma não estequiométrica. A cafeína também apresenta duas formas cristalinas anidras ( $\alpha$ ,  $\beta$ ), sendo que a forma cristalina anidra estável ( $\beta$ -cafeína) converte-se para a forma metaestável ( $\alpha$ -cafeína) em altas temperaturas (TRASK; SAMUEL MOTHERWELL; JONES, 2005).

As propriedades da cafeína são dadas na Tabela 1 (CHEMISTRY, 2018b).

Tabela 1 - Propriedades da cafeína.

Massa molar (g/mol)	194,19
Massa específica (g/cm <sup>3</sup> )	1,5 ± 0,1
Ponto de fusão (°C)	238
Entalpia de vaporização (kJ/mol)	67,0 ± 3,0

Fonte: Adaptado de Chemistry (2018a).

A cafeína é um dos APIs mais utilizadas no Brasil; ela está presente em produtos da indústria farmacêutica, geralmente em remédios analgésicos, como Dorflex®, Doril®. Nestes remédios a cafeína atua junto com outros analgésicos, como por exemplo a dipirona, e isso faz com que aconteça um aumento dos efeitos analgésicos em 40% e, desta forma, reduz-se a dose analgésica necessária em 40%. Ao reduzir a dosagem em 40%, a toxicidade gastrointestinal também é reduzida (GOLDSTEIN, 2001). Segundo o anuário estatístico do mercado farmacêutico da Anvisa de (2016), o faturamento da cafeína está entre 250 milhões e 500 milhões de reais. Na Tabela 2 são mostrados os 11 principais APIs do mercado brasileiro no ano de 2016.

Tabela 2 - Principais APIs do mercado brasileiro e seus faturamentos.

Ranking	Princípio ativo	Ano de aprovação do primeiro preço na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)	Faturamento (R\$)
1	Trastuzumabe (tratamento contra câncer de mama)	Antes de 2005	Mais de 500 milhões
2	Sofosbuvir (tratamento contra a hepatite C)	2015	Mais de 500 milhões
3	Cepa Influenza tipo A (H3N2 e H1N1); Cepa Influenza tipo B (tratamento contra a gripe)	2010	Mais de 500 milhões
4	Adalimumabe (inibidor de necrose tumoral)	2005	Mais de 500 milhões
5	Cloreto de Sódio (fonte de eletrólitos)	Antes de 2005	Mais de 500 milhões
6	Fator VIII de coagulação (controle de hemorragia)	Antes de 2005	Mais de 500 milhões
7	Infliximabe (tratamento para a doença de Crohn)	Antes de 2005	Mais de 500 milhões



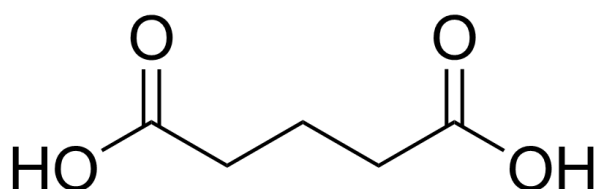
8	Bevacizumabe (tratamento para o câncer de pulmão)	2008	Mais de 500 milhões
9	Etanercepte (medicamento antirreumático)	2005	Mais de 500 milhões
10	Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) (vacina para imunização contra sarampo, caxumba e rubéola)	2009	Mais de 500 milhões
11	Citrato de orfenadrina; cafeína, dipirona monoidratada (remédios analgésicos)	Antes de 2005	Entre 250 milhões e 500 milhões

Fonte: Adaptada do Anuário estatístico do mercado farmacêutico 2016.

#### 2.4. Ácido glutárico

O ácido glutárico (ácido pentanodióico) é um ácido dicarboxílico linear de cinco carbonos. Os cristais de ácido glutárico podem ser incolores ou sólidos brancos. A fórmula estrutural da molécula de ácido glutárico é mostrada na Figura 8.

Figura 7 - Fórmula estrutural da molécula de ácido glutárico.



Fonte: Autor.

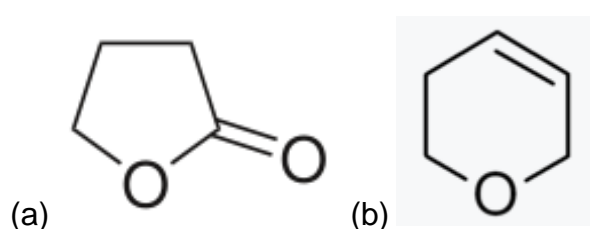
Como o ácido glutárico é um ácido carboxílico, suas reações com as bases, tanto inorgânicas quanto orgânicas, ocorrem de forma que estes doem íons de hidrogênio para a base, formando assim água e um sal. O ácido glutárico é solúvel em água, sendo a sua solubilidade maior ou igual a 100 mg/ml (ADMINISTRATION, 2018).

O ácido glutárico é naturalmente produzido no corpo humano durante o metabolismo de alguns aminoácidos, como a lisina e triptofano. Defeitos nesse metabolismo podem levar a uma desordem chamada aciduria glutárica, onde

subprodutos tóxicos se acumulam e podem causar encefalopatia (MEDICINE, 2018b).

A produção de ácido glutárico pode ser feita através da abertura do anel de butirolactona (Diidrofurano-2(3H)-1) com cianeto de potássio, resultando no sal misto carboxilato-nitrila de potássio, que é hidrolisado ao diácido. Também pode ser produzido por hidrólise, seguida de oxidação de diidropirano (3,4-diidro-2H-pirano) resultando no ácido glutárico (MEDICINE, 2018b). As fórmulas estruturais das moléculas de butirolactona e diidropirano são mostradas na Figura 9.

Figura 8 - Fórmulas estruturais da (a) molécula de butirolactona e (b) da molécula de diidropirano.



Fonte: Autor.

As propriedades do ácido glutárico são dadas na Tabela 3.

Tabela 3 - Propriedades do ácido glutárico.

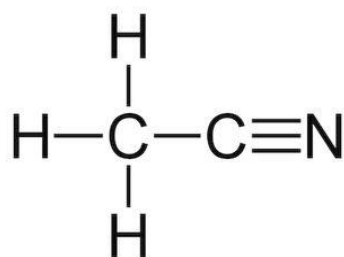
Massa molar (g/mol)	132,12
Massa específica (g/cm <sup>3</sup> )	1,3 ± 0,1
Ponto de fusão (°C)	98
Entalpia de vaporização (kJ/mol)	59,7 ± 6,0

Fonte: Adaptada de Chemistry (2018b).

## 2.5. Acetonitrila

Segundo a classificação de Burger, (1983), a acetonitrila é um solvente aprótico dipolar (contém hidrogênio, mas não doa próton para pontes de hidrogênio) com constante dielétrica relativamente alta. A acetonitrila (etanonitrila) é o composto químico com fórmula CH<sub>3</sub>CN. Em temperatura ambiente a acetonitrila é líquida e incolor. Ela é um subproduto da produção de acrilonitrila. Ela também é um solvente de polaridade média em cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). A fórmula estrutural da molécula de acetonitrila é mostrada na Figura 10.

Figura 9 - Fórmula estrutural da molécula de acetonitrila.



Fonte: Autor

As propriedades químicas da acetonitrila são: alta polaridade, baixo ponto de ebulição e miscibilidade em água. Ela é tóxica, possui um odor semelhante ao éter e produz cianeto de hidrogênio quando é aquecida ou ao reagir com ácidos ou agentes oxidantes. Devido a sua alta constante dielétrica e momento de dipolo ela é um solvente importante para compostos orgânicos e inorgânicos (COSTA, 2014). Na Tabela 4 são mostradas as propriedades da acetonitrila.

Tabela 4 - Propriedades da acetonitrila.

Massa molar(g/mol)	41,05
Massa específica(g/cm <sup>3</sup> )	0,7 ± 0,1
Ponto de ebulição(°C)	63,5 ± 3,0
Entalpia de vaporização(kJ/mol)	29,8 ± 6,0

Fonte: Adaptada de Chemistry (2018c).

## 2.6. Cocristais de cafeína com ácido glutárico

A cafeína e o ácido glutárico podem formar um cocrystal com duas polimorfias diferentes na acetonitrila (SHENG et al., 2016). A forma I possui formato acicular e metaestável, enquanto a forma II possui formato prismático e estável (YU; CHOW; TAN, 2014). O sistema cristalino de cada forma é apresentado por Trask, Samuel Motherwell e Jones (2005) em que a forma I possui um sistema cristalino monoclinico, enquanto a forma II possui um sistema cristalino triclinico.

O diagrama de fases do sistema cafeína – ácido glutárico no solvente acetonitrila é apresentado na literatura pelos trabalhos de Yu, Chow e Tan (2010) e por Lange e Sadowski (2015). Os diagramas apresentados por essas referências estão representados na Figura 11. Apesar de serem qualitativamente semelhantes, os valores da cosolubilidade são diferentes. De

acordo com o diagrama de fases feito por Lange e Sadowski (2015), em 35 °C e com concentração de 1,0 mol de ácido glutárico/kg de solvente, a concentração máxima (solubilidade) de cafeína é de 0,25 mol/kg de solvente, enquanto, segundo o diagrama de fases de Yu, Chow e Tan (2010), com as mesmas condições solubiliza-se aproximadamente 0,3 mol de cafeína/kg de solvente. É interessante notar que o limite para a produção de cocristais a 35°C tem uma grande diferença entre os diagramas: segundo Lange e Sadowski (2015), o limite é de 4,0 mol de ácido glutárico/kg de solvente e 0,5 mol de cafeína/kg de solvente, enquanto o limite para Yu, Chow e Tan (2010) é de 3,0 mol de ácido glutárico/kg de solvente e 0,38 mol de cafeína/kg de solvente. Yu, Chow e Tan (2010) afirmam que uma das grandes dificuldades de se trabalhar com cocrystalização é fazer o diagrama de fases do processo, já que os cocristais podem apresentar polimorfia, sendo algumas destas formas instáveis.

O API da cafeína tende a se transformar em hidrato quando exposto à umidade do ar. A resistência à umidade de seus cocristais com vários coformadores pode ser bastante aprimorada. A forma II é a forma buscada por ser estável e possuir uma notável resistência à hidratação em alta umidade relativa (YU; CHOW; TAN, 2010). Durante a produção de cocristais, a forma II possui uma menor solubilidade do que a forma I, promovendo um maior crescimento da forma II. Deve-se controlar a nucleação durante o processo de fabricação de cocrystal de ácido glutárico com cafeína. Caso o processo chegue no limite da zona metaestável, a forma I pode ser formada (YU; CHOW; TAN, 2014).

Além da maior resistência à hidratação, outra grande vantagem do cocrystal de cafeína com ácido glutárico é a melhora na solubilidade da cafeína, tendo um aumento de aproximadamente 60% (YU; CHOW; TAN, 2014).

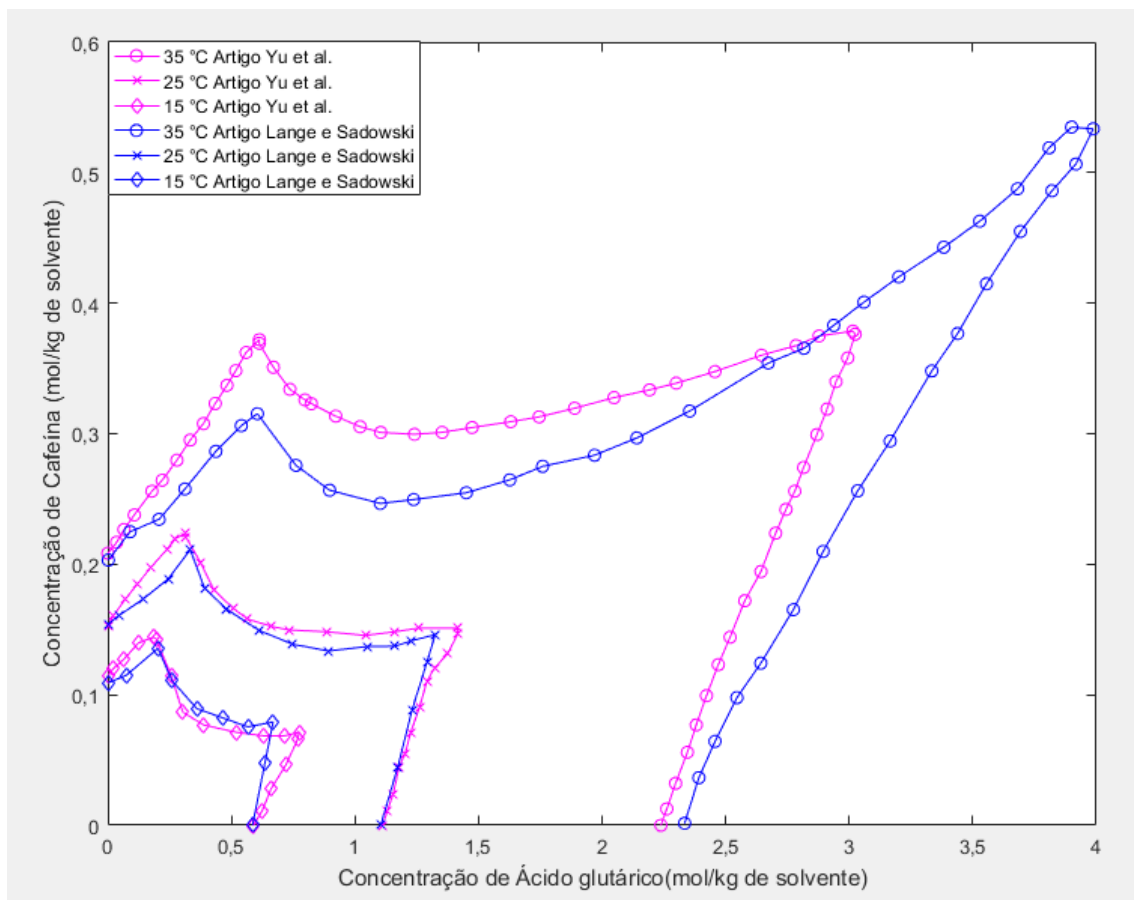
Uma análise térmica entre as duas formas de cocristais feita por Vangala et al. (2016) mostra que a forma I se converte na forma II até a temperatura de 64 °C em acetonitrila, porém, em temperaturas superiores a conversão acontece da forma II para a forma I. A 85 °C, o sistema apresenta apenas cocristais de forma I.

Mukherjee, Rogers e Myerson (2018) utilizam o difratômetro de raios X para diferenciar qual forma foi produzida durante o processo de cocrystalização.

As angulações para a forma I foram de 7° e 10,5°, enquanto a forma II apresenta picos em 8° e 15°.

A moagem, a granulação e a compactação são processos utilizados na indústria farmacêutica para a diminuição de tamanho do cocristal. Esses processos induzem um estresse mecânico, o que pode levar a mudanças na forma sólida. Chow et al. (2017) mostram que a moagem a jato é um método de redução de tamanho mais adequado do que a moagem por moinho de bolas para cocristais de cafeína com ácido glutárico.

Figura 10 - Comparação entre o diagrama de fases de Yu, Chow e Tan (2010) e Lange e Sadowski (2015)



Fonte: Autor.

## 3. Materiais e métodos

### 3.1. Introdução

São descritos neste capítulo os materiais utilizados e a metodologia empregada nos ensaios de cocristalização em batelada por resfriamento com concentrações de entrada diferentes. A parte experimental foi desenvolvida no Departamento de Engenharia Química da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) no Laboratório de Fermentações do Departamento de Engenharia Química. Também é descrita a metodologia utilizada na modelagem e simulação do processo de cocristalização utilizando o Matlab®.

### 3.2. Materiais e métodos referentes ao trabalho experimental

#### 3.2.1. Materiais

O ácido glutárico utilizado nos ensaios de cocristalização era fornecido pela Acros Organics e importado pela SC Química. Estava disponível em frascos de 25g com 99% de pureza. A cafeína utilizada era fornecida pela Sigma-Aldrich e importada pela SC Química, estando disponível um frasco de 100g contendo cafeína em pó pura. O solvente utilizado para os ensaios foi a acetonitrila pura, fornecida pela Honeywell, em frasco de 4 L. Além dos solutos e solvente necessários para que ocorresse a cocristalização, foram utilizados também:

- Água destilada produzida por uma série de destiladores com uma bomba Metgoal – BOR300E de 24 Volts;
- Filtros de papel de 80 g/m<sup>2</sup> com 12,5 cm de diâmetro fabricado pela Unifil;
- Balança digital XS204 da Mettler Toledo;
- Banho termostatizado 12103-20 Cole Parmer;
- Agitador mecânico Merse;
- Termômetro digital 7665 Incoterm;
- Bomba a vácuo 121 Prismatec;
- Reator de vidro de forma cilíndrica encamisado com 100 ml de volume útil;
- Materiais de laboratório: béqueres de diversas graduações, espátula, kitassato, funil, placa de Petri e quarteador de amostras.

### 3.2.2. Equipamentos

#### 3.2.2.1. *ReactIR 45m Mettler Toledo*

O ReactIR 45m, mostrado na Figura 12, consiste em um equipamento para medir o infravermelho médio *in situ*. Ele acompanha o meio em tempo real através do seu sensor, de modo que é possível acompanhar concentração de substâncias (sejam reagentes, produtos, intermediários das reações ou solutos em processos de cristalização, por exemplo) em condições reais. Ele suporta condições de trabalho com altas e baixas temperaturas e altas pressões. Para que o sensor funcione corretamente é necessário que nitrogênio líquido seja introduzido no início da operação e que nitrogênio em forma de gás esteja disponível de forma contínua.

Figura 11 - ReactIR 45m Mettler Toledo.

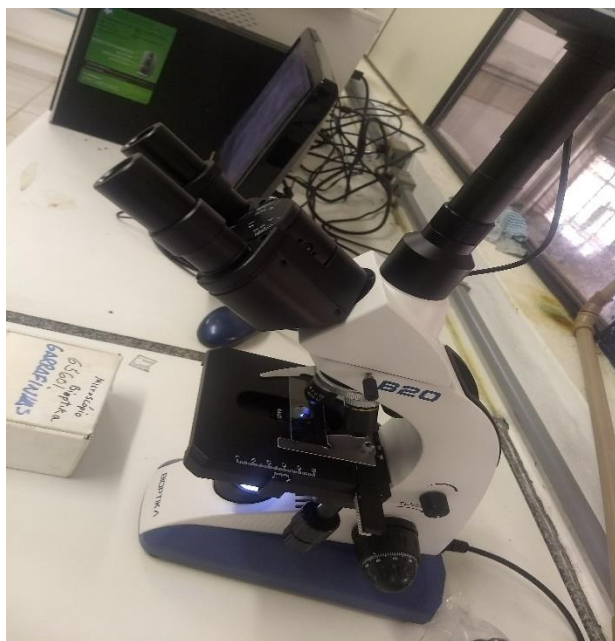


Fonte: Autor.

#### 3.2.2.2. *Microscópio binocular Bioptika B20*

O microscópio óptico utilizado na visualização dos cocristais e cristais é mostrado na Figura 13. As fotos dos cocristais foram feitas pela câmera da Tucsen que vem acoplada ao microscópio e salvas através do aplicativo da Tucsen em computador.

Figura 12 - Microscópio binocular Biotika B20.



Fonte: Autor.

#### *3.2.2.3 Difratômetro Rigaku multiflex 2kW*

O difratômetro utilizado para as medidas de difração de raios X dos cristais formados nos experimentos foi o Difratômetro da Rigaku multiflex, que utiliza uma fonte de 2kW de cobre Kapa Alfa.

#### *3.2.3. Métodos*

##### *3.2.3.1. Determinação da concentração de soluções de cafeína e ácido glutárico*

Para determinar as concentrações de cafeína e ácido glutárico na solução, utilizou-se do ReactIR. Previamente foi determinado qual era o espectro infravermelho de acetonitrila, colocando-se o sensor do equipamento em amostra de solvente puro. Para a cafeína e o ácido glutárico foi determinado o espectro de infravermelho de cada um dos componentes na acetonitrila. O espectro da acetonitrila pura juntamente com os espectros da cafeína com acetonitrila e do ácido glutárico com acetonitrila tornam possível analisar quais são os picos correspondentes de cada componente. A partir da concentração inicial e com os picos de cada composto determinados, foi possível analisar a variação de concentração durante o processo. A Equação 28 permite que se calcule a concentração do soluto ( $C$ ) em um determinado instante do processo se são conhecidos a intensidade do pico ( $I$ ) para o soluto nesse instante, a concentração inicial, a intensidade do pico a ela correspondente, a intensidade do pico escolhido como linha base ( $B$ ) nesse instante e no instante inicial.



$$C_i = \frac{C_0 \cdot (I_i - B_i)}{(I_0 - B_0)} \quad (28)$$

em que  $C$  é a concentração do soluto,  $I$  é a intensidade e  $B$  é a intensidade da linha base.

Para a determinação do espectro de cafeína na acetonitrila foram dissolvidos 1,0025 g de cafeína em 50 g de acetonitrila a 25 °C. Em tal temperatura a solubilidade da cafeína em acetonitrila é de aproximadamente 0,0298 g de cafeína/g de acetonitrila, segundo Yu, Chow e Tan (2010). Como o intuito não era fazer a cristalização desta solução, e sim apenas obter o espectro de infravermelho da solução de cafeína em acetonitrila, não era necessário que nesse teste a solução estivesse supersaturada. Para a determinação do espectro de ácido glutárico foram dissolvidos 3,0015 g de ácido glutárico em 50 g de acetonitrila a 25 °C. A solubilidade de ácido glutárico em acetonitrila 25 °C é aproximadamente 0,1462 g de ácido glutárico/g de acetonitrila, segundo Yu, Chow e Tan (2010).

Apesar do diagrama de fases Yu, Chow e Tan (2010) ser utilizado como base do trabalho, foi feita uma comparação com o diagrama de fases ternário feito por Lange e Sadowski (2015), para verificar se há variações na cosolubilidade do cocrystal.

A escolha do ponto da linha base foi feita a partir de pontos onde a intensidade mostrava-se constante. Assim a variação da temperatura ocorrida no ensaio pode ser corrigida através da diferença da intensidade do pico analisado com o ponto da linha base. A intensidade escolhida para a linha base foi de 2479,89  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 3.2.3.2. Ensaio de cocrystalização

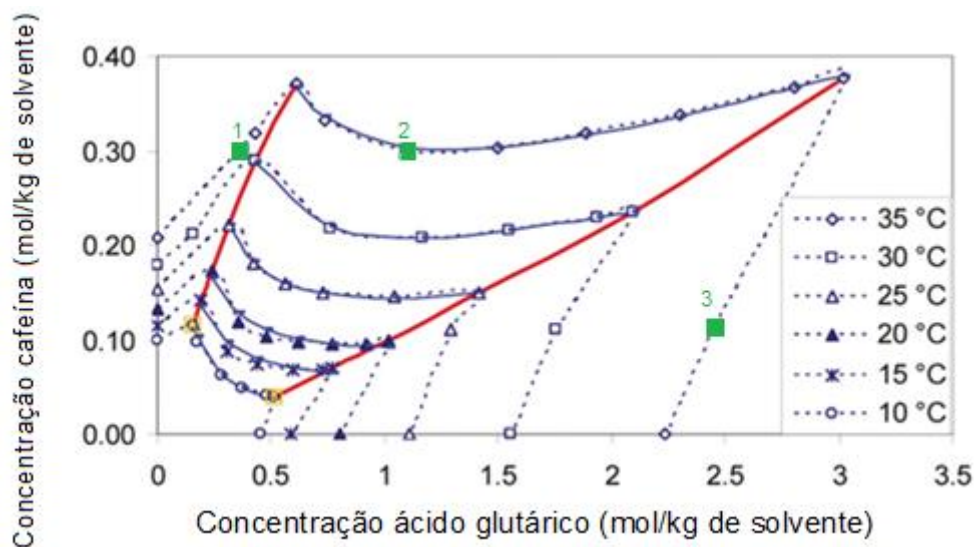
Para o início do ensaio de cocrystalização era necessário que o ReactIR fosse calibrado para evitar erros e ruídos na leitura. O reator era ligado, juntamente com o banho termostático para o aquecimento e resfriamento da solução. Um termômetro digital era colocado dentro do reator para medir a temperatura da solução e era necessária a presença de um agitador mecânico para que a dissolução ocorresse com maior facilidade.

O procedimento foi realizado em três concentrações iniciais diferentes de ácido glutárico e cafeína a saber, respectivamente, 0,33 mol/kg e 0,29 mol/kg, 1,2 mol/kg e 0,3 mol/kg, 2,45 mol/kg e 0,11 mol/kg. Utilizou-se 50 g de solvente

em cada ensaio. As concentrações iniciais utilizadas foram escolhidas utilizando o diagrama de fases de Yu, Chow e Tan (2010) e suas localizações no diagrama de fases podem ser vistas na Figura 14 pelos quadrados verdes (1, 2 e 3). O diagrama de fases de Yu, Chow e Tan (2010) foi escolhido para a representação gráfica por apresentar uma quantidade maior de dados do que o de Lange e Sadowski (2015). O ponto 1 é localizado na região onde apenas a cafeína é supersaturada, ou seja, nesta região será favorável a formação de apenas cristais puros de cafeína e, caso o processo atingisse a linha eutética, poderiam ser produzidos também cocrystalais. O ponto 2 é localizado na região favorável para a produção de apenas cocrystalais. Caso o processo avançasse de modo a alcançar a linha eutética, poderiam ser produzidos cristais puros de ácido glutárico além dos cocrystalais de cafeína e ácido glutárico. O ponto 3 é localizado na região favorável para a produção de cristais puros de ácido glutárico. Ao se atingir a linha eutética poderiam ser produzidos, assim como no ponto 2, cristais puros de ácido glutárico e cocrystalais. O resfriamento ocorreu de 35 °C até 10 °C com a taxa de 0,65 °C/min. Foram realizados nove ensaios com as mencionadas concentrações iniciais, sendo que para cada concentração inicial foram realizados três ensaios, um sem semente, um com semente de cafeína (0,1 g de cristal de cafeína/50 g de solvente quando a temperatura era de 35 °C) e um com semente de ácido glutárico (0,1 g de cristal de ácido glutárico/50 g de solvente quando a temperatura era de 35 °C). Foi monitorada a temperatura durante todo o procedimento e a medição dos infravermelhos médios foram feitas *online*.

Após os ensaios de cocrystalização, retirou-se o reator do sistema, que era constituído pelo ReactIR, pelo banho termostático, pelo agitador e pelo termômetro, e através de um sistema constituído por um kitassato, uma bomba de vácuo, um filtro fechado de cerâmica e com um papel filtro, a suspensão foi filtrada e então foram coletados os cristais, A massa de cristal retida no papel de filtro foi colocada em uma placa de Petri e deixada para secar à temperatura ambiente, por um período de 24 h.

Figura 13 - Concentrações iniciais dos experimentos.



Fonte: Autor.

### 3.2.3.3. Determinação da supersaturação dos componentes

Para a determinação da supersaturação foram utilizados os dados de concentração, calculados a partir do item 3.2.3.1, e os dados do diagrama de fases apresentado por Yu, Chow e Tan (2010). O diagrama de fases foi utilizado para identificar a linha eutética. Com os dados das linhas eutéticas foi possível calcular a supersaturação de cada componente do processo (cafeína, ácido glutárico e cocrystal) através da equação 1.

$$\Delta C = C - c^* \quad (1)$$

em que C é a concentração em um determinado instante do componente e  $c^*$  é a concentração da linha eutética para a mesma temperatura da solução.

### 3.2.3.4. Análise óptica dos cristais

Depois do período de 24 h, os cristais foram observados através do microscópio óptico e foi feita uma análise de imagem dos mesmos. Essa análise constituía em determinar visualmente, através do microscópio, se havia a formação de cocrystal, ao se comparar a morfologia dos cristais puros com os cristais formados depois dos ensaios de cocrystalização. Também foram comparados o aspecto e o tamanho dos cristais formados depois dos ensaios de cocrystalização com aquelas dos cristais puros de cafeína e de ácido glutárico.

### 3.2.3.5. Análise de difração de raio-x (DRX)

A análise de DRX consiste em obter um difratograma por meio da interação da radiação eletromagnética de raios X e a matéria e envolve a

análise da diferença no caminho percorrido pelos raios difratados por diferentes planos adjacentes da estrutura cristalina. Para fazer a quantificação das fases a partir da difração de raios X, a intensidade dos picos do difratograma é o principal fator. Estes picos, além de guardarem uma relação característica da estrutura cristalina de cada fase, refletem suas proporções na amostra (CALLISTER JR., 2002). As medidas de difração de raios X entre as faixas de 5° até 60° com a velocidade de varredura de 0,04°, foram realizadas na Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), com o intuito de comprovar se ocorre a formação de cocristais de ácido glutárico com cafeína.

Os dados de DRX foram normalizados de 0 a 100%, dividindo os dados de cada amostra por seu máximo e multiplicando por 100. A normalização dos dados foi necessária para uma melhor visualização do difratograma. Os difratogramas das amostras dos cristais produzidos foram então comparados com os dados de DRX de Yu, Chow e Tan (2010) e Trask, Samuel Motherwell e Jones (2004). Foi comparada também a diferença nos picos de DRX de cada ensaio trabalhado. Para o entendimento de como se forma o cocrystal, foi feito também DRX de uma mistura mecânica de cafeína com ácido glutárico.

### 3.3. Materiais e métodos de modelagem e simulação

#### 3.3.1. Modelo

Como dito no capítulo 2, para modelar completamente um processo de cristalização, são necessários os balanços de massa e energia e uma descrição da distribuição do tamanho do cristal (balanço populacional). Na modelagem, pode-se tratar o sistema como se fosse formado por solvente e soluto único, como na cristalização de componentes únicos Yu; Chow; Tan (2014). Isso significa dizer que as moléculas dos compostos que compõem o cocrystal deixam a solução para se incorporar a superfícies cristalinas na proporção estequiométrica em que estão presentes no cocrystal, ou seja, a quantidade de matéria dos solutos diminuem igualmente pelo tempo, em que o soluto com a menor concentração é o soluto limitante. Dessa forma, o balanço de massa pode ser tratado contabilizando a concentração do soluto misto, que é identificado pelas substâncias que compõem o cocrystal e na proporção estequiométrica do cocrystal.

Cinco fatores de processo, incluindo perfil de resfriamento, carga de sementes, temperatura de semeadura, distribuição de tamanho de partícula de semente e concentração inicial, podem ser contabilizados pelo conjunto de equações diferenciais (28) – (30), que descrevem dinâmicas de supersaturação em modo batelada (YU; CHOW; TAN, 2014).

$$\frac{d(m_{\text{solvente}}C)}{dt} + \frac{dm_T}{dt} = 0 \quad (29)$$

$$\frac{d\mu_j}{dt} = j \cdot G \cdot \mu_{j-1} + B \cdot L_0^j, j = 0, 1, 2, 3 \quad (30)$$

$$\frac{dT}{dt} = p(t) \quad (31)$$

A Equação (29) representa o balanço de massa entre a fase líquida e a fase sólida, sendo  $t$  o tempo,  $m_T$  a massa sólida na lama,  $C$  a concentração de soluto com dimensão definida como massa de soluto por massa de solvente e  $m_{\text{solvente}}$  é a massa do solvente. No processo modelado, cafeína e ácido glutárico possuem estequiometria 1:1 no cocrystal e a concentração de cada um desses compostos diminui igualmente ao longo do tempo. Esse fato faz com que a linha de operação do processo de cocrystalização, representada em um diagrama de fases, seja uma reta, com inclinação determinada pela estequiometria observada no cocrystal (YU et al., 2011).

A Equação (30) representa o balanço populacional, descrito através do método dos momentos, em que,  $\mu_j$  representa o  $j$ -ésimo momento da DTP e  $L_0$  representa o tamanho do núcleo.

A Equação (31) descreve o perfil de temperatura para a cristalização por resfriamento.  $T$  é a temperatura da lama, enquanto  $p(t)$  é a função de resfriamento.

O momento 3 ( $\mu_3$ ) é relacionado com a massa sólida na solução. Essa relação é mostrada na Equação (32).

$$m_T = \rho_c k_V \mu_3 \quad (32)$$

em que  $\rho_c$  representa a massa específica do cristal, que é igual a 1486 kg/m<sup>3</sup>,  $k_V$  representa o fator de forma volumétrico e vale 0,40003.

As taxas de crescimento do cristal e de nucleação são expressas empiricamente, respectivamente, pelas Equações (15) e (18).

$$G = k_g \Delta c^g \quad (15)$$

$$B = k_n \Delta c^n \quad (18)$$

Nas Equações (15) e (18),  $\Delta c$  é a supersaturação, definida como a diferença entre a concentração atual e a concentração de equilíbrio.

A curva de solubilidade do cocrystal de cafeína e ácido glutárico na acetoneitrila é determinada pela Equação (33) (YU; CHOW; TAN, 2014).

$$c^* = 0,068 \exp(0,0777T) \quad (33)$$

em que  $c^*$  é a concentração do complexo cafeína-ácido glutárico em solução.

Através das constantes de dissociação apresentadas por Yu, Chow e Tan (2010) a concentração ( $c^*$ ) deve ser inferior à concentração total. As considerações de mistura ideal, taxa de crescimento do cristal independentemente do tamanho, inexistência de aglomeração ou quebra de cristais, e fator de forma em volume uniforme foram feitas. A hipótese de mistura ideal é necessária para que não haja gradientes de concentração dentro do cristalizador (ou seja, a concentração não é função do espaço, apenas é função do tempo).

#### 3.3.1.1. Modelo desprezando a taxa de nucleação

O modelo descrito no item anterior, mas com a consideração adicional de que a taxa de nucleação era desprezível, foi trabalhado por Yu, Chow e Tan (2014), levando à Equação (34). Naquele trabalho, os autores trabalharam com pequenas supersaturações, de modo que a consideração era aceitável. Os parâmetros para a taxa de crescimento ajustados por Yu, Chow e Tan (2014) foram usados como referência para o desenvolvimento do presente trabalho.

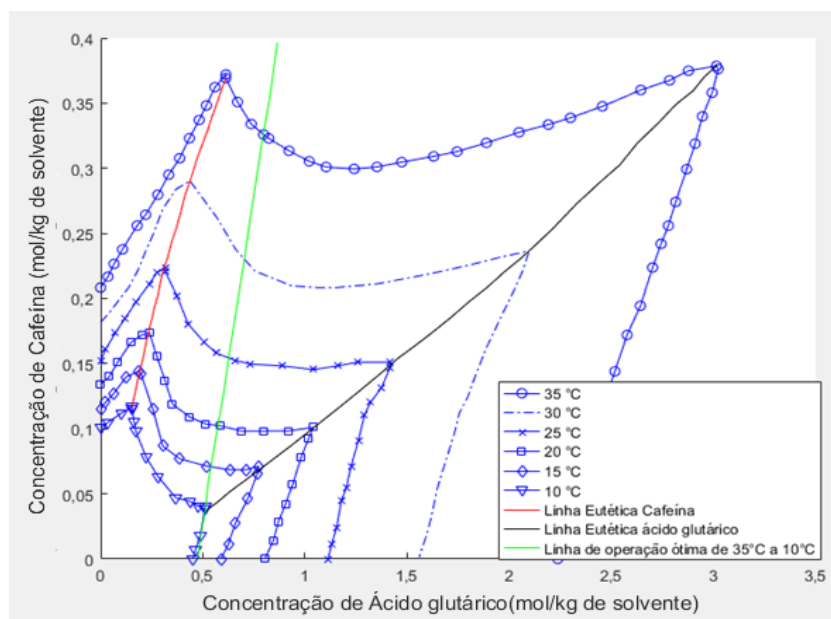
$$\frac{d\mu_j}{dt} = j \cdot G \cdot \mu_{j-1}, j = 0, 1, 2, 3 \quad (34)$$

#### 3.3.2. Metodologia para a simulação do processo de cocrystalização

A simulação do processo de cocrystalização por meio de resfriamento foi realizada em MATLAB®. O modelo desenvolvido incluía as informações das linhas eutéicas, a partir de um diagrama de fases realizado por Yu, Chow e Tan (2010). O resfriamento imposto para verificação da qualidade do modelo foi uma queda linear de temperatura de 34°C até 10°C, em 120 min de batelada, pois esse foi o perfil de resfriamento do experimento realizado por Yu, Chow e Tan (2010, 2014). A taxa de resfriamento pode ser alterada no modelo para comparações, porém sem testes experimentais não há garantia de que não ocorra a formação indesejável de cocrystal de forma metaestável. A concentração inicial do processo foi de 0,1432 g de solutos/g de solvente,

sendo 0,3294 mol de cafeína/kg de solvente e 0,6000 mol de ácido glutárico/kg solvente. É necessário colocar ácido glutárico em excesso, para que o processo ocorra dentro de uma região que produza apenas cocristais. Na Figura 15 é mostrada, dentro do diagrama de fases de cafeína e ácido glutárico, a região para a produção de apenas cocristais entre as temperaturas de 35 °C a 10 °C, sendo delimitada pela linha verde (linha ótima de operação para resfriamento até 10°C) e a linha vermelha (linha eutética da cafeína). A massa do solvente foi de 383,8 g. Como a estequiometria da cocrystalização é 1:1, o soluto com menor concentração será o soluto limitante. A partir desta concentração é obtida a concentração inicial de solutos em proporção estequiométrica utilizada no processo, que foi de 0,1075 g de solutos/g de solvente. A massa de solutos passível de cocrystalizar é obtida pela multiplicação desse último valor pela massa do solvente. A simulação do processo contou com uma sementeira no começo para que houvesse um controle da supersaturação, além de um controle da nucleação. A sementeira foi feita com uma fração mássica de 5,6 % de massa de cocrystal em relação à massa total. A sementeira feita com uma fração mássica menor que 3,0 % acaba gerando a forma metaestável do cocrystal (YU; CHOW; TAN, 2014).

Figura 14 - Região de operação ótima para a produção de cocrystal de cafeína e ácido glutárico de 35°C a 10 °C, delimitada pela linha de operação ótima de 35°C a 10 °C e a linha eutética cafeína.



Fonte: Autor.

3.3.2.1. *Estimação dos parâmetros de nucleação*

Os parâmetros da taxa de nucleação  $k_n$  e  $n$  foram estimados neste trabalho utilizando os dados experimentais de Yu, Chow e Tan (2014), enquanto os valores dos parâmetros para a taxa de crescimento,  $k_g$  e  $g$ , foram os estimados por Yu, Chow e Tan (2014). É importante mencionar que, uma vez que os experimentos reportados na literatura foram feitos com semeadura e com baixa taxa de resfriamento, não se observou experimentalmente a nucleação de cristais, de modo que este trabalho inclui o mecanismo de nucleação na modelagem, mas os parâmetros a ela relacionados foram estimados, pela minimização da soma do quadrado dos desvios entre a concentração experimental e a concentração prevista pelo modelo ao longo do tempo. Para essa minimização, utilizou-se o *solver* do software Microsoft Excel®, de modo a tornar desprezível o efeito da nucleação quando as condições experimentais reportadas na literatura são utilizadas na simulação.

3.3.2.2. *Variação na concentração inicial*

Após validação do modelo com os dados experimentais, foi feita outra corrida (simulação do modelo) utilizando os mesmos dados de entrada, à exceção da concentração inicial de ácido glutárico, que assumiu o valor de 2,4000 mol/kg. Essa mudança foi feita para que a segunda corrida se encontrasse fora da região de operação ótima entre as temperaturas de 34°C a 10°C. Esta nova região de operação pode ser percebida utilizando a Figura 15. Uma comparação das duas corridas foi feita em seguida através do rendimento do processo, que é definido pela Equação (35).

$$\text{Rendimento (\%)} = \left( \frac{\text{Massa obtida de cocrystal}}{\text{Massa passível de cocrystalizar}} \cdot 100 \right) \quad (35)$$

3.3.2.3. *Variação na semeadura*

Aqui fez-se outra corrida e utilizou-se os mesmos dados de entrada da literatura Yu; Chow e Tan (2014), à exceção da semeadura, que passou a não existir nessa terceira corrida do modelo. Essa mudança foi feita para o entendimento da influência semeadura durante o processo. É importante destacar, entretanto, que os resultados são função dos parâmetros da taxa de nucleação. Caso os valores ajustados por tentativa e erro (vide item 3.2.1) não reflitam a realidade, os resultados obtidos com essa simulação podem ser irreais.



*3.3.2.4. Variação na taxa de resfriamento*

Na quarta e última corrida do modelo, fez-se a temperatura variar exponencialmente, desde 34 °C até 10 °C, segundo a Equação (36), mantendo também os mesmos dados de entrada da literatura de Yu; Chow e Tan (2014), mudando apenas a taxa de resfriamento. Essa mudança foi feita para o entendimento da influência desse parâmetro operacional no processo de cocristalização. Entretanto, as mesmas observações feitas no item anterior concernentes a incertezas dos parâmetros da taxa de nucleação são válidas de serem feitas aqui.

$$T = 38,3 \cdot \exp\left(\frac{t}{t+1}\right) - 4,3 \quad (36)$$

## 4. Resultados e Discussão

### 4.1. Introdução

Este capítulo apresenta os resultados da determinação da concentração experimental ao longo do tempo. A partir da concentração foi analisado o caminho seguido pelo sistema em regiões diferentes do diagrama de fases e como a concentração diminui ao longo do tempo para cada soluto nestas regiões. São apresentados também os resultados das análises óptica e de difração de raios X dos cristais produzidos nos ensaios iniciados nas regiões dos pontos 1,2 e 3, identificados na Figura 14. Os ensaios foram nomeados, conforme a utilização de semente, como (A) para ensaios sem semente, (B) para aqueles que utilizaram semente de cafeína e (C) para aqueles que tiveram semente de ácido. A partir dos resultados foi analisado se ocorreu a formação de cocristais em cada região. Para uma visualização em escala real dos cristais produzidos, as fotos dos cristais produzidos e analisados aqui são apresentadas no apêndice A. Na segunda parte deste capítulo são apresentados os resultados das simulações realizadas usando a modelagem do processo de cocrystalização de cafeína com ácido glutárico com o diagrama de fases de Yu, Chow e Tan (2010).

### 4.2. Resultados dos métodos experimentais

Pelas metodologias descritas no item 3.2.3. do Capítulo 3, foram determinados os espectros de infravermelho de cada componente para descrever a concentração ao longo do tempo. Ademais, foram feitas fotos e difração de raios X dos cristais produzidos em cada ensaio.

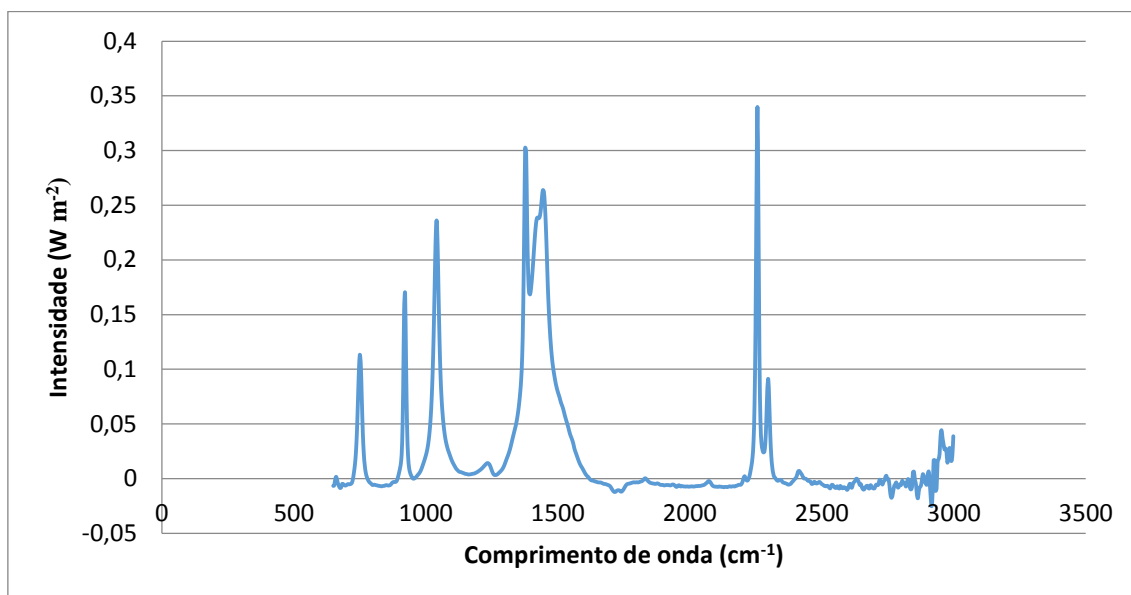
#### 4.2.1. Caracterização dos componentes utilizados na cocrystalização

Neste tópico é apresentada a caracterização utilizada como referência para as análises dos métodos experimentais. São apresentados os espectros de infravermelho dos componentes puros com acetonitrila, as fotos dos cristais puros de cada soluto e a análise de DRX dos cocristais de cafeína com ácido glutárico da literatura.

##### 4.2.1.1. Espectros de infravermelho

O espectro de infravermelho (IV) da acetonitrila pura é mostrado na Figura 16.

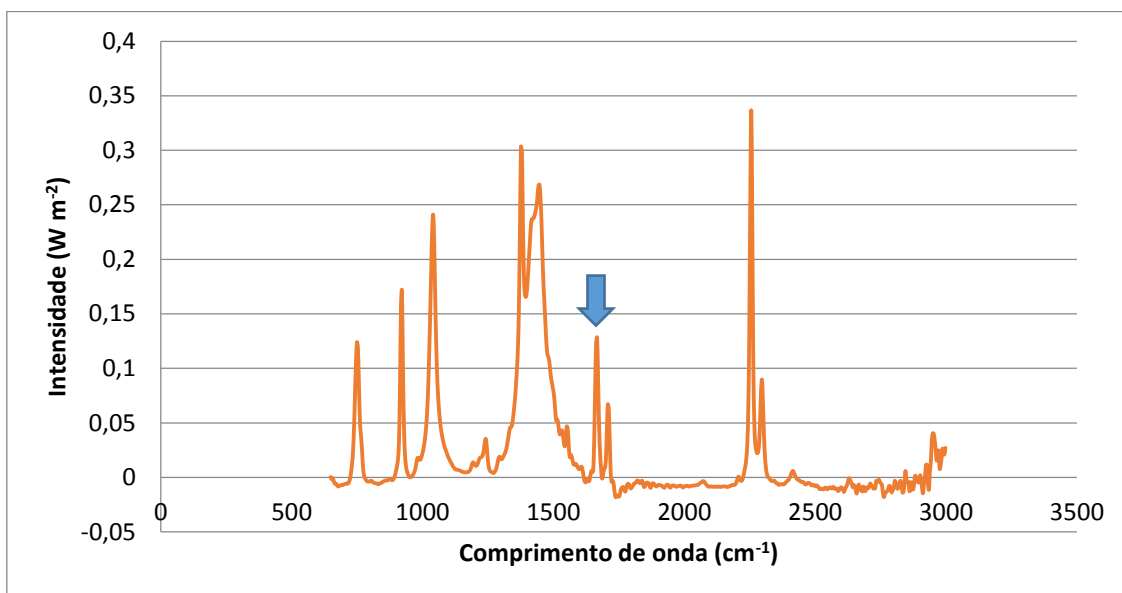
Figura 15 - Espectro de infravermelho da acetonitrila.



Fonte: Autor.

Utilizando a concentração descrita no item 3.2.3.1. (1,0025 g de cafeína em 50 g de acetonitrila) do Capítulo 3, o espectro de IV da cafeína na acetonitrila é mostrado na Figura 17.

Figura 16 - Espectro de infravermelho da cafeína na acetonitrila.

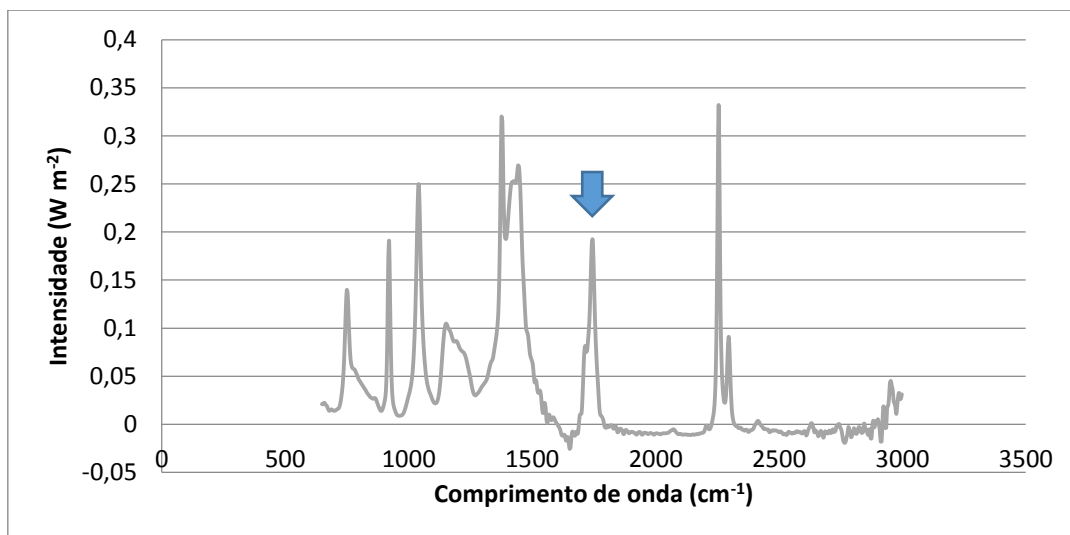


Fonte: Autor.

Comparando os espectros de IV da acetonitrila pura e da cafeína na acetonitrila, foi possível determinar o pico da cafeína. O pico da cafeína encontra-se em  $1666\text{ cm}^{-1}$  e é indicado pela flecha azul na Figura 17.

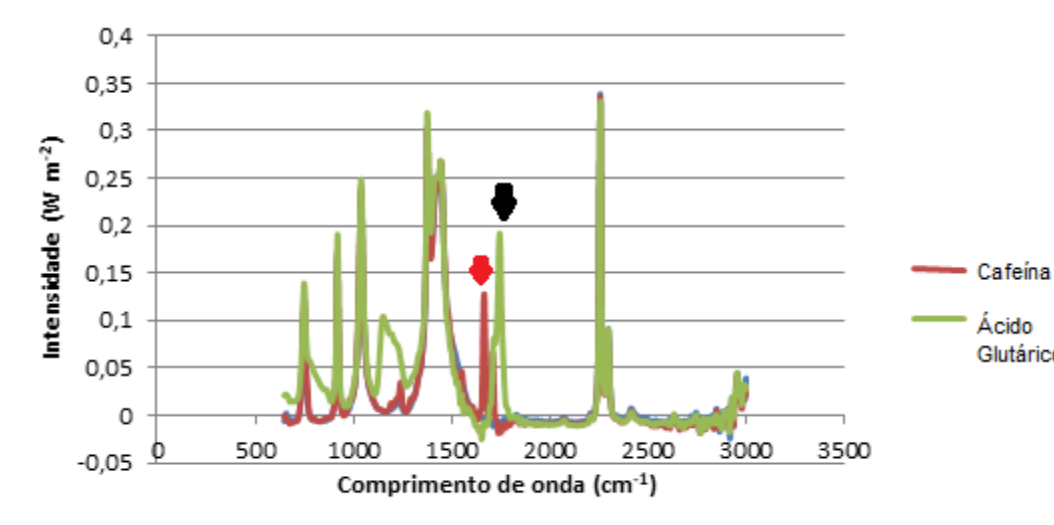
Seguindo a concentração descrita no item 3.2.3.1. (3,0015 g de ácido glutárico em 50 g de acetonitrila) do Capítulo 3, o espectro de IV do ácido glutárico na acetonitrila é mostrado na Figura 18.

Figura 17 - Espectro de infravermelho do ácido glutárico na acetonitrila.



Fonte: Autor.

Figura 18 - Espectro de infravermelho do ácido glutárico na acetonitrila e da cafeína na acetonitrila.



Fonte: Autor.

Comparando os espectros de IV da acetonitrila pura e do ácido glutárico na acetonitrila foi possível determinar o pico do ácido glutárico. O pico do ácido glutárico encontra-se em  $1745\text{ cm}^{-1}$  e é indicado pela flecha azul na Figura 18.

Na Figura 19 é possível visualizar os espectros apresentados nas Figuras 17 e 16 juntos em uma mesma figura. A seta vermelha indica o pico da cafeína, enquanto a seta preta indica o pico do ácido glutárico. Como os dois

picos se diferem é possível analisar a concentração ao longo do tempo com eles. O mesmo método também foi utilizado por Du et al. (2017), que mediram, com o auxílio do espectro de infravermelho, a concentração dos ésteres dos ácidos graxos presentes no biodiesel que podem formar cocrystal.

#### 4.2.1.2. Cristais Puros

A foto do cristal puro de cafeína (tal qual como recebido do fornecedor) com um aumento de 400 vezes (400x) é mostrada na Figura 20. Pela análise óptica é possível identificar que o cristal da cafeína tem o formato acicular. Não se tem informação, entretanto, a respeito de como esse cristal foi formado (por exemplo, não se tem informação de qual foi o solvente utilizado).

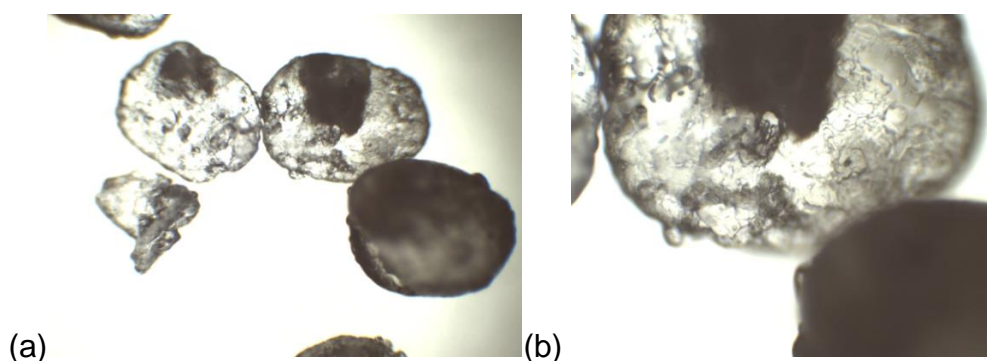
Figura 19 - Cristal de Cafeína com um aumento de 400x.



Fonte: Autor.

As fotos do cristal puro de ácido glutárico com um aumento de 100x e 400x são mostradas na Figura 21. O formato real do cristal de ácido glutárico não pode ser identificado, já que as fotos indicam que ele passou por abrasão, que o tornou esferoidal. As regiões escuras da Figura 21 são causadas pela iluminação utilizada quando as fotos no microscópio óptico foram tiradas e não correspondem a aglomerações do cristal.

Figura 20 - (a) Monocristal de ácido glutárico com aumento de 100x; (b) Monocristal de ácido glutárico com aumento de 400x.

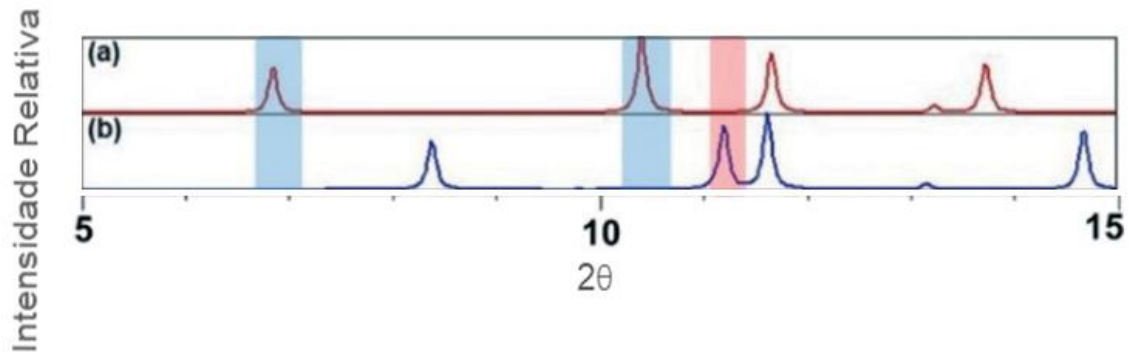


Fonte: Autor.

4.2.1.3. Difração de raios X dos cocrystalos de cafeína com ácido glutárico obtidos da literatura

São apresentados nas Figuras 22 e 23 os difratogramas utilizados.

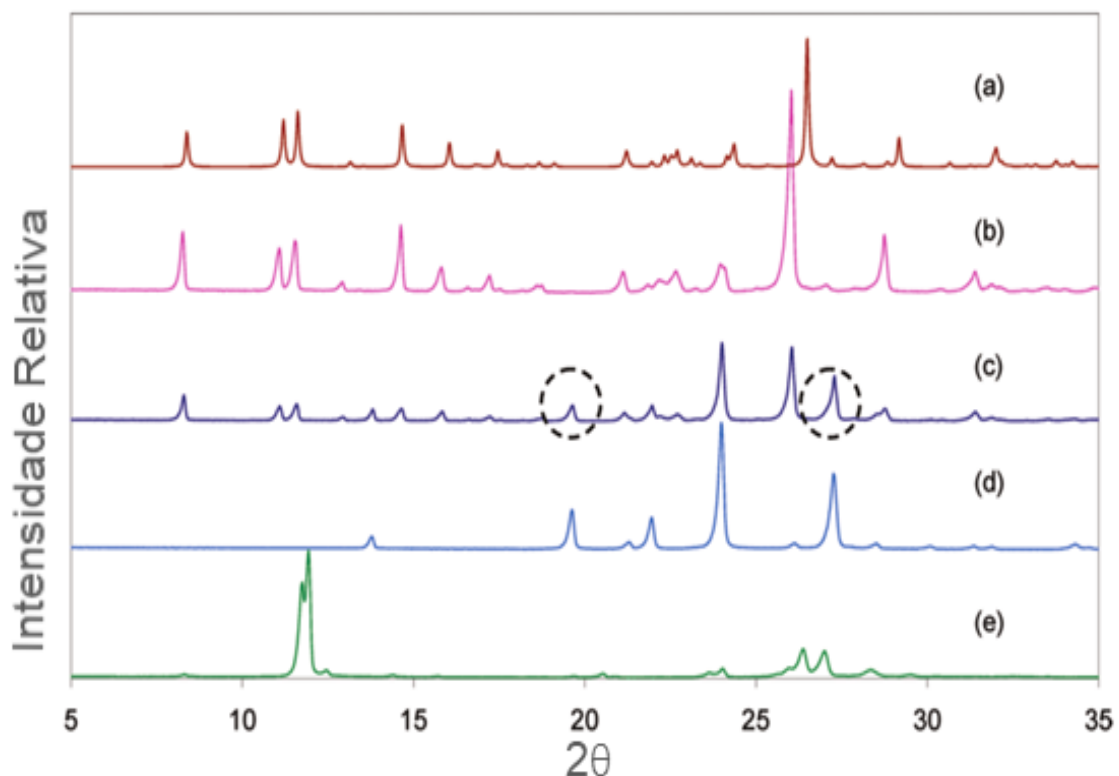
Figura 21 - Difratogramas de raios X apresentados por Mukherjee, Rogers e Myerson (2018). (a) Picos para a forma I do cocrystal (b) Picos para a forma II do cocrystal



Fonte: Adaptado de Mukherjee, Rogers e Myerson (2018).

Figura 22 - Difratogramas de raios X apresentados por Yu, Chow e Tan (2010).

Cada letra representa o DRX de cada produto, sendo, (a) simulação feita no software Mercury 2.3 para o DRX de cocrystal da cafeína com ácido glutárico na forma estável (Forma II), (b) produto na região favorável para a cocrystalização, (c) produto na mesma região do ensaio iniciado no ponto 2 da Figura 14, onde os picos de contaminação de ácido glutárico são circulado na Figura, (d) ácido glutárico e (e) cafeína.



Fonte: Adaptado de Yu, Chow e Tan (2010).

Os difratogramas apresentados por Yu, Chow e Tan (2010) que são usados como base para a comparação dos cristais produzidos nos ensaios com concentrações iniciais correspondentes aos pontos 1, 2 e 3 são mostrados na Figura 23. Pode ser visto que a Figura 23 (b) tem todos os principais picos característicos presentes na Figura 23 (a), exceto que o padrão simulado exibe um desvio de pico perceptível em valores acima de  $25^\circ$ . Trask, Samuel Motherwell e Jones (2005) observaram uma mudança de pico semelhante para o cocrystal ácido glutárico-cafeína e explicou que era um resultado da contração da rede cristalina em baixa temperatura usada para a coleta de dados de difração de raios X (DRX). Na Figura 22 são apresentados os difratogramas feitos por Mukherjee, Rogers e Myerson (2018), em que é mostrada a diferença entre os ângulos do cocrystal da forma I (metaestável) e da forma II (estável).

#### 4.2.2. Resultados dos métodos experimentais dos ensaios com concentrações iniciais equivalentes ao Ponto 1

Será utilizada neste tópico a Figura 14 para a numeração e localização das concentrações iniciais dos solutos utilizados nos ensaios. A caracterização mostrada no item foi utilizada para a descrição dos cristais formados nos ensaios iniciados no ponto 1.

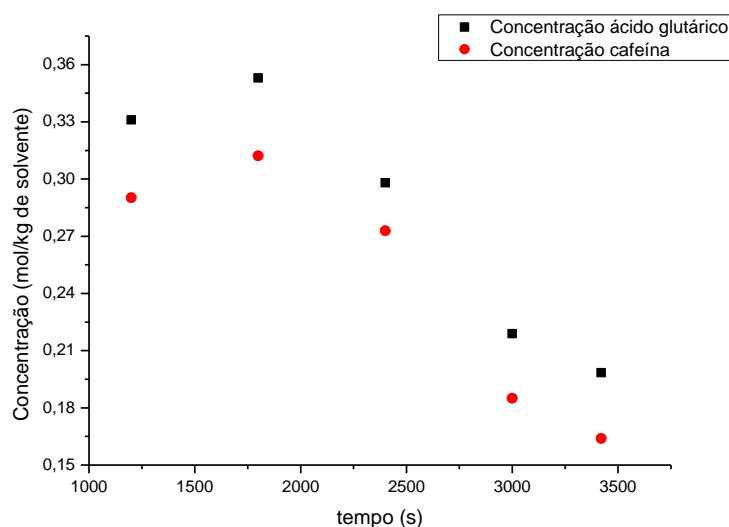
##### 4.2.2.1 *Ensaio iniciado no Ponto 1 sem sementeira (A)*

Através da Equação (28) foi calculada a concentração ao longo do tempo. A concentração inicial é de  $0,33 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$  de ácido glutárico e  $0,29 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$  de cafeína. A evolução da concentração de cada um dos solutos na solução ao longo do tempo no ensaio iniciado no ponto 1 sem sementeira é mostrada na Figura 24. O tempo total da corrida foi de 37 minutos. O caminho seguido pelo processo ao longo do tempo no diagrama de fases de Yu, Chow e Tan (2010) é mostrado na Figura 25. Era previsto que o sistema atingisse a linha eutética da cafeína, apesar da Figura 25 mostrar que o sistema aparentemente não alcançou a linha eutética. Segundo a Figura 24, primeiramente, ocorreu um aumento da concentração tanto da cafeína quanto de ácido glutárico, o que pode indicar que, mesmo com a solução translúcida, os solutos ainda não estavam totalmente dissolvidos no início do ensaio e posteriormente, houve uma diminuição da concentração de ácido glutárico e de cafeína na mesma proporção o que sugere que pode ter ocorrido a formação de cocrystal de cafeína com ácido glutárico, ou seja pode ter sido

alcançada a linha eutética. Como a linha eutética no diagrama de fases de Lange e Sadowski (2015) está mais à direita, caso ele fosse escolhido para a demonstração gráfica, o sistema também não teria alcançado a linha eutética. Como segundo ambos os diagramas de fase não seria termodinamicamente possível se obter cocrystal na região trabalhada no ensaio, os resultados sugerem que talvez haja um erro na medida da concentração inicial, já que eram trabalhadas pequenas quantidades de cafeína e ácido glutárico. Outra hipótese que poderia explicar os resultados obtidos seria um pequeno desvio no diagrama de fases para a localização da linha eutética da cafeína (ela estaria, em realidade, mais à esquerda).

Na Figura 26 é mostrada a evolução da supersaturação de cada componente em relação à cosolubilidade do sistema. A Figura 26 mostra que o ácido glutárico não está supersaturado, o que não deveria promover a cristalização do cristal puro de ácido glutárico e que a cafeína está próxima a linha de supersaturação, o que indica uma proximidade com a linha eutética. Outro indício de alcance da linha eutética é o aumento da supersaturação do ácido glutárico, ao alcançar a linha eutética, a concentração de ácido glutárico começa a diminuir provocada pela formação de cocristsais e com isso ocorre a diminuição da supersaturação do ácido glutárico, segundo a Equação 1 utilizada na metodologia para o cálculo da supersaturação.

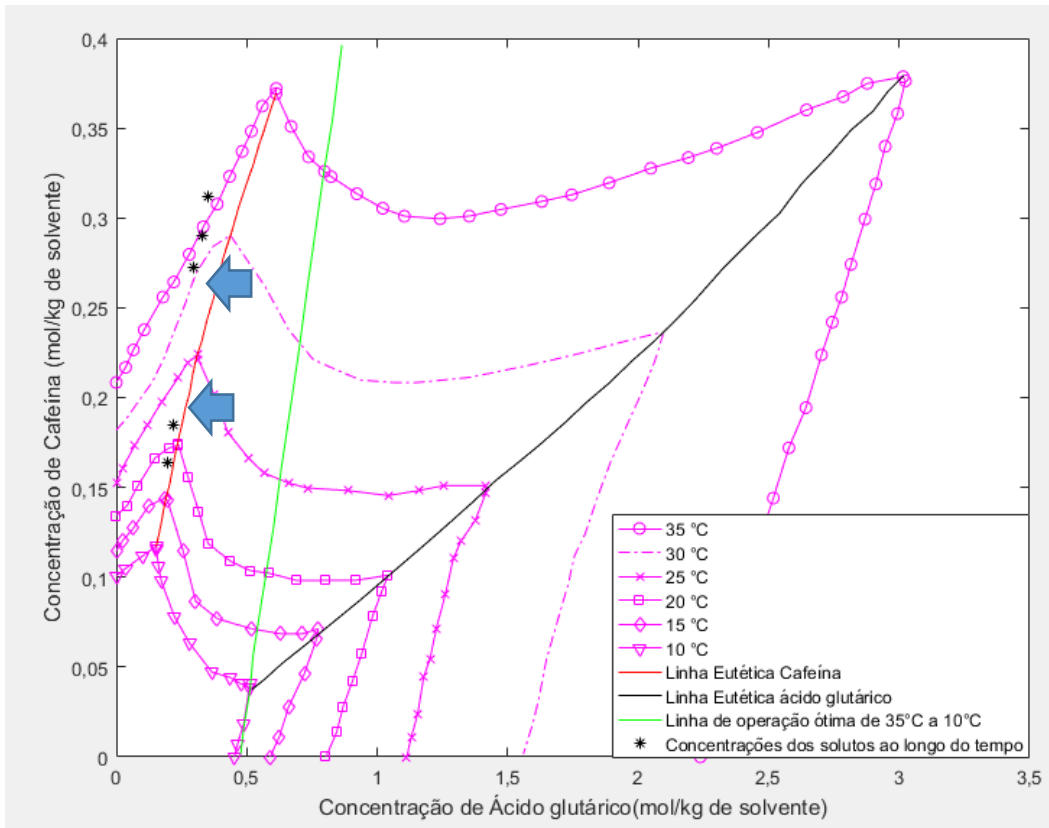
Figura 23 - Concentrações ao longo do tempo no ensaio iniciado no Ponto 1 sem sementeira.



Fonte: Autor.



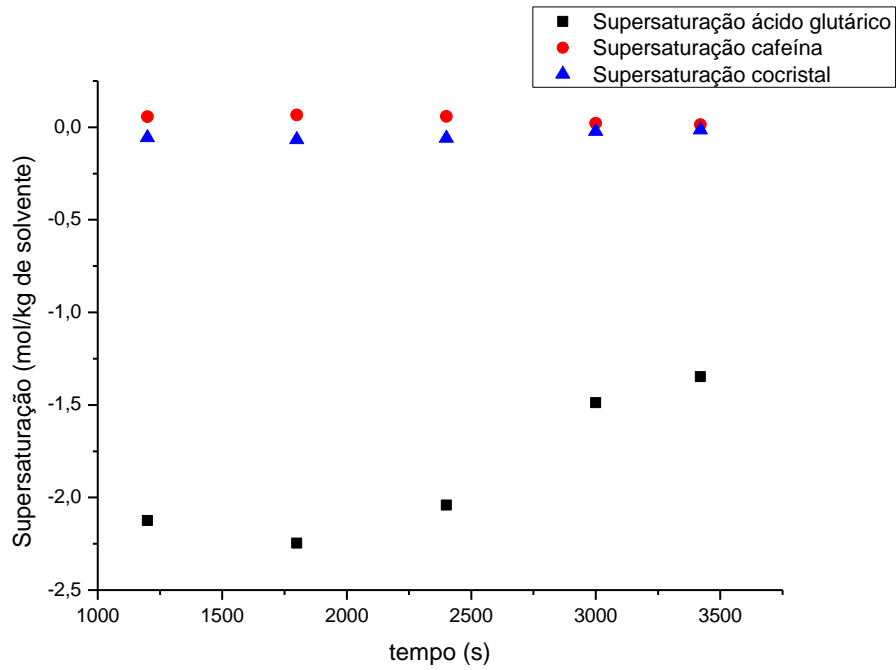
Figura 24 - Evolução das concentrações de ácido glutárico e cafeína ao longo do tempo no ensaio iniciado no ponto 1 sem sementeira. As setas azuis indicam os pontos em que pode ter ocorrido a nucleação.



Fonte: Autor

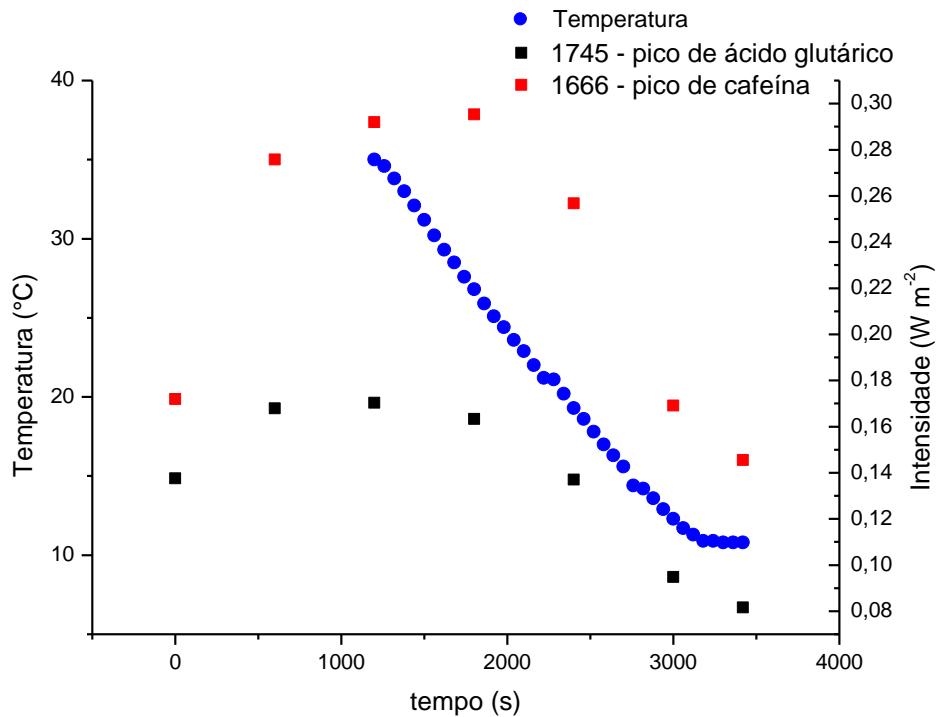
A Figura 27 mostra a evolução da intensidade dos picos de cafeína e ácido glutárico ao longo de todo o processo, desde a dissolução dos solutos no solvente até o final do processo, a 10 °C. É mostrada também a evolução da temperatura do sistema. O aumento da intensidade dos picos no começo do processo mostra a dissolução dos solutos no solvente e a diminuição da mesma demonstra que o soluto está retornando para o estado sólido, ou seja, cristalizando. Em dois momentos, a taxa de resfriamento diminuiu, em 21°C e 14°C. Como apresentado no tópico de nucleação da revisão bibliográfica, isto pode indicar que o sistema está nucleando. Os pontos em que pode ter ocorrido a nucleação são mostrados na Figura 25 através das setas. Outro indício da linha eutética é a supersaturação do cocristal estar próxima a zero.

Figura 25 - Evolução da supersaturação de cada soluto ao longo do tempo no ensaio iniciado no ponto 1 sem sementeira.



Fonte: Autor.

Figura 26 - Evolução da temperatura e da intensidade dos picos de cafeína e ácido glutárico durante o processo de cristalização iniciado no ponto 1 sem sementeira.

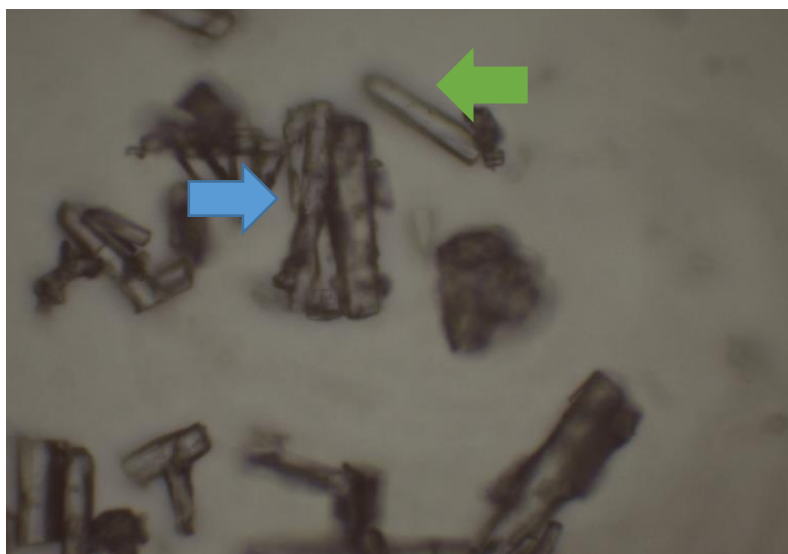


Fonte: Autor.

4.2.2.1.1 Cristais formados no ensaio iniciado no Ponto 1 (A)

A foto com um aumento de 400x dos cristais formados no ensaio iniciado no ponto 1 sem semente é mostrada na Figura 28. Com base nas discussões da análise de evolução das concentrações dos solutos, era esperado obter nas imagens cristais puros de cafeína e, talvez, cocrystal de cafeína com ácido glutárico. Seguindo a metodologia do item 3.2.3.3. (Análise óptica dos cristais), a flecha verde na Figura 28 pode indicar um provável cristal puro de cafeína por ter uma semelhança com o cristal puro da cafeína apresentado na Figura 20. A seta azul pode indicar uma provável formação de cocrystal de ácido glutárico com cafeína no formato metaestável (acicular). Entretanto, não se pode caracterizar, meramente pelas imagens de microscopia, os cristais, pois não se tem informação de como os cristais usados como base de comparação (Figuras 20 e 21) foram formados. O que se pode assegurar, pelas imagens dos cristais formados no experimento (Figura 28), é que há cristais com hábitos diferentes. Isso pode sugerir que há mais de um tipo de cristal formado (embora a existência de diferentes hábitos cristalinos não seja fator determinante de diferentes tipos de cristal).

Figura 27 - Cristais formados no ensaio iniciado no ponto 1 sem semente em um aumento de 400x. O provável cristal puro de cafeína é indicado pela seta verde e o provável cocrystal de ácido glutárico com cafeína na forma metaestável é indicado pela seta azul.



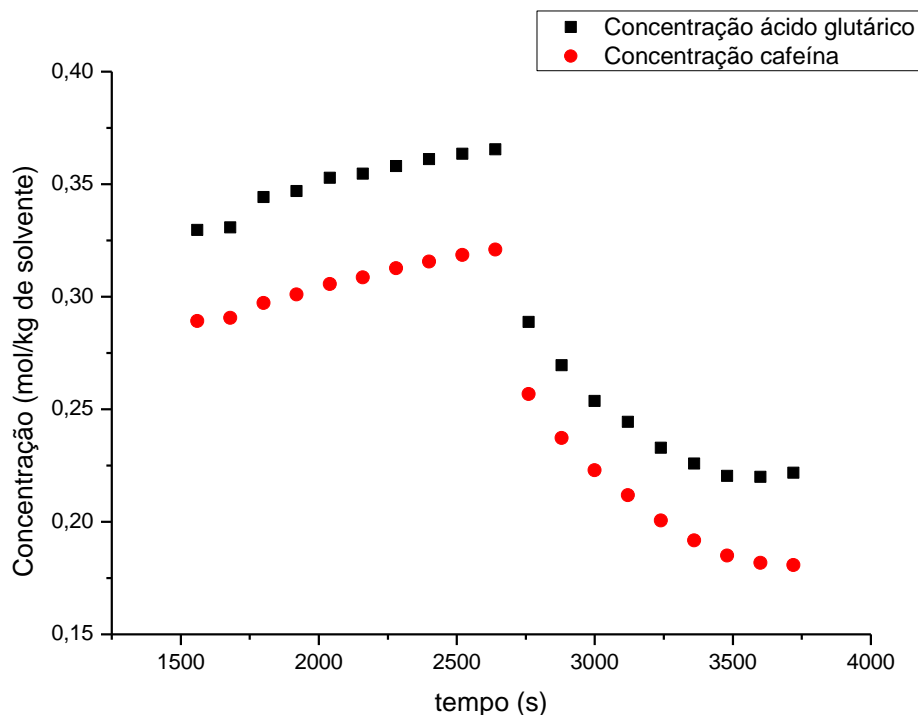
Fonte: Autor.

#### *4.2.2.2 Ensaio iniciado no Ponto 1 com semente de cafeína (B)*

As concentrações iniciais do ponto 1 com semente são as mesmas do ponto 1 sem semente ( $0,33 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$  de ácido glutárico e  $0,29 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$  de cafeína). A evolução da concentração de cada um dos solutos na solução ao longo do tempo no ensaio iniciado no ponto 1 com semente de 0,1 g de cafeína é mostrada na Figura 29. O tempo total da corrida foi de 35 minutos. O caminho seguido pelo processo ao longo do tempo no diagrama de fases de Yu, Chow e Tan (2010) é mostrado na Figura 30. Era previsto que o sistema também atingisse a linha eutética, como no ensaio referente ao Ponto 1 (A), porém também ocorreu uma diminuição da concentração de ácido glutárico em solução, o que sugere que pode ter ocorrido formação de cocrystal de cafeína com ácido glutárico. Essa diminuição da concentração de ácido glutárico pode indicar, como no Ponto 1 (A), que o sistema alcançou a linha eutética da cafeína, mesmo que a Figura 30 mostre o contrário.

Na Figura 31 é mostrada a evolução da supersaturação de cada componente em relação à cosolubilidade do sistema. A Figura 31 mostra que o ácido glutárico não está supersaturado e a sua supersaturação aumenta ao se formar cocrystal, já que sua concentração diminuiu, assim como se observou no ensaio referente ao Ponto 1 (A). Nas Figuras 29 e 30 é possível notar que no tempo de 2760 s é provável que tenha ocorrido a formação de cocrystal de ácido glutárico e cafeína já que a concentração de ambos os solutos passa a diminuir na mesma proporção, formando o cocrystal de cafeína com ácido glutárico. Porém, tal dado só pode ser comprovado pelas análises de DRX. Na Figura 29 é visto um aumento inicial da concentração tanto de cafeína quanto de ácido glutárico, o que pode indicar que, mesmo com a solução translúcida, ainda tinha um pouco de cafeína e ácido glutárico não dissolvidos no início do ensaio, ou um erro da medida de concentração pelo ReactIR.

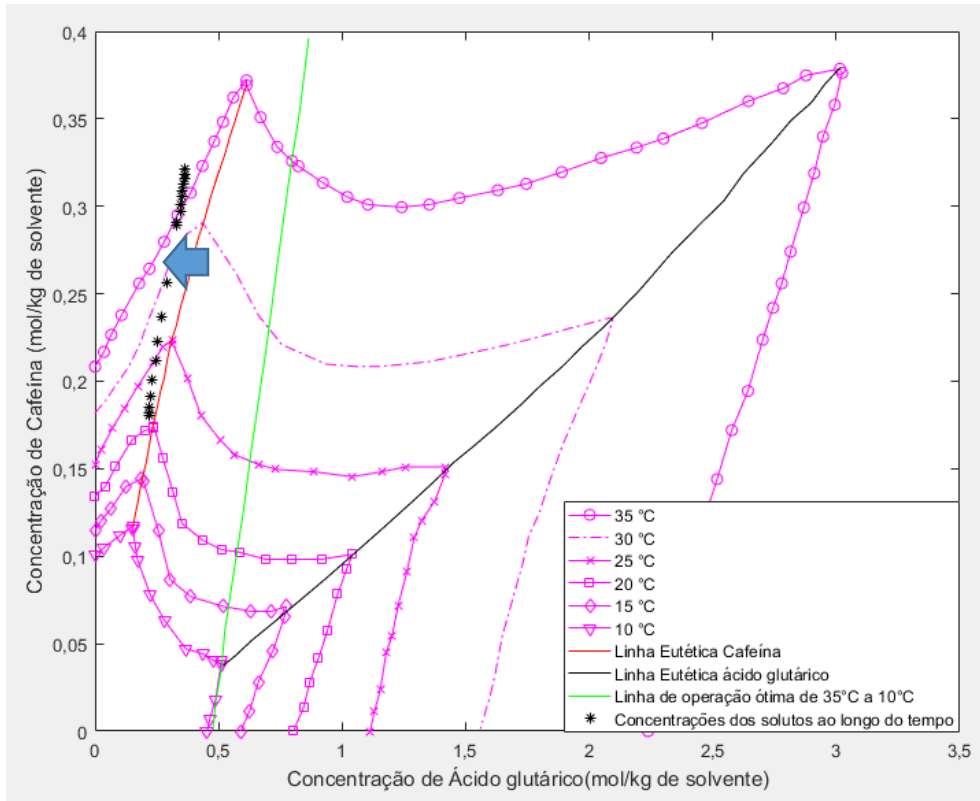
Figura 28 - Concentrações ao longo do tempo no ensaio iniciado no Ponto 1 com semente de cafeína.



Fonte: Autor.

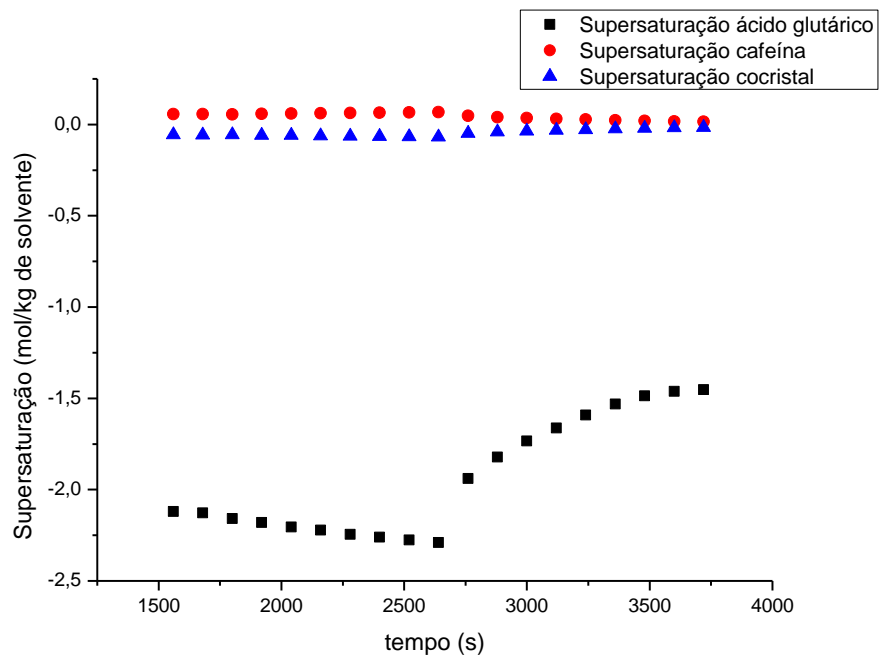
A evolução da intensidade dos picos de cafeína e ácido glutárico ao longo de todo o processo iniciado no ponto 1 com semente de cafeína é mostrado na Figura 32. É interessante notar que a semente de cafeína fez com que o pico de cafeína se mantivesse quase constante durante o período de diminuição de temperatura de 35 °C até 21,5 °C. Quando chegou a 21,5 °C, a temperatura do sistema teve um pequeno aumento e depois voltou a cair. Esse aumento de temperatura é acompanhado de queda brusca na concentração de ambos os solutos. Como mostrado na revisão bibliográfica no item 2.2.3 e exemplificado na Figura 1, esse pequeno aumento da temperatura pode ter sido causado por nucleação no sistema e, como a queda de concentração é simultânea para os dois solutos, há indícios de nucleação de cocrystal. A seta azul na Figura 30 indica no diagrama de fases as condições experimentais de concentração nas quais ocorreu a nucleação. Diante dos resultados experimentais, conclui-se que a semente não teve qualquer efeito no processo. É provável que a superfície para crescimento tenha sido pequena, levando à ocorrência da nucleação observada.

Figura 29 - Evolução das concentrações de ácido glutárico e cafeína ao longo do tempo no ensaio iniciado no ponto 1 com semente de cafeína. A seta azul indica o ponto em que pode ter ocorrido a nucleação.



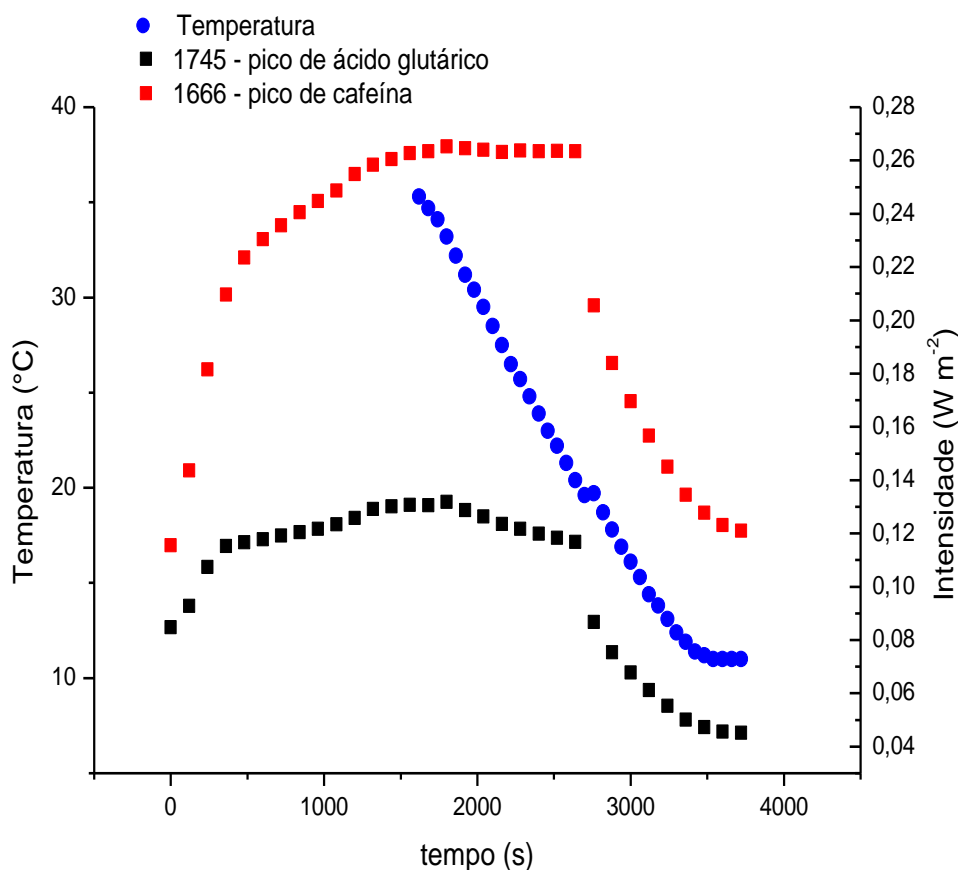
Fonte: Autor.

Figura 30 - Evolução da supersaturação de cada soluto ao longo do tempo no ensaio iniciado no ponto 1 com semente de cafeína.



Fonte: Autor.

Figura 31 - Evolução da temperatura e da intensidade dos picos de cafeína e ácido glutárico durante o processo de cristalização iniciado no ponto 1 com semente de cafeína.

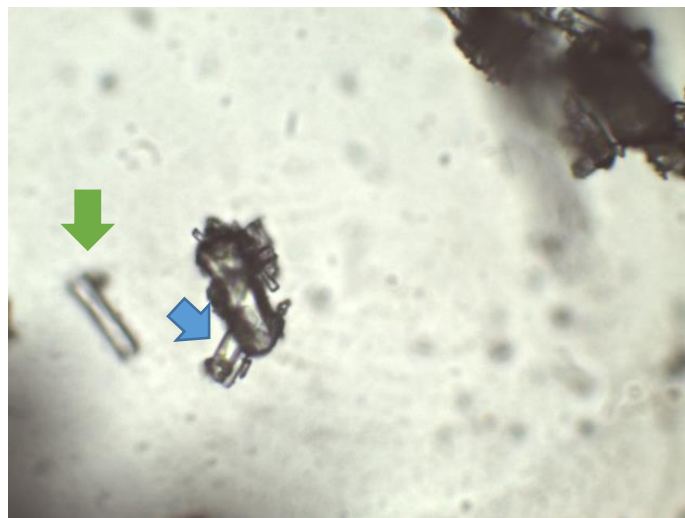


Fonte: Autor.

#### 4.2.2.2.1. Cristais formados no ensaio iniciado no Ponto 1 (B)

As fotos com um aumento de 400x dos cristais formados no ensaio iniciado no ponto 1 com semente de cafeína são mostradas na Figura 33. Com base nas discussões do Ponto 1 (A), era esperado obter nas imagens cristais puros de cafeína e talvez cocristais de cafeína com ácido glutárico. A seta na Figura 33 azul indica uma provável formação de cocristal de ácido glutárico com cafeína no formato metaestável (acicular). A seta verde indica o provável cristal puro de cafeína. Apesar do aglomerado de cristais perto da seta azul, é possível notar que existem hábitos diferentes de cristais, o que pode indicar que há cristais diferentes assim como no Ponto 1 (A).

Figura 32 - Cristais formados no ensaio iniciado no ponto 1 com semente de cafeína em um aumento de 400x. O provável cristal puro de cafeína é indicado pela seta verde, o provável cocristal de ácido glutárico com cafeína na forma metaestável é indicado pela seta azul.



Fonte: Autor

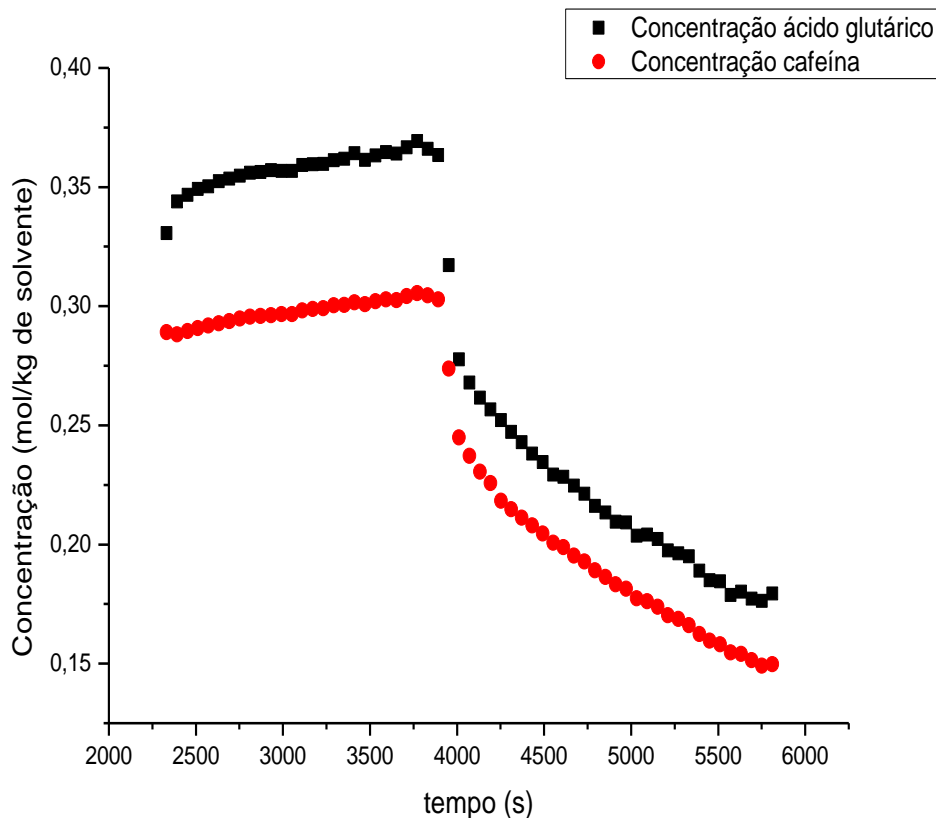
#### 4.2.2.3 Ensaio iniciado no Ponto 1 com semente de ácido glutárico (C)

As concentrações iniciais do ponto 1 com semente de ácido glutárico são as mesmas dos pontos 1(A) e 1(B). A evolução da concentração de cada um dos solutos na solução ao longo do tempo no ensaio iniciado no ponto 1 com semente de ácido glutárico é mostrada na Figura 34. Na Figura 34 é visto um pequeno aumento inicial da concentração tanto de cafeína quanto de ácido glutárico, o que pode indicar que, mesmo com a solução translúcida, ainda tinha um pouco de cafeína e ácido glutárico não dissolvidos no início do ensaio, ou um erro da medida de concentração pelo ReactIR, já que o aumento da concentração foi pequeno. O tempo total da corrida foi de 58 minutos. O caminho seguido pelo processo ao longo do tempo no diagrama de fases de Yu, Chow e Tan (2010) é mostrado na Figura 35. Durante o monitoramento da fase de aquecimento do sistema, o ReactIR teve problemas com a falta de nitrogênio líquido e apresentou resultados errôneos e, por isso, esta fase foi retirada dos gráficos. Como o sistema estava insaturado de ácido glutárico, a adição de 0,1 g de ácido glutárico seria dissolvido no solvente o que provocaria um aumento na concentração do ácido glutárico, porém não seria o suficiente para que a concentração de ácido glutárico ultrapassasse a linha eutética. Era previsto que o sistema atingisse a linha eutética da cafeína. Porém, como nos ensaios dos dois itens anteriores iniciados no ponto 1, ocorreu uma diminuição



da concentração de ácido glutárico em solução, o que sugere que pode ter ocorrido formação de cocristais de cafeína com ácido glutárico. A diminuição da concentração de ácido glutárico demonstra que o sistema pode ter alcançado a linha eutética da cafeína. A Figura 34 está de acordo com essa hipótese, já que é possível notar que há uma diminuição da concentração em solução de proporções semelhantes da cafeína e do ácido glutárico.

Figura 33 - Concentrações ao longo do tempo no ensaio iniciado no Ponto 1 com sementeira de ácido glutárico.

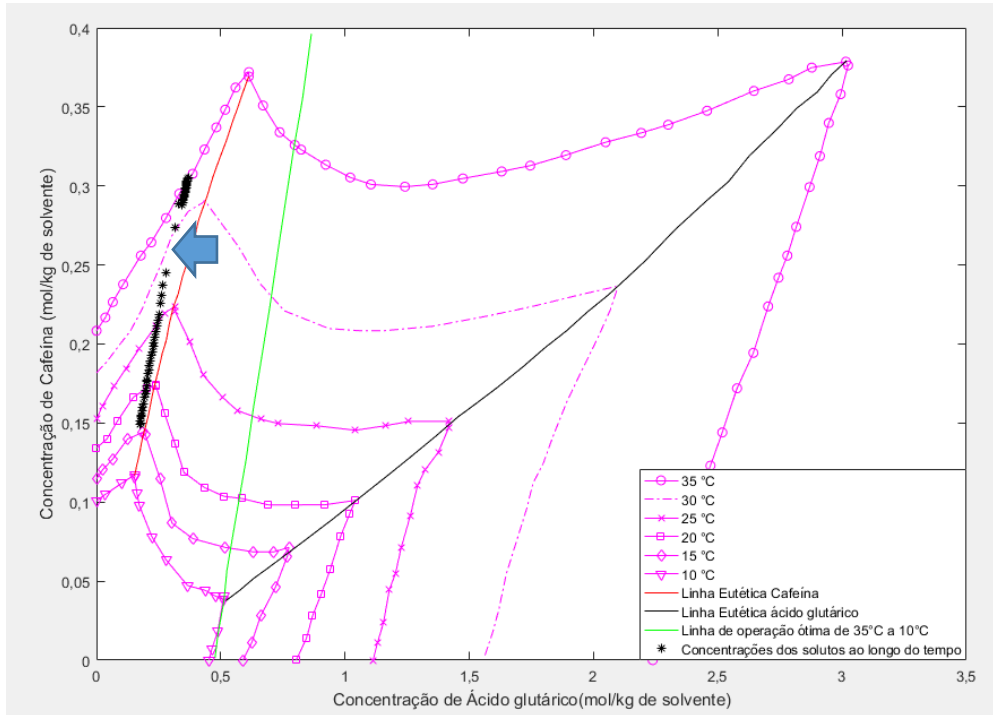


Fonte: Autor.

A Figura 36 mostra a evolução da supersaturação de cada componente em relação a cosolubilidade do sistema. A Figura 36 mostra que o ácido glutárico não está supersaturado, mesmo com o aumento da concentração do mesmo com a adição das sementes de ácido glutárico. Próximo aos 4000 s, é possível ver que a supersaturação do ácido glutárico começa a aumentar, enquanto a da cafeína começa a diminuir, o que também pode indicar que o sistema está na linha eutética e, assim como nos outros ensaios do ponto 1, foram formados cocristais e a concentração de ácido glutárico diminuiu,

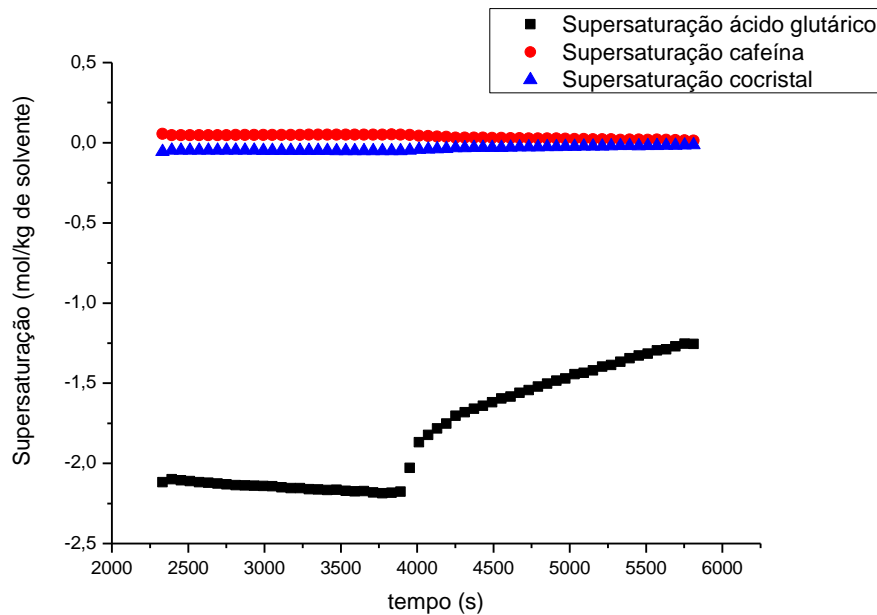
fazendo com que a supersaturação diminuísse, além de que a linha eutética possa estar deslocada um pouco mais à esquerda.

Figura 34 - Evolução das concentrações de ácido glutárico e cafeína ao longo do tempo no ensaio iniciado no ponto 1 com sementeira de ácido glutárico. A seta azul indica o ponto em que pode ter ocorrido a nucleação.



Fonte: Autor.

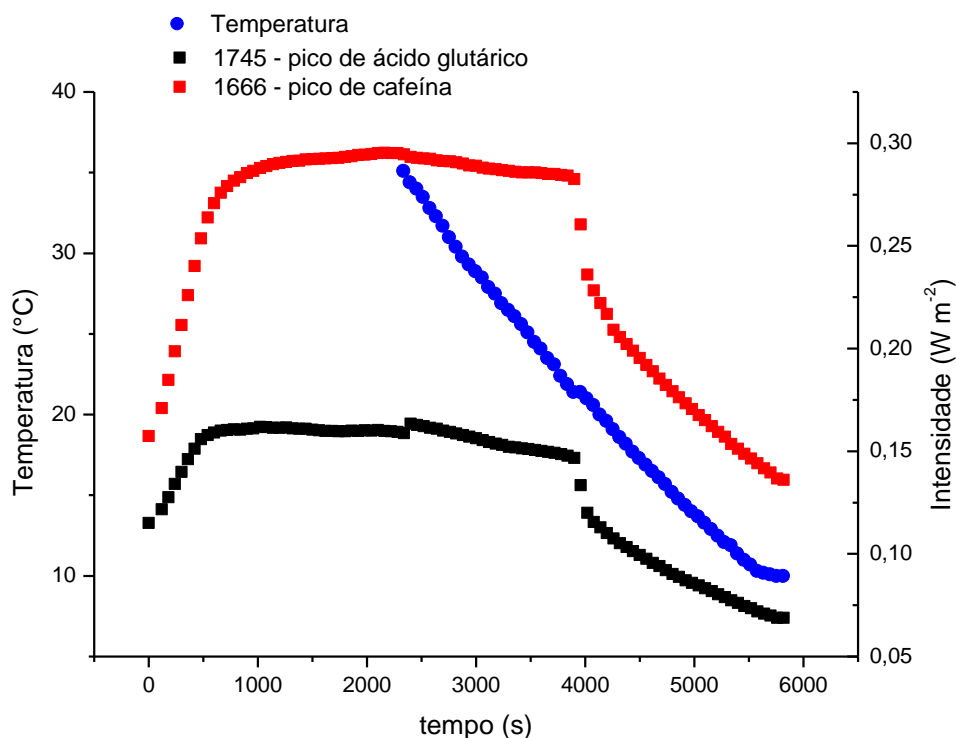
Figura 35 - Evolução da supersaturação de cada soluto ao longo do tempo no ensaio iniciado no ponto 1 com sementeira de ácido glutárico.



Fonte: Autor.

A Figura 37 mostra a evolução da intensidade dos picos de cafeína e ácido glutárico e da temperatura no sistema. A evolução da intensidade inicialmente foi lenta, até o ponto em que pode ter ocorrido a nucleação. É possível notar que no início do processo ocorreu um pequeno aumento no pico de ácido glutárico, o que pode indicar que a semente de ácido glutárico foi dissolvida, já que o ácido glutárico estava insaturado. Em 3890 s ocorreu, como no item ponto 1 (B), uma rápida diminuição da concentração e um aumento na temperatura em 21 °C também, o que pode ter sido provocado pela nucleação como citado no item anterior. A partir deste ponto a intensidade diminuiu mais rapidamente, cristalizando mais rápido, o que pode ter sido causado pelo aumento de núcleos no sistema.

Figura 36 - Evolução da temperatura e da intensidade dos picos de cafeína e ácido glutárico durante o processo de cristalização iniciado no ponto 1 com semeadura de ácido glutárico.



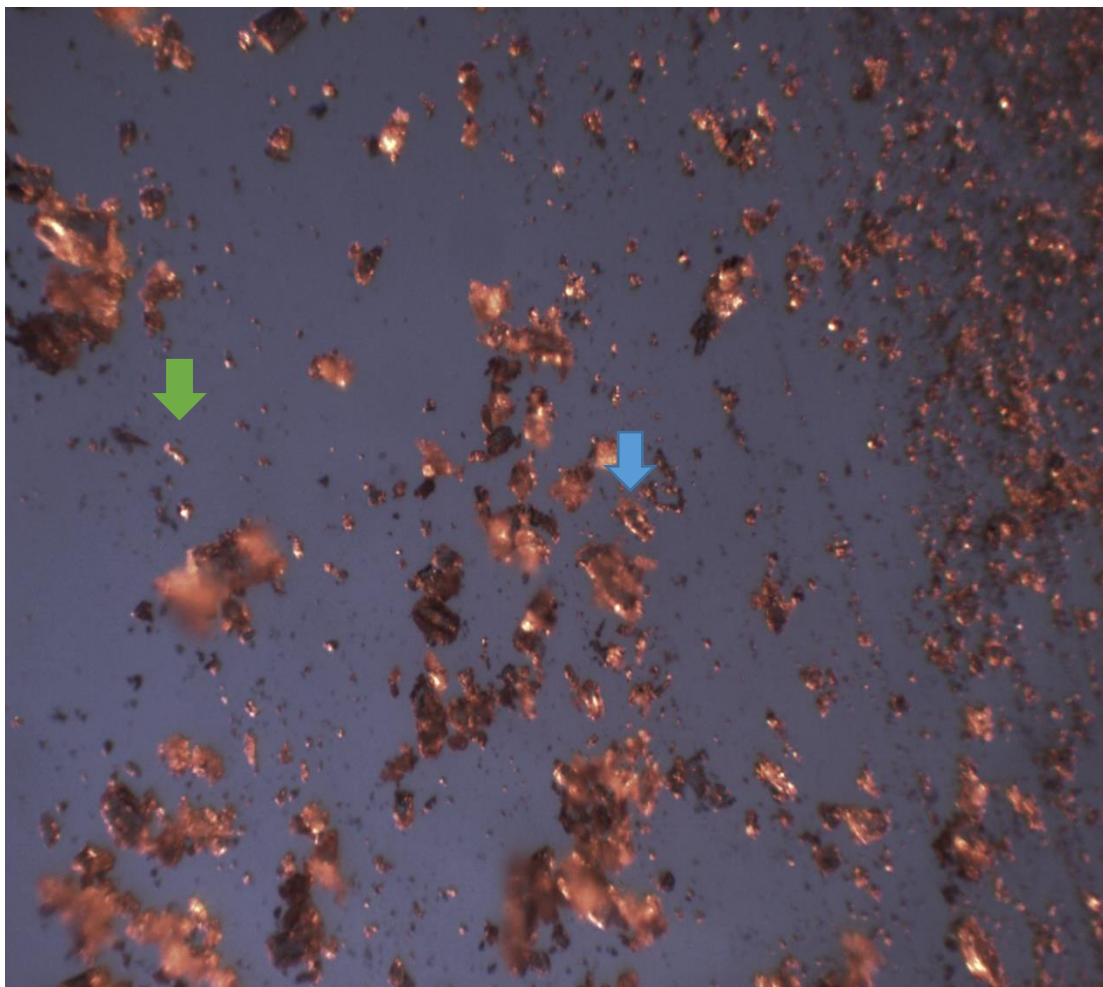
Fonte: Autor.

#### 4.2.2.3.1 Cristais formados no ensaio iniciado no Ponto 1 (C)

A foto com um aumento de 100x dos cristais formados no ensaio iniciado no ponto 1 com semeadura de ácido glutárico é mostrada na Figura 38. Com base nas discussões feitas anteriormente neste tópico, era esperado obter nas imagens cristais puros de cafeína e talvez cocristais de cafeína com ácido

glutárico. A semeadura de ácido glutárico em uma solução insaturada de ácido glutárico, assim como a semeadura de cafeína, também poderia mudar a quantidade de cada um dos cristais formados, embora não de forma significativa, pois a semeadura foi de apenas 0,1 g de ácido glutárico. A Figura 38 mostra que os dois tipos de cristal estão provavelmente presentes na amostra. A seta azul pode indicar um provável cocrystal e seta verde pode indicar um provável cristal de cafeína, enquanto os pontos mais escuros indicam prováveis aglomerações de cristais. Como nos ensaios 1 (A) e (B), a Figura 38 aparentemente apresenta diferentes hábitos e tamanhos de cristais, sugerindo existência de vários tipos de cristais e ocorrência de nucleação durante o curso do ensaio.

Figura 37 - Cristais formados no ensaio iniciado no ponto 1 com semeadura de ácido glutárico em um aumento de 100x. O provável cristal puro de cafeína é indicado pela seta verde e o provável cocrystal de ácido glutárico com cafeína na forma metaestável é indicado pela seta azul.



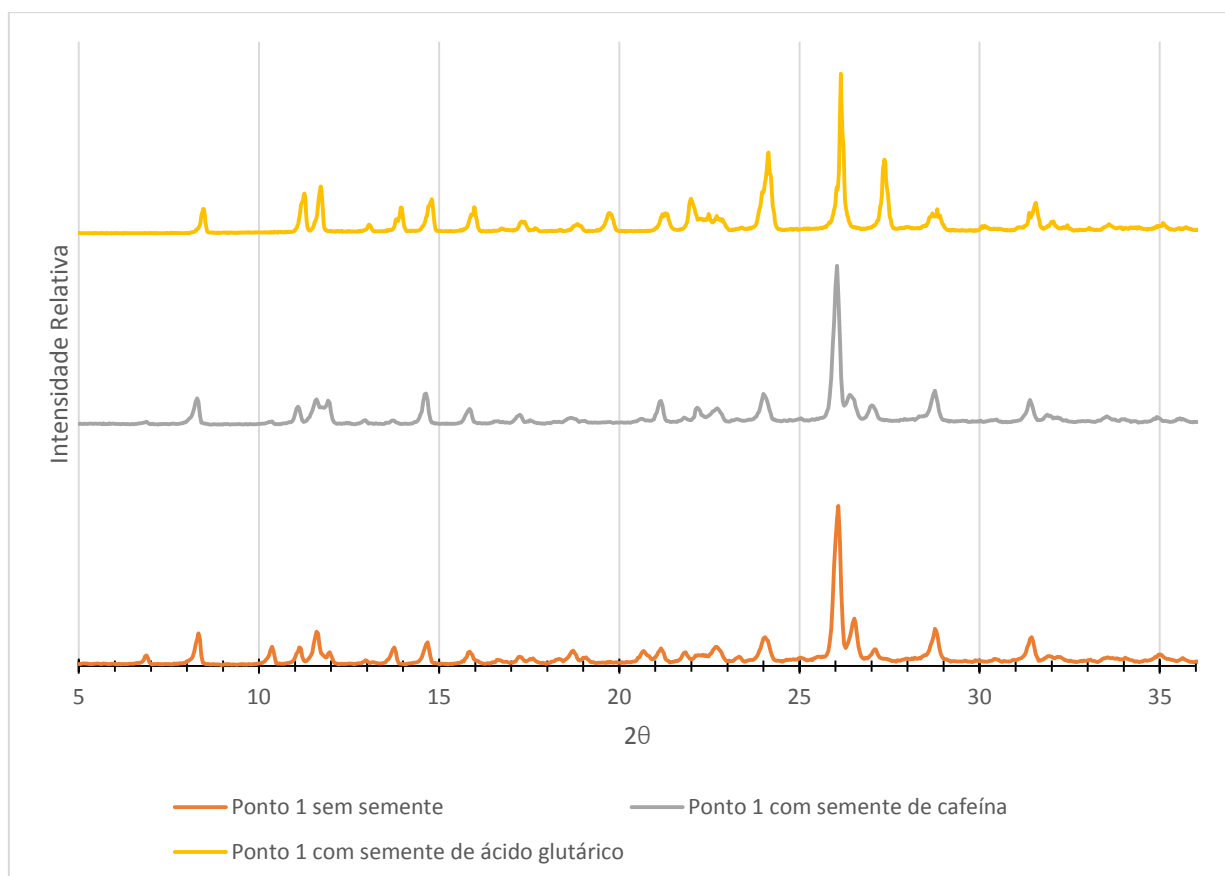
Fonte: Autor.

4.2.2.4 Análise de DRX dos ensaios iniciados no ponto 1

A Figura 39 apresenta os difratogramas das análises de DRX dos cristais produzidos nos três ensaios que se iniciaram com a concentração inicial do ponto 1. Na figura é possível perceber que a grande variação entre os difratogramas dos cristais produzidos nos ensaios com semeadura e sem semeadura é apenas na intensidade e não apresentam picos principais diferentes, formando assim os mesmos produtos. Comparando a Figura 23(e) com os resultados do DRX dos três ensaios que se iniciaram com as concentrações do ponto 1 é possível ver que ocorre a formação de cristais de cafeína pois percebe-se pico no ângulo de  $11,6^\circ$ . Comparando a Figura 23(d) com os resultados do DRX dos três ensaios que se iniciaram com as concentrações do ponto 1 é possível observar que foram formados em todas as corridas cristais puros de ácido glutárico (há picos em  $24^\circ$  e  $28^\circ$  nos difratogramas dos cristais dos três ensaios), porém a corrida com semeadura de ácido glutárico apresentou mais picos relativos ao ácido glutárico, visto que ela é a única a apresentar um pico próximo a  $20^\circ$ . A formação de cristais puros de ácido glutárico não eram esperados, já que a concentração inicial se encontra distante do ponto em que ocorre a supersaturação do ácido glutárico. A formação de cristais puros de ácido glutárico podem ter acontecido no processo de secagem, já que os cristais não foram lavados após a retirada do reator e a concentração do licor mãe era elevada. Na comparação dos difratogramas dos cristais produzidos nos três ensaios que se iniciaram com a concentração inicial do ponto 1 com o da Figura 23(b) é possível perceber que foi formado cocrystal de cafeína com ácido glutárico, já que eles possuem um pico em  $26^\circ$ . Utilizando o difratograma feito por Mukherjee, Rogers e Myerson (2018) (Figura 22) é possível identificar qual forma de cocrystal foi produzida durante o processo. Pela análise da Figura 39 é possível perceber que apenas no ensaio realizado no Ponto 1 (A) foram formados cocrystal de forma metaestável, já que é o único ensaio que apresenta pico no ângulo  $10,5^\circ$ . A falta de semeadura pode ter causado a formação de cocrystal metaestável no ensaio do Ponto 1 (A). Pelas análises do ReactIR e ópticas, foi analisado haver indícios de formação, nos ensaios com as concentrações iniciais do ponto 1, de cristais puros de cafeína e cocrystal de cafeína com ácido glutárico, o que foi comprovado pela análise de DRX. A partir destas análises é possível dizer

então que foram formados 3 tipos de cristais, sendo que possivelmente dois foram formados no processo de cristalização (cristal puro de cafeína e cocrystal de cafeína com ácido glutárico) e o terceiro foi formado durante a secagem dos cristais (cristal puro de ácido glutárico).

Figura 38 - Difratomogramas dos cristais produzidos nos ensaios com concentrações iniciais do ponto 1.



Fonte: Autor.

4.2.3. Resultados dos métodos experimentais dos ensaios com concentrações iniciais equivalentes ao Ponto 2

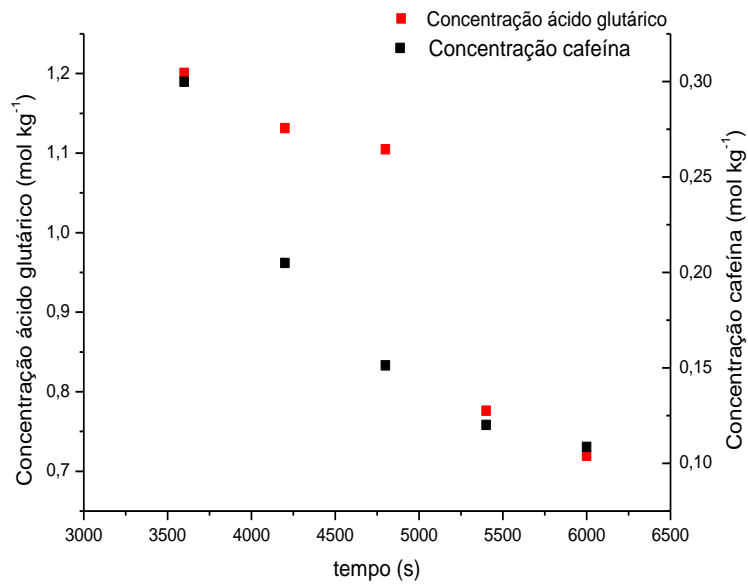
Será utilizada neste tópico a Figura 14 para a numeração e localização das concentrações iniciais dos solutos utilizados nos ensaios. A caracterização mostrada no item 4.2.1 foi utilizada para a descrição dos cristais formados nos ensaios iniciados no ponto 2.

#### 4.2.3.1 Ensaio iniciado no Ponto 2 (A)

As concentrações iniciais do ponto 2 são  $1,2 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$  de ácido glutárico e  $0,3 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$  de cafeína. A evolução da concentração de cada um dos solutos na solução ao longo do tempo no ensaio iniciado no ponto 2 sem semeadura é mostrada na Figura 40. O tempo total da corrida foi de 40 minutos. A

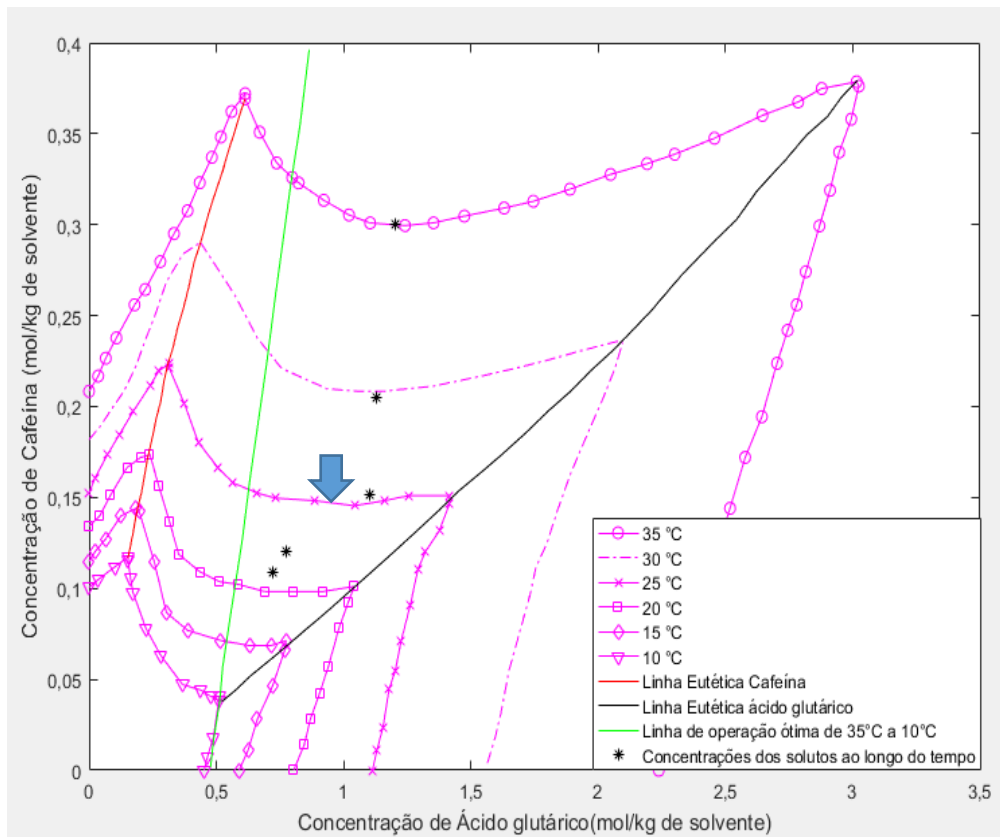
concentração ao longo do tempo no diagrama de fases de Yu, Chow e Tan (2010) é mostrada na Figura 41. Era esperado que o sistema atingisse a linha eutética do ácido glutárico e, pela figura, aparentemente o sistema não a alcançou. Porém o comportamento (inclinação da curva de operação) dos últimos dois pontos é similar a um comportamento esperado para alcance de linha eutética: o par de concentração de cada soluto nos últimos dois pontos formam uma linha com inclinação semelhante à da linha eutética do ácido glutárico. Isso sugere que talvez a linha eutética tenha de fato sido alcançada. Outro indício de que o sistema chegou até a linha eutética é que a concentração de ácido glutárico nos últimos pontos, apresentados na Figura 40, diminuiu muito mais do que a concentração de cafeína. Caso não se tivesse alcançado a linha eutética, em um sistema 1:1, a concentração deveria ter diminuído igualmente. Em se alcançado tal linha, o esperado, além de a linha de operação com ela coincidir, seria a formação concomitante de cristais puros de ácido glutárico e cocrystalis. O que poderia explicar o comportamento observado da concentração de solutos ao longo do tempo (que formam a curva de operação) seria que o sistema estivesse com uma concentração inicial diferente do esperado. Esse desvio da concentração inicial em relação à concentração esperada poderia ter sido causado por erros experimentais quando da dissolução dos solutos no solvente no início dos ensaios de determinação da intensidade dos picos dos solutos no solvente nos espectros de infravermelho ou no início do próprio ensaio relativo ao ponto 2. Quando da inserção dos solutos no sistema, parte da massa de soluto pode ter ficado retida no eixo do agitador, sem ter de fato alcançado a solução líquida. Através do diagrama de fases de Lange e Sadowski (2015) a linha eutética do ácido glutárico encontra-se mais acima do que a de Yu, Chow e Tan (2010), ou seja, a linha eutética do ácido glutárico é alcançada com uma concentração maior de cafeína do que a mostrada por Yu, Chow e Tan (2010). Comparando o resultado com o diagrama de fases de Lange e Sadowski (2015), o sistema ainda assim não teria alcançado a linha eutética, que pode ser por causa de um erro da concentração inicial como apontado anteriormente.

Figura 39 - Concentrações ao longo do tempo no ensaio iniciado no Ponto 2 sem sementeira.



Fonte: Autor.

Figura 40 - Evolução das concentrações de ácido glutâmico e cafeína ao longo do tempo no ensaio iniciado no ponto 2 sem sementeira. A seta azul indica o provável local de alcance da linha eutética.

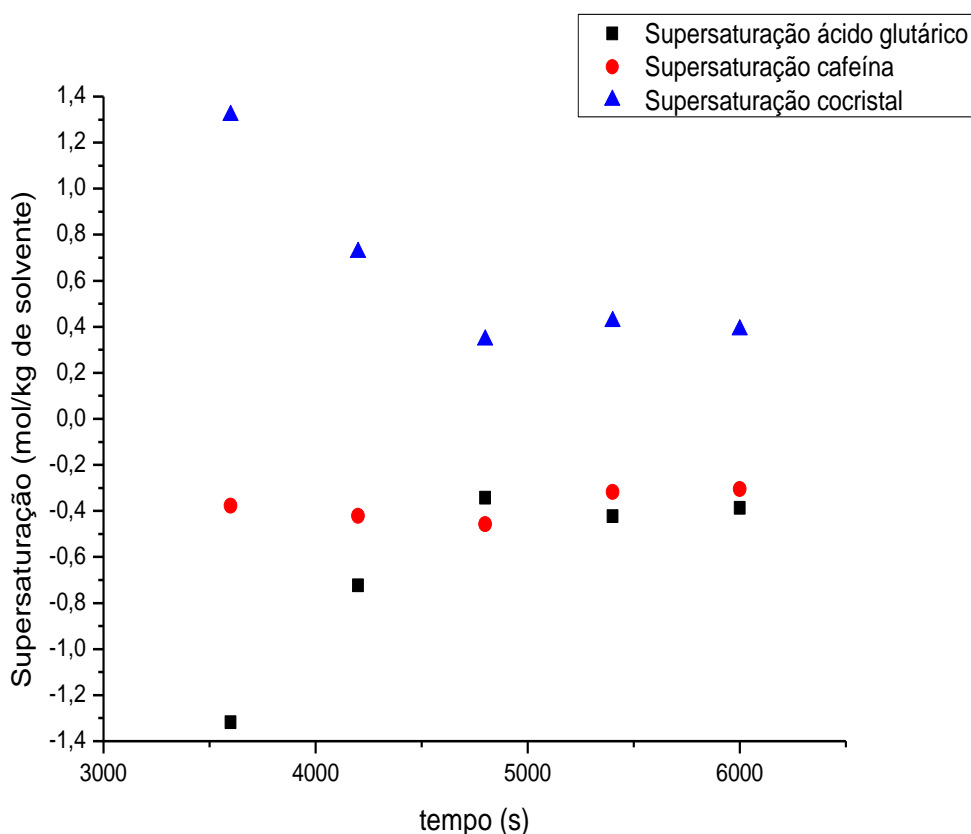


Fonte: Autor.



A Figura 42 mostra a evolução da supersaturação de cada componente em relação à cosolubilidade do sistema. Como esperado, a figura mostra que os dois solutos não estão supersaturados, já que está em uma região propícia a formação de cocristais. É perceptível que de 4200 s a 4800 s ocorre um grande aumento na supersaturação de ácido glutárico enquanto a supersaturação da cafeína teve um leve aumento, o que é um indício de que o sistema chegou próximo à linha eutética, já que ao se alcançar a linha eutética do ácido glutárico, a supersaturação do ácido glutárico chegará próximo a zero. Como dito na revisão bibliográfica, quando o sistema se encontra sobre a linha eutética do ácido glutárico será formado tanto o cocrystal quanto o ácido glutárico, ou seja, as duas supersaturações se aproximaram de zero como mostrado na Figura 42.

Figura 41 - Evolução da supersaturação de cada soluto ao longo do tempo no ensaio iniciado no ponto 2 sem sementeira.

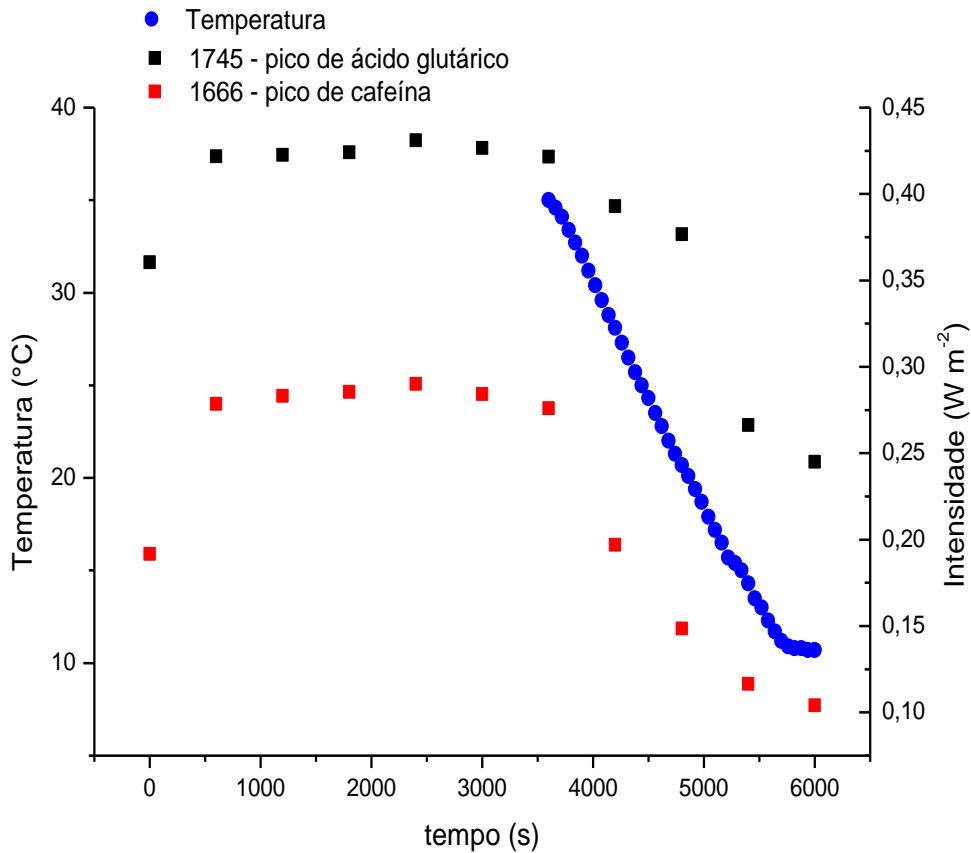


Fonte: Autor.

A Figura 43 mostra a evolução da intensidade dos picos dos solutos e a temperatura ao longo do tempo. A taxa da temperatura sofreu alterações no

início do processo indicando uma nucleação inicial, que é necessária acontecer, já que não há sementes. Aparentemente aconteceu uma nova nucleação próximo a 5400 s, que pode ter ocorrido pois o sistema alcançou a linha eutética, formando, assim, novos núcleos de cristais puros de ácido glutárico. Os picos de intensidade indicam a concentração ao longo do processo.

Figura 42 - Evolução da temperatura e da intensidade dos picos de cafeína e ácido glutárico durante o processo de cristalização iniciado no ponto 2 sem sementeira.



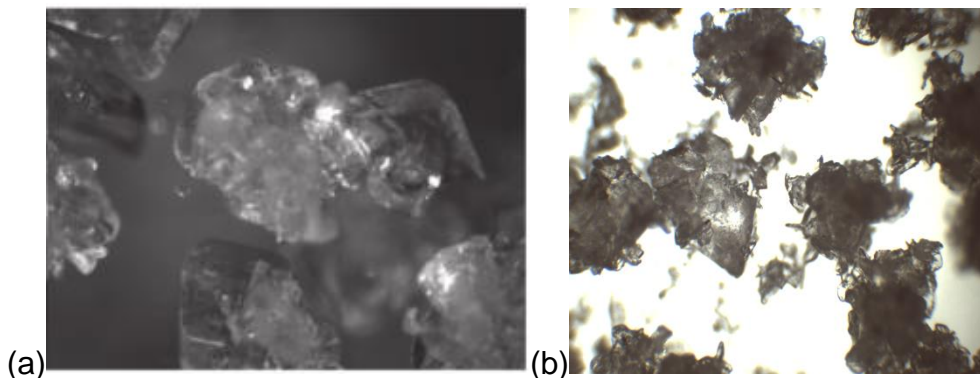
Fonte: Autor.

#### 4.2.3.1.1 Cristais formados no ensaio iniciado no Ponto 2 (A)

Pela análise da evolução das concentrações no Ponto 2 (A) era esperado que ocorresse a formação do cocrystal e, quando o sistema alcançasse a linha eutética, a formação de cocrystal e cristal puro de ácido glutárico. A Figura 44 mostra uma comparação entre (a) o cocrystal produzido por Yu et al. (2011) com (b) o provável cocrystal produzido no ensaio. O cocrystal de forma estável de Yu et al. (2011) apresenta uma semelhança com

o cristal formado no ensaio iniciado no ponto 2 (A), sendo um provável indício da formação de cocrystal de forma estável.

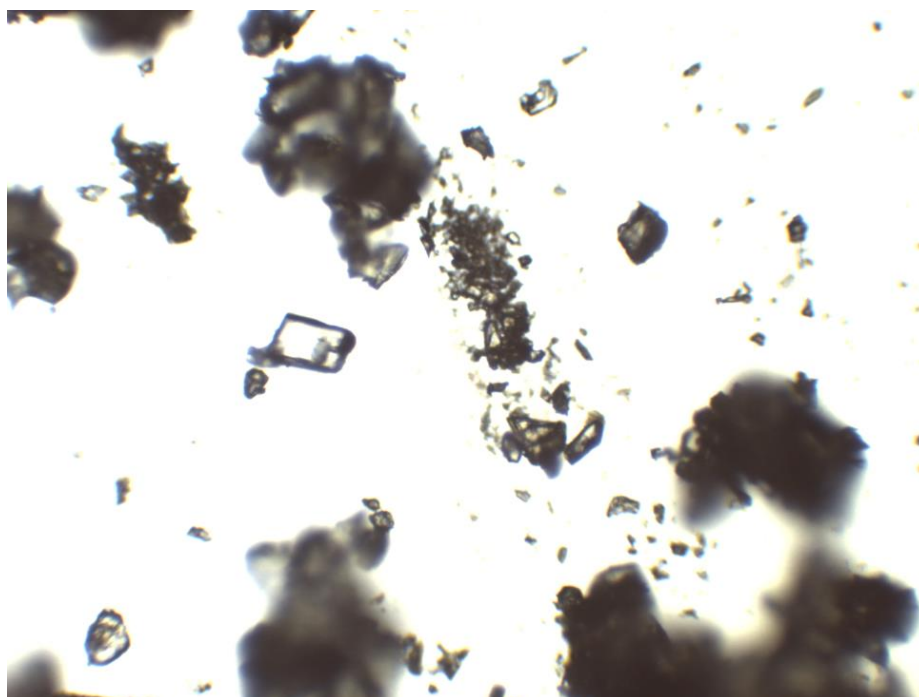
Figura 43 - Comparação entre (a) o cocrystal formado por Yu et al. (2011) e (b) o cocrystal formado no ensaio iniciado no ponto 2 sem sementeira em um aumento de 40x.



Fonte: (a) Adaptado de Yu et al. (2011) (b) Autor.

Na Figura 45, em um aumento de 100x, é possível observar outros cristais formados. Eles apresentam hábitos diferentes entre si, sugerindo que talvez tenham se formado outras formas de cristais, como cristais puros de ácido glutárico e cocrystal.

Figura 44 - Cristais formados no ensaio iniciado no ponto 2 sem sementeira em um aumento de 100x.



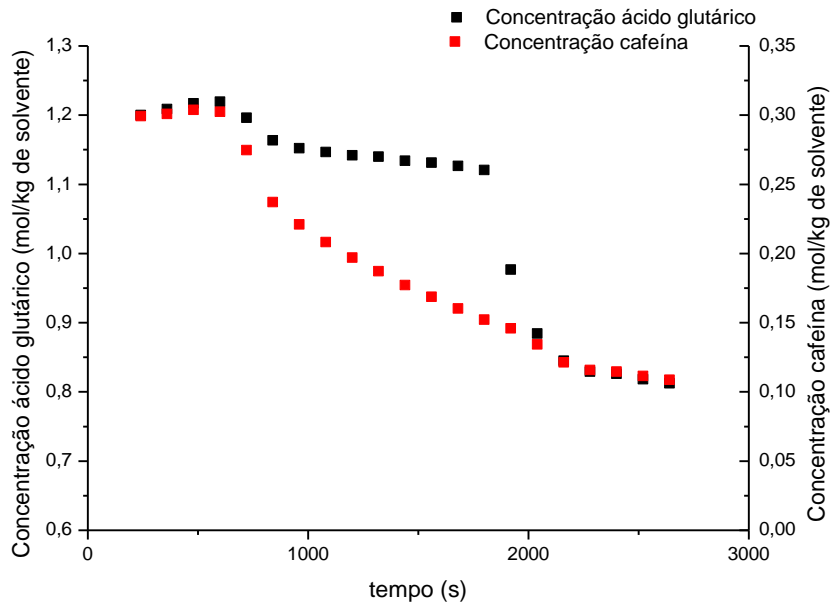
Fonte: Autor.

*4.2.3.2 Ensaio iniciado no Ponto 2 (B)*

A evolução das concentrações ao longo do tempo no ensaio iniciado no ponto 2 com semente de cafeína é mostrada na Figura 46. O tempo total da corrida foi de 40 minutos. A concentração ao longo do tempo no diagrama de fases de Yu, Chow e Tan (2010) é mostrada na Figura 47. O esperado era que a adição de 0,1 g de cafeína como massa de sementes não mudasse o percurso do sistema e que o mesmo atingisse a linha eutética. Entre 1800 s e 1920 s, a concentração de ácido glutárico diminuiu mais do que a de cafeína (vide Figura 46), sugerindo que neste ponto o sistema alcançou a linha eutética. Mas a Figura 47 mostra um desvio da evolução da concentração de solutos na solução nos pontos finais em relação à linha eutética de ácido glutárico. O desvio pode ser causado pelo mesmo problema relatado para o ensaio relativo ao Ponto 2 (A) de perda de massa de solutos no eixo do agitador (não inserção de toda a massa efetivamente no sistema). Pelo diagrama de fases de Lange e Sadowski (2015), a linha eutética também não seria alcançada, porém chegaria mais próxima ao resultado obtido experimentalmente. A comparação dos resultados experimentais com os diagramas de fases indica que possivelmente haja um desvio na linha eutética de ácido glutárico, já que eles apresentam linhas eutéticas em que as concentrações de ácido glutárico e de cafeína são diferentes.

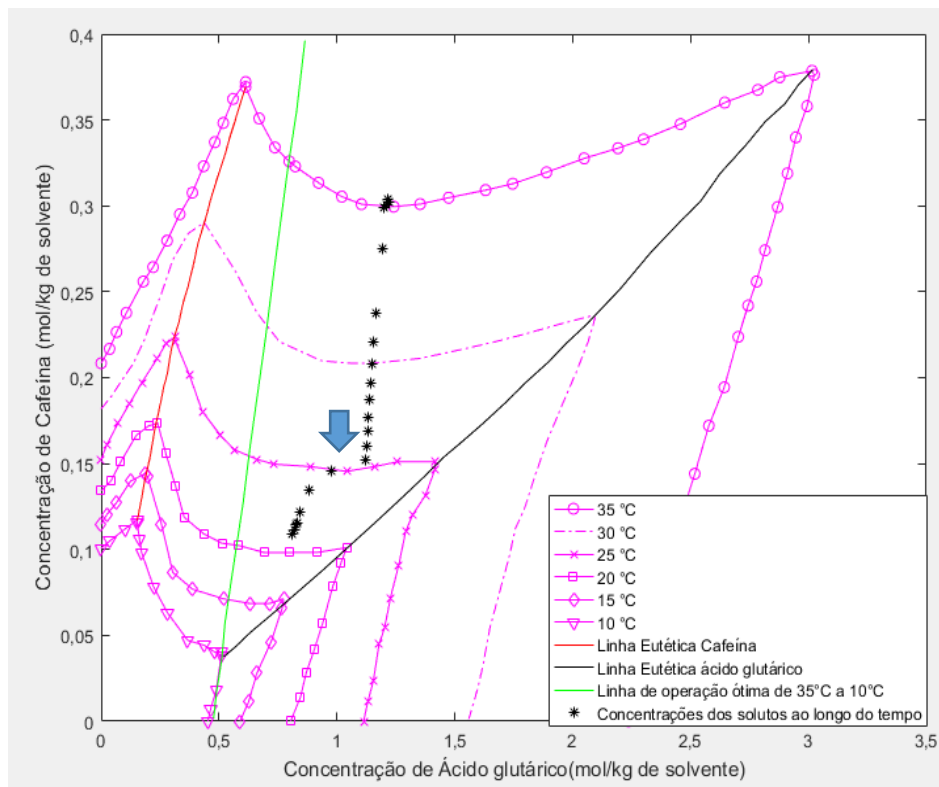
A Figura 48 mostra a evolução da supersaturação de cada componente em relação à cosolubilidade do sistema. Assim como no ensaio relativo ao Ponto 2 (A), os dois solutos não estão supersaturados, já que o ensaio foi realizado em uma região favorável à formação de cocrystal. E, como indicado na Figura 48, entre 1800 s e 1920 s, a supersaturação do ácido glutárico teve uma queda enquanto a da cafeína teve um leve aumento, mas em valores a supersaturação do ácido glutárico está próxima de zero, o que indica que o sistema está próximo da linha eutética de ácido glutárico. O aumento da supersaturação da cafeína deve-se ao fato de o sistema estar se aproximando mais da linha eutética da cafeína, como visto na Figura 47.

Figura 45 - Concentrações ao longo do tempo no ensaio iniciado no Ponto 2 com semente de cafeína.



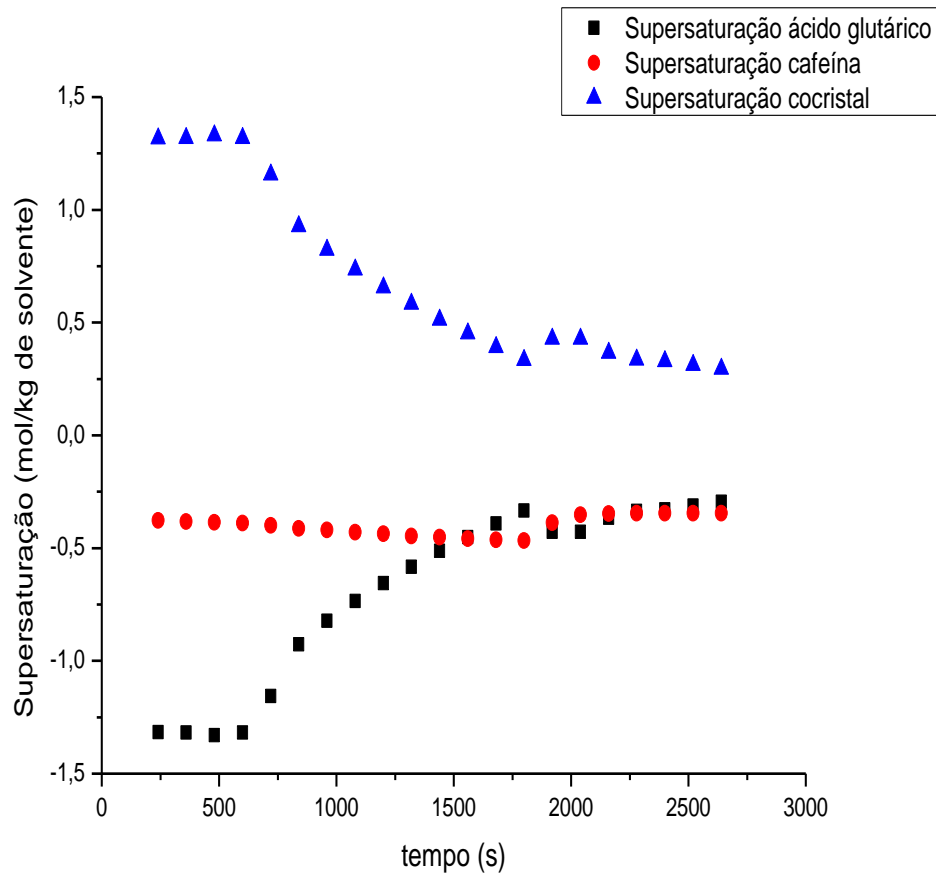
Fonte: Autor.

Figura 46 - Evolução das concentrações de ácido glutárico e cafeína ao longo do tempo no ensaio iniciado no ponto 2 com semente de cafeína. A seta azul indica o possível ponto em que ocorreu a nucleação e o alcance da linha eutética.



Fonte: Autor.

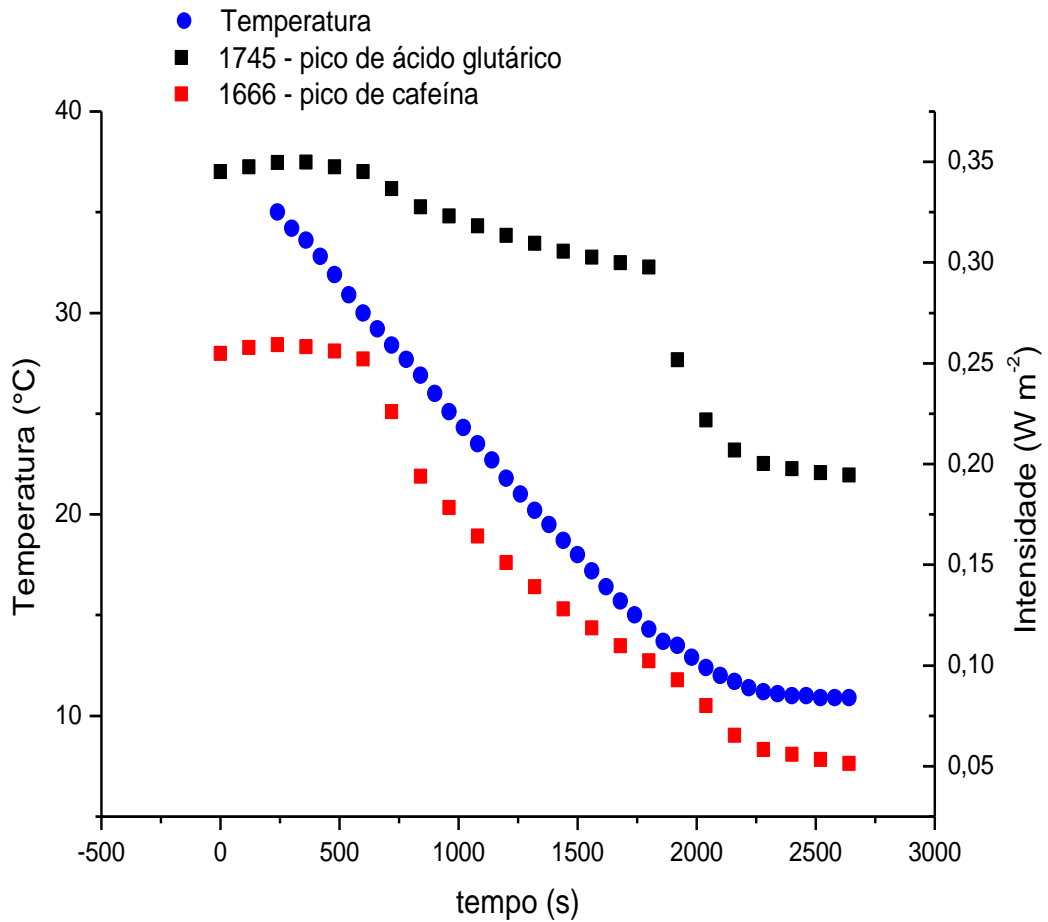
Figura 47 - Evolução da supersaturação de cada soluto ao longo do tempo no ensaio iniciado no ponto 2 com semente de cafeína.



Fonte: Autor.

A Figura 49 mostra a evolução da intensidade dos picos dos solutos e a temperatura do sistema ao longo do tempo. Ao possivelmente alcançar a linha eutética, a taxa de resfriamento diminuiu, sendo quase constante nos primeiros pontos dessa etapa, sugerindo que, ao alcançar a linha eutética, o sistema criaria novos núcleos, de cristais puros de ácido glutárico, ou seja, aconteceria a nucleação, o que é visto com a queda brusca do pico de ácido glutárico próximo a 2000 s.

Figura 48 - Evolução da temperatura e da intensidade dos picos de cafeína e ácido glutárico durante o processo de cristalização iniciado no ponto 2 com sementeira de cafeína.

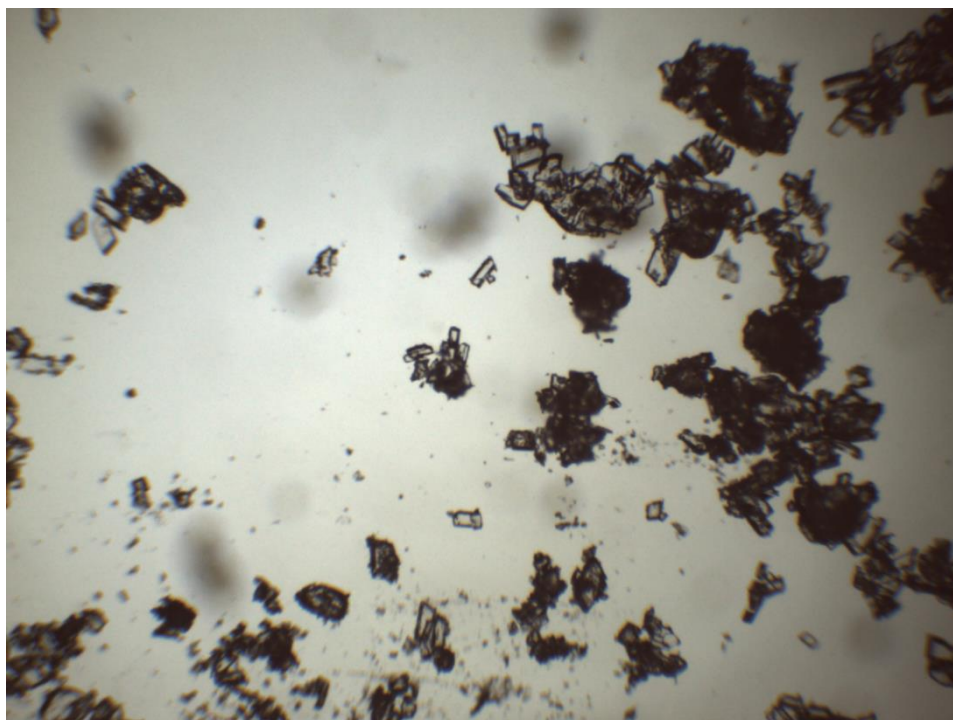


Fonte: Autor.

#### 4.2.3.2.1 Cristais formados no Ponto 2 (B)

Assim como no ensaio relativo ao Ponto 2 (A), era esperado que ocorresse a formação do cocrystal e, quando o sistema alcançasse a linha eutética, a formação de cocrystal e cristal puro de ácido glutárico. A Figura 50, que tem um aumento de 40x, permite enxergar alguns cristais formados, que se apresentam com diferentes formas e tamanhos, além de aglomerados, o que pode indicar a formação de cristais diferentes e possível ocorrência de nucleação.

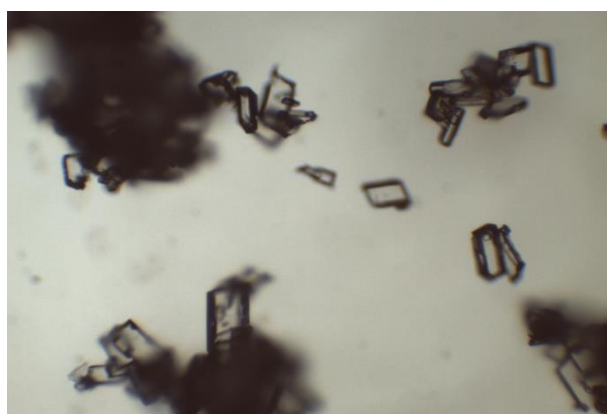
Figura 49 - Cristais formados no ensaio iniciado no ponto 2 (B) em um aumento de 40x.



Fonte: Autor

Em um aumento da Figura 50, a Figura 51 mostra o mesmo local com um aumento de 100x. Pela Figura 51 é possível ver que houve um provável aumento no número de cristais de forma facetada e cristais prismáticos.

Figura 50 - Cristais formados no ensaio iniciado no ponto 2 com semente de cafeína em um aumento de 100x.



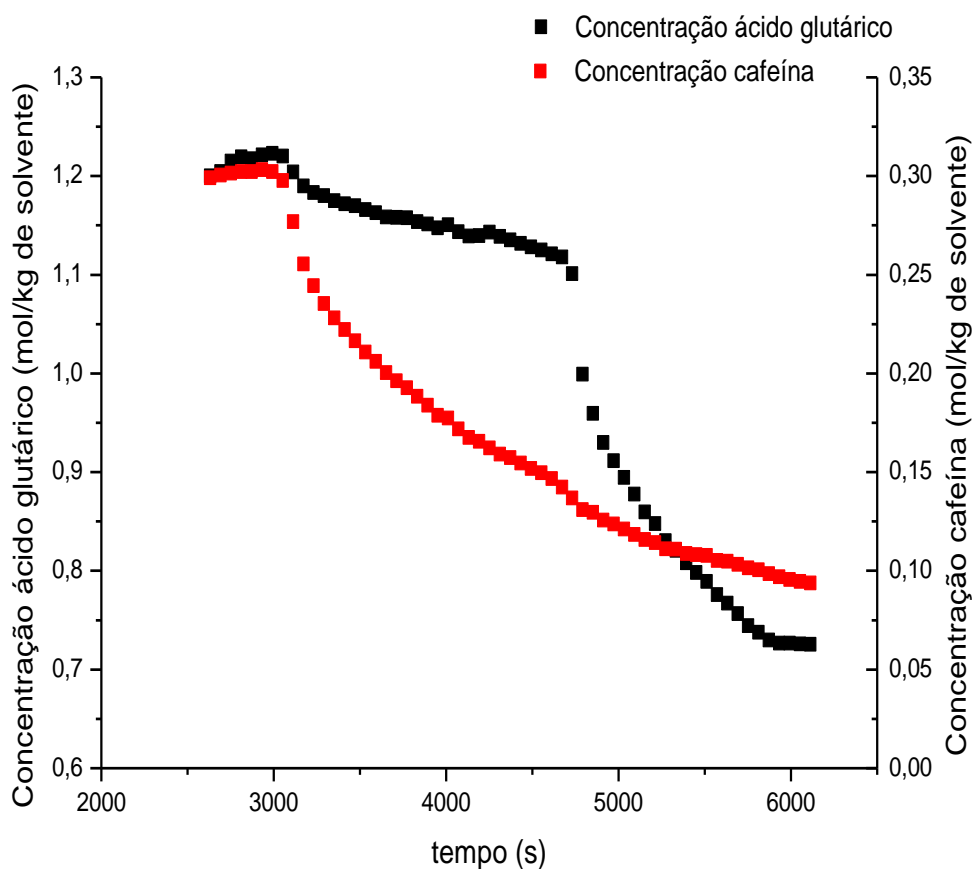
Fonte: Autor.

#### *4.2.3.3 Ensaio iniciado no Ponto 2 (C)*

A evolução da concentração de cada um dos solutos na solução ao longo do tempo no ensaio iniciado no ponto 2 com semente de ácido glutárico é mostrada na Figura 52. O tempo total da corrida foi de 58 minutos.



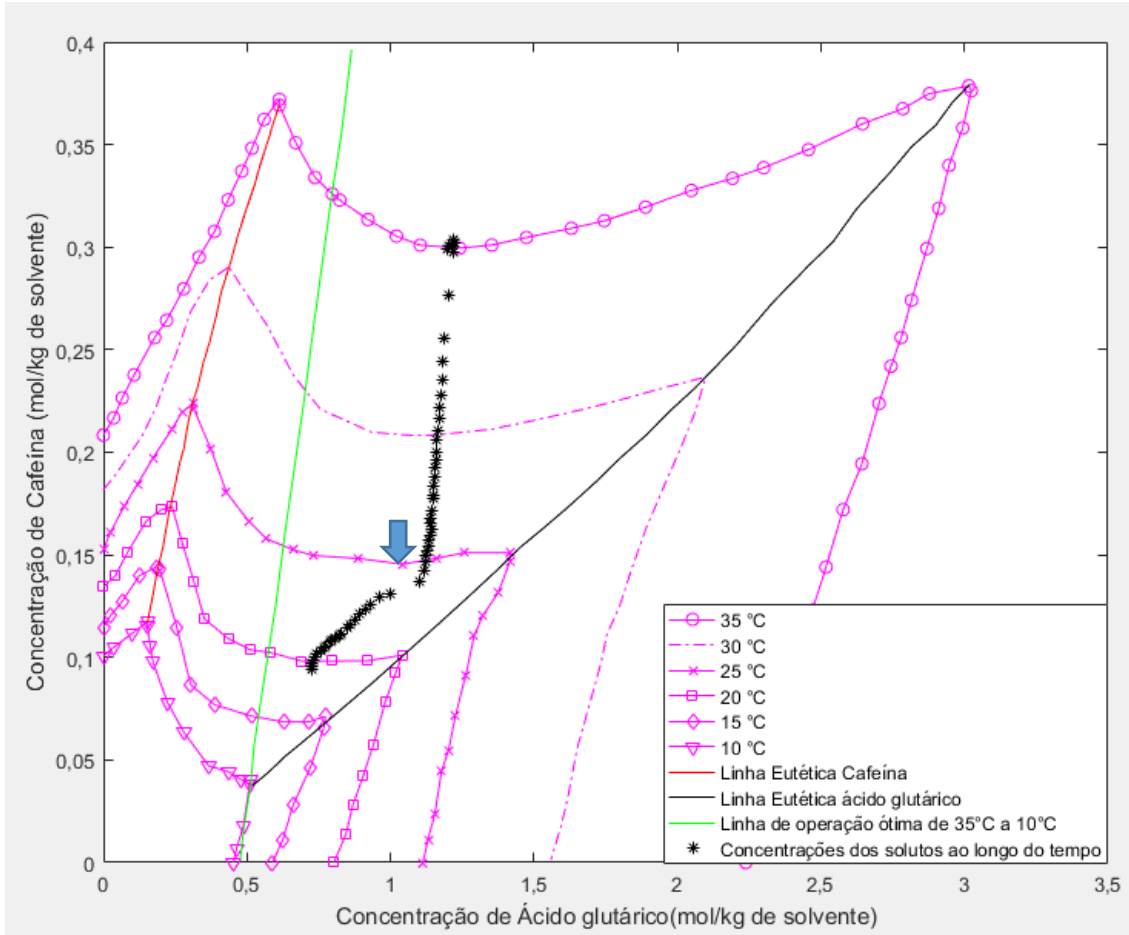
Figura 51 - Concentrações ao longo do tempo no ensaio iniciado no Ponto 2 com sementeira de ácido glutárico.



Fonte: Autor.

A concentração ao longo do tempo no diagrama de fases de Yu, Chow e Tan (2010) é mostrada na Figura 53. A adição de 0,1 g de ácido glutárico, como na adição de 0,1 g de cafeína, também não iria mudar o percurso do sistema. Era esperado que o sistema atingisse a linha eutética. Entre 4730 s e 4790 s, a concentração de ácido glutárico no sistema diminuiu mais do que a de cafeína (Figura 52), sugerindo que neste ponto o sistema teria alcançado a linha eutética. O desvio dos pontos finais de operação em relação à linha eutética na Figura 53 pode ser causado pelo mesmo problema relatado nos itens relativos aos ensaios relativos aos pontos 2 (A) e (B), o que corroboraria a hipótese de que a linha eutética está com um desvio na quantidade de cafeína por solvente, sendo a concentração desse soluto um pouco maior do que a mostrada por Yu, Chow e Tan (2010).

Figura 52 - Evolução das concentrações de ácido glutárico e cafeína ao longo do tempo no ensaio iniciado no ponto 2 com semente de ácido glutárico. A seta azul indica o provável ponto de alcance da linha eutética.

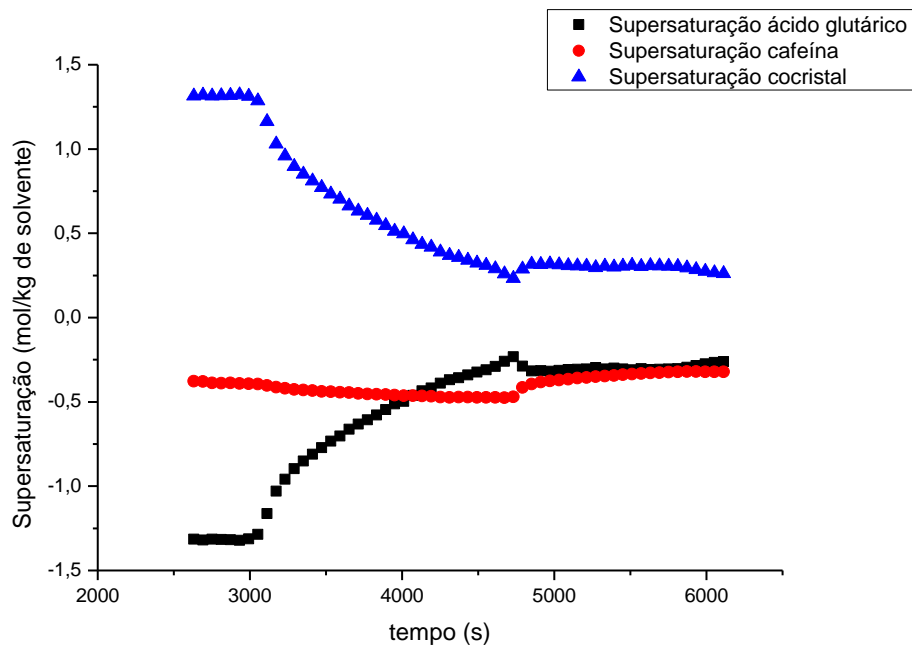


Fonte: Autor.

A Figura 54 mostra a evolução da supersaturação de cada componente em relação à cosolubilidade do sistema. Até 4730 s, a supersaturação do ácido glutárico aumenta, pois o sistema começa a se aproximar cada vez mais de sua linha eutética, ou seja, começa a se aproximar da região em que o ácido glutárico estaria supersaturado, saindo então, de uma região em que ele se encontra insaturado. É perceptível que de 4730 s a 4790 s ocorre uma diminuição na supersaturação de ácido glutárico, a diminuição pode ter sido causada por uma instabilidade do sistema, ou seja, no ponto em que o ácido glutárico teve a maior supersaturação, o sistema, então, teria passado da linha eutética causado pela desestabilização do sistema, o mesmo problema também foi apresentado por Yu, Chow e Tan (2010). Através da Figura 53, é possível ver que o ponto a direita da seta se encontra mais perto da linha

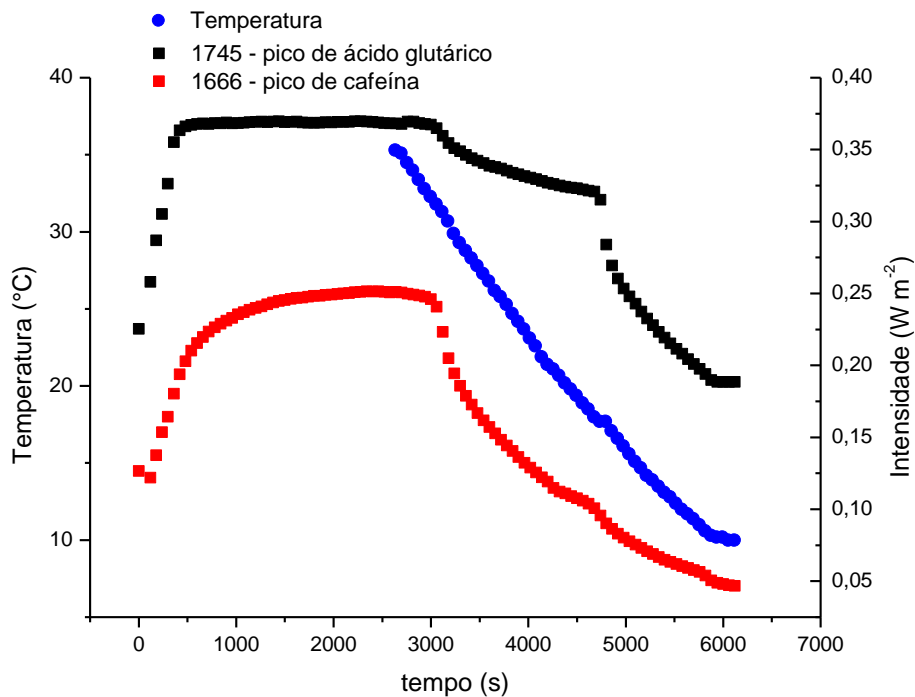
eutética do que o ponto a esquerda, indicando que se a linha eutética tivesse a mesma inclinação e altura dos pontos a esquerda, o primeiro ponto a direita estaria um pouco abaixo da linha eutética, o que pode corroborar a hipótese de desestabilização do sistema. A supersaturação da cafeína teve um crescimento a partir de 4730 s e esse aumento pode ter sido causado pela aproximação do sistema em relação à linha eutética da cafeína (região em que será produzido cafeína e cocrystal). Tal suposição pode ser acompanhada através da Figura 53.

Figura 53 - Evolução da supersaturação de cada soluto ao longo do tempo no ensaio iniciado no ponto 2 com sementeira de ácido glutárico.



Fonte: Autor.

Figura 54 - Evolução da temperatura e da intensidade dos picos de cafeína e ácido glutárico durante o processo de cristalização iniciado no ponto 2 com sementeira de ácido glutárico.



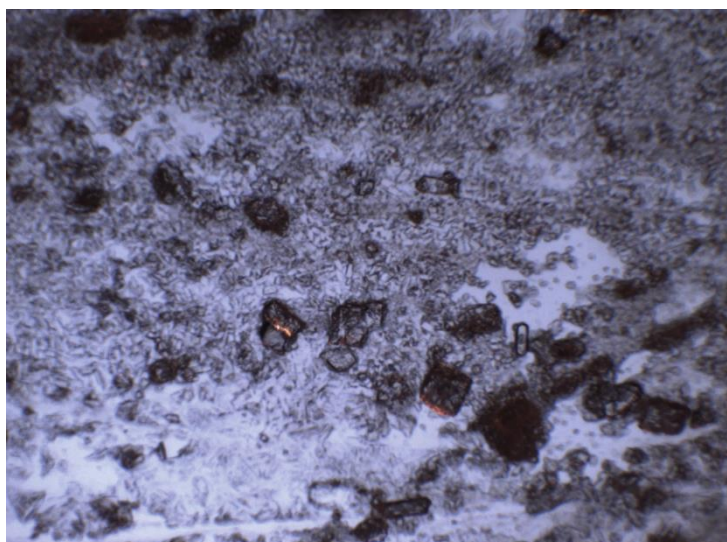
Fonte: Autor.

A Figura 55 mostra a evolução da intensidade dos picos dos solutos e a temperatura do sistema ao longo do tempo. Ela ajuda a reforçar a ideia de que entre 4730 s e 4790 s foi alcançada a linha eutética, já que a temperatura se manteve constante nestes momentos, sugerindo que ocorreu a nucleação e novos núcleos de cristais puros foram criados, o que está de acordo com o gráfico de concentração (Figura 52), já que houve uma maior queda na concentração de ácido glutárico do que de cafeína.

#### 4.2.3.3.1 Cristais formados no Ponto 2 (C)

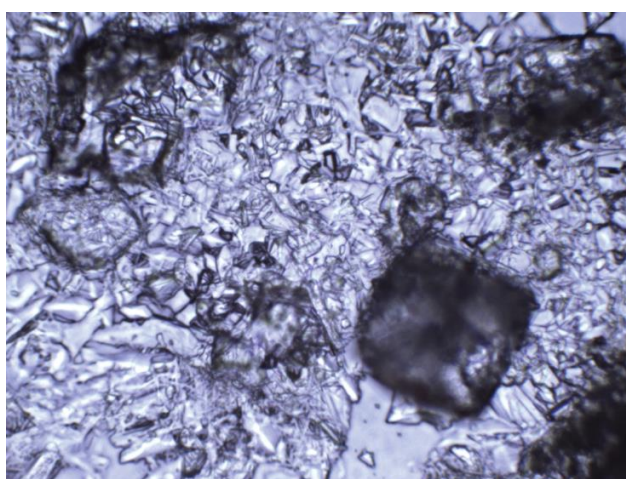
Os cristais produzidos no ensaio iniciado no ponto 2 (C) apresentaram-se com menor granulometria do que os produzidos nos outros dois ensaios iniciados no ponto 2. A Figura 56 mostra, em um aumento de 100x, os cristais formados, que apresentam-se como vários pequenos cristais, resultado de possível nucleação. A Figura 57 tem um aumento de 400x no mesmo local e é possível ver um aglomerado de cristais pequenos.

Figura 55 - Cristais formados no ensaio iniciado no ponto 2 com sementeira de ácido glutárico em um aumento de 100x.



Fonte: Autor.

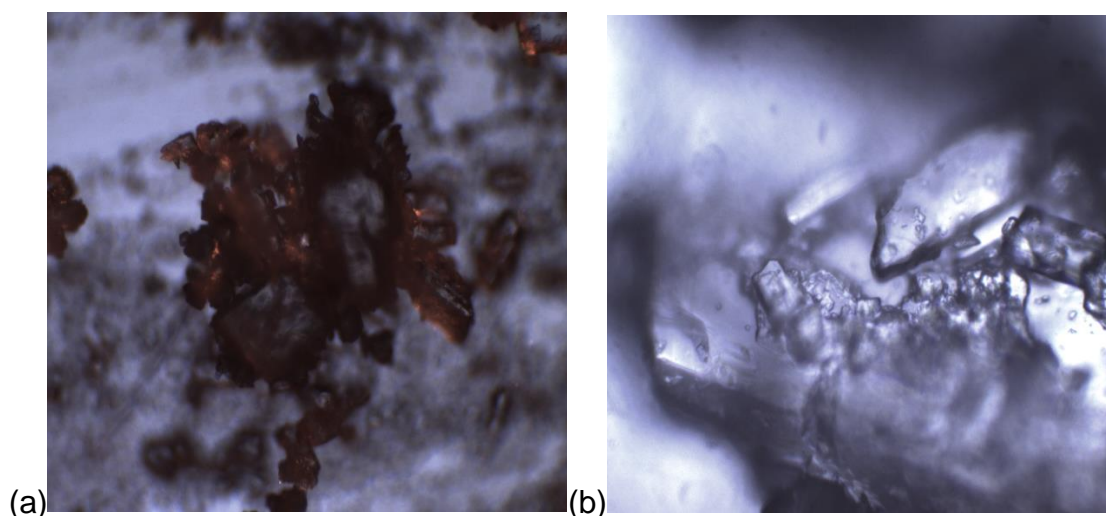
Figura 56 - Cristais formados no ensaio iniciado no ponto 2 com sementeira de ácido glutárico em um aumento de 400x.



Fonte: Autor.

A Figura 58 mostra fotos, também com escalas de 100x e 400x, mas de um outro local. Percebe-se a presença do possível cocrystal, que aparenta ser da forma estável e é parecido com o cristal estável produzido por Yu et al. (2011). O aumento do *zoom* no microscópio na Figura 58 (a) é de 100x e, ao fundo dessa foto, parece haver cocrystal de forma metaestável. Em um aumento de 400x neste mesmo local, apresentado na Figura 58 (b), é possível observar mais de perto os hábitos dos cristais que aparentam ser diferentes, o que pode indicar que foram formados cristais diferentes.

Figura 57 - Cristais formados no ensaio iniciado no ponto 2 (C) em um aumento de (a) 100x e de (b) 400x.

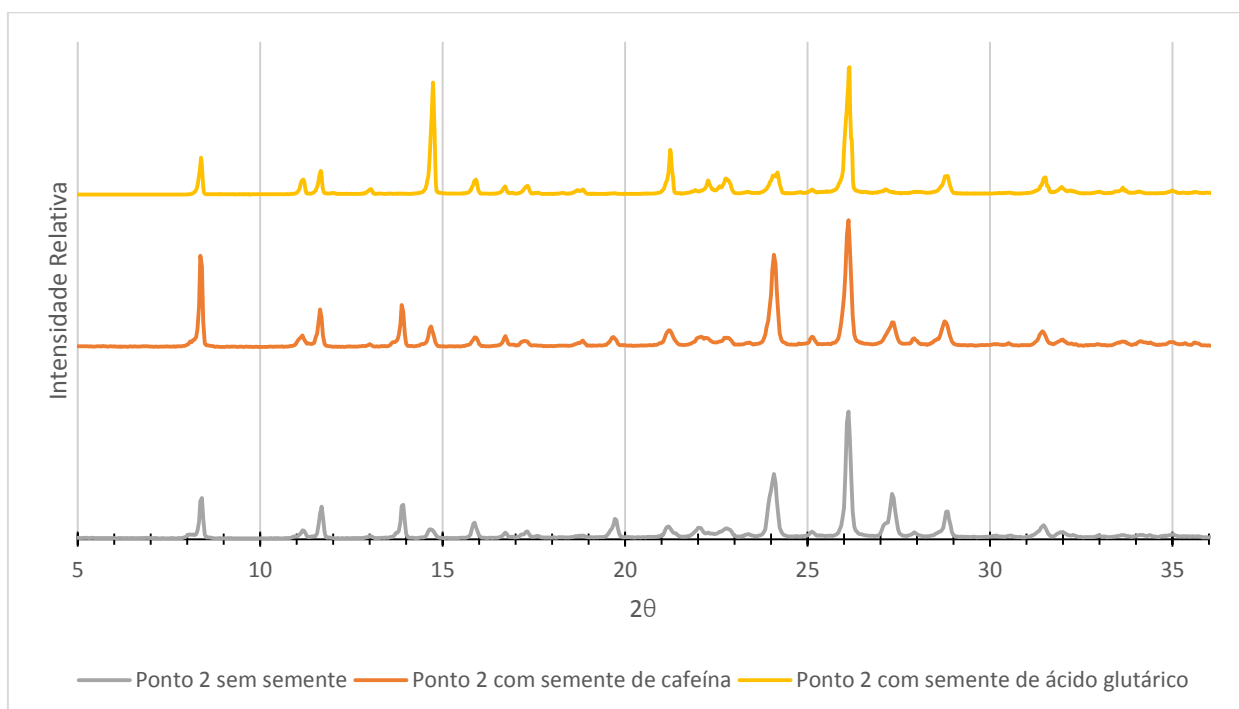


Fonte: Autor.

#### 4.2.3.4 Análise de DRX dos ensaios iniciados no ponto 2

A Figura 59 apresenta os difratogramas das análises de DRX dos cristais produzidos nos três ensaios que se iniciaram com a concentração inicial do ponto 2. Assim como nos difratogramas dos cristais produzidos nos ensaios iniciados no ponto 1, a grande variação nos difratogramas dos cristais produzidos nos ensaios iniciados no ponto 2 com e sem semente está apenas na intensidade, não havendo picos principais diferentes, formando, assim, os mesmos produtos. Comparando os resultados do DRX dos três ensaios que se iniciaram com as concentrações do ponto 2 com os da Figura 22 e 23, é possível perceber que foram formados cristais de cafeína pura, ácido glutárico puro e cocrystal de forma estável (II) de cafeína com ácido glutárico, apresentando picos em  $11,6^\circ$  (cafeína),  $24^\circ$  e  $28^\circ$  (ácido glutárico) e  $26^\circ$  (cocrystal). Os cristais puros de cafeína podem ter se formado da mesma forma que os cristais de ácido glutárico nos ensaios iniciados no Ponto 1, já que a massa de cristais obtidos não foi lavada, de modo que é possível que os cristais de cafeína tenham sido formados durante a secagem dos cristais.

Figura 58 - Difrátogramas dos cristais produzidos nos ensaios com concentrações iniciais do ponto 2.



Fonte: Autor.

#### 4.2.4. Resultados dos métodos experimentais dos ensaios com concentrações iniciais equivalentes ao Ponto 3

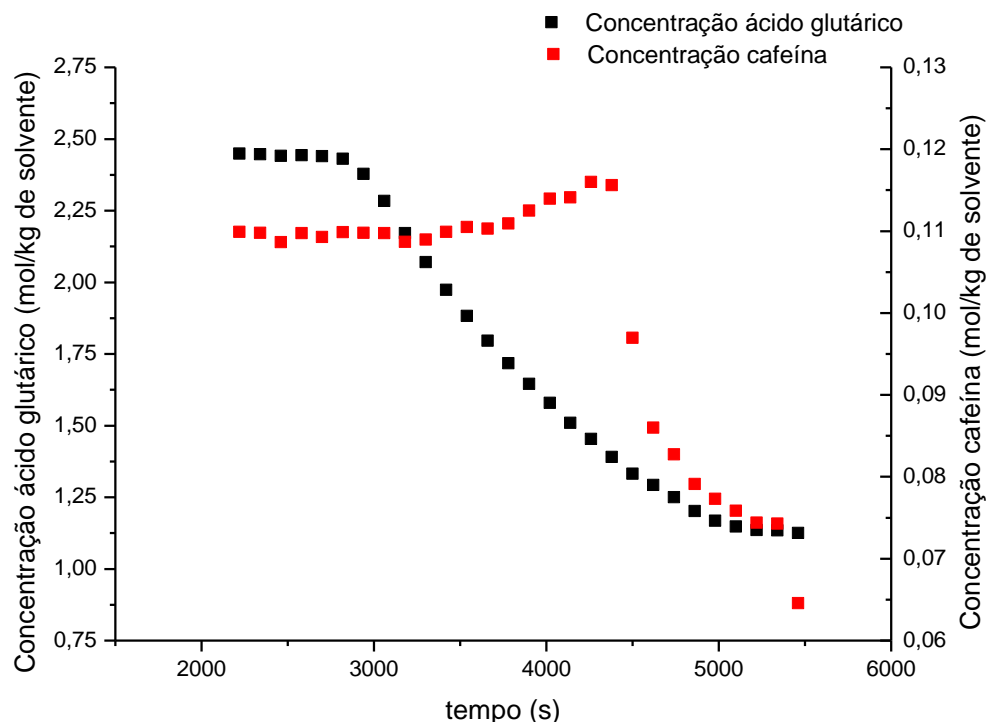
Será utilizada neste tópico a Figura 14 para a numeração e localização das concentrações iniciais dos solutos utilizados nos ensaios. A caracterização mostrada no item 4.2.1 foi utilizada para a descrição dos cristais formados nos ensaios iniciados no ponto 3.

##### 4.2.4.1 Ensaio iniciado no Ponto 3 (A)

As concentrações iniciais do ponto 3 são  $2,45 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$  de ácido glutárico e  $0,11 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$  de cafeína. A evolução da concentração de cada um dos solutos na solução ao longo do tempo no ensaio iniciado no ponto 3 sem semeadura é mostrada na Figura 60. O tempo total da corrida foi de 54 minutos.



Figura 59 - Concentrações ao longo do tempo no ensaio iniciado no Ponto 3 sem sementeira.



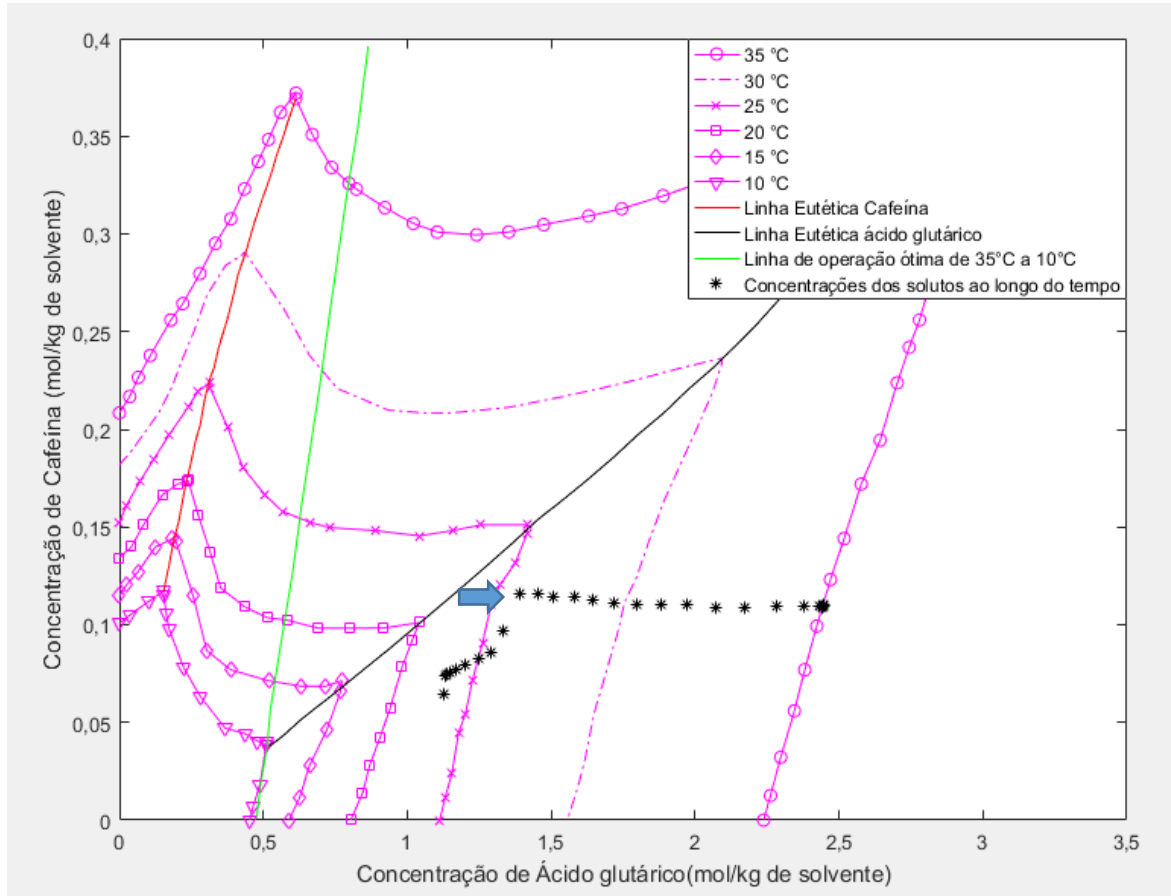
Fonte: Autor.

A concentração ao longo do tempo no diagrama de fases de Yu, Chow e Tan (2010) é mostrada na Figura 61. Era esperado que o sistema atingisse a linha eutética de ácido glutárico e que fossem produzidos apenas cristais de ácido glutárico até atingir a linha eutética, uma vez que a cafeína estava insaturada. Ao se atingir a linha eutética, esperava-se produzir cristais puros de ácido glutárico e cocrystal de ácido glutárico e cafeína. Observando a Figura 60, nota-se que, até 4300 s, ocorreu um aumento na concentração de cafeína, porém este pequeno aumento pode ter ocorrido devido a algum erro de medida da concentração do ReactIR. Entre 4380 s e 4500 s ocorreu uma diminuição grande da concentração de cafeína em solução e um decréscimo na taxa de diminuição da concentração de ácido glutárico, sugerindo que o sistema tenha alcançado a linha eutética, já que aparentemente foram formados cocrystal. Novamente, o desvio em relação à linha eutética pode ser causado pelo mesmo problema dos itens anteriores. A Figura 62 mostra a evolução da supersaturação de cada componente em relação à cosolubilidade do sistema.



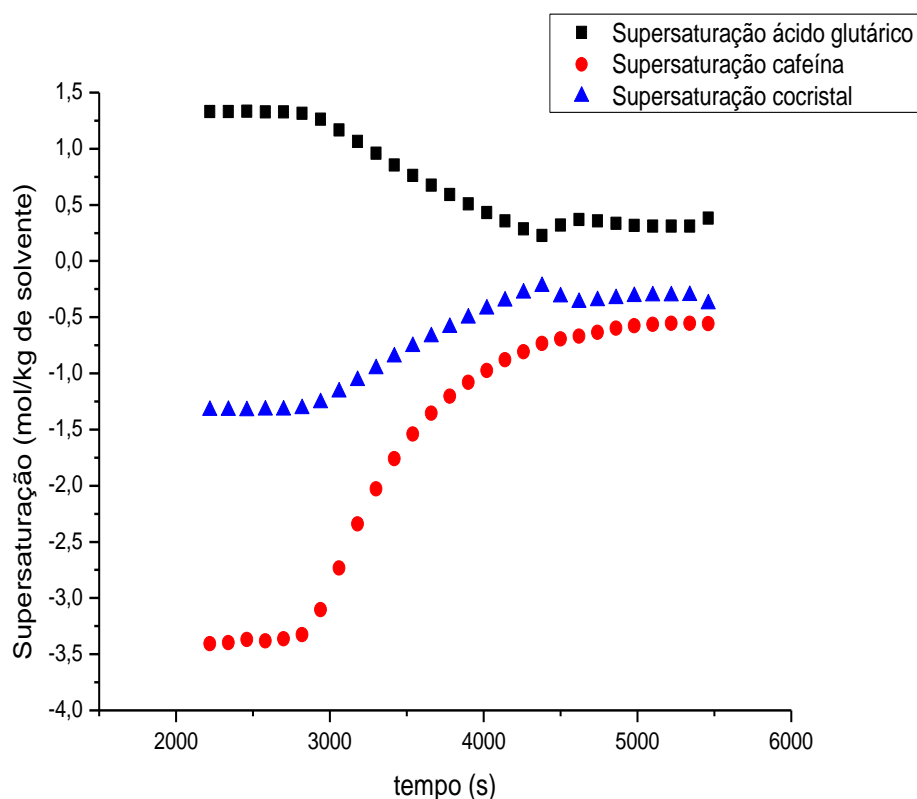
A concentração de ácido glutárico chegar perto do equilíbrio (supersaturação praticamente nula) no final do processo indica a proximidade da linha eutética. Ao se chegar na linha eutética, cocristais começam a ser produzidos e com isso a concentração de cafeína diminui, provocando, assim, um aumento em sua supersaturação (já que a saturação é tomada como a cosolubilidade).

Figura 60 - Evolução das concentrações de ácido glutárico e cafeína ao longo do tempo no ensaio iniciado no ponto 3 sem sementeira. A seta azul indica o possível local de alcance da linha eutética.



Fonte: Autor.

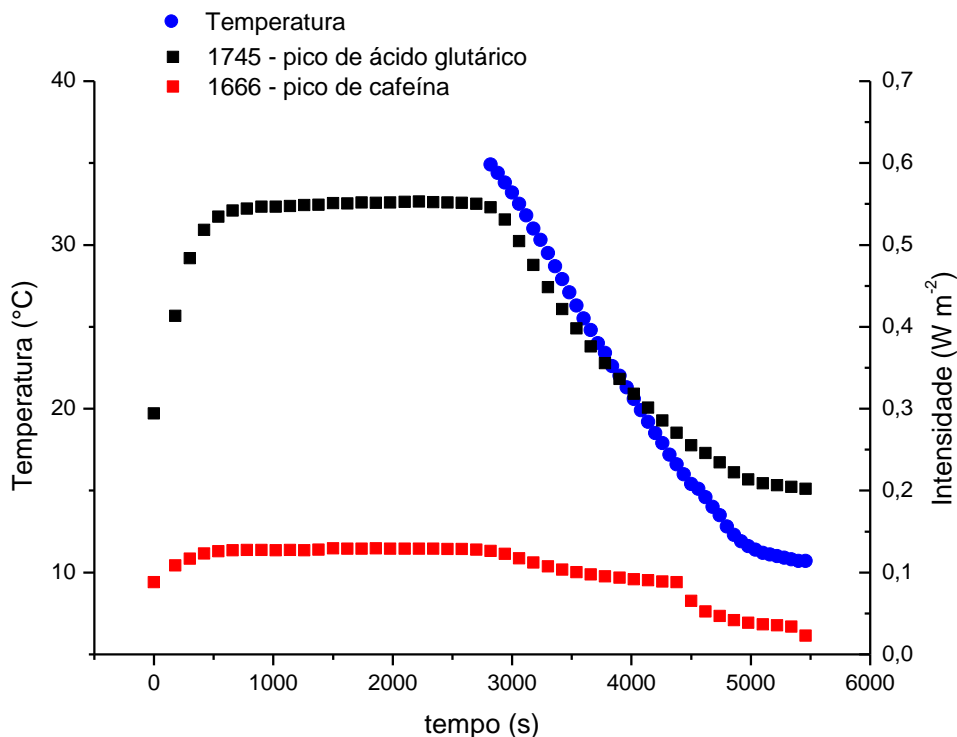
Figura 61 - Evolução da supersaturação de cada soluto ao longo do tempo no ensaio iniciado no ponto 3 sem sementeira.



Fonte: Autor.

A Figura 63 mostra a evolução da intensidade dos picos dos solutos e a temperatura do sistema ao longo do tempo. Como não ocorreu uma grande diminuição na taxa de resfriamento como aconteceu nos outros ensaios, gerada possivelmente pela nucleação sucedida na linha eutética, existe a possibilidade de que a diminuição da concentração dos dois solutos deva-se à formação de cocristais, por uma desestabilização no sistema ao atingir a linha eutética ou pela nucleação, porém a quantidade de energia gerada teria sido pequena (teriam sido formados poucos núcleos) e o aumento da temperatura não teria sido percebida. No final do processo a cafeína se manteve constante, porém no último ponto houve uma grande diminuição da concentração, o que pode indicar que o processo possa ter se deslocado para a região onde o ácido glutárico está supersaturado e, posteriormente, voltado para a linha eutética (formando cocristais, diminuindo, assim, a concentração de cafeína), indicando uma desestabilização do sistema. Yu, Chow e Tan (2010) reportaram problemas de desestabilização na região da linha eutética do ácido glutárico.

Figura 62 - Evolução da temperatura e da intensidade dos picos de cafeína e ácido glutárico durante o processo de cristalização iniciado no ponto 3 sem sementeira.

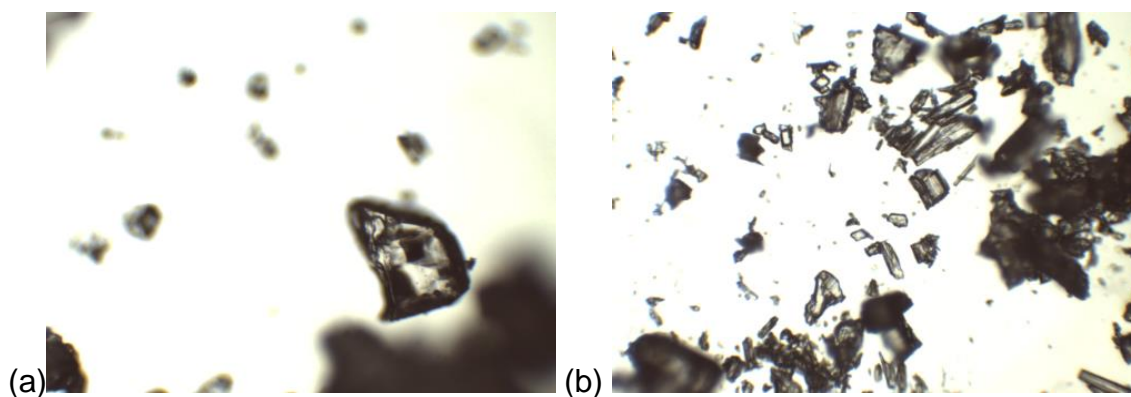


Fonte: Autor.

#### 4.2.4.1.1 Cristais formados no Ponto 3 (A)

Pelas discussões sobre a evolução das concentrações de solutos no ensaio relativo ao Ponto 3 (A), era esperado que fosse formada uma grande quantidade de cristais puros de ácido glutárico, e uma pequena quantidade de cocristais. A Figura 64 apresenta um aumento de 100x em duas regiões diferentes. Os hábitos dos cristais formados são bem diferentes: enquanto na Figura 64 (a) visualiza-se um cristal maior e com vários pequenos ao fundo, na Figura 64 (b), é perceptível que existem vários tipos de cristais diferentes desde cristais aciculares até cristais que parecem blocos, mostrando que possivelmente mais de um tipo de cristal foi formado.

Figura 63 - Cristais formados no ensaio iniciado no ponto 3 sem sementeira em aumentos (a) de 100x e (b) de 100x em outro local.



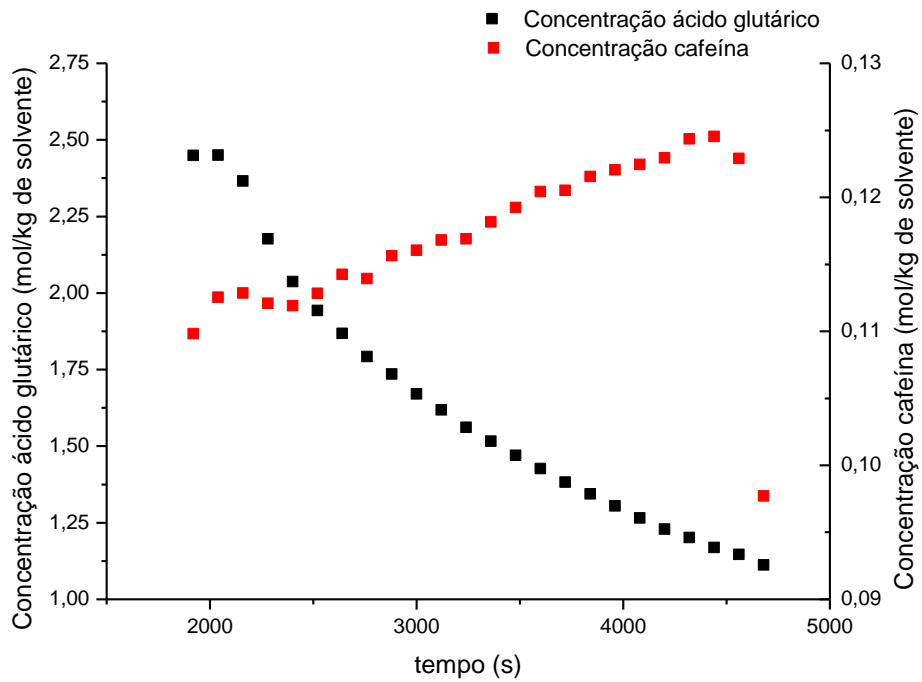
Fonte: Autor.

#### 4.2.4.2 Ensaio iniciado Ponto 3 (B)

A evolução da concentração da concentração de cada um dos solutos na solução ao longo do tempo no ensaio iniciado no ponto 3 com sementeira de cafeína é mostrada na Figura 65. O tempo total da corrida foi de 46 minutos.

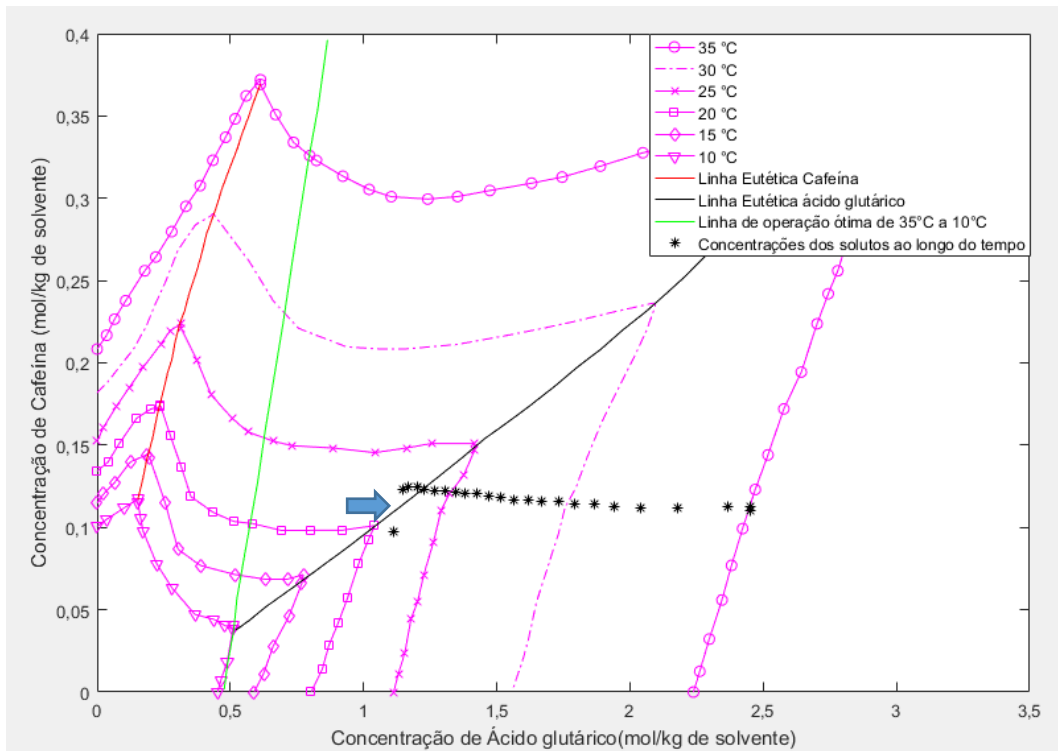
A concentração ao longo do tempo no diagrama de fases de Yu, Chow e Tan (2010) é mostrado na Figura 66. Era esperado que o sistema tivesse o mesmo comportamento do ensaio referente ao Ponto 3 (A). A massa de 0,1 g de cafeína no sistema a 35 °C seria dissolvida, porém não seria suficiente para que a cafeína alcançasse a supersaturação naquele ponto. Assim como no Ponto 3(A), a concentração de cafeína parece ter aumentado mais do que era esperado, já que foi adicionado apenas 0,1 g de cafeína, o que sugere que a medida pode ser errônea devido a mudança de temperatura e a pequena quantidade de cafeína utilizada no Ponto 3. No final do processo ocorreu uma brusca diminuição da concentração de cafeína, sugerindo que naquele ponto o sistema tenha alcançado a linha eutética (com formação de cocrystal). O resultado está em consonância com aqueles referentes aos ensaios iniciados no Ponto 2, reforçando a ideia de que a linha eutética do ácido glutárico esteja com um desvio, sendo ela mais à esquerda de Yu, Chow e Tan (2010), ou seja, para aquela concentração de cafeína é necessário uma menor concentração de ácido glutárico para se atingir a suposta linha eutética verdadeira.

Figura 64 - Concentrações ao longo do tempo no ensaio iniciado no Ponto 3 com sementeira de cafeína.



Fonte: Autor.

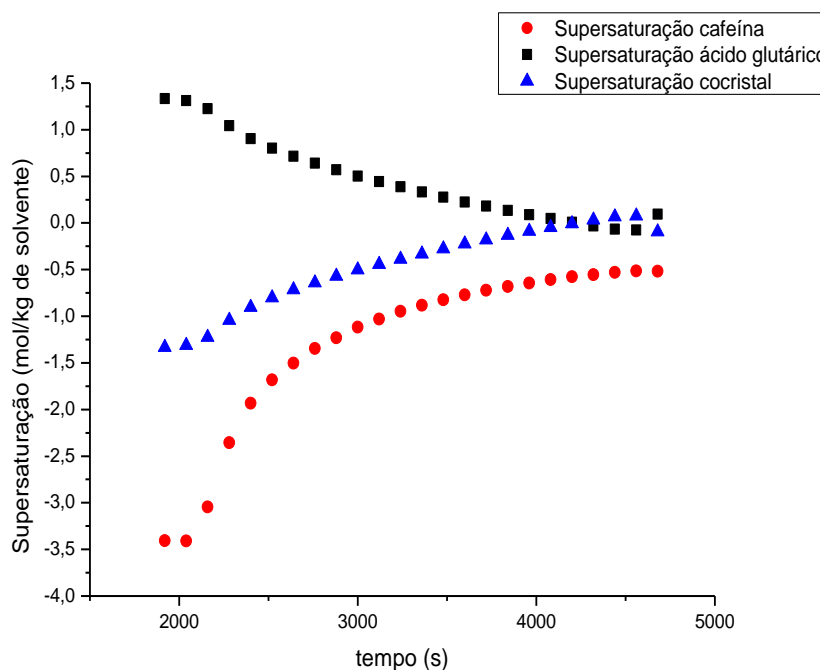
Figura 65 - Evolução das concentrações de ácido glutárico e cafeína ao longo do tempo no ensaio iniciado no ponto 3 com sementeira de cafeína. A seta azul indica o provável ponto em que a linha eutética foi alcançada.



Fonte: Autor.

A Figura 67 mostra a evolução da supersaturação de cada componente em relação à cosolubilidade do sistema. A supersaturação do ácido glutárico chegar perto de zero no final do processo indica a proximidade com a linha eutética, porém o aumento da supersaturação ao final do ensaio pode indicar uma provável desestabilização ao alcançar a linha eutética, problema semelhantemente relatado por Yu et al. (2010) e observado no ensaio relativo ao Ponto 3 (A). A supersaturação da cafeína apresentou dados parecidos com os do Ponto 3 (A): a adição de 0,1 g de cafeína no começo do processo fez com que a supersaturação aumentasse como visto na Figura 67. Assim como no ponto 3 (A), a medida de concentração de cafeína apresentou problemas, que devem ter sido causados pela leitura errônea do ReactIR, causadas pela mudança de temperatura. Esse provável erro de leitura, fez com que a supersaturação da cafeína aumentasse antes de se alcançar a linha eutética, como visto na Figura 67. A supersaturação do cocrystal teve resultados condizentes com a realidade, já que o processo caminhou em direção à linha eutética, chegando em momentos a passar da linha eutética, ou seja, atingiu a região favorável a apenas cocrystalização.

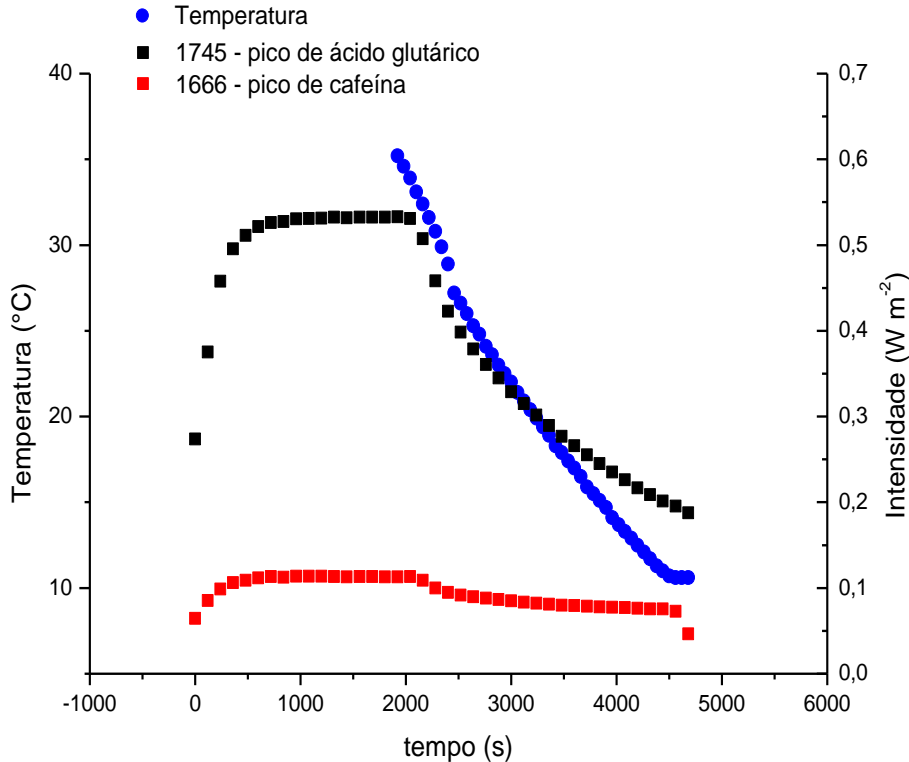
Figura 66 - Evolução da supersaturação de cada soluto ao longo do tempo no ensaio iniciado no ponto 3 com semente de cafeína.



Fonte: Autor.

A Figura 68 mostra a evolução da intensidade dos picos dos solutos e a temperatura do sistema ao longo do tempo. Nos 4 primeiros minutos do ensaio, é possível ver que os picos de cafeína e ácido glutárico são praticamente constantes mesmo com a mudança da temperatura. Porém, ao começar a diminuir a concentração, é perceptível que a concentração de ácido glutárico diminui em uma taxa muito maior do que a de cafeína, mantendo-se praticamente a mesma distribuição de cristais do processo sem sementeira. A semelhança entre as duas distribuições era esperada, já que a cafeína semeada era para ser dissolvida no processo, já que a mesma estava insaturada. A grande diminuição da concentração de cafeína no último ponto pode ser causada pelo alcance da linha eutética, formando assim cocrystalis. Outro indício do alcance da linha eutética é a temperatura que se manteve constante no final, ou seja, podem ter sido formados núcleos, liberando assim calor para o sistema (que seria retirado pelo sistema de resfriamento do reator).

Figura 67 - Evolução da temperatura e da intensidade dos picos de cafeína e ácido glutárico durante o processo de cristalização iniciado no ponto 3 com sementeira de cafeína.

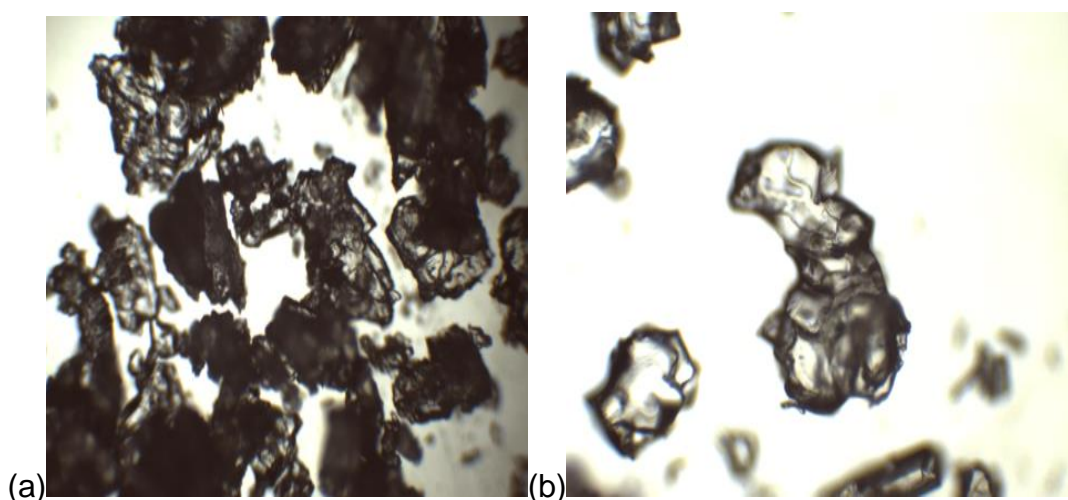


Fonte: Autor.

4.2.4.2.1 Cristais formados no Ponto 3 (B)

Assim como no ensaio referente ao Ponto 3 (A), eram esperadas uma grande formação de cristais puros de ácido glutárico e uma pequena quantidade de cocrystal de cafeína com ácido glutárico. Na Figura 69 são mostrados os cristais formados em um aumento de 40x e 100x e, assim como no item referente ao ensaio iniciado no Ponto 3 (A), os cristais formados apresentam hábitos diferentes, o que sugere que também pode ter sido formado mais de um tipo de cristal.

Figura 68 - Cristais formados no ensaio iniciado no ponto 3 com semente de cafeína em um aumento (a) de 40x e (b) de 100x.



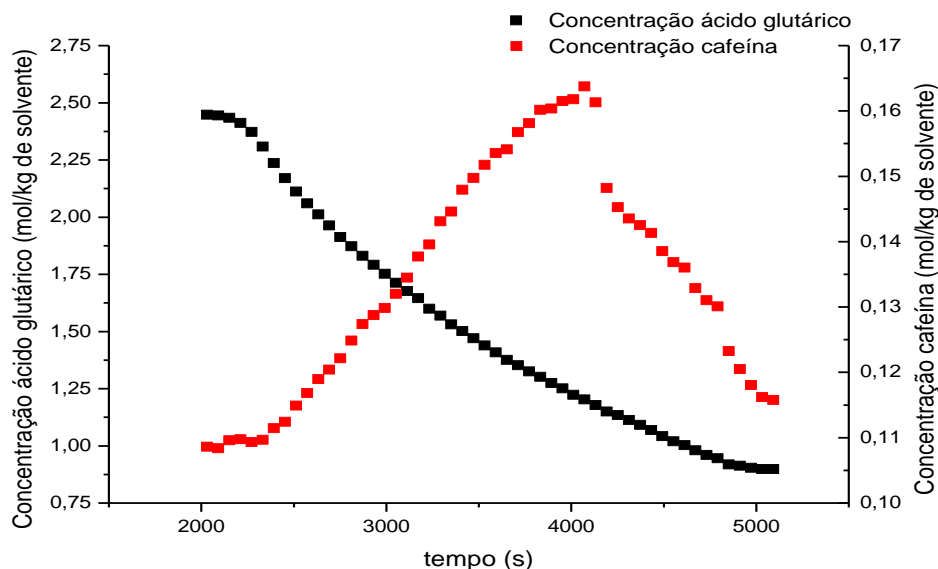
Fonte: Autor.

4.2.4.3 Ensaio iniciado no Ponto 3 (C)

A análise da concentração dos solutos para o ensaio iniciado no ponto 3 com semente de ácido glutárico não pode ser feita. Como dito no item 3.2.2.1, para que o sensor funcione corretamente, é necessário que haja nitrogênio líquido. Porém, durante o ensaio iniciando-se no ponto 3 com semente de ácido glutárico, o nitrogênio líquido acabou, o que gerou uma leitura errônea do ReactIR. A Figura 70 mostra a evolução das concentrações ao longo do tempo, calculadas a partir das informações do ReactIR. Segundo essa figura, teria ocorrido um grande aumento na concentração de cafeína, o que não está de acordo com a realidade, já que foram produzidos cristais e não houve adição de massa no sistema que justificasse tal aumento de concentração.



Figura 69 - Concentrações ao longo do tempo no ensaio iniciado no Ponto 3 com sementeira de ácido glutárico.

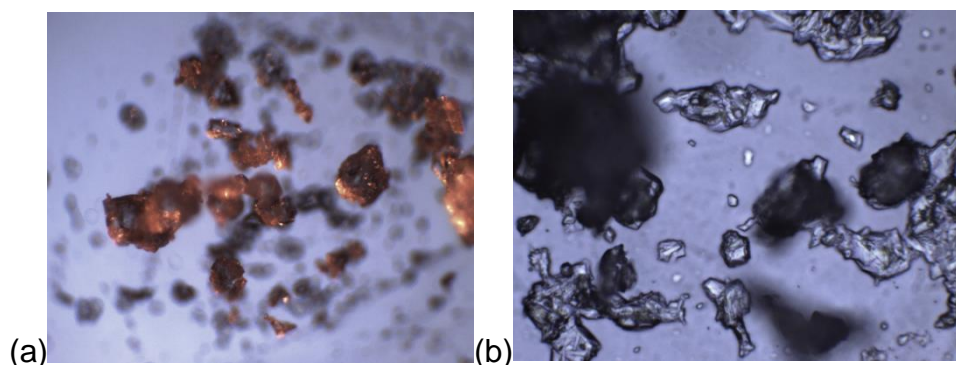


Fonte: Autor.

#### 4.2.4.3.1 Cristais formados no Ponto 3 (C)

Apesar de não ser possível analisar a concentração ao longo do tempo no ensaio iniciado no ponto 3 com sementeira de ácido glutárico, é possível analisar os cristais formados neste ensaio. Com base nos outros ensaios iniciados no ponto 3, era esperada uma grande quantidade de ácido glutárico puro e possivelmente uma pequena quantidade de cocrystal de cafeína com ácido glutárico. Na Figura 71 são mostrados os cristais formados em um aumento de 100x e 400x. Em um aumento de 400x são vistos vários cristais com hábitos diferentes e aglomerados. Possivelmente tenham sido produzidos diferentes tipos de cristal.

Figura 70 - Cristais formados no ensaio iniciado no ponto 3 com sementeira de ácido glutárico em um aumento (a) de 100x e (b) de 400x.

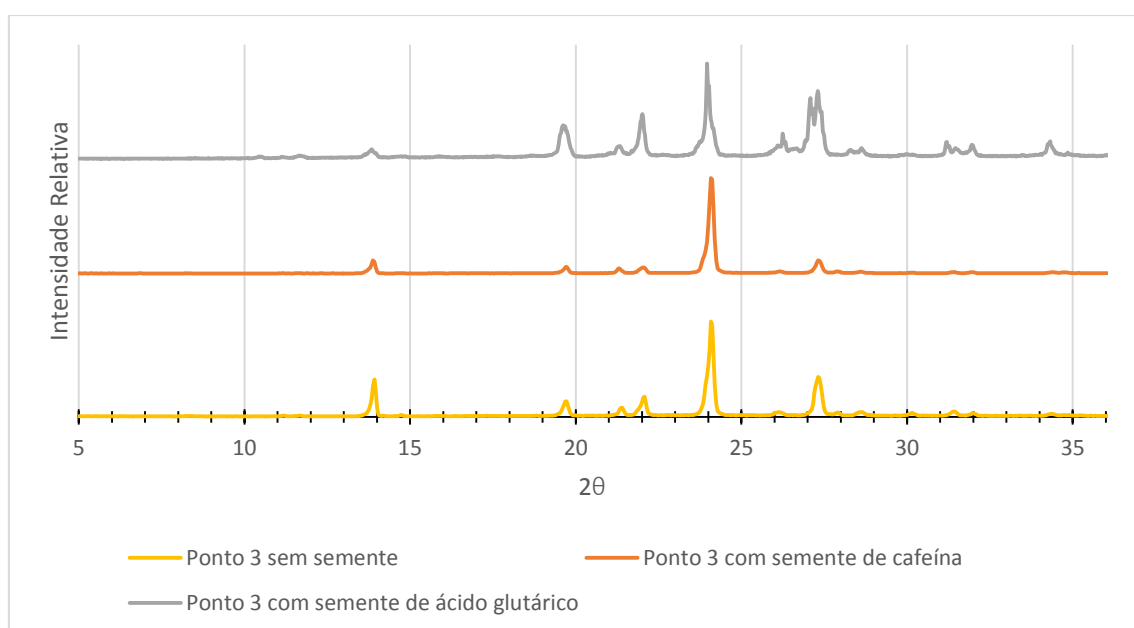


Fonte: Autor.

4.2.4.4 Análise de DRX dos ensaios iniciados no ponto 3

A Figura 72 apresenta os difratogramas das análises de DRX dos cristais produzidos nos três ensaios que se iniciaram com a concentração do ponto 3. Assim como nos difratogramas dos cristais produzidos nos ensaios iniciados no ponto 1 e 2, a grande variação nos difratogramas dos cristais produzidos nos ensaios com semente e sem semente é apenas na intensidade e não apresentam picos principais diferentes, formando assim os mesmos produtos. Comparando a Figura 22 e 23 com os resultados do DRX dos três ensaios que se iniciaram com as concentrações do ponto 3, é possível perceber que não há formação de cristais de cafeína pura, já que não há pico em  $11,6^\circ$ . O pico em  $26^\circ$ , relativo ao cocrystal estável (Forma II) de cafeína e ácido glutárico, teve uma pequena intensidade, indicando que, mesmo com uma pequena intensidade, ocorre a formação de cocrystal de cafeína com ácido glutárico. O cristal puro de ácido glutárico ficou em evidência em todas as corridas, com os picos em  $24^\circ$  e  $19^\circ$  em destaque. Como esperado pelos resultados discutidos anteriormente, foi formada uma grande quantidade de cristal puro de ácido glutárico e, através da análise de DRX, é possível dizer que a diminuição da concentração de cafeína em solução, mostrada na análise da concentração ao longo do tempo no Ponto 3, se deve à formação de cocrystal de cafeína com ácido glutárico.

Figura 71 - Difratogramas dos cristais produzidos nos ensaios com concentrações iniciais do ponto 3.



Fonte: Autor.

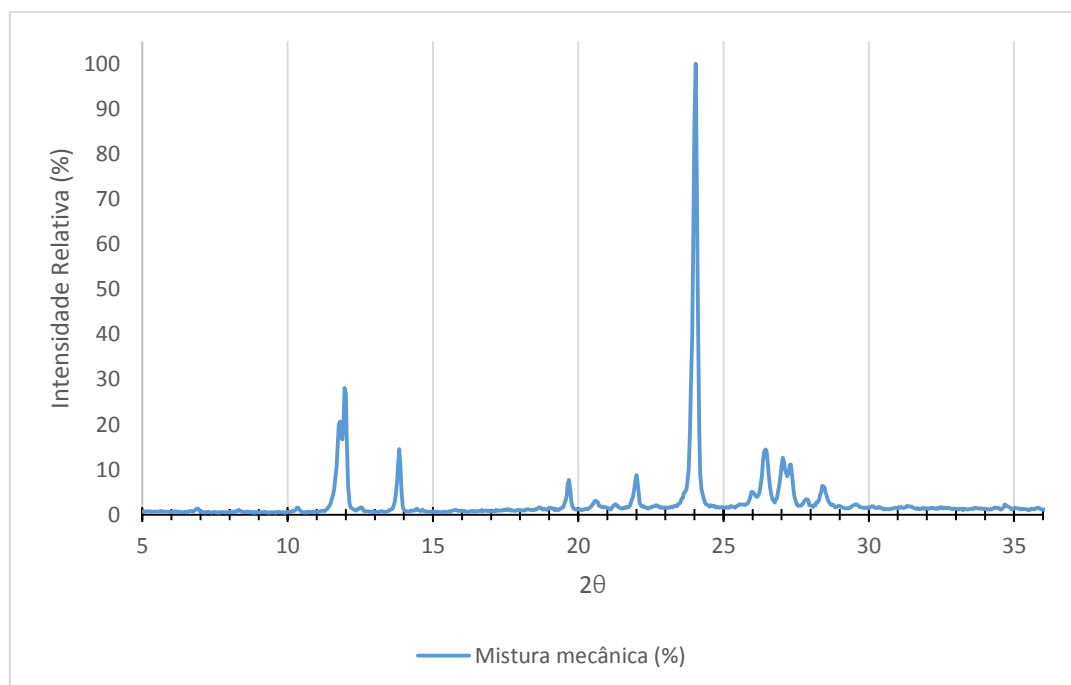
4.2.5. Comparação entre os difratogramas de raios X dos cristais produzidos nos ensaios iniciados em cada ponto e análise do difratograma de uma mistura mecânica entre os solutos

Neste tópico é apresentada a comparação entre os difratogramas de raios X dos cristais produzidos na operação em diferentes regiões do diagrama de fases, além de uma análise do difratograma de raios X de uma mistura mecânica entre os solutos.

#### 4.2.5.1. Análise do difratograma de raios X dos cristais misturados mecanicamente

O difratograma dos cristais misturados mecanicamente é mostrado na Figura 73, onde é possível observar que existem os picos de cafeína e ácido glutárico em  $11,6^\circ$  (cafeína) e  $24^\circ$  (ácido glutárico). Há também um pequeno pico para o cocrystal em  $26^\circ$ , mas não parece ser suficiente para evidenciar a formação de cocrystal pela simples mistura mecânica, como reporta a literatura em artigos de cocrystalização que utilizam a moagem como método de cocrystalização (DU et al., 2017; LEYSSENS et al., 2014; SOWA; ŚLEPOKURA; MATCZAK-JON, 2014; TRASK; MOTHERWELL; JONES, 2004).

Figura 72 - Difratograma dos cristais misturados mecanicamente

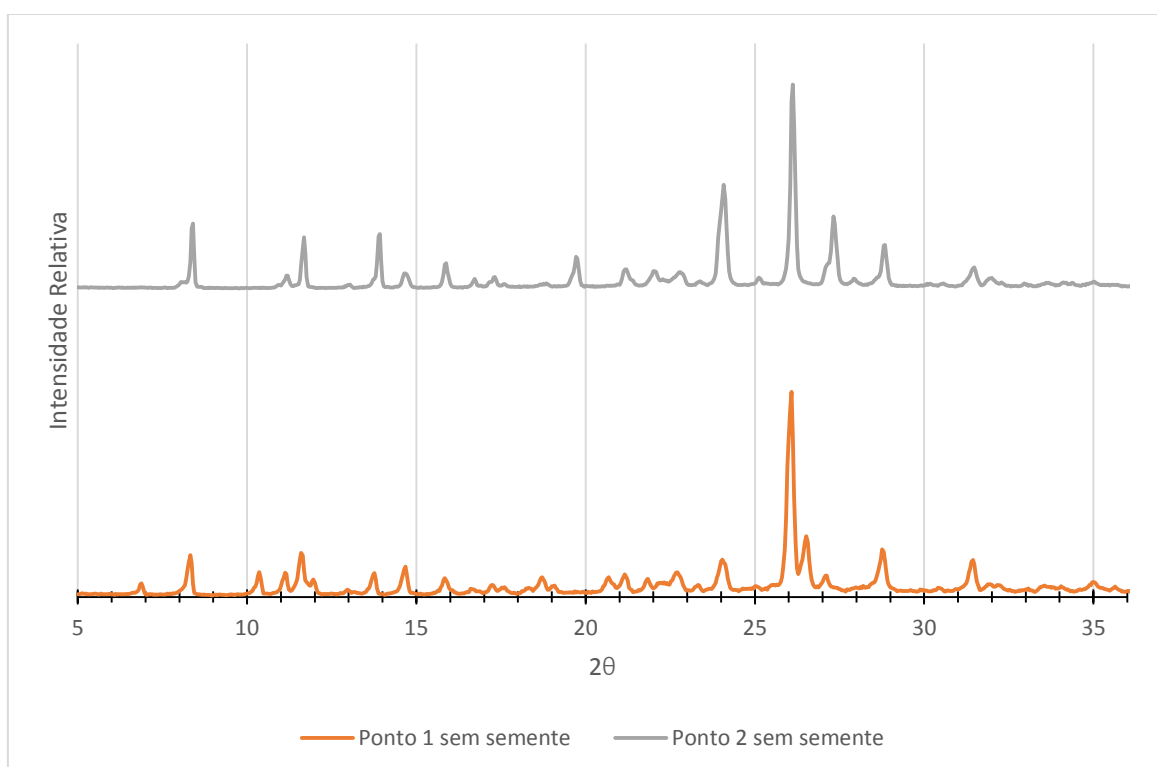


Fonte: Autor

4.2.5.2 Comparação entre difratogramas de cristais produzidos nos ensaios iniciados no Ponto 1 e no Ponto 2

A Figura 74 apresenta uma comparação entre o difratograma dos cristais produzidos no ensaio iniciado com a concentração inicial do ponto 1 com o dos cristais produzidos no ensaio iniciado com a concentração inicial do ponto 2. Para uma melhor visualização, foram utilizados apenas os difratogramas referentes aos ensaios sem semente, já que os ensaios com semente iniciados nestes pontos levaram à produção de cristais que apresentam os mesmos picos dos ensaios iniciados sem semente. A grande diferença entre os dois difratogramas da Figura 74 se encontra no pico próximo a  $10,5^\circ$ . No difratograma referente a ensaio iniciado no ponto 1, além do pico de cocristal de forma estável (II), existe um pequeno pico em  $10,5^\circ$ , indicado que há a presença de cocristal de forma metaestável (I).

Figura 73 - Comparação dos difratogramas dos cristais produzidos nos ensaios com concentrações iniciais dos pontos 1 e 2.



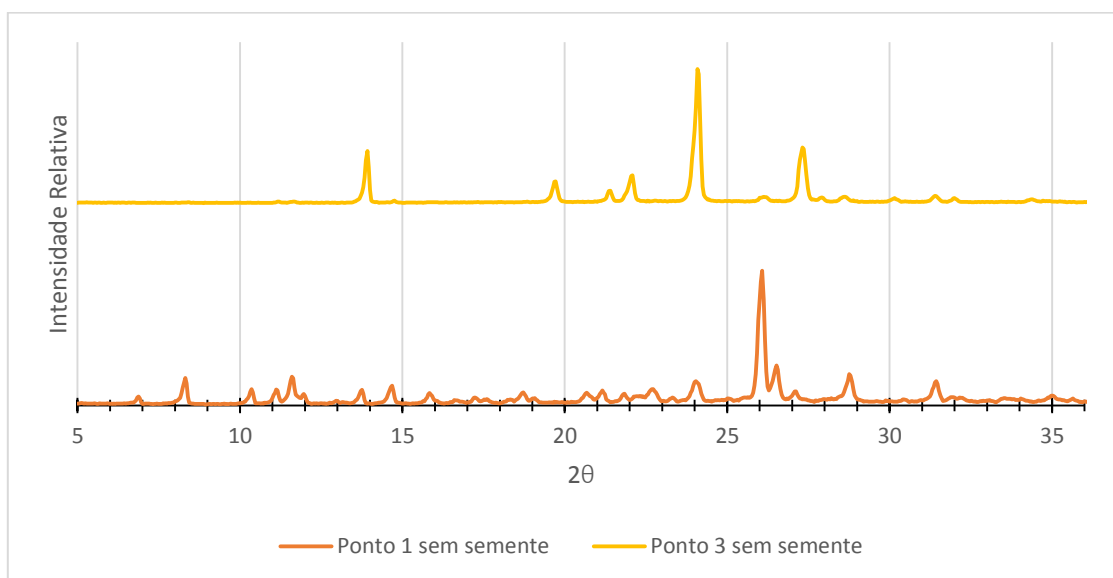
Fonte: Autor.

4.2.5.3 Comparação entre difratogramas de cristais produzidos nos ensaios iniciados no Ponto 1 e no Ponto 3

A Figura 75 apresenta uma comparação entre o difratograma dos cristais produzidos no ensaio iniciado com a concentração inicial do ponto 1 com o dos

cristais produzidos no ensaio iniciado com a concentração inicial do ponto 3. Assim como na Figura 74, foram utilizados apenas os difratogramas referentes aos ensaios sem semente para uma melhor visualização. É possível notar que há uma pequena intensidade do pico de cocrystal em  $26^\circ$  no difratograma referente ao ensaio iniciado no ponto 3 e que não há nenhum pico de cafeína, evidenciando que não se formaram cristais de cafeína pura.

Figura 74 - Comparação dos difratogramas dos cristais produzidos nos ensaios com concentrações iniciais dos pontos 1 e 3.

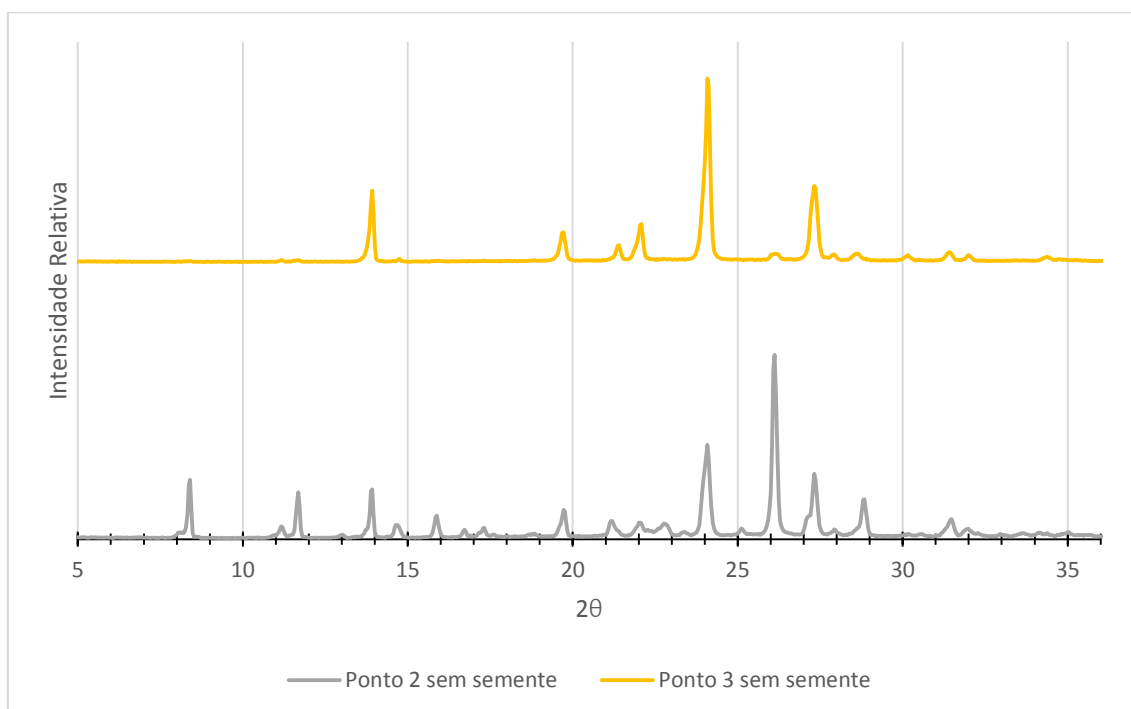


Fonte: Autor.

#### 4.2.5.4 Comparação entre difratogramas de cristais produzidos nos ensaios iniciados no Ponto 2 e no Ponto 3

A Figura 76 apresenta uma comparação entre o difratograma dos cristais produzidos no ensaio iniciado com a concentração inicial do ponto 2 com o dos cristais produzidos no ensaio iniciado com a concentração inicial do ponto 3. Como nas outras comparações, também foram utilizados apenas os difratogramas referentes aos ensaios sem semente para uma melhor visualização dos resultados. É possível perceber nesta comparação que os picos referentes aos cristais de ácido glutárico em  $24^\circ$ ,  $19^\circ$  e  $27^\circ$ , ficaram mais acentuados no difratograma referente ao ensaio iniciado com a concentração do ponto 3 do que no ensaio iniciado com a concentração do ponto 2, o que era esperado já que o ponto 3 encontra-se em região de supersaturação do ácido glutárico, enquanto o ponto 2 encontra-se em região onde o ácido glutárico encontra-se insaturado.

Figura 75 - Comparação dos difratogramas dos cristais produzidos nos ensaios com concentrações iniciais dos pontos 2 e 3.



Fonte: Autor.

4.2.6 Resumo dos cristais formados em cada ensaio

A Tabela 5 apresenta um resumo mostrando qual cristal foi formado em cada ensaio e como provavelmente isso aconteceu.

Tabela 5 - Resumo dos cristais formados em cada ponto

Ensaio	Cristal de cafeína pura?	Cristal de ácido glutárico puro?	Cocristal?
<b>Ponto 1 (A)</b>	Sim (Provavelmente formado durante a cristalização)	Sim (Provavelmente formado durante a secagem)	Sim, Forma I e II (Provavelmente formado durante a cristalização)
<b>Ponto 1 (B)</b>	Sim (Provavelmente formado durante a cristalização)	Sim (Provavelmente formado durante a secagem)	Sim, Forma II (Provavelmente formado durante a cristalização)
<b>Ponto 1 (C)</b>	Sim (Provavelmente formado durante a cristalização)	Sim (Provavelmente formado durante	Sim, Forma II (Provavelmente formado durante

		a secagem)	a cristalização)
<b>Ponto 2 (A)</b>	Sim (Provavelmente formado durante a secagem)	Sim (Provavelmente formado durante a cristalização)	Sim, Forma II (Provavelmente formado durante a cristalização)
<b>Ponto 2 (B)</b>	Sim (Provavelmente formado durante a secagem)	Sim (Provavelmente formado durante a cristalização)	Sim, Forma II (Provavelmente formado durante a cristalização)
<b>Ponto 2 (C)</b>	Sim (Provavelmente formado durante a secagem)	Sim (Provavelmente formado durante a cristalização)	Sim, Forma II (Provavelmente formado durante a cristalização)
<b>Ponto 3 (A)</b>	Não	Sim (Provavelmente formado durante a cristalização)	Sim, Forma II (Provavelmente formado durante a cristalização)
<b>Ponto 3 (B)</b>	Não	Sim (Provavelmente formado durante a cristalização)	Sim, Forma II (Provavelmente formado durante a cristalização)
<b>Ponto 3 (C)</b>	Não	Sim (Provavelmente formado durante a cristalização)	Sim, Forma II (Provavelmente formado durante a cristalização)

#### 4.3. Modelagem da cocristalização de cafeína com ácido glutárico

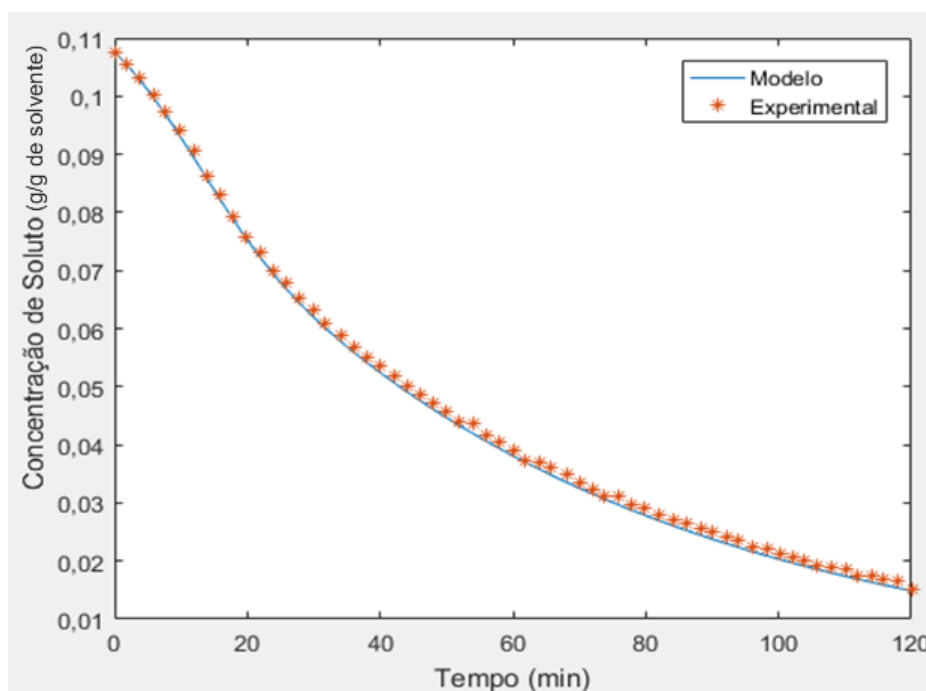
A validação do modelo pelos dados experimentais de Yu, Chow e Tan (2014) e as simulações com a variação na concentração inicial, semeadura e taxa de resfriamento são apresentadas neste tópico.

4.3.1 Simulação com as condições experimentais de Yu, Chow e Tan (2014) com a adição dos parâmetros de nucleação.

Como dito no item 3.3.2.1, os valores propostos por Yu, Chow e Tan (2014) para os parâmetros de crescimento, foram  $k_g=1,09 \cdot 10^{-4} \text{ m} \cdot \text{min}^{-1}$  e

$g=0,700$ . Os parâmetros de nucleação utilizando a metodologia do item 3.3.2.1 foram obtidos neste trabalho, tendo os valores de  $k_n = 1,23 \cdot 10^{-2} \# \cdot (\text{g solvente} \cdot \text{min}^{-1})^{-1}$  e  $n = 0,47$ . Ao utilizar os dados experimentais de Yu, Chow e Tan (2014) como condições iniciais, o modelo apresenta a evolução de concentração da solução ilustrada na Figura 77, mostrando que o modelo conseguiu representar bem os dados experimentais daqueles autores, mesmo com a adição de parâmetros de nucleação. Na Figura 77 e nas demais figuras utilizadas para mostrar a evolução da concentração neste tópico são mostradas apenas a concentração de “soluto”, pois a formação do cocrystal de cafeína com ácido glutárico se dá de forma 1:1, de modo que a concentração da solução diminui nessa proporção. Assim, o “soluto” cuja concentração é expressa é a do par cafeína – ácido glutárico em proporção molar 1:1.

Figura 76 - Comparação entre os resultados obtidos experimentalmente por Yu, Chow e Tan (2014) e o resultado obtido pelo modelo proposto.

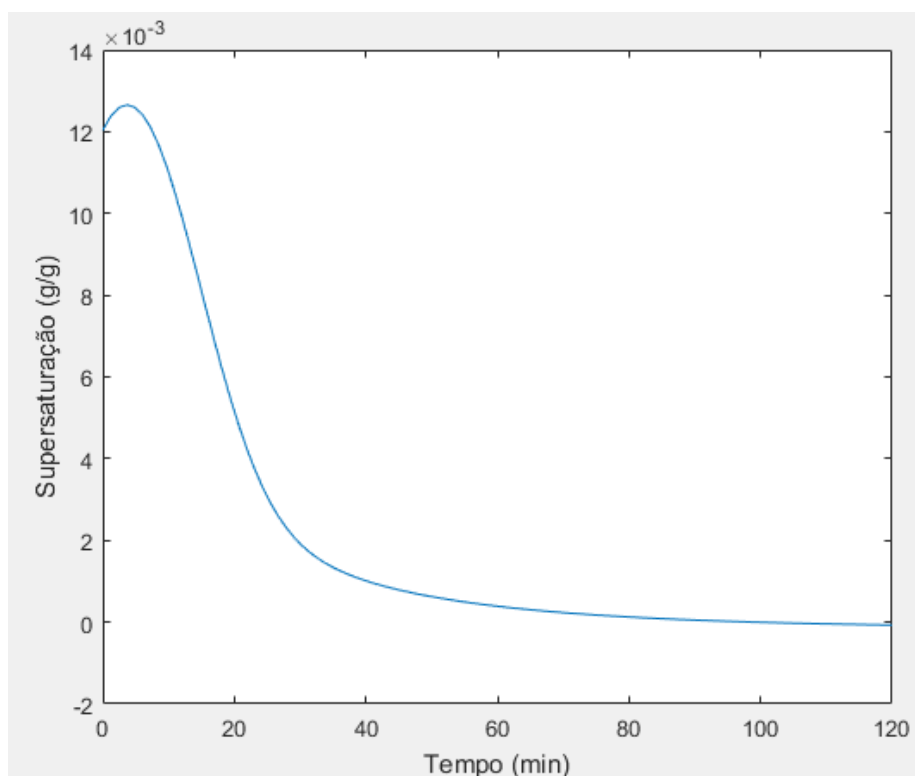


Fonte: Autor.

A supersaturação do processo experimental foi controlada e teve como maior pico o valor de 0,012 g/g. A evolução da supersaturação calculada pelo modelo é mostrada na Figura 78. Com a adição dos parâmetros de nucleação o maior valor de supersaturação foi de 0,0127 g/g. Mesmo com um valor diferente de supersaturação máxima, o modelo consegue representar bem os valores de concentração durante o processo, como evidencia a Figura 77.



Figura 77 - Evolução da supersaturação (calculada pelo modelo) ao longo do tempo com a adição dos parâmetros de nucleação.

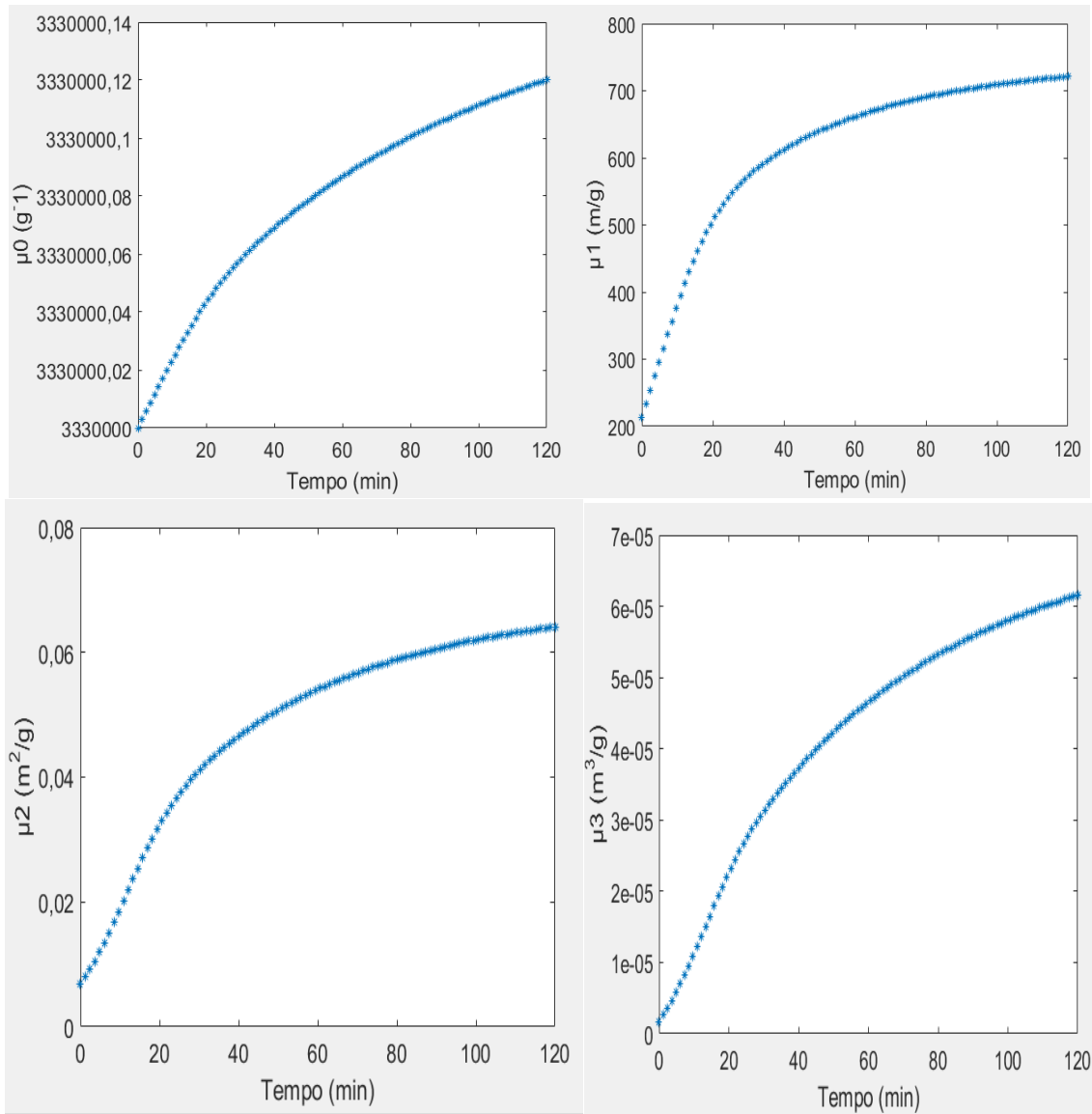


Fonte: Autor.

A partir da simulação foi possível obter a evolução, no modelo que incluía a nucleação, dos momentos ao longo do tempo, que está ilustrada na Figura 79. Caso a nucleação não seja considerada no modelo, o momento 0 ( $\mu_0$ ) é constante. Os valores iniciais dos momentos são:  $\mu_0 = 3,33 \times 10^6 \# \cdot (\text{g de solvente})^{-1}$ ,  $\mu_1 = 2,13 \times 10^2 \text{ m} \cdot (\text{g de solvente})^{-1}$ ,  $\mu_2 = 1,72 \times 10^{-2} \text{ m}^2 \cdot (\text{g de solvente})^{-1}$ ,  $\mu_3 = 1,68 \times 10^{-6} \text{ m}^3 \cdot (\text{g de solvente})^{-1}$ .

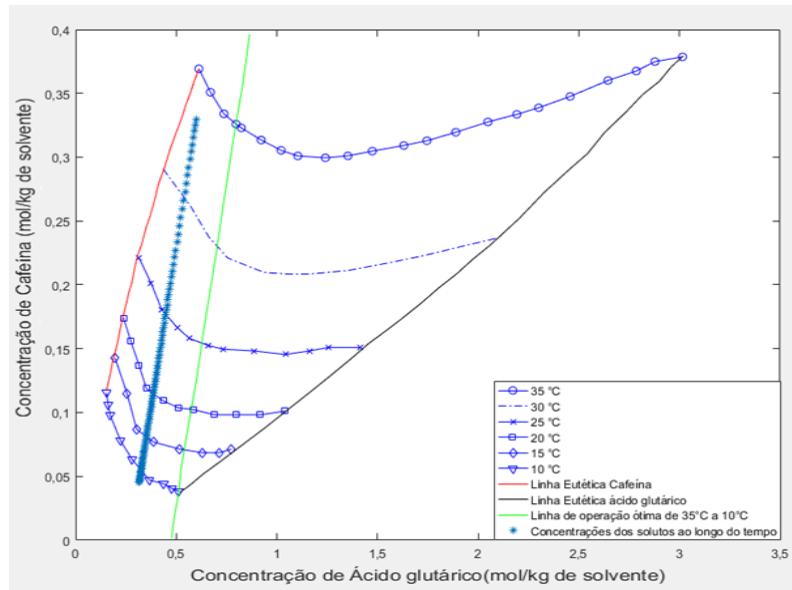
Na Figura 80 é mostrado o diagrama de fases com as condições experimentais de Yu, Chow e Tan (2014). A melhor região de operação para a produção de apenas cocristais nas temperaturas trabalhadas (34-10°C) ocorre entre a linha eutética da cafeína e a reta verde, definida como a linha de operação ótima de 35 °C a 10°C. A inclinação desta reta é obtida através da estequiometria da cocrystalização e sua posição é definida pelo ponto de cosolubilidade do ácido glutárico com cafeína em 10°C. Usando qualquer concentração inicial dentro desta região serão produzidos apenas cocristais ao se trabalhar nos mesmos limites de temperatura.

Figura 78 - Evolução dos momentos da distribuição ao longo do tempo na simulação com a concentração inicial dos solutos de 0,3294 mol de cafeína/kg de solvente e 0,60000 mol de ácido glutárico/kg solvente e a adição dos parâmetros de nucleação.



Fonte: Autor.

Figura 79 – Operação com a concentração inicial dos solutos de 0,3294 mol de cafeína/kg de solvente e 0,60000 mol de ácido glutárico/kg solvente.

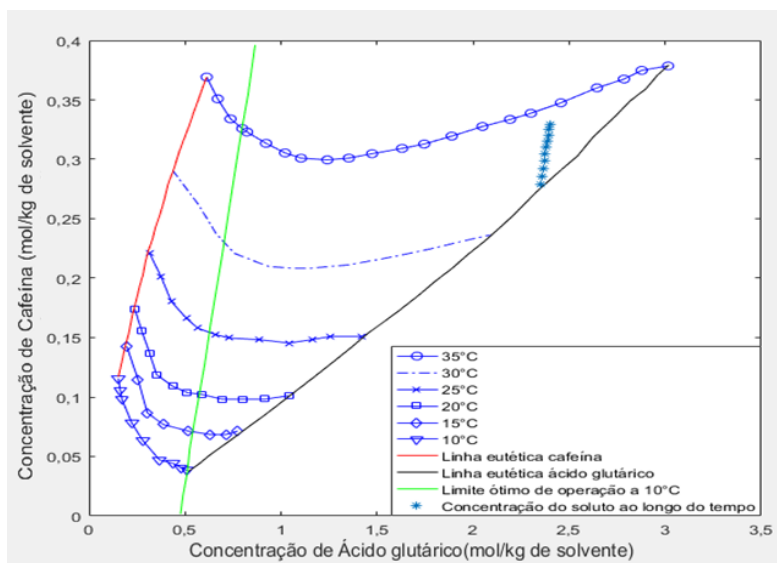


Fonte: Autor

#### 4.3.2 Simulação com mudança na concentração inicial

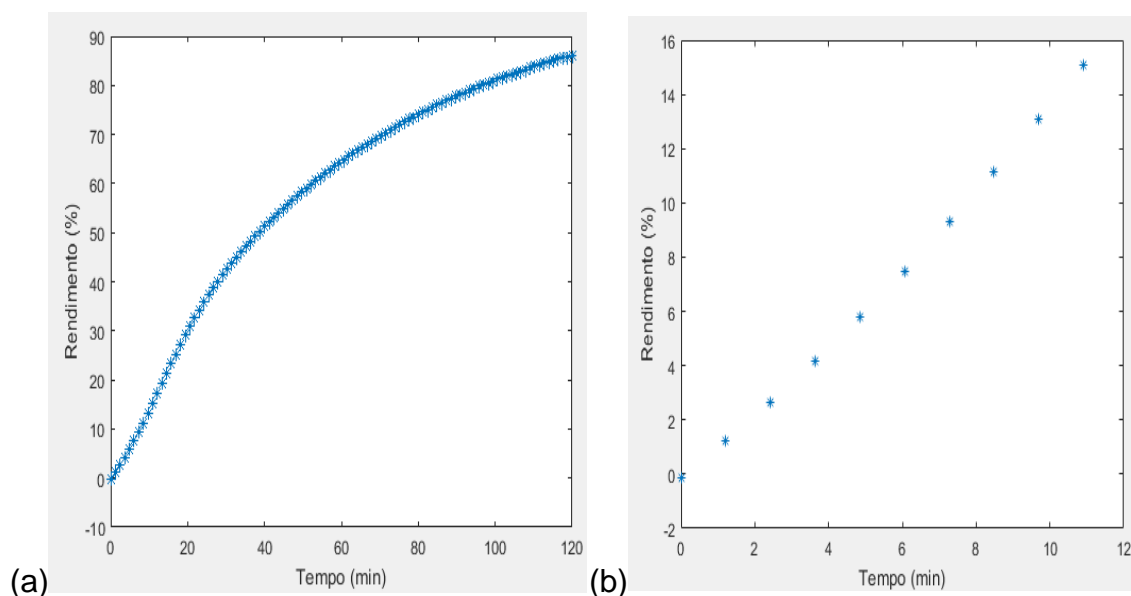
A mudança na concentração inicial fez com que o processo ocorresse fora da região operacional ótima entre as temperaturas de 34°C a 10°C. O tempo de operação para a produção de apenas cocristais é reduzido, se a taxa de resfriamento for mantida constante, e com isso o rendimento do processo acaba diminuindo também. Na Figura 81 é mostrada a segunda corrida, onde foi alterada a concentração inicial de ácido glutárico.

Figura 80 - Operação com a concentração inicial dos solutos de 0,3294 mol de cafeína/kg solvente e 2,4000 mol de ácido glutárico/kg solvente.



Fonte: Autor

Figura 81- (a) Evolução do rendimento da corrida do item 4.3.1 com a concentração inicial dos solutos de 0,3294 mol de cafeína/kg de solvente e 0,6000 mol de ácido glutárico/kg solvente, (b) Evolução do rendimento da corrida do item 4.3.2 com a concentração inicial dos solutos de 0,3294 mol de cafeína/kg solvente e 2,4000 mol de ácido glutárico/kg solvente.



Fonte: Autor.

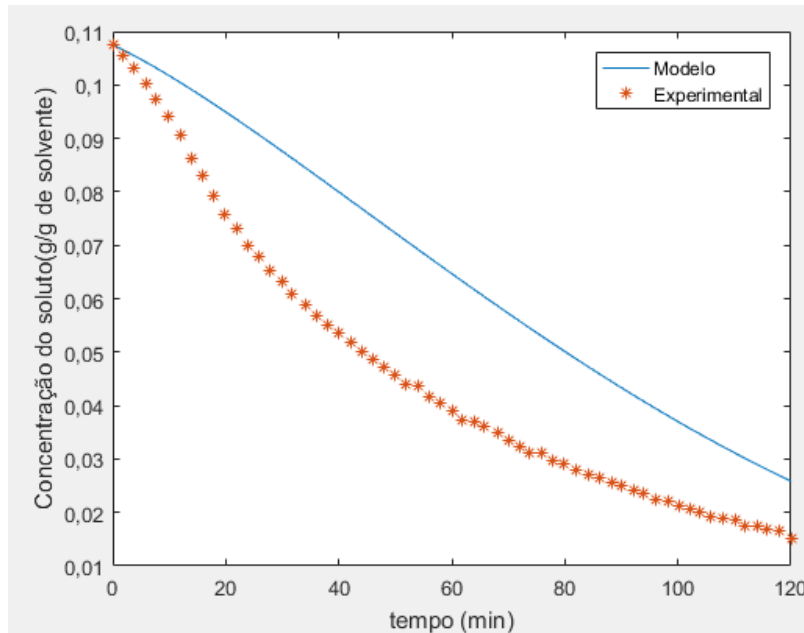
A evolução do rendimento das corridas dos itens 4.3.1 e 4.3.2 ao longo do tempo do processo é mostrada na Figura 83, sendo o rendimento final da corrida do item 4.3.2 de apenas 15 %, enquanto o rendimento final da corrida do item 4.3.1 é de 86 %. Continuar trabalhando após o tempo mostrado na Figura 82(b), poderia causar a formação de cristais de ácido glutárico o que não é desejável.

#### 4.3.3 Simulação sem sementeira

A ausência de sementeira fez com que o processo alcançasse uma supersaturação maior no início do processo, antes de se iniciar a cristalização. A comparação entre os dados experimentais de Yu, Chow e Tan (2014), que tiveram sementeira no início do processo, e o resultado obtido pela simulação mostrou que a sementeira tem um grande efeito na supersaturação alcançada durante todo o processo. A Figura 83 apresenta a simulação do processo sem sementeira, a Figura 84 (a) mostra a evolução da supersaturação do processo sem sementeira ao longo do tempo enquanto a Figura 84 (b) mostra a evolução do processo com sementeira. É perceptível pela Figura 84 que a

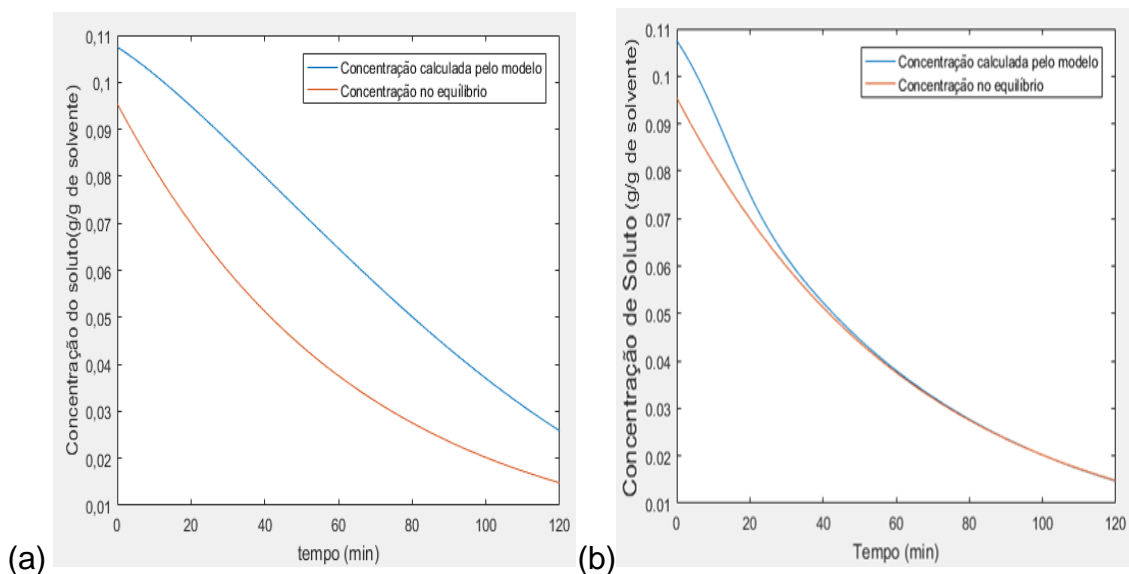
supersaturação da simulação sem sementeira foi maior em todo o processo do que a com sementeira.

Figura 82 - Comparação entre os resultados obtidos experimentalmente por Yu, Chow e Tan (2014) e o resultado obtido pelo modelo proposto sem sementeira.



Fonte: Autor.

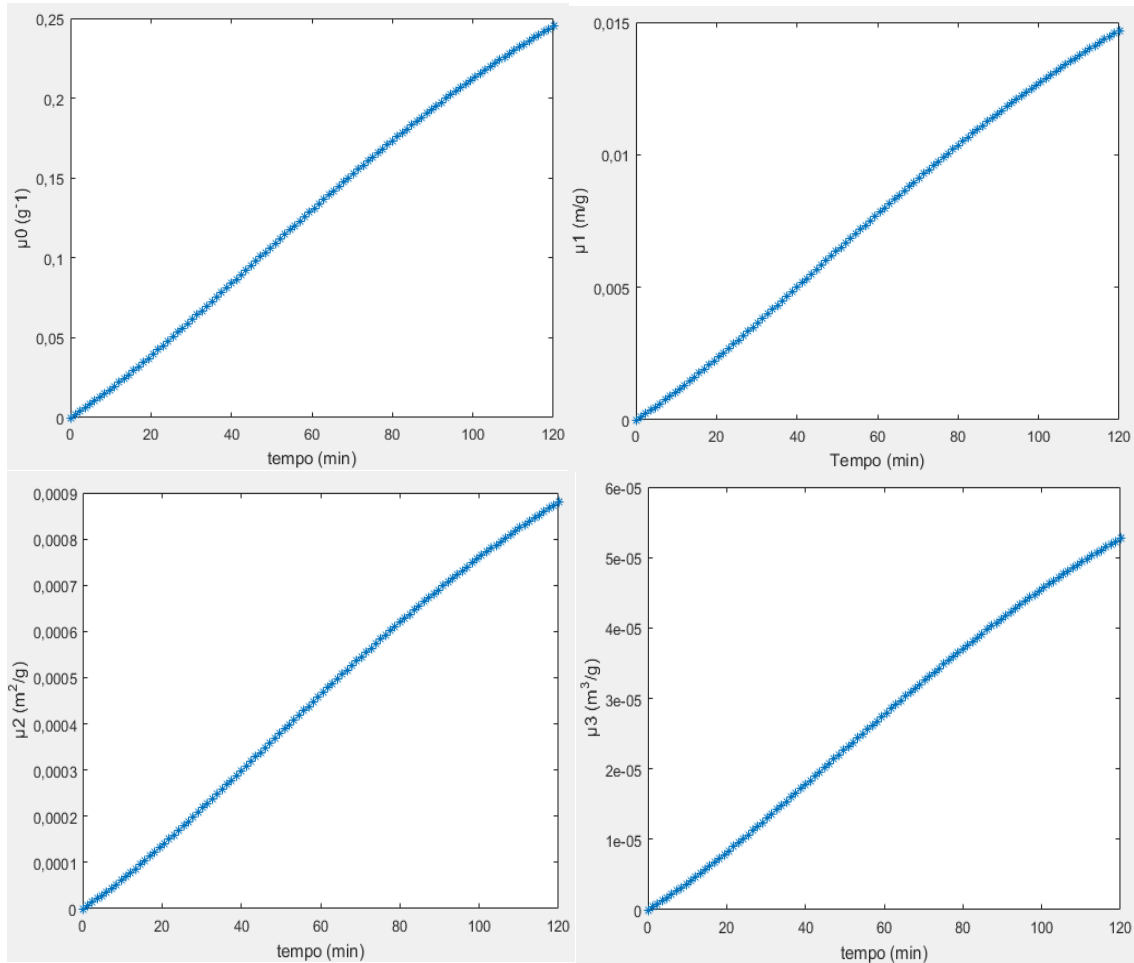
Figura 83 - Evolução da supersaturação ao longo do tempo com a concentração inicial dos solutos de 0,3294 mol de cafeína/kg de solvente e 0,60000 mol de ácido glutárico/kg solvente, com parâmetros de nucleação em simulação (a) sem sementeira e (b) com sementeira de 0,056 g de cocristal/g de solvente.



Fonte: Autor

A evolução dos momentos é mostrada na Figura 85. O momento zero ( $\mu_0$ ), que está relacionado ao número de cristais, mostra que durante todo o processo há no sistema uma quantidade muito menor de cristais do que quando comparado as outras simulações, em que houve semeadura (em número bastante grande de cristais). É importante observar que, quando não se semeia, inicialmente o momento zero é nulo. Conforme ocorre nucleação, esse momento deve aumentar. O momento dois ( $\mu_2$ ) está relacionado à área superficial dos cristais e não alcança altos valores durante todo o curso do processo simulado. Entretanto, há que se considerar que a quantidade de cristais formados foi pequena. Se o momento dois for analisado relativamente à quantidade de cristais, a área superficial do ensaio simulado sem nucleação alcança valores bem maiores do que aquela do ensaio simulado com nucleação (item 4.3.2): se a quantidade de cristais formados estivesse na mesma ordem de grandeza do item 4.3.2, a área superficial quando não se adiciona sementes atingiria 9000 m<sup>2</sup>/g. O aumento da área superficial relativa ao número de cristais mostra que ocorreu formação de cristais que não cresceram grandemente. Relacionando o tamanho dos cristais, que está refletido no momento um ( $\mu_1$ ), os cristais formados na simulação sem semeadura alcançaram o tamanho máximo de 0,015 m/g, enquanto a simulação com semeadura obteve um resultado de aproximadamente 700 m/g, comprovando assim que os cristais formados sem semeadura são muito menores do que os formados com semeadura.

Figura 84 - Evolução dos momentos da distribuição ao longo do tempo na simulação com a concentração inicial dos solutos de 0,3294 mol de cafeína/kg de solvente e 0,60000 mol de ácido glutárico/kg solvente, com parâmetros de nucleação e sem sementeira.

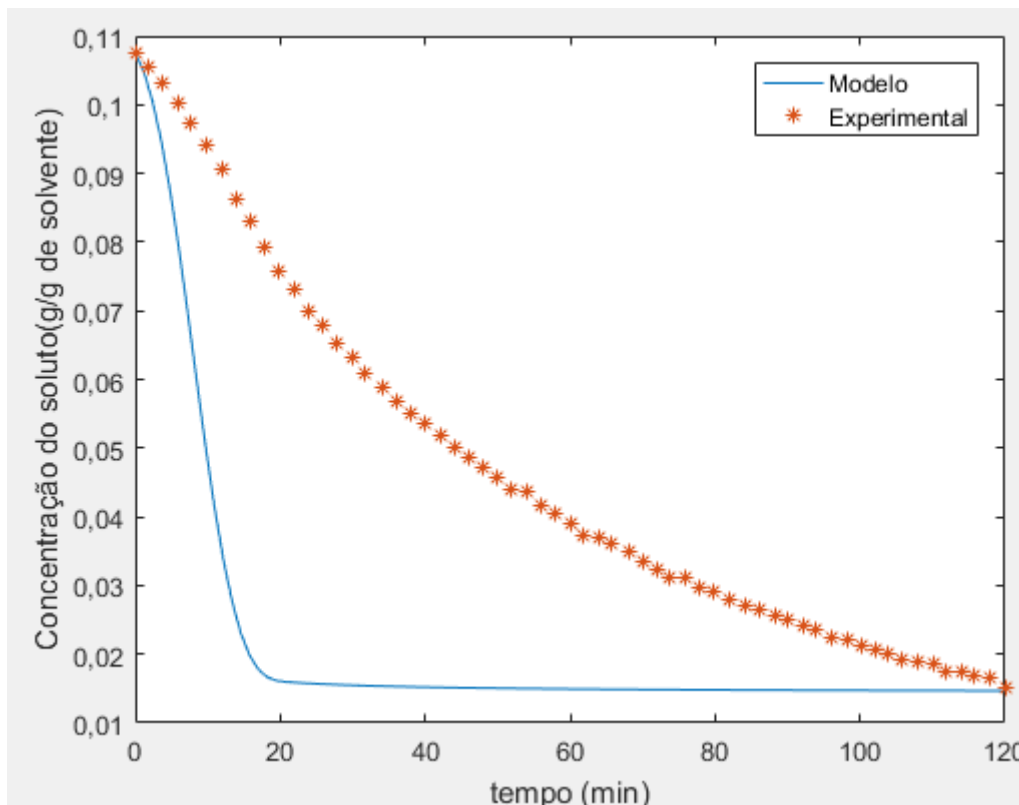


Fonte : Autor

#### 4.3.4 Simulação com mudança na taxa de resfriamento

A Figura 86 mostra a simulação do processo com as condições experimentais da simulação do item 4.3.2, com a mudança na taxa de resfriamento, que passa de linear para exponencial. A simulação indica que, em 20 minutos, o processo com taxa de resfriamento exponencial já quase alcança a concentração das outras simulações em seu tempo final. Apesar do resultado parecer muito mais benéfico pelo tempo gasto no processo ser muito inferior do que outros procedimentos, uma taxa de resfriamento elevada pode fazer com que o processo produza cocristais de forma metaestável, além de uma grande quantidade de cristais pequenos, devido à alta supersaturação alcançada (YU; CHOW; TAN, 2014).

Figura 85 - Comparação entre os resultados obtidos experimentalmente por Yu, Chow e Tan (2014) e o resultado obtido pelo modelo proposto com taxa de resfriamento exponencial.



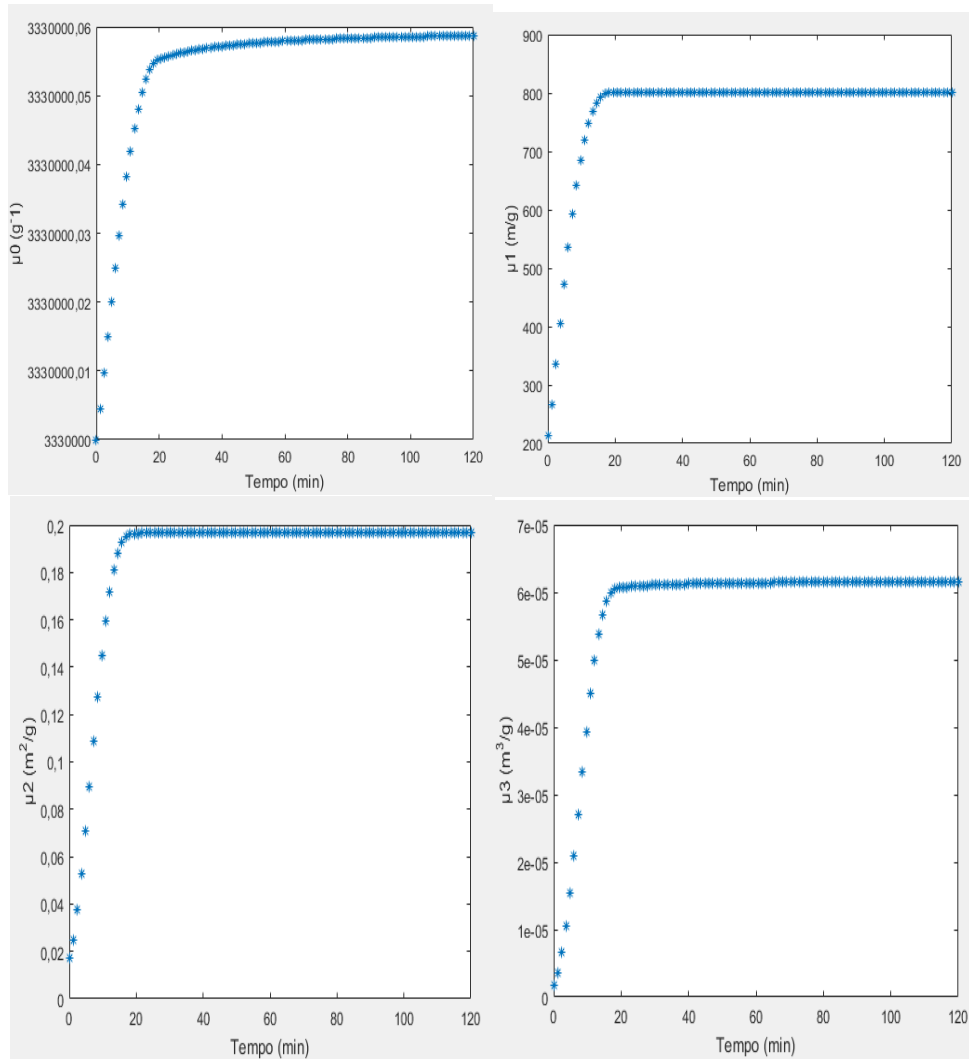
Fonte: Autor.

A evolução dos momentos é mostrada na Figura 87. Percebe-se que a partir de 20 min esses momentos, assim como a concentração (Figura 86) praticamente se estabilizam. O momento dois ( $\mu_2$ ) alcançou 0,2 m<sup>2</sup>/g, o que não é tão alto quanto o valor obtido na simulação sem sementeira, porém é um valor muito maior do que o valor obtido através da simulação do processo semeado e com taxa de resfriamento linear. O momento dois da simulação do item 4.3.3 ser maior do que o momento dois da simulação do item 4.3.4 indica que a sementeira foi importante para que os altos graus de supersaturação iniciais não resultassem em nucleação excessiva. O momento um ( $\mu_1$ ), referente ao tamanho, teve uma pequena variação entre as duas simulações com sementeira, variando aproximadamente 100 m/g, sendo que a simulação 4.3.3 obteve o menor tamanho, sendo 0,015 m/g (vide Figura 85). O momento zero ( $\mu_0$ ), que é relacionado ao número de cristais, teve uma variação nas três simulações e o maior número de cristais ocorreu na simulação 4.3.4, seguida pela 4.3.2 e com um menor número de cristais na simulação 4.3.3. Como dito



no item 4.3.3, além do número de cristais formados serem pequenos, o tamanho deles também são. O momento três ( $\mu_3$ ) mostra um volume final praticamente igual nas três simulações, sendo a menor também na simulação 4.3.3. A razão pela qual o volume final é parecido entre elas, ocorre pela proporcionalidade dos dados de número, tamanho e área entre os ensaios.

Figura 86 - Evolução dos momentos da distribuição ao longo do tempo da simulação com taxa de resfriamento exponencial.



Fonte: Autor

## 5. Conclusão e sugestões de trabalhos futuros

### 5.1 Conclusão

A revisão dos trabalhos indica que há um vasto campo para a pesquisa na área de cocrystalização, já que o processo é consideravelmente novo.

O processo de cocrystalização por resfriamento, em batelada, de cafeína com ácido glutárico utilizando a acetonitrila como solvente, foi modelado e simulado utilizando o diagrama de fases de Yu et al. (2010) em MATLAB®.

Foram estimados os parâmetros da taxa de nucleação  $k_n$  e  $n$ , enquanto os valores dos parâmetros para a taxa de crescimento,  $k_g$  e  $g$ , foram os estimados por Yu, Chow e Tan (2014). Os parâmetros de nucleação foram estimados pelo método dos mínimos quadrados, através do software Microsoft Excel 2016, de modo a tornar desprezível o efeito da nucleação quando as condições experimentais reportadas na literatura são utilizadas na simulação. O trabalho experimental da literatura feito por Yu, Chow e Tan (2014) desprezava a nucleação, já que mantinha a supersaturação em um nível considerado baixo.

Os resultados do trabalho de Yu, Chow e Tan (2014) foram reproduzidos, utilizando o programa desenvolvido. O modelo conseguiu prever, de maneira satisfatória, os resultados experimentais.

Foram realizadas simulações para análise da influência das variáveis concentração inicial, taxa de resfriamento e semeadura no processo de cocrystalização de cafeína com ácido glutárico utilizando a acetonitrila como solvente. Os resultados qualitativos do processo obtiveram uma boa representação, porém é importante destacar que os resultados quantitativos são função também dos parâmetros da taxa de nucleação, que, por falta de informações experimentais de evolução distribuição granulométrica da população de cristais, não podem ser estimados com segurança, de modo que os resultados quantitativos da influência das citadas variáveis podem ser irreais.

As análises feitas a partir dos ensaios monitorados por FTIR, da microscopia óptica, e da difração de raios X dos produtos dos ensaios contribuem para entender quais formas de cristais foram feitas em cada ensaio realizado, sendo possível identificar que mesmo os ensaios com a

concentração inicial do ponto 1 (região localizada anterior a linha eutética da cafeína no diagrama de fases, com concentração inicial de 0,33 mol de ácido glutárico/kg de solvente e 0,29 mol de cafeína/kg de solvente), que eram desfavoráveis para a produção de cocrystal, obtiveram a formação destes e de cristais de cafeína pura. Nesses ensaios observou-se existência de cristais de ácido glutárico puro, que podem ter se formado durante a secagem, uma vez que os cristais não foram lavados para retirada da solução-mãe. O diagrama de fases na região do ponto 1, pode apresentar um desvio na localização da linha eutética, ou devido a erros experimentais pode ter ocorrido um desvio na medida de concentração. Já os ensaios iniciados com a concentração inicial do ponto 3 (região localizada após a linha eutética do ácido glutárico no diagrama de fases, com concentração inicial de 2,45 mol de ácido glutárico/kg de solvente e 0,11 mol de cafeína/kg de solvente) apresentaram uma pequena quantidade de cocrystal e uma grande quantidade de cristais puros de ácido glutárico, não tendo contaminação de cristais de cafeína. Os ensaios iniciados com a concentração inicial do ponto 2 (região localizada entre as linhas eutéticas no diagrama de fases, com concentração inicial de 1,2 mol de ácido glutárico/kg de solvente e 0,3 mol de cafeína/kg de solvente) apresentaram a contaminação de cristais de cafeína pura, que podem ter se formado durante o processo de secagem. Caso o processo fosse interrompido em uma temperatura maior e os cristais fossem lavados, talvez a existência de cristais puros de cafeína e de ácido glutárico poderia não ter sido observada.

Mesmo com a produção de cocrystal em todas as regiões trabalhadas, os resultados em cada região contribuem para entender que cocrystal devem ser produzidos dentro de uma região específica do diagrama de fases (entre as linhas eutéticas), evitando que se alcance a linha eutética, para que não ocorra contaminação por cristais das substâncias puras. O estudo também apresenta dados de desestabilização do sistema ao chegar próximo a linha eutética, além de mostrar que o diagrama de fases de Yu et al. (2010) pode apresentar desvio na localização das linhas eutéticas.

## 5.2 Sugestões para trabalhos futuros

Sugere-se a partir dos resultados deste trabalho:

- Desenvolvimento do processo de cocristalização de cafeína com diferentes coformadores, a fim de melhorar as suas propriedades físico-químicas;
- Determinação dos parâmetros de nucleação e crescimento da cocristalização da cafeína com diferentes coformadores, além de uma determinação experimental dos parâmetros de nucleação para a cocristalização de cafeína com ácido glutárico;
- Modelagem da cocristalização em regiões consideradas desfavoráveis;
- Estudo das propriedades dos cocristais formados nas regiões desfavoráveis;
- Construção de diagramas de fases dos sistemas de cocristalização da cafeína com outros coformadores e mais testes para comprovar se realmente há um desvio na linha eutética do diagrama de fases da cafeína com ácido glutárico em acetonitrila reportado por Yu, Chow e Tan (2010)
- Otimização da operação de cocristalização de modo a evitar formação de polimorfos instáveis e operação em regiões desfavoráveis à formação de apenas cocristais.

Referências Bibliográficas

- AAKERÖY, C. B.; FASULO, M. E.; DESPER, J. Cocrystal or salt: Does it really matter? **Molecular Pharmaceutics**, v. 4, n. 3, p. 317–322, 2007.
- ADMINISTRATION, N. O. AND A. **Glutaric Acid**. Disponível em: <<https://cameochemicals.noaa.gov/chemical/20436>>. Acesso em: 4 abr. 2018.
- AHER, S. et al. Ultrasound assisted cocrystallization from solution (USSC) containing a non-congruently soluble cocrystal component pair: Caffeine/maleic acid. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 41, n. 5, p. 597–602, 2010.
- AITIPAMULA, S. et al. Novel solid forms of the anti-tuberculosis drug, Isoniazid: ternary and polymorphic cocrystals. **CrystEngComm**, v. 15, n. 29, p. 5877, 2013.
- AITIPAMULA, S.; CHOW, P. S.; TAN, R. B. H. Polymorphism in cocrystals: a review and assessment of its significance. **CrystEngComm**, v. 16, n. 17, p. 3451, 2014.
- ANVISA, A. N. DE V. S. **Anuário estatístico do mercado farmacêutico - 2016**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/3413536/Anuário+Estatístico+do+Mercado+Farmacêutico++2016/485ddf50-a37f-469f-89e5-29643c5c9df5>>. Acesso em: 5 jun. 2018.
- BAKAR, M. R. A. et al. The Impact of Direct Nucleation Control on Crystal Size Distribution in Pharmaceutical Crystallization Processes The Impact of Direct Nucleation Control on Crystal Size Distribution in Pharmaceutical Crystallization Processes. **Crystal Growth and Design**, v. 9, n. 3, p. 1378–1384, 2009.
- BERNARDO, A. **Determinação Da Cinética De Cristalização Em Diferentes Escalas Visando O Projeto De Cristalizador Em Batelada Utilizando O Sistema Monopentaeritritol-Água Como Modelo**. Tese (Tese de Engenharia Química) Universidade Federal de São Carlos. São Carlos, 2007.
- BERNARDO, A.; CALMANOVICI, C. E.; MIRANDA, E. A. Induction time as an instrument to enhance comprehension of protein crystallization. **Crystal Growth and Design**, v. 4, n. 4, p. 799–805, 2004.
- BERNARDO, A.; GIULIETTI, M. Modeling of crystal growth and nucleation rates for pentaerythritol batch crystallization. **Chemical Engineering Research and**

**Design**, v. 88, n. 10, p. 1356–1364, 2010.

BERNSTEIN, J. **Polymorphism in Molecular Crystals**. Oxford: Clarendon, 2002.

BERNSTEIN, J.; HENCK, J. O. Disappearing and reappearing polymorphs—an anathema to crystal engineering? **Crystal engineering**, v. 1, n. 2, p. 119–128, 1998.

BIS, J. A. et al. Hierarchy of Supramolecular Synthons: Persistent Hydroxyl...Pyridine Hydrogen Bonds in Cocrystals That Contain a Cyano Acceptor. **Mol. Pharmaceutics**, v. 4, n. 3, p. 401–416, 2007.

BLAGDEN, N. et al. Current directions in co-crystal growth. **New Journal of Chemistry**, v. 32, n. 10, p. 1659, 2008.

BRIESEN, H. Two-dimensional population balance modeling for shape dependent crystal attrition. **Chemical Engineering Science**, v. 64, n. 4, p. 661–672, 2009.

BUČAR, D. K. et al. Co-crystals of caffeine and hydroxy-2-naphthoic acids: Unusual formation of the carboxylic acid dimer in the presence of a heterosynthon. **Molecular Pharmaceutics**, v. 4, n. 3, p. 339–346, 2007.

BUČAR, D. K. et al. A 1:1 cocrystal of caffeine and 2-hydroxy-1-naphthoic acid obtained via a slurry screening method. **Journal of Chemical Crystallography**, v. 40, n. 11, p. 933–939, 2010.

BURGER, K. **Studies in analytical chemistry 6 - solvation, ionic and complex formation reactions in non-aqueous solvents**. Amsterdam: Elsevier Scientific Publishing Co., 1983.

CALLISTER JR., W. D. **Ciencia e Engenharia dos materiais**. 5th. ed. Rio de Janeiro: LTC Editora, 2002.

CHEMISTRY, R. S. OF. **Acetonitrile**. Disponível em:

<<http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.6102.html?rid=0b543618-bcf5-4b96-b3df-37610bb9b74f>>. Acesso em: 4 jun. 2018a.

CHEMISTRY, R. S. OF. **Caffeine**. Disponível em:

<<http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.2424.html>>. Acesso em: 4 abr. 2018b.

CHEMISTRY, R. S. OF. **Glutaric Acid**. Disponível em:

<<http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.723.html>>. Acesso em: 6 abr. 2018c.

- CHIARELLA, R. A. et al. The nucleation of inosine: the impact of solution chemistry on the appearance of polymorphic and hydrated crystal forms. **Faraday Discussions**, v. 136, p. 179, 2007.
- CHILDS, S. L. et al. Screening strategies based on solubility and solution composition generate pharmaceutically acceptable cocrystals of carbamazepine. **CrystEngComm**, v. 10, n. 7, p. 856, 2008.
- CHOONG, K. L.; SMITH, R. Optimization of batch cooling crystallization. **Chemical Engineering Science**, v. 59, n. 2, p. 313–327, 2004.
- CHOW, P. S. et al. Stability of Pharmaceutical Cocrystal during Milling: A Case Study of 1:1 Caffeine-Glutaric Acid. **Crystal Growth and Design**, v. 17, n. 8, p. 4064–4071, 2017.
- COLOMBO, R. S.; BERNARDO, A.; COSTA, C. B. B. **Modelagem do processo de cocrystalização com inclusão de linhas eutéticas**. III Simpósio Paranense de Modelagem, Simulação e Controle de Processos. **Anais...**Curitiba: 2018
- COSTA, C. B. B. **Modelagem e controle ótimo do processo de cristalização do ácido adípico**. Dissertação (Dissertação de Engenharia Química) Universidade Estadual de Campinas.Campinas, 2003.
- COSTA, C. C. DA. **Dinâmica ab Início de líquidos polares: acetona e metanol**. Dissertação (Dissertação de Ciências dos Materiais) Universidade Federal de Ouro Preto. Ouro Preto, 2014.
- DA SILVA, A. L. N. **Dinâmica E Controle De Um Sistema De Cristalização Por Evaporação Múltiplo-Efeito**. Dissertação (Dissertação de Engenharia Química) Universidade de São Paulo. São Paulo, 2012.
- DA SILVA, A. T. C. R. **Estudo da Cristalização da Frutose em Diferentes Meios**. Dissertação (Dissertação de Engenharia Química) Universidade Federal de São Carlos. São Carlos, 2010.
- DU, S. et al. Two novel cocrystals of lamotrigine with isomeric bipyridines and in situ monitoring of the cocrystallization. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 110, n. June, p. 19–25, 2017.
- ERRIGUIBLE, A. et al. Cocrystallization induced by compressed CO<sub>2</sub> as antisolvent: Simulation of a batch process for the estimation of nucleation and growth parameters. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 98, p. 194–203, 2015.
- FRIŠČIĆ, T.; JONES, W. Cocrystal architecture and properties: design and

- building of chiral and racemic structures by solid–solid reactions. **Faraday Discussions**, v. 136, p. 167, 2007.
- GENG, N. et al. Approach of cocrystallization to improve the solubility and photostability of tranilast. **Crystal Growth and Design**, v. 13, n. 8, p. 3546–3553, 2013.
- GOLDSTEIN, J. Caffeine as an Analgesic adjuvant. **Inflammopharmacology**, v. 9, n. 1, p. 51–61, 2001.
- GOOD, D. J.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. Solubility Advantage of Pharmaceutical Crystals. **Crystal Growth and Design**, v. 9, n. 5, p. 2252–2264, 2009.
- HOLANĚ, J. et al. The construction, prediction and measurement of co-crystal ternary phase diagrams as a tool for solvent selection. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 63, p. 124–131, 2014.
- HOLANĚ, J. et al. Design of co-crystallization processes with regard to particle size distribution. **Chemical Engineering Science**, v. 128, p. 36–43, 2015.
- JAYASANKAR, A. et al. Cocrystal formation during cogrinding and storage is mediated by amorphous phase. **Pharmaceutical Research**, v. 23, n. 10, p. 2381–2392, 2006.
- JONES, A. G. **Crystallization Process Systems**. 1st. ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2002.
- LANGE, L.; SADOWSKI, G. Thermodynamic Modeling for Efficient Cocrystal Formation. **Crystal Growth and Design**, v. 15, n. 9, p. 4406–4416, 2015.
- LEGGIERI, P. A.; SENRA, M.; SOH, L. Cloud point and crystallization in fatty acid ethyl ester biodiesel mixtures with and without additives. **Fuel**, v. 222, n. September 2017, p. 243–249, 2018.
- LEWIS, A. E. et al. **Industrial crystallization: Fundamentals and applications**. Cambridge: Cambridge University Press, 2015.
- LEYSENS, T. et al. Solution cocrystallization, an effective tool to explore the variety of cocrystal systems: caffeine/dicarboxylic acid cocrystals. **CrystEngComm**, v. 16, n. 41, p. 9603–9611, 2014.
- LIMWIKRANT, W. et al. Formation mechanism of a new carbamazepine/malonic acid cocrystal polymorph. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 431, n. 1–2, p. 237–240, 2012.
- LU, J.; ROHANI, S. Preparation and Characterization of Theophylline -



## Referências Bibliográficas

- Nicotinamide Cocrystal. **Organic Process Research & Development**, v. 13, n. 2, p. 1269–1275, 2009.
- MEDICINE, U. S. N. L. OF. **Caffeine**. Disponível em:  
<<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/caffeine>>. Acesso em: 4 abr. 2018a.
- MEDICINE, U. S. N. L. OF. **Glutaric Acid**. Disponível em:  
<[https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/glutaric\\_acid](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/glutaric_acid)>. Acesso em: 5 abr. 2018b.
- MERSMANN, A. **Crystallization Technology Handbook**. 2nd. ed. New York: CRC Press, 2001.
- MOHAMEED, H. A. et al. Model-based optimal cooling strategy for batch crystallization processes. **Chemical Engineering Research and Design**, v. 81, n. 5, p. 578–584, 2003.
- MUKHERJEE, A.; ROGERS, R. D.; MYERSON, A. S. Cocrystal formation by ionic liquid-assisted grinding: case study with cocrystals of caffeine. **CrystEngComm**, v. 20, n. 27, p. 3817–3821, 2018.
- MULLIN, J. W. **Crystallization**. 4th. ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2001.
- MYERSON, A. S. **Molecular Modeling Applications in Crystallization**. Cambridge: Cambridge University Press, 1999.
- MYERSON, A. S. **Handbook of Industrial Crystallization**. 2nd. ed. Woburn: Elsevier Science & Technology Books, 2001.
- NÝVLT, J. .; HOSTOMSKY, J. .; GIULIETTI, M. **Cristalização**. Brasil: EdUFSCar/IPT, 2001.
- QAMAR, S. et al. Numerical solution of a multi-dimensional batch crystallization model with fines dissolution. **Computers and Chemical Engineering**, v. 35, n. 3, p. 412–422, 2011.
- RANDOLPH, A. D. .; LARSON, M. A. . **Theory of Particulate Processes**. 2nd. ed. New York: New York: Academic Press, 1988.
- RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. et al. Reaction crystallization of pharmaceutical molecular complexes. **Molecular Pharmaceutics**, v. 3, n. 3, p. 362–367, 2006.
- SAHA, S.; DESIRAJU, G. R. Acid···Amide Supramolecular Synthon in Cocrystals: From Spectroscopic Detection to Property Engineering. **Journal of the American Chemical Society**, v. 140, n. 20, p. 6361–6373, 2018.
- SAVJANI, J. Co-crystallization: An approach to improve the performance

- characteristics of active pharmaceutical ingredients. **Asian Journal of Pharmaceutics**, v. 9, n. 3, p. 147, 2015.
- SCHULTHEISS, N.; NEWMAN, A. Pharmaceutical co-crystals and their physicochemical properties. **Crystal Growth And Design**, v. 9, n. 6, p. 2950–2967, 2009.
- SHENG, F. et al. Online Classification of Mixed Co-Crystal and Solute Suspensions using Raman Spectroscopy. **Organic Process Research and Development**, v. 20, n. 6, p. 1068–1074, 2016.
- SOWA, M.; ŚLEPOKURA, K.; MATCZAK-JON, E. Improving solubility of fisetin by cocrystallization. **CrystEngComm**, v. 16, n. 46, p. 10592–10601, 2014.
- STAHLY, G. P. Diversity in single- and multiple-component crystals. the search for and prevalence of polymorphs and cocrystals. **Crystal Growth and Design**, v. 7, n. 6, p. 1007–1026, 2007.
- TRASK, A. V.; MOTHERWELL, W. D. S.; JONES, W. Solvent-drop grinding: green polymorph control of cocrystallisation. **Chemical Communications**, n. 7, p. 890, 2004.
- TRASK, A. V.; SAMUEL MOTHERWELL, W. D.; JONES, W. Pharmaceutical cocrystallization: Engineering a remedy for caffeine hydration. **Crystal Growth and Design**, v. 5, n. 3, p. 1013–1021, 2005.
- VANGALA, V. R. et al. Thermal and in Situ X-ray Diffraction Analysis of a Dimorphic Co-Crystal, 1:1 Caffeine-Glutaric Acid. **Crystal Growth and Design**, v. 16, n. 2, p. 578–586, 2016.
- YU, Z. Q. et al. Supersaturation Control in Cooling Polymorphic Co-Crystallization of Caffeine and Glutaric Acid. **Crystal Growth and Design**, v. 11, p. 4525–4532, 2011.
- YU, Z. Q.; CHOW, P. S.; TAN, R. B. H. Seeding and constant-supersaturation control by ATR-FTIR in anti-solvent crystallization. **Organic Process Research and Development**, v. 10, n. 4, p. 717–722, 2006.
- YU, Z. Q.; CHOW, P. S.; TAN, R. B. H. Operating regions in cooling cocrystallization of caffeine and glutaric acid in acetonitrile. **Crystal Growth and Design**, v. 10, n. 5, p. 2383–2387, 2010.
- YU, Z. Q.; CHOW, P. S.; TAN, R. B. H. Design space for polymorphic cocrystallization: Incorporating process model uncertainty and operational variability. **Crystal Growth and Design**, v. 14, n. 8, p. 3949–3957, 2014.

## Referências Bibliográficas

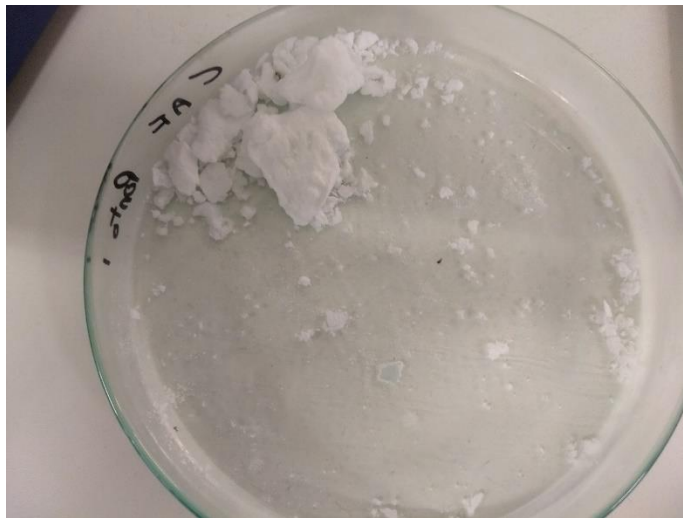
ZHOU, Z. et al. Identification of New Cocrystal Systems with Stoichiometric Diversity of Salicylic Acid Using Thermal Methods. **Pharmaceutical Research**, v. 33, n. 4, p. 1030–1039, 2016.

## APÊNDICE A

### Fotos dos cristais em escala real

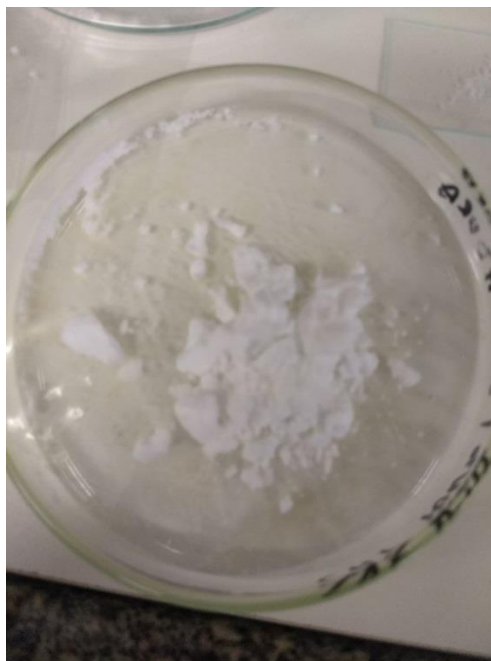
Neste apêndice são apresentadas as fotos dos cristais em escala real produzidos em cada ensaio iniciado em regiões diferentes, determinadas pelos pontos 1, 2 e 3, como mostrado na Figura 13.

Figura A. 1 - Cristais produzidos no ensaio iniciado com a concentração inicial do Ponto 1 sem sementeira.



Fonte: Autor.

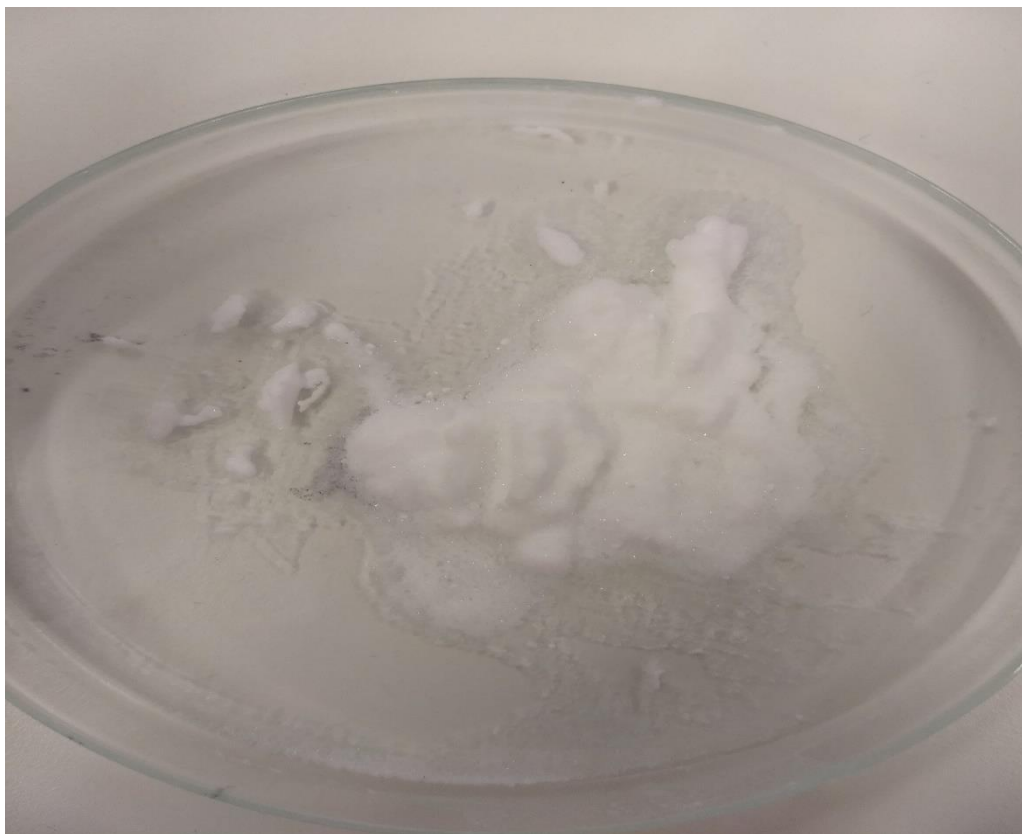
Figura A. 2 - Cristais produzidos no ensaio iniciado com a concentração inicial do Ponto 1 com sementeira de cafeína.



Fonte: Autor.

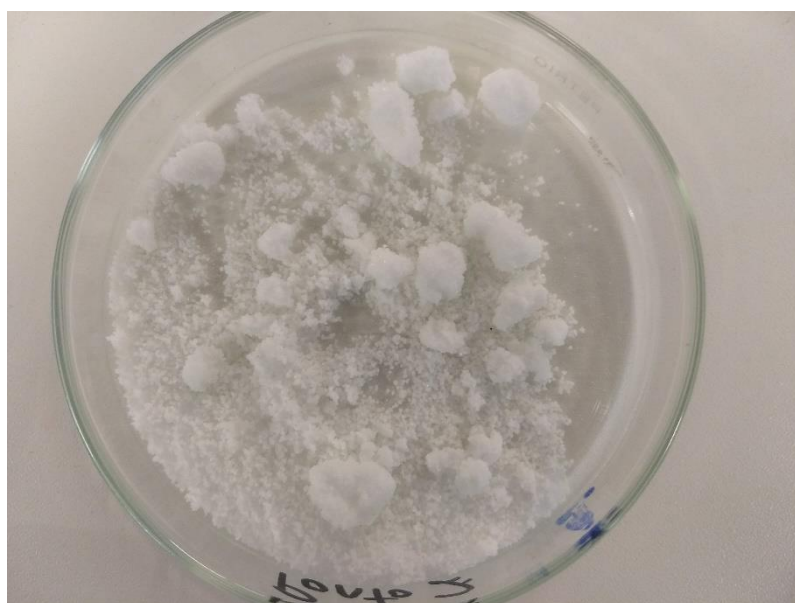
## Apêndice A

Figura A. 3 - Cristais produzidos no ensaio iniciado com a concentração inicial do Ponto 1 com semente de ácido glutárico.



Fonte: Autor.

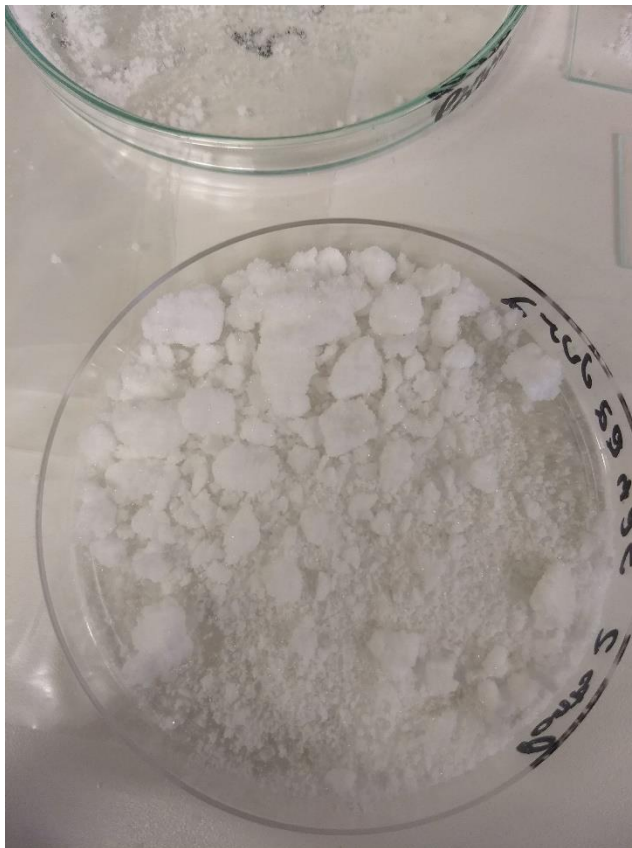
Figura A. 4 - Cristais produzidos no ensaio iniciado com a concentração inicial do Ponto 2 sem semente.



Fonte: Autor.

Apêndice A

Figura A. 5 - Cristais produzidos no ensaio iniciado com a concentração inicial do Ponto 2 com semente de cafeína.



Fonte: Autor.

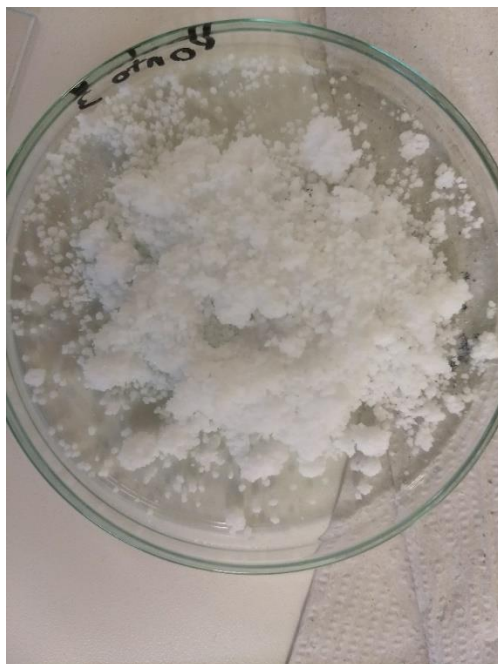
Figura A. 6 - Cristais produzidos no ensaio iniciado com a concentração inicial do Ponto 2 com semente de ácido glutárico.



Fonte: Autor.

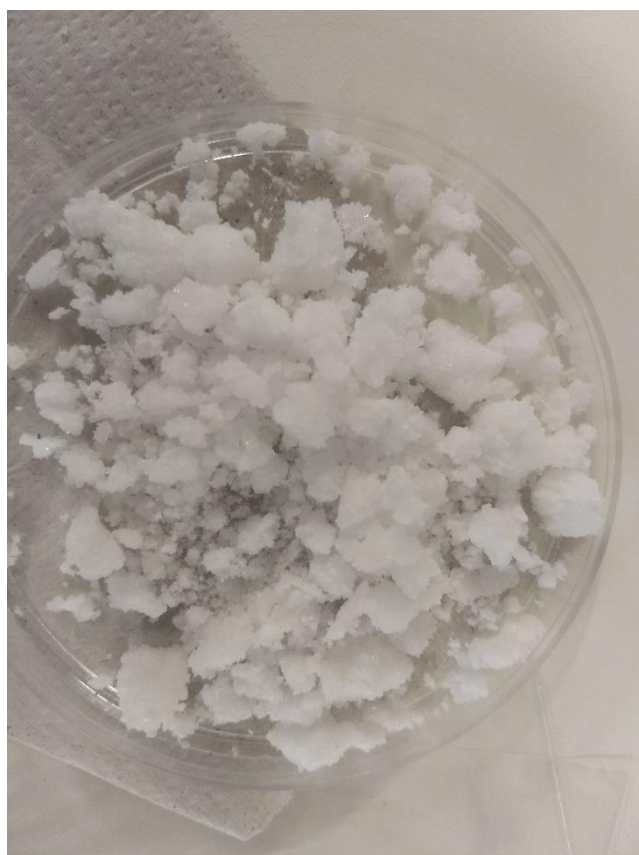
## Apêndice A

Figura A. 7 - Cristais produzidos no ensaio iniciado com a concentração inicial do Ponto 3 sem sementeira.



Fonte: Autor.

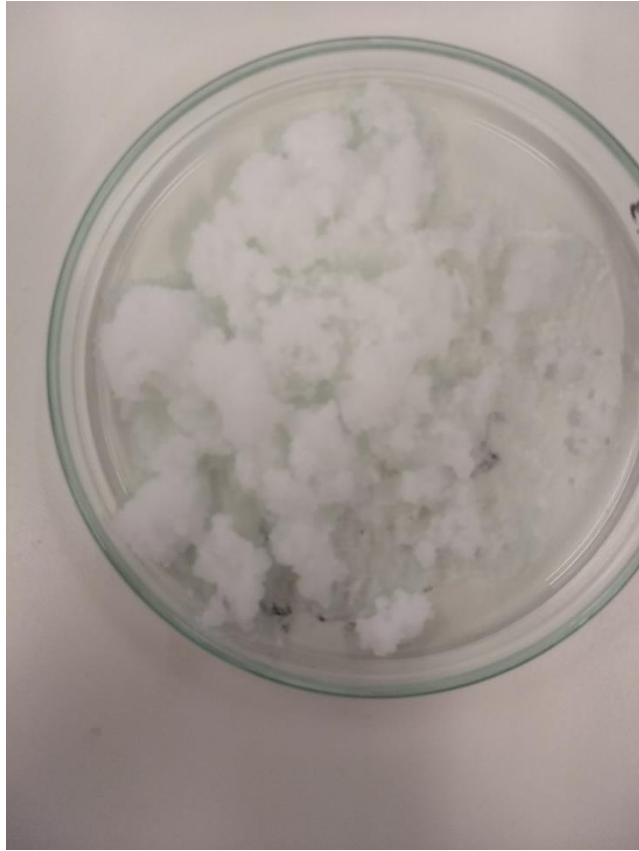
Figura A. 8 - Cristais produzidos no ensaio iniciado com a concentração inicial do Ponto 3 com sementeira de cafeína.



Fonte: Autor.

Apêndice A

Figura A. 9 - Cristais produzidos no ensaio iniciado com a concentração inicial do Ponto 3 com semente de ácido glutárico.



Fonte: Autor.