

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA

**Aplicação de redes neurais artificiais no sinal FBRM para monitorar  
a cristalização de Paracetamol**

Lucas Campana Leite

São Carlos, SP  
2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA

**Aplicação de redes neurais artificiais no sinal FBRM para monitorar  
a cristalização de Paracetamol**

Lucas Campana Leite

Dissertação de Mestrado  
apresentada ao Programa de  
Pós-Graduação em Engenharia  
Química da Universidade  
Federal de São Carlos como  
parte dos requisitos necessários  
à obtenção do título de Mestre  
em Engenharia Química, área  
de concentração em  
Termodinâmica e Processos de  
Separação

São Carlos, SP  
2022



## UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia  
Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química

---

### Folha de Aprovação

---

Defesa de Dissertação de Mestrado do candidato Lucas Campana Leite, realizada em 23/02/2022.

#### Comissão Julgadora:

Prof. Dr. Andre Bernardo (UFSCar)

Prof. Dr. Luiz Fernando de Moura (UFSCar)

Prof. Dr. Silas Derenzo (IPT)

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

O Relatório de Defesa assinado pelos membros da Comissão Julgadora encontra-se arquivado junto ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química.

## **AGRADECIMENTOS**

Reservo um espaço nesse trabalho para um breve agradecimento aos meus familiares, ao meu orientador André Bernardo, aos meus colegas de laboratório Karine Machry e Gabriel Assis, aos colegas Bruno Chiaramonte, Rauber Pereira e Felipe Vein. Obrigado pelos conhecimentos trocados e pelo apoio de sempre!

## SUMÁRIO

<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	<b>iii</b>
<b>ÍNDICE DE TABELAS</b> .....	<b>vi</b>
<b>LISTA DE SÍMBOLOS</b> .....	<b>viii</b>
<b>RESUMO</b> .....	<b>x</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>xii</b>
<b>CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
1.1) Indústria farmacêutica .....	1
1.2.) Objetivos .....	2
<b>CAPÍTULO 2 – REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>4</b>
2.1) Processos de cristalização .....	4
2.2) Modelagem Matemática .....	4
2.2.1) Balanço Populacional.....	4
2.2.2) Nucleação .....	5
2.2.3) Crescimento de Cristais .....	6
2.2.4) Método dos momentos.....	7
2.2.5) Aglomeração .....	8
2.2.6) Caracterização do produto cristalino.....	9
2.3) Técnicas de monitoramento .....	10
2.4) Redes neurais artificiais e cristalização .....	15
<b>CAPÍTULO 3 – MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>21</b>
3.1) Materiais e Equipamentos.....	22
3.2) Testes iniciais.....	22
3.3) Ensaios de cristalização para treinamento da rede.....	23
3.4) Determinação experimental de DCC e DTC .....	24
3.5) Modelo da RNA.....	25
3.6) Experimento de teste .....	25
3.7) Monitoramento <i>in-line</i> de um ensaio isotérmico .....	26
3.8) Análise de parâmetros cinéticos .....	27
<b>CAPÍTULO 4 - RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	<b>29</b>
4.1) Testes iniciais.....	29
4.2) Determinação experimental de DCC e DTC .....	34
4.3) Modelo da RNA.....	38
4.4) Previsão de um experimento externo.....	39

4.5) Monitoramento <i>in-line</i> de um ensaio isotérmico e análise de parâmetros cinéticos .....	43
4.5.1) Contagens por tempo .....	43
4.5.2) Velocidade média de crescimento .....	45
4.5.3) Distribuição de tamanho do cristal.....	50
4.5.4) Distribuição de comprimento de cordas.....	55
4.5.5) Supersaturação .....	57
4.5.6) Parâmetros cinéticos .....	60
<b>CAPÍTULO 5 - CONCLUSÃO .....</b>	<b>78</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>83</b>
<b>ANEXO A .....</b>	<b>89</b>
<b>ANEXO B .....</b>	<b>95</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

### Capítulo 2

<b>Figura 2.1:</b> Ilustração comprimento de corda .....	15
<b>Figura 2.2:</b> Ilustração de uma rede neural e suas conexões entre camadas ..	18
<b>Figura 2.3:</b> Ilustração do critério de parada para o treinamento da rede neural artificial .....	19

### Capítulo 4

<b>Figura 4.1:</b> Frequência de contagem de partículas da suspensão pelo FBRM ( $\#.s^{-1}$ ) por rotação do agitador (rpm) .....	29
<b>Figura 4.2:</b> Frequência de contagens de partículas ( $\#.s^{-1}$ ) por fração mássica (m/m) a 650rpm. ....	30
<b>Figura 4.3:</b> Imagem de microscópio ótico da amostra T1 .....	31
<b>Figura 4.4:</b> Circularidade média de S1 a S7* .....	32
<b>Figura 4.5:</b> Predição da regressão para 92 amostras usadas no modelo. ....	33
<b>Figura 4.6:</b> Predição da regressão versus valores reais .....	33
<b>Figura 4.7:</b> Medição do FBRM em concentrações de 0%, 5% e 10% nas amostras S1 a S7. ....	35
<b>Figura 4.8:</b> Distribuição de tamanhos de cristais (DTC) nas amostras S1 a S7. ....	37
<b>Figura 4.9:</b> Último registro FBRM da cristalização T1 e T2. ....	40
<b>Figura 4.10:</b> Previsão das RNA <i>Bayesian Regularization</i> , <i>Levenberg-Marquardt</i> e <i>Scaled Conjugate Gradient</i> e medição em Malvern das amostras T1 e T2 .....	41
<b>Figura 4.11:</b> Melhor configuração obtida para a RNA pelos métodos <i>Scaled Conjugate Gradient</i> e <i>Bayesian Regularization</i> .....	42
<b>Figura 4.12:</b> Contagens por minuto registradas por FBRM. a) Experimento A b) Experimento B c) Experimento C d) Experimento D .....	44
<b>Figura 4.13:</b> Distribuição de tamanhos de SEED1 e SEED2 .....	46
<b>Figura 4.14:</b> Crescimento do tamanho médio do cristal em ( $\mu\text{m}$ ) por tempo (min) do Experimento A a) RNA BR b) RNA SC. ....	46

<b>Figura 4.15:</b> Crescimento do tamanho médio do cristal em ( $\mu\text{m}$ ) por tempo (min) do Experimento B a) RNA BR b) RNA SC. ....	47
<b>Figura 4.16:</b> Crescimento do tamanho médio do cristal em ( $\mu\text{m}$ ) por tempo (min) do Experimento C a) RNA BR b) RNA SC. ....	48
<b>Figura 4.17:</b> Crescimento do tamanho médio do cristal em ( $\mu\text{m}$ ) por tempo (min) do Experimento D a) RNA BR b) RNA SC. ....	49
<b>Figura 4.18:</b> a) Distribuição de tamanho no instante inicial e final do ensaio e análise em Malvern da amostra seca do Experimento A. b) Distribuição de tamanhos em diferentes instantes acumulada Experimento A .....	51
<b>Figura 4.19:</b> a.1) Distribuição de tamanho no instante inicial do Experimento B e de SEED1 a.2) Distribuição de tamanho no instante final do ensaio e análise em Malvern da amostra seca do Experimento B. b) Distribuição de tamanhos em diferentes instantes acumulada Experimento B .....	52
<b>Figura 4.20:</b> a) Distribuição de tamanho no instante inicial e final do ensaio e análise em Malvern da amostra seca do Experimento C. b) Distribuição de tamanhos em diferentes instantes acumulada Experimento C .....	53
<b>Figura 4.21:</b> a.1) Distribuição de tamanho no instante inicial do Experimento D e de SEED2 a.2) Distribuição de tamanho no instante final do ensaio e análise em Malvern da amostra seca do Experimento B. b) Distribuição de tamanhos em diferentes instantes acumulada Experimento D .....	54
<b>Figura 4.22:</b> Distribuição de comprimentos de corda em diferentes instantes. a) Experimento A b) Experimento B c) Experimento C d) Experimento D	56
<b>Figura 4.23:</b> Supersaturação em fração mássica pelo tempo (minutos) a) Experimento A b) Experimento B c) Experimento C d) Experimento D	58
<b>Figura 4.24:</b> Supersaturação em fração mássica pela composição em etanol (%) a) Experimento A b) Experimento B c) Experimento C d) Experimento D .....	59
<b>Figura 4.25:</b> Ajuste de concentração pelo método dos momentos dos experimentos A.....	63
<b>Figura 4.26:</b> Evolução do tamanho médio calculado do cristal ao longo do tempo do Experimento A .....	64
<b>Figura 4.27:</b> Ajuste de concentração pelo método dos momentos dos experimentos B.....	66

<b>Figura 4.28:</b> Evolução do tamanho médio calculado do cristal ao longo do tempo Experimento B.....	68
<b>Figura 4.29:</b> Ajuste de concentração pelo método dos momentos dos experimentos C.....	70
<b>Figura 4.30:</b> Evolução do tamanho médio calculado do cristal ao longo do tempo Experimento C.....	72
<b>Figura 4.31:</b> Ajuste de concentração pelo método dos momentos dos experimentos D.....	74
<b>Figura 4.32:</b> Momento $\mu_2$ estimados para Experimento D e Experimento B...	75
<b>Figura 4.33:</b> Momento $\mu_3$ estimados para Experimento D e Experimento B...	75
<b>Figura 4.34:</b> Registro da aglomeração ocorrida a) Experimento A. b) Experimento B. c) Experimento C. d) Experimento D. ....	76
<b>Figura 4.35:</b> Evolução do tamanho médio calculado do cristal ao longo do tempo Experimento D.....	77

## ÍNDICE DE TABELAS

### Capítulo 3

<b>Tabela 3.1:</b> Condições de realização dos experimentos S1 a S7 .....	24
<b>Tabela 3.2:</b> Condições de realização dos experimentos A, B, C e D.....	27

### Capítulo 4

<b>Tabela 4.1:</b> Circularidade média de amostras S1 a S7* .....	31
<b>Tabela 4.2:</b> Regressão para concentração de soluto usando índice de refração e composição do solvente (em % de etanol) .....	34
<b>Tabela 4.3:</b> Tamanho médio de cristais das amostras S1 a S7.....	36
<b>Tabela 4.4:</b> Parâmetros das regressões <i>Levenberg-Marquardt</i> , <i>Bayesian Regularization</i> e <i>Scaled Conjugate Gradient</i> em rede com 10 neurônios .....	38
<b>Tabela 4.5:</b> Circularidade media e tamanho dos cristais das amostras T1 e T2 .....	39
<b>Tabela 4.6:</b> Previsão das RNA <i>Bayesian Regularization</i> , <i>Levenberg-Marquardt</i> e <i>Scaled Conjugate Gradient</i> e medição em Malvern das amostras T1 e T2 .....	40
<b>Tabela 4.7:</b> Ajuste obtido pelos métodos <i>Scaled Conjugate Gradient</i> e <i>Bayesian Regularization</i> com 10 neurônios .....	43
<b>Tabela 4.8:</b> Caracterização de SEED1 e SEED2 quanto a tamanho médio, circularidade e span.....	45
<b>Tabela 4.9:</b> Tamanho médio do cristal nos instantes iniciais nos experimentos A, B, C e D indicados por RNA SC, RNA BR e Malvern .....	50
<b>Tabela 4.10:</b> Tamanho médio do cristal nos instantes finais nos experimentos A, B, C e D indicados por RNA SC, RNA BR e Malvern .....	50
<b>Tabela 4.11:</b> Fatores de forma calculados para ensaios A, B, C e D .....	61
<b>Tabela 4.12:</b> Ajuste parâmetros cinéticos experimentos A .....	62
<b>Tabela 4.13:</b> Momentos dos cristais ( $\mu_0$ , $\mu_1$ , $\mu_2$ , $\mu_3$ , $\mu_4$ e $\mu_5$ ) experimento A e ajuste de concentração.....	62
<b>Tabela 4.14:</b> L43 e Coeficiente de Variação (CV) para experimento A .....	64
<b>Tabela 4.15:</b> Ajuste parâmetros cinéticos experimentos B .....	65

<b>Tabela 4.16:</b> Momentos dos cristais ( $\mu_0$ , $\mu_1$ , $\mu_2$ , $\mu_3$ , $\mu_4$ e $\mu_5$ ) experimento B e ajuste de concentração.....	66
<b>Tabela 4.17:</b> $L_{43}$ e Coeficiente de Variação (CV) para experimento B .....	67
<b>Tabela 4.18:</b> Ajuste parâmetros cinéticos experimentos C.....	68
<b>Tabela 4.19:</b> Momentos dos cristais ( $\mu_0$ , $\mu_1$ , $\mu_2$ , $\mu_3$ , $\mu_4$ e $\mu_5$ ) experimento C e ajuste de concentração.....	69
<b>Tabela 4.20:</b> $L_{43}$ e Coeficiente de Variação (CV) para experimento C .....	71
<b>Tabela 4.21:</b> Ajuste parâmetros cinéticos experimentos D.....	72
<b>Tabela 4.22:</b> Valores de n, g, $\ln(kn)$ e $\ln(kg)$ encontrados por Worlitschek (2004), Mitchel (2011) e nos Experimentos A, B, C e D .....	73
<b>Tabela 4.23:</b> Momentos dos cristais ( $\mu_0$ , $\mu_1$ , $\mu_2$ , $\mu_3$ , $\mu_4$ e $\mu_5$ ) experimento D e ajuste de concentração.....	73
<b>Tabela 4.24:</b> $L_{43}$ e Coeficiente de Variação (CV) para experimento D .....	77

## ANEXO A

<b>Tabela 1:</b> Momentos dos cristais ( $\mu_0$ , $\mu_1$ , $\mu_2$ , $\mu_3$ , $\mu_4$ e $\mu_5$ ) experimento B e ajuste de concentração .....	88
<b>Tabela 2:</b> $L_{43}$ e Coeficiente de Variação (CV) para experimento B.....	91

## ANEXO B

<b>Tabela 1:</b> Momentos dos cristais ( $\mu_0$ , $\mu_1$ , $\mu_2$ , $\mu_3$ , $\mu_4$ e $\mu_5$ ) experimento D e ajuste de concentração .....	94
<b>Tabela 2:</b> $L_{43}$ e Coeficiente de Variação (CV) para experimento D.....	97

## LISTA DE SÍMBOLOS

### Símbolos Latino

B: função empírica do surgimento dos cristais;

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

$C_{exp}$ : concentração experimental (g de paracetamol em suspensão por g de solvente);

$C_{momentos}$ : concentração calculada pelo método dos momentos (g de paracetamol em suspensão/g de solvente);

$Circ$ : circularidade;

CV: coeficiente de variação;

D: função empírica do desaparecimento dos cristais;

Esf: Esfericidade;

$f_s$ : fator de forma de área;

$f_v$ : fator de forma volumétrico;

G: taxa de crescimento dos cristais (m/s);

g: ordem da reação de crescimento;

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

$k_n$ : constante cinética do processo de nucleação ( $\#/m^3/s \cdot (m^3/kmol)^n$ ) (Seção 2.2.2)

$k_n$ : constante cinética do processo de nucleação ( $\#/m^3/s \cdot (g \text{ de solvente/g de paracetamol})^n$ ) (Seção 4.5.6)

$k_g$ : constante cinética do processo de crescimento ( $m/s \cdot (m^3/kmol)^g$ ) (Seção 2.2.3)

$k_g$ : constante cinética do processo de crescimento ( $m/s \cdot (g \text{ de solvente/g de paracetamol})^g$ ) (Seção 4.5.6)

L: diâmetro da partícula (m) (Seção 2.2.6 e 4.5.6);

L: tamanho característico dos cristais (m) (Seção 2.2.1);

$L_{43}$ : tamanho médio ponderado ( $\mu m$ );

$L_{semente}$ : tamanho médio da semente ( $\mu m$ );

$L_{produto}$ : tamanho esperado do produto ( $\mu m$ );

$m_{semente}$ : massa de sementes (g);

$m_{produto}$ : massa esperada do experimento (g);

MSE: erro quadrático médio;

$n$ : ordem da reação de nucleação (Seção 2.2.2);

$n$ : pontos experimentais para o cálculo do erro quadrático médio;

$n, n_k$ : densidade populacional ( $\#/m/m^3$ ) (Seção 2.2.1);

$N$ : número de medições para teste de Tukey;

$Q_k$ : vazão volumétrica;

$R^2$ : coeficiente de determinação;

RMSE: raiz quadrada do erro quadrático médio;

RNA BR: rede neural artificial treinada pelo método *Bayesian Regularization*;

RNA SC: rede neural artificial treinada pelo método *Scaled Conjugate Gradient*;

$S$ : área da partícula ( $m^2$ );

SEED1: semente utilizada no experimento B;

SEED2: semente utilizada no experimento D;

$T$ : temperatura absoluta da solução (K)

$V$ : volume da partícula ( $m^3$ ) (Seção 2.2.6 e 4.5.6);

$V$ : volume do cristalizador ( $m^3$ ) (Seção 2.2.1);

$\Delta C$ : supersaturação (g de paracetamol em suspensão por g de solvente);

$\Delta G_{cr}$ : Energia de Gibbs Crítica (J/mol);

### **Símbolos Gregos**

$\beta$ : kernel de aglomeração;

$v$ : volume molecular ( $m^3/mol$ );

$\sigma$ : tensão superficial ( $J/m^2$ );

$\varphi$ : quadrado da diferença entre a concentração experimental e a concentração calculada pelo método dos momentos;

$\theta_{i,estimado}$ : valores obtidos pela rede neural;

$\theta_{i,real}$ : valores reais fornecidos à rede neural;

$\mu_j$ : j-ésimo momento ( $m^j/g$  de solvente)

## RESUMO

A obtenção de produtos de alto valor agregado na indústria química está diretamente relacionada a operações de separação realizadas para atingir as especificações exigidas por órgãos reguladores. A cristalização, um dos processos de separação mais utilizados, tem seu desempenho diretamente relacionado ao controle de propriedades tal qual a cinética, distribuição de tamanhos de cristais (DTC), forma e polimorfia. Diante disso, o *Food and Drug Administration* dos Estados Unidos, através do Guia de Tecnologias Analíticas de Processo (PAT), colocam como prioridade o desenvolvimento em pequena escala de processos explorando técnicas *on-line* e *in-line* para obtenção de dados em tempo real visando a otimização, controle e escalabilidade do processo.

Nesse contexto, o trabalho propõe a aplicação do equipamento FBRM levando em consideração a quantidade elevada de dados medidos em tempo real, a capacidade de obter dados primários confiáveis de distribuição de comprimento de corda (DCC) e o fato da técnica evitar efeitos de perturbações externas. No entanto, a DCC não pode ser convertida diretamente em DTC. Trabalhos recentes sugerem que o uso de redes neurais artificiais (RNA) pode solucionar tal problema, embora apresentem problemas de desempenho com diferentes morfologias e de otimização da rede.

Por isso, neste trabalho foram treinadas redes utilizando diferentes métodos de treinamento (*Levenberg-Marquardt*, *Bayesian Regularization* e *Scaled Conjugate Gradient*), além de terem sido realizados testes para garantir a não ocorrência de *overfitting* e *overtraining*, obtendo redes otimizadas. A melhor rede foi escolhida para a sequência do trabalho, apresentando desvio máximo de 15% em relação a DTC obtida em Malvern. Na sequência, testes de monitoramento experimentos externos à rede foram realizados para garantir a confiabilidade do ensaio seguinte: o monitoramento de um ensaio isotérmico. Nesse ponto, foram monitorados, através da melhor RNA obtida, quatro ensaios de cristalização (A, B, C e D) que se diferiam quanto ao número de contagens de cristais, velocidade média de crescimento, DTC, DCC, supersaturação ao longo do tempo.

A precisão da RNA também permitiu que fossem calculados parâmetros cinéticos ao longo do experimento pelo Método dos Momentos e realizadas

inferências sobre o processo, sendo os resultados comparados com outros documentados pela literatura. Dessa forma, parâmetros cinéticos referentes a nucleação ( $n$  de 1,15 a 2,05 e  $\ln(k_n)$  de 25,50 a 28,89) e referentes ao crescimento ( $g$  de 1,6 a 2,00 e  $\ln(k_g)$  de -8,55 a -12,22) foram obtidos, se aproximando de experimentos descritos por outros autores em condições semelhantes.

## ABSTRACT

Obtaining high added value products in the chemical industry is directly related to separation operations carried out to achieve the specifications required by regulatory agencies. The crystallization, one of the most used separation processes, has its performance directly related to the control of properties such as kinetics, particle size distribution (PSD), shape and polymorphy. Therefore, the Food and Drug Administration (USA), through the Process Analytical Technologies (PAT) Guide, prioritize the small-scale development of online and in-line techniques to obtain real time data, aiming to reach process optimization, control and scalability.

In this context, this work proposes the application of the FBRM equipment, considering the high amount of measured data in real time, the capability to obtain reliable primary data of chord length distribution (CLD) and the fact that the technique avoids external disturbances. However, CLD cannot be converted directly to PSD. Recent works suggest that artificial neural networks (ANN) can be used to solve this problem, although they present performance problems with different morphologies and network optimization.

In this work, ANN were trained using different training methods (Levenberg-Marquardt, Bayesian Regularization and Scaled Conjugate Gradient) and tested to ensure the non-occurrence of overfitting and overtraining to obtaining optimized networks. A melhor rede foi escolhida para a sequência do trabalho, apresentando desvio máximo de 15% em relação a DTC obtida em Malvern. Subsequently, monitoring tests and external experiments were carried out to ensure the reliability of the following test: the monitoring of an isothermal test. Hence, four crystallization assays (A, B, C and D), which differ in terms of the number of crystal counts, average growth rate, DTC, DCC, supersaturation over time, were monitored through the best ANN obtained.

The ANN precision also allows to predict experiment's kinetic parameters through Moments Method and to make inferences about the process, being compared with documented experiments. Thereby, the nucleation kinetic parameters ( $n$  from 1,15 to 2,05 and  $\ln(k_n)$  from 25,50 to 28,89) and the growth kinetic parameters ( $g$  from 1,6 to 2,00 and  $\ln(k_g)$  from -8,55 to -12,22) were obtained, approaching experiments described by other authors under similar conditions.

## **CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO**

O processo de transformação de uma matéria-prima é dividido em importantes etapas ao longo da linha de produção industrial e são responsáveis pela qualidade do produto final. Este trabalho aborda o monitoramento do processo de cristalização de princípios ativos na indústria farmacêutica e visa ampliar o conhecimento acerca dessa etapa do processo visando seu monitoramento e automação.

### **1.1) Indústria farmacêutica**

A indústria química explora amplamente operações de separação para atingir a qualidade necessária de seus produtos. Em especial, pode-se destacar a indústria farmacêutica em que processos de cristalização são amplamente utilizados para obter princípios ativos utilizados na fabricação de medicamentos de alta pureza, alto valor agregado e que, quando associados a excipientes, compõem a forma final de medicamentos sólidos (comprimidos, capsulas, entre outros), os chamados Ingrediente Farmacêuticos Ativos (IFAs), ou Fármacos.

A cristalização é um processo de separação sólido-líquido amplamente utilizado em que um produto cristalino é obtido a partir de uma solução (MYERSON e colab., 2019) por ser uma alternativa de poucas etapas que obtém alta pureza com alta eficiência de custos e quantidade de operadores (BARRETT e colab., 2005). Usualmente, processos de cristalização são realizados em bateladas devido à sua complexidade e necessidade de controle de parâmetros do processo e, em consequência, da qualidade do produto (WORLITSCHKEK, 2003).

Segundo Worlitschek (2003), a Akzo Nobel (Holanda) considera seu principal processo a cristalização, já que dois terços dos produtos e seus intermediários são pós, lamas, cristais, flocos, pellets ou dispersões. Em levantamento interno de outra empresa não identificada, dentre todos os processos de produção, 75% apontaram a cristalização como o processo que mais consumiu tempo e 60% dos processos apontaram que etapas subsequentes à cristalização, tais como centrifugação e secagem, ocupam o segundo lugar nos processos que mais consomem tempo. Na Novartis Pharma AG (Suíça), praticamente todos os processos de síntese de um medicamento

terminam em um processo de cristalização em batelada e entre 70 e 80% dos intermediários produzidos são cristalizados em uma etapa de purificação. A filtrabilidade e a cinética estão diretamente relacionados à Distribuição de Tamanho de Cristal (DTC) e forma e, portanto, são importantes parâmetros para a caracterização do produto. Em adição, na Roche Vitamins AG (Suíça), apenas produtos de massa (>10000 toneladas por ano) são produzidos em processos contínuos de cristalização, já que a complexidade da cristalização são fatores determinantes para a escolha do processo em batelada.

No trabalho aqui apresentado, dividido em 5 capítulos (Introdução; Revisão Bibliográfica; Materiais e Métodos; Resultados e Discussões; e Conclusão), é estudado o processo de cristalização com uma IFA importante para a pesquisa nesse tipo de processo: o paracetamol. O paracetamol é uma molécula-modelo para trabalhos de cristalização, pois pode ser obtido com elevado grau de pureza com a utilização de um solvente adequado (GOMES e BRITO, 2014) e possui parâmetros bem documentados pela literatura, como sua solubilidade. Através desse trabalho, portanto, busca-se descrever e otimizar processos de cristalização a partir de avanços obtidos no monitoramento da cristalização de paracetamol que possam ser replicados para outras moléculas.

## **1.2.) Objetivos**

O objetivo do trabalho é desenvolver uma ferramenta de obtenção de medidas de distribuição de tamanho de cristais (DTC) e de parâmetros cinéticos com o intuito de descrever e otimizar processos de cristalização com Paracetamol. Nesse sentido, no capítulo 'Revisão Bibliográfica', são discutidos os métodos de monitoramento existentes utilizados no monitoramento de DTC, bem como a discussão dos problemas e as soluções propostas para o objetivo final.

Nos capítulos seguintes, é desenvolvida a solução para o problema. A solução envolve o desenvolvimento de uma rede neural artificial (RNA) para aplicação em sinal de FBRM (Focused Beam Reflectance Measurement, ou Medição de Refletância de Feixe Focalizado) para estimar a distribuição do tamanho de cristais de paracetamol. O trabalho aborda a geração de um banco de dados com informações para a alimentação da RNA e a avaliação e otimização de seu desempenho.

A seguir, a Rede Neural Artificial (RNA) desenvolvida é utilizada para o monitoramento de experimentos de cristalização com e sem sementeira ao longo do tempo. Além da DTC fornecida pela RNA, a metodologia de medição de concentração e monitoramento por FBRM é utilizada para que sejam obtidos parâmetros cinéticos do processo através da modelagem matemática pelo método dos momentos.

## CAPÍTULO 2 – REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1) Processos de cristalização

Em um processo de cristalização, a formação de uma fase sólida ocorre em duas etapas: a nucleação e o crescimento. Para que essas etapas ocorram, é necessário que a concentração esteja acima da concentração de equilíbrio a determinada temperatura. A diferença entre a concentração da solução e a concentração de equilíbrio, é chamada de supersaturação e pode ser gerada através de resfriamento, evaporação de solvente, mudanças no meio ou reação química (GIULIETTI e BERNARDO, 2012). A nucleação refere-se ao momento de surgimento de estruturas de transição entre a fase sólida e líquida. O crescimento, por sua vez, é a etapa em que as moléculas da IFA se arranjam em torno dos núcleos formados na etapa anterior, nucleação, ou em torno de cristais adicionados ao meio, como sementes, gerando um cristal.

As etapas de nucleação e crescimento determinam diversas propriedades do produto final tais como a pureza, morfologia e distribuição de tamanho de cristais (DTC), que são parâmetros indicadores da qualidade da IFA (TRAMPUŽ e colab., 2020) e tem influência direta na formulação do produto final e nas operações seguintes do processo como filtração, secagem, moagem, mistura, granulação e compressão (BARRETT e colab., 2005; TRAMPUŽ e colab., 2020).

Portanto, modelar a cristalização, caracterizando suas etapas, é um passo importante para a otimização do processo. Para modelá-la completamente e, conseqüentemente otimizar o comportamento do perfil de supersaturação, é necessário partir de um balanço que envolve outros aspectos importantes do processo, além da nucleação e crescimento, mas também a aglomeração, quebra, vazão de cristais, volume do cristalizador, entre outros.

### 2.2) Modelagem Matemática

#### 2.2.1) Balanço Populacional

O Balanço Populacional desenvolvido por Randolph e Larson (1971) considera um sistema transiente de distribuição de partículas em um cristalizador contínuo, isotérmico, de mistura ideal e de volume constante é dado por:

$$\frac{\delta n}{\delta t} + \frac{\delta(Gn)}{\delta L} + D - B + n \frac{d(\log V)}{dt} + \sum_k \frac{n_k Q_k}{V} = 0 \quad (1)$$

Alimentação livre de sólidos suspensos e operação sem paradas.

Em que D e B representam funções empíricas do desaparecimento e surgimento dos cristais. Além disso,  $n$  representa a densidade populacional, G é a velocidade de crescimento dos cristais, L é o tamanho característico dos cristais, V é o volume do cristalizador,  $Q_k$  e  $n_k$  são a vazão volumétrica e a densidade populacional de uma corrente k que entram ou deixam o cristalizador.

As funções D e B são representações simbólicas e devem ser consideradas caso seja possível mensurá-las (RANDOLPH e LARSON, 1971).

### 2.2.2) Nucleação

A primeira etapa de um processo de cristalização ocorre após uma supersaturação e um período em que não há mudanças aparentes na solução. A chamada Nucleação é caracterizada pelo surgimento dos cristais em uma solução. Já na segunda etapa, a substância se solidifica em torno dos cristais que surgiram na etapa anterior, o chamado Crescimento. (NIELSEN, 1969)

Os processos de nucleação podem ocorrer de formas diferentes, sendo assim, são divididos em duas classificações: primária e secundária. A nucleação primária ocorre através de mecanismos físico-químicos e independe da presença de cristais em solução. Essas ainda podem ser divididas em homogênea, caso ocorram a partir de uma solução límpida, e heterogênea, caso sejam facilitadas por uma superfície 'estranha' como impurezas dissolvidas, parede do reator, entre outros. A nucleação secundária, por sua vez, ocorre através de mecanismos físicos e, portanto, dependem da presença de cristais em solução. (MYERSON e colab., 2019)

A taxa de nucleação primária está diretamente relacionada à energia de Gibbs quando o cristal atinge seu tamanho crítico e é dada por uma lei do tipo Arrhenius:

$$B_0 = A * \exp\left(-\frac{\Delta G_{cr}}{kT}\right) \quad (2)$$

Sendo A um fator pré-exponencial, k a constante de Boltzmann,  $\Delta G_{cr}$  a Energia de Gibbs Crítica e T a temperatura da solução.

Myerson (2019) apresenta a partir da minimização da Energia de Gibbs uma equação para a nucleação em função apenas da supersaturação. Tal solução é feita considerando que a variação da Energia de Gibbs total da solução é dada pela soma do aumento da energia causada pelo crescimento da

superfície e da diminuição da energia causada pela mudança de fase. A partir dessa consideração, a Energia de Gibbs é minimizada para encontrar o raio crítico e utiliza uma relação de Gibbs-Thomson para encontrar a supersaturação. Então, a taxa de nucleação é dada por:

$$B_0 = A * \exp\left(-\frac{16\pi\sigma^3 v^2}{3k^3 T^3 (\ln S)^2}\right) \quad (3)$$

Sendo  $v$  o volume molecular e  $\sigma$  a tensão superficial.

Através da Equação 3, nota-se que o aumento na supersaturação está relacionado a um aumento na taxa de nucleação.

Contudo, o processo de nucleação secundária pode ocorrer ao longo da cristalização em um processo ainda pouco compreendido. Portanto, em experimentos de cristalização industrial é utilizada uma lei geral a partir desse embasamento teórico (MYERSON e colab., 2019):

$$B = k_n \cdot \Delta C^n \quad (4)$$

Em que  $B$  é dado em unidades por volume por tempo,  $n$  é a ordem da reação,  $k_n$  é a constante cinética do processo de nucleação e  $\Delta C$  é a supersaturação.

### 2.2.3) Crescimento de Cristais

Como supracitado, o crescimento de cristais é a etapa subsequente à nucleação, logo após o 'nascimento' do cristal. Ao chegar nesta etapa, o cristal atingiu certo tamanho crítico em que há o rompimento de uma barreira energética de forma que ele não se dissolva novamente na solução. Neste ponto, o tamanho do cristal começa a aumentar a partir da adição de moléculas da supersaturação da solução.

O crescimento de cristais frequentemente é descrito pela variação de uma dimensão do cristal ao longo do tempo, mas também pode ser mensurado pela variação da massa com o tempo. Contudo, para ambas discussões, complexos métodos matemáticos foram desenvolvidos, mas que não explicam completamente o fenômeno da cristalização.

Por isso, processos de cristalização industrial são modelados a partir de correlação experimental de dados. O Modelo de Camada de Difusão (*Diffusion Layer Model*) considera, por exemplo, que os cristais presentes em solução se difundem em direção a uma interface liquido-cristal e aderem à superfície do

crystal. Dessa forma, uma diferença de concentração entre o líquido e o cristal é gerada constantemente na interface para que o soluto se difunda continuamente em direção ao cristal.

O Modelo de Camada de Difusão, então, considera que a variação da massa com o tempo pode ser estimada através do coeficiente  $k_d$  (constante referente à difusão) ou do coeficiente  $k_i$  (constante referente à incorporação) dependendo de qual mecanismo governa o crescimento.

Ambas as situações possuem parâmetros difíceis de serem obtidas, mas podem ser combinadas. Em geral, esse processo fornece um embasamento teórico que levam à formulação da lei geral (Equação 5):

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

Em que  $G$  é dado em tamanho por tempo,  $g$  é a ordem da reação,  $k_g$  é a constante cinética do processo de crescimento e  $\Delta C$  é a supersaturação.

#### 2.2.4) Método dos momentos

A cinética calculada pelo balanço populacional, portanto, é dada por equações diferenciais parciais. O método dos momentos, por sua vez, é um método que simplifica tais equações considerando um cristizador misturado perfeitamente, variação e quebra desprezíveis, adição de antissolvente livre de cristais e o crescimento dos cristais é independente do tamanho do cristal (RANDOLPH e LARSON, 1971).

$$\frac{\delta n}{\delta t} + \frac{\delta(Gn)}{\delta L} - B(L) + n \frac{1}{V} \frac{d(V)}{dt} + \sum_k \frac{n_k Q_k}{V} = 0 \quad (6)$$

$$\left( V \frac{\delta n}{\delta t} + n \frac{dV}{dt} \right) + VG \frac{\delta n}{\delta L} - VB^0 = 0 \quad (7)$$

$$\frac{\delta Vn}{\delta t} = -VG \frac{\delta n}{\delta L} + VB^0 \quad (8)$$

Sendo  $\mu_j$  o  $j$ -ésimo momento, definido pela Equação 9 (RANDOLPH e LARSON, 1971) e multiplicando a Equação 8 acima por  $L^j$  e integrando em  $L$ :

$$\mu_j = \int_0^\infty L^j \cdot n \cdot dL \quad (9)$$

$$\frac{\delta V \mu_j}{\delta t} = jV \int_0^\infty GnL^{j-1} dL + VB^0 L_0^j \quad j = 0, 1, 2 \dots \quad (10)$$

$$\frac{\partial \mu_j}{\partial t} = j \cdot G \cdot \mu_{j-1} + B^0 \cdot r_0^j - \frac{\mu_j}{V} \frac{\partial V}{\partial t} \quad j = 0, 1, 2 \dots \quad (11)$$

Em base mássica:

$$\frac{\partial \mu_j}{\partial t} = j \cdot G \cdot \mu_{j-1} + B^0 \cdot r_0^j - \mu_j \frac{F_{svt}}{M_{svt}} \quad j = 0, 1, 2 \dots \quad (12)$$

Sendo,  $M_{svt}$  a massa de solvente e  $F_{svt}$  a vazão mássica de solvente,  $r^0$  o tamanho do núcleo. Fisicamente, os primeiros momentos estão relacionados ao número total ( $\mu_0$ ), comprimento total ( $\mu_1$ ), área total ( $\mu_2$ ) e volume total de cristais ( $\mu_3$ ).

### 2.2.5) Aglomeração

Cristais primários precipitados se aglomeram para formar partículas secundárias maiores. Tais aglomerações ocorrem devido a colisões devido a movimentos Brownianos e forças fluido-mecânicas que atuam sobre as partículas (SÖHNEL e colab., 1988).

Em alguns sistemas, o processo de aglomeração não pode ser descartado. Portanto, a equação de balanço deve incluir o fator  $\bar{B}(t) - \bar{D}(t)$  que representa o aparecimento e desaparecimento de cristais devido a esse fenômeno.

$$\frac{\partial \mu_j}{\partial t} = j \cdot G \cdot \mu_{j-1} + B^0 \cdot r_0^j - \mu_j \frac{F_{svt}}{M_{svt}} + \bar{B}(t) - \bar{D}(t) \quad (13)$$

Bernardo (2007) apud Seckler (1994) trabalha com uma dedução para o fator  $\bar{B}(t) - \bar{D}(t)$  baseado no método dos momentos:

$$\bar{B}(t) - \bar{D}(t) = -\frac{1}{2} \left(1 - \frac{j}{3}\right) \cdot \beta \cdot \mu_0(t) \cdot \mu_j(t) \quad (14)$$

Sendo  $\beta$  o kernel de aglomeração e, portanto, a equação de balanço para sistemas com a fenômenos de aglomeração fica:

$$\frac{\partial \mu_j}{\partial t} = j \cdot G \cdot \mu_{j-1} + B^0 \cdot r_0^j - \mu_j \frac{F_{svt}}{M_{svt}} - \frac{1}{2} \left(1 - \frac{j}{3}\right) \cdot \beta \cdot \mu_0(t) \cdot \mu_j(t) \quad (15)$$

Sendo assim:

$$\frac{\partial \mu_0}{\partial t} = B^0 - \mu_0 \frac{F_{svt}}{M_{svt}} - \frac{1}{2} \cdot \beta \cdot \mu_0(t) \cdot \mu_0(t) \quad (16)$$

$$\frac{\partial \mu_1}{\partial t} = G \cdot \mu_0 + B^0 \cdot r_0 - \mu_1 \frac{F_{svt}}{M_{svt}} - \frac{1}{3} \cdot \beta \cdot \mu_0(t) \cdot \mu_1(t) \quad (17)$$

$$\frac{\partial \mu_2}{\partial t} = 2G \cdot \mu_1 + B^0 \cdot r_0^2 - \mu_2 \frac{F_{svt}}{M_{svt}} - \frac{1}{6} \cdot \beta \cdot \mu_0(t) \cdot \mu_2(t) \quad (18)$$

$$\frac{\partial \mu_3}{\partial t} = 3G \cdot \mu_1 + B^0 \cdot r_0^3 - \mu_3 \frac{F_{svt}}{M_{svt}} \quad (19)$$

$$\frac{\partial \mu_4}{\partial t} = 4G \cdot \mu_3 + B^0 \cdot r_0^4 - \mu_4 \frac{F_{svt}}{M_{svt}} + \frac{1}{6} \cdot \beta \cdot \mu_0(t) \cdot \mu_4(t) \quad (20)$$

$$\frac{\partial \mu_5}{\partial t} = 5G \cdot \mu_4 + B^0 \cdot r_0^5 - \mu_5 \frac{F_{svt}}{M_{svt}} + \frac{1}{3} \cdot \beta \cdot \mu_0(t) \cdot \mu_5(t) \quad (21)$$

$$\dot{C} = \rho_c k_v \left(3G \cdot \mu_1 + B^0 \cdot r_0^3 - \mu_3 \frac{F_{svt}}{M_{svt}}\right) \quad (22)$$

Outro parâmetro importante é o tamanho médio e coeficiente de variação (CV). Esses parâmetros podem ser obtidos através dos momentos (BERNARDO, 2007):

$$L_{i,i-1} = \frac{\mu_i}{\mu_{i-1}} \quad (23)$$

$$L_{4,3} = \frac{\mu_4}{\mu_3} \quad (24)$$

$$CV = \frac{\mu_4 \cdot \mu_2}{\mu_3^2} \quad (25)$$

### 2.2.6) Caracterização do produto cristalino

Os principais parâmetros de caracterização de um produto de cristalização é a Distribuição de Tamanhos de Cristais (DTC), a forma do cristal e a suas formas polimórficas (YU e colab., 2004).

O polimorfismo, de forma simplificada, pode ser definido como as diferentes formas em que uma molécula se cristaliza, tendo consequências diretas, por exemplo, na biodisponibilidade de um fármaco (GAVEZZOTTI e FILIPPINI, 1995).

A Distribuição de Tamanhos de Cristais (DTC) é a obtenção do tamanho característico do cristal. Normalmente é medida a porcentagem do volume total (ou massa total) de partículas presentes em determinada faixa de tamanho, gerando assim uma distribuição de tamanhos. A partir da análise da DTC é possível obter informações sobre o tamanho médio do cristal e o intervalo de distribuição (*Span*). O *span*, definido pela diferença entre o 90° e o 10° percentil dividido pelo 50° percentil, mede o quão distante o 90° percentil está distante do 10° percentil normalizado pelo ponto médio e refere-se à uniformidade da amostra. Quanto mais próximo de zero o *span*, mais uniforme e consistente em relação ao tamanho é a amostra. (ACTTR, 2020; NOBBMANN, 2016)

A forma, por sua vez, é uma propriedade que, embora se tenha uma intuição de seu significado, é difícil de definir. A forma é uma propriedade quantitativa quando se trata de análise de DTC, seja por análise de imagens ou outros métodos, pois representa uma redução no processamento de dados em um único atributo. Quando a medição da forma é adimensional e se refere a uma configuração física pré-determinada ideal independente da escala, por exemplo um círculo, é chamada de Fator de Forma. Nesse sentido, um bom fator de forma

deve ter poder discriminativo para o reconhecimento de padrões e fácil de ser computado. (DANIELSSON, 1978)

Um fator de forma pode ser obtido a partir da medida de Circularidade (Circ). A circularidade é definida pela área da partícula (S) sobre a área de um círculo perfeito com mesmo diâmetro (L) da partícula:

$$Circ = \frac{4.S}{\pi.L^2} \quad (26)$$

A circularidade, a partir dessa definição, é adimensional e sempre menor que 1, podendo ser obtida através de análises de imagens.

O equivalente à circularidade em três dimensões é a Esfericidade (Esf). A esfericidade é definida pela área superficial de uma esfera perfeita com mesmo volume (V) do objeto sobre a área do objeto (S) (LIN e MILLER, 2005).

$$Esf = \frac{\sqrt[3]{36\pi V^2}}{S} \quad (27)$$

A esfericidade, assim como a circularidade, é adimensional e menor que 1. Porém, a análise desse parâmetro deve ser feita pelo mapeamento da densidade de espectro da partícula ou pela população de partículas através de microtomografia de raio-X (LIN e MILLER, 2005).

A importância do monitoramento desses parâmetros, segundo Yu e colab. (2004), tem relação direta com, por exemplo, as taxas de dissolução por conta da forma e das diferenças de solubilidade em diferentes polimorfos. Além disso, a forma e o tamanho dos cristais formados têm efeito direto no processamento, já que partículas menores e não esféricas têm mais dificuldade no escoamento e na filtração. Essas propriedades, portanto, afetam diretamente a qualidade do produto final e técnicas de monitoramento e medição serão discutidas na seção seguinte.

### **2.3) Técnicas de monitoramento**

O monitoramento de um experimento pode ser feito de diversas formas, de acordo com a informação desejada. Apesar disso, pode-se dividir as técnicas de monitoramento em três grandes grupos: o monitoramento *off-line* (ou *at-line*), *in-line* e *on-line* (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2004).

Esses grupos dizem respeito ao modo que são obtidas as informações do monitoramento. Em um monitoramento *off-line* é retirada uma amostra que é analisada fora do processo. Um monitoramento *on-line* ocorre quando uma

amostra é desviada do processo para a análise e retorna ao processo em seguida. Por fim, no monitoramento *in-line* não há a extração de amostras e a análise é feita *in situ*, ou seja, durante o processamento.

#### **a) Forma do cristal**

A análise da forma do cristal é feita por observação direta. Pode ser realizada por análise de imagens de microscópio ou, em técnicas mais modernas, por monitoramento de vídeo.

A análise de imagens em microscópio óptico obtém imagens em duas dimensões de amostras retiradas do experimento e é limitada pela capacidade de aproximação do equipamento. Esta técnica, contudo, fornece informações importantes quanto à forma das partículas a partir de imagens de alta definição quando aplicada na faixa de tamanhos especificada pelo equipamento.

A análise de imagens em vídeo em estudos mais recentes aponta para uma alternativa de monitoramento *in situ* de experimentos eficaz com o uso de equipamentos comercialmente disponíveis, como o Lasentec PVM. Essa ferramenta foi utilizada em conjunto com observações *in situ* como FBRM e Fibra óptica para identificar mudança em no meio como aglomeração, nucleação e crescimento (ZHAO e colab., 2021) e para obtenção de imagens de alta resolução da morfologia de partículas (HAER e colab., 2021). Apesar de tais vantagens, esta técnica pode ser prejudicada pela limitação do equipamento quanto ao tamanho da partícula ou caso exista sensibilidade do processo à presença de luz (YU e colab., 2004).

#### **b) Distribuição de Tamanhos de Cristais (DTC)**

Técnicas que estimam a DTC através de amostragem (*off-line*) são comumente utilizadas tais como o peneiramento, análise de imagem (microscopia), turbidez, difração de laser e espalhamento de luz dinâmico (Dynamic Light Scattering – DLS).

O peneiramento é caracterizado pela divisão das amostras analisadas em frações de faixas de tamanhos específicas. Embora seja amplamente utilizada, a técnica pode apresentar a retenção de partículas entre as aberturas, causando acúmulo em faixas de tamanhos acima da esperada. A técnica pode também reter partículas em que uma das dimensões da partícula é maior que a abertura

da peneira, além de não reter partículas em casos específicos, como a passagem de partículas levemente maiores que a abertura em posição diagonal. (MORA e colab., 1998).

O espalhamento de luz dinâmico (Dynamic Light Scattering - DLS) é uma técnica que analisa a distribuição de velocidades de partículas em movimento devido à movimentos Brownianos. A partir da variação do espalhamento de luz, pode-se estimar o tamanho da partícula a partir da teoria de Stokes-Einstein (LYU e colab., 2021). Além de não invasiva, não requer um pré-tratamento, é capaz de detectar DTC de partículas em faixas de tamanhos de ordem abaixo de micron (BALCAEN e colab., 2021) e de partículas celulares (LYU e colab., 2021), e pode ser utilizada em um monitoramento *on-line (in situ)* (MINTOVA e VALTCHEV, 2002). Contudo, o uso do DLS é restrito para meios transparentes, o que restringe o uso da técnica em importantes setores (SEGRÈ e colab., 1995).

Já a análise de imagens, citada no tópico anterior, pode ser também ser utilizada para a determinação da DTC. Kumara e colab. (2012) mencionam que métodos de análises de imagem possuem curva de gradação diferente do peneiramento, por exemplo. Essa diferença ocorre por problemas na avaliação do tamanho do grão, efeitos de sombras nas imagens, formato e efeito dos diferentes números de partículas usadas. A técnica é limitada pelo limite de aproximação do instrumento de vídeo (HUKKANEN e BRAATZ, 2003).

Técnicas de turbidimetria podem ser utilizadas de modo *off-line*, mas podem ser adaptadas para medição *on-line*. É baseada no modelo de distribuição normal ou distribuição gama e consiste na medição em espectrofotômetro da reflexão da luz em determinado comprimento de onda. A técnica é limitada pois pode ser influenciada pela forma dos cristais, pode apresentar diferentes distribuições de tamanhos para um mesmo sinal de medição e é confiável apenas no intervalo em que foi calibrada (JALAVA e colab., 1998; ZOLLARS, 1981).

A DTC pode influenciar o espectro infravermelho próximo. Então, a calibração da espectroscopia NIR (do inglês *Near-infrared*) pode ser uma ferramenta *off-line* de medição tanto da distribuição de tamanhos da partícula quanto do tamanho médio dos cristais (BLANCO e PEGUERO, 2008). A técnica, no entanto, demanda longo esforço de calibração, mas após realizada, é confiável para aplicação na indústria farmacêutica (O'NEIL e colab., 2003).

O espalhamento de luz ou difração de laser utiliza a detecção de intensidade de luz refletida através da suspensão líquida em diferentes ângulos. Esses ângulos são inversamente proporcionais ao tamanho da partícula, ou seja, ângulos maiores detectados correspondem a partículas menores. A técnica de espalhamento de luz é não destrutiva, rápida e automatizada, e, em princípio, permite a recuperação da amostra após análise (STOJANOVIĆ e colab., 2017). Apesar disso, Vo e colab. (2021) constatam que as medições podem ser prejudicadas pelo uso de dispersantes por conta de propriedades óticas diferentes e pelo uso de excipientes para manter a estabilidade da amostra.

Porém, os métodos por amostragem não são eficientes quando há necessidade de monitorar a evolução do cristal ao longo do tempo, além disso há dificuldade em garantir que as amostras sejam representativas em cristalizadores em escalas industriais, devido à não homogeneidade da mistura no reator. Trabalhos recentes buscam aplicar as técnicas *off-line* para o monitoramento *in-line*, como a análise de imagem, o que será discutido no tópico seguinte.

O FBRM (*Focused Beam Reflectance Measurement* ou Medição de Refletância de Feixe Focalizado) é uma ferramenta que monitora a suspensão de sólidos através de um feixe de laser rotacional para escanear o fluido e medir a intensidade de sua reflexão através da solução (LI, Huayu e colab., 2014) e tem como resposta a Distribuição do Comprimento de Corda (DCC ou DTCordas). A DCC está diretamente relacionada com a DTC, porém a conversão dos valores medidos de DCC em DTC não é um processo simples. A medição de DCC pode ser distorcida pela forma da molécula (LEYSENS e colab., 2011), pelas altas concentrações da amostra (NASCIMENTO e colab., 1997) e pela etapa de nucleação e crescimento dos cristais (LI, Huayu e colab., 2014).

Outros métodos para a determinar a DTC são utilizados de modo *on-line* ou *in-line* como Espectroscopia de Difusão de Onda (Diffusing wave spectroscopy - DWS), Contador Coulter, Migração de domínio de frequência de fóton (Frequency-domain Photon Migration - FDPM), Atenuação acústica de ondas sonoras e Efeitos Eletroacusticos.

O Contador Coulter consiste na passagem da suspensão de sólidos por um orifício. Ao passar pelo orifício, as partículas provocam mudanças temporárias na resistência elétrica da região e o contador é capaz de associar

tais mudanças ao tamanho da partícula (ZHANG e colab., 2019). Porém, pelo fato da técnica demandar um pequeno orifício, pode ocorrer entupimento em soluções com altas densidades e o fluido pode causar ruídos na leitura (HUKKANEN e BRAATZ, 2003).

A Espectroscopia de Difusão de Onda (DWS) estende a aplicabilidade do espalhamento de luz dinâmico ao considera-lo como um processo de difusão. Essa técnica permite a detecção de DTC em meios sem a restrição de concentração de partículas e turbidez (SCHEFFOLD, 2002).

A Migração de Domínio de Frequência de Fóton (FDPM) é baseada na aplicação de uma luz de intensidade modulada em um ponto distante da fonte (TORRANCE e colab., 2004). A técnica não é invasiva, pode ser utilizada em monitoramentos *on-line* e em tempo real e requerer equipamentos simples e de baixo custo (RICHTER e colab., 1998).

Outra técnica utilizada é a Atenuação Acústica de Ondas de Som. A interação da onda de som com as partículas em suspensão é dependente do tamanho e, portanto, esse princípio pode ser utilizado para a determinação da DTC (SPELT e colab., 1999). Essa técnica é sensível a forma da partícula e restrita à soluções diluídas (MOUGIN e colab., 2002).

Diante das técnicas apresentadas, pode-se afirmar que cada uma delas traz consigo uma aplicabilidade em condições específicas e suas limitações. Nesse sentido, a escolha do FBRM para este trabalho foi feita levando em consideração a quantidade elevada de dados medidos em tempo real e o fato da técnica evitar efeitos de perturbações externas (LEYSSSENS e colab., 2011). Além disso, as medições em FBRM trazem dados primários de DCC que podem ser utilizados como indicativos de nucleação, crescimento e aglomeração.

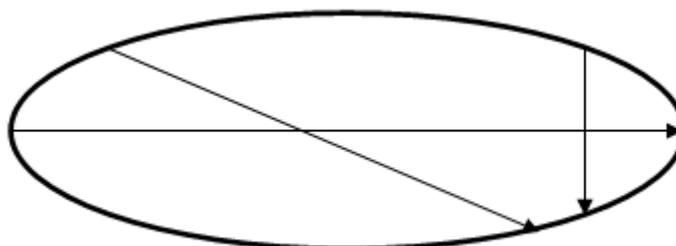
Em adição, o Guia de Tecnologias Analíticas de Processo (2004) (PAT - *Process Analytical Technology*) anunciado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) dos Estados Unidos incentivam o desenvolvimento em pequena escala de processos explorando técnicas *on-line* e *in-line* para obtenção de dados em tempo real, já que podem representar um entendimento maior sobre o processo e sua otimização, controle e escalabilidade.

Ademais, o uso de técnicas de monitoramento tal qual o FBRM pode representar avanços científicos significativos no sentido de garantir a qualidade do produto final quanto de atender as especificações de órgãos reguladores.

## 2.4) Redes neurais artificiais e cristalização

Como supracitado, a conversão de DCC (dado obtido por FBRM) em DTC não é um processo simples. O comprimento de corda, na verdade, é a medida de um segmento de reta que une quaisquer dois pontos contidos em uma curva, como uma elipse ou um círculo.

**Figura 2.1: Ilustração comprimento de corda**



A medição do comprimento de corda por um equipamento não fornece especificamente o comprimento da partícula já que, por exemplo, em uma partícula em formato de elipse, quando medidas no semieixo menor e semieixo maior, fornecem comprimentos de corda distintos para um mesmo cristal como ilustrado na Figura 2.1. A distribuição de comprimento de corda (DCC), portanto, surge quando cristais são atravessados por linhas retas em direções aleatórias (KELLERER, 1984). Alguns autores trabalham com modelos matemáticos, estatísticos e computacionais para a solução do problema.

Clark e Turton (1988) trabalharam com transformações através de modelos estatísticos para obter a DTC a partir da DCC de diferentes formas de bolhas. No entanto, a transformação funciona bem para distribuições de tamanhos com até 10 subdivisões e o trabalho é realizado em formatos de bolhas bem definidos (esféricos, elipsoides e cortes de esferas e elipsoides). Adicionado a isso, o trabalho aborda distribuições de tamanhos das bolhas unimodais, ou seja, com apenas uma moda. Tal fato, não permite que o modelo seja replicado para sistemas com formatos diferentes e que podem gerar distribuições mais irregulares (multimodais).

Simmons e colab. (1999) também trabalharam com dois modelos matemáticos. O modelo mais eficiente, denominado FEM, produz boas estimativas quando aplicado a grandes números de partículas e de faixas de tamanhos. No entanto, a estimativa pode apresentar ruídos devido a dados não

uniformes, o que pode ser problemático para uma situação de processo industrial, pois pode apresentar limitadas estimativas em casos de nucleações e aglomerações ao longo do experimento.

Além dos autores citados, diversos outros autores utilizam modelos matemáticos e estatísticos para a solução do problema da tradução de DCC em DTC. Porém, ao longo de diversos trabalhos que propõem tal solução, são recorrentes problemas na generalização devido à forte relação da DCC com a forma da partícula, como observado por Tadayyon e Rohani (1998). Por isso, técnicas mais modernas buscam solucionar o problema através de análises computacionais.

Irizarry e colab. (2017) desenvolvem um método de conversão de DCC em DTC por um modelo baseado em dados. No modelo, a DCC é reduzida em um número menor de parâmetros. Em seguida, a DCC é relacionada à DTC através de modelos de regressões e gerado um histograma. Nesse trabalho, é avaliado o desempenho do método em partículas em forma de agulha e apresenta boa aproximação.

Outro modelo baseado em dados que tem sido utilizado para a solução de problemas do tipo são as Redes Neurais Artificiais (RNA). Uma RNA pode ser definida como uma rede computacional, em que unidades de processamento - chamadas de neurônios - organizadas de forma maciça e paralela têm o intuito de armazenar e tornar disponível o conhecimento experimental (HAYKIN, 2001). Este recurso tem se mostrado promissor como uma possível ferramenta para a obtenção da DTC através da conversão de DCC ou por análise de imagens.

A patente CN110378916 solicitada pela Zhejiang University aplica redes neurais para identificação de escórias pela análise de imagem. Já a patente CN111523616 foi concedida à três instituições por obter faixas de tamanhos e massa de grãos a partir do tratamento de imagens de solos. Por fim, a patente JP2021117625 concedida à Okumura Corp também trabalha com análise de imagens para a determinação da distribuição de distribuição de tamanhos de partículas de solo.

A análise de imagem, no entanto, quando aplicada à cristalização de fármaco pode não ser recomendável, caso os cristais sejam sensíveis à luz e ainda precisa contornar problemas como tratamento quanto às sombras, aglomerados e forma das partículas (YU e colab., 2004).

Outra alternativa que apresenta boa resposta no que se refere a redes neurais é a aplicação da ferramenta para a tradução da DCC em DTC. A patente JP2020190508 concedida à Horiba Ltd refere-se à uma solução utilizando aprendizado de máquina para a conversão de DCC em DTC. O método utilizado pela patente é demonstrado por Nascimento e colab. (1997) e validado por Guardani e colab. (2002), Giulietti e colab. (2003), Crestani e colab. (2021) e (LOPEZ-EXPOSITO e colab., 2019).

Nascimento e colab. (1997) constataram que redes neurais podem ser utilizadas na conversão de DCC em DTC. Os autores realizaram testes em cristais de mesma forma e ressalta que testes em concentrações mais altas são necessários, mas possivelmente não prejudica a leitura da rede. Em trabalho posterior, Guardani e colab. (2002) confirmam os resultados obtidos por Nascimento e colab. (1997) e adicionam informações sobre a concentração nos dados fornecidos à rede.

Giulietti e colab., (2003) criaram duas redes neurais utilizando a DCC. A primeira delas estima a concentração do sistema e a segunda estima a DTC do sistema a partir de dados, além das classes da DCC, de forma e número total de contagens pelo equipamento FBRM. O fato da técnica ser utilizada em sistemas monodispersos, polidispersos e bimodal de partículas de Catalizador de Craqueamento Catalítico (FCC) e Policloreto de Vinila (PVC) indicam que o uso de redes neurais resolve o problema encontrado nos modelos matemáticos tradicionais da conversão de DCC nessas condições.

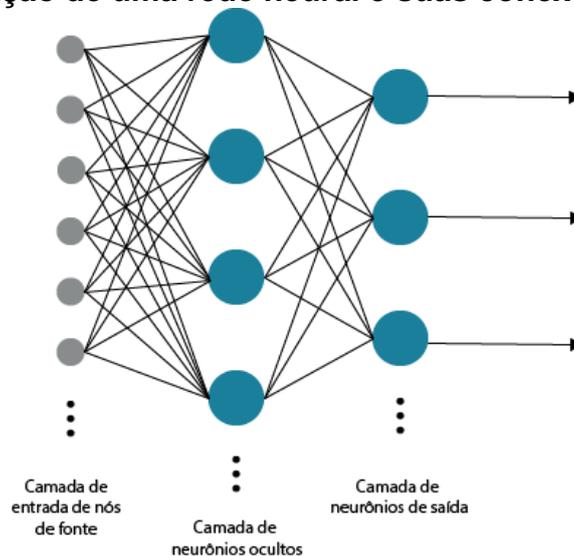
Em trabalhos mais recentes, Crestani e colab. (2021) confirmam a confiabilidade do uso de redes neurais artificiais para converter DCC em DTC e indicam que a técnica pode ser usada para controle de um ensaio de cristalização, sendo útil, por exemplo, para estimar de parâmetros cinéticos. Lopez-Exposito e colab. (2019) desenvolveram um modelo para estimar a dimensão fractal de flocos em suspensão. O treinamento da rede neural é realizado a partir de uma DCC gerada por simulações, ou seja, virtualmente gerada.

Um dos tipos de redes mais utilizados são as redes neurais *feedforward* de múltiplas camadas (Figura 2.2). Essa configuração é constituída por uma camada de entrada, uma ou mais camadas ocultas e uma camada de saída que são constituídas de nós computacionais (neurônios). A chamada camada oculta,

do inglês *hidden layer*, pode ser uma ou mais de uma camada intermediária entre a entrada e a saída, na qual são aplicadas funções de ativação que com o intuito de relacionar os neurônios das camadas anteriores com os neurônios das posteriores de forma a adequar os dados ao treinamento (KARSOLIYA, 2012). Tais redes são capazes de processar dados de entrada transformando-os em saídas adequadas a partir de um treinamento. O que faz dessa ferramenta especial é a capacidade de generalizar este treinamento, de forma a produzir saídas para entradas que não foram treinadas. (HAYKIN, 2001)

Alguns autores buscam definir o número ideal de neurônios da camada intermediária. Karsolya (2012) afirma que o número de neurônios da camada oculta depende do tipo de dado que é trabalhado, variando também com a complexidade da função de ativação aplicada, com a estrutura da rede, com o algoritmo utilizado e com a base de dados. Além disso, segundo Karsolya (2012), o aumento do número de camadas ocultas pode melhorar o desempenho da rede, mas aumentam em muitas vezes a complexidade e o tempo de treinamento.

**Figura 2.2: Ilustração de uma rede neural e suas conexões entre camadas**



**Elaboração: Próprio autor, 2021**  
**Fonte: (adaptado de HAYKIN, 2001)**

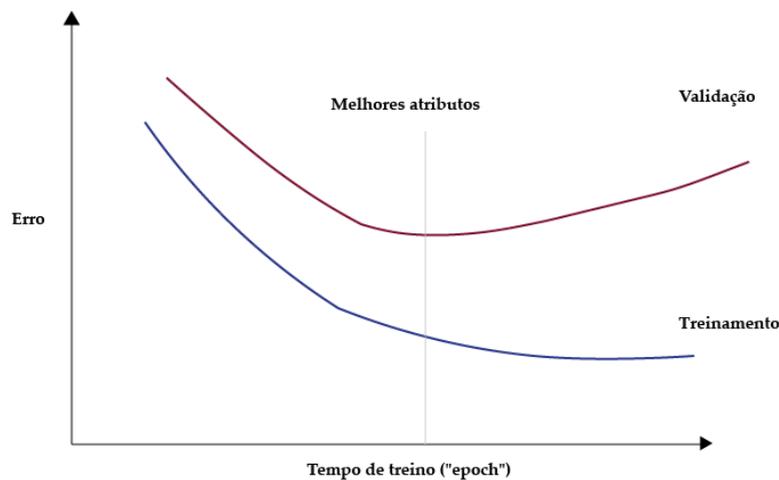
O termo *feedforward* refere-se ao fato de a rede seguir um único sentido: 'para frente', ou seja, o sentido da camada de entrada para a camada de saída. O algoritmo mais comum utilizado é o *backpropagation* que é utilizado para gerar um termo de 'erro' em que se compara o valor obtido com a resposta correta. O

erro quadrático médio (MSE) normalmente é utilizado como termo de erro e é dado pelo somatório das diferenças ao quadrado entre os valores obtidos ( $\theta_{i,estimado}$ ) e os valores reais ( $\theta_{i,real}$ ) dividido pela quantidade de pontos experimentais ( $n$ ).

$$MSE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (\theta_{i,real} - \theta_{i,estimado})^2 \quad (28)$$

O processo de treinamento da rede neural do tipo *backpropagation* é, em essência, um processo iterativo e, portanto, requer um critério de parada. A parada é estabelecida quando o erro quadrático médio obtido pela validação é mínimo, ainda que o erro do treinamento diminua com novas iterações, como ilustrado na Figura 2.3. Iterações posteriores levam à erros quadráticos médios maiores na validação e a modelos menos preditivos, o que gera o chamado ‘*overtraining*’ (BURDEN e WINKLER, 2008). O *overfitting*, por sua vez, ocorre quando a rede excede seu tamanho ótimo, resultando em piores desempenhos da rede (TETKO e colab., 1995).

**Figura 2.3: Ilustração do critério de parada para o treinamento da rede neural artificial**



**Elaboração: Próprio autor, 2021**  
**Fonte: (Adaptado de BURDEN e WINKLER, 2008).**

Para o treinamento das RNA são utilizados alguns algoritmos juntamente com o treinamento *backpropagation* para reduzir o erro, evitar *overfitting* e diminuir o tempo para a convergência (KAYRI, 2016). Por exemplo, as funções *Levenberg-Marquardt*, *Bayesian Regularization* e *Scaled Conjugate Gradient* são aplicadas no desenvolvimento de redes neurais artificiais. A elas são

fornecidos um conjunto de dados composto por dados de treino, validação e teste. Os dados de treino são utilizados para o ajuste da rede de acordo com o erro obtido. Já os dados de validação são usados para determinar a parada do treinamento, avaliando a generalização da rede. Os dados de teste não têm qualquer efeito no treinamento, porém são necessários para quantificar o desempenho a partir de uma medição independente.

### **CAPÍTULO 3 – MATERIAIS E MÉTODOS**

Nesta seção foi formulado um aparato experimental para a criação de uma rede neural artificial (RNA) para a medição de DTC a partir de dados obtidos por FBRM. Ao iniciar o desenvolvimento, alguns autores apontam dificuldades encontradas para o desenvolver a ferramenta.

Nascimento e colab. (1997) trabalham com o uso de redes neurais artificiais para o monitoramento de suspensões de cristais por difração de laser. No trabalho é observado que soluções com altas concentrações afetam a leitura de reflexão de laser. O fenômeno é causado pela presença de grandes quantidades de partículas na passagem do laser que causam diversos desvios até o retorno ao detector. Além disso, altas concentrações resultam em falsas leituras quando submetidos a múltiplas reflexões, por detectarem predominantemente desvios em ângulos maiores.

Em adição à concentração máxima, a agitação é um fator importante a ser avaliado. Para a obtenção de dados confiáveis é necessário que os sólidos estejam completamente suspensos em solução sem deposição no fundo do reator.

Leysens e colab., (2011) constata em seu trabalho que a forma das partículas interfere na leitura em FBRM. Nesse trabalho, são utilizadas partículas que se cristalizam em forma de agulha, ou seja, com duas dimensões características: o comprimento e a espessura. O número de leituras em faixas de tamanhos menores (de 0 a 30  $\mu\text{m}$ ) podem ser interpretadas como o número de vezes que o laser cruza partículas nessa faixa de comprimento ou o número de vezes que o laser cruza partículas com essa espessura. Para acompanhar a evolução do cristal, o autor trabalha com tratamentos estatísticos específicos e atribuição de pesos ponderados de forma a destacar a região em estudo. A atribuição de pesos ponderados enfatiza regiões com tamanhos maiores, enquanto partículas sem peso enfatizam partículas de tamanhos menores.

Para obter-se um parâmetro referente à morfologia da partícula foi escolhida a circularidade do cristal. Essa análise pode ser feita pela análise de fotos em um microscópio ótico e a circularidade média medida em software de análise de imagens.

Outro parâmetro importante para o monitoramento do ensaio de cristalização é a medição da concentração a cada instante. O equipamento

disponível no laboratório para a função era o refratômetro Reichert Brix/RI-Chek. O índice de refração é uma medida física da solução que varia com a composição, temperatura, concentração, pressão e comprimento de onda (TAN e HUANG, 2015). A medição do índice de refração à pressão atmosférica (constante) e usando um equipamento operando no mesmo comprimento de onda elimina a influência desses dois parâmetros. Sendo assim, nos experimentos realizados para o monitoramento são estimados os índices de refração referentes à composição da solução etanol-água e a concentração de soluto adicionada. A dependência da temperatura é eliminada através da condição isotérmica estabelecida para o sistema.

### **3.1) Materiais e Equipamentos**

Os materiais utilizados no trabalho foram os seguintes:

- Água desmineralizada
- Etanol 99,81% de pureza do fabricante Neon - Brasil
- Paracetamol 99,3% de pureza do fabricante Aniu Lu'na Pharma – China
- *Software* Microsoft Excel
- *Software* Matlab 2019a
- *Software Image Pro Plus 6.0.0.260*
- Malvern Mastersizer Microplus MAF 5001.
- Refratômetro Reichert Brix/RI-Chek.
- Microscópio ótico Bioptika B20
- Reator de 1,5L com camisa de troca térmica
- Lasentec FBRM G400 – Mettler Toledo
- Banho Maria Criostato 521-TD – EthikTechnology
- Agitador Mecânico Fisatom modelo 710S

### **3.2) Testes iniciais**

#### **a) Definição da rotação do agitador da suspensão**

As contagens de FBRM de uma suspensão de cristais de paracetamol 99,3% de pureza em massa fornecidos pelo fabricante Aniu Lu'na Pharma - China com 20 gramas de paracetamol por 100 gramas de solvente em 500g de

água à temperatura ambiente (25°C) foram testadas em diferentes rotações: 50, 100, 200, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650 e 700 rpm.

**b) Concentração máxima de cristais da suspensão**

A concentração em que o FBRM perde a eficiência foi analisada a partir de uma solução de 500g de água à temperatura ambiente (25°C) com adição de 10g de paracetamol a cada 10 minutos por 2 horas a 650 rpm.

**c) Morfologia da partícula**

A morfologia da partícula foi analisada com relação à circularidade do cristal. Essa análise foi feita pela análise de fotos em um microscópio ótico Biotika B20 com aumento de 40x. A circularidade média foi medida no software *Image Pro Plus 6.0.0.260*.

**d) Concentração de partículas em suspensão**

A concentração de partículas em suspensão foi determinada medindo a concentração de paracetamol em solução e obtendo a concentração de sólidos em suspensão por balanço de massa. Foi realizada uma regressão na função Regression Learner do Matlab 2019a para obter a concentração associada aos índices de refração e composição a 20°C. Os índices de refração de soluções de 100g de solvente com 75, 63, 50, 33 e 25% de composição de etanol em água foram medidos em um refratômetro Reichert Brix/RI-Chek. Após cada medição, 1g de paracetamol foi adicionado até atingir uma concentração em que não há variação do índice de refração, atingindo a saturação da solução.

### **3.3) Ensaios de cristalização para treinamento da rede**

Com o intuito de gerar amostras de diferentes formas e distribuições de tamanhos para serem utilizados no treinamento da RNA, foram realizados experimentos de cristalização que se diferenciaram pela variação das condições de resfriamento, taxa de adição de solvente e técnicas de semeadura. Esses experimentos produziram 7 amostras de cristal de paracetamol com diferentes características nomeadas pelas siglas S1 a S7.

Um reator de 1,5L de vidro envolvido por uma camisa de troca térmica é abastecido por uma solução inicial composta por paracetamol, água e etanol a

uma temperatura inicial. Neste reator, após o paracetamol ser completamente dissolvido a uma temperatura 5°C acima da temperatura inicial do experimento, inicia-se o processo de cristalização por adição de uma solução a uma determinada vazão enquanto a solução é resfriada até atingir a temperatura final ao longo de 60 minutos. Na tabela 3.1, são indicadas as condições dos experimentos S1 a S7.

**Tabela 3.1: Condições de realização dos experimentos S1 a S7**

Amostra	Massa de paracetamol inicial (g)	Massa de água inicial (g)	Massa de etanol inicial (g)	Temperatura inicial (°C)	Temperatura Final (°C)	Solução adicionada (g)	Taxa de adição de solução (g/min)
S1	151	125	375	50	20	1000g de água	16,22
S2	151	125	375	50	20	1000g de água	16,22
S3	151	125	375	50	20	1000g de água	16,22
S4	238	125	375	50	20	1000g de água	1000
S5*	0	1000	0	20	20	Água, etanol e paracetamol*	16,22
S6	238	125	375	50	20	1000g de água	16,22
S7**	238	125	375	50	20	1000g de água	16,22

\*238g de paracetamol, 125g de água e 375g de etanol a 50°C

\*\*0,8726g de sementes de paracetamol a 48°C (18 minutos).

As sementes utilizadas no experimento S7 foram caracterizadas na seção de resultados e representam 1% da massa total esperada para o rendimento final do experimento. Após o processo, os cristais presentes no reator obtidos nos experimentos S1 a S7 foram filtrados à vácuo e secos à temperatura ambiente.

### 3.4) Determinação experimental de DCC e DTC

A circularidade de cada amostra (S1 a S7) foi medida e subdividida em pequenas porções com massa conhecida. O experimento de geração de dados foi conduzido em um recipiente de 0,5L com FBRM acoplado e 400g de água saturada com paracetamol de acordo com sua solubilidade a 25°C. A amostra foi filtrada antes da medição para garantir a ausência de cristais na solução inicial.

O FBRM registra os dados a cada 15 segundos. A primeira porção foi adicionada e analisada em FBRM por 5 minutos. Em seguida, a próxima porção foi adicionada e as análises foram conduzidas até que toda a amostra tenha sido adicionada ou a concentração limite alcance o limite de 20% em massa de paracetamol por massa de solvente. Os pontos experimentais são obtidos a

partir da média das últimas 10 medições FBRM. No total, esse processo resulta em 245 pontos experimentais. Cada ponto é classificado em distribuição de comprimento de corda (cem classes), concentração e circularidade.

Para converter classes de comprimento de corda em distribuição de tamanho de cristais (DTC), o alvo usado no treinamento de RNA foi obtido na análise de espalhamento de luz (Malvern Mastersizer Microplus) de cada amostra. O Malvern Mastersizer Microplus requer o preparo de uma solução de paracetamol em água que é preparada para cada uma das sete amostras S1 a S7 até o obscurecimento medido pelo equipamento atingir aproximadamente 20%, de acordo com recomendação do fabricante. Assim cada uma das sete distribuições é classificada em distribuição de tamanho de cristal em sessenta e duas classes.

### **3.5) Modelo da RNA**

A rede neural baseia-se em relacionar os “INPUTs” - distribuição do comprimento da corda, concentração e circularidade - com os “TARGETs” - distribuição do tamanho das partículas. Os pontos experimentais são divididos em três conjuntos: treino, validação e teste. O treinamento concentra maior parte dos dados, entre 50 a 90%. Neste trabalho, foram utilizados 70% para treinamento, 15% para testes e 15% para validação.

Os modelos foram criados com a ferramenta ‘nnstart’ do Matlab 2019a. Os modelos Levenberg-Marquardt, Bayesian Regularization e Scaled Conjugate Gradient são fornecidos pela caixa de ferramentas (*toolbox*) de redes neurais e foram treinadas até se obter o melhor ajuste.

### **3.6) Experimento de teste**

Dois experimentos (S6 e S7) são repetidos para avaliação do desempenho da rede. A cristalização de paracetamol é feita em uma solução de etanol 75% m/m (375g de etanol e 125g de água) e 238,24g de paracetamol foram conduzidos em um reator de 1,5L com agitação. No primeiro experimento (T1), 1000g de água foram adicionados a uma vazão de 16,22g/min. Os limites de proporção soluto-solvente em um sistema paracetamol-água-etanol a 50°C são descritos em Assis e colab. (2021). Para garantir a solubilidade total do paracetamol, o reator foi programado para atingir 55°C e então iniciou o processo

de resfriamento com medição do FBRM a cada 15 segundos. O segundo experimento (T2) foi conduzido nas mesmas condições, com adição de 1g de semente de paracetamol a 48°C.

No primeiro experimento, era esperado que predominasse um processo de nucleação ao longo do experimento. Já no segundo, era esperado que a semente adicionada no início do processo crescesse ao longo do tempo. Após o processo, o material foi filtrado e seco à temperatura ambiente. Os cristais obtidos foram pesados e a distribuição do tamanho de cristais (DTC) foi analisada em Malvern Mastersizer Microplus.

Os dados de FBRM, concentração e circularidade obtidos ao final do processo foram testados na RNA programada e comparados com os resultados de DTC.

### **3.7) Monitoramento *in-line* de um ensaio isotérmico**

Nessa seção, ensaios isotérmicos são realizados para análise de parâmetros cinéticos. A evolução do cristal ao longo do tempo foi avaliada embasado nos dados registrados por FBRM, concentração, circularidade e resposta da rede neural artificial. A partir desses dados, é proposta uma discussão com relação a evolução do número de contagens por tempo, supersaturação por tempo, tamanho médio por tempo, distribuição de tamanho de cristal (DTC) por tempo, distribuição de comprimento de corda (DCC) por tempo e, por fim, cálculos de parâmetros cinéticos.

Cada ensaio de cristalização é conduzido em um reator de 1,5L de vidro envolvido por uma camisa de troca térmica é abastecido por uma solução inicial composta por paracetamol, água e etanol a temperatura de 20°C. Neste reator, após o paracetamol ser completamente dissolvido a uma temperatura 5°C acima da temperatura inicial do experimento, inicia-se o processo de cristalização por adição de água a vazão de 16,22 g/min a 20°C. Nos ensaios B e D são adicionadas sementes ao início do processo e diferem-se pelas características das sementes em cada um deles. As diferenças nas sementes de B e D serão discutidas na seção de resultados. A massa de sementes utilizada ( $m_{semente}$ ) foi calculada a partir da equação 29 que considera a massa esperada do

experimento ( $m_{produto}$ ), tamanho da semente ( $L_{semente}$ ) e tamanho esperado do produto ( $L_{produto}$ ) (TRAMPUŽ e colab., 2020):

$$L_{produto} = L_{semente} \left( \frac{m_{produto}}{m_{semente}} \right)^{1/3} \quad (29)$$

Na tabela 3.2, são indicadas as condições dos experimentos A, B, C e D.

**Tabela 3.2: Condições de realização dos experimentos A, B, C e D**

Amostra	Massa de paracetamol inicial (g)	Massa de água inicial (g)	Massa de etanol inicial (g)	Composição em % de etanol	Temperatura inicial (°C)	Temperatura Final (°C)	Solução adicionada (g)
A	107,46	125	375	75	20	20	1000g de água
B	148,63	250	375	60	20	20	875g de água
C	148,63	250	375	60	20	20	875g de água
D	148,63	250	375	60	20	20	875g de água

### 3.8) Análise de parâmetros cinéticos

Uma Distribuição de Tamanhos de Cristais (DTC) fornece a porcentagem do volume ou da massa total de cristais que se encontram em determinada faixa de tamanho. Ou seja, a partir de uma DTC, também é possível estimar a quantidade de partículas que se encontram nessas faixas de tamanhos. Essa quantidade de partículas é obtida a partir do quociente da porcentagem da massa total em determinada faixa de tamanhos sobre a aproximação da massa de uma única partícula, utilizando o fator de forma, densidade da molécula e faixa de tamanho.

Obtida a quantidade de partículas em cada faixa de tamanhos ( $\mu_0$ ), também é caracterizado cada momento ( $\mu_1, \mu_2, \mu_3, \mu_4$  e  $\mu_5$ ) multiplicando pela faixa de tamanho elevado à potência 'n', sendo 'n' igual ao momento que se deseja estimar (n igual a zero, refere-se ao momento zero; n igual a um, refere-se ao momento um; e assim sucessivamente).

A soma dos momentos  $\mu_0, \mu_1, \mu_2, \mu_3, \mu_4$  e  $\mu_5$  em cada faixa de tamanhos fornecem o momento total  $\mu_{0i}, \mu_{1i}, \mu_{2i}, \mu_{3i}, \mu_{4i}$  e  $\mu_{5i}$  que são utilizados para o cálculo dos parâmetros cinéticos.

Os parâmetros G e B, referentes ao crescimento e nucleação respectivamente, são obtidos pelas equações 4 e 5.

$$B = k_n \cdot \Delta C^n \quad (4)$$

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

As equações 15 a 22 são usadas para a estimativa dos momentos nos instantes seguintes.

$$\frac{\partial \mu_j}{\partial t} = j \cdot G \cdot \mu_{j-1} + B^0 \cdot r_0^j - \mu_j \frac{F_{svt}}{M_{svt}} - \frac{1}{2} \left(1 - \frac{j}{3}\right) \cdot \beta \cdot \mu_0(t) \cdot \mu_j(t) \quad (15)$$

$$\frac{\partial \mu_0}{\partial t} = B^0 - \mu_0 \frac{F_{svt}}{M_{svt}} - \frac{1}{2} \cdot \beta \cdot \mu_0(t) \cdot \mu_0(t) \quad (16)$$

$$\frac{\partial \mu_1}{\partial t} = G \cdot \mu_0 + B^0 \cdot r_0 - \mu_1 \frac{F_{svt}}{M_{svt}} - \frac{1}{3} \cdot \beta \cdot \mu_0(t) \cdot \mu_1(t) \quad (17)$$

$$\frac{\partial \mu_2}{\partial t} = 2G \cdot \mu_1 + B^0 \cdot r_0^2 - \mu_2 \frac{F_{svt}}{M_{svt}} - \frac{1}{6} \cdot \beta \cdot \mu_0(t) \cdot \mu_2(t) \quad (18)$$

$$\frac{\partial \mu_3}{\partial t} = 3G \cdot \mu_1 + B^0 \cdot r_0^3 - \mu_3 \frac{F_{svt}}{M_{svt}} \quad (19)$$

$$\frac{\partial \mu_4}{\partial t} = 4G \cdot \mu_3 + B^0 \cdot r_0^4 - \mu_4 \frac{F_{svt}}{M_{svt}} + \frac{1}{6} \cdot \beta \cdot \mu_0(t) \cdot \mu_4(t) \quad (20)$$

$$\frac{\partial \mu_5}{\partial t} = 5G \cdot \mu_4 + B^0 \cdot r_0^5 - \mu_5 \frac{F_{svt}}{M_{svt}} + \frac{1}{3} \cdot \beta \cdot \mu_0(t) \cdot \mu_5(t) \quad (21)$$

$$\dot{C} = \rho_c k_v \left( 3G \cdot \mu_1 + B^0 \cdot r_0^3 - \mu_3 \frac{F_{svt}}{M_{svt}} \right) \quad (22)$$

No entanto, existem infinitos parâmetros kg, kn, n, g e  $\beta$  que possam explicar cada um dos experimentos realizados. Então, dado que a concentração foi monitorada ao longo do experimento e ela está diretamente relacionada ao  $\mu_3$ , pode-se restringir os parâmetros que caracterizam o sistema. Além da concentração, o tamanho médio ponderado ( $L_{43}$ ) e coeficiente de variação (CV) do produto também são medidos por análise em Malvern e, portanto, são usados como restrições aos parâmetros cinéticos.

Por fim, são iterados no software Microsoft Excel valores para kg, kn, n, g e  $\beta$  que minimizem a diferença entre a concentração medida pelo refratômetro experimentalmente e a concentração calculada pelo método dos momentos. Porém, a resolução do Solver não é definitiva. Cada ensaio é ajustado manualmente até que um ajuste experimental adequado se aproxime dos valores teóricos, de forma a escapar de mínimos locais. Na etapa final, são ajustados manualmente os tamanhos médios ponderados ( $L_{43}$ ) e coeficientes de variação (CV) de forma a minimizar o desvio em cada uma das medidas.

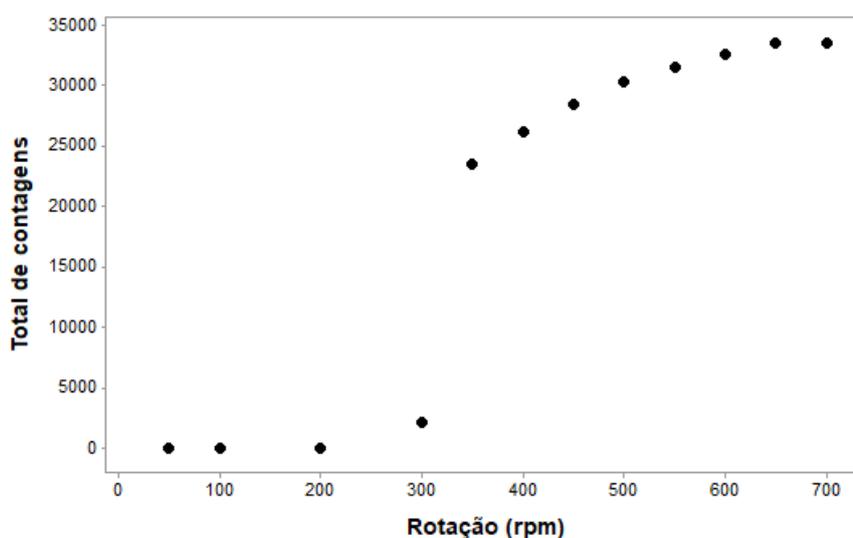
## CAPÍTULO 4 - RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 4.1) Testes iniciais

#### a) Definição da rotação do agitador da suspensão

A definição de rotações abaixo de 300 rpm promove a suspensão parcial do paracetamol em solução, o que não é desejável para a leitura do FBRM.

**Figura 4.1: Frequência de contagem de partículas da suspensão pelo FBRM ( $\# \cdot s^{-1}$ ) por rotação do agitador (rpm)**



Elaboração: Próprio autor, 2021

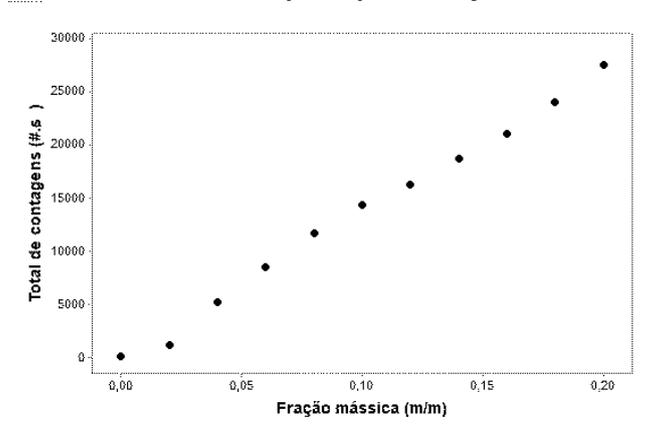
Na análise da rotação do equipamento foram utilizados cristais de paracetamol 99,3% de pureza em massa. As partículas possuem tamanho médio de 152,22  $\mu\text{m}$ . A partir da Figura 4.1, pode-se inferir que a partir de 650 rpm, o número de contagens se mostrou estável. Acima de 700 rpm, o vórtice passou a prejudicar a imersão do equipamento na solução. Por serem partículas menores, o número de contagens pelo FBRM em uma amostra de mesma massa será maior que nos ensaios S1 a S7. O grande número de partículas no caminho percorrido pela luz faz com que ocorram múltiplos desvios no feixe de luz antes de atingir o detector (NASCIMENTO e colab., 1997), o que prejudica a leitura pelo FBRM. Por isso, o teste do equipamento com cristais menores garante que o método foi testado em um caso mais complexo e, portanto, a rotação de 650 rpm pode ser estendida para os outros ensaios (S1 a S7). Portanto, para os ensaios do FBRM, foi definida a rotação de 650 rpm.

## b) Concentração máxima de cristais da suspensão

A eficiência nas contagens do FBRM é mensurada pela adição de uma massa paracetamol fixa. No experimento foram adicionados 10g de paracetamol a cada 10 minutos, sendo registrado cada ponto na Figura 4.2. É esperado que o aumento do número de contagens seja aproximadamente igual em todos os pontos após estabilização da leitura do equipamento em solução a temperatura ambiente.

Como mostrado na Figura 4.2, não foi detectada nenhuma perda de eficiência nas contagens do FBRM em concentrações abaixo de 20% m/m a 650 rpm, que indicaram um aumento médio de 2740 contagens a cada 10g de paracetamol adicionado. Neste trabalho, as concentrações dos experimentos de cristalização atingiram um máximo de 10% m/m. Por isso, mensurar a performance do FBRM em concentrações de até 20% garante que não há perda de eficiência nas faixas de concentração utilizadas no trabalho.

**Figura 4.2: Frequência de contagens de partículas ( $\#.s^{-1}$ ) por fração mássica (m/m) a 650rpm.**



Elaboração: Próprio autor, 2021

## c) Morfologia de Partículas

A circularidade média foi obtida pela análise de imagens obtidas por microscópio óptico com aumento de 40x (Figura 4.3). A partir da imagem, são escolhidos 28 cristais que são margeados manualmente pelo uso da ferramenta fornecida pelo software *Image Pro Plus 6.0.0.260*. A circularidade (Tabela 4.1) é, então, calculada pelo software. Os valores foram validados pelo teste de Tukey executado para 28 medições (N), excluídos os outliers.

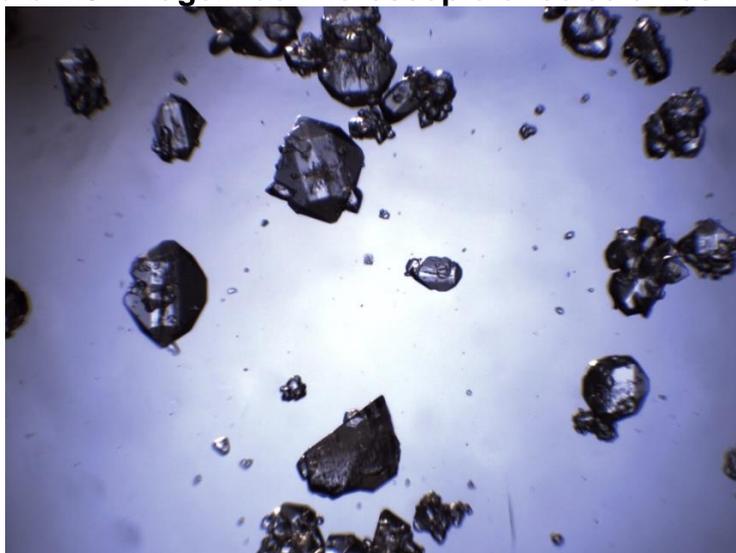
Nos ensaios S1 a S7, em geral, as circularidades médias são estatisticamente diferentes ao nível de 5% de significância. O desvio médio padrão combinado (Figura 4.4) igual a 0,0734 é usado para estimar um único desvio padrão para representar todas as amostras. Nos conjuntos em que a circularidade de uma amostra se sobrepõe à faixa de tamanho de outra amostra, estes são estatisticamente idênticos. Portanto, os conjuntos com sobrescrito A (S1, S2, S7, S6), B (S2, S7, S6, S5), C (S5, S3) e D (S3, S4) reúnem amostras estatisticamente idênticas. Contudo, devido ao fato de influenciar diretamente na leitura do FBRM, segundo Leysens et al. (2011), esses valores de circularidade serão incluídos como input da rede neural artificial (RNA) que será discutido no tópico 4.3.

**Tabela 4.1: Circularidade média de amostras S1 a S7\***

Amostra	Circularidade Média
S1	0.7738 <sup>a</sup> ± 0.0507
S2	0.7558 <sup>ab</sup> ± 0.0583
S3	0.6650 <sup>cd</sup> ± 0.0933
S4	0.6203 <sup>d</sup> ± 0.0654
S5	0.7044 <sup>bc</sup> ± 0.0950
S6	0.7343 <sup>ab</sup> ± 0.0813
S7	0.7504 <sup>ab</sup> ± 0.0559

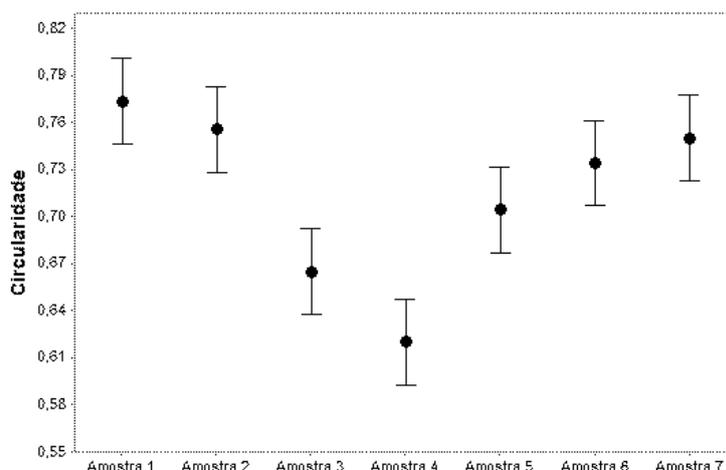
\*Média seguida pelo mesmo sobrescrito na mesma coluna não representa uma diferença significativa ao nível de 5% pelo Teste de Tukey.

**Figura 4.3: Imagem de microscópio óptico da amostra T1**



Elaboração: Próprio autor, 2021

**Figura 4.4: Circularidade média de S1 a S7\***



\* O desvio padrão médio combinado foi usado para calcular os intervalos.  
Elaboração: Próprio autor, 2021

#### **d) Concentração de partículas em suspensão**

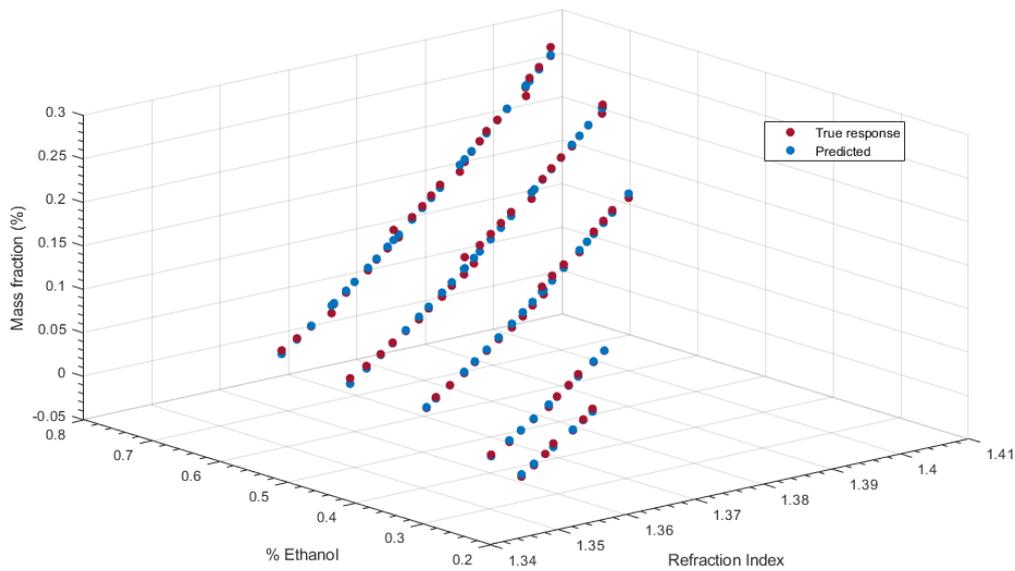
Os índices de refração de soluções de 100g de solvente com 75, 63, 50, 33 e 25% de composição de etanol em água foram medidos em um refratômetro Reichert Brix/RI-Chek. Após cada medição, 1g de paracetamol foi adicionado até atingir uma concentração em que não há variação do índice de refração, atingindo a saturação da solução, gerando 92 pontos experimentais.

Na função *Regression Learner* do Matlab 2019a, o ajuste da concentração do soluto usando a composição do solvente (em % de etanol) e o índice de refração foram obtidos por pré-ajustes fornecidos pelo *software*. O melhor desempenho foi obtido pelo pré-ajuste *Squared Exponential Gaussian Process Regression*.

Através dessa técnica, é possível obter a concentração de paracetamol em solução. Assim, em um ensaio de cristalização, parte-se de uma quantidade de paracetamol previamente pesada bem como o controle da composição e massa do solvente no cristizador. Então, por balanço de massa, também é obtida a concentração de sólidos em suspensão.

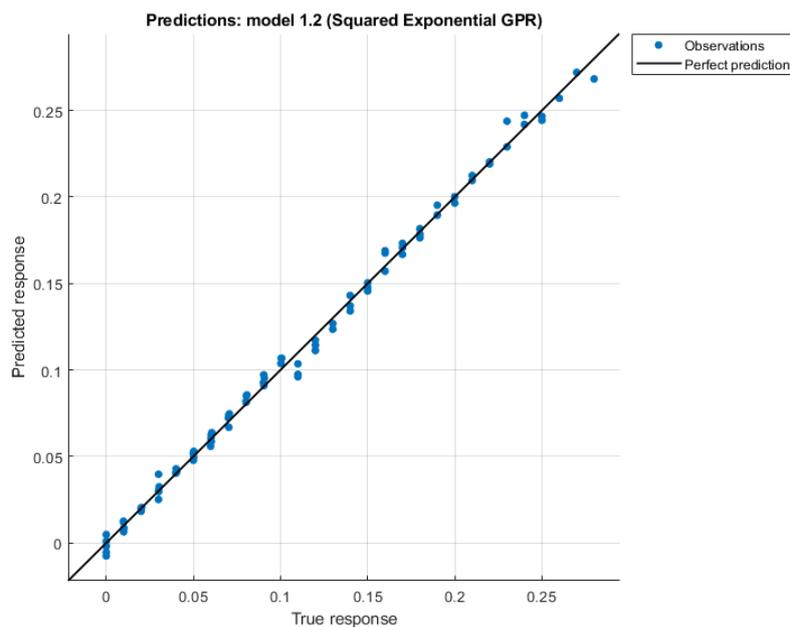
Nas figuras 4.5 e 4.6, é mostrada a resposta da regressão versus a concentração real.

**Figura 4.5: Predição da regressão para 92 amostras usadas no modelo.**



**Elaboração: Próprio autor, 2021**

**Figura 4.6: Predição da regressão versus valores reais**



**Elaboração: Próprio autor, 2021**

A partir dos registros das medidas em refratômetro, fração mássica e composição do soluto (% de etanol) foi obtida uma regressão com RMSE (raiz quadrada do MSE) de 0,0046 e R quadrado de 0,998481, mostrado na tabela 4.2 com mais detalhes.

**Tabela 4.2: Regressão para concentração de soluto usando índice de refração e composição do solvente (em % de etanol)**

<i>Estatística da Regressão</i>	
<b>RMSE</b>	0,0046
<b>R Quadrado</b>	0,998481
<b>MSE</b>	2,0839.10 <sup>-5</sup>
<b>MAE</b>	0,0034
<b>Observações</b>	92

#### **4.2) Determinação experimental de DCC e DTC**

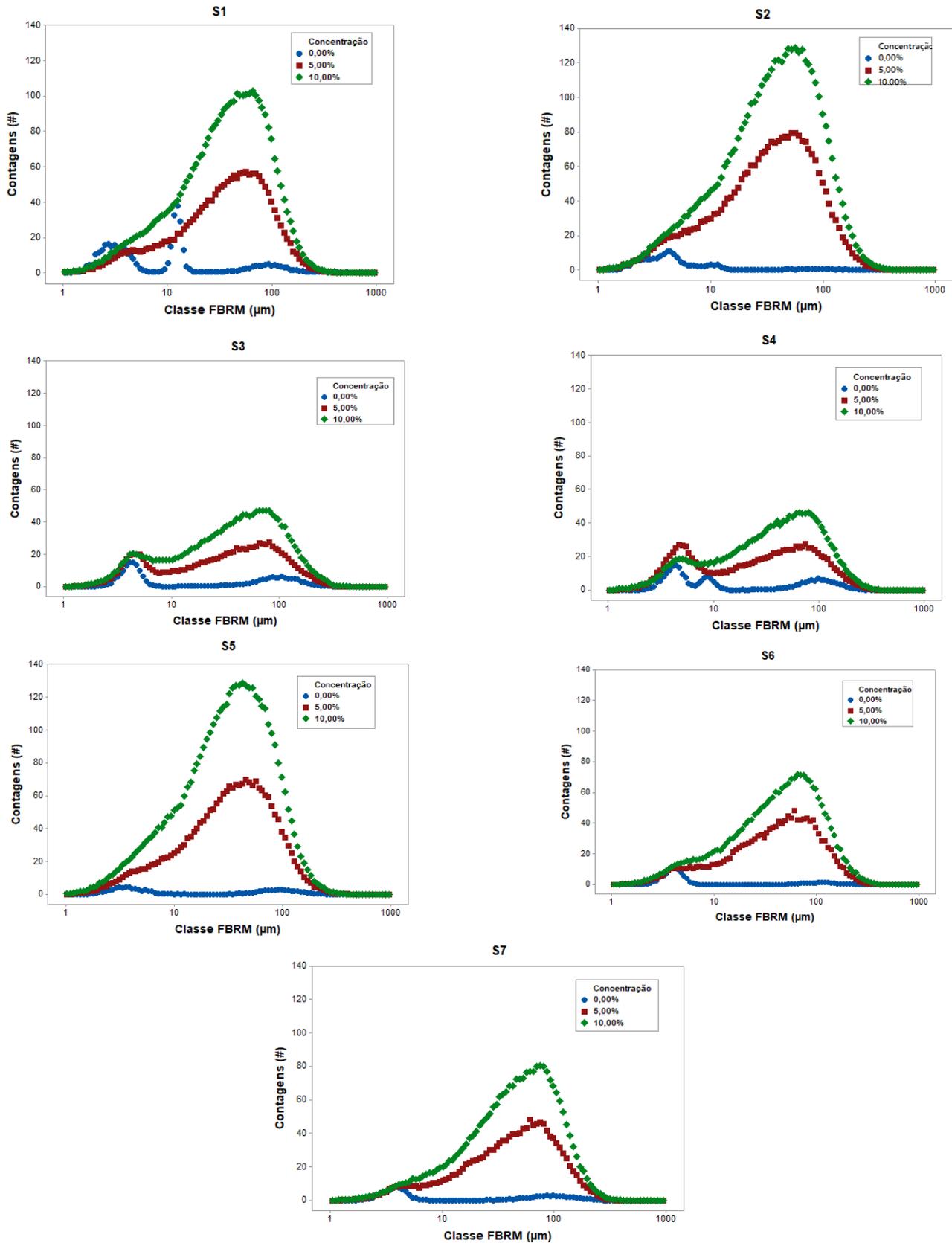
##### **a) Distribuição de comprimento de cordas (DCC)**

A concentração influencia diretamente na DCC (CRESTANI, 2016). Portanto, a medição foi conduzida em concentrações diferentes de 0 a 20%. Na figura 4.7, a medição de DCC em 0%, 5% e 10% são mostradas. As classes do FBRM combinadas com a concentração e circularidade são usadas como input para o treino da RNA.

Para a análise da DCC em 0%, a solução foi saturada com paracetamol e filtrada em seguida, no entanto, alguns ruídos no sinal surgem principalmente com partículas em faixas de tamanhos menores que 10  $\mu\text{m}$  nesta concentração.

Além disso, pode-se observar que a adição de partículas em solução oriundas de uma mesma amostra aumenta o número de contagens do equipamento nas mesmas faixas de tamanho. Ou seja, já que a amostra tem a mesma distribuição de tamanho, a adição de novas partículas resultará em uma medição de distribuição de comprimento de cordas nas mesmas faixas de tamanhos em comparação com concentrações menores, mas com o número de contagens maior. Essa lógica se repete para todas as amostras, o que aponta para um dado primário (FBRM) consistente e com baixo ruído, o que permite fazer observações quanto ao surgimento de novos cristais ao longo de um ensaio de cristalização caso ocorra o surgimento de novos picos de contagens em faixas de tamanhos menores e quanto ao crescimento caso ocorra o deslocamento da curva de DCC para faixas de tamanhos maiores. Espera-se também que seja possível observar o comportamento de aglomeração de cristais, sinalizada quando o número de contagens diminui, mesmo que o número de cristais em solução seja mantido constante.

Figura 4.7: Medição do FBRM em concentrações de 0%, 5% e 10% nas amostras S1 a S7.



Elaboração: Próprio autor, 2021

## b) Distribuição de Tamanho de Cristais (DTC)

Amostras analisadas em Malvern Mastersizer Microplus resultaram na distribuição de tamanho de cristais (DTC) descritas na Figura 4.8. Os dados obtidos foram usados como target no treinamento da RNA.

É possível estimar o tamanho médio de cristal (Tabela 4.3) em que é testado por teste de Tukey para um conjunto de 10 medições (N) de cada amostra. O desvio médio padrão combinado (igual a 4,0872) é usado para estimar um único desvio padrão para representar todas as amostras. Nos conjuntos em que a circularidade de uma amostra se sobrepõe à faixa de tamanho de outra amostra, estes são estatisticamente idênticos. Portanto, em geral, as amostras são significativamente diferentes. As amostras S7 e S6 (sobrescritos B) são estatisticamente idênticas entre si, assim como as amostras S5 e S1 (sobrescritos D) tem médias idênticas ao nível de 5% de significância.

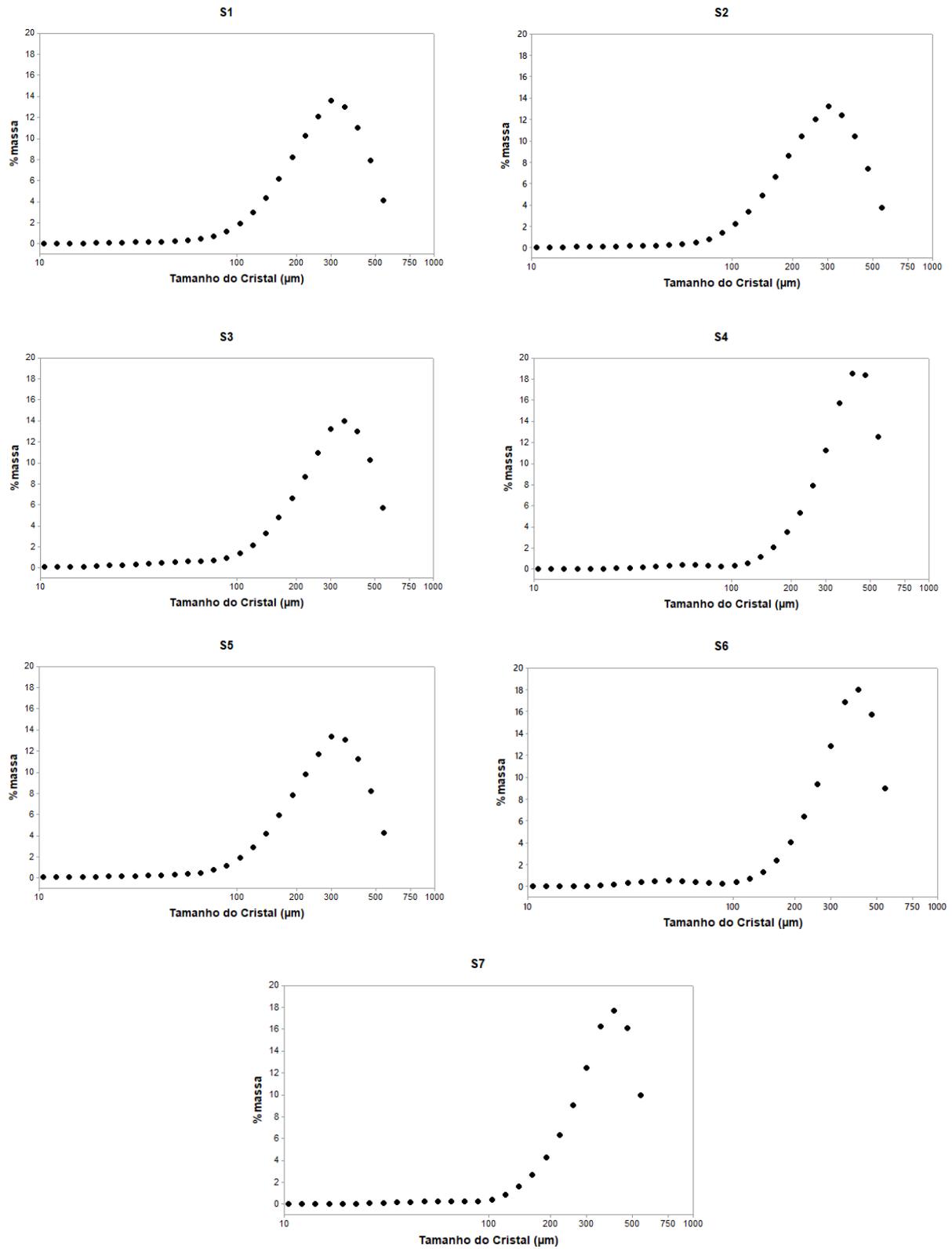
**Tabela 4.3: Tamanho médio de cristais das amostras S1 a S7**

Amostra	Tamanho médio ( $\mu\text{m}$ )	Span
S1	285.88 <sup>d</sup> $\pm$ 4.43	1.16 $\pm$ 0.00
S2	279.07 <sup>e</sup> $\pm$ 1.93	1.19 $\pm$ 0.00
S3	302.55 <sup>c</sup> $\pm$ 3.77	1.15 $\pm$ 0.01
S4	368.56 <sup>a</sup> $\pm$ 1.58	0.86 $\pm$ 0.01
S5	285.94 <sup>d</sup> $\pm$ 8.51	1.18 $\pm$ 0.01
S6	351.28 <sup>b</sup> $\pm$ 1.72	0.88 $\pm$ 0.04
S7	354.08 <sup>b</sup> $\pm$ 1.24	0.90 $\pm$ 0.01

**\*Média seguida pelo mesmo sobrescrito na mesma coluna não representa uma diferença significativa ao nível de 5% pelo Teste de Tukey.**

As sementes utilizadas para produzir o experimento S7 foram obtidas pelo método descrito para o experimento S3 após a filtração à vácuo e secagem à temperatura ambiente. As sementes possuem circularidade de 0,6650, tamanho médio de 302,55  $\mu\text{m}$  e span 1,15 indicado na figura 4.8 referente à S3.

**Figura 4.8: Distribuição de tamanhos de cristais (DTC) nas amostras S1 a S7.**



Elaboração: Próprio autor, 2021

### 4.3) Modelo da RNA

Uma rede neural artificial é organizada em 'input' ou 'entrada' (FBRM, concentração e circularidade) e 'target' ou 'alvo' (Distribuição de tamanho de cristais - Malvern). Esses dados são divididos em treinamento (70%), validação (15%) e teste (15%) e são utilizados em modelos de treinamentos baseados em modelos matemáticos que atribuem pesos às entradas, transformando-os em saídas adequadas.

O MATLAB possui algoritmos pré-estabelecidos que aplicam os modelos de treinamentos na ferramenta 'nnstart' que seguem o modelo *Feed-forward* do tipo *backpropagation* com duas camadas: *Levenberg-Marquardt*, *Bayesian Regularization* e *Scaled Conjugate Gradient*. Para determinar o modelo utilizado no trabalho, foram treinadas redes com 10, 20 e 50 neurônios em cada um dos modelos e seus valores dispostos na tabela 4.4.

**Tabela 4.4: Parâmetros das regressões *Levenberg-Marquardt*, *Bayesian Regularization* e *Scaled Conjugate Gradient* em rede com 10 neurônios**

Método	Neurônios	Regressão (R <sup>2</sup> )			Performance (MSE)		
		Treino	Validação	Teste	Treino	Validação	Teste
<b><i>Levenberg-Marquardt</i></b>	10	0,99998	0,99673	0,98839	6,8560E-04	9,7228E-02	3,6480E-01
	20	1	0,98823	0,98873	1,1185E-08	3,5391E-01	3,5243E-01
	50	1	0,99537	0,99024	9,9373E-09	1,4086E-01	2,9698E-01
<b><i>Bayesian Regularization</i></b>	10	1	-	0,98533	1,5717E-10	-	4,4987E-01
	20	1	-	0,98826	4,1884E-09	-	3,6154E-01
	50*	-	-	-	-	-	-
<b><i>Scaled Conjugate Gradient</i></b>	10	0,99891	0,99801	0,99452	3,3847E-02	6,1207E-02	1,6714E-01
	20	0,99332	0,99082	0,99020	2,0688E-01	2,8034E-01	2,9373E-01
	50	0,99217	0,98669	0,98775	2,3901E-01	4,1592E-01	3,8442E-01

\*Treinamento não finalizado pela grande capacidade computacional demandada

Durante os treinamentos, a rede treinada pela *Bayesian Regularization* com 50 neurônios exigiu uma grande capacidade computacional, não sendo possível concluí-lo.

Pode-se também observar que o aumento no número de neurônios não implicou um aumento significativo da performance da rede. A escolha de um modelo para a implementação no trabalho, portanto, foi feita utilizando a rede mais simples, ou seja, com o menor número de neurônios e que tenha o

desempenho com menor desvio quando avalia um experimento externo à rede, evitando o *overfitting*.

Dentre as redes escolhidas para o seguimento do trabalho, a rede obtida pela *Bayesian Regularization* com 10 neurônios, em específico, apresentou um coeficiente de correlação ( $R^2$ ) aproximadamente 1 com cinco casas decimais de precisão.

Tal comportamento poderia representar um *overtraining*, contudo é matematicamente demonstrado que o método dificilmente atinge o estágio de *overtraining* e, por isso, dispensa-se o esforço de validação e todos os dados disponíveis podem ser utilizados para o modelo (BURDEN e WINKLER, 2008). Por isso, apesar de 15% dos pontos experimentais serem separados para validação, no método *Bayesian Regularization*, ela não ocorre. Esse fato é uma vantagem quando os dados são escassos e com alto custo para se adquirir (BURDEN e WINKLER, 2008). Em adição, redes obtidas pela *Bayesian Regularization* descartam a possibilidade de *overfitting*, pois o próprio método atribui à pesos desnecessários valores próximos a zero que, na prática, os descartam (BURDEN e WINKLER, 2008).

#### 4.4) Previsão de um experimento externo

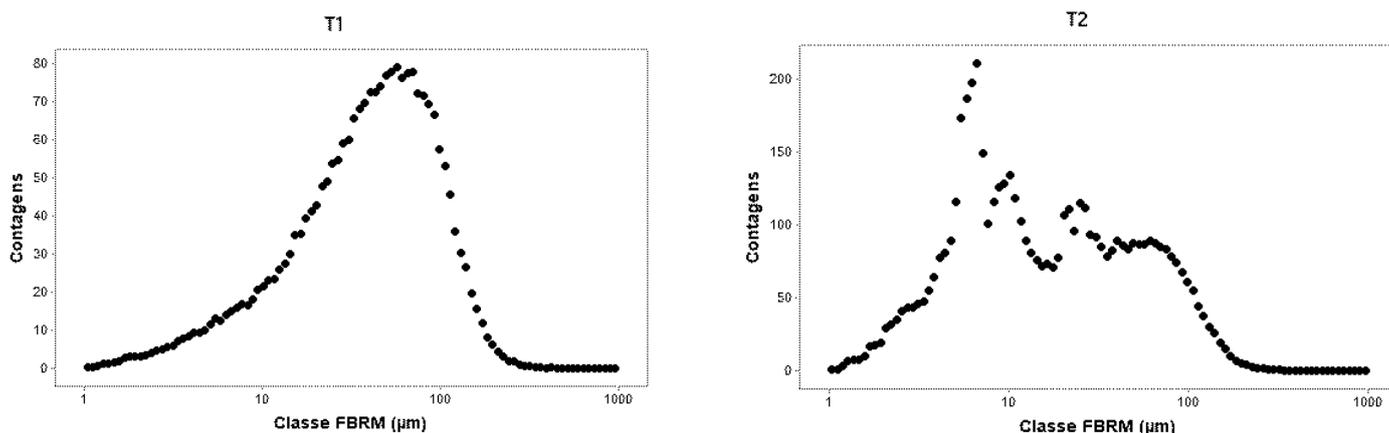
As RNAs obtidas no tópico anterior são testadas com 15% dos dados de alimentação no algoritmo de treinamento. Além desses testes, foram realizados dois processos de cristalização do paracetamol descritos no tópico 3.6 (T1 e T2) que não envolveram as amostras utilizadas anteriormente (S1 a S7) para obter-se a rede com melhor previsibilidade de experimentos externos.

Os experimentos foram analisados em FBRM (Figura 4.9) e em microscópio óptico e medidas a concentração final do experimento. Esses dados foram usados como entrada para simular um caso industrial. A previsão da RNA foi comparada com a DTC obtida nas análises de Malvern.

**Tabela 4.5: Circularidade media e tamanho dos cristais das amostras T1 e T2**

Ensaio	Circularidade	Tamanho médio de cristal ( $\mu\text{m}$ )	Span
T1	0.7752	$348.17 \pm 3.39$	$0.93 \pm 0.1$
T2	0.7414	$320.26 \pm 4.05$	$1.05 \pm 0.01$

**Figura 4.9: Último registro FBRM da cristalização T1 e T2.**



Elaboração: Próprio autor, 2021

A Figura 4.10 e a Tabela 4.6 mostram as previsões das RNA. O experimento T1 (sem sementeira) com nucleação aos 38 minutos teve o tamanho médio previsto de 296,66  $\mu\text{m}$  pela prévia da RNA e o tamanho médio de  $348,26 \pm 3,39 \mu\text{m}$  pela medição de Malvern. O desvio entre a previsão da RNA e a medição de Malvern foi de 14,80% para a *Bayesian Regularization*, 14,65% para a *Levenberg-Marquardt* e 5,95% *Scaled Conjugate Gradient*.

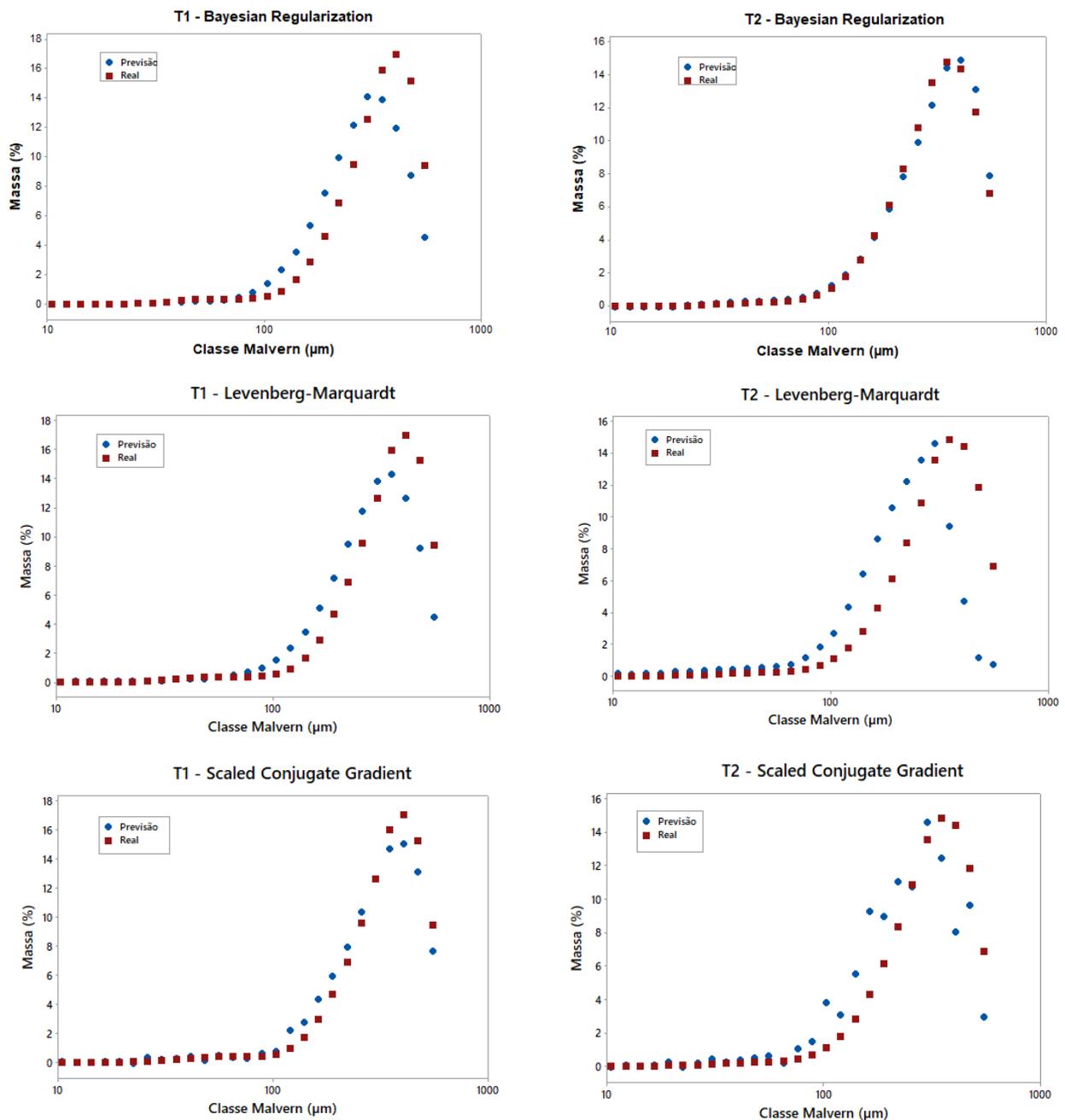
**Tabela 4.6: Previsão das RNA *Bayesian Regularization*, *Levenberg-Marquardt* e *Scaled Conjugate Gradient* e medição em Malvern das amostras T1 e T2.**

Ensaio	Método	T1		T2	
		Tamanho médio ( $\mu\text{m}$ )	Desvio (%)	Tamanho médio ( $\mu\text{m}$ )	Desvio (%)
Previsão RNA ( $\mu\text{m}$ )	Scaled Conjugate Gradient	327,47	5,95	285,37	10,89
	Levenberg-Marquardt	297,18	14,65	223,12	30,33
	Bayesian Regularization	296,66	14,80	326,21	1,86
Medição ( $\mu\text{m}$ )	Malvern	348,17	-	320,26	-

O experimento T2 (com sementeira) teve o tamanho médio previsto de 326,21  $\mu\text{m}$  pela previsão da RNA e o tamanho médio de  $320,26 \pm 4,05 \mu\text{m}$  pela medição de Malvern, resultando em um desvio de 1,86% para a *Bayesian Regularization*, 30,33% para a *Levenberg-Marquardt* e 10,89% *Scaled Conjugate Gradient*. Contudo, foi observado visualmente que grande parte das sementes se dissolveram com o passar do tempo e um fenômeno de nucleação é observado aos 38 minutos. Por isso, outras análises são necessárias para

confirmar a eficiência da RNA para um ensaio com sementeira. Além disso, o método *Scaled Conjugate Gradient* apresenta alguns pontos destoantes do comportamento da distribuição, como em 163,77  $\mu\text{m}$ , 222,28  $\mu\text{m}$  e 477,01  $\mu\text{m}$ .

**Figura 4.10: Previsão das RNA *Bayesian Regularization*, *Levenberg-Marquardt* e *Scaled Conjugate Gradient* e medição em Malvern das amostras T1 e T2.**



Elaboração: Próprio autor, 2021

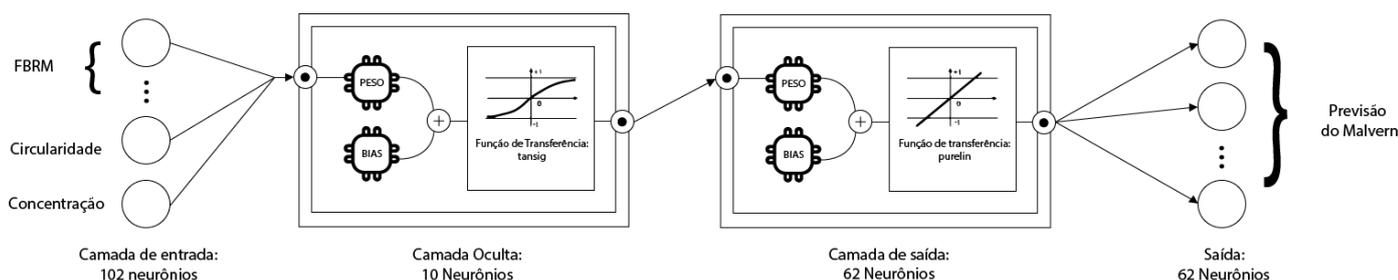
As análises obtidas pela rede *Levenberg-Marquardt* obtiveram os maiores desvios (14,65% para T1 e 30,33% para T2) dentre todos os métodos. Portanto,

esse método não foi utilizado para análises posteriores. Já os métodos *Scaled Conjugate Gradient* e *Bayesian Regularization* obtiveram desempenhos semelhantes. Tal fato é corroborado por Khadse e colab. (2016) que afirma que estas técnicas são utilizadas para diferentes aplicações: enquanto a *Levenberg-Marquardt* é utilizada para problemas de ajuste de curvas, a *Scaled Conjugate Gradient* é usada para problemas de reconhecimento de padrões.

O método *Scaled Conjugate Gradient* utiliza uma combinação de técnicas para levar a uma convergência com menos iterações. O método é vantajoso, pois determina a direção tomada pelas iterações baseada nos coeficientes conjugados, o que resulta em um método que requer menor poder computacional (LI, Long e colab., 2021).

A função de treinamento *Bayesian Regularization*, segundo a caixa de ferramentas 'nftool' do Matlab, é 'o algoritmo que requer mais tempo, mas resulta em melhores generalização para conjunto de dados difíceis, pequenos e com ruídos'. Consideração também feita por Yang e colab. (2021) que usa a *Bayesian Regularization* para reduzir ruídos e evitar 'overfitting' da rede. Lázaro e colab. (2021) afirmam que o método da *Bayesian Regularization* é modificado para corrigir problemas tais como 'overfitting', instabilidades e comportamentos irregulares.

**Figura 4.11: Melhor configuração obtida para a RNA pelos métodos *Scaled Conjugate Gradient* e *Bayesian Regularization***



**Elaboração: Próprio autor, 2021**

Diante disso, portanto, as redes obtidas pelos métodos *Scaled Conjugate Gradient* e *Bayesian Regularization* serão utilizadas em análises posteriores e seus desempenhos avaliados de acordo com dados coletados durante o monitoramento de um ensaio de cristalização isotérmico.

Os detalhes das redes obtidas são: uma *hidden layer* com 10 neurônios e função de transferência *tansig* e uma *output layer* com 62 neurônios e função de transferência *purelin*.

**Tabela 4.7: Ajuste obtido pelos métodos *Scaled Conjugate Gradient* e *Bayesian Regularization* com 10 neurônios**

Método	Neurônios	Regressão (R <sup>2</sup> )			Performance (MSE)		
		Treino	Validação	Teste	Treino	Validação	Teste
<i>Bayesian Regularization</i>	10	1	-	0,98533	1,5717E-10	-	4,4987E-01
<i>Scaled Conjugate Gradient</i>	10	0,99891	0,99801	0,99452	3,3847E-02	6,1207E-02	1,6714E-01

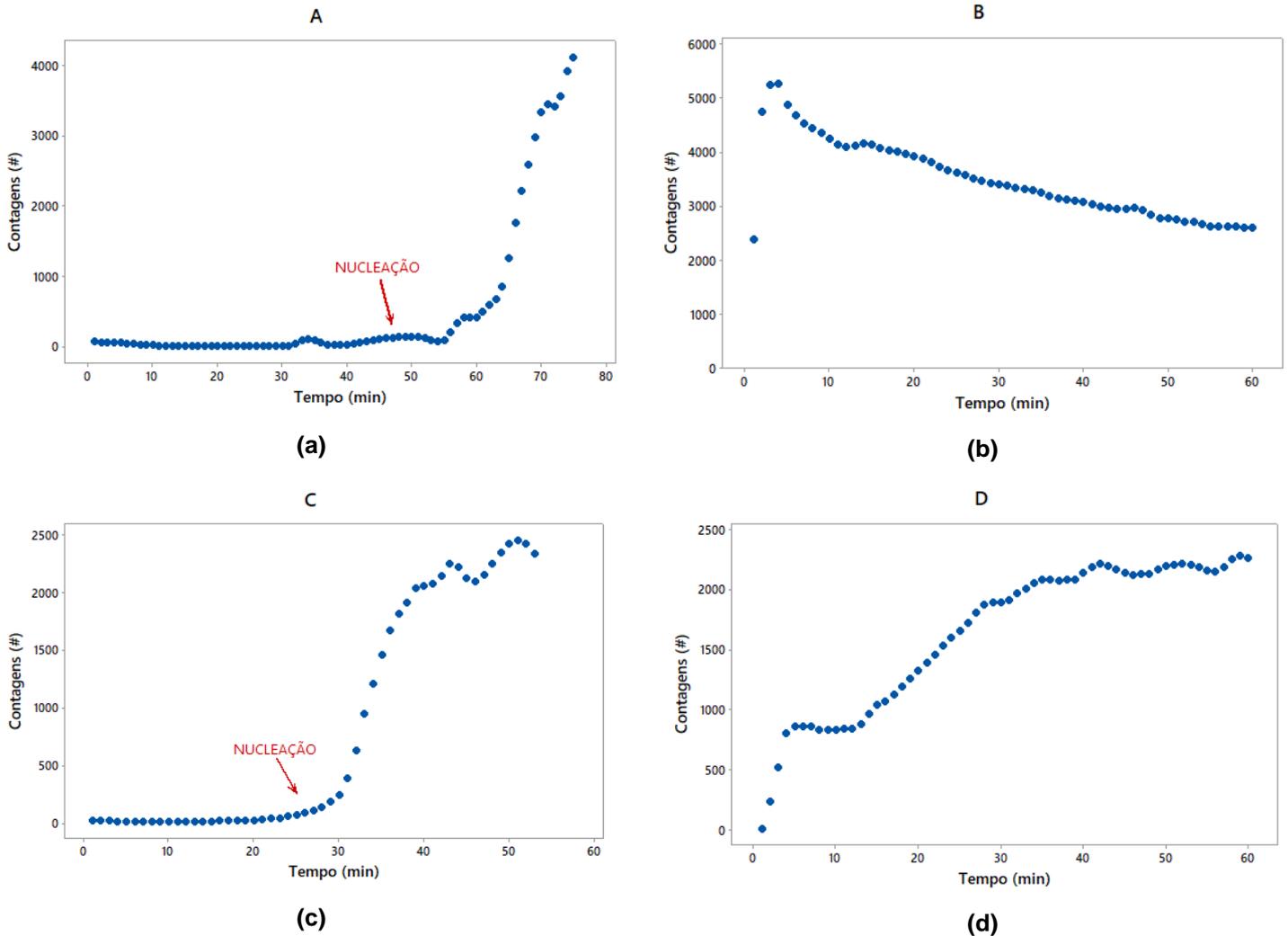
Em síntese, as redes *Scaled Conjugate Gradient* e *Bayesian Regularization* obtiveram desempenho semelhante e possuem características valiosas, tal qual o desempenho computacional e métodos de evitar sobreajuste. Apesar do método *Scaled Conjugate Gradient* ter apresentado alguns pontos destoantes na previsão de T2, ambas as redes serão utilizadas em análises posteriores e seus desempenhos avaliados com relação ao potencial de serem aplicadas no monitoramento *in-line* de um ensaio isotérmico.

#### **4.5) Monitoramento *in-line* de um ensaio isotérmico e análise de parâmetros cinéticos**

##### **4.5.1) Contagens por tempo**

Nos ensaios A e C, é esperado que haja uma variação nas contagens pelo FBRM no instante de nucleação que ocorre aos 48 minutos para A e aos 30 minutos para C, corroborado pela detecção visual. Nos ensaios B e D, é esperado que seja detectado uma quantidade de contagens desde o começo do processo por conta da adição de sementes. Os ensaios monitorados por FBRM indicam a variação do número de contagens ao longo do tempo conforme mostrado na Figura 4.12.

**Figura 4.12: Contagens por minuto registradas por FBRM. a) Experimento A b) Experimento B c) Experimento C d) Experimento D.**



**Elaboração: Próprio autor, 2021**

No experimento A, é observado um pequeno aumento no número contagens pelo FBRM em um instante de tempo próximo a 48 minutos, que é intensificado aos 55 minutos. O surgimento de núcleos também pode ser observado para o experimento C aos 25 minutos e se estabiliza próximo a 2000 contagens após os 40 minutos.

No experimento B, é observado que o número de contagens do instante inicial (sementes) se reduz ao longo do tempo. Esse comportamento indica um movimento de aglomeração, em que partículas menores se juntam formando uma única partícula (aglomerado), reduzindo o número de contagens do FBRM (SÖHNEL e colab., 1988). Esse movimento não foi identificado nos experimentos A e C no intervalo de tempo monitorado, porém uma hipótese considerada é a de ocorrência do fenômeno, já que os experimentos são caracterizados pelo

surgimento de núcleos, que podem estar representando aumento no número de contagens ao mesmo tempo em que ocorre aglomeração. Nesse sentido, espera-se que a aglomeração seja fator a ser considerado no cálculo de parâmetros cinéticos.

No experimento D, por sua vez, é observado um ruído na análise de contagens até 5 minutos, sem nenhum significado físico. Após a estabilização da amostra, o número de contagens estabilizado em 1000 contagens até os 13 minutos indicando a adição de sementes. Após esse instante, há um aumento gradual no número de contagens até os 40 minutos, instante em que o número de contagens se estabiliza novamente. Esse comportamento indica o surgimento de novos cristais em uma nucleação secundária, ou seja, que ocorre mesmo já havendo cristais em solução.

#### 4.5.2) Velocidade média de crescimento

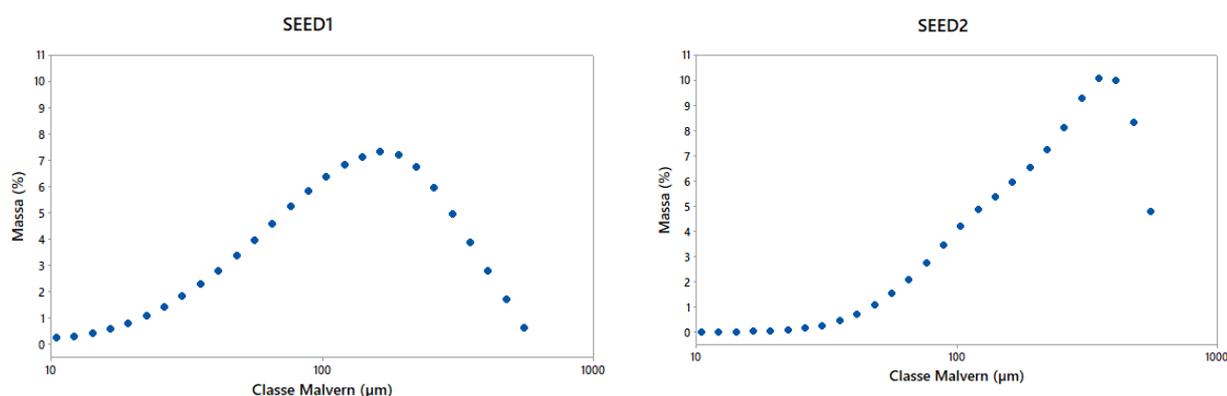
A velocidade média de crescimento é mensurada pela análise em Rede Neural Artificial e estimada pela mudança do tamanho médio ao longo do tempo. Nas estimativas são considerados os instantes em que a concentração da suspensão acima de 1%. Abaixo dessa concentração o registro não contém uma amostra representativa da suspensão, gerando, portanto, um erro na análise da rede neural.

Nos experimentos A e C era esperado que o tamanho médio do cristal no momento da nucleação cresça até atingir o tamanho médio final. Nos experimentos B era esperado que as sementes utilizadas (SEED1) crescessem até atingir o tamanho médio final, assim como em D, em que são utilizadas novas sementes (SEED2). A massa de sementes utilizadas foi estimada pela equação 29, sendo 7,8g para B (supondo o tamanho esperado do produto de 350  $\mu\text{m}$ ) e 16g para D (supondo um tamanho esperado do produto de 450  $\mu\text{m}$ ). As sementes SEED1 e SEED2 são caracterizadas na Tabela 4.8 e têm sua distribuição de tamanhos na Figura 4.13.

**Tabela 4.8: Caracterização de SEED1 e SEED2 quanto a tamanho médio, circularidade e span**

	Circularidade	Tamanho médio ( $\mu\text{m}$ )	Span
<b>SEED1</b>	0,4997	152,22 $\pm$ 2,59	2,25 $\pm$ 0,03
<b>SEED2</b>	0,7975	256,28 $\pm$ 9,00	1,62 $\pm$ 0,12

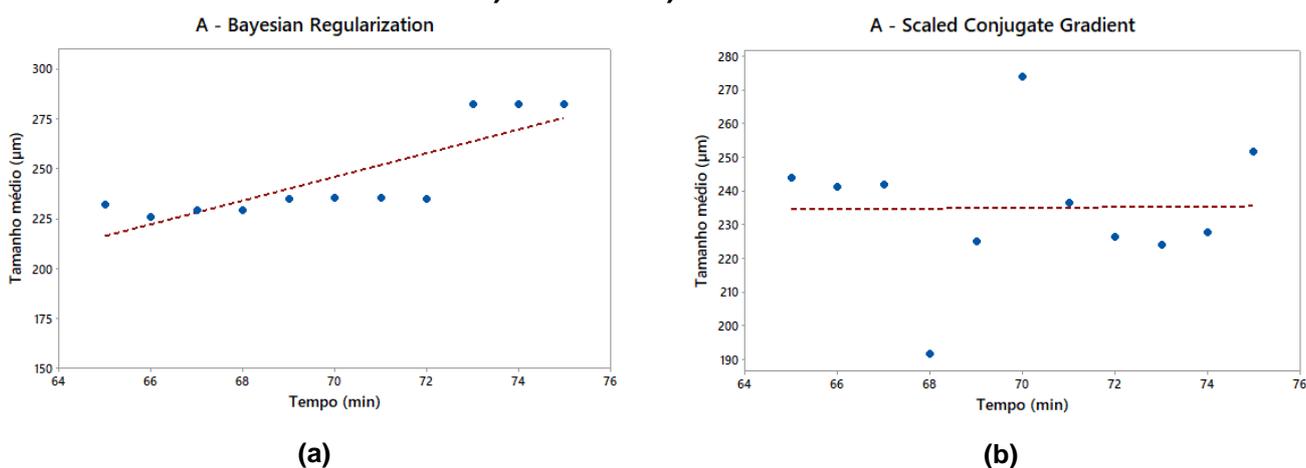
**Figura 4.13: Distribuição de tamanhos de SEED1 e SEED2**



Elaboração: Próprio autor, 2021

No experimento A (Figura 4.14), a partir de uma fração mássica da suspensão de 1%, o tamanho médio do cristal variou de 232,21  $\mu\text{m}$  até um tamanho médio de 282,57  $\mu\text{m}$  no registro da RNA treinada pela *Bayesian Regularization* (RNA BR), enquanto o Malvern indicou um tamanho médio final de  $285,33 \pm 1,48 \mu\text{m}$  da amostra no instante final, resultando em um desvio de 0,97%. Já a RNA treinada pelo treinamento *Scaled Conjugate Gradient* (RNA SC) obteve tamanho médio nos instantes inicial e final de 243,97  $\mu\text{m}$  e 251,54  $\mu\text{m}$ , respectivamente, não sendo possível determinar que houve crescimento.

**Figura 4.14: Crescimento do tamanho médio do cristal em ( $\mu\text{m}$ ) por tempo (min) do Experimento A  
a) RNA BR b) RNA SC.**



Elaboração: Próprio autor, 2021

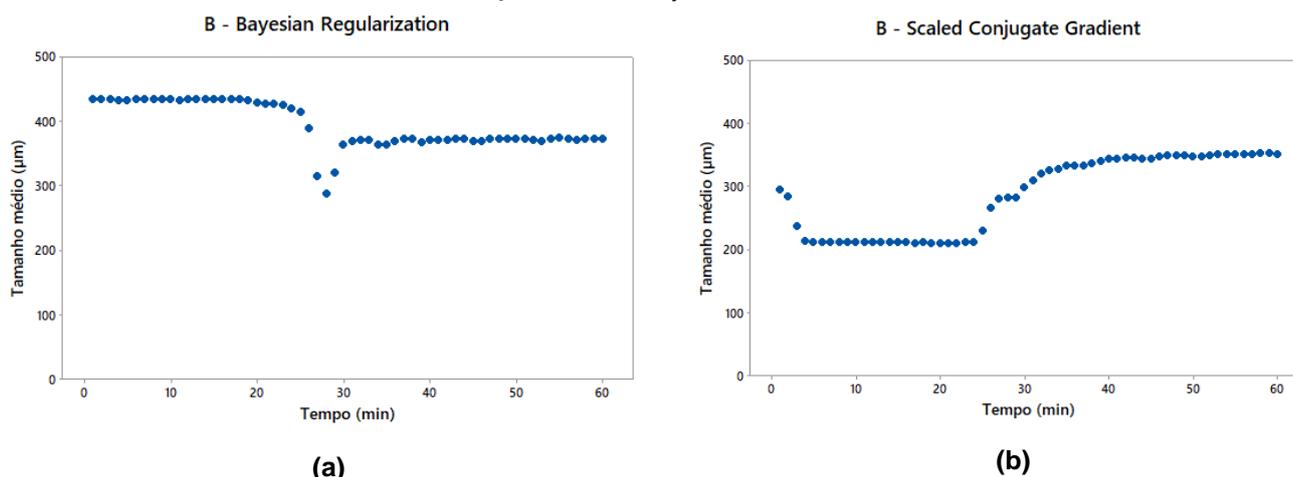
Contudo, embora os tamanhos médios iniciais indicados pelas redes RNA SC e RNA BR sejam próximos no experimento A, a RNA SC apresenta desvio de 11,85% em relação ao instante final, enquanto a RNA BR detectou uma

pequena alteração do tamanho médio dos cristais, se aproximando do resultado final indicado no Malvern.

No experimento B (Figura 4.15), o tamanho médio do cristal variou de 434,33  $\mu\text{m}$  até um tamanho de 373,35  $\mu\text{m}$  no registro da RNA BR, enquanto o Malvern indicou um tamanho médio de  $197,43 \pm 2,01 \mu\text{m}$  da amostra no instante final, resultando em um desvio de 89,11%. Já a RNA SC indica que o cristal cresce de 214,32  $\mu\text{m}$  aos 4 minutos – instante que a leitura é estabilizada – até um tamanho médio de 351,44  $\mu\text{m}$ , resultando em um desvio de 78,01% no instante final.

O desvio apresentado pelo experimento B pode ser atribuído a dois fatores importantes para a análise: a evolução da circularidade com o tempo e o uso de sementes com tamanhos médios distantes das amostras que alimentaram a rede. As sementes adicionadas ao experimento B, tinham circularidade de 0,4997 no início do processo e, ao final, o produto apresentou circularidade de 0,8001, enquanto a faixa de ajuste da rede neural é de 0,6203 a 0,7738. Em adição, a semente que alimentou o processo apresentava tamanho médio de  $152,22 \pm 2,59 \mu\text{m}$  e o produto  $197,43 \pm 2,01 \mu\text{m}$ , enquanto a faixa de ajuste da rede neural é de 279,07 a 368,56  $\mu\text{m}$ .

**Figura 4.15: Crescimento do tamanho médio do cristal em ( $\mu\text{m}$ ) por tempo (min) do Experimento B  
a) RNA BR b) RNA SC.**

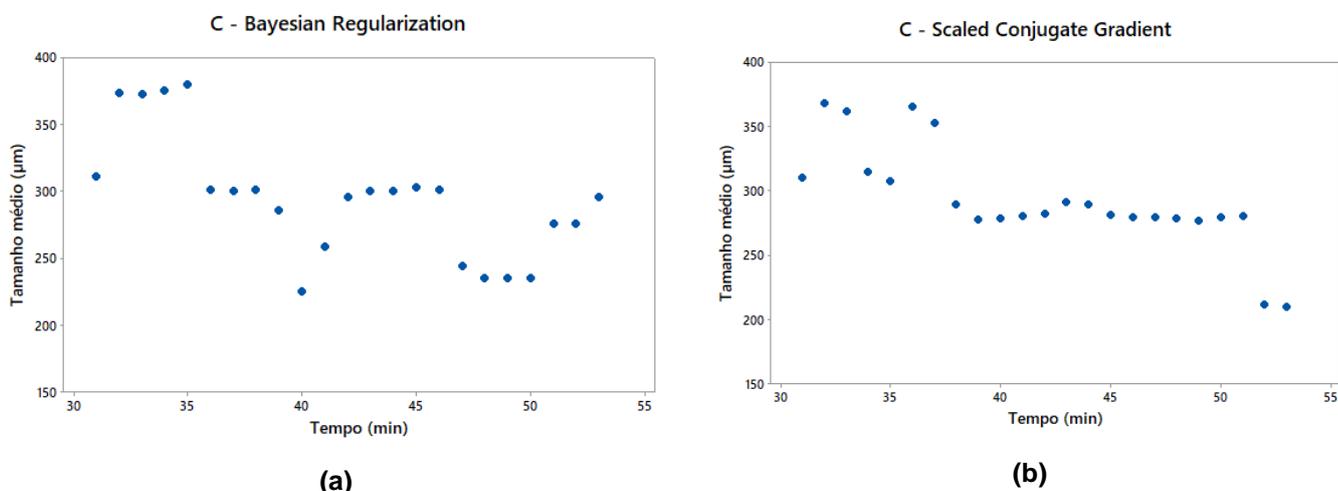


Elaboração: Próprio autor, 2021

No experimento C (Figura 4.16), a partir de uma fração mássica da suspensão de 1%, o tamanho médio do cristal variou de 310,93  $\mu\text{m}$  até um tamanho médio de 295,86  $\mu\text{m}$  no registro da RNA treinada pela *Bayesian*

*Regularization* (RNA BR), enquanto o Malvern indicou um tamanho médio final de  $294,86 \pm 2,51 \mu\text{m}$  da amostra no instante final, resultando em um desvio de 0,28%. Já a RNA treinada pelo treinamento *Scaled Conjugate Gradient* (RNA SC) obteve tamanho médio inicial e final de  $310,65 \mu\text{m}$  e  $209,90 \mu\text{m}$ , respectivamente, indicando desvio de 28,81%. Porém, o desvio de 28,81% no instante final pelo treinamento *Scaled Conjugate Gradient* pode ser atribuído a uma instabilidade na leitura da rede. Como indício dessa hipótese, tem-se que no instante 51 minutos, o tamanho médio era de  $280,06 \mu\text{m}$  com a leitura estabilizada desde os 38 minutos, o que aponta para um desvio de 5,02% em relação ao tamanho médio final indicado em Malvern. Portanto, apesar das diferenças nos instantes iniciais e finais, ambas as redes possuem comportamento similar ao longo do tempo como observa-se na Figura 4.16, não sendo possível determinar que houve crescimento.

**Figura 4.16: Crescimento do tamanho médio do cristal em ( $\mu\text{m}$ ) por tempo (min) do Experimento C  
a) RNA BR b) RNA SC.**



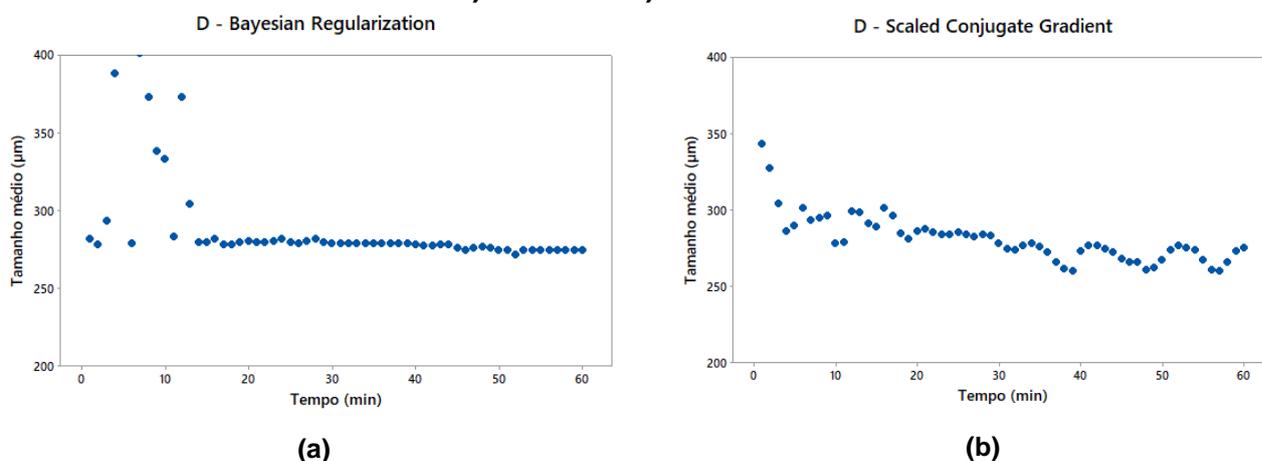
**Elaboração: Próprio autor, 2021**

No experimento D (Figura 4.17), os dados nos instantes iniciais apresentaram alguns ruídos com tamanhos variando de maneira atípica entre cada ponto. Após a estabilização das leituras, fica evidente que o tamanho médio não varia tanto pela análise da RNA SC quanto para a RNA BR. A RNA SC indicou que o tamanho médio variou de  $289,82 \mu\text{m}$  aos 5 minutos – tempo em que se observa a estabilização da amostra pela figura 4.17 – até  $275,47 \mu\text{m}$  no instante final, indicando desvio de 2,89% em relação ao Malvern ( $267,75 \mu\text{m}$ ). Já

a RNA BR variou de 281,78  $\mu\text{m}$  até 274,32  $\mu\text{m}$  no instante final, resultando em desvio de 2,45% em relação ao Malvern.

É importante notar que o Experimento D apresenta leituras mais confiáveis em relação ao Experimento B por serem diferentes quanto às sementes adicionadas. Em D, as sementes possuíam tamanho médio de 256,28  $\mu\text{m}$  e circularidade de 0,7975, sendo que no instante final o tamanho médio é de 267,65  $\mu\text{m}$  e a circularidade é 0,7462. Ou seja, a distribuição de tamanhos aproxima-se às características dos cristais utilizados para a alimentação da rede.

**Figura 4.17: Crescimento do tamanho médio do cristal em ( $\mu\text{m}$ ) por tempo (min) do Experimento D  
a) RNA BR b) RNA SC.**



Elaboração: Próprio autor, 2021

Em síntese, ambas as redes apresentam comportamento similar quando se observa a evolução do cristal ao longo do tempo. Em A, a rede SC não detecta a pequena mudança no tamanho médio da partícula e apresenta desvio de 11,85% em relação ao Malvern, enquanto a rede BR detecta um pequeno crescimento e apresenta desvio de 0,89%. Em B, nenhuma das redes detectam com eficácia o tamanho médio da partícula, já que os parâmetros do sistema (circularidade e faixas de tamanho) não são usados na alimentação da rede (circularidades entre 0,6203 e 0,7738; tamanhos médios entre 279,07 e 368,56  $\mu\text{m}$ ). Já em C, não há indicativo de crescimento e, embora a RNA SC indique um desvio maior no instante final, não é possível dizer que tenha desempenho pior que a RNA BR. Por fim, em D, também não há crescimento do cristal, o que é corroborado por análises de ambas as redes, embora tenha sido observado variações nos instantes iniciais, o resultado final em RNA SC e RNA BR apresentam valores próximos.

**Tabela 4.9: Tamanho médio do cristal nos instantes iniciais nos experimentos A, B, C e D indicados por RNA SC, RNA BR e Malvern**

Ensaio	Tamanho médio semente	Tamanho médio inicial			
	Malvern ( $\mu\text{m}$ )	RNA BR ( $\mu\text{m}$ )	Desvio (%)	RNA SC ( $\mu\text{m}$ )	Desvio (%)
A	-	232,20	-	243,97	-
B	152,22	435,29	185,96	214,32	40,80
C	-	310,93	-	310,65	-
D	256,28	281,78	9,95	286,19*	11,67*

\*Valor resultado aos 4 minutos em que a leitura é estável

**Tabela 4.10: Tamanho médio do cristal nos instantes finais nos experimentos A, B, C e D indicados por RNA SC, RNA BR e Malvern**

Ensaio	Tamanho médio final				
	Malvern ( $\mu\text{m}$ )	RNA BR ( $\mu\text{m}$ )	Desvio (%)	RNA SC ( $\mu\text{m}$ )	Desvio (%)
A	285,34	282,57	0,97	251,54	11,85
B	197,43	373,35	89,11	351,44	78,01
C	294,86	295,69	0,28	209,90*	28,81*
D	267,75	274,32	2,45	275,47	2,89

\*Aos 51 minutos, o tamanho médio indicado era de 280,06  $\mu\text{m}$  estabilizado desde os 38 minutos, indicando um desvio de 5,02% em relação ao Malvern

Portanto, considerando os resultados dos experimentos nos instantes iniciais e finais sintetizados nas Tabelas 4.9 e 4.10, levam a concluir que as redes RNA SC e RNA BR de fato se comportam de maneira semelhante. Devido isso e à complexidade dos cálculos de parâmetros cinéticos que serão estimados nas seções seguintes, foi adotada apenas uma das redes para a sequência do trabalho: RNA BR. A escolha foi feita pelo fato de a RNA BR apresentar algoritmo que evita o *overfitting* (BURDEN e WINKLER, 2008), se aproximando das dimensões ótimas, e não ter apresentado instabilidades na leitura como notado para a RNA SC.

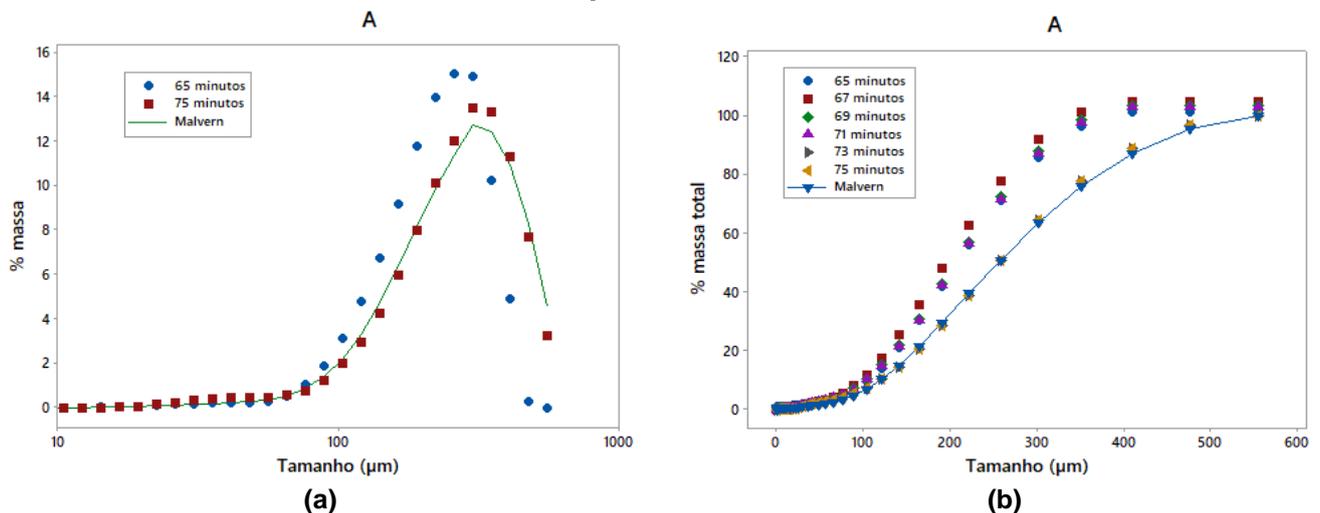
#### 4.5.3) Distribuição de tamanho do cristal

A distribuição de tamanho do cristal pode ser obtida em cada instante do processo a partir de uma fração mássica da suspensão acima de 1% em que a leitura é um registro representativo da suspensão.

Nas figuras de cada experimento, são dispostas as distribuições de tamanho de cristal no instante inicial (em que a suspensão é 1%) e no instante final do ensaio juntamente com a análise em Malvern dos cristais obtidos pelo ensaio e das sementes.

No experimento A (Figura 4.18), o comportamento da curva de DTC gerada pela RNA apresenta um crescimento de cristais e se aproxima da DTC fornecida pelo Malvern nos instantes finais. Esse comportamento é evidenciado ao observar na Figura 4.18b que a porção da amostra composta por partículas acima de 300  $\mu\text{m}$  passa a representar aproximadamente, aos 75 minutos, 35,65% da amostra nos instantes finais, enquanto em 65 minutos representava valores próximos a 14,03% da massa total dos cristais. Ou seja, cristais de tamanhos maiores ( $>300 \mu\text{m}$ ) passam a representar maiores parcelas da massa total de cristais em solução nos instantes finais, o que indica crescimento.

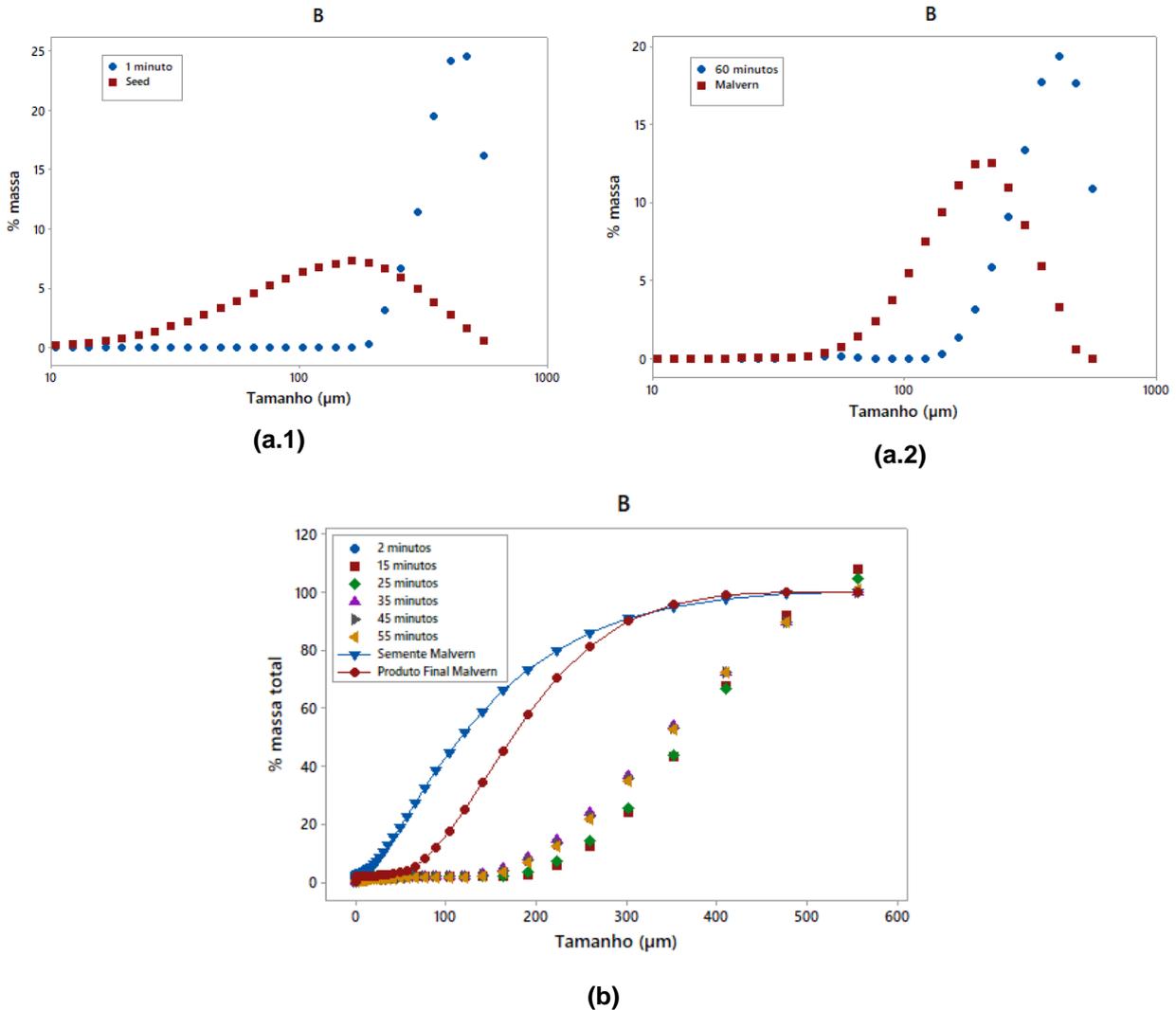
**Figura 4.18: a) Distribuição de tamanho no instante inicial e final do ensaio e análise em Malvern da amostra seca do Experimento A. b) Distribuição de tamanhos em diferentes instantes acumulada Experimento A**



Elaboração: Próprio autor, 2021

No experimento B (Figura 4.19), não é possível observar um comportamento de evolução dos cristais através da resposta fornecida pela RNA (Figura 4.19b). Esse comportamento pode ser explicado, assim como nas análises de tamanho médio, pela evolução da circularidade com o tempo e o uso de sementes com tamanhos distantes das amostras que alimentaram a rede, gerando uma resposta inconsistente da rede.

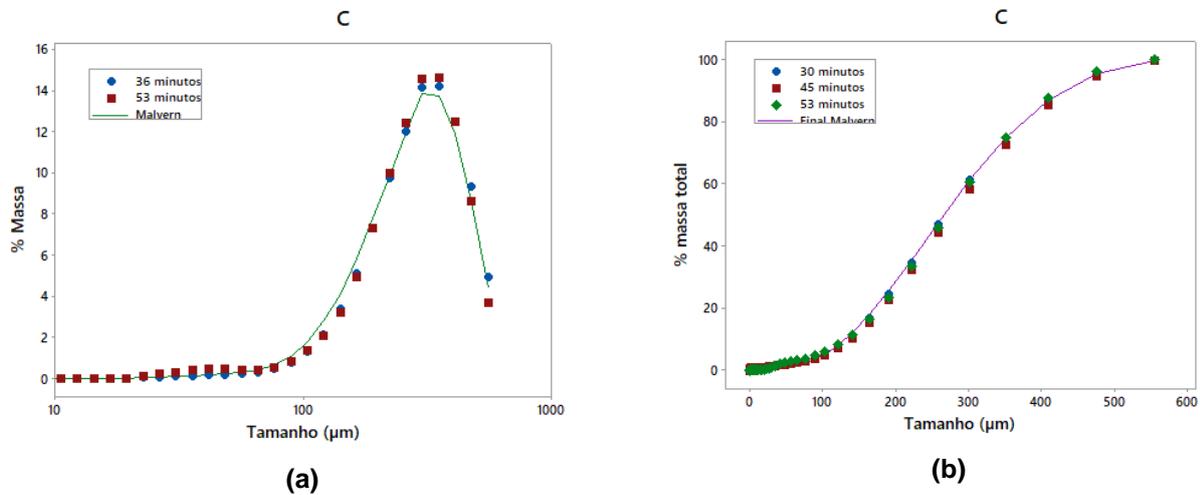
**Figura 4.19: a.1) Distribuição de tamanho no instante inicial do Experimento B e de SEED1 a.2) Distribuição de tamanho no instante final do ensaio e análise em Malvern da amostra seca do Experimento B. b) Distribuição de tamanhos em diferentes instantes acumulada Experimento B**



Elaboração: Próprio autor, 2021

No Experimento C (Figura 4.20), pode-se constatar que, embora tenha sido observado o fenômeno de nucleação pelas análises nas seções 4.5.1 e 4.5.2, não é possível constatar o crescimento. Isso fica claro ao observar o alinhamento das DTC tanto aos 36 minutos (instante em que já ocorreu a nucleação e a concentração é maior que 1%), quanto aos 53 minutos e Malvern do produto.

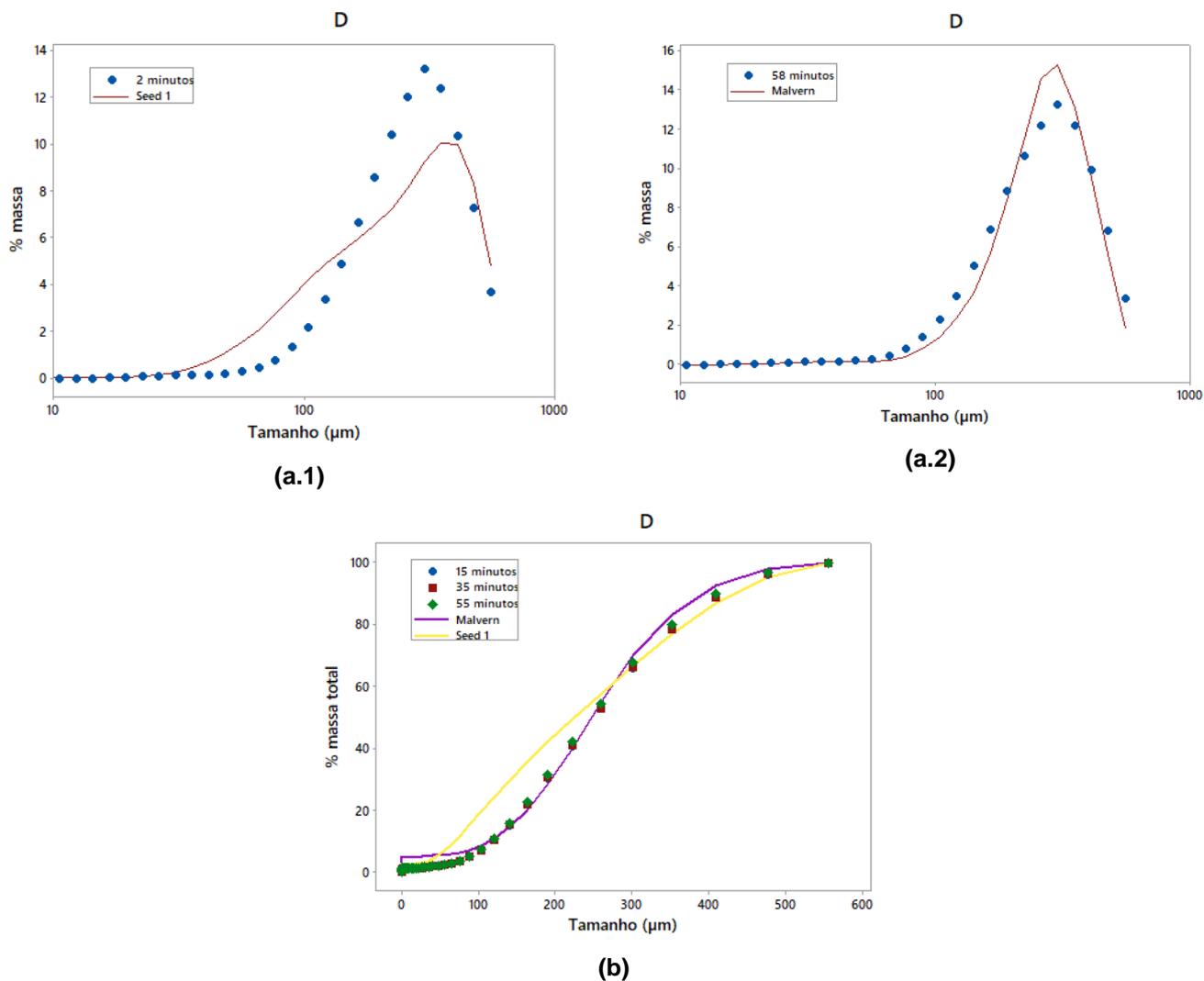
**Figura 4.20: a) Distribuição de tamanho no instante inicial e final do ensaio e análise em Malvern da amostra seca do Experimento C. b) Distribuição de tamanhos em diferentes instantes acumulada Experimento C**



Elaboração: Próprio autor, 2021

Nas seções anteriores foi constatado que não ocorre o crescimento no tamanho médio dos cristais no experimento D, apesar disso, através da análise da figura 4.21 pode-se observar que há sutil mudança da DTC que não é detectada pela RNA. Ou seja, embora SEED2 tenha DTC diferente do produto, a análise da RNA fornece distribuição semelhantes em cada instante.

**Figura 4.21: a.1) Distribuição de tamanho no instante inicial do Experimento D e de SEED2 a.2) Distribuição de tamanho no instante final do ensaio e análise em Malvern da amostra seca do Experimento B. b) Distribuição de tamanhos em diferentes instantes acumulada Experimento D**



Elaboração: Próprio autor, 2021

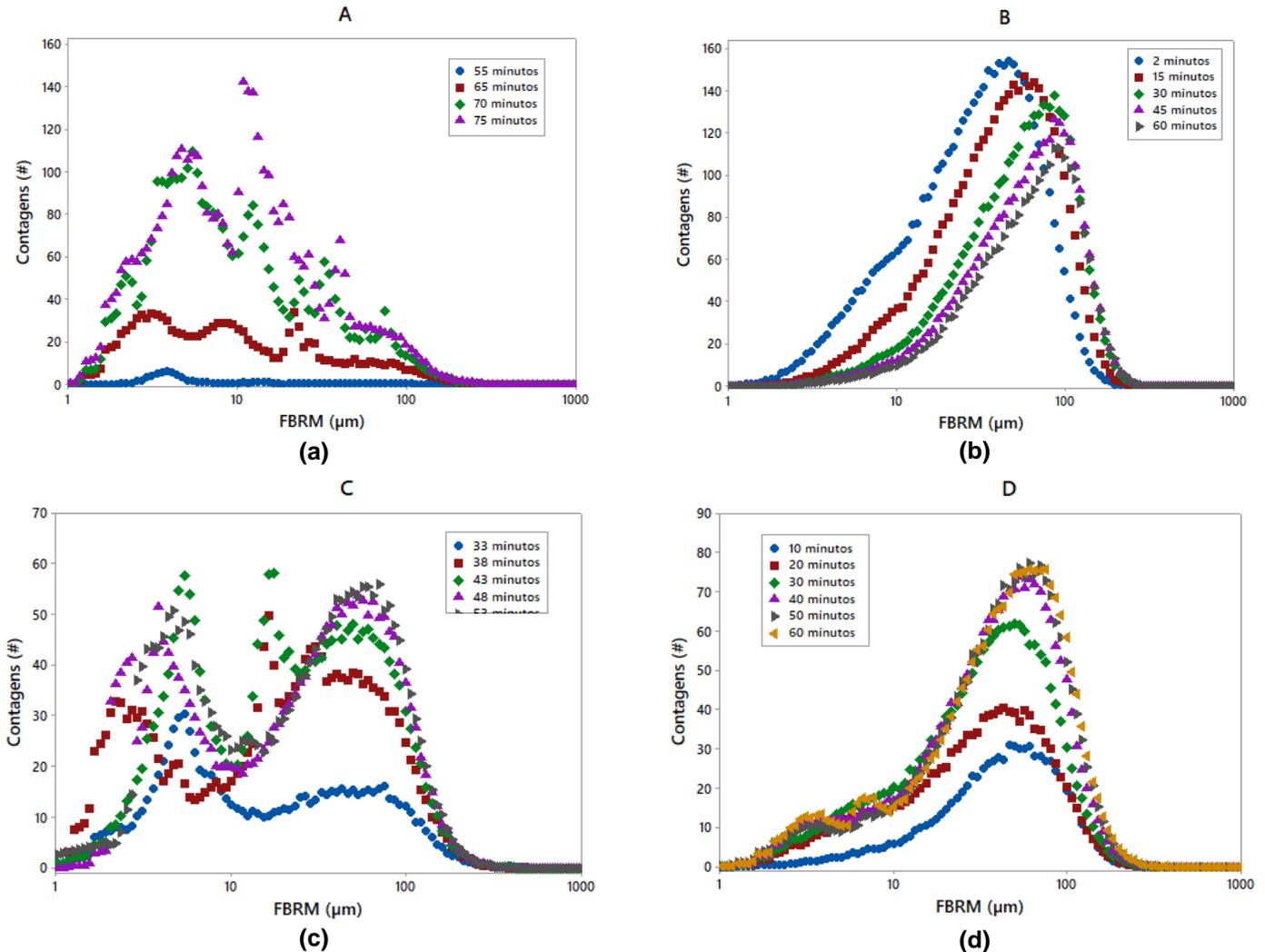
Em síntese, a RNA foi capaz de detectar com boa precisão mudanças nas DTC ao longo de um experimento de cristalização. O melhor desempenho é obtido quando a DTC se encontra em valores próximos aos fornecidos para o treinamento da rede, sendo capaz de monitorar ensaios de cristalização isotérmicos sem sementeira e com sementeira. Os experimentos sem sementeira (A e C) se aproximaram das distribuições obtidas por Malvern quando há crescimento dos cristais (Experimento A) e quando não há crescimento dos cristais (Experimento C). Já os experimentos com sementeira (B e D) podem ser avaliados a partir da análise em Malvern da semente adicionada. Nesse sentido, foi observado que o desempenho da rede é ruim e

não representa a DTC no sistema quando os cristais estão fora da faixa fornecida no treinamento da rede, como no Experimento B. Ao corrigir o problema, no Experimento D, é possível observar a DTC ao longo de todo o experimento. No entanto, a RNA aparentemente não foi capaz de traduzir as prováveis mudanças na DTC da semente até o instante final do ensaio, embora o tamanho médio dos cristais não tenha variado ao longo do tempo.

#### **4.5.4) Distribuição de comprimento de cordas**

A distribuição de comprimento de cordas obtida por FBRM, embora não represente diretamente distribuição do tamanho de cristais, é um recurso importante para o monitoramento do processo de cristalização. A DCC é uma distribuição confiável para indicar e quantificar o surgimento de partículas em solução em diversas faixas de comprimentos de corda e, portanto, pode ser utilizada para identificar nucleação primária e secundária, além de quebra e aglomeração.

**Figura 4.22: Distribuição de comprimentos de corda em diferentes instantes. a) Experimento A b) Experimento B c) Experimento C d) Experimento D**



Elaboração: Próprio autor, 2021

No experimento A (Figura 4.22a), pode-se observar um aumento de contagens a partir de 55 minutos em todas as faixas de tamanho, instantes após a identificação da nucleação visualmente. Observa-se também que picos nas faixas de 0 a 10  $\mu\text{m}$  crescem em número de contagens ao longo do tempo. Já nas faixas acima de 10  $\mu\text{m}$  há um deslocamento no sentido de faixas tamanhos maiores juntamente com o aumento do número de contagens. Esse comportamento indica crescimento, o que foi constatado também pela análise por RNA nas seções anteriores.

No experimento B (Figura 4.22b), a curva possui características semelhantes em todos os instantes de tempo, já que o experimento é realizado por sementeira. Portanto espera-se que haja crescimento dos cristais

(deslocamento para regiões de maiores faixas de tamanho), como é observado. Também não há surgimento de picos em regiões de menores faixas de tamanho, o que confirma a hipótese de não haver nucleação primária ou nucleação secundária significativas ao longo do experimento. Outro ponto a se destacar é a diminuição do número de contagens, comportamento observado pela análise na figura 4.12 do tópico 4.5.1, que corrobora para a hipótese de aglomeração.

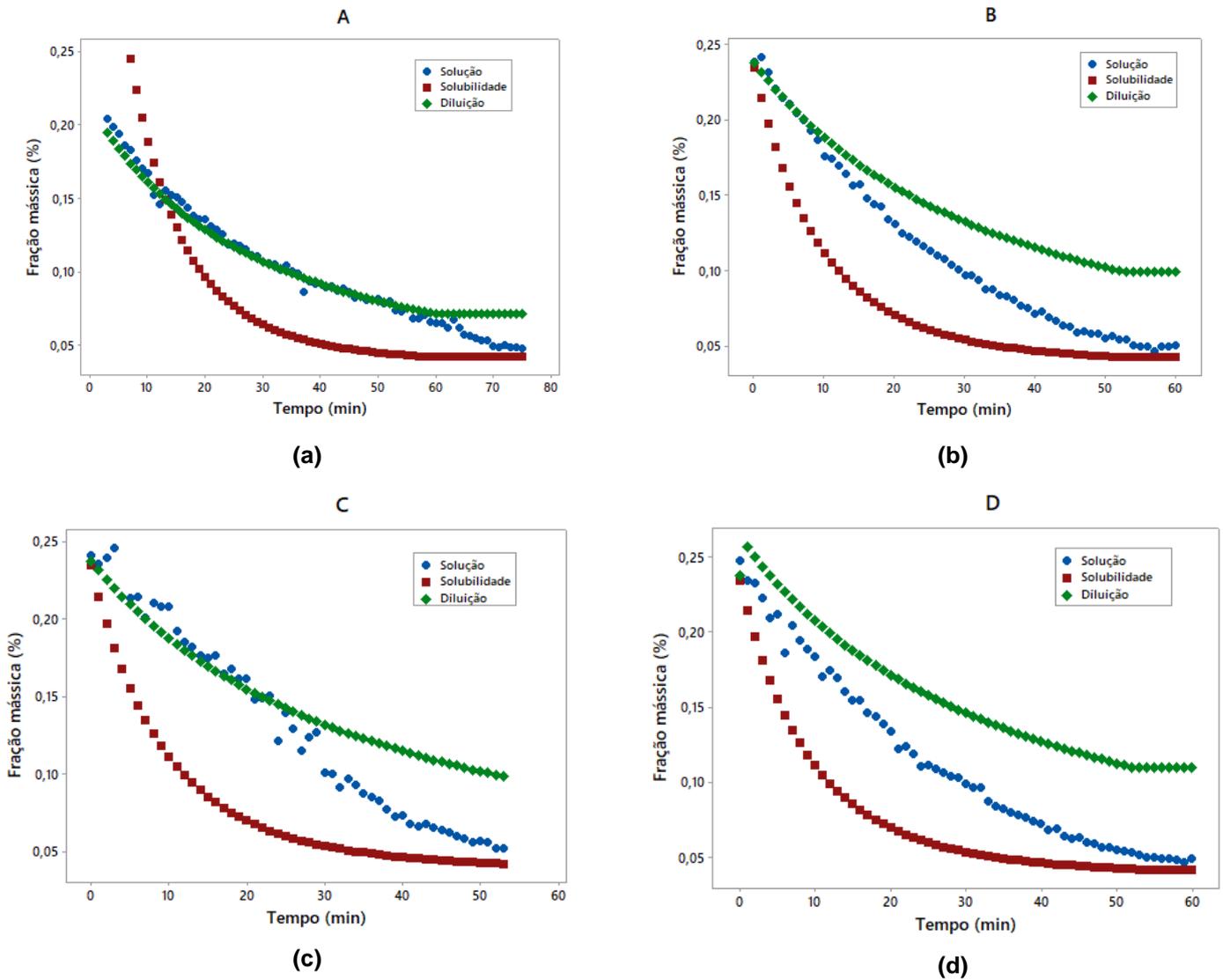
No Experimento C (Figura 4.22c), não é possível observar o comportamento de crescimento como observado no Experimento A. O que ocorre, de fato, é o aumento do número de contagens, característico de um experimento de nucleação. Contudo, o movimento de deslocamento das curvas para regiões de tamanhos maiores não ocorre. Nesse sentido, a análise do dado primário (FBRM) confirma as hipóteses levantadas pela análise da RNA nos tópicos anteriores.

Por fim, no Experimento D, foi observado em análises por RNA que não ocorre o crescimento significativo dos cristais, o que é confirmado pela Figura 4.22d em análise do dado primário obtido por FBRM. Não há deslocamento para regiões de tamanhos maiores, apesar disso é observado o aumento do número de contagens nas regiões entre 10 e 100  $\mu\text{m}$  de forma que a DTC tivesse a mesma forma em todos os instantes. Na região entre 0 e 10  $\mu\text{m}$ , é observado o surgimento de pequenos cristais ao longo do tempo. Esses fatores levam à hipótese de que há nucleação secundária que, apesar de não ter sido detectada em análise da RNA, pode ser confirmada pela análise do número de contagens por tempo.

#### **4.5.5) Supersaturação**

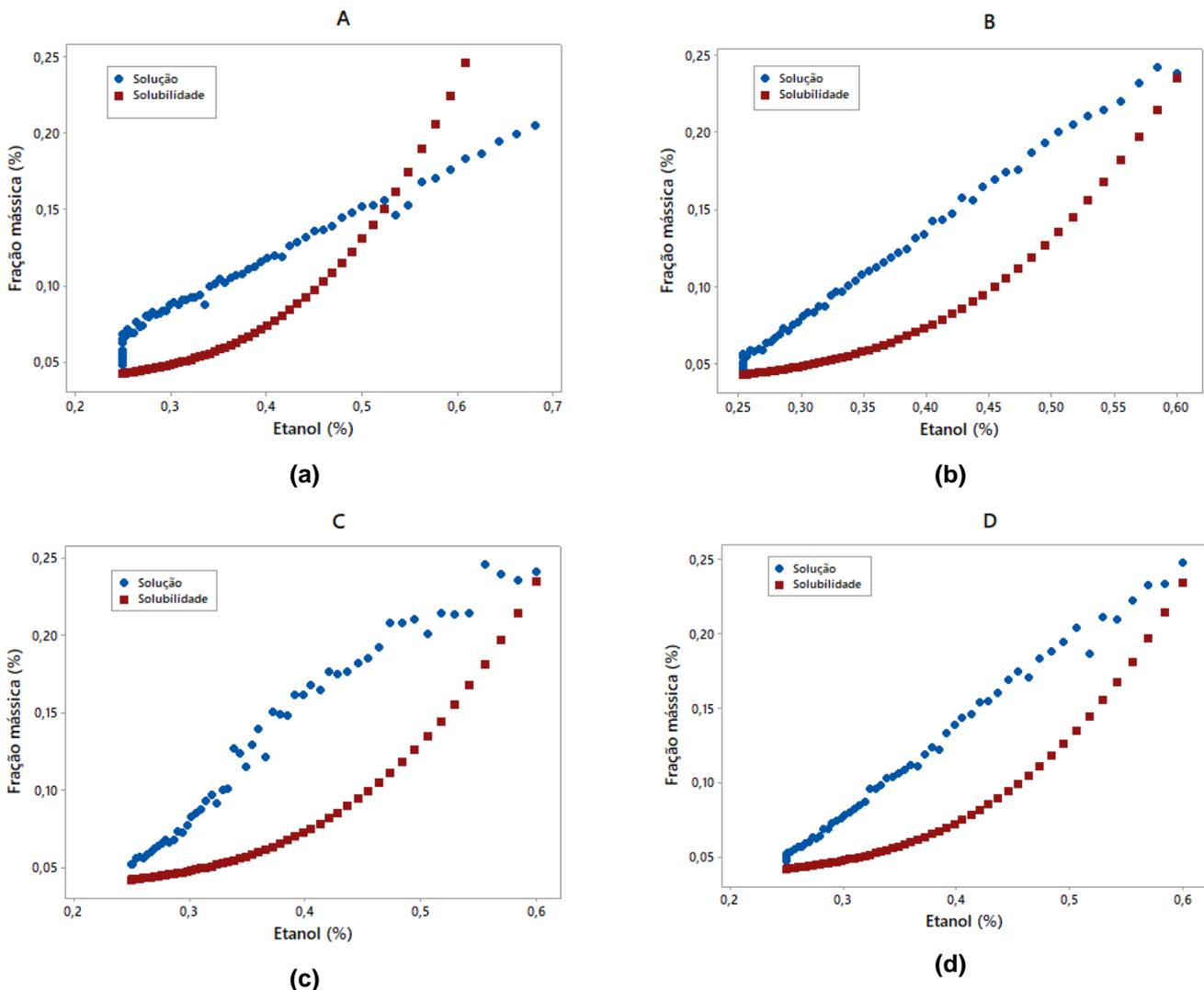
A supersaturação em massa de paracetamol por massa de solvente é obtida é registrada ao longo do tempo em minutos (Figura 4.23) e com relação à mudança da composição do meio em porcentagem de etanol (Figura 4.23).

**Figura 4.23: Supersaturação em fração mássica pelo tempo (minutos)**  
a) Experimento A b) Experimento B c) Experimento C d) Experimento D



Elaboração: Próprio autor, 2021

**Figura 4.24: Supersaturação em fração mássica pela composição em etanol (%) a) Experimento A b) Experimento B c) Experimento C d) Experimento D**



**Elaboração: Próprio autor, 2021**

A curva aqui chamada de 'diluição' considera todo o paracetamol adicionado em solução pela massa de solvente. A curva chamada 'solução' considera o paracetamol dissolvido em solução, descartando o paracetamol suspenso. A curva chamada 'solubilidade' é a curva de solubilidade do paracetamol em etanol e água em cada instante.

Nos experimentos sem sementeira (A e C), observa-se que a concentração da solução acompanha a curva diluição até o instante de nucleação – 55 minutos no Experimento A (Figura 4.23a) e 25 minutos no Experimento C (Figura 4.23c). A partir daí, há descolamento da diluição em direção à curva solubilidade, o que indica cristais paracetamol em suspensão não dissolvidos, o que está diretamente relacionado à ocorrência de nucleação.

Já na Figura 4.24a, é observado que a concentração da solução cruza a curva solubilidade no ponto em que o solvente se encontra a 55% de etanol. A partir desse ponto, a supersaturação cresce gradualmente até o solvente com 25% de etanol em que há novamente a aproximação entre as curvas, indicando o fim do processo de cristalização e, associado às análises anteriores, corroboram com a hipótese de nucleação. Na figura 6c, que representa o Experimento C, há o mesmo comportamento observado para o Experimento A, porém partindo do ponto de máxima solubilidade (60%).

Nos experimentos com sementeira (B e D), observa-se o descolamento gradual da curva solução em direção à curva solubilidade (Figura 4.23b e 4.23d). Isso significa que a redução da supersaturação é traduzida em mais cristais em suspensão, podendo estar relacionada à evolução da distribuição de tamanho de partículas pela cristalização efetivamente observada. A Figura 4.24b e 4.24d, assim como para a curva A, a supersaturação também cresce gradualmente até que há a aproximação entre as curvas, indicando o fim do processo de cristalização.

#### 4.5.6) Parâmetros cinéticos

Através do método dos momentos, é possível calcular parâmetros cinéticos dos ensaios de cristalização a partir da DTC das sementes e do produto final.

Pela Equação 30 (LI, M. e colab., 2005), é obtida uma relação entre área (S), circularidade (Circ) e comprimento (L). Assim, pode-se obter os fatores de forma ( $f_s$  e  $f_v$ ) calculados usando circularidade (Tabela 4.11).

$$Circ = \frac{4.S}{\pi.L^2} \quad (30)$$

$$S = \frac{Circ.\pi.L^2}{4} \quad (31)$$

Assim, extrapolando, para o volume (V) e esfericidade (Esf):

$$Esf = Circ^2 \quad (32)$$

$$V = \frac{Circ^2.\pi.L^3}{6} \quad (33)$$

Daí,

$$f_s = Circ.\frac{\pi}{4} \quad (34)$$

$$f_v = Circ^2.\frac{\pi}{6} \quad (35)$$

**Tabela 4.11: Fatores de forma calculados para ensaios A, B, C e D**

Parâmetro	SEED1	SEED2	A	B	C	D
<b>Circularidade (Circ)</b>	0,4997	0,7975	0,8001	0,7888	0,8008	0,7462
$f_v$	0,1307	0,3330	0,3352	0,3258	0,3358	0,2915
$f_s$	0,3924	0,6264	0,6284	0,6195	0,6289	0,5860

Tomando parâmetros cinéticos genéricos e os momentos da semente, são projetados os momentos do material suspenso em cada instante do experimento monitorado durante 60 minutos. Dado que o  $\mu_3$  está diretamente relacionada com a concentração, como na equação 22 da seção 2.2.5, é possível calcular a diferença ao quadrado entre a concentração medida e a concentração estimada através do  $\mu_3$ .

$$\varphi = (C_{exp} - C_{momentos})^2 \quad (36)$$

Com  $\varphi$  é possível ajustar os parâmetros  $k_g$ ,  $k_n$ ,  $n$ ,  $g$  e  $\beta$  que minimizem essa diferença, caracterizando o experimento. Sendo,  $k_n$ : medido em  $(\#/m^3/s.(g \text{ de solvente}/g \text{ de paracetamol})^n)$  e  $k_g$ : medido em  $(m/s.(g \text{ de solvente}/g \text{ de paracetamol})^9)$

Nos experimentos A e C, como não há sementes a serem adicionadas no meio, são usadas as DTC fornecidas pela RNA quando a concentração está acima de 1% em que se tem uma porção representativa da amostra.

Após o ajuste, é gerada uma curva em que são colocadas lado a lado as concentrações  $C_{exp}$ , medida experimentalmente, e  $C_{momentos}$ , calculada pelo método dos momentos, para que seja avaliada a evolução do processo ao longo do tempo.

#### **a) Experimento A**

Partindo da distribuição de tamanhos fornecida pela RNA para o Experimento A aos 65 minutos, os momentos dos cristais ( $\mu_0$ ,  $\mu_1$ ,  $\mu_2$ ,  $\mu_3$ ,  $\mu_4$  e  $\mu_5$ ) minuto a minuto são projetados (Tabela 4.13) e o melhor ajuste de parâmetros cinéticos minimizando a diferença entre as concentrações (calculada e medida experimentalmente) é disposto na Tabela 4.12.

**Tabela 4.12: Ajuste parâmetros cinéticos experimentos A**

Parâmetros cinéticos	A
kg	$1,94 \cdot 10^{-4}$
kn	$2,25 \cdot 10^{11}$
ln(kg)	-8,55
ln(kn)	26,14
$\beta$	$1,03 \cdot 10^{-10}$
g	1,60
n	1,73

O Experimento A foi um experimento caracterizado por um processo de nucleação aos 48 minutos que se intensifica em torno de 55 minutos. Aos 65 minutos a suspensão se encontra acima de 1% de concentração e, por análise em FBRM e RNA, pode-se observar crescimento dos cristais até os instantes finais. Diante dessas características, espera-se que a concentração da suspensão de cristais seja crescente devido a redução da supersaturação. Esse fato já havia sido constatado experimentalmente por análise da concentração por balanço de massa e medição da concentração da solução em refratômetro.

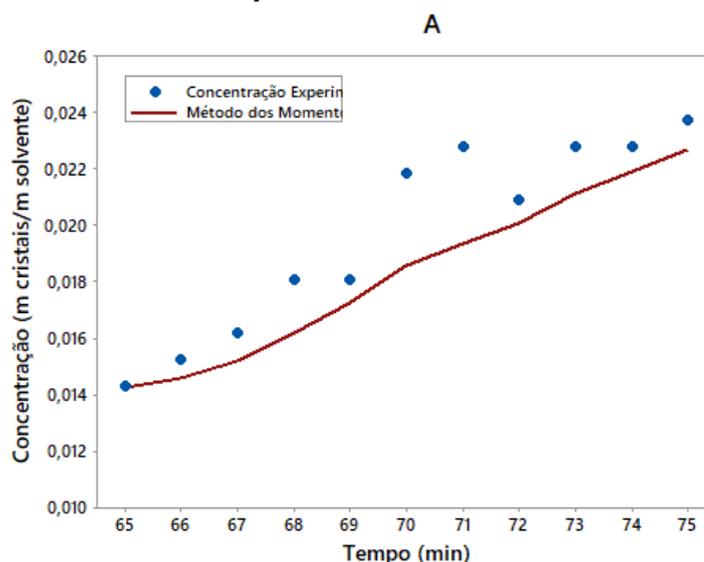
**Tabela 4.13: Momentos dos cristais ( $\mu_0, \mu_1, \mu_2, \mu_3, \mu_4$  e  $\mu_5$ ) experimento A e ajuste de concentração**

Tempo (min)	Suspensão (gsuspensão/gsolvente)	$\hat{c}$ (gsuspensão/gsolvente)	u0 (#/gsolvente)	u1 (m/gsolvente)	u2 (m <sup>2</sup> /gsolvente)	u3 (m <sup>3</sup> /gsolvente)	u4 (m <sup>4</sup> /gsolvente)	u5 (m <sup>5</sup> /gsolvente)
65	0,0143	0,0143	1,24E+10	2,88E+03	1,08E-03	3,38E-08	7,19E-12	1,77E-15
66	0,0153	0,0146	4,67E+09	4,61E+03	2,22E-03	3,46E-08	8,75E-12	2,53E-15
67	0,0162	0,0152	3,69E+09	4,88E+03	4,02E-03	3,60E-08	9,47E-12	2,94E-15
68	0,0181	0,0162	3,12E+09	4,98E+03	5,64E-03	3,83E-08	1,01E-11	3,33E-15
69	0,0181	0,0173	2,72E+09	4,93E+03	6,84E-03	4,09E-08	1,07E-11	3,69E-15
70	0,0218	0,0186	2,43E+09	4,88E+03	8,01E-03	4,39E-08	1,12E-11	4,04E-15
71	0,0228	0,0194	2,18E+09	4,67E+03	8,45E-03	4,59E-08	1,17E-11	4,38E-15
72	0,0209	0,0201	1,97E+09	4,47E+03	8,75E-03	4,75E-08	1,21E-11	4,71E-15
73	0,0228	0,0211	1,83E+09	4,36E+03	9,31E-03	5,00E-08	1,25E-11	5,03E-15
74	0,0228	0,0219	1,70E+09	4,21E+03	9,59E-03	5,19E-08	1,29E-11	5,35E-15
75	0,0237	0,0227	1,59E+09	4,07E+03	9,85E-03	5,37E-08	1,33E-11	5,67E-15
Produto	0,0237	0,0194	2,46E+10	3,84E+03	1,03E-03	4,59E-08	1,22E-11	3,86E-15

Analisando graficamente a curva de concentração medida experimentalmente e a curva obtida relacionando momento  $\mu_3$  à concentração da suspensão na Figura 4.25, pode-se observar que o ajuste obtido pelos

parâmetros cinéticos se comporta de forma similar à curva de concentração medida experimentalmente.

**Figura 4.25: Ajuste de concentração pelo método dos momentos dos experimentos A**

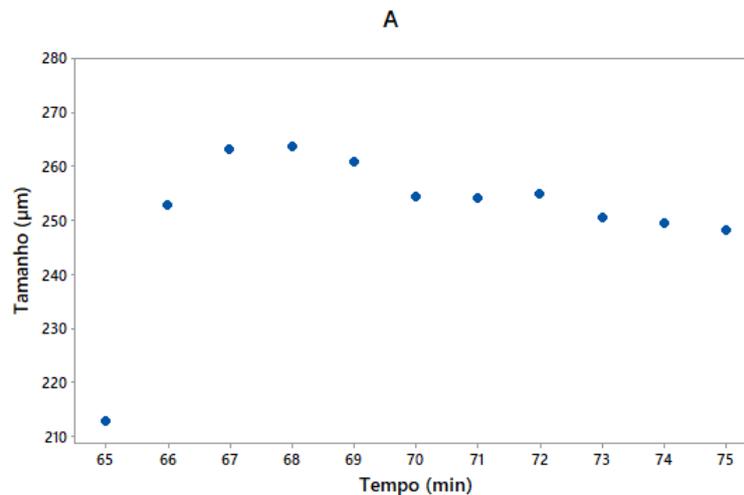


Elaboração: Próprio autor, 2021

Além disso, é importante destacar que o parâmetro  $\ln(kn)$  (igual a 26,14) e  $n$  (igual a 1,73), referentes à nucleação, são valores elevados, como é esperado na situação de um experimento em que há massivo surgimento de novos núcleos ao longo dos 20 minutos finais do experimento. Já os parâmetros  $\ln(kg)$  (igual a -8,55) e  $g$  (igual a 1,60), referentes ao crescimento são indispensáveis para o ajuste do sistema em relação à concentração, assim como o fator de aglomeração ( $\beta$ ), ou seja, a nucleação por si só não explica o comportamento do sistema, sendo necessário avaliar o crescimento e a aglomeração do cristal.

O crescimento do cristal,  $L_{43}$ , e o coeficiente de variação,  $CV$ , são dispostos na Tabela 4.14 e graficamente na Figura 4.26 e espera-se que, no instante inicial (sementes) e final (produto final), seus valores estejam próximos do que foi estimado no Malven.

**Figura 4.26: Evolução do tamanho médio calculado do cristal ao longo do tempo do Experimento A**



Elaboração: Próprio autor, 2021

Então na Tabela 4.14, o ajuste do experimento A quanto ao tamanho médio ponderado e CV são analisados. O tamanho médio ponderado ao final do processo é de 248,12 µm pelo método dos momentos e de 265,14 µm pela distribuição do Malvern, com um desvio de 6,42%. O coeficiente de variação (CV), não se ajustou nesses instantes, obtendo um desvio de 199,06% entre o CV obtido pelos momentos da distribuição do produto em Malvern e do instante final, não sendo possível ajustá-los.

**Tabela 4.14: L<sub>43</sub> e Coeficiente de Variação (CV) para experimento A**

Tempo (min)	L <sub>43</sub> (µm)	L <sub>43</sub> -Malvern (µm)	Desvio (%)	CV <sub>Momentos</sub>	CV <sub>Malvern</sub>	Desvio (%)
65	212,70	-	-	2,4034	-	-
66	252,98	-	-	3,9037	-	-
67	263,19	-	-	5,3278	-	-
68	263,63	-	-	6,1496	-	-
69	260,95	-	-	6,5334	-	-
70	254,44	-	-	6,7340	-	-
71	254,24	-	-	6,7714	-	-
72	254,80	-	-	6,7748	-	-
73	250,51	-	-	6,7530	-	-
74	249,56	-	-	6,7175	-	-
75	248,12	-	-	6,6711	-	-
<b>Produto</b>	248,12	265,14	6,42	6,6711	2,2307	199,06

### b) Experimento B

No Experimento B é previamente sabida a DTC dos primeiros núcleos em solução, já que as sementes são previamente analisadas em Malvern. Portanto, os momentos dos cristais ( $\mu_0$ ,  $\mu_1$ ,  $\mu_2$ ,  $\mu_3$ ,  $\mu_4$  e  $\mu_5$ ) a cada 5 minutos são projetados (Tabela 4.16) – e a cada minuto encontra-se no anexo A – e o melhor ajuste de parâmetros cinéticos minimizando a diferença entre as concentrações (calculada e medida experimentalmente) é disposto na tabela 4.15.

**Tabela 4.15: Ajuste parâmetros cinéticos experimentos B**

Parâmetros cinéticos	B
kg	$1,67 \cdot 10^{-5}$
kn	$1,19 \cdot 10^{11}$
ln(kg)	-11,00
ln(kn)	25,50
$\beta$	$5,11 \cdot 10^{-12}$
g	2
n	1,15

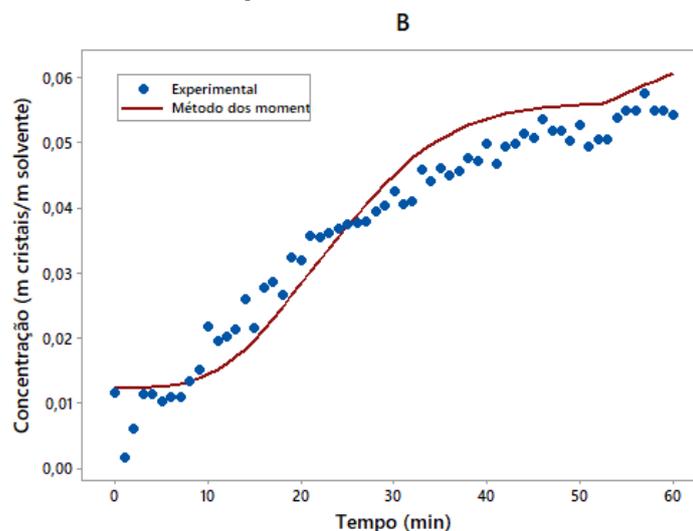
O experimento B indicou um movimento de crescimento pela análise em FBRM, embora a análise de RNA não tenha sido efetiva. No entanto, a análise de parâmetros cinéticos chama a atenção por apresentar valores de ln(kg) (igual a -11,00) que explicam o sistema mais baixos que os encontrados no Experimento A, enquanto g (igual a 2) é próximo, o que indica maior crescimento dos cristais em A. Já ln(kn) (igual 25,50) e n (igual a 1,15) são os mais baixos entre os experimentos, já que não foi detectada nucleação significativa em B pelas análises anteriores. De fato, o experimento B só converge para bons ajustes de concentração quando se considera um forte comportamento de aglomeração de cristais, o que pode indicar que o aumento de tamanho dos cristais seja pequeno e o deslocamento dos registros em FBRM para regiões de tamanhos maiores seja influenciado pela aglomeração. Associado a isso, deve-se levar em consideração que as sementes permaneceram por 60 minutos em suspensão, o que também favorece a aglomeração.

**Tabela 4.16: Momentos dos cristais ( $\mu_0$ ,  $\mu_1$ ,  $\mu_2$ ,  $\mu_3$ ,  $\mu_4$  e  $\mu_5$ ) experimento B e ajuste de concentração**

Tempo (min)	Suspensão (gsuspensão/gsolvente)	$\hat{c}$ (gsuspensão/gsolvente)	$u_0$ (#/gsolvente)	$u_1$ (m/gsolvente)	$u_2$ (m <sup>2</sup> /gsolvente)	$u_3$ (m <sup>3</sup> /gsolvente)	$u_4$ (m <sup>4</sup> /gsolvente)	$u_5$ (m <sup>5</sup> /gsolvente)
Semente	0,0118	0,0124	3,27E+11	3,95E+04	8,12E-03	7,54E-08	1,07E-11	2,35E-15
0	0,0118	0,0124	3,27E+11	3,95E+04	8,12E-03	7,54E-08	1,07E-11	2,35E-15
5	0,0103	0,0126	3,56E+10	1,50E+04	7,13E-03	6,80E-08	1,39E-11	4,26E-15
10	0,0217	0,0145	3,90E+10	2,12E+04	1,60E-02	7,07E-08	1,46E-11	5,20E-15
15	0,0216	0,0197	4,13E+10	2,74E+04	2,86E-02	8,71E-08	1,57E-11	6,61E-15
20	0,0320	0,0283	4,13E+10	3,08E+04	4,08E-02	1,15E-07	1,73E-11	8,58E-15
25	0,0375	0,0372	3,90E+10	2,97E+04	4,62E-02	1,39E-07	1,90E-11	1,11E-14
30	0,0426	0,0451	3,63E+10	2,69E+04	4,68E-02	1,57E-07	2,08E-11	1,41E-14
35	0,0460	0,0505	3,29E+10	2,30E+04	4,37E-02	1,64E-07	2,25E-11	1,76E-14
40	0,0499	0,0537	2,92E+10	1,90E+04	3,89E-02	1,63E-07	2,41E-11	2,14E-14
45	0,0508	0,0552	2,54E+10	1,54E+04	3,38E-02	1,58E-07	2,55E-11	2,54E-14
50	0,0527	0,0557	2,16E+10	1,24E+04	2,92E-02	1,51E-07	2,66E-11	2,93E-14
55	0,0549	0,0575	1,90E+10	1,04E+04	2,63E-02	1,47E-07	2,82E-11	3,38E-14
60	0,0543	0,0606	1,66E+10	9,07E+03	2,44E-02	1,48E-07	3,04E-11	3,93E-14
Produto	0,0543	0,0533	2,22E+11	3,82E+04	9,16E-03	1,30E-07	2,38E-11	5,33E-15

Na figura 4.27, pode-se observar que a concentração medida experimentalmente e a curva obtida relacionando momento  $\mu_3$  à concentração da suspensão se ajustam, ou seja, apresentam o mesmo comportamento.

**Figura 4.27: Ajuste de concentração pelo método dos momentos dos experimentos B**



Elaboração: Próprio autor, 2021

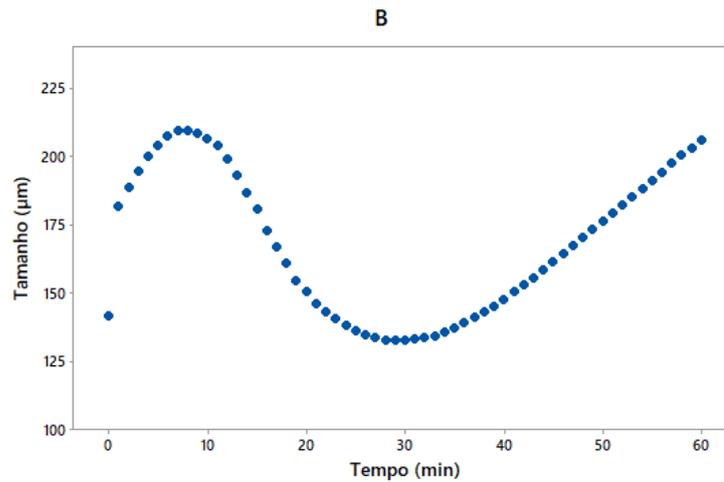
O crescimento do cristal L<sub>43</sub> e o coeficiente de variação são dispostos na Tabela 4.17 e espera-se que, no instante inicial (sementes) e final (produto final), seus valores estejam próximos do que foi estimado no Malvern.

**Tabela 4.17: L<sub>43</sub> e Coeficiente de Variação (CV) para experimento B**

Tempo (min)	L <sub>43</sub> (µm)	L <sub>43-Malvern</sub> (µm)	Desvio (%)	CV <sub>Momentos</sub>	CV <sub>Malvern</sub>	Desvio (%)
<b>Semente</b>	141,42	141,42	0,00	3,7726	3,7726	0,00
<b>0</b>	141,42	-	-	3,7726	-	-
<b>5</b>	204,07	-	-	4,5172	-	-
<b>10</b>	206,16	-	-	6,7512	-	-
<b>15</b>	180,73	-	-	7,6438	-	-
<b>20</b>	150,32	-	-	7,2348	-	-
<b>25</b>	136,28	-	-	6,6458	-	-
<b>30</b>	132,47	-	-	6,2121	-	-
<b>35</b>	137,31	-	-	5,9668	-	-
<b>40</b>	147,58	-	-	5,8421	-	-
<b>45</b>	161,25	-	-	5,7853	-	-
<b>50</b>	176,30	-	-	5,7615	-	-
<b>55</b>	191,21	-	-	5,7495	-	-
<b>60</b>	205,96	-	-	5,7444	-	-
<b>Produto</b>	205,96	183,45	12,27	5,7444	3,4536	66,33

O que se observa na tabela 4.17, portanto, é a evolução do cristal partindo da semente de 141,42 µm até 183,45 µm por análise em Malvern. O ajuste de tamanho médio ponderado pelo método dos momentos indicou 205,96 µm, o que indica um desvio em relação ao Malvern de 12,27%. O Coeficiente de Variação (CV) indicou um desvio de 66,33% em relação à medição em Malvern. Por fim, a Figura 4.28 indica a mudança do tamanho médio ponderado ao longo do tempo.

**Figura 4.28: Evolução do tamanho médio calculado do cristal ao longo do tempo Experimento B**



Elaboração: Próprio autor, 2021

### c) Experimento C

No Experimento C, assim como em A, parte-se da DTC fornecida pela RNA que descreve o momento da nucleação em que a concentração é maior que 1%. Os momentos dos cristais ( $\mu_0$ ,  $\mu_1$ ,  $\mu_2$ ,  $\mu_3$ ,  $\mu_4$  e  $\mu_5$ ) minuto a minuto são projetados (tabela 4.19) e o melhor ajuste de parâmetros cinéticos minimizando a diferença entre as concentrações (calculada e medida experimentalmente) é disposto na tabela 4.18.

**Tabela 4.18: Ajuste parâmetros cinéticos experimentos C**

Parâmetros cinéticos	C
kg	$2,50 \cdot 10^{-5}$
kn	$2,00 \cdot 10^{12}$
ln(kg)	-10,60
ln(kn)	28,32
$\beta$	$8,00 \cdot 10^{-12}$
g	1,7
n	2,05

Esse experimento chama a atenção pelo movimento de nucleação que ocorre de maneira abrupta. Logo no instante de nucleação, aos 25 minutos, a concentração medida é de 2%, no entanto, as leituras de concentração e DTC se estabilizam em 3% aos 30 minutos, sendo este o ponto de partida da análise.

**Tabela 4.19: Momentos dos cristais ( $\mu_0, \mu_1, \mu_2, \mu_3, \mu_4$  e  $\mu_5$ ) experimento C e ajuste de concentração**

Tempo (min)	Suspensão (gsuspensão/gsolvente)	$\hat{c}$ (gsuspensão/gsolvente)	u0 (#/gsolvente)	u1 (m/gsolvente)	u2 (m <sup>2</sup> /gsolvente)	u3 (m <sup>3</sup> /gsolvente)	u4 (m <sup>4</sup> /gsolvente)	u5 (m <sup>5</sup> /gsolvente)
30	0,0307	0,0307	2,13E+10	5,01E+03	1,87E-03	7,25E-08	1,99E-11	6,38E-15
31	0,0300	0,0305	2,30E+10	7,85E+03	3,21E-03	7,22E-08	2,02E-11	6,66E-15
32	0,0369	0,0307	2,44E+10	1,07E+04	5,27E-03	7,25E-08	2,05E-11	6,98E-15
33	0,0295	0,0309	2,43E+10	1,25E+04	7,22E-03	7,31E-08	2,09E-11	7,35E-15
34	0,0315	0,0317	2,52E+10	1,49E+04	1,02E-02	7,49E-08	2,14E-11	7,74E-15
35	0,0353	0,0328	2,55E+10	1,68E+04	1,32E-02	7,75E-08	2,18E-11	8,16E-15
36	0,0356	0,0339	2,50E+10	1,80E+04	1,59E-02	8,02E-08	2,23E-11	8,61E-15
37	0,0364	0,0353	2,45E+10	1,90E+04	1,84E-02	8,35E-08	2,28E-11	9,08E-15
38	0,0403	0,0368	2,38E+10	1,96E+04	2,08E-02	8,70E-08	2,32E-11	9,56E-15
39	0,0436	0,0380	2,28E+10	1,98E+04	2,24E-02	8,99E-08	2,37E-11	1,00E-14
40	0,0416	0,0390	2,15E+10	1,95E+04	2,34E-02	9,21E-08	2,41E-11	1,05E-14
41	0,0455	0,0400	2,06E+10	1,93E+04	2,45E-02	9,46E-08	2,45E-11	1,10E-14
42	0,0459	0,0407	1,94E+10	1,88E+04	2,50E-02	9,62E-08	2,49E-11	1,15E-14
43	0,0429	0,0413	1,84E+10	1,83E+04	2,53E-02	9,76E-08	2,52E-11	1,19E-14
44	0,0441	0,0420	1,76E+10	1,80E+04	2,58E-02	9,93E-08	2,55E-11	1,24E-14
45	0,0440	0,0426	1,69E+10	1,75E+04	2,61E-02	1,01E-07	2,58E-11	1,28E-14
46	0,0446	0,0431	1,61E+10	1,71E+04	2,63E-02	1,02E-07	2,61E-11	1,32E-14
47	0,0453	0,0435	1,54E+10	1,66E+04	2,63E-02	1,03E-07	2,64E-11	1,36E-14
48	0,0454	0,0438	1,47E+10	1,61E+04	2,62E-02	1,03E-07	2,66E-11	1,40E-14
49	0,0466	0,0439	1,41E+10	1,56E+04	2,61E-02	1,04E-07	2,68E-11	1,44E-14
50	0,0446	0,0439	1,34E+10	1,51E+04	2,58E-02	1,04E-07	2,70E-11	1,48E-14
51	0,0448	0,0440	1,29E+10	1,46E+04	2,56E-02	1,04E-07	2,72E-11	1,52E-14
52	0,0473	0,0441	1,23E+10	1,42E+04	2,53E-02	1,04E-07	2,74E-11	1,55E-14
53	0,0468	0,0441	1,18E+10	1,38E+04	2,50E-02	1,04E-07	2,77E-11	1,59E-14
Produto	0,0468	0,0443	5,60E+10	8,75E+03	2,36E-03	1,05E-07	2,77E-11	8,80E-15

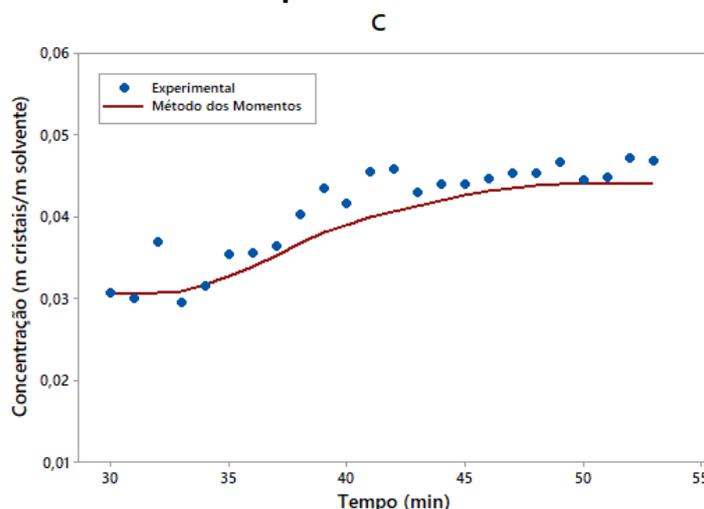
Comparando o experimento C com os experimentos A, pode-se observar que em C a supersaturação atinge a proporção (S) da concentração da solução pela concentração dada pela curva solubilidade igual a 2,3, enquanto em A, no momento da nucleação S é igual a 1,83. De fato, experimento C parte da concentração máxima de paracetamol para um solvente água-etanol composto por 60% de etanol, ponto em que se encontra o ponto de solubilidade máxima de paracetamol em uma solução água-etanol, enquanto o experimento A parte da concentração máxima de paracetamol a 75% de etanol. A proporção S indica que, no momento em que a solução rompe a barreira energética para a ocorrência da nucleação em A, a concentração da solução era 83% maior que a

concentração dada pela curva de solubilidade. No experimento C, a proporção é ainda maior, sendo um sistema que rompe a barreira energética mais rapidamente, ocorrendo a nucleação aos 25 minutos.

Os parâmetros referentes a nucleação  $\ln(kn)$  (igual a 28,32) e  $n$  (igual a 2,05) são ligeiramente superiores aos encontrados nos experimentos A (valores de  $\ln(kn)$  igual a 26,14 e  $n$  igual a 1,73) e B (valores de  $\ln(kn)$  igual a 25,50 e  $n$  igual a 1,15). Porém, a análise do número de contagens pelo FBRM indica que há maior número de partículas contadas no instante final do Experimento A que no instante final do Experimento C. Normalmente, segundo Granberg e colab. (1999), espera-se que com o aumento da supersaturação inicial, haja um maior aumento da nucleação do que do crescimento, gerando partículas menores. No entanto, quando há o aumento da supersaturação, a aglomeração assume papel importante no processo, tornando maior o número de partículas concentradas. O que, de fato, é observado em microscópio (Figura 4.34) e através do ajuste, que só foi possível quando se considera o fator de aglomeração ( $\beta$  igual a  $8,00 \cdot 10^{-12}$ ), sendo próximo aos valores encontrados para explicar o experimento B (igual a  $5,11 \cdot 10^{-12}$ ).

Além disso, os parâmetros referentes ao crescimento  $\ln(kg)$  (igual a -10,60) e  $g$  (igual a 2,05) são próximos aos obtidos em B, quando o crescimento ocorreu de maneira sutil, sendo em B valores iguais a -11,00 para  $\ln(kg)$  e 2 para  $g$ .

**Figura 4.29: Ajuste de concentração pelo método dos momentos dos experimentos C**



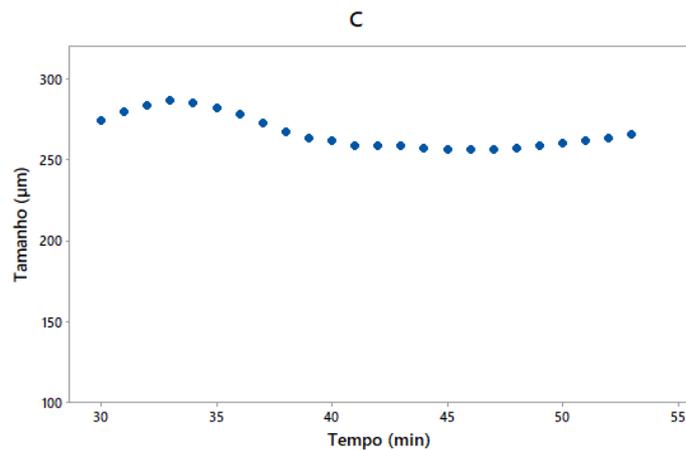
Elaboração: Próprio autor, 2021

Na Tabela 4.20 pode-se analisar a evolução do cristal partindo da semente de 274,05  $\mu\text{m}$  até 265,14  $\mu\text{m}$  por análise em Malvern. O Experimento C apresentou bons ajustes, sendo possível ajustar o tamanho médio ponderado pelo método dos momentos com 265,37  $\mu\text{m}$ , o que indica um desvio em relação ao Malvern de 0,09%, e o Coeficiente de Variação (CV), que indicou um desvio de 254,97% em relação à medição em Malvern, não sendo possível ajustá-lo. Por fim, a Figura 4.30 indica a mudança do tamanho médio ponderado ao longo do tempo.

**Tabela 4.20:  $L_{43}$  e Coeficiente de Variação (CV) para experimento C**

<b>Tempo (min)</b>	<b><math>L_{43}</math> (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	<b><math>L_{43}</math>-Malvern (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	<b>Desvio (%)</b>	<b><math>CV_{\text{Momentos}}</math></b>	<b><math>CV_{\text{Malvern}}</math></b>	<b>Desvio (%)</b>
<b>30</b>	274,05	274,05	0	2,4662	2,4662	0
<b>31</b>	279,41	-	-	3,3825	-	-
<b>32</b>	283,32	-	-	4,4270	-	-
<b>33</b>	286,58	-	-	5,2267	-	-
<b>34</b>	285,17	-	-	6,1501	-	-
<b>35</b>	281,57	-	-	6,8652	-	-
<b>36</b>	277,70	-	-	7,3424	-	-
<b>37</b>	272,46	-	-	7,6890	-	-
<b>38</b>	266,81	-	-	7,9161	-	-
<b>39</b>	263,26	-	-	8,0337	-	-
<b>40</b>	261,64	-	-	8,0906	-	-
<b>41</b>	258,80	-	-	8,1239	-	-
<b>42</b>	258,44	-	-	8,1304	-	-
<b>43</b>	258,46	-	-	8,1260	-	-
<b>44</b>	257,01	-	-	8,1115	-	-
<b>45</b>	256,47	-	-	8,0910	-	-
<b>46</b>	256,18	-	-	8,0665	-	-
<b>47</b>	256,47	-	-	8,0413	-	-
<b>48</b>	257,31	-	-	8,0171	-	-
<b>49</b>	258,41	-	-	7,9937	-	-
<b>50</b>	260,23	-	-	7,9745	-	-
<b>51</b>	261,41	-	-	7,9519	-	-
<b>52</b>	262,88	-	-	7,9314	-	-
<b>53</b>	265,37	-	-	7,9183	-	-
<b>Produto</b>	265,37	265,14	0,09	7,9183	2,2307	254,97

**Figura 4.30: Evolução do tamanho médio calculado do cristal ao longo do tempo Experimento C**



Elaboração: Próprio autor, 2021

#### d) Experimento D

O experimento D foi caracterizado a partir da DTC das sementes adicionadas em solução analisadas em Malvern. Então, os momentos dos cristais ( $\mu_0$ ,  $\mu_1$ ,  $\mu_2$ ,  $\mu_3$ ,  $\mu_4$  e  $\mu_5$ ) a cada 5 minutos são projetados (tabela 4.23) – e a cada minuto encontra-se no anexo B – e o melhor ajuste de parâmetros cinéticos minimizando a diferença entre as concentrações (calculada e medida experimentalmente) é disposto na tabela 4.21.

**Tabela 4.21: Ajuste parâmetros cinéticos experimentos D**

Parâmetros cinéticos	D
<b>kg</b>	$4,95 \cdot 10^{-6}$
<b>kn</b>	$3,52 \cdot 10^{12}$
<b>ln(kg)</b>	-12,22
<b>ln(kn)</b>	28,89
<b><math>\beta</math></b>	$8,00 \cdot 10^{-13}$
<b>g</b>	1,83
<b>n</b>	1,7

O experimento D foi caracterizado pelas análises de DTC e tamanho médio como um experimento em que o crescimento dos cristais é muito baixo e pelo surgimento de nucleação secundária. Pode-se, portanto, observar que o parâmetro  $\ln(kg)$  (igual a -12,22) e  $g$  (igual a 1,83) são da mesma ordem dos valores encontrados nos outros experimentos realizados (B e C). Em trabalho de cristalização de paracetamol isotérmico em etanol a uma temperatura de 20°C, Mitchell e colab. (2011), obtêm valores de  $g$  igual a 1,60 e  $\ln(kg)$  igual a -11,70 quando utiliza sementes na faixa de 125 a 250  $\mu\text{m}$ , e compara com Worlitschek

e Mazzotti (2004) que, por sua vez, obtêm valores de  $g$  igual a 1,9 e  $\ln(kg)$  igual a -11,70 em condições semelhantes, já convertidos para as unidades do trabalho. A síntese dos valores obtidos pelos autores é disposta na Tabela 4.22.

**Tabela 4.22: Valores de  $n$ ,  $g$ ,  $\ln(kn)$  e  $\ln(kg)$  encontrados por Worlitschek (2004), Mitchel (2011) e nos Experimentos A, B, C e D.**

	$n$	$\ln(kn)$	$g$	$\ln(kg)$	Observações
<b>Worlitschek (2004)</b>	-	-	1,90	-10,89	Isotérmico a 20°C
<b>Mitchel (2011)</b>	-	-	1,60	-11,70	Isotérmico a 20°C, sementes de 125 a 250 $\mu\text{m}$
<b>Experimento A</b>	1,73	26,14	1,60	-8,55	Adição de antisolvente, 75% etanol
<b>Experimento B</b>	1,15	25,50	2,00	-11,00	Adição de antisolvente, 60% etanol
<b>Experimento C</b>	2,05	28,32	1,70	-10,60	Adição de antisolvente, 60% etanol
<b>Experimento D</b>	1,70	28,89	1,83	-12,22	Adição de antisolvente, 60% etanol

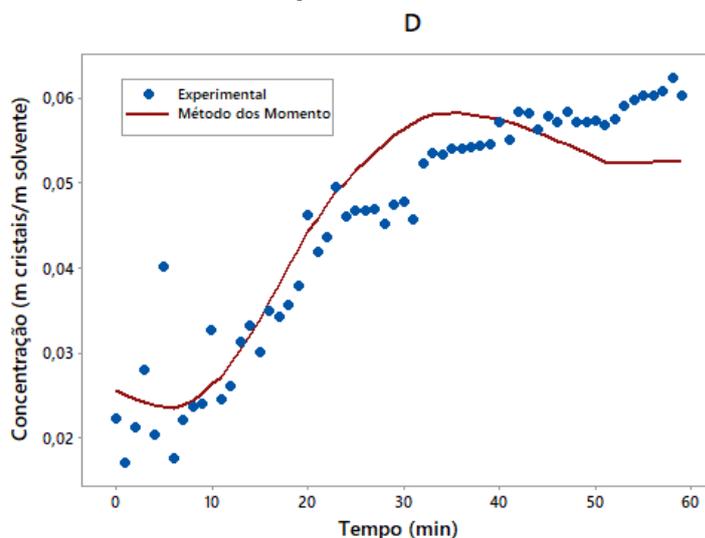
Além disso, os parâmetros referentes à nucleação  $\ln(kn)$  (igual a 28,89) e  $n$  (igual a 1,7) sinalizam nucleação ao longo do experimento, juntamente com o menor valor referente à aglomeração ( $\beta$ ) mais baixo entre os experimentos realizados. O baixo fator de aglomeração pode indicar possíveis quebras nos cristais causando uma diminuição do tamanho médio ponderado ao longo do tempo, como indicado na Figura 4.35.

**Tabela 4.23: Momentos dos cristais ( $\mu_0$ ,  $\mu_1$ ,  $\mu_2$ ,  $\mu_3$ ,  $\mu_4$  e  $\mu_5$ ) experimento D e ajuste de concentração**

Tempo (min)	Suspensão (gsuspensão/gsolvente)	$\hat{C}$ (gsuspensão/gsolvente)	$u_0$ (#/gsolvente)	$u_1$ (m/gsolvente)	$u_2$ ( $\text{m}^2$ /gsolvente)	$u_3$ ( $\text{m}^3$ /gsolvente)	$u_4$ ( $\text{m}^4$ /gsolvente)	$u_5$ ( $\text{m}^5$ /gsolvente)
<b>Semente</b>	0,0224	0,0256	2,42E+12	1,91E+05	1,72E-02	6,97E-08	1,66E-11	5,25E-15
<b>0</b>	0,0224	0,0256	2,42E+12	1,91E+05	1,72E-02	6,97E-08	1,66E-11	5,25E-15
<b>5</b>	0,0402	0,0237	8,51E+10	6,87E+04	2,03E-02	6,46E-08	1,99E-11	8,05E-15
<b>10</b>	0,0326	0,0262	2,05E+11	8,00E+04	3,94E-02	7,14E-08	1,95E-11	8,58E-15
<b>15</b>	0,0301	0,0339	2,67E+11	9,97E+04	6,20E-02	9,22E-08	2,07E-11	1,06E-14
<b>20</b>	0,0463	0,0443	2,74E+11	1,10E+05	8,11E-02	1,21E-07	2,28E-11	1,39E-14
<b>25</b>	0,0467	0,0514	2,41E+11	1,01E+05	8,55E-02	1,40E-07	2,50E-11	1,80E-14
<b>30</b>	0,0478	0,0563	2,17E+11	9,11E+04	8,47E-02	1,53E-07	2,71E-11	2,26E-14
<b>35</b>	0,0540	0,0581	1,87E+11	7,80E+04	7,88E-02	1,58E-07	2,90E-11	2,76E-14
<b>40</b>	0,0571	0,0575	1,57E+11	6,51E+04	7,06E-02	1,56E-07	3,05E-11	3,25E-14
<b>45</b>	0,0579	0,0554	1,29E+11	5,37E+04	6,24E-02	1,51E-07	3,16E-11	3,70E-14
<b>50</b>	0,0573	0,0530	1,07E+11	4,47E+04	5,53E-02	1,44E-07	3,23E-11	4,09E-14
<b>55</b>	0,0602	0,0524	9,15E+10	3,92E+04	5,13E-02	1,43E-07	3,39E-11	4,59E-14
<b>59</b>	0,0602	0,0525	8,19E+10	3,60E+04	4,91E-02	1,43E-07	3,55E-11	5,04E-14
<b>Produto</b>	0,0602	0,0572	1,03E+13	8,20E+05	7,32E-02	1,56E-07	3,87E-11	1,15E-14

A Figura 4.31 mostra o ajuste no comportamento da concentração medida experimentalmente e calculada pelo método dos momentos. De fato, os parâmetros cinéticos se ajustam bem tanto à concentração quanto à tamanho médio ponderado e CV (Tabela 4.23) e explicam bem as possibilidades levantadas de baixo crescimento e nucleação secundária.

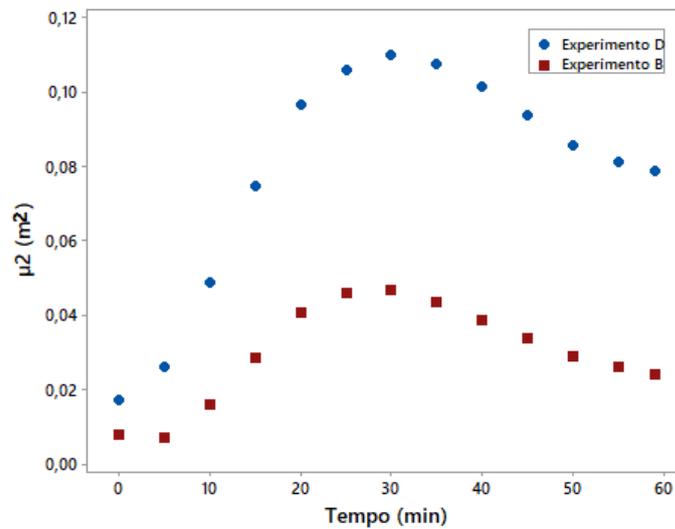
**Figura 4.31: Ajuste de concentração pelo método dos momentos dos experimentos D**



Elaboração: Próprio autor, 2021

Vale analisar que o Experimento D é alimentado com sementes maiores que o Experimento B, porém o Experimento D apresenta parâmetros referentes ao crescimento menores que o Experimento B. Nesse sentido, levanta-se a hipótese de que as áreas superficiais disponíveis para moléculas se aderirem durante o crescimento sejam responsáveis pela inibição ou facilitação do crescimento dos cristais. Ensaio com cristais que possuem menores áreas superficiais disponíveis pelas sementes estão relacionadas à inibição do crescimento. No entanto, pela análise do momento  $\mu_2$  referente à área dos cristais (Figura 4.32), observa-se que D possui maior área superficial que B em cada instante do experimento, ou seja, a maior área superficial deveria ser traduzida em um crescimento no experimento D.

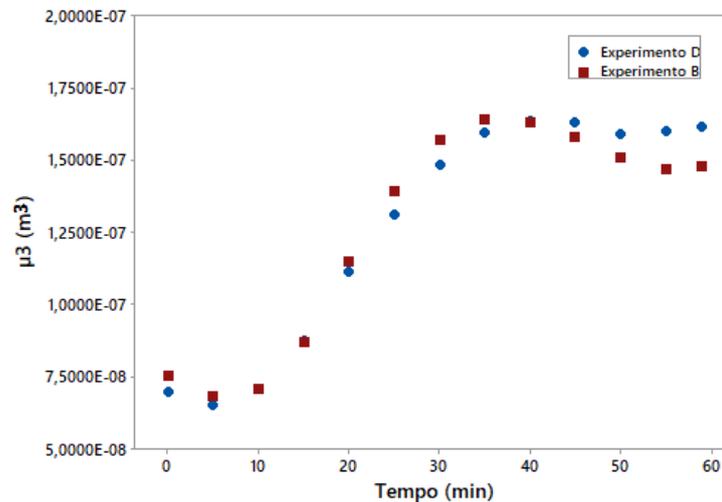
**Figura 4.32: Momento  $\mu_2$  estimados para Experimento D e Experimento B**



Elaboração: Próprio autor, 2021

Por isso, uma análise mais apurada sobre os Experimentos D e B é realizada quanto ao momento referente ao volume dos cristais ( $\mu_3$ ). Da Figura 4.33, nota-se que, em cada instante, os cristais do Experimento B e do Experimento D possuem valores muito próximos do momento  $\mu_3$ .

**Figura 4.33: Momento  $\mu_3$  estimados para Experimento D e Experimento B**

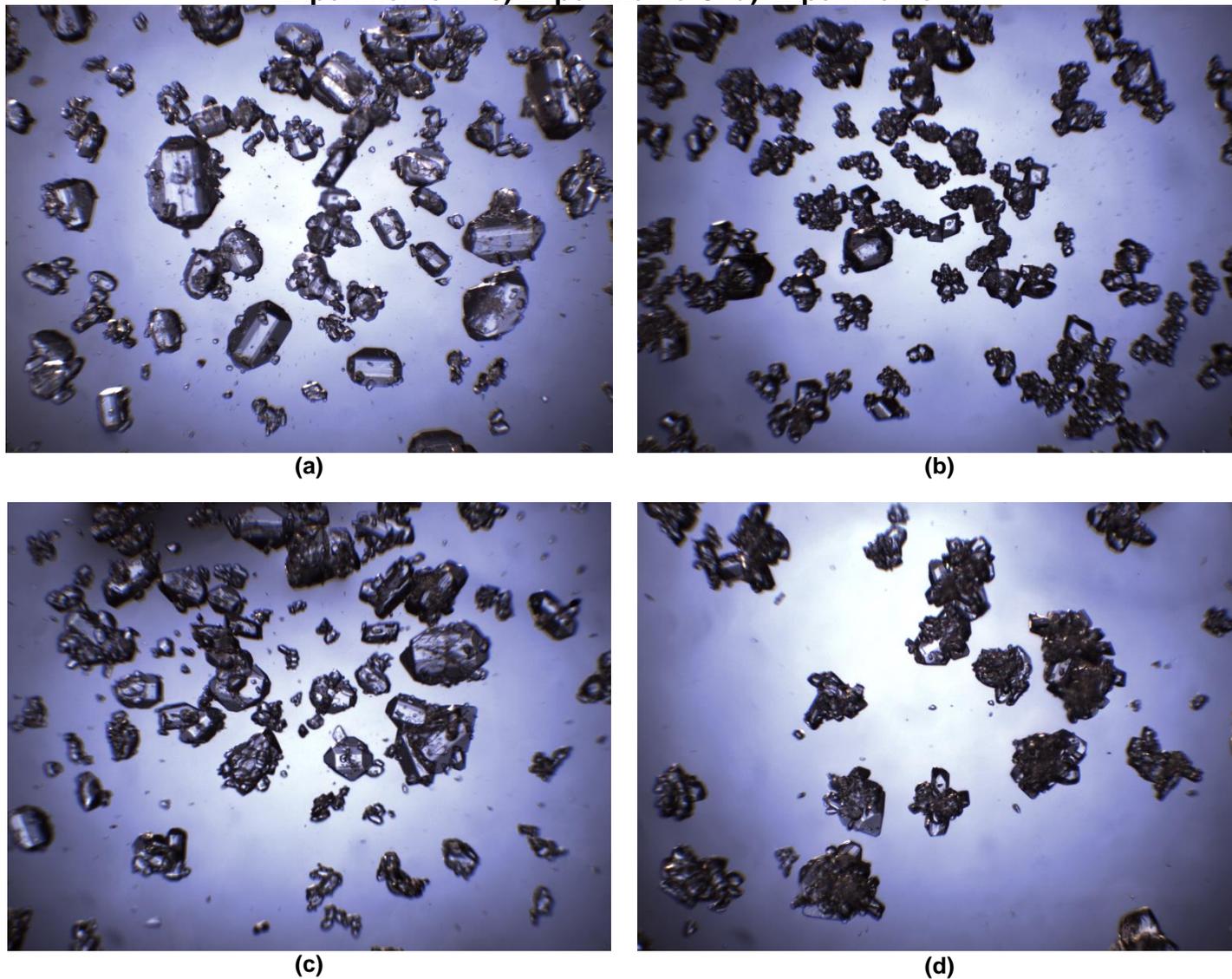


Elaboração: Próprio autor, 2021

Isso significa que, embora o experimento D possua maior área superficial, essa não está totalmente disponível para o crescimento dos cristais, já que os cristais estão mais aglomerados, o que explica o baixo crescimento no Experimento B e uma possível inibição do crescimento em D. De fato, no

experimento D, o fator de aglomeração, igual a  $8,00 \cdot 10^{-13}$ , foi importante para que ajuste dos parâmetros ocorresse. Na Figura 4.34 são dispostas as imagens em microscópio dos experimentos A, B, C e D que ilustram a discussão da importância da aglomeração nesses ensaios.

**Figura 4.34: Registro da aglomeração ocorrida a) Experimento A. b) Experimento B. c) Experimento C. d) Experimento D.**



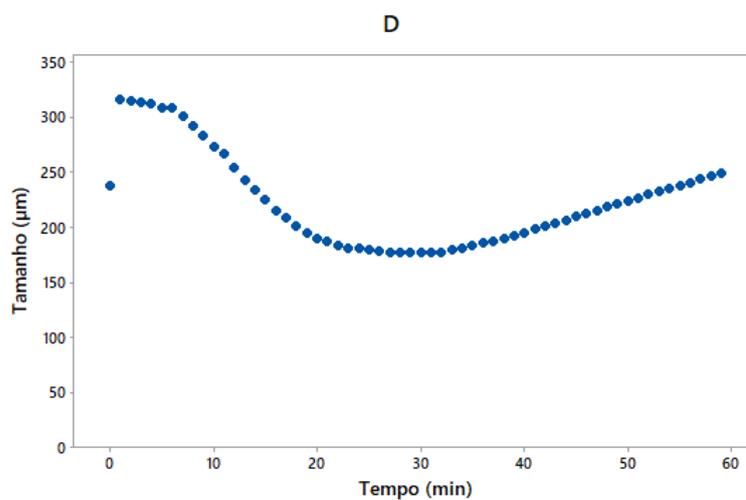
Elaboração: Próprio autor, 2021

Por fim, a evolução do cristal (Tabela 4.24) partindo da semente de 238,16  $\mu\text{m}$  até 248,82  $\mu\text{m}$  por análise em Malvern. O Experimento D se ajustou quanto o tamanho médio ponderado pelo método dos momentos com 248,64  $\mu\text{m}$ , o que indica um desvio em relação ao Malvern de 0,07%, e quanto ao Coeficiente de Variação (CV), que indicou um desvio de 14,72% em relação à medição em Malvern. Na Figura 4.35 é ilustrada a mudança do tamanho médio ponderado ao longo do tempo.

**Tabela 4.24: L<sub>43</sub> e Coeficiente de Variação (CV) para experimento D**

Tempo (min)	L <sub>43</sub> (µm)	L <sub>43</sub> -Malvern (µm)	Desvio (%)	CV <sub>Momentos</sub>	CV <sub>Malvern</sub>	Desvio (%)
<b>Semente</b>	238,16	238,16	0,00	7,6094	7,6094	0,00
<b>0</b>	238,16	-	-	7,6094	-	-
<b>5</b>	308,56	-	-	9,7855	-	-
<b>10</b>	273,51	-	-	12,2401	-	-
<b>15</b>	225,03	-	-	12,2653	-	-
<b>20</b>	189,01	-	-	11,2219	-	-
<b>25</b>	178,96	-	-	10,4134	-	-
<b>30</b>	176,69	-	-	9,8314	-	-
<b>35</b>	183,14	-	-	9,4957	-	-
<b>40</b>	194,90	-	-	9,3275	-	-
<b>45</b>	209,22	-	-	9,2486	-	-
<b>50</b>	223,80	-	-	9,2106	-	-
<b>55</b>	237,81	-	-	9,1928	-	-
<b>59</b>	248,64	-	-	9,1855	-	-
<b>Produto</b>	248,64	248,82	0,07	9,1855	10,7715	14,72

**Figura 4.35: Evolução do tamanho médio calculado do cristal ao longo do tempo Experimento D**



Elaboração: Próprio autor, 2021

## CAPÍTULO 5 - CONCLUSÃO

O uso de FBRM para o monitoramento de suspensão se mostrou uma ferramenta importante para análise de um ensaio de cristalização. Para ensaios de cristalização com paracetamol em suspensão em uma solução com água, não foi detectada perdas na eficiência do equipamento até uma concentração de 20% (massa de paracetamol/massa de solvente).

Quando os dados obtidos por FBRM são utilizados juntamente com informações sobre a morfologia da partícula (circularidade) e sobre a concentração da suspensão, é possível obter uma Rede Neural Artificial (RNA) eficiente na conversão de dados de distribuição de comprimento de corda (DCC) em distribuição de tamanho de cristais (DTC). O método soluciona problemas com relação a trabalhos de outros autores ao apresentar bom desempenho na medição da DTC em partículas com diferentes morfologias e ao obter RNAs otimizadas capazes obter distribuições de tamanhos com baixos desvios em relação à medida em Malvern em diferentes concentrações. O uso de RNAs em sinal de FBRM para obter DTC também se coloca como uma alternativa à obtenção de DTC por análise de imagens, pois solucionam o problema do monitoramento por imagens de substâncias fotossensíveis, com diferentes morfologias, imagens com sombras e aglomerados. O método, além disso, contorna o processamento de grandes quantidades de imagens ao utilizar um dado primário confiável em pequenos arquivos, demandando menor capacidade computacional para o treinamento da rede e para análise *in-line*.

Diversas RNAs - treinadas a partir de dados coletados de cristais oriundos de ensaios de cristalização aplicando diferentes metodologias (S1 a S7) - mostraram-se eficientes no monitoramento da DTC ao longo do tempo. Para determinar a RNA a ser utilizada no trabalho, foram testadas as redes com o 10, 20 e 50 neurônios de cada método de treinamento (*Levenberg-Marquardt*, *Bayesian Regularization* e *Scaled Conjugate Gradient*).

Devido ao bom desempenho em cada método de treinamento, as redes com o menor número de neurônios (10) foram testadas em dois experimentos externos à rede (T1 e T2).

Para T1, a rede *Bayesian Regularization* apontou um tamanho médio de 296,66  $\mu\text{m}$ , enquanto a rede *Levenberg-Marquardt* 297,18  $\mu\text{m}$  e a rede *Scaled Conjugate Gradient* 327,47  $\mu\text{m}$ , que representam 14,80%, 14,65% e 5,95% de

desvio, respectivamente, em relação à medição em Malvern que indicou 348,17  $\mu\text{m}$ . Já para T2, a rede *Bayesian Regularization* apontou um tamanho médio de 326,21  $\mu\text{m}$ , enquanto a rede *Levenberg-Marquardt* 223,12  $\mu\text{m}$  e a rede *Scaled Conjugate Gradient* 285,37  $\mu\text{m}$ , que representam 1,86%, 30,33% e 10,89% de desvio, respectivamente, em relação à medição em Malvern que indicou 320,26  $\mu\text{m}$ .

A rede *Levenberg-Marquardt* apresentou maiores desvios e foi prontamente descartada. A rede *Bayesian Regularization* (RNA BR) e *Scaled Conjugate Gradient* (RNA SC) tiveram comportamentos similares, mas, para o trabalho, optou-se pela utilização da rede obtida pelo treinamento da *Bayesian Regularization*, que apresentou bom desempenho, devido ao fato da técnica evitar *overtraining* e *overfitting*, além de produzir boas generalizações com banco de dados pequeno.

Os experimentos A e C (sem semente) e B e D (com semente) foram monitorados quanto ao número de contagens de cristais, velocidade média de crescimento, DTC, DCC, supersaturação e parâmetros cinéticos ao longo do tempo, o que permite fazer análises mais profundas com relação ao experimento de cristalização industrial. Tais análises foram feitas a partir de dados coletados por FBRM e analisados em uma Rede Neural Artificial.

O experimento A, realizado sem semente, a condição inicial parte de uma concentração máxima de paracetamol dissolvido em solvente água-etanol com 75% de etanol, realizado sem semente, foi possível identificar um processo de nucleação aos 55 minutos pela análise da contagem do número de partículas pelo tempo, corroborada pela identificação visual aos 48 minutos, pela distribuição do comprimento de corda e pela supersaturação ao longo do tempo. Em análise pela RNA nos instantes em que a concentração é maior que 1%, é identificado um sutil crescimento do cristal de um tamanho médio de 232,21  $\mu\text{m}$  até 282,57  $\mu\text{m}$  no instante final pela RNA BR que, ao comparado com medição em Malvern, resultou em um desvio de 0,97%. Os parâmetros cinéticos que obtiveram melhor ajustes foram constantes de crescimento ( $\ln(kg)$ ) e nucleação ( $\ln(kn)$ ), respectivamente de -8,55 e 26,14 enquanto as ordens do crescimento ( $g$ ) de 1,6 e da nucleação ( $n$ ) de 1,73, além do kernel de aglomeração ( $\beta$ ) de  $1,03 \cdot 10^{-10}$ . O CV do experimento não se ajustou, apresentando desvio de 199,06%. Também foi ajustado o tamanho médio ponderado ( $L_{43}$ ) em 248,12  $\mu\text{m}$

no instante final e 265,14  $\mu\text{m}$  pela análise do momento da distribuição do produto em Malvern, apresentando desvio de 6,42%.

No experimento B, realizado com semeadura, foi possível identificar que o número de contagens pelo FBRM diminui gradualmente até o final do experimento e, associado às análises de DCC, caracteriza uma aglomeração. A supersaturação indica que há um movimento lento ao longo de 60 minutos da solução em direção à curva de solubilidade, reduzindo a supersaturação que, somado à análise da DCC, indica que há crescimento do cristal. As análises da variação do tamanho pelo tempo, bem como a DTC foram prejudicadas pelo desajuste da RNA em experimentos com uma circularidade que varia ao longo do tempo e com distribuição de tamanhos distantes dos dados alimentados pela rede. O tamanho médio do cristal variou de 434,33  $\mu\text{m}$  até um tamanho de 373,35  $\mu\text{m}$  no registro da RNA, resultando um desvio de 89,11% com relação à análise em Malvern. Os parâmetros cinéticos que obtiveram melhor ajustes foram constantes de crescimento ( $\ln(kg)$ ) e nucleação ( $\ln(kn)$ ), respectivamente de -11,00 e 25,50, enquanto as ordens do crescimento ( $g$ ) de 2 e da nucleação ( $n$ ) de 1,15, além do kernel de aglomeração ( $\beta$ ) de  $5,11 \cdot 10^{-12}$ . O CV do experimento apresentou desvio de 66,33%. Também foi constatado um crescimento do tamanho médio ponderado ( $L_{43}$ ) de 141,42  $\mu\text{m}$  no início obtido pela distribuição em Malvern da semente e no final de 183,45  $\mu\text{m}$  do produto. A partir do método dos momentos partindo dos momentos da semente, foi obtido 205,96  $\mu\text{m}$  e desvio de 12,27% em relação a distribuição do Malvern.

No experimento C, realizado sem semeadura, a condição inicial parte de uma concentração máxima de paracetamol dissolvido em solvente água-etanol com 60% de etanol. Nesse experimento, o número de contagens de cristais começa a crescer a partir dos 25 minutos, indicando nucleação, e se estabiliza após 40 minutos. A partir da análise da DTC pela RNA BR, não foi possível detectar crescimento dos cristais, que parte de um tamanho médio de 310,92  $\mu\text{m}$  até 295,86  $\mu\text{m}$ , indicando um desvio de 0,28% de desvio em relação ao Malvern (294,86  $\mu\text{m}$ ). A análise do dado primário (FBRM) juntamente com a análise da RNA indicam que o crescimento não ocorre ou é muito baixo, sendo a nucleação predominante no experimento. Os parâmetros cinéticos que obtiveram melhor ajustes foram constantes de crescimento ( $\ln(kg)$ ) e nucleação ( $\ln(kn)$ ), respectivamente de -10,60 e 28,32, enquanto as ordens do crescimento ( $g$ ) de

1,7 e da nucleação ( $n$ ) de 2,05, além do kernel de aglomeração ( $\beta$ ) de  $8,00 \cdot 10^{-12}$ . O CV apresentou desvio de 254,97% enquanto o tamanho médio ponderado (L43) variou de 274,05  $\mu\text{m}$  a 265,37  $\mu\text{m}$ , indicando desvio de 0,09% em relação ao Malvern (265,14  $\mu\text{m}$ ) no instante final. Os parâmetros cinéticos encontrados para o Experimento C relativos à nucleação ( $k_n$  e  $n$ ) foram maiores que no experimento A, sendo essas diferenças atribuídas à zona metaestável. Em C, a solubilidade em um solvente à 60% de etanol é maior que a solubilidade à 75% de etanol.

No experimento D, realizado com semeadura, parte de sementes com tamanhos maiores que as sementes utilizadas no experimento B. Essas novas sementes são utilizadas pelo fato de as características das sementes utilizadas no experimento B estarem fora das condições alimentadas no treinamento da rede, levando a leituras com grandes desvios pela rede neural. Portanto, no experimento D, o número de contagens é estável próximo a 1000 contagens até os 13 minutos e cresce gradualmente até os 40 minutos, quando a leitura se estabiliza. Esse comportamento indica surgimento de novos cristais em uma nucleação secundária, que pode ser observado por análise em FBRM. No entanto, não é registrado crescimento dos cristais ao longo do tempo pela análise da RNA e FBRM, embora a leitura em Malvern tenha apresentado uma mudança no perfil da DTC. O tamanho médio inicial das sementes medido em Malvern parte de 256,28  $\mu\text{m}$ , enquanto a RNA registrou 281,78  $\mu\text{m}$ , indicando com desvio de 9,95% entre elas. O tamanho médio final medido no Malvern é de 267,75  $\mu\text{m}$  e a RNA registrou 274,32  $\mu\text{m}$ , indicando desvio de 2,45% entre essas medidas. Os parâmetros cinéticos que obtiveram melhor ajustes foram constantes de crescimento ( $\ln(k_g)$ ) e nucleação ( $\ln(k_n)$ ), respectivamente de -12,22 e 28,89, enquanto as ordens do crescimento ( $g$ ) de 1,83 e da nucleação ( $n$ ) de 1,7, além do kernel de aglomeração ( $\beta$ ) de  $8,00 \cdot 10^{-13}$ . O coeficiente de variação apresentou desvio de 14,72% e o tamanho médio ponderado partiu de 238,16  $\mu\text{m}$  até, no instante final, de 248,64  $\mu\text{m}$ . O tamanho médio ponderado calculado para a medida em Malvern, foi de 248,82  $\mu\text{m}$ , indicando um desvio de 0,07% em relação a análise da RNA.

Por fim, os cálculos de parâmetros cinéticos permitem comparação com outros métodos descritos na literatura e abrem possibilidades para inferências sobre o processo de cristalização. No Experimento B, era esperado que

houvesse crescimento de cristais devido a maior área superficial das sementes. No entanto, o crescimento é semelhante ao experimento D, que, a partir da análise do segundo ( $\mu_2$ ) e terceiro ( $\mu_3$ ) momento, pode-se inferir que tal área não é disponível para o crescimento devido à aglomeração.

A metodologia apresentada neste trabalho mostra-se eficiente na conversão de DCC em DTC, que, por sua vez, pode ser utilizada na estimativa de parâmetros cinéticos. A possibilidade de calcular parâmetros cinéticos de forma direta a partir da DTC fornecida pela rede no instante da nucleação, abre caminho também para o cálculo dos parâmetros cinéticos a partir da DTC em cada instante para fins de comparação, o que será tema de investigações futuras. Além disso, as diferenças nas condições de realização dos Experimentos A e C (que levam a parâmetros referentes ao crescimento diferentes) e as semelhanças nas condições iniciais dos experimentos B, C e D (que levam a parâmetros cinéticos muito semelhantes) sugerem que os parâmetros cinéticos para a cristalização do paracetamol no sistema analisado são função da composição do solvente composto por etanol e água. A dependência da composição pelos parâmetros cinéticos também é sugerida como tema de investigações futuras.

Por fim, a metodologia desenvolvida neste trabalho possibilita a automatização do monitoramento do processo de produção ao ampliar o uso do FBRM para a obtenção da distribuição do tamanho de cristais. Além disso, abre caminho para que parâmetros do processo sejam ajustados em tempo real de forma a atingir a qualidade do produto final exigidas por agências reguladoras.

## BIBLIOGRAFIA

ACTTR. **ACTTR - FAQ Particle Size Analyzer**. Disponível em: <<https://www.acttr.com/en/en-faq/en-faq-particle-size-analyzer/411-en-faq-particle-span-meaning.html>>. Acesso em: 23 dez 2021.

ADMINISTRATION, Food and Drug. **Guidance for Industry, PAT-A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing and Quality Assurance**. 2004. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070305.pdf>>.

ASSIS, Gabriel Pereira e colab. **Solid-liquid equilibrium of paracetamol in water-ethanol and water-propylene glycol mixtures**. *Journal of Molecular Liquids*, v. 323, p. 114617, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.114617>>.

BALCAEN, Mathieu e colab. **Effect of dilution on particle size analysis of w/o emulsions by dynamic light scattering**. *Journal of Dispersion Science and Technology*, v. 42, n. 6, p. 869–879, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/01932691.2020.1712216>>.

BARRETT, Paul e colab. **A review of the use of process analytical technology for the understanding and optimization of production batch crystallization processes**. *Organic Process Research and Development*, v. 9, n. 3, p. 348–355, 2005.

BERNARDO, André. **Determinação da cinética de cristalização em diferentes escalas visando o projeto de cristalizador em batelada utilizando o sistema monopentaeritritol-água como modelo**. p. 187, 2007.

BERNARDO, André. **Determinação da cinética de cristalização em diferentes escalas visando o projeto de cristalizador em batelada utilizando o sistema monopentaeritritol-água como modelo**. p. 187, 2007 apud SECKLER, M M. **Calcium phosphate precipitation in a fluidized bed**. PhD thesis. Technische Univ. Delft (Netherlands). Lab. for Process Equipment, 2001.

BLANCO, Marcelo e PEGUERO, Anna. **An expeditious method for determining particle size distribution by near infrared spectroscopy: Comparison of PLS2 and ANN models**. *Talanta*, v. 77, n. 2, p. 647–651, 2008.

BURDEN, Frank e WINKLER, Dave. **Bayesian regularization of neural networks**. *Methods in Molecular Biology*, v. 458, p. 25–44, 2008.

CLARK, N. N. e TURTON, R. **Chord length distributions related to bubble size distributions in multiphase flows**. *American Institute of Chemical Engineers, Workshop*, v. 14, n. 4, p. 413–424, 1988.

CRESTANI, C. E. e colab. **An artificial neural network model applied to convert sucrose chord length distributions into particle size distributions**. *Powder Technology*, v. 384, p. 186–194, 2021.

CRESTANI, Carlos Eduardo. **Cristalização da Sacarose : Estudos Experimentais , Modelagem Matemática e Influência de Impurezas Cristalização da Sacarose : Estudos Experimentais , Modelagem Matemática e Influência de Impurezas**. 2016. Disponível em: <<https://repositorio.ufscar.br/bitstream/handle/ufscar/7864/TeseCEC.pdf?sequence=1&isAlloved=yabnt>>.

DANIELSSON, Per-Erik. **A New Shape Factor**. *Computer Graphics and Image Processing*, v. 7, 1978.

GAVEZZOTTI, A. e FILIPPINI, G. **Polymorphic Forms of Organic Crystals at Room Conditions:**

**Thermodynamic and Structural Implications.** Journal of the American Chemical Society, v. 117, n. 49, p. 12299–12305, 1995.

GIULIETTI, Marco e colab. **In-line monitoring of crystallization processes using a laser reflection sensor and a neural network model.** Chemical Engineering and Technology, v. 26, n. 3, p. 267–272, 2003.

GIULIETTI, Marco e BERNARDO, Andr. **Crystallization by Antisolvent Addition and Cooling.** Crystallization - Science and Technology, 2012.

GRANBERG, Roger A. e BLOCH, Dan G. e RASMUSON, Åke C. **Crystallization of paracetamol in acetone-water mixtures.** Journal of Crystal Growth, v. 198–199, n. pt 2, p. 1287–1293, 1999.

GUARDANI, R. e NASCIMENTO, C. A.O. e ONIMARU, R. S. **Use of neural networks in the analysis of particle size distribution by laser diffraction: Tests with different particle systems.** Powder Technology, v. 126, n. 1, p. 42–50, 2002.

HAER, Manjit e colab. **PAT solutions to monitor adsorption of Tetanus Toxoid with aluminum adjuvants.** Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, v. 198, p. 114013, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114013>>.

HAYKIN, Simon. **Redes Neurais: Princípios e Prática.** 2ªed ed. Porto Alegre: Bookman, 2001.

HUKKANEN, Eric J. e BRAATZ, Richard D. **Measurement of particle size distribution in suspension polymerization using in situ laser backscattering.** Sensors and Actuators, B: Chemical, v. 96, n. 1–2, p. 451–459, 2003.

IRIZARRY, Roberto e colab. **Data-driven model and model paradigm to predict 1D and 2D particle size distribution from measured chord-length distribution.** Chemical Engineering Science, v. 164, p. 202–218, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ces.2017.01.042>>.

JALAVA, Juho Pertti e colab. **Determination of particle and crystal size distribution from turbidity spectrum of TiO2 pigments by means of T-matrix.** Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer, v. 60, n. 3, p. 399–409, 1998.

KARSOLIYA, Saurabh. **Approximating Number of Hidden layer neurons in Multiple Hidden Layer BPNN Architecture.** International Journal of Engineering Trends and Technology, v. 3, n. 6, p. 714–717, 2012.

KAYRI, Murat. **Predictive abilities of Bayesian regularization and levenberg-marquardt algorithms in artificial neural networks: A comparative empirical study on social data.** Mathematical and Computational Applications, v. 21, n. 2, 2016.

KELLERER, A. M. **Chord-length distributions and related quantities for spheroids.** Radiation Research, v. 98, n. 3, p. 425–437, 1984.

KHADSE, Chetan B. e CHAUDHARI, Madhuri A. e BORGHATE, Vijay B. **Conjugate gradient back-propagation based artificial neural network for real time power quality assessment.** International Journal of Electrical Power and Energy Systems, v. 82, p. 197–206, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijepes.2016.03.020>>.

KUMARA, G H A Janaka J e HAYANO, Kimitoshi e OGIWARA, Keita. **Image Analysis Techniques on Evaluation of Particle Size Distribution of Gravel.** International Journal of GEOMATE, 2012.

LÁZARO, Elena e ARMERO, Carmen e ALVARES, Danilo. **Bayesian regularization for flexible baseline hazard functions in Cox survival models.** Biometrical Journal, v. 63, n. 1, p. 7–26, 2021.

- LEYSENS, Tom e BAUDRY, Carine e HERNANDEZ, Maria Luisa Escudero. **Optimization of a crystallization by online FBRM analysis of needle-shaped crystals**. *Organic Process Research and Development*, v. 15, n. 2, p. 413–426, 2011.
- LI, Huayu e colab. **Application of an empirical FBRM model to estimate crystal size distributions in batch crystallization**. *Crystal Growth and Design*, v. 14, n. 2, p. 607–616, 2014.
- LI, Long e colab. **A modified conjugate gradient-based Elman neural network**. *Cognitive Systems Research*, v. 68, p. 62–72, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cogsys.2021.02.001>>.
- LI, M. e WILKINSON, D. e PATCHIGOLLA, K. **Comparison of particle size distributions measured using different techniques**. *Particulate Science and Technology*, v. 23, n. 3, p. 265–284, 2005.
- LIN, C. L. e MILLER, J. D. **3D characterization and analysis of particle shape using X-ray microtomography (XMT)**. *Powder Technology*, v. 154, n. 1, p. 61–69, 2005.
- LOPEZ-EXPOSITO, Patricio e NEGRO, Carlos e BLANCO, Angeles. **Direct estimation of microalgal flocs fractal dimension through laser reflectance and machine learning**. *Algal Research*, v. 37, n. December 2018, p. 240–247, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.algal.2018.12.007>>.
- LYU, Tae Seong e colab. **The characterization of exosomes from fibrosarcoma cell and the useful usage of Dynamic Light Scattering (DLS) for their evaluation**. *PLoS ONE*, v. 16, n. 1 1, p. 1–14, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0231994>>.
- MINTOVA, S. e VALTCHEV, V. **Effect of the silica source on the formation of nanosized silicalite-1: An in situ dynamic light scattering study**. *Microporous and Mesoporous Materials*, v. 55, n. 2, p. 171–179, 2002.
- MITCHELL, Niall A. e ÓCIARDHÁ, Clifford T. e FRAWLEY, Patrick J. **Estimation of the growth kinetics for the cooling crystallisation of paracetamol and ethanol solutions**. *Journal of Crystal Growth*, v. 328, n. 1, p. 39–49, 2011.
- MORA, C. F. e KWAN, A.K.H. e CHAN, H.C. **Particle size distribution analysis of coarse aggregate using digital image processing**. *Cement and Concrete Research*, v. 28, 1998.
- MOUGIN, Patricia e WILKINSON, Derek e ROBERTS, Kevin J. **In Situ Measurement of Particle Size during the Crystallization of L-Glutamic Acid under Two Polymorphic Forms: Influence of Crystal Habit on Ultrasonic Attenuation Measurements**. *Crystal Growth and Design*, v. 2, n. 3, p. 227–234, 2002.
- MYERSON, Allan S e colab. **Handbook of Industrial Crystallization**. [S.l.: s.n.], 2019.
- NASCIMENTO, C. A.O. e GUARDANI, R. e GIULIETTI, M. **Use of neural networks in the analysis of particle size distributions by laser diffraction**. *Powder Technology*, v. 90, n. 1, p. 89–94, 1997.
- NIELSEN, Arne E. **Nucleation and Growth of Crystals at High Supersaturation**. *Kristall und Technik*, v. 4, n. 1, p. 17–38, 1969.
- NOBBMANN, Ulf. **Material Talks Blog**. Disponível em: <[85](https://www.materials-talks.com/d90-d50-d10-and-span-for-dls/#:~:text=The span of a volume,apart%2C normalized with the midpoint.></a>>. Acesso em: 23 dez 2021.</p>
<p>O'NEIL, Andrew J. e JEE, Roger D. e MOFFAT, Anthony C. <b>Measurement of the percentage volume particle size distribution of powdered microcrystalline cellulose using reflectance near-infrared spectroscopy</b>. <i>Analyst</i>, v. 128, n. 11, p. 1326–1330, 2003.</p>
</div>
<div data-bbox=)

- RANDOLPH, Alan D e LARSON, Maurice A. **Theory of Particulate Processes: Analysis and Techniques of Continuous Crystallisation**. 1971.
- RICHTER, Steven M. e colab. **Particle sizing using frequency domain photon migration**. Particle and Particle Systems Characterization, v. 15, n. 1, p. 9–15, 1998.
- SCHEFFOLD, Frank. **Particle sizing with diffusing wave spectroscopy**. Journal of Dispersion Science and Technology, v. 23, n. 5, p. 591–599, 2002.
- SEGRÈ, P. N. e colab. **Two-colour dynamic light scattering**. Journal of Modern Optics, v. 42, n. 9, p. 1929–1952, 1995.
- SIMMONS, M. J.H. e LANGSTON, P. A. e BURBIDGE, A. S. **Particle and droplet size analysis from chord distributions**. Powder Technology, v. 102, n. 1, p. 75–83, 1999.
- SÖHNEL, Otakar e colab. **Crystallization and Agglomeration Kinetics in the Batch Precipitation of Strontium Molybdate**. Industrial and Engineering Chemistry Research, v. 27, n. 9, p. 1721–1728, 1988.
- SPELT, Peter D.M. e colab. **Determination of particle size distributions from acoustic wave propagation measurements**. Physics of Fluids, v. 11, n. 5, p. 1065–1080, 1999.
- STOJANOVIĆ, Zoran e MARKOVIĆ, Smilja e USKOKOVIĆ, Dragan. **Determination of Particle Size Distributions by Laser Diffraction**. Technics – New Materials (Special Edition). [S.l.: s.n.], 2017
- TADAYYON, Abdolsamad e ROHANI, Sohrab. **Determination of Particle Size Distribution by Par-Tec® 100: Modeling and Experimental Results**. Particle and Particle Systems Characterization, v. 15, n. 3, p. 127–135, 1998.
- TAN, Chan Yuan e HUANG, Yao Xiong. **Dependence of Refractive Index on Concentration and Temperature in Electrolyte Solution, Polar Solution, Nonpolar Solution, and Protein Solution**. Journal of Chemical and Engineering Data, v. 60, n. 10, p. 2827–2833, 2015.
- TETKO, Igor V. e LIVINGSTONE, David J. e LUIK, Alexander I. **Neural Network Studies. 1. Comparison of Overfitting and Overtraining**. Journal of Chemical Information and Computer Sciences, v. 35, n. 5, p. 826–833, 1995.
- TORRANCE, S. E. e SUN, Z. e SEVICK-MURACA, E. M. **Impact of excipient particle size on measurement of active pharmaceutical ingredient absorbance in mixtures using frequency domain photon migration**. Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 93, n. 7, p. 1879–1889, 2004.
- TRAMPUŽ, Marko e TESLIĆ, Dušan e LIKOZAR, Blaž. **Process analytical technology-based (PAT) model simulations of a combined cooling, seeded and antisolvent crystallization of an active pharmaceutical ingredient (API)**. Powder Technology, v. 366, p. 873–890, 2020.
- VO, Anh e colab. **Analyzing ophthalmic suspension particle size distributions using laser diffraction: Placebo background subtraction method**. International Journal of Pharmaceutics, v. 598, n. January, p. 120401, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120401>>.
- WORLITSCHKEK, Jörg. **Monitoring, modeling and optimization of batch cooling crystallization**. PhD Thesis, ETH Zürich, p. 228, 2003. Disponível em: <<https://www.research-collection.ethz.ch/handle/20.500.11850/148071>>.
- WORLITSCHKEK, Jörg e MAZZOTTI, Marco. **Model-based optimization of particle size distribution in batch-cooling crystallization of paracetamol**. Crystal Growth and Design, v. 4, n. 5, p. 891–903, 2004.

YANG, Bo e colab. **Parameter extraction of PEMFC via Bayesian regularization neural network based meta-heuristic algorithms.** Energy, v. 228, p. 120592, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.energy.2021.120592>>.

YU, Lawrence X. e colab. **Applications of process analytical technology to crystallization processes.** Advanced Drug Delivery Reviews, v. 56, n. 3, p. 349–369, 2004.

ZHANG, Wenchang e colab. **Microfluidic multiple cross-correlated Coulter counter for improved particle size analysis.** Sensors and Actuators, B: Chemical, v. 296, n. January, p. 126615, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.snb.2019.05.092>>.

ZHAO, Xiaowen e colab. **Application of a Semiautomated Crystallizer to Study Oiling-Out and Agglomeration Events - A Case Study in Industrial Crystallization Optimization.** Organic Process Research and Development, v. 25, n. 3, p. 564–575, 2021.

ZOLLARS, Richard L. **Turbidimetric method for determination of latex particle size distribution.** Journal of Dispersion Science and Technology, v. 2, n. 2–3, p. 331–344, 1981.

## ANEXO A

**Tabela 1: Momentos dos cristais ( $\mu_0, \mu_1, \mu_2, \mu_3, \mu_4$  e  $\mu_5$ ) experimento B e ajuste de concentração**

Tempo (min)	Suspensão (gsuspensao/gsolvente)	$\hat{c}$ (gsuspensao/gsolvente)	u0 (#/gsolvente)	u1 (m/gsolvente)	u2 (m <sup>2</sup> /gsolvente)	u3 (m <sup>3</sup> /gsolvente)	u4 (m <sup>4</sup> /gsolvente)	u5 (m <sup>5</sup> /gsolvente)
<b>Semente</b>	0,0118	0,0124	3,27E+11	3,95E+04	8,12E-03	7,54E-08	1,07E-11	2,35E-15
<b>0</b>	0,0118	0,0124	3,27E+11	3,95E+04	8,12E-03	7,54E-08	1,07E-11	2,35E-15
<b>1</b>	0,0018	0,0124	4,57E+10	1,66E+04	5,67E-03	7,34E-08	1,33E-11	3,59E-15
<b>2</b>	0,0061	0,0124	4,10E+10	1,55E+04	5,71E-03	7,17E-08	1,35E-11	3,77E-15
<b>3</b>	0,0114	0,0124	3,81E+10	1,50E+04	5,98E-03	7,02E-08	1,37E-11	3,94E-15
<b>4</b>	0,0115	0,0125	3,63E+10	1,47E+04	6,40E-03	6,89E-08	1,38E-11	4,10E-15
<b>5</b>	0,0103	0,0126	3,56E+10	1,50E+04	7,13E-03	6,80E-08	1,39E-11	4,26E-15
<b>6</b>	0,0109	0,0128	3,57E+10	1,57E+04	8,26E-03	6,74E-08	1,40E-11	4,42E-15
<b>7</b>	0,0110	0,0130	3,63E+10	1,68E+04	9,73E-03	6,74E-08	1,41E-11	4,59E-15
<b>8</b>	0,0134	0,0134	3,72E+10	1,82E+04	1,16E-02	6,79E-08	1,42E-11	4,78E-15
<b>9</b>	0,0153	0,0139	3,81E+10	1,96E+04	1,37E-02	6,90E-08	1,44E-11	4,98E-15
<b>10</b>	0,0217	0,0145	3,90E+10	2,12E+04	1,60E-02	7,07E-08	1,46E-11	5,20E-15
<b>11</b>	0,0195	0,0152	3,94E+10	2,23E+04	1,80E-02	7,25E-08	1,48E-11	5,45E-15
<b>12</b>	0,0204	0,0161	4,00E+10	2,37E+04	2,06E-02	7,53E-08	1,50E-11	5,70E-15
<b>13</b>	0,0214	0,0172	4,07E+10	2,51E+04	2,33E-02	7,88E-08	1,52E-11	5,98E-15
<b>14</b>	0,0260	0,0184	4,12E+10	2,65E+04	2,62E-02	8,29E-08	1,55E-11	6,29E-15
<b>15</b>	0,0216	0,0197	4,13E+10	2,74E+04	2,86E-02	8,71E-08	1,57E-11	6,61E-15
<b>16</b>	0,0279	0,0213	4,19E+10	2,87E+04	3,18E-02	9,27E-08	1,60E-11	6,96E-15
<b>17</b>	0,0286	0,0229	4,18E+10	2,94E+04	3,42E-02	9,78E-08	1,63E-11	7,33E-15
<b>18</b>	0,0267	0,0246	4,17E+10	3,00E+04	3,65E-02	1,03E-07	1,66E-11	7,72E-15
<b>19</b>	0,0324	0,0266	4,18E+10	3,07E+04	3,90E-02	1,10E-07	1,69E-11	8,14E-15
<b>20</b>	0,0320	0,0283	4,13E+10	3,08E+04	4,08E-02	1,15E-07	1,73E-11	8,58E-15
<b>21</b>	0,0358	0,0302	4,10E+10	3,09E+04	4,25E-02	1,21E-07	1,76E-11	9,04E-15
<b>22</b>	0,0356	0,0319	4,04E+10	3,07E+04	4,36E-02	1,25E-07	1,80E-11	9,52E-15

## ANEXO A

Tempo (min)	Suspensão (gsuspensao/gsolvente)	$\hat{C}$ (gsuspensao/gsolvente)	u0 (#/gsolvente)	u1 (m/gsolvente)	u2 (m <sup>2</sup> /gsolvente)	u3 (m <sup>3</sup> /gsolvente)	u4 (m <sup>4</sup> /gsolvente)	u5 (m <sup>5</sup> /gsolvente)
23	0,0362	0,0337	3,99E+10	3,04E+04	4,47E-02	1,30E-07	1,83E-11	1,00E-14
24	0,0368	0,0355	3,94E+10	3,01E+04	4,55E-02	1,35E-07	1,86E-11	1,05E-14
25	0,0375	0,0372	3,90E+10	2,97E+04	4,62E-02	1,39E-07	1,90E-11	1,11E-14
26	0,0376	0,0389	3,84E+10	2,92E+04	4,66E-02	1,43E-07	1,93E-11	1,16E-14
27	0,0378	0,0406	3,80E+10	2,88E+04	4,70E-02	1,47E-07	1,97E-11	1,22E-14
28	0,0394	0,0422	3,75E+10	2,82E+04	4,72E-02	1,51E-07	2,01E-11	1,28E-14
29	0,0404	0,0437	3,69E+10	2,76E+04	4,71E-02	1,54E-07	2,04E-11	1,35E-14
30	0,0426	0,0451	3,63E+10	2,69E+04	4,68E-02	1,57E-07	2,08E-11	1,41E-14
31	0,0406	0,0463	3,56E+10	2,61E+04	4,63E-02	1,59E-07	2,11E-11	1,48E-14
32	0,0411	0,0476	3,50E+10	2,54E+04	4,59E-02	1,61E-07	2,15E-11	1,55E-14
33	0,0460	0,0487	3,45E+10	2,47E+04	4,54E-02	1,63E-07	2,18E-11	1,62E-14
34	0,0441	0,0496	3,36E+10	2,38E+04	4,45E-02	1,63E-07	2,22E-11	1,69E-14
35	0,0460	0,0505	3,29E+10	2,30E+04	4,37E-02	1,64E-07	2,25E-11	1,76E-14
36	0,0449	0,0512	3,21E+10	2,22E+04	4,27E-02	1,64E-07	2,28E-11	1,84E-14
37	0,0456	0,0520	3,14E+10	2,14E+04	4,19E-02	1,64E-07	2,32E-11	1,91E-14
38	0,0476	0,0526	3,08E+10	2,06E+04	4,09E-02	1,64E-07	2,35E-11	1,99E-14
39	0,0473	0,0532	3,00E+10	1,98E+04	3,99E-02	1,64E-07	2,38E-11	2,07E-14
40	0,0499	0,0537	2,92E+10	1,90E+04	3,89E-02	1,63E-07	2,41E-11	2,14E-14
41	0,0467	0,0540	2,83E+10	1,82E+04	3,78E-02	1,62E-07	2,44E-11	2,22E-14
42	0,0494	0,0544	2,78E+10	1,75E+04	3,68E-02	1,62E-07	2,47E-11	2,30E-14
43	0,0499	0,0547	2,70E+10	1,68E+04	3,58E-02	1,61E-07	2,50E-11	2,38E-14
44	0,0515	0,0550	2,62E+10	1,61E+04	3,48E-02	1,59E-07	2,52E-11	2,46E-14
45	0,0508	0,0552	2,54E+10	1,54E+04	3,38E-02	1,58E-07	2,55E-11	2,54E-14
46	0,0536	0,0553	2,46E+10	1,47E+04	3,28E-02	1,57E-07	2,57E-11	2,62E-14
47	0,0519	0,0554	2,37E+10	1,41E+04	3,18E-02	1,55E-07	2,60E-11	2,70E-14

## ANEXO A

Tempo (min)	Suspensão (gsuspensao/gsolvente)	$\hat{C}$ (gsuspensao/gsolvente)	u0 (#/gsolvente)	u1 (m/gsolvente)	u2 (m <sup>2</sup> /gsolvente)	u3 (m <sup>3</sup> /gsolvente)	u4 (m <sup>4</sup> /gsolvente)	u5 (m <sup>5</sup> /gsolvente)
48	0,0519	0,0555	2,29E+10	1,35E+04	3,09E-02	1,54E-07	2,62E-11	2,78E-14
49	0,0503	0,0556	2,22E+10	1,29E+04	3,01E-02	1,52E-07	2,64E-11	2,85E-14
50	0,0527	0,0557	2,16E+10	1,24E+04	2,92E-02	1,51E-07	2,66E-11	2,93E-14
51	0,0495	0,0558	2,09E+10	1,19E+04	2,84E-02	1,49E-07	2,68E-11	3,00E-14
52	0,0505	0,0559	2,04E+10	1,14E+04	2,77E-02	1,48E-07	2,70E-11	3,08E-14
53	0,0505	0,0562	1,99E+10	1,11E+04	2,71E-02	1,47E-07	2,73E-11	3,17E-14
54	0,0538	0,0569	1,96E+10	1,08E+04	2,67E-02	1,47E-07	2,77E-11	3,27E-14
55	0,0549	0,0575	1,90E+10	1,04E+04	2,63E-02	1,47E-07	2,82E-11	3,38E-14
56	0,0549	0,0582	1,85E+10	1,01E+04	2,59E-02	1,48E-07	2,87E-11	3,49E-14
57	0,0576	0,0588	1,80E+10	9,85E+03	2,55E-02	1,48E-07	2,91E-11	3,60E-14
58	0,0549	0,0594	1,74E+10	9,56E+03	2,51E-02	1,48E-07	2,96E-11	3,71E-14
59	0,0549	0,0600	1,70E+10	9,31E+03	2,47E-02	1,48E-07	3,00E-11	3,82E-14
60	0,0543	0,0606	1,66E+10	9,07E+03	2,44E-02	1,48E-07	3,04E-11	3,93E-14
<b>Produto</b>	0,0543	0,0533	2,22E+11	3,82E+04	9,16E-03	1,30E-07	2,38E-11	5,33E-15

## ANEXO A

**Tabela 2: L<sub>43</sub> e Coeficiente de Variação (CV) para experimento B**

<b>Tempo (min)</b>	<b>L<sub>43</sub>-Momentos (µm)</b>	<b>L<sub>43</sub>-Malvern (µm)</b>	<b>Desvio (%)</b>	<b>CV<sub>Momentos</sub></b>	<b>CV<sub>Malvern</sub></b>	<b>Desvio (%)</b>
<b>Semente</b>	141,42	141,42	0,00	3,7726	3,7726	0,00
<b>0</b>	141,42	-	-	3,7726	-	-
<b>1</b>	181,80	-	-	3,6102	-	-
<b>2</b>	188,55	-	-	3,7442	-	-
<b>3</b>	194,45	-	-	3,9455	-	-
<b>4</b>	199,72	-	-	4,1872	-	-
<b>5</b>	204,07	-	-	4,5172	-	-
<b>6</b>	207,24	-	-	4,9380	-	-
<b>7</b>	209,19	-	-	5,4030	-	-
<b>8</b>	209,56	-	-	5,8935	-	-
<b>9</b>	208,58	-	-	6,3479	-	-
<b>10</b>	206,16	-	-	6,7512	-	-
<b>11</b>	203,69	-	-	7,0481	-	-
<b>12</b>	199,02	-	-	7,3091	-	-
<b>13</b>	193,19	-	-	7,4957	-	-
<b>14</b>	186,54	-	-	7,6062	-	-
<b>15</b>	180,73	-	-	7,6438	-	-
<b>16</b>	172,77	-	-	7,6266	-	-
<b>17</b>	166,81	-	-	7,5667	-	-
<b>18</b>	161,01	-	-	7,4760	-	-
<b>19</b>	154,64	-	-	7,3539	-	-
<b>20</b>	150,32	-	-	7,2348	-	-
<b>21</b>	146,10	-	-	7,1058	-	-
<b>22</b>	143,20	-	-	6,9878	-	-
<b>23</b>	140,48	-	-	6,8689	-	-
<b>24</b>	138,17	-	-	6,7544	-	-

## ANEXO A

<b>Tempo (min)</b>	<b>L<sub>43</sub>-Momentos (µm)</b>	<b>L<sub>43</sub>-Malvern (µm)</b>	<b>Desvio (%)</b>	<b>CV<sub>Momentos</sub></b>	<b>CV<sub>Malvern</sub></b>	<b>Desvio (%)</b>
25	136,28	-	-	6,6458	-	-
26	134,82	-	-	6,5446	-	-
27	133,64	-	-	6,4492	-	-
28	132,76	-	-	6,3602	-	-
29	132,42	-	-	6,2819	-	-
30	132,47	-	-	6,2121	-	-
31	133,09	-	-	6,1536	-	-
32	133,55	-	-	6,0949	-	-
33	134,28	-	-	6,0424	-	-
34	135,86	-	-	6,0045	-	-
35	137,31	-	-	5,9668	-	-
36	139,13	-	-	5,9359	-	-
37	140,92	-	-	5,9063	-	-
38	142,92	-	-	5,8808	-	-
39	145,23	-	-	5,8606	-	-
40	147,58	-	-	5,8421	-	-
41	150,25	-	-	5,8283	-	-
42	152,70	-	-	5,8132	-	-
43	155,45	-	-	5,8021	-	-
44	158,28	-	-	5,7926	-	-
45	161,25	-	-	5,7853	-	-
46	164,20	-	-	5,7786	-	-
47	167,32	-	-	5,7741	-	-
48	170,34	-	-	5,7695	-	-
49	173,36	-	-	5,7655	-	-
50	176,30	-	-	5,7615	-	-
51	179,36	-	-	5,7588	-	-

## ANEXO A

<b>Tempo (min)</b>	<b>L<sub>43</sub>-Momentos (µm)</b>	<b>L<sub>43</sub>-Malvern (µm)</b>	<b>Desvio (%)</b>	<b>CV<sub>Momentos</sub></b>	<b>CV<sub>Malvern</sub></b>	<b>Desvio (%)</b>
<b>52</b>	182,27	-	-	5,7555	-	-
<b>53</b>	185,23	-	-	5,7531	-	-
<b>54</b>	188,17	-	-	5,7509	-	-
<b>55</b>	191,21	-	-	5,7495	-	-
<b>56</b>	194,24	-	-	5,7483	-	-
<b>57</b>	197,22	-	-	5,7472	-	-
<b>58</b>	200,22	-	-	5,7464	-	-
<b>59</b>	203,10	-	-	5,7453	-	-
<b>60</b>	205,96	-	-	5,7444	-	-
<b>Produto</b>	205,96	183,45	12,27	5,7444	3,4536	66,33

## ANEXO B

**Tabela 1: Momentos dos cristais ( $\mu_0, \mu_1, \mu_2, \mu_3, \mu_4$  e  $\mu_5$ ) experimento D e ajuste de concentração**

Tempo (min)	Suspensão (gsuspensao/gsolvente)	$\hat{c}$ (gsuspensao/gsolvente)	u0 (#/gsolvente)	u1 (m/gsolvente)	u2 (m <sup>2</sup> /gsolvente)	u3 (m <sup>3</sup> /gsolvente)	u4 (m <sup>4</sup> /gsolvente)	u5 (m <sup>5</sup> /gsolvente)
<b>Semente</b>	0,0224	0,0256	2,42E+12	1,91E+05	1,72E-02	6,97E-08	1,66E-11	5,25E-15
<b>0</b>	0,0224	0,0256	2,42E+12	1,91E+05	1,72E-02	6,97E-08	1,66E-11	5,25E-15
<b>1</b>	0,0171	0,0250	2,16E+10	7,20E+04	1,26E-02	6,81E-08	2,15E-11	8,49E-15
<b>2</b>	0,0213	0,0245	3,32E+10	7,06E+04	1,39E-02	6,68E-08	2,10E-11	8,33E-15
<b>3</b>	0,0280	0,0241	4,73E+10	6,95E+04	1,56E-02	6,57E-08	2,06E-11	8,20E-15
<b>4</b>	0,0205	0,0238	6,15E+10	6,85E+04	1,72E-02	6,48E-08	2,03E-11	8,10E-15
<b>5</b>	0,0402	0,0237	8,51E+10	6,87E+04	2,03E-02	6,46E-08	1,99E-11	8,05E-15
<b>6</b>	0,0176	0,0235	9,64E+10	6,76E+04	2,17E-02	6,41E-08	1,97E-11	8,05E-15
<b>7</b>	0,0221	0,0239	1,28E+11	6,99E+04	2,61E-02	6,51E-08	1,95E-11	8,08E-15
<b>8</b>	0,0237	0,0244	1,56E+11	7,25E+04	3,03E-02	6,65E-08	1,95E-11	8,18E-15
<b>9</b>	0,0241	0,0252	1,81E+11	7,59E+04	3,47E-02	6,86E-08	1,94E-11	8,35E-15
<b>10</b>	0,0326	0,0262	2,05E+11	8,00E+04	3,94E-02	7,14E-08	1,95E-11	8,58E-15
<b>11</b>	0,0246	0,0272	2,18E+11	8,26E+04	4,30E-02	7,39E-08	1,97E-11	8,88E-15
<b>12</b>	0,0261	0,0287	2,38E+11	8,79E+04	4,82E-02	7,81E-08	1,99E-11	9,22E-15
<b>13</b>	0,0314	0,0304	2,54E+11	9,30E+04	5,34E-02	8,28E-08	2,01E-11	9,63E-15
<b>14</b>	0,0332	0,0321	2,62E+11	9,66E+04	5,78E-02	8,74E-08	2,04E-11	1,01E-14
<b>15</b>	0,0301	0,0339	2,67E+11	9,97E+04	6,20E-02	9,22E-08	2,07E-11	1,06E-14
<b>16</b>	0,0349	0,0360	2,74E+11	1,04E+05	6,69E-02	9,80E-08	2,11E-11	1,12E-14
<b>17</b>	0,0342	0,0380	2,76E+11	1,06E+05	7,07E-02	1,03E-07	2,15E-11	1,18E-14
<b>18</b>	0,0357	0,0402	2,77E+11	1,08E+05	7,47E-02	1,09E-07	2,19E-11	1,24E-14
<b>19</b>	0,0379	0,0423	2,77E+11	1,10E+05	7,82E-02	1,15E-07	2,24E-11	1,32E-14
<b>20</b>	0,0463	0,0443	2,74E+11	1,10E+05	8,11E-02	1,21E-07	2,28E-11	1,39E-14
<b>21</b>	0,0419	0,0458	2,64E+11	1,08E+05	8,21E-02	1,25E-07	2,33E-11	1,47E-14
<b>22</b>	0,0437	0,0475	2,60E+11	1,07E+05	8,39E-02	1,29E-07	2,37E-11	1,55E-14

## ANEXO B

Tempo (min)	Suspensão (gsuspensao/gsolvente)	$\hat{C}$ (gsuspensao/gsolvente)	u0 (#/gsolvente)	u1 (m/gsolvente)	u2 (m <sup>2</sup> /gsolvente)	u3 (m <sup>3</sup> /gsolvente)	u4 (m <sup>4</sup> /gsolvente)	u5 (m <sup>5</sup> /gsolvente)
23	0,0494	0,0490	2,55E+11	1,06E+05	8,50E-02	1,33E-07	2,42E-11	1,63E-14
24	0,0461	0,0501	2,46E+11	1,03E+05	8,51E-02	1,36E-07	2,46E-11	1,71E-14
25	0,0467	0,0514	2,41E+11	1,01E+05	8,55E-02	1,40E-07	2,50E-11	1,80E-14
26	0,0468	0,0525	2,35E+11	9,93E+04	8,56E-02	1,43E-07	2,54E-11	1,89E-14
27	0,0470	0,0536	2,31E+11	9,72E+04	8,56E-02	1,46E-07	2,59E-11	1,98E-14
28	0,0453	0,0545	2,26E+11	9,51E+04	8,54E-02	1,48E-07	2,63E-11	2,07E-14
29	0,0475	0,0555	2,22E+11	9,33E+04	8,53E-02	1,51E-07	2,67E-11	2,16E-14
30	0,0478	0,0563	2,17E+11	9,11E+04	8,47E-02	1,53E-07	2,71E-11	2,26E-14
31	0,0457	0,0570	2,12E+11	8,88E+04	8,40E-02	1,55E-07	2,75E-11	2,35E-14
32	0,0524	0,0577	2,09E+11	8,69E+04	8,34E-02	1,57E-07	2,79E-11	2,45E-14
33	0,0535	0,0579	2,01E+11	8,39E+04	8,19E-02	1,58E-07	2,83E-11	2,56E-14
34	0,0534	0,0581	1,94E+11	8,09E+04	8,04E-02	1,58E-07	2,86E-11	2,66E-14
35	0,0540	0,0581	1,87E+11	7,80E+04	7,88E-02	1,58E-07	2,90E-11	2,76E-14
36	0,0541	0,0581	1,80E+11	7,52E+04	7,71E-02	1,58E-07	2,93E-11	2,86E-14
37	0,0542	0,0580	1,74E+11	7,25E+04	7,55E-02	1,58E-07	2,96E-11	2,96E-14
38	0,0543	0,0579	1,68E+11	7,00E+04	7,39E-02	1,58E-07	2,99E-11	3,06E-14
39	0,0546	0,0577	1,63E+11	6,75E+04	7,22E-02	1,57E-07	3,02E-11	3,15E-14
40	0,0571	0,0575	1,57E+11	6,51E+04	7,06E-02	1,56E-07	3,05E-11	3,25E-14
41	0,0551	0,0571	1,51E+11	6,25E+04	6,89E-02	1,55E-07	3,07E-11	3,34E-14
42	0,0583	0,0568	1,46E+11	6,03E+04	6,73E-02	1,55E-07	3,10E-11	3,44E-14
43	0,0581	0,0563	1,40E+11	5,79E+04	6,56E-02	1,53E-07	3,12E-11	3,53E-14
44	0,0562	0,0559	1,34E+11	5,57E+04	6,39E-02	1,52E-07	3,14E-11	3,62E-14
45	0,0579	0,0554	1,29E+11	5,37E+04	6,24E-02	1,51E-07	3,16E-11	3,70E-14
46	0,0572	0,0550	1,24E+11	5,17E+04	6,09E-02	1,50E-07	3,17E-11	3,79E-14
47	0,0583	0,0545	1,20E+11	4,99E+04	5,94E-02	1,48E-07	3,19E-11	3,87E-14

## ANEXO B

Tempo (min)	Suspensão (gsuspensao/ gsolvente)	$\hat{C}$ (gsuspensao/ gsolvente)	u0 (#/gsolvente)	u1 (m/gsolvente)	u2 (m <sup>2</sup> /gsolvente)	u3 (m <sup>3</sup> /gsolvente)	u4 (m <sup>4</sup> /gsolvente)	u5 (m <sup>5</sup> /gsolvente)
48	0,0572	0,0540	1,15E+11	4,80E+04	5,80E-02	1,47E-07	3,20E-11	3,94E-14
49	0,0572	0,0535	1,11E+11	4,64E+04	5,66E-02	1,46E-07	3,22E-11	4,02E-14
50	0,0573	0,0530	1,07E+11	4,47E+04	5,53E-02	1,44E-07	3,23E-11	4,09E-14
51	0,0569	0,0524	1,03E+11	4,32E+04	5,40E-02	1,43E-07	3,24E-11	4,16E-14
52	0,0575	0,0522	9,95E+10	4,20E+04	5,31E-02	1,42E-07	3,26E-11	4,25E-14
53	0,0591	0,0523	9,69E+10	4,11E+04	5,25E-02	1,42E-07	3,31E-11	4,37E-14
54	0,0597	0,0523	9,42E+10	4,01E+04	5,19E-02	1,42E-07	3,35E-11	4,48E-14
55	0,0602	0,0524	9,15E+10	3,92E+04	5,13E-02	1,43E-07	3,39E-11	4,59E-14
56	0,0602	0,0524	8,90E+10	3,84E+04	5,07E-02	1,43E-07	3,43E-11	4,70E-14
57	0,0608	0,0524	8,66E+10	3,75E+04	5,01E-02	1,43E-07	3,47E-11	4,82E-14
58	0,0624	0,0525	8,43E+10	3,67E+04	4,96E-02	1,43E-07	3,51E-11	4,93E-14
59	0,0602	0,0525	8,19E+10	3,60E+04	4,91E-02	1,43E-07	3,55E-11	5,04E-14
<b>Produto</b>	0,0602	0,0572	1,03E+13	8,20E+05	7,32E-02	1,56E-07	3,87E-11	1,15E-14

## ANEXO B

**Tabela 2: L<sub>43</sub> e Coeficiente de Variação (CV) para experimento D**

Tempo (min)	L <sub>43</sub> -Momentos (µm)	L <sub>43</sub> -Malvern (µm)	Desvio (%)	CV <sub>Momentos</sub>	CV <sub>Malvern</sub>	Erro (%)
<b>Semente</b>	238,16	238,16	0,00	7,6094	7,6094	0,00
<b>0</b>	238,16	-	-	7,6094	-	-
<b>1</b>	316,10	-	-	7,5941	-	-
<b>2</b>	315,06	-	-	8,0423	-	-
<b>3</b>	313,66	-	-	8,5632	-	-
<b>4</b>	312,31	-	-	9,0572	-	-
<b>5</b>	308,56	-	-	9,7855	-	-
<b>6</b>	307,73	-	-	10,1556	-	-
<b>7</b>	300,20	-	-	10,9243	-	-
<b>8</b>	292,32	-	-	11,4967	-	-
<b>9</b>	283,51	-	-	11,9308	-	-
<b>10</b>	273,51	-	-	12,2401	-	-
<b>11</b>	265,98	-	-	12,3979	-	-
<b>12</b>	254,28	-	-	12,4899	-	-
<b>13</b>	242,86	-	-	12,4786	-	-
<b>14</b>	233,59	-	-	12,3964	-	-
<b>15</b>	225,03	-	-	12,2653	-	-
<b>16</b>	215,34	-	-	12,0790	-	-
<b>17</b>	207,92	-	-	11,8823	-	-
<b>18</b>	200,57	-	-	11,6622	-	-
<b>19</b>	194,19	-	-	11,4380	-	-
<b>20</b>	189,01	-	-	11,2219	-	-
<b>21</b>	186,80	-	-	11,0532	-	-
<b>22</b>	183,49	-	-	10,8657	-	-
<b>23</b>	181,01	-	-	10,6936	-	-
<b>24</b>	180,32	-	-	10,5576	-	-

## ANEXO B

<b>Tempo (min)</b>	<b>L<sub>43</sub>-Momentos (µm)</b>	<b>L<sub>43</sub>-Malvern (µm)</b>	<b>Desvio (%)</b>	<b>CV<sub>Momentos</sub></b>	<b>CV<sub>Malvern</sub></b>	<b>Erro (%)</b>
25	178,96	-	-	10,4134	-	-
26	178,02	-	-	10,2806	-	-
27	177,35	-	-	10,1566	-	-
28	176,97	-	-	10,0416	-	-
29	176,47	-	-	9,9281	-	-
30	176,69	-	-	9,8314	-	-
31	177,19	-	-	9,7435	-	-
32	177,49	-	-	9,6557	-	-
33	179,17	-	-	9,5952	-	-
34	181,13	-	-	9,5431	-	-
35	183,14	-	-	9,4957	-	-
36	185,33	-	-	9,4542	-	-
37	187,59	-	-	9,4169	-	-
38	189,94	-	-	9,3835	-	-
39	192,38	-	-	9,3538	-	-
40	194,90	-	-	9,3275	-	-
41	197,75	-	-	9,3079	-	-
42	200,41	-	-	9,2877	-	-
43	203,42	-	-	9,2738	-	-
44	206,40	-	-	9,2614	-	-
45	209,22	-	-	9,2486	-	-
46	212,18	-	-	9,2389	-	-
47	215,08	-	-	9,2299	-	-
48	218,06	-	-	9,2230	-	-
49	220,94	-	-	9,2163	-	-
50	223,80	-	-	9,2106	-	-
51	226,66	-	-	9,2057	-	-

## ANEXO B

<b>Tempo (min)</b>	<b>L<sub>43</sub>-Momentos (µm)</b>	<b>L<sub>43</sub>-Malvern (µm)</b>	<b>Desvio (%)</b>	<b>CV<sub>Momentos</sub></b>	<b>CV<sub>Malvern</sub></b>	<b>Erro (%)</b>
<b>52</b>	229,45	-	-	9,2014	-	-
<b>53</b>	232,22	-	-	9,1979	-	-
<b>54</b>	235,03	-	-	9,1952	-	-
<b>55</b>	237,81	-	-	9,1928	-	-
<b>56</b>	240,57	-	-	9,1907	-	-
<b>57</b>	243,27	-	-	9,1886	-	-
<b>58</b>	245,95	-	-	9,1868	-	-
<b>59</b>	248,64	-	-	9,1855	-	-
<b>Produto</b>	248,64	248,82	0,07	9,1855	10,7715	14,72