

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

LUCAS PIMENTEL DE CARVALHO

CORRELAÇÃO ENTRE DADOS CALORIMÉTRICOS, ESPECTROSCÓPICOS E DE
IMAGEM NA PRECIPITAÇÃO DO ÁCIDO ADÍPICO: efeito da taxa de resfriamento
na distribuição de tamanho dos cristais

RIO DE JANEIRO

2025

Lucas Pimentel de Carvalho

CORRELAÇÃO ENTRE DADOS CALORIMÉTRICOS, ESPECTROSCÓPICOS E DE
IMAGEM NA PRECIPITAÇÃO DO ÁCIDO ADÍPICO: efeito da taxa de resfriamento
na distribuição de tamanho dos cristais

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em
Química do Instituto de Química,
Universidade Federal do Rio de Janeiro,
como requisito parcial à obtenção do
título de Mestre em Ciências.

Orientador: João Francisco Cajaiba da Silva

Rio de Janeiro

2025

CIP - Catalogação na Publicação

C331c Carvalho, Lucas Pimentel de
CORRELAÇÃO ENTRE DADOS CALORIMÉTRICOS,
ESPECTROSCÓPICOS E DE IMAGEM NA PRECIPITAÇÃO DO
ÁCIDO ADÍPICO: EFEITO DA TAXA DE RESFRIAMENTO NA
DISTRIBUIÇÃO DE TAMANHO DOS CRISTAIS / Lucas
Pimentel de Carvalho. -- Rio de Janeiro, 2025.
152 f.

Orientador: João Francisco Cajaiba da Silva.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do
Rio de Janeiro, Instituto de Química, Programa de Pós
Graduação em Química, 2025.

1. Cristalização. 2. Ácido adípico. 3.
Calorimetria. 4. Espectroscopia no Infravermelho.
5. Análise por imagens. I. Silva, João Francisco
Cajaiba da, orient. II. Título.

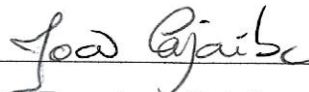
Elaborado pelo Sistema de Geração Automática da UFRJ com os dados fornecidos pelo(a) autor(a), sob a responsabilidade de Miguel Romeu Amorim Neto - CRB-7/6283.

Lucas Pimentel de Carvalho

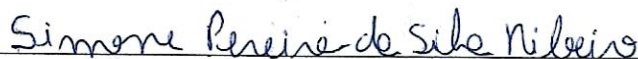
CORRELAÇÃO ENTRE DADOS CALORIMÉTRICOS, ESPECTROSCÓPICOS E DE
IMAGEM NA PRECIPITAÇÃO DO ÁCIDO ADÍPICO: EFEITO DA TAXA DE
RESFRIAMENTO NA DISTRIBUIÇÃO DE TAMANHO DOS CRISTAIS

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em
Química do Instituto de Química,
Universidade Federal do Rio de Janeiro,
como requisito parcial à obtenção do
título de Mestre em Química.

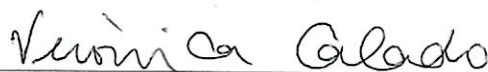
Aprovada em: 24 / 09 / 2025



João Francisco Cajaiba da Silva, D.Sc., IQ/UFRJ



(Simone Pereira da Silva Ribeiro, D.Sc., IQ/UFRJ)



(Verônica Maria de A. Calado, D.Sc., EQ/UFRJ)

AGRADECIMENTOS

A Deus, por sua bondade infinita e amor leal, por estar sempre comigo em todas as situações da minha vida.

Aos meus pais, Moisés e Elena, pelo cuidado, apoio e dedicação incondicionais, e às minhas irmãs Evelyn e Débora, pelo companheirismo e incentivo ao longo desta caminhada.

Ao meu orientador, Prof. João Cajaiba, pela orientação neste trabalho e pelo constante apoio à minha formação acadêmica.

À equipe do NQTR, pela colaboração e apoio técnico que tornaram este trabalho possível.

À CAPES, pela concessão da bolsa de auxílio financeiro fundamental para a manutenção pessoal durante pesquisa.

Ao Programa de Pós-Graduação em Química (PGQu), pela oportunidade de crescimento acadêmico e científico.

RESUMO

CARVALHO, Lucas Pimentel de. Correlação entre dados calorimétricos, espectroscópicos e de imagem na precipitação do ácido adípico: efeito da taxa de resfriamento na distribuição de tamanho dos cristais. Dissertação (Mestrado em Química) — Programa de Pós-Graduação em Química, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2025.

A cristalização é uma etapa essencial em processos químicos e farmacêuticos, pois afeta propriedades físico-químicas e a qualidade do produto final. Este trabalho investigou a influência da taxa de resfriamento na cristalização do ácido adípico, em solução aquosa, por meio de uma abordagem multitécnica que integrou calorimetria, espectroscopia ATR-FTIR e análise de imagens em tempo real (PVM e RGB), complementadas por microscopia eletrônica de varredura (MEV). A calorimetria mostrou-se a técnica mais sensível para detectar a nucleação, permitindo determinar o calor total liberado na cristalização, curvas de conversão térmica, dessupersaturação, supersaturação e a largura da zona metaestável (LZM). A supersaturação derivada desses dados confirmou que maiores taxas de resfriamento favorecem a taxa de nucleação, enquanto menores taxas de resfriamento a desfavorecem. A espectroscopia ATR-FTIR acompanhou a diminuição da concentração de soluto, corroborando os dados calorimétricos. As técnicas de imagem forneceram monitoramento visual em tempo real, revelando alterações de turbidez, a morfologia prismática dos cristais e, possivelmente, aglomerados subcríticos. O MEV confirmou quantitativamente o efeito da LZM, da supersaturação e da taxa de resfriamento: em 2,0 °C/min formaram-se partículas menores e distribuições mais estreitas, enquanto em 0,2 °C/min obtiveram-se cristais maiores e heterogêneos. De modo geral, a integração entre calorimetria, ATR-FTIR, PVM, RGB e MEV possibilitou uma caracterização abrangente da cristalização, consolidando-se como ferramenta robusta para o estudo e controle de processos cristalinos com relevância industrial e farmacêutica.

Palavras-chave: ácido adípico; cristalização; nucleação; crescimento; calorimetria; ATR-FTIR; PVM; RGB; MEV

ABSTRACT

CARVALHO, Lucas Pimentel de. Correlation between calorimetric, spectroscopic, and imaging data of adipic acid precipitation: effect of cooling rate on crystal size distribution. Dissertation (Master's in Chemistry) — Graduate Program in Chemistry, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2025.

Crystallization is an essential step in chemical and pharmaceutical processes, as it affects physicochemical properties and the quality of the final product. This work investigated the influence of cooling rate on the crystallization of adipic acid in aqueous solution through a multi-technique approach integrating calorimetry, ATR-FTIR spectroscopy, and real-time image analysis (PVM and RGB), complemented by scanning electron microscopy (SEM). Calorimetry proved to be the most sensitive technique for detecting nucleation, enabling the determination of the total heat released during crystallization, thermal conversion curves, desupersaturation, supersaturation, and the width of the metastable zone (MSZ). Supersaturation derived from these data confirmed that higher cooling rates favor nucleation, whereas lower cooling rates hinder it. ATR-FTIR spectroscopy tracked the decrease in solute concentration, corroborating the calorimetric data. Imaging techniques provided real-time visual monitoring, revealing turbidity changes, the prismatic morphology of the crystals, and possibly subcritical aggregates. SEM quantitatively confirmed the effects of MSZ, supersaturation, and cooling rate: at 2.0 °C/min, smaller particles with narrower distributions were formed, whereas at 0.2 °C/min, larger and more heterogeneous crystals were obtained. Overall, the integration of calorimetry, ATR-FTIR, PVM, RGB, and SEM enabled a comprehensive characterization of crystallization, consolidating itself as a robust tool for studying and controlling crystalline processes of industrial and pharmaceutical relevance.

Keywords: adipic acid; crystallization; nucleation; growth; calorimetry; ATR-FTIR; PVM; RGB; SEM.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Níveis sanguíneos ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$) de fenobarbital ao longo do tempo após injeção intramuscular de três formas farmacêuticas.	19
Figura 2 - Curva de solubilidade ilustrando a largura da zona metaestável (LZM) para um ingrediente farmacêutico ativo (API). Adaptado de Mitchell & Frawley (2010).	23
Figura 3 - Evolução da supersaturação (ΔT) e tamanho de cristais (L) durante a cristalização.	29
Figura 4 - Classificação dos mecanismos de nucleação.	31
Figura 5 - Diagrama da energia livre de Gibbs em função do tamanho do núcleo, mostrando o ponto de energia máxima (ΔG_c) correspondente ao núcleo crítico (r_c).	33
Figura 6 - Representações esquemáticas de modelos de crescimento em superfícies cristalinas: (a) crescimento bidimensional; (b) espiral de crescimento; (c) superfície rugosa.	35
Figura 7 - Estrutura molecular do ácido adípico.	36
Figura 8 - Esquema do funcionamento do termostato de um reator calorimétrico RC1- Mettler Toledo.	42
Figura 9 - Diferentes formas de calor transferência de calor que podem afetar o fluxo de calor em um reator calorimétrico.	44
Figura 10 - Efeito da taxa de resfriamento sobre a largura da zona metaestável do ácido adípico em água.	49
Figura 11 - Uma descrição das interações ópticas em potencial entre a radiação incidente e uma partícula.	50
Figura 12 - Funcionamento básico de um sistema ATR-FTIR.	51
Figura 13 - Corte esquemático de uma sonda ATR-FTIR com cristal de diamante utilizada no equipamento ReactIR 45m.	52
Figura 14 - Esquema do sensor PVM. Layout interno do sensor óptico desenvolvido pela Mettler Toledo/Lasentec, mostrando a direção da luz, janela de observação e captação da imagem.	54
Figura 15 - Estrutura interna do sensor CCD.	55
Figura 16 - Representação esquemática do aparato experimental, destacando o reator RC1e, o sistema de controle de temperatura, as sondas de monitoramento (PVM, ATR-FTIR, sensores térmicos) e a webcam acoplada à parede do reator.	58
Figura 17 - Fotografias do sistema experimental (Mettler Toledo, 2010): (a) reator RC1e, (b) tampa do reator com as sondas instaladas, (c) disposição das sondas no interior do reator (a webcam, embora não acoplada ao reator nesta foto, também faz parte do conjunto).	60
Figura 18 - Softwares empregados na aquisição dos dados experimentais.	61

Figura 19 - Procedimento experimental para determinação sequencial de U e Cp em três etapas: cálculo inicial de U, determinação de Cp e nova estimativa final de U.	63
Figura 20 - Perfis de temperatura da jaqueta (Tj), do reator (Tr) e de fluxo de calor (Qr), obtidos no experimento de resfriamento a 1,0 °C/min do ácido adípico em água, com calibração térmica completa.	67
Figura 21 - Variação dos valores médios de U e Cp em função da taxa de resfriamento para os sistemas em solução e suspensão.	71
Figura 22 - Perfis de temperatura da jaqueta (Tj), do reator (Tr) e de fluxo de calor (Qr), obtidos no experimento de resfriamento a 1,0 °C/min do ácido adípico em água, sem realização da calibração térmica.....	73
Figura 23 - Detalhamento da região de cristalização: perfis de Tr, Tj, Qr e derivada de Qr para o resfriamento a 1,0 °C/min do ácido adípico em água. Destaque para temperatura de nucleação (43,74 °C) e identificação dos limites da curva de calor.	74
Figura 24 - Curvas de calor Qr(t) para diferentes taxas de resfriamento durante a cristalização do ácido adípico 8,0 %(m/m) em água a 300 RPM.	75
Figura 25 - Espectros ATR-FTIR do ácido adípico em solução aquosa, apresentados em gráfico tridimensional (número de onda vs intensidade vs tempo), destacando as bandas de estiramento C=O (~1700 cm ⁻¹) e C–O (~1200 cm ⁻¹) associadas à concentração ao longo do tempo.	78
Figura 26 - Espectro ATR-FTIR em instante específico, com desdobramento da carbonila (1719 e 1637 cm ⁻¹) devido a dímeros carboxílicos e banda C–O em 1227 cm ⁻¹	79
Figura 27 - Variação da intensidade das alturas de pico C=O 1719 cm ⁻¹ e C–O (1227 cm ⁻¹) obtidas por ATR-FTIR, comparadas à curva calorimétrica para a taxa de 1,0 °C/min, destacando as etapas de nucleação e crescimento.....	80
Figura 28 - Perfis de intensidade das bandas C=O 1719 cm ⁻¹ e C–O (1227 cm ⁻¹) obtidos por ATR-FTIR para diferentes taxas de resfriamento, evidenciando a correlação entre o sinal espectroscópico e a evolução da concentração de soluto.	81
Figura 29 - Evolução temporal do RBI com sinal suavizado obtido por PVM, curvas de calor Qr e altura de pico (1227 cm ⁻¹) durante a cristalização do ácido adípico em solução aquosa para a taxa de 1,0 °C/min.....	84
Figura 30 - Evolução temporal do sinal de RBI (linhas pontilhadas), ajustado em zero e suavizado, juntamente com as curvas de calor Qr (linhas contínuas), para diferentes taxas de resfriamento. Regiões de predominância de nucleação (B) e crescimento (G) destacadas..	85
Figura 31 - Imagens obtidas por PVM durante a cristalização do ácido adípico em solução aquosa (0,6 °C/min). (a–b) Formação de aglomerados subcríticos (clusters) em estágios anteriores à cristalização. (c–d) Início da nucleação, com o aparecimento de múltiplos núcleos estáveis.....	88

Figura 32 - Imagens obtidas por PVM durante a cristalização do ácido adípico em solução aquosa (0,6 °C/min). (e–f) Final da etapa de nucleação e início da fase de crescimento, com cristais de morfologia prismática bem definidas. (g–h) Cristais desenvolvidos ao final do experimento.	90
Figura 33 - Evolução das componentes R, G, B e da média (avg) obtidas por análise de imagens RGB durante a cristalização do ácido adípico em solução aquosa (1,0 °C/min).....	91
Figura 34 - Evolução temporal do sinal médio (avg) das componentes RGB, ajustado em zero e suavizado, em comparação com o RBI para diferentes taxas de resfriamento.	92
Figura 35 - Perfis temporais integrados de calorimetria (Qr), ATR-FTIR (1227 cm ⁻¹), PVM (RBI) e intensidade média do RGB durante a cristalização do ácido adípico em solução aquosa (taxa de resfriamento de 1,0 °C/min).	94
Figura 36 - Curva de Qr após correção da linha de base para o resfriamento a 1,0 °C/min do ácido adípico em água. A área sombreada sob a curva corresponde à energia liberada durante a cristalização ΔH.	97
Figura 37 - Curva de Qr para o resfriamento a 1,0 °C/min do ácido adípico em água com a curva de conversão térmica e a área destacada corresponde a entalpia total (ΔH) para determinada massa cristalizada.	99
Figura 38 - Curvas de concentração real C(t) e solubilidade C*(t) do ácido adípico em água em função do tempo para o experimento com taxa de resfriamento a 1,0 °C/min.	101
Figura 39 - Curva de dessupersaturação e solubilidade do ácido adípico em função da temperatura para o experimento com taxa de resfriamento a 1,0 °C/min. A curva de solubilidade foi obtida a partir dos dados experimentais de Derenzo (2003), convertidos e ajustados por polinômio neste trabalho.	102
Figura 40 - Curva de supersaturação relativa S(T) em função da temperatura, para ácido adípico em água, com taxa de resfriamento de 1,0 °C/min.	104
Figura 41 - Curvas de supersaturação relativa S(T) e fluxo de calor Qr(t) sobrepostas para o experimento com taxa de resfriamento a 1,0 °C/min.	106
Figura 42 - Curvas de calor acumulado em função da temperatura para diferentes taxas de resfriamento durante a cristalização do ácido adípico. As setas indicam as regiões de nucleação e crescimento analisadas.	107
Figura 43 - Regressão linear entre as taxas de resfriamento (2,0; 1,0; 0,6; 0,2 °C/min) e altura máxima de calor Qr dos experimentos em duplicatas com ácido adípico 8,0 %(m/m) a 300 RPM.	109
Figura 44 - Velocidades aparentes de nucleação e crescimento, determinadas por regressão linear das curvas de conversão em função do tempo para diferentes taxas de resfriamento.	111

Figura 45 - Curvas de dessupersaturação $C(t)$ para diferentes taxas de resfriamento durante a cristalização do ácido adípico 8,0 % (m/m) em água a 300 RPM.....	113
Figura 46 - Variação da supersaturação relativa $S(T)$ em função da temperatura para diferentes taxas de resfriamento.	115
Figura 47 - Variação da supersaturação relativa $S(T)$ em função do tempo para diferentes taxas de resfriamento.	116
Figura 48 - Regressão por lei de potência para a relação entre taxa de resfriamento e LZM do ácido adípico em água.	117
Figura 49 - Taxa de nucleação em base de massa (B) em função da supersaturação absoluta (ΔC), calculada a partir da aplicação dos parâmetros k_n e m , determinados experimentalmente, ao modelo de Nývlt (1984).	119
Figura 50 - Taxa de nucleação em base de massa (B) em função do tempo, mostrando menores valores de B para menores taxas de resfriamento.....	120
Figura 51 - Evolução conjunta da taxa de nucleação (B), da supersaturação (ΔC) e da liberação de calor (Q_r). O máximo de B é função da queda de ΔC e marca o início da liberação de calor, indicando a formação de núcleos estáveis.	121
Figura 52 - Imagens MEV obtidas dos cristais de ácido adípico em água para diferentes taxas de resfriamento.	122
Figura 53 - Histogramas das distribuições de tamanho de partículas para diferentes taxas de resfriamento obtidas a partir das imagens do MEV tratadas com ImageJ.....	123
Figura 54 - Curvas log-normais ajustadas aos histogramas experimentais obtidos a partir das imagens do MEV.	124
Figura 55 - Procedimento gráfico de determinação do diâmetro mediano (D_{50}) a partir da curva porcentagem cumulativa de distribuição de tamanhos de partículas (μm).	125
Figura 56 - Variação do diâmetro mediano (D_{50}) em função da taxa de resfriamento, ajustados por regressões do tipo lei de potência.	127
Figura 57 - Comparação entre curvas de calor (linhas contínuas) e curvas de distribuição granulométrica (linhas tracejadas) para diferentes taxas de resfriamento, destacando a relação entre nucleação e crescimento no controle da distribuição de tamanhos de partículas.	128
Figura 58 - Variação do diâmetro mediano (D_{50}) em função da largura da zona metaestável (ΔT_{max}), ajustada por regressão do tipo lei de potência.....	129
Figura 59 - Variação do diâmetro mediano (D_{50}) em função da supersaturação (S), ajustada por regressão do tipo lei de potência.	130
Figura 60 - Relação entre a intensidade máxima do sinal RBI e as distribuições de tamanho de partículas obtidas por MEV.....	131

Figura 61 - Resultado do teste-t pareado aplicado aos valores de cpr1 (solução) vs cpr2 (suspensão) obtidos experimentalmente.	148
Figura 62 - Resultado do teste-t pareado aplicado aos valores de U1 (solução) vs U2 (suspensão) obtidos experimentalmente.	148
Figura 63 - Resultado do ANOVA One-Way aplicado aos valores de Cp1 (solução) em função da taxa de resfriamento.	149
Figura 64 - Resultado do ANOVA One-Way aplicado aos valores de Cp2 (suspensão) em função da taxa de resfriamento.	149
Figura 65 - Resultado do ANOVA One-Way aplicado aos valores de U1 (solução) em função da taxa de resfriamento.	150
Figura 66 - Resultado do ANOVA One-Way aplicado aos valores de U2 (solução) em função da taxa de resfriamento.	150
Figura 67 - Resultado do ANOVA Two-Way aplicado aos valores de Cp para avaliar simultaneamente os efeitos do sistema (descrito como Fase) e da taxa de resfriamento. ..	151
Figura 68 - Resultado do ANOVA Two-Way aplicado aos valores de U para avaliar simultaneamente os efeitos do sistema (descrito como Fase) e da taxa de resfriamento. ..	152
Figura 69 - Resultado do ANOVA Two-Way aplicado aos valores de T-nucleação para avaliar simultaneamente os efeitos da técnica e da taxa de resfriamento.....	153

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Principais fatores que influenciam a Largura da Zona Metaestável (LZM) em processos de cristalização.	26
Tabela 2: Dados do equilíbrio do sistema água–ácido adípico (Derenzo, 2003).	37
Tabela 3 - Estatísticas descritivas e coeficientes de variação dos parâmetros U e Cp.	69
Tabela 4 - Resultados dos testes-t pareados entre solução e suspensão para os parâmetros U e Cp, realizados em triplicata para cada taxa de resfriamento.	69
Tabela 5 - Resultados da ANOVA unifatorial: influência da taxa de resfriamento sobre U e Cp.	70
Tabela 6 - Valores de temperatura de nucleação obtidos em duplicata por calorimetria para diferentes taxas de resfriamento no processo de cristalização de ácido adípico 8,0 %(m/m).	76
Tabela 7 - Valores de temperatura de nucleação obtidos em duplicata por espectroscopia no infravermelho (ATR-FTIR) para diferentes taxas de resfriamento no processo de cristalização de ácido adípico 8,0 %(m/m).	83
Tabela 8 - Valores de temperatura de nucleação obtidos em duplicata a partir do sinal de RBI do PVM para diferentes taxas de resfriamento no processo de cristalização de ácido adípico 8,0 % (m/m).	87
Tabela 9 - Valores únicos de temperatura de nucleação, obtidos a partir do sinal médio das componentes RGB (avg), para diferentes taxas de resfriamento no processo de cristalização de ácido adípico a 8,0 % (m/m). O monitoramento RGB foi realizado em análise única, de caráter exploratório.	93
Tabela 10 – Temperaturas de nucleação por calorimetria, ATR-FTIR, PVM (média de duplicatas) e RGB (análise única – exploratória). Valores mais elevados indicam maior sensibilidade na detecção inicial da nucleação.	95
Tabela 11 - Regressões lineares das regiões I (nucleação) e II (crescimento) da curva de conversão térmica (1,0 °C/min). O coeficiente angular indica a velocidade média de conversão (min ⁻¹), com valores normalizados entre 0 e 100.	99
Tabela 12 - Resultados experimentais em duplicata para a entalpia total (ΔH) e altura máxima de calor liberado em função da taxa de resfriamento durante os processos de cristalização do ácido adípico 8,0 %(m/m) a 300 RPM.	108
Tabela 13 - Velocidades aparentes de nucleação e crescimento (em duplicata), obtidas por regressão linear no domínio do tempo para diferentes taxas de resfriamento.	110
Tabela 14 – Temperatura de nucleação, largura da zona metaestável (ΔT_{max}) e tempo de indução para diferentes taxas de resfriamento durante a cristalização do ácido adípico 8,0 %(m/m) a 300 RPM.	113

Tabela 15 - Valores de diâmetro mediano (D50) obtidos para cristais de ácido adípico em diferentes taxas de resfriamento.	125
Tabela 16 – Dados experimentais de U e CP em função da taxa de resfriamento.	146
Tabela 17 - Estatística descritiva dos valores de Cp obtidos experimentalmente para diferentes taxas.	147
Tabela 18 – Estatística descritiva dos valores de U obtidos experimentalmente para diferentes taxas.	147
Tabela 19 – Estatística descritiva dos valores de U obtidos experimentalmente para diferentes taxas.	153

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	21
2.1 CRISTALIZAÇÃO	21
2.1.1 Largura da Zona Metaestável	22
2.1.1.1 Métodos de Determinação da Largura de Zona Metaestável	24
2.1.1.2 Fatores que Influenciam a Largura de Zona Metaestável	25
2.1.1.3 Relação com a Cinética de Nucleação e Crescimento	27
2.1.2 Nucleação	30
2.1.2.1 Teoria Clássica de Nucleação (TCN)	32
2.1.3 Crescimento de Cristais	34
2.1.3.1 Mecanismos e Modelos de Crescimento Cristalino	34
2.1.4 O Ácido Adípico como Modelo para Estudos de Cristalização	36
2.1.4.1 Técnicas Utilizadas na Avaliação da Cristalização do Ácido Adípico	38
2.2 CALORIMETRIA	40
2.2.1 Princípio de Funcionamento dos Reatores Calorimétricos	41
2.2.2 Balanço de Fluxo de Calor em Reatores	43
2.2.3 Parâmetros de Determinação Calorimétrica	45
2.2.3.1 Coeficiente Global de Transferência de Calor (U)	45
2.2.3.2 Capacidade Calorífica (Cp)	46
2.2.4 Fundamentos Termodinâmicos Aplicados à Cristalização	46
2.2.5 Integração de Técnicas Complementares em Tempo Real	49
2.3 PROPRIEDADES ÓTICAS DOS MATERIAIS: ANÁLISE EM TEMPO REAL	50
2.3.1 Radiação Infravermelha e Espectroscopia ATR-FTIR.....	51
2.3.1.2 A Técnica ATR-FTIR	51
2.3.2 Análise por Imagens	53
2.3.2.1 Videomicroscopia In Situ	53
2.3.2.2 Análise por Imagem RGB	54
2.4 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)	55
3 OBJETIVOS	56
3.1 OBJETIVO GERAL	56
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	56
4 MATERIAIS E MÉTODOS	57

4.1 MATERIAIS E SOLUÇÕES.....	57
4.2 EQUIPAMENTOS E SOFTWARE	58
4.3 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	62
4.3.1 Definição das Condições Experimentais.....	62
4.3.2 Preparação das Soluções e Início da Aquisição de Dados	62
4.3.3 Calibração Térmica do Sistema	63
4.3.4 Ensaios com Calibração Térmica	64
4.3.5 Ensaios sem Calibração Térmica	65
4.3.6 Separação, Secagem e Análise Morfológica	65
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	65
5.1 MONITORAMENTO DA CRISTALIZAÇÃO: TÉCNICAS APLICADAS E INFLUÊNCIA DA TAXA DE RESFRIAMENTO	66
5.1.1 Calorimetria Aplicada à Cristalização	66
5.1.1.1 Experimentos com Calibração Térmica	66
5.1.1.2 Análise Estatística dos Dados de U e Cp.....	68
<i>5.1.1.2.1 Repetibilidade dos Parâmetros U e Cp:.....</i>	<i>68</i>
<i>5.1.1.2.2 Comparação Estatística entre Solução e Suspensão: Teste-t para U e Cp</i>	<i>69</i>
<i>5.1.1.2.3 Influência da Taxa de Resfriamento sobre U e Cp</i>	<i>70</i>
<i>5.1.1.2.4 Efeito Conjunto do Sistema e da Taxa de Resfriamento sobre os U e Cp .</i>	<i>71</i>
5.1.1.3 Experimentos Sem Calibração Térmica	72
5.1.1.4 Curvas de Calor.....	74
5.1.1.5 Efeito da Taxa de Resfriamento nos Dados Calorimétricos	75
5.1.2 Espectroscópica ATR-FTIR Aplicada à Cristalização.....	77
5.1.2.1 Espectros no IV em Tempo Real	78
5.1.2.2 Efeito da Taxa de Resfriamento nos Dados Espectrais	81
5.1.3 Análise Morfológica por PVM e RGB Aplicada à Cristalização	83
5.1.3.1 Monitoramento por Retroespalhamento (RBI).....	83
5.1.3.2 Efeito da Taxa de Resfriamento nas Curvas RBI	85
5.1.3.3 Videomicroscopia por PVM em Tempo Real	88
5.1.3.4 Monitoramento por RGB.....	91
5.1.3.5 Efeito da Taxa de Resfriamento sobre as Curvas RGB.....	92
5.1.4 Integração das Técnicas	94
5.2 CONCENTRAÇÃO E SUPERSATURAÇÃO OBTIDAS POR CALORIMETRIA ..	96
5.2.1 Integral do Fluxo de Calor (Qr).....	96

5.2.1.1 Conversão Térmica	98
5.2.2 Cálculo da Massa Cristalizada e Concentração em Solução	100
5.2.3 Determinação da Curva de Dessupersaturação.....	102
5.2.4 Determinação da Curva de Supersaturação.....	104
5.2.5 Influência da Taxa de Resfriamento na Integral do Fluxo de Calor (Qr) ..	107
5.2.5.1 Na Conversão Térmica	110
5.2.5.2 Sobre as Curvas de Dessupersaturação	111
5.2.5.3 Sobre as Curvas de Supersaturação	114
5.3 ESTIMATIVA DA CINÉTICA DE NUCLEAÇÃO.....	116
5.4 DISTRIBUIÇÃO DE TAMANHO DE PARTÍCULAS	122
5.4.1 Histogramas	123
5.4.2 Efeito da Taxa de Resfriamento na DTP	124
5.4.2.1 Comparação Entre Curvas de Calor e DTP	128
5.4.2.2 Efeito da LZM e Supersaturação na DTP	129
5.4.2.3 Integração de sinais de RBI e RGB com a DTP	131
6 CONCLUSÕES.....	133
7 PERSPECTIVAS FUTURAS	135
REFERÊNCIAS.....	136
APÊNDICE.....	146
A.1 - VALORES EXPERIMENTAIS DE U E CP POR TAXA DE RESFRIAMENTO.	146
A.2 - ESTATÍSTICA DESCRITIVA PARA CP	147
A.3 – ESTATÍSTICA DESCRITIVA PARA U	147
A.4 – TESTE-T PAREADO PARA CP (CPR1 VS CPR2).....	148
A.5 – TESTE-T PAREADO PARA U (U1 VS U2).....	148
A.6 – ANOVA ONE-WAY PARA CP DA SOLUÇÃO (CPR1 VS TAXAS).....	149
A.7 – ANOVA ONE-WAY PARA CP DA SUSPENSÃO (CPR2 VS TAXAS).....	149
A.8 – ANOVA ONE-WAY PARA U (U1 VS TAXAS).....	150
A.9 – ANOVA ONE-WAY PARA U (U2 VS TAXAS).....	150
A.10 – ANOVA TWO-WAY PARA CP (SISTEMA VS TAXA SOBRE CP).....	151
A.11 – ANOVA TWO-WAY PARA U (SUSPENSÃO VS TAXA SOBRE U)	152
A.12 – ANOVA TWO-WAY PARA TEMPERATURA DE NUCLEAÇÃO (TÉCNICAS VS TAXA SOBRE T-NUCLEAÇÃO)	153
A.13 – ESTATÍSTICA DESCRITIVA PARA ΔH.....	153

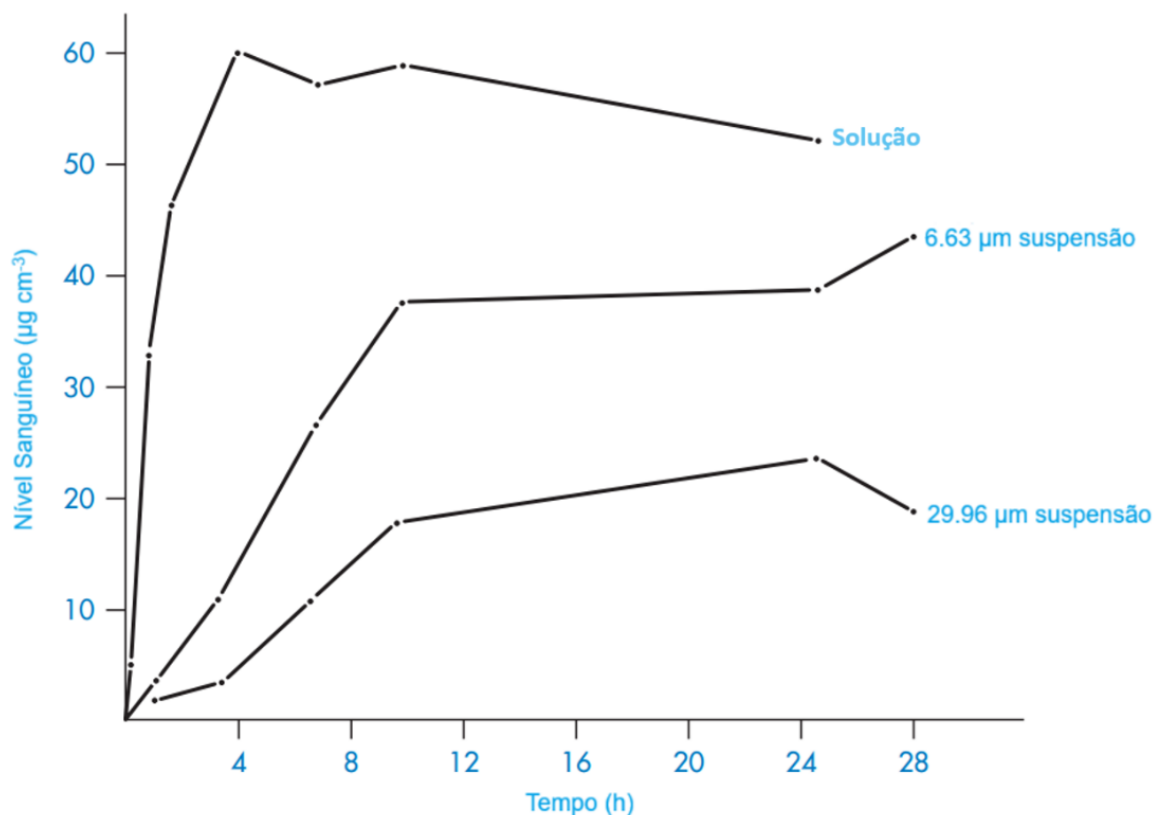
1 INTRODUÇÃO

As características físicas do estado sólido são de alta relevância em processos industriais, especialmente na indústria farmacêutica, em que influenciam diretamente o desempenho terapêutico e a viabilidade tecnológica de fármacos. Fatores como polimorfismo, solvatação, estado amorfo, hábito cristalino e distribuição de tamanho de partículas (DTP) impactam fortemente em propriedades como solubilidade, dissolução, fluidez e estabilidade química (Brittain, 2016; Florence e Attwood, 2006). Por exemplo, polimorfos apresentam diferentes energias de rede e, conseqüentemente, solubilidade, enquanto formas amorfas, embora menos estáveis, tendem a se dissolver mais rapidamente pela ausência de ordem cristalina (Brittain, 2016).

Outro exemplo é a modulação do hábito cristalino por variáveis como solvente, temperatura, concentração do soluto e presença de aditivos, que permitem alterar a morfologia dos cristais, com efeitos diretos sobre o desempenho tecnológico dos pós (Florence e Attwood, 2006; Rasenack e Müller, 2002). Cristais em forma de placa de tolbutamida, por exemplo, apresentaram escoamento e compressibilidade deficientes (Florence e Attwood, 2006), enquanto modificações morfológicas em ibuprofeno e acetaminofeno resultaram em melhor desempenho no processo de compressão de comprimidos (Rasenack e Müller, 2002). Até mesmo excipientes, como a celulose em pó, têm sua morfologia relacionada ao tempo de desintegração de comprimidos (Florence e Attwood, 2006).

A DTP, por sua vez, destaca-se pela relevância biofarmacêutica, sobretudo em fármacos pouco solúveis em água. A redução do tamanho de partícula aumenta a área superficial disponível para dissolução, acelerando a absorção sistêmica. Esse efeito foi evidenciado no estudo clássico de Florence e Attwood (2006), baseado em Miller e Fincher (1971), no qual suspensões de fenobarbital com partículas de 6,63 μm apresentaram concentrações plasmáticas superiores às de 29,96 μm e, após 24h, próximas a formulação em solução **Figura 1**, reforçando a DTP como fator decisivo na absorção sistêmica.

Figura 1 - Níveis sanguíneos ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$) de fenobarbital ao longo do tempo após injeção intramuscular de três formas farmacêuticas.



Fonte: Adaptado por Florence e Attwood (2006), com dados de Miller e Fincher (1971).

Resultados semelhantes foram observados em danazol, cujas formulações em nanopartículas aumentaram significativamente a biodisponibilidade (Liversidge e Cundy, 1995), e em pentobarbital, no qual partículas maiores (297–420 μm) reduziram a potência terapêutica em 46% devido à dissolução mais lenta (Florence e Attwood, 2006). Além disso, partículas menores apresentam maior capacidade de atravessar barreiras fisiológicas, como o epitélio intestinal e a barreira hematoencefálica (Mok, 2024).

Embora, em muitos casos, a redução do tamanho de partículas seja desejável para melhorar a dissolução e a biodisponibilidade, essa relação não é universal. Por exemplo, a obtenção de partículas maiores é intencional e vantajosa na formulação em macrocristais de nitrofurantoína, que visa reduzir efeitos gastrointestinais indesejados por meio do controle da taxa de liberação do fármaco (Florence e Attwood, 2006).

Vale ressaltar que a DTP não afeta apenas a dissolução e absorção, mas também propriedades tecnológicas do pó, como fluxo, compressibilidade e uniformidade de mistura (Copelli *et al.*, 2018; Fichtner, Rasmuson e Alderborn, 2005). Fichtner *et al.* (2005) demonstraram que variações na DTP influenciam a resistência mecânica de comprimidos, mesmo quando a porosidade durante a compressão permanece inalterada. Copelli *et al.* (2018), por sua vez, destacaram que uma caracterização granulométrica mais detalhada, permite uma previsão mais precisa do desempenho farmacotécnico dos produtos.

A relevância da DTP e da morfologia cristalina ultrapassa o campo farmacêutico. Em catálise heterogênea, nanopartículas de ouro (<10 nm) apresentam maior atividade do que superfícies metálicas planas (Guczi, Beck e Pászti, 2012), e a morfologia de cromitas dopadas com estrôncio afeta a eficiência em reações de oxidação (Geetha *et al.*, 2024). Essas propriedades também influenciam textura e liberação de sabor em alimentos (Copelli *et al.*, 2018), desempenho de pós e emulsões em cosméticos, e a resistência mecânica e densidade de compactação de cerâmicas e polímeros (Brittain, 2016).

Dessa forma, fica evidente que propriedades como hábito cristalino e distribuição de tamanho de partículas (DTP) são variáveis críticas que afetam solubilidade, estabilidade, biodisponibilidade e processabilidade de medicamentos (Brittain, 2016; Florence e Attwood, 2006). Essas características, por sua vez, são determinadas durante a cristalização, que define simultaneamente o polimorfo, o hábito cristalino e a DTP, configurando-se como etapa central no desenvolvimento farmacêutico.

Nesse contexto, o presente trabalho busca contribuir para a compreensão dos efeitos de diferentes condições de cristalização — em particular, a taxa de resfriamento — sobre a DTP do ácido adípico, utilizando uma abordagem integrada baseada em dados calorimétricos, espectroscópicos (ATR-FTIR) e de imagem (PVM e RGB). O ácido adípico foi escolhido como modelo em razão de sua relevância industrial e de seu comportamento cristalino estável. Pretende-se, ao final, aprofundar o entendimento dos mecanismos de nucleação e crescimento, subsidiando estratégias de controle morfológico em sistemas farmacêuticos e industriais.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A presente revisão bibliográfica está estruturada para aprofundar os principais fundamentos, fenômenos e aplicações relacionados à cristalização de compostos orgânicos, com ênfase na distribuição de tamanho de partículas (DTP). São abordados, nas seções seguintes, aspectos termodinâmicos e cinéticos do processo de cristalização, técnicas instrumentais utilizadas para monitoramento e caracterização, e estratégias voltadas ao controle da cristalização, a fim de otimizar processos industriais.

2.1 CRISTALIZAÇÃO

A cristalização é um processo físico-químico no qual átomos ou moléculas se organizam em estruturas tridimensionais ordenadas — os cristais —, formadas pela repetição da célula unitária, que confere faces definidas e morfologia característica. Trata-se de uma operação unitária amplamente utilizada nas indústrias farmacêutica, química e alimentícia como método eficiente de separação e purificação, devido à alta seletividade, possibilidade de operar em baixas temperaturas e menor consumo energético (Barrett *et al.*, 2005; Giulietti *et al.*, 2001; Weng *et al.*, 2020).

Na indústria farmacêutica, o controle de pureza, polimorfismo, morfologia e distribuição de tamanho de partícula (DTP) é essencial para garantir a qualidade do produto final (Barrett *et al.*, 2005; Weng *et al.*, 2020). Entretanto, a compreensão mecanística do processo ainda é limitada, e seu controle geralmente depende de experiência empírica e extensa experimentação (Giulietti *et al.*, 2001). Para aumentar a previsibilidade e eficiência, é necessário compreender detalhadamente as etapas fundamentais (Mullin, 2001; Weng *et al.*, 2020):

- *Geração de supersaturação*, que atua como a força motriz do processo;
- *Nucleação*, em que uma nova fase sólida se forma a partir de uma solução supersaturada ou super-resfriada;

- *Crescimento cristalino*, etapa em que os núcleos formados se desenvolvem até atingir dimensões visíveis;
- *Processos secundários*, como agregação e fratura de partículas, que influenciam diretamente o tamanho, a forma e a qualidade final do cristal (Brunsteiner *et al.*, 2005).

A cristalização é, portanto, um fenômeno que envolve simultaneamente aspectos cinéticos e termodinâmicos, cuja compreensão é essencial para a construção de modelos preditivos e a elucidação dos mecanismos do processo. O avanço de métodos experimentais e de simulações moleculares tem ampliado a compreensão destes mecanismos, permitindo avaliar propriedades microscópicas e complementar os modelos teóricos (Weng *et al.*, 2020).

Embora neste trabalho o foco seja a cristalização por resfriamento, o fenômeno também pode ser induzido por outras estratégias, como evaporação do solvente, adição de antissolvente ou variação de pH, cada uma influenciando de modo distinto a nucleação e o crescimento.

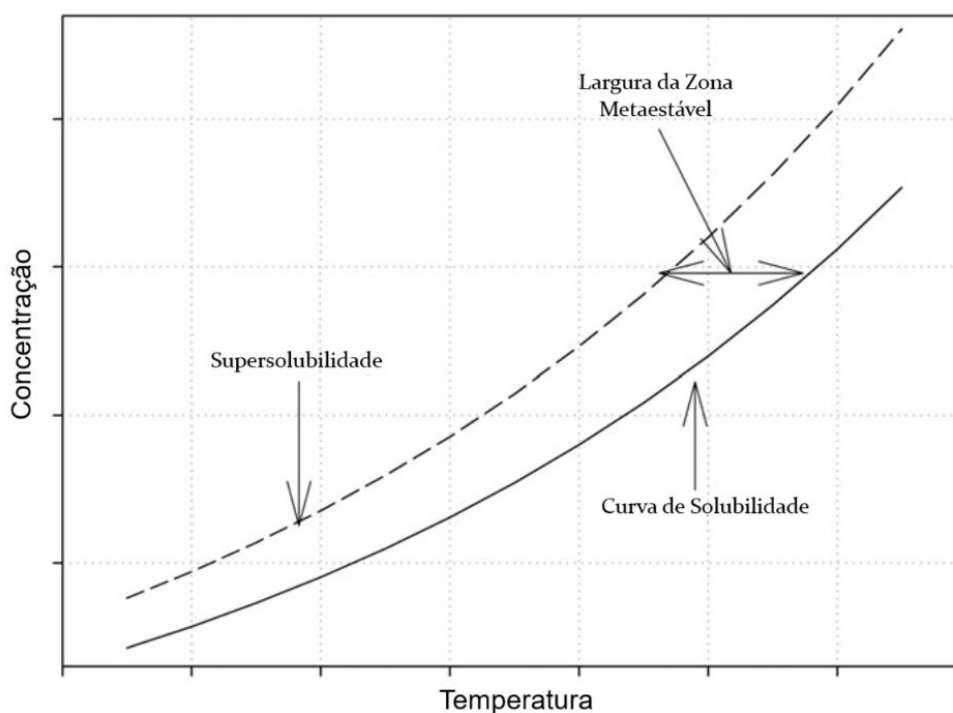
2.1.1 Largura da Zona Metaestável

O processo de cristalização envolve a formação e o crescimento de cristais a partir de um meio supersaturado. Para que a nucleação ocorra, a simples presença de supersaturação na solução não é suficiente; é necessário alcançar um nível específico de supersaturação conhecido como supersolubilidade (Mitchell e Frawley, 2010).

A região compreendida entre a curva de supersolubilidade e a curva de solubilidade é denominada zona metaestável. Esta zona é considerada ideal para o controle do crescimento de cristais, uma vez que permite que a solução permaneça supersaturada por um período sem ocorrência imediata de nucleação espontânea (Weng *et al.*, 2020). Por sua vez, a largura da zona metaestável (LZM) corresponde à extensão dessa região, sendo definida pela diferença entre a temperatura de saturação e a temperatura de nucleação (Zhou *et al.*, 2017).

Diferentemente da solubilidade, que é uma propriedade termodinâmica, a LZM é uma característica cinética do sistema de cristalização e está sujeita à influência de diversos parâmetros de processo. O domínio sobre esses parâmetros é fundamental para compreender os mecanismos de nucleação e para viabilizar a ampliação industrial de processos de cristalização (Sangwal, 2009; Zhou *et al.*, 2017). A **Figura 2** ilustra a largura da zona metaestável (LZM) para um ingrediente farmacêutico ativo típico.

Figura 2 - Curva de solubilidade ilustrando a largura da zona metaestável (LZM) para um ingrediente farmacêutico ativo (API). Adaptado de Mitchell & Frawley (2010).



Fonte: Adaptado por Florence e Attwood (2006), com dados de Miller e Fincher (1971).

A curva inferior representa a solubilidade da substância, enquanto a curva superior indica a supersolubilidade, ou o ponto em que a nucleação se inicia de forma espontânea. A região entre essas curvas, delimitada pelas setas duplas, representa a LZM. Dentro desta zona, a solução permanece supersaturada sem nucleação espontânea. Acima da curva de supersolubilidade, o sistema torna-se instável e a nucleação ocorre rapidamente, caracterizando o limite superior da zona metaestável (Mitchell e Frawley, 2010; Weng *et al.*, 2020).

2.1.1.1 Métodos de Determinação da Largura de Zona Metaestável

A LZM pode ser determinada experimentalmente por meio de duas abordagens principais: o método politérmico e o método isotérmico (Sangwal, 2009).

- I. Método Politérmico: É o procedimento mais amplamente empregado (Barrett *et al.*, 2005; Mitchell e Frawley, 2010; Zhou *et al.*, 2017). Consiste no resfriamento de uma solução saturada a uma taxa constante até que os primeiros cristais sejam detectados. A LZM é então calculada como a diferença entre a temperatura de saturação T_0 e a temperatura limite T_{lim} , (é a LZM da **Figura 2**) ou seja:

$$\Delta T_{m\acute{a}x} = T_0 - T_{lim} \quad (1)$$

Esse procedimento é repetido para diferentes taxas de resfriamento e temperaturas de saturação, permitindo a construção de curvas $\Delta T_{m\acute{a}x} \times R$ (taxa de resfriamento) e a aplicação de modelos empíricos de nucleação (Sangwal, 2009).

- II. Método Isotérmico: Este método determina a LZM mantendo a solução a uma temperatura constante (T_0) e induzindo supersaturação rápida (por exemplo, por evaporação ou adição de anti-solvente). A largura da zona é dada pelo nível máximo de supersaturação ($\ln S_{max}$) antes da nucleação espontânea, medida pelo tempo até a formação dos primeiros cristais (Sangwal, 2009).

Como os métodos de determinação da largura da zona metaestável dependem da observação da formação de cristais, diversas técnicas são empregadas para detectar a nucleação:

- Turbidimetria: Utiliza radiação na região do infravermelho próxima para detectar partículas por retroespalhamento (Mitchell e Frawley, 2010);
- Condutividade elétrica: Mede mudanças na condutividade da solução causadas pela redução na concentração de íons durante a nucleação, sendo particularmente útil para sistemas iônicos (Mitchell e Frawley, 2010);
- Velocidade de ultrassom: Detecta mudanças na velocidade de propagação de ondas ultrassônicas na solução devido à formação de partículas e alterações nas propriedades físicas do meio (Mitchell e Frawley, 2010).
- Refletância de Feixe Focado (FBRM): Permite monitoramento em tempo real da distribuição de comprimento de corda — que representa as diferentes distâncias medidas quando um feixe laser varre as partículas — em função do número, tamanho e forma das partículas (Barrett *et al.*, 2005).
- Espectroscopia Raman e Infravermelho: Ambas permitem a detecção de mudanças na concentração e no estado físico da solução (Liotta e Sabesan, 2004; Zhou *et al.*, 2017).

É importante notar que a técnica de detecção utilizada pode afetar a LZM medida (Mitchell e Frawley, 2010), e a reprodutibilidade das medidas de LZM pode ser um desafio (Barrett *et al.*, 2005; Mullin, 2001).

2.1.1.2 Fatores que Influenciam a Largura de Zona Metaestável

A LZM é sensível a uma variedade de parâmetros de processo, tornando seu controle e previsão complexos. Os principais fatores estão descritos resumidamente na Tabela 1, destacando-se suas tendências gerais e os mecanismos associados.

Tabela 1: Principais fatores que influenciam a Largura da Zona Metaestável (LZM) em processos de cristalização.

Fator	Tendência Geral sobre a LZM	Mecanismo/ Observação	Referências
I. Taxa de Resfriamento	Aumenta a LZM	Maior taxa → maior super-refrigeração necessária para nucleação.	Mitchell & Frawley (2010); Gimzewski & Audley (1993); Zhou <i>et al.</i> (2017)
II. Temperatura de Saturação/ Concentração	Diminui a LZM com aumento da temperatura de saturação	Temperaturas mais altas e concentrações maiores facilitam a nucleação, estreitando a LZM.	Barrett & Glennon (2002); Mitchell & Frawley (2010)
III. Agitação	Reduz a LZM (geralmente)	Favorece transporte de massa e nucleação (sobretudo secundária), mas pode ter efeito ambíguo. Também pode reduzir aglomeração em certos sistemas.	Mitchell & Frawley (2010); Mullin (2001); Giulietti <i>et al.</i> (2001)
IV. Impurezas	Efeito variável (pode aumentar, diminuir ou gerar não linearidade)	Influenciam a cinética de nucleação e a energia de superfície, afetando forma cristalina e propriedades como solubilidade.	Sangwal (2009)
V. Volume de Trabalho	Não afeta significativamente a LZM	Desde que a técnica de detecção de nucleação seja constante, o volume não interfere de forma relevante.	Mitchell & Frawley (2010)
VI. História da Solução	Pode aumentar a LZM	Pré-aquecimento prolongado pode reduzir núcleos residuais e retardar nucleação, ampliando a zona metaestável.	Mullin (2001); Barrett <i>et al.</i> (2005)

Fonte: Elaboração própria a partir de dados de Barrett e Glennon (2002); Giulietti *et al.* (2001); Gimzewski e Audley(1993); Mitchell e Frawley (2010); Mullin (2001); Sangwal (2009); Zhou *et al.* (2017).

Observa-se, portanto, que a LZM resulta da interação de múltiplos fatores de processo. Entre eles, a taxa de resfriamento e a agitação geralmente ampliam ou reduzem a zona por influenciarem a cinética de nucleação, enquanto parâmetros como temperatura de saturação, presença de impurezas e histórico térmico da solução atuam de forma mais variável, podendo tanto estreitar quanto alargar essa faixa metaestável.

2.1.1.3 Relação com a Cinética de Nucleação e Crescimento

O Limite da Zona Metaestável (LZM) é empregada como ferramenta indireta para inferir a cinética de nucleação, embora sua interpretação seja complexa devido à competição entre formação de núcleos e crescimento cristalino na dissipação da supersaturação (Mitchell e Frawley, 2010; Mullin, 2001). A teoria de Nývlt, por exemplo, propõe que a taxa de nucleação é proporcional à variação da supersaturação durante um período limitado, embora apresente limitações por considerar a taxa em base de massa (Mitchell e Frawley, 2010; Nývlt, 1968).

Kubota, por outro lado, propôs uma interpretação alternativa, vinculando a LZM à sensibilidade do método de detecção, sendo o ponto em que a densidade numérica de núcleos atinge um valor característico (Kubota, 2008; Mitchell e Frawley, 2010), conseguindo explicar a independência da LZM em relação ao volume de solução.

Essas diferentes abordagens permitem estimativas de parâmetros cinéticos, como ordem e constante de nucleação (Nývlt, 1968; Zhou *et al.*, 2017). A abordagem de Kubota, por exemplo, prevê taxas iniciais de nucleação mais altas do que a de Nývlt, com possível cruzamento das curvas em diferentes supersaturações (Mitchell e Frawley, 2010).

Como ambas as interpretações reforçam a relação da LZM com mecanismos de nucleação e crescimento, uma variável importante que está diretamente relacionada a essa zona é tempo de indução, definido como o intervalo entre instante em que a solução cruza a curva de solubilidade (Ver **Figura 2**) e o aparecimento visível dos cristais (Mitchell e Frawley, 2010; Zhou *et al.*, 2017):

$$t_{ind} = \frac{\Delta T_{max}}{R} \quad (2)$$

em que:

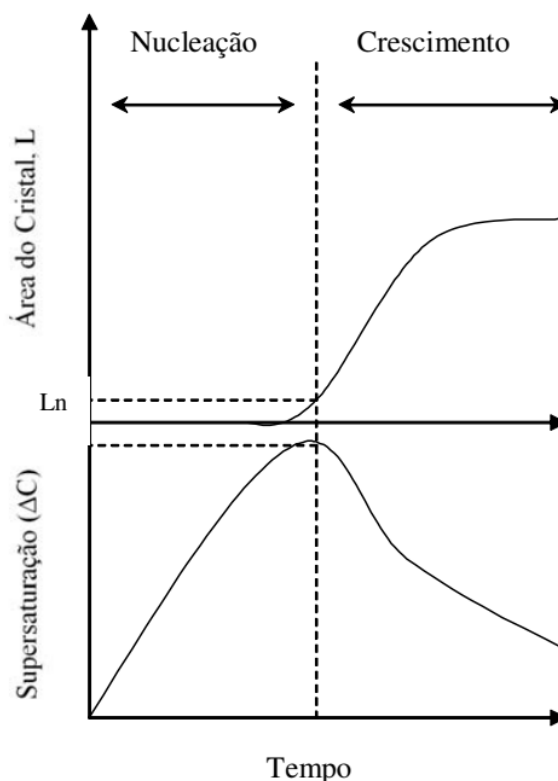
- t_{ind} : tempo de indução (s),
- ΔT_{max} : largura da zona metaestável (sub-resfriamento máximo) (K),
- R : taxa de resfriamento ($K \cdot s^{-1}$).

Esta relação demonstra que a LZM é inversamente proporcional à taxa de resfriamento, sendo amplamente aplicada para caracterizar sistemas de cristalização (Kim e Mersmann, 2001).

Esse tempo é afetado pelas variáveis citadas anteriormente na Tabela 1, como nível de supersaturação, agitação, presença de impurezas e viscosidade da solução. Além disso, a análise do tempo de indução pode oferecer *insights* sobre os mecanismos de crescimento, como o crescimento bidimensional (Kuldipkumar, Kwon e Zhang, 2007), sendo que a nucleação homogênea ocorre predominantemente em altos níveis de supersaturação, enquanto a nucleação heterogênea tende a prevalecer em níveis mais baixos (Zhou *et al.*, 2017).

A **Figura 3** ilustra a evolução da supersaturação (ΔT) ao longo do tempo e sua influência nos processos de nucleação e crescimento durante o resfriamento.

Figura 3 - Evolução da supersaturação (ΔT) e tamanho de cristais (L) durante a cristalização.



Fonte: Adaptado por Sena (2005) com dados de (Kim e Mersmann, 2001).

Inicialmente, a nucleação primária gera agregados moleculares com dimensões inferiores a 10 nanômetros (Sena, 2005) os quais não são detectáveis por métodos analíticos usuais. No entanto, dentro dos limites da zona metaestável, esses agregados podem crescer até atingir um tamanho crítico (L_n) (Kim e Mersmann, 2001), tornando-se então núcleos detectáveis.

À medida que a temperatura diminui, a supersaturação aumenta progressivamente até atingir um valor máximo (ΔT_{max}), que marca o fim da zona metaestável. Esse ponto representa a transição entre a fase de nucleação molecular invisível e o início do crescimento detectável dos cristais. A análise dessa dinâmica permite associar ΔT_{max} aos mecanismos cinéticos envolvidos na nucleação primária e no crescimento cristalino.

2.1.2 Nucleação

A nucleação é a etapa inicial e fundamental da cristalização, marcando o surgimento de uma nova fase sólida a partir de uma solução supersaturada ou super-resfriada. Trata-se de um processo competitivo entre a força motriz — representada pela supersaturação — e a resistência associada ao aumento da energia livre superficial (Weng *et al.*, 2020). Esta etapa tem impacto direto na qualidade do produto final, especialmente em termos de distribuição do tamanho de partícula (DTP) e morfologia cristalina (Zhou *et al.*, 2017).

Ela pode ser expressa de três formas principais:

- I. Supersaturação absoluta (Δc):

$$\Delta c = c - c^* \quad (3)$$

em que:

- c é a concentração atual da solução;
- c^* é a concentração de saturação em equilíbrio;

Segundo a abordagem clássica de Nývlt, essa forma está diretamente relacionada ao sub-resfriamento térmico $\Delta T = T_0 - T_{lim}$ — Equação (1) — pela seguinte equação (Sangwal, 2009):

$$\Delta c = \left(\frac{dc^*}{dT} \right) \Delta T \quad (4)$$

em que dc^*/dT representa a sensibilidade da solubilidade à temperatura, considerada constante em sistemas com comportamento linear. Essa equivalência permite utilizar o ΔT — mais facilmente mensurável — como estimativa indireta da supersaturação em análises cinéticas de nucleação (Mitchell e Frawley, 2010; Sangwal, 2009; Sena, 2005).

II. Razão de supersaturação (S):

$$S = \frac{c}{c^*} \quad (5)$$

III. Supersaturação relativa (σ):

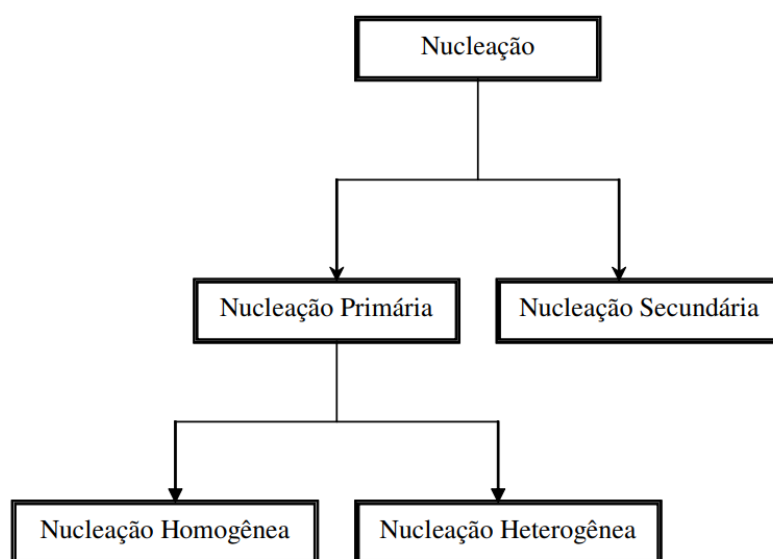
$$\sigma = S - 1 = \frac{c}{c^*} - 1 \quad (6)$$

em que S e σ são medidas adimensionais da supersaturação em relação à concentração de equilíbrio.

Altos níveis de S e σ favorecem a nucleação e geram partículas finas, enquanto níveis mais baixos priorizam o crescimento de cristais preexistentes (Liotta e Sabesan, 2004). Portanto, o controle preciso desses níveis ao longo do processo permite ajustar o tamanho e a distribuição final dos cristais.

Quanto à classificação, a nucleação pode ser distinguida em primária e secundária, conforme ilustrado na **Figura 4**.

Figura 4 - Classificação dos mecanismos de nucleação.



A nucleação primária ocorre na ausência de cristais preexistentes e pode ser subdividida em homogênea, quando ocorre em meio perfeitamente puro, e heterogênea, quando é induzida por impurezas ou superfícies sólidas. Já a nucleação secundária ocorre na presença de cristais previamente formados dispersos em uma solução supersaturada (Mullin, 2001; Sena, 2005).

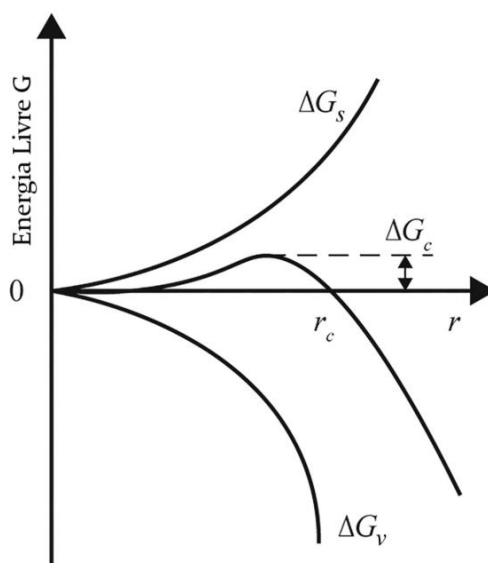
Apesar dos avanços, ainda há incertezas sobre como núcleos estáveis realmente se formam em fluidos homogêneos (Mullin, 2001). Estudos como o de Yau e Vekilov (2001) contribuíram para esse entendimento ao observar diretamente a formação de núcleos durante a cristalização da apoferritina. O processo envolve inicialmente a agregação de moléculas em pequenos *clusters* — os agrupamentos moleculares mencionados anteriormente — que podem assumir formas como cadeias ou monocamadas. Somente os embriões que atingem o tamanho crítico (ver **Figura 5**) se tornam núcleos estáveis, capazes de crescer sob as condições locais de supersaturação (Mullin, 2001).

2.1.2.1 Teoria Clássica de Nucleação (TCN)

A Teoria Clássica de Nucleação (TCN), proposta por Gibbs e desenvolvida ao longo do século XX, descreve a formação desses núcleos críticos como o resultado da competição entre a energia superficial (ΔG_s), que aumenta o custo de criação da interface, e a energia volumétrica (ΔG_v), que favorece a estabilização do agregado cristalino (Mullin, 2001; Weng *et al.*, 2020).

O equilíbrio entre esses dois termos gera uma barreira de energia livre, representada no diagrama da **Figura 5**, em que o ponto máximo corresponde ao núcleo crítico (r_c) e à energia crítica (ΔG_c). Núcleos menores tendem a se redissolver, enquanto aqueles maiores tornam-se estáveis e crescem espontaneamente.

Figura 5 - Diagrama da energia livre de Gibbs em função do tamanho do núcleo, mostrando o ponto de energia máxima (ΔG_c) correspondente ao núcleo crítico (r_c).



Fonte: Adaptada de Weng *et al.* (2020).

Apesar de sua ampla aplicação em soluções supersaturadas pela simplicidade e caráter generalista, a TCN apresenta limitações importantes: previsão de taxas de nucleação muitas vezes discrepantes dos valores experimentais, hipótese de núcleos esféricos, negligência do tempo de indução e incapacidade de considerar efeitos estruturais, presença de impurezas e agregados intermediários (Erdemir, Lee e Myerson, 2009; Weng *et al.*, 2020).

Nos últimos anos, surgiram teorias de nucleação não clássicas para explicar fenômenos além do escopo da TCN. Esses modelos sugerem que a nucleação pode seguir caminhos intermediários, como na teoria de nucleação em duas etapas, em que agregados desordenados precedem a formação do núcleo cristalino, ou ainda pela presença de clusters de pré-nucleação (CPN), capazes de existir mesmo em soluções subsaturadas e atuar como precursores (Weng *et al.*, 2020). Essas abordagens têm sido apoiadas por evidências experimentais, como no caso do CaCO_3 , e por simulações moleculares, que permitem investigar em escala atômica os processos de reorganização estrutural (Weng *et al.*, 2020). Contudo, limitações computacionais ainda restringem sua aplicação a condições próximas das reais (Erdemir, Lee e Myerson, 2009).

2.1.3 Crescimento de Cristais

Após a nucleação, o crescimento cristalino é a etapa que aumenta as partículas até dimensões visíveis, influenciando — juntamente com a nucleação — aspectos como pureza, forma, morfologia e distribuição de tamanho (Mullin, 2001; Weng *et al.*, 2020). Esse processo depende da anisotropia —propriedade pela qual um material apresenta características físicas distintas conforme a direção considerada — que pode gerar variações de até mil vezes nas taxas entre diferentes direções cristalográficas (Jackson, 1984), além dos mesmo fatores que afetam a nucleação, como supersaturação, estrutura superficial, mecanismo cinético, temperatura, agitação e impurezas (Mullin, 2001). Na indústria farmacêutica e química, seu controle é crucial por afetar operações como filtração, secagem, moagem e formulação, além de estar ligado à formação de partículas finas (Barrett *et al.*, 2005; Zhang *et al.*, 2018).

2.1.3.1 Mecanismos e Modelos de Crescimento Cristalino

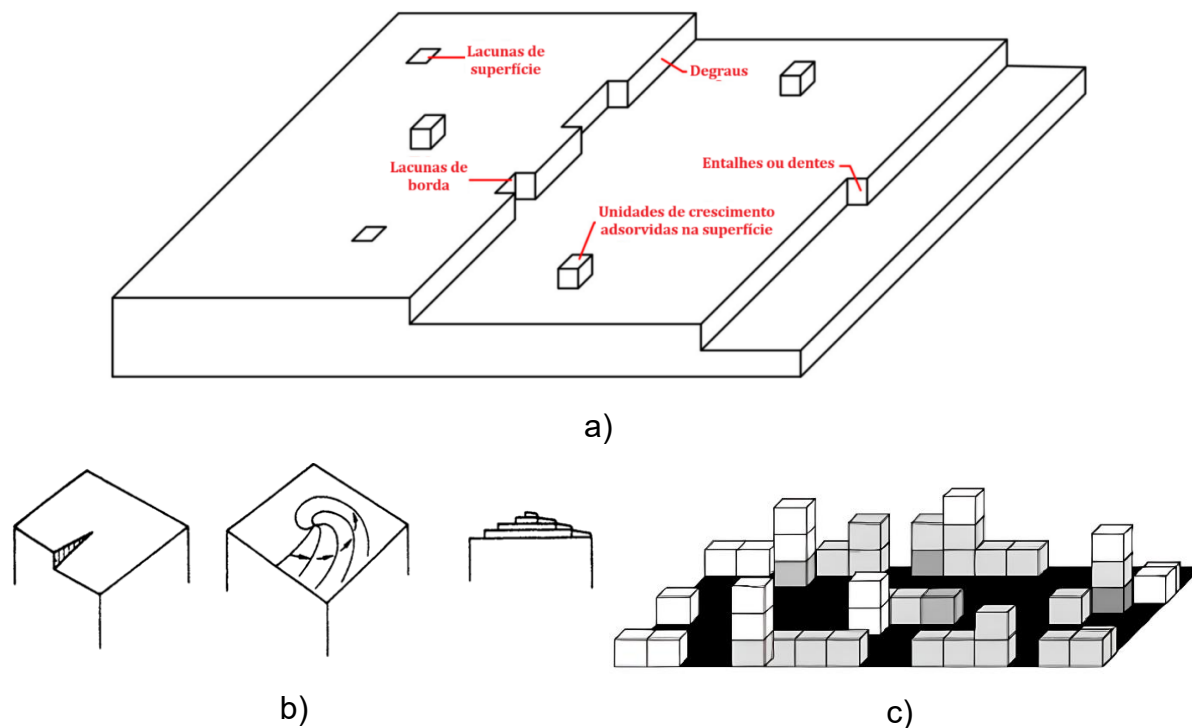
O crescimento cristalino ocorre pela incorporação ordenada de unidades de soluto na superfície do cristal, sendo influenciado por fatores como supersaturação, estrutura da superfície e presença de defeitos. Independentemente do mecanismo envolvido, a taxa de crescimento pode ser descrita, de forma geral, por sua taxa de crescimento linear (Mullin, 2001):

$$G = \frac{dL}{dt} \quad (7)$$

em que, G é a taxa de crescimento linear do cristal (m/s), L é uma dimensão característica do cristal.

Os trabalhos de Weng *et al.* (2020), Mullin (2001) e Giulietti *et al.* (2001) apresentam modelos cinéticos para diferentes mecanismos de crescimento, os quais alguns deles são apresentados na **Figura 6**.

Figura 6 - Representações esquemáticas de modelos de crescimento em superfícies cristalinas: (a) crescimento bidimensional; (b) espiral de crescimento; (c) superfície rugosa.



a) Adaptado de Weng et al. (2020); (b–c) Adaptado de Mullin (2001).

Fonte: Elaboração própria.

Embora G seja uma medida global, o crescimento cristalino ocorre com taxas locais (R_i) — que podem variar entre as diferentes faces cristalinas — descrevendo as diferentes formas de incorporação das unidades de soluto na superfície, cada uma caracterizada por particularidades da superfície, presença de defeitos e condições de supersaturação.

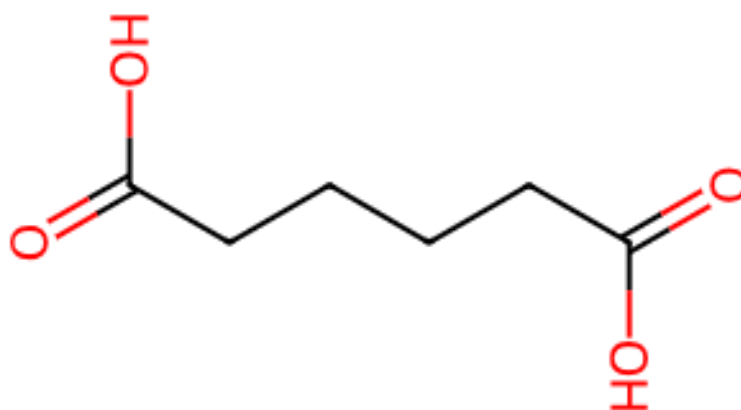
- *Crescimento por Nucleação Bidimensional*: típico de superfícies lisas sob altas supersaturações, envolve a formação de núcleos bidimensionais que originam novas camadas (Weng et al., 2020).
- *Teoria da Discordância em Hélice (BCF)*: proposta por Burton, Cabrera e Frank (1951), explica o crescimento contínuo em baixas supersaturações a partir de discordâncias helicoidais, que geram degraus permanentes e resultam em espirais de crescimento (Mullin, 2001; Weng et al., 2020).

- *Modelo de Interface Rugosa*: sugerido por Jackson (1984), considera superfícies tão irregulares que praticamente todos os pontos funcionam como sítios ativos, favorecendo crescimento uniforme em supersaturações muito altas, comum em metais e superfícies desorganizadas (Mullin, 2001; Weng *et al.*, 2020).
- *Modelos Cinéticos/Difusionais*: descrevem o crescimento como resultado da difusão do soluto até a interface seguida da incorporação na rede, predominando em sistemas viscosos ou com limitações de transporte de massa (Mullin, 2001; Weng *et al.*, 2020).

2.1.4 O Ácido Adípico como Modelo para Estudos de Cristalização

O ácido adípico (ácido hexanodióico) é um composto dicarboxílico linear com fórmula molecular $C_6H_{10}O_4$, estrutura simétrica e ponto de fusão entre 151-154 °C (Shi *et al.*, 2020). Sua estrutura química está ilustrada na **Figura 7**.

Figura 7 - Estrutura molecular do ácido adípico.



Fonte: Adaptado de ChemSpider (2025).

Trata-se de um intermediário essencial da indústria química, amplamente utilizado na produção de nylon-6,6, poliuretanas, plastificantes e lubrificantes (Castellan, BART e Cavallaro, 1991). Também apresenta aplicação relevante nas indústrias alimentícia, cosmética e farmacêutica, inclusive na formulação de sais e cocristais de fármacos (Castellan, BART e Cavallaro, 1991; Paluch *et al.*, 2011).

Do ponto de vista farmacêutico, o ácido adípico tem sido empregado na engenharia de formas sólidas, sobretudo como coformador de cocrystal. Paluch *et al.* (2011) relataram a formação de um cocrystal de sais de salbutamol com ácido adípico (2:1:1), que apresentou propriedades distintas do sal tradicional do fármaco, como solubilidade aquosa intermediária e perfil de liberação prolongada (Paluch *et al.*, 2011). Além disso, o ácido adípico é um modelo atrativo para estudos de cristalização devido à ausência de polimorfismo e comportamento cristalino estável, o que permite isolar variáveis críticas como cinética de nucleação, crescimento cristalino e efeitos de solventes sobre a morfologia (Shi *et al.*, 2020).

Rimez *et al.* (2024) demonstraram a cristalização contínua do ácido adípico em escala piloto, com controle preciso da distribuição de tamanho de partículas (D10, D50, D90), correlacionando os parâmetros operacionais às características físicas dos cristais obtidos. Os resultados revelaram distribuições distintas ao longo do tempo, com imagens microscópicas ilustrando a evolução morfológica dos cristais (Rimez, Debuyschère e Scheid, 2024).

Dados de equilíbrio sólido-líquido estão disponíveis para o ácido adípico em diversos solventes puros e misturas binárias. Shi *et al.* (2020) determinaram experimentalmente a solubilidade em diversos solventes e correlacionaram os dados com dois modelos: o de Apelblat, que descreve a variação da solubilidade com a temperatura, e o NRTL, que modela as interações moleculares na mistura, além de calcular os parâmetros termodinâmicos de dissolução (Shi *et al.*, 2020).

No caso do sistema água-ácido adípico, a Tabela 2 apresenta dados experimentais de equilíbrio obtidos por Derenzo (2003).

Tabela 2: Dados do equilíbrio do sistema água-ácido adípico (Derenzo, 2003).

Temperatura (°C)	Concentração (%mássica)	Temperatura (°C)	Concentração (%mássica)
22	1,3308	45	5,629
25	1,7703	50	7,18
27	1,8803	54,4	9,846
30	2,3752	55,2	10,7098

32	2,5953	59,5	14,0912
35	3,201	64,5	17,969
37,3	3,4765	68	21,984
43,3	5,132	-	-

Fonte: Derenzo (2003, *apud* Sena, 2005, p. 27).

Essas características mencionadas, como as propriedades de solubilidade do ácido adípico juntamente com sua estrutura linear e ausência de polimorfismo, fazem dele um bom sistema de referência para avaliação do impacto dos parâmetros fundamentais da cristalização — como tempo de indução e supersaturação — na DTP e morfologia cristalina. Além disso, sua reprodutibilidade experimental facilita a correlação com dados obtidos por diferentes técnicas analíticas.

Assim, a escolha do ácido adípico neste trabalho foi estratégica: ele atua como composto modelo para desenvolver, validar e aplicar metodologias de caracterização físico-química de sólidos cristalinos, com potencial direto de transposição para sistemas farmacêuticos ou outras áreas relacionadas à cristalização. Isso permite que o conhecimento gerado com um composto de comportamento bem estabelecido possa ser estendido com segurança para fármacos reais com estruturas e desafios mais complexos.

2.1.4.1 Técnicas Utilizadas na Avaliação da Cristalização do Ácido Adípico

A medição dos parâmetros de cristalização demanda técnicas complementares, atuando sobre diferentes aspectos do sistema. Na fase líquida, a Calorimetria Reacional (RC1e) e a Espectroscopia ATR-FTIR *in situ* (*Attenuated Total Reflectance Fourier Transform Infrared*) constituem ferramentas importantes

A calorimetria fornece dados térmicos e cinéticos, permitindo a quantificação da energia liberada e a estimativa da conversão do soluto por meio da correlação entre fluxo de calor e entalpia de cristalização (Gesthuisen *et al.*, 2005; Mohan, Boateng e Myerson, 2000; Sena, 2005) enquanto espectroscopia na região do infravermelho

possibilita a medição direta e contínua da concentração do soluto, mesmo em sistemas com elevada fração de sólidos, permitindo determinar perfis de supersaturação e construir curvas de concentração (Cornel, Lindenberg e Mazzotti, 2008; Lewiner, Klein, *et al.*, 2001; Liotta e Sabesan, 2004; Pöllänen *et al.*, 2006).

Na fase sólida, técnicas de microscopia e análise de imagem permitem a análise morfológica. O PVM (*Particle Vision and Measurement*), uma ferramenta de imagem em tempo real, documenta a evolução morfológica dos cristais e identifica fenômenos como aglomeração e fragmentação (Barrett *et al.*, 2005; Ramisetty, Kumar e Rasmuson, 2019).

Adicionalmente, o registro de imagens RGB constitui uma alternativa de baixo custo para o acompanhamento óptico do processo. Câmeras convencionais atuam como sensores analíticos capazes de detectar variações na luz dispersa ou refletida pelas partículas, permitindo identificar o início da nucleação e acompanhar o crescimento cristalino (Silva *et al.*, 2013; Silva, Silva e Sena, 2012; Venancio, Rosário e Cajaiba, 2017). A análise temporal das curvas médias RGB também evidencia variações cinéticas associadas à viscosidade e à taxa de crescimento (Venancio, Rosário e Cajaiba, 2017).

A literatura apresenta diversas aplicações isoladas ou combinadas em pares dessas técnicas para o estudo de sistemas cristalinos. ATR-FTIR e FBRM, por exemplo, são empregados em sistemas farmacêuticos como sulfatiazol e piracetam, permitindo a correlação entre supersaturação e DTP (Liotta e Sabesan, 2004; Ramisetty, Kumar e Rasmuson, 2019).

A integração entre ATR-FTIR e calorimetria (RC1e) já foi utilizada para determinação de solubilidade, inclusive para o ácido adípico em solventes orgânicos (Silva, 2011; Silva, Silva e Sena, 2012).

Da mesma forma, o uso conjunto de PVM e FBRM tem se mostrado eficaz na observação morfológica e cinética da nucleação (Barrett *et al.*, 2005).

Entretanto, para o ácido adípico em solução aquosa, não foram identificados estudos que realizem o monitoramento simultâneo e integrado da nucleação, crescimento e supersaturação utilizando diferentes técnicas complementares. Trabalhos anteriores, como o de Sena (2005) — ponto de partida deste trabalho —,

abordam a cristalização do ácido adípico por calorimetria de reação, focando na largura da zona metaestável e no controle do tamanho de partícula, mas com limitações decorrentes do uso de técnicas *off-line* e ausência de monitoramento direto da supersaturação.

Assim, a presente dissertação propõe uma abordagem multitécnica inédita, combinando calorimetria reacional (RC1e), espectroscopia ATR-FTIR, microscopia *in situ* (PVM), análise de imagens RGB e caracterização morfológica (MEV/ImageJ) para a análise integrada dos fenômenos de nucleação e crescimento cristalino do ácido adípico em solução aquosa.

Com o intuito de confirmar o ineditismo desta abordagem, foi conduzido um levantamento bibliográfico sistemático na base ScienceDirect (até setembro de 2025), utilizando combinações de palavras-chave como “*reaction calorimetry AND crystallization*”, “*adipic acid AND ATR-FTIR*”, “*PVM AND light scattering*”, “*crystallization AND RGB image analysis*” e “*SEM AND particle size*”. Verificou-se que não há registros do uso conjunto dessas técnicas para o ácido adípico em meio aquoso, o que reforça o caráter inovador desta dissertação, centrada na integração simultânea de RC1e, ATR-FTIR, PVM, RGB e MEV/ImageJ para o monitoramento e interpretação dos fenômenos de nucleação e crescimento cristalino.

2.2 CALORIMETRIA

A calorimetria é uma técnica analítica fundamentada na medição da quantidade de calor trocada durante processos físicos ou químicos, como na análise de transformações térmicas associadas a reações químicas, mudanças de fase, dissoluções, cristalizações, entre outros fenômenos. Trata-se de uma ferramenta essencial em pesquisas científicas e aplicações industriais. Historicamente, a técnica remonta ao século XVIII, com destaque para o experimento de Antoine Lavoisier em 1783, que investigou a liberação de calor por um rato vivo em um calorímetro de gelo, apenas 23 anos após Joseph Black introduzir o conceito de calor sensível e calor latente (Landau, 1996; Sena, 2005). Esse episódio é frequentemente considerado o marco inicial da calorimetria moderna, pela aplicação sistemática de princípios termodinâmicos ao estudo da fisiologia e da química.

A calorimetria quantifica o fluxo de calor, sendo este diretamente influenciado por dois fatores fundamentais: a *cinética do processo*, que determina a velocidade com que o calor é liberado ou absorvido, e a *termodinâmica*, que define a quantidade total de calor trocada em uma reação ou transformação física (Landau, 1996; Sena, 2005). Além de seu valor como técnica de caracterização, a calorimetria destaca-se por sua ampla aplicabilidade prática. Praticamente todos os processos físicos e químicos envolvem trocas energéticas, o que torna a calorimetria uma ferramenta versátil e de grande abrangência (Sena, 2005). Esse princípio básico permitiu o desenvolvimento de diversas modalidades calorimétricas, como a calorimetria diferencial de varredura (DSC), a análise térmica diferencial (DTA), a calorimetria de reação, entre outras (Landau, 1996). Além disso, a calorimetria é uma técnica não invasiva (Gesthuisen *et al.*, 2005), o que a torna particularmente adequada para aplicações em sistemas sensíveis, como aqueles encontrados em biotecnologia, farmacologia e controle de qualidade de alimentos e combustíveis.

Em síntese, a calorimetria não apenas fornece dados sobre o calor trocado em um processo, mas também permite interpretar fenômenos moleculares e estruturais, prever comportamentos térmicos em diferentes escalas (Stoessel, 2008), e otimizar reações químicas e operações unitárias (Sapoundjiev, Lorenz e Seidel-Morgenstern, 2005). Esta ampla aplicabilidade justifica o interesse por parte da academia e da indústria em dominar os fundamentos e aplicações dessa técnica (Landau, 1996).

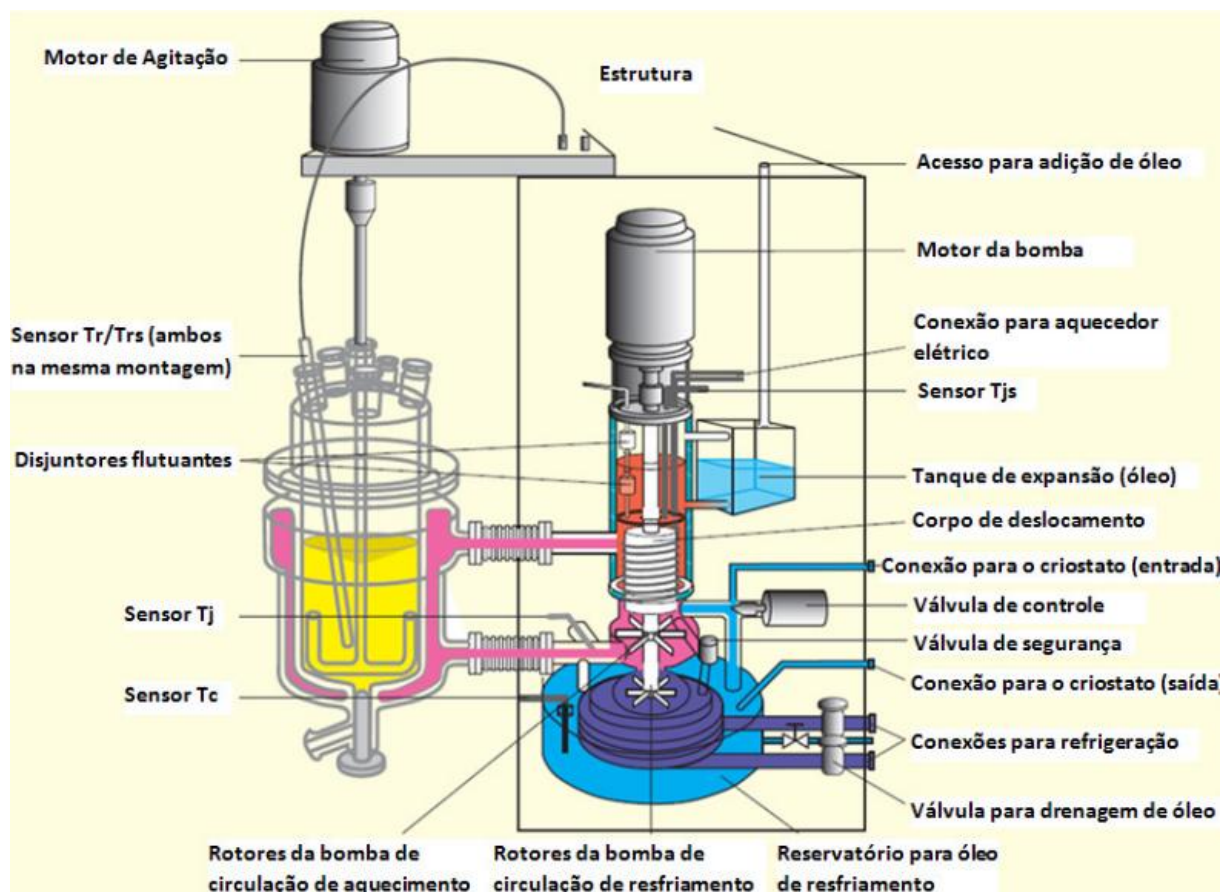
2.2.1 Princípio de Funcionamento dos Reatores Calorimétricos

Os reatores calorimétricos são, em sua forma mais comum, vasos encamisados projetados para controlar e medir trocas térmicas entre o sistema investigado e o meio externo. O vaso interno contém o meio reacional, enquanto a jaqueta externa é preenchida com um fluido de controle térmico que circula a partir de reservatórios aquecidos ou resfriados de forma independente (Gesthuisen *et al.*, 2005).

O diagrama da **Figura 8** mostra um esquema do reator calorimétrico com controle de temperatura feito pela mistura proporcional de fluido de dois reservatórios: um aquecido por resistência elétrica (reservatório quente, em vermelho) e outro resfriado por um criostato (reservatório frio, em azul). O fluido misturado circula pela

jaqueta do reator (T_j), enquanto o meio reacional interno está sob constante monitoramento de temperatura (T_r).

Figura 8 - Esquema do funcionamento do termostato de um reator calorimétrico RC1-Mettler Toledo.



Fonte: Adaptado do manual de operação Mettler Toledo (2010).

As trocas de calor entre o meio reacional e o fluido térmico são monitoradas a partir da diferença de temperatura entre a solução reacional (T_r) e a jaqueta (T_j). A variação térmica detectada é usada para calcular o fluxo de calor. Essa abordagem permite inferir a quantidade de calor liberado ou absorvido por transformações químicas ou físicas no interior do reator.

Uma observação importante é que, embora neste trabalho não ocorram reações químicas, mas sim processos físicos de cristalização, será adotado o termo *meio reacional* — usual na literatura de calorimetria — para se referir à solução aquosa de ácido adípico. A respectiva temperatura será indicada como T_r .

2.2.2 Balanço de Fluxo de Calor em Reatores

Em reatores encamisados, a temperatura do meio reacional (T_r) é controlada pela variação da temperatura da jaqueta (T_j). Entretanto, a evolução térmica do sistema não depende apenas dessa troca de calor através das paredes do vaso, mas resulta da interação de diferentes fluxos energéticos que devem ser considerados em um balanço completo (Landau, 1996; Sena, 2005).

O balanço térmico em um sistema reacional pode ser expresso como (Landau, 1996):

$$Q_r = Q_f + Q_{accu} + Q_{dos} + Q_{loss} + Q_{add} + Q_{cal} \quad (8)$$

em que:

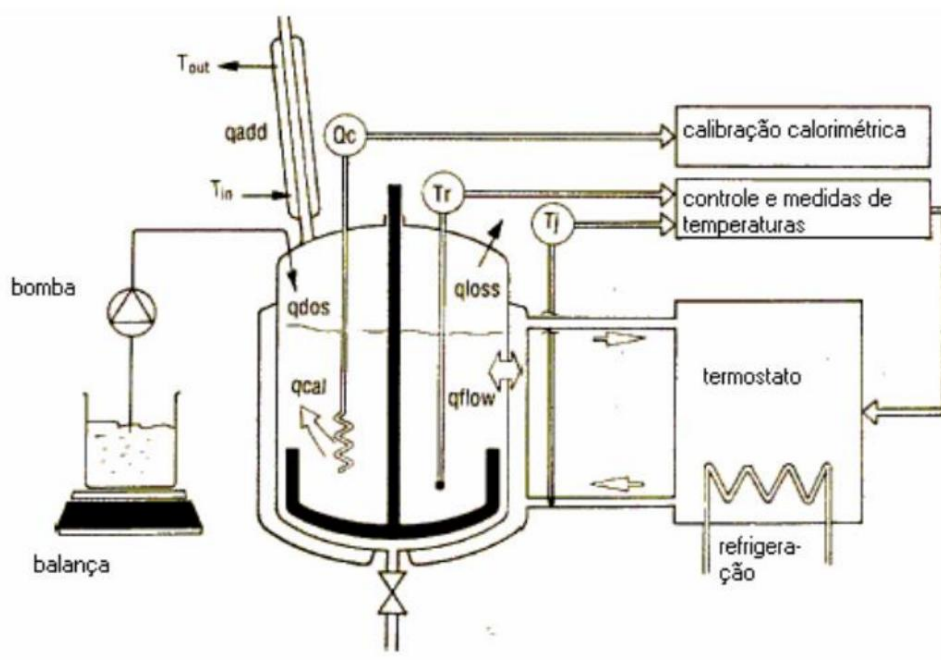
- i. Q_r : Calor gerado por reações químicas ou transformações físicas no interior do reator;
- ii. Q_f : Fluxo de calor que atravessa as paredes do reator (jaqueta ↔ meio reacional);
- iii. Q_{accu} : Calor acumulado no sistema, responsável pela elevação da temperatura do meio reacional;
- iv. Q_{dos} : Calor associado à adição de reagentes com temperatura diferente do valor do meio reacional;
- v. Q_{loss} : Perdas térmicas para o ambiente externo ou para sensores e agitadores;
- vi. Q_{add} : Calor adicional proveniente de dispositivos acoplados, como condensadores;
- vii. Q_{cal} : Calor gerado por calibração (como resistências internas).

Embora o termo mais correto para Q seja *taxa de calor* (quantidade de calor por tempo, em W), a literatura e os manuais de calorimetria costumam usar *fluxo de calor*. Essa convenção é adotada em reatores calorimétricos porque todos os termos

do balanço de energia — Equação (8) — são expressos em *watts*, representando potências térmicas instantâneas. Essa prática é padronizada em manuais técnicos dos sistemas RC1e e SYSTAG, e em revisões da área (Landau, 1996; Schellekens, 2011; SYSTAG, 2005a; b).

A **Figura 9** apresenta o esquema ilustrativo dos fluxos de calor, com o meio reacional no centro das interações energéticas, sujeito às diferentes trocas de calor mencionadas anteriormente.

Figura 9 - Diferentes formas de calor transferência de calor que podem afetar o fluxo de calor em um reator calorimétrico.



Fonte: Retirado de Silva (1995).

O comportamento térmico do sistema resulta do equilíbrio entre os diferentes fluxos de energia apresentados na Equação (8). Quando o sistema atinge o regime estacionário, o calor gerado é exatamente compensado pelos mecanismos de remoção e adição, mantendo a temperatura constante.

Contudo, em processos dinâmicos, como reações exotérmicas, dissoluções ou cristalizações, o desequilíbrio entre os fluxos resulta em acúmulo de energia (Q_{accu}), responsável pela variação temporal da temperatura do meio reacional. O termo mais

relevante para a dissipação de calor é a transferência através das paredes do reator para a jaqueta, descrita por:

$$Q_f = U \cdot A \cdot (T_r - T_j) \quad (9)$$

em que U representa o coeficiente global de transferência de calor, A área de troca térmica e $(T_r - T_j)$ a diferença de temperatura entre o interior do reator e o fluido da jaqueta (Landau, 1996).

Dessa forma, o monitoramento contínuo da temperatura do reator, aliado a parâmetros de calibração como C_p , U e A , possibilita reconstruir o perfil térmico do processo e correlacionar a evolução da temperatura com eventos microscópicos de interesse, como nucleação e crescimento cristalino (Landau, 1996)

2.2.3 Parâmetros de Determinação Calorimétrica

O coeficiente global de transferência de calor (U) e a capacidade calorífica (C_p) são parâmetros termodinâmicos fundamentais para a modelagem de balanços energéticos em reatores calorimétricos, influenciando diretamente a confiabilidade na determinação de calores de reação, entalpias de dissolução e na avaliação da segurança de processos exotérmicos (Gesthuisen *et al.*, 2005; Landau, 1996). Uma grande vantagem dos reatores calorimétricos modernos, como o RC1 da Mettler Toledo, é a determinação automática dessas variáveis pelo próprio equipamento, utilizando os princípios a seguir.

2.2.3.1 Coeficiente Global de Transferência de Calor (U)

A determinação experimental de U pode ser realizada por diferentes metodologias. No método de calibração com sonda elétrica, um fluxo de calor conhecido (q_{probe}) — que substitui Q_f da Equação (9) — é aplicado ao sistema em regime estacionário, permitindo o cálculo de U por (Landau, 1996):

$$U = \frac{q_{probe}}{A. (T_r - T_j)} \quad (10)$$

Alternativamente, para pequenos volumes reacionais, a calorimetria por oscilação (TOC) permite a estimativa de U a partir da resposta dinâmica do sistema (Gesthuisen *et al.*, 2005).

2.2.3.2 Capacidade Calorífica (C_p)

A capacidade calorífica está diretamente associada ao termo de acumulação de energia do balanço térmico, podendo ser expressa como (Landau, 1996):

$$Q_{accu} = \rho. V. C_p. \frac{dT_r}{dt} = m. C_p. \frac{dT_r}{dt} \quad (11)$$

em que ρ , m e V são, respectivamente, densidade, massa e volume do fluido reacional e $dT_r/dt=\beta$ representa a taxa de variação da temperatura do reator.

Em condições de rampa de aquecimento sem reação ($qr(t)$), C_p pode ser obtido a partir da potência térmica da jaqueta (Q_f) (Landau, 1996):

$$C_p = \frac{Q_f}{m. \beta} \quad (12)$$

Para sistemas complexos, a estimativa de C_p pode ainda ser realizada por modelagem termodinâmica baseada em contribuições aditivas ou correlações empíricas (Sapoundjiev, Lorenz e Seidel-Morgenstern, 2005).

2.2.4 Fundamentos Termodinâmicos Aplicados à Cristalização

A análise calorimétrica de processos físicos e químicos está diretamente fundamentada em princípios termodinâmicos. No caso específico dos processos de

cristalização, essas transformações envolvem mudanças energéticas detectáveis, permitindo a extração de informações quantitativas por meio da variação do calor trocado com o meio.

A Cristalização de sólidos a partir de soluções é um processo amplamente explorado em contextos laboratoriais e industriais, sendo frequentemente conduzido por variações de temperatura, adição de agentes precipitantes ou alteração do pH. Quando desencadeada por resfriamento, essa transformação envolve mudanças termodinâmicas e estruturais significativas, com liberação ou absorção de calor que pode ser monitorada de forma precisa por técnicas de calorimetria de reação. A base termodinâmica desses processos está descrita pela equação de Gibbs:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (13)$$

em que a energia livre de Gibbs (ΔG) define a espontaneidade do processo, a entalpia (ΔH) representa o conteúdo energético envolvido e a entropia (ΔS) reflete a ordem molecular do sistema. Na cristalização, há geralmente uma diminuição da entropia ($\Delta S < 0$), exigindo que a entalpia seja negativa ($\Delta H < 0$) para garantir que ΔG seja negativo e, portanto, que o processo seja espontâneo (Atkins e Jones, 2012; Sena, 2005).

Nesse contexto, a calorimetria de reação permite quantificar a variação de entalpia associada à formação de uma nova fase sólida e monitorar eventos como nucleação e crescimento por meio do fluxo de calor $qr(t)$ no interior do sistema. Sabendo-se os valores calibrados da capacidade calorífica C_p e do coeficiente de transferência de calor U , e considerando a área de troca térmica A fixa, dependente do tipo de reator, o cálculo de $qr(t)$ torna-se possível (Landau, 1996).

O calor total gerado ou absorvido é obtido pela integração do fluxo de calor ao longo do tempo:

$$Q_r = \int qr(t)dt \quad (14)$$

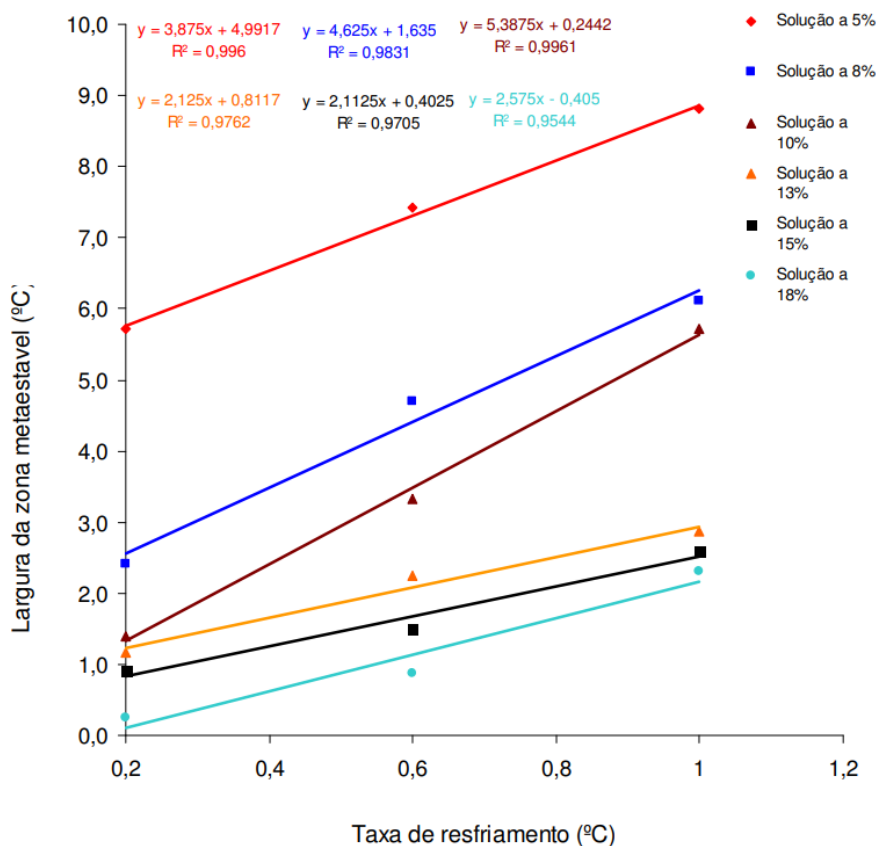
Quando o único evento relevante é a cristalização de um sólido, como no caso do ácido adípico em solução aquosa, Q_r corresponde à entalpia total liberada durante a cristalização de determinada massa cristalizada:

$$\Delta H = Q_r \quad (15)$$

Essa informação, assim como as de técnicas espectroscópicas, como ATR-FTIR, permitem correlacionar dados calorimétricos a curvas de dessupersaturação, zona metaestável e controle da supersaturação (Liotta e Sabesan, 2004; Sena, 2005).

Durante o resfriamento, a cristalização é exotérmica, de modo que calor liberado (ΔH) reflete a extensão do processo, enquanto o início do sinal calorimétrico indica o início da nucleação, que por sua vez marca a temperatura de supersaturação. Dessa forma, a calorimetria fornece informações diretas sobre a largura e a dinâmica da zona metastável (Sena, 2005). A **Figura 10**, retirada do trabalho do De Sena (2005), ilustra essa relação.

Figura 10 - Efeito da taxa de resfriamento sobre a largura da zona metaestável do ácido adípico em água.



Fonte: Retirado de Sena (2005).

Para soluções aquosas diluídas (5% a 8%) as zonas metastáveis são mais amplas e sensíveis à taxa de resfriamento, enquanto soluções mais concentradas (15% a 18%) têm zonas mais estreitas e menos sensíveis.

2.2.5 Integração de Técnicas Complementares em Tempo Real

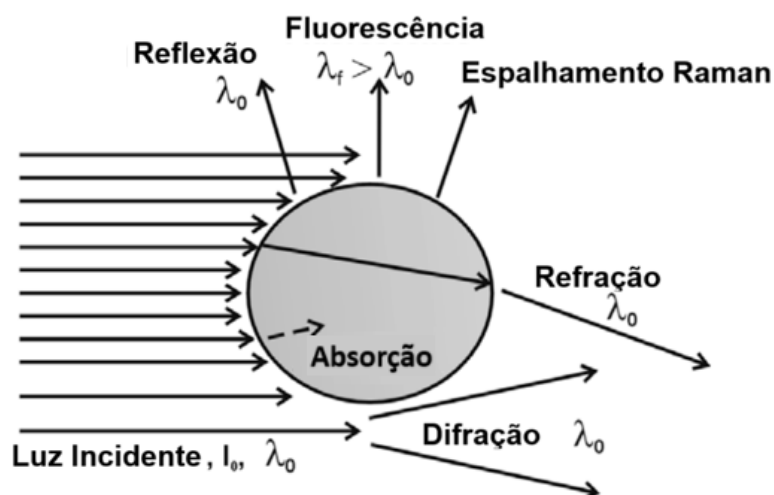
Reatores calorimétricos podem ser integrados a sensores como ATR-FTIR, FBRM e câmeras RGB ou PVM, permitindo monitoramento em tempo real de cristalização, precipitação e mudanças morfológicas (Silva *et al.*, 2013; Venancio, Rosário e Cajaiba, 2017). Enquanto a ATR-FTIR fornece dados de concentrações em solução (Cornel, Lindenberg e Mazzotti, 2008), técnicas de imagem captam partículas sólidas e alterações visuais, incluindo tamanho, forma e aglomeração (Barrett e Glennon, 2002). Estudos demonstram que a combinação dessas técnicas

correlaciona calorimetria a eventos cinéticos, detecta nucleação e crescimento e amplia a caracterização de transições de fase (Sena *et al.*, 2011; Silva, Silva e Sena, 2012). Em síntese, esses trabalhos demonstram que a integração entre a calorimetria e técnicas complementares oferece uma abordagem complementar e sensível para o monitoramento em tempo real de processos físico-químicos, ampliando sua capacidade de detecção e caracterização.

2.3 PROPRIEDADES ÓTICAS DOS MATERIAIS: ANÁLISE EM TEMPO REAL

A luz constitui uma forma de radiação eletromagnética que pode ser descrita por seu comprimento de onda, frequência e energia dos fótons, sendo o espectro visível apenas uma estreita faixa entre 380 e 780 nm (Skoog *et al.*, 2014). A interação dessa radiação com a matéria pode ocorrer por diferentes mecanismos, como absorção, espalhamento, refração, reflexão e difração, os quais dependem de propriedades como tamanho, forma e índice de refração das partículas (Bohren e Huffman, 1983). Esses fenômenos, representados na **Figura 11**, ocorrem de maneira simultânea e competitiva, fundamentando diversas técnicas espectroscópicas e de imagem utilizadas para o acompanhamento em tempo real de propriedades físicas e químicas de sistemas (Bohren e Huffman, 1983; Redmond, Dial e Thompson, 2010).

Figura 11 - Uma descrição das interações ópticas em potencial entre a radiação incidente e uma partícula.



2.3.1 Radiação Infravermelha e Espectroscopia ATR-FTIR

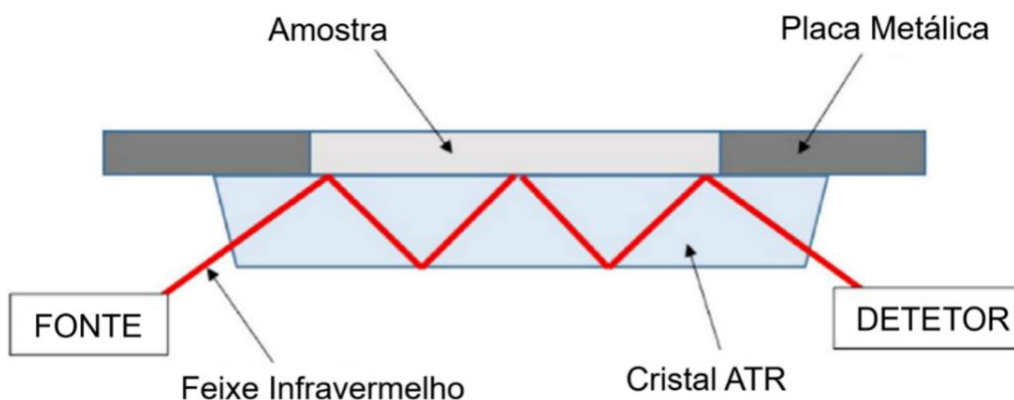
Uma das formas de absorção da radiação eletromagnética mais conhecidas é a radiação no infravermelho (IV), que ocupa a faixa entre o visível e as micro-ondas, caracterizada por comprimentos de onda longos e baixa energia. Sua interação com a matéria promove transições vibracionais e, em alguns casos, rotacionais, desde que haja variação no momento de dipolo molecular (Coates, 2000; Hollas, 2004; Stuart, 2004). Essa região é amplamente empregada em análises químicas, pois diferentes grupos funcionais apresentam absorções específicas, resultando em espectros ricos em informações estruturais (Theophanides, 2012).

Por sua vez a espectroscopia no IV por transformada de Fourier (FTIR), aproveita essas interações para adquirir simultaneamente todas as frequências com alta resolução e sensibilidade, graças ao interferômetro de Michelson, que gera um interferograma convertido em espectro pela transformada de Fourier (Skoog *et al.*, 2014; Stuart, 2004).

2.3.1.2 A Técnica ATR-FTIR

A evolução da técnica FTIR foi complementada pelo desenvolvimento da *Attenuated Total Reflectance* (ATR), que ampliou sua aplicabilidade ao permitir a análise direta *in situ* de líquidos, pastas, sólidos e suspensões sem preparo complexo (Theophanides, 2012). A **Figura 12** ilustra o funcionamento do cristal ATR.

Figura 12 - Funcionamento básico de um sistema ATR-FTIR.

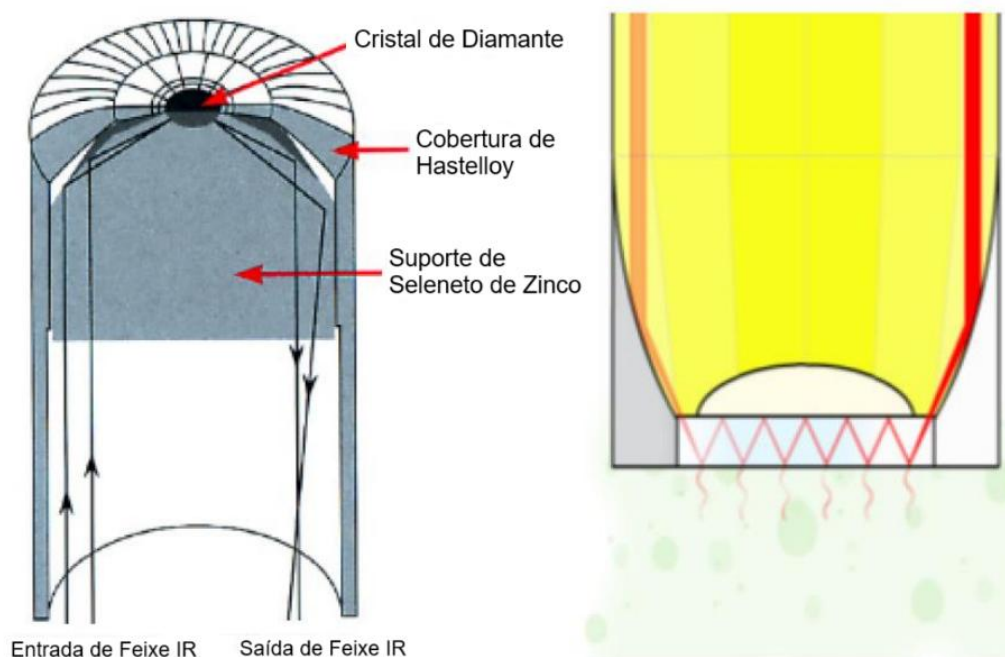


Fonte: Adaptado de Johnson *et al.* (2018).

Seu princípio baseia-se na reflexão interna total da radiação em cristais de alto índice de refração, como diamante, ZnSe ou germanato, em contato direto com a amostra (Johnson, Oatley-Radcliffe e Hilal, 2018). Nessas condições, forma-se um campo evanescente que penetra superficialmente a amostra (1–2 μm em cristais de diamante), interagindo com os modos vibracionais moleculares e resultando na atenuação seletiva da radiação, que é registrada pelo detector do espectrômetro (Kastenhofer *et al.*, 2021).

Entre as aplicações, destaca-se o sistema ReactIR 45m (Mettler Toledo), empregado no monitoramento *in situ* de reações químicas e processos físicos, como cristalização e solubilização (**Figura 13**).

Figura 13 - Corte esquemático de uma sonda ATR-FTIR com cristal de diamante utilizada no equipamento ReactIR 45m.



Fonte: Adaptado do manual de operação Mettler Toledo (2007).

Suas sondas ATR-FTIR utilizam cristal de diamante, revestimento em Hastelloy e suporte em ZnSe, conduzindo a radiação por fibra óptica até a amostra e retornando ao detector após a interação pelo campo evanescente, conforme mostrado na.

2.3.2 Análise por Imagens

Outro fenômeno importante é o espalhamento da luz, que corresponde ao redirecionamento da radiação ao interagir com partículas, sendo descrito em três regimes principais: Rayleigh, Mie e óptica geométrica (Bohren e Huffman, 1983; Mishchenko, Travis e Lacis, 2002; Redmond, Dial e Thompson, 2010). Em todos os casos, para um sistema com N partículas dispersas, a intensidade total espalhada (I_{total}) pode ser expressa de forma geral (onde o expoente n varia conforme o regime considerado), como:

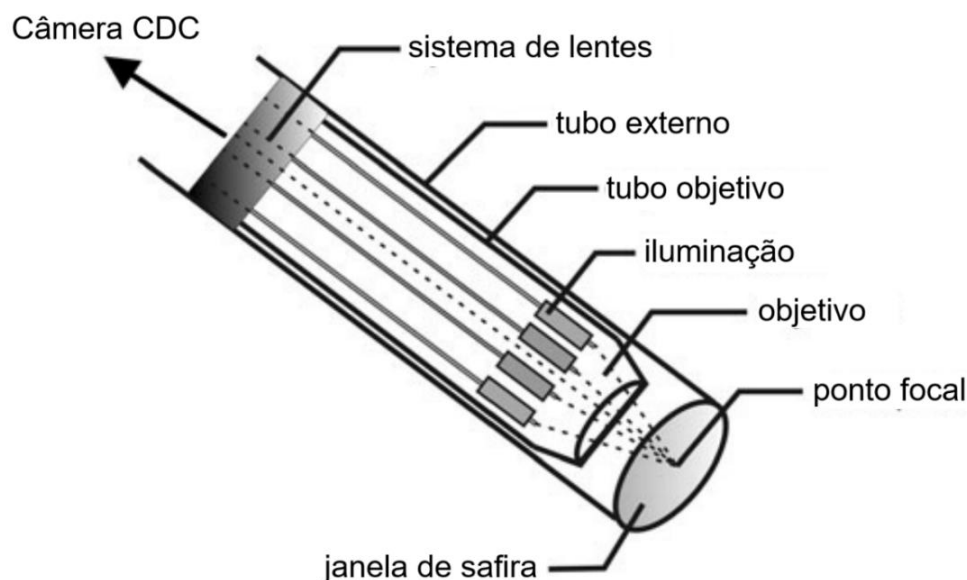
$$I_{total} \propto N \cdot r^n \quad (16)$$

2.3.2.1 Videomicroscopia *In Situ*

O espalhamento da luz pode ser explorado para monitorar partículas em suspensão durante processos em reatores, como nucleação e crescimento cristalino. Nesse contexto, a videomicroscopia *in situ* permite observar partículas suspensas no reator em tempo real, sem amostragem, sendo exemplificada pelo *Particle Vision and Measurement* (PVM), ferramenta analítica de processo (Bluma *et al.*, 2010; Simone, Saleemi e Nagy, 2014).

O PVM utiliza espalhamento da luz visível registrado por câmera digital de alta resolução (CCD), gerando contraste entre partículas e meio dispersante (Bluma *et al.*, 2010; Borsos *et al.*, 2017). A **Figura 14** mostra o layout do sensor, incluindo janela óptica, feixe de luz e projeção sobre o CCD (Bluma *et al.*, 2010).

Figura 14 - Esquema do sensor PVM. Layout interno do sensor óptico desenvolvido pela Mettler Toledo/Lasentec, mostrando a direção da luz, janela de observação e captação da imagem.



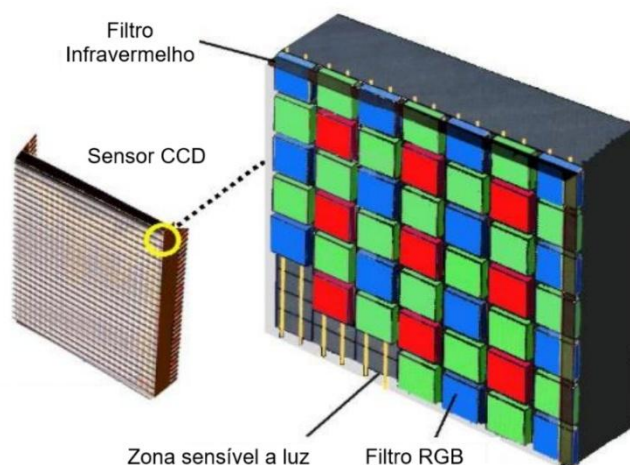
Fonte: Adaptado de Bluma *et al.* (2010).

Além da análise qualitativa da morfologia, permite a contagem de partículas quando as imagens geradas são tratadas por software apropriado, como os de aprendizado de máquina (Gan *et al.*, 2022). Também permite integração com outros sensores, como FBRM e ATR-UV/Vis, em estratégias multivariadas de monitoramento, como no caso de controle de nucleação e crescimento, (Borsos *et al.*, 2017; Li, Rielly e Benyahia, 2022; Simone, Saleemi e Nagy, 2014).

2.3.2.2 Análise por Imagem RGB

O espalhamento e a absorção da luz também podem ser explorados por meio de câmeras digitais para monitorar alterações em sistemas dispersos, como variações de concentração ou crescimento de cristais. A análise por imagem RGB explora a decomposição de imagens digitais nas três cores primárias — vermelho, verde e azul — por meio de sensores optoeletrônicos, geralmente CCD (**Figura 15**), acoplados a câmeras digitais (Geladi e Esbensen, 1989; Gonzalez, Woods e Masters, 2009; Thajee *et al.*, 2018).

Figura 15 - Estrutura interna do sensor CCD.



Fonte: Adaptado de Oliveira (2019).

Esses sensores, organizados sob filtros RGB, permitem capturar independentemente a intensidade de cada componente cromático (Sena *et al.*, 2011).

A partir desses dados, é possível obter informações qualitativas e quantitativas sobre processos físico-químicos, como cristalização, dissolução ou variações de concentração, observadas pela evolução temporal das intensidades RGB médias ou localizadas (Silva *et al.*, 2013; Venancio, Rosário e Cajaiba, 2017). Transformações no meio, como crescimento de partículas ou cristais, alteram a forma como a luz é refletida, absorvida ou espalhada, modificando os sinais captados nos canais RGB (Thajee *et al.*, 2018; Venancio *et al.*, 2023).

2.4 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)

Outra técnica versátil é o emprego do MEV como ferramenta de análise morfológica dos cristais e para a medição direta do diâmetro das partículas, possibilitando a construção e avaliação de curvas de distribuição de tamanho de partícula (DTP) em função das condições do processo (Abe, Amari e Takiyama, 2024). Além dessa aplicação prática, o MEV é empregado em diferentes áreas, como ciência dos materiais, geologia, microeletrônica e biomedicina, possibilitando análises morfológicas, estruturais e composicionais (Goldstein *et al.*, 2003; Malenica *et al.*, 2021).

O princípio do MEV baseia-se na interação de um feixe de elétrons de alta energia com a superfície da amostra, gerando sinais que revelam tanto a topografia quanto a composição, com alta resolução e grande profundidade de foco. Esses sinais são detectados principalmente como elétrons secundários, que evidenciam detalhes superficiais, e elétrons retroespalhados, que permitem contrastes de composição relacionados ao número atômico (Goldstein *et al.*, 2003; Malenica *et al.*, 2021).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Investigar a influência da taxa de resfriamento na cristalização do ácido adípico em água, utilizando uma abordagem multitécnica baseada em calorimetria, espectroscopia ATR-FTIR e análise de imagens (PVM e RGB), de modo a estabelecer correlações entre variáveis térmicas, espectroscópicas e morfológicas e compreender os efeitos dessa condição de processo sobre a distribuição de tamanho de partículas obtidas por análise MEV/ImageJ.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Monitorar a cristalização por calorimetria de reação (RC1e), avaliando o fluxo de calor e identificando as etapas de nucleação e crescimento.
- Acompanhar a evolução da concentração em solução pela espectroscopia ATR-FTIR, correlacionando as bandas características com a diminuição de soluto na fase líquida.
- Observar em tempo real a formação e o crescimento de cristais por meio de imagens obtidas via PVM, complementadas pela análise RGB como ferramenta óptica auxiliar.

- Integrar os resultados obtidos pelas técnicas térmica, espectroscópica e óptica para uma caracterização abrangente da cristalização do ácido adípico.
- Determinar curvas de concentração, dessupersaturação, largura da zona metaestável e supersaturação a partir dos dados calorimétricos, visando caracterizar a força motriz da cristalização.
- Utilizar os perfis de supersaturação derivados da calorimetria para estimar parâmetros cinéticos de nucleação com base em modelos clássicos.
- Avaliar a distribuição de tamanho de partículas (DTP) por meio de imagens de MEV, processadas em software de análise ImageJ, e relacioná-la com as diferentes taxas de resfriamento aplicadas, à largura da zona metaestável e à supersaturação.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

As subseções a seguir estão organizadas para apresentar os materiais empregados, os sistemas utilizados e os procedimentos adotados na condução dos experimentos.

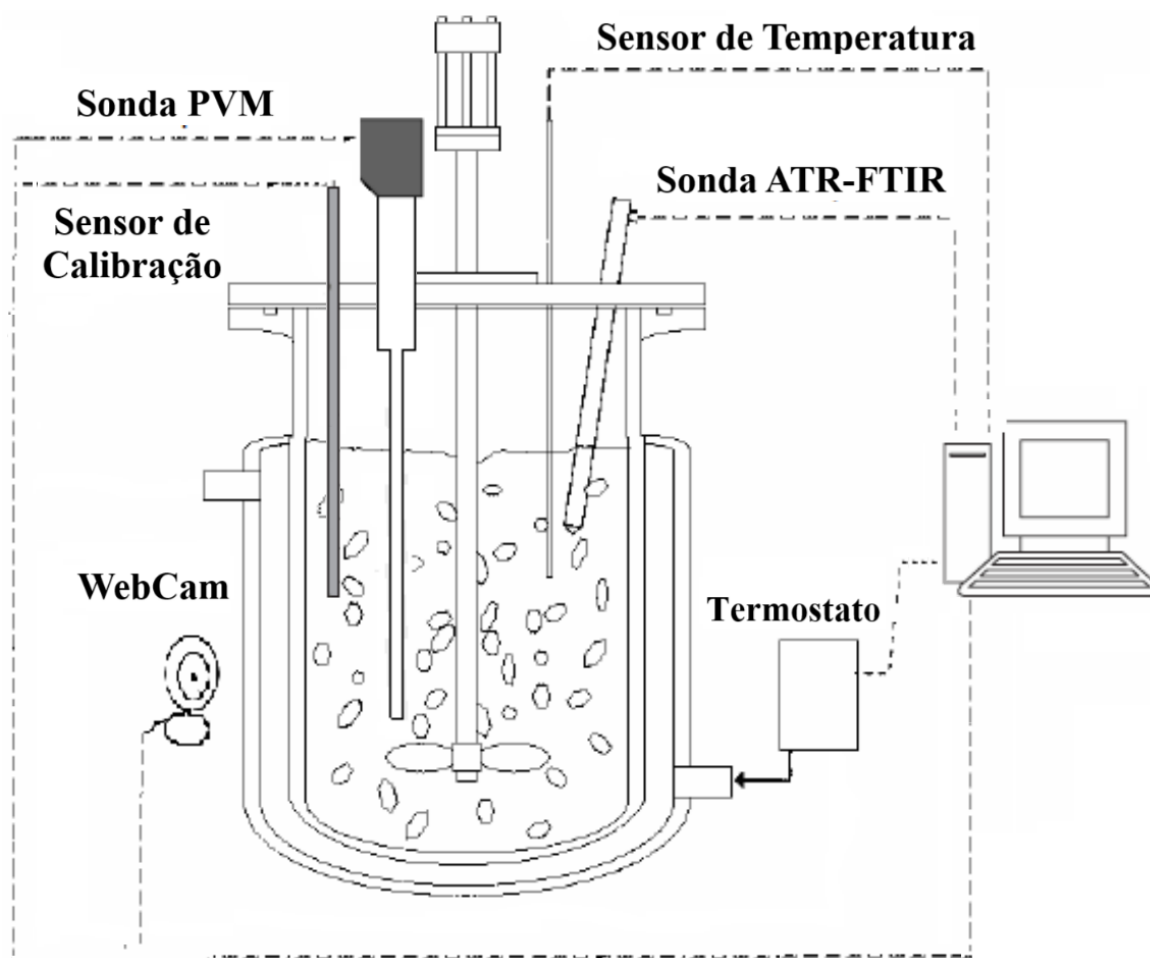
4.1 MATERIAIS E SOLUÇÕES

- Ácido adípico ($C_6H_{10}O_4$): pureza 99,8%, grau analítico (Vetec Química Fina, Brasil); empregado na forma de pó, sem tratamento ou purificação adicionais.
- Água destilada: obtida no próprio laboratório; utilizada diretamente, sem polimento ou degaseificação.
- Preparo: não foi utilizada solução estoque; os reagentes foram combinados diretamente no experimento

4.2 EQUIPAMENTOS E SOFTWARE

O aparato experimental utilizado neste trabalho é ilustrado inicialmente de forma esquemática na **Figura 16**, em que estão representados o reator, o sistema de controle de temperatura e as diferentes sondas empregadas (PVM, ATR-FTIR, sensor de temperatura e sensor de calibração), além da webcam posicionada na parede do reator para registro visual do processo.

Figura 16 - Representação esquemática do aparato experimental, destacando o reator RC1e, o sistema de controle de temperatura, as sondas de monitoramento (PVM, ATR-FTIR, sensores térmicos) e a webcam acoplada à parede do reator.



Fonte: Adaptador de Silva (2012).

- **Reator Calorimétrico RC1**

Foi usado o reator calorimétrico RC1e Midtemp (Mettler Toledo), baseado em calorimetria de fluxo de calor; reprodutibilidade de temperatura $\pm 0,1$ K; vaso de vidro 0,8 L com parede dupla e circulação de óleo; sensor de temperatura de vidro de alta precisão ($0,001$ °C); resistência de calibração 25 W ($\pm 0,001$ W); agitação 30–2500 rpm com agitador tipo *propeller* de quatro pás em Hastelloy HC-22 e fluxo ascendente (Mettler Toledo, 2010). Controle térmico por circuito fechado de óleo térmico com aquecimento por resistência interna e resfriamento em trocador de calor; monitoramento por T_j , T_{js} e T_c ; resfriamento por Huber Unichiller 022-MPC (2,2 kW, -10 °C a $+40$ °C, fluido MEG/água) (Mettler Toledo, 2010).

- **Espectrofotômetro Infravermelho (ATR-FTIR)**

ReactIR 45m (Mettler Toledo) com sonda DiComp™ (cristal de diamante) conectada por fibra AgX 9,5 mm \times 2 m; materiais molhados: Hastelloy C-22, Au, PTFE e diamante; condições de operação: -80 °C a 180 °C, até 69 barg; faixa espectral 2000 – 650 cm^{-1} ; resolução 8 cm^{-1} (Mettler Toledo, 2010).

- **PVM (Particle Vision and Measurement)**

Modelo V819 (Mettler Toledo); sonda com ponta 19 mm e comprimento 400 mm; janela óptica em safira; parte molhada Alloy-22; operação -80 °C a 120 °C, até 10 bar; campo de visão 1075×825 μm ; resolução até 2 μm ; faixa típica de visualização 5–1000 μm (Mettler Toledo, 2010).

- **Webcam**

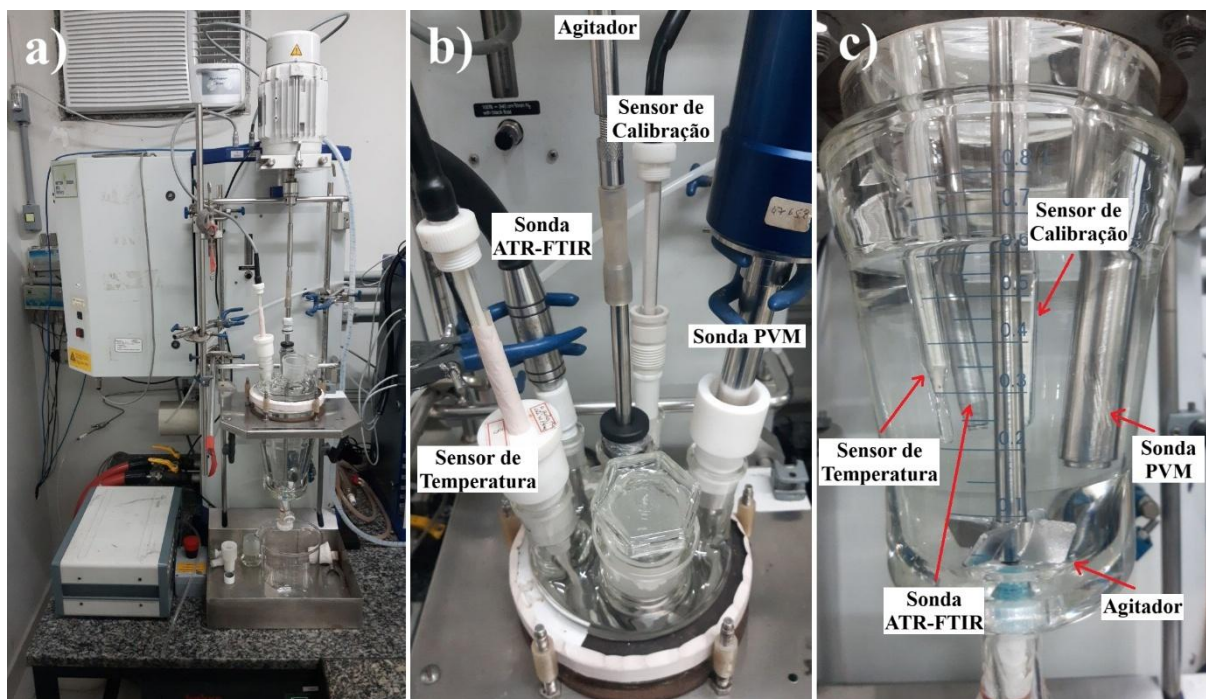
Microsoft LifeCam Cinema HD com sensor CCD, montagem fixa para visualização do interior do reator, iluminação ambiente controlada e conexão USB.

- **Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)**

Phenom™ ProX (Phenom-World BV): microscópio eletrônico de bancada com fonte de elétrons, colunas de focalização, câmara de amostra e detectores integrados; controle por software proprietário; amostras em *stubs* metálicos (até 25 mm de diâmetro e 30 mm de altura) (Phenom-World, 2015a; b).

Para complementar, a **Figura 17** mostra fotografias reais do sistema experimental, destacando na imagem (a) o reator utilizado, em (b) a tampa com as sondas instaladas e em (c) a disposição das sondas no interior do reator, ressaltando que a webcam — embora não visível nesta foto — também faz parte do conjunto, permanecendo fixada na parede do reator.

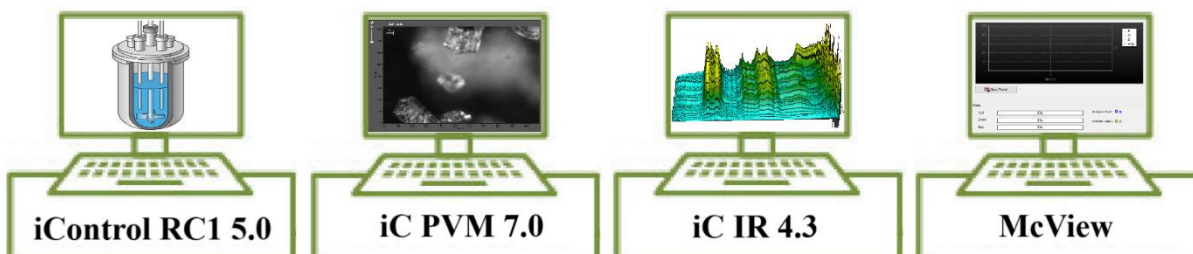
Figura 17 - Fotografias do sistema experimental (Mettler Toledo, 2010): (a) reator RC1e, (b) tampa do reator com as sondas instaladas, (c) disposição das sondas no interior do reator (a webcam, embora não acoplada ao reator nesta foto, também faz parte do conjunto).



Fonte: Elaboração própria.

Na sequência, a **Figura 18** apresenta os softwares utilizados para aquisição dos dados experimentais.

Figura 18 - Softwares empregados na aquisição dos dados experimentais



Fonte: Adaptado de Gan (2022)

O *iControl RC1e 5.0* (Mettler Toledo) foi empregado para aquisição em tempo real e registro contínuo de T_j , T_r e fluxo calorífico. Já o *iC IR 4.3* (Mettler Toledo) foi responsável pela coleta de espectros ATR-FTIR e extração de tendências. Enquanto o *iC PVM 7.0* (Mettler Toledo) registrou imagens PVM e monitorou o índice RBI. Por fim, o *McView* — software desenvolvida pelo laboratório NQTR-IQ/UFRJ, chamado de *RGBView®* (INPI, 2017) na sua versão mais recente — realizou a captura automática de imagens pela webcam, com monitoramento das componentes R, G, B e do valor médio (avg).

O tempo e a forma de aquisição foram:

- *iControl RC1e 5.0* (Mettler Toledo): T_j , T_r e fluxo calorífico a cada 2 segundos;
- *iC IR 4.3* (Mettler Toledo): espectros ATR-FTIR e tendências, a cada 10 segundos;
- *iC PVM 7.0* (Mettler Toledo): imagens PVM a cada 10 segundos e índice RBI a cada segundos 2 segundos;
- *McView* (NQTR-IQ/UFRJ): imagens da webcam e componentes RGB/avg, a cada 2 segundos.

4.3 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

4.3.1 Definição das Condições Experimentais

As condições experimentais deste trabalho foram definidas a partir do estudo de Sena (2005), que investigou o efeito de taxa de resfriamento, agitação e concentração sobre a largura da zona metaestável (LZM) da cristalização do ácido adípico. Enquanto Sena explorou taxas de resfriamento de 0,2; 0,6 e 1,0 °C/min, aqui incluiu-se uma taxa adicional de 2,0 °C/min para ampliar a investigação do efeito da taxa sobre nucleação e crescimento. Da mesma forma, Sena variou a rotação entre 150, 225 e 300 rpm, enquanto neste trabalho a rotação foi fixada em 300 rpm. Quanto à concentração, optou-se por 8% (m/m) de ácido adípico, valor intermediário que permite destacar o papel da taxa de resfriamento. Concentrações muito elevadas, como observado por Sena, levam a LZM excessivamente largas, mascarando o efeito da taxa e dificultando a interpretação dos mecanismos de nucleação e crescimento.

A faixa de temperatura foi definida entre 5 °C acima da saturação e cerca de 7 °C abaixo do ponto em que o fluxo de calor (Q_r) se torna praticamente constante, critérios adotados, respectivamente, para assegurar supersaturação controlada e delimitar a região predominante de crescimento. Assim, variações na temperatura de início da cristalização modificam diretamente o tempo disponível para crescimento, refletindo-se no tamanho médio e na distribuição de cristais.

4.3.2 Preparação das Soluções e Início da Aquisição de Dados

Os experimentos, por sua vez, foram conduzidos em reator RC1e, com concentração fixa de 8% (m/m) de ácido adípico em água e agitação de 300 rpm, em duplicata, nas modalidades com e sem calibração térmica.

Inicialmente, foram medidos 552,0 g de água destilada em uma proveta de 1 L, enquanto 48,0 g de ácido adípico eram pesados em um béquer de 400 mL. A água destilada foi então transferida para o reator, no qual se ativaram a agitação e as aquisições de dados pelos sistemas RC1e, PVM, ATR-FTIR e Webcam. As análises por RC1e, PVM e ATR-FTIR foram realizadas em duplicata, enquanto o monitoramento por Webcam foi conduzido uma única vez, em caráter exploratório.

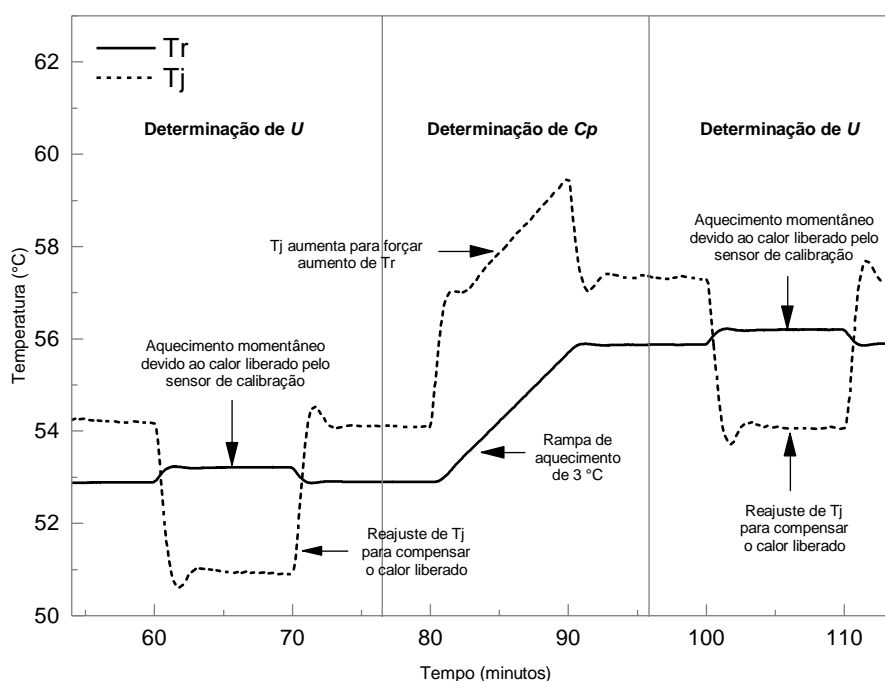
Após um período inicial de 5 minutos, procedeu-se à introdução manual do soluto, realizada em 1 a 4 minutos com auxílio de um funil de sólidos. Em seguida, o béquer foi lavado com uma fração da água previamente pesada, que também foi transferida ao reator para garantir a completa adição da massa prevista.

O reator foi imediatamente fechado a fim de evitar perdas por evaporação durante o experimento, permanecendo em agitação por 15 minutos para possibilitar a estabilização do sinal.

4.3.3 Calibração Térmica do Sistema

Nos experimentos que incluíram calibração térmica, o sistema passou por rotinas de determinação sequencial de U (coeficiente global de transferência de calor) e C_p (capacidade calorífica), conduzida automaticamente pelo software do RC1e por meio da rotina *UA and cpr determination* do programa. Esse procedimento é dividido em três etapas, descritas pelas regiões representadas na **Figura 19**.

Figura 19 - Procedimento experimental para determinação sequencial de U e C_p em três etapas: cálculo inicial de U , determinação de C_p e nova estimativa final de U .



Fonte: Elaboração própria.

As três etapas que compõem a calibração são realizadas da seguinte forma:

- i. Determinação inicial de U (Pulso térmico – q_{probe}):

A primeira região da **Figura 19 Erro! Fonte de referência não encontrada** mostra que a 53 °C, a sonda q_{probe} aplica potência constante de 25 W por 10 minutos, gerando calor que eleva levemente T_r , que é controlado por T_j . Nesse regime estacionário, o software calcula o coeficiente global de transferência de calor pela Equação (10), $U = q_{probe} / [A \cdot (T_r - T_j)]$, aproveitando a diferença estável entre T_r e T_j .

- ii. Determinação de C_p (Rampa de aquecimento):

Em seguida, o reator é aquecido por uma rampa de 3 °C em 10 minutos até chegar à temperatura final de 56 °C, elevando T_r de forma gradual. O cálculo de C_p segue a Equação (12), $C_p = Q_f / (m \cdot \beta)$, sendo Q_f obtido pela Equação (9) a partir do primeiro valor de U . Esse encadeamento possibilita o uso do valor inicial de U para viabilizar a determinação de C_p .

- iii. Segunda Determinação U (Pulso térmico final – q_{probe}).

Concluída a segunda rampa, aplica-se novamente um pulso de q_{probe} por 10 minutos. Essa nova estimativa de U permite avaliar a influência da variação de temperatura sobre o parâmetro, possibilitando o uso de um valor médio nas etapas subsequentes.

4.3.4 Ensaios com Calibração Térmica

Nos experimentos com calibração térmica, a solução foi aquecida até 53 °C a uma taxa de 2 °C/min e estabilizada por 10 minutos. Seguiu-se então a etapa de calibração térmica automática da solução ácido adípico e água. Concluída a calibração, a solução foi submetida à rampa de resfriamento até 33,1 °C na taxa definida para o ensaio (0,2; 0,6; 1,0 ou 2,0 °C/min), seguida de estabilização por 30 minutos. Em seguida, foi realizada uma nova rodada de calibração térmica, agora na suspensão cristalina.

4.3.5 Ensaio sem Calibração Térmica

Nos experimentos sem calibração térmica, após a dissolução, a solução foi aquecida até 56 °C a 2 °C/min, mantida nessa temperatura por 10 minutos, e então resfriada até 33,1 °C à taxa estipulada (0,2; 0,6; 1,0 ou 2,0 °C/min). Após atingir essa temperatura, o sistema permaneceu estabilizado por 30 minutos.

4.3.6 Separação, Secagem e Análise Morfológica

Ao término de cada experimento, o conteúdo sólido foi separado por filtração a vácuo em funil de Büchner com papel de filtro. Os cristais obtidos foram secos em estufa a 50 °C por 24 h (Sena, 2005), acondicionados e submetidos à análise por MEV.

As micrografias, obtidas com ampliação de 300 µm e ajustes automáticos de foco e contraste, foram processadas digitalmente no ImageJ, conforme procedimento semelhante ao descrito por Abe *et al.* (2024). A escala foi calibrada e as partículas medidas manualmente pelos dois eixos principais (maior e menor) diretamente nas micrografias.

Os tamanhos medidos foram agrupados em classes de frequência (*bins*), e as curvas de distribuição de tamanho de partículas (DTP) foram construídas como histogramas de frequência relativa e ajustadas a distribuições log-normais.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Esta seção apresenta os resultados experimentais obtidos na cristalização do ácido adípico em solução aquosa, bem como sua análise e interpretação, organizada de acordo com os principais aspectos investigados:

- Monitoramento da cristalização por diferentes técnicas e efeito da taxa de resfriamento,
- Determinação da concentração e supersaturação a partir de dados calorimétricos,

- Estimativa da cinética de nucleação,
- Análise da distribuição de tamanho de partículas.

Essa estrutura permite acompanhar a cristalização por diferentes técnicas, aplicar seus resultados em estudos cinéticos e, em seguida, correlacionar esses efeitos à distribuição de tamanho de partículas.

5.1 MONITORAMENTO DA CRISTALIZAÇÃO: TÉCNICAS APLICADAS E INFLUÊNCIA DA TAXA DE RESFRIAMENTO

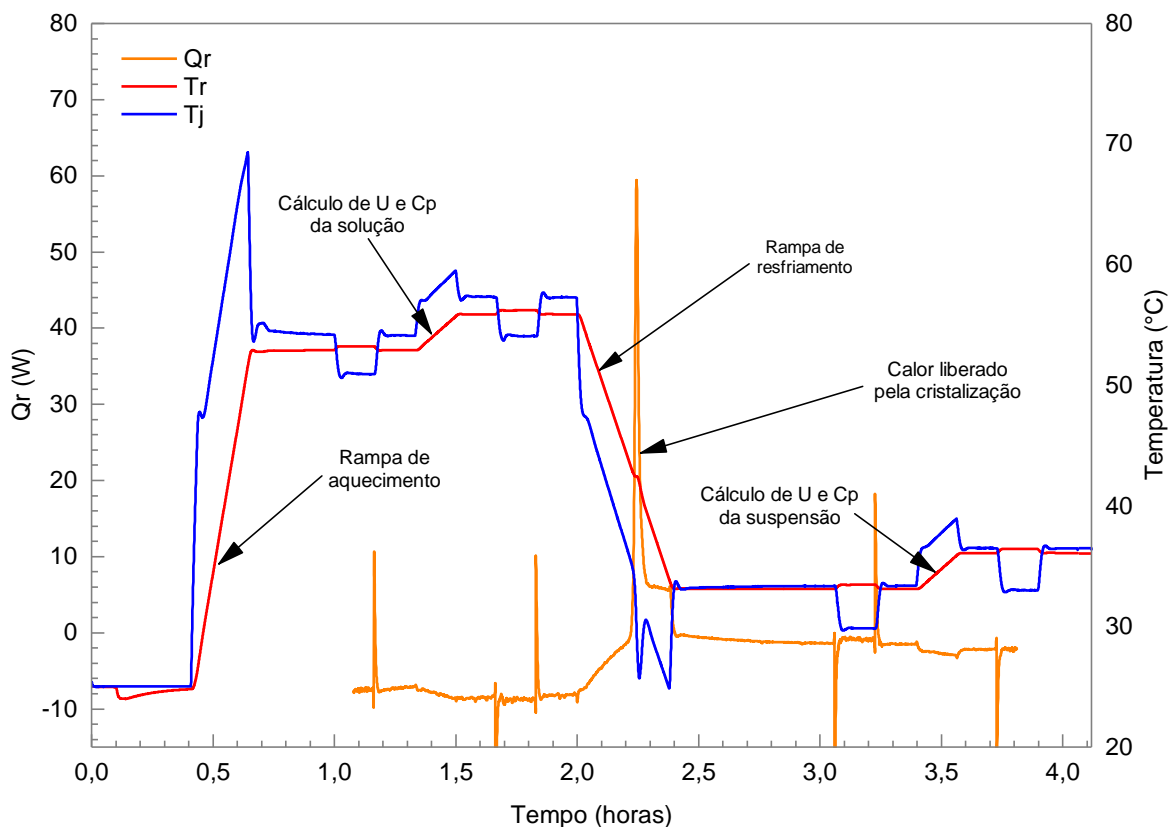
5.1.1 Calorimetria Aplicada à Cristalização

A calorimetria foi a principal técnica empregada, permitindo a obtenção de curvas de calor que descrevem o processo de cristalização do sistema ácido adípico/água. Como o cálculo de Q_r requer previamente os parâmetros U e C_p , os dados experimentais foram organizados em cinco etapas: (i) interpretação dos perfis com calibração; (ii) análise estatística de U e C_p ; (iii) interpretação dos perfis sem calibração; (iv) discussão das curvas de calor; e (v) avaliação do efeito da taxa de resfriamento.

5.1.1.1 Experimentos com Calibração Térmica

A **Figura 20** apresenta o perfil térmico completo do experimento conduzido com taxa de resfriamento de $1,0\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$, utilizando calibração térmica antes e depois da cristalização.

Figura 20 - Perfis de temperatura da jaqueta (T_j), do reator (T_r) e de fluxo de calor (Q_r), obtidos no experimento de resfriamento a $1,0\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ do ácido adípico em água, com calibração térmica completa.



Fonte: Elaboração própria.

Observa-se inicialmente um aumento progressivo de T_r (temperatura real do conteúdo do reator) — promovido pela elevação de T_j (temperatura da jaqueta) — que visa garantir a completa dissolução do ácido adípico. Em seguida, durante o primeiro platô térmico, é realizado o cálculo dos parâmetros U e C_p da solução pela calibração térmica automática do RC1e (Seção 4.3.3).

Após essa etapa, T_j passa a ser reduzida linearmente, conduzindo T_r ao longo da rampa de resfriamento até a temperatura final programada. Durante essa fase, observa-se um aumento momentâneo de T_r , correspondente à liberação exotérmica de calor associada à cristalização do ácido adípico, também evidenciada pela alteração no perfil de Q_r (fluxo de calor).

Ao término da rampa de resfriamento, a temperatura do sistema é mantida constante por 30 minutos, com o objetivo de padronizar o tempo de residência dos cristais em solução, independentemente da taxa de resfriamento aplicada.

Finalizado esse período, é realizada uma nova calibração térmica automática (Seção 4.3.3), agora com o sistema em suspensão.

5.1.1.2 Análise Estatística dos Dados de U e C_p

Como discutido anteriormente, a **Figura 20** apresenta os dois momentos em que foram calculados U e C_p , conforme descrito no procedimento experimental (Seção 4.3.3). A verificação da confiabilidade desses parâmetros é fundamental, uma vez que o cálculo de Q_r depende diretamente deles. Assim, tornou-se necessário avaliar a repetibilidade dos valores obtidos, verificar a influência da mudança de fase (solução para suspensão cristalina) — etapa inerente ao processo de cristalização — e comprovar que a taxa de resfriamento não exerce impacto significativo sobre esses parâmetros, garantindo a validade de sua aplicação em diferentes experimentos.

Os valores experimentais completos de U e C_p obtidos para cada taxa de resfriamento, tanto na condição de solução quanto de suspensão, encontram-se no Apêndice A.1.

5.1.1.2.1 Repetibilidade dos Parâmetros U e C_p :

A repetibilidade dos parâmetros U e C_p foi avaliada a partir dos resultados obtidos em todos os dados experimentais das quatro taxas de resfriamento (0,2; 0,6; 1,0 e 2,0 °C/min), cada uma conduzida em triplicata. As médias, desvios padrão e coeficientes de variação (CV) foram calculados com base nesses conjuntos de dados, conforme apresentado na Tabela 3. Todos os valores de CV foram inferiores a 5%, indicando boa repetibilidade dos ensaios em ambas as condições experimentais (solução e suspensão). Os dados completos de cada repetição encontram-se no Apêndice A 2 e A.3.

Tabela 3 - Estatísticas descritivas e coeficientes de variação dos parâmetros U e C_p .

<i>Parâmetro</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio Padrão</i>	<i>CV (%)</i>
C_p (solução)	4,244	0,105	2,47
C_p (suspensão)	4,410	0,182	4,12
U (solução)	184,03	2,82	1,53
U (suspensão)	167,95	4,55	1,53

Fonte: Elaboração própria.

Esses resultados confirmam a estabilidade do método de estimativa baseado na rotina “*UA and cpr determination*” do software iControl RC1e 5.0, mesmo em sistemas com diferentes composições físicas.

5.1.1.2.2 Comparação Estatística entre Solução e Suspensão: Teste-t para U e C_p

Foram realizados testes-t pareados entre os valores obtidos para solução e suspensão, a fim de verificar se as diferenças entre os sistemas eram estatisticamente significativas. Valores de p inferiores a 0,05 indicam rejeição da hipótese nula de igualdade entre as médias.

Tabela 4 - Resultados dos testes-t pareados entre solução e suspensão para os parâmetros U e C_p , realizados em triplicata para cada taxa de resfriamento.

Valor Médio	Solução	Desvio padrão	Suspensão	Desvio padrão	p (teste-t)	Diferença estatística
C_p	4,244	0,11	4,41	0,18	$4,86 \times 10^{-4}$	Significativa
U	184,03	2,94	167,95	4,55	$2,89 \times 10^{-10}$	Significativa

Fonte: Elaboração própria.

Os resultados, mostrados na Tabela 4 e detalhados no Apêndice A.4 e A.5, indicaram diferenças significativas tanto para C_p ($p = 4,86 \times 10^{-4}$) quanto para U ($p = 2,89 \times 10^{-10}$). Os teste-t pareados confirmam, portanto, que há diferenças estatisticamente significativas entre solução e suspensão para ambos os parâmetros, U e C_p .

5.1.1.2.3 Influência da Taxa de Resfriamento sobre U e C_p

A influência da taxa de resfriamento foi investigada por ANOVA unifatorial (*One-Way*), considerando separadamente os dados para solução e suspensão (Tabela 5).

Tabela 5 - Resultados da ANOVA unifatorial: influência da taxa de resfriamento sobre U e C_p .

<i>Parâmetro</i>	<i>Sistema</i>	<i>p (ANOVA)</i>	<i>Influência da taxa</i>
C_p	Solução	0,134	Não significativa
C_p	Suspensão	0,472	Não significativa
U	Solução	0,338	Não significativa
U	Suspensão	0,397	Não significativa

Fonte: Elaboração própria.

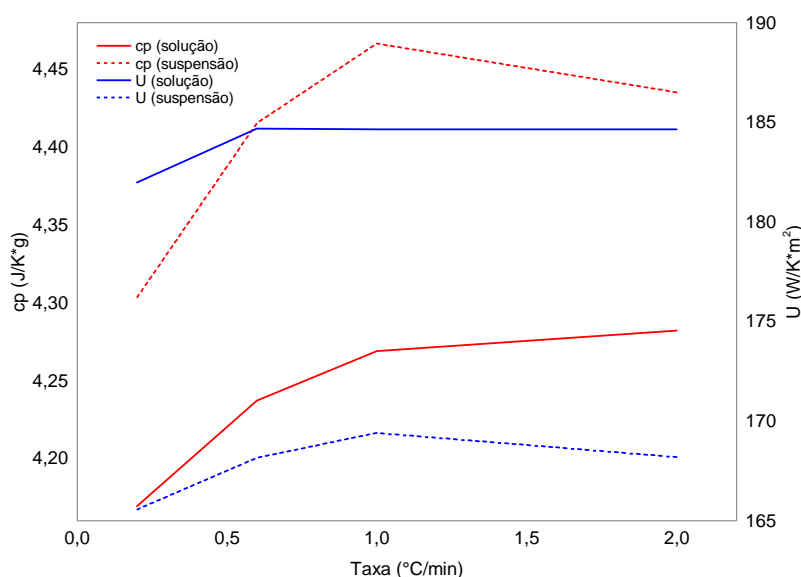
Em todos os casos, os valores de p foram superiores a 0,05, indicando que a hipótese nula de que a variação da taxa — dentro da faixa investigada (0,2 a 2,0 °C/min) — não interfere significativamente nos parâmetros é verdadeira. Portanto, a ANOVA confirma a ausência de efeito estatisticamente significativo da taxa de resfriamento sobre os parâmetros U e C_p . Os resultados detalhados constam no Apêndice A.6 a A.9.

5.1.1.2.4 Efeito Conjunto do Sistema e da Taxa de Resfriamento sobre os U e C_p

A influência simultânea do tipo de sistema (solução ou suspensão) e da taxa de resfriamento sobre os parâmetros térmicos U e C_p foi avaliada por meio de análise de variância com dois fatores (ANOVA dois fatores). Os resultados para C_p indicaram que apenas o sistema (solução vs suspensão) exerceu efeito estatisticamente significativo ($p = 0,0027$), enquanto a taxa de resfriamento ($p = 0,475$) e a interação entre sistema e taxa ($p = 0,942$) não apresentaram significância. Resultado semelhante foi obtido para o coeficiente global de transferência de calor (U), cuja diferença entre os sistemas foi ainda mais expressiva ($p = 4,87 \times 10^{-8}$), enquanto a taxa de resfriamento ($p = 0,507$) e a interação ($p = 0,951$) permaneceram sem efeito relevante. Os dados completos estão apresentados no Apêndice A.10 e A.11.

A **Figura 21** apresenta os valores médios de U e C_p obtidos para cada taxa de resfriamento testada. Nota-se a separação consistente entre os sistemas em solução e suspensão, refletindo diferenças de composição físico-química. Já a ausência de tendência sistemática nas curvas reforça a independência desses parâmetros em relação à taxa de resfriamento, como também demonstrado pelas análises estatísticas anteriores.

Figura 21 - Variação dos valores médios de U e C_p em função da taxa de resfriamento para os sistemas em solução e suspensão.



Fonte: Elaboração própria.

Estes resultados estão de acordo com o esperado. A literatura ressalta que U e C_p são sensíveis a fatores como agitação, propriedades físicas do meio, formação de camadas sólidas, área de troca térmica e temperatura (Heming, Yousf e Wohlgemuth, 2025; Mudhoo, 2007; Pastirčák, Ščury e Fecura, 2018). Essas variáveis podem causar variações importantes nos parâmetros térmicos, especialmente em sistemas dinâmicos ou não isotérmicos.

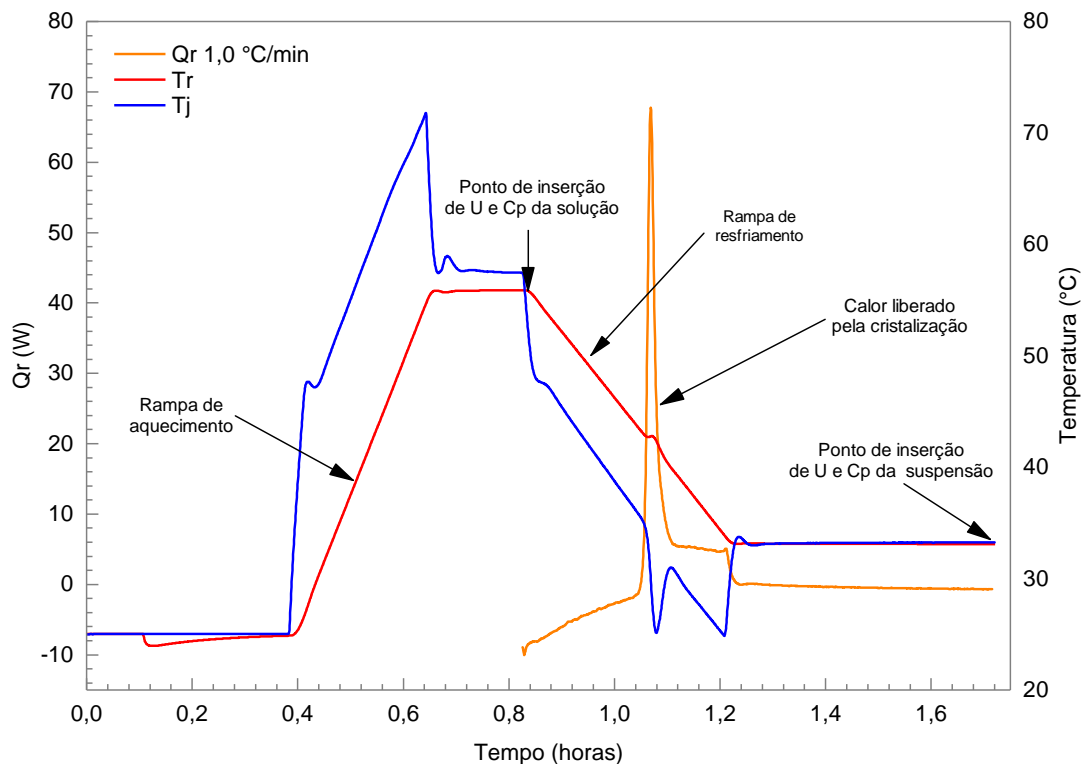
Os parâmetros U e C_p são propriedades termodinâmicas do sistema, ou seja, dependem da composição e estado físico, e não por variáveis cinéticas, como a taxa de resfriamento. No caso do C_p , há aumento do seu valor, pois a presença de cristais em suspensões modifica a forma como o calor é acumulado (Gesthuisen *et al.*, 2005). Já o coeficiente U varia com a viscosidade e a presença de sólidos, pois afetam condução e convecção no meio (Gesthuisen *et al.*, 2005; Landau, 1996)

Portanto, os dados aqui obtidos confirmam que, no sistema calibrado e com todas as condições mantidas constantes, a taxa de resfriamento não afeta U e C_p . Como a calibração foi realizada tanto para a solução quanto para a suspensão, é possível utilizar valores médios de U e C_p em experimentos subsequentes, desde que todas as demais condições do sistema sejam mantidas constantes e apenas a taxa de resfriamento seja variada.

5.1.1.3 Experimentos Sem Calibração Térmica

A **Figura 22** apresenta o experimento realizado nas mesmas condições (1,0 °C/min), sem execução dos procedimentos de calibração térmica, e por isso a curva de T_r reproduz o mesmo comportamento mostrado na **Figura 20**, incluindo a dissolução inicial do soluto, a rampa de resfriamento controlado e a liberação exotérmica evidenciada no sinal de Q_r .

Figura 22 - Perfis de temperatura da jaqueta (T_j), do reator (T_r) e de fluxo de calor (Q_r), obtidos no experimento de resfriamento a $1,0\text{ °C/min}$ do ácido adípico em água, sem realização da calibração térmica.



Fonte: Elaboração própria.

A diferença principal está na ausência das etapas de calibração, que acrescentariam cerca de 2:20h ao tempo total. Nessa abordagem, os valores médios de U e C_p , determinados nos experimentos com calibração, foram inseridos manualmente no software RC1, o que, além de metodologicamente consistente pela baixa dispersão dos parâmetros, reduziu de forma significativa o tempo experimental.

Essa escolha também se justifica pelos efeitos da calibração: a determinação da capacidade calorífica do meio requer um aumento de temperatura de 3 °C . Esse aquecimento provoca a dissolução parcial dos cristais de ácido adípico já formados, influenciando a distribuição de tamanho dos cristais.

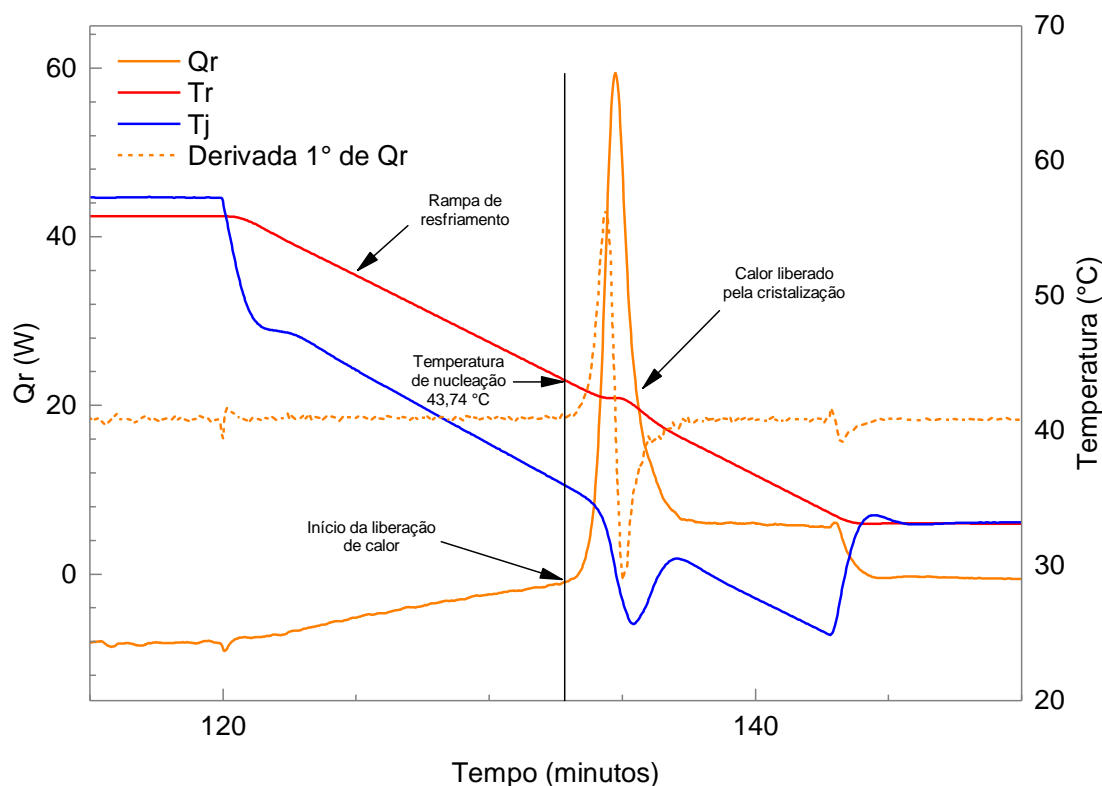
Assim, a eliminação da calibração térmica final — substituída pela inserção dos valores médios de U e C_p — contribui não apenas para a otimização do tempo de processo, mas também para a preservação das características da população cristalina formada.

5.1.1.4 Curvas de Calor

A **Figura 23** apresenta um recorte da etapa de resfriamento mostrada na **Figura 22**, destacando a região associada à liberação de calor. Observa-se que, ao longo da rampa de resfriamento, T_j é reduzida de forma linear, conduzindo T_r de maneira controlada até a temperatura final.

No entanto, durante a cristalização, há um aumento súbito de T_r devido à liberação exotérmica do processo. Esse aumento é prontamente compensado por uma queda acentuada de T_j , que reage de forma automática para restaurar a trajetória programada de resfriamento. Após essa compensação, T_j retorna à sua taxa constante de condução até o final do experimento, mantendo o perfil térmico estável.

Figura 23 - Detalhamento da região de cristalização: perfis de T_r , T_j , Q_r e derivada de Q_r para o resfriamento a $1,0\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ do ácido adípico em água. Destaque para temperatura de nucleação ($43,74\text{ }^\circ\text{C}$) e identificação dos limites da curva de calor.



Fonte: Elaboração própria.

Simultaneamente, Q_r apresenta uma elevação brusca, sinalizando o início da liberação de calor pela cristalização, enquanto a derivada $d(Q_r)/dt$ delimita a região

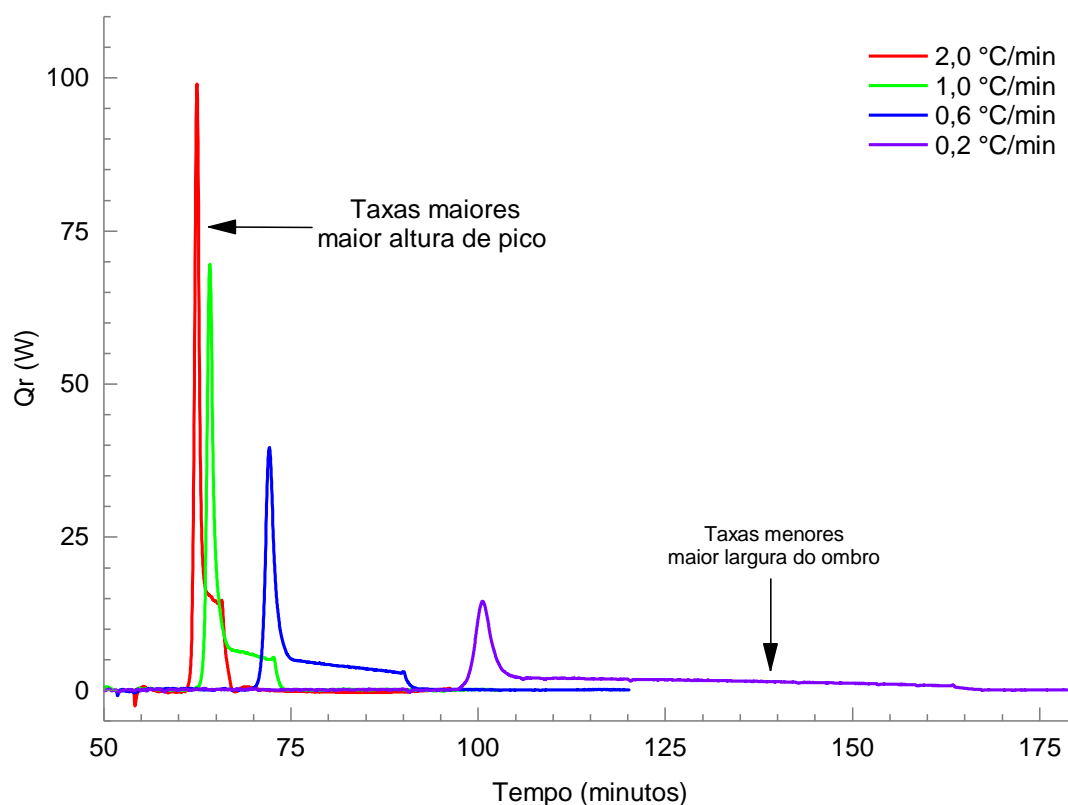
correspondente ao pico de liberação de calor, evidenciando a área associada a esse evento. Na **Figura 23**, também se destaca, por meio de uma linha vertical, a correlação entre esses sinais, permitindo identificar com precisão o momento em que a cristalização se inicia, registrada, nesse caso, em 43,74 °C.

Vale destacar que a curva Q_r apresenta um pico intenso de liberação, seguido por um ombro caracterizado por uma taxa praticamente constante de calor liberado, comportamento esse de relevância particular para a interpretação do processo.

5.1.1.5 Efeito da Taxa de Resfriamento nos Dados Calorimétricos

Com o objetivo de investigar o efeito da taxa de resfriamento sobre as curvas de calor $Q_r(t)$, a **Figura 24** foi construída, comparando as diferentes taxas (0,2; 0,6; 1,0 e 2,0 °C/min) no processo de cristalização de ácido adípico 8,0 %(m/m).

Figura 24 - Curvas de calor $Q_r(t)$ para diferentes taxas de resfriamento durante a cristalização do ácido adípico 8,0 %(m/m) em água a 300 RPM.



Fonte: Elaboração própria.

Todas as curvas apresentam o mesmo perfil característico já descrito, composto por um pico inicial acentuado, seguido por uma região mais alongada de liberação de calor. No entanto, ao comparar as diferentes taxas, observam-se variações significativas na forma e nas características das curvas.

Em taxas de resfriamento mais elevadas, como 2,0 °C/min, o pico de liberação de calor é mais alto e estreito, enquanto a região subsequente apresenta menor duração. Já em taxas mais baixas, como 0,2 °C/min, o pico é menos intenso, mas a região posterior se alonga, resultando em uma liberação de calor mais distribuída ao longo do tempo. Esses contrastes evidenciam a forte influência da taxa de resfriamento sobre a dinâmica global da cristalização. A temperatura de nucleação para cada taxa de resfriamento foi então determinada e encontra-se na **Tabela 6**.

Tabela 6 - Valores de temperatura de nucleação obtidos em duplicata por calorimetria para diferentes taxas de resfriamento no processo de cristalização de ácido adípico 8,0 %(m/m).

Taxa (°C/min)	T1 Nucleação (°C)	T2 Nucleação (°C)	Média	Desvio padrão
2,0	43,12	42,28	42,70	0,59
1,0	43,8	43,74	43,77	0,04
0,6	45,55	44,71	45,13	0,59
0,2	46,39	46,94	46,66	0,39

Fonte: Elaboração própria.

Observa-se que, à medida que a taxa de resfriamento aumenta, a temperatura de nucleação progressivamente diminui, enquanto menores taxas favorecem a nucleação em temperaturas mais elevadas. Esse comportamento está em concordância com o descrito na literatura (Seção 2.1.1.2), segundo o qual taxas de resfriamento mais altas ampliam a largura da zona metaestável e exigem maior grau de sub-resfriamento para o início da nucleação (Gimzewski e Audley, 1993; Mitchell e Frawley, 2010; Zhou *et al.*, 2017).

Resultados semelhantes foram reportados especificamente para o ácido adípico por Sena (2005), que observou o mesmo padrão de deslocamento da temperatura de nucleação para valores mais baixos com o aumento da taxa de resfriamento.

5.1.2 Espectroscópica ATR-FTIR Aplicada à Cristalização

O ATR-FTIR permite a construção de curvas de concentração que são posteriormente convertidas em curvas de dessupersaturação e supersaturação (Dunuwila e Berglund, 1997; Févotte, 2002; Lewiner, Févotte, *et al.*, 2001; Lewiner, Klein, *et al.*, 2001; Liotta e Sabesan, 2004). Essas curvas possibilitam identificar fenômenos como nucleação, crescimento e o efeito da adição de sementes sobre a distribuição de tamanho de partículas (Liotta e Sabesan, 2004).

Para que a intensidade espectral seja convertida em concentração, é necessário o uso de curvas de calibração (Lewiner, Klein, *et al.*, 2001; Liotta e Sabesan, 2004; Simone, Saleemi e Nagy, 2014). Em alguns casos, como no trabalho de Schiele (2020), pode-se utilizar a altura de picos específicos para correlacionar com a concentração, mas ainda assim é imprescindível realizar calibração.

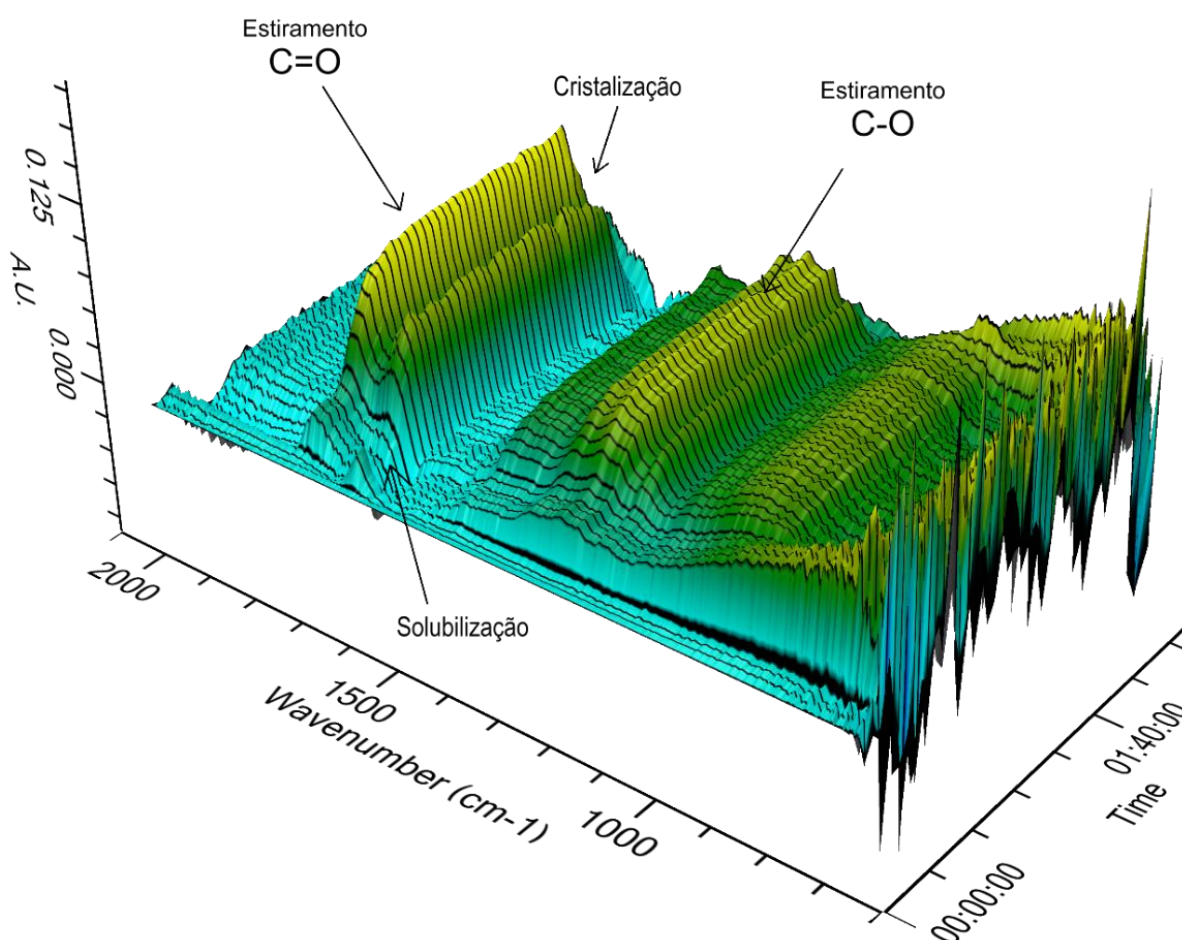
Neste trabalho, a intensidade do sinal ATR-FTIR foi utilizada para determinar a temperatura de nucleação e inferir qualitativamente os perfis de concentração, apresentando características muito semelhantes às observadas em estudos que realizaram calibração (Févotte, 2002; Lewiner, Févotte, *et al.*, 2001; Lewiner, Klein, *et al.*, 2001; Liotta e Sabesan, 2004).

Portanto, a escolha dessa abordagem deve-se ao foco do trabalho na análise calorimétrica, enquanto a obtenção de curvas quantitativas de concentração por ATR-FTIR já é amplamente consolidada na literatura, conforme descrito anteriormente.

5.1.2.1 Espectros no IV em Tempo Real

A **Figura 25** apresenta os espectros obtidos durante a cristalização do ácido adípico, com subtração do espectro da água, no formato tridimensional (número de onda vs intensidade vs tempo).

Figura 25 - Espectros ATR-FTIR do ácido adípico em solução aquosa, apresentados em gráfico tridimensional (número de onda vs intensidade vs tempo), destacando as bandas de estiramento C=O ($\sim 1700\text{ cm}^{-1}$) e C-O ($\sim 1200\text{ cm}^{-1}$) associadas à concentração ao longo do tempo.

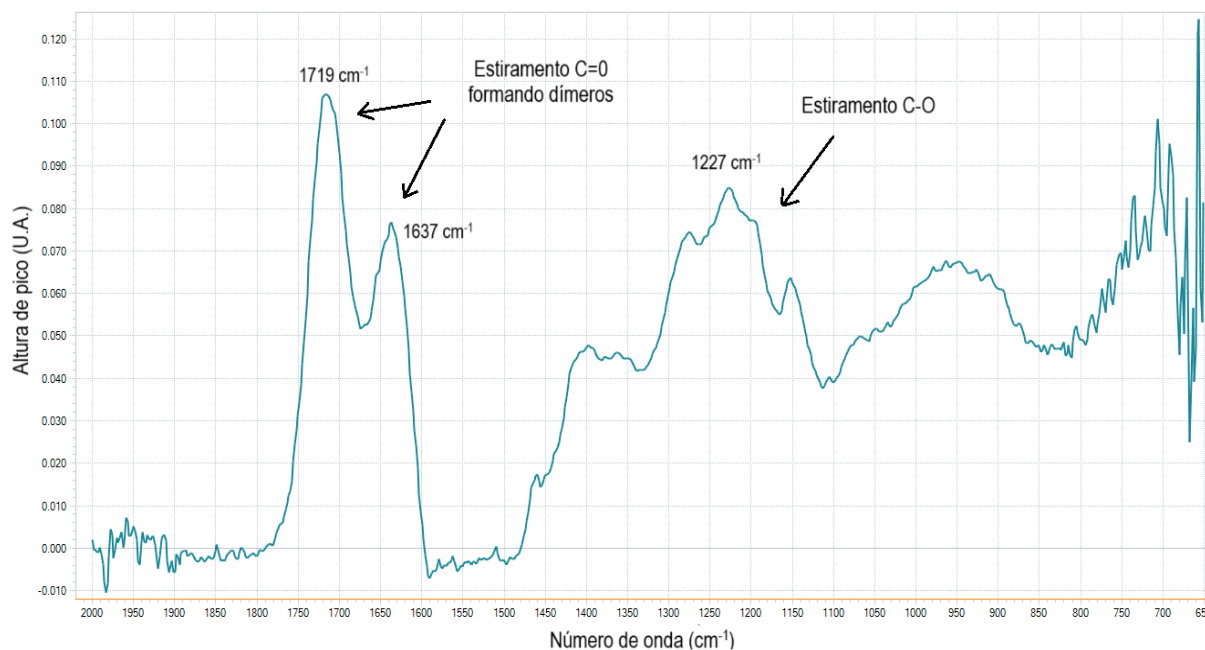


Fonte: Elaboração própria.

Destacam-se as regiões do estiramento da carbonila (C=O) e da ligação C-O, que são proporcionais à concentração do soluto ao longo do processo. Nota-se ainda o aumento inicial da intensidade, associado à solubilização do ácido adípico, seguido

de sua redução no estágio final, correspondente à cristalização. Em complemento, a **Figura 26** apresenta um espectro em instante específico.

Figura 26 - Espectro ATR-FTIR em instante específico, com desdobramento da carbonila (1719 e 1637 cm^{-1}) devido a dímeros carboxílicos e banda C–O em 1227 cm^{-1} .

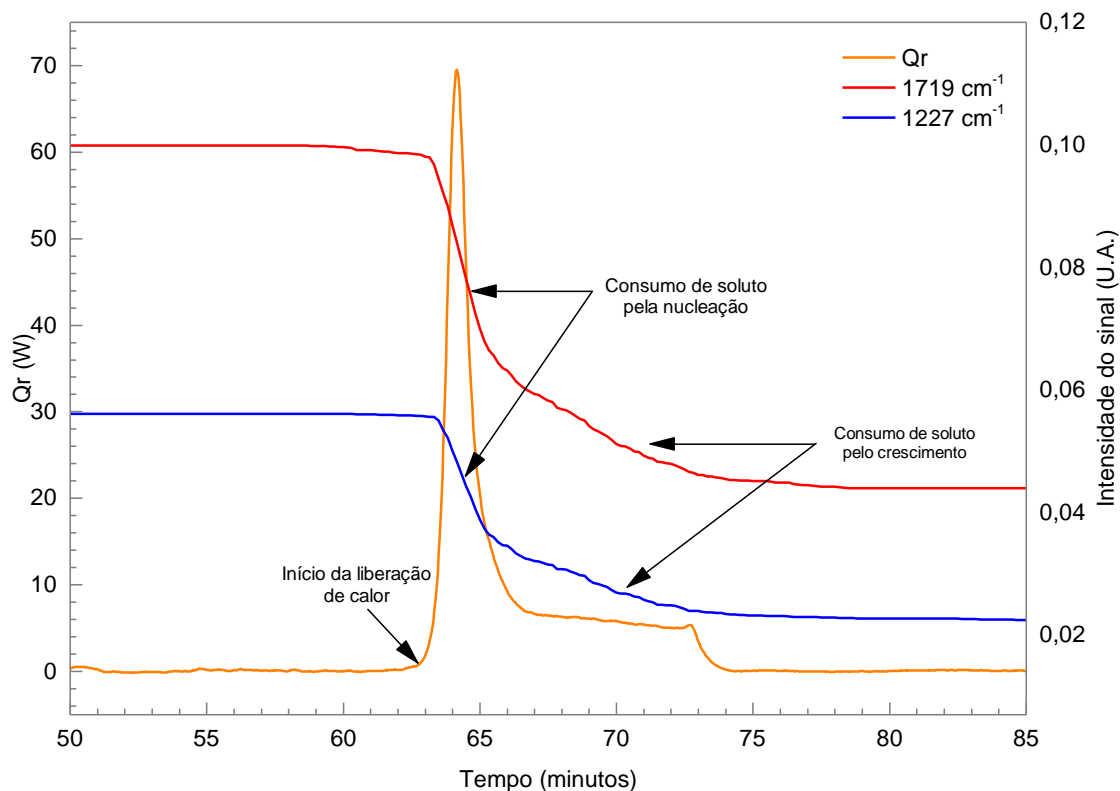


Fonte: Elaboração própria.

Observa-se que a carbonila apresenta desdobramento em duas bandas (1719 e 1637 cm^{-1}) devido à formação de dímeros em solução (Silva, 2011). Também se observa a banda de estiramento C–O em 1227 cm^{-1} , associada ao grupo carboxílico. Essas bandas foram utilizadas como inferências para concentrações relativas.

A evolução temporal da intensidade dos picos de absorção em 1719 cm^{-1} (C=O) e 1227 cm^{-1} (C–O), monitorada para a taxa de resfriamento de $1,0$ $^{\circ}\text{C}/\text{min}$, é apresentada na **Figura 27** em comparação direta com a curva calorimétrica.

Figura 27 - Variação da intensidade das alturas de pico C=O 1719 cm^{-1} e C–O (1227 cm^{-1}) obtidas por ATR-FTIR, comparadas à curva calorimétrica para a taxa de $1,0\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$, destacando as etapas de nucleação e crescimento.



Fonte: Elaboração própria.

Nota-se que estas curvas apresentaram duas fases de decréscimo, comportamento também observado em curvas de concentração obtidas por ATR-FTIR calibrado, como mostrado por Févotte (2002). Quando esses dados são convertidos em função da temperatura, resultam nas conhecidas curvas de dessupersaturação (Févotte, 2002; Lewiner, Févotte, *et al.*, 2001; Lewiner, Klein, *et al.*, 2001; Liotta e Sabesan, 2004), que por sua vez permitem calcular curvas de supersaturação, nas quais o consumo do soluto ocorre em duas etapas atribuídas inicialmente à nucleação e posteriormente ao crescimento.

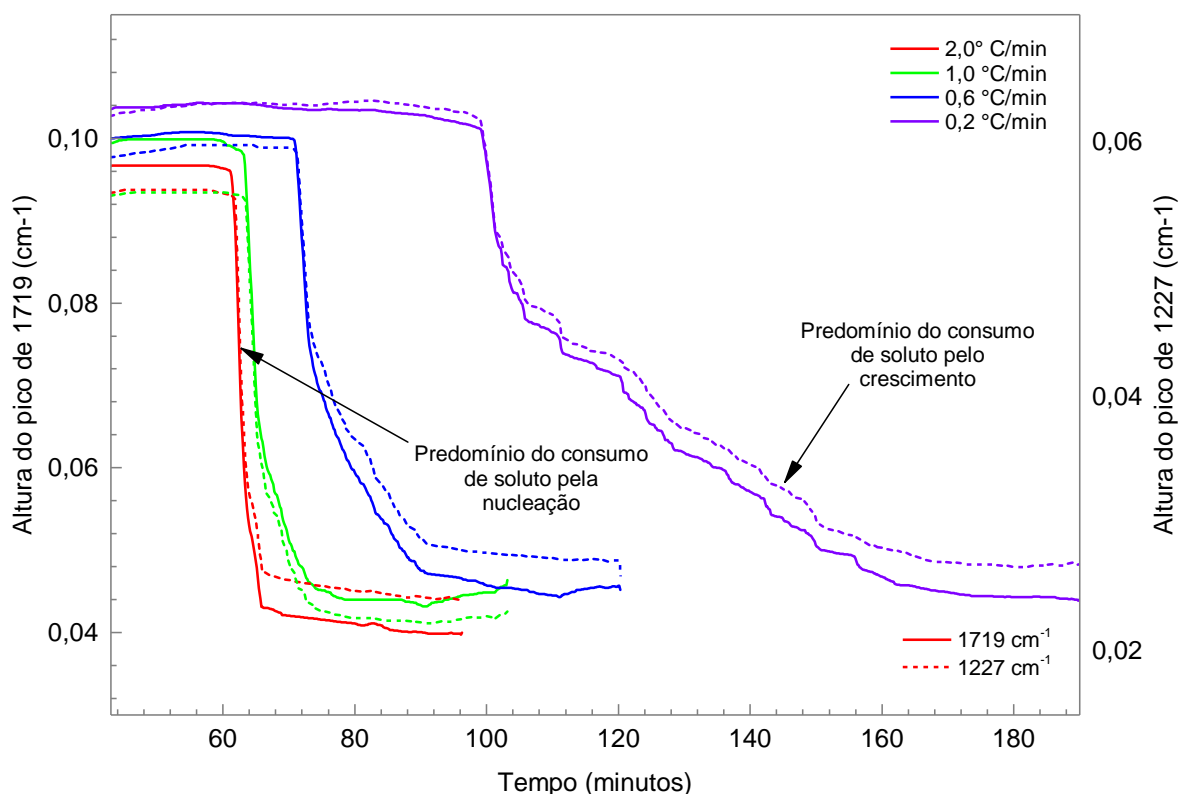
Assim, como as curvas de intensidade IV obtidas neste trabalho também apresentam duas fases sucessivas de decréscimo, elas indicam o mesmo comportamento característico de nucleação e crescimento. Esse padrão tem equivalência no formato das curvas de calor, já que ambas as técnicas registram etapas sucessivas do processo de cristalização: inicialmente, uma variação abrupta,

representada pela queda acentuada do sinal no IV e pelo pico exotérmico na curva de calor, seguida por uma redução mais gradual em ambos os perfis.

5.1.2.2 Efeito da Taxa de Resfriamento nos Dados Espectrais

Na sequência, a **Figura 28** apresenta as curvas de intensidade de pico em função do tempo para as quatro taxas de resfriamento avaliadas, em que as linhas contínuas correspondem à intensidade do sinal IV na região da carbonila (1719 cm^{-1}), enquanto as linhas tracejadas representam a região C–O (1227 cm^{-1}).

Figura 28 - Perfis de intensidade das bandas C=O 1719 cm^{-1} e C–O (1227 cm^{-1}) obtidos por ATR-FTIR para diferentes taxas de resfriamento, evidenciando a correlação entre o sinal espectroscópico e a evolução da concentração de soluto.



Fonte: Elaboração própria.

Observa-se que, em taxas de resfriamento mais elevadas, a curva apresenta uma queda mais abrupta na intensidade do IV, refletindo um evento de nucleação mais intenso e concentrado, acompanhado de uma região de crescimento encurtada. Em contrapartida, para taxas mais baixas, a queda inicial do sinal é menos acentuada, caracterizando uma nucleação mais suave, seguida por uma fase de crescimento mais prolongada e gradual.

Esses comportamentos estão de acordo com o relatado por Lewiner *et al.* (2001), que correlacionaram diretamente a diminuição da intensidade do sinal de FTIR com a redução da concentração de soluto, resultante da nucleação e do crescimento cristalino. Em seus experimentos, quedas abruptas na absorbância foram associadas a nucleações intensas em resfriamentos rápidos, enquanto perfis mais suaves ocorreram em condições de resfriamento lento ou com sementeira controlada. Resultados semelhantes foram descritos por Févotte (2002), que observou que maiores taxas de resfriamento promovem nucleação tardia e explosiva, levando a uma queda brusca na concentração e ao aumento do número de cristais formados. De forma análoga, Simone *et al.* (2014) também identificaram, por meio de espectroscopia ATR-UV/vis, que eventos de nucleação geram quedas rápidas no sinal, seguidas por uma diminuição mais gradual durante o crescimento ou transformações subsequentes.

Portanto, as observações experimentais deste trabalho são coerentes com o comportamento esperado segundo a teoria clássica da nucleação e com os resultados apresentados na literatura, confirmando que a intensidade e a forma da queda do sinal no IV refletem diretamente a dinâmica entre nucleação e crescimento cristalino sob diferentes taxas de resfriamento.

Complementarmente, a **Tabela 7** apresenta as temperaturas de nucleação obtidas por espectroscopia no IV.

Tabela 7 - Valores de temperatura de nucleação obtidos em duplicata por espectroscopia no infravermelho (ATR-FTIR) para diferentes taxas de resfriamento no processo de cristalização de ácido adípico 8,0 %(m/m).

Taxa (°C/min)	T1 Nucleação (°C)	T2 Nucleação (°C)	Média	Desvio padrão
2,0	43,12	42,28	40,93	1,20
1,0	43,8	43,74	43,55	0,92
0,6	45,55	44,71	44,93	0,23
0,2	46,39	46,94	46,87	1,16

Fonte: Elaboração própria.

Com o aumento da taxa de resfriamento, a nucleação ocorre em temperaturas mais baixas, enquanto taxas menores resultam em nucleação em temperaturas mais altas, tendência que se mantém consistente com os resultados obtidos por calorimetria.

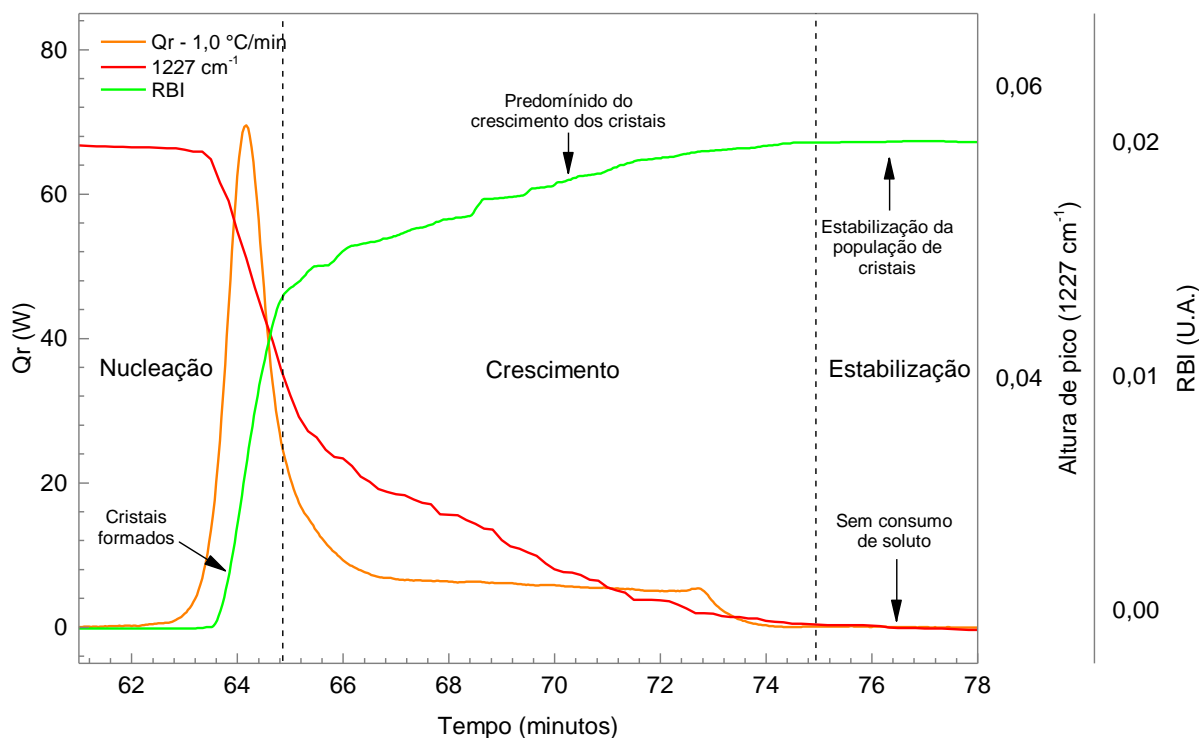
5.1.3 Análise Morfológica por PVM e RGB Aplicada à Cristalização

Complementarmente aos resultados calorimétricos e espectroscópicos, utilizaram-se a análise por imagem e o índice relativo de retroespalhamento (RBI), obtido por PVM, e a análise RGB, cujas respostas ópticas são proporcionais à presença de partículas em suspensão, Equação (16), na caracterização da cristalização do ácido adípico.

5.1.3.1 Monitoramento por Retroespalhamento (RBI)

A **Figura 29** apresenta a evolução temporal dos sinais de RBI suavizados obtidos pelo PVM, juntamente com a curva de calor e a intensidade do sinal do IV durante a cristalização do ácido adípico. Para facilitar a análise, a evolução foi dividida em três regiões distintas: nucleação, crescimento e estabilização do sinal.

Figura 29 - Evolução temporal do RBI com sinal suavizado obtido por PVM, curvas de calor Q_r e altura de pico (1227 cm^{-1}) durante a cristalização do ácido adípico em solução aquosa para a taxa de $1,0\text{ °C/min}$.



Fonte: Elaboração própria.

Na região de *nucleação*, a curva do IV evidencia o consumo rápido de soluto devido à formação de núcleos, como discutido em seção anterior. Simultaneamente, o RBI registra a rápida formação de núcleos em dimensões detectáveis pelo PVM, indicando que o pico exotérmico observado na curva de calor corresponde à etapa dominada pela nucleação.

Durante a fase de *crescimento*, a descida mais suave do sinal do IV reflete o consumo contínuo de soluto pelos cristais em expansão, enquanto o RBI apresenta aumento gradual, caracterizando o crescimento efetivo das partículas. O ombro na curva de calor identifica claramente a região dominada pelo crescimento, confirmando a associação entre liberação de energia e evolução morfológica.

É possível notar também que a resposta do RBI ocorre ligeiramente após a variação calorimétrica, devido ao limite de detecção do PVM: pequenas partículas ($< 10\text{ }\mu\text{m}$) ou núcleos em número reduzido são inicialmente considerados ruído (Borsos *et al.*, 2017) de modo que o sinal só se altera quando os núcleos atingem tamanho e

quantidade suficientes. Por outro lado, a calorimetria responde imediatamente à liberação de energia, permitindo uma detecção mais sensível do início da nucleação.

O uso combinado de técnicas analíticas permite interpretações mais robustas dos fenômenos cinéticos da cristalização. Simone *et al.* (2014) demonstraram essa abordagem ao integrar Raman, NIR, ATR-UV/vis, FBRM e PVM no monitoramento de transformações polimórficas do ácido o-aminobenzóico (OABA). Wei *et al.* (2022) mostraram que o ATR-UV/vis, FBRM e PVM revelam como taxas de resfriamento afetam tamanho e morfologia cristalina no ácido mefenâmico (AMF).

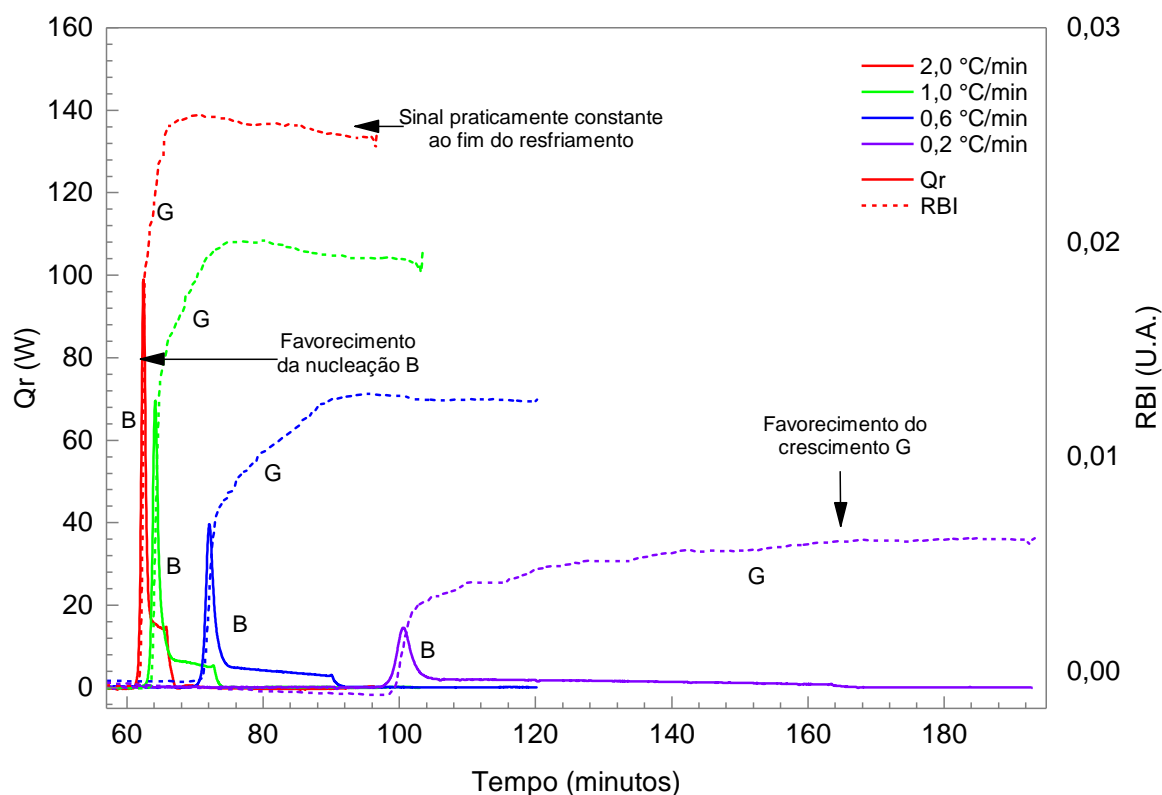
De forma semelhante, Hartwig e Hass (2018) verificaram correlação entre RBI e FBRM na dissolução de lactose.

5.1.3.2 Efeito da Taxa de Resfriamento nas Curvas RBI

A **Figura 30** apresenta a evolução temporal do RBI (ajustado e suavizado), destacando as regiões de nucleação (*B*) e crescimento (*G*).

Figura 30 - Evolução temporal do sinal de RBI (linhas pontilhadas), ajustado em zero e suavizado, juntamente com as curvas de calor Q_r (linhas contínuas), para diferentes

taxas de resfriamento. Regiões de predominância de nucleação (*B*) e crescimento (*G*) destacadas.



Fonte: Elaboração própria.

O método, assim como as curvas de fluxo de calor (Q_r) e de intensidade do IV, permite distinguir a influência da taxa de resfriamento: em taxas elevadas, a nucleação é mais concentrada e intensa, enquanto em taxas menores o crescimento se prolonga.

Além disso, observa-se que a intensidade da nucleação no RBI é proporcional à altura máxima do pico de calor, ao passo que a extensão do crescimento acompanha a largura do ombro calorimétrico. As inclinações mais acentuadas em *B* confirmam que a velocidade de nucleação supera a de crescimento, em concordância com a teoria clássica de Nývlt.

Outro aspecto relevante é a intensidade máxima do RBI, que diminui progressivamente com a redução da taxa de resfriamento. Como o RBI resulta do espalhamento da luz por partículas em suspensão, tanto o número quanto o tamanho das partículas são determinantes para a intensidade. Assim, os dados RBI sugerem que, taxas mais elevadas (ex.: 2,0 °C/min) produzem sinais mais intensos, indicando a formação de um grande número de partículas de menor porte, enquanto taxas mais

baixas (ex.: 0,2 °C/min) geram sinais reduzidos, refletindo menor quantidade de partículas, porém com maior crescimento individual.

Esses resultados estão em consonância com observações da literatura. Hartwig e Hass (2018) relacionaram qualitativamente a intensidade do RBI com as contagens FBRM < 100 µm na dissolução de lactose, destacando sua utilidade no monitoramento da nucleação e crescimento, ainda que com limitações de sensibilidade. De forma complementar, Queiroz *et al.* (2020) demonstraram que o RBI acompanha a fragmentação de comprimidos de ibuprofeno, reforçando seu papel como medida qualitativa da presença de partículas, confirmadas por FBRM. Por fim, a **Tabela 8** apresenta as temperaturas de nucleação obtidas pelo RBI do PVM.

Tabela 8 - Valores de temperatura de nucleação obtidos em duplicata a partir do sinal de RBI do PVM para diferentes taxas de resfriamento no processo de cristalização de ácido adípico 8,0 % (m/m).

Taxa (°C/min)	T1 Nucleação (°C)	T2 Nucleação (°C)	Média	Desvio padrão
2,0	43,12	42,28	41,87	0,95
1,0	43,8	43,74	43,01	0,25
0,6	45,55	44,71	44,51	0,61
0,2	46,39	46,94	46,32	0,26

Fonte: Elaboração própria.

O efeito da taxa de resfriamento é o mesmo observado com as demais técnicas. Portanto, esses estudos confirmam que o RBI pode ser interpretado, de forma qualitativa, a extensão da nucleação, em boa concordância com os sinais espectroscópicos e calorimétricos.

5.1.3.3 Videomicroscopia por PVM em Tempo Real

Além da evolução temporal do RBI, o PVM possibilitou acompanhar diretamente aspectos morfológicos da cristalização. As **Figura 31** e **Figura 32** apresentam estágios distintos desse processo, obtidas durante o experimento com taxa de resfriamento de 0,6 °C/min.

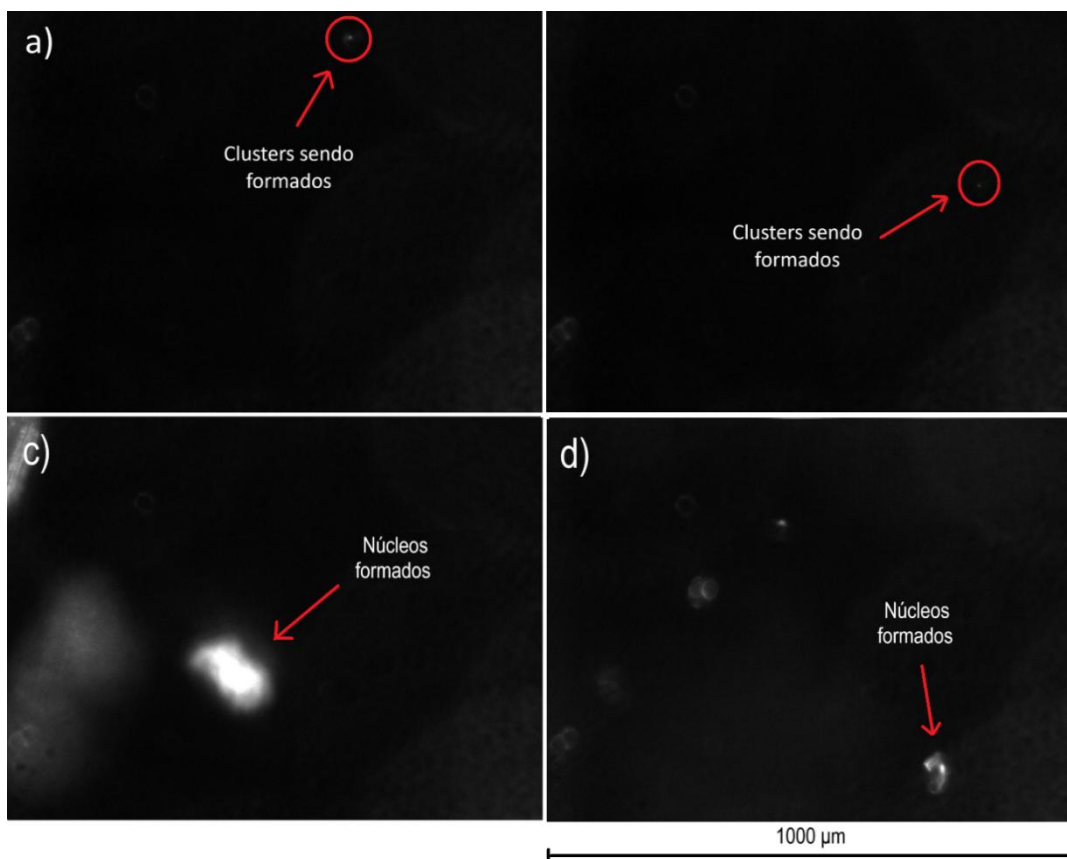
Na **Figura 31**, as imagens (a) e (b) foram registradas 10,5 e 2,9 minutos antes do início da cristalização, ainda dentro da zona metaestável, sem qualquer alteração nos sinais de RBI ou calorimétrico.

Os pequenos núcleos observados nesse estágio podem corresponder a aglomerados subcríticos (*clusters*), que se formam e são posteriormente consumidos, sem atingir estabilidade suficiente para evoluir em núcleos capazes de sustentar o crescimento cristalino.

Esse comportamento pode ser interpretado à luz do diagrama de energia livre de Gibbs em função do tamanho do núcleo (**Figura 5**), no qual se estabelece o raio crítico necessário para a nucleação (Weng *et al.*, 2020).

Figura 31 - Imagens obtidas por PVM durante a cristalização do ácido adípico em solução aquosa (0,6 °C/min). (a–b) Formação de aglomerados subcríticos (*clusters*)

em estágios anteriores à cristalização. (c–d) Início da nucleação, com o aparecimento de múltiplos núcleos estáveis.



Fonte: Elaboração própria.

Observações semelhantes foram relatadas por Borsos *et al.* (2017) em experimentos de cristalização por ciclos de resfriamento, nos quais o FBRM indicou aumentos transitórios no número de partículas finas, enquanto o sinal do PVM permaneceu inalterado, o que reforça que tais estruturas correspondem a aglomerados subcríticos instáveis, dissolvendo-se antes de ultrapassar o raio crítico necessário para crescimento estável.

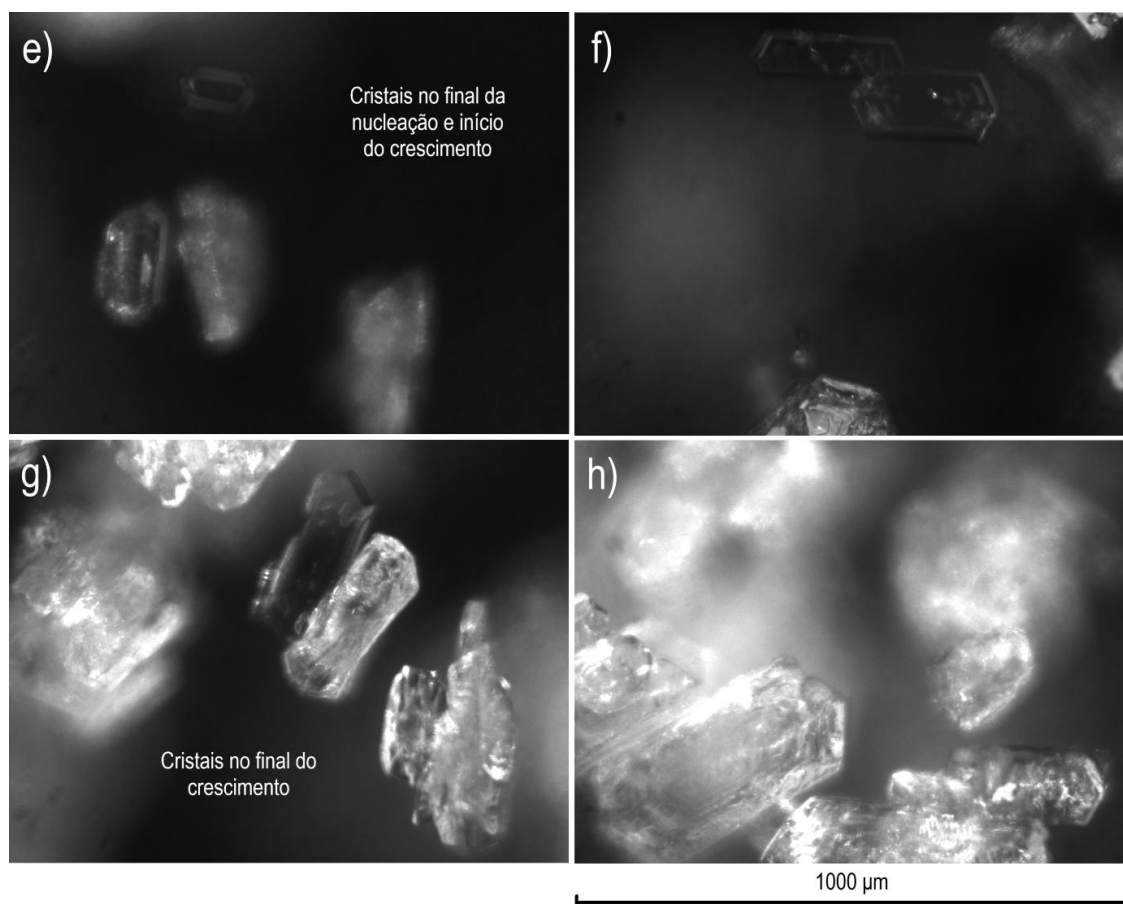
Já as imagens (c) e (d) apresentam os primeiros registros da nucleação, com o aparecimento de múltiplos núcleos estáveis, suficientemente grandes para formarem suspensão detectável e evoluírem por crescimento. Esse momento está associado à primeira subida abrupta do sinal de RBI na **Figura 29**, caracterizando a fase de nucleação explosiva.

Por outro lado, a **Figura 32** mostra estágios posteriores do processo. Nas imagens (e) e (f), observa-se o final da etapa de predominância da nucleação e o início

da fase de predominância do crescimento, em que os cristais já apresentam formas bem definidas, com hábito prismático característico.

Por fim, as imagens (g) e (h) retratam o produto final do regime de crescimento, apresentando cristais de dimensões significativamente maiores. Esse estágio se correlaciona ao segundo regime mais suave da curva de RBI (**Figura 29**).

Figura 32 - Imagens obtidas por PVM durante a cristalização do ácido adípico em solução aquosa (0,6 °C/min). (e–f) Final da etapa de nucleação e início da fase de crescimento, com cristais de morfologia prismática bem definidas. (g–h) Cristais desenvolvidos ao final do experimento.



Fonte: Elaboração própria.

De modo geral, o uso do PVM neste estudo segue a tendência observada na literatura, em que a técnica tem sido aplicada tanto para correlacionar imagens com dados de FBRM e controlar a supersaturação (Borsos *et al.*, 2017; Li, Rielly e

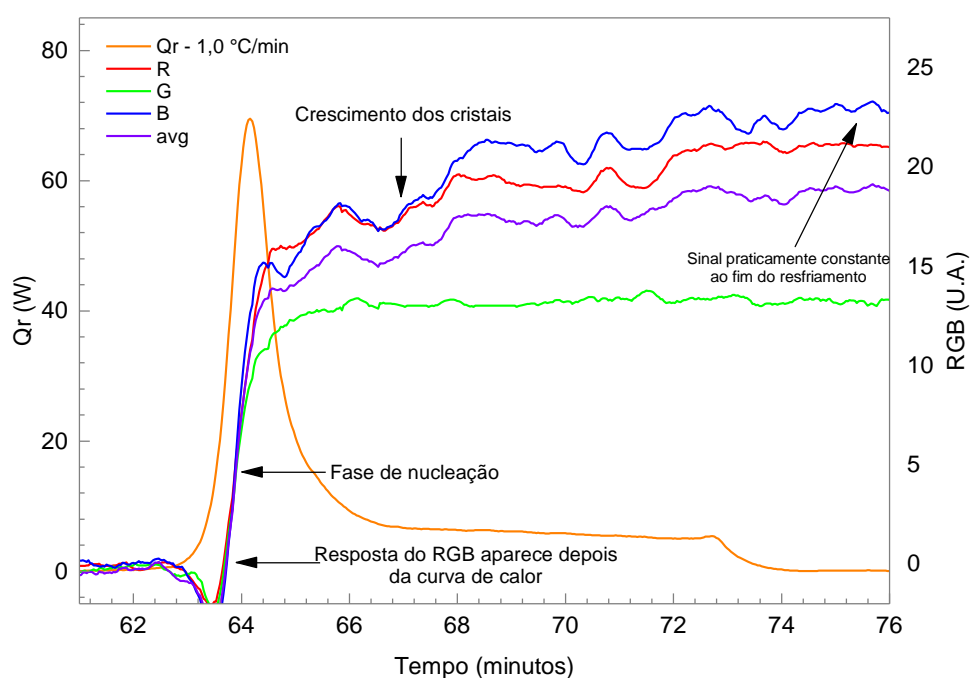
Benyahia, 2022), quanto para validar visualmente resultados de outras ferramentas analíticas, como ATR-FTIR, entre outras técnicas (Hartwig e Hass, 2018; Simone, Saleemi e Nagy, 2014).

Dessa forma, a videomicroscopia permitiu identificar possivelmente aglomerados subcríticos, acompanhar a evolução morfológica dos cristais e extrair o sinal de RBI, reforçando a utilidade dessa abordagem integrada à calorimetria no estudo da cristalização.

5.1.3.4 Monitoramento por RGB

Simultaneamente, os dados RGB foram obtidos concomitantemente às demais medições, permitindo observar as mesmas tendências identificadas pelo RBI. A **Figura 33** apresenta a evolução temporal das componentes R, G e B, assim como de sua média (avg), para a taxa de resfriamento de $1,0\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$, com ajuste em zero e suavização para reduzir o ruído intrínseco do método.

Figura 33 - Evolução das componentes R, G, B e da média (avg) obtidas por análise de imagens RGB durante a cristalização do ácido adípico em solução aquosa ($1,0\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$).



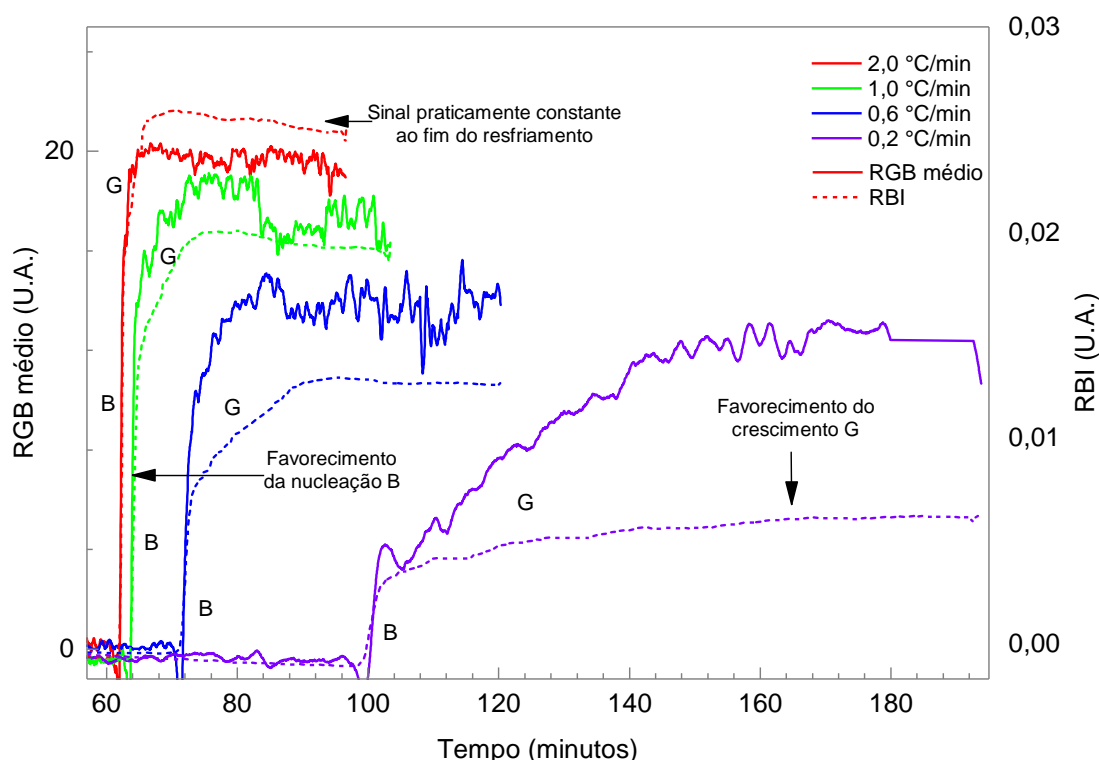
Fonte: Elaboração própria.

Observa-se que todas as componentes iniciam sua resposta de forma simultânea, mas a componente verde apresenta menor sensibilidade ao regime de crescimento, enquanto as demais acompanham satisfatoriamente os fenômenos observados no RBI (**Figura 29**). Neste trabalho adotou-se a média das três componentes (avg) como representação global do sinal RGB.

5.1.3.5 Efeito da Taxa de Resfriamento sobre as Curvas RGB

Por outro lado, a **Figura 34** apresenta o avg para todas as taxas de resfriamento, evidenciando o comportamento análogo ao observado para o RBI (**Figura 30**).

Figura 34 - Evolução temporal do sinal médio (avg) das componentes RGB, ajustado em zero e suavizado, em comparação com o RBI para diferentes taxas de resfriamento.



Fonte: Elaboração própria.

Essas observações estão em concordância com Venâncio *et al.* (2017), que demonstraram correlação qualitativa entre os sinais de intensidade RGB e as

contagens de partículas obtidas por FBRM durante a precipitação de carbonato de cálcio. Os autores mostraram que, embora as curvas RGB não permitam quantificação rigorosa, sua evolução segue de forma consistente as tendências de nucleação e crescimento indicadas pelo FBRM, validando o uso da intensidade de luz refletida como qualitativo do número de partículas em suspensão.

A **Tabela 9** apresenta os valores únicos das temperaturas de nucleação obtidas a partir da média das componentes RGB (avg) com o mesmo efeito da taxa de resfriamento observado com as demais técnicas.

Tabela 9 - Valores únicos de temperatura de nucleação, obtidos a partir do sinal médio das componentes RGB (avg), para diferentes taxas de resfriamento no processo de cristalização de ácido adípico a 8,0 % (m/m). O monitoramento RGB foi realizado em análise única, de caráter exploratório.

Taxa (°C/min)	T Nucleação (°C)
2,0	41,73
1,0	42,83
0,6	44,65
0,2	45,99

Fonte: Elaboração própria.

De modo geral, os resultados mostram que o sinal RGB apresentou comportamento muito semelhante ao RBI obtido por PVM, embora com menor sensibilidade (**Figura 34**). Ambos permitiram identificar de forma rápida e qualitativa as fases de nucleação e crescimento, além de evidenciar o efeito da taxa de resfriamento sobre a quantidade de partículas em suspensão.

A análise RGB destaca-se por sua simplicidade e baixo custo, podendo ser implementada com recursos acessíveis, como uma webcam, enquanto o PVM oferece a vantagem adicional de gerar imagens de videomicroscopia, fundamentais para estudos de morfologia e distribuição de tamanho de partículas (Borsos *et al.*, 2017).

5.1.4 Integração das Técnicas

A aplicação conjunta de calorimetria, ATR-FTIR e PVM (RBI/RGB) permitiu observar de forma consistente o efeito da taxa de resfriamento sobre a nucleação do ácido adípico.

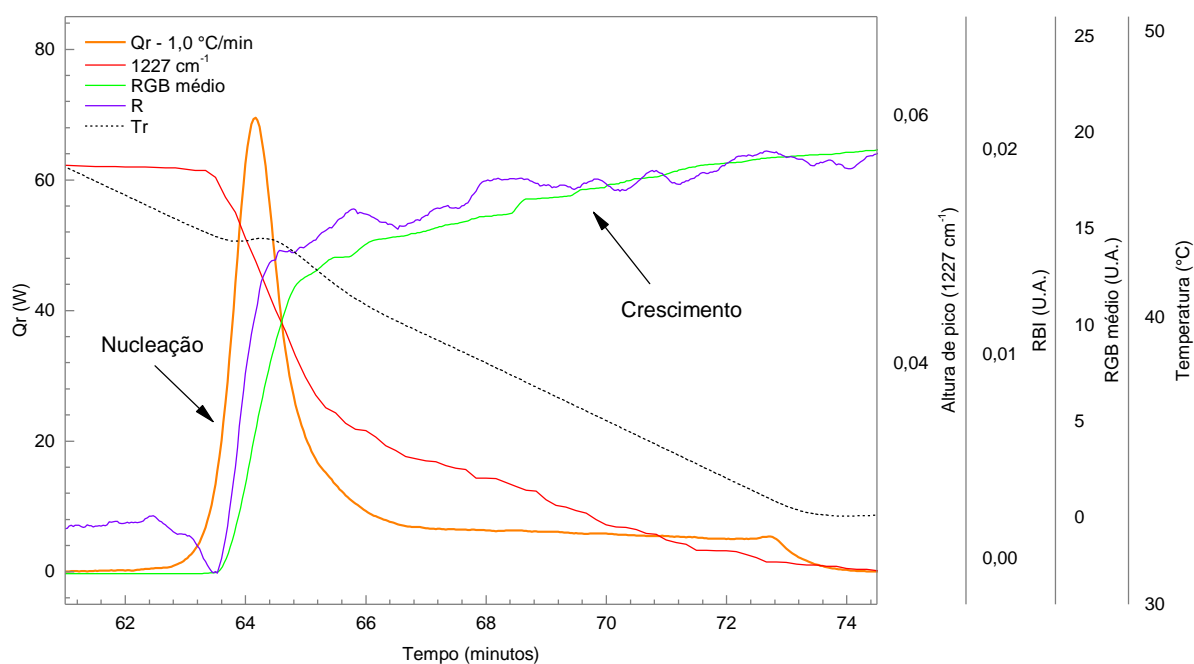
A calorimetria demonstrou excelente capacidade para identificar o início da cristalização, sendo a limitação da calibração contornada pelo reaproveitamento de dados obtidos em outros experimentos.

O ATR-FTIR foi utilizado qualitativamente, por meio da evolução da intensidade do sinal em função do tempo, confirmando a queda associada ao consumo de soluto.

Já o PVM, por meio do RBI e do RGB, evidenciou a formação de partículas e possibilitou comparações diretas entre diferentes sinais.

No que se refere à interpretação cinética, a **Figura 35** reúne os dados das diferentes técnicas plotados em conjunto.

Figura 35 - Perfis temporais integrados de calorimetria (Q_r), ATR-FTIR (1227 cm^{-1}), PVM (RBI) e intensidade média do RGB durante a cristalização do ácido adípico em solução aquosa (taxa de resfriamento de $1,0\text{ °C/min}$).



Fonte: Elaboração própria.

Destaca-se, de forma integrada, os mesmos comportamentos já discutidos: a nucleação explosiva aparece como pico calorimétrico, queda abrupta no ATR-FTIR e aumentos acentuados em RBI e RGB, enquanto a etapa de crescimento se reflete em variações mais graduais desses sinais.

Por sua vez, a **Tabela 10** reúne os valores de temperatura de nucleação obtidos pelas diferentes técnicas, confirmando o mesmo efeito da taxa de resfriamento em todas elas: quanto maior a taxa, menor a temperatura de nucleação.

Tabela 10 – Temperaturas de nucleação por calorimetria, ATR-FTIR, PVM (média de duplicatas) e RGB (análise única – exploratória). Valores mais elevados indicam maior sensibilidade na detecção inicial da nucleação.

Taxa (°C/min)	Calorimetria (°C)	ATR-FTIR (°C)	PVM (°C)	RGB (°C)
2,0	42,7	40,93	41,865	41,73
1,0	43,77	43,55	43,01	42,83
0,6	45,13	44,925	44,51	44,65
0,2	46,67	46,87	46,32	45,99

Fonte: Elaboração própria.

Entre os métodos aplicados, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as técnicas quanto à temperatura de nucleação, conforme análise de variância (ANOVA) apresentada no Apêndice A.12. A calorimetria mostrou-se ligeiramente mais sensível, detectando a nucleação em temperaturas um pouco mais elevadas durante o resfriamento — em todas as taxas, exceto na mais lenta —, embora seu desempenho tenha sido comparável ao das demais técnicas, que apresentaram respostas bastante próximas entre si.

Assim, a análise integrada das três técnicas fornece um panorama mais completo da cristalização: o ATR-FTIR indica o consumo de soluto, o PVM evidencia a formação e o crescimento de cristais e a calorimetria quantifica a energia associada a esses processos. A complementariedade das imagens de PVM, aliada aos sinais de

RBI e RGB, reforça a interpretação conjunta, ao associar evidências visuais da nucleação e do crescimento com os dados espectroscópicos e calorimétricos.

5.2 CONCENTRAÇÃO E SUPERSATURAÇÃO OBTIDAS POR CALORIMETRIA

A seção anterior apresentou o acompanhamento da cristalização do ácido adípico por diferentes técnicas, permitindo uma análise integrada do processo em múltiplas perspectivas. Nesta seção, o foco se volta especificamente para a calorimetria, demonstrando como os dados de fluxo de calor podem ser utilizados para construir curvas de concentração e supersaturação — representando uma alternativa complementar às curvas obtidas por ATR-FTIR — as quais permitem aprofundar o estudo da cristalização.

A metodologia adotada neste trabalho segue a proposta de Sena (2005), que converteu o fluxo de calor em massa cristalizada a partir da entalpia de cristalização do ácido adípico em água, determinada experimentalmente ($\Delta H_{crist} = 39,01 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) via calibração entre a massa cristalizada e o calor liberado no processo.

Essa abordagem, já demonstrada em estudos de calorimetria aplicados à cristalização (Mohan, Boateng e Myerson, 2000; Monnier *et al.*, 1997), possibilitou aqui a construção de curvas de dessupersaturação e supersaturação, a determinação da largura da zona metaestável e a obtenção de parâmetros cinéticos de nucleação a partir dos dados experimentais.

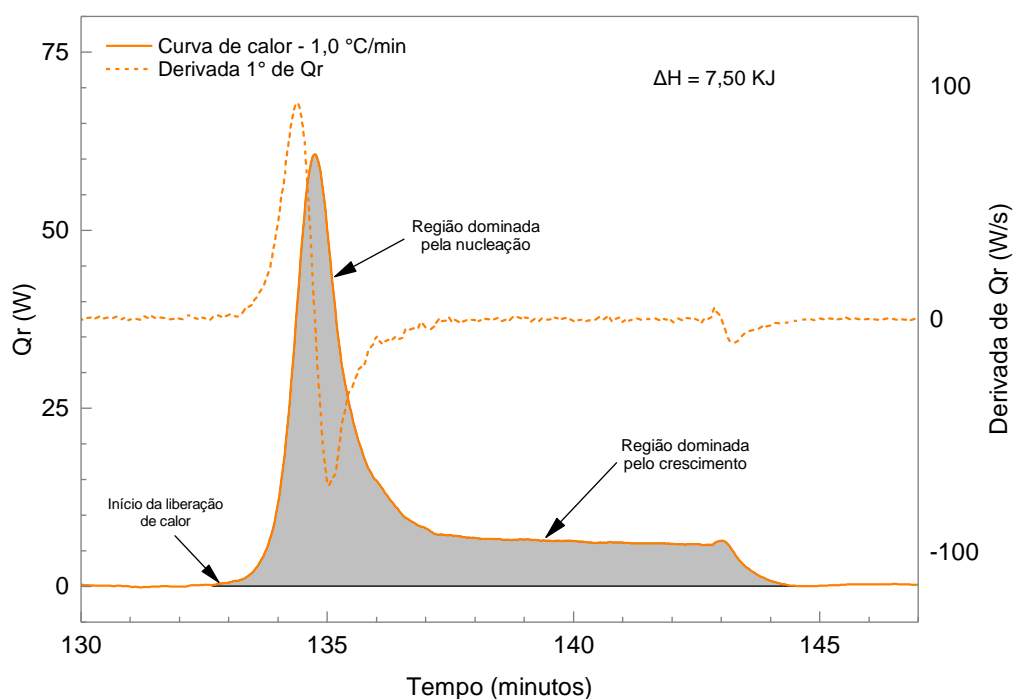
5.2.1 Integral do Fluxo de Calor (Q_r)

A determinação da entalpia total liberada durante a cristalização (ΔH) exige a integração das curvas de fluxo de calor (Q_r), conforme descrito nas Equações (14) e (15). Embora o software RC1 disponha de ferramentas automáticas para esse fim, baseadas em diferentes estratégias de subtração de linha de base, observou-se que tais métodos não apresentaram desempenho consistente em todas as condições experimentais.

Para taxas de resfriamento mais altas, os valores de ΔH obtidos mostraram-se condizentes, refletindo adequadamente a intensidade do sinal calorimétrico. Contudo, para taxas mais baixas, as curvas de liberação de calor se apresentaram muito mais largas (ver curvas de calor referente a menores taxas da **Figura 24**), o que comprometeu o traçado automático das linhas de base. Como consequência, os valores de entalpia total liberada durante a cristalização calculados nessas condições foram sistematicamente subestimados em relação aos obtidos em resfriamentos mais rápidos.

Para contornar essa limitação, todas as curvas foram exportadas para o OriginPro 2016, em que linhas de base foram construídas manualmente e subtraídas das curvas originais. Esse procedimento permitiu padronizar o tratamento dos dados, corrigir adequadamente a linha de base em cada experimento e, assim, garantir maior confiabilidade e comparabilidade entre diferentes taxas de resfriamento. A **Figura 36** ilustra esse tratamento aplicado ao mesmo experimento da **Figura 23**.

Figura 36 - Curva de Q_r após correção da linha de base para o resfriamento a $1,0\text{ °C/min}$ do ácido adípico em água. A área sombreada sob a curva corresponde à energia liberada durante a cristalização ΔH .



Fonte: Elaboração própria.

Novamente, o perfil de Q_r evidencia as regiões de nucleação e crescimento, como descrito na Seção 5.1, correspondentes ao início da liberação de calor e à fase subsequente de liberação sustentada, respectivamente. A derivada de Q_r facilita a identificação dos pontos de inflexão, delimitando de forma clara o intervalo de integração. O valor da (ΔH) obtido neste experimento foi de 7,50 kJ.

5.2.1.1 Conversão Térmica

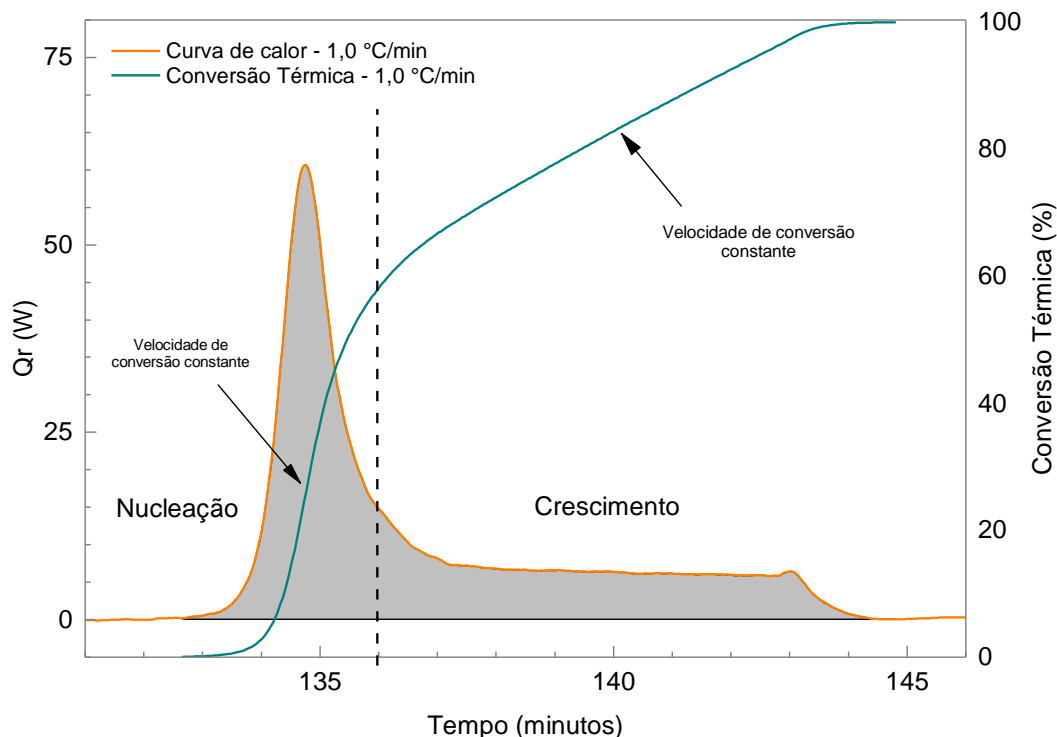
A conversão térmica representa a fração da entalpia total de cristalização liberada ao longo do tempo. Para construí-la, utiliza-se a integral da curva Q_r . Essa conversão, denotada por $\alpha(t)$, é definida pela seguinte equação:

$$\alpha(t) = \frac{\Delta H(t)}{\Delta H_{total}} 100 \quad (17)$$

em que $\Delta H(t)$ é o calor acumulado até o tempo t , e $\Delta H(t)_{total}$ é a entalpia total liberada durante a cristalização.

A **Figura 37** apresenta o perfil de Q_r e a curva de conversão térmica $\alpha(t)$, com a área sombreada em cinza representando a entalpia total ΔH . A $\alpha(t)$ evidencia mais claramente as regiões de nucleação e crescimento.

Figura 37 - Curva de Q_r para o resfriamento a $1,0\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ do ácido adípico em água com a curva de conversão térmica e a área destacada corresponde a entalpia total (ΔH) para determinada massa cristalizada.



Fonte: Elaboração própria.

As inclinações da curva de conversão térmica fornecem, de forma sugestiva, uma indicação das velocidades de nucleação e crescimento. A Tabela 11 apresenta os coeficientes angulares obtidos para cada região

Tabela 11 - Regressões lineares das regiões I (nucleação) e II (crescimento) da curva de conversão térmica ($1,0\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$). O coeficiente angular indica a velocidade média de conversão (min^{-1}), com valores normalizados entre 0 e 100.

Região	Coefficiente Angular [min^{-1}]	R^2
I (nucleação)	$43,45 \pm 0,41$	0,99782
II (crescimento)	$4,99 \pm 0,01$	0,9995

Fonte: Elaboração própria.

A nucleação mostra uma inclinação de $43,45 \text{ min}^{-1}$, indicando conversão rápida, enquanto o crescimento apresenta $4,99 \text{ min}^{-1}$, evidenciando uma conversão mais lenta e sustentada. Esses valores refletem claramente a transição entre os dois mecanismos cinéticos do processo de cristalização.

5.2.2 Cálculo da Massa Cristalizada e Concentração em Solução

Na sequência, uma vez que a massa cristalizada é proporcional ao fluxo de calor (Mohan, Boateng e Myerson, 2000), os dados calorimétricos foram usados para quantificá-la. A entalpia molar de cristalização utilizado foi de $39,01 \text{ kJ/mol}$ (Sena, 2005). A massa cristalizada em cada instante $m(t)$ foi calculada conforme a equação:

$$m(t) = \frac{\Delta H(t) \cdot MM}{\Delta H_{\text{crist.molar}}} \quad (18)$$

em que:

- $\Delta H(t)$: calor acumulado (kJ);
- $MM = 146,14$: massa molar do ácido adípico (g/mol);
- $\Delta H_{\text{crist.molar}} = 39,01$: entalpia molar de cristalização (kJ/mol).

Sabendo-se a massa cristalizada em cada instante $m(t)$, foi possível determinar a concentração do soluto em solução em função do tempo pela Equação (19),

$$C(t) = \frac{m_0 - m(t)}{m_{\text{água}}} \quad (19)$$

em que:

- $m_0 = 48,00$: massa inicial do ácido adípico (g);
- $m_{\text{água}} = 552,00$: a massa de água (g).

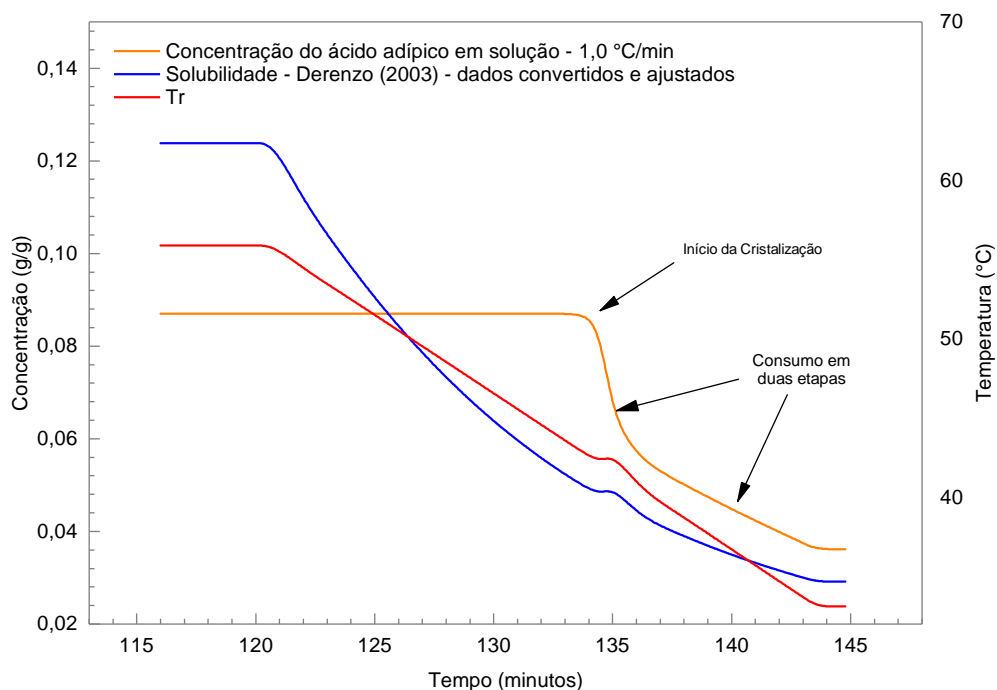
Para o equilíbrio do sistema ácido adípico/água, foram utilizados os dados da **Tabela 2** de Derenzo (2003), originalmente em % mássica, convertidos para razão g de ácido por g de água (g/g), pela relação $C(\text{g/g}_{\text{água}}) = w/(1-w)$, com $w = \%$ mássica/100.

A partir desses dados, ajustou-se um polinômio de terceira ordem que fornece a equação contínua de solubilidade, a qual permite calcular $C^*(T)$ para a faixa de temperaturas da rampa de resfriamento:

$$C^*(T) = -0,1154 + 0,0114T - 3,3381 \times 10^{-4}T^2 + 3,7100 \times 10^{-6}T^3 \quad (20)$$

Com isso, construiu-se a **Figura 38** apresentando a curva de concentração real $C(t)$ obtida pela Equação (19), junto à curva de solubilidade $C^*(t)$ da Equação (20) foi construída.

Figura 38 - Curvas de concentração real $C(t)$ e solubilidade $C^*(t)$ do ácido adípico em água em função do tempo para o experimento com taxa de resfriamento a 1,0 °C/min.



A curva de solubilidade foi obtida a partir dos dados experimentais de Derenzo (2003), convertidos e ajustados por polinômio neste trabalho.

Fonte: Elaboração própria.

Observa-se que, enquanto a solubilidade diminui com a queda de temperatura, a concentração do soluto permanece inicialmente constante, evidenciando que, mesmo após ultrapassar a temperatura de saturação, não ocorreu cristalização imediata.

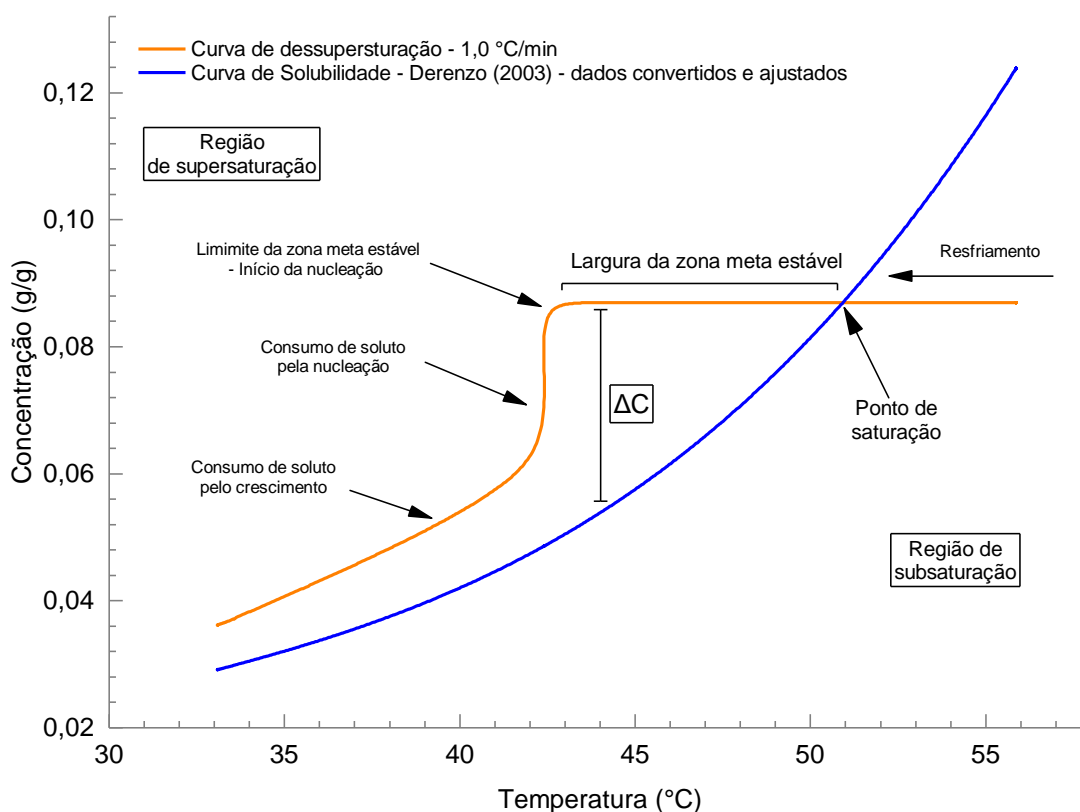
A partir do ponto crítico de nucleação, verificam-se duas quedas sucessivas: a primeira, abrupta, associada à rápida remoção de soluto devido à nucleação; e a segunda, mais gradual, atribuída ao consumo residual de soluto pelo crescimento dos cristais. Esse comportamento está em consonância com os perfis das curvas de intensidade obtidas por IV (**Figura 27** e **Figura 28**).

5.2.3 Determinação da Curva de Dessupersaturação

Com a curva de concentração em solução $C(T)$ determinada e com os dados de $C^*(T)$ de Derenzo (2003), foi possível construir a curva de dessupersaturação para o ácido adípico em água resfriado a $1,0\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$, convertendo os dados em função da temperatura, conforme mostrado na **Figura 39**.

Figura 39 - Curva de dessupersaturação e solubilidade do ácido adípico em função da temperatura para o experimento com taxa de resfriamento a $1,0\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$. A curva

de solubilidade foi obtida a partir dos dados experimentais de Derenzo (2003), convertidos e ajustados por polinômio neste trabalho.



Fonte: Elaboração própria.

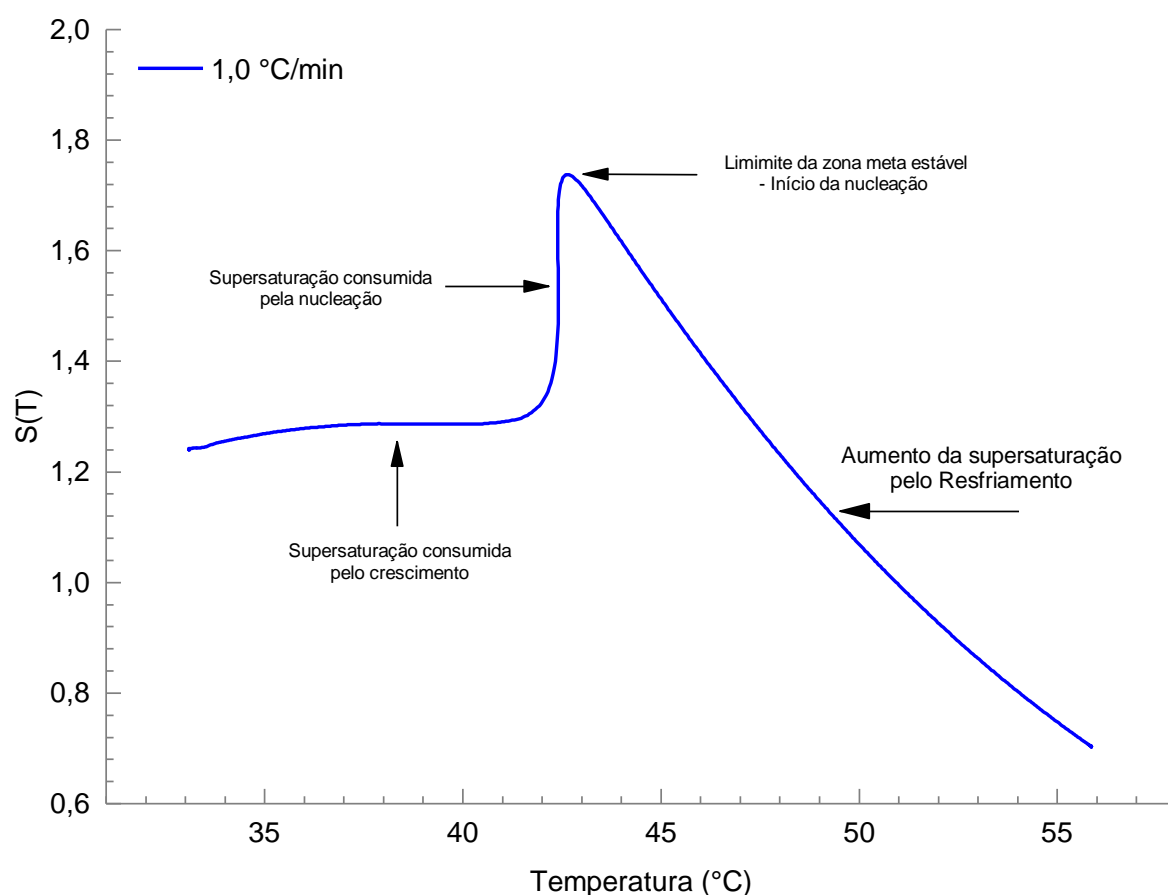
O processo de cristalização por resfriamento pode ser então descrito:

- I. Inicialmente, a solução permanece em subsaturação (região à direita do cruzamento das curvas);
- II. Ao atingir o ponto de saturação, entra na zona metaestável, onde a concentração do soluto excede a solubilidade, mas a nucleação não ocorre imediatamente;
- III. O limite superior dessa zona marca o início da nucleação espontânea.
- IV. A primeira queda abrupta da concentração mostra o consumo de soluto associado principalmente à nucleação;
- V. A segunda, o consumo predominantemente pelo crescimento.

5.2.4 Determinação da Curva de Supersaturação

A partir das curvas de concentração real em solução $C(T)$ e de solubilidade $C^*(T)$, foram obtidas as curvas de supersaturação. Esta foi representada de duas formas: a absoluta (ΔC), calculada pela diferença entre concentração e solubilidade, Equação (3), e a relativa (S), definida como a razão entre ambas, Equação (5), expressando o desvio em relação ao equilíbrio. A **Figura 40** apresenta a curva de supersaturação relativa $S(T)$ em função da temperatura, construída a partir destes dados.

Figura 40 - Curva de supersaturação relativa $S(T)$ em função da temperatura, para ácido adípico em água, com taxa de resfriamento de 1,0 °C/min.



Fonte: Elaboração própria.

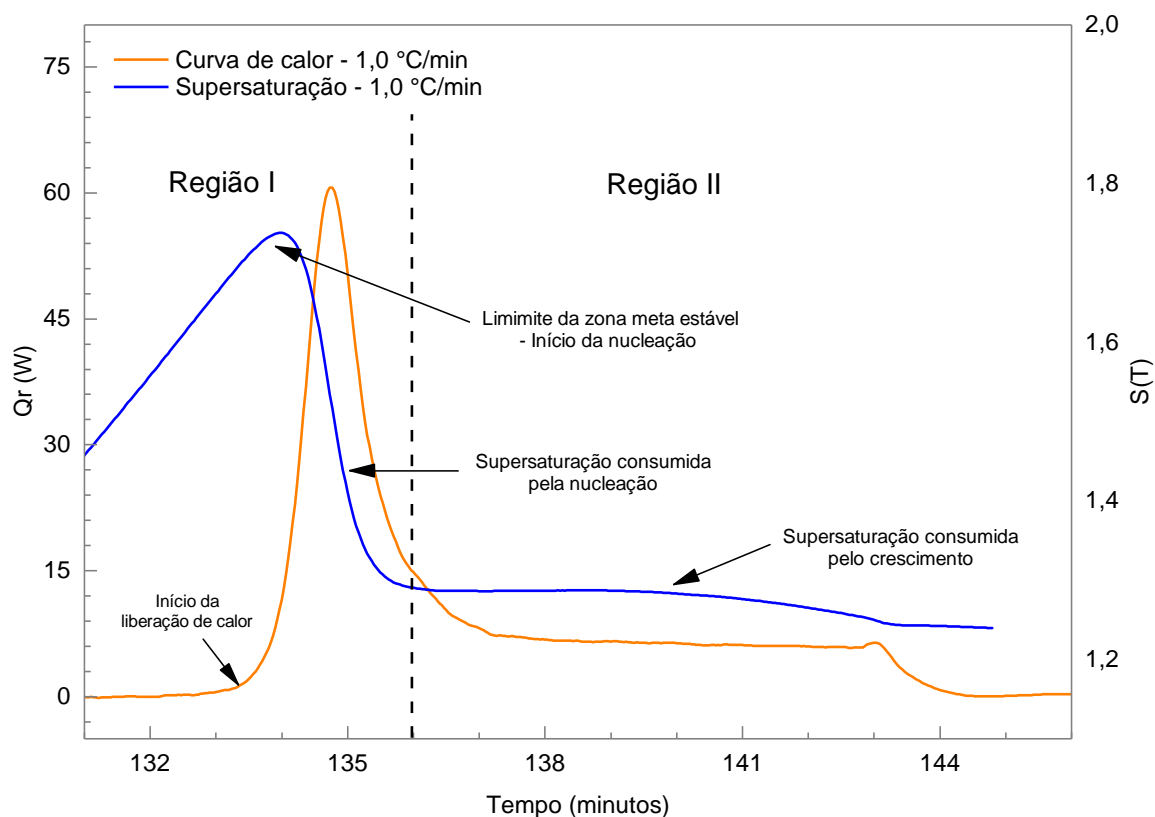
Com a leitura feita da direita para a esquerda (sentido do resfriamento), da curva de supersaturação $S(T)$, podemos destacar as etapas que a compõe:

- i. *Solução homogênea e subsaturada ($S < 1$)*: todo o soluto está dissolvido e o sistema está em equilíbrio;
- ii. *Supersaturação crescente ($S > 1$)*: com o resfriamento, $C^*(T)$ diminui enquanto $C(T)$ permanece constante, levando ao aumento da supersaturação;
- iii. *Limite da zona metaestável (LZM)*: ponto máximo de supersaturação onde se inicia a nucleação espontânea;
- iv. *Queda abrupta de S*: indica o consumo rápido da supersaturação pela nucleação;
- v. *Queda gradual subsequente*: corresponde ao consumo residual da supersaturação pelo crescimento cristalino.

Dessa forma, as curvas de dessupersaturação obtidas por calorimetria (**Figura 39** e **Figura 40**) mostram-se consistentes com aquelas obtidas por ATR-FTIR, conforme relatado em outros trabalhos (Lewiner, Klein, *et al.*, 2001; Liotta e Sabesan, 2004; Pöllänen *et al.*, 2006).

A **Figura 41** ilustra outra aplicação desses resultados, correlacionando-os às regiões de liberação de calor: o ponto máximo de supersaturação coincide com o início da liberação de calor, enquanto os consumos subsequentes refletem as etapas de nucleação e crescimento.

Figura 41 - Curvas de supersaturação relativa $S(T)$ e fluxo de calor $Q_r(t)$ sobrepostas para o experimento com taxa de resfriamento a $1,0\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$.



Fonte: Elaboração própria.

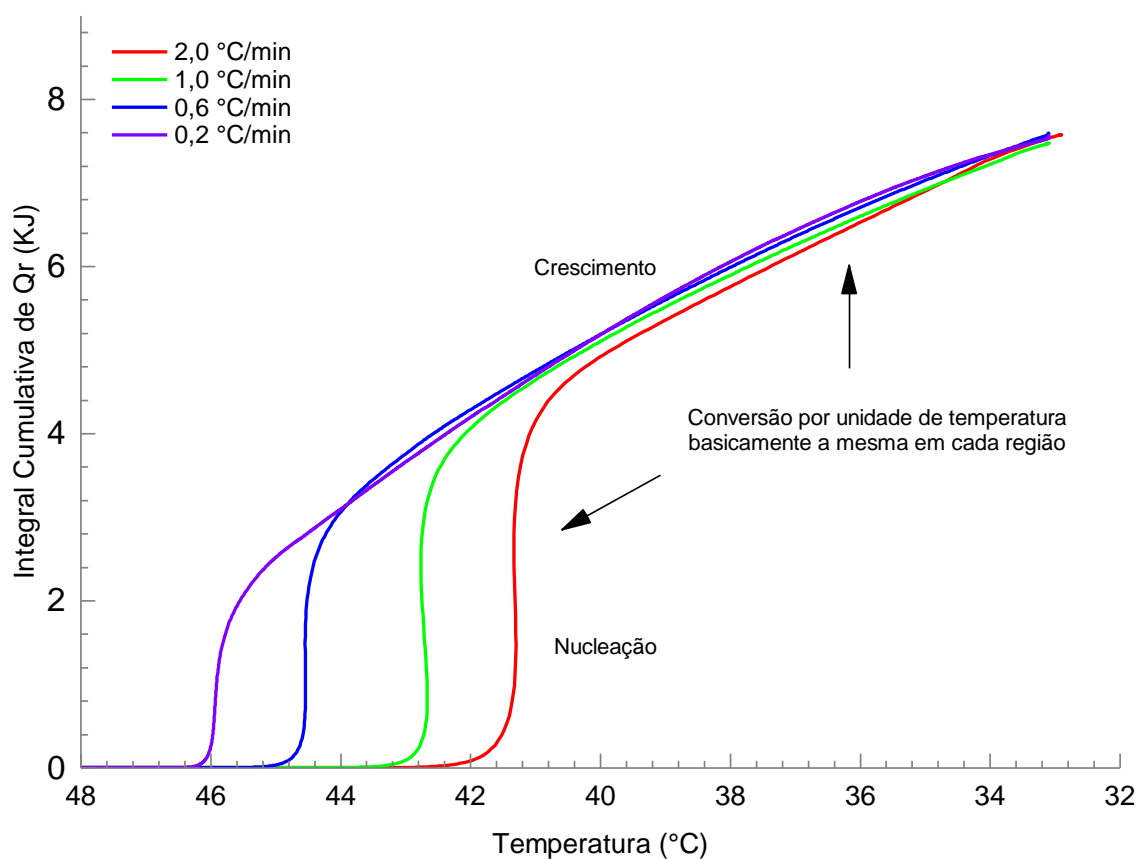
Conseqüentemente, o uso de dados calorimétricos convertidos em curvas de dessupersaturação e supersaturação — como demonstrado pela literatura em estudos prévios (Mohan, Boateng e Myerson, 2000; Monnier *et al.*, 1997) — fornece os mesmos resultados que técnicas mais amplamente empregadas, como ATR-FTIR, já que ambas são proporcionais à concentração.

Além disso, o formato das curvas de supersaturação exibindo um pico máximo seguido de um ombro de declínio (**Figura 41**) está em concordância com perfis esquemático descrito em outros trabalhos (Barrett *et al.*, 2005). Observa-se, portanto, que, mesmo antes da conversão dos dados calorimétricos em supersaturação, o perfil da curva de calor reflete claramente as duas etapas do processo: consumo rápido de soluto pela nucleação e consumo mais lento pelo crescimento.

5.2.5 Influência da Taxa de Resfriamento na Integral do Fluxo de Calor (Q_r)

A **Figura 42** apresenta as curvas de calor acumulado em função da temperatura — obtidas a partir das curvas de calor (**Figura 24** — para diferentes taxas de resfriamento.

Figura 42 - Curvas de calor acumulado em função da temperatura para diferentes taxas de resfriamento durante a cristalização do ácido adípico. As setas indicam as regiões de nucleação e crescimento analisadas.



Fonte: Elaboração própria.

Observa-se que, embora o início da cristalização ocorra em temperaturas distintas, todas as curvas convergem para um mesmo patamar final, confirmando que a conversão global foi equivalente entre os ensaios, independentemente do caminho térmico.

A Tabela 12 resume os valores obtidos para a entalpia total de cristalização (ΔH) e para a altura máxima dos picos de calor.

Tabela 12 - Resultados experimentais em duplicata para a entalpia total (ΔH) e altura máxima de calor liberado em função da taxa de resfriamento durante os processos de cristalização do ácido adípico 8,0 %(m/m) a 300 RPM.

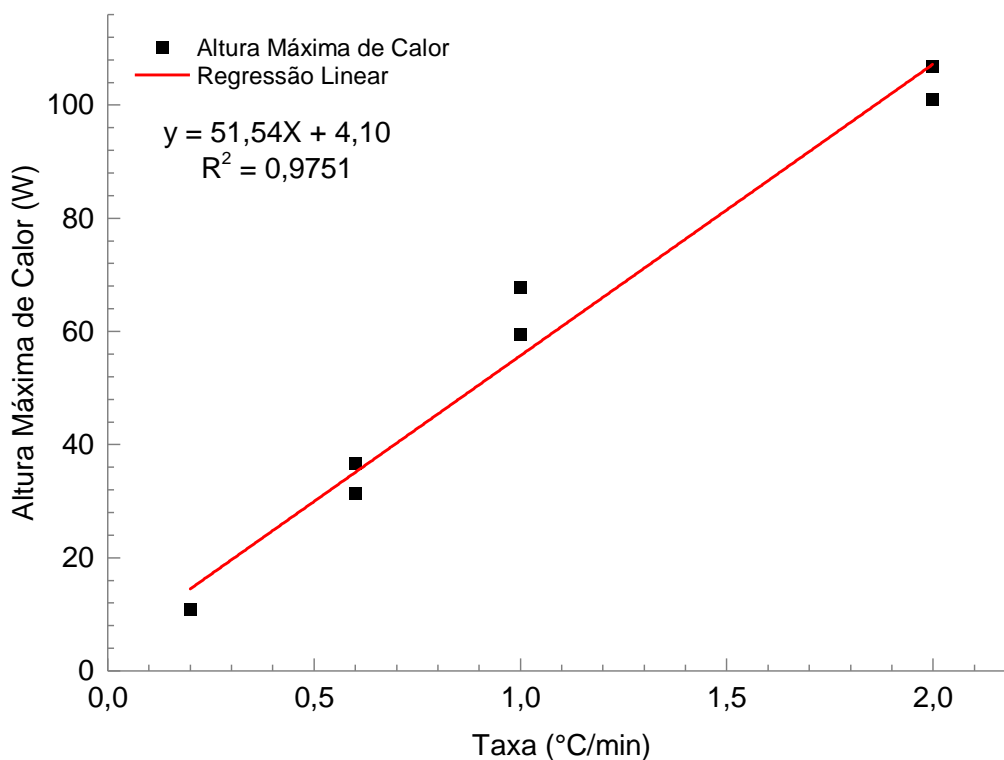
Taxa (°C/min)	$\Delta H1$ (KJ)	Altura Máxima de Calor (KJ)	$\Delta H2$ (KJ)	Altura Máxima de Calor (KJ)
2,0	7,58	100,97	7,63	100,97
1,0	7,48	67,78	7,50	59,40
0,6	7,60	36,67	7,26	31,30
0,2	7,57	10,81	7,47	10,81

Fonte: Elaboração própria.

Apesar das diferenças na forma das curvas, os valores de ΔH obtidos foram muito semelhantes, com média de 7,51 kJ e coeficiente de variação inferior a 5%, o que confirma a igualdade estatística (desvio padrão e outros detalhes estatísticos no Apêndice A.13). Esse comportamento é compatível com a natureza termodinâmica da entalpia, uma função de estado que independe da cinética do processo, desde que a conversão final seja a mesma (Mullin, 2001).

Uma observação relevante é que a altura máxima dos picos de calor variou de forma linear e sistemática em função da taxa de resfriamento. A **Figura 43** mostra a regressão linear entre essas variáveis, evidenciando uma relação direta e de forte coeficiente de determinação (R^2 elevado).

Figura 43 - Regressão linear entre as taxas de resfriamento (2,0; 1,0; 0,6; 0,2 °C/min) e altura máxima de calor Q_r dos experimentos em duplicatas com ácido adípico 8,0 %(m/m) a 300 RPM.



Fonte: Elaboração própria.

Esse resultado indica que a intensidade do pico de calor — associada à fase de nucleação — cresce proporcionalmente com a taxa de resfriamento, refletindo o impacto da cinética na formação de núcleos estáveis.

Uma observação importante a se fazer é a relação entre a altura máxima do calor liberado e a taxa de resfriamento, evidenciada na **Figura 43**. A linearidade é clara pela regressão aplicada, que apresentou coeficiente de determinação elevado (R^2). Esse resultado demonstra que a intensidade do pico de calor — associada à etapa de nucleação — aumenta proporcionalmente com a taxa de resfriamento, refletindo a influência direta da cinética na formação de núcleos estáveis.

5.2.5.1 Na Conversão Térmica

Na Seção 5.2.1, já havia sido aplicada a conversão térmica para estimar as velocidades aparentes de nucleação e crescimento em uma condição específica. Na presente análise, o mesmo procedimento foi estendido às diferentes taxas de resfriamento, permitindo uma comparação direta entre os ensaios. A Tabela 13 apresenta os coeficientes angulares e os valores de R^2 obtidos por regressão linear.

Tabela 13 - Velocidades aparentes de nucleação e crescimento (em duplicata), obtidas por regressão linear no domínio do tempo para diferentes taxas de resfriamento.

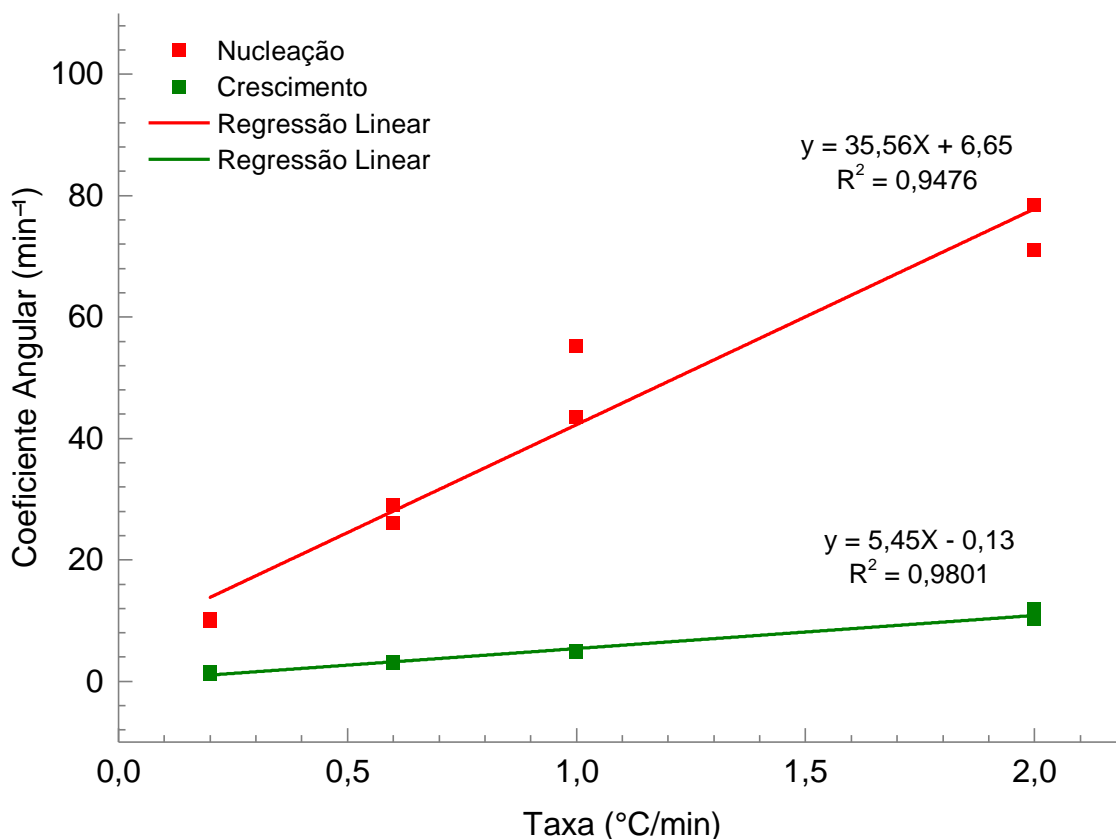
Taxa (°C/min)	Nucleação		Crescimento	
	Coefficiente Angular (min ⁻¹)	R ²	Coefficiente Angular (min ⁻¹)	R ²
2	70,93	0,9965	11,82	0,9992
2	78,43	0,999	10,19	0,9988
1	55,25	0,999	4,74	0,9979
1	43,45	0,9979	4,99	0,9995
0,6	29,05	0,999	2,99	0,9968
0,6	26,15	0,9989	3,19	0,9974
0,2	10,27	0,9968	1,45	0,9912
0,2	9,93	0,9956	1,09	0,9912

Fonte: Elaboração própria.

Essa abordagem simplificada permite evidenciar a tendência de aumento pronunciado das velocidades aparentes de nucleação com o aumento da taxa de resfriamento, enquanto as velocidades de crescimento exibem variação mais discreta.

Já a **Figura 44** ilustra graficamente esses resultados, destacando a forte dependência da nucleação em relação à taxa de resfriamento.

Figura 44 - Velocidades aparentes de nucleação e crescimento, determinadas por regressão linear das curvas de conversão em função do tempo para diferentes taxas de resfriamento.



Fonte: Elaboração própria.

A menor variação da velocidade aparente de crescimento indica uma menor sensibilidade à supersaturação e um predomínio de mecanismos difusionais e de transporte de massa (Nývlt, 1984).

5.2.5.2 Sobre as Curvas de Dessupersaturação

A **Figura 45** apresenta as curvas de dessupersaturação para as diferentes taxas de resfriamento estudadas. Observa-se que, para taxas mais baixas, o início da nucleação ocorre mais próximo da temperatura de saturação, resultando em LZM (ΔT_{max}) menores. Nessas condições, a queda inicial da concentração é mais lenta,

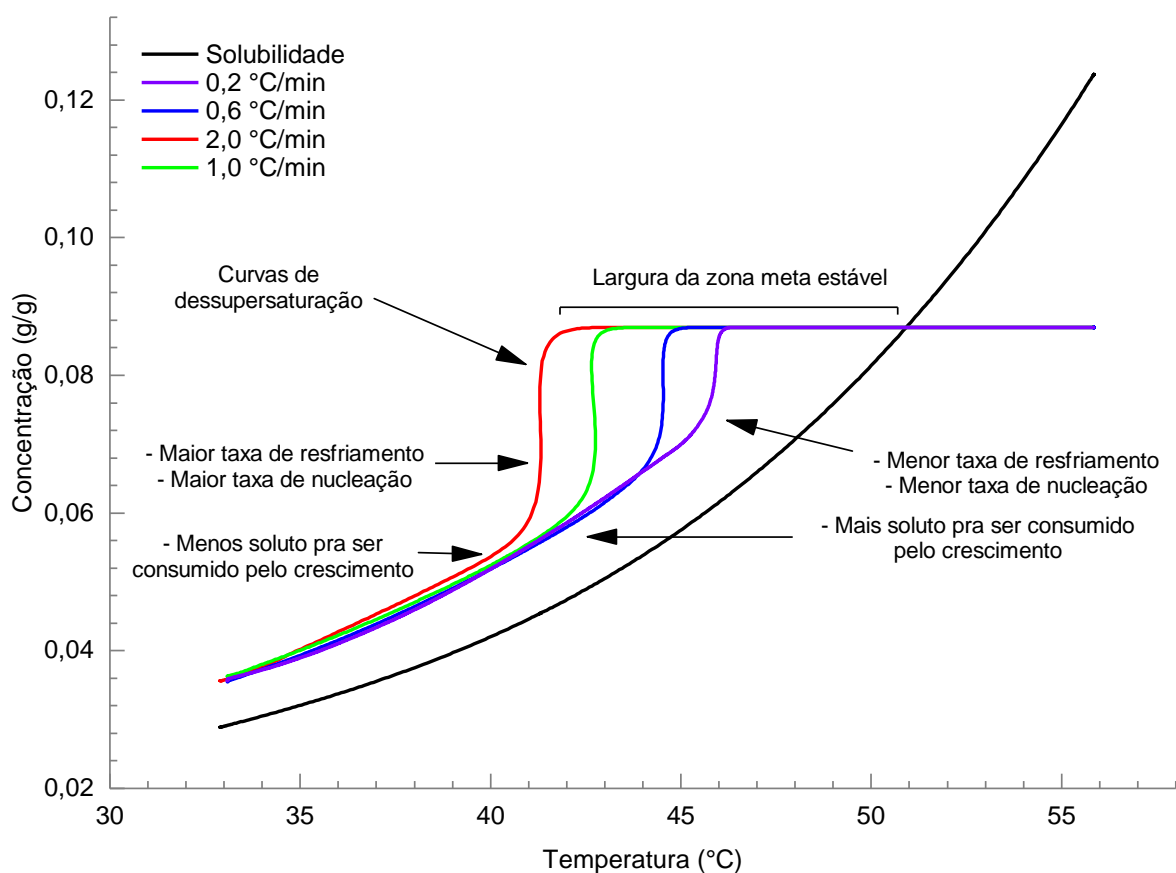
indicando menor taxa de nucleação e, por consequência, deixando maior quantidade de soluto para ser consumida pela etapa subsequente de crescimento.

Em contrapartida, taxas mais elevadas apresentam início de nucleação em temperaturas significativamente menores, com LZM maiores, e uma queda abrupta de concentração logo após o início do processo, o que reflete maior taxa de nucleação e consumo rápido de supersaturação, restando menos soluto para a fase posterior de crescimento.

Esse comportamento é resumido por:

- *Menor taxa de resfriamento*: menor taxa de nucleação, resultando em maior quantidade de soluto disponível para a etapa subsequente de crescimento;
- *Maiores taxas de resfriamento*: maior taxa de nucleação, consumindo rapidamente o soluto disponível e reduzindo o material residual para a fase de crescimento.

Figura 45 - Curvas de dessupersaturação $C(t)$ para diferentes taxas de resfriamento durante a cristalização do ácido adípico 8,0 %(m/m) em água a 300 RPM.



Fonte: Elaboração própria.

A largura da zona metaestável (LZM) foi determinada a partir da identificação da temperatura de nucleação (**Tabela 14**). Esse parâmetro corresponde à diferença entre a temperatura de saturação, fixada em 50,9 °C para a concentração de 0,087 g/g, e a temperatura de nucleação experimentalmente registrada em cada ensaio — Equação (1). A tabela também apresenta os valores de tempo de indução, obtidos pela Equação (2).

Tabela 14 – Temperatura de nucleação, largura da zona metaestável (ΔT_{max}) e tempo de indução para diferentes taxas de resfriamento durante a cristalização do ácido adípico 8,0 %(m/m) a 300 RPM.

Taxa (°C/min)	T Nucleação (°C)	ΔT_{max} (°C)	t -indução (minutos)	T Nucleação (°C)	ΔT_{max} (°C)	t -indução (minutos)
2,0	43,12	7,78	3,89	42,28	8,62	4,31

1,0	43,8	7,10	7,10	43,74	7,16	7,16
0,6	45,55	5,35	8,92	44,71	6,19	10,3
0,2	46,39	4,51	22,55	46,94	3,96	19,80

Fonte: Elaboração própria.

Observa-se uma tendência clara de aumento da LZM com a elevação da taxa de resfriamento, acompanhada pela redução significativa do tempo de indução.

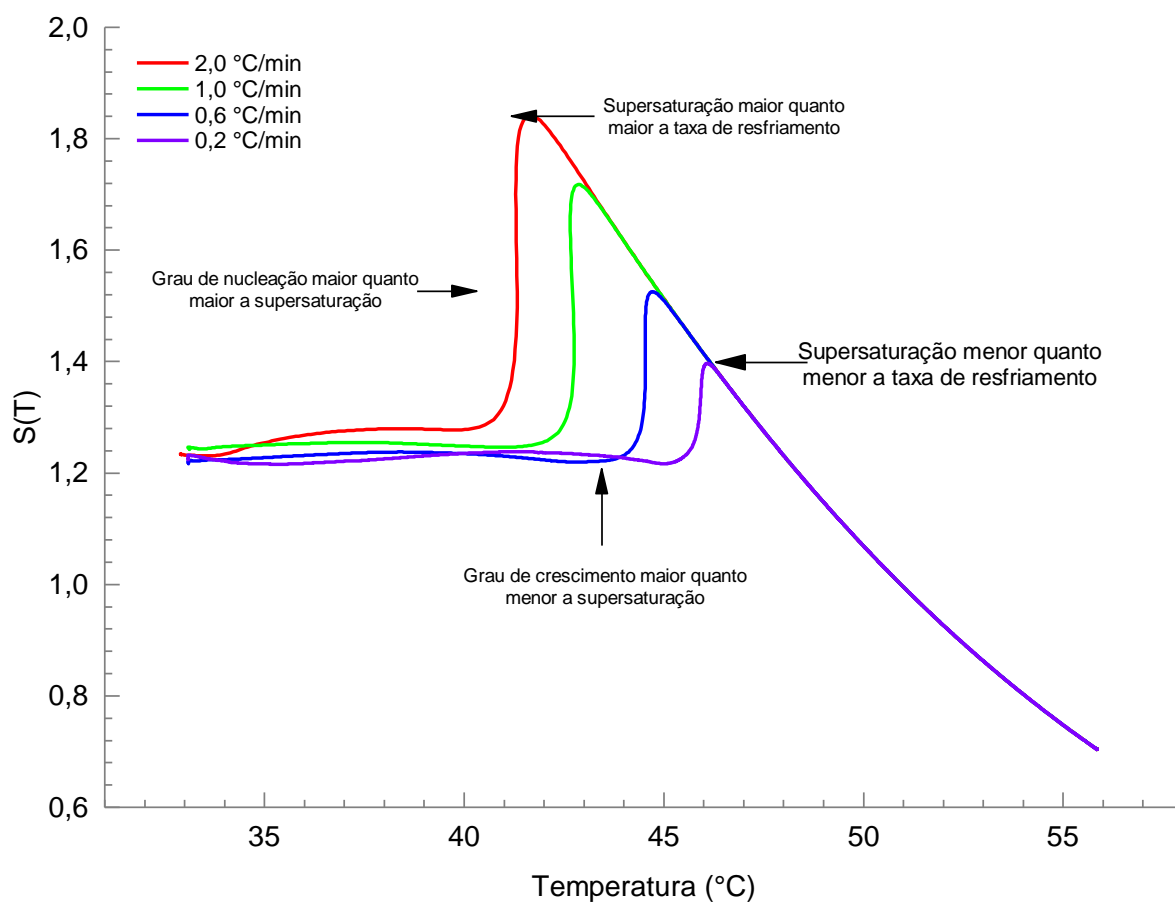
Em condições de resfriamento rápido (2,0 °C/min), obtêm-se zonas metaestáveis mais amplas e tempos de indução curtos, favorecendo a ocorrência de nucleação explosiva, o que sugere a formação de partículas mais numerosas e de menor tamanho médio.

Por outro lado, em taxas mais lentas (0,2 °C/min) observa-se redução da LZM e alongamento do tempo de indução, o que limita a extensão da nucleação e favorece o crescimento de um número mais restrito de núcleos, resultando em partículas de maior tamanho médio. Esse comportamento é esperado e está bem documentado: taxas de resfriamento menores reduzem a supersaturação máxima, diminuindo a geração de núcleos e permitindo que os cristais formados cresçam mais (Pöllänen *et al.*, 2006; Zhang *et al.*, 2018). Estudos adicionais reforçam o mecanismo: controle da supersaturação ou sementeira reduz a nucleação e aumenta o tamanho médio (Lewiner, Klein, *et al.*, 2001; Mitchell e Frawley, 2010).

5.2.5.3 Sobre as Curvas de Supersaturação

As curvas de supersaturação $S(T)$ em função da temperatura, apresentadas na **Figura 46**, permitem visualizar os diferentes níveis de supersaturação alcançados para cada taxa de resfriamento. Picos mais elevados refletem um acúmulo rápido de soluto enquanto picos menores indicam uma evolução mais gradual da supersaturação.

Figura 46 - Variação da supersaturação relativa $S(T)$ em função da temperatura para diferentes taxas de resfriamento.

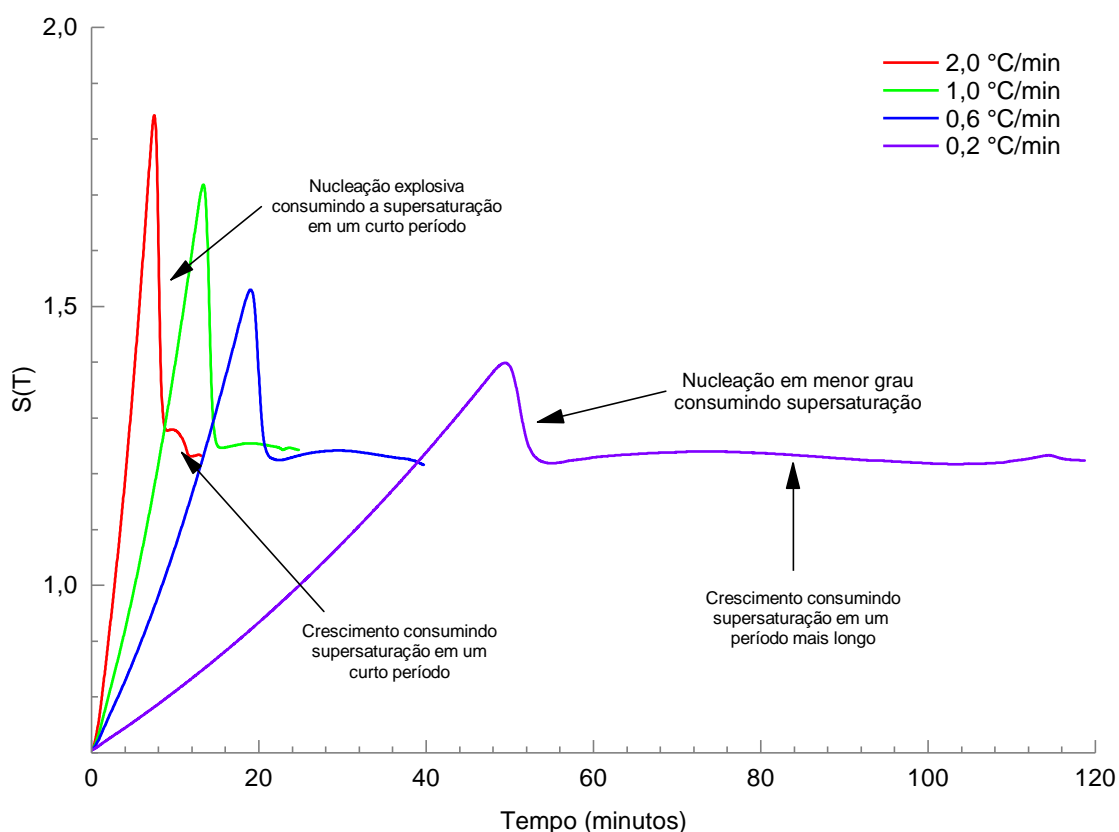


Fonte: Elaboração própria.

Em outras palavras, taxas mais altas criam supersaturação mais rapidamente, superando a capacidade dos cristais de crescer e consumir essa supersaturação, o que leva à formação de novos núcleos em temperaturas mais baixas (maior ΔT_{max}) (Sena, 2005).

Uma outra forma de avaliarmos a supersaturação é interpretá-la em função do tempo. Na **Figura 47**, $S(T)$ foi ajustada para zero a partir do instante em que a supersaturação começou a aumentar.

Figura 47 - Variação da supersaturação relativa $S(T)$ em função do tempo para diferentes taxas de resfriamento.



Fonte: Elaboração própria.

- *Em altas taxas de resfriamento*, observa-se um acúmulo rápido e concentrado do excesso de soluto em solução (associado a nucleação explosiva);
- *Enquanto em taxas mais baixas*, o acúmulo é mais gradual, com alongamento do período de crescimento, sugerindo impactos na distribuição final do tamanho das partículas.

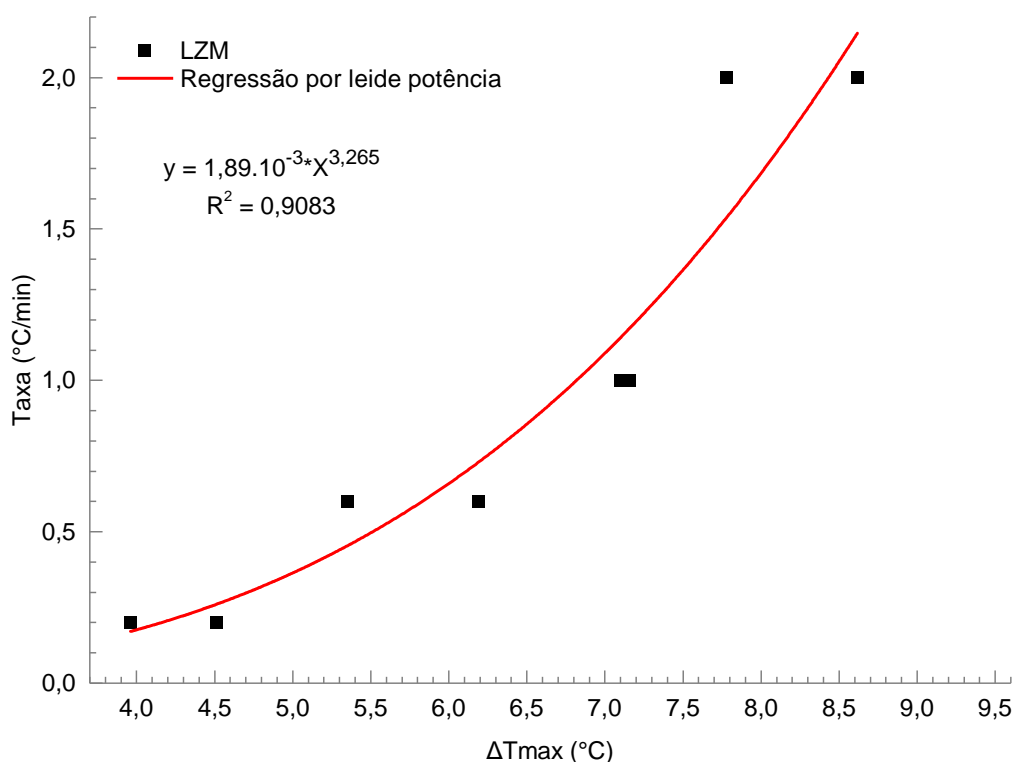
5.3 ESTIMATIVA DA CINÉTICA DE NUCLEAÇÃO

Os dados empregados neste trabalho foram obtidos por diferentes técnicas, sendo a calorimetria responsável pela determinação da supersaturação. Nesta seção, esses resultados são aplicados ao estudo cinético, permitindo relacionar a evolução de $S(t)$ com a taxa de nucleação e com as curvas de calor, evidenciando o papel da

nucleação na intensidade da liberação energética do sistema, o que por sua vez exerce influência na distribuição do tamanho de partícula.

A partir dos valores de taxa de resfriamento e largura da zona metaestável (ΔT_{max}) apresentados na Tabela 14, construiu-se o gráfico da **Figura 48**.

Figura 48 - Regressão por lei de potência para a relação entre taxa de resfriamento e LZM do ácido adípico em água.



Fonte: Elaboração própria.

A regressão por lei de potência resultou na Equação (21), em que R corresponde à taxa de resfriamento (°C/min) e ΔT_{max} à LZM em °C:

$$R = 1,89 \cdot 10^{-3} (\Delta T_{max})^{3,265} \quad (21)$$

De acordo com a formulação proposta por Nývlt (1984) e aplicada por Mitchell (2010), a relação geral entre taxa de resfriamento e largura da zona metaestável pode ser expressa como:

$$R = k_n \left(\frac{dc^*}{dT} \right)^{m-1} (\Delta T)^m \quad (22)$$

em que dc^*/dT representa a derivada da curva de solubilidade no ponto de saturação (g soluto/g solvente \cdot °C $^{-1}$), m é a ordem aparente de nucleação e k_n a constante cinética em base de massa. Nesta equação, o expoente de 3,265 da Equação (21), corresponde à ordem aparente de nucleação (m), enquanto o coeficiente a da regressão (com valor de $1,89 \cdot 10^{-3}$) está relacionado ao termo combinado $k_n(dc^*/dT)^{m-1}$.

Assim, a comparação entre a forma empírica obtida pela Equação (21) e a forma teórica de Nývlt permite extrair a constante de nucleação em base de massa pela seguinte relação, em que a é o coeficiente da regressão por potência:

$$k_n = \frac{a}{\left(\frac{dc^*}{dT} \right)^{m-1}} \quad (23)$$

Considerando o valor experimental de $dc^*/dT = 0,00622$ g de ácido adípico/g de água \cdot °C $^{-1}$ obtida pela derivada da curva de solubilidade (**Figura 45**) na concentração de trabalho de 0,087 g/g, obteve-se k_n — com unidades de (g soluto \cdot g $^{-1}$ solvente) $^{2,265} \cdot \text{min}^{-1}$:

$$k_n = \frac{1,89 \cdot 10^{-3}}{(0,00622)^{3,265-1}} = 1,88 \cdot 10^2 \quad (24)$$

Assim, inserindo k_n e m na Equação (25) do modelo de Nývlt em que B é a taxa de nucleação e ΔC a supersaturação (Mullin, 2001):

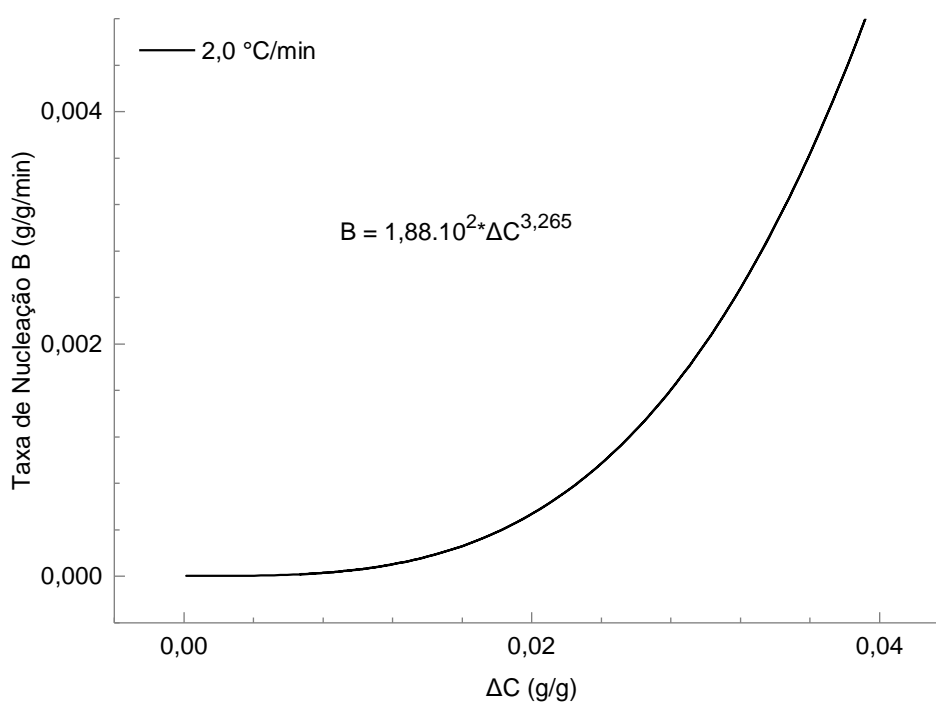
$$B = k_n (\Delta C)^m \quad (25)$$

A expressão final para a taxa de nucleação em base de massa B (g/g·min) é dada por:

$$B = 1,88 \cdot 10^2 (\Delta C)^{3,265} \quad (26)$$

Com esta equação obtida pela aplicação da teoria de Nývlt (1984), construiu-se a **Figura 49**, que apresenta a variação de B em função da supersaturação absoluta (ΔC). Observa-se que B aumenta de forma acentuada com o crescimento de ΔC , evidenciando que a nucleação é fortemente dependente do grau de supersaturação.

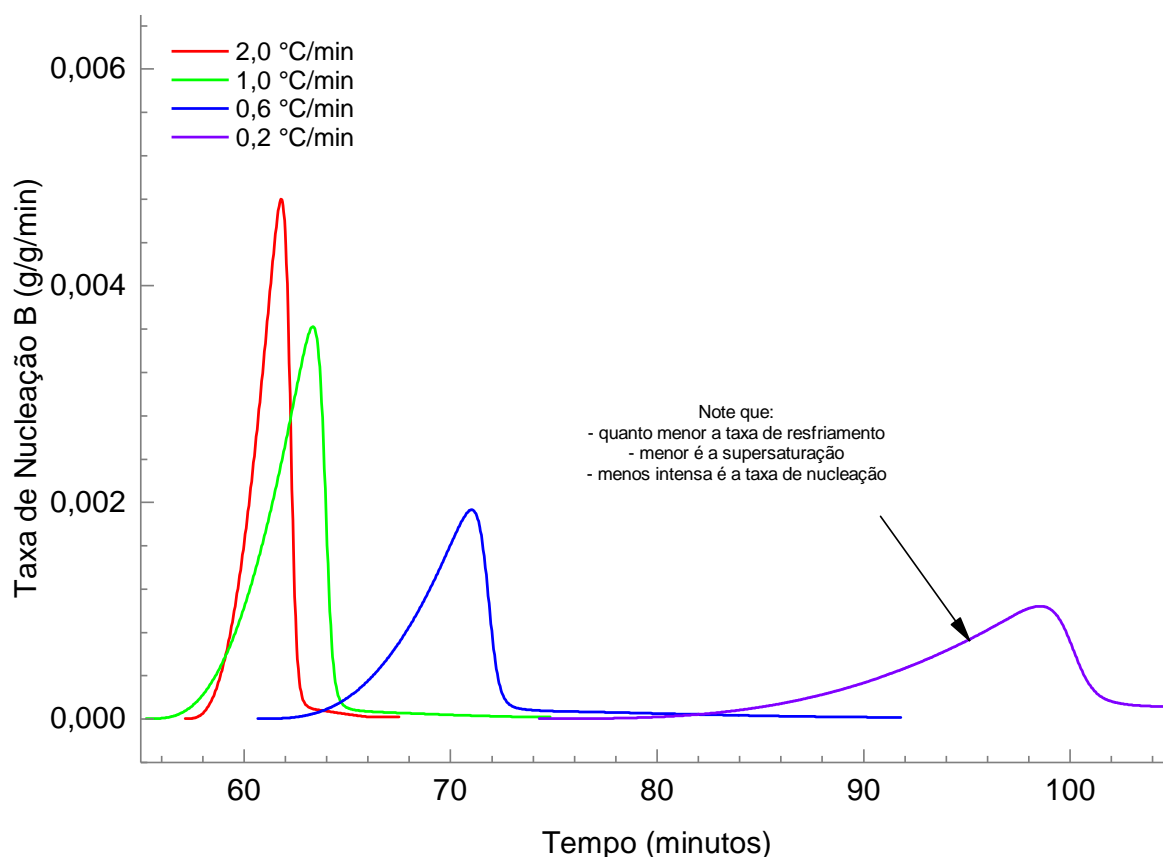
Figura 49 - Taxa de nucleação em base de massa (B) em função da supersaturação absoluta (ΔC), calculada a partir da aplicação dos parâmetros k_n e m , determinados experimentalmente, ao modelo de Nývlt (1984).



Fonte: Elaboração própria.

Na sequência, a mesma equação foi aplicada aos dados de supersaturação, obtidos para cada condição de resfriamento (ver **Figura 47**) em função do tempo, originando a **Figura 50**.

Figura 50 - Taxa de nucleação em base de massa (B) em função do tempo, mostrando menores valores de B para menores taxas de resfriamento.



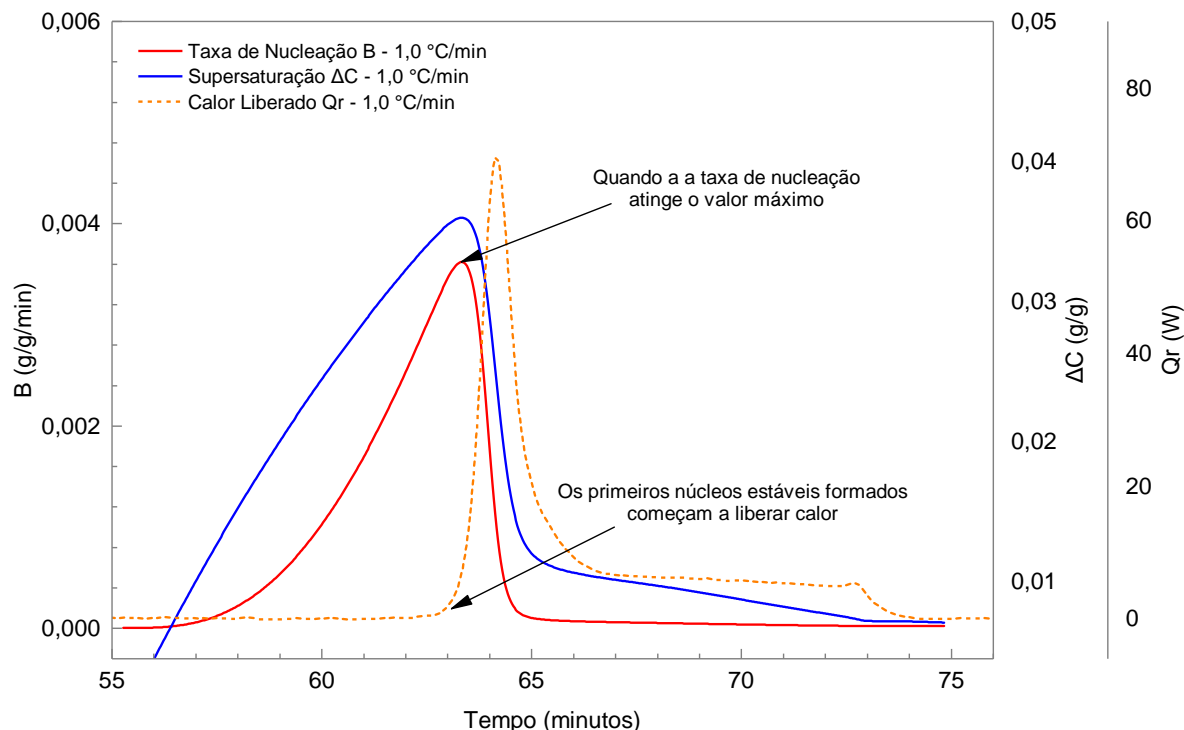
Fonte: Elaboração própria.

Como esperado, taxas de resfriamento mais elevadas resultam em maiores valores de velocidade de nucleação.

Vale ainda destacar que a evolução temporal das taxas de nucleação B observada neste trabalho apresenta comportamento semelhante aos esquemas de evolução de B relatados por Barrett *et al.* (2002), especialmente para a condição de maior taxa de resfriamento.

A **Figura 51** mostra, no mesmo gráfico, a evolução temporal da taxa de nucleação (B), da supersaturação (ΔC) e do fluxo de calor (Q_r).

Figura 51 - Evolução conjunta da taxa de nucleação (B), da supersaturação (ΔC) e da liberação de calor (Q_r). O máximo de B é função da queda de ΔC e marca o início da liberação de calor, indicando a formação de núcleos estáveis.



Fonte: Elaboração própria.

O máximo de B ocorre junto com o máximo de ΔC , indicando o momento em que os núcleos atingem o tamanho crítico e o calor começa a ser liberado pela nucleação.

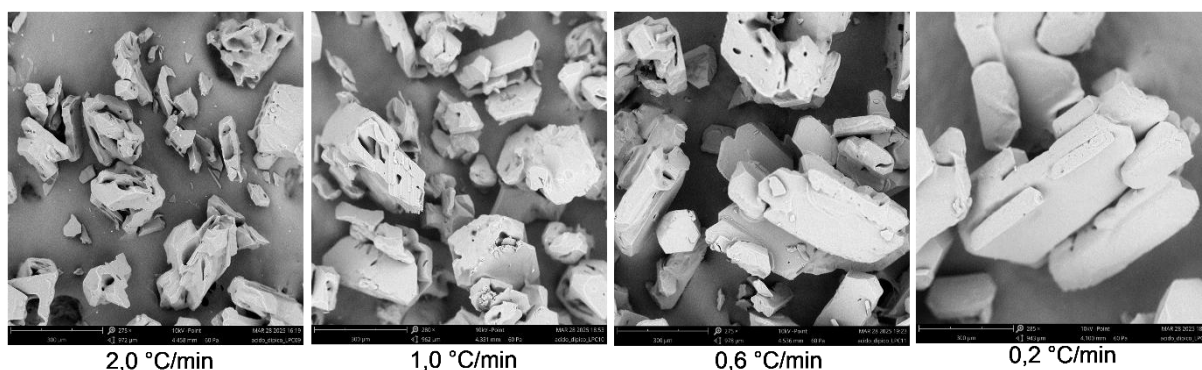
Embora tenha sido possível determinar a taxa de nucleação (B) pela teoria de Nývlt (1984), a taxa de crescimento cristalino (G) não pôde ser calculada com os dados disponíveis, pois isso exigiria informações adicionais não obtidas, como número de cristais, área superficial e parâmetros geométricos do hábito cristalino (Mullin, 2001; Nývlt, 1984).

De modo geral, a taxa de nucleação define a quantidade de núcleos disponíveis para crescimento e, conseqüentemente, controla o ritmo de consumo do soluto ao longo do processo. Esse balanço entre nucleação e crescimento tem impacto direto na distribuição de tamanhos de partículas, uma vez que maiores taxas de nucleação tendem a gerar populações mais numerosas e partículas menores, enquanto taxas reduzidas favorecem o crescimento de cristais maiores.

5.4 DISTRIBUIÇÃO DE TAMANHO DE PARTÍCULAS

A análise calorimétrica evidenciou como a taxa de resfriamento afeta as fases de nucleação e crescimento. Para avaliar o reflexo desse efeito na distribuição de tamanhos, utilizou-se Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), já aplicada por Pang *et al.* (2021) para medições diretas de partículas, sendo neste trabalho processada no software ImageJ. A **Figura 52** apresenta as micrografias obtidas para as quatro condições avaliadas.

Figura 52 - Imagens MEV obtidas dos cristais de ácido adípico em água para diferentes taxas de resfriamento.



Fonte: Elaboração própria.

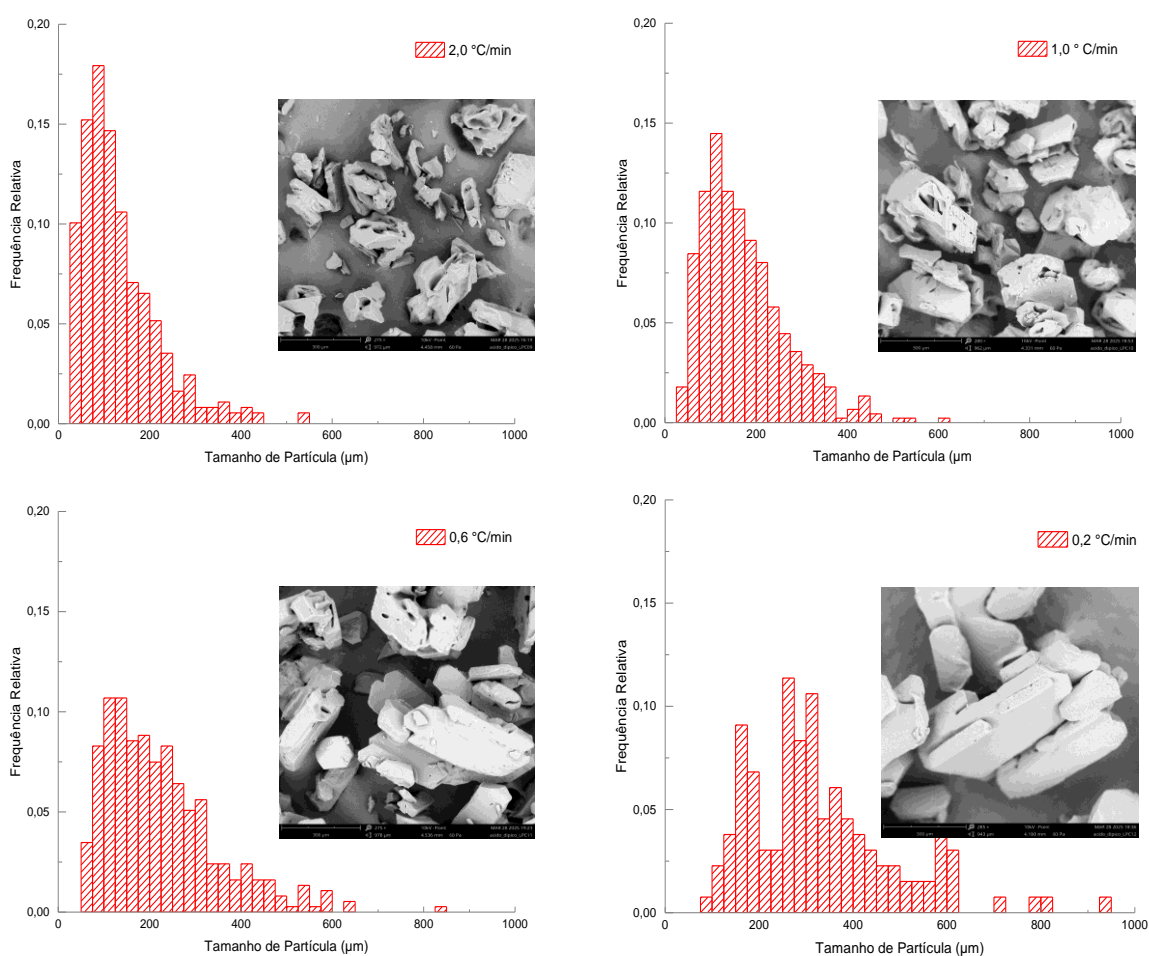
Nota-se que sob a maior taxa (2,0 °C/min) os cristais são menores, irregulares e mais fragmentados, reflexo de uma nucleação explosiva e de um crescimento limitado. À medida que a taxa de resfriamento diminui, observa-se uma transição para partículas progressivamente maiores e mais definidas: em 1,0 °C/min ainda há cristais de tamanho heterogêneo, mas já com formas mais coesas; em 0,6 °C/min destacam-se partículas de hábito prismático, de maior comprimento; e em 0,2 °C/min predominam cristais robustos bem formados e com menor presença de fragmentos.

Tendência análoga é relatada na literatura: Li *et al.* (2022) associaram altas taxas a partículas menores, Borsos *et al.* (2017) destacaram a influência simultânea no tamanho e na forma, e Barrett *et al.* (2005) demonstraram que a rampa de resfriamento controla ambos os aspectos.

5.4.1 Histogramas

Complementarmente, os histogramas — conforme procedimento descrito pela seção 4.3.6 — obtidos a partir da análise das imagens geradas pelo MEV são apresentados na **Figura 53**.

Figura 53 - Histogramas das distribuições de tamanho de partículas para diferentes taxas de resfriamento obtidas a partir das imagens do MEV tratadas com ImageJ.



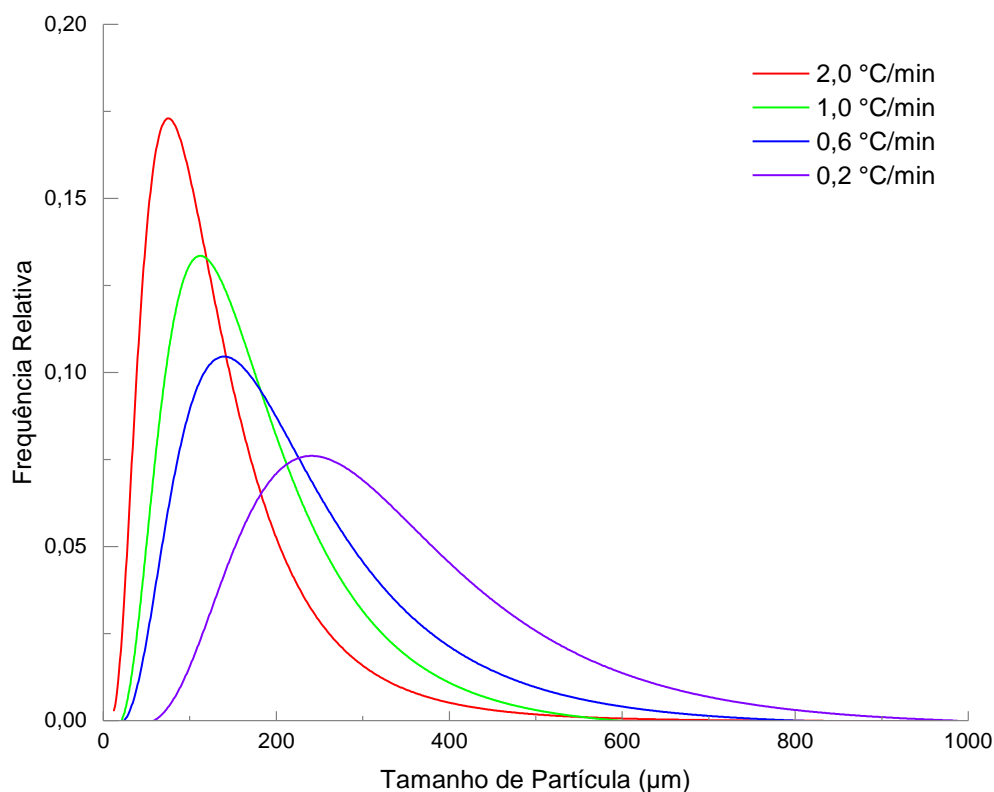
Fonte: Elaboração própria.

Observa-se que, para altas taxas de resfriamento, a frequência relativa se desloca para a região de menores comprimentos, com menor dispersão (polidispersidade). Já para as menores taxas, os histogramas apresentam deslocamento para tamanhos maiores, acompanhadas de um aumento na dispersão, indicando uma distribuição mais larga e heterogênea.

5.4.2 Efeito da Taxa de Resfriamento na DTP

Na **Figura 54** são mostradas as curvas ajustadas segundo a distribuição log-normal, obtidas a partir dos histogramas experimentais.

Figura 54 - Curvas log-normais ajustadas aos histogramas experimentais obtidos a partir das imagens do MEV.



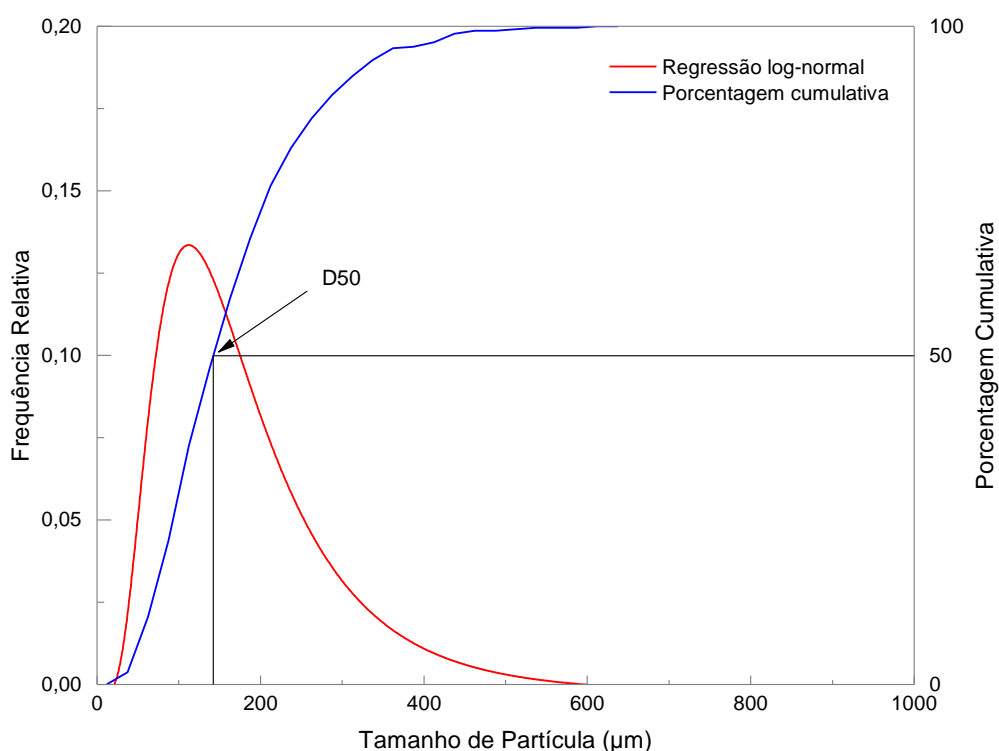
Fonte: Elaboração própria.

À medida que a taxa de resfriamento aumenta, as curvas se deslocam progressivamente para menores comprimentos e tornam-se mais estreitas, resultado da predominância da nucleação explosiva, que gera grande número de partículas pequenas e relativamente homogêneas.

Em contrapartida, à medida que a taxa diminui, as curvas se deslocam para valores mais elevados de comprimento e apresentam alargamento crescente, indicando distribuições mais heterogêneas, reflexo de um regime em que o crescimento cristalino prevalece sobre a nucleação.

Como métrica quantitativa, foi determinado o diâmetro mediano (D50), definido como o comprimento em que metade das partículas é menor e metade maior.

Figura 55 - Procedimento gráfico de determinação do diâmetro mediano (D_{50}) a partir da curva percentagem cumulativa de distribuição de tamanhos de partículas (μm).



Fonte: Elaboração própria.

A determinação gráfica das distribuições de tamanho de partículas (**Figura 55**) forneceu os valores resumidos na Tabela 15. Observa-se um aumento progressivo do tamanho médio (D_{50}) de 99,1 μm a 2,0 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ para 291,1 μm a 0,2 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$, confirmando que taxas de resfriamento mais lentas resultam em partículas maiores.

Tabela 15 - Valores de diâmetro mediano (D_{50}) obtidos para cristais de ácido adípico em diferentes taxas de resfriamento.

Taxa ($^{\circ}\text{C}/\text{min}$)	D_{50} (μm)
2,0	99,1
1,0	142,5
0,6	186,0
0,2	291,1

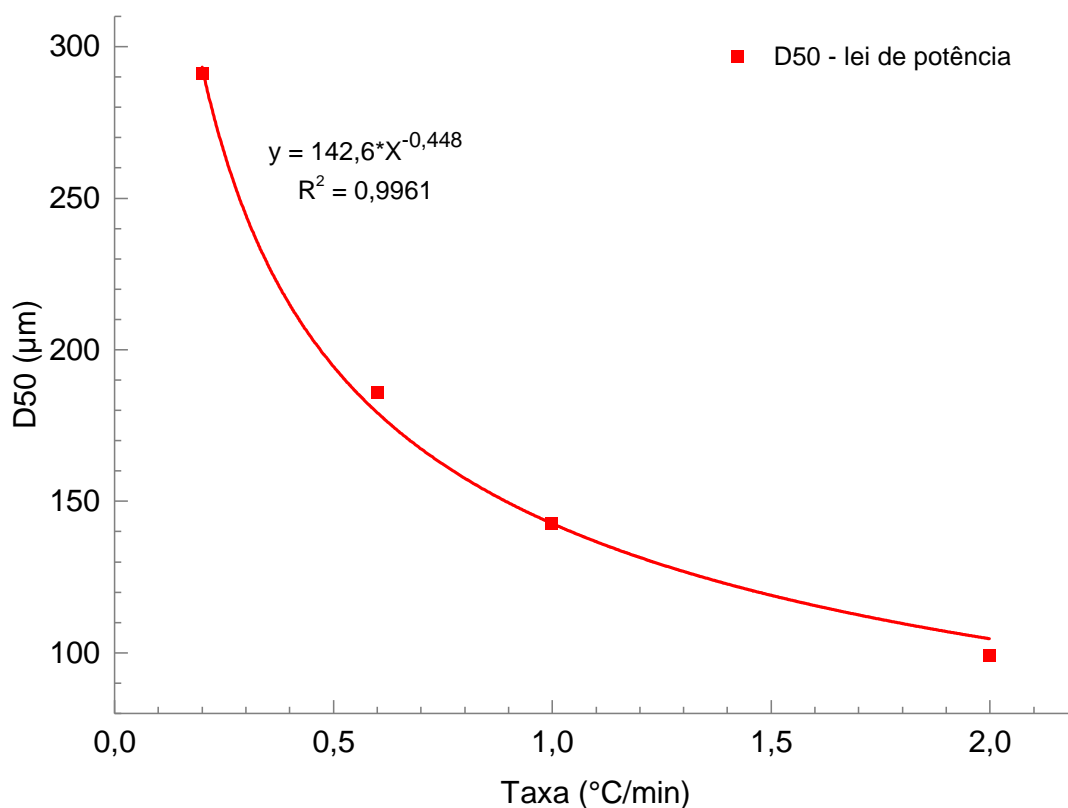
Fonte: Elaboração própria.

O procedimento baseou-se em imagens de MEV processadas no ImageJ, de modo semelhante ao descrito por Abe *et al.* (2024), que também mensuraram manualmente os eixos maior e menor das partículas em micrografias calibradas. Diferentemente de Abe *et al.*, o presente trabalho construiu curvas completas de distribuição de tamanho (DTP) e calculou parâmetros estatísticos (D50).

Resultados comparáveis foram relatados por Whiting *et al.* (2019), que obtiveram curvas de distribuição a partir de imagens de MEV analisadas por processamento digital automatizado, envolvendo parâmetros como D10, D50 e D90. O método, baseado em histogramas de frequência volumétrica e no cálculo do diâmetro equivalente de área circular (ECAD), reforça a aplicabilidade do MEV na determinação confiável de distribuições e medianas de tamanho.

Assim, os resultados deste trabalho alinham-se metodologicamente à outros trabalhos que se utilizam do MEV como ferramenta quantitativa de análise de distribuição de tamanho de partículas, conforme demonstrado por Whiting *et al.* (2019), e ampliam abordagens mais simples, como a de Abe *et al.* (2024), ao fornecer curvas completas e parâmetros estatísticos derivados das distribuições. Sendo assim, o parâmetro D50 foi usado para quantificar a relação taxa vs DTP, como demonstrado pela **Figura 56**.

Figura 56 - Variação do diâmetro mediano (D50) em função da taxa de resfriamento, ajustados por regressões do tipo lei de potência.



Fonte: Elaboração própria.

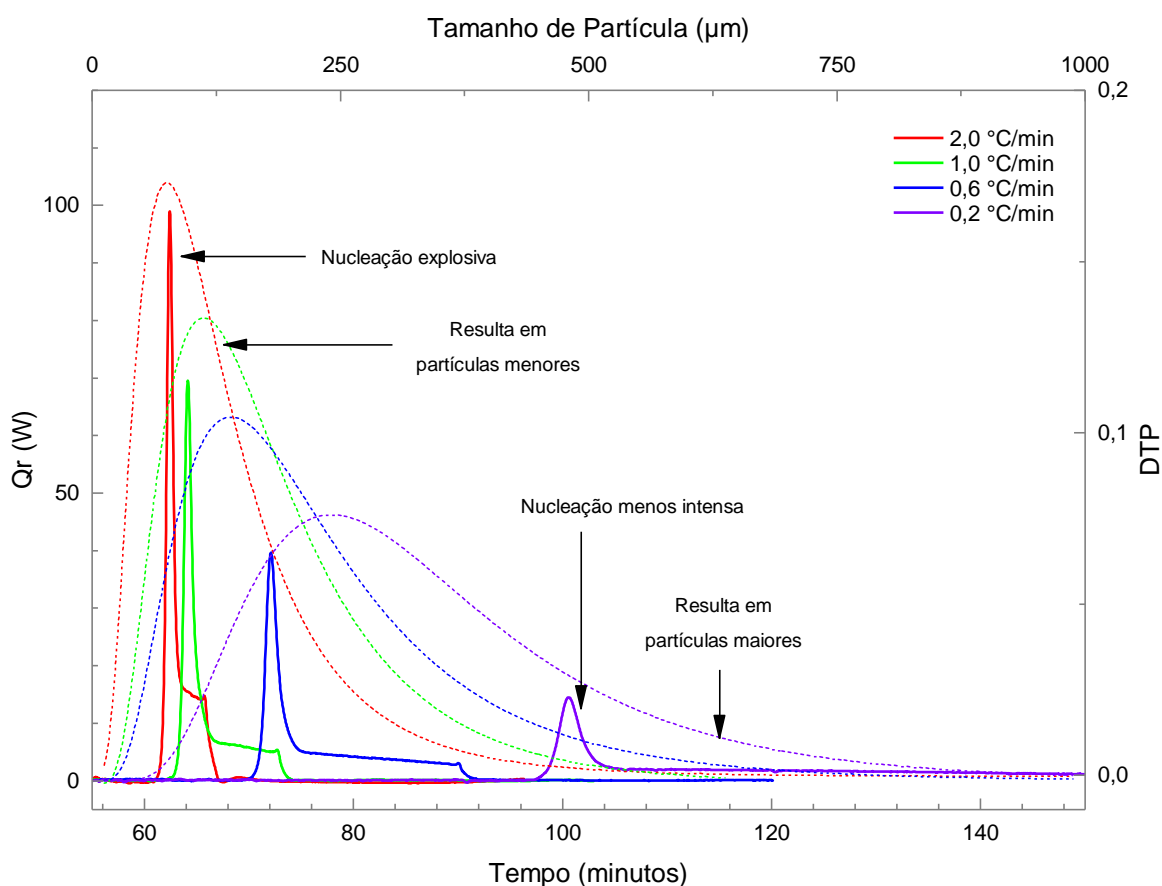
Observa-se que o D50 diminui com o aumento da taxa, evidenciando de forma complementar as tendências previamente discutidas a partir dos histogramas e dos ajustes log-normais.

A relação quantificável entre taxa e parâmetros granulométricos sugere que a DTP pode ser prevista e controlada, fornecendo uma ferramenta útil para projetar cristais com características físicas específicas. Além disso, a coerência observada entre D50 e parâmetros cinéticos reforça a eficácia do uso combinado de calorimetria e MEV/ImageJ para monitoramento detalhado da cristalização.

5.4.2.1 Comparação Entre Curvas de Calor e DTP

Outra abordagem realizada foi a construção da **Figura 57**, que apresenta a comparação entre as curvas de calor (linhas contínuas) e as curvas de distribuição de tamanho de partículas (linhas tracejadas) para diferentes taxas de resfriamento.

Figura 57 - Comparação entre curvas de calor (linhas contínuas) e curvas de distribuição granulométrica (linhas tracejadas) para diferentes taxas de resfriamento, destacando a relação entre nucleação e crescimento no controle da distribuição de tamanhos de partículas.



Fonte: Elaboração própria.

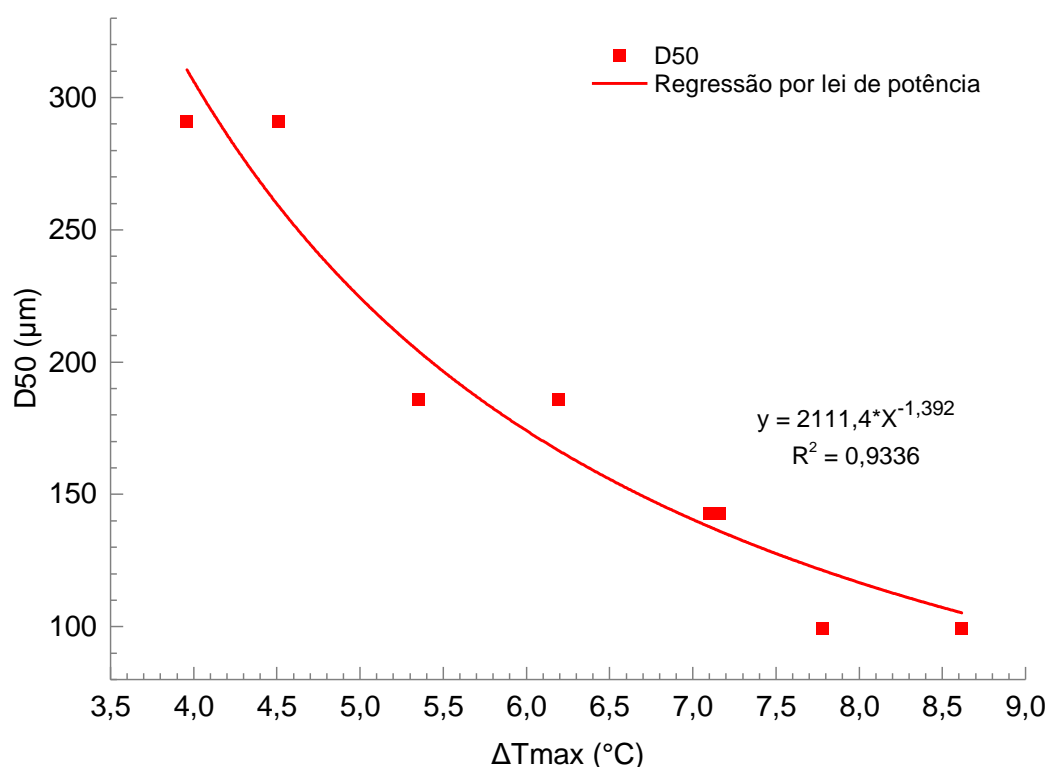
Observa-se que o aumento da intensidade da nucleação (pico mais alto) está diretamente relacionado ao deslocamento das distribuições para menores tamanhos, enquanto a ampliação da região de crescimento (ombro mais largo) corresponde a distribuições deslocadas para maiores tamanhos.

Essa observação é corroborada por estudos anteriores que mostram que a taxa de resfriamento determina a supersaturação atingida, a intensidade da nucleação — que neste trabalho, é evidenciada pela intensidade máxima do pico de calor — e, conseqüentemente, a distribuição final de tamanhos (Févotte, 2002; Liotta e Sabesan, 2004). Portanto, o presente trabalho avança ao correlacionar qualitativamente os sinais calorimétricos — que evidenciam nucleação e crescimento — com o comportamento das curvas de distribuição de tamanho de partículas.

5.4.2.2 Efeito da LZM e Supersaturação na DTP

Como a taxa de resfriamento está diretamente relacionada à largura da zona metaestável (ΔT_{max}), à supersaturação atingida durante o processo e à taxa de nucleação, é esperado que a mesma tendência observada para o D50 em função da taxa (Figura 56) também se manifeste quando esses parâmetros são analisados. A Figura 58 mostra que o aumento de ΔT_{max} está associado à redução do D50.

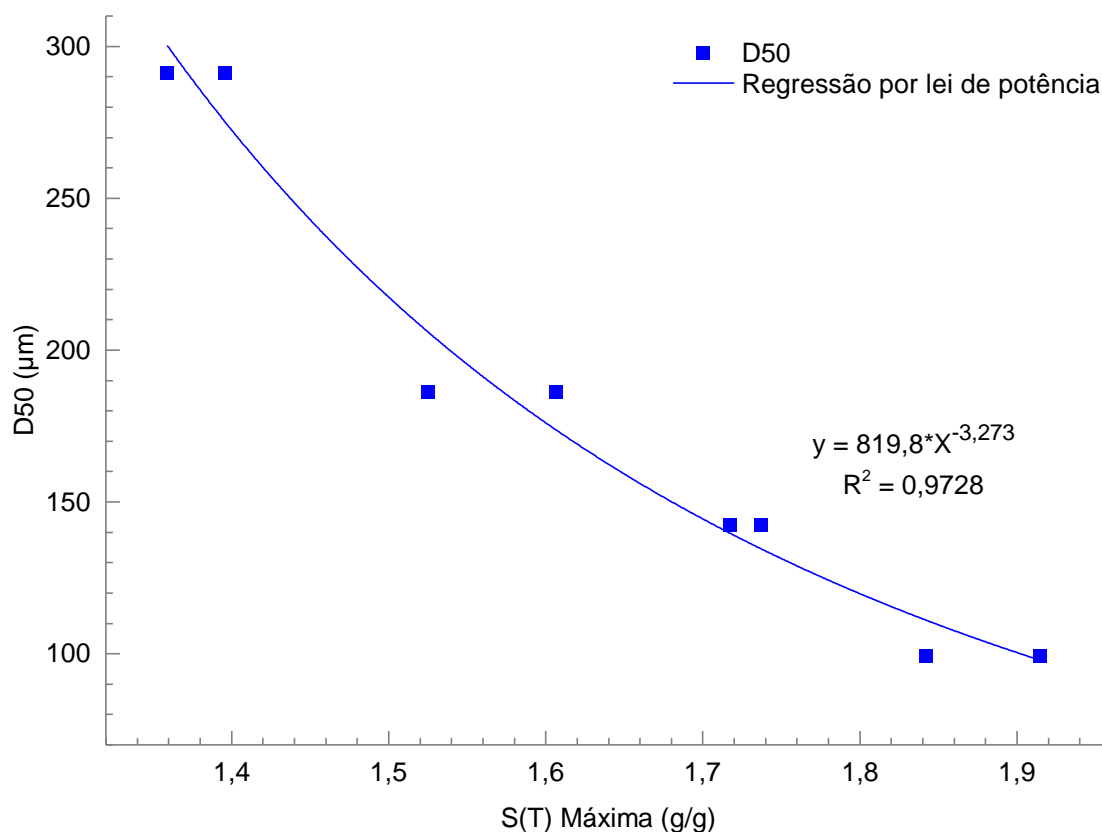
Figura 58 - Variação do diâmetro mediano (D50) em função da largura da zona metaestável (ΔT_{max}), ajustada por regressão do tipo lei de potência.



Fonte: Elaboração própria.

Enquanto a **Figura 59** evidencia a mesma relação inversa entre supersaturação e D50.

Figura 59 - Variação do diâmetro mediano (D50) em função da supersaturação (S), ajustada por regressão do tipo lei de potência.



Fonte: Elaboração própria.

Em ambos os casos, observa-se o deslocamento da distribuição para menores diâmetros, confirmando a influência decisiva desses parâmetros sobre a DTP.

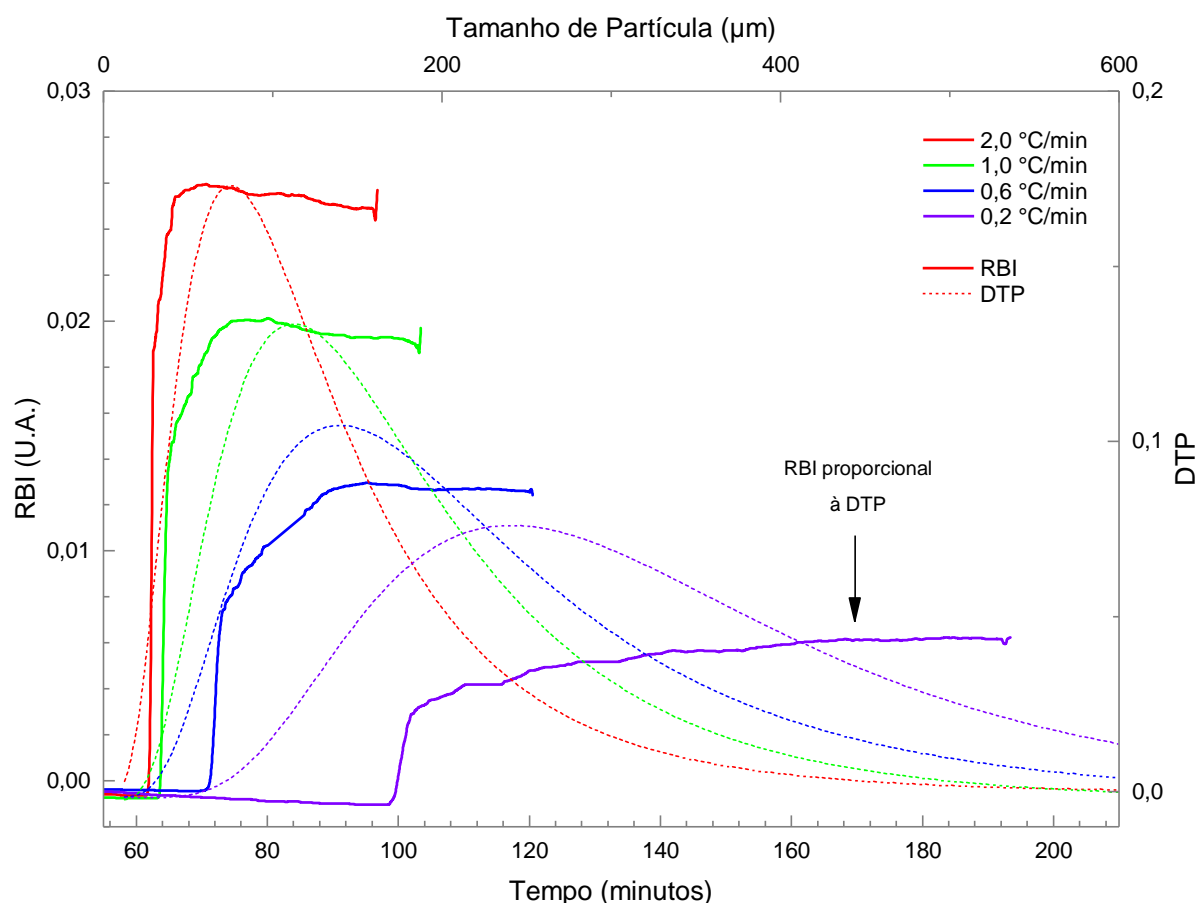
Portanto, tanto $\Delta T_{máx}$ quanto a supersaturação — que determina a taxa de nucleação B — atuam como variáveis críticas de controle sobre a DTP, reforçando a coerência entre os resultados calorimétricos e morfológicos.

A convergência entre esses parâmetros demonstra que o controle da distribuição granulométrica pode ser conduzido de forma preditiva, a partir da interpretação e integração das curvas térmicas com a análise de tamanho de partículas.

5.4.2.3 Integração de sinais de RBI e RGB com a DTP

Para avaliar como os sinais ópticos de RBI e RGB se relacionam com a distribuição de tamanhos de partículas, os dados de RBI foram comparados qualitativamente com os resultados obtidos por MEV. A **Figura 60** mostra que as curvas de RBI acompanham, de maneira visual, a posição e a largura das distribuições, refletindo o número relativo de partículas formadas e a evolução da cristalização.

Figura 60 - Relação entre a intensidade máxima do sinal RBI e as distribuições de tamanho de partículas obtidas por MEV.



Fonte: Elaboração própria.

Como discutido anteriormente (Seção 5.1.3.5), sinais de RGB seguem comportamento semelhante ao do RBI, permitindo aplicar a mesma análise qualitativa feita pela **Figura 60**.

Apesar disso, essas técnicas não permitirão uma correlação direta com os parâmetros quantitativos D_{50} , pois estes sinais ópticos fornecem apenas indicações qualitativas das fases de nucleação, crescimento e de distribuição de tamanho de cristais, fornecendo, porém, informações rápidas e de fácil obtenção — especialmente no caso do RGB — sem a necessidade de recorrer a técnicas mais robustas como o MEV, embora se deva sempre considerar as limitações de cada método e a vantagem das abordagens mais detalhadas quando necessário.

6 CONCLUSÕES

A calorimetria de reação mostrou-se a técnica mais sensível para detectar a nucleação, além de fornecer parâmetros quantitativos como calor liberado durante a cristalização, curvas de conversão térmica, dessupersaturação, supersaturação e largura da zona metaestável (LZM). Embora o formato das curvas variasse com a taxa de resfriamento, a quantidade total de calor liberado manteve-se constante, confirmando a consistência termodinâmica do processo.

O ATR-FTIR complementou os dados térmicos ao monitorar a diminuição da concentração de soluto, com bandas características (C=O e C–O) que refletiram as etapas de nucleação e crescimento, validando as tendências indicadas pela calorimetria.

Já as técnicas de imagem mostraram contribuições complementares, com o PVM registrando partículas em suspensão, sugerindo inclusive a formação de aglomerados subcríticos em estágios iniciais e revelando a evolução da morfologia prismática dos cristais, enquanto o RGB, conduzido em análise única de caráter exploratório, acompanhou as variações de turbidez ao longo do processo.

A aplicação dos dados de supersaturação a modelos cinéticos mostrou que taxas de resfriamento mais altas, gerando maior supersaturação, levam a taxas de nucleação mais elevadas, o que sugere a formação de um número maior de núcleos, indicando competição acelerada pelo soluto e assim limitando o crescimento individual dos cristais. Em contraste, taxas mais baixas, resultam em nucleação menos intensa, menor número de núcleos, menor competição pelo soluto e favorecimento do crescimento dos cristais. Essas tendências, consistentes com a literatura, foram confirmadas quantitativamente pela distribuição de tamanho de partículas.

De fato, o MEV demonstrou que taxas elevadas resultaram em partículas menores e distribuições mais estreitas, ao passo que taxas reduzidas produziram cristais maiores e mais bem definidos. Regressões revelaram correlação entre diâmetro médio (D50), taxa de resfriamento, LZM e supersaturação máxima, sugerindo que esses parâmetros podem prever a DTP final. Além disso, o formato das curvas de calor e os sinais de RBI e RGB apresentaram boa coerência qualitativa com

as distribuições, apontando seu potencial como ferramentas rápidas de extração de informações sobre cristalização.

Em conjunto, os resultados mostram que a integração de calorimetria, ATR-FTIR, PVM, RGB e MEV fornece uma caracterização completa da cristalização do ácido adípico, relacionando energia, consumo de soluto e formação de cristais. Essa abordagem se destaca como estratégia promissora para aplicações industriais e farmacêuticas, em que o controle da DTP e da morfologia é crucial.

7 PERSPECTIVAS FUTURAS

Os resultados obtidos nesta dissertação evidenciam a relevância da abordagem multitécnica no estudo da cristalização. A partir deles, algumas direções de investigação podem ser destacadas como potenciais desdobramentos:

- *Ampliação para outros sistemas cristalinos*: a metodologia desenvolvida pode ser aplicada a diferentes fármacos e intermediários químicos, especialmente aqueles sujeitos a polimorfismo ou morfologias complexas, ampliando sua validade em sistemas de interesse industrial.
- *Modelagem cinética avançada*: a integração de dados calorimétricos, espectroscópicos e de imagem em modelos matemáticos mais completos permitirá estimar parâmetros de nucleação e crescimento com maior precisão e construir ferramentas preditivas.
- *Aplicação de aprendizado de máquina*: algoritmos de visão computacional e inteligência artificial podem automatizar o tratamento das imagens de PVM, possibilitando a quantificação em tempo real da morfologia e da distribuição de partículas.
- *Exploração de aditivos e impurezas*: avaliar sistematicamente sua influência sobre nucleação e crescimento, visando estratégias de controle mais robustas em processos cristalinos complexos.
- *Estudo de dissolução de sulfatos*: os conhecimentos adquiridos, especialmente a partir da calorimetria, podem ser aplicados ao estudo da dissolução — processo inverso à cristalização — de sulfatos, contribuindo para a compreensão dos mecanismos envolvidos e para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes de inibição de incrustações inorgânicas em condições severas.

REFERÊNCIAS

ABE, S.; AMARI, S.; TAKIYAMA, H. Effects of aeration timing on the desupersaturation and size distribution of product crystalline particles during cooling crystallization. **Powder Technology**, v. 446, p. 120185, out. 2024.

ATKINS, P.; JONES, L. **Princípios de química: questionando a vida moderna e o meio ambiente**. 5. ed. Porto Alegre: Bookman, 2012.

BARRETT, P. *et al.* A Review of the Use of Process Analytical Technology for the Understanding and Optimization of Production Batch Crystallization Processes. **Organic Process Research & Development**, v. 9, n. 3, p. 348–355, 1 maio 2005.

BARRETT, P.; GLENNON, B. Characterizing the Metastable Zone Width and Solubility Curve Using Lasentec FBRM and PVM. **Chemical Engineering Research and Design**, v. 80, n. 7, p. 799–805, out. 2002.

BLUMA, A. *et al.* In-situ imaging sensors for bioprocess monitoring: state of the art. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 398, n. 6, p. 2429–2438, nov. 2010.

BOHREN, C. F.; HUFFMAN, D. R. **Absorption and Scattering of Light by Small Particles**. 1. ed. Weinheim: Wiley-VCH, 1983.

BORSOS, Á. *et al.* Real-Time Image Processing Based Online Feedback Control System for Cooling Batch Crystallization. **Organic Process Research & Development**, v. 21, n. 4, p. 511–519, 21 abr. 2017.

BRITAIN, H. G. **Polymorphism in Pharmaceutical Solids**. 2. ed. New York: Informa Healthcare, 2016. v. 192

BRUNSTEINER, M. *et al.* Toward a Molecular Understanding of Crystal Agglomeration. **Crystal Growth & Design**, v. 5, n. 1, p. 3–16, 1 jan. 2005.

CASTELLAN, A.; BART, J. C. J.; CAVALLARO, S. INDUSTRIAL PRODUCTION AND USE OF AOIPIC ACID. **Catalysis Today**, v. 9, p. 237–254, 1991.

COATES, J. Interpretation of Infrared Spectra, A Practical Approach. *Em*: MEYERS, R. A. (Ed.). **Encyclopedia of Analytical Chemistry**. 1. ed. [s.l.] Wiley, 2000. .

COPELLI, D. *et al.* Multivariate evaluation of the effect of the particle size distribution of an Active Pharmaceutical Ingredient on the performance of a pharmaceutical drug product: a real-case study. **Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems**, v. 178, p. 1–10, jul. 2018.

CORNEL, J.; LINDENBERG, C.; MAZZOTTI, M. Quantitative Application of in Situ ATR-FTIR and Raman Spectroscopy in Crystallization Processes. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 47, n. 14, p. 4870–4882, 1 jul. 2008.

DE OLIVEIRA, A. V. B. **Sistema de Geração de Nitrogênio e Calor In-Situ, para Aplicação em Ambientes Submarinos: Um Estudo em Meio Pressurizado com Geração de Catalisador In-Situ**. Rio de Janeiro: Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2019.

DERENZO, S. **Cristalização de Ácido Adípico em Diferentes Solventes**. São Paulo: Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia, Universidade Federal de São Carlos, 2003.

DUNUWILA, D. D.; BERGLUND, K. A. ATR FTIR spectroscopy for in situ measurement of supersaturation. **Journal of Crystal Growth**, v. 179, n. 1–2, p. 185–193, ago. 1997.

ERDEMIR, D.; LEE, A. Y.; MYERSON, A. S. Nucleation of Crystals from Solution: Classical and Two-Step Models. **Accounts of Chemical Research**, v. 42, n. 5, p. 621–629, 19 maio 2009.

FÉVOTTE, G. ON LINE MONITORING OF BATCH PHARMACEUTICAL CRYSTALLIZATION USING ATR FTIR SPECTROSCOPY. **IFAC Proceedings Volumes**, v. 35, n. 1, p. 259–264, 2002.

FICHTNER, F.; RASMUSON, Å.; ALDERBORN, G. Particle size distribution and evolution in tablet structure during and after compaction. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 292, n. 1–2, p. 211–225, mar. 2005.

FLORENCE, A. T.; ATTWOOD, D. **Physicochemical Principles of Pharmacy**. 4. ed., reprinted ed. London: Pharmaceutical Press, 2006.

GAN, C. *et al.* Feedback Control of Crystal Size Distribution for Cooling Batch Crystallization Using Deep Learning-Based Image Analysis. **Crystals**, v. 12, n. 5, p. 570, 19 abr. 2022.

GEETHA, V. T. *et al.* Effect of morphological and particle size, structure on the physical properties of Sr doped cobalt chromite for catalysis application. **Chemistry of Inorganic Materials**, v. 3, p. 100058, ago. 2024.

GELADI, P.; ESBENSEN, K. Can image analysis provide information useful in chemistry? **Journal of Chemometrics**, v. 3, n. 2, p. 419–429, mar. 1989.

GESTHUISEN, R. *et al.* Determining the best reaction calorimetry technique: theoretical development. **Computers & Chemical Engineering**, v. 29, n. 2, p. 349–365, jan. 2005.

GIMZEWSKI, E.; AUDLEY, G. Monitoring wax crystallisation in diesel using differential scanning calorimetry (DSC) and microcalorimetry. **Thermochemica Acta**, v. 214, n. 1, p. 149–155, jan. 1993.

GIULIETTI, M. *et al.* INDUSTRIAL CRYSTALLIZATION AND PRECIPITATION FROM SOLUTIONS: STATE OF THE TECHNIQUE. **Brazilian Journal of Chemical Engineering**, v. 18, n. 4, p. 423–440, dez. 2001.

GOLDSTEIN, J. I. *et al.* **Scanning Electron Microscopy and X-ray Microanalysis: Third Edition**. Boston, MA: Springer US, 2003.

GONZALEZ, R. C.; WOODS, R. E.; MASTERS, B. R. Digital Image Processing, Third Edition. **Journal of Biomedical Optics**, v. 14, n. 2, p. 029901, 2009.

GUCZI, L.; BECK, A.; PÁSZTI, Z. Gold catalysis: Effect of particle size on reactivity towards various substrates. **Catalysis Today**, v. 181, n. 1, p. 26–32, fev. 2012.

HARTWIG, A.; HASS, R. Monitoring Lactose Crystallization at Industrially Relevant Concentrations by Photon Density Wave Spectroscopy. **Chemical Engineering & Technology**, v. 41, n. 6, p. 1139–1146, jun. 2018.

HEMING, R.; YOUSF, A.; WOHLGEMUTH, K. Understanding the impact of process parameters on the crystallization process within an integrated suspension melt

crystallization pilot plant. **Separation and Purification Technology**, v. 369, p. 133096, out. 2025.

HOLLAS, J. M. **Modern spectroscopy**. 4th ed ed. Chichester ; Hoboken, NJ: J. Wiley, 2004.

JACKSON, K. A. Crystal Growth Kinetics. **Materials Science and Engineering**, v. 62, p. 7–13, 1984.

JOHNSON, D. J.; OATLEY-RADCLIFFE, D. L.; HILAL, N. State of the art review on membrane surface characterisation: Visualisation, verification and quantification of membrane properties. **Desalination**, v. 434, p. 12–36, maio 2018.

KASTENHOFER, J. *et al.* Monitoring E. coli Cell Integrity by ATR-FTIR Spectroscopy and Chemometrics: Opportunities and Caveats. **Processes**, v. 9, n. 3, p. 422, 26 fev. 2021.

KIM, K.-J.; MERSMANN, A. Estimation of metastable zone width in different nucleation processes. **Chemical Engineering Science**, v. 56, n. 7, p. 2315}2324, 2001.

KUBOTA, N. A new interpretation of metastable zone widths measured for unseeded solutions. **Journal of Crystal Growth**, v. 310, n. 3, p. 629–634, fev. 2008.

KULDIPKUMAR, A.; KWON, G. S.; ZHANG, G. G. Z. Determining the Growth Mechanism of Tolazamide by Induction Time Measurement. **Crystal Growth & Design**, v. 7, n. 2, p. 234–242, 1 fev. 2007.

LANDAU, R. N. Expanding the role of reaction calorimetry. **Thermochimica Acta**, v. 289, n. 2, p. 101–126, dez. 1996.

LEWINER, F.; KLEIN, J. P.; *et al.* On-line ATR FTIR measurement of supersaturation during solution crystallization processes. Calibration and applications on three solute/solvent systems. **Chemical Engineering Science**, v. 56, n. 6, p. 2069–2084, 2001.

LEWINER, F.; FÉVOTTE, G.; *et al.* Improving batch cooling seeded crystallization of an organic weed-killer using on-line ATR FTIR measurement of supersaturation. **Journal of Crystal Growth**, v. 226, n. 2–3, p. 348–362, 2001.

LI, W.; RIELLY, C. D.; BENYAHIA, B. **Targeting Desired Particle Size for Improved Dissolution and Manufacturability of Mefenamic Acid**The 3rd International Online Conference on Crystals. **Anais... Em: INTERNATIONAL ONLINE CONFERENCE ON CRYSTALS**. Basel Switzerland: MDPI, 15 jan. 2022Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2673-4583/9/1/21>>. Acesso em: 8 jul. 2025

LIOTTA, V.; SABESAN, V. Monitoring and Feedback Control of Supersaturation Using ATR-FTIR to Produce an Active Pharmaceutical Ingredient of a Desired Crystal Size. **Organic Process Research & Development**, v. 8, n. 3, p. 488–494, 1 maio 2004.

LIVERSIDGE, G. G.; CUNDY, K. C. Particle size reduction for improvement of oral bioavailability of hydrophobic drugs: I. Absolute oral bioavailability of nanocrystalline danazol in beagle dogs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 125, n. 1, p. 91–97, out. 1995.

MALENICA, M. *et al.* Perspectives of Microscopy Methods for Morphology Characterisation of Extracellular Vesicles from Human Biofluids. **Biomedicines**, v. 9, n. 6, p. 603, 26 maio 2021.

METTLER TOLEDO. **Manual da Tecnologia de Amostragem ReactiR: Especificações de Sondas e Compatibilidade**. Columbia: Metric Toledo Autochem, Inc., 2007.

____. **Manual do Calorímetro de Reação RC1e**. Schwerzenbach: Mettler Toledo AG, AutoChem, 2010.

MILLER, L. G.; FINCHER, J. H. Influence OF Drug Particle Size after Intramuscular Dosage OF Phenobarbital to Dogs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 60, n. 11, p. 1733–1736, 1971.

MISHCHENKO, M. I.; TRAVIS, L. D.; LACIS, A. A. **Scattering, Absorption, and Emission of Light by Small Particles**. Cambridge: Cambridge University Press, 2002.

MITCHELL, N. A.; FRAWLEY, P. J. Nucleation kinetics of paracetamol–ethanol solutions from metastable zone widths. **Journal of Crystal Growth**, v. 312, n. 19, p. 2740–2746, set. 2010.

MOHAN, R.; BOATENG, K. A.; MYERSON, A. S. Estimation of crystal growth kinetics using differential scanning calorimetry. **Journal of Crystal Growth**, v. 212, n. 3–4, p. 489–499, 2000.

MOK, Z. H. The effect of particle size on drug bioavailability in various parts of the body. **Pharmaceutical Science Advances**, v. 2, p. 100031, dez. 2024.

MONNIER, O. *et al.* Model identification of batch cooling crystallizations through calorimetry and image analysis. **Chemical Engineering Science**, v. 52, n. 7, p. 1125–1139, abr. 1997.

MUDHOO, A. Overall Heat Transfer Coefficients in Organic Substrates Composting. **Journal of Environmental Informatics**, v. 9, n. 2, p. 87–99, jun. 2007.

MULLIN, J. W. **Crystallization**. 4. ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2001.

NÝVLT, J. KINETICS OF NUCLEATION IN SOLUTIONS. **Journal of Crystal Growth**, v. 3, 4, p. 377–383, 1968.

____. NUCLEATION AND GROWTH RATE IN MASS CRYSTALLIZATION. **Prog. Crystal Growth and Charact.**, v. 9, n. 3–4, p. 335–370, 1984.

PALUCH, K. J. *et al.* Solid-state characterization of novel active pharmaceutical ingredients: Cocrystal of a salbutamol hemiadipate salt with adipic acid (2:1:1) and salbutamol hemisuccinate salt. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 100, n. 8, p. 3268–3283, ago. 2011.

PANG, W. *et al.* Effect of Nano-Sized Energetic Materials (nEMs) on the Performance of Solid Propellants: A Review. **Nanomaterials**, v. 12, n. 1, p. 133, 31 dez. 2021.

PASTIRČÁK, R.; ŠČURY, J.; FECURA, T. Heat flow and heat transfer coefficient during crystallization under the pressure. **MATEC Web of Conferences**, v. 157, p. 02036, 2018.

PHENOM-WORLD. **Phenom User Manual: ProX / Pro / Pure**. Eindhoven: Phenom-World B.V, 2015a.

____. **Manual do Usuário do Microscópio Eletrônico de Varredura Desktop Phenom**. Eindhoven: Phenom-World B.V, 2015b.

PÖLLÄNEN, K. *et al.* A Study on Batch Cooling Crystallization of Sulphathiazole. **Chemical Engineering Research and Design**, v. 84, n. 1, p. 47–59, jan. 2006.

QUEIROZ, A. L. P. *et al.* Application of percolation threshold to disintegration and dissolution of ibuprofen tablets with different microcrystalline cellulose grades. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 589, p. 119838, nov. 2020.

RAMISETTY, K. A.; KUMAR, K. V.; RASMUSON, Å. C. Advanced Size Distribution Control in Batch Cooling Crystallization Using Ultrasound. **Organic Process Research & Development**, v. 23, n. 5, p. 935–944, 17 maio 2019.

RASENACK, N.; MÜLLER, B. W. Crystal habit and tableting behavior. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 244, n. 1–2, p. 45–57, set. 2002.

REDMOND, H. E.; DIAL, K. D.; THOMPSON, J. E. Light scattering and absorption by wind blown dust: Theory, measurement, and recent data. **Aeolian Research**, v. 2, n. 1, p. 5–26, jun. 2010.

RIMEZ, B.; DEBUYSSCHÈRE, R.; SCHEID, B. Continuous Nucleation Process of Lactose and Adipic Acid: Parameter Optimization from Laboratory- to Kilogram Pilot-Scale Operations. **Organic Process Research & Development**, v. 28, n. 1, p. 112–123, 19 jan. 2024.

ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY. **Adipic Acid**. Disponível em: <<https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.191.html>>. Acesso em: 12 jul. 2025.

SANGWAL, K. Effect of impurities on the metastable zone width of solute–solvent systems. **Journal of Crystal Growth**, v. 311, n. 16, p. 4050–4061, ago. 2009.

SAPOUNDJIEV, D.; LORENZ, H.; SEIDEL-MORGENSTERN, A. Determination of solubility data by means of calorimetry. **Thermochimica Acta**, v. 436, n. 1–2, p. 1–9, out. 2005.

SCHELLEKENS, L. **Avoid Batch Failures via Scale Down Simulation of Exothermic Reactions in the Lab.** *Em: VISIMIX – THE INFLUENCE OF MIXING IN YOUR PROCESS.* Boston, MA, 2011.

SCHIELE, S. A. *et al.* ATR-FTIR spectroscopy for in-line anomer concentration measurements in solution: A case study of lactose. **Food Control**, v. 110, p. 107024, abr. 2020.

SENA, R. C. DE. **Estudo calorimétrico da cristalização do ácido adípico em água.** Rio de Janeiro: Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2005.

SENA, R. C. DE *et al.* A Simple Method Based on the Application of a CCD Camera as a Sensor to Detect Low Concentrations of Barium Sulfate in Suspension. **Sensors**, v. 11, n. 1, p. 864–875, 13 jan. 2011.

SHI, S. *et al.* Measurement and correlation for solubilities of succinic acid, glutaric acid and adipic acid in five organic solvents. **Journal of Molecular Liquids**, v. 297, p. 111735, jan. 2020.

SILVA, A. D. P. M. DA *et al.* Low-cost system based on image analysis to determine solubility curves. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 177, p. 1071–1074, fev. 2013.

SILVA, A. D. P. M. DE. **Determinação da Curva de Solubilidade do Ácido Adípico em Diversos Solventes Pelas Técnicas de Infravermelho e Calorimetria.** R: Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2011.

SILVA, J. F. C. DA. **Transesterificação de fosfatos aromáticos.** Rio de Janeiro: Centro de Ciências Matemáticas e da Natureza, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1995.

SILVA, J. F. C. DA; SILVA, A. P. M. DA; SENA, R. C. DE. Real-Time Analysis to Evaluate Crystallization Processes. *Em: ANDREETA, M. (Ed.). . Crystallization - Science and Technology.* [s.l.] InTech, 2012. p. 303–328.

SIMONE, E.; SALEEMI, A. N.; NAGY, Z. K. In Situ Monitoring of Polymorphic Transformations Using a Composite Sensor Array of Raman, NIR, and ATR-UV/vis

Spectroscopy, FBRM, and PVM for an Intelligent Decision Support System. **Organic Process Research & Development**, v. 19, n. 1, p. 167–177, 2014.

SKOOG, D. A. *et al.* **Fundamentos de Química Analítica**. 9. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2014.

STOESSEL, F. **Thermal Safety OF Chemical Processes: Risk Assessment and Process Design**. 2. ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2008.

STUART, B. H. **Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Applications**. 1. ed. [s.l.] Wiley, 2004.

SYSTAG. **Calo 2310 eco–base–pro: the new generation reaction calorimeter for iso and non-isothermal heat flow and heat balance calorimetry**. Ruschlikon (Suíça): SYSTAG, 2005a.

____. **The White Paper of Reaction Calorimetry**. Ruschlikon (Suíça): SYSTAG, 2005b.

THAJEE, K. *et al.* Application of a webcam camera as a cost-effective sensor with image processing for dual electrochemical – colorimetric detection system. **Talanta**, v. 185, p. 160–165, ago. 2018.

THEOPHANIDES, T. (ED.). **Infrared Spectroscopy - Materials Science, Engineering and Technology**. [s.l.] InTech, 2012.

VENANCIO, F. *et al.* A novel approach based on RGB image analysis for the investigation of scale formation and performance of inhibitors under flow conditions. **Geoenergy Science and Engineering**, v. 226, p. 211728, jul. 2023.

VENANCIO, F.; ROSÁRIO, F.; CAJAIBA, J. A Low-Cost System Based on Image Analysis for Monitoring the Crystal Growth Process. **Sensors**, v. 17, n. 6, p. 1248, 31 maio 2017.

WENG, J. *et al.* Recent advances of pharmaceutical crystallization theories. **Chinese Journal of Chemical Engineering**, v. 28, n. 4, p. 935–948, abr. 2020.

WHITING, J. G. *et al.* Uncertainty of particle size measurements using dynamic image analysis. **CIRP Annals**, v. 68, n. 1, p. 531–534, 2019.

YAU, S.-T.; VEKILOV, P. G. Direct Observation of Nucleus Structure and Nucleation Pathways in Apoferritin Crystallization. **Journal of the American Chemical Society**, v. 123, n. 6, p. 1080–1089, 1 fev. 2001.

ZHANG, D. *et al.* Optimization of cooling strategy and seeding by FBRM analysis of batch crystallization. **Journal of Crystal Growth**, v. 486, p. 1–9, mar. 2018.

ZHOU, L. *et al.* Determination of metastable zone and induction time of analgin for cooling crystallization. **Chinese Journal of Chemical Engineering**, v. 25, n. 3, p. 313–318, mar. 2017.

APÊNDICE

Este apêndice apresenta os dados completos utilizados nas análises estatísticas realizadas para avaliação da repetibilidade, da influência do sistema (solução e suspensão) e da taxa de resfriamento sobre os parâmetros capacidade calorífica (C_p) e U . As tabelas e imagens a seguir foram obtidas por meio de planilhas eletrônicas e pelo software OriginPro 2016.

A.1 - VALORES EXPERIMENTAIS DE U E CP POR TAXA DE RESFRIAMENTO

Tabela 16 – Dados experimentais de U e CP em função da taxa de resfriamento.

Taxa (°C/min)	C_p (solução) (J/K·g)	C_p (suspensão) (J/K·g)	U (solução) (W/K·m ²)	U (suspensão) (W/K·m ²)
0,2	4,2161	4,5185	182,62	171,05
0,2	4,0363	4,0615	178,575	159,3
0,2	4,2552	4,33	184,73	166,315
0,6	4,3959	4,6983	189,155	175,01
0,6	4,0739	4,1717	180,055	162,08
0,6	4,2411	4,3765	184,81	167,37
1	4,1592	4,576	182,345	172,025
1	4,3542	4,6216	187,17	174,105
1	4,2084	4,2668	182,715	164,32
1	4,3541	4,4022	186,365	167,155
2	4,2553	4,5408	183,88	170,09
2	4,2315	4,3422	183,22	166,01
2	4,3592	4,4227	186,845	168,46

Fonte: Elaboração própria.

A 2 - ESTATÍSTICA DESCRITIVA PARA CP

Tabela 17 - Estatística descritiva dos valores de C_p obtidos experimentalmente para diferentes taxas.

	$cpr1$ (J/K*g)		$cpr2$ (J/K*g)
Média	4,243978571	Média	4,409907692
Erro padrão	0,028 061773	Erro padrão	0,050345908
Mediana	4,24815	Mediana	4,4022
Modo	#N/D	Modo	#N/D
Desvio padrão	0,10499754	Desvio padrão	0,181524752
Variância da amostra	0,011024483	Variância da amostra	0,032951236
Curtose	-0,059540152	Curtose	-0,301022742
Assimetria	-0,528050907	Assimetria	-0,296679873
Intervalo	0,3596	Intervalo	0,6368
Mínimo	4,0363	Mínimo	4,0615
Máximo	4,3959	Máximo	4,6983
Soma	59,4157	Soma	57,3288
Contagem	14	Contagem	13
Coeficiente de Variação	2,474035577	Coeficiente de Variação	4,1162937

Fonte: Elaboração própria.

A.3 – ESTATÍSTICA DESCRITIVA PARA U

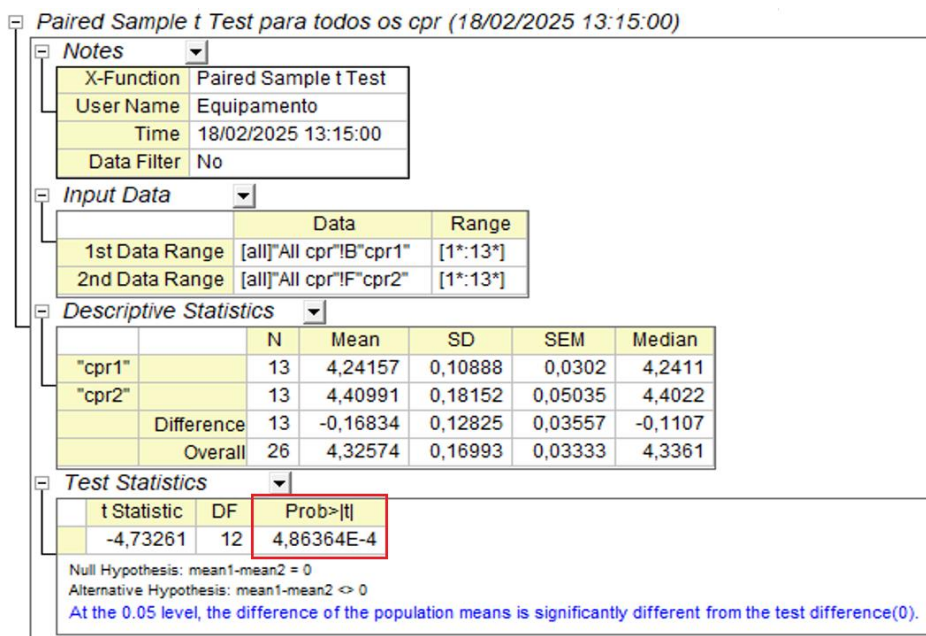
Tabela 18 – Estatística descritiva dos valores de U obtidos experimentalmente para diferentes taxas.

	$U1$ (W/K*m^2)		$U2$ (W/K*m^2)
Média	184,0253571	Média	167,9453846
Erro padrão	0,753811462	Erro padrão	1,262486921
Mediana	183,875	Mediana	167,37
Modo	#N/D	Modo	#N/D
Desvio padrão	2,820504227	Desvio padrão	4,551961327
Variância da amostra	7,955244093	Variância da amostra	20,72035192
Curtose	0,084905118	Curtose	-0,30285072
Assimetria	-0,130653251	Assimetria	-0,223215374
Intervalo	10,58	Intervalo	15,71
Mínimo	178,575	Mínimo	159,3
Máximo	189,155	Máximo	175,01
Soma	2576,355	Soma	2183,29
Contagem	14	Contagem	13
Coeficiente de Variação	1,532671514	Coeficiente de Variação	1,532671514

Fonte: Elaboração própria.

A.4 – TESTE-T PAREADO PARA CP (CPR1 VS CPR2)

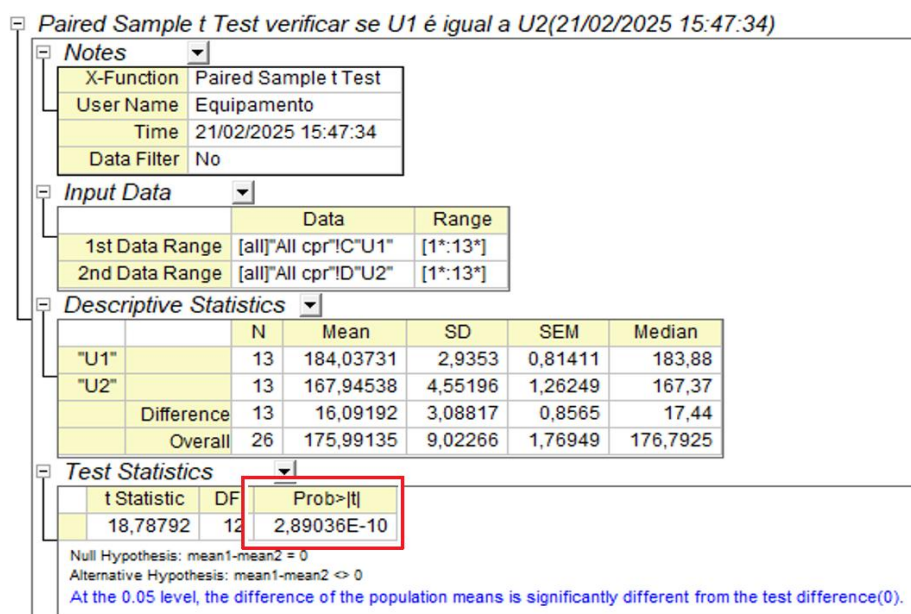
Figura 61 - Resultado do teste-t pareado aplicado aos valores de *cpr1* (solução) vs *cpr2* (suspensão) obtidos experimentalmente.



Fonte: Elaboração própria.

A.5 – TESTE-T PAREADO PARA U (U1 VS U2)

Figura 62 - Resultado do teste-t pareado aplicado aos valores de *U1* (solução) vs *U2* (suspensão) obtidos experimentalmente.



Fonte: Elaboração própria.

A.6 – ANOVA ONE-WAY PARA CP DA SOLUÇÃO (CPR1 VS TAXAS)

Figura 63 - Resultado do ANOVA One-Way aplicado aos valores de Cp1 (solução) em função da taxa de resfriamento.

ANOVAOneWay para cpr1 variando a taxa (19/02/2025 11:50:10)

Input Data		Data	Range
Dependent Variable	[all]"All cpr"!"H" cpr1"		[1*:13*]
Factor	[all]"All cpr"!"G"Taxa"		[1*:13*]

Descriptive Statistics					
	N Analysis	N Missing	Mean	Standard Deviation	SE of Mean
0,2	3	0	4,1692	0,11674	0,0674
0,6	3	0	4,23697	0,16104	0,09298
1	4	0	4,26898	0,10038	0,05019
2	3	0	4,282	0,06791	0,03921

One Way ANOVA					
Overall ANOVA					
	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Prob>F
Model	3	0,02368	0,00789	0,59919	0,63149
Error	9	0,11858	0,01318		
Total	12	0,14226			

Null Hypothesis: The means of all levels are equal.
Alternative Hypothesis: The means of one or more levels are different.
At the 0.05 level, the population means are not significantly different.

Fit Statistics				
	R-Square	Coeff Var	Root MSE	Data Mean
	0,16648	0,02706	0,11478	4,24157

Fonte: Elaboração própria.

A.7 – ANOVA ONE-WAY PARA CP DA SUSPENSÃO (CPR2 VS TAXAS)

Figura 64 - Resultado do ANOVA One-Way aplicado aos valores de Cp2 (suspensão) em função da taxa de resfriamento.

ANOVAOneWay para cpr2 variando taxa (19/02/2025 12:00:28)

Input Data		Data	Range
Dependent Variable	[all]"All cpr"!"J" cpr2"		[1*:13*]
Factor	[all]"All cpr"!"I"Taxa"		[1*:13*]

Descriptive Statistics					
	N Analysis	N Missing	Mean	Standard Deviation	SE of Mean
0,2	3	0	4,30333	0,22966	0,1326
0,6	3	0	4,4155	0,26546	0,15326
1	4	0	4,46665	0,16336	0,08168
2	3	0	4,43523	0,09989	0,05767

One Way ANOVA					
Overall ANOVA					
	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Prob>F
Model	3	0,04897	0,01632	0,42406	0,74046
Error	9	0,34644	0,03849		
Total	12	0,39541			

Null Hypothesis: The means of all levels are equal.
Alternative Hypothesis: The means of one or more levels are different.
At the 0.05 level, the population means are not significantly different.

Fit Statistics				
	R-Square	Coeff Var	Root MSE	Data Mean
	0,12385	0,04449	0,1962	4,40991

Fonte: Elaboração própria.

A.8 – ANOVA ONE-WAY PARA U (U1 VS TAXAS)

Figura 65 - Resultado do ANOVA One-Way aplicado aos valores de U1 (solução) em função da taxa de resfriamento.

ANOVAOneWay (21/02/2025 15:56:00)

Notes

Input Data

	Data	Range
Dependent Variable	[all]"All cpr"IO"U1"	[1*:13*]
Factor	[all]"All cpr"IE"Taxa"	[1*:13*]

Descriptive Statistics

	N Analysis	N Missing	Mean	Standard Deviation	SE of Mean
0,2	3	0	181,975	3,12778	1,80583
0,6	3	0	184,67333	4,55154	2,62783
1	4	0	184,64875	2,47311	1,23656
2	3	0	184,64833	1,93078	1,11474

One Way ANOVA

Overall ANOVA

	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Prob>F
Model	3	16,58843	5,52948	0,57331	0,6467
Error	9	86,80375	9,64486		
Total	12	103,39218			

Null Hypothesis: The means of all levels are equal.
Alternative Hypothesis: The means of one or more levels are different.
At the 0.05 level, the population means are not significantly different.

Fit Statistics

	R-Square	Coeff Var	Root MSE	Data Mean
	0,16044	0,01687	3,10562	184,03731

Fonte: Elaboração própria.

A.9 – ANOVA ONE-WAY PARA U (U2 VS TAXAS)

Figura 66 - Resultado do ANOVA One-Way aplicado aos valores de U2 (solução) em função da taxa de resfriamento.

ANOVAOneWay se U2 varia com a taxa (21/02/2025 16:01:40)

Notes

Input Data

	Data	Range
Dependent Variable	[all]"All cpr"IO"U2"	[1*:13*]
Factor	[all]"All cpr"IP"Taxa"	[1*:13*]

Descriptive Statistics

	N Analysis	N Missing	Mean	Standard Deviation	SE of Mean
0,2	3	0	165,555	5,91175	3,41315
0,6	3	0	168,15333	6,50049	3,75306
1	4	0	169,40125	4,46744	2,23372
2	3	0	168,18667	2,05369	1,1857

One Way ANOVA

Overall ANOVA

	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Prob>F
Model	3	25,92437	8,64146	0,3492	0,79082
Error	9	222,71985	24,74665		
Total	12	248,64422			

Null Hypothesis: The means of all levels are equal.
Alternative Hypothesis: The means of one or more levels are different.
At the 0.05 level, the population means are not significantly different.

Fit Statistics

	R-Square	Coeff Var	Root MSE	Data Mean
	0,10426	0,02962	4,9746	167,94538

Fonte: Elaboração própria.

A.10 – ANOVA TWO-WAY PARA CP (SISTEMA VS TAXA SOBRE CP)

Figura 67 - Resultado do ANOVA *Two-Way* aplicado aos valores de *Cp* para avaliar simultaneamente os efeitos do sistema (descrito como *Fase*) e da taxa de resfriamento.

ANOVA TwoWayRM Efeito da Fase vs taxa sobre cpr (19/02/2025 16:46:40)

Notes

Input Data

	Data	Range
Dependent Variable	[all]"All cpr"IN"cpr"	[1*:26*]
Factor A	[all]"All cpr"IL"Taxa"	[1*:26*]
Factor B	[all]"All cpr"IM"Fase"	[1*:26*]
Subjects	[all]"All cpr"IK"Subject"	[1*:26*]

Multivariate Tests

		Value	F	Num df	DF	Prob>F
Fase	Pillai's Trace	0.65031	16.7369	1	9	0.00271
	Wilks' Lambda	0.34969	16.7369	1	9	0.00271
	Hotelling's Trace	1.85966	16.7369	1	9	0.00271
	Roy's Largest Root	1.85966	16.7369	1	9	0.00271
Fase * Taxa	Pillai's Trace	0.04027	0.12589	3	9	0.94239
	Wilks' Lambda	0.95973	0.12589	3	9	0.94239
	Hotelling's Trace	0.04196	0.12589	3	9	0.94239
	Roy's Largest Root	0.04196	0.12589	3	9	0.94239

Mauchly's Test of Sphericity

	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	DF	Prob>ChiSq	Greenhouse-Geisser Epsilon	Huynh-Feldt Epsilon	Lower-bound Epsilon
Fase	1	0	0	1	1	1	1

Tests of Within-Subjects Effects

		Sum of Squares	DF	Mean Square	F	Prob>F
Fase	Sphericity Assumed	0.17613	1	0.17613	16.7369	0.00271
	Greenhouse-Geisser	0.17613	1	0.17613	16.7369	0.00271
	Huynh-Feldt	0.17613	1	0.17613	16.7369	0.00271
	Lower-bound	0.17613	1	0.17613	16.7369	0.00271
Fase * Taxa	Sphericity Assumed	0.00397	3	0.00132	0.12589	0.94239
	Greenhouse-Geisser	0.00397	3	0.00132	0.12589	0.94239
	Huynh-Feldt	0.00397	3	0.00132	0.12589	0.94239
	Lower-bound	0.00397	3	0.00132	0.12589	0.94239
Error(Fase)	Sphericity Assumed	0.09471	9	0.01052		
	Greenhouse-Geisser	0.09471	9	0.01052		
	Huynh-Feldt	0.09471	9	0.01052		
	Lower-bound	0.09471	9	0.01052		

Tests of Between-Subjects Effects

	Sum of Squares	DF	Mean Square	F	Prob>F
Intercept	478.25131	1	478.25131	11623.42216	2.55351E-15
Taxa	0.06868	3	0.02289	0.5564	0.47474
Error	0.37031	9	0.04115		

Fonte: Elaboração própria.

A.11 – ANOVA TWO-WAY PARA U (SUSPENSÃO VS TAXA SOBRE U)

Figura 68 - Resultado do ANOVA *Two-Way* aplicado aos valores de *U* para avaliar simultaneamente os efeitos do sistema (descrito como *Fase*) e da taxa de resfriamento.

ANOVA TwoWayRM Efeito Fase vs taxa sobre U (21/02/2025 16:26:49)

Input Data		
	Data	Range
Dependent Variable	[all]"All cpr"U"U"	[1*:26*]
Factor A	[all]"All cpr"IS"Taxa"	[1*:26*]
Factor B	[all]"All cpr"IT"Fase"	[1*:26*]
Subjects	[all]"All cpr"IR"Subject"	[1*:26*]

Multivariate Tests						
		Value	F	Num df	DF	Prob>F
Fase	Pillai's Trace	0.96806	272.80849	1	9	4.87339E-8
	Wilks' Lambda	0.03194	272.80849	1	9	4.87339E-8
	Hotelling's Trace	30.31205	272.80849	1	9	4.87339E-8
	Roy's Largest Root	30.31205	272.80849	1	9	4.87339E-8
Fase * Taxa	Pillai's Trace	0.03613	0.11246	3	9	0.95061
	Wilks' Lambda	0.96387	0.11246	3	9	0.95061
	Hotelling's Trace	0.03749	0.11246	3	9	0.95061
	Roy's Largest Root	0.03749	0.11246	3	9	0.95061

Mauchly's Test of Sphericity						
	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	DF	Prob>ChiSq	Greenhouse-Geisser Epsilon	Huynh-Feldt Epsilon
Fase	1	0	0	1	1	1

Tests of Within-Subjects Effects						
		Sum of Squares	DF	Mean Square	F	Prob>F
Fase	Sphericity Assumed	1671.8059	1	1671.8059	272.80849	4.87339E-8
	Greenhouse-Geisser	1671.8059	1	1671.8059	272.80849	4.87339E-8
	Huynh-Feldt	1671.8059	1	1671.8059	272.80849	4.87339E-8
	Lower-bound	1671.8059	1	1671.8059	272.80849	4.87339E-8
Fase * Taxa	Sphericity Assumed	2.06749	3	0.68916	0.11246	0.95061
	Greenhouse-Geisser	2.06749	3	0.68916	0.11246	0.95061
	Huynh-Feldt	2.06749	3	0.68916	0.11246	0.95061
	Lower-bound	2.06749	3	0.68916	0.11246	0.95061
Error(Fase)	Sphericity Assumed	55.15317	9	6.12813		
	Greenhouse-Geisser	55.15317	9	6.12813		
	Huynh-Feldt	55.15317	9	6.12813		
	Lower-bound	55.15317	9	6.12813		

Tests of Between-Subjects Effects					
	Sum of Squares	DF	Mean Square	F	Prob>F
Intercept	792131.64336	1	792131.64336	28026.78242	0
Taxa	40.44531	3	13.48177	0.477	0.5072
Error	254.37043	9	28.26338		

Fonte: Elaboração própria.

A.12 – ANOVA TWO-WAY PARA TEMPERATURA DE NUCLEAÇÃO (TÉCNICAS VS TAXA SOBRE T-NUCLEAÇÃO)

Figura 69 - Resultado do ANOVA *Two-Way* aplicado aos valores de *T-nucleação* para avaliar simultaneamente os efeitos da técnica e da taxa de resfriamento.

ANOVA TwoWay Para Temperatura de Nucleação					
Notes					
Description	Perform Two-Way ANOVA				
User Name	lucas				
Operation Time	21/10/2025 14:26:54				
Report Status	New Analysis Report				
Data Filter	No				
Input Data					
	Data	Range			
Dependent Variable	[Book1]Sheet1!C"Temperatura"	[1*:16*]			
Factor A	[Book1]Sheet1!B"Técnica"	[1*:16*]			
Factor B	[Book1]Sheet1!A"Taxa"	[1*:16*]			
ANOVA					
Overall ANOVA					
	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	P Value
Técnica	3	1,35436	0,45145	2,72211	0,1067
Taxa	3	47,92741	15,9758	96,32844	3,69453E-7
Model	6	49,28177	8,21363	49,52527	2,18014E-6
Error	9	1,49262	0,16585	--	--
Corrected Total	15	50,7744	--	--	--
At the 0.05 level, the population means of Técnica are not significantly different.					
At the 0.05 level, the population means of Taxa are significantly different.					

Fonte: Elaboração própria.

A.13 – ESTATÍSTICA DESCRITIVA PARA ΔH

Tabela 19 – Estatística descritiva dos valores de U obtidos experimentalmente para diferentes taxas.

ΔH (KJ)	
Média	7,51125
Erro padrão	0,041422798
Mediana	7,535
Modo	#N/D
Desvio padrão	0,117161366
Variância da amostra	0,013726786
Curtose	2,895114709
Assimetria	-1,546946431
Intervalo	0,37
Mínimo	7,26
Máximo	7,63
Soma	60,09
Contagem	8
Coefficiente de Variação	1,559811831

Fonte: Elaboração própria.