UTILIZAÇÃO DE FERAMENTAS DE MONITORAMENTO EM LINHA NA CRISTALIZAÇÃO DE IBUPROFENO

THIAGO BOUSQUET BANDINI

Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos – EQ/UFRJ

Dissertação de Mestrado

Prof. Amaro Gomes Barreto Júnior, D. Sc.

Orientador

Prof. João Francisco Cajaíba da Silva, D. Sc.

Orientador

Rio de Janeiro – RJ/Brasil

Março de 2011

Thiago Bousquet Bandini

UTILIZAÇÃO DE FERAMENTAS DE MONITORAMENTO EM LINHA NA CRISTALIZAÇÃO DE IBUPROFENO

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos, Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientadores:

Prof. Amaro Gomes Barreto Júnior, D. Sc.

Prof. João Francisco Cajaíba da Silva, D. Sc.

Rio de Janeiro – RJ/Brasil

Março de 2011

Ficha Catalográfica

B214u Bandini, Thiago Bousquet.

Utilização de ferramentas de monitoramento em linha na cristalização de Ibuprofeno/ Thiago Bousquet Bandini. – 2011.
xxii, 220 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, Rio de Janeiro, 2010.

Orientadores: Amaro Gomes Barreto Júnior e João Francisco Cajaíba da Silva

1. Cristalização. 2. Ibuprofeno. 3. Monitoramento. 4. Tecnologia de Análise em Processo. 5. Infravermelho por transformada de Fourier. 6. Reflexão total atenuada. 7. Medição por reflexão de feixe focalizado. 8.Mistura de solventes – Dissertações. I. Barreto Júnior, Amaro Gomes. (Orient.). II. da Silva, João Francisco Cajaíba (Orient.). III. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Programa em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos, Escola de Química. IV. Título.

CDD: 660.284298

Thiago Bousquet Bandini

UTILIZAÇÃO DE FERAMENTAS DE MONITORAMENTO EM LINHA NA CRISTALIZAÇÃO DE IBUPROFENO

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos, Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovada por:

_____

Prof. Amaro Gomes Barreto Júnior, D. Sc. – Orientador

_____

Prof. João Francisco Cajaíba da Silva, D. Sc. – Orientador

_____

Prof. Márcio Nele de Souza, D. Sc.

_____

Prof[a]. Caliane Bastos Borba Costa, D. Sc.

_____

Prof. Helvécio Vinícius Antunes Rocha, D. Sc.

Rio de Janeiro – RJ/Brasil

Março de 2011

Dedicatória

Dedico este trabalho a minha mãe Vera e a minha namorada Rosane, as mulheres que foram a “força motriz” para que este trabalho fosse “cristalizado”; ao meu irmão Matheus, pelo apoio; ao meu pai Waldyr (em memória), que não pode presenciar junto de nós a conclusão de mais esta etapa.

Agradecimentos

Agradeço a Deus pela força ao longo do caminho turbulento que este trabalho atravessou.

Aos meus orientadores, Prof. Amaro e Prof. Cajaíba, pelo convívio, paciência, explicações, debates, críticas e conversas; enfim, pela amizade que espero levar para a vida. Agradeço ainda ao Prof. Cajaíba por dispor da estrutura laboratorial e dos solventes.

Ao Prof. Márcio Nele pela verba para aquisição de matéria-prima.

Ao Prof. Frederico, por ter ouvido um "calouro" no programa de mestrado e pela indicação do Prof. Amaro.

Ao corpo docente do programa TPQB pela paciência e prontidão no esclarecimento de dúvidas e angústias de um peixe fora d'água.

Aos grandes amigos e colegas no programa TPQB, parceiros de matemática e estatística, "guerreiros da cinética", etc., companheiros nas risadas e nas disciplinas mais desafiadoras. Em especial a Roberta, Evelin, Felipe, Anderson, Letícia, Sabrina e Bianca; sem vocês teria sido ainda mais complicado.

A todo o grupo de trabalho do Prof. Cajaíba, no Laboratório de Calorimetria. Em especial a Adriana, Andréia e Diego, pela amizade, prontidão e boa vontade; o apoio de vocês foi fundamental para a realização deste trabalho.

Aos amigos e colegas do LTF/Farmanguinhos pelo incentivo, mesmo antes do ingresso neste programa, pelo apoio durante o período de jornada dupla e pela compreensão quando a realização de uma escolha se fez necessária. Em especial a Daniel, Helvécio, Vinícius e Vitor.

À secretaria do programa TPQB, nominalmente ao Júlio, pela presteza no atendimento.

Ao Prof. César Santana e ao Programa Pró-Engenharias da CAPES, pelo apoio financeiro.

Resumo

A cristalização é uma das mais antigas e importantes operações unitárias em termos de engenharia química, sendo amplamente utilizada em diversas indústrias químicas, dentre as quais a indústria farmacêutica. Este processo é um dos melhores e mais econômicos para obtenção de sólidos puros, permitindo ainda o controle de determinadas características do produto final, como uniformidade no tamanho dos cristais.

A idéia de Tecnologia de Análise em Processo (PAT) tomou escopo bem definido e importância nos últimos anos. É hoje definida como um sistema para planejamento e controle de produção através de constante monitoramento. Dentre as ferramentas para PAT, este trabalho aborda dois métodos que permitem a utilização de química analítica de processo e analisadores modernos e o monitoramento e controle de ponto final de processos. Tais ferramentas são ATR-FTIR para construção de curvas de solubilidade e FBRM para determinação de limite de zona metaestável e monitoramento de cristalização.

O ibuprofeno, um fármaco antiinflamatório não esteroidal, foi utilizado como modelo para os experimentos deste trabalho por ser um fármaco bem conhecido e documentado e por seu estado sólido continuar relevante atualmente.

Ambas as ferramentas foram capazes de atingir o fim proposto, apresentando vantagens e desvantagens em relação a métodos de bancada. Apesar de existirem algumas restrições em relação ao seu uso e pontos que necessitam de mais estudos, ambas as ferramentas apresentam mais vantagens do que desvantagens, mostrando-se adequadas para utilização através de uma abordagem de PAT.

Abstract

Crystallization is one of the oldest and most important unit operations regarding chemical engineering and is widely used in various chemical industries, among them the pharmaceutical industry. This process is one of the best and most economical processes used to obtain pure solids, while still allowing control of some final product characteristics, such as uniformity on crystals size.

The idea in Process Analytical Technology (PAT) has taken a well-defined scope and importance in recent years. It is now defined as a system for production design and control through constant monitoring. Among the tools used for PAT, this paper discusses two methods that allow the use of process analytical chemistry and modern analyzers, and monitoring and controlling of process endpoint. Such tools are ATR-FTIR for the construction of solubility curves and FBRM for detection of metastable zone limit and for crystallization monitoring.

Ibuprofen, a non steroidal anti-inflammatory drug, was used as model in this work because it is a well known and documented drug and because its solid state remains relevant nowadays.

Both tools were able to reach the proposed purposes, showing advantages and disadvantages when compared to traditional methods. Although there are some restrictions on its use and points requiring further study, both tools showed more advantages than disadvantages, being suitable for use by a PAT approach.

Abreviaturas e Símbolos

Δc	Grau de supersaturação
ΔG	Energia total do sistema
ΔH	Variação calórica no sistema
ΔS	Entropia
A	Absorvância
AINE	Antiiflamatório não esteroidal
ANOVA	Análise de Variância
ATR	*Attenuanted Total Reflectance* – Reflexão Total Atenuada
ATR-FTIR	*Fourier Transform Infrared – Attenuated Total Reflectance* – Infravermelho por transformada de Fourier com reflexão total atenuada
b	Caminho ótico
BCS	*Biopharmaceutical Classification System* – Sistema de classificação biofarmacêutica
c	Concentração da solução
c^*	Concentração de saturação
CI	Intervalo de confiança
COX	Enzimas ciclooxigenases
CV	Coeficiente de variação
Duration	Tempo de duração de uma tarefa de aquecimento / resfriamento
E	Energia coesiva total
E_D	Energia de dispersão
E_H	Energia de ligação de hidrogênio
E_P	Energia de polaridade
F	Valor da estatística F de Fisher
FBRM	*Focused Beam Reflectance Measurement* – Medição por reflexão de feixe focalizado
FDA	*Food and Drug Administration* – Administração de Drogas e Alimentos (agência norte americana
G	Velocidade de crescimento linear do cristal
h	Constante de Planck
HSP	*Hansen Solubility Parmeters* – Parâmetros de Solubilidade de Hansen
IR	*Infrared* – Infravermelho
I_R	Intensidade da Reflexão
J	Taxa de nucleação primária heterogênea
K_n	Constante da taxa de nucleação primária
L	Tamanho médio da corda
n	Ordem do processo de nucleação
N	Número de pontos experimentais

p	Probabilidade de aceitação da hipótese nula
PAT	*Process Analytical Technology* – Tecnologia de Análise em Processo
R	Coeficiente de Correlação
R^2	Coeficiente de Determinação
Rmsd	*Root mean square deviation* – Erro quadrático médio
sd	Desvio padrão
T	Temperatura
t	Tempo
$T_{end\ value}$	Temperatura final para aquecimento / resfriamento
Tj	Temperatura da jaqueta
Tr	Temperatura do meio de cristalização
T_{set}	Temperatura a ser estabelecida para rampa de aquecimento / resfriamento
$T_{start\ value}$	Temperatura inicial para aquecimento / resfriamento
t_{task}	Tempo decorrido desde o início da ação
$t_{\alpha/2,n-2}$	Percentual da distribuição t-bicaudal para α com n-2 graus de liberdade
x_0	Valor desejado de x
x_1	Fração molar
x_{1j}	Valor experimental de solubilidade
x_{1j}^{calc}	Valor calculado para solubillidade
x_{avg}	Valor médio de x
y_0	Valor observado de y
y_{avg}	Valor médio de y
ZME	Zona Metaestável
α	Nível de significância
$\beta_0, \beta_1, \ldots \beta_n$	Parâmetros para os modelos
ε	Absortividade molar
λ	Comprimento de onda
ν	Freqüência

Índice de Figuras

Figura 1. Regiões de supersaturação, adaptado de Costa e Giulietti (2010): ___, curva de solubilidade; - - -, limite da zona metaestável; 1, zona lábil; 2, zona metaestável 7
Figura 2. Crescimento em espiral (esquerda), polinuclear (centro) e rugoso (direita), adaptado de Giulietti e colaboradores (2001) 9
Figura 3. Localização da região vibracional do infravermelho, adaptado de Pavia (2010)..... 15
Figura 4. Principais deformações moleculares causadoras de absorção no infravermelho (Pavia *et al.*, 2010) 17
Figura 5. Curva de Ringbom para solução de Manganês, adaptado de Robinson, Frame e Frame II (2005)..... 18
Figura 6. Representação esquemática do interferômetro de Michelson, adaptado de Robinson, Frame e Frame II (2005) 19
Figura 7. Exemplo de equipamento para FTIR, adaptado de Robinson, Frame e Frame II (2005)..... 19
Figura 8. ATR – Representação esquemática, adaptado de Perkin Elmer (2011b)..... 21
Figura 9. Implementação de ATR para superfícies ou sondas, adaptado de Perkin Elmer (2011a)..... 21
Figura 10. Representação esquemática de uma corda, adaptado de Braatz *et al.* (2007)..... 22
Figura 11. Representação esquemática de uma sonda para FBRM, adaptado de Mettler Toledo (2006)..... 23
Figura 12. Representação da medição de uma corda, adaptado de Mettler Toledo (2006)... 24
Figura 13. Exemplo de monitoramento de contagem e distribuição de cordas..... 25
Figura 14. Estrutura do Ibuprofeno (Merck Research Laboratories, 1996) 27
Figura 15. Espectro infravermelho do ibuprofeno (Japão, 2011) 27
Figura 16. Representação Esquemática do RC1e - Mettler Toledo..... 34
Figura 17. Exemplo de configuração do RC1e – Mettler Toledo..... 35
Figura 18. Vaso de cristalização HP60 36
Figura 19. Haste de agitação com propulsor tipo pá de 4 lâminas 36
Figura 20. Comportamento da Equação 10..... 38
Figura 21. Esquema geral do procedimento experimental para determinação das curvas de solubilidade..... 44
Figura 22. Esquema geral do procedimento experimental para determinação das curvas de limite da zona metaestável..... 47
Figura 23. Esquema geral do procedimento experimental para cristalização..... 51
Figura 24. Espectro do solvente (acetona – acetato de etila 50% v/v)..... 53
Figura 25. Espectro da solução de ibuprofeno no solvente (acetona – acetato de etila 50% v/v) 53
Figura 26. Ibuprofeno após subtração de espectro do solvente 54

Figura 27. Monitoramento de solubilização / saturação de ibuprofeno (pico entre 1175-1160 cm^{-1}): aumento no sinal infravermelho da ligação C-O de acordo com as adições de ibuprofeno 55

Figura 28. Representação em três dimensões da região de absorção no infravermelho da região de absorção da ligação C–O durante as adições de ibuprofeno no solvente 55

Figura 29. Solubilidade do ibuprofeno: Δ, acetona; □, acetato de etila; ○, acetona - acetato de etila 50% v/v; x, acetona de acordo com a literatura; +, acetato de etila de acordo com a literatura. Cada linha pontilhada mostra o melhor ajuste dos dados calculados com a Equação 12 58

Figura 30. Solubilidade do ibuprofeno: Δ, acetona; □, acetato de etila; ○, acetona - acetato de etila 50% v/v; x, acetona de acordo com a literatura; +, acetato de etila de acordo com a literatura 60

Figura 31. Incremento da contagem de cordas no limite da zona metaestável (vermelho: Tr; azul: Tj; verde: contagem total de cordas) 63

Figura 32. Resfriamento próximo do limite do equipamento com perda de linearidade em Tr e Tj (vermelho: Tr; azul: Tj; verde: contagem total de cordas) 64

Figura 33. Limites da Zona Metaestável de Ibuprofeno em Acetato de Etila: Δ..., limite com taxa a 0,6 ˚C/minuto; □---, limite com taxa a 0,4 ˚C/minuto; ○_ _ _, limite com taxa a 0,2 ˚C/minuto; ____ , curva de solubilidade. Os símbolos representam os resultados experimentais e as linhas os respectivos modelos. 67

Figura 34. Limites da Zona Metaestável de Ibuprofeno em Acetona: Δ..., limite com taxa a 0,6 ˚C/minuto; □---, limite com taxa a 0,4 ˚C/minuto; ○_ _ _, limite com taxa a 0,2 ˚C/minuto; ____ , curva de solubilidade. Os símbolos representam os resultados experimentais e as linhas os respectivos modelos. 67

Figura 35. Limites da Zona Metaestável de Ibuprofeno em Mistura Acetona – Acetato de Etila 50% v/v: Δ..., limite com taxa a 0,6 ˚C/minuto; □---, limite com taxa a 0,4 ˚C/minuto; ○_ _ _, limite com taxa a 0,2 ˚C/minuto; ____ , curva de solubilidade. Os símbolos representam os resultados experimentais e as linhas os respectivos modelos. 68

Figura 36. Exemplo de monitoramento do processo de cristalização em acetona: a, solubilização; b, resfriamento até o ponto de solubilidade; c, resfriamento para cristalização; d, período de espera; e, cristalização; f, aumento da rotação para coleta de dados (vermelho: Tr; azul: Tj; verde: contagem total de cordas) 71

Figura 37. Exemplo de leituras de distribuição de cordas em experimentos realizados em acetona (quantidade de cordas em contagens por segundo x comprimento de cordas em µm); diferentes cores representam diferentes experimentos 73

Figura 38. Exemplo de leituras de distribuição acumulada de cordas em experimentos realizados em acetona (quantidade de cordas em contagens acumuladas por segundo x comprimento de cordas em µm); diferentes cores representam diferentes experimentos 74

Figura 39. Teste para comparação de médias de Fisher 76

Figura 40. Teste para comparação de médias de Duncan 76

Figura 41. Valores previstos x valores observados para o modelo 80

Figura 42. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal 80
Figura 43. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos para o modelo da Equação 22 81
Figura 44. Teste de normalidade para os resíduos (acetona) 81
Figura 45. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (acetato de etila a 283,15 K) 106
Figura 46. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (acetato de etila a 283,15 K) 108
Figura 47. Teste de normalidade para os resíduos (acetato de etila a 283,15 K) 108
Figura 48. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (acetato de etila a 288,15 K) 111
Figura 49. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (acetato de etila a 288,15 K) 113
Figura 50. Teste de normalidade para os resíduos (acetato de etila a 288,15 K) 113
Figura 51. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (acetato de etila a 293,15 K) 116
Figura 52. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (acetato de etila a 293,15 K) 118
Figura 53. Teste de normalidade para os resíduos (acetato de etila a 293,15 K) 118
Figura 54. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (acetato de etila a 303,15 K) 121
Figura 55. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (acetato de etila a 303,15 K) 123
Figura 56. Teste de normalidade para os resíduos (acetato de etila a 303,15 K) 123
Figura 57. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (acetato de etila a 308,15 K) 126
Figura 58. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (acetato de etila a 308,15 K) 128
Figura 59. Teste de normalidade para os resíduos (acetato de etila a 308,15 K) 128
Figura 60. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (acetona a 283,15 K) 131
Figura 61. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (acetona a 283,15 K) 133
Figura 62. Teste de normalidade para os resíduos (acetona a 283,15 K) 133
Figura 63. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (acetona a 288,15 K) 137
Figura 64. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (acetona a 288,15 K) 139
Figura 65. Teste de normalidade para os resíduos (acetato de etila a 303,15 K) 139
Figura 66. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (acetona a 293,15 K) 143
Figura 67. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (acetona a 293,15 K) 145
Figura 68. Teste de normalidade para os resíduos (acetona a 293,15 K) 145
Figura 69. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (acetona a 303,15 K) 148
Figura 70. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (acetona a 303,15 K) 150
Figura 71. Teste de normalidade para os resíduos (acetona a 303,15 K) 150

Figura 72. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (acetona a 308,15 K) 153
Figura 73. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (acetona a 308,15 K) 155
Figura 74. Teste de normalidade para os resíduos (acetona a 308,15 K) 155
Figura 75. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (mistura a 283,15 K) 158
Figura 76. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (mistura a 283,15 K) 160
Figura 77. Teste de normalidade para os resíduos (mistura a 283,15 K) 160
Figura 78. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (mistura a 288,15 K) 163
Figura 79. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (mistura a 288,5 K) 165
Figura 80. Teste de normalidade para os resíduos (mistura a 288,15 K) 165
Figura 81. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (mistura a 293,15 K) 168
Figura 82. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (mistura a 293,15 K) 170
Figura 83. Teste de normalidade para os resíduos (mistura a 293,15 K) 170
Figura 84. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (mistura a 303,15 K) 173
Figura 85. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (mistura a 303,15 K) 175
Figura 86. Teste de normalidade para os resíduos (mistura a 303,15 K) 175
Figura 87. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (mistura a 308,15 K) 178
Figura 88. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (mistura a 308,15 K) 180
Figura 89. Teste de normalidade para os resíduos (mistura a 303,15 K) 180
Figura 90. Solubilidade do ibuprofeno: Δ, acetona; □, acetato de etila; ○, acetona - acetato de etila 50% v/v; x, acetona de acordo com a literatura; +, acetato de etila de acordo com a literatura 181
Figura 91. Valores previstos x valores observados (acetato de etila) 183
Figura 92. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (acetato de etila) 184
Figura 93. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (acetato de etila) 184
Figura 94. Teste de normalidade para os resíduos (acetato de etila) 185
Figura 95. Valores previstos x valores observados (acetona) 186
Figura 96. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (acetona) 187
Figura 97. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (acetona) 187
Figura 98. Teste de normalidade para os resíduos (acetona) 188
Figura 99. Valores previstos x valores observados (acetona) 189
Figura 100. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (acetona) 190

Figura 101. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (acetona) 190
Figura 102. Teste de normalidade para os resíduos (acetona) 191
Figura 103. Valores previstos x valores observados (ZME em Acetato de Etila a 0,6 ˚C/min) 193
Figura 104. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (ZME em Acetato de Etila a 0,6 ˚C/min) 194
Figura 105. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (ZME em Acetato de Etila a 0,6 ˚C/min) 194
Figura 106. Teste de normalidade para os resíduos (ZME em Acetato de Etila a 0,6 ˚C/min) 195
Figura 107. Valores previstos x valores observados (ZME em Acetato de Etila a 0,4 ˚C/min) 196
Figura 108. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (ZME em Acetato de Etila a 0,4 ˚C/min) 197
Figura 109. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (ZME em Acetato de Etila a 0,4 ˚C/min) 197
Figura 110. Teste de normalidade para os resíduos (ZME em Acetato de Etila a 0,4 ˚C/min) 198
Figura 111. Valores previstos x valores observados (ZME em Acetato de Etila a 0,2 ˚C/min) 199
Figura 112. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (ZME em Acetato de Etila a 0,2 ˚C/min) 200
Figura 113. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (ZME em Acetato de Etila a 0,2 ˚C/min) 200
Figura 114. Teste de normalidade para os resíduos (ZME em Acetato de Etila a 0,2 ˚C/min) 201
Figura 115. Valores previstos x valores observados (ZME em Acetona a 0,6 ˚C/min) 203
Figura 116. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (ZME em Acetona a 0,6 ˚C/min) 203
Figura 117. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (ZME em Acetona a 0,6 ˚C/min) 204
Figura 118. Teste de normalidade para os resíduos (ZME em Acetona a 0,6 ˚C/min) 204
Figura 119. Valores previstos x valores observados (ZME em Acetona a 0,4 ˚C/min) 206
Figura 120. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (ZME em Acetona a 0,4 ˚C/min) 206
Figura 121. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (ZME em Acetona a 0,4 ˚C/min) 207
Figura 122. Teste de normalidade para os resíduos (ZME em Acetona a 0,4 ˚C/min) 207
Figura 123. Valores previstos x valores observados (ZME em Acetona a 0,2 ˚C/min) 209
Figura 124. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (ZME em Acetona a 0,2 ˚C/min) 209
Figura 125. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (ZME em Acetona a 0,2 ˚C/min) 210
Figura 126. Teste de normalidade para os resíduos (ZME em Acetona a 0,2 ˚C/min) 210

Figura 127. Valores previstos x valores observados (ZME em mistura a 0,6 ˚C/min).....212
Figura 128. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (ZME em mistura a 0,6 ˚C/min).....213
Figura 129. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (ZME em mistura a 0,6 ˚C/min).....213
Figura 130. Teste de normalidade para os resíduos (ZME em mistura a 0,6 ˚C/min).....214
Figura 131. Valores previstos x valores observados (ZME em mistura a 0,4 ˚C/min).....215
Figura 132. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (ZME em mistura a 0,4 ˚C/min).....216
Figura 133. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (ZME em mistura a 0,4 ˚C/min).....216
Figura 134. Teste de normalidade para os resíduos (ZME em mistura a 0,4 ˚C/min).....217
Figura 135. Valores previstos x valores observados (ZME em mistura a 0,2 ˚C/min).....218
Figura 136. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (ZME em mistura a 0,2 ˚C/min).....219
Figura 137. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (ZME em mistura a 0,2 ˚C/min).....219
Figura 138. Teste de normalidade para os resíduos (ZME em mistura a 0,2 ˚C/min).....220

Índice de Tabelas

Tabela 1. Principais métodos e modos de operação para cristalização – condensado a partir dos trabalhos de Mersmann (2001), Mullin (2001), Nývlt, Hostomský e Giulietti (2001) e Costa e Giulietti (2010) 10
Tabela 2. HSP para alguns solventes (Hansen, 2000) 30
Tabela 3. Justificativa para fatores desconsiderados na determinação da curva limite da zona metaestável 45
Tabela 4. Fatores e níveis para o planejamento experimental, níveis normalizados entre parênteses 49
Tabela 5. Matriz de planejamento experimental para cristalização, ... 49
Tabela 6. Solubilidades de Ibuprofeno em Acetona, Acetato de Etila e Acetona – Acetato de Etila 50% v/v, expressas como fração molar (x_1) 57
Tabela 7. Coeficientes das curvas de regressão na Equação 12 para solubilidade de ibuprofeno em Acetona, Acetato de Etila e Acetona-Acetato de Etila 50% v/v, e os respectivos valores de rmsd 59
Tabela 8. Comparação da solubilidade do Ibuprofeno entre 283.15 e 308.15K (g/kg de solvente): Literatura X Obtido (sd: desvio padrão; C.I.: intervalo de confiança) . 60
Tabela 9. Coeficientes das curvas de regressão na Equação 18 para limite da zona metaestável de ibuprofeno em Acetona, Acetato de Etila e Acetona-Acetato de Etila 50% v/v, e os respectivos valores de rmsd 66
Tabela 10. Largura Média da Zona Metaestável 66
Tabela 11. Leituras (L) de Tamanho Médio de Cordas (em µm) para cada experimento de cristalização 75
Tabela 12. ANOVA para resultados experimentais 75
Tabela 13. ANOVA para os parâmetros do modelo da Equação 20 77
Tabela 14. Significância estatística para o modelo da Equação 22 79
Tabela 15. ANOVA para o modelo da Equação 22 79
Tabela 16. Tabela para avaliação da influência das variáveis e seus parâmetros 83
Tabela 17. Parâmetros de Solubilidade de Hansen para acetona e acetato de etila 83
Tabela 18. Massa de Ibuprofeno x Área do Pico (acetato de etila a 283,15K) 104
Tabela 19. Estatísticas do modelo linear (acetato de etila a 283,15K) 105
Tabela 20. Significância estatística do modelo e erro padrão dos parâmetros (acetato de etila a 283,15 K) 106
Tabela 21. ANOVA do modelo (acetato de etila a 283,15K) 106
Tabela 22. Dados para análise de resíduos (acetato de etila a 283,15 K) 107
Tabela 23. Massa de Ibuprofeno x Área do Pico (acetato de etila a 288,15K) 109
Tabela 24. Estatísticas do modelo linear (acetato de etila a 288,15K) 110
Tabela 25. Significância estatística do modelo e erro padrão dos parâmetros (acetato de etila a 288,15 K) 110
Tabela 26. ANOVA do modelo (acetato de etila a 288.15K) 111

Tabela 27. Dados para análise de resíduos (acetato de etila a 288,15 K) 112
Tabela 28. Massa de Ibuprofeno x Área do Pico (acetato de etila a 293,15K) 114
Tabela 29. Estatísticas do modelo linear (acetato de etila a 293,15K) 115
Tabela 30. Significância estatística do modelo e erro padrão dos parâmetros (acetato de etila a 293,15 K) 116
Tabela 31. ANOVA do modelo (acetato de etila a 293,15K) 116
Tabela 32. Dados para análise de resíduos (acetato de etila a 293,15 K) 117
Tabela 33. Massa de Ibuprofeno x Área do Pico (acetato de etila a 303,15K) 119
Tabela 34. Estatísticas do modelo linear (acetato de etila a 303,15K) 120
Tabela 35. Significância estatística do modelo e erro padrão dos parâmetros (acetato de etila a 303,15 K) 121
Tabela 36. ANOVA do modelo (acetato de etila a 303,15K) 121
Tabela 37. Dados para análise de resíduos (acetato de etila a 303,15 K) 122
Tabela 38. Massa de Ibuprofeno x Área do Pico (acetato de etila a 308,15K) 124
Tabela 39. Estatísticas do modelo linear (acetato de etila a 308,15K) 125
Tabela 40. Significância estatística do modelo e erro padrão dos parâmetros (acetato de etila a 308,15 K) 126
Tabela 41. ANOVA do modelo (acetato de etila a 308,15K) 126
Tabela 42. Dados para análise de resíduos (acetato de etila a 308,15 K) 127
Tabela 43. Massa de Ibuprofeno x Área do Pico (acetona a 283,15K) 129
Tabela 44. Estatísticas do modelo linear (acetona a 283,15K) 130
Tabela 45. Significância estatística do modelo e erro padrão dos parâmetros (acetona a 283,15 K) 130
Tabela 46. ANOVA do modelo (acetona a 283,15K) 131
Tabela 47. Dados para análise de resíduos (acetona a 283,15 K) 132
Tabela 48. Massa de Ibuprofeno x Área do Pico (acetona a 288,15K) 134
Tabela 49. Estatísticas do modelo linear (acetona a 288,15K) 135
Tabela 50. Significância estatística do modelo e erro padrão dos parâmetros (acetona a 288,15 K) 136
Tabela 51. ANOVA do modelo (acetona a 288,15K) 136
Tabela 52. Dados para análise de resíduos (acetona a 288,15 K) 137
Tabela 53. Massa de Ibuprofeno x Área do Pico (acetona a 293,15K) 140
Tabela 54. Estatísticas do modelo linear (acetona a 293,15K) 141
Tabela 55. Significância estatística do modelo e erro padrão dos parâmetros (acetona a 293,15 K) 142
Tabela 56. ANOVA do modelo (acetona a 293,15K) 142
Tabela 57. Dados para análise de resíduos (acetona a 293,15 K) 143
Tabela 58. Massa de Ibuprofeno x Área do Pico (acetona a 303,15K) 146
Tabela 59. Estatísticas do modelo linear (acetona a 303,15K) 147

Tabela 60. Significância estatística do modelo e erro padrão dos parâmetros (acetona a 303,15 K) 148
Tabela 61. ANOVA do modelo (acetona a 303,15K) 148
Tabela 62. Dados para análise de resíduos (acetona a 303,15 K) 149
Tabela 63. Massa de Ibuprofeno x Área do Pico (acetona a 308,15K) 151
Tabela 64. Estatísticas do modelo linear (acetona a 308,15K) 152
Tabela 65. Significância estatística do modelo e erro padrão dos parâmetros (acetona a 308,15 K) 152
Tabela 66. ANOVA do modelo (acetona a 308,15K) 153
Tabela 67. Dados para análise de resíduos (acetona a 308,15 K) 154
Tabela 68. Massa de Ibuprofeno x Área do Pico (mistura a 283,15K) 156
Tabela 69. Estatísticas do modelo linear (mistura a 283,15K) 157
Tabela 70. Significância estatística do modelo e erro padrão dos parâmetros (mistura a 283,15 K) 157
Tabela 71. ANOVA do modelo (mistura a 283,15K) 158
Tabela 72. Dados para análise de resíduos (mistura a 283,15 K) 159
Tabela 73. Massa de Ibuprofeno x Área do Pico (mistura a 288,15K) 161
Tabela 74. Estatísticas do modelo linear (mistura a 288,15K) 162
Tabela 75. Significância estatística do modelo e erro padrão dos parâmetros (mistura a 288,15 K) 162
Tabela 76. ANOVA do modelo (mistura a 288,15K) 163
Tabela 77. Dados para análise de resíduos (mistura a 288,15 K) 164
Tabela 78. Massa de Ibuprofeno x Área do Pico (mistura a 293,15K) 166
Tabela 79. Estatísticas do modelo linear (mistura a 293,15K) 167
Tabela 80. Significância estatística do modelo e erro padrão dos parâmetros (mistura a 293,15 K) 167
Tabela 81. ANOVA do modelo (mistura a 293,15K) 168
Tabela 82. Dados para análise de resíduos (mistura a 293,15 K) 169
Tabela 83. Massa de Ibuprofeno x Área do Pico (mistura a 303,15K) 171
Tabela 84. Estatísticas do modelo linear (mistura a 303,15K) 172
Tabela 85. Significância estatística do modelo e erro padrão dos parâmetros (mistura a 303,15 K) 173
Tabela 86. ANOVA do modelo (mistura a 303,15K) 173
Tabela 87. Dados para análise de resíduos (mistura a 303,15 K) 174
Tabela 88. Massa de Ibuprofeno x Área do Pico (mistura a 308,15K) 176
Tabela 89. Estatísticas do modelo linear (mistura a 308,15K) 177
Tabela 90. Significância estatística do modelo e erro padrão dos parâmetros (mistura a 308,15 K) 177
Tabela 91. ANOVA do modelo (mistura a 308,15K) 178
Tabela 92. Dados para análise de resíduos (mistura a 308,15 K) 179

Tabela 93. Tabulação dos dados obtidos da literatura (Gracin; Rasmuson, 2002) e dos dados experimentais em g de Ibuprofeno / 1000g de solvente 181
Tabela 94. Conversão dos dados da Tabela 94 para fração molar (x_1) 182
Tabela 95. Conversão dos dados da Tabela 94. Conversão dos dados da Tabela 94 para fração molar (x_1) para log x_1 182
Tabela 96. Significância estatística do modelo para curva de solubilidade (acetato de etila) 183
Tabela 97. ANOVA da curva de solubilidade (acetona) 183
Tabela 98. Significância estatística do modelo para curva de solubilidade (acetona) 186
Tabela 99. ANOVA da curva de solubilidade (acetona) 186
Tabela 100. Significância estatística do modelo para curva de solubilidade (mistura) 189
Tabela 101. ANOVA da curva de solubilidade (acetona) 189
Tabela 102. Concentração x Temperatura (˚C) no momento da cristalização (alcançado o limite da zona metaestável), por taxa de resfriamento, em acetato de etila 192
Tabela 103. Significância estatística do modelo para curva de Limite (ZME em Acetato de Etila a 0,6 ˚C/min) 193
Tabela 104. ANOVA da curva de Limite (ZME em Acetato de Etila a 0,6 ˚C/min) 193
Tabela 105. Significância estatística do modelo para curva de Limite (ZME em Acetato de Etila a 0,4 ˚C/min) 196
Tabela 106. ANOVA da curva de Limite (ZME em Acetato de Etila a 0,4 ˚C/min) 196
Tabela 107. Significância estatística do modelo para curva de Limite (ZME em Acetato de Etila a 0,2 ˚C/min) 199
Tabela 108. ANOVA da curva de Limite (ZME em Acetato de Etila a 0,2 ˚C/min) 199
Tabela 109. Concentração x Temperatura (˚C) no momento da cristalização (alcançado o limite da zona metaestável), por taxa de resfriamento, em acetona 201
Tabela 110. Significância estatística do modelo para curva de Limite (ZME em Acetona a 0,6 ˚C/min) 202
Tabela 111. ANOVA da curva de Limite (ZME em Acetona a 0,6 ˚C/min) 202
Tabela 112. Significância estatística do modelo para curva de Limite (ZME em Acetona a 0,4 ˚C/min) 205
Tabela 113. ANOVA da curva de Limite (ZME em Acetona a 0,4 ˚C/min) 205
Tabela 114. Significância estatística do modelo para curva de Limite (ZME em Acetona a 0,2 ˚C/min) 208
Tabela 115. ANOVA da curva de Limite (ZME em Acetona a 0,2 ˚C/min) 208
Tabela 116. Concentração x Temperatura (˚C) no momento da cristalização (alcançado o limite da zona metaestável), por taxa de resfriamento, em mistura 211
Tabela 117. Significância estatística do modelo para curva de Limite (ZME em mistura a 0,6 ˚C/min) 212
Tabela 118. ANOVA da curva de Limite (ZME em mistura a 0,6 ˚C/min) 212
Tabela 119. Significância estatística do modelo para curva de Limite (ZME em mistura a 0,4 ˚C/min) 215

Tabela 120. ANOVA da curva de Limite (ZME em mistura a 0,4 ˚C/min) 215
Tabela 121. Significância estatística do modelo para curva de Limite (ZME em mistura a 0,2 ˚C/min) 218
Tabela 122. ANOVA da curva de Limite (ZME em mistura a 0,2 ˚C/min) 218

Índice de Apêndices

APÊNDICE A Avaliação estatística das regressões para curva de solubilidade 104
A.1. Acetato de Etila – Modelos Lineares por Temperatura 104
A.1.1. Acetato de Etila – Temperatura: 283,15 K 104
A.1.2. Acetato de Etila – Temperatura: 288,15 K 109
A.1.3. Acetato de Etila – Temperatura: 293,15 K 114
A.1.4. Acetato de Etila – Temperatura: 303,15 K 119
A.1.5. Acetato de Etila – Temperatura: 308,15 K 124
A.2. Acetona – Modelos Lineares por Temperatura 129
A.2.1. Acetona – Temperatura: 283,15 K 129
A.2.2. Acetona – Temperatura: 288,15 K 134
A.2.3. Acetona – Temperatura: 293,15 K 140
A.2.4. Acetona – Temperatura: 303,15 K 146
A.2.5. Acetona – Temperatura: 308,15 K 151
A.3. Mistura Acetona-Acetato de Etila 50% v/v – Modelos Lineares por Temperatura 156
A.3.1. Mistura Acetona-Acetato de Etila 50% v/v – Temperatura: 283,15 K 156
A.3.2. Mistura Acetona-Acetato de Etila 50% v/v – Temperatura: 288,15 K 161
A.3.3. Mistura Acetona-Acetato de Etila 50% v/v – Temperatura: 293,15 K 166
A.3.4. Mistura Acetona-Acetato de Etila 50% v/v – Temperatura: 303,15 K 171
A.3.5. Mistura Acetona-Acetato de Etila 50% v/v – Temperatura: 308,15 K 176
A.4. Consolidação das Curvas de Solubilidade 181
A.4.1. Curva de solubilidade de Ibuprofeno em Acetato de Etila 182
A.4.2. Curva de solubilidade de Ibuprofeno em Acetona 185
A.4.3. Curva de solubilidade de Ibuprofeno em Acetona-Acetato de Etila 50% v/v 188
APÊNDICE B Avaliação estatística para limites de zona metaestável (ZME) 192
B.1. Acetato de Etila – Modelos Exponenciais por Taxa de Resfriamento 192
B.1.1. Acetato de Etila – Taxa de Resfriamento: 0,6 ˚C /min 192
B.1.2. Acetato de Etila – Taxa de Resfriamento: 0,4 ˚C /min 195
B.1.3. Acetato de Etila – Taxa de Resfriamento: 0,2 ˚C /min 198
B.2. Acetona – Modelos Exponenciais por Taxa de Resfriamento 201
B.2.1. Acetona – Taxa de Resfriamento: 0,6 ˚C /min 202
B.2.2. Acetona – Taxa de Resfriamento: 0,4 ˚C /min 205
B.2.3. Acetona – Taxa de Resfriamento: 0,2 ˚C /min 208
B.3. Acetona-Acetato de Etila 50% v/v – Modelos Exponenciais por Taxa de Resfriamento 211
B.3.1. Acetona-Acetato de Etila 50% v/v – Taxa de Resfriamento: 0,6 ˚C /min 211
B.3.2. Acetona-Acetato de Etila 50% v/v – Taxa de Resfriamento: 0,4 ˚C /min 214
B.3.3. Acetona-Acetato de Etila 50% v/v – Taxa de Resfriamento: 0,2 ˚C /min 217

Sumário

Dedicatória iv
Agradecimentos v
Resumo vi
Abstract vii
Abreviaturas e Símbolos viii
Índice de Figuras x
Índice de Tabelas xvi
Índice de Apêndices xxi
Sumário xxii
1. Introdução 1
2. Revisão bibliográfica 3
2.1. Importância do estado sólido de fármacos 3
2.1.1. Estado cristalino 3
2.1.2. Hábito cristalino 4
2.1.3. Tamanho de partículas 5
2.2. Cristalização 5
2.2.1. Solubilidade 11
2.2.2. Zona metaestável 12
2.3. Tecnologia de Análise em Processo 13
2.4. Espectrometria por Radiação Infravermelha 15
2.5. Medição por Reflexão de Feixe Focalizado 22
2.6. Ibuprofeno 26
2.7. Parâmetros de Solubilidade de Hansen 29
3. Objetivos 32
4. Materiais e Métodos 33
4.1. Matéria-prima e solventes 33
4.1.1. Ibuprofeno 33
4.1.2. Solventes 33
4.2. Equipamentos 34
4.2.1. Reator Calorimétrico 34
4.2.2. Espectrômetro FTIR com sonda para ATR 39
4.2.3. Sensor para distribuição de tamanho de cordas por FBRM 39
4.3. Métodos e procedimentos experimentais 40
4.3.1. Determinação da Curva de Solubilidade 41
4.3.2. Determinação da Curva de Limite da Zona Metaestável 44
4.3.3. Cristalização monitorada por FBRM 48
5. Resultados e Discussão 53
5.1. Determinação da Curva de Solubilidade 53
5.2. Determinação da Curva de Limite da Zona Metaestável 62
5.3. Cristalização de Ibuprofeno 70
6. Conclusões e Sugestões 86
6.1. Conclusões 86
6.2. Sugestões 88
7. Referências 90

1. INTRODUÇÃO

A cristalização é uma das operações unitárias mais antigas e importantes na obtenção de produtos finais puros. Este processo permite ainda que determinadas características do produto final sejam especificadas como, por exemplo, a distribuição do tamanho de partículas.

Tais propriedades fazem com que a cristalização tenha papel fundamental para a obtenção de produtos para uso farmacêutico, pois tais produtos, em sua maioria, apresentam-se no estado cristalino e suas características de estado sólido são fundamentais tanto em processos produtivos quanto para o desempenho de formulações farmacêuticas.

Recentemente, a abordagem de Tecnologia de Análise em Processo (PAT) ganhou grande importância na atividade farmacêutica, despontando como uma tendência. Tal abordagem é caracterizada, entre outros aspectos, pela utilização de analisadores de processo modernos e na utilização de ferramentas para o monitoramento, com potencial para determinação de término de processo mediante a comparação com especificações previamente definidas. Dentre as ferramentas que permitem esta abordagem estão ATR-FTIR e FBRM.

Este trabalho mostra a aquisição de informações necessárias para a cristalização e o monitoramento da cristalização propriamente dita do antiinflamatório ibuprofeno, utilizado como matéria-prima modelo por ser um fármaco bem conhecido e documentado, através das ferramentas de PAT citadas acima.

Esta dissertação está estruturada conforme descrito nos parágrafos a seguir.

No Capítulo 2, “Revisão Bibliográfica”, são apresentados os conceitos e as idéias que serão abordadas ao longo de toda esta dissertação. Neste capítulo a intenção não é correlacionar tais conceitos entre si, mas pautar seus princípios para que, a partir do Capítulo 3, seja possível estabelecer ligações entre idéias e conceitos. Entretanto, algumas vezes as correlações surgirão naturalmente.

O Capítulo 3, “Objetivos”, apresenta tanto o objetivo geral quanto os objetivos específicos que foram buscados neste trabalho.

O Capítulo 4, “Materiais e Métodos”, lista reagentes e equipamentos utilizados neste trabalho. São abordados princípios de operação dos equipamentos para compreensão dos procedimentos experimentais, também descritos neste capítulo. Este capítulo também trata de explicações referentes a decisões tomadas antes da realização dos experimentos, além do planejamento experimental para a etapa de cristalização.

No Capítulo 5, “Resultados e Discussão”, são apresentados todos os resultados encontrados para cada uma das atividades desenvolvidas, bem como as discussões pertinentes a estes resultados. Para facilitar a leitura contínua deste capítulo, avaliações estatísticas repetitivas referentes à construção das curvas de solubilidade e dos limites de zona metaestável foram realizadas, respectivamente, nos Apêndices A e B, ao final do trabalho.

Finalmente, no Capítulo 6, “Conclusões e Sugestões”, são encontradas as conclusões deste trabalho, além de algumas sugestões para trabalhos futuros.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Importância do estado sólido de fármacos

O estado sólido é o estado em que a matéria é mais comumente encontrada, sendo este o estado mais relevante para o desenvolvimento farmacêutico. A maioria dos produtos farmacêuticos comercializados ou atualmente em desenvolvimento são formas de dosagem sólidas (Qiu *et al.*, 2009). Propriedades do estado sólido de fármacos são de grande importância farmacêutica, pois podem afetar tanto os processos produtivos para as formas de dosagem quanto o desempenho do produto final. Dentre estas propriedades, é notório que o estado cristalino, a forma ou hábito dos cristais e o tamanho das partículas do fármaco têm influência nos comportamentos demonstrados pelas formulações, durante a produção e, especialmente, na estabilidade, na dissolução e na biodisponibilidade (Florence; Attwood, 2006).

A seguir serão levantados brevemente alguns aspectos relevantes a estado cristalino, hábito cristalino e tamanho de partículas de fármacos e suas implicações farmacêuticas.

2.1.1. Estado cristalino

De acordo com o grau de ordem e periodicidade da organização estrutural de um sólido, este pode ser categorizado como: amorfo, onde há pouca ou nenhuma ordem ou periodicidade na ordem; líquido cristalino, onde há ordem e periodicidade estrutural em apenas uma ou duas dimensões; ou sólido cristalino, quando é observada grande organização da estrutura nas três dimensões. A grande maioria dos sólidos farmacêuticos apresenta estrutura cristalina, apesar de sólidos amorfos também apresentarem usos farmacêuticos (Qiu *et al.*, 2009).

Quando um sólido cristalino pode ser encontrado com suas moléculas organizadas de duas ou mais formas, diz-se que ocorreu polimorfismo. Tal ocorrência pode ser verificada pela diferença no empacotamento, na orientação ou na conformação das moléculas na constituição dos cristais (Florence; Attwood, 2006).

As diferenças estruturais entre polimorfos levam a diferentes entropias, o que por sua vez leva a uma série de diferenças mensuráveis em várias propriedades físicas, como por exemplo, diferentes solubilidades e taxas de dissolução. Ambos os exemplos são críticos, pois têm implicações tanto nos processos produtivos quanto no desempenho do produto final, podendo haver em casos extremos um mesmo fármaco com diferentes níveis de biodisponibilidade (Brittain, 2007).

Um exemplo de fármaco que apresenta problemas de biodisponibilidade associada a polimorfismo é a carbamazepina (Kobayashi *et al.*, 2000; Rustichelli *et al.*, 2000).

2.1.2. Hábito cristalino

Os cristais de uma dada substância (que apresente polimorfismo ou não) podem apresentar diferenças no tamanho, no desenvolvimento relativo de determinadas faces ou formas presentes. Estas variações são chamadas hábitos cristalinos, caracterizando as diferentes formas nas quais os cristais podem ser encontrados. Apesar de diferentes hábitos usualmente não levarem a biodisponibilidades diferentes, esta característica é de grande importância tecnológica. Esta importância pode ser vista, por exemplo, na produção de suspensões injetáveis e, principalmente, na produção de comprimidos (Florence; Attwood, 2006).

Para uma produção de comprimidos bem sucedida, é necessário um fluxo uniforme do pó do funil alimentador da compressora. Já na cavidade de compressão do equipamento é necessário que ocorra empacotamento apropriado, rearranjo das partículas, redução na porosidade e deformação das partículas. Todos estes processos sofrem influência mecânica da forma dos cristais (Tiwarty, 2007).

Através da manipulação de hábito cristalino, é possível favorecer o processo de compressão de fármacos que apresentam dificuldades de processamento devido a esta característica. O trabalho de Rasenack e Müller (2002a) mostra a diferença nas características de ibuprofeno e paracetamol diante da produção de comprimidos com diferentes hábitos cristalinos.

2.1.3. Tamanho de partículas

O tamanho das partículas de um sólido farmacêutico também tem grande importância farmacêutica.

A taxa de dissolução de sólidos é diretamente proporcional a área exposta ao meio de dissolução. Logo, um artifício utilizado para aumentar a taxa de dissolução e a biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis é a redução de tamanho dos cristais de forma a aumentar a área superficial do pó (Qiu *et al.*, 2009).

Em relação ao processamento, o tamanho de partículas apresenta importância principalmente na produção de formas farmacêuticas sólidas. Neste processo, a redução de tamanho de cristais com hábito de difícil processamento como cristais em forma de agulhas, pode favorecer o processo, pois normalmente melhora as propriedades de fluxo do pó, evitando obstrução dos equipamentos e variação excessiva no peso médio dos comprimidos. Além disso, a redução do tamanho favorece a uniformidade de conteúdo das formas de dosagem. Entretanto, redução demasiada de tamanho pode levar a dificuldades ainda maiores de fluxo, devido ao aumento da influência de forças de coesão entre as partículas (Qiu *et al.*, 2009).

O trabalho de Fichtner *et al*. (2005) relaciona características de distribuição de tamanho de partículas com características observadas durante o processo de compressão.

Liversidge e Cundy (1995) relataram aumento da biodisponibilidade em cães através da redução do tamanho das partículas de Danazol. Entretanto, Mosharraf e Nyström (1995) observam que nem sempre a redução de tamanho de partículas aumenta a taxa de dissolução, conforme já discutido nesta seção.

2.2. Cristalização

A cristalização pode ser considerada uma das mais antigas operações unitárias em termos de engenharia química, e continua amplamente presente da indústria química (Mullin, 2001). Um exemplo desta presença ocorre nas indústrias farmacêuticas e farmoquímicas, onde a cristalização é o principal passo de separação e purificação na produção de princípios ativos (Braatz *et al.*, 2007). Justificativas para a importância da

cristalização na produção de fármacos podem ser as qualidades da cristalização apontadas por Mullin (2001): é um dos melhores e mais econômicos métodos para produção de sólidos puros a partir de soluções impuras e possui a vantagem de possibilitar o controle de determinadas características do produto final como, por exemplo, uniformidade no tamanho dos cristais.

Várias definições para cristalização são adotadas por diferentes autores: Costa e Giulietti (2010) definem-na como a conversão para o estado sólido cristalino de uma ou várias substâncias que estejam em estado gasoso, líquido ou sólido amorfo; para Braatz *et al.* (2007), cristalização é a conseqüência de processos de agregação molecular em solução, gerando uma fase cristalina; Blagden *et al.* (2007) conceituam como uma evolução de uma solução ou de um material fundido para um estado cristalino; já Florence e Attwood (2006), com foco em sistemas farmacêuticos industriais de rotina, definem simplesmente como o resultado sucessivo dos processos de supersaturação de uma solução, da formação do núcleo do cristal e do crescimento do cristal ao redor do núcleo.

Para todas as definições mostradas acima, é necessária uma força motriz que gere a formação do estado cristalino. Esta força motriz é a supersaturação da solução, definida como o acréscimo de concentração do soluto em relação a sua solubilidade. Nesta condição, uma solução líquida pode coexistir com uma fase sólida do soluto através de equilíbrio cinético, com fluxo de massa entre a solução líquida e a fase sólida. Este fluxo de massa mantém-se até que os núcleos atinjam tamanhos críticos, tornando-se estáveis. A partir deste momento, macroscopicamente, torna-se possível a extração da fase sólida do sistema de cristalização. Uma forma de representar a supersaturação é (Costa; Giulietti, 2010):

$$\Delta c = c - c^* \qquad \textbf{Equação 1}$$

Na relação acima Δc é o grau de supersaturação, c é a concentração da solução e c^* é a concentração de saturação.

Uma análise da Figura 1 facilita a compreensão entre as condições de solubilidade, supersaturação e cristalização.

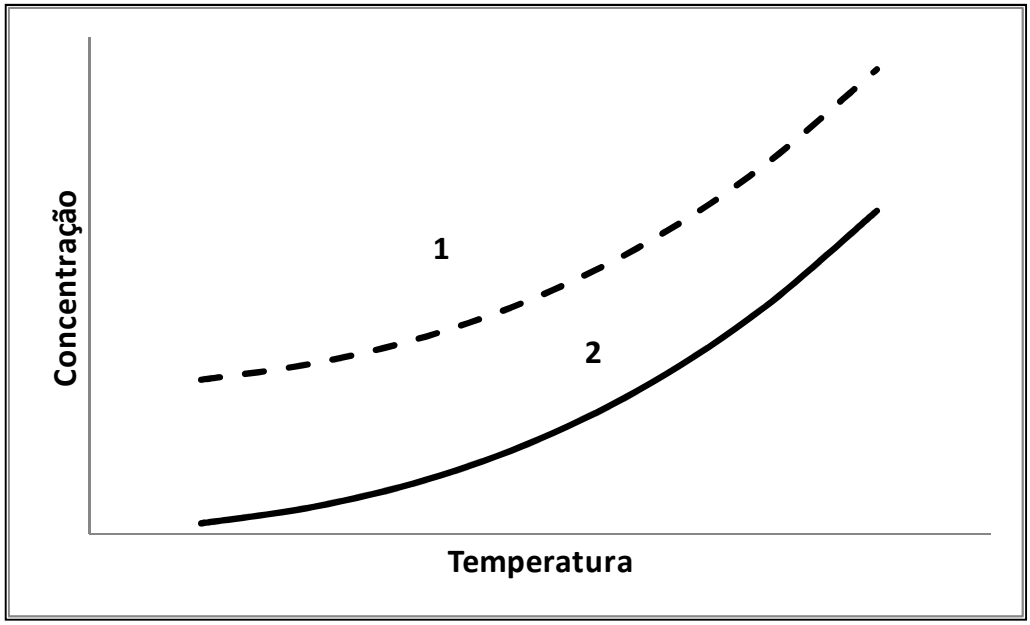

Figura 1. Regiões de supersaturação, adaptado de Costa e Giulietti (2010): ___, curva de solubilidade; - - -, limite da zona metaestável; 1, zona lábil; 2, zona metaestável

A primeira curva a ser destacada na Figura 1 deve ser a curva de linha cheia, que é a curva de solubilidade. Esta curva demarca a região onde uma solução está saturada com um determinado soluto. A concentração constante e aumentando a temperatura, a solução encontra-se insaturada (abaixo da concentração de equilíbrio) e com a redução da temperatura a solução encontra-se supersaturada (acima da concentração de equilíbrio). Entretanto, quando a solução está supersaturada, existem duas regiões distintas (Costa; Giulietti, 2010). A região 1 é a região onde ocorre nucleação espontânea. A região 2 é a zona metaestável, que é a região onde pode ocorrer supersaturação sem que ocorra nucleação espontânea (descontrolada), sendo nesta região onde a cristalização pode ser conduzida (Braatz *et al.*, 2007). A linha tracejada que separa a região 1 da região 2 pode ser entendida como o limite da zona metaestável.

Mais pontos relevantes sobre solubilidade e zona metaestável são abordados nos itens 2.2.1 e 2.2.2.

Uma vez gerada a supersaturação dentro da zona metaestável, dois mecanismos são responsáveis pelo processo de cristalização (Rodríguez-Hornedo *et al.*, 2007): a nucleação e o crescimento dos cristais.

A nucleação é a formação de corpos cristalinos a partir de uma solução supersaturada através de agregados do soluto (Costa; Giulietti, 2010). Quando ocorre este tipo de nucleação, livre da influência de sólidos (adicionados propositalmente ou não), a nucleação é dita nucleação primária homogênea. Entretanto, dentro da zona metaestável a supersaturação sozinha não é capaz de levar à cristalização do soluto, sendo necessária a existência em solução de um pequeno número de partículas estranhas que atuem como centros de cristalização. Este tipo de nucleação é chamada de nucleação primária . A forma mais comum de representar a nucleação primária (homogênea e heterogênea) pode ser expressa pela relação (Giulietti *et al.*, 2001):

$$J = K_n \Delta c^n \qquad \textbf{Equação 2}$$

Na Equação 2, J é a taxa de nucleação primária, K_n é a constante da taxa de nucleação primária, Δc é o grau de supersaturação e n é a ordem do processo de nucleação. Tanto K_n quanto n dependem de características do sistema de cristalização.

Existe ainda a nucleação secundária, que ocorre somente quando cristais do soluto já estão presentes no sistema(Costa; Giulietti, 2010).

Conforme os núcleos prosseguem sua formação, estes agregam moléculas do soluto, intensificando o fluxo de massa da fase líquida para a fase sólida, caracterizando o crescimento dos cristais. Se o tamanho de um cristal é caracterizado pela dimensão característica L, sua taxa de crescimento linear G pode ser definida por (Giulietti *et al.*, 2001):

$$G = \frac{dL}{dt} \qquad \textbf{Equação 3}$$

O processo de crescimento de cristais pode ser descrito por três passos (Nývlt; Hostomský; Giulietti, 2001): difusão da partícula do seio da solução à superfície do cristal; difusão superficial da partícula em direção ao ponto de incorporação; incorporação da partícula no cristal.

A incorporação da partícula no cristal pode também ser categorizada por três modelos:

- Crescimento em espiral: ocorre a baixas supersaturações, a uma taxa proporcional ao quadrado da supersasturação, em torno de defeitos do cristal;
- Crescimento polinuclear: está relacionado à supersaturação de forma complexa, formando uma "ilha" na superfície do cristal;
- Crescimento rugoso: quando não há sítios preferidos de crescimento, surgem vários pontos de crescimento, sendo proporcional à supersaturação.

A Figura 2 mostra representações esquemáticas dos três tipos de crescimento.

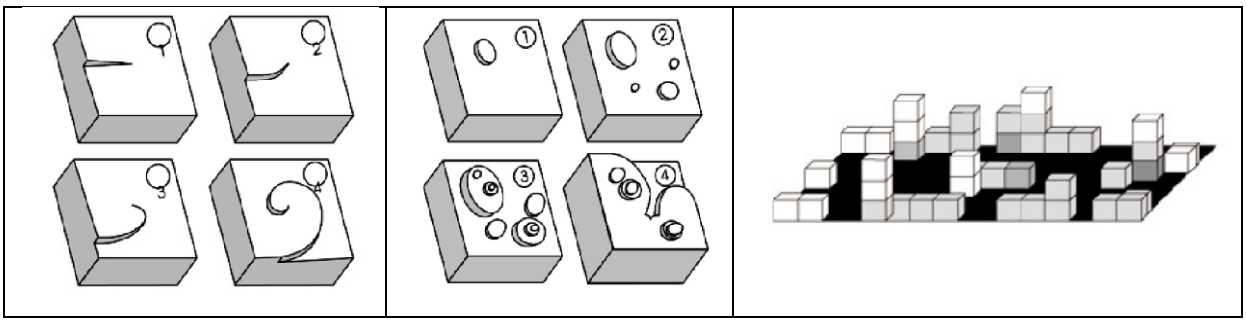

Figura 2. Crescimento em espiral (esquerda), polinuclear (centro) e rugoso (direita), adaptado de Giulietti e colaboradores (2001)

A partir da discussão sobre os processos que regem a cristalização, fica claro que para que um produto de cristalização atinja especificações desejadas, tanto a nucleação quanto o crescimento devem ser controlados. Caso sejam gerados muitos núcleos, por exemplo, o soluto restante na solução pode não ser suficiente para a produção de cristais de tamanhos maiores. Em outro exemplo, caso a etapa de crescimento não seja adequadamente controlada, pode haver nucleação secundária, dificultando o controle da distribuição de tamanhos de partículas, pois no mesmo produto poderão ser encontrados cristais maiores, originados da nucleação primária, e cristais menores, originados da nucleação secundária.

Para a realização da cristalização, existem diversas técnicas para que a supersaturação seja alcançada, além de diferentes modos de operação do processo e dos equipamentos envolvidos. A Tabela 1 mostra os principais métodos e modos de operação para cristalização.

Tabela 1. Principais métodos e modos de operação para cristalização – condensado a partir dos trabalhos de Mersmann (2001), Mullin (2001), Nývlt, Hostomský e Giulietti (2001) e Costa e Giulietti (2010)

Método de Cristalização	*Modo de Operação da Cristalização*
Resfriamento	
Adição de Antissolventes	Contínuo
Evaporação	
Resfriamento Adiabático	Semicontínuo
Precipitação	
Cristalização de materiais fundidos	Batelada
Sublimação	

Na Tabela 1 é possível ver que a precipitação está incluída como um método de cristalização. A precipitação figura na classificação utilizada por Mullin (2001) por compartilhar algumas aplicações industriais, como a produção de partículas com tamanho reduzido, e por também compartilhar com a cristalização três passos básicos: supersaturação normalmente alcançada através de reação química com produto pouco solúvel; nucleação das moléculas que deixam a fase líquida; e crescimento dos núcleos após sua formação. Entretanto, as diferenças da precipitação devem ser apontadas, sendo as principais o uso de altas supersaturações para a geração de muitos e pequenos núcleos, a irreversibilidade normalmente encontrada no processo e a alta velocidade de operação do processo, que leva a altas supersaturações. Existem ainda outras particularidades do processo de precipitação, mas não serão aqui discutidas por não estarem no escopo do trabalho.

Neste trabalho será utilizada a cristalização através de resfriamento, operando em modo de batelada.

Ao longo desta seção, foi possível perceber que duas informações tornam-se de conhecimento necessário para a realização da cristalização, em especial da cristalização por resfriamento: a solubilidade do soluto nos solventes e o limite da zona metaestável para a cristalização do soluto nestes mesmos solventes. Desta forma, torna-se necessário que alguns aspectos sejam abordados sobre estes tópicos.

2.2.1. Solubilidade

A solubilidade de um soluto em um determinado solvente é a máxima concentração deste soluto que pode ser dissolvida no solvente. Usualmente a solubilidade aumenta com a temperatura, apesar de existirem exceções (Costa; Giulietti, 2010).

Outro fator relevante para a solubilidade é a natureza do solvente. Várias forças atuam entre solvente e soluto em uma solução. Estas forças devem substituir de maneira similar as forças que atuam entre moléculas do próprio soluto, quando este encontra-se no estado sólido. Se a força predominante nas ligações entre moléculas do soluto são ligações de hidrogênio, um solvente que consiga estabelecer estas mesmas ligações com o soluto será capaz de dissolvê-lo (Atkins; Jones, 2008). Existem várias formas de descrever as principais forças de um solvente para caracterizá-lo como capaz de solubilizar um determinado soluto, ou mesmo de misturar-se a outro solvente. A abordagem escolhida foi a abordagem dos Parâmetros de Solubilidade de Hansen, discutida no item 2.7, página 29.

Para realização da cristalização, é necessário o conhecimento da solubilidade de um soluto em um solvente ao longo de uma faixa de temperatura.

Existem várias formas de determinar a solubilidade de um soluto em uma ou mais temperaturas. A solubilidade pode ser determinada através de métodos titrimétricos (Avdeef; Berger, 2001), medições espectrométricas após sedimentação de excesso de soluto (Baka; Takács-Novák, 2007), cromatografia líquida com detecção por espectrometria no ultravioleta (Bala *et al.*, 2006), cromatografia gasosa por método de *headspace* estático (Iliuta; Larachi, 2005), emprego de anti-solvente (Wubbolts; Bruinsma; Vanrosmalen, 2004) e métodos que utilizam dióxido de carbono supercrítico (Hosseini; Alizadeh; Khanchi, 2010).

Cada um dos métodos citados no parágrafo anterior pode ter aspectos positivos em aplicações específicas, mas todos compartilham algumas desvantagens: não permitem resultados em tempo real, apresentando em alguns casos longos períodos de espera; necessitam de amostragem, o que pode, além de perturbar um processo produtivo, levar a resultados que não refletem peculiaridades do processo; necessitam de equipamentos e estrutura de laboratório.

Ao longo deste trabalho será avaliada a utilização do método de ATR-FTIR como uma alternativa aos métodos citados nesta seção, através de uma abordagem de PAT. Detalhes deste método podem ser encontrados inicialmente no item 2.4, página 15.

2.2.2. Zona metaestável

Quando uma solução está no limite da solubilidade, diz-se que a solução está saturada (Florence; Attwood, 2006). Caso haja resfriamento, esta solução é levada ao estado em que a concentração do soluto é maior que a correspondente ao equilíbrio, e a solução é dita supersaturada. Mesmo assim não ocorre de imediato a formação espontânea de cristais, até que o resfriamento atinja uma temperatura ainda mais baixa. Esta temperatura denota o limite da zona metaestável (Nývlt; Hostomský; Giulietti, 2001).

Um núcleo estável pode surgir na solução somente a partir de um certo grau de supersaturação, a partir da qual minúsculos grupos de partículas (chamados *clusters*) surgem como agregados e acumulam moléculas até que atinjam um tamanho crítico. Em qualquer supersaturação, o respectivo tamanho crítico do núcleo pode ser determinado e é caracterizado pela igual probabilidade do núcleo crescer ou desintegra-se, sendo que a barreira energética à formação do núcleo depende em grande parte da presença de partículas sólidas catalisando a nucleação (Nývlt; Hostomský; Giulietti, 2001). A taxa com que e nucleação ocorre depende da temperatura do meio de cristalização, da tensão interfacial e do grau de supersaturação, sendo este último o fator de maior influência na taxa de nucleação. Desta forma, para controlar a geração de núcleos é fundamental ter o controle do grau de supersaturação e do mecanismo que gera a supersaturação (Mullin, 2001).

Apesar de sua importância, a zona metaestável não é facilmente determinável devido a vários fatores, como pureza física da solução, presença de impurezas solúveis, história térmica da solução, efeito da temperatura e ação mecânica na solução (Mersmann, 2001; Nývlt; Hostomský; Giulietti, 2001). Existem alguns métodos descritos na literatura para a determinação da largura da zona metaestável, como calorimetria por fluxo de calor, sensores de turbidez e análise de imagens (Cajaíba, 2009), utilização de medidas de condutividade e índice de refração (Genceli; Himawan; Witkamp, 2005) e sensor de cristal de quartzo (Genceli; Himawan; Witkamp, 2005). Tais métodos, apesar de apresentarem

capacidade de relatar resultados em tempo real, limitam-se a identificar o ponto em que os núcleos são detectados.

Ao longo deste trabalho será avaliada a utilização do método FBRM como uma alternativa aos métodos citados nesta seção, através de uma abordagem de PAT. Detalhes deste método podem ser encontrados inicialmente no item 2.5, página 22.

2.3. Tecnologia de Análise em Processo

A idéia de análise em processo permeia naturalmente a atividade industrial, na forma de avaliações durante a fabricação. Entretanto, o termo "Tecnologia de Análise em Processo (*Process Analytical Technology – PAT*)" tomou um escopo organizado e bem definido após a publicação do guia para PAT pela agência norte-americana *Food and Drug Administration – F.D.A.* (United States, 2004). O guia é aplicável a indústrias que tratam do bem estar humano de maneira geral e de medicina veterinária, mas há um foco maior na atividade industrial farmacêutica. Isto porque, de acordo com o guia, apesar de haver grande desenvolvimento tecnológico incubado dentro das indústrias farmacêuticas, estas não finalizam ou implementam os frutos deste desenvolvimento alegando dificuldades regulatórias. Ou seja, que a tecnologia passe à frente da legislação e haja punição pela utilização de tecnologias não previstas. Por conseqüência, outra função do guia é dar abertura direcionada em relação ao desenvolvimento e aplicação de novas tecnologias, principalmente na indústria farmacêutica.

Nos parágrafos a seguir serão apontados alguns pontos principais do guia, com foco nas atividades desenvolvidas neste trabalho.

Tecnologia de análise em processo é definida pelo FDA como:

> Um sistema para planejamento, análise e controle de fabricação através de medições oportunas (por exemplo, durante o processo) de atributos de desempenho e de qualidade críticos para matérias-primas, materiais em processo e de processos com o objetivo de garantir a qualidade do produto final (United States, 2004).

A definição ampla do termo tem por objetivo englobar várias atividades que devem ser administradas de maneira integrada, como análises de risco, métodos químicos, físicos, microbiológicos e matemáticos. O gerenciamento destas atividades deve sempre visar o objetivo de planejar e desenvolver processos que possam consistentemente atingir níveis predeterminados de qualidade a término de um processo, o que está em perfeita harmonia com as Boas Práticas de Fabricação aplicada em vários países, como o Brasil (Brasil, 2010a).

O guia aponta que vários ganhos de qualidade podem ser atingidos com a abordagem de PAT, com destaque para redução de ciclos de processo, prevenção de desperdícios devido ao monitoramento em tempo real, liberação de produto final praticamente em tempo real, aumento de automação gerando maior segurança e diminuindo erros humanos, manutenção de processos contínuos para diminuição de variabilidade, etc. Tais ganhos de qualidade, associados a ganhos financeiros, têm sido considerados como vitais para, por exemplo, manutenção da viabilidade da produção farmacêutica na Austrália (Swarbrick, 2007).

Para que os objetivos e os ganhos de qualidade possam ser alcançados, o documento prevê quatro tipos de ferramentas para PAT:

- Aquisição de dados e ferramentas para análise multivariada;
- Utilização de química analítica de processo e de analisadores de processo modernos;
- Ferramentas para monitoramento e controle de ponto final de processos;
- Melhoria contínua e ferramentas para gerenciamento de conhecimento.

Os trabalhos de Blanco com diferentes colaboradores (Blanco; Alcala, 2006; Blanco; Cueva-Mestanza; Peguero, 2010), de Leuenberger e Lanz (2005), de Moes e colaboradores (2008) e de Tewari, Dixit e Malik (2010) são alguns exemplos da abordagem de PAT para processos farmacêuticos.

Exemplos da utilização de algumas das ferramentas para PAT aplicadas ao processo de cristalização podem ser encontrados em um dos trabalhos publicados por membros do próprio FDA (Yu *et al.*, 2004).

Dentre as ferramentas apontadas anteriormente, este trabalho focou na utilização de analisadores de processo modernos e na utilização de ferramentas para o monitoramento de processos, com potencial para determinação de término de processo mediante a comparação com especificações previamente definidas. Para tal, foram escolhidas ferramentas analíticas que utilizam técnicas de espectrometria no infravermelho por transformada de Fourier associada a reflexão total atenuada (*Fourier Transform Infrared – Attenuated Total Reflectance – ATR-FTIR*) e medição por reflexão de feixe focalizado (*Focused Beam Reflectance Measurement – FBRM*).

2.4. Espectrometria por Radiação Infravermelha

A espectrometria por radiação infravermelha utiliza-se do fato de moléculas com ligações covalentes absorverem radiação eletromagnética na chamada "região vibracional" do espectro infravemelho, uma região que inclui comprimentos de onda λ entre 2,5 e 25 µm (Pavia *et al.*, 2010). Figura 3 mostra a região do espectro eletromagnético onde está situada a região vibracional do infravermelho.

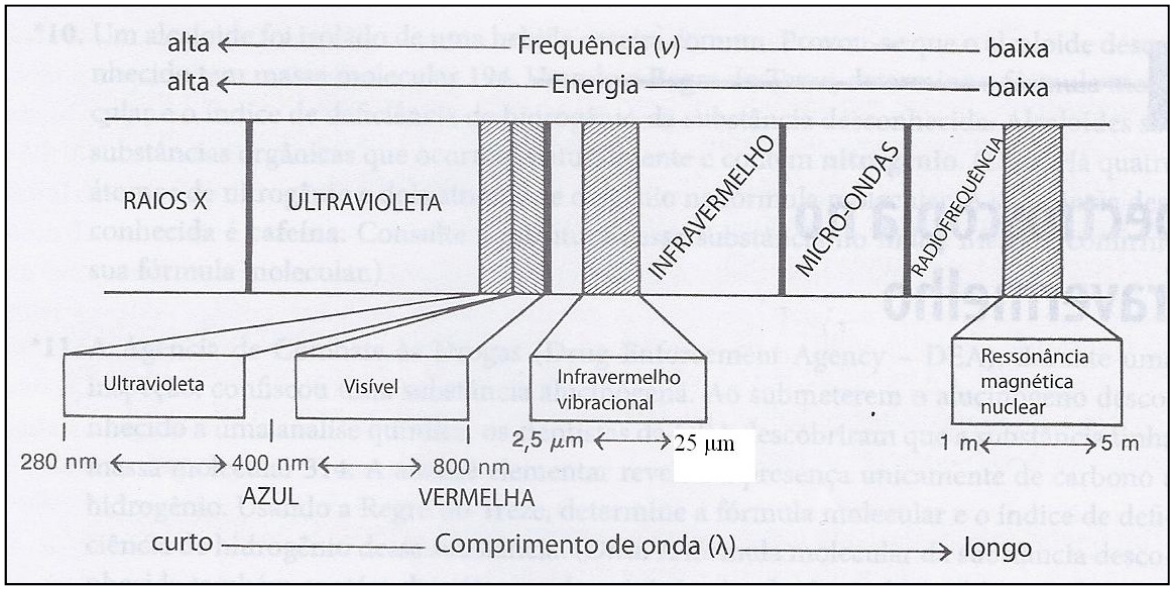

Figura 3. Localização da região vibracional do infravermelho, adaptado de Pavia (2010)

Na Figura 3, é possível notar que o comprimento de onda λ é inversamente proporcional à freqüência v. Esta relação pode ser expressa pela equação:

$$\nu = \frac{c}{\lambda}$$ **Equação 4**

Na Equação 4, c é a velocidade da luz. Ainda em relação à Figura 3, nota-se que a energia é diretamente proporcional à freqüência, podendo ser expressa pela Equação 5:

$$E = h\nu$$ **Equação 5**

Na Equação 5, h é a constante de Planck. Ainda observando a Figura 3 torna-se possível compreender que a radiação infravermelha tem baixa energia dentro do espectro eletromagnético, entretanto esta energia é suficiente para informações sobre estruturas moleculares (Silverstein; Webster, 2000).

Usualmente, as relações mostradas na Equação 4 e na Equação 5 podem ser combinadas na forma de:

$$E = \frac{hc}{\lambda}$$ **Equação 6**

Apesar da equação utilizar o comprimento de onda, é usual a utilização do número de ondas ao invés da freqüência. O número de ondas nada mais é do que o inverso da freqüência, sendo expresso em centímetro recíproco (cm^{-1}).

Assim como ocorre em outros processos de absorção, a absorção no infravermelho é um processo quantizado, de tal forma que uma molécula absorve apenas determinadas freqüências. No infravermelho, estas energias estão relacionadas principalmente a deformações angulares (menor energia) e deformações axiais (maior energia) de ligações covalentes. Para que tais deformações nas ligações proporcionem absorção no

infravermelho, é necessário haver uma variação na magnitude do momento dipolar elétrico da molécula, sendo que o campo elétrico que interage com a radiação eletromagnética é gerado pela variação deste dipolo (Pavia *et al.*, 2010). A Figura 4 mostra as principais deformações capazes de gerar absorções no infravermelho.

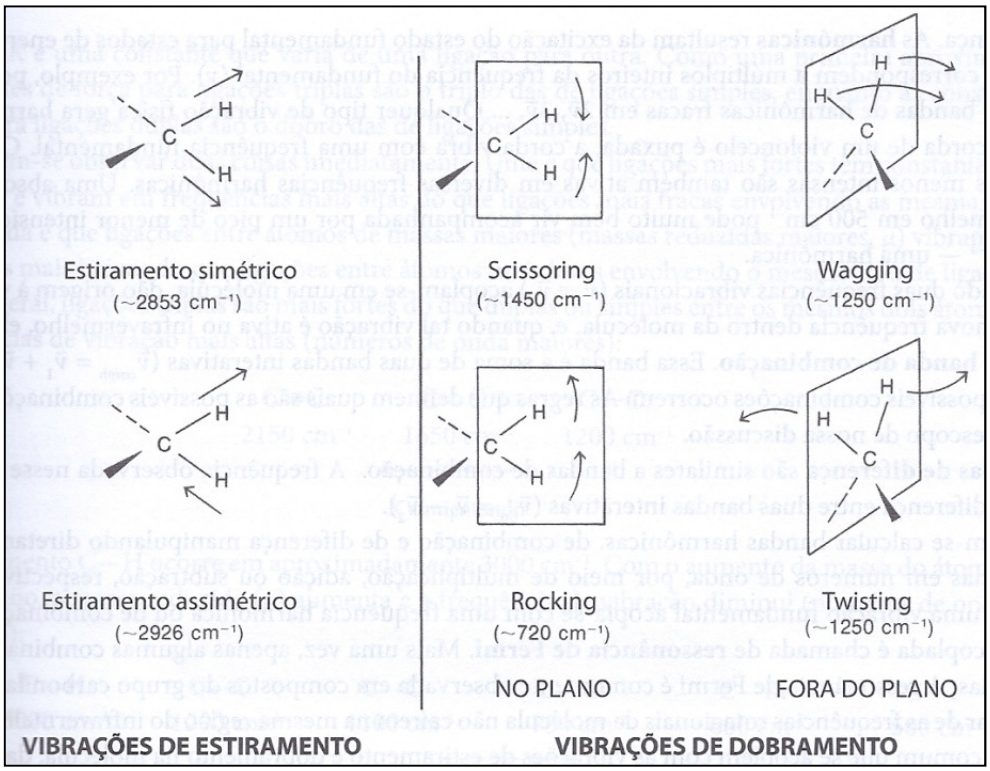

Figura 4. Principais deformações moleculares causadoras de absorção no infravermelho (Pavia *et al.*, 2010)

Além das deformações, existem outras características gerais das ligações que influenciam na absorção do infravermelho, como descrito a seguir. Considerando uma ligação entre um átomo de carbono e um átomo de hidrogênio, esta ligação vibra de maneira mais intensa do que a ligação entre um átomo de carbono e um átomo de maior massa. Logo, o número de ondas diminui. Comparando-se ligações simples, duplas e triplas, quanto mais forte a ligação, maior será a freqüência de vibração, levando a números de onda maiores. Sendo assim, uma ligação tripla tem maior número de ondas do que as ligações duplas e simples. A hibridização também é capaz de influenciar a absorção, sendo que para moléculas orgânicas, quanto maior o caráter *s* puro da ligação, mais fraca ela será e menor será a sua freqüência. Finalizando, a ressonância também é capaz de influenciar a absorção no infravermelho por alterar o caráter das ligações envolvidas (Pavia *et al.*, 2010).

As características que levam à absorção no infravermelho citadas no parágrafo anterior podem ser entendidas como características que atuam em um oscilador harmônico, onde a quantidade total de energia é determinada por uma constante de força *K* do elástico, e pelas massas (m1 e m2) dos dois átomos unidos, sendo que a freqüência natural de uma ligação pode ser dada pela seguinte equação (Pavia *et al.*, 2010):

$$frequência = \frac{1}{2\pi c}\sqrt{\frac{K}{\mu}}$$ **Equação 7**

A espectrometria por radiação infravermelha, como os demais métodos espectrométricos, permite o uso quantitativo através da Lei de Beer-Lambert-Bourger, ou simplesmente Lei de Beer (Robinson; Frame; Frame II, 2005):

$$A = \varepsilon bc$$ **Equação 8**

Nesta relação, A é a absorvância em determinado comprimento de onda, ε é a absortividade molar da substância em questão, b é o caminho ótico através da amostra e c é a concentração em mol/litro.

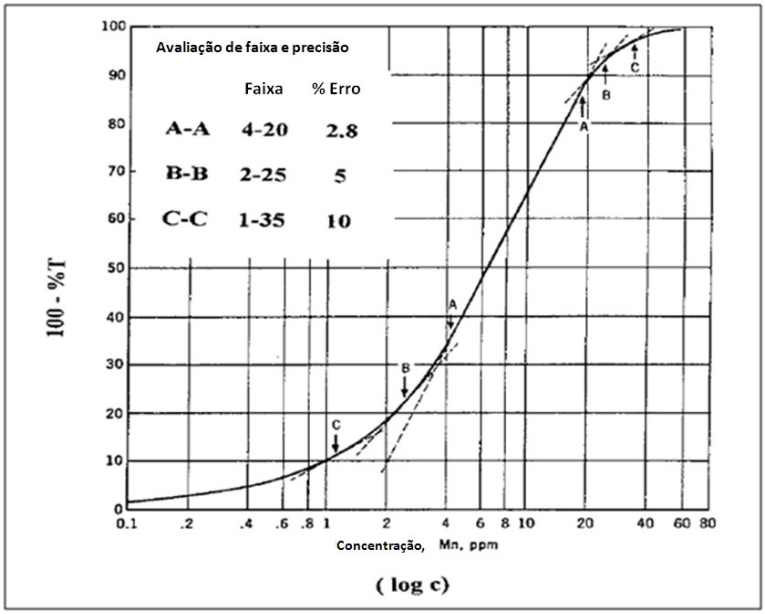

Figura 5. Curva de Ringbom para solução de Manganês, adaptado de Robinson, Frame e Frame II (2005)

Quando concentrações altas são investigadas por espectrometria, pode ocorrer desvio da Lei de Beer, tomando a forma de uma curva em “s”, a curva de Ringbom, comumente utilizada para avaliação da faixa linear para análise espectrométrica (Robinson; Frame; Frame II, 2005). Um exemplo de curva de Ringbom pode se visto na Figura 5.

Atualmente, espectrogramas por infravermelhos são obtidos através de espectrômetros que utilizam Transformada de Fourier, sendo baseados no interferômetro de Michelson (Robinson; Frame; Frame II, 2005). A Figura 6 mostra uma representação esquemática deste interferômetro, e a Figura 7 mostra o desenho simplificado da implementação do interferômetro em um equipamento comercial.

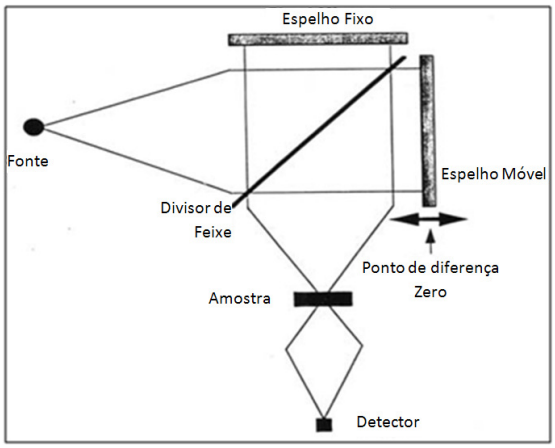

Figura 6. Representação esquemática do interferômetro de Michelson, adaptado de Robinson, Frame e Frame II (2005)

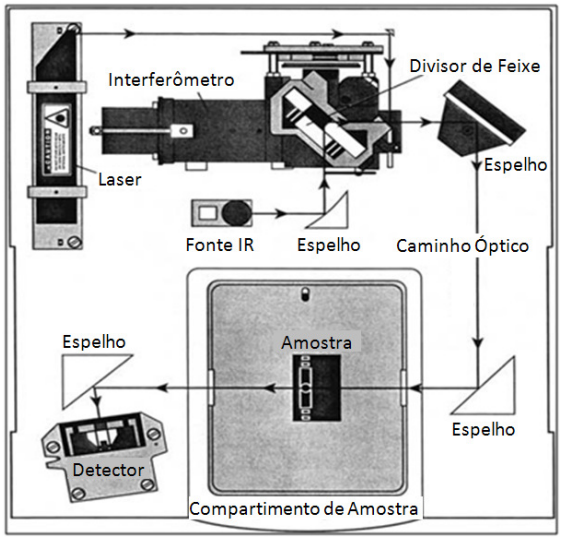

Figura 7. Exemplo de equipamento para FTIR, adaptado de Robinson, Frame e Frame II (2005)

Neste tipo de equipamento, o feixe originado na fonte é dividido em dois feixes por um divisor de feixes , sendo que um dos feixes é dirigido para um espelho fixo e o outro é dirigido para um espelho móvel. Após a reflexão, os dois feixes voltam a se encontrar e sofrem interferência devido à variação do percurso causada pelo espelho móvel. A diferença entre os dois caminhos percorridos por cada um dos feixes é chamada de atraso. O interferograma é a representação gráfica da intensidade da radição em função do atraso. Ou seja, o interferograma mostra o espectro no domínio temporal. Entretanto, é mais conveniente que o espectro seja representado no domínio da frequência (frequência versus intensidade), o que é possível através da operação matemática conhecida como Transformada de Fourier (Pavia *et al.*, 2010).

Este tipo de equipamento apresenta várias vantagens em relação a equipamentos anteriormente utilizados, os espectrômetros dispersivos. Estas vantagens são (Silverstein; Webster, 2000):

- Não existe monocromador, toda a radiação atravessa a amostra ao mesmo tempo, o que reduz drasticamente o tempo de análise;
- A resolução usualmente é muito alta;
- Como os dados sofrem conversão analógico-digital, podem ser facilmente manipulados;
- Várias varreduras são combinadas em uma “média de espectros”, gerando excelentes resultados mesmo para amostras pequenas;
- Equipamentos modernos controlados por *software* podem realizar subtrações de espectros previamente adquiridos como, por exemplo, subtração de solventes em misturas.

Existem alguns métodos para a manipulação de amostras para aquisição de espectro infravermelho.

Um método que pode ser destacado pela sua praticidade é a técnica de Reflexão Total Atenuada (*Attenuated Total Reflectance – ATR*). Nesta técnica, a amostra é colocada em contato com um elemento de reflexão interna de alto índice de refração. A radiação atravessa o elemento de reflexão, sendo refletida quando encontra um material de menor índice de refração. A quantidade de radiação refletida depende do ângulo de incidência na

interface, sendo que quando este ângulo é maior do que um ângulo crítico (dependente da razão entre os dois índices de refração), a refração total é obtida (Robinson; Frame; Frame II, 2005). Porém, a radiação penetra por uma pequena distância no material de menor índice de refração, sendo esta radiação chamada de radiação evanescente (*evanescent wave*). Desta forma, se uma amostra for capaz de absorver radiação no infravermelho, o feixe é atenuado nas freqüências absorvidas pela amostra (Robinson; Frame; Frame II, 2005). A Figura 8 mostra uma representação esquemática de ATR. Já a Figura 9 mostra um exemplo de implementação de ATR para superfícies ou sondas analíticas, com montagem em aço 316 ou liga Hastelloy, janela de diamante e elemento focalizador em selenito de zinco (Perkin Elmer, 2011a).

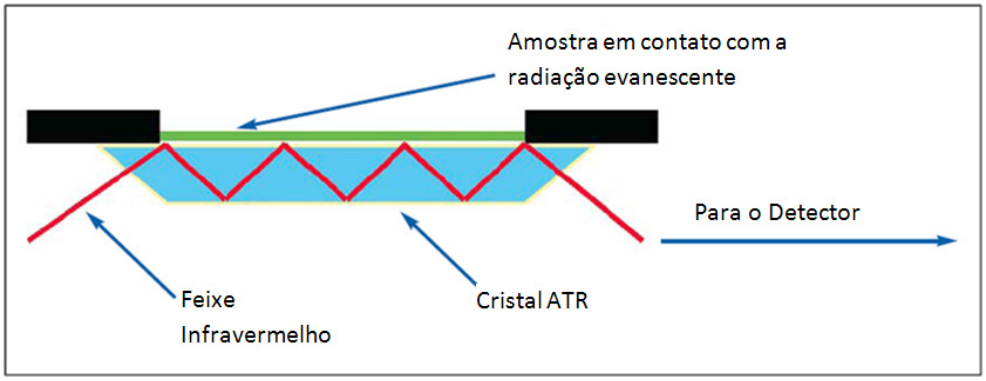

Figura 8. ATR – Representação esquemática, adaptado de Perkin Elmer (2011b)

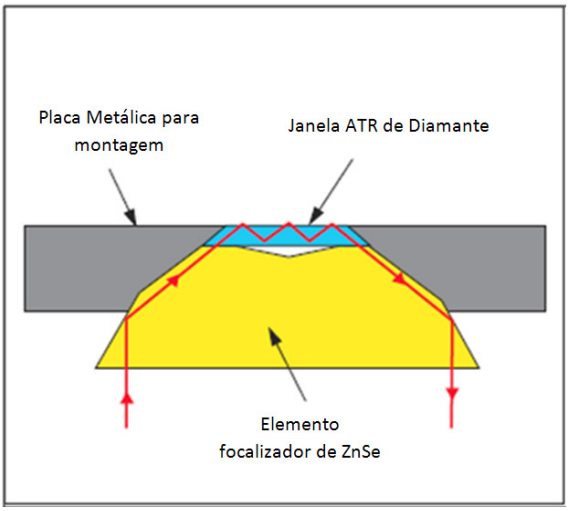

Figura 9. Implementação de ATR para superfícies ou sondas, adaptado de Perkin Elmer (2011a)

O tipo de implementação acima permite uma vasta aplicação da técnica ATR-FTIR, inclusive pela inserção de sondas para monitoramento de processos, desde reações orgânicas até a produção de chocolates (Robinson; Frame; Frame II, 2005), o que suporta seu uso como uma ferramenta para PAT.

2.5. Medição por Reflexão de Feixe Focalizado

A Medição por Reflexão de Feixe Focalizado (*Focused Beam Reflectance Measurement – FBRM*) é uma técnica utilizada para análise em tempo real e caracterização do tamanho de partículas.

Apesar do seu uso para caracterização de partículas, FBRM não mede diretamente o tamanho de uma partícula, mas os tamanhos de cordas detectados por um feixe laser, sendo estas medidas relacionadas ao tamanho da partícula e à sua forma (Braatz *et al.*, 2007). A Figura 10 mostra a representação esquemática da medição de uma corda.

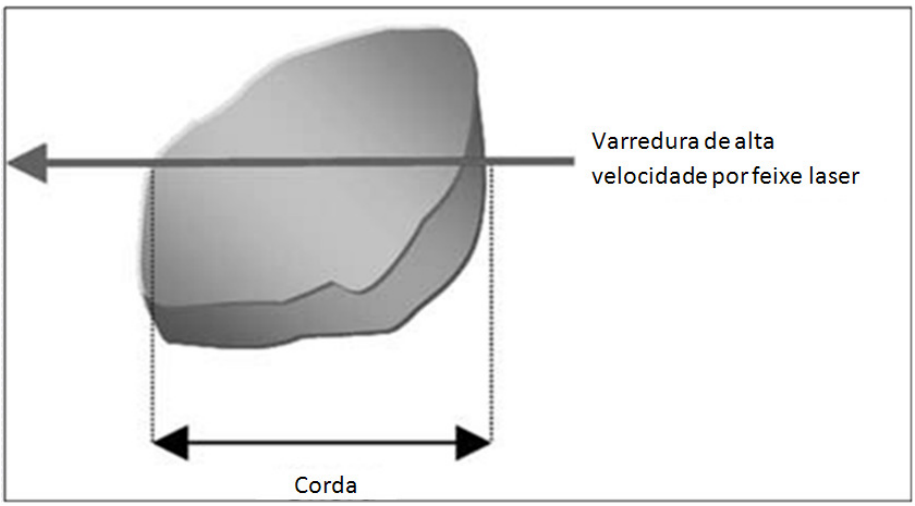

Figura 10. Representação esquemática de uma corda, adaptado de Braatz *et al.* (2007)

O'Grady e colaboradores (2007) realizaram uma descrição detalhada do sistema, sendo que os principais aspectos serão abordados neste parágrafo. Um sistema FBRM utiliza um feixe *laser* monocromático que é direcionado para um conjunto ótico com um eixo móvel. Este conjunto ótico consiste de uma lente montada excentricamente e gira em um

movimento circular a altas velocidades. Conforme o feixe *laser* atravessa as lentes, este é focado em um ponto de diâmetro na janela da sonda do equipamento. O movimento circular traceja o ponto laser sobre a circunferência de um círculo. Quando o feixe entra em contato com uma partícula, há reflexão de luz em todas as direções, sendo que uma parte da luz é refletida de volta na direção da sonda, onde é captada por um detector. Este detector mede o período de tempo pelo qual a luz foi refletida. Tal período de tempo é utilizado para medição da corda, uma vez que é conhecida a velocidade da rotação do conjunto ótico.

A Figura 11 mostra uma representação esquemática de uma sonda para FBRM, mostrando em detalhe o movimento circular do feixe laser.

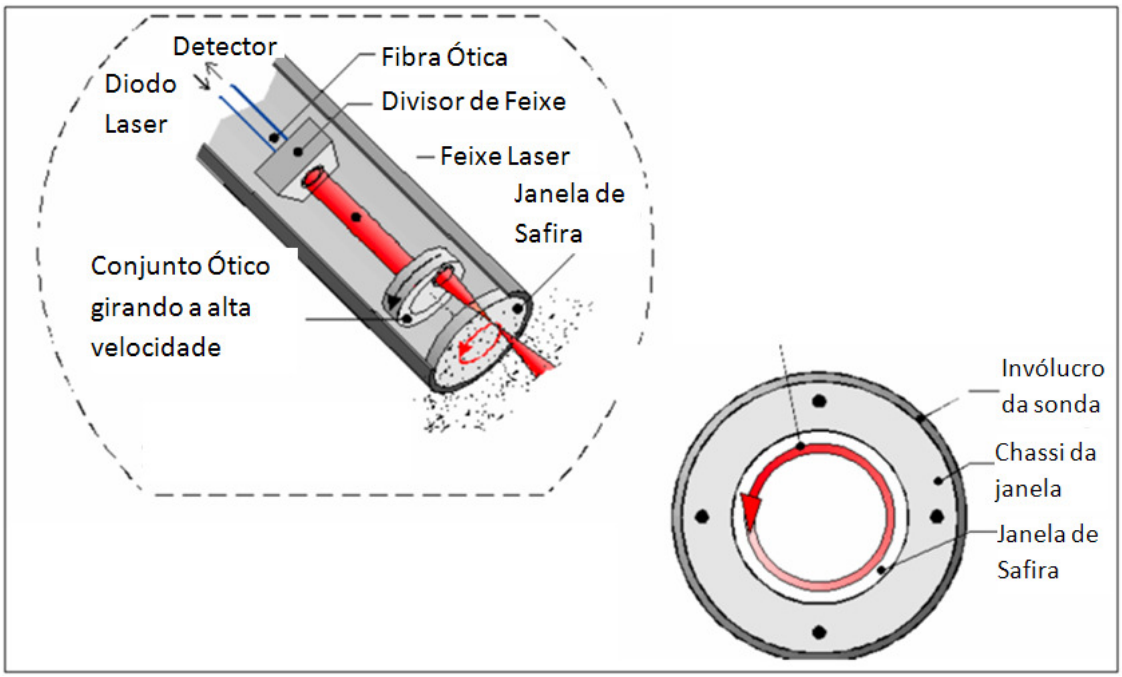

Figura 11. Representação esquemática de uma sonda para FBRM, adaptado de Mettler Toledo (2006)

A Figura 12, através do gráfico da intensidade da reflexão (I_R) em função do tempo (t) mostra como a medição de uma corda de fato ocorre.

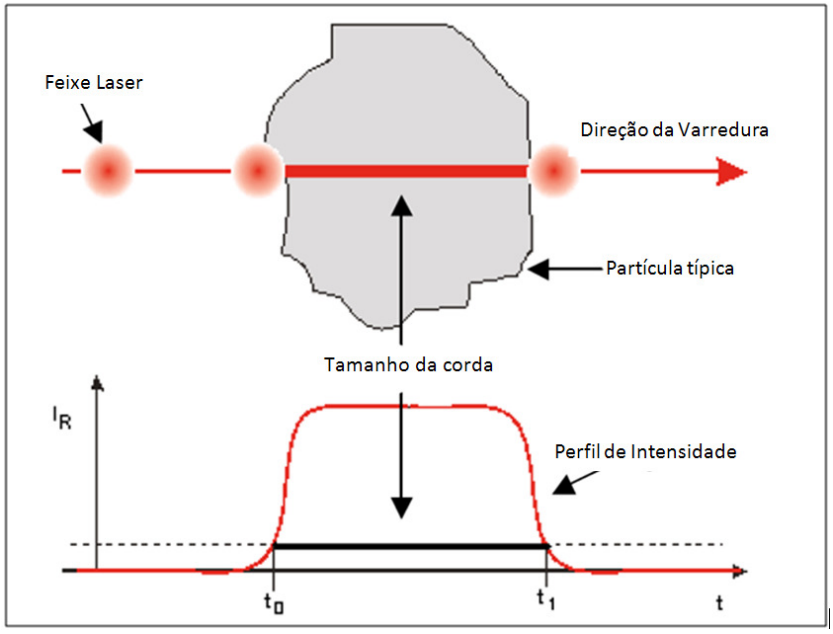

Figura 12. Representação da medição de uma corda, adaptado de Mettler Toledo (2006)

Quando o *laser* não encontra partículas em seu caminho, não há reflexão retornando ao detector e este não registra intensidade de reflexão. Quando o *laser* encontra em seu caminho uma partícula, há registro de intensidade de reflexão, que continua até que a partícula não esteja mais no caminho e novamente não seja registrada reflexão. O tempo durante o qual houve reflexão do *laser* é utilizado para o cálculo do tamanho da corda medida. Este cálculo é realizado pela multiplicação do tempo em que houve registro de reflexão pela velocidade de rotação do laser.

Utilizando FBRM é possível monitorar em tempo real a evolução de contagens de cordas em categorias definidas por faixas de tamanho, bem como a evolução da distribuição do tamanho de cordas, que pode ser utilizada como uma impressão digital para uma determinada etapa de um processo de cristalização, por exemplo. A Figura 13 mostra um exemplo de monitoramento de contagem de cordas e a distribuição de cordas em determinado momento durante cristalização e dissolução de ibuprofeno em acetato de etila.

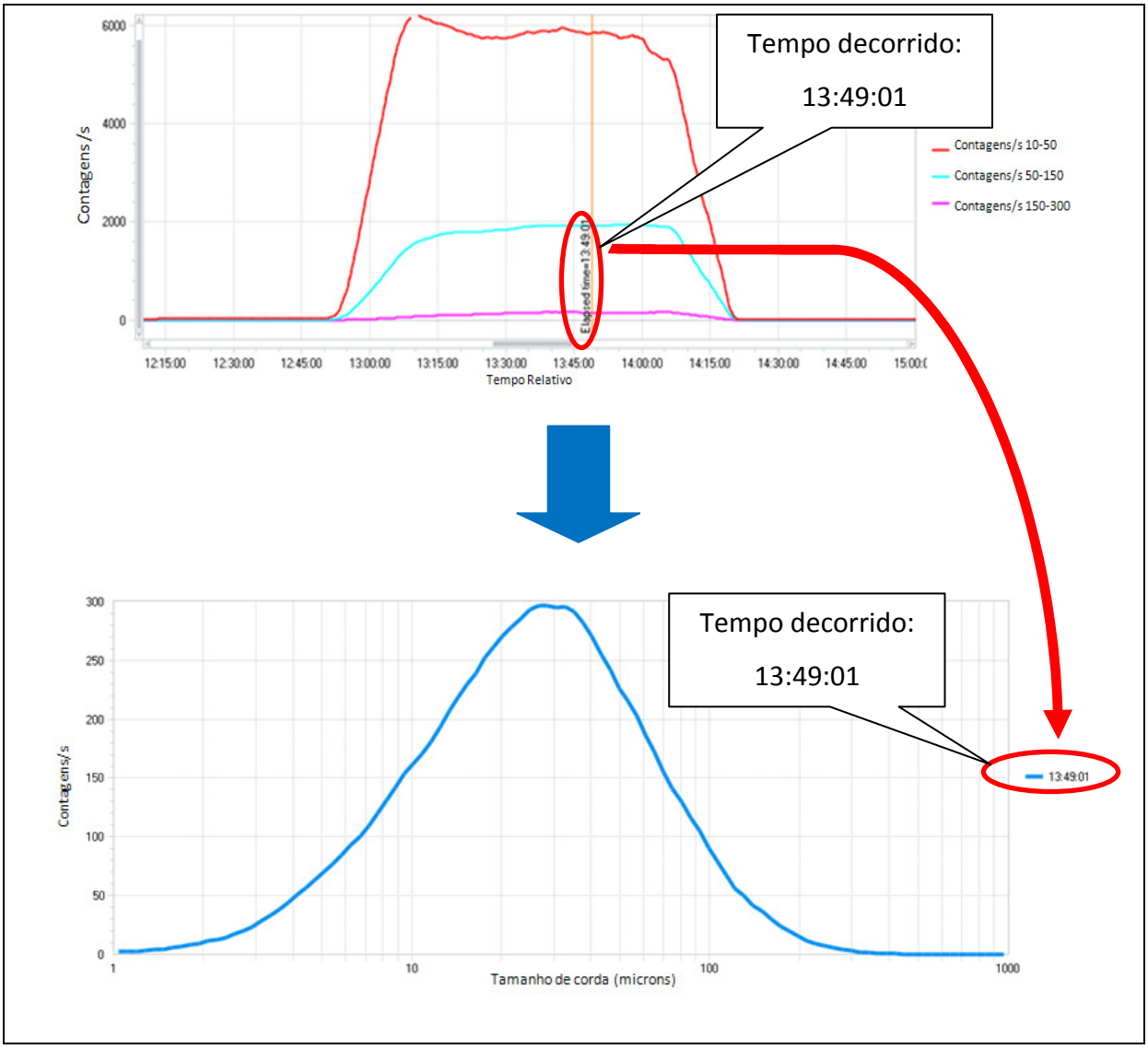

Figura 13. Exemplo de monitoramento de contagem e distribuição de cordas

Como mencionado no início desta seção, FBRM não avalia distribuição de tamanho de partículas, mas distribuição de tamanho de cordas. Através do conhecimento prévio da distribuição de tamanho de partículas esperada, pode ser obtida uma estimativa da distribuição de tamanho de cordas, mas a operação inversa não é trivial (Worlitschek, 2003). Vários trabalhos têm proposto formas de alcançar o conhecimento da distribuição de partículas através da distribuição de cordas, tanto para partículas regulares de geometria bem definida quanto para partículas de formas irregulares (Li; Wilkinson, 2005; Li; Wilkinson; Patchigolla, 2005; Pons; Milferstedt; Morgenroth, 2006; Yu; Erickson, 2008). Mas até o momento não há uma forma generalizada de realizar esta operação, o que limita o uso do FBRM como ferramenta única para a determinação de distribuições de tamanho de

partículas. Porém, quando já há informações sobre a distribuição de partículas ou se deseja monitorar um processo até que este atinja uma determinada característica, como a obtenção de uma impressão digital de distribuição de cordas, FBRM pode ser utilizada como uma ferramenta de PAT por cumprir estes objetivos em tempo real.

2.6. Ibuprofeno

O ibuprofeno é um fármaco da classe dos antiinflamatórios não esteroidais (AINE) bem conhecido e amplamente utilizado (Korolkovas, 1988). Foi o primeiro fármaco antiinflamatório derivado do ácido propiônico aprovado para uso geral sendo, por este motivo, a mais estudada e bem documentada quanto a propriedades farmacológicas (Gilman, 2005). O ibuprofeno, como outras drogas da sua classe, atua por inibição das enzimas ciclooxigenases (COX), responsáveis pela ativação das respostas inflamatórias, o que gera as ações antiinflamatória, analgésica e antipirética (Gilman, 2005). Entretanto, sua ação mais efetiva dá-se como analgésico (Korolkovas, 1998). Medicamentos com este princípio ativo são encontrados principalmente para uso oral, na forma de sólidos (comprimidos) e líquidos (suspensões).

No Brasil, medicamentos a base de ibuprofeno são de venda livre, não sendo necessária prescrição médica para aquisição, uma vez que o fármaco está fora da lista de medicamentos controlados no país (Brasil, 1988).

Na família de fármacos derivados do ácido propiônico existem outros fármacos que foram desenvolvidas posteriormente com o objetivo de melhorar a ação farmacológica do ibuprofeno, como naproxeno e cetoprofeno (Gilman, 2005). Porém, novas formas farmacêuticas de liberação e novas associações utilizando ibuprofeno têm sido desenvolvidas, principalmente por ser um fármaco bem estudado e com efeitos bem conhecidos (Schiermeier; Schmidt, 2002; Abbaspour; Sadeghi; Garekani, 2008; Fini *et al.*, 2008; Shiyani; Gattani; Surana, 2008; Mehlisch *et al.*, 2010; Tanner *et al.*, 2010).

Fisicamente, o ibuprofeno é produzido como um pó branco ou quase branco ou na forma de cristais incolores, sendo praticamente insolúvel em água, solúvel em acetona, metanol, cloreto de metileno e em soluções diluídas de hidróxidos e carbonatos (European

Pharmacopea, 2009). Também pode ser considerado termicamente estável até cerca de 75˚C, o que normalmente atende as condições de uso farmacêutico (Tița *et al.*, 2010).

Quimicamente, o ibuprofeno é ácido (RS)-2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanóico, normalmente encontrado na forma de mistura racêmica, apesar da forma *S* apresentar maior ação farmacológica do que a mistura racêmica (Stock *et al.*, 1991; Klein *et al.*, 1992; Evans, 2001). Uma versão esquemática da estrutura plana do ibuprofeno e uma versão tridimensional (construída com o software ACD/ChemSketch versão 11.0) podem ser vistas na Figura 14, onde é possível visualizar a assimetria do carbono 2.

Devido à natureza de sua estrutura, o ibuprofeno apresenta absorção no espectro infravermelho, fornecendo vários picos de absorção, conforme mostrado na Figura 15.

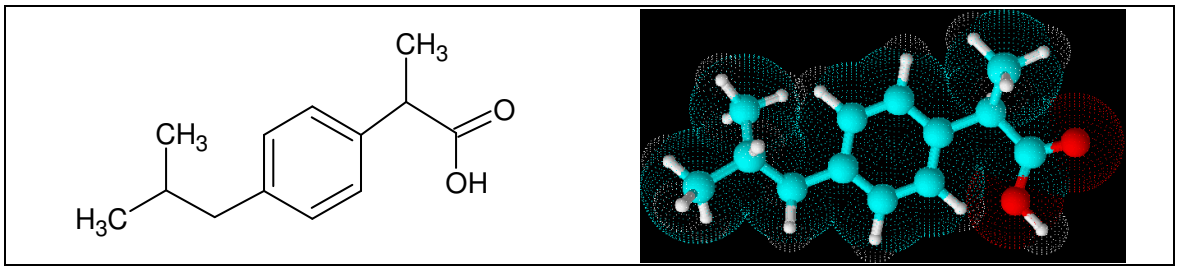

Figura 14. Estrutura do Ibuprofeno (Merck Research Laboratories, 1996)

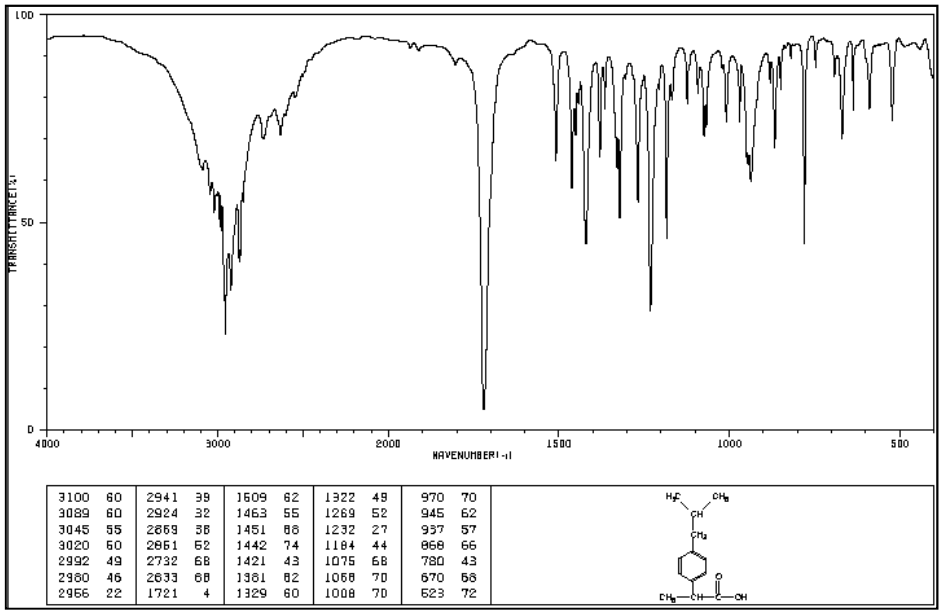

Figura 15. Espectro infravermelho do ibuprofeno (Japão, 2011)

A princípio, a baixa solubilidade do ibuprofeno poderia ser um fator limitante para uso como medicamento administrado através da via oral, pois não seria absorvido ao longo do trato gastrointestinal. Entretanto, após sua solubilização o fármaco é rapidamente absorvido pelo organismo. Quando administrado via oral, o fármaco sofre dissolução devido às mudanças no pH fisiológico ao longo do trato gastrointestinal. Logo, o ibuprofeno está classificado com um fármaco BCS (*Biopharmaceutics Classification System* – Sistema de Classificação Biofarmacêutica) classe II, categoria que enquadra drogas pouco solúveis, mas de alta permeação (Potthast *et al.*, 2005).

Quando fármacos serão formulados para administração via oral, a primeira escolha para a forma farmacêutica usualmente é forma de comprimidos, devido às vantagens desta forma em relação às demais (Ansel; Popovich; Allen, 2000; Lachman; Lieberman; Kaning, 2001).

Uma vez entendido que a solubilização do ibuprofeno é o fator limitante para sua absorção no organismo e que sua formulação usualmente assume a forma de comprimidos ou suspensões, o estado sólido do ibuprofeno mostra-se relevante para o uso farmacêutico. Vários trabalhos relacionam a importância do estado sólido de fármacos com características de processabilidade e com propriedades farmacêuticas, tanto de forma geral, como especificamente em relação ao ibuprofeno.

O trabalho de Cano *et al.* (2001) mostrou que o ibuprofeno apresenta diferentes características, dependendo do solvente onde é cristalizado. Nesse trabalho o ibuprofeno mostrou hábito cristalino isométrico quando cristalizado em etanol e alongado quando cristalizado em acetato de etila.

Garekani *et al.* (2001) relatam que mudanças nas condições de cristalização geram diferentes hábitos cristalinos para o ibuprofeno, sendo que tais diferenças nos hábitos cristalinos levam a diferentes propriedades durante a compressão. Neste trabalho foi evidenciado que cristais com hábito isométrico facilitam a compressão.

Di Martino *et al.* (2002) também relatam diferenças de propriedades durante o processo de compressão do ibuprofeno devido a alguns fatores, entre eles o hábito cristalino e tamanho de partículas.

No trabalho de Rasenack e Müller (2002b), os autores foram capazes de obter ibuprofeno com características melhoradas tanto para o processo de compressão quanto para a dissolução do fármaco manipulando hábito cristalino e distribuição do tamanho de partículas através do controle do processo de cristalização.

Todos estes trabalhos mostram que características de cristalização devem ser controladas para fármacos, em especial para aqueles pouco solúveis como o ibuprofeno, de forma que seja facilitado o processamento farmacotécnico e que as características de solubilidade sejam aprimoradas.

O ibuprofeno, como visto ao longo desta seção, é um fármaco relevante, com efeitos bem estudados, com relativa estabilidade térmica e cujo estado sólido ao final de seu processamento como matéria-prima é de grande importância. Tais características qualificaram-no como fármaco de escolha para a realização deste trabalho.

2.7. Parâmetros de Solubilidade de Hansen

Parâmetros que permitam a avaliação de miscibilidade entre solventes são alvo de estudo há várias décadas, para vários usos, desde a produção de polímeros e de revestimentos até usos para elaboração de sistemas de solventes para cromatografia (Hansen, 2000; 2004). Os pioneiros neste tipo de estudos foram Hildebrand e seus colaboradores em 1950 sendo seguidos após alguns anos por Barton e seus colaboradores (Barton, 1985). Como evolução destes trabalhos, a partir de 1967, surgiram trabalhos relatando o desenvolvimento e uso dos parâmetros de solubilidade de Hansen, ou HSP (Hansen Solubility Parameters) (Hansen, 2000).

Os parâmetros de solubilidade avaliam a força coesiva de solventes, algumas vezes expressa na forma da energia de vaporização de um líquido, sendo esta a base para HSP. Hansen afirma que a energia total de vaporização de um líquido é composta de alguns fatores contribuintes, sendo eles a força de dispersão atômica, forças de dipolo-dipolo moleculares permanentes (polaridade) e forças moleculares de ligações de hidrogênio, sendo que a equação básica que rege HSP é:

$$E = E_D + E_P + E_H$$ **Equação 9**

Nesta equação, E é a energia coesiva total, E_D é a energia de dispersão, E_P é a energia da polaridade e E_H é a energia das ligações de hidrogênio. A unidade utilizada é $MPa^{1/2}$ ($megapascal^{1/2}$).

A energia de dispersão trata de energias de interação atômica, ou seja, da atração que pode existir entre átomos. Um exemplo deste tipo de energia é a energia coesiva que existe entre moléculas de hidrocarbonetos saturados.

A energia de polaridade para HSP não se trata da polaridade relativa e amplamente usada em literatura, que associam polaridade a solubilidade em água. Diferentemente, trata-se de propriedades moleculares bem definidas e calculadas, sendo que nem sempre um solvente com o valor mais elevado para o parâmetro de polaridade é solúvel em água, quando usado HSP como referência para a avaliação. Exemplos são as nitroparafinas. Já a energia de ligação de hidrogênio trata das ligações intermoleculares deste tipo. Entretanto, na abordagem de HSP, este parâmetro normalmente também engloba outras energias coesivas menores que possam estar atuando no sistema.

Na Tabela 2 é possível observar parâmetros de solubilidade de Hansen para alguns solventes.

Tabela 2. HSP para alguns solventes (Hansen, 2000)

Solvente	***Dispersão***	***Polaridade***	***Ligação de Hidrogênio***
Acetato de Etila	18,5	5,3	7,2
Acetona	15,5	10,4	7,0
Acetonitrila	15,3	18,0	6,1
Etanol	15,8	8,8	19,4
Metanol	15,1	12,3	22,3
1-Propanol	16,0	6,8	17,4
2-Propanol	15,8	6,1	16,7
Tetraidrofurano	16,8	5,7	8,0

Usualmente os Parâmetros de Solubilidade de Hansen são determinados a 25˚C, entretanto, é possível que estes sejam recalculados para outras temperaturas. Neste caso, assume-se que todos os parâmetros sofrem influência da temperatura da mesma forma, o que não ocorre na realidade (Hansen, 2000).

A utilidade mais prática e básica dos Parâmetros de Solubilidade de Hansen é que solventes com parâmetros de solubilidade próximos são prontamente miscíveis, enquanto solventes com parâmetros de solubilidade distantes são praticamente imiscíveis. Existem formas de calcular estas distâncias descritas na literatura, além de existirem também *softwares* específicos (Hansen, 2000).

3. OBJETIVOS

O objetivo geral deste trabalho tornou-se o monitoramento e avaliação da cristalização por resfriamento sem semeadura de ibuprofeno através de ferramentas de tecnologia de análise em processo.

Como objetivos específicos foram tomados os seguintes aspectos:

- Determinação de curvas de solubilidade de ibuprofeno em acetona, acetato de etila e mistura acetona / acetato de etila 50% v/v, utilizando ATR-FTIR como ferramenta de monitoramento e comparação destas curvas com dados encontrados em literatura;

- Determinação de curvas de limite de zona metaestável utilizando FBRM como ferramenta de monitoramento;

- Avaliação da influência do tipo de solvente, perfil de resfriamento e taxa de agitação no tamanho médio das cordas obtidas durante processo de cristalização através de planejamento experimental;

- Monitoramento da cristalização do ibuprofeno através de FBRM, realizando avaliação qualitativa de possíveis diferenças entre as distribuições de cordas encontradas;

- Utilização dos valores de tamanho médio de cordas de cada distribuição como fator de resposta para o planejamento experimental citado nesta seção.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Matéria-prima e solventes

4.1.1. Ibuprofeno

O ibuprofeno utilizado neste trabalho atendeu ao grau farmacêutico, analisado pelo fabricante de acordo com parâmetros de pureza e identificação estabelecidos na Farmacopéia Americana (United States Pharmacopeia, 2008) e na Farmacopéia Britânica (British Pharmacopeia, 2007), conforme certificado fornecido pelo fabricante. Tais especificações estão de acordo também com a Farmacopéia Brasileira (Brasil, 2010b). O material estava na forma de pó fino, com teor de 99,4% em base seca e 0,1% de umidade.

O ibuprofeno foi adquirido de Shandong Xinhus Pharmaceutical Co. Ltd. – China através da Ciel, Confiança Importação e Exportação Ltda - Brasil. Esta matéria-prima foi mantida embalada em dois sacos plásticos e em barrica de papelão rígido para conservação adequada. O ibuprofeno foi utilizado sem tratamento prévio.

4.1.2. Solventes

Tanto a acetona (propanona, massa molar = 58,08 g/mol), quanto o acetato de etila (massa molar = 88,11 g/mol) utilizados neste trabalho atenderam ao grau pró-análise ACS, conforme declarado no rótulo pelo fornecedor.

Estes solventes foram adquiridos da Vetec Química Fina Ltda., sendo recebidos em frascos de vidro com 1L.

Os solventes foram utilizados sem tratamento prévio quando usados puros e quando usados em mistura.

Para a produção da mistura acetona / acetato de etila 50% v/v, foram utilizados os solventes acima descritos. A mistura foi preparada no próprio laboratório, imediatamente antes da realização dos experimentos nos quais este sistema solvente foi utilizado. O preparo da mistura é descrito com mais detalhes no item 4.3, sob o tópico Preparo dos solventes e do Ibuprofeno, página 41.

4.2. Equipamentos

4.2.1. Reator Calorimétrico

Para todos os experimentos (curvas de solubilidade, curvas de limite de zona metaestável e cristalização), foi utilizado um reator calorimétrico de laboratório modelo RC1e produzido por Mettler Toledo.

O RC1e é um equipamento automatizado cuja principal finalidade é a medição constante com elevada precisão do fluxo de calor do meio de cristalização. Para tal, o equipamento possui reservatórios de óleo de silicone que aquecem ou resfriam, com auxílio de criostato externo, um vaso de cristalização com parede dupla (jaqueta), bomba de circulação para óleo, sensor de temperatura de precisão com resposta rápida e agitador mecânico com controle de velocidade auto-ajustável por torque. A jaqueta do vaso de cristalização é considerada isotérmica, devido à elevada taxa de bombeamento do óleo de silicone. Uma representação esquemática pode ser vista na Figura 16.

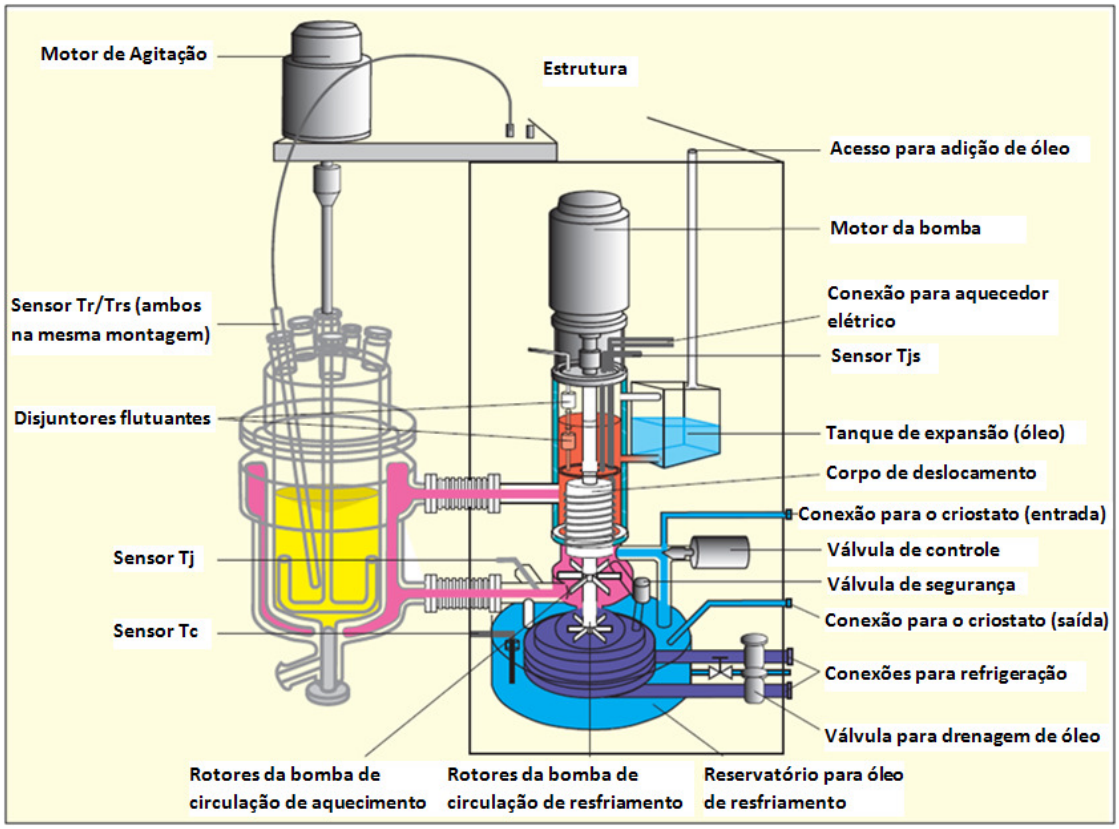

Figura 16. Representação Esquemática do RC1e - Mettler Toledo

Existe possibilidade de uso de vários acessórios acoplados ao RC1e, como por exemplo, sistema para dosagem gravimétrica de solventes através de atuação em conjunto de bomba peristáltica / balança semi-analítica ou sistema de dosagem volumétrica utilizando apenas uma bomba peristáltica. Além dos acessórios próprios do RC1e, podem ser utilizadas sondas de outros equipamentos, como por exemplo, sondas de ATR-FTIR e FBRM. Um exemplo de configuração do RC1e pode ser visto na Figura 17.

Figura 17. Exemplo de configuração do RC1e – Mettler Toledo

O RC1e foi controlado através do *software* iC Control produzido por Mettler Toledo. Este *software* é capaz de interagir e controlar o *software* de outros equipamentos normalmente utilizados em conjunto com o RC1e, como *softwares* de controle de ATR-FTIR e de FBRM. O equipamento foi utilizado na seguinte configuração:

- Criostato de recirculação Julabo, ajustado para uso entre -20 e 0˚C;
- Sensor de temperatura (termopar em Hastelloy) de resposta rápida com faixa de trabalho entre -50 e 233˚C e resolução de 0,001˚C;
- Vaso de cristalização HP-60 e tampa em aço Hastelloy com capacidade para 1,8L (capacidade útil entre 0,3 e 1,5L) e resistente à pressão até 60 bar, Figura 18;
- Agitador mecânico com haste em aço Hastelloy tipo propulsor pá de 4 lâminas com fluxo descendente, Figura 19;
- Módulo controlador RD10, para interface com sistema de dosagem de solvente;
- Sistema de dosagem gravimétrica de solventes com balança semi-analítica Mettler Toledo modelo XS6002-S e bomba peristáltica Prominent BT4;
- Sistema ajustado para coleta de dados a cada 3 segundos (temperaturas do meio de cristalização e da jaqueta, rotação e torque do agitador, controle do RD10 para sistema de dosagem de solventes e comunicação com outros *softwares*).

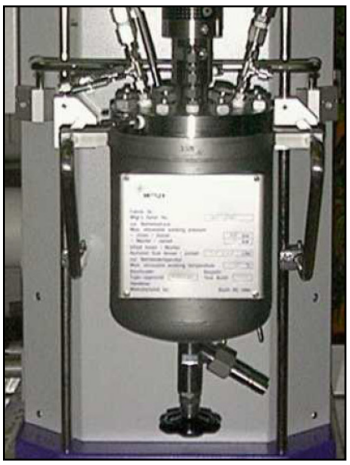

Figura 18. Vaso de cristalização HP60

Figura 19. Haste de agitação com propulsor tipo pá de 4 lâminas

O reator possui vários modos de operação, dentre os quais é relevante para este trabalho destacar operação em Tr e em Tj.

Modo de operação em Tr:

Neste modo, a temperatura que é mantida sob controle é a temperatura do meio de cristalização (Tr), que pode ser mantida constante (controle isotérmico) ou variável (controle dinâmico). Os desvios do valor pré-definido são compensados através de ajustes necessários na temperatura da jaqueta (Tj), para que esta troque calor com o meio de cristalização. Neste modo a temperatura da jaqueta varia em função da temperatura do meio de cristalização. Este modo de operação permite variações lineares e não lineares na temperatura.

No modo Tr, a temperatura da massa de cristalização é controlada isotérmica ou dinamicamente. Os desvios do valor de temperatura pré-definido são compensados através das correções necessárias na temperatura da jaqueta.

Este modo de operação é indicado principalmente para processos que devem ocorrer sob temperatura constante. A temperatura da jaqueta varia em função da temperatura do reator. Também existe a possibilidade de serem realizadas rampas de resfriamento ou aquecimento, lineares ou não. Quando é definida uma variação de temperatura não linear, o *software* de controle atualiza a cada 30 segundos o valor pré-definido da temperatura do meio de cristalização através da Equação 10:

$$T_{set} = T_{start\ value} - \left[(T_{start\ value} - T_{end\ value}) . \left(\frac{t_{task} + 30s}{Duration} \right)^{n} \right] \qquad \textbf{Equação 10}$$

Onde:

- T_{set}: Valor a ser estabelecido para a próxima rampa de aquecimento ou resfriamento;
- $T_{start\ value}$: Tr medido ou pré-definido no início do aquecimento ou resfriamento;
- $T_{end\ value}$: Valor final pré-definido para Tr da tarefa de aquecimento ou resfriamento;
- t_{task}: Tempo decorrido desde o início da tarefa do aquecimento ou resfriamento;

- *Duration*: Duração pré-definida da tarefa de aquecimento ou resfriamento;
- *n*: expoente pré-definido que gera a ordem da curva de resfriamento.

Notas: As temperaturas devem ser inseridas em ˚C; o expoente n é capaz de modelar a curva de resfriamento. Quando n é igual a 1 a curva de resfriamento transforma-se em uma reta (resfriamento linear); quando o expoente n é menor do que 1 e maior do que 0, a curva assemelha-se a um resfriamento natural, não controlado; e quando o expoente é maior do que 1 a curva assume uma forma de resfriamento controlado não linear. Não há sentido em uma curva com expoente negativo para a Equação 10. Um exemplo pode ser visto na Figura 20.

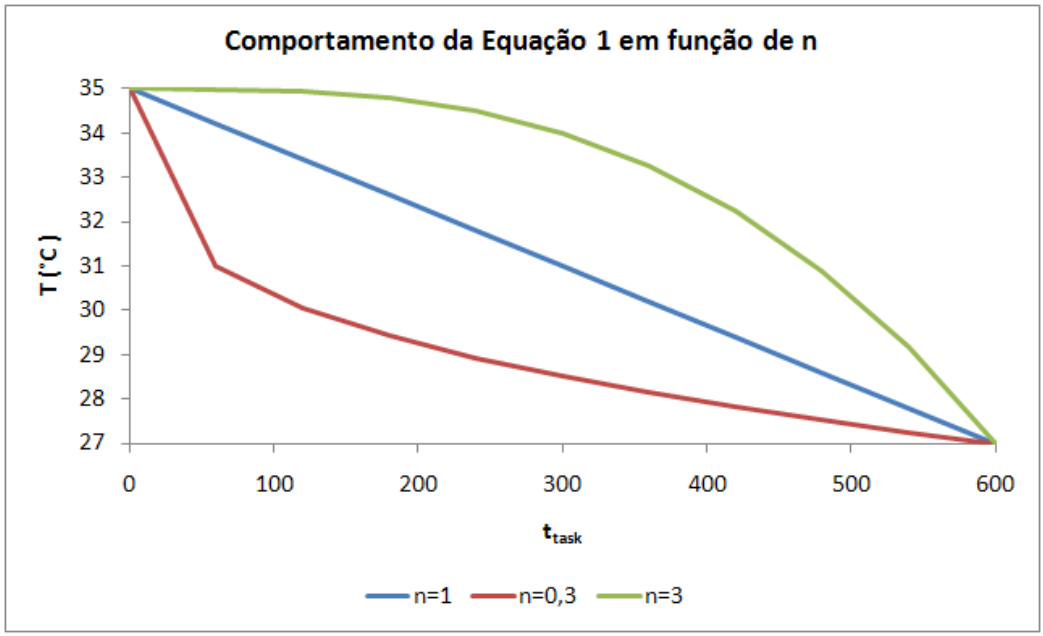

Figura 20. Comportamento da Equação 10

<u>Modo de operação em Tj:</u>

Neste modo, a temperatura que é mantida sob controle é a temperatura da jaqueta (Tj), sendo que os desvios do valor pré-definidos são compensados diretamente através de aquecimento ou resfriamento do óleo da jaqueta.

Assim como no modo Tr, as rampas de resfriamento ou aquecimento podem ser lineares ou não lineares, sendo utilizada a expressão de controle através do *software*.

Esse modo corresponde ao comportamento de um reator industrial dotado de uma simples jaqueta para aquecimento ou refrigeração.

4.2.2. Espectrômetro FTIR com sonda para ATR

Para os experimentos de curva de solubilidade foi utilizado o espectrômetro por Infravermelho por transformada de Fourier (*Fourier Fourier Transform Infrared – FTIR*), com sonda para técnica de Refletância Total Atenuada (*Attenuated Total Reflectance – ATR*).

O ReactIR iC 10 é um espectrômetro controlado por *software* para utilização em monitoramento de processos. Ou seja, é um equipamento para uso em linha, que fornece leituras do espectro médio do infravermelho em tempo real. Desta forma, pode ser considerado como uma ferramenta de Tecnologia de Análise em Processo (*PAT*).

Este equipamento é controlado pelo *software* iC IR produzido pela Mettler Toledo, que além de monitorar a variação no espectro ao longo do tempo, permite algumas funcionalidades, como anotações em tempo real, subtração de espectros, visualização em três dimensões (tempo x número de onda x intensidade), etc. O equipamento foi utilizado na seguinte configuração:

- Espectrômetro ReactIR iC 10;
- Sonda para ATR com janela de diamante.

Nesta configuração o equipamento possui faixa espectral de trabalho entre 4000 e 600 cm^{-1}. Porém, devido à interferência causada pela absorção no espectro infravermelho pelo diamante da janela para ATR, a região entre 2300 e 1900 cm^{-1} não pode ser considerada quando o equipamento é utilizado nesta configuração.

4.2.3. Sensor para distribuição de tamanho de cordas por FBRM

Para os experimentos de solubilidade, curva de limite da zona metaestável e de cristalização foi utilizado o sensor para distribuição de cordas por medição de refletância de

feixe focalizado (*Focused Beam Reflectance Measurement – FBRM*) Lasentec D600L produzido pela Mettler Toledo.

O Lasentec D600L é um equipamento controlado por *software* para utilização em monitoramento de processos, também é um equipamento de uso em linha, que fornece leituras da distribuição de tamanho de cordas tanto para misturas sólidas (pós e granulados) quanto para partículas em suspensão, em tempo real. Desta forma, também pode ser considerado como uma ferramenta de Tecnologia de Análise em Processo (*PAT*).

Este equipamento é controlado pelo software iC FBRM produzido pela Mettler Toledo que, além de monitorar a contagem e a distribuição do tamanho das cordas de partículas em suspensão, permite algumas funcionalidades, como anotações em tempo real, cálculo de estatísticas da distribuição do tamanho de cordas, visualização em três dimensões (tempo x número de cordas x tamanho de cordas), etc.

O equipamento foi utilizado na seguinte configuração:

- Sensor para contagem de cordas por FBRM Lasentec D600L;
- Sonda com janela de safira de 19mm;
- Sensor ajustado para maior sensibilidade para partículas finas e velocidade de varredura de 2m/s.

Nesta configuração o equipamento possui faixa de trabalho para quantificação e mensuração de cordas com tamanhos entre 10 e 1000 µm.

4.3. Métodos e procedimentos experimentais

Para os próximos itens deste trabalho, tanto o ibuprofeno quanto os solventes foram tratados da mesma forma. Sendo assim, segue a baixo a descrição deste tratamento para os itens 4.3.1, 4.3.2 e 4.3.3.

Preparo dos solventes e do Ibuprofeno

O ibuprofeno, a acetona e o acetato de etila foram utilizados como recebidos, sem tratamentos adicionais.

Para a produção da mistura acetona / acetato de etila 50% v/v, foram pesadas massas de acetona (densidade 0,788 g/mL (Merck Research Laboratories, 1996)) e acetato de etila (densidade: 0,898g/mL (Merck Research Laboratories, 1996)) na proporção de 1,000 : 1,140.

O preparo da mistura foi gravimétrico e não volumétrico, com o objetivo de evitar variações de volume durante o preparo, devido a possíveis variações da temperatura ambiente. Entretanto, durante todos os preparos, a temperatura ambiente no laboratório foi inferior a 25˚C.

Após a mistura dos componentes, o solvente foi utilizado sem outros tratamentos. Todas as preparações de mistura de solventes ocorreram imediatamente antes do uso.

4.3.1. Determinação da Curva de Solubilidade

Para a determinação das curvas de solubilidade de ibuprofeno, primeiramente foram buscados dados em literatura sobre solventes nos quais a solubilidade da matéria-prima já estivesse documentada. O objetivo desta busca foi determinar parâmetros (solventes e faixa de temperatura) para os experimentos realizados neste trabalho, de forma que ao término do estudo, os resultados obtidos por análise em processo pudessem ser comparados com dados da literatura.

Gracin e Rasmuson (2002) reportaram a solubilidade de ibuprofeno e de outras matérias-primas relacionadas em alguns solventes, entre eles acetona e acetato de etila. A faixa de temperatura relatada foi de 283,15 a 303,15 K (10 a 35˚C).

Dentre os solventes nos quais as solubilidades do ibuprofeno foram relatadas, acetona e acetato de etila foram os escolhidos por mostrarem Parâmetros de Solubilidade de Hansen (Hansen, 2000) relativamente distantes entre si (Tabela 2, página 30), levando-se em conta os solventes relatados. Porém estes parâmetros ainda são suficientes para permitir

a mistura dos solventes, conforme constatado durante a preparação da mistura de solventes. Conseqüentemente, os valores de solubilidade também não são relativamente distantes.

Além dos dois solventes, foi avaliada a solubilidade do ibuprofeno em uma mistura 50% v/v na tentativa de correlacionar solubilidade com os Parâmetros de Solubilidade de Hansen. Desta forma, os experimentos para avaliação da solubilidade foram executados como descrito a seguir.

Procedimento experimental

Para cada um dos sistemas de solventes (acetona, acetato de etila e mistura), o procedimento a seguir foi repetido. As temperaturas utilizadas como pontos da curva de solubilidade foram 283,15, 288,15, 293,15, 303,15 e 308,15 K (10, 15, 20, 30 e 35˚C).

Inicialmente foram preparados o reator calorimétrico, o ATR-FTIR e o FBRM para atuação em conjunto, conforme procedimentos próprios. A programação foi realizada na maior parte através do *software* do reator calorimétrico. O ATR-FTIR trabalhou com taxas de aquisição de um conjunto de espectros a cada 30 segundos (76 varreduras) ou a cada 01 minuto (167 varreduras). Cada conjunto de varreduras é considerado um ponto de aquisição de dados. O FBRM trabalhou com taxas de aquisição de dados a cada 20 segundos.

O sensor de temperatura do RC1e, a sonda ATR-FTIR, a haste do agitador mecânico e o vaso de cristalização foram lavados e rinsados com o solvente pertinente a cada experimento imediatamente antes do início de tal experimento.

Antes da adição de qualquer material, a jaqueta do reator calorimétrico foi estabilizada à temperatura mais baixa a ser avaliada na curva de solubilidade, 283,15 K (10˚C), em modo Tj.

Após a estabilização da temperatura da jaqueta, foi realizada a adição 400g de solvente. Novamente ocorreu um período de espera para a estabilização da temperatura do solvente a 283,15 K (10˚C), agora em modo Tr.

Realizada a estabilização da temperatura, foram coletados espectros do solvente puro, antes da adição de qualquer quantidade de ibuprofeno. Estes espectros foram

utilizados em um passo posterior, para subtração do espectro e determinação do espectro do ibuprofeno “puro”.

O passo seguinte foi a adição de ibuprofeno ao solvente. Porções de ibuprofeno entre 50 e 1,3 g foram adicionadas até que a saturação fosse atingida.

A solubilização de ibuprofeno foi acompanhada pelo aumento da absorção da banda referente à ligação C–O no ATR-FTIR, através do aumento na área do pico do sinal infravermelho entre 1175 e 1160cm^{-1}, proporcional às adições de ibuprofeno ao meio. À medida que novas adições foram realizadas e que a saturação aproximava-se, o sinal aumentava de maneira menos intensa, até o momento em que uma nova adição não era mais capaz de aumentar o sinal.

Tanto a solubilização quanto a saturação puderam ser acompanhadas também através do FBRM. A cada adição, o número de cordas saiu de um número mínimo, inerente às partículas residuais do próprio meio, e gerava um pico no número de contagens. Com a solubilização, o número de contagens voltava ao patamar mínimo.

À medida que a saturação se aproximava, o número de contagens levava mais tempo para retornar ao patamar mínimo. Quando ocorreu a saturação, o número de contagens não mais retornou ao patamar mínimo, indicando presença de material em suspensão.

Quando a saturação foi atingida, a temperatura do meio de cristalização foi elevada para o próximo nível e houve um período de espera para solubilização do material em suspensão e para que o meio de cristalização estabilizasse na nova temperatura após a completa dissolução.

Novos espectros foram coletados para subtração, porém agora já com uma quantidade de ibuprofeno dissolvida e em uma nova temperatura.

Em seguida, os procedimentos de adição, solubilização, saturação e mudança de temperatura foram repetidos até que a última temperatura de interesse fosse avaliada.

A Figura 21 mostra um esquema geral do procedimento experimental realizado para a determinação das curvas de solubilidade de ibuprofeno em acetona, acetato de etila e mistura acetona / acetato de etila 50% v/v.

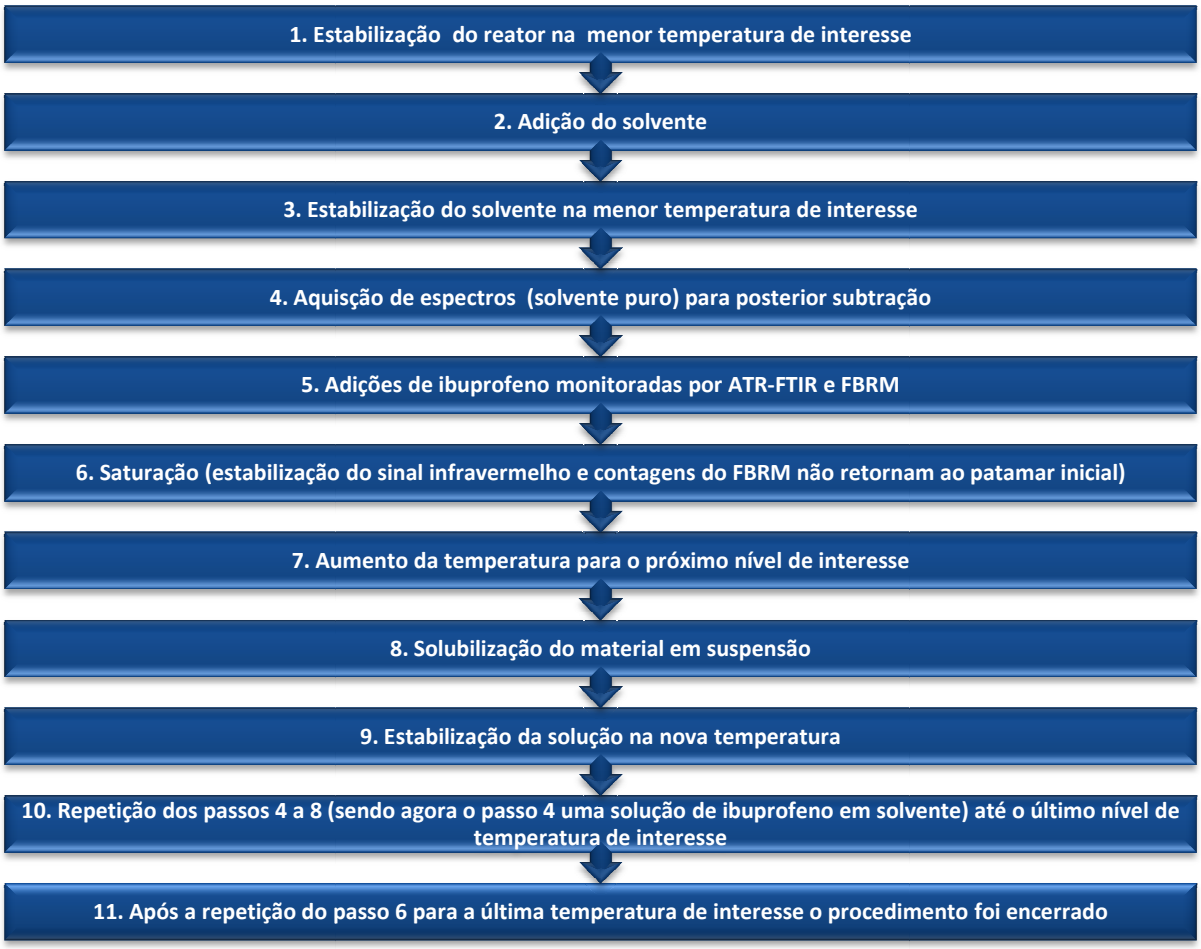

Figura 21. Esquema geral do procedimento experimental para determinação das curvas de solubilidade

Para cada temperatura, foi criado um modelo linear que determinou o ponto de solubilidade (saturação) em função do sinal infravermelho. Os modelos foram criados e avaliados de acordo com Montgomery e Peck (1992) e Schwaab e Pinto (2007).

4.3.2. Determinação da Curva de Limite da Zona Metaestável

Uma vez determinadas as curvas de solubilidade de ibuprofeno em acetona, acetato de etila e na mistura 50% v/v destes solventes, o próximo passo necessário para a cristalização controlada é o conhecimento da curva limite da zona metaestável, para determinação da largura da zona mestaestável.

Para esta determinação, foi utilizado o método politérmico (Nývlt; Hostomský; Giulietti, 2001), onde uma solução saturada é resfriada a uma taxa de resfriamento constante até a detecção dos primeiros cristais.

Existem fatores que podem influenciar na largura da zona metaestável (Mersmann, 2001; Nývlt; Hostomský; Giulietti, 2001), como pureza física da solução, presença de impurezas solúveis, história térmica da solução, efeito da temperatura e ação mecânica na solução.

Para a determinação das curvas de limite da zona metaestável, alguns fatores foram propositalmente desconsiderados no delineamento experimental. Na Tabela 3, podem ser vistas as justificativas para cada um deles.

Tabela 3. Justificativa para fatores desconsiderados na determinação da curva limite da zona metaestável

Fator desconsiderado	***Justificativas***
Pureza física da solução	• Tanto o ibuprofeno quanto os solventes utilizados são considerados de pureza adequada aos experimentos, livres de contaminação física (itens 4.1.1. e 4.1.2.); • O vaso de cristalização foi lavado e rinsado com o solvente imediatamente antes de cada experimento, garantido sua limpeza física.
Presença de impurezas solúveis	• Tanto o ibuprofeno quanto os solventes utilizados são considerados de pureza adequada aos experimentos, livres de contaminação química (itens 4.1.1. e 4.1.2.).
História térmica da solução	• Além do ibuprofeno não apresentar degradação significativa nas temperaturas de execução dos experimentos (Tița *et al.*, 2010), ocorreram apenas breves períodos de solubilização onde a temperatura do experimento foi mantida acima da temperatura de equilíbrio – saturação.

No caso da ação mecânica, a agitação do meio de cristalização foi realizada sempre a 100 RPM, uma vez que a influência da agitação não era o objetivo deste experimento.

Em relação à influência da temperatura, esta foi avaliada durante os experimentos, uma vez que vários pontos de temperatura *versus* concentração foram analisados. A taxa de resfriamento também foi avaliada, em três níveis: 0,6, 0,4 e 0,2 ˚C/min.

Procedimento experimental

Para cada um dos sistemas de solventes (acetona, acetato de etila e mistura), o procedimento a seguir foi repetido.

Inicialmente foram preparados o reator calorimétrico e o FBRM para atuação em conjunto, conforme procedimentos próprios. A programação foi realizada na maior parte através do *software* do reator calorimétrico. O FBRM trabalhou com taxas de aquisição de dados a cada 20 segundos.

A sonda de temperatura, a sonda FBRM, a haste do agitador mecânico e o vaso de cristalização foram lavados e rinsados com o solvente pertinente a cada experimento imediatamente antes do início de tal experimento. Antes da adição de qualquer material, a jaqueta do reator calorimétrico foi estabilizada à temperatura de 5˚C (278,15 K), em modo Tj para evitar perdas do solvente a ser adicionado.

Inicialmente foi adicionado ao vaso de cristalização massa de ibuprofeno e de solvente de forma que a concentração de equilíbrio na temperatura mais alta de interesse (35˚C – 308,15K) fosse atingida.

O reator foi então ajustado para uma temperatura 10 K acima da temperatura de interesse (45˚C – 318,15K) a 100 RPM até que a total solubilização do ibuprofeno fosse alcançada. Este ponto pode ser acompanhado através da contagem do número de cordas, inicialmente muito alta (da ordem de dezena de milhares de contagens por segundo) e, após a solubilização, inferior a 160 contagens por segundo (tipicamente menor que 20 contagens por segundo).

Após a solubilização, houve um período de espera de 10 minutos e então foi iniciado o resfriamento controlado da solução a 0,6˚C/minuto até que o número de contagens aumentasse para mais de 500 contagens por minuto, indicando que ocorreu cristalização / precipitação. O valor de temperatura neste ponto foi considerado o valor limite da zona metaestável para a concentração da solução testada. Rapidamente foi realizado o aquecimento do meio de cristalização até 45˚C com a finalidade de solubilizar os cristais formados rapidamente para evitar a formação de incrustações.

Atingida a solubilização, houve um período de espera de 10 minutos, sendo então iniciado um novo resfriamento. Neste segundo resfriamento, foi utilizada a taxa de 0,4˚C/min. Foram seguidos novamente os passos de resfriamento, obtenção do limite da zona metaestável e aquecimento conforme descrito para a taxa de 0,6˚C/min. Houve um terceiro resfriamento seguindo a mesma programação, mas com taxa de 0,2˚C/min. Realizados os resfriamentos da primeira concentração a 0,6˚C/min, 0,4˚C/min e 0,2˚C/min, foi acrescentada uma massa de solvente ao reator de forma a diluir a solução de ibuprofeno em solvente.

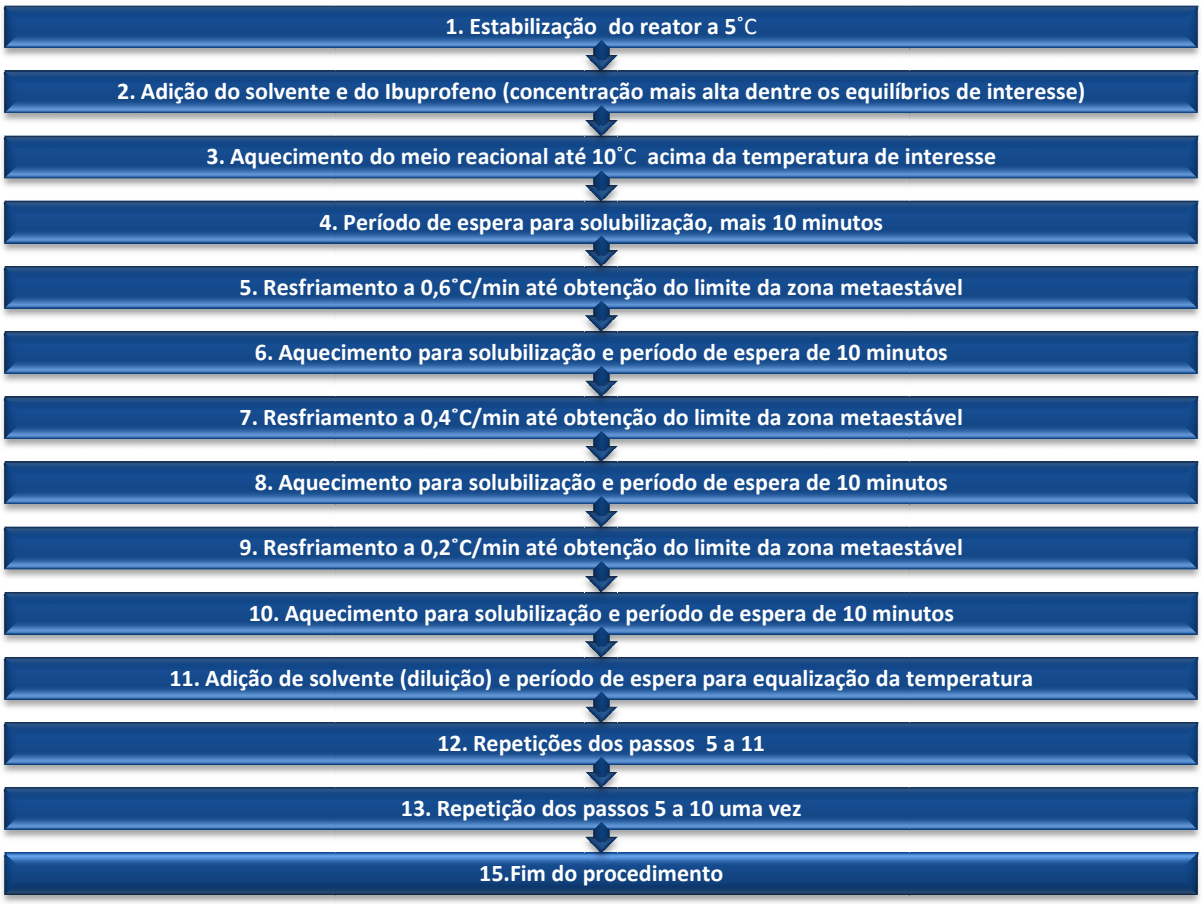

Figura 22. Esquema geral do procedimento experimental para determinação das curvas de limite da zona metaestável

A Figura 22 mostra um esquema geral do procedimento experimental realizado para a determinação das curvas de solubilidade de ibuprofeno em acetona, acetato de etila e mistura acetona / acetato de etila 50% v/v.

A zona metaestável foi determinada na maior agitação a ser utilizada, o que deve resultar nas menores larguras possíveis (Costa; Giulietti, 2010), visando evitar precipitação descontrolada durante o processo de cristalização.

Nota: Inicialmente os experimentos para determinação da zona metaestável seriam realizados a taxas de 1,0, 0,6 e 0,2 ˚C/min, porém a largura da zona metaestável mostrou-se muito acentuada para a taxa de 1,0 ˚C/min. Ou seja, a temperatura de cristalização mostrou-se muito inferior à temperatura de equilíbrio, o que não permitiu que o experimento fosse realizado no reator calorimétrico disponível. Detalhes podem ser vistos no item 5.2.

4.3.3. Cristalização monitorada por FBRM

Com conhecimento das curvas de solubilidade e das curvas de limite da zona metaestável do ibuprofeno nos solventes, tornou-se possível a avaliação da cristalização através do FBRM, atuando como ferramenta de tecnologia de análise em processo.

Assim como na largura da zona metaestável, vários fatores também influenciam no processo de cristalização (Mersmann, 2001; Nývlt; Hostomský; Giulietti, 2001; Sheikhzadeh; Murad; Rohani, 2007), como pureza física da solução, presença de impurezas solúveis, história térmica da solução, efeito da temperatura e ação mecânica na solução.

Para a avaliação da cristalização, alguns fatores novamente foram propositalmente desconsiderados no delineamento experimental. As justificativas são as mesmas já apresentadas na Tabela 3, página 45.

Para a avaliação da cristalização, foram levados em consideração os fatores:

- Solvente: influência de cada um dos solventes nos cristais obtidos;
- Taxa média de resfriamento: influência da velocidade do processo de cristalização nos cristais obtidos;
- Perfil de resfriamento: influência da forma como o resfriamento é realizado nos cristais obtidos;
- Taxa de agitação: influência da agitação mecânica nos cristais obtidos;

O fator de resposta escolhido para as variações no processo de cristalização foi o tamanho médio das cordas, que indica uma tendência do tamanho das partículas, conforme discutido no item 2.5. Medição por Reflexão de Feixe Focalizado, página 22. Uma vez que existe mais de um fator a ser avaliado, optou-se por uma estratégia de planejamento de experimentos (Montgomery, 2001; Calado; Montgomery, 2003), descrito a seguir.

Planejamento de experimentos

Para o planejamento experimental, foram utilizados os fatores solventes, taxa média de resfriamento, ordem de resfriamento e taxa de agitação.

Tabela 4. Fatores e níveis para o planejamento experimental, níveis normalizados entre parênteses

Fator	*Menor Nível*	*Nível Intermediário*	*Maior Nível*
Solvente	Acetato de Etila (-1)	Mistura 50% v/v (0)	Acetona (1)
Taxa Média de Resfriamento (˚C/min)	0,2 (-1)	0,6 (0)	1 (1)
Ordem de Resfriamento (n)	1 (-1)	2 (0)	3 (1)
Taxa de Agitação (RPM)	50 (-1)	75 (0)	100 (1)

Tabela 5. Matriz de planejamento experimental para cristalização,

Solvente	*Rotação (RPM)*	*Ordem*	*Taxa Média (˚C/min)*
Acetato de Etila	50	1	0,2
Acetato de Etila	100	1	0,2
Acetato de Etila	50	3	0,2
Acetato de Etila	100	3	0,2
Acetato de Etila	50	1	1
Acetato de Etila	100	1	1
Acetato de Etila	50	3	1
Acetato de Etila	100	3	1
Mistura 50% v/v	75	2	0,6
Mistura 50% v/v	75	2	0,6
Mistura 50% v/v	75	2	0,6
Acetona	50	1	0,2
Acetona	100	1	0,2
Acetona	50	3	0,2
Acetona	100	3	0,2
Acetona	50	1	1
Acetona	100	1	1
Acetona	50	3	1
Acetona	100	3	1

Como fator de resposta foi considerado o tamanho médio das cordas. Determinados os fatores de interesse, foi escolhido um planejamento fatorial do tipo 2^4 com três réplicas no ponto central para realização dos experimentos de cristalização. Tal planejamento fatorial é o menor possível para a avaliação dos fatores com avaliação do erro experimental A Tabela 4 mostra os fatores e os níveis utilizados para planejamento experimental. Já a Tabela 5 mostra a seqüência padrão de experimentos na matriz do planejamento experimental.

Com a definição dos fatores a serem utilizados nos experimento, foi iniciado em si o procedimento experimental para cristalização.

Procedimento experimental

Para cada um dos sistemas solventes (acetona, acetato de etila e mistura), o procedimento a seguir foi repetido.

Inicialmente foram preparados o reator calorimétrico e o FBRM para atuação em conjunto, conforme procedimentos próprios. A programação foi realizada na maior parte através do software do reator calorimétrico. O FBRM trabalhou com taxas de aquisição de dados a cada 20 segundos.

A sonda de temperatura, a sonda FBRM, a haste do agitador mecânico e o vaso de cristalização foram lavados e rinsados com o solvente pertinente a cada experimento imediatamente antes do início de tal experimento.

Antes da adição de qualquer material, a jaqueta do reator calorimétrico foi estabilizada à temperatura de 278,15K (5˚C), em modo Tj, para evitar perdas do solvente a ser adicionado.

Inicialmente foi adicionado ao vaso de cristalização massa de ibuprofeno e de solvente de forma que a concentração de equilíbrio na temperatura de 308,15K (35˚C) fosse atingida. O reator foi então ajustado para uma temperatura 10K acima da temperatura de interesse (308,15K – 35˚C) a 100 RPM até que a total solubilização do ibuprofeno fosse alcançada. Este ponto pode ser acompanhado através da contagem do número de cordas, inicialmente muito alta (da ordem de dezena de milhares de contagens por segundo) e, após

a solubilização, inferior a 160 contagens por segundo (tipicamente menor que 20 contagens por segundo).

Após a solubilização, houve um período de espera de 10 minutos e então foi iniciado o resfriamento controlado da solução a 0,5˚C/min até a temperatura de equilíbrio (308,15K – 35˚C) fosse atingida. Neste momento um novo período de espera de 10 minutos foi iniciado.

O procedimento descrito nos dois parágrafos anteriores pode ser entendido com a preparação das cristalizações propriamente dita.

A cristalização teve então início, seguindo os parâmetros definidos na matriz de planejamento experimental (Tabela 5). No caso dos experimentos realizados, a cristalização consistiu no resfriamento controlado da solução na concentração de equilíbrio da temperatura de 308,15K (35˚C) até a temperatura final de 300,15K (27˚C), com variação total na temperatura de 8K.

Quando a temperatura final foi atingida, teve início um período de espera em que a condição do meio foi isotérmica, equivalente ao tempo de indução que foi variável em cada experimento e que teve seu fim no início da cristalização do ibuprofeno. A cristalização foi conduzida até um período de uma hora após o início da cristalização.

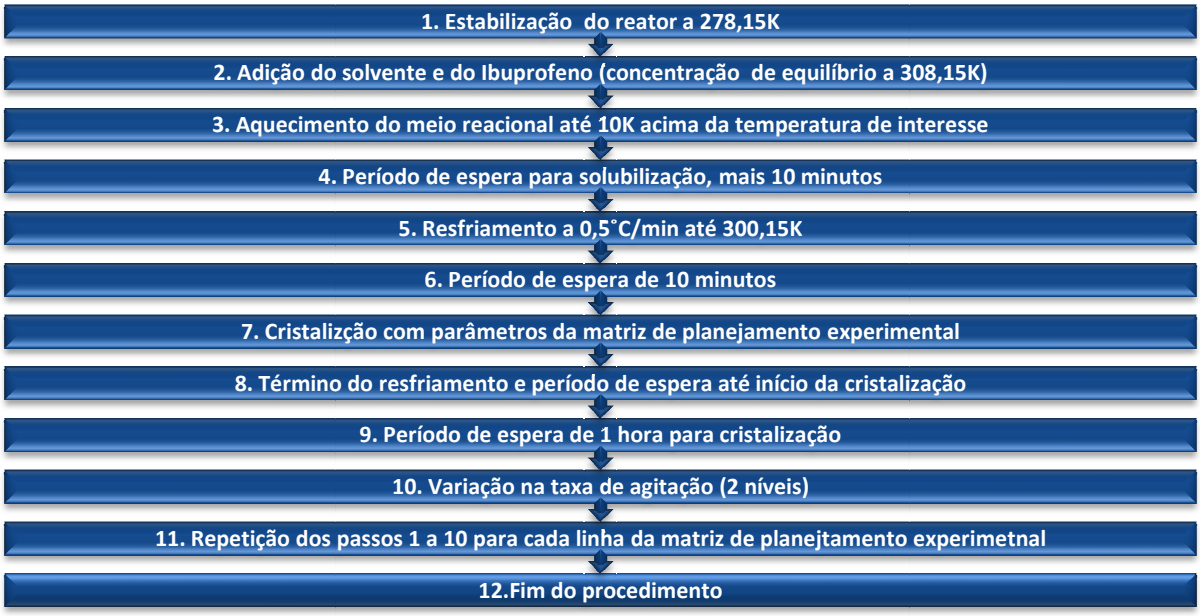

Figura 23. Esquema geral do procedimento experimental para cristalização

Ao término da cristalização, houve sempre duas variações na taxa de agitação para eliminar a influência da agitação nas leituras do FBRM, com a finalidade de permitir comparações posteriores entre os dados.

As duas variações, por período de 5 minutos cada, foram realizadas em níveis diferentes daqueles em que a cristalização ocorreu. Por exemplo, se a cristalização foi realizada a 100 RPM, foram realizadas agitações a 50 e 75 RPM.

A Figura 23 mostra um esquema geral do procedimento experimental realizado para a cristalização de ibuprofeno em acetona, acetato de etila e mistura acetona / acetato de etila 50% v/v.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Determinação da Curva de Solubilidade

O período de solubilização após cada adição de ibuprofeno foi monitorado pelo aumento e subseqüente estabilização da área do pico do espectro infravermelho entre 1175–1160 cm^{-1}. A seguir, este procedimento é exemplificado.

A Figura 24 mostra o espectro da mistura de solventes.

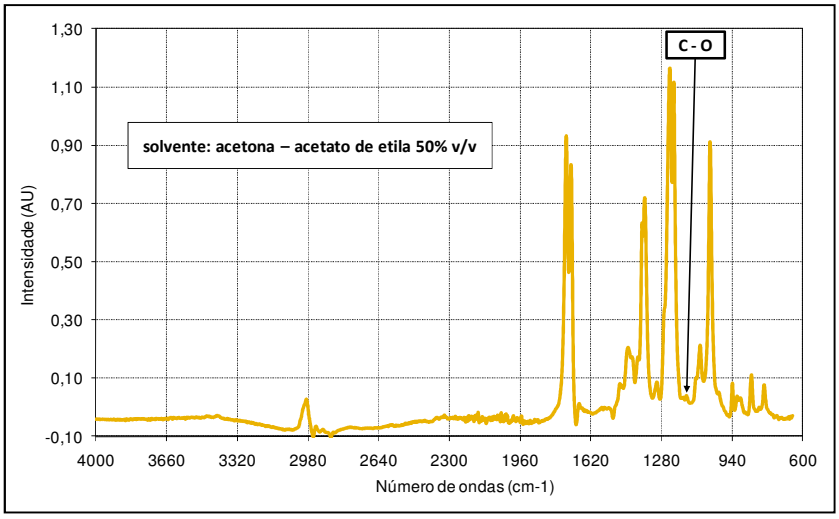

Figura 24. Espectro do solvente (acetona – acetato de etila 50% v/v)

A Figura 25 mostra o aumento na absorção do espectro infravermelho na região referente à ligação C–O, entre outras, quando o ibuprofeno é adicionado ao solvente.

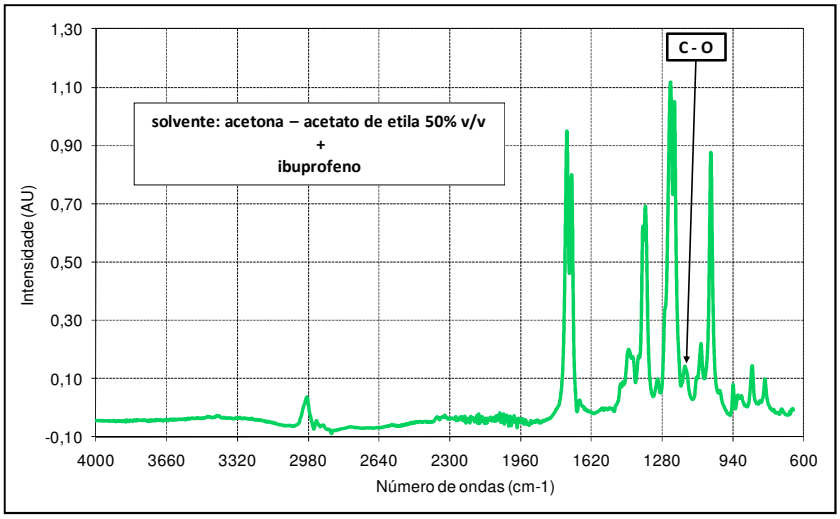

Figura 25. Espectro da solução de ibuprofeno no solvente (acetona – acetato de etila 50% v/v)

Ainda analisando a Figura 25 é interessante notar que mesmo na presença de outra molécula com uma ligação C–O, no caso o acetato de etila, a metodologia empregada permitiu perceber visual e claramente o aumento de absorção referente à adição de ibuprofeno ao solvente.

Já na Figura 26 é possível ver o espectro do ibuprofeno após a subtração do espectro do solvente. Devido a esta operação, este espectro apresenta menor intensidade (eixo das ordenadas) do que os espectros anteriores. Ainda devido à operação de subtração, o efeito na linha de base na região onde ocorre absorção pelo diamante da sonda ATR (entre 2500 e 1900 cm^{-1}) é pronunciado.

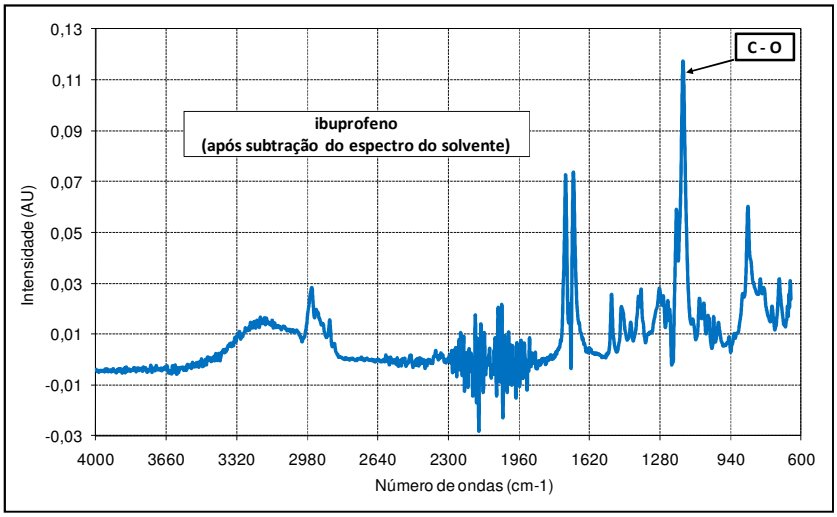

Figura 26. Ibuprofeno após subtração de espectro do solvente

A Figura 27 mostra o monitoramento do aumento da absorção no infravermelho na região da ligação C–O à medida que o ibuprofeno é adicionado. Neste exemplo, a temperatura do meio foi mantida a 283,15 K (10˚C) e as adições de ibuprofeno, seqüencialmente, foram de 50, 50, 50, 10, 10, 10, 10, 10 e 5 gramas.

Ainda na Figura 27, é possível notar visualmente que a partir da sétima adição, parece não mais haver aumento na absorção, o que indica que a solução alcançou ou ultrapassou a capacidade de dissolver novas porções de ibuprofeno. Entretanto mais adições foram realizadas para garantir que a saturação tenha sido alcançada.

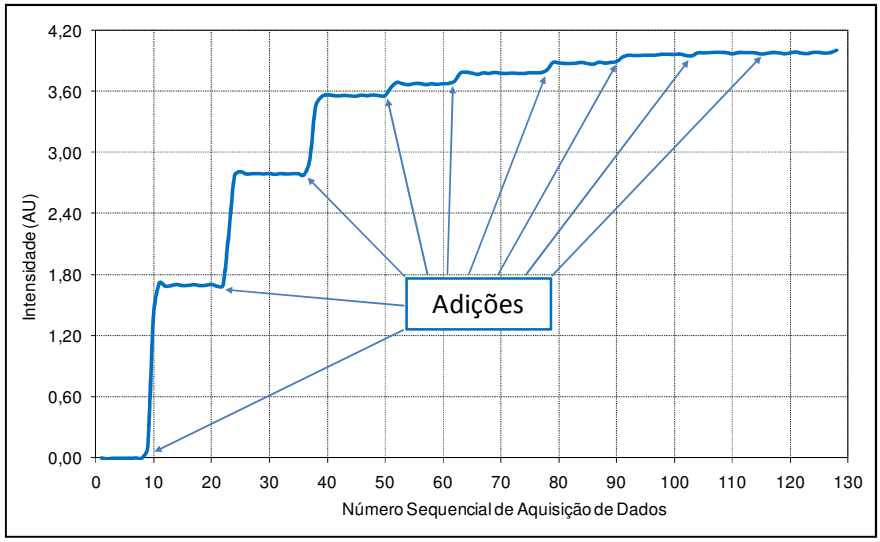

Figura 27. Monitoramento de solubilização / saturação de ibuprofeno (pico entre 1175-1160 cm^{-1}): aumento no sinal infravermelho da ligação C-O de acordo com as adições de ibuprofeno

A Figura 28 mostra uma representação em três dimensões do monitoramento das adições de ibuprofeno mostrado na Figura 27.

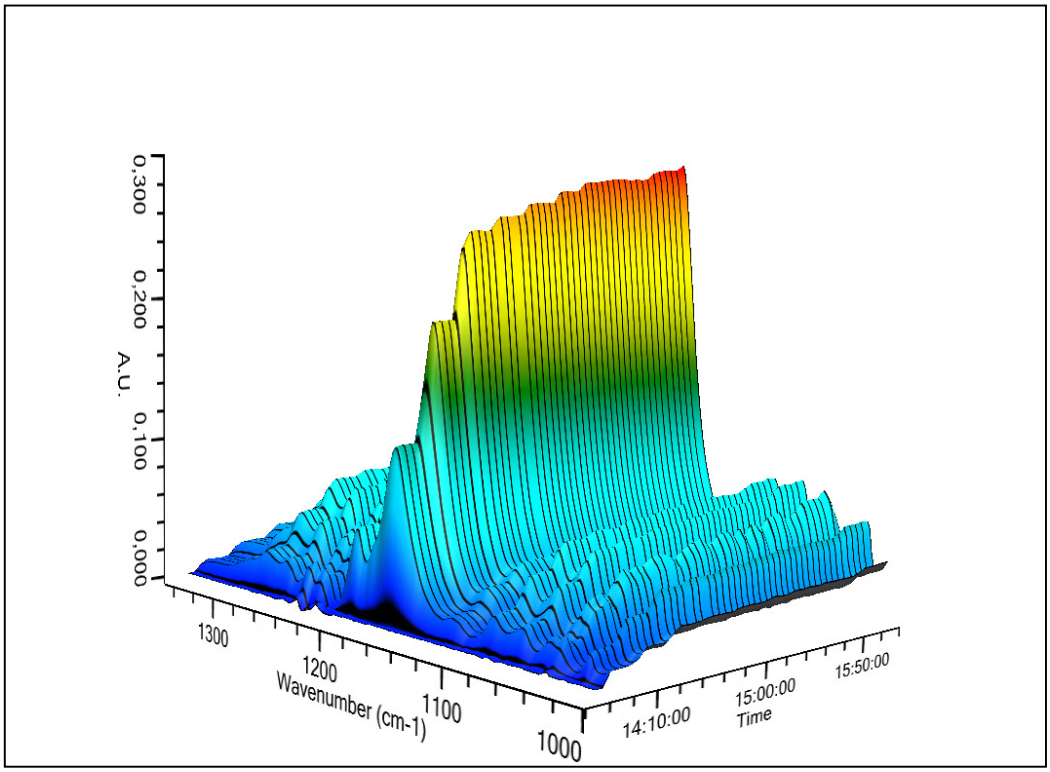

Figura 28. Representação em três dimensões da região de absorção no infravermelho da região de absorção da ligação C–O durante as adições de ibuprofeno no solvente

Após a aquisição de dados, foram construídos modelos lineares do tipo:

$$"area\ do\ pico\ de\ absorção" = \beta_0 + \beta_1."massa\ de\ ibuprofeno" \qquad \textbf{Equação 11}$$

No modelo acima, β_0 representa o coeficiente linear e β_1 representa o coeficiente angular. A área do pico de absorção corresponde à área do pico do espectro, obtida pela integração entre 1175 e 1160 cm^{-1}.

Tais modelos foram construídos para cada temperatura em cada sistema de solventes para quantificar a porção de ibuprofeno solúvel quando ocorreu a estabilização do sinal do espectro infravermelho, gerando um total de 15 modelos lineares (5 temperaturas x 3 sistemas de solventes).

Os modelos foram construídos através da eliminação de pontos após a estabilização do sinal, até que $R^2 > 0,9$ (Schwaab; Pinto, 2007) se necessário, para assegurar linearidade baseada na Lei de Beer-Lambert. Entretanto, como a faixa de trabalho tentou incluir o ponto de saturação, pequenos desvios de comportamento linear para uma curva de Ringbom pareceram ocorrer durante a avaliação dos resíduos dos modelos lineares.

Como passos da verificação dos modelos lineares, foram avaliados R^2, R^2 ajustado pelo erro e o erro padrão para β_0 e β_1. Para avaliação geral do ajuste, foram realizados teste de ANOVA para significância estatística da regressão. Em relação à análise de resíduos, foram avaliados os gráficos de probabilidade normal, gráfico de resultados preditos versus resíduos, gráfico de resultados preditos versus resultados esperados. Foram realizados também os testes de normalidade para distribuição de resíduos de Kolmogorov-Smirnov, Lilefors e Shapiro-Wilk. Foi utilizado $\alpha = 0,05$ para todas as análises estatísticas.

Toda a avaliação foi realizada de acordo com (Montgomery; Peck, 1992; Montgomery, 2001; Calado; Montgomery, 2003), e está detalhada ao longo do APÊNDICE A , para facilitar a leitura contínua desta seção.

Apesar de algum comportamento não linear ser observado na análise do gráfico de resultado preditos *versus* resíduos, todos os resultados foram satisfatórios para os modelos

lineares, de acordo com o objetivo proposto: determinação da solubilidade do ibuprofeno em um dado solvente a uma determinada temperatura.

A solubilidade do ibuprofeno em acetona, acetato de etila e mistura 50% v/v destes dois solventes é reportada na Tabela 6, mostrando a mesma tendência de aumento de solubilidade de acordo com o aumento da temperatura. O comportamento obtido por PAT mostra desta forma boa concordância com os valores previamente reportados em acetona e acetato de etila por Gracin e Rasmuson (2002).

Tabela 6. Solubilidades de Ibuprofeno em Acetona, Acetato de Etila e Acetona – Acetato de Etila 50% v/v, expressas como fração molar (x_1)

T (K)	***x_1***		
	Acetona	***Acetato de Etila***	***Acetona-Acetato de Etila 50% v/v***
283,15	0,1444	0,1249	0,1398
288,15	0,1831	0,1468	0,1747
293,15	0,2004	0,1851	0,1990
303,15	0,2705	0,2723	0,2728
308,15	0,3138	0,3157	0,3192

A solubilidade do ibuprofeno na mistura de solventes mostrou valores intermediários quando comparada aos solventes puros. Apesar da solubilidade na mistura de solventes não estar reportada na literatura, o comportamento observado está em boa concordância com a teoria HSP (Hansen, 2000). O relacionamento entre a solubilidade do ibuprofeno em cada solvente e a temperatura pode ser correlacionado utilizando um modelo simples, porém útil (Mullin, 2001):

$$logx_1 = a + \frac{b}{T}$$ **Equação 12**

Neste modelo, x_1 e T são a fração molar do soluto e a temperatura absoluta, respectivamente, e a e b são constantes empíricas. Este modelo foi avaliado de maneira similar à dos modelos lineares, quando testes compatíveis existiram. Após a avaliação, os modelos mostraram adequação, como pode ser visto no APÊNDICE A .

A fração molar foi calculada através de:

$$x_1 = \frac{massa\ ibuprofeno/_{206,28}}{\left(massa\ ibuprofeno/_{206,28}\right) + fração\ molar\ do\ solvente}$$ **Equação 13**

Na equação acima, a variável "fração molar do solvente" significa a relação massa/mol, sendo substituída por (1000/58,08) quando se tratar de acetona, por (1000/88,11) quando se tratar de acetato de etila e por ((467,4/58,08)+(532,6/88,11)) quando se tratar da mistura de solventes. Ainda no caso da mistura de solventes, 467,4g e 532,6g são as massas de acetona e de acetato de etila, respectivamente, capazes de produzir 1000g de mistura acetona – acetato de etila 50% v/v.

Os dados experimentais de solubilidade em fração molar apresentados na Tabela 6 foram correlacionados com a Equação 12 e o gráfico criado a partir da correlação pode ser visto na Figura 29.

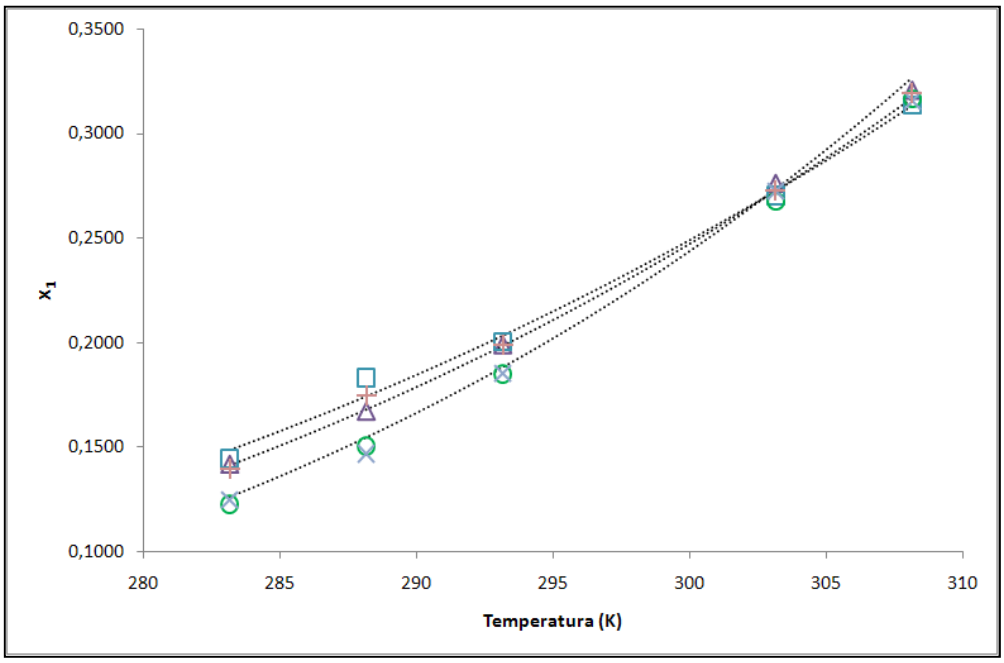

Figura 29. Solubilidade do ibuprofeno: Δ, acetona; □, acetato de etila; ○, acetona - acetato de etila 50% v/v; x, acetona de acordo com a literatura; +, acetato de etila de acordo com a literatura. Cada linha pontilhada mostra o melhor ajuste dos dados calculados com a Equação 12

Os valores dos parâmetros a e b e o erro quadrático médio (*root mean square deviation – rmsd*) são dados pela Tabela 7. O $rmsd$ é definido como:

$$rmsd = \left[\frac{1}{N-1}\sum_j^N \left(x_{1j} - x_{1j}^{calc}\right)^2\right]^{1/2} \qquad \textbf{Equação 14}$$

Nesta expressão, N é o número de pontos experimentais; x_{1j}^{calc} é a solubilidade calculada a partir da Equação 12; e x_{1j} é o valor experimental da solubilidade.

Tabela 7. Coeficientes das curvas de regressão na Equação 12 para solubilidade de ibuprofeno em Acetona, Acetato de Etila e Acetona-Acetato de Etila 50% v/v, e os respectivos valores de rmsd

Solvente	***a***	***b***	***rmsd***
Acetona	3,16	-1130,10	0,00261
Acetato de Etila	4,19	-1440,90	0,00348
Acetona-Acetato de Etila 50% v/v	3,46	-1220,04	0,00177

Os resultados encontrados para os valores de *rmsd* são satisfatórios uma vez que são de ordem de grandeza menor do que os valores de solubilidade calculados pelos respectivos modelos.

A forma da Equação 12 é útil para a construção do modelo, entretanto sua visualização gráfica não é óbvia, como pode ser visto na Figura 29 uma vez que não permite uma rápida identificação de qual sistema de solventes solubiliza maiores ou menores quantidades de ibuprofeno. Isto ocorre devido à utilização de fração molar e não de fração mássica. Para facilitar a visualização, é interessante construir o gráfico da massa de ibuprofeno solubilizada por 1000g de solvente (Figura 30).

Os valores de solubilidade obtidos por PAT foram comparados com dados da literatura, conforme mostrado na Tabela 8, onde CV é o coeficiente de variação, definido como:

$$CV = \frac{sd}{x_{avg}} \,.\, 100 \qquad \textbf{Equação 15}$$

Nesta expressão, sd é o desvio padrão e x_{avg} é a média dos valores que estão sendo comparados.

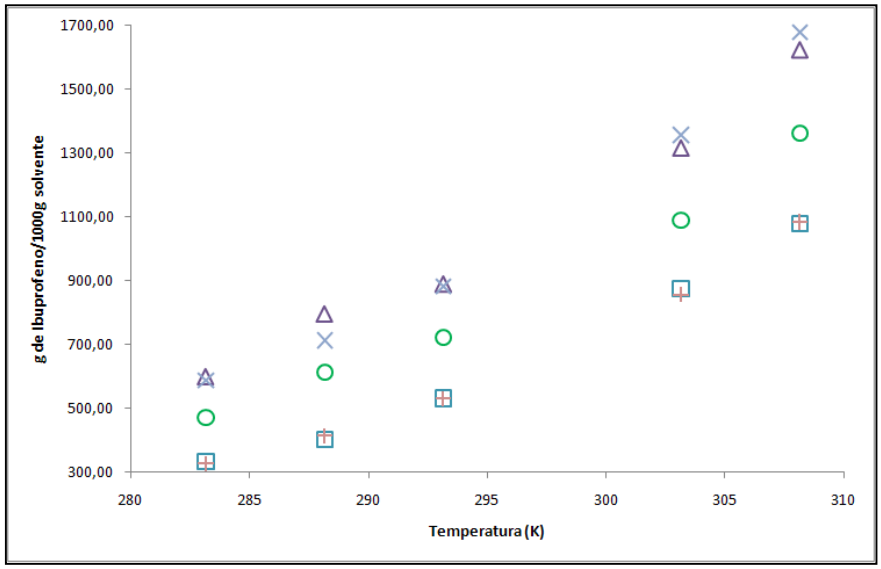

Figura 30. Solubilidade do ibuprofeno: Δ, acetona; □, acetato de etila; ○, acetona - acetato de etila 50% v/v; x, acetona de acordo com a literatura; +, acetato de etila de acordo com a literatura

Tabela 8. Comparação da solubilidade do Ibuprofeno entre 283.15 e 308.15K (g/kg de solvente): Literatura X Obtido (sd: desvio padrão; C.I.: intervalo de confiança)

Solvente	*Temperatura*	*Literatura*	*Obtido*	*CV(%)*	*C.I. (95%) Obtido*
Acetato de Etila	283,15	327,20 (sd: 0,5)	334,29	1,52	331,13 – 337,53
	288,15	414,80 (sd: 0,5)	402,92	2,05	398,33 – 407,59
	293,15	531,60 (sd: 1,4)	531,80	0,03	524,54 – 539,21
	303,15	856,40 (sd: 4,3)	876,05	1,60	833,55 – 919,45
	308,15	1084,00 (sd: 2,2)	1080,02	0,26	1011,35 – 1116,60
Acetona	283,15	587,60 (sd: 3,6)	599,46	1,41	596,69 – 602,26
	288,15	713,90 (sd: 4,8)	796,23	7,71	784,11 – 808,54
	293,15	883,30 (sd: 0,9)	890,15	0,55	871,00 – 909,90
	303,15	1357,00 (sd: 1,9)	1316,65	2,13	1291,20 – 1342,41
	308,15	1679,00 (sd: 2,9)	1624,47	2,33	1577,70 – 1673,87
Acetona – Acetato de Etila 50% v/v	283,15	---	472,58	---	467,84 – 477,38
	288,15	---	615,14	---	608,51 – 621,89
	293,15	---	721,99	---	715,88 – 728,21
	303,15	---	1090,42	---	1071,94 – 1109,24
	308,15	---	1362,76	---	1339,70 – 1386,52

Como o cálculo das solubilidades a partir dos modelos obtidos trata-se de um "problema de calibração" onde se inverte o modelo para calcular x a partir de y, os intervalos de confiança (C.I.) foram calculados de acordo com (Montgomery; Peck, 1992):

$$x_{avg} + d_1 \leq x_0 \leq x_{avg} + d_2 \qquad \textbf{Equação 16}$$

Nesta expressão, x_{avg} é a média dos valores de x, x_0 é o valor desejado de x e d_1 e d_2 são as raízes de d em:

$$d^2\left[\beta_{1.est} - \frac{t^2_{\alpha/2,n-2}.\sigma^2}{\sum_{i=1}^{n}\left(x_1 - x_{avg}\right)^2}\right] - 2d\beta_{1.est}\left(y_0 - y_{avg}\right) + \left[\left(y_0 - y_{avg}\right)^2 - t^2_{\alpha/2,n-2}.\,\sigma^2\left(1 + \frac{1}{n}\right)\right] \qquad \textbf{Equação 17}$$

Na expressão acima, $\beta_{1.est}$ vem do modelo linear, n é o número total de pontos, $t_{\alpha/2,n-2}$ é o percentual da distribuição t- bicaudal para α com n-2 graus de liberdade, x_i é cada um dos valores de x, x_{avg} é a média dos valores de x, y_0 é o valor observado de y e y_{avg} é a média dos valores de y.

A partir da comparação entre os dados obtidos em linha (PAT) e em bancada, pode ser visto (Tabela 8) que os resultados obtidos por PAT não diferiram de maneira substancial dos dados reportados previamente. Apenas uma temperatura em um solvente mostrou um CV maior do que 2,5%.

Os resultados obtidos por PAT não necessitaram de amostragem, logo evitaram erros e ou interferências causadas pela mesma. Além disso, PAT permite a aquisição de dados em tempo real, demandando apenas algum tratamento estatístico, que pode ser facilmente realizado e automatizado. Este tratamento seria de implantação ainda mais simples caso uma calibração multivariada envolvendo a temperatura pudesse ser utilizada. Virtualmente também não há tempo de espera na obtenção de resultados e tampouco são necessários outros materiais, reagentes ou equipamentos analíticos nesta forma de conduzir as análises do processo.

Os pontos citados no parágrafo anterior constituem grandes vantagens quando comparados a outras formas de realizar medições de solubilidade usualmente citadas em literatura (Apelblat; Manzurola, 1987; Suoqi; Renan; Guanghua, 1995; Avdeef; Berger, 2001; Gracin; Rasmuson, 2002; Destefani; Babaahmed; Richon, 2004; Wubbolts; Bruinsma; Vanrosmalen, 2004; Apelblat *et al.*, 2005; Liu *et al.*, 2005; Baka; Takács-Novák, 2007; Baka; Comer; Takacsnovak, 2008; Wei; Cao, 2008; Hosseini; Alizadeh; Khanchi, 2010), as quais necessitam de procedimentos de amostragem e de métodos analíticos de bancada.

Um ponto que poderia ser levantado como uma desvantagem da abordagem de PAT neste caso seria o fato das sondas poderem ser consideradas como um aparato intrusivo ao sistema. Entretanto, como as sondas são construídas no mesmo material que tanques de produção, por exemplo, e por possuírem um tamanho relativamente pequeno em relação ao processo, especialmente quando se leva em conta processos em larga escala, esta influência pode ser negligenciada, conforme a comparação de resultados demonstrou. Ainda em relação à presença das sondas, elas aumentam a turbulência do meio, contribuindo especificamente neste caso para o processo de dissolução.

Desta forma, a abordagem de PAT utilizando ATR-FTIR como ferramenta de monitoramento para determinação de solubilidade pode ser confirmada como um método confiável para a avaliação de processos reais da solubilidade de matérias-primas. Tal abordagem evita ainda procedimentos de amostragem e possíveis interferências de amostragem, bem como o emprego de tempo e recursos extras ao processo.

5.2. Determinação da Curva de Limite da Zona Metaestável

Durante o resfriamento da solução para obtenção do limite da zona metaestável, o número total de cordas do meio foi acompanhado através do sinal do FBRM. Este sinal manteve-se na forma de uma linha de base estável, com poucas dezenas de contagens por segundo antes da formação de cristais. No momento em que o limite da zona metaestável foi alcançado, a contagem de cordas aumentou drasticamente, saindo de poucas dezenas para milhares de contagens por segundo. Um exemplo deste comportamento pode ser

visualizado na Figura 31, onde pode ser visto, além das leituras de Tr e Tj do RC1e, a leitura de contagem total de cordas do FBRM. Ainda nessa figura é possível ver que Tj aumenta rapidamente quando ocorre o aumento do número de cordas. Isto se deveu à automação do sistema que, através de programação prévia, permitiu realizar o aquecimento do meio para dissolução dos cristais formados e o prosseguimento dos experimentos.

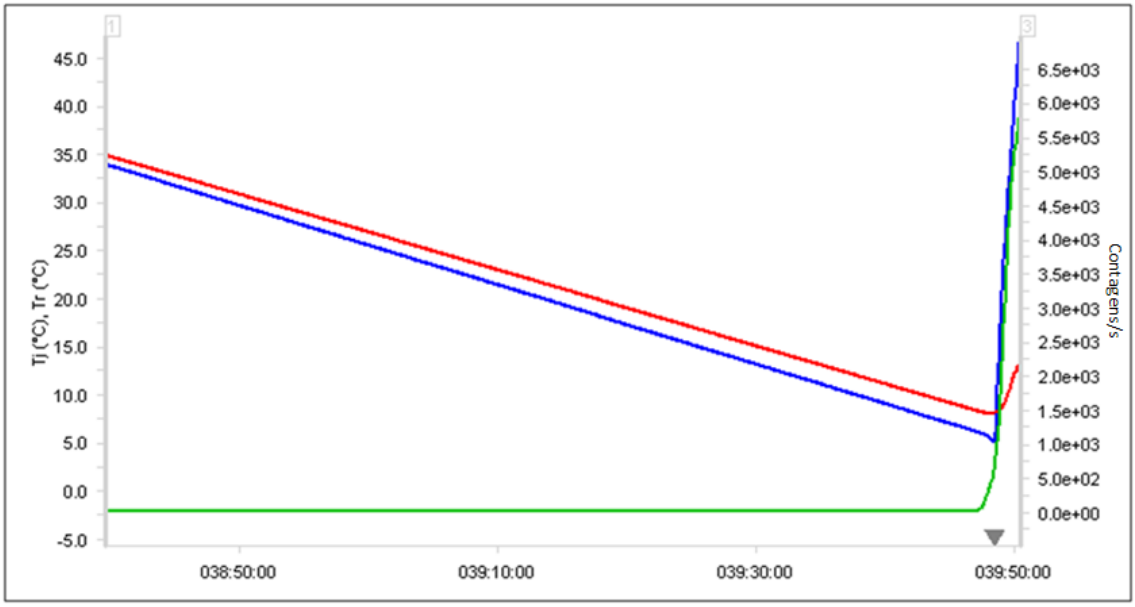

Figura 31. Incremento da contagem de cordas no limite da zona metaestável (vermelho: Tr; azul: Tj; verde: contagem total de cordas)

Na Figura 31 é possível visualizar a temperatura do meio de cristalização, a temperatura da jaqueta e o número total de cordas ao longo do tempo. Para uma avaliação satisfatória do limite de zona metaestável, é necessário que o reator possa ser resfriado a uma taxa constante. Este resfriamento constante pode ser percebido através do comportamento linear tanto da temperatura do meio de cristalização quanto da jaqueta do reator. Em determinados momentos, pode ocorrer a situação onde o reator não é capaz de manter a taxa de resfriamento constante, pois se aproxima do seu limite de operação de baixa temperatura. Um exemplo deste comportamento pode ser observado na Figura 32.

Na situação abaixo, vemos que o equipamento não foi mais capaz de manter a taxa de resfriamento desejada, apresentando uma curvatura no perfil de resfriamento. Nos experimentos para detecção de zona metaestável realizados para esta dissertação, apenas taxas de resfriamento lineares foram avaliadas. Logo, todos os pontos onde o limite de zona

metaestável é muito baixo foram avaliados em relação a um comportamento como mostrado na Figura 32. Quando era detectado que o limite de operação do equipamento estava próximo, os dados foram descartados.

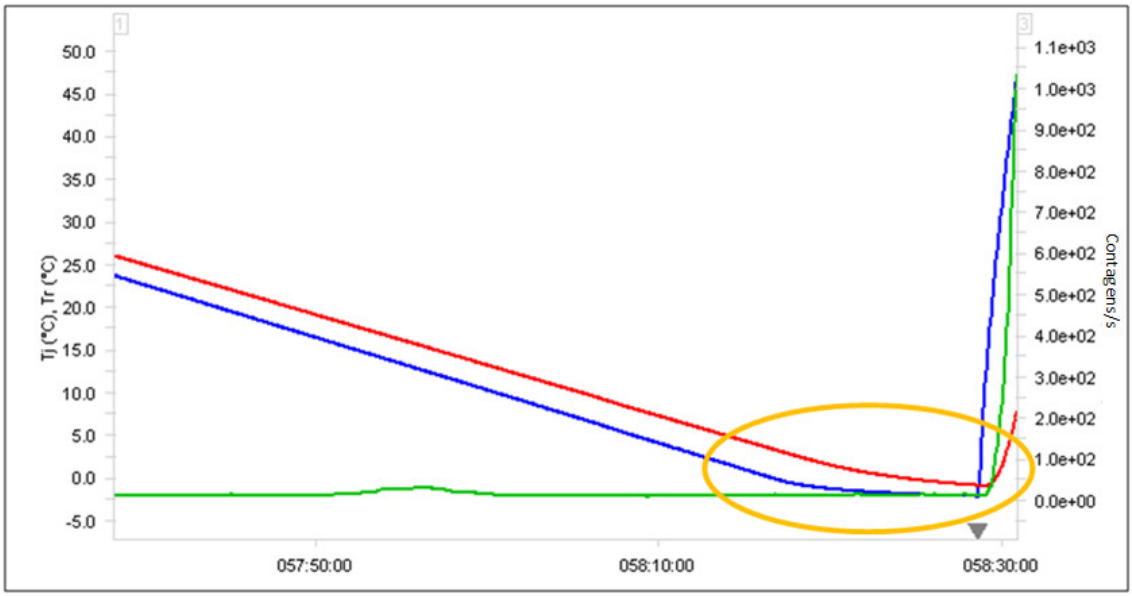

Figura 32. Resfriamento próximo do limite do equipamento com perda de linearidade em Tr e Tj (vermelho: Tr; azul: Tj; verde: contagem total de cordas)

Como será visto adiante, a largura da zona metaestável do ibuprofeno nos solventes selecionados mostrou-se muito ampla (vários graus de diferença), o que acabou limitando a faixa de detecção do limite da zona metaestável. Por exemplo: para o ponto de solubilidade de 10˚C (283,15 K), qualquer largura de zona metaestável maior que 12 ou 13˚C poderia ser influenciada, uma vez que o limite de operação do equipamento, que depende do limite de operação do criostato que o resfria, situa-se próximo de -2 ˚C.

Pelos motivos explicados nos parágrafos anteriores, a largura de zona metaestável do ibuprofeno nos solventes escolhidos foi realizada tipicamente a partir de pontos da curva de solubilidade entre 20 e 35 ˚C (293,15 e 308,15 K), ou de 35˚C até o momento onde o limite do equipamento foi atingido.

Após a coleta de dados, foi necessário construir modelos para cada taxa de resfriamento em cada um dos três solventes. Um modelo exponencial simples é capaz de modelar a curva limite da zona metaestável (De Sena, 2005), como mostrado a seguir:

$$concentração = \beta_0 \, . \, e^{\beta_1 . temperatura}$$ **Equação 18**

No modelo acima, β_0 e β_1 são os parâmetros para o modelo exponencial proposto.

Tais modelos foram construídos para cada taxa de resfriamento em cada sistema de solventes para determinar o limite da zona metaestável, gerando um total de 9 modelos (3 taxas de resfriamento x 3 sistemas de solventes). O limite foi determinado como sendo a temperatura em que ocorreu cristalização durante o resfriamento.

Como passos da verificação dos modelos lineares, foram avaliados R^2, R^2 ajustado pelo erro e o erro padrão para β_0 e β_1. Para avaliação geral do ajuste, foram realizados teste de ANOVA para significância estatística da regressão. Em relação à análise de resíduos, foram avaliados os gráficos de probabilidade normal, gráfico de resultados preditos X resíduos, gráfico de resultados preditos X resultados esperados. Foram realizados também os testes de normalidade para distribuição de resíduos de Kolmogorov-Smirnov, Lilefors e Shapiro-Wilk. Foi utilizado $\alpha = 0{,}05$ para todas as análises estatísticas.

Toda a avaliação foi realizada de acordo com (Montgomery; Peck, 1992; Montgomery, 2001; Calado; Montgomery, 2003), e está detalhada ao longo do APÊNDICE B , para facilitar a leitura contínua desta seção.

De maneira geral, todos os resultados foram satisfatórios para os modelos exponenciais, de acordo com o objetivo proposto: determinação do limite da zona metaestável do ibuprofeno em um dado solvente a uma dada taxa de resfriamento.

Os valores dos parâmetros β_0 e β_1 para cada um dos modelos e o erro quadrático médio (*root mean square deviation – rmsd –* Equação 14) podem ser encontrados na Tabela 9. Os resultados encontrados para os valores de *rmsd* são satisfatórios uma vez que são de ordem de grandeza menor do que os valores de massa de ibuprofeno (concentração) para o limite de zona metaestável calculados pelos respectivos modelos.

O limite médio da largura da zona metaestável do ibuprofeno (média aritmética simples entre a largura da zona metaestável da concentração mais alta e a largura da zona metaestável da concentração mais baixa) em acetona, acetato de etila e mistura 50% v/v destes dois solventes é reportado Tabela 10, mostrando que a largura da zona metaestável é

reduzida de maneira proporcional à da taxa de resfriamento. Entretanto, mesmo na menor taxa de resfriamento, o limite da zona metaestável ainda apresenta distância considerável da curva de solubilidade em todos os solventes, como fica evidenciado na Figura 33, na Figura 34 e na Figura 35.

Tabela 9. Coeficientes das curvas de regressão na Equação 18 para limite da zona metaestável de ibuprofeno em Acetona, Acetato de Etila e Acetona-Acetato de Etila 50% v/v, e os respectivos valores de rmsd

Solvente	***Taxa de resfriamento (˚C / minuto)***	β_0	β_1	***rmsd***
Acetato de Etila	0,6	714,7053	0,0201	23,2
	0,4	644,7182	0,0218	17,7
	0,2	483,0461	0,0315	16,7
Acetona	0,6	1115,121	0,0290	28,8
	0,4	1054,376	0,0250	11,9
	0,2	858,8789	0,0299	30,9
Acetona – Acetato de Etila 50% v/v	0,6	728,2457	0,0316	24,7
	0,4	624,0994	0,0344	18,5
	0,2	571,6305	0,0349	11,5

Tabela 10. Largura Média da Zona Metaestável

Solvente	***Taxa de resfriamento (˚C / minuto)***	***Largura média da Zona Metaestável (˚C)***
Acetato de Etila	0,6	20,8
	0,4	17,9
	0,2	11,7
Acetona	0,6	23,7
	0,4	21,2
	0,2	16,2
Acetona – Acetato de Etila 50% v/v	0,6	18,5
	0,4	14,6
	0,2	12,0

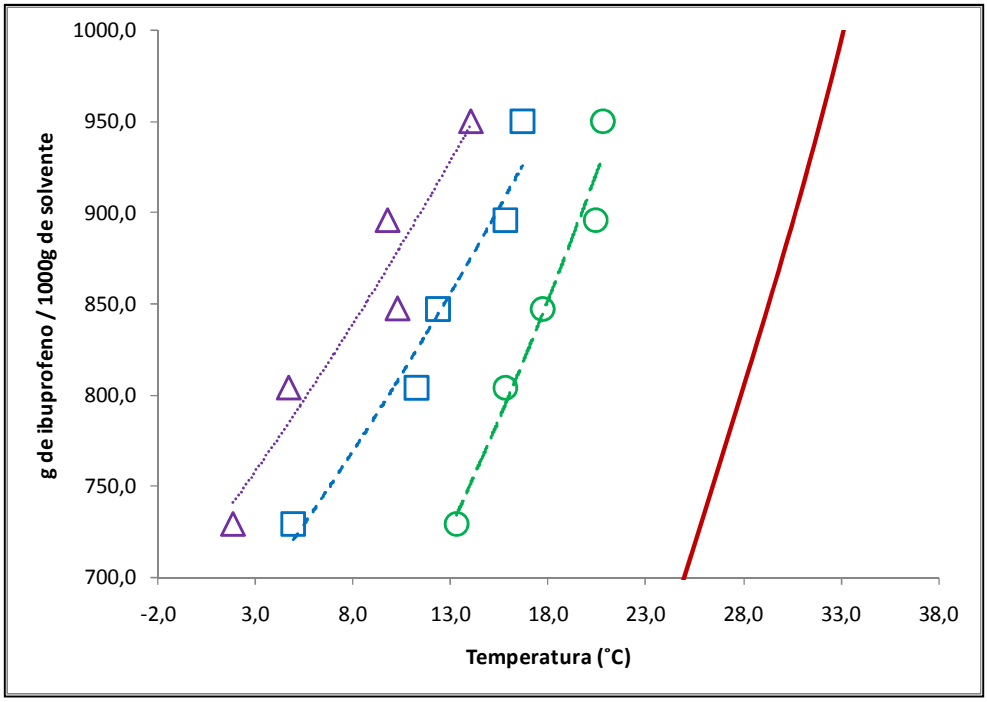

Figura 33. Limites da Zona Metaestável de Ibuprofeno em Acetato de Etila: Δ..., limite com taxa a 0,6 ˚C/minuto; □---, limite com taxa a 0,4 ˚C/minuto; ○_ _ _, limite com taxa a 0,2 ˚C/minuto; _____ , curva de solubilidade. Os símbolos representam os resultados experimentais e as linhas os respectivos modelos.

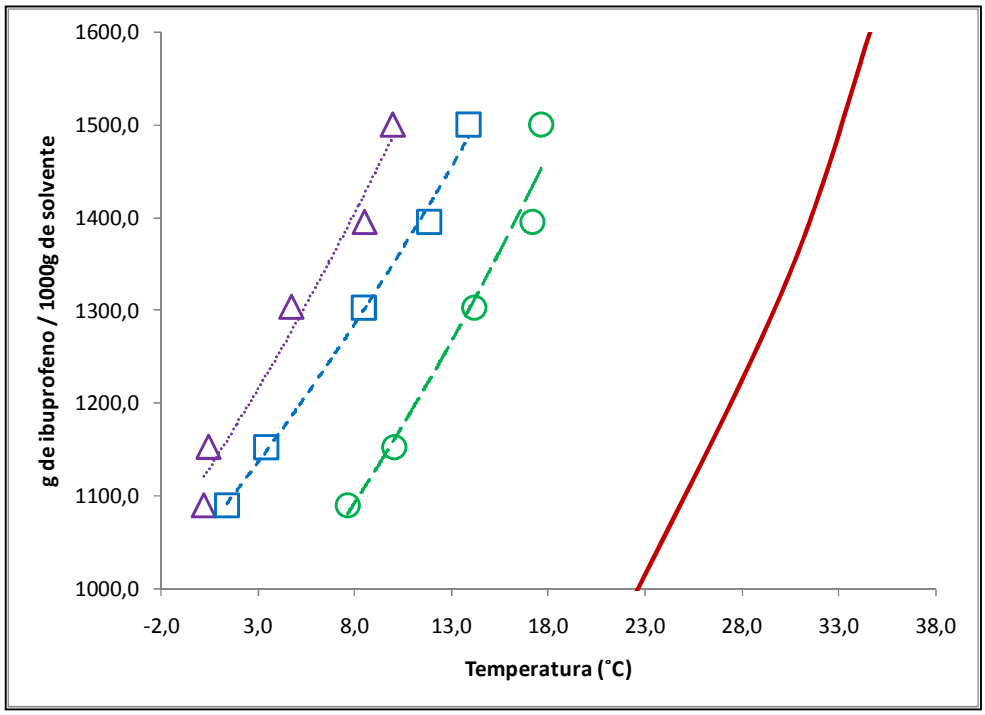

Figura 34. Limites da Zona Metaestável de Ibuprofeno em Acetona: Δ..., limite com taxa a 0,6 ˚C/minuto; □--- , limite com taxa a 0,4 ˚C/minuto; ○_ _ _, limite com taxa a 0,2 ˚C/minuto; _____ , curva de solubilidade. Os símbolos representam os resultados experimentais e as linhas os respectivos modelos.

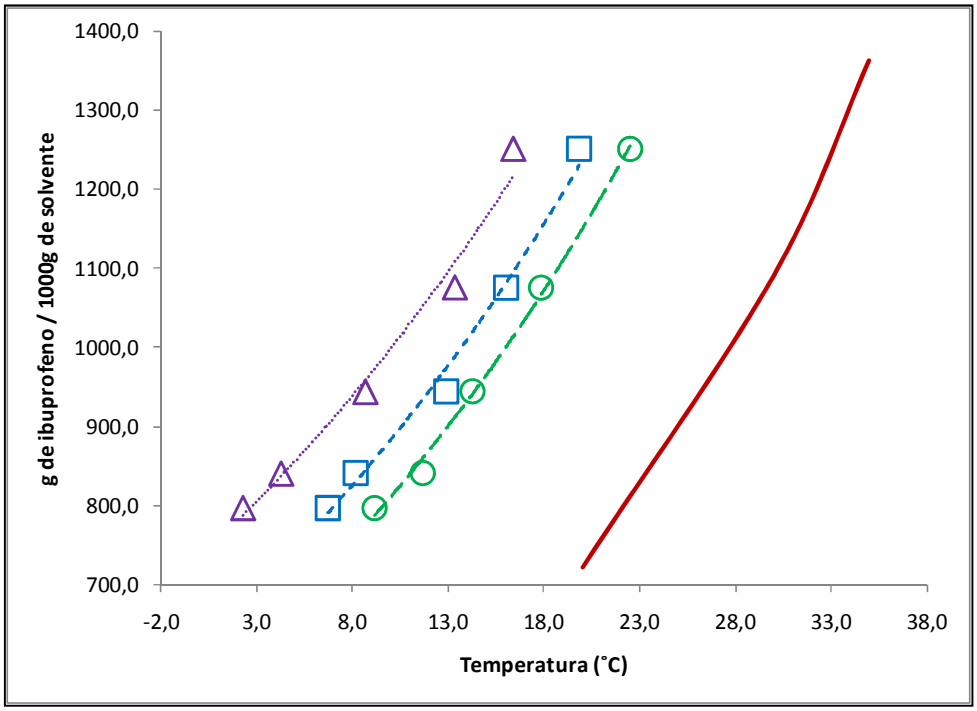

Figura 35. Limites da Zona Metaestável de Ibuprofeno em Mistura Acetona – Acetato de Etila 50% v/v: Δ..., limite com taxa a 0,6 ˚C/minuto; □---, limite com taxa a 0,4 ˚C/minuto; ○_ _ _, limite com taxa a 0,2 ˚C/minuto; _____ , curva de solubilidade. Os símbolos representam os resultados experimentais e as linhas os respectivos modelos.

Após a avaliação dos dados, é possível estabelecer uma largura de zona metaestável para a cristalização de ibuprofeno nos sistemas de solventes. De todas as larguras obtidas, o menor valor encontrado foi de 11,7 ˚C para taxa de resfriamento de 0,2 ˚C/minuto em acetato de etila. Considerando uma faixa de segurança, em relação à largura da zona metaestável, para eventuais distúrbios na cristalização, é possível iniciar o procedimento de cristalização considerando uma largura para a zona metaestável de 8.0 ˚C. O objetivo de trabalhar com uma largura de zona metaestável mais estreita do que aquelas encontradas (Tabela 10) é garantir que eventuais perturbações não conduzam o processo até o limite da zona metaestável, evitando a precipitação descontrolada do ibuprofeno. Trata-se de uma margem de proteção operacional.

A determinação da largura de zona mestaestável através de PAT com FBRM compartilhou de praticamente todos os pontos positivos observadas durante a construção das curvas de solubilidade com ATR-FTIR. Não foi necessário procedimento de amostragem,

o que evitou erros ou interferências devido à própria amostragem. Além disso, novamente foi possível adquirir e avaliar dados em tempo real, demandando apenas algum tratamento estatístico, que pode ser facilmente realizado e automatizado. E mais uma vez praticamente não houve tempo de espera na obtenção de resultados ou foram necessários outros materiais, reagentes ou equipamentos analíticos na condução das análises do processo.

Além destas vantagens, o método permitiu a coleta de informações sobre a população de cristais. A aplicação de tais informações em processos de cristalização será discutida na próxima seção.

Os experimentos realizados e os dados encontrados reforçam a relevância do FBRM com uma ferramenta de PAT para a determinação da largura da zona metaestável (Barrett; Glennon, 2002; O' Grady *et al.*, 2007).

O mesmo contraponto já levantado na construção das curvas de solubilidade pode ser novamente abordado, que trata do método ser invasivo em relação ao processo. Porém, como também já discutido, uma vez que as sondas são construídas no mesmo material que tanques de produção, por exemplo, e por possuírem um tamanho relativamente pequeno em relação processo, especialmente quando se leva em conta processos em larga escala, esta influência pode ser negligenciada em tais sistemas. Mesmo que tenha havido alguma interferência não detectada nestes experimentos de escala de bancada, foi possível determinar a largura de zona metaestável e, a partir deste valor, estabelecer uma margem de segurança para a condução dos experimentos de cristalização.

Sumarizando os parágrafos anteriores, a abordagem de PAT utilizando FBRM como ferramenta para determinação de limite de zona metaestável foi considerada como um método confiável para a avaliação de processos reais da solubilidade de matérias-primas. Tal abordagem evita ainda procedimentos de amostragem e possíveis interferências de amostragem, bem como o emprego de tempo e recursos extras ao processo, sendo capaz de extrair informações a respeito da população de cristais.

5.3. Cristalização de Ibuprofeno

As cristalizações de ibuprofeno, seguindo cada uma das condições descritas na Tabela 5, foram monitoradas através de FBRM. A solução de partida para cada experimento consistiu em uma solução saturada de ibuprofeno nos sistemas solventes a 35˚C (308,15 K).

Durante o resfriamento da solução para geração de supersaturação e durante o período de cristalização, o número total de cordas do meio foi acompanhado através do sinal do FBRM. Este sinal, de maneira similar ao que ocorreu na determinação da zona metaestável, manteve-se na forma de uma linha de base estável, com poucas dezenas de contagens por segundo antes do início da cristalização. O resfriamento para cada experimento foi realizado conforme as condições previstas no planejamento da Tabela 5.

Após o resfriamento desejado ser alcançado, sendo este ponto final 8˚C abaixo da temperatura de saturação da solução de partida, houve um período de espera até que os cristais pudessem ser detectados pelo FBRM. Neste caso específico, era necessário que os cristais atingissem um tamanho de pelo menos 10µm, tamanho mínimo de corda para detecção pelo equipamento. Este período de espera entre o início da supersaturação e a detecção dos núcleos pode ser considerado como uma medida da tendência do tempo de indução, uma vez que além do surgimento dos núcleos (tempo de indução real), é necessário mais algum tempo para que estes núcleos atinjam dimensões detectáveis.

Quando os cristais foram detectados pelo FBRM, um novo período de espera, com o sistema em condição isotérmica, foi iniciado para que os cristais pudessem atingir o tamanho limite, dadas as condições experimentais. Este período foi arbitrado em 60 minutos. Ao término deste período, a agitação foi elevada para 100 RPM (caso estivesse em valor mais baixo) para que as leituras fossem realizadas, viabilizando a comparação posterior dos resultados. A utilização de um valor mais alto de agitação teve o propósito de ocasionar um maior número de contagens, facilitando a percepção das distribuições.

A Figura 36 ilustra como o processo foi realizado e monitorado. No gráfico, foram demarcadas seis regiões distintas, designadas de “a” a “f”, sendo que cada uma destas regiões representou uma etapa diferente no processo de cristalização.

A região “a” mostra o aquecimento do meio para a dissolução de cristais do ibuprofeno matéria-prima no solvente. É visível que Tj (em azul) passou de 65˚C, porém a temperatura do meio não ultrapassou 45˚C, sendo que o ibuprofeno foi completamente solubilizado antes desta temperatura, visível pela queda da contagem total de cordas.

Na região “b”, o meio é resfriado até a temperatura de saturação da solução preparada. Ainda nesta região ocorreu um período de espera para estabilização da temperatura do meio.

A região “c” mostra a etapa de resfriamento, que no exemplo da Figura 36, não é linear, com ordem de resfriamento 3 e taxa de resfriamento médio de 0,2˚C/minuto. Esta etapa é encerrada quando a temperatura do meio decresce em 8˚C, atingindo 27˚C.

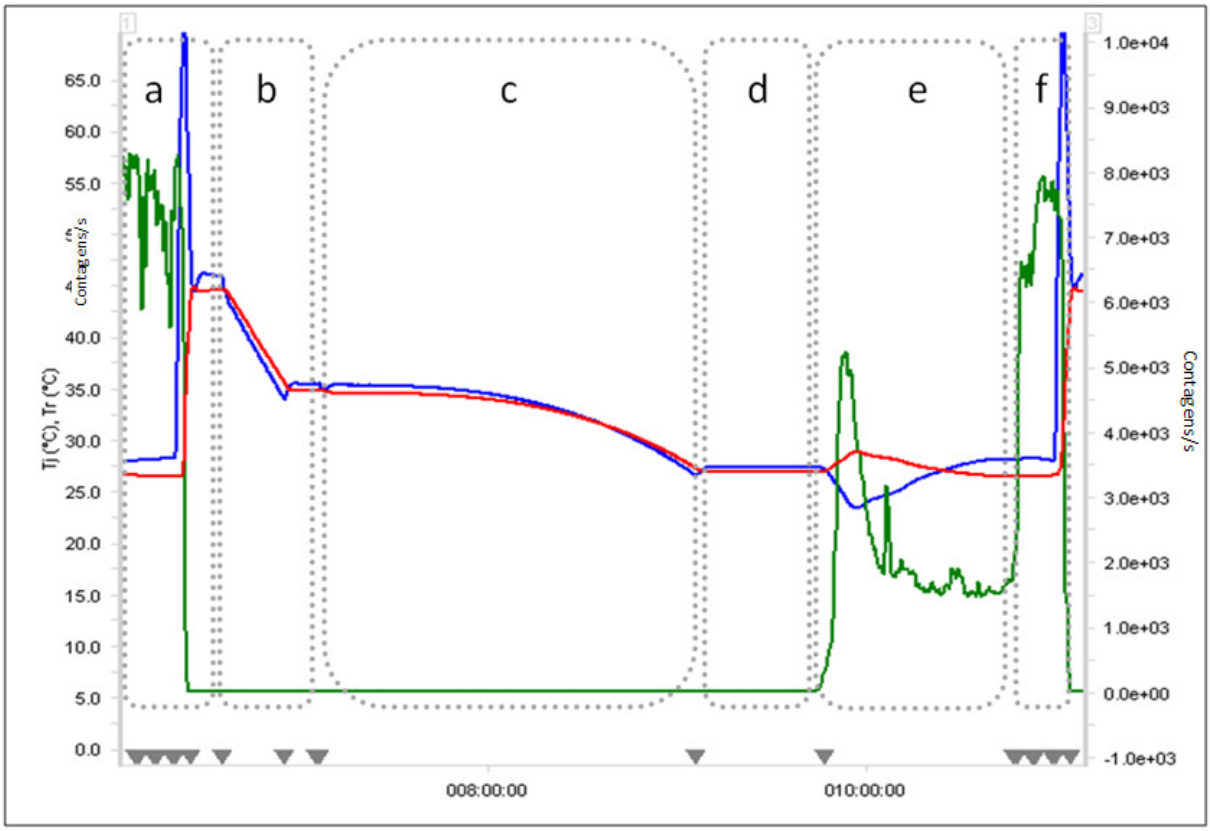

Figura 36. Exemplo de monitoramento do processo de cristalização em acetona: a, solubilização; b, resfriamento até o ponto de solubilidade; c, resfriamento para cristalização; d, período de espera; e, cristalização; f, aumento da rotação para coleta de dados (vermelho: Tr; azul: Tj; verde: contagem total de cordas)

A região “d” é a região onde ocorre o período de espera, até que os primeiros cristais possam ser detectados pelo FBRM. Esta etapa apresentou duração variável para cada condição experimental. Mas é importante ressaltar que sempre houve um período de espera, garantindo que o limite da zona metaestável não foi atingido em nenhum dos experimentos, mostrando que a decisão de utilizar uma largura de zona metaestável de 8˚C e um resfriamento também de 8˚C, conforme discutido em 5.2, foi acertada.

Na região “e” os cristais foram detectados pelo FBRM. No início desta etapa ocorre um rápido aumento na contagem total de cordas logo nos primeiros minutos da etapa. Esse rápido aumento pode ser entendido como o aumento na quantidade de núcleos formados, refletindo diretamente na quantidade partículas detectáveis. Ainda nesta fase após os minutos iniciais, a contagem de cordas diminui, o que pode ter dois significados: núcleos não estáveis foram desmembrados e incorporados a outros núcleos mais estáveis ou os núcleos continuaram crescendo até um tamanho que não permitiu que a agitação fosse suficiente para manter todos os cristais em suspensão e uma parte destes formou depósito no fundo do reator. Esta segunda hipótese parece pouco provável, devido ao tamanho médio das cordas encontrado durante os experimentos, conforme será discutido adiante nesta seção, sugerindo a formação de cristais relativamente pequenos em todos os experimentos. Nesta figura também é possível observar que há um aumento na temperatura do sistema, confirmando a cristalização. Isto ocorre pois na cristalização há um aumento na organização do sistema, diminuindo a entropia (ΔS) e aumentando a temperatura (T), para que tanto a energia total do sistema (ΔG) quanto a variação calórica no sistema (ΔH) permaneçam inalteradas, conforme a Equação 19:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \qquad \textbf{Equação 19}$$

Na região “f” a rotação no reator, que operava neste exemplo a 50 RPM, é aumentada primeiramente para 75 RPM (primeiro platô) e posteriormente para 100 RPM (segundo platô). Nesta etapa é possível perceber que a contagem de partículas aumenta de forma diretamente proporcional à velocidade de agitação. Este efeito é esperado quando FBRM é utilizado em medições de processo. O aumento da contagem pode estar relacionado apenas ao aumento da velocidade de agitação do meio, que faz com que mais partículas

passem em frente ao sensor, ou à capacidade de suspensão de partículas que eventualmente estejam depositadas no fundo do reator. Novamente esta segunda hipótese parece pouco provável devido ao pequeno tamanho dos cristais formados. Em condições experimentais onde a rotação inicial foi mais alta, quando a rotação foi diminuída também as contagens de corda diminuíam.

Ao término dos experimentos de cristalização, foram selecionadas cinco leituras para avaliação da distribuição de cordas em cada experimento. A Figura 37 mostra uma leitura de cada experimento realizado em acetona para exemplificar a comparação de distribuições.

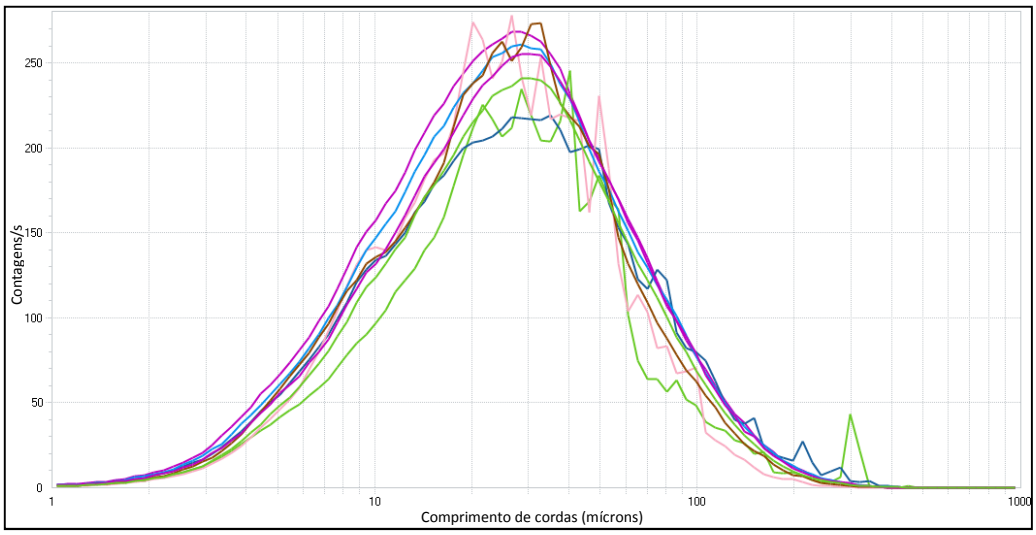

Figura 37. Exemplo de leituras de distribuição de cordas em experimentos realizados em acetona (quantidade de cordas em contagens por segundo x comprimento de cordas em µm); diferentes cores representam diferentes experimentos

As distribuições foram visualizadas em escala logarítmica no eixo horizontal (comprimento das cordas) para facilitar a visualização. Caso a escala linear fosse utilizada, as curvas tomariam a forma de picos muito estreitos em torno de 30 µm, devido à maior concentração de tamanhos de cordas em um intervalo estreito entre 20 e 40 µm.

As leituras de distribuição de cordas em acetato de etila e na mistura de solventes mostraram qualitativamente o mesmo aspecto que foi apresentado na Figura 37. Em todos os casos, em uma avaliação visual, parece haver diferença entre pelo menos algumas das distribuições, com variação na amplitude das curvas de distribuição, relativa ao número de

contagens, e ao deslocamento do ápice das curvas de distribuição, relativa ao tamanho médio das cordas de maior contagem. Porém a análise visual não é simples.

Na tentativa de facilitar a visualização, foi construído o gráfico do comprimento de cordas pela contagem acumulada, gerando o gráfico da Figura 38.

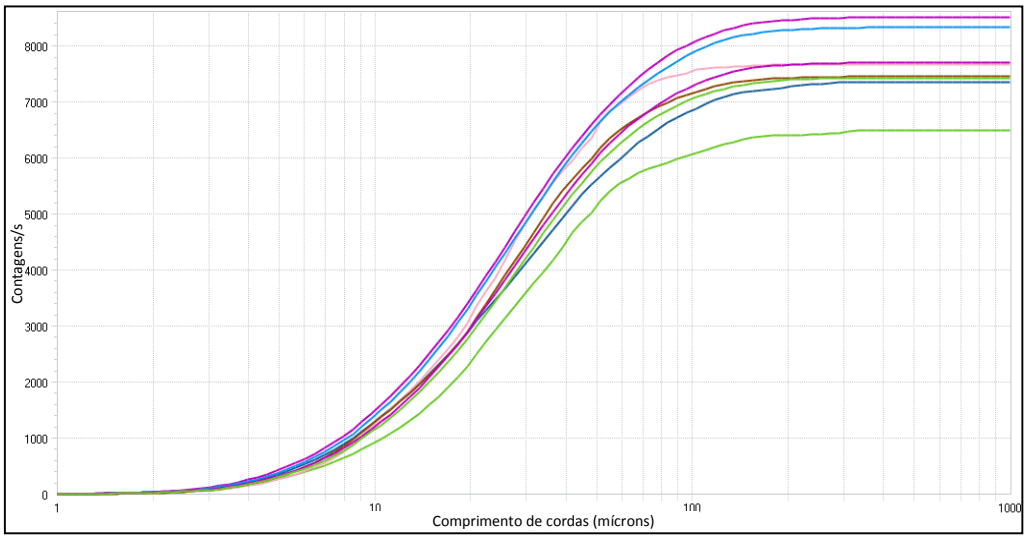

Figura 38. Exemplo de leituras de distribuição acumulada de cordas em experimentos realizados em acetona (quantidade de cordas em contagens acumuladas por segundo x comprimento de cordas em µm); diferentes cores representam diferentes experimentos

Novamente uma avaliação visual leva a crer que parece existir uma diferença significativa entre algumas das distribuições. Entretanto, uma análise estatística é necessária para validar esta conclusão.

Para a avaliação estatística de cada uma das leituras foi utilizado como resposta para as condições experimentais. A forma escolhida de representar as distribuições de tamanho de corda foi o tamanho médio das cordas no ponto de leitura por ser uma variável de resposta que facilmente transmite uma noção dimensional dos cristais.

Na Tabela 11, são mostrados os valores de corda média encontrados para cada uma das condições experimentais, sendo que foram realizadas cinco leituras para cada experimento. Avaliando os dados, parece existir diferença entre as médias dos experimentos, mesmo que a diferença seja pequena.

Tabela 11. Leituras (L) de Tamanho Médio de Cordas (em µm) para cada experimento de cristalização

Solvente	*Rotação (RPM)*	*Ordem*	*Taxa Média (˚C/minuto)*	*L1*	*L2*	*L3*	*L4*	*L5*	*L Média*
Acetato de Etila	50	1	0,2	34,20	34,95	34,64	34,41	34,56	34,55
Acetato de Etila	100	1	0,2	34,32	34,95	34,64	34,41	34,56	34,58
Acetato de Etila	50	3	0,2	32,78	33,41	33,70	33,00	33,24	33,23
Acetato de Etila	100	3	0,2	35,74	35,37	34,69	34,77	37,19	35,55
Acetato de Etila	50	1	1	31,66	32,05	32,42	32,93	33,44	32,50
Acetato de Etila	100	1	1	32,08	32,30	32,29	32,09	31,96	32,14
Acetato de Etila	50	3	1	31,45	31,27	30,95	31,63	31,64	31,39
Acetato de Etila	100	3	1	35,15	35,12	35,55	35,48	36,56	35,57
Mistura 50% v/v	75	2	0,6	35,56	37,00	35,05	34,69	34,84	35,43
Mistura 50% v/v	75	2	0,6	34,16	33,58	36,40	35,51	35,69	35,07
Mistura 50% v/v	75	2	0,6	37,59	36,75	37,51	37,49	36,65	37,20
Acetona	50	1	0,2	35,60	35,72	35,64	35,60	35,52	35,62
Acetona	100	1	0,2	36,00	36,39	34,91	35,23	35,32	35,57
Acetona	50	3	0,2	32,74	32,85	32,96	34,16	34,17	33,38
Acetona	100	3	0,2	35,20	34,98	35,05	35,40	34,62	35,05
Acetona	50	1	1	29,42	30,20	31,39	31,65	32,17	30,97
Acetona	100	1	1	37,92	38,00	36,14	36,91	37,77	37,35
Acetona	50	3	1	37,85	36,54	36,37	35,39	34,18	36,07
Acetona	100	3	1	35,37	34,67	34,44	34,09	34,27	34,57

Para avaliar se existiam diferenças significativas entre os resultados dos experimentos, foi realizada uma análise de variância dos resultados obtidos, conforme mostrado na Tabela 12. Para tal, cada condição experimental foi denominada tratamento, e ao fim da análise foi possível avaliar se os tratamentos causaram diferenças significativas nos tamanhos médios das cordas dos cristais.

A Tabela 12 mostra claramente que há diferença nos resultados encontrados em função das diferentes condições experimentais, sendo o valor de p menor do que 0,05 para os tratamentos.

Tabela 12. ANOVA para resultados experimentais

Efeito	*Soma Quadrática*	*Graus de Liberdade*	*Média Quadrática*	*F*	*p*
Intercept	104393,5	1	104393,5	157294,5	0,00
Tratamentos	280,0	16	17,5	26,4	0,00
Erro	51,8	78	0,7		

Para avaliar quais resultados são diferentes entre si e se muitos ou poucos dos resultados encontrados são diferentes entre si, foram realizados os testes de Fisher e de

Duncan (Calado; Montgomery, 2003) para comparação de médias, conforme mostrado respectivamente na Figura 39 e na Figura 40. Para que a influência dos tratamentos pudesse ser avaliada, os resultados dos experimentos das linhas 9, 10 e 11 da Tabela 11 foram agrupados, uma vez que são réplicas da mesma condição, sendo representados como “9 + 10 + 11”.

Teste de Fisher
Média Quadrática = ,66368, Graus de Liberdade = 78,000

	Var1	{1} 34,552	{2} 34,576	{3} 33,226	{4} 35,552	{5} 32,500	{6} 32,144	{7} 31,388	{8} 35,572	{9} 35,616	{10} 35,570	{11} 33,376	{12} 35,050	{13} 30,966	{14} 37,348	{15} 36,066	{16} 34,568	{17} 35,898
1	1		0,962967	0,011961	0,055890	0,000152	0,000012	0,000000	0,051270	0,042240	0,051717	0,025189	0,336762	0,000000	0,000001	0,004337	0,975306	0,001991
2	2	0,962967		0,010560	0,061897	0,000129	0,000010	0,000000	0,056856	0,046979	0,057344	0,022449	0,360431	0,000000	0,000001	0,004960	0,987652	0,002369
3	3	0,011961	0,010560		0,000022	0,162794	0,038962	0,000620	0,000019	0,000014	0,000019	0,771728	0,000678	0,000036	0,000000	0,000000	0,011010	0,000000
4	4	0,055890	0,061897	0,000022		0,000000	0,000000	0,000000	0,969136	0,901465	0,972221	0,000065	0,332918	0,000000	0,000809	0,321562	0,059837	0,413326
5	5	0,000152	0,000129	0,162794	0,000000		0,491655	0,033987	0,000000	0,000000	0,000000	0,093082	0,000004	0,003873	0,000000	0,000000	0,000136	0,000000
6	6	0,000012	0,000010	0,038962	0,000000	0,491655		0,146322	0,000000	0,000000	0,000000	0,019207	0,000000	0,024950	0,000000	0,000000	0,000011	0,000000
7	7	0,000000	0,000000	0,000620	0,000000	0,033987	0,146322		0,000000	0,000000	0,000000	0,000234	0,000000	0,415262	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000
8	8	0,051270	0,056856	0,000019	0,969136	0,000000	0,000000	0,000000		0,932165	0,996913	0,000056	0,314136	0,000000	0,000916	0,340634	0,054939	0,440733
9	12	0,042240	0,046979	0,000014	0,901465	0,000000	0,000000	0,000000	0,932165		0,929089	0,000041	0,275358	0,000000	0,001203	0,385138	0,045351	0,504631
10	13	0,051717	0,057344	0,000019	0,972221	0,000000	0,000000	0,000000	0,996913	0,929089		0,000057	0,315981	0,000000	0,000905	0,338694	0,055413	0,437946
11	14	0,025189	0,022449	0,771728	0,000065	0,093082	0,019207	0,000234	0,000056	0,000041	0,000057		0,001710	0,000012	0,000000	0,000001	0,023331	0,000000
12	15	0,336762	0,360431	0,000678	0,332918	0,000004	0,000000	0,000000	0,314136	0,275358	0,315981	0,001710		0,000000	0,000027	0,052167	0,352425	0,047273
13	16	0,000000	0,000000	0,000036	0,000000	0,003873	0,024950	0,415262	0,000000	0,000000	0,000000	0,000012	0,000000		0,000000	0,000000	0,000000	0,000000
14	17	0,000001	0,000001	0,000000	0,000809	0,000000	0,000000	0,000000	0,000916	0,001203	0,000905	0,000000	0,000027	0,000000		0,014973	0,000001	0,000917
15	18	0,004337	0,004960	0,000000	0,321562	0,000000	0,000000	0,000000	0,340634	0,385138	0,338694	0,000001	0,052167	0,000000	0,014973		0,004744	0,690733
16	19	0,975306	0,987652	0,011010	0,059837	0,000136	0,000011	0,000000	0,054939	0,045351	0,055413	0,023331	0,352425	0,000000	0,000001	0,004744		0,002236
17	9+10+11	0,001991	0,002369	0,000000	0,413326	0,000000	0,000000	0,000000	0,440733	0,504631	0,437946	0,000000	0,047273	0,000000	0,000917	0,690733	0,002236	

Figura 39. Teste para comparação de médias de Fisher

Teste de Duncan
Média Quadrática = ,66368, Graus de Liberdade = 78,000

	Var1	{1} 34,552	{2} 34,576	{3} 33,226	{4} 35,552	{5} 32,500	{6} 32,144	{7} 31,388	{8} 35,572	{9} 35,616	{10} 35,570	{11} 33,376	{12} 35,050	{13} 30,966	{14} 37,348	{15} 36,066	{16} 34,568	{17} 35,898
1	1		0,965973	0,014036	0,080580	0,000256	0,000048	0,000025	0,084444	0,074856	0,080620	0,022579	0,376704	0,000021	0,000019	0,011350	0,974917	0,024173
2	2	0,965973		0,017294	0,070745	0,000283	0,000044	0,000017	0,081830	0,074084	0,075176	0,031060	0,350987	0,000017	0,000018	0,011306	0,987500	0,023866
3	3	0,014036	0,017294		0,000070	0,154670	0,045036	0,000937	0,000068	0,000058	0,000066	0,767374	0,001399	0,000087	0,000011	0,000013	0,015666	0,000022
4	4	0,080580	0,070745	0,000070		0,000017	0,000017	0,000018	0,972120	0,913112	0,971765	0,000153	0,323420	0,000017	0,001863	0,383181	0,078212	0,550545
5	5	0,000256	0,000283	0,154670	0,000017		0,483098	0,039389	0,000018	0,000017	0,000017	0,105012	0,000031	0,005653	0,000011	0,000011	0,000263	0,000011
6	6	0,000048	0,000044	0,045036	0,000017	0,483098		0,138556	0,000017	0,000011	0,000018	0,026764	0,000018	0,029058	0,000011	0,000011	0,000044	0,000011
7	7	0,000025	0,000017	0,000937	0,000018	0,039389	0,138556		0,000011	0,000011	0,000017	0,000440	0,000017	0,406090	0,000010	0,000011	0,000021	0,000011
8	8	0,084444	0,081830	0,000068	0,972120	0,000018	0,000017	0,000011		0,930889	0,996942	0,000161	0,353991	0,000011	0,001629	0,380573	0,085001	0,547819
9	12	0,074856	0,074084	0,000058	0,913112	0,000017	0,000011	0,000011	0,930889		0,933100	0,000132	0,327294	0,000011	0,001786	0,406391	0,076003	0,578299
10	13	0,080620	0,075176	0,000066	0,971765	0,000017	0,000018	0,000017	0,996942	0,933100		0,000152	0,337140	0,000011	0,001850	0,391196	0,079960	0,561200
11	14	0,022579	0,031060	0,767374	0,000153	0,105012	0,026764	0,000440	0,000161	0,000132	0,000152		0,002994	0,000047	0,000011	0,000021	0,027195	0,000032
12	15	0,376704	0,350987	0,001399	0,323420	0,000031	0,000018	0,000017	0,353991	0,327294	0,337140	0,002994		0,000018	0,000085	0,085708	0,373749	0,147462
13	16	0,000021	0,000017	0,000087	0,000017	0,005653	0,029058	0,406090	0,000011	0,000011	0,000011	0,000047	0,000018		0,000011	0,000010	0,000017	0,000011
14	17	0,000019	0,000018	0,000011	0,001863	0,000011	0,000011	0,000010	0,001629	0,001786	0,001850	0,000011	0,000085	0,000011		0,013235	0,000019	0,007279
15	18	0,011350	0,011306	0,000013	0,383181	0,000011	0,000011	0,000011	0,380573	0,406391	0,391196	0,000021	0,085708	0,000010	0,013235		0,011609	0,740426
16	19	0,974917	0,987500	0,015666	0,078212	0,000263	0,000044	0,000021	0,085001	0,076003	0,079960	0,027195	0,373749	0,000017	0,000019	0,011609		0,024588
17	9+10+11	0,024173	0,023866	0,000022	0,550545	0,000011	0,000011	0,000011	0,547819	0,578299	0,561200	0,000032	0,147462	0,000011	0,007279	0,740426	0,024588	

Figura 40. Teste para comparação de médias de Duncan

Em ambos os testes acima, é possível visualizar que vários pares de médias não podem ser considerados iguais. Tais pares mostram valores de *p* menores que 0,05 e estão ressaltados em vermelho. Também há alguns pares de médias que mostram valores marginais para *p*, situados entre 0,05 e 0,10, levando a entender que mesmo nestes resultados tidos como iguais, houve alguma influência das condições experimentais que tornou estes resultados ligeiramente diferentes entre si. Estes dados ajudam a suportar as

conclusões qualitativas do início desta seção, a respeito de diferenças entre as distribuições encontradas.

Desta forma, foi avaliada a construção de um modelo linear correspondente ao planejamento fatorial com as variáveis de entrada normalizadas, o qual seguiria a seguinte construção:

$$L = \beta_0 + \beta_1.\mathit{fração\ de\ acetona} + \beta_2.\mathit{rotação} + \beta_3.\mathit{ordem\ de\ resfriamento} + \beta_4.\mathit{taxa\ média} + \beta_5.\mathit{fração\ de\ acetona.rotação} + \beta_6.\mathit{fração\ de\ acetona.ordem\ de\ resfriamento} + \beta_7.\mathit{fração\ de\ acetona.taxa\ média} + \beta_8.\mathit{rotação.ordem\ de\ resfriamento} + \beta_9.\mathit{rotação.taxa\ média} + \beta_{10}.\mathit{ordem\ de\ resfriamento.taxa\ média}$$

Equação 20

O modelo descrito acima avaliaria tanto os fatores puros, como suas interações de segunda ordem. Este modelo pode ser considerado como super parametrizado, com 11 parâmetros para 19 experimentos, quando o ideal seriam no máximo 19/2 = 8.5 $\approx$ 9 parâmetros (Schwaab; Pinto, 2007). Entretanto, o modelo foi avaliado nesta forma para a exclusão de parâmetros possivelmente não significativos. A Tabela 13 mostra a avaliação de significância dos parâmetros, através de análise de variância (ANOVA).

Tabela 13. ANOVA para os parâmetros do modelo da Equação 20

Fator	***Soma Quadrática***	***Graus de Liberdade***	***Média Quadrática***	***F***	***p***
1-Fração de Acetona	5,14156	1	5,14156	1,258134	0,294541
2-Rotação	10,03306	1	10,03306	2,455080	0,155780
3-Ordem de Resfriamento	0,14631	1	0,14631	0,035801	0,854639
4-Taxa Média	3,03631	1	3,03631	0,742981	0,413797
1*2	0,00681	1	0,00681	0,001665	0,968447
1*3	0,36301	1	0,36301	0,088827	0,773267
1*4	1,99516	1	1,99516	0,488213	0,504528
2*3	0,02806	1	0,02806	0,006865	0,936001
2*4	1,39831	1	1,39831	0,342164	0,574706
3*4	3,75391	1	3,75391	0,918578	0,365914
Erro	32,69321	8	4,08665		
Soma Quadrática Total	58,59567	18			

A Tabela 13 mostrou que, para o modelo da Equação 20, nenhum dos parâmetros se mostrou significativo, todos mostraram valores de *p* maiores que 0,05. Não foram avaliados parâmetros com interação de mais de duas variáveis.

Na tentativa de manter um modelo linear, foram eliminados fatores menos significativos, como aqueles com valores de *p* mais próximos de 1. Entretanto, após algumas eliminações e novas estimações de parâmetros, o modelo linear realmente mostrou-se inadequado. Mesmo refazendo os passos anteriores com a eliminação de resultados suspeitos para outliers não foi possível utilizar o modelo na forma descrita.

Demonstrado que os valores encontrados a partir das diferentes condições experimentais são afetados por estas condições e que um modelo linear não é capaz de explicar como os fatores afetam essa variação, foram adicionados ao modelo termos quadráticos para os fatores puros. O modelo inicialmente tomou a forma:

$$L = \beta_0 + \beta_1.\mathit{fração\ de\ acetona} + \beta_2.\mathit{rotação} + \beta_3.\mathit{ordem\ de\ resfriamento} + \beta_4.\mathit{taxa\ média} + \beta_5.\mathit{fração\ de\ acetona}^2 + \beta_6.\mathit{rotação}^2 + \beta_7.\mathit{ordem\ de\ resfriamento}^2 + \beta_8.\mathit{taxa\ média}^2 + \beta_9.\mathit{fração\ de\ acetona.rotação} + \beta_{10}.\mathit{fração\ de\ acetona.ordem\ de\ resfriamento} + \beta_{11}.\mathit{fração\ de\ acetona.taxa\ média} + \beta_{12}.\mathit{rotação.ordem\ de\ resfriamento} + \beta_{13}.\mathit{rotação.taxa\ média} + \beta_{14}.\mathit{ordem\ de\ resfriamento.taxa\ média}$$

Equação 21

Novamente o modelo inicial foi superparametrizado para avaliação de parâmetros não significativos. Ao longo da avaliação de quais parâmetros poderiam ser retirados do modelo, os resultados referentes às linhas 11, 17 e 18 da Tabela 11 mostraram divergência em relação à distribuição dos demais resultados e foram removidos para a construção do modelo. Novamente não foram avaliadas interações de mais de duas variáveis.

Após a eliminação de parâmetros não significativos, o modelo reduzido assumiu a seguinte forma:

$$L = \beta_0 + \beta_2.\mathit{rotação} + \beta_4.\mathit{taxa\ média} + \beta_6.\mathit{rotação}^2 + \beta_{12}.\mathit{rotação.ordem\ de\ resfriamento} + \beta_{14}.\mathit{ordem\ de\ resfriamento.taxa\ média}$$

Equação 22

Sendo que o modelo:

- Foi capaz de explicar 0,8789 (em um máximo possível de 1,0) da variância dos dados;
- Apresentou R = 0,9375, sendo satisfatório para o modelo, conforme discutido em 5.1.

A seguir é possível avaliar a significância estatística dos parâmetros do modelo através do teste *t* (3 graus de liberdade), com valor de $p < 0,05$. Entretanto, o erro padrão apresentou a mesma ordem de grandeza para alguns coeficientes, o que pode limitar o uso do modelo. Uma discussão mais detalhada sobre a significância dos parâmetros do modelo, bem como sobre o significado físico dos parâmetros, é encontrada ao final da análise estatística.

Tabela 14. Significância estatística para o modelo da Equação 22

Parâmetro	*Valor*	*Erro Padrão*	*t (23)*	*p*
β_0	35,25000	0,478362	73,68899	0,000000
β_2	0,73646	0,182678	4,03147	0,002394
β_4	1,02200	0,185269	5,51631	0,000256
β_6	-1,58075	0,512986	-3,08147	0,011612
β_{12}	0,62825	0,185269	3,39102	0,006874
β_{14}	-0,53979	0,182677	-2,95489	0,014414

Foi então realizada análise de variância para o modelo (ANOVA), que também demonstrou que a regressão do modelo é estatisticamente significativa, sendo capaz de representar os dados experimentais, considerada a variância observada. Nota-se ainda que a influência do erro (soma quadrática dos resíduos) foi baixa, sendo de ordem de grandeza menor que o efeito da regressão (soma quadrática da regressão).

Tabela 15. ANOVA para o modelo da Equação 22

Efeito	*Soma Quadrática*	*Graus de Liberdade*	*Média Quadrática*	*F*	*p*
Regressão	18608,88	6,00000	3101,479	6776,819	0,00
Resíduos	4,58	10,00000	0,458		
Total	18613,45	16,00000			

O gráfico de valores esperados e valores observados foi construído para avaliar a representação dos dados (Figura 41). É possível ver que há uma boa representação dos dados pelo modelo, lembrando que os pontos 11, 17 e 18 (não representados no gráfico) não puderam ser explicados pelo modelo. Estes três resultados inicialmente foram considerados outliers. Todo o procedimento experimental foi revisto e não puderam ser encontradas evidências de erros na execução dos experimentos, como por exemplo, a realização de pesagens incorretas. Logo, fica entendido que estes resultados não resultaram

de erros na condução dos experimentos, apenas não puderam ser representados pelo modelo final. Esta discussão é retomada ao final da análise estatística do modelo.

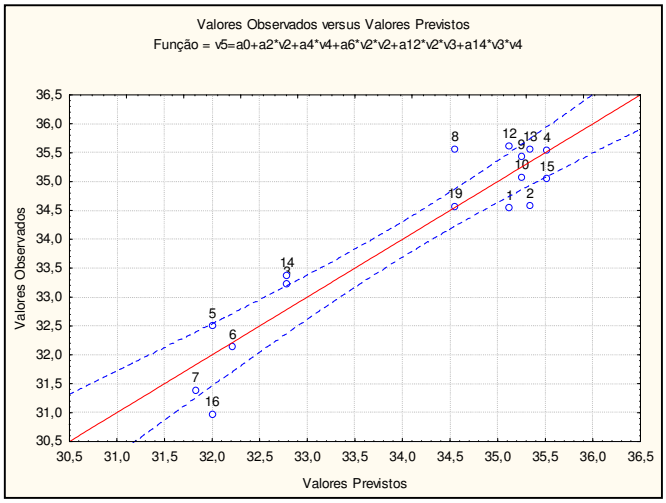

Figura 41. Valores previstos x valores observados para o modelo

A seguir foi realizada a análise dos resíduos. Foi construído um gráfico de resíduos observados e valores esperados de resíduos para uma distribuição normal (Figura 42).

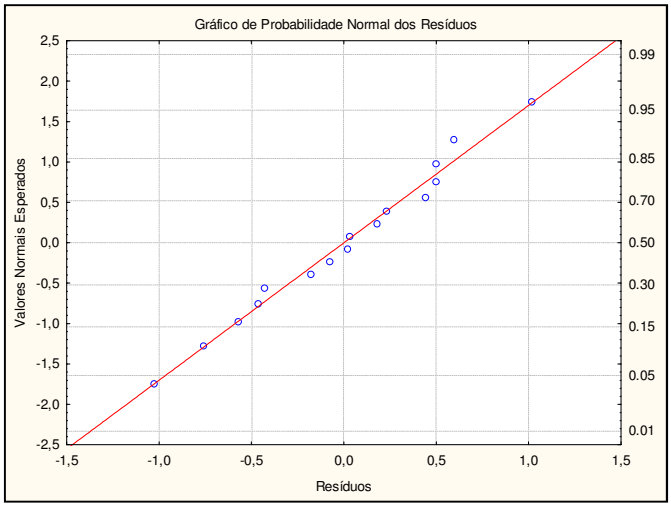

Figura 42. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal

O gráfico da Figura 42 mostra todos os resíduos oscilando em torno de uma distribuição normal esperada, mostrando que em termos de distribuição normal dos resíduos, o modelo parece adequado.

Foi então construído um gráfico de valores esperados *versus* resíduos observados. O gráfico da Figura 43 não apresenta tendência nítida na distribuição dos resíduos, o que é desejável, apontando para distribuição normal dos resíduos.

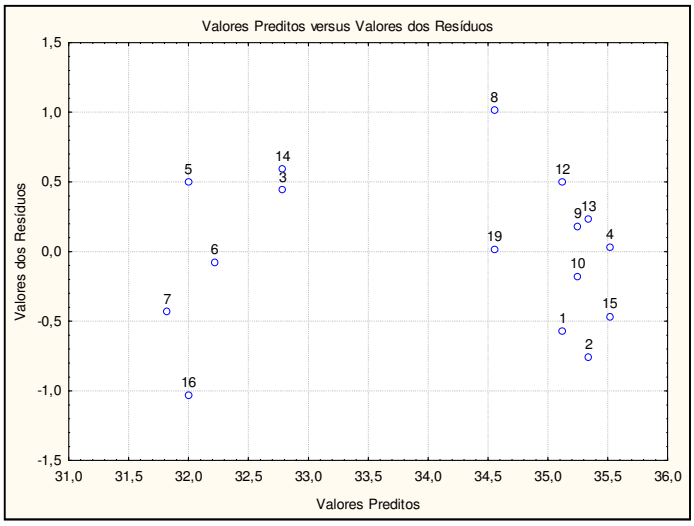

Figura 43. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos para o modelo da Equação 22

Finalizando a análise do modelo, os resíduos foram avaliados pelos testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors e Shapiro-Wilk, sendo que em todos os testes a distribuição pode ser considerada normal ($p > 0,05$), como visualizado na Figura 44.

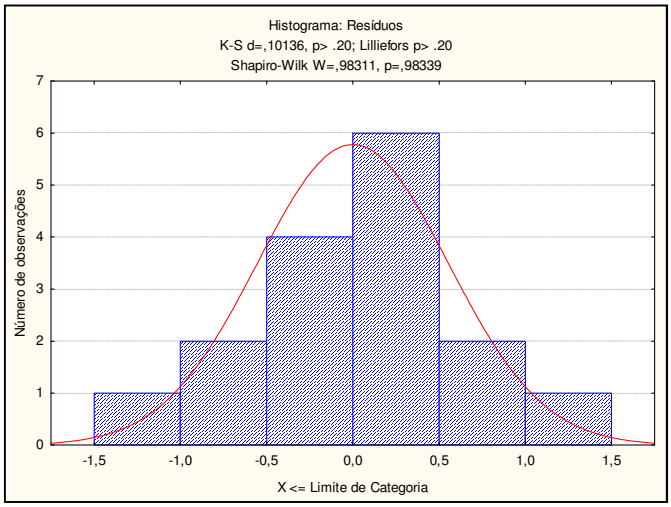

Figura 44. Teste de normalidade para os resíduos (acetona)

Após toda a avaliação, entende-se que os resultados obtidos ao longo dos experimentos e utilizados para a geração do modelo têm distribuição normal e que o

modelo representa razoavelmente o experimento, sendo capaz de explicar 16 das 19 respostas encontradas. Entretanto, o uso do modelo deve ser restrito, pois além de não explicar algumas respostas encontradas durante o experimento, o erro padrão de alguns dos parâmetros apresenta a mesma ordem de grandeza dos próprios parâmetros (Tabela 14). Mesmo os erros sendo razoavelmente menores que os parâmetros, esta situação não é desejável.

Neste ponto é necessário retomar a discussão sobre aspectos físicos do modelo em relação ao experimento.

O primeiro ponto que deve ser ressaltado é a dificuldade na escolha de uma única estatística para representar resultados de distribuição. No caso específico dos experimentos de cristalização com monitoramento por FBRM foi escolhida inicialmente a variável de resposta tamanho médio de cordas, por esta estatística refletir diretamente a dimensão dos cristais. Durante a elaboração do modelo, foram consideradas outras estatísticas, através de testes preliminares, como por exemplo, tamanho mediano das cordas, tamanho médio ponderado quadrático das cordas e tamanho mediano ponderado quadrático das cordas. O primeiro exemplo apresentou respostas similares ou um pouco inferiores ao tamanho médio das cordas e os dois últimos propagaram demasiadamente o erro, mostrando variabilidade maior que o desejável. Estes testes preliminares suportaram a decisão prévia da escolha do tamanho médio das cordas como estatística para representação das distribuições. Entretanto, como pode ser visto ao longo da construção e análise do modelo obtido, não foi possível representar adequadamente três das respostas encontradas nos experimentos. Como não foi encontrada evidência de erro na condução dos experimentos, é possível concluir que a dificuldade de construção do modelo e a não representação de alguns dados pode estar ligada à dificuldade de representação de distribuição de tamanhos de cordas por uma única estatística, por um único fator de resposta. Esta conclusão pode também ser suportada pelo erro padrão acima do desejável em relação aos parâmetros, conforme mostrado na Tabela 14. Uma razão para estes erros elevados pode estar relacionada ao fato de que os experimentos tratam da avaliação de distribuições de partículas, cujos erros normalmente são elevados. Entretanto, é necessária cautela nesta avaliação.

Outro ponto que necessita de maior discussão trata de quais parâmetros permaneceram como significativos no modelo e sua interpretação em relação à variável de resposta. Realizando uma interpretação da Tabela 14, podemos construir uma nova tabela auxiliar, como mostrado na Tabela 16. Uma vez que o modelo construído é relativamente simples, se torna possível a avaliação da influência de cada fator na variável de resposta, bem como de suas interações. É importante ressaltar que as conclusões discutidas a seguir são delimitadas ao intervalo das variáveis avaliadas durante os experimentos.

Tabela 16. Tabela para avaliação da influência das variáveis e seus parâmetros

Parâmetro	***Valor***	***Variável***	***Proporcionalidade ao resultado***
β_0	35,25000	-----	-----
β_2	0,73646	Rotação	Direta
β_4	1,02200	Taxa média	Direta
β_6	-1,58075	Rotação^2	Inversa
β_{12}	0,62825	Rotação x Ordem de Resfriamento	Direta
β_{14}	-0,53979	Ordem de Resfriamento x Taxa Média	Inversa

O primeiro aspecto que chama a atenção é a ausência de qualquer termo significativo relacionado aos sistemas de solventes, sejam os termos puros, linear ou quadrático, sejam termos de interação com outras variáveis. Aparentemente, apesar da solubilidade do ibuprofeno em termos de massa ser consideravelmente diferente nos solventes avaliados, estes solventes não apresentaram representabilidade no modelo. Estas características podem ser visualizadas na Tabela 17 em termos dos Parâmetros de Solubilidade de Hansen (Hansen, 2000).

Tabela 17. Parâmetros de Solubilidade de Hansen para acetona e acetato de etila

Solvente	***Dispersão***	***Polaridade***	***Ligação de Hidrogênio***
Acetato de Etila	18,5	5,3	7,2
Acetona	15,5	10,4	7,0

A polaridade é citada como fator determinante na cristalização do ibuprofeno (Gavrilin *et al.*, 2000; Cano; Gabas; Canselier, 2001; Zhang *et al.*, 2003; Lee; Chen; Zhang, 2007; Dudognon *et al.*, 2008). Dentre os solventes onde a solubilidade do ibuprofeno foi reportada (Gracin; Rasmuson, 2002), acetona e acetato de etila foram escolhidos devido à hipótese que suas diferenças, principalmente em termos de polaridade, poderiam ser suficientes para influenciar no processo de cristalização. Porém, esta hipótese não pode ser confirmada através do modelo construído.

A seguir é interessante notar a influência da agitação nos resultados experimentais. O fator rotação aparece como parâmetro linear, quadrático e em interação com a variável ordem de resfriamento. Tanto para o parâmetro linear, quanto na interação, a agitação tem influência diretamente proporcional aos resultados encontrados, o que pode ser explicado pela maior probabilidade de contato de moléculas de ibuprofeno com núcleos recém formados, aumentando o tamanho dos cristais. Uma primeira avaliação do efeito inversamente proporcional do termo quadrático da rotação poderia levar a um conflito com a conclusão relatada nas linhas acima. Entretanto, em um modelo normalizado, um parâmetro quadrático serve apenas para ajuste do modelo, não tendo influência direta na variável de resposta. Desta forma, fica claro que a função deste termo é apenas realizar um ajuste do modelo.

Um comportamento comparável ao da agitação é o da taxa média de resfriamento, onde o termo linear puro mostra ser diretamente proporcional e o termo de interação é inversamente proporcional; um termo realiza ajuste em relação ao outro. Quando os dois termos são comparados, é possível perceber que a influência global da taxa média de resfriamento é diretamente proporcional ao tamanho médio das cordas. Isto pode ser explicado pelo aumento da força motriz da cristalização, o aumento da velocidade de supersaturação, levando à formação de núcleos e fazendo com que moléculas de ibuprofeno deixem a solução tanto para formar novos núcleos quanto para aumentar as dimensões de núcleos já existentes.

Finalmente, deve ser realizada uma análise do fator ordem de resfriamento. Este fator aparece de forma significativa no modelo apenas em interações, tanto com a rotação quanto com a taxa média de resfriamento. Isto faz algum sentido quando levamos em conta

que a interação com a taxa média é significativa, pois a ordem de resfriamento não tem sentido físico se não houver resfriamento, ou seja, se a taxa for igual a zero. O efeito global da ordem de resfriamento sobre o modelo é diretamente proporcional, mostrando dominância do termo de interação com a rotação e sendo ajustado pelo termo da interação com a taxa de resfriamento. Esta conclusão mostra que o resfriamento não linear, como testado nos experimentos, aumenta o tamanho médio das cordas. Este fato pode ser explicado pois neste tipo de resfriamento, inicialmente são gerados poucos núcleos, devido à baixa supersaturação. Isto permite que as moléculas de ibuprofeno, ao longo do processo de cristalização quando o resfriamento se torna mais intenso, deixem a solução diretamente para a superfície dos núcleos já formados.

Após a avaliação tanto dos dados de distribuição obtidos diretamente por FBRM quanto pelas informações geradas ao longo da criação e avaliação do modelo, algumas conclusões são possíveis. Através do FBRM foi possível monitorar o processo de cristalização nas condições experimentais já citadas, sendo possível verificar diferenças entre as distribuições obtidas. Estas distribuições foram representadas através do tamanho médio das cordas, o que permitiu a construção de um modelo que explica os experimentos com as restrições já apontadas. Mesmo com estas restrições, que devem ser avaliadas e estudadas para que possam ser contornadas, fica claro que a tecnologia é válida para o monitoramento deste processo.

As vantagens e desvantagens do FBRM enquanto ferramenta de PAT já foram discutidas em 5.2, mas alguns pontos devem ser ressaltados. O controle da cristalização por FBRM permite o controle em tempo real do material em processo pois fornece a cada instante informações a respeito da distribuição de cordas. Esta informação, acompanhada de informações prévias da distribuição de partículas, ou de um método de microscopia em processo, permite a definição de término de processo no momento em que a distribuição adequada é atingida. Outro ponto a ser levado em consideração é como representar as distribuições em estudos para melhoramento do processo, em que seja necessário definir uma estatística como fator de resposta. Esta escolha pode afetar modelos propostos, como visto nesta seção.

6. CONCLUSÕES E SUGESTÕES

6.1. Conclusões

Finalizando este trabalho, foi possível avaliar o uso de ferramentas de PAT tanto para monitoramento do processo de cristalização, quanto para passos anteriores ao processo de cristalização propriamente dito.

Sobre a construção de curvas de solubilidade, é possível concluir que ATR-FTIR é uma técnica adequada para a construção de tais curvas no próprio meio, em tempo real. Também é eliminada a necessidade de amostragem, o que evita contaminações, erro de amostragem, diminui o tempo de análise em comparação a métodos tradicionais de bancada e diminui os recursos necessários para a obtenção dos resultados, pois não são necessários outros equipamentos materiais ou pessoas externas ao próprio processo. Uma desvantagem poderia ser o fato da técnica ser invasiva ao processo, devido à presença da sonda no meio. Entretanto esta desvantagem pode ser minimizada tanto pelos materiais de construção da sonda quanto pela escala do processo. É certo que há um investimento inicial nos equipamentos de processo, mas que terá seu custo revertido em função da economia nos demais itens citados neste parágrafo. O tratamento dos dados obtidos no processo é relativamente simples e pode ser facilmente automatizado através de programas de análises de dados. Este tratamento pode ser abreviado caso outras técnicas de calibração sejam utilizadas, como por exemplo, calibração multivariada.

Sobre a determinação de curvas de limite de zona metaestável, é possível concluir que FBRM é uma técnica adequada para o fim proposto, sendo que, para este fim, compartilha de praticamente todas as vantagem e desvantagens do uso de ATR-FTIR para a construção de curvas de solubilidade. Uma vantagem adicional é o fato da metodologia praticamente não ser afetada por variações de temperatura.

Sobre a avaliação de cristalização, é possível concluir que FBRM é uma ferramenta adequada para o monitoramento do processo de cristalização, uma vez que permite monitorar o processo de forma a evitar que o limite da zona metaestável seja atingido, permitindo também avaliar pequenas diferenças entres distribuições de cordas. Além das vantagens já listadas nos parágrafos anteriores, que são aqui compartilhadas, é possível

apontar outras vantagens, que devem se destacadas. São elas o monitoramento em tempo real do processo e a capacidade de leitura de distribuições de cordas a qualquer momento do processo. Estas leituras de distribuições podem gerar uma “impressão digital” de determinada etapa do processo, permitindo seu controle e a tomada de decisão também em tempo real. Estas características também podem permitir a automação de processos através do acompanhamento de parâmetros da distribuição de cordas. Mas este método também possui desvantagens. A primeira é que a distribuição de cordas não é diretamente correlacionada à distribuição de partículas, que é fundamental avaliação de produto final de processo de cristalização.

Caso apenas FBRM seja utilizado como técnica de PAT, é necessário algum conhecimento prévio da distribuição de partículas do material sendo cristalizado para que, a partir desse, seja obtida uma distribuição de cordas. Esta desvantagem pode ser contornada utilizando um método de imagem em conjunto com o FBRM, pois torna possível avaliar o desenvolvimento dimensional das partículas. Também é necessário conhecimento da hidrodinâmica do sistema para compreensão da nucleação e do crescimento dos cristais. Outra desvantagem, que se torna uma desvantagem generalizada para métodos que tem como fatores de resposta distribuições, é a dificuldade na escolha de estatística para representar toda a distribuição. Entretanto, construção de gráficos de distribuição acumulada facilita a visualização das diferenças entre distribuições, o que pode amenizar o problema.

De maneira geral, é possível concluir que métodos de PAT podem ser utilizados para a avaliação de processos de cristalização com características similares às dos sistemas avaliados neste trabalho, sendo elas: cristalização por resfriamento, soluto com solubilidade considerável nos sistemas de solventes.

6.2. Sugestões

Vários pontos foram observados durante a execução deste trabalho, tanto em relação a possíveis melhorias quanto a pontos a serem trabalhados em estudos de continuidade e / ou complementares. São eles:

- Utilização de calibração multivariada com ATR-FTIR para a construção da curva de solubilidade, utilizando como uma das variáveis a temperatura, que tem interferência nas medições realizadas por infravermelho. Esta forma de construção da curva abreviará os cálculos realizados ao longo do Apêndice A;

- Uma vez realizados estudos sobre o uso da calibração multivariada para ATR-FTIR, esta técnica pode ser utilizada em conjunto com FBRM para o monitoramento de cristalização, de forma que se torna possível acompanhar o fluxo de soluto entre a fase líquida e a fase cristalina;

- Realização de estudos de validação analítica para os métodos de PAT utilizados neste trabalho na forma, por exemplo, da legislação brasileira (Brasil, 2003; 2010a) com o objetivo de avaliar a robustez como metodologias analíticas;

- Realização de experimentos de cristalização com temperatura final de cristalização mais baixa ou com o uso de antissolvente, fazendo com que mais moléculas deixem o seio da solução em direção aos cristais, o que fará com que os cristais tenham dimensões maiores, facilitando a detecção de diferenças entre as condições experimentais;

- Realização de experimentos com sondas de sistema de visão (microscopia) dentro do reator, para que as tendências detectadas pela distribuição de tamanho de cordas possam ser confrontadas com o desenvolvimento dimensional dos cristais;

- Realização de experimentos de solubilidade, determinação de zona metaestável e possivelmente cristalização com materiais pouco solúveis nos meios reacionais, com o objetivo de avaliar os limites dos métodos de PAT;

- Caracterização de materiais obtidos a partir de cristalização monitorada por análise em processo para comparação e avaliação de especificações;

- Estudos estatísticos sobre formas mais apropriadas para escolha de fatores de resposta para a representação de distribuições, como por exemplo, distribuições de cordas. Estes estudos poderiam levar a formas que não simplifiquem demasiadamente uma distribuição em apenas um número ou, pelo menos, que este número seja mais robusto para a representação de distribuições.

7. REFERÊNCIAS

ABBASPOUR, M. R.; SADEGHI, F.; GAREKANI, H. A. Design and study of ibuprofen disintegrating sustained-release tablets comprising coated pellets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 68, n. 3, p. 747-759, 2008.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, J. L. V. **Farmacotécnica: Formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos**. 6. ed. São Paulo: Premier, 2000. p.548.

APELBLAT, A.; MANZUROLA, E. Solubility of oxalic, malonic, succinic, adipic, maleic, malic, citric, and tartaric acids in water from 278.15 to 338.15 K. **The Journal of Chemical Thermodynamics**, v. 19, n. 3, p. 317-320, 1987.

APELBLAT, A.; MANZUROLA, E.; VAN KRIEKEN, J. *et al.* Solubilities and vapour pressures of water over saturated solutions of magnesium-l-lactate, calcium-l-lactate, zinc-L-lactate, ferrous-L-lactate and aluminum-l-lactate. **Fluid Phase Equilibria**, v. 236, n. 1-2, p. 162-168, 2005.

ATKINS, P.; JONES, L. **Chemical Principles: The Quest for Insight**. New York: W. H. Freeman and Company, 2008. p.1045.

AVDEEF, A.; BERGER, C. M. pH-metric solubility.: 3. Dissolution titration template method for solubility determination. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 14, n. 4, p. 281-291, 2001.

BAKA, E.; COMER, J.; TAKACSNOVAK, K. Study of equilibrium solubility measurement by saturation shake-flask method using hydrochlorothiazide as

model compound. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 46, n. 2, p. 335-341, 2008.

BAKA, E.; TAKÁCS-NOVÁK, K. Study on standardization of shake-flask solubility determination method. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 32, n. 1, Supplement 1, p. S23-S24, 2007.

BALA, I.; BHARDWAJ, V.; HARIHARAN, S. *et al.* Analytical methods for assay of ellagic acid and its solubility studies. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 40, n. 1, p. 206-210, 2006.

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, 2002.

BARTON, A. F. M. **Handbook of solubility parameters and other cohesion parameters**. 2. ed. Boca Raton: CRC Press, 1985. p.541.

BLAGDEN, N.; DEMATAS, M.; GAVAN, P. *et al.* Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 59, n. 7, p. 617-630, 2007.

BLANCO, M.; ALCALA, M. Content uniformity and tablet hardness testing of intact pharmaceutical tablets by near infrared spectroscopyA contribution to process analytical technologies. **Analytica Chimica Acta**, v. 557, n. 1-2, p. 353-359, 2006.

BLANCO, M.; CUEVA-MESTANZA, R.; PEGUERO, A. Controlling individual steps in the production process of paracetamol tablets by use of NIR spectroscopy.

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, v. 51, n. 4, p. 797-804, 2010.

BRAATZ, R. D.; FUJIWARA, M.; WUBBEN, T. J. *et al.* Crystallization: Particle Size Control. In: SWARBRICK, J. (Ed.). **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology**. New York: Informa Healthcare, 2007. p. 858-871.

BRASIL. **Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial**. In: ANVISA (Ed.). *Portaria 344 - 12 de maio de 1998*. n. 91: Diário Oficial da União, 1988. Cap. 1. p. 3-27.

BRASIL. **Guia para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos**. In: ANVISA (Ed.). *RE 899 - 29 de maio de 2003*. v. 1. n. 104: Diário Oficial da União, 2003. p. 56-54.

BRASIL. **A Agência Nacional de Vigilância Sanitária dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos**. In: ANVISA (Ed.). *RDC 17 - 16 de Abril de 2010*. v. 1. n. 73: Diário Oficial da União, 2010a. p. 94-110.

BRASIL (Ed.) **Farmacopéia Brasileira**: Anvisa, v.2ed. 2010b.

British Pharmacopeia. London: Her Majesty's Stacionary Office ed. 2007.

BRITTAIN, H. G. Polymorphism: Pharmaceutical Aspects. In: SWARBRICK, J. (Ed.). **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology**. New York: Informa Healthcare, 2007. p. 2935-2945.

CAJAÍBA, J. F. **Determination of Metastable Zone Width by using Turbidimetry, Image Analysis, Heat Flow Calorimetry and Lasentec® FBRM®**. *The 16th International Process Development Conference*. Arosa, Switzerland 2009. p. 7.

CALADO, V.; MONTGOMERY, D. **Planejamento de Experimentos usando o Statistica**. Rio de Janeiro: E-papers, 2003.

CANO, H.; GABAS, N.; CANSELIER, J. P. Experimental study on the ibuprofen crystal growth morphology in solution. **Journal of Crystal Growth**, v. 224, n. 3-4, p. 335-341, 2001.

COSTA, C. B. B.; GIULIETTI, M. **Introdução à cristalização: princípios e aplicações**. 1. ed. São Carlos: EdUFSCar, 2010. (Coleção UAB-UFSCar: Tecnologia Sucroalcooleira) p.91.

DE SENA, R. C. **Estudo Calorimétrico da Cristalização do Ácido Adípico em Água**. (2005). 159 f. (Mestre em Ciências) - Institudo de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2005.

DESTEFANI, V.; BABAAHMED, A.; RICHON, D. A review of experimental methods for solid solubility determination in cryogenic systems. **Cryogenics**, v. 44, n. 9, p. 631-641, 2004.

DI MARTINO, P.; BECCERICA, M.; JOIRIS, E. *et al.* Influence of crystal habit on the compression and densification mechanism of ibuprofen. **Journal of Crystal Growth**, v. 243, n. 2, p. 345-355, 2002.

DUDOGNON, E.; DANÈDE, F.; DESCAMPS, M. *et al.* Evidence for a New Crystalline Phase of Racemic Ibuprofen. **Pharmaceutical Research**, v. 25, n. 12, p. 2853-2858, 2008.

European Pharmacopea. Strasbourg: Council of Europe, 6 ed. 2009.

EVANS, A. M. Comparative pharmacology of S(+)-ibuprofen and (RS)-ibuprofen. **Clin Rheumatol**, v. 20 Suppl 1, p. S9-14, Nov 2001.

FICHTNER, F.; RASMUSON, A.; 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, 2005.

FINI, A.; BERGAMANTE, V.; CESCHEL, G. C. *et al.* Fast dispersible/slow releasing ibuprofen tablets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 69, n. 1, p. 335-341, 2008.

FLORENCE, A. T.; ATTWOOD, D. **Physicochemical Principles of Pharmacy**. 4. ed. London: Pharmaceutical Press, 2006. p.492.

GAREKANI, H. A.; SADEGHI, F.; BADIEE, A. *et al.* Crystal habit modifications of ibuprofen and their physicomechanical characteristics. **Drug Dev Ind Pharm**, v. 27, n. 8, p. 803-9, Sep 2001.

GAVRILIN, M. V.; FAT'YANOVA, E. A.; LUKASHOVA, L. A. *et al.* Effect of Crystallization Conditions on the Solubility of Ibuprofen. **Pharmaceutical Chemistry Journal**, v. 34, n. 10, p. 555-557, 2000.

GENCELI, F.; HIMAWAN, C.; WITKAMP, G. Inline determination of supersaturation and metastable zone width of MgSO.12HO with conductivity and refractive index measurement techniques. **Journal of Crystal Growth**, v. 275, n. 1-2, p. e1757-e1762, 2005.

GILMAN, A. G. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. Rio de Janeiro: Mc-Graw-Hill Interamericana Editores, 2005.

GIULIETTI, M.; SECKLER, M. M.; DERENZO, S. *et al.* Industrial Crystallization and Precipitation from Solutions: State of the Technique. **Brazilian Journal of Chemical Engineering**, v. 18, p. 423-440, 2001.

GRACIN, S.; RASMUSON, Å. C. Solubility of Phenylacetic Acid, p-Hydroxyphenylacetic Acid, p-Aminophenylacetic Acid, p-Hydroxybenzoic Acid, and Ibuprofen in Pure Solvents. **Journal of Chemical & Engineering Data**, v. 47, n. 6, p. 1379-1383, 2002.

HANSEN, C. M. **Hansen Solubility Parameters: a user's handbook**. Boca Raton: CRC Press, 2000.

HANSEN, C. M. 50 Years with solubility parameters - past and future. **Progress in Organic Coatings**, v. 51, n. 1, p. 77-84, 2004.

HOSSEINI, M. H.; ALIZADEH, N.; KHANCHI, A. R. Solubility analysis of clozapine and lamotrigine in supercritical carbon dioxide using static system. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 52, n. 1, p. 30-35, 2010.

ILIUTA, M.; LARACHI, F. Solubility of dimethyldisulfide (DMDS) in aqueous solutions of Fe(III) complexes of -1,2-cyclohexanediaminetetraacetic acid

(CDTA) using the static headspace method. **Fluid Phase Equilibria**, v. 233, n. 2, p. 184-189, 2005.

JAPÃO. Spectral Database for Organic Compounds. **National Institute of Advanced Industrial Science and Technology**, 2011. Disponível em:<Disponível em http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi. Acesso em: 23/02/2011>.

KLEIN, G.; NEFF, H.; KULLICH, W. *et al.* S(+) versus racemic ibuprofen. **Lancet**, v. 339, n. 8794, p. 681, Mar 14 1992.

KOBAYASHI, Y.; ITO, S.; ITAI, S. *et al.* Physicochemical properties and bioavailability of carbamazepine polymorphs and dihydrate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 193, n. 2, p. 137-146, 2000.

KOROLKOVAS, A. **Química Farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988.

KOROLKOVAS, A. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANING, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste, 2001. p.1517.

LEE, T.; CHEN, H. Y.; ZHANG, W. C. Solubility, Polimporphism, Crystallinity, Crystal Habit and Drying Schme of (R,S)-(+/-)-Sodium Ibuprofen Dihydrate. **Pharmtech**, 2007. Disponível em:<http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/APIs+%26+Fine+Chemicals/Solubility-Polymorphism-Crystallinity-Crystal-Habi/ArticleStandard/Article/detail/428387>. Acesso em: 02/06/2010.

LEUENBERGER, H.; LANZ, M. Pharmaceutical powder technology - from art to science: the challenge of the FDA's Process Analytical Technology initiative. **Advanced Powder Technology**, v. 16, p. 3-25, 2005.

LI, M.; WILKINSON, D. Determination of non-spherical particle size distribution from chord length measurements. Part 1: Theoretical analysis. **Chemical Engineering Science**, v. 60, n. 12, p. 3251-3265, 2005.

LI, M.; WILKINSON, D.; PATCHIGOLLA, K. Determination of non-spherical particle size distribution from chord length measurements. Part 2: Experimental validation. **Chemical Engineering Science**, v. 60, n. 18, p. 4992-5003, 2005.

LIU, B.-S.; GONG, J.-B.; WANG, J.-K. *et al.* Solubility of Potassium Clavulanate in Ethanol, 1-Propanol, 1-Butanol, 2-Propanol, and 2-Methyl-1-propanol between 273 K and 305 K. **Journal of Chemical & Engineering Data**, v. 50, n. 5, p. 1684-1686, 2005.

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, 1995.

MEHLISCH, D. R.; ASPLEY, S.; DANIELS, S. E. *et al.* A single-tablet fixed-dose combination of racemic ibuprofen/paracetamol in the management of moderate to severe postoperative dental pain in adult and adolescent patients: A multicenter, two-stage, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, factorial study. **Clinical Therapeutics**, v. 32, n. 6, p. 1033-1049, 2010.

MERCK RESEARCH LABORATORIES. **The Merck Index**. 12. ed. USA: Merck & CO, 1996.

MERSMANN, A. (Ed.) **Crystallization Technology Handbook**. Basel: Marcel Dekker, Inc., 2 ed. 2001.

METTLER TOLEDO. Autochem Costumer Community Training Material:. **Introduction on Lasentec Technology** 2006. Disponível em:<https://community.autochem.mt.com/index.php?q=system/files/part1-new.pdf>. Acesso em: 26/02/2011.

MOES, J. J.; RUIJKEN, M. M.; GOUT, E. *et al.* Application of process analytical technology in tablet process development using NIR spectroscopy: Blend uniformity, content uniformity and coating thickness measurements. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 357, n. 1-2, p. 108-118, 2008.

MONTGOMERY, D. C. **Design and Analysis of Experiments**. Nova Iorque: Wiley & Sons, Inc., 2001.

MONTGOMERY, D. C.; PECK, E. A. **Introduction to Linear Regression Analysis**. New York: John Wiley & Sons, 1992.

MOSHARRAF, M.; NYSTRÖM, C. The effect of particle size and shape on the surface specific dissolution rate of microsized practically insoluble drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 122, n. 1-2, p. 35-47, 1995.

MULLIN, J. W. **Crystallization**. 4. ed. Oxford: Butterwoth-Heinemann, 2001. p.594.

NÝVLT, J.; HOSTOMSKÝ, J.; GIULIETTI, M. **Cristalização**. 1. ed. São Carlos: EdUFSCar, 2001. p.160.

O' GRADY, D.; BARRETT, M.; CASEY, E. *et al.* The Effect of Mixing on the Metastable Zone Width and Nucleation Kinetics in the Anti-Solvent Crystallization of Benzoic Acid. **Chemical Engineering Research and Design**, v. 85, n. 7, p. 945-952, 2007.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S. *et al.* **Introdução à Espectroscopia**. 4. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2010. p.700.

PERKIN ELMER. ATR Accessories: An Overview. **Technical Notes**, 2011a. Disponível em:<http://las.perkinelmer.com/Content/technicalinfo/tch_atraccessories.pdf>. Acesso em: 25/02/2011.

PERKIN ELMER. FT-IR Spectroscopy Attenuated Total Reflectance (ATR). **Technical Notes**, 2011b. Disponível em:<http://las.perkinelmer.com/Content/technicalinfo/tch_ftiratr.pdf>. Acesso em: 25/02/2011.

PONS, M.; MILFERSTEDT, K.; MORGENROTH, E. Modeling of chord length distributions. **Chemical Engineering Science**, v. 61, n. 12, p. 3962-3973, 2006.

POTTHAST, H.; DRESSMAN, J. B.; JUNGINGER, H. E. *et al.* Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Ibuprofen. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 94, n. 10, p. 2121-2131, 2005.

QIU, Y.; CHEN, Y.; ZHANG, G. G. Z. *et al.* (Eds.) **Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory & Practice**. New York: Academic Press, p.978, 1 ed. 2009.

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

RASENACK, N.; MÜLLER, B. W. Ibuprofen crystals with optimized properties. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 245, n. 1-2, p. 9-24, 2002b.

ROBINSON, J. W.; FRAME, E. M. S.; FRAME IL, G. M. **Undergraduate Instrumental Analysis**. 6. ed. New York: Marcel Dekker, 2005.

RODRÍGUEZ-HORNEDO, N.; KELLY, R. C.; SINCLAIR, B. D. *et al.* Crystallization: General Principles and Significance on Product Development. In: SWARBRICK, J. (Ed.). **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology**. New York: Informa Healthcare, 2007. p. 834-857.

RUSTICHELLI, C.; GAMBERINI, G.; FERIOLI, V. *et al.* Solid-state study of polymorphic drugs: carbamazepine. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 23, n. 1, p. 41-54, 2000.

SCHIERMEIER, S.; SCHMIDT, P. C. Fast dispersible ibuprofen tablets. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 15, n. 3, p. 295-305, 2002.

SCHWAAB, M.; PINTO, J. C. **Análise de Dados Experimentais: Fundamentos de Estatística e Estimação de Parâmetros**. 1. ed. Rio de Janeiro: E-papers, 2007. (Série Escola Piloto de Engenharia, 1)

SHEIKHZADEH, M.; MURAD, S.; ROHANI, S. Response surface analysis of solution-mediated polymorphic transformation of buspirone hydrochloride. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 45, n. 2, p. 227-236, 2007.

SHIYANI, B.; GATTANI, S.; SURANA, S. Formulation and Evaluation of Bi-layer Tablet of Metoclopramide Hydrochloride and Ibuprofen. **AAPS PharmSciTech**, v. 9, n. 3, p. 818-827, 2008.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 6. ed. Rio de Janeiro: Editora LTC, 2000. p.476.

STOCK, K. P.; GEISSLINGER, G.; LOEW, D. *et al.* S-Ibuprofen versus ibuprofen-racemate. **Rheumatology International**, v. 11, n. 4, p. 199-202, 1991.

SUOQI, Z.; RENAN, W.; GUANGHUA, Y. A method for measurement of solid solubility in supercritical carbon dioxide. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 8, n. 1, p. 15-19, 1995.

SWARBRICK, B. Process analytical technology: A strategy for keeping manufacturing viable in Australia. **Vibrational Spectroscopy**, v. 44, n. 1, p. 171-178, 2007.

TANNER, T.; ASPLEY, S.; MUNN, A. *et al.* The pharmacokinetic profile of a novel fixed-dose combination tablet of ibuprofen and paracetamol. **BMC Clinical Pharmacology**, v. 10, n. 1, p. 10, 2010.

TEWARI, J.; DIXIT, V.; MALIK, K. On-line monitoring of residual solvent during the pharmaceutical drying process using non-contact infrared sensor: A process

analytical technology (PAT) approach. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 144, n. 1, p. 104-111, 2010.

TIȚA, B.; FULIAŞ, A.; BANDUR, G. *et al.* Thermal stability of ibuprofen. Kinetic study under non-isothermal conditions. **Revue Roumaine de Chimie**, v. 55, n. 9, p. 553-558, Setembro 2010.

TIWARTY, A. K. Crystal Habit Changes and Dosage Form Performance. In: SWARBRICK, J. (Ed.). **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology**. New York: Informa Healthcare, 2007. p. 820-833.

UNITED STATES. **Guidance for Industry PAT - A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing and Quality Assurance**. In: FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION (Ed.)2004. p. 19. (Pharmaceutical CGMPs).

United States Pharmacopeia. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 31 ed. 2008.

WEI, D.; CAO, W. Solubility of Adipic Acid in Acetone, Chloroform, and Toluene. **Journal of Chemical & Engineering Data**, v. 54, n. 1, p. 152-153, 2008.

WORLITSCHEK, J. **Monitoring, modeling and optimization of batch cooling crystallization**. (2003). 227 f. (Doctor in Sciences), SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY, Zurich, 2003.

WUBBOLTS, F.; BRUINSMA, O.; VANROSMALEN, G. Measurement and modelling of the solubility of solids in mixtures of common solvents and compressed gases. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 32, n. 1-3, p. 79-87, 2004.

YU, L. X.; LIONBERGER, R. A.; RAW, A. S. *et al.* Applications of process analytical technology to crystallization processes. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, n. 3, p. 349-369, 2004.

YU, W.; ERICKSON, K. Chord length characterization using focused beam reflectance measurement probe - methodologies and pitfalls. **Powder Technology**, v. 185, n. 1, p. 24-30, 2008.

ZHANG, G. G. Z.; PASPAL, S. Y. L.; SURYANARAYANAN, R. *et al.* Racemic species of sodium ibuprofen: Characterization and polymorphic relationships. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 92, n. 7, p. 1356-1366, 2003.

APÊNDICE A AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA DAS REGRESSÕES PARA CURVA DE SOLUBILIDADE

Todas as avaliações estatísticas ao longo deste apêndice foram realizadas com o auxílio do software Statistica, versão 7.0. Eventualmente haverá pequenas diferenças nos cálculos devido a arredondamentos para o transporte de dados para esta dissertação.

A.1. Acetato de Etila – Modelos Lineares por Temperatura

A.1.1. Acetato de Etila – Temperatura: 283,15 K

As massas de ibuprofeno reportadas abaixo foram adicionadas a 400g de solvente. Como esta foi a temperatura inicial dos experimentos com acetato de etila, houve subtração apenas do espectro do solvente.

Tabela 18. Massa de Ibuprofeno x Área do Pico (acetato de etila a 283,15K)

Massa de Ibuprofeno em 400g de solvente (g)	*Área do Pico entre 1175 e 1160 cm^{-1}*
121,7	2,8437
121,7	2,8386
121,7	2,8367
121,7	2,8300
121,7	2,8309
126,9	2,8992
126,9	2,8926
126,9	2,8897
126,9	2,9021
126,9	2,8877
129,5	2,9356
129,5	2,9296
129,5	2,9262
129,5	2,9147
129,5	2,9220
130,8	2,9601
130,8	2,9506
130,8	2,9484
130,8	2,9544
130,8	2,9423
133,4	2,9815
133,4	2,9895
133,4	2,9870
133,4	2,9792
133,4	2,9914

A Tabela 18 mostra o conteúdo cumulativo da massa de ibuprofeno em solução e o incremento correspondente na área do pico. Foram realizadas cinco leituras para cada adição de ibuprofeno, após estabilização do sinal (correspondente à dissolução do ibuprofeno). As últimas cinco linhas da tabela representam as leituras da última adição de ibuprofeno com variação do sinal de infravermelho (incremento da área do pico).

Após a regressão linear, foram determinados valores para β_0 e β_1 para o modelo literal expresso na Equação 11, que tomou a forma:

$$\text{área do pico} = 1{,}275611 + 0{,}012789\,.\,\text{massa de ibuprofeno} \qquad \textbf{Equação 23}$$

Para o cálculo da solubilidade de ibuprofeno em 400g de solvente, a equação foi rearranjada de forma a isolar a variável "massa de ibuprofeno" e o valor para a variável "área do pico" utilizado foi a média das últimas cinco leituras do sinal de infravermelho. Desta forma, foi obtido:

- Área do pico (média das cinco últimas leituras): 2,9857
- Solubilidade do ibuprofeno (massa de ibuprofeno calculada): 133,72 g/400g de solvente ou 334,29g/1000g de solvente
- Solubilidade do ibuprofeno, em fração molar (x_1): 0,1249

O resumo da estatística do modelo pode ser visto abaixo:

Tabela 19. Estatísticas do modelo linear (acetato de etila a 283,15K)

Estatística	*Valor*
R	0,990
R^2	0,980
R^2 ajustado pelo erro	0,980
F	1149,881
p	0,000
Erro padrão da estimação	0,008

Na Tabela 19 é possível observar que tanto R^2 quanto R^2 ajustado pelo erro ficaram acima do limite de 0,9, considerado satisfatório para o modelo, conforme discutido em 5.1.

A seguir é possível avaliar a significância estatística dos parâmetros do modelo através do teste *t* (23 graus de liberdade), com valor de $p < 0.05$. Também pode ser avaliado

o erro padrão, que se mostrou pelo menos uma ordem de grandeza menor que os coeficientes do modelo, sendo considerado satisfatório.

Tabela 20. Significância estatística do modelo e erro padrão dos parâmetros (acetato de etila a 283,15 K)

Parâmetro	*Valor*	*Erro Padrão*	*t (23)*	*p*
β_0	1,275611	0,048473	26,31576	0,000000
β_1	0,012789	0,000377	33,90989	0,000000

Foi então realizada análise de variância para o modelo (ANOVA), que também demonstrou que a regressão do modelo é estatisticamente significativa, sendo capaz de explicar a variância no experimento. Nota-se ainda que a influência do erro foi baixa, sendo de ordem de grandeza menor que o efeito da regressão.

Tabela 21. ANOVA do modelo (acetato de etila a 283,15K)

Efeito	*Soma Quadrática*	*Graus de Liberdade*	*Média Quadrática*	*F*	*p*
Regressão	0,064686	1	0,064686	1149,881	0,000000
Resíduos	0,001294	23	0,000056		
Total	0,065980				

A seguir foi realizada a análise dos resíduos. Foi construído um gráfico de resíduos observados e valores esperados de resíduos para uma distribuição normal.

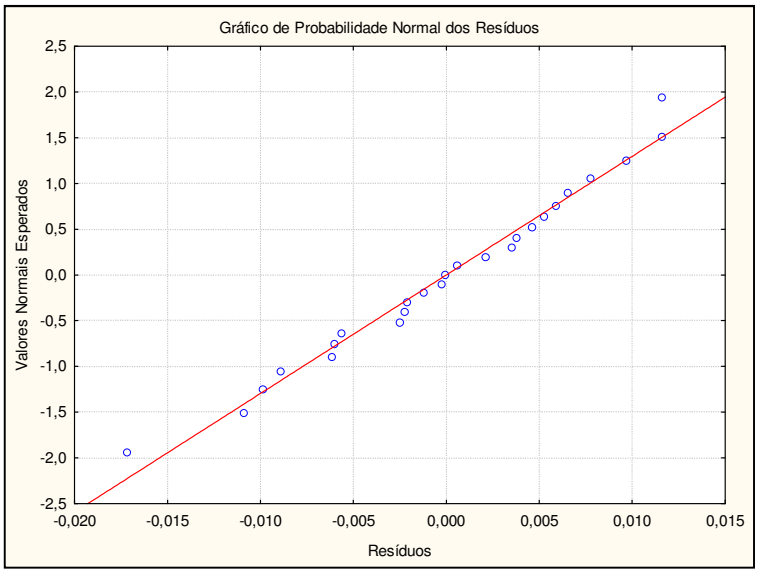

Figura 45. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (acetato de etila a 283,15 K)

O gráfico (Figura 45), cujos dados foram obtidos da Tabela 22, mostra quase todos os resíduos oscilando em torno da distribuição normal. Apenas um resíduo, no canto superior direito do gráfico pode estar afastado do que seria um comportamento visual esperado. Avaliando a tabela a seguir, que mostra os resíduos entre o modelo e os dados experimentais, é possível entender a origem do resíduo com comportamento anormal.

Tabela 22. Dados para análise de resíduos (acetato de etila a 283,15 K)

Ponto experimental	*Valor Observado*	*Valor Predito*	*Resíduo*	*Valor Predito Padronizado*	*Resíduo Padronizado*	*Erro Padrão dos Valores Preditos*
1	2,843700	2,832091	0,011609	-1,66533	1,54779	0,002958
2	2,838600	2,832091	0,006509	-1,66533	0,86781	0,002958
3	2,836700	2,832091	0,004609	-1,66533	0,61449	0,002958
4	2,830000	2,832091	-0,002091	-1,66533	-0,27881	0,002958
5	2,830900	2,832091	-0,001191	-1,66533	-0,15881	0,002958
6	2,899200	2,898597	0,000603	-0,38431	0,08046	0,001611
7	2,892600	2,898597	-0,005996	-0,38431	-0,79950	0,001611
8	2,889700	2,898597	-0,008897	-0,38431	-1,18617	0,001611
9	2,902100	2,898597	0,003504	-0,38431	0,46712	0,001611
10	2,887700	2,898597	-0,010896	-0,38431	-1,45280	0,001611
11	2,935600	2,931849	0,003751	0,25621	0,50012	0,001550
12	2,929600	2,931849	-0,002249	0,25621	-0,29986	0,001550
13	2,926200	2,931849	-0,005649	0,25621	-0,75318	0,001550
14	2,914700	2,931849	-0,017149	0,25621	-2,28644	0,001550
15	2,922000	2,931849	-0,009849	0,25621	-1,31316	0,001550
16	2,960100	2,948475	0,011625	0,57646	1,54988	0,001740
17	2,950600	2,948475	0,002125	0,57646	0,28326	0,001740
18	2,948400	2,948475	-0,000075	0,57646	-0,01004	0,001740
19	2,954400	2,948475	0,005925	0,57646	0,78993	0,001740
20	2,942300	2,948475	-0,006175	0,57646	-0,82334	0,001740
21	2,981500	2,981728	-0,000228	1,21697	-0,03042	0,002392
22	2,989500	2,981728	0,007772	1,21697	1,03622	0,002392
23	2,987000	2,981728	0,005272	1,21697	0,70289	0,002392
24	2,979200	2,981728	-0,002528	1,21697	-0,33708	0,002392
25	2,991400	2,981728	0,009672	1,21697	1,28954	0,002392

Dos resultados obtidos neste experimento, a leitura 14 poderia ser considerada um outlier, pois seu resíduo padronizado está fora da faixa de +/- 2σ. Entretanto, este dado não foi eliminado do modelo, pois não houve evidência de erro de execução. Isto poderia indicar uma oscilação inerente à medição, contribuindo para uma avaliação real do erro no modelo.

Continuando com a avaliação de resíduos, foi construído um gráfico de valores esperados e de resíduos observados. Este gráfico não mostra tendência visível no comportamento dos resíduos, sendo que esta aleatoriedade dos resíduos suporta a hipótese de distribuição normal dos dados.

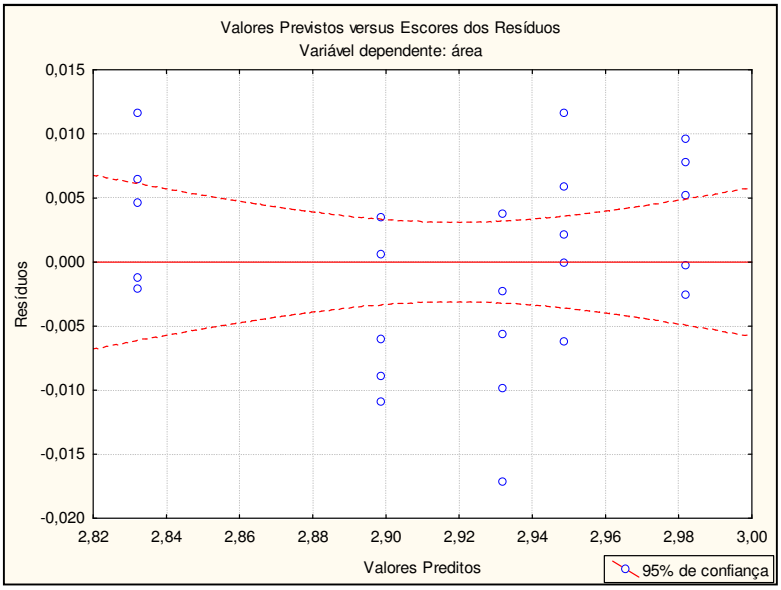

Figura 46. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (acetato de etila a 283,15 K)

Finalizando a análise do modelo, os resíduos foram avaliados pelos testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors e Shapiro-Wilk, sendo que em todos os testes a distribuição pode ser considerada normal ($p > 0,05$).

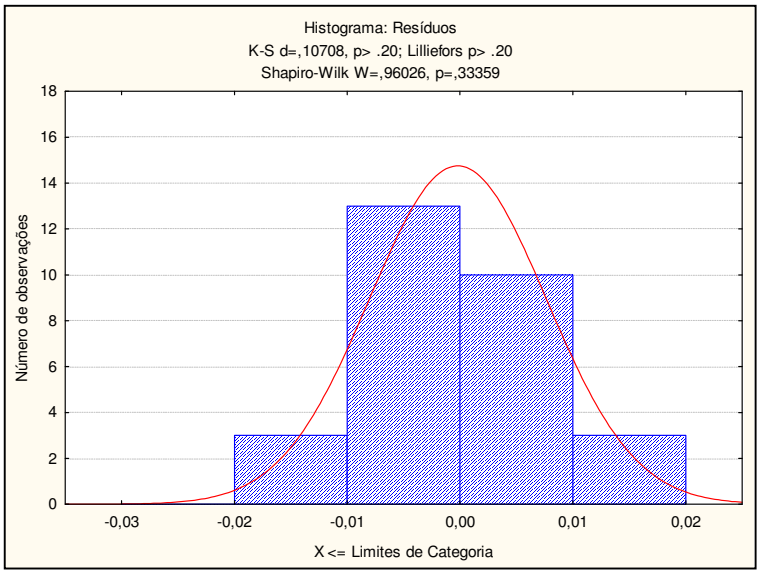

Figura 47. Teste de normalidade para os resíduos (acetato de etila a 283,15 K)

Após toda a avaliação, entende-se que os dados utilizados para a geração do modelo aparentam ter distribuição normal e que o modelo representa bem o experimento, sendo capaz de explicar as respostas para os níveis do fator coberto pelo experimento.

A.1.2. Acetato de Etila – Temperatura: 288,15 K

As massas de ibuprofeno reportadas abaixo foram adicionadas a 400g de solvente. Nesta temperatura, como já havia massa de ibuprofeno em solução, a subtração de espectro além de remover o espectro do solvente, removeu o sinal do ibuprofeno previamente dissolvido. Este é o motivo para os incrementos na área dos picos serem menores do que no experimento a 283,15 K.

Tabela 23. Massa de Ibuprofeno x Área do Pico (acetato de etila a 288,15K)

Massa de Ibuprofeno em 400g de solvente (g)	*Área do Pico entre 1175 e 1160 cm^{-1}*
138,7	0,00660
138,7	0,01104
138,7	0,01900
138,7	0,01580
138,7	0,00505
143,9	0,05750
143,9	0,07464
143,9	0,06235
143,9	0,07530
143,9	0,06459
149,1	0,11833
149,1	0,13140
149,1	0,12596
149,1	0,11907
149,1	0,12078
154,3	0,20688
154,3	0,19396
154,3	0,18593
154,3	0,19204
154,3	0,16658
157,6	0,21729
157,6	0,22929
157,6	0,22327
157,6	0,22790
157,6	0,20548
160,9	0,25725
160,9	0,26164
160,9	0,26777
160,9	0,26030
160,9	0,27552

A Tabela 23 mostra o conteúdo cumulativo da massa de ibuprofeno em solução e o incremento correspondente na área do pico. Foram realizadas cinco leituras para cada adição de ibuprofeno, após estabilização do sinal (correspondente à dissolução do ibuprofeno). As últimas cinco linhas da tabela representam as leituras da última adição de ibuprofeno com variação do sinal de infravermelho (incremento da área do pico).

Após a regressão linear, foram determinados valores para β_0 e β_1 para o modelo literal expresso na Equação 11, que tomou a forma:

$$área\ do\ pico = -1{,}56970 + 0{,}01138\,.\,massa\ de\ ibuprofeno \qquad \textbf{Equação 24}$$

Para o cálculo da solubilidade de ibuprofeno em 400g de solvente, a equação foi rearranjada de forma a isolar a variável "massa de ibuprofeno" e o valor para a variável "área do pico" utilizado foi a média das últimas cinco leituras do sinal de infravermelho. Desta forma, foi obtido:

- Área do pico (média das cinco últimas leituras): 0,26449
- Solubilidade do ibuprofeno (massa de ibuprofeno calculada): 161,17 g/400g de solvente ou 402,92g/1000g de solvente
- Solubilidade do ibuprofeno, em fração molar (x_1): 0,1468

O resumo da estatística do modelo pode ser visto abaixo:

Tabela 24. Estatísticas do modelo linear (acetato de etila a 288,15K)

Estatística	*Valor*
R	0,995
R^2	0,991
R^2 ajustado pelo erro	0,990
F	2919,640
p	0,000
Erro padrão da estimação	0,009

Na Tabela 24 é possível observar que tanto R^2 quanto R^2 ajustado pelo erro ficaram acima do limite de 0,9, considerado satisfatório para o modelo, conforme discutido em 5.1.

A seguir é possível avaliar a significância estatística dos parâmetros do modelo através do teste *t* (28 graus de liberdade), com valor de $p < 0{,}05$. Também pode ser avaliado o erro padrão, que se mostrou pelo menos uma ordem de grandeza menor que os coeficientes do modelo, sendo considerado satisfatório.

Tabela 25. Significância estatística do modelo e erro padrão dos parâmetros (acetato de etila a 288,15 K)

Parâmetro	*Valor*	*Erro Padrão*	*t (28)*	*p*
β_0	-1,56970	0,031793	-49,3723	0,000000
β_1	0,01138	0,000211	54,0337	0,000000

Foi então realizada análise de variância para o modelo (ANOVA), que também demonstrou que a regressão do modelo é estatisticamente significativa, sendo capaz de explicar a variância no experimento. Nota-se ainda que a influência do erro foi baixa, sendo de ordem de grandeza menor que o efeito da regressão.

Tabela 26. ANOVA do modelo (acetato de etila a 288.15K)

Efeito	*Soma Quadrática*	*Graus de Liberdade*	*Média Quadrática*	*F*	*p*
Regressão	0,231452	1	0,231452	2919,640	0,000000
Resíduos	0,002220	28	0,000079		
Total	0,233671				

A seguir foi realizada a análise dos resíduos. Foi construído um gráfico de resíduos observados e valores esperados de resíduos para uma distribuição normal.

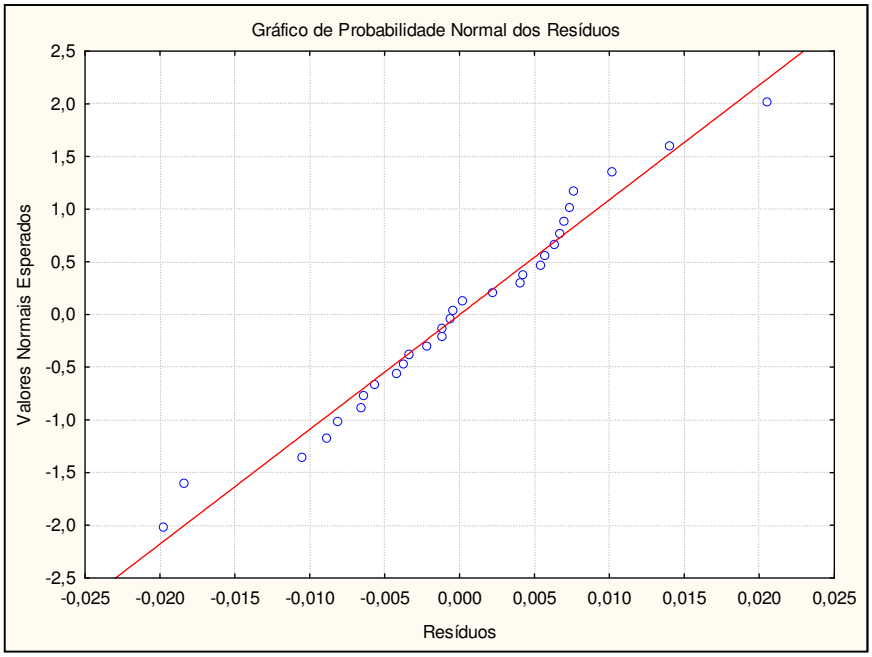

Figura 48. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (acetato de etila a 288,15 K)

O gráfico (Figura 48), cujos dados foram obtidos da Tabela 27, mostra quase todos os resíduos oscilando em torno da distribuição normal. Alguns resíduos ao longo do gráfico podem estar afastados do que seria um comportamento visual esperado. Avaliando a tabela a seguir, que mostra os resíduos entre o modelo e os dados experimentais, é possível entender a origem dos resíduos com comportamento anormal.

Tabela 27. Dados para análise de resíduos (acetato de etila a 288,15 K)

Ponto experimental	*Valor Observado*	*Valor Predito*	*Resíduo*	*Valor Predito Padronizado*	*Resíduo Padronizado*	*Erro Padrão dos Valores Preditos*
1	0,006603	0,008814	-0,002211	-1,53506	-0,24828	0,003014
2	0,011044	0,008814	0,002230	-1,53506	0,25048	0,003014
3	0,019004	0,008814	0,010190	-1,53506	1,14450	0,003014
4	0,015804	0,008814	0,006990	-1,53506	0,78509	0,003014
5	0,005056	0,008814	-0,003758	-1,53506	-0,42211	0,003014
6	0,057507	0,067994	-0,010487	-0,87263	-1,17781	0,002173
7	0,074645	0,067994	0,006651	-0,87263	0,74703	0,002173
8	0,062351	0,067994	-0,005643	-0,87263	-0,63376	0,002173
9	0,075304	0,067994	0,007310	-0,87263	0,82105	0,002173
10	0,064598	0,067994	-0,003396	-0,87263	-0,38139	0,002173
11	0,118330	0,127174	-0,008844	-0,21020	-0,99327	0,001662
12	0,131400	0,127174	0,004226	-0,21020	0,47468	0,001662
13	0,125960	0,127174	-0,001214	-0,21020	-0,13631	0,001662
14	0,119070	0,127174	-0,008104	-0,21020	-0,91015	0,001662
15	0,120780	0,127174	-0,006394	-0,21020	-0,71810	0,001662
16	0,206880	0,186354	0,020526	0,45224	2,30542	0,001789
17	0,193960	0,186354	0,007606	0,45224	0,85432	0,001789
18	0,185930	0,186354	-0,000424	0,45224	-0,04757	0,001789
19	0,192040	0,186354	0,005686	0,45224	0,63867	0,001789
20	0,166580	0,186354	-0,019774	0,45224	-2,22085	0,001789
21	0,217290	0,223910	-0,006620	0,87263	-0,74352	0,002173
22	0,229290	0,223910	0,005380	0,87263	0,60425	0,002173
23	0,223270	0,223910	-0,000640	0,87263	-0,07188	0,002173
24	0,227900	0,223910	0,003990	0,87263	0,44814	0,002173
25	0,205480	0,223910	-0,018430	0,87263	-2,06995	0,002173
26	0,257250	0,261466	-0,004216	1,29302	-0,47357	0,002686
27	0,261640	0,261466	0,000174	1,29302	0,01949	0,002686
28	0,267770	0,261466	0,006304	1,29302	0,70798	0,002686
29	0,260300	0,261466	-0,001166	1,29302	-0,13101	0,002686
30	0,275520	0,261466	0,014054	1,29302	1,57841	0,002686

Dos resultados obtidos neste experimento, as leituras 16, 20 e 25 poderiam ser consideradas outliers, pois seus resíduos padronizados estão fora da faixa de +/- 2σ. Entretanto, estes dados não foram eliminados do modelo, pois não houve evidência de erros de execução. Isto poderia indicar uma oscilação inerente à medição, contribuindo para uma avaliação real do erro no modelo.

Continuando com a avaliação de resíduos, foi construído um gráfico de valores esperados e de resíduos observados. Este gráfico não mostra tendência visível no comportamento dos resíduos, sendo que esta aleatoriedade dos resíduos suporta a hipótese de distribuição normal dos dados.

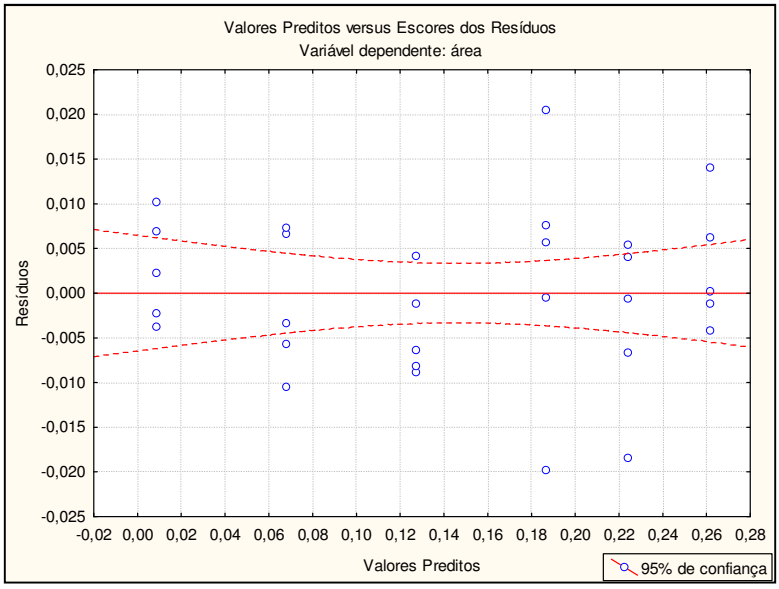

Figura 49. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (acetato de etila a 288,15 K)

Finalizando a análise do modelo, os resíduos foram avaliados pelos testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors e Shapiro-Wilk, sendo que em todos os testes a distribuição pode ser considerada normal ($p > 0,05$).

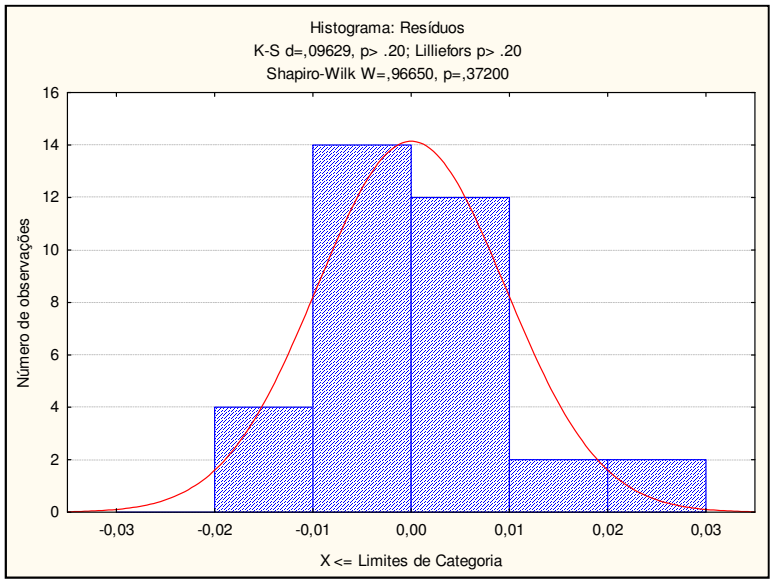

Figura 50. Teste de normalidade para os resíduos (acetato de etila a 288,15 K)

Após toda a avaliação, entende-se que os dados utilizados para a geração do modelo aparentam ter distribuição normal e que o modelo representa bem o experimento, sendo capaz de explicar as respostas para os níveis do fator coberto pelo experimento.

A.1.3. Acetato de Etila – Temperatura: 293,15 K

As massas de ibuprofeno reportadas abaixo foram adicionadas a 400g de solvente. Nesta temperatura, como já havia massa de ibuprofeno em solução, a subtração de espectro além de remover o espectro do solvente, removeu o sinal do ibuprofeno previamente dissolvido. Este é o motivo para os incrementos na área dos picos serem menores do que no experimento a 283,15 K.

Tabela 28. Massa de Ibuprofeno x Área do Pico (acetato de etila a 293,15K)

Massa de Ibuprofeno em 400g de solvente (g)	*Área do Pico entre 1175 e 1160 cm^{-1}*
175,8	0,00838
175,8	0,00219
175,8	0,00592
175,8	-0,00214
175,8	0,00210
183,1	0,06995
183,1	0,07739
183,1	0,07764
183,1	0,07897
183,1	0,07816
190,4	0,15745
190,4	0,17011
190,4	0,16034
190,4	0,15363
190,4	0,16218
197,8	0,21906
197,8	0,22775
197,8	0,21590
197,8	0,21227
197,8	0,21012
206,4	0,28729
206,4	0,27126
206,4	0,26619
206,4	0,29108
206,4	0,28594
212,8	0,33336
212,8	0,34875
212,8	0,35122
212,8	0,35733
212,8	0,34844

A Tabela 28 mostra o conteúdo cumulativo da massa de ibuprofeno em solução e o incremento correspondente na área do pico. Foram realizadas cinco leituras para cada adição de ibuprofeno, após estabilização do sinal (correspondente à dissolução do ibuprofeno). As últimas cinco linhas da tabela representam as leituras da última adição de ibuprofeno com variação do sinal de infravermelho (incremento da área do pico).

Após a regressão linear, foram determinados valores para β_0 e β_1 para o modelo literal expresso na Equação 11, que tomou a forma:

$$área\ do\ pico = -1{,}58794 + 0{,}00910\ .\ massa\ de\ ibuprofeno \qquad \textbf{Equação 25}$$

Para o cálculo da solubilidade de ibuprofeno em 400g de solvente, a equação foi rearranjada de forma a isolar a variável "massa de ibuprofeno" e o valor para a variável "área do pico" utilizado foi a média das últimas cinco leituras do sinal de infravermelho. Desta forma, foi obtido:

- Área do pico (média das cinco últimas leituras): 0,34782
- Solubilidade do ibuprofeno (massa de ibuprofeno calculada): 212,72 g/400g de solvente ou 531,80g/1000g de solvente
- Solubilidade do ibuprofeno, em fração molar (x_1): 0,1851

O resumo da estatística do modelo pode ser visto abaixo:

Tabela 29. Estatísticas do modelo linear (acetato de etila a 293,15K)

Estatística	*Valor*
R	0,996
R^2	0,991
R^2 ajustado pelo erro	0,991
F	3220,486
p	0,000
Erro padrão da estimação	0,011

Na Tabela 29 é possível observar que tanto R^2 quanto R^2 ajustado pelo erro ficaram acima do limite de 0,9, considerado satisfatório para o modelo, conforme discutido em 5.1.

A seguir é possível avaliar a significância estatística dos parâmetros do modelo através do teste *t* (28 graus de liberdade), com valor de $p < 0{,}05$. Também pode ser avaliado o erro padrão, que se mostrou pelo menos uma ordem de grandeza menor que os coeficientes do modelo, sendo considerado satisfatório.

Tabela 30. Significância estatística do modelo e erro padrão dos parâmetros (acetato de etila a 293,15 K)

Parâmetro	*Valor*	*Erro Padrão*	*t (28)*	*p*
β_0	-1,58794	0,031238	-50,8341	0,000000
β_1	0,00910	0,000160	56,7493	0,000000

Foi então realizada análise de variância para o modelo (ANOVA), que também demonstrou que a regressão do modelo é estatisticamente significativa, sendo capaz de explicar a variância no experimento. Nota-se ainda que a influência do erro foi baixa, sendo de ordem de grandeza menor que o efeito da regressão.

Tabela 31. ANOVA do modelo (acetato de etila a 293,15K)

Efeito	*Soma Quadrática*	*Graus de Liberdade*	*Média Quadrática*	*F*	*p*
Regressão	0,407324	1	0,407324	3220,486	0,000000
Resíduos	0,003541	28	0,000126		
Total	0,410866				

A seguir foi realizada a análise dos resíduos. Foi construído um gráfico de resíduos observados e valores esperados de resíduos para uma distribuição normal.

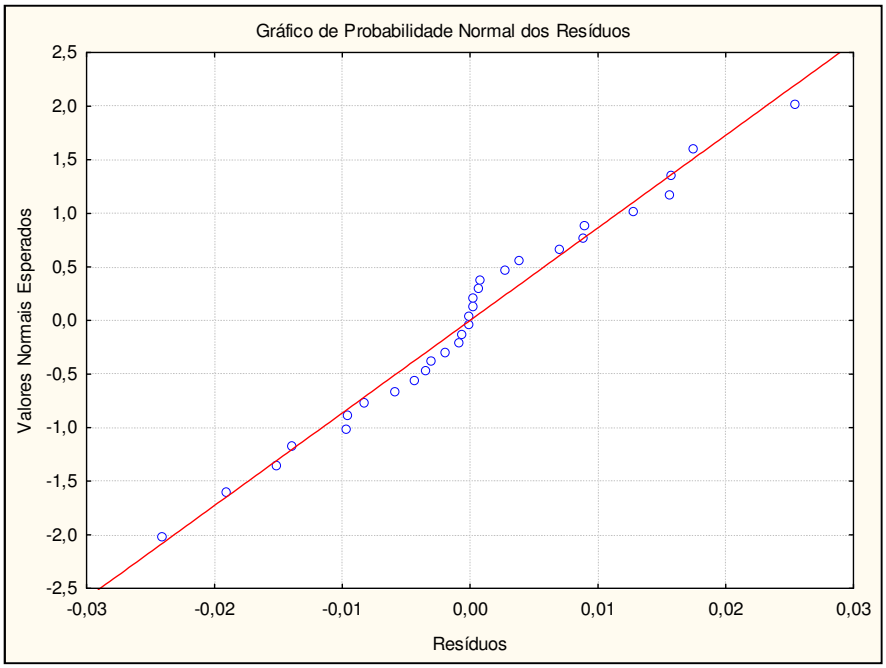

Figura 51. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (acetato de etila a 293,15 K)

O gráfico (Figura 51), cujos dados foram obtidos da Tabela 32, mostra quase todos os resíduos oscilando em torno da distribuição normal. Alguns resíduos ao longo do gráfico podem estar afastados do que seria um comportamento visual esperado. Avaliando a tabela

a seguir, que mostra os resíduos entre o modelo e os dados experimentais, é possível entender a origem dos resíduos com comportamento anormal.

Tabela 32. Dados para análise de resíduos (acetato de etila a 293,15 K)

Ponto experimental	*Valor Observado*	*Valor Predito*	*Resíduo*	*Valor Predito Padronizado*	*Resíduo Padronizado*	*Erro Padrão dos Valores Preditos*
1	0,008389	0,011835	-0,003445	-1,42689	-0,30636	0,003619
2	0,002198	0,011835	-0,009637	-1,42689	-0,85690	0,003619
3	0,005921	0,011835	-0,005914	-1,42689	-0,52584	0,003619
4	-0,002147	0,011835	-0,013982	-1,42689	-1,24324	0,003619
5	0,002107	0,011835	-0,009728	-1,42689	-0,86500	0,003619
6	0,069952	0,078264	-0,008312	-0,86637	-0,73913	0,002737
7	0,077397	0,078264	-0,000867	-0,86637	-0,07714	0,002737
8	0,077642	0,078264	-0,000622	-0,86637	-0,05535	0,002737
9	0,078976	0,078264	0,000712	-0,86637	0,06327	0,002737
10	0,078160	0,078264	-0,000104	-0,86637	-0,00929	0,002737
11	0,157450	0,144694	0,012756	-0,30585	1,13423	0,002150
12	0,170110	0,144694	0,025416	-0,30585	2,25994	0,002150
13	0,160340	0,144694	0,015646	-0,30585	1,39121	0,002150
14	0,153630	0,144694	0,008936	-0,30585	0,79457	0,002150
15	0,162180	0,144694	0,017486	-0,30585	1,55482	0,002150
16	0,219060	0,212034	0,007026	0,26234	0,62477	0,002125
17	0,227750	0,212034	0,015716	0,26234	1,39747	0,002125
18	0,215900	0,212034	0,003866	0,26234	0,34379	0,002125
19	0,212270	0,212034	0,000236	0,26234	0,02102	0,002125
20	0,210120	0,212034	-0,001914	0,26234	-0,17016	0,002125
21	0,287290	0,290293	-0,003003	0,92268	-0,26704	0,002816
22	0,271260	0,290293	-0,019033	0,92268	-1,69240	0,002816
23	0,266190	0,290293	-0,024103	0,92268	-2,14321	0,002816
24	0,291080	0,290293	0,000787	0,92268	0,06996	0,002816
25	0,285940	0,290293	-0,004353	0,92268	-0,38708	0,002816
26	0,333360	0,348533	-0,015173	1,41410	-1,34914	0,003597
27	0,348750	0,348533	0,000217	1,41410	0,01931	0,003597
28	0,351220	0,348533	0,002687	1,41410	0,23894	0,003597
29	0,357330	0,348533	0,008797	1,41410	0,78223	0,003597
30	0,348440	0,348533	-0,000093	1,41410	-0,00825	0,003597

Dos resultados obtidos neste experimento, as leituras 12 e 23 poderiam ser consideradas outliers, pois seus resíduos padronizados estão fora da faixa de +/- 2σ. Entretanto, estes dados não foram eliminados do modelo, pois não houve evidência de erros de execução. Isto poderia indicar uma oscilação inerente à medição, contribuindo para uma avaliação real do erro no modelo.

Continuando com a avaliação de resíduos, foi construído um gráfico de valores esperados e de resíduos observados. Este gráfico não mostra tendência clara no comportamento dos resíduos, porém parece haver algum padrão de comportamento. Neste caso, é determinante a análise de distribuição normal dos resíduos.

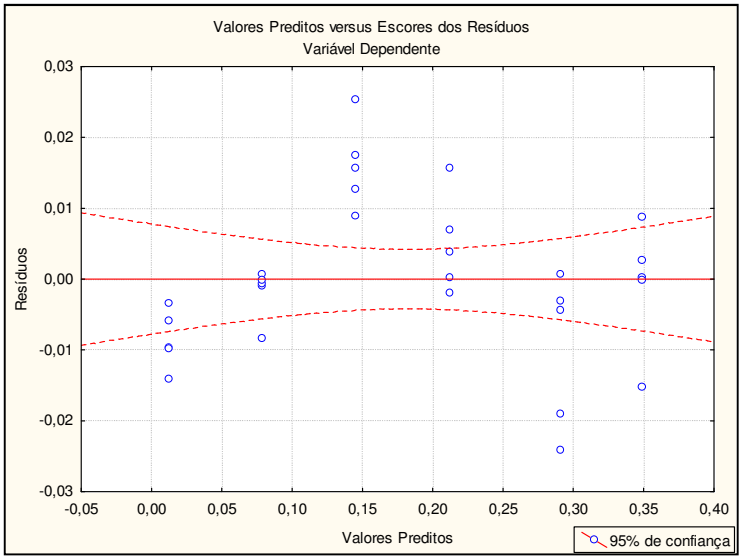

Figura 52. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (acetato de etila a 293,15 K)

Finalizando a análise do modelo, os resíduos foram avaliados pelos testes de Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk e Lillefors. Nos dois primeiros $p > 0,05$, e para Lilefors $p < 0,10$. Este último poderia pôr a normalidade em dúvida, mas como os testes mais robustos são a análise gráfica e o teste de Shapiro-Wilk, entende-se que a distribuição é normal.

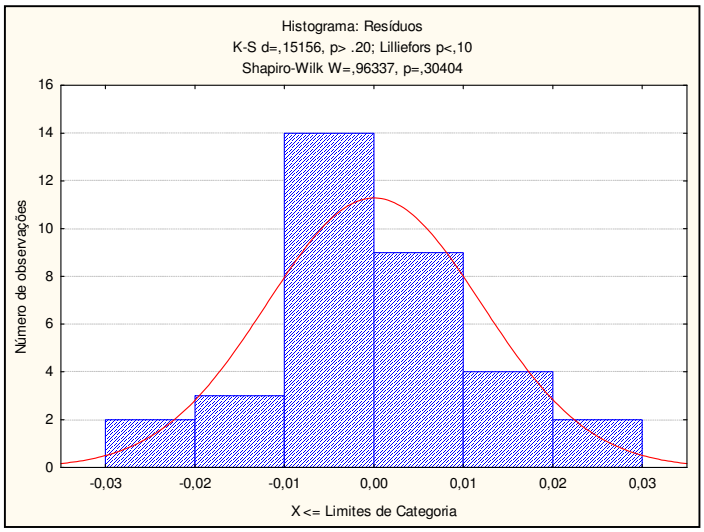

Figura 53. Teste de normalidade para os resíduos (acetato de etila a 293,15 K)

Após toda a avaliação, entende-se que os dados utilizados para a geração do modelo aparentam ter distribuição normal e que o modelo representa bem o experimento, sendo capaz de explicar as respostas para os níveis do fator coberto pelo experimento.

A.1.4. Acetato de Etila – Temperatura: 303,15 K

As massas de ibuprofeno reportadas abaixo foram adicionadas a 400g de solvente. Nesta temperatura, como já havia massa de ibuprofeno em solução, a subtração de espectro além de remover o espectro do solvente, removeu o sinal do ibuprofeno previamente dissolvido. Este é o motivo para os incrementos na área dos picos serem menores do que no experimento a 283,15 K.

Tabela 33. Massa de Ibuprofeno x Área do Pico (acetato de etila a 303,15K)

Massa de Ibuprofeno em 400g de solvente (g)	*Área do Pico entre 1175 e 1160 cm^{-1}*
225,7	0,05650
225,7	0,01503
225,7	0,08290
225,7	0,02112
225,7	0,07782
256,7	0,22115
256,7	0,29018
256,7	0,23842
256,7	0,29296
256,7	0,23910
287,7	0,40262
287,7	0,49473
287,7	0,41404
287,7	0,49545
287,7	0,40905
318,7	0,55829
318,7	0,67699
318,7	0,54615
318,7	0,67585
318,7	0,54158
342,5	0,69404
342,5	0,77730
342,5	0,73307
342,5	0,77983
342,5	0,73547
349,3	0,74827
349,3	0,78557
349,3	0,78696
349,3	0,84142
349,3	0,83203

A Tabela 33 mostra o conteúdo cumulativo da massa de ibuprofeno em solução e o incremento correspondente na área do pico. Foram realizadas cinco leituras para cada adição de ibuprofeno, após estabilização do sinal (correspondente à dissolução do ibuprofeno). As últimas cinco linhas da tabela representam as leituras da última adição de ibuprofeno com variação do sinal de infravermelho (incremento da área do pico).

Após a regressão linear, foram determinados valores para β_0 e β_1 para o modelo literal expresso na Equação 11, que tomou a forma:

$$área\ do\ pico = -1{,}26972 + 0{,}00590\ .\ massa\ de\ ibuprofeno \qquad \textbf{Equação 26}$$

Para o cálculo da solubilidade de ibuprofeno em 400g de solvente, a equação foi rearranjada de forma a isolar a variável "massa de ibuprofeno" e o valor para a variável "área do pico" utilizado foi a média das últimas cinco leituras do sinal de infravermelho. Desta forma, foi obtido:

- Área do pico (média das cinco últimas leituras): 0,79885
- Solubilidade do ibuprofeno (massa de ibuprofeno calculada): 350,45 g/400g de solvente ou 876,05g/1000g de solvente
- Solubilidade do ibuprofeno, em fração molar (x_1): 0,2723

O resumo da estatística do modelo pode ser visto abaixo:

Tabela 34. Estatísticas do modelo linear (acetato de etila a 303,15K)

Estatística	*Valor*
R	0,988
R^2	0,976
R^2 ajustado pelo erro	0,975
F	1142,308
p	0,000
Erro padrão da estimação	0,043

Na Tabela 34 é possível observar que tanto R^2 quanto R^2 ajustado pelo erro ficaram acima do limite de 0,9, considerado satisfatório para o modelo, conforme discutido em 5.1.

A seguir é possível avaliar a significância estatística dos parâmetros do modelo através do teste *t* (28 graus de liberdade), com valor de $p < 0{,}05$. Também pode ser avaliado o erro padrão, que se mostrou pelo menos uma ordem de grandeza menor que os coeficientes do modelo, sendo considerado satisfatório.

Tabela 35. Significância estatística do modelo e erro padrão dos parâmetros (acetato de etila a 303,15 K)

Parâmetro	*Valor*	*Erro Padrão*	*t (28)*	*p*
β_0	-1,26972	0,052422	-24,2214	0,000000
β_1	0,00590	0,000175	33,7980	0,000000

Foi então realizada análise de variância para o modelo (ANOVA), que também demonstrou que a regressão do modelo é estatisticamente significativa, sendo capaz de explicar a variância no experimento. Nota-se ainda que a influência do erro foi baixa, sendo de ordem de grandeza menor que o efeito da regressão.

Tabela 36. ANOVA do modelo (acetato de etila a 303,15K)

Efeito	*Soma Quadrática*	*Graus de Liberdade*	*Média Quadrática*	*F*	*p*
Regressão	2,103080	1	2,103080	1142,308	0,000000
Resíduos	0,051550	28	0,001841		
Total	2,154630				

A seguir foi realizada a análise dos resíduos. Foi construído um gráfico de resíduos observados e valores esperados de resíduos para uma distribuição normal.

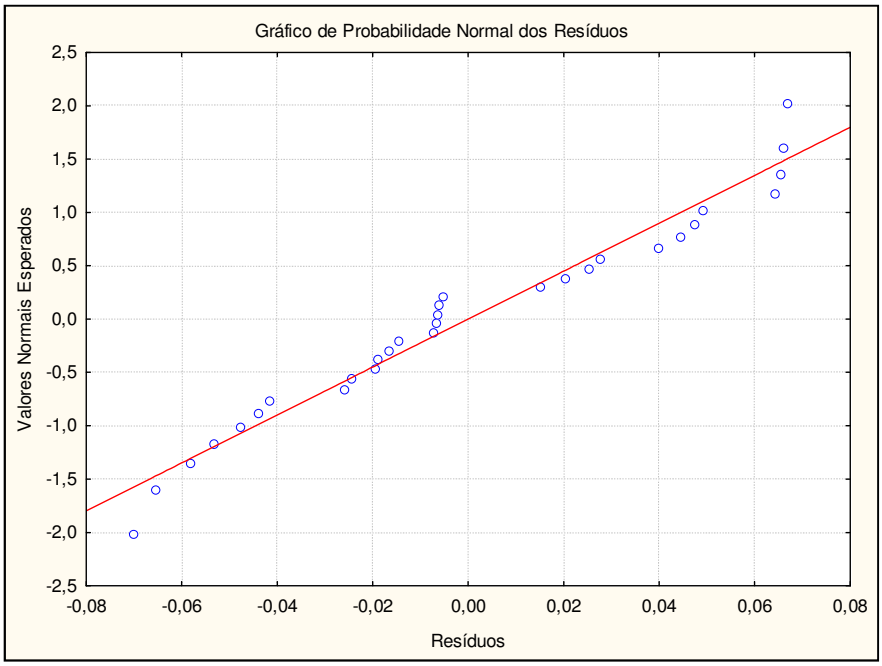

Figura 54. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (acetato de etila a 303,15 K)

O gráfico (Figura 54), cujos dados foram obtidos da Tabela 37, parece mostrar que alguns resíduos ao longo do gráfico podem estar afastados do que seria um comportamento visual esperado, porém como de modo geral os resíduos estão um pouco mais afastados,

não é possível tirar conclusões prévias. Avaliando a tabela a seguir, que mostra os resíduos entre o modelo e os dados experimentais, nota-se que não há resíduos com comportamento anormal.

Tabela 37. Dados para análise de resíduos (acetato de etila a 303,15 K)

Ponto experimental	*Valor Observado*	*Valor Predito*	*Resíduo*	*Valor Predito Padronizado*	*Resíduo Padronizado*	*Erro Padrão dos Valores Preditos*
1	0,056503	0,062614	-0,006111	-1,55783	-0,14243	0,014678
2	0,015036	0,062614	-0,047578	-1,55783	-1,10885	0,014678
3	0,082900	0,062614	0,020286	-1,55783	0,47277	0,014678
4	0,021125	0,062614	-0,041489	-1,55783	-0,96694	0,014678
5	0,077823	0,062614	0,015209	-1,55783	0,35445	0,014678
6	0,221150	0,245611	-0,024461	-0,87829	-0,57009	0,010504
7	0,290180	0,245611	0,044569	-0,87829	1,03871	0,010504
8	0,238420	0,245611	-0,007191	-0,87829	-0,16760	0,010504
9	0,292960	0,245611	0,047349	-0,87829	1,10350	0,010504
10	0,239100	0,245611	-0,006511	-0,87829	-0,15175	0,010504
11	0,402620	0,428609	-0,025989	-0,19875	-0,60568	0,007992
12	0,494730	0,428609	0,066121	-0,19875	1,54101	0,007992
13	0,414040	0,428609	-0,014569	-0,19875	-0,33953	0,007992
14	0,495450	0,428609	0,066841	-0,19875	1,55779	0,007992
15	0,409050	0,428609	-0,019559	-0,19875	-0,45583	0,007992
16	0,558290	0,611606	-0,053316	0,48079	-1,24256	0,008720
17	0,676990	0,611606	0,065384	0,48079	1,52384	0,008720
18	0,546150	0,611606	-0,065456	0,48079	-1,52549	0,008720
19	0,675850	0,611606	0,064244	0,48079	1,49727	0,008720
20	0,541580	0,611606	-0,070026	0,48079	-1,63200	0,008720
21	0,694040	0,752100	-0,058060	1,00251	-1,35314	0,011188
22	0,777300	0,752100	0,025200	1,00251	0,58730	0,011188
23	0,733070	0,752100	-0,019030	1,00251	-0,44351	0,011188
24	0,779830	0,752100	0,027730	1,00251	0,64626	0,011188
25	0,735470	0,752100	-0,016630	1,00251	-0,38758	0,011188
26	0,748270	0,792242	-0,043971	1,15156	-1,02479	0,012065
27	0,785570	0,792242	-0,006671	1,15156	-0,15548	0,012065
28	0,786960	0,792242	-0,005281	1,15156	-0,12309	0,012065
29	0,841420	0,792242	0,049179	1,15156	1,14615	0,012065
30	0,832030	0,792242	0,039789	1,15156	0,92730	0,012065

Dos resultados obtidos neste experimento nenhuma leitura teve erro padronizado fora da faixa +/- 2σ para ser considerada como outlier. Porém, a variação destes resíduos padronizados oscilara aos extremos de maneira mais pronunciada que nos demais experimentos, que pode ser devido tanto a se trabalhar no limite da linearidade de acordo com a lei de Beer-Lambert, ou à influência da temperatura no sistema infravermelho.

Continuando com a avaliação de resíduos, foi construído um gráfico de valores esperados e de resíduos observados. Este gráfico não mostra tendência clara no comportamento dos resíduos, mas confirma a oscilação observada na tabela anterior.

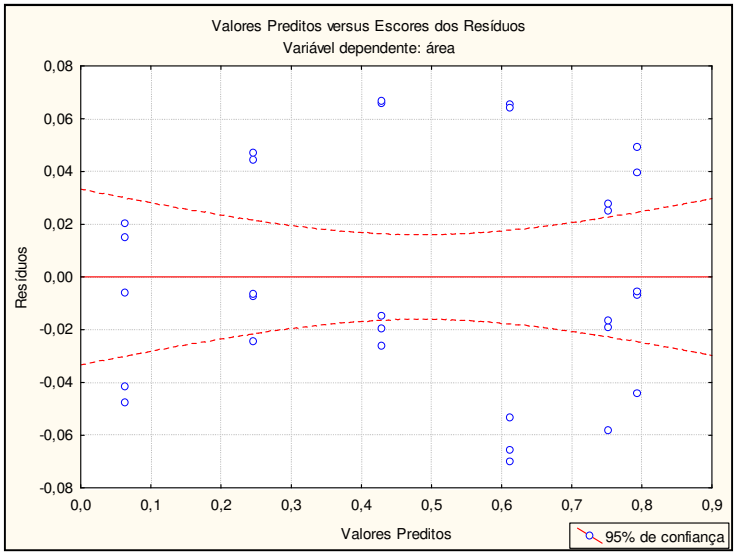

Figura 55. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (acetato de etila a 303,15 K)

No testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors e Shapiro-Wilk, o primeiro indicou normalidade, mas nos demais apesar de $p > 0,05$, parece haver um início de falta de normalidade na distribuição dos resíduos.

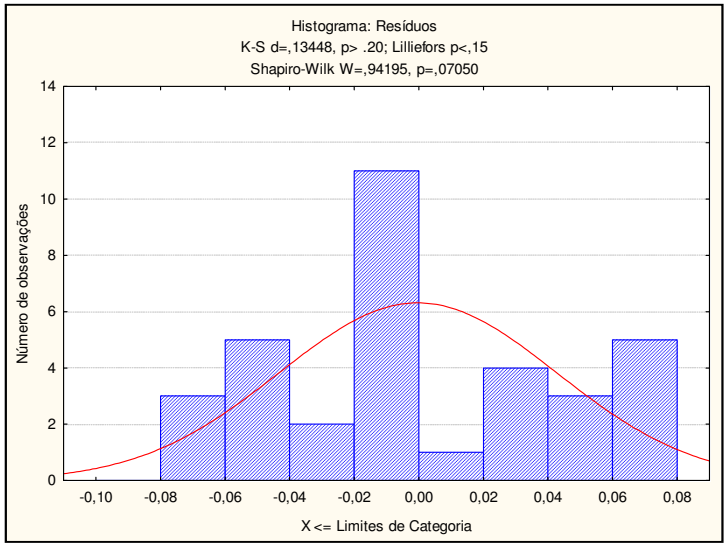

Figura 56. Teste de normalidade para os resíduos (acetato de etila a 303,15 K)

Como a análise gráfica mostrou-se satisfatória, apesar dos dados mostrarem um início de desvio em relação à distribuição normal, o modelo representa bem o experimento, sendo capaz de explicar as respostas para os níveis do fator coberto pelo experimento.

A.1.5. Acetato de Etila – Temperatura: 308,15 K

As massas de ibuprofeno reportadas abaixo foram adicionadas a 400g de solvente. Nesta temperatura, como já havia massa de ibuprofeno em solução, a subtração de espectro além de remover o espectro do solvente, removeu o sinal do ibuprofeno previamente dissolvido. Este é o motivo para os incrementos na área dos picos serem menores do que no experimento a 283,15 K.

Tabela 38. Massa de Ibuprofeno x Área do Pico (acetato de etila a 308,15K)

Massa de Ibuprofeno em 400g de solvente (g)	*Área do Pico entre 1175 e 1160 cm^{-1}*
362,9	0,00267
362,9	-0,03384
362,9	0,00112
362,9	-0,03389
362,9	0,00419
376,3	0,07089
376,3	0,03607
376,3	0,08484
376,3	0,02014
376,3	0,07858
389,7	0,08636
389,7	0,14161
389,7	0,07323
389,7	0,14216
389,7	0,07327
411,9	0,12667
411,9	0,17844
411,9	0,13080
411,9	0,17622
411,9	0,14771
420,6	0,19101
420,6	0,21294
420,6	0,16222
420,6	0,21322
420,6	0,16846
429,3	0,23927
429,3	0,18762
429,3	0,23848
429,3	0,22041
429,3	0,24318
433,6	0,20355
433,6	0,25635
433,6	0,21838
433,6	0,24133
433,6	0,23270

A Tabela 38 mostra o conteúdo cumulativo da massa de ibuprofeno em solução e o incremento correspondente na área do pico. Foram realizadas cinco leituras para cada

adição de ibuprofeno, após estabilização do sinal (correspondente à dissolução do ibuprofeno). As últimas cinco linhas da tabela representam as leituras da última adição de ibuprofeno com variação do sinal de infravermelho (incremento da área do pico).

Após a regressão linear, foram determinados valores para β_0 e β_1 para o modelo literal expresso na Equação 11, que tomou a forma:

$$\text{área do pico} = -1{,}18652 + 0{,}00328\,.\,\text{massa de ibuprofeno} \qquad \textbf{Equação 27}$$

Para o cálculo da solubilidade de ibuprofeno em 400g de solvente, a equação foi rearranjada de forma a isolar a variável "massa de ibuprofeno" e o valor para a variável "área do pico" utilizado foi a média das últimas cinco leituras do sinal de infravermelho. Desta forma, foi obtido:

- Área do pico (média das cinco últimas leituras): 0,23046
- Solubilidade do ibuprofeno (massa de ibuprofeno calculada): 432,01 g/400g de solvente ou 1080,02g/1000g de solvente
- Solubilidade do ibuprofeno, em fração molar (x_1): 0,3157

O resumo da estatística do modelo pode ser visto abaixo:

Tabela 39. Estatísticas do modelo linear (acetato de etila a 308,15K)

Estatística	*Valor*
R	0,9578
R^2	0,9173
R^2 ajustado pelo erro	0,9148
F	366,0983
p	0,0000
Erro padrão da estimação	0,0257

Na Tabela 39 é possível observar que tanto R^2 quanto R^2 ajustado pelo erro ficaram acima do limite de 0,9, considerado satisfatório para o modelo, conforme discutido em 5.1.

A seguir é possível avaliar a significância estatística dos parâmetros do modelo através do teste *t* (33 graus de liberdade), com valor de $p < 0{,}05$. Também pode ser avaliado o erro padrão, que se mostrou pelo menos uma ordem de grandeza menor que os coeficientes do modelo, sendo considerado satisfatório.

Tabela 40. Significância estatística do modelo e erro padrão dos parâmetros (acetato de etila a 308,15 K)

Parâmetro	*Valor*	*Erro Padrão*	*t (33)*	*p*
β_0	-1,18652	0,069221	-17,1410	0,000000
β_1	0,00328	0,000171	19,1337	0,000000

Foi então realizada análise de variância para o modelo (ANOVA), que também demonstrou que a regressão do modelo é estatisticamente significativa, sendo capaz de explicar a variância no experimento. Nota-se ainda que a influência do erro foi baixa, sendo de ordem de grandeza menor que o efeito da regressão.

Tabela 41. ANOVA do modelo (acetato de etila a 308,15K)

Efeito	*Soma Quadrática*	*Graus de Liberdade*	*Média Quadrática*	*F*	*p*
Regressão	0,242213	1	0,242213	366,0983	0,000000
Resíduos	0,021833	33	0,000662		
Total	0,264045				

A seguir foi realizada a análise dos resíduos. Foi construído um gráfico de resíduos observados e valores esperados de resíduos para uma distribuição normal.

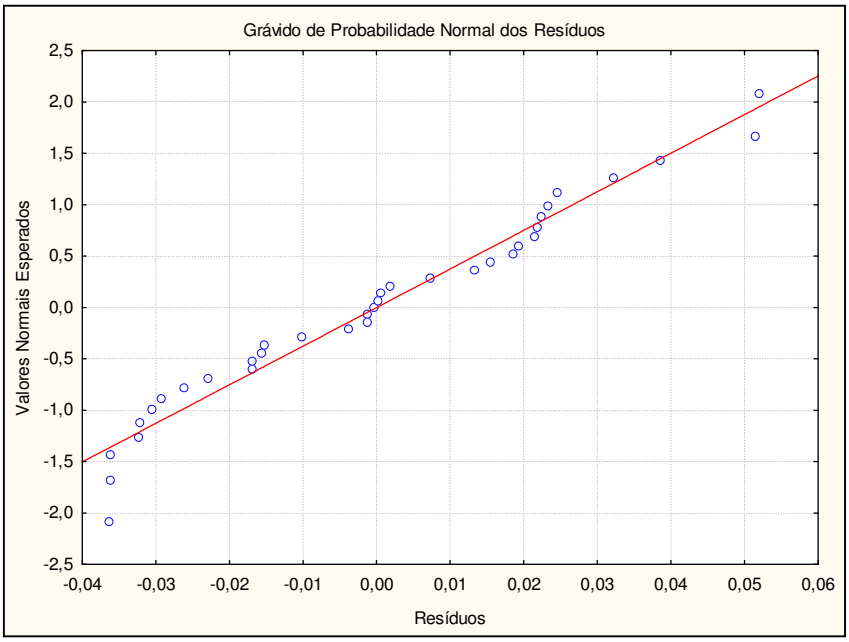

Figura 57. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (acetato de etila a 308,15 K)

O gráfico (Figura 57), cujos dados foram obtidos da Tabela 42, parece mostrar que pelo menos um resíduo ao longo do gráfico pode estar afastado do que seria um

comportamento visual esperado. Avaliando a tabela a seguir, que mostra os resíduos entre o modelo e os dados experimentais, é possível entender a origem do resíduo anormal.

Tabela 42. Dados para análise de resíduos (acetato de etila a 308,15 K)

Ponto experimental	*Valor Observado*	*Valor Predito*	*Resíduo*	*Valor Predito Padronizado*	*Resíduo Padronizado*	*Erro Padrão dos Valores Preditos*
1	0,002679	0,002406	0,000273	-1,57482	0,01061	0,008195
2	-0,033845	0,002406	-0,036251	-1,57482	-1,40935	0,008195
3	0,001130	0,002406	-0,001276	-1,57482	-0,04962	0,008195
4	-0,033898	0,002406	-0,036304	-1,57482	-1,41142	0,008195
5	0,004193	0,002406	0,001787	-1,57482	0,06946	0,008195
6	0,070891	0,046307	0,024584	-1,05468	0,95577	0,006368
7	0,036074	0,046307	-0,010233	-1,05468	-0,39783	0,006368
8	0,084842	0,046307	0,038535	-1,05468	1,49816	0,006368
9	0,020145	0,046307	-0,026162	-1,05468	-1,01711	0,006368
10	0,078582	0,046307	0,032275	-1,05468	1,25478	0,006368
11	0,086360	0,090208	-0,003848	-0,53455	-0,14959	0,004946
12	0,141610	0,090208	0,051402	-0,53455	1,99840	0,004946
13	0,073236	0,090208	-0,016972	-0,53455	-0,65982	0,004946
14	0,142160	0,090208	0,051952	-0,53455	2,01978	0,004946
15	0,073274	0,090208	-0,016934	-0,53455	-0,65835	0,004946
16	0,126670	0,162939	-0,036269	0,32716	-1,41006	0,004581
17	0,178440	0,162939	0,015501	0,32716	0,60264	0,004581
18	0,130800	0,162939	-0,032139	0,32716	-1,24949	0,004581
19	0,176220	0,162939	0,013281	0,32716	0,51633	0,004581
20	0,147710	0,162939	-0,015229	0,32716	-0,59207	0,004581
21	0,191010	0,191442	-0,000432	0,66486	-0,01679	0,005244
22	0,212940	0,191442	0,021498	0,66486	0,83580	0,005244
23	0,162220	0,191442	-0,029222	0,66486	-1,13608	0,005244
24	0,213220	0,191442	0,021778	0,66486	0,84668	0,005244
25	0,168460	0,191442	-0,022982	0,66486	-0,89348	0,005244
26	0,239270	0,219945	0,019325	1,00256	0,75132	0,006202
27	0,187620	0,219945	-0,032325	1,00256	-1,25671	0,006202
28	0,238480	0,219945	0,018535	1,00256	0,72061	0,006202
29	0,220410	0,219945	0,000465	1,00256	0,01809	0,006202
30	0,243180	0,219945	0,023235	1,00256	0,90334	0,006202
31	0,203550	0,234032	-0,030482	1,16947	-1,18508	0,006747
32	0,256350	0,234032	0,022318	1,16947	0,86766	0,006747
33	0,218380	0,234032	-0,015652	1,16947	-0,60852	0,006747
34	0,241330	0,234032	0,007298	1,16947	0,28372	0,006747
35	0,232700	0,234032	-0,001332	1,16947	-0,05179	0,006747

Dos resultados obtidos neste experimento, a leitura 14 poderia ser considerada um outlier, pois seu resíduo padronizado está fora da faixa de +/- 2σ. Entretanto, este dado não foi eliminado do modelo, pois não houve evidência de erro de execução. Isto poderia indicar uma oscilação inerente à medição, contribuindo para uma avaliação real do erro no modelo.

Continuando com a avaliação de resíduos, foi construído um gráfico de valores esperados e de resíduos observados. Este gráfico não mostra tendência clara no comportamento dos resíduos, dando indícios de aleatoriedade, como desejável.

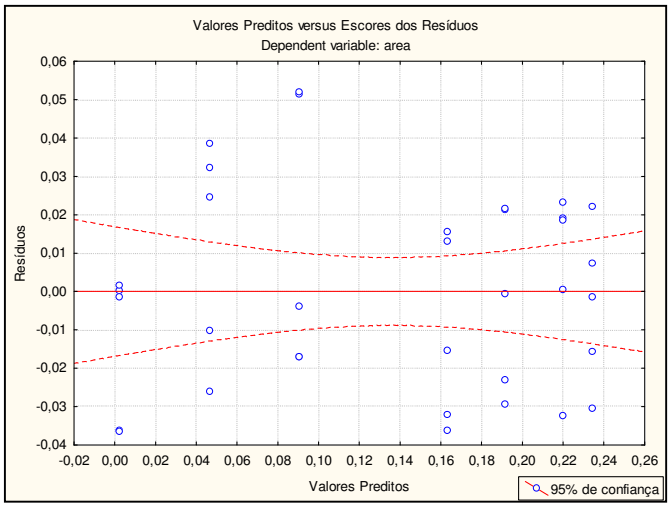

Figura 58. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (acetato de etila a 308,15 K)

No testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors e Shapiro-Wilk, todos indicaram normalidade, entretanto o teste de Shapriro-Wilk mostrou início de desvio (p entre 0,05 e 0,10).

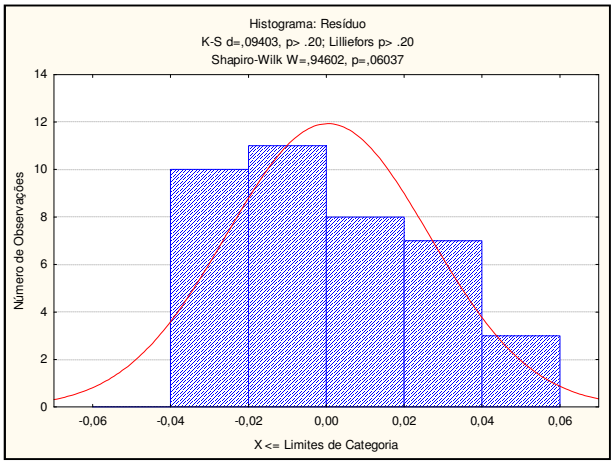

Figura 59. Teste de normalidade para os resíduos (acetato de etila a 308,15 K)

Como a análise gráfica mostrou-se satisfatória, apesar dos dados mostrarem um início de desvio em relação à distribuição normal, o modelo representa bem o experimento, sendo capaz de explicar as respostas para os níveis do fator coberto pelo experimento.

A.2. Acetona – Modelos Lineares por Temperatura

A.2.1. Acetona – Temperatura: 283,15 K

As massas de ibuprofeno reportadas abaixo foram adicionadas a 400g de solvente. Como esta foi a temperatura inicial dos experimentos com acetona, houve subtração apenas do espectro do solvente.

Tabela 43. Massa de Ibuprofeno x Área do Pico (acetona a 283,15K)

Massa de Ibuprofeno em 400g de solvente (g)	*Área do Pico entre 1175 e 1160 cm^{-1}*
218,4	4,4694
218,4	4,4715
218,4	4,4711
218,4	4,4650
218,4	4,4669
223,1	4,5188
223,1	4,5166
223,1	4,5184
223,1	4,5202
223,1	4,5166
227,8	4,5548
227,8	4,5519
227,8	4,5530
227,8	4,5520
227,8	4,5546
232,5	4,5866
232,5	4,5915
232,5	4,5881
232,5	4,5921
232,5	4,5896
234,9	4,6111
234,9	4,6069
234,9	4,6062
234,9	4,6090
234,9	4,6097
239,6	4,6500
239,6	4,6509
239,6	4,6524
239,6	4,6537
239,6	4,6557

A Tabela 43 mostra o conteúdo cumulativo da massa de ibuprofeno em solução e o incremento correspondente na área do pico. Foram realizadas cinco leituras para cada adição de ibuprofeno, após estabilização do sinal (correspondente à dissolução do ibuprofeno). As últimas cinco linhas da tabela representam as leituras da última adição de ibuprofeno com variação do sinal de infravermelho (incremento da área do pico).

Após a regressão linear, foram determinados valores para β_0 e β_1 para o modelo literal expresso na Equação 11, que tomou a forma:

$$área\ do\ pico = 2{,}637343 + 0{,}008404\ .\ massa\ de\ ibuprofeno \qquad \textbf{Equação 28}$$

Para o cálculo da solubilidade de ibuprofeno em 400g de solvente, a equação foi rearranjada de forma a isolar a variável "massa de ibuprofeno" e o valor para a variável "área do pico" utilizado foi a média das últimas cinco leituras do sinal de infravermelho. Desta forma, foi obtido:

- Área do pico (média das cinco últimas leituras): 4,6525
- Solubilidade do ibuprofeno (massa de ibuprofeno calculada): 239,78 g/400 g de solvente ou 599,46 g/1000 g de solvente
- Solubilidade do ibuprofeno, em fração molar (x_1): 0,1444

O resumo da estatística do modelo pode ser visto abaixo:

Tabela 44. Estatísticas do modelo linear (acetona a 283,15K)

Estatística	*Valor*
R	0,998
R^2	0,996
R^2 ajustado pelo erro	0,996
F	6971,259
p	0,000
Erro padrão da estimação	0,004

Na Tabela 44 é possível observar que tanto R^2 quanto R^2 ajustado pelo erro ficaram acima do limite de 0,9, considerado satisfatório para o modelo, conforme discutido em 5.1.

A seguir é possível avaliar a significância estatística dos parâmetros do modelo através do teste *t* (28 graus de liberdade), com valor de $p < 0{,}05$. Também pode ser avaliado o erro padrão, que se mostrou pelo menos uma ordem de grandeza menor que os coeficientes do modelo, sendo considerado satisfatório.

Tabela 45. Significância estatística do modelo e erro padrão dos parâmetros (acetona a 283,15 K)

Parâmetro	*Valor*	*Erro Padrão*	*t (28)*	*p*
β_0	2,637343	0,023100	114,1692	0,000000
β_1	0,008404	0,000101	83,4941	0,000000

Foi então realizada análise de variância para o modelo (ANOVA), que também demonstrou que a regressão do modelo é estatisticamente significativa, sendo capaz de explicar a variância no experimento. Nota-se ainda que a influência do erro foi baixa, sendo de ordem de grandeza menor que o efeito da regressão.

Tabela 46. ANOVA do modelo (acetona a 283,15K)

Efeito	*Soma Quadrática*	*Graus de Liberdade*	*Média Quadrática*	*F*	*p*
Regressão	0,108472	1	0,108472	6971,259	0,000000
Resíduos	0,000436	28	0,000016		
Total	0,108908				

A seguir foi realizada a análise dos resíduos. Foi construído um gráfico de resíduos observados e valores esperados de resíduos para uma distribuição normal.

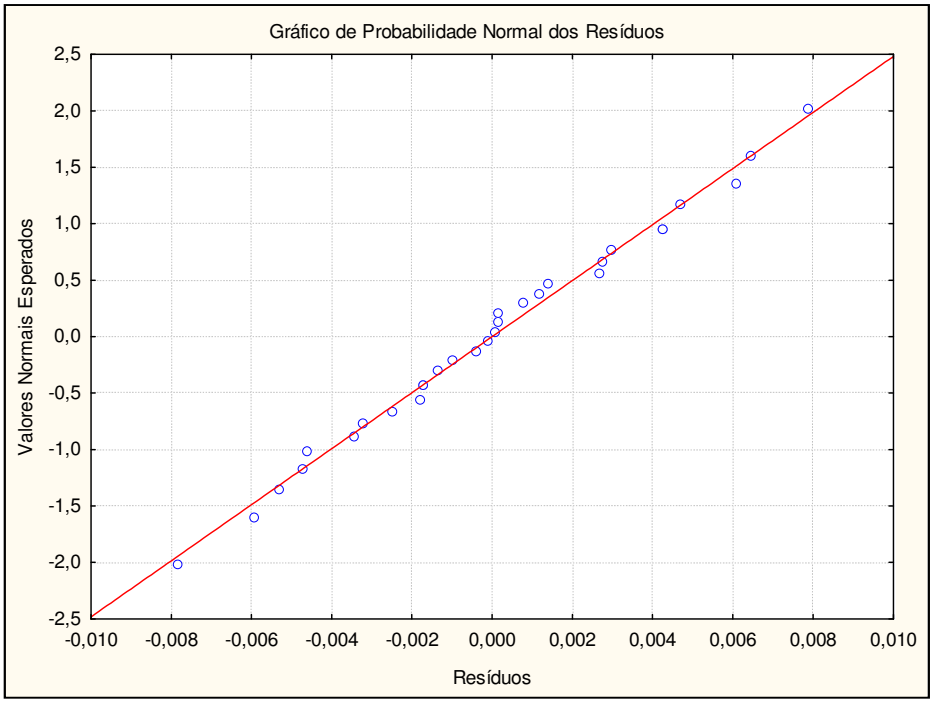

Figura 60. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (acetona a 283,15 K)

O gráfico (Figura 60), cujos dados foram obtidos da Tabela 47, mostra quase todos os resíduos oscilando em torno da distribuição normal. Nenhum resíduo aparenta estar muito distante visualmente do valor esperado. Esta informação poderá ser avaliada na próxima tabela.

Tabela 47. Dados para análise de resíduos (acetona a 283,15 K)

Ponto experimental	*Valor Observado*	*Valor Predito*	*Resíduo*	*Valor Predito Padronizado*	*Resíduo Padronizado*	*Erro Padrão dos Valores Preditos*
1	4,469400	4,472836	-0,003437	-1,50930	-0,87121	0,001319
2	4,471500	4,472836	-0,001337	-1,50930	-0,33884	0,001319
3	4,471100	4,472836	-0,001737	-1,50930	-0,44026	0,001319
4	4,465000	4,472836	-0,007836	-1,50930	-1,98660	0,001319
5	4,466900	4,472836	-0,005937	-1,50930	-1,50500	0,001319
6	4,518800	4,512336	0,006464	-0,86344	1,63857	0,000958
7	4,516600	4,512336	0,004264	-0,86344	1,08094	0,000958
8	4,518400	4,512336	0,006064	-0,86344	1,53727	0,000958
9	4,520200	4,512336	0,007864	-0,86344	1,99349	0,000958
10	4,516600	4,512336	0,004264	-0,86344	1,08094	0,000958
11	4,554800	4,551836	0,002964	-0,21758	0,75129	0,000738
12	4,551900	4,551836	0,000063	-0,21758	0,01608	0,000738
13	4,553000	4,551836	0,001163	-0,21758	0,29496	0,000738
14	4,552000	4,551836	0,000164	-0,21758	0,04146	0,000738
15	4,554600	4,551836	0,002763	-0,21758	0,70052	0,000738
16	4,586600	4,591337	-0,004737	0,42828	-1,20086	0,000786
17	4,591500	4,591337	0,000163	0,42828	0,04134	0,000786
18	4,588100	4,591337	-0,003237	0,42828	-0,82056	0,000786
19	4,592100	4,591337	0,000763	0,42828	0,19353	0,000786
20	4,589600	4,591337	-0,001737	0,42828	-0,44026	0,000786
21	4,611100	4,611507	-0,000407	0,75808	-0,10311	0,000909
22	4,606900	4,611507	-0,004607	0,75808	-1,16785	0,000909
23	4,606200	4,611507	-0,005307	0,75808	-1,34531	0,000909
24	4,609000	4,611507	-0,002507	0,75808	-0,63548	0,000909
25	4,609700	4,611507	-0,001807	0,75808	-0,45803	0,000909
26	4,650000	4,651007	-0,001007	1,40394	-0,25531	0,001255
27	4,650900	4,651007	-0,000107	1,40394	-0,02720	0,001255
28	4,652400	4,651007	0,001393	1,40394	0,35310	0,001255
29	4,653700	4,651007	0,002693	1,40394	0,68263	0,001255
30	4,655700	4,651007	0,004693	1,40394	1,18973	0,001255

Dos resultados obtidos neste experimento nenhuma leitura teve erro padronizado fora da faixa +/- 2σ para ser considerada como outlier, confirmando o diagnóstico visual do gráfico de resíduos observados e resíduos esperados com distribuição normal, reforçando a idéia de que os dados estão normalmente distribuídos.

Continuando com a avaliação de resíduos, foi construído um gráfico de valores esperados e de resíduos observados. Este gráfico não mostra tendência visível no comportamento dos resíduos, entretanto a aleatoriedade não é facilmente notada. A decisão sobre a normalidade dos dados precisará ser suportada pelos testes de normalidade aplicados aos resíduos.

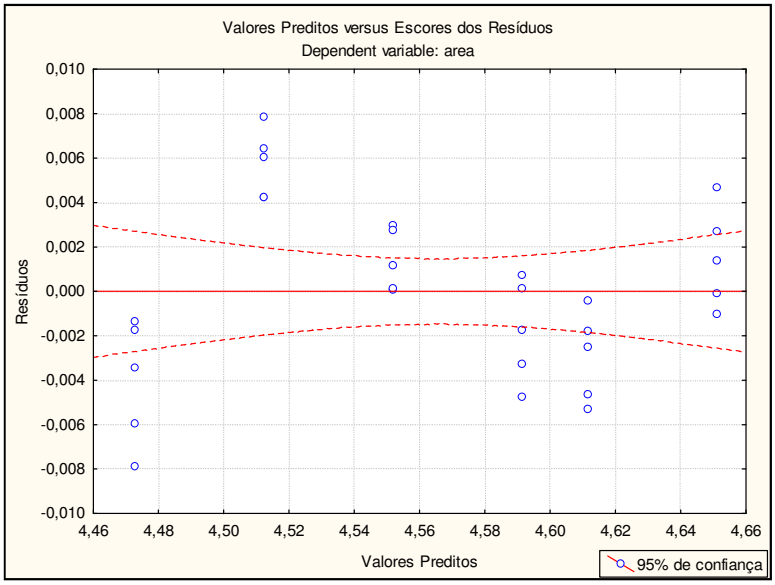

Figura 61. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (acetona a 283,15 K)

Finalizando a análise do modelo, os resíduos foram avaliados pelos testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors e Shapiro-Wilk, sendo que em todos os testes a distribuição pode ser considerada normal ($p > 0,05$).

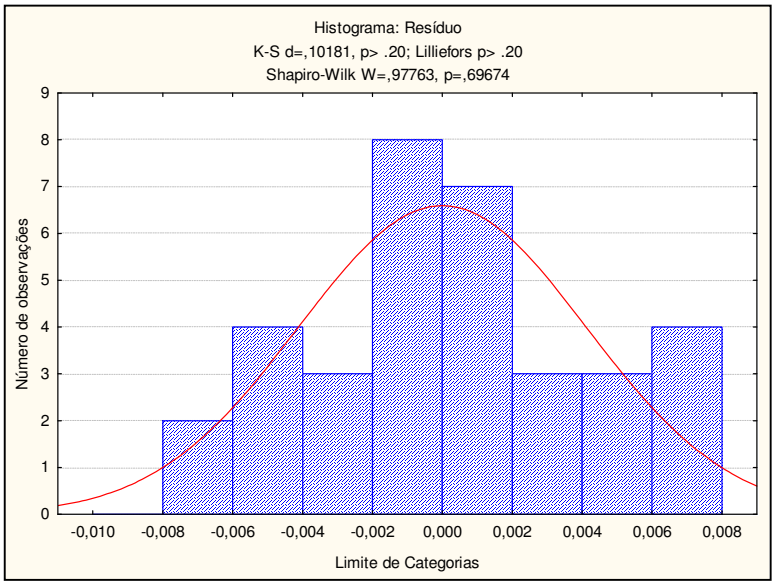

Figura 62. Teste de normalidade para os resíduos (acetona a 283,15 K)

Após toda a avaliação, entende-se que os dados utilizados para a geração do modelo aparentam ter distribuição normal e que o modelo representa bem o experimento, sendo capaz de explicar as respostas para os níveis do fator coberto pelo experimento.

A.2.2. Acetona – Temperatura: 288,15 K

As massas de ibuprofeno reportadas abaixo foram adicionadas a 400g de solvente. Nesta temperatura, como já havia massa de ibuprofeno em solução, a subtração de espectro além de remover o espectro do solvente, removeu o sinal do ibuprofeno previamente dissolvido. Este é o motivo para os incrementos na área dos picos serem menores do que no experimento a 283,15 K.

Tabela 48. Massa de Ibuprofeno x Área do Pico (acetona a 288,15K)

Massa de Ibuprofeno em 400g de solvente (g)	*Área do Pico entre 1175 e 1160 cm^{-1}*
260,0	0,18975
260,0	0,18547
260,0	0,19392
260,0	0,19274
260,0	0,18592
265,5	0,23304
265,5	0,24611
265,5	0,24833
265,5	0,25257
265,5	0,23243
271,2	0,29990
271,2	0,30399
271,2	0,30807
271,2	0,29011
271,2	0,29191
285,5	0,40202
285,5	0,40108
285,5	0,40263
285,5	0,40572
285,5	0,40521
291,2	0,42032
291,2	0,43365
291,2	0,42675
291,2	0,46147
291,2	0,43316
296,9	0,47968
296,9	0,49936
296,9	0,47692
296,9	0,49356
296,9	0,50250
302,6	0,50908
302,6	0,52279
302,6	0,52197
302,6	0,51842
302,6	0,54042
308,3	0,5793
308,3	0,54727
308,3	0,56876
308,3	0,54673

308,3	0,57296
319,1	0,62544
319,1	0,64815
319,1	0,63052
319,1	0,65688
319,1	0,66087

A Tabela 48 mostra o conteúdo cumulativo da massa de ibuprofeno em solução e o incremento correspondente na área do pico. Foram realizadas cinco leituras para cada adição de ibuprofeno, após estabilização do sinal (correspondente à dissolução do ibuprofeno). As últimas cinco linhas da tabela representam as leituras da última adição de ibuprofeno com variação do sinal de infravermelho (incremento da área do pico).

Após a regressão linear, foram determinados valores para β_0 e β_1 para o modelo literal expresso na Equação 11, que tomou a forma:

$$área\ do\ pico = -1{,}76100 + 0{,}00755\ .massa\ de\ ibuprofeno$$ **Equação 29**

Para o cálculo da solubilidade de ibuprofeno em 400g de solvente, a equação foi rearranjada de forma a isolar a variável "massa de ibuprofeno" e o valor para a variável "área do pico" utilizado foi a média das últimas cinco leituras do sinal de infravermelho. Desta forma, foi obtido:

- Área do pico (média das cinco últimas leituras): 0,64437
- Solubilidade do ibuprofeno (massa de ibuprofeno calculada): 318,49 g/400 g de solvente ou 796,23 g/1000 g de solvente
- Solubilidade do ibuprofeno, em fração molar (x_1): 0,1831

O resumo da estatística do modelo pode ser visto abaixo:

Tabela 49. Estatísticas do modelo linear (acetona a 288,15K)

Estatística	*Valor*
R	0,996
R^2	0,992
R^2 ajustado pelo erro	0,992
F	5580,799
p	0,000
Erro padrão da estimação	0,013

Na Tabela 49 é possível observar que tanto R^2 quanto R^2 ajustado pelo erro ficaram acima do limite de 0,9, considerado satisfatório para o modelo, conforme discutido em 5.1.

A seguir é possível avaliar a significância estatística dos parâmetros do modelo através do teste *t* (43 graus de liberdade), com valor de $p < 0,05$. Também pode ser avaliado o erro padrão, que se mostrou pelo menos uma ordem de grandeza menor que os coeficientes do modelo, sendo considerado satisfatório.

Tabela 50. Significância estatística do modelo e erro padrão dos parâmetros (acetona a 288,15 K)

Parâmetro	*Valor*	*Erro Padrão*	*t (43)*	*p*
β_0	-1,76100	0,029272	-60,1592	0,000000
β_1	0,00755	0,000101	74,7047	0,000000

Foi então realizada análise de variância para o modelo (ANOVA), que também demonstrou que a regressão do modelo é estatisticamente significativa, sendo capaz de explicar a variância no experimento. Nota-se ainda que a influência do erro foi baixa, sendo de ordem de grandeza menor que o efeito da regressão.

Tabela 51. ANOVA do modelo (acetona a 288,15K)

Efeito	*Soma Quadrática*	*Graus de Liberdade*	*Média Quadrática*	*F*	*p*
Regressão	0,242213	1	0,242213	366,0983	0,000000
Resíduos	0,021833	33	0,000662		
Total	0,264045				

A seguir foi realizada a análise dos resíduos, Foi construído um gráfico de resíduos observados e valores esperados de resíduos para uma distribuição normal.

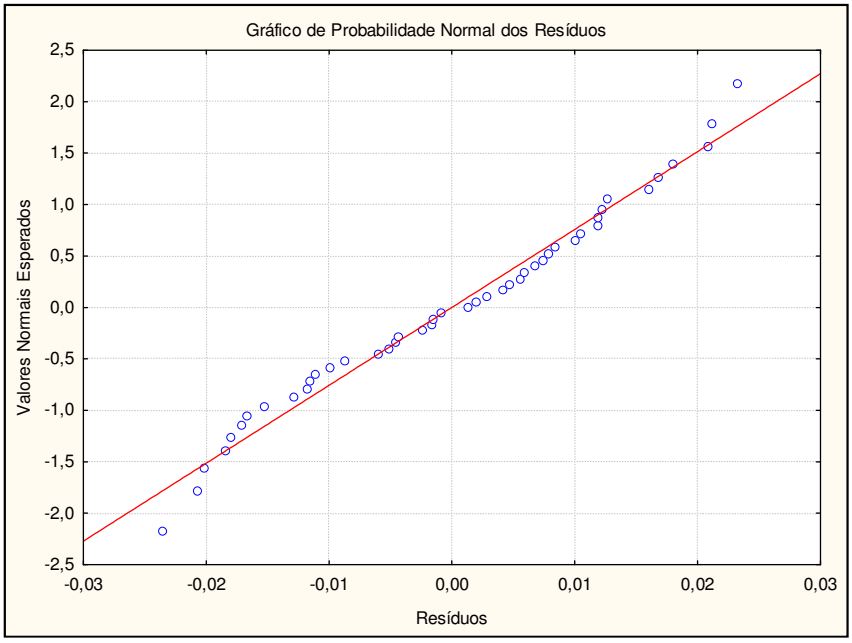

Figura 63. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (acetona a 288,15 K)

O gráfico (Figura 63), cujos dados foram obtidos da Tabela 52, parece mostrar que alguns resíduos ao longo do gráfico podem estar afastados do que seria um comportamento visual esperado, entretanto apenas com a avaliação da tabela a seguir se torna possível alguma conclusão a respeito.

Tabela 52. Dados para análise de resíduos (acetona a 288,15 K)

Ponto experimental	*Valor Observado*	*Valor Predito*	*Resíduo*	*Valor Predito Padronizado*	*Resíduo Padronizado*	*Erro Padrão dos Valores Preditos*
1	0,189750	0,202630	-0,012880	-1,50429	-0,99898	0,003499
2	0,185470	0,202630	-0,017160	-1,50429	-1,33094	0,003499
3	0,193920	0,202630	-0,008710	-1,50429	-0,67556	0,003499
4	0,192740	0,202630	-0,009890	-1,50429	-0,76708	0,003499
5	0,185920	0,202630	-0,016710	-1,50429	-1,29604	0,003499
6	0,233040	0,244169	-0,011129	-1,21823	-0,86313	0,003050
7	0,246110	0,244169	0,001941	-1,21823	0,15057	0,003050
8	0,248330	0,244169	0,004161	-1,21823	0,32276	0,003050
9	0,252570	0,244169	0,008401	-1,21823	0,65161	0,003050
10	0,232430	0,244169	-0,011739	-1,21823	-0,91044	0,003050
11	0,299900	0,287218	0,012683	-0,92176	0,98365	0,002628
12	0,303990	0,287218	0,016773	-0,92176	1,30087	0,002628
13	0,308070	0,287218	0,020853	-0,92176	1,61731	0,002628
14	0,290110	0,287218	0,002893	-0,92176	0,22434	0,002628
15	0,291910	0,287218	0,004693	-0,92176	0,36395	0,002628
16	0,402020	0,395217	0,006803	-0,17799	0,52762	0,001953
17	0,401080	0,395217	0,005863	-0,17799	0,45471	0,001953

18	0,402630	0,395217	0,007413	-0,17799	0,57493	0,001953
19	0,405720	0,395217	0,010503	-0,17799	0,81459	0,001953
20	0,405210	0,395217	0,009993	-0,17799	0,77503	0,001953
21	0,420320	0,438266	-0,017946	0,11847	-1,39189	0,001936
22	0,433650	0,438266	-0,004616	0,11847	-0,35802	0,001936
23	0,426750	0,438266	-0,011516	0,11847	-0,89318	0,001936
24	0,461470	0,438266	0,023204	0,11847	1,79968	0,001936
25	0,433160	0,438266	-0,005106	0,11847	-0,39603	0,001936
26	0,479680	0,481315	-0,001635	0,41494	-0,12681	0,002084
27	0,499360	0,481315	0,018045	0,41494	1,39956	0,002084
28	0,476920	0,481315	-0,004395	0,41494	-0,34087	0,002084
29	0,493560	0,481315	0,012245	0,41494	0,94972	0,002084
30	0,502500	0,481315	0,021185	0,41494	1,64310	0,002084
31	0,509080	0,524364	-0,015284	0,71140	-1,18541	0,002368
32	0,522790	0,524364	-0,001574	0,71140	-0,12206	0,002368
33	0,521970	0,524364	-0,002394	0,71140	-0,18567	0,002368
34	0,518420	0,524364	-0,005944	0,71140	-0,46100	0,002368
35	0,540420	0,524364	0,016056	0,71140	1,24531	0,002368
36	0,579300	0,567413	0,011887	1,00787	0,92197	0,002744
37	0,547270	0,567413	-0,020143	1,00787	-1,56225	0,002744
38	0,568760	0,567413	0,001347	1,00787	0,10450	0,002744
39	0,546730	0,567413	-0,020683	1,00787	-1,60414	0,002744
40	0,572960	0,567413	0,005547	1,00787	0,43025	0,002744
41	0,625440	0,648979	-0,023539	1,56959	-1,82567	0,003606
42	0,648150	0,648979	-0,000829	1,56959	-0,06429	0,003606
43	0,630520	0,648979	-0,018459	1,56959	-1,43167	0,003606
44	0,656880	0,648979	0,007901	1,56959	0,61280	0,003606
45	0,660870	0,648979	0,011891	1,56959	0,92226	0,003606

Dos resultados obtidos neste experimento nenhuma leitura teve erro padronizado fora da faixa +/- 2σ para ser considerada como outlier, mostrando que apesar do gráfico de resíduos observados e resíduos esperados para distribuição normal aparentar que alguns resíduos poderiam indicar outliers, esta hipótese não se confirmou. Este fato dá a entender que os dados estão normalmente distribuídos.

Continuando com a avaliação de resíduos, foi construído um gráfico de valores esperados e de resíduos observados. Este gráfico não mostra tendência clara no comportamento dos resíduos, dando indícios de aleatoriedade, como desejável.

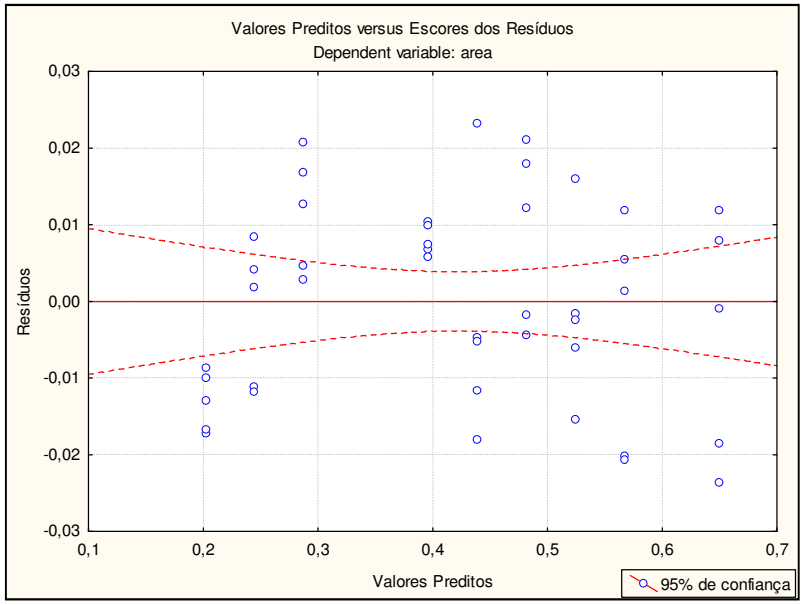

Figura 64. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (acetona a 288,15 K)

Finalizando a análise do modelo, os resíduos foram avaliados pelos testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors e Shapiro-Wilk, sendo que em todos os testes a distribuição pode ser considerada normal ($p > 0,05$).

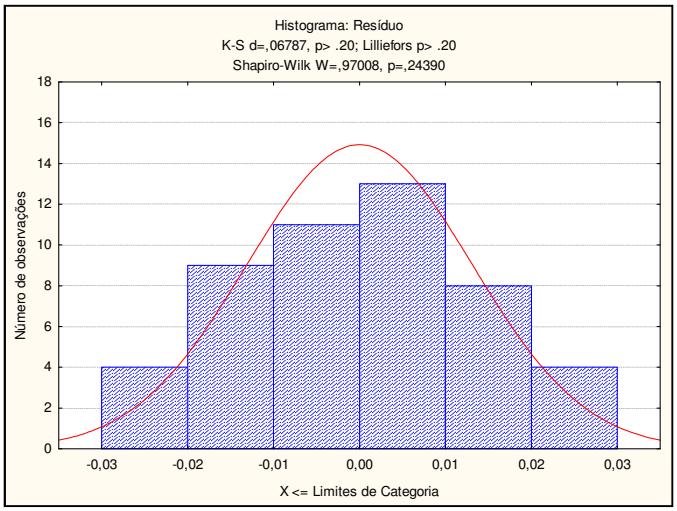

Figura 65. Teste de normalidade para os resíduos (acetato de etila a 303,15 K)

Após toda a avaliação, entende-se que os dados utilizados para a geração do modelo aparentam ter distribuição normal e que o modelo representa bem o experimento, sendo capaz de explicar as respostas para os níveis do fator coberto pelo experimento.

A.2.3. Acetona – Temperatura: 293,15 K

As massas de ibuprofeno reportadas abaixo foram adicionadas a 400g de solvente. Nesta temperatura, como já havia massa de ibuprofeno em solução, a subtração de espectro além de remover o espectro do solvente, removeu o sinal do ibuprofeno previamente dissolvido. Este é o motivo para os incrementos na área dos picos serem menores do que no experimento a 283,15 K.

Tabela 53. Massa de Ibuprofeno x Área do Pico (acetona a 293,15K)

Massa de Ibuprofeno em 400g de solvente (g)	*Área do Pico entre 1175 e 1160 cm^{-1}*
319,1	0,01495
319,1	0,01861
319,1	0,02661
319,1	0,02139
319,1	0,01739
322,2	0,04242
322,2	0,03711
322,2	0,04356
322,2	0,04551
322,2	0,03991
325,4	0,07415
325,4	0,08407
325,4	0,07888
325,4	0,07317
325,4	0,07744
328,6	0,12220
328,6	0,13225
328,6	0,13928
328,6	0,13857
328,6	0,12859
335,7	0,20637
335,7	0,19673
335,7	0,19020
335,7	0,21271
335,7	0,21478
342,8	0,27161
342,8	0,27242
342,8	0,27222
342,8	0,29894
342,8	0,26797
349,9	0,32585
349,9	0,33109
349,9	0,31198
349,9	0,30628
349,9	0,31558
353,4	0,34210
353,4	0,32779
353,4	0,36763
353,4	0,33396

353,4	0,32901
360,5	0,38343
360,5	0,35450
360,5	0,34660
360,5	0,35562
360,5	0,36421

A Tabela 53 mostra o conteúdo cumulativo da massa de ibuprofeno em solução e o incremento correspondente na área do pico. Foram realizadas cinco leituras para cada adição de ibuprofeno, após estabilização do sinal (correspondente à dissolução do ibuprofeno). As últimas cinco linhas da tabela representam as leituras da última adição de ibuprofeno com variação do sinal de infravermelho (incremento da área do pico).

Após a regressão linear, foram determinados valores para β_0 e β_1 para o modelo literal expresso na Equação 11, que tomou a forma:

$$área\ do\ pico = -2{,}78884 + 0{,}00885\ .\ massa\ de\ ibuprofeno$$ **Equação 30**

Para o cálculo da solubilidade de ibuprofeno em 400g de solvente, a equação foi rearranjada de forma a isolar a variável "massa de ibuprofeno" e o valor para a variável "área do pico" utilizado foi a média das últimas cinco leituras do sinal de infravermelho. Desta forma, foi obtido:

- Área do pico (média das cinco últimas leituras): 0,36087
- Solubilidade do ibuprofeno (massa de ibuprofeno calculada): 356,06 g/400 g de solvente ou 890,15 g/1000 g de solvente
- Solubilidade do ibuprofeno, em fração molar (x_1): 0,2004

O resumo da estatística do modelo pode ser visto abaixo:

Tabela 54. Estatísticas do modelo linear (acetona a 293,15K)

Estatística	*Valor*
R	0,982
R^2	0,965
R^2 ajustado pelo erro	0,964
F	1184,581
p	0,000
Erro padrão da estimação	0,024

Na Tabela 54 é possível observar que tanto R^2 quanto R^2 ajustado pelo erro ficaram acima do limite de 0,9, considerado satisfatório para o modelo, conforme discutido em 5.1.

A seguir é possível avaliar a significância estatística dos parâmetros do modelo através do teste *t* (43 graus de liberdade), com valor de $p < 0,05$. Também pode ser avaliado o erro padrão, que se mostrou pelo menos uma ordem de grandeza menor que os coeficientes do modelo, sendo considerado satisfatório.

Tabela 55. Significância estatística do modelo e erro padrão dos parâmetros (acetona a 293,15 K)

Parâmetro	*Valor*	*Erro Padrão*	*t (43)*	*p*
β_0	-2,78884	0,086822	-32,1215	0,000000
β_1	0,00885	0,000257	34,4177	0,000000

Foi então realizada análise de variância para o modelo (ANOVA), que também demonstrou que a regressão do modelo é estatisticamente significativa, sendo capaz de explicar a variância no experimento. Nota-se ainda que a influência do erro foi baixa, sendo de ordem de grandeza menor que o efeito da regressão.

Tabela 56. ANOVA do modelo (acetona a 293,15K)

Efeito	*Soma Quadrática*	*Graus de Liberdade*	*Média Quadrática*	*F*	*p*
Regressão	0,690641	1	0,690641	1184,581	0,000000
Resíduos	0,025070	43	0,000583		
Total	0,715711				

A seguir foi realizada a análise dos resíduos. Foi construído um gráfico de resíduos observados e valores esperados de resíduos para uma distribuição normal.

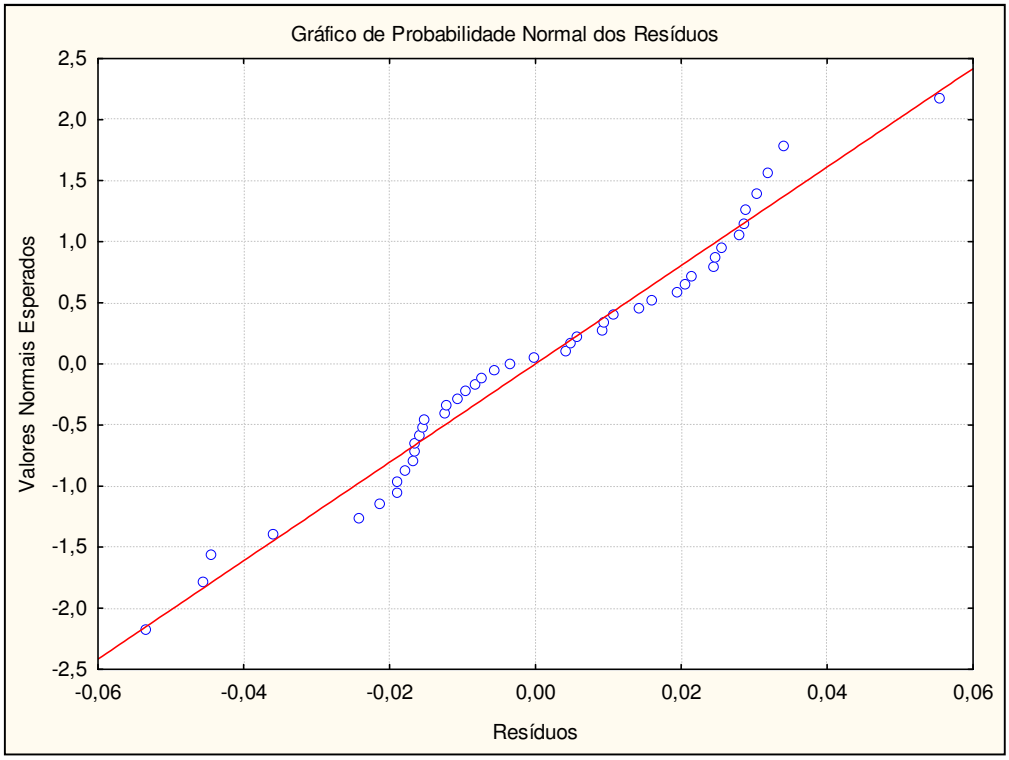

Figura 66. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (acetona a 293,15 K)

O gráfico (Figura 66), cujos dados foram obtidos da Tabela 57, parece mostrar que alguns resíduos ao longo do gráfico podem estar afastados do que seria um comportamento visual esperado, entretanto apenas com a avaliação da tabela a seguir se torna possível alguma conclusão a respeito.

Tabela 57. Dados para análise de resíduos (acetona a 293,15 K)

Ponto experimental	*Valor Observado*	*Valor Predito*	*Resíduo*	*Valor Predito Padronizado*	*Resíduo Padronizado*	*Erro Padrão dos Valores Preditos*
1	0,014958	0,033928	-0,018970	-1,29996	-0,78565	0,005945
2	0,018611	0,033928	-0,015317	-1,29996	-0,63436	0,005945
3	0,026618	0,033928	-0,007310	-1,29996	-0,30275	0,005945
4	0,021397	0,033928	-0,012531	-1,29996	-0,51898	0,005945
5	0,017393	0,033928	-0,016535	-1,29996	-0,68480	0,005945
6	0,042422	0,061351	-0,018929	-1,08107	-0,78394	0,005333
7	0,037115	0,061351	-0,024236	-1,08107	-1,00372	0,005333
8	0,043564	0,061351	-0,017787	-1,08107	-0,73664	0,005333
9	0,045510	0,061351	-0,015841	-1,08107	-0,65605	0,005333
10	0,039916	0,061351	-0,021435	-1,08107	-0,88772	0,005333
11	0,074156	0,089658	-0,015502	-0,85513	-0,64202	0,004759
12	0,084070	0,089658	-0,005588	-0,85513	-0,23143	0,004759
13	0,078880	0,089658	-0,010778	-0,85513	-0,44637	0,004759

14	0,073179	0,089658	-0,016479	-0,85513	-0,68248	0,004759
15	0,077440	0,089658	-0,012218	-0,85513	-0,50601	0,004759
16	0,122200	0,117965	0,004235	-0,62919	0,17538	0,004266
17	0,132250	0,117965	0,014285	-0,62919	0,59159	0,004266
18	0,139280	0,117965	0,021315	-0,62919	0,88274	0,004266
19	0,138570	0,117965	0,020605	-0,62919	0,85334	0,004266
20	0,128590	0,117965	0,010625	-0,62919	0,44002	0,004266
21	0,206370	0,180772	0,025598	-0,12788	1,06013	0,003629
22	0,196730	0,180772	0,015958	-0,12788	0,66089	0,003629
23	0,190200	0,180772	0,009428	-0,12788	0,39045	0,003629
24	0,212710	0,180772	0,031938	-0,12788	1,32270	0,003629
25	0,214780	0,180772	0,034008	-0,12788	1,40843	0,003629
26	0,271610	0,243579	0,028031	0,37343	1,16090	0,003848
27	0,272420	0,243579	0,028841	0,37343	1,19445	0,003848
28	0,272220	0,243579	0,028641	0,37343	1,18616	0,003848
29	0,298940	0,243579	0,055361	0,37343	2,29277	0,003848
30	0,267970	0,243579	0,024391	0,37343	1,01015	0,003848
31	0,325850	0,306386	0,019464	0,87474	0,80611	0,004806
32	0,331090	0,306386	0,024704	0,87474	1,02312	0,004806
33	0,311980	0,306386	0,005594	0,87474	0,23169	0,004806
34	0,306280	0,306386	-0,000106	0,87474	-0,00438	0,004806
35	0,315580	0,306386	0,009194	0,87474	0,38078	0,004806
36	0,342100	0,337347	0,004753	1,12187	0,19685	0,005444
37	0,327790	0,337347	-0,009557	1,12187	-0,39579	0,005444
38	0,367630	0,337347	0,030283	1,12187	1,25417	0,005444
39	0,333960	0,337347	-0,003387	1,12187	-0,14026	0,005444
40	0,329010	0,337347	-0,008337	1,12187	-0,34527	0,005444
41	0,383430	0,400154	-0,016724	1,62318	-0,69261	0,006919
42	0,354500	0,400154	-0,045654	1,62318	-1,89074	0,006919
43	0,346600	0,400154	-0,053554	1,62318	-2,21792	0,006919
44	0,355620	0,400154	-0,044534	1,62318	-1,84435	0,006919
45	0,364210	0,400154	-0,035944	1,62318	-1,48860	0,006919

Dos resultados obtidos neste experimento, as leituras 29 e 43 poderiam ser consideradas outliers, pois seus resíduos padronizados estão fora da faixa de +/- 2σ. Entretanto, estes dados não foram eliminados do modelo, pois não houve evidência de erros de execução. Isto poderia indicar uma oscilação inerente à medição, contribuindo para uma avaliação real do erro no modelo.

Continuando com a avaliação de resíduos, foi construído um gráfico de valores esperados e de resíduos observados. Este mostra uma nítida tendência no comportamento dos resíduos, indicando perda de linearidade, provavelmente devido à proximidade da saturação e de um eventual desvio da lei de Beer-Lambert.

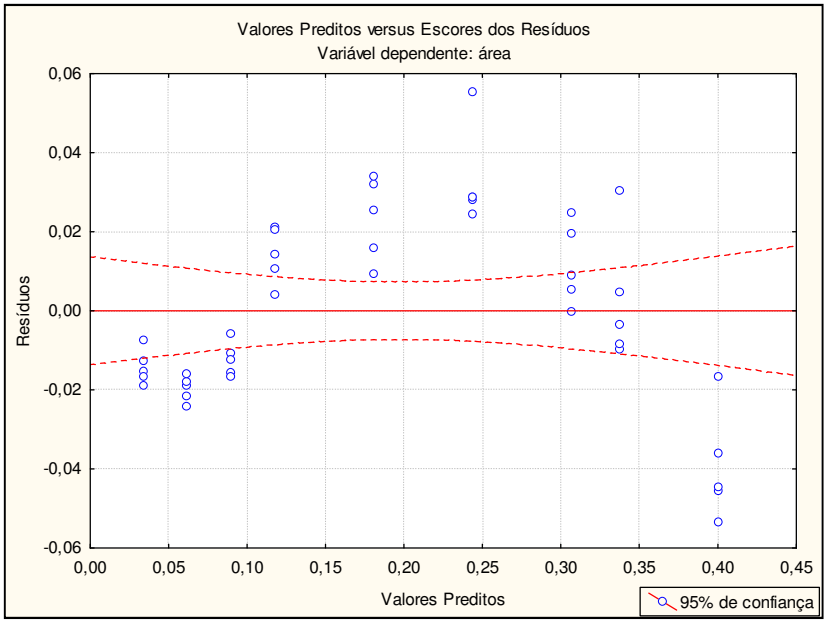

Figura 67. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (acetona a 293,15 K)

Finalizando a análise do modelo, os resíduos foram avaliados pelos testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors e Shapiro-Wilk, sendo que em todos os testes a distribuição pode ser considerada normal ($p > 0,05$), apesar do desvio da linearidade encontrada no gráfico anterior.

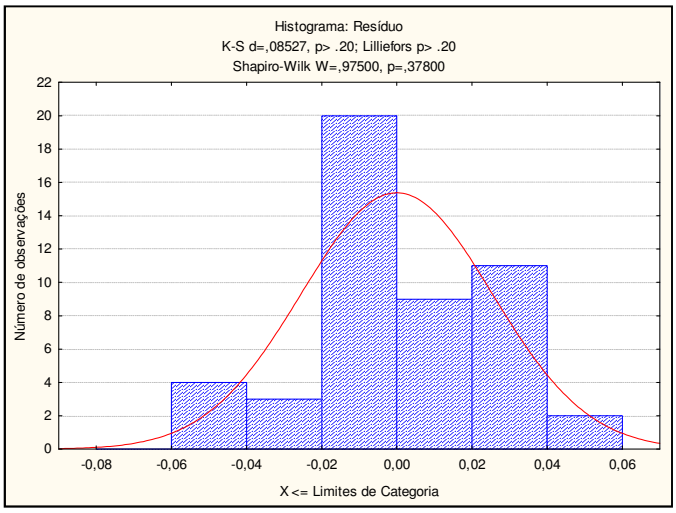

Figura 68. Teste de normalidade para os resíduos (acetona a 293,15 K)

Apesar do desvio, o modelo pode ser considerado satisfatório para a finalidade proposta, uma vez que esta perda de linearidade foi branda.

A.2.4. Acetona – Temperatura: 303,15 K

As massas de ibuprofeno reportadas abaixo foram adicionadas a 400g de solvente. Nesta temperatura, como já havia massa de ibuprofeno em solução, a subtração de espectro além de remover o espectro do solvente, removeu o sinal do ibuprofeno previamente dissolvido. Este é o motivo para os incrementos na área dos picos serem menores do que no experimento a 283,15 K.

Tabela 58. Massa de Ibuprofeno x Área do Pico (acetona a 303,15K)

Massa de Ibuprofeno em 400g de solvente (g)	*Área do Pico entre 1175 e 1160 cm^{-1}*
374,7	0,00666
374,7	-0,00073
374,7	0,01458
374,7	0,01044
374,7	0,02539
418,1	0,24119
418,1	0,22402
418,1	0,25070
418,1	0,25387
418,1	0,25426
461,5	0,47792
461,5	0,46470
461,5	0,47584
461,5	0,49494
461,5	0,45746
504,9	0,63866
504,9	0,64069
504,9	0,64150
504,9	0,67102
504,9	0,65265
515,8	0,70144
515,8	0,73394
515,8	0,76842
515,8	0,74413
515,8	0,73406
526,7	0,79268
526,7	0,74211
526,7	0,77733
526,7	0,78160
526,7	0,81537

A Tabela 58 mostra o conteúdo cumulativo da massa de ibuprofeno em solução e o incremento correspondente na área do pico. Foram realizadas cinco leituras para cada adição de ibuprofeno, após estabilização do sinal (correspondente à dissolução do ibuprofeno). As últimas cinco linhas da tabela representam as leituras da última adição de ibuprofeno com variação do sinal de infravermelho (incremento da área do pico).

Após a regressão linear, foram determinados valores para β_0 e β_1 para o modelo literal expresso na Equação 11, que tomou a forma:

$$área\ do\ pico = -1{,}85482 + 0{,}00501\ .\ massa\ de\ ibuprofeno \qquad \textbf{Equação 31}$$

Para o cálculo da solubilidade de ibuprofeno em 400g de solvente, a equação foi rearranjada de forma a isolar a variável "massa de ibuprofeno" e o valor para a variável "área do pico" utilizado foi a média das últimas cinco leituras do sinal de infravermelho. Desta forma, foi obtido:

- Área do pico (média das cinco últimas leituras): 0,78181
- Solubilidade do ibuprofeno (massa de ibuprofeno calculada): 526,66 g/400 g de solvente ou 1316,65 g/1000 g de solvente
- Solubilidade do ibuprofeno, em fração molar (x_1): 0,2705

O resumo da estatística do modelo pode ser visto abaixo:

Tabela 59. Estatísticas do modelo linear (acetona a 303,15K)

Estatística	*Valor*
R	0,997
R^2	0,994
R^2 ajustado pelo erro	0,994
F	4790,181
p	0,000
Erro padrão da estimação	0,022

Na Tabela 59 é possível observar que tanto R^2 quanto R^2 ajustado pelo erro ficaram acima do limite de 0,9, considerado satisfatório para o modelo, conforme discutido em 5.1.

A seguir é possível avaliar a significância estatística dos parâmetros do modelo através do teste *t* (28 graus de liberdade), com valor de $p < 0{,}05$. Também pode ser avaliado o erro padrão, que se mostrou pelo menos uma ordem de grandeza menor que os coeficientes do modelo, sendo considerado satisfatório.

Tabela 60. Significância estatística do modelo e erro padrão dos parâmetros (acetona a 303,15 K)

Parâmetro	*Valor*	*Erro Padrão*	*t (28)*	*p*
β_0	-1,85482	0,034012	-54,5338	0,000000
β_1	0,00501	0,000072	69,2111	0,000000

Foi então realizada análise de variância para o modelo (ANOVA), que também demonstrou que a regressão do modelo é estatisticamente significativa, sendo capaz de explicar a variância no experimento. Nota-se ainda que a influência do erro foi baixa, sendo de ordem de grandeza menor que o efeito da regressão.

Tabela 61. ANOVA do modelo (acetona a 303,15K)

Efeito	*Soma Quadrática*	*Graus de Liberdade*	*Média Quadrática*	*F*	*p*
Regressão	2,296160	1	2,296160	4790,181	0,000000
Resíduos	0,013422	28	0,000479		
Total	2,309581				

A seguir foi realizada a análise dos resíduos. Foi construído um gráfico de resíduos observados e valores esperados de resíduos para uma distribuição normal.

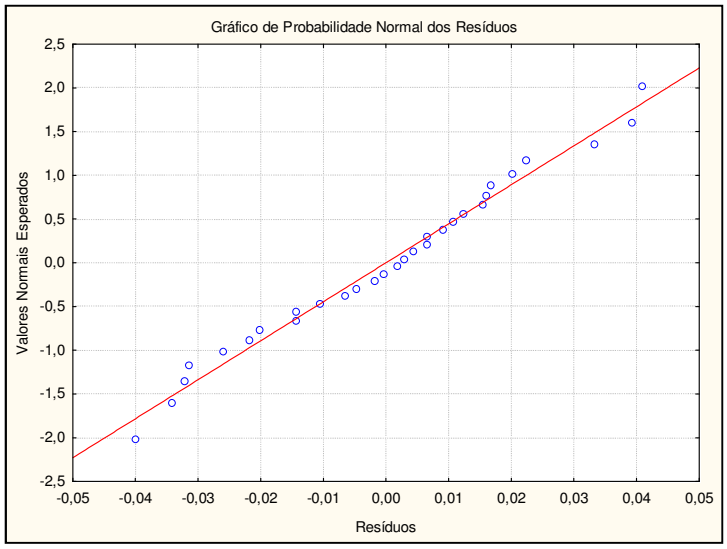

Figura 69. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (acetona a 303,15 K)

O gráfico (Figura 69), cujos dados foram obtidos da Tabela 62, mostra quase todos os resíduos oscilando em torno da distribuição normal. Nenhum resíduo aparenta estar muito

distante visualmente do valor esperado. Esta informação poderá ser avaliada na próxima tabela.

Tabela 62. Dados para análise de resíduos (acetona a 303,15 K)

Ponto experimental	*Valor Observado*	*Valor Predito*	*Resíduo*	*Valor Predito Padronizado*	*Resíduo Padronizado*	*Erro Padrão dos Valores Preditos*
1	0,006667	0,021059	-0,014392	-1,64129	-0,65736	0,007779
2	-0,000730	0,021059	-0,021789	-1,64129	-0,99521	0,007779
3	0,014581	0,021059	-0,006478	-1,64129	-0,29587	0,007779
4	0,010440	0,021059	-0,010619	-1,64129	-0,48501	0,007779
5	0,025393	0,021059	0,004334	-1,64129	0,19796	0,007779
6	0,241190	0,238335	0,002855	-0,86913	0,13042	0,005335
7	0,224020	0,238335	-0,014315	-0,86913	-0,65381	0,005335
8	0,250700	0,238335	0,012365	-0,86913	0,56478	0,005335
9	0,253870	0,238335	0,015535	-0,86913	0,70957	0,005335
10	0,254260	0,238335	0,015925	-0,86913	0,72739	0,005335
11	0,477920	0,455610	0,022310	-0,09697	1,01898	0,004017
12	0,464700	0,455610	0,009090	-0,09697	0,41517	0,004017
13	0,475840	0,455610	0,020230	-0,09697	0,92398	0,004017
14	0,494940	0,455610	0,039330	-0,09697	1,79637	0,004017
15	0,457460	0,455610	0,001850	-0,09697	0,08448	0,004017
16	0,638660	0,672886	-0,034226	0,67520	-1,56326	0,004849
17	0,640690	0,672886	-0,032196	0,67520	-1,47055	0,004849
18	0,641500	0,672886	-0,031386	0,67520	-1,43355	0,004849
19	0,671020	0,672886	-0,001866	0,67520	-0,08524	0,004849
20	0,652650	0,672886	-0,020236	0,67520	-0,92428	0,004849
21	0,701440	0,727455	-0,026015	0,86913	-1,18825	0,005335
22	0,733940	0,727455	0,006485	0,86913	0,29618	0,005335
23	0,768420	0,727455	0,040965	0,86913	1,87104	0,005335
24	0,744130	0,727455	0,016675	0,86913	0,76160	0,005335
25	0,734060	0,727455	0,006605	0,86913	0,30166	0,005335
26	0,792680	0,782025	0,010655	1,06306	0,48668	0,005887
27	0,742110	0,782025	-0,039915	1,06306	-1,82309	0,005887
28	0,777330	0,782025	-0,004695	1,06306	-0,21443	0,005887
29	0,781600	0,782025	-0,000425	1,06306	-0,01940	0,005887
30	0,815370	0,782025	0,033345	1,06306	1,52304	0,005887

Dos resultados obtidos neste experimento nenhuma leitura teve erro padronizado fora da faixa +/- 2σ para ser considerada como outlier, confirmando o diagnóstico visual do gráfico de resíduos observados e resíduos esperados com distribuição normal, reforçando a idéia de que os dados estão normalmente distribuídos.

Continuando com a avaliação de resíduos, foi construído um gráfico de valores esperados e de resíduos observados. Este parece mostrar um comportamento não aleatório, entretanto não há uma tendência clara. Faz-se necessário avaliar os testes de normalidade para distribuição normal de resíduos.

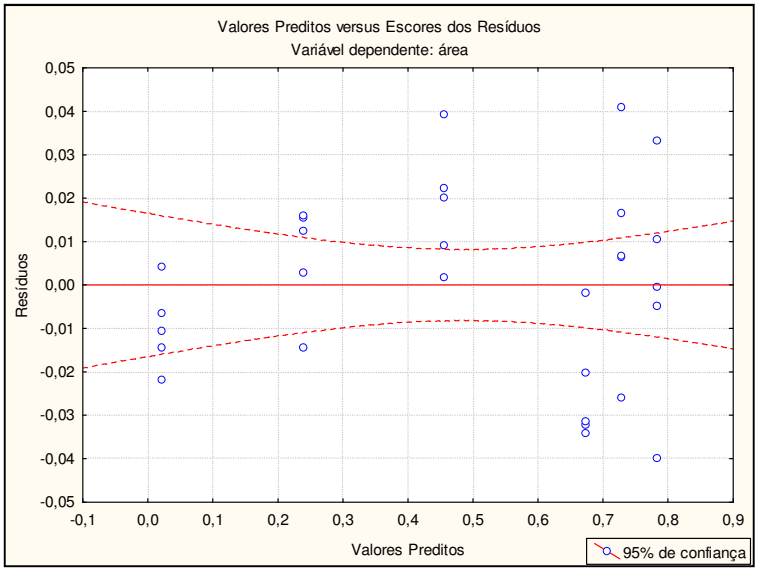

Figura 70. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (acetona a 303,15 K)

Finalizando a análise do modelo, os resíduos foram avaliados pelos testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors e Shapiro-Wilk, sendo que em todos os testes a distribuição pode ser considerada normal ($p > 0,05$), apesar de uma sugestão de tendência encontrada no gráfico anterior.

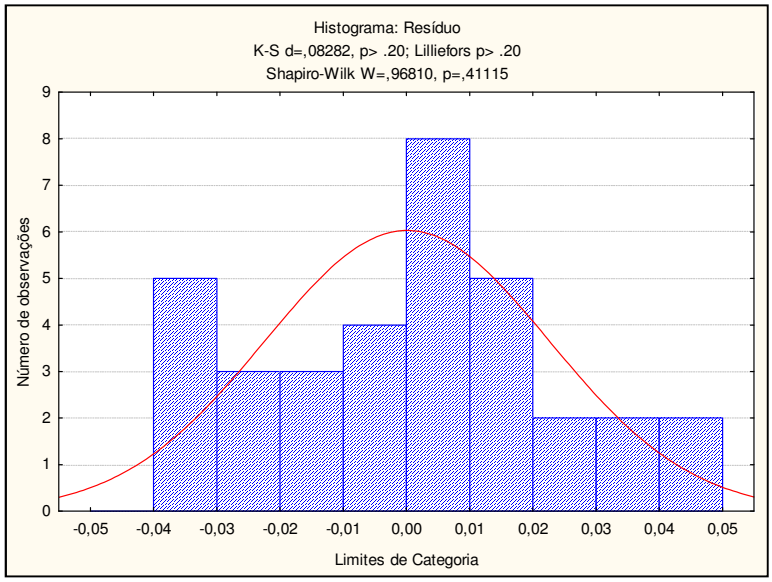

Figura 71. Teste de normalidade para os resíduos (acetona a 303,15 K)

Apesar do desvio, o modelo pode ser considerado satisfatório para a finalidade proposta, uma vez que esta perda de linearidade foi branda.

A.2.5. Acetona – Temperatura: 308,15 K

As massas de ibuprofeno reportadas abaixo foram adicionadas a 400g de solvente. Nesta temperatura, como já havia massa de ibuprofeno em solução, a subtração de espectro além de remover o espectro do solvente, removeu o sinal do ibuprofeno previamente dissolvido. Este é o motivo para os incrementos na área dos picos serem menores do que no experimento a 283,15 K.

Tabela 63. Massa de Ibuprofeno x Área do Pico (acetona a 308,15K)

Massa de Ibuprofeno em 400g de solvente (g)	*Área do Pico entre 1175 e 1160 cm^{-1}*
570,3	0,12704
570,3	0,12376
570,3	0,14964
570,3	0,14085
570,3	0,14700
597,6	0,19986
597,6	0,21991
597,6	0,18284
597,6	0,21707
597,6	0,23634
624,9	0,25810
624,9	0,23790
624,9	0,25439
624,9	0,28366
624,9	0,29080
638,3	0,31888
638,3	0,32293
638,3	0,33758
638,3	0,29927
638,3	0,29883
651,7	0,32971
651,7	0,28861
651,7	0,32035
651,7	0,37512
651,7	0,35365

A Tabela 63 mostra o conteúdo cumulativo da massa de ibuprofeno em solução e o incremento correspondente na área do pico. Foram realizadas cinco leituras para cada adição de ibuprofeno, após estabilização do sinal (correspondente à dissolução do ibuprofeno). As últimas cinco linhas da tabela representam as leituras da última adição de ibuprofeno com variação do sinal de infravermelho (incremento da área do pico).

Após a regressão linear, foram determinados valores para β_0 e β_1 para o modelo literal expresso na Equação 11, que tomou a forma:

$$área\ do\ pico = -1{,}24903 + 0{,}00244\ .\ massa\ de\ ibuprofeno$$ **Equação 32**

Para o cálculo da solubilidade de ibuprofeno em 400g de solvente, a equação foi rearranjada de forma a isolar a variável "massa de ibuprofeno" e o valor para a variável "área do pico" utilizado foi a média das últimas cinco leituras do sinal de infravermelho, Desta forma, foi obtido:

- Área do pico (média das cinco últimas leituras): 0,33348
- Solubilidade do ibuprofeno (massa de ibuprofeno calculada): 649,79 g/400 g de solvente ou 1624,47 g/1000 g de solvente
- Solubilidade do ibuprofeno, em fração molar (x_1): 0,3138

O resumo da estatística do modelo pode ser visto abaixo:

Tabela 64. Estatísticas do modelo linear (acetona a 308,15K)

Estatística	*Valor*
R	0,9606
R^2	0,9227
R^2 ajustado pelo erro	0,9193
F	274,4763
p	0,0000
Erro padrão da estimação	0,0215

Na Tabela 64 é possível observar que tanto R^2 quanto R^2 ajustado pelo erro ficaram acima do limite de 0,9, considerado satisfatório para o modelo, conforme discutido em 5.1.

A seguir é possível avaliar a significância estatística dos parâmetros do modelo através do teste *t* (23 graus de liberdade), com valor de $p < 0{,}05$. Também pode ser avaliado o erro padrão, que se mostrou pelo menos uma ordem de grandeza menor que os coeficientes do modelo, sendo considerado satisfatório.

Tabela 65. Significância estatística do modelo e erro padrão dos parâmetros (acetona a 308,15 K)

Parâmetro	*Valor*	*Erro Padrão*	*t (23)*	*p*
β_0	-1,24903	0,090738	-13,7653	0,000000
β_1	0,00244	0,000147	16,5673	0,000000

Foi então realizada análise de variância para o modelo (ANOVA), que também demonstrou que a regressão do modelo é estatisticamente significativa, sendo capaz de explicar a variância no experimento. Nota-se ainda que a influência do erro foi baixa, sendo de ordem de grandeza menor que o efeito da regressão.

Tabela 66. ANOVA do modelo (acetona a 308,15K)

Efeito	*Soma Quadrática*	*Graus de Liberdade*	*Média Quadrática*	*F*	*p*
Regressão	0,126826	1	0,126826	274,4763	0,000000
Resíduos	0,010627	23	0,000462		
Total	0,137453				

A seguir foi realizada a análise dos resíduos. Foi construído um gráfico de resíduos observados e valores esperados de resíduos para uma distribuição normal.

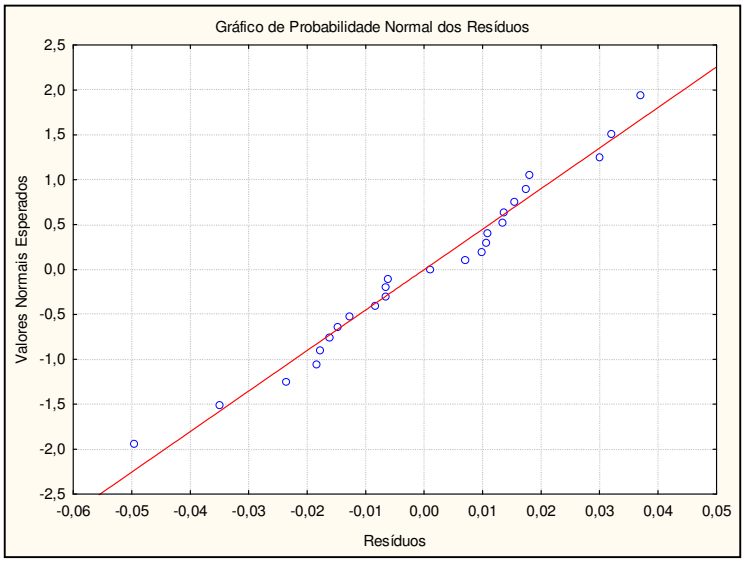

Figura 72. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (acetona a 308,15 K)

O gráfico (Figura 72), cujos dados foram obtidos da Tabela 67, mostra quase todos os resíduos oscilando em torno da distribuição normal. Nenhum resíduo aparenta estar muito distante visualmente do valor esperado. Esta informação poderá ser avaliada na próxima tabela.

Tabela 67. Dados para análise de resíduos (acetona a 308,15 K)

Ponto experimental	*Valor Observado*	*Valor Predito*	*Resíduo*	*Valor Predito Padronizado*	*Resíduo Padronizado*	*Erro Padrão dos Valores Preditos*
1	0,127040	0,139901	-0,012861	-1,54983	-0,59828	0,008045
2	0,123760	0,139901	-0,016141	-1,54983	-0,75087	0,008045
3	0,149640	0,139901	0,009739	-1,54983	0,45309	0,008045
4	0,140850	0,139901	0,000949	-1,54983	0,04417	0,008045
5	0,147000	0,139901	0,007099	-1,54983	0,33028	0,008045
6	0,199860	0,206388	-0,006528	-0,63521	-0,30368	0,005124
7	0,219910	0,206388	0,013522	-0,63521	0,62907	0,005124
8	0,182840	0,206388	-0,023548	-0,63521	-1,09547	0,005124
9	0,217070	0,206388	0,010682	-0,63521	0,49695	0,005124
10	0,236340	0,206388	0,029952	-0,63521	1,39341	0,005124
11	0,258100	0,272875	-0,014775	0,27941	-0,68735	0,004471
12	0,237900	0,272875	-0,034975	0,27941	-1,62708	0,004471
13	0,254390	0,272875	-0,018485	0,27941	-0,85994	0,004471
14	0,283660	0,272875	0,010785	0,27941	0,50172	0,004471
15	0,290800	0,272875	0,017925	0,27941	0,83388	0,004471
16	0,318880	0,305510	0,013370	0,72835	0,62199	0,005357
17	0,322930	0,305510	0,017420	0,72835	0,81040	0,005357
18	0,337580	0,305510	0,032070	0,72835	1,49193	0,005357
19	0,299270	0,305510	-0,006240	0,72835	-0,29029	0,005357
20	0,298830	0,305510	-0,006680	0,72835	-0,31076	0,005357
21	0,329710	0,338145	-0,008435	1,17728	-0,39239	0,006721
22	0,288610	0,338145	-0,049535	1,17728	-2,30440	0,006721
23	0,320350	0,338145	-0,017795	1,17728	-0,82783	0,006721
24	0,375120	0,338145	0,036975	1,17728	1,72013	0,006721
25	0,353650	0,338145	0,015505	1,17728	0,72132	0,006721

Dos resultados obtidos neste experimento, apenas a leitura 22 teve erro padronizado fora da faixa +/- 2σ para ser considerada como outlier, apesar da detecção visual não ter sido clara. Entretanto, este dado não foi eliminado do modelo, pois não houve evidência de erros de execução. Isto poderia indicar uma oscilação inerente à medição, contribuindo para uma avaliação real do erro no modelo.

Continuando com a avaliação de resíduos, foi construído um gráfico de valores esperados e de resíduos observados. Este não mostrou qualquer tendência aparente na distribuição dos resíduos, apontando para uma distribuição normal aleatória dos resíduos, indicando normalidade dos dados.

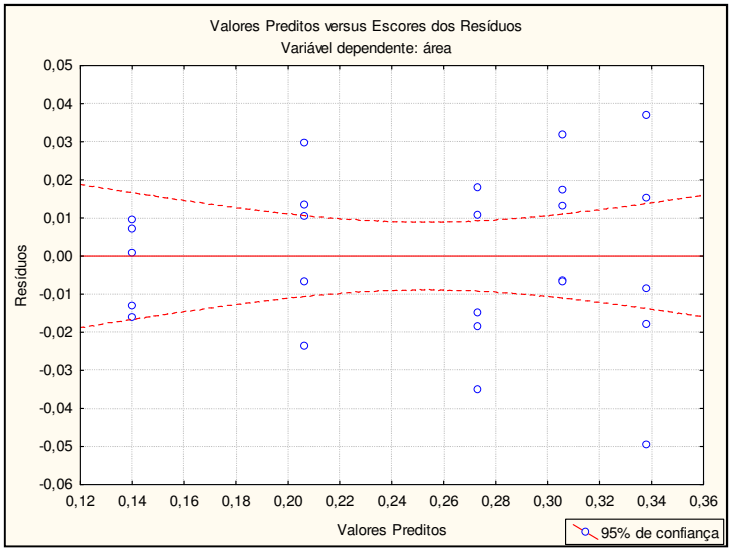

Figura 73. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (acetona a 308,15 K)

Finalizando a análise do modelo, os resíduos foram avaliados pelos testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors e Shapiro-Wilk, sendo que em todos os testes a distribuição pode ser considerada normal ($p > 0,05$), confirmando a distribuição normal dos resíduos.

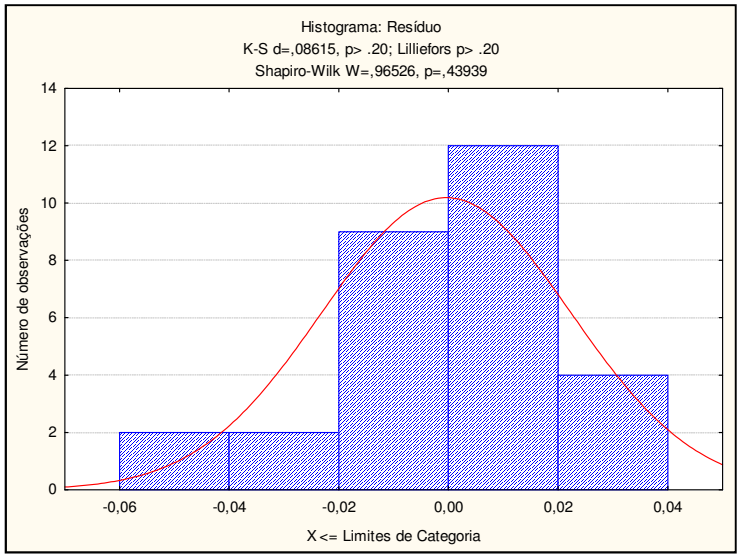

Figura 74. Teste de normalidade para os resíduos (acetona a 308,15 K)

Após toda a avaliação, entende-se que os dados utilizados para a geração do modelo aparentam ter distribuição normal e que o modelo representa bem o experimento, sendo capaz de explicar as respostas para os níveis do fator coberto pelo experimento.

A.3. Mistura Acetona-Acetato de Etila 50% v/v – Modelos Lineares por Temperatura

A.3.1. Mistura Acetona-Acetato de Etila 50% v/v – Temperatura: 283,15 K

As massas de ibuprofeno reportadas abaixo foram adicionadas a 400g de mistura de solventes. Como esta foi a temperatura inicial dos experimentos com mistura de solventes, houve subtração apenas do espectro da mistura.

Tabela 68. Massa de Ibuprofeno x Área do Pico (mistura a 283,15K)

Massa de Ibuprofeno em 400g de solvente (g)	*Área do Pico entre 1175 e 1160 cm^{-1}*
150,0	0,00000
150,0	0,00420
150,0	0,01105
150,0	0,01383
150,0	0,01454
160,0	0,17271
160,0	0,18055
160,0	0,17203
160,0	0,16852
160,0	0,16978
170,0	0,32618
170,0	0,33472
170,0	0,32292
170,0	0,32921
170,0	0,32948
180,0	0,46952
180,0	0,46822
180,0	0,46071
180,0	0,46872
180,0	0,46995
190,0	0,58752
190,0	0,59720
190,0	0,58992
190,0	0,59355
190,0	0,59151

A Tabela 68 mostra o conteúdo cumulativo da massa de ibuprofeno em solução e o incremento correspondente na área do pico. Foram realizadas cinco leituras para cada adição de ibuprofeno, após estabilização do sinal (correspondente à dissolução do ibuprofeno). As últimas cinco linhas da tabela representam as leituras da última adição de ibuprofeno com variação do sinal de infravermelho (incremento da área do pico).

Após a regressão linear, foram determinados valores para β_0 e β_1 para o modelo literal expresso na Equação 11, que tomou a forma:

$$área\ do\ pico = -2{,}17006 + 0{,}01461\ .\ massa\ de\ ibuprofeno$$ **Equação 33**

Para o cálculo da solubilidade de ibuprofeno em 400g de solvente, a equação foi rearranjada de forma a isolar a variável "massa de ibuprofeno" e o valor para a variável "área do pico" utilizado foi a média das últimas cinco leituras do sinal de infravermelho. Desta forma, foi obtido:

- Área do pico (média das cinco últimas leituras): 0,59194
- Solubilidade do ibuprofeno (massa de ibuprofeno calculada): 189,03 g/400 g de solvente ou 472,58 g/1000 g de solvente
- Solubilidade do ibuprofeno, em fração molar (x_1): 0,1398

O resumo da estatística do modelo pode ser visto abaixo:

Tabela 69. Estatísticas do modelo linear (mistura a 283,15K)

Estatística	*Valor*
R	0,998
R^2	0,997
R^2 ajustado pelo erro	0,996
F	6554,849
p	0,000
Erro padrão da estimação	0,013

Na Tabela 69 é possível observar que tanto R^2 quanto R^2 ajustado pelo erro ficaram acima do limite de 0,9, considerado satisfatório para o modelo, conforme discutido em 5.1.

A seguir é possível avaliar a significância estatística dos parâmetros do modelo através do teste *t* (23 graus de liberdade), com valor de $p < 0{,}05$. Também pode ser avaliado o erro padrão, que ser mostrou pelo menos uma ordem de grandeza menor que os coeficientes do modelo, sendo considerado satisfatório.

Tabela 70. Significância estatística do modelo e erro padrão dos parâmetros (mistura a 283,15 K)

Parâmetro	*Valor*	*Erro Padrão*	*t (23)*	*p*
β_0	-2,17006	0,030786	-70,4884	0,000000
β_1	0,01461	0,000180	80,9620	0,000000

Foi então realizada análise de variância para o modelo (ANOVA), que também demonstrou que a regressão do modelo é estatisticamente significativa, sendo capaz de

explicar a variância no experimento. Nota-se ainda que a influência do erro foi baixa, sendo de ordem de grandeza menor que o efeito da regressão,

Tabela 71. ANOVA do modelo (mistura a 283,15K)

Efeito	*Soma Quadrática*	*Graus de Liberdade*	*Média Quadrática*	*F*	*p*
Regressão	1,067454	1	1,067454	6554,849	0,000000
Resíduos	0,003746	23	0,000163		
Total	1,071199				

A seguir foi realizada a análise dos resíduos. Foi construído um gráfico de resíduos observados e valores esperados de resíduos para uma distribuição normal.

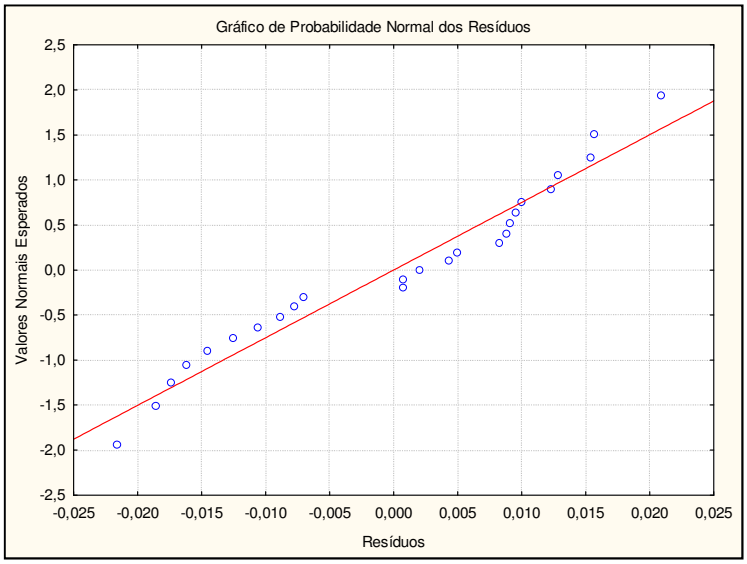

Figura 75. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (mistura a 283,15 K)

O gráfico (Figura 75), cujos dados foram obtidos da Tabela 72, mostra quase todos os resíduos oscilando em torno da distribuição normal. Nenhum resíduo aparenta estar muito distante visualmente do valor esperado. Esta informação poderá ser avaliada na próxima tabela.

Tabela 72. Dados para análise de resíduos (mistura a 283,15 K)

Ponto experimental	*Valor Observado*	*Valor Predito*	*Resíduo*	*Valor Predito Padronizado*	*Resíduo Padronizado*	*Erro Padrão dos Valores Preditos*
1	0,000000	0,021636	-0,021636	-1,38564	-1,69542	0,004421
2	0,004203	0,021636	-0,017433	-1,38564	-1,36606	0,004421
3	0,011051	0,021636	-0,010585	-1,38564	-0,82944	0,004421
4	0,013838	0,021636	-0,007798	-1,38564	-0,61104	0,004421
5	0,014542	0,021636	-0,007094	-1,38564	-0,55588	0,004421
6	0,172710	0,167749	0,004961	-0,69282	0,38876	0,003126
7	0,180550	0,167749	0,012801	-0,69282	1,00312	0,003126
8	0,172030	0,167749	0,004281	-0,69282	0,33548	0,003126
9	0,168520	0,167749	0,000771	-0,69282	0,06042	0,003126
10	0,169780	0,167749	0,002031	-0,69282	0,15916	0,003126
11	0,326180	0,313862	0,012318	-0,00000	0,96525	0,002552
12	0,334720	0,313862	0,020858	-0,00000	1,63447	0,002552
13	0,322920	0,313862	0,009058	-0,00000	0,70979	0,002552
14	0,329210	0,313862	0,015348	-0,00000	1,20269	0,002552
15	0,329480	0,313862	0,015618	-0,00000	1,22385	0,002552
16	0,469520	0,459975	0,009545	0,69282	0,74794	0,003126
17	0,468220	0,459975	0,008245	0,69282	0,64607	0,003126
18	0,460710	0,459975	0,000735	0,69282	0,05756	0,003126
19	0,468720	0,459975	0,008745	0,69282	0,68525	0,003126
20	0,469950	0,459975	0,009975	0,69282	0,78163	0,003126
21	0,587520	0,606089	-0,018569	1,38564	-1,45508	0,004421
22	0,597200	0,606089	-0,008889	1,38564	-0,69654	0,004421
23	0,589920	0,606089	-0,016169	1,38564	-1,26701	0,004421
24	0,593550	0,606089	-0,012539	1,38564	-0,98255	0,004421
25	0,591510	0,606089	-0,014579	1,38564	-1,14242	0,004421

Dos resultados obtidos neste experimento, nenhuma leitura teve erro padronizado fora da faixa +/- 2σ para ser considerada como outlier, confirmando a análise visual realizada.

Continuando com a avaliação de resíduos, foi construído um gráfico de valores esperados e de resíduos observados. O gráfico apresentou nítida tendência na distribuição dos resíduos, sugerindo que o melhor modelo talvez não seja o modelo linear. Entretanto, até o momento, o modelo foi satisfatório em toda a análise. Um desvio da linearidade sempre é esperado quando se trabalha próximo à saturação, ocorrendo desvio da Lei de Beer-Lambert.

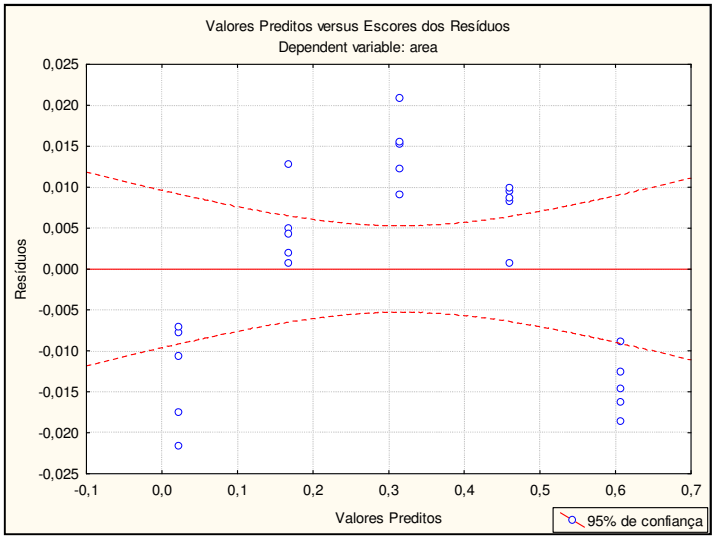

Figura 76. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (mistura a 283,15 K)

Finalizando a análise do modelo, os resíduos foram avaliados pelos testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors e Shapiro-Wilk, sendo que em todos os testes a distribuição pode ser considerada normal ($p > 0,05$), confirmando a distribuição normal dos resíduos.

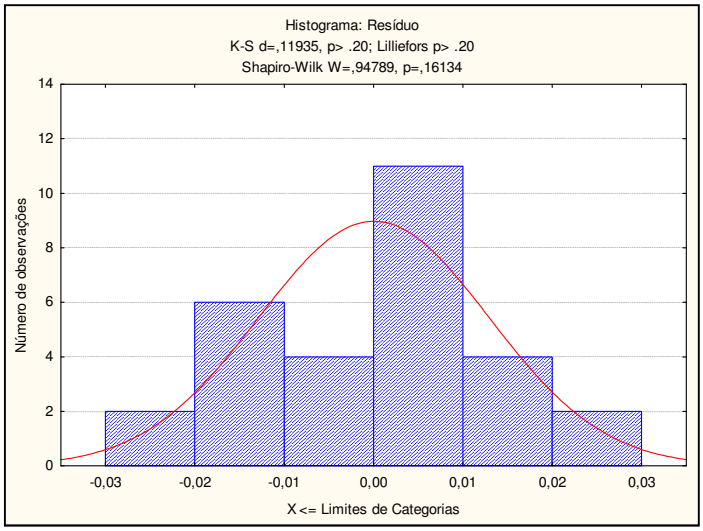

Figura 77. Teste de normalidade para os resíduos (mistura a 283,15 K)

Após a avaliação, apesar de haver uma indicação para o uso de um modelo não linear, o modelo atende à finalidade proposta, dado que o desvio de linearidade pode ser esperado para os resíduos neste caso. Logo, o modelo é capaz de explicar o experimento.

A.3.2. Mistura Acetona-Acetato de Etila 50% v/v – Temperatura: 288,15 K

As massas de ibuprofeno reportadas abaixo foram adicionadas a 400g de mistura de solventes. Nesta temperatura, como já havia massa de ibuprofeno em solução, a subtração de espectro além de remover o espectro da mistura de solventes, removeu o sinal do ibuprofeno previamente dissolvido. Este é o motivo para os incrementos na área dos picos serem menores do que no experimento a 283,15 K.

Tabela 73. Massa de Ibuprofeno x Área do Pico (mistura a 288,15K)

Massa de Ibuprofeno em 400g de solvente (g)	*Área do Pico entre 1175 e 1160 cm^{-1}*
205,0	0,00676
205,0	0,01197
205,0	0,01641
205,0	0,02371
205,0	0,01438
215,0	0,11338
215,0	0,10992
215,0	0,10618
215,0	0,11339
215,0	0,11199
225,0	0,20254
225,0	0,19133
225,0	0,19363
225,0	0,19697
225,0	0,19914
235,0	0,28973
235,0	0,28960
235,0	0,28311
235,0	0,29114
235,0	0,32985
245,0	0,42135
245,0	0,40840
245,0	0,41365
245,0	0,41018
245,0	0,41464

A Tabela 73 mostra o conteúdo cumulativo da massa de ibuprofeno em solução e o incremento correspondente na área do pico. Foram realizadas cinco leituras para cada adição de ibuprofeno, após estabilização do sinal (correspondente à dissolução do ibuprofeno). As últimas cinco linhas da tabela representam as leituras da última adição de ibuprofeno com variação do sinal de infravermelho (incremento da área do pico).

Após a regressão linear, foram determinados valores para β_0 e β_1 para o modelo literal expresso na Equação 11, que tomou a forma:

$$área\ do\ pico = -2{,}00680 + 0{,}00984\ .\ massa\ de\ ibuprofeno$$ **Equação 34**

Para o cálculo da solubilidade de ibuprofeno em 400g de mistura de solventes, a equação foi rearranjada de forma a isolar a variável "massa de ibuprofeno" e o valor para a variável "área do pico" utilizado foi a média das últimas cinco leituras do sinal de infravermelho. Desta forma, foi obtido:

- Área do pico (média das cinco últimas leituras): 0,41364
- Solubilidade do ibuprofeno (massa de ibuprofeno calculada): 246,05 g/400 g de solvente ou 615,14 g/1000 g de solvente
- Solubilidade do ibuprofeno, em fração molar (x_1): 0,1747

O resumo da estatística do modelo pode ser visto abaixo:

Tabela 74. Estatísticas do modelo linear (mistura a 288,15K)

Estatística	*Valor*
R	0,997
R^2	0,993
R^2 ajustado pelo erro	0,993
F	3374,874
p	0,000
Erro padrão da estimação	0,012

Na Tabela 74 é possível observar que tanto R^2 quanto R^2 ajustado pelo erro ficaram acima do limite de 0,9, considerado satisfatório para o modelo, conforme discutido em 5.1.

A seguir é possível avaliar a significância estatística dos parâmetros do modelo através do teste *t* (23 graus de liberdade), com valor de $p < 0{,}05$. Também pode ser avaliado o erro padrão, que se mostrou pelo menos uma ordem de grandeza menor que os coeficientes do modelo, sendo considerado satisfatório.

Tabela 75. Significância estatística do modelo e erro padrão dos parâmetros (mistura a 288,15 K)

Parâmetro	*Valor*	*Erro Padrão*	*t (23)*	*p*
β_0	-2,00680	0,038175	-52,5690	0,000000
β_1	0,00984	0,000169	58,0937	0,000000

Foi então realizada análise de variância para o modelo (ANOVA), que também demonstrou que a regressão do modelo é estatisticamente significativa, sendo capaz de explicar a variância no experimento. Nota-se ainda que a influência do erro foi baixa, sendo de ordem de grandeza menor que o efeito da regressão.

Tabela 76. ANOVA do modelo (mistura a 288,15K)

Efeito	*Soma Quadrática*	*Graus de Liberdade*	*Média Quadrática*	*F*	*p*
Regressão	0,483836	1	0,483836	3374,874	0,000000
Resíduos	0,003297	23	0,000143		
Total	0,487133				

A seguir foi realizada a análise dos resíduos. Foi construído um gráfico de resíduos observados e valores esperados de resíduos para uma distribuição normal.

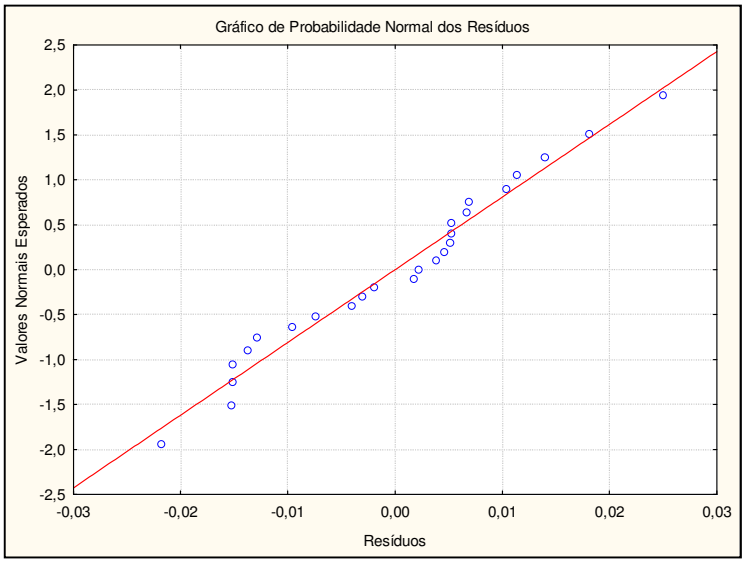

Figura 78. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (mistura a 288,15 K)

O gráfico (Figura 74), cujos dados foram obtidos da Tabela 77, mostra quase todos os resíduos oscilando em torno da distribuição normal. Nenhum resíduo aparenta estar muito distante visualmente do valor esperado, mas a avaliação visual neste caso não é simples. A presença de outlier poderá ser avaliada na próxima tabela.

Tabela 77. Dados para análise de resíduos (mistura a 288,15 K)

Ponto experimental	*Valor Observado*	*Valor Predito*	*Resíduo*	*Valor Predito Padronizado*	*Resíduo Padronizado*	*Erro Padrão dos Valores Preditos*
1	0,006762	0,009794	-0,003032	-1,38564	-0,25322	0,004148
2	0,011970	0,009794	0,002176	-1,38564	0,18173	0,004148
3	0,016417	0,009794	0,006623	-1,38564	0,55314	0,004148
4	0,023717	0,009794	0,013923	-1,38564	1,16282	0,004148
5	0,014381	0,009794	0,004587	-1,38564	0,38309	0,004148
6	0,113380	0,108164	0,005216	-0,69282	0,43560	0,002933
7	0,109920	0,108164	0,001756	-0,69282	0,14663	0,002933
8	0,106180	0,108164	-0,001984	-0,69282	-0,16573	0,002933
9	0,113390	0,108164	0,005226	-0,69282	0,43643	0,002933
10	0,111990	0,108164	0,003826	-0,69282	0,31951	0,002933
11	0,202540	0,206535	-0,003995	0,00000	-0,33363	0,002395
12	0,191330	0,206535	-0,015205	0,00000	-1,26986	0,002395
13	0,193630	0,206535	-0,012905	0,00000	-1,07777	0,002395
14	0,196970	0,206535	-0,009565	0,00000	-0,79882	0,002395
15	0,199140	0,206535	-0,007395	0,00000	-0,61759	0,002395
16	0,289730	0,304905	-0,015175	0,69282	-1,26738	0,002933
17	0,289600	0,304905	-0,015305	0,69282	-1,27824	0,002933
18	0,283110	0,304905	-0,021795	0,69282	-1,82027	0,002933
19	0,291140	0,304905	-0,013765	0,69282	-1,14962	0,002933
20	0,329850	0,304905	0,024945	0,69282	2,08335	0,002933
21	0,421350	0,403275	0,018075	1,38564	1,50956	0,004148
22	0,408400	0,403275	0,005125	1,38564	0,42800	0,004148
23	0,413650	0,403275	0,010375	1,38564	0,86647	0,004148
24	0,410180	0,403275	0,006905	1,38564	0,57667	0,004148
25	0,414640	0,403275	0,011365	1,38564	0,94916	0,004148

Dos resultados obtidos neste experimento, apenas a leitura 20 teve erro padronizado fora da faixa +/- 2σ para ser considerada como outlier, apesar da detecção visual não ter sido clara. Entretanto, este dado não foi eliminado do modelo, pois não houve evidência de erros de execução. Isto poderia indicar uma oscilação inerente à medição, contribuindo para uma avaliação real do erro no modelo.

Continuando com a avaliação de resíduos, foi construído um gráfico de valores esperados e de resíduos observados. O gráfico não apresenta tendência nítida na distribuição dos resíduos, mas parece haver algum padrão no comportamento dos resíduos, mostrado que pode haver alguma perda de normalidade na distribuição. Entretanto, até o momento, o modelo foi satisfatório em toda a análise. Um desvio da linearidade sempre é esperado quando se trabalha próximo à saturação, ocorrendo desvio da Lei de Beer-Lambert.

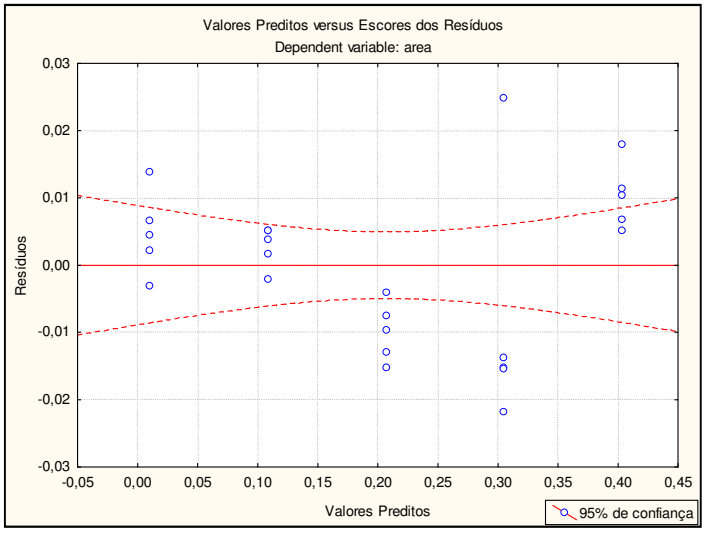

Figura 79. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (mistura a 288,5 K)

Finalizando a análise do modelo, os resíduos foram avaliados pelos testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors e Shapiro-Wilk, sendo que em todos os testes a distribuição pode ser considerada normal ($p > 0,05$), confirmando a distribuição normal dos resíduos.

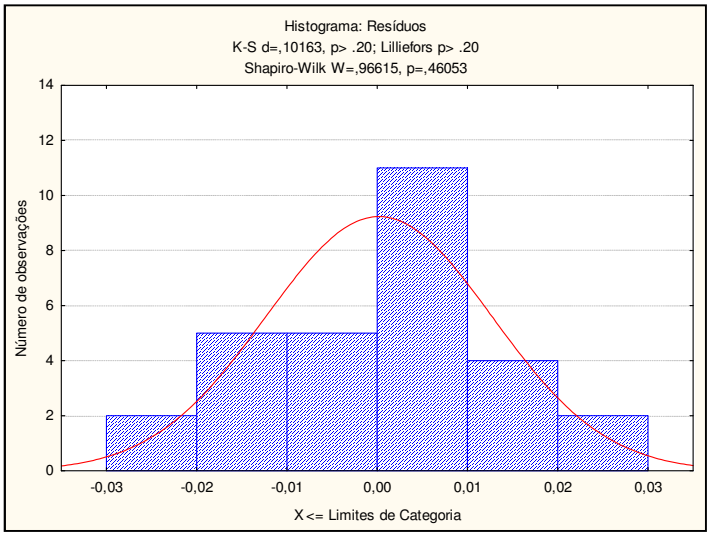

Figura 80. Teste de normalidade para os resíduos (mistura a 288,15 K)

Após a avaliação, apesar de haver uma perda branda de linearidade na distribuição dos resíduos, o modelo atende à finalidade proposta, dado que o desvio de linearidade pode ser esperado para os resíduos neste caso. Logo, o modelo é capaz de explicar o experimento.

A.3.3. Mistura Acetona-Acetato de Etila 50% v/v – Temperatura: 293,15 K

As massas de ibuprofeno reportadas abaixo foram adicionadas a 400g de mistura de solventes. Nesta temperatura, como já havia massa de ibuprofeno em solução, a subtração de espectro além de remover o espectro da mistura de solventes, removeu o sinal do ibuprofeno previamente dissolvido. Este é o motivo para os incrementos na área dos picos serem menores do que no experimento a 283,15 K.

Tabela 78. Massa de Ibuprofeno x Área do Pico (mistura a 293,15K)

Massa de Ibuprofeno em 400g de solvente (g)	*Área do Pico entre 1175 e 1160 cm^{-1}*
250,0	0,00939
250,0	0,00440
250,0	0,00675
250,0	0,01354
250,0	0,01114
260,0	0,11313
260,0	0,11307
260,0	0,11052
260,0	0,11569
260,0	0,11476
270,0	0,20526
270,0	0,20178
270,0	0,20780
270,0	0,20950
270,0	0,19698
280,0	0,28224
280,0	0,30234
280,0	0,29319
280,0	0,28937
280,0	0,28651
290,0	0,36312
290,0	0,35748
290,0	0,35871
290,0	0,36278
290,0	0,36677

A Tabela 78 mostra o conteúdo cumulativo da massa de ibuprofeno em solução e o incremento correspondente na área do pico. Foram realizadas cinco leituras para cada adição de ibuprofeno, após estabilização do sinal (correspondente à dissolução do ibuprofeno). As últimas cinco linhas da tabela representam as leituras da última adição de ibuprofeno com variação do sinal de infravermelho (incremento da área do pico).

Após a regressão linear, foram determinados valores para β_0 e β_1 para o modelo literal expresso na Equação 11, que tomou a forma:

$$área\ do\ pico = -2{,}18754 + 0{,}00883\ .massa\ de\ ibuprofeno$$ **Equação 35**

Para o cálculo da solubilidade de ibuprofeno em 400g de mistura de solventes, a equação foi rearranjada de forma a isolar a variável "massa de ibuprofeno" e o valor para a variável "área do pico" utilizado foi a média das últimas cinco leituras do sinal de infravermelho. Desta forma, foi obtido:

- Área do pico (média das cinco últimas leituras): 0,36177
- Solubilidade do ibuprofeno (massa de ibuprofeno calculada): 288,80 g/400 g de solvente ou 721,99 g/1000 g de solvente
- Solubilidade do ibuprofeno, em fração molar (x_1): 0,1990

O resumo da estatística do modelo pode ser visto abaixo:

Tabela 79. Estatísticas do modelo linear (mistura a 293,15K)

Estatística	*Valor*
R	0,997
R^2	0,994
R^2 ajustado pelo erro	0,994
F	3914,609
p	0,000
Erro padrão da estimação	0,010

Na Tabela 79 é possível observar que tanto R^2 quanto R^2 ajustado pelo erro ficaram acima do limite de 0,9, considerado satisfatório para o modelo, conforme discutido em 5.1.

A seguir é possível avaliar a significância estatística dos parâmetros do modelo através do teste *t* (23 graus de liberdade), com valor de $p < 0{,}05$. Também pode ser avaliado o erro padrão, que se mostrou pelo menos uma ordem de grandeza menor que os coeficientes do modelo, sendo considerado satisfatório.

Tabela 80. Significância estatística do modelo e erro padrão dos parâmetros (mistura a 293,15 K)

Parâmetro	*Valor*	*Erro Padrão*	*t (23)*	*p*
β_0	-2,18754	0,038146	-57,3469	0,000000
β_1	0,00883	0,000141	62,5668	0,000000

Foi então realizada análise de variância para o modelo (ANOVA), que também demonstrou que a regressão do modelo é estatisticamente significativa, sendo capaz de explicar a variância no experimento. Nota-se ainda que a influência do erro foi baixa, sendo de ordem de grandeza menor que o efeito da regressão.

Tabela 81. ANOVA do modelo (mistura a 293,15K)

Efeito	*Soma Quadrática*	*Graus de Liberdade*	*Média Quadrática*	*F*	*p*
Regressão	0,389613	1	0,389613	3914,609	0,000000
Resíduos	0,002289	23	0,000100		
Total	0,391902				

A seguir foi realizada a análise dos resíduos. Foi construído um gráfico de resíduos observados e valores esperados de resíduos para uma distribuição normal.

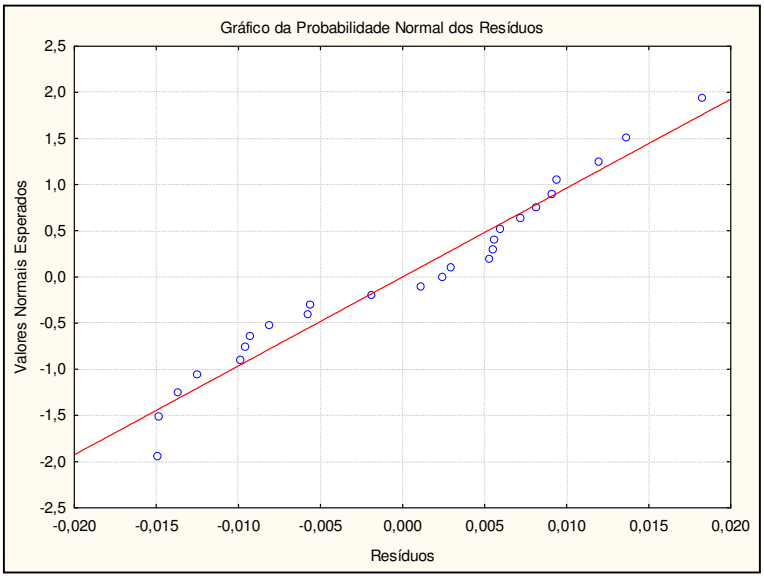

Figura 81. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (mistura a 293,15 K)

O gráfico (Figura 81), cujos dados foram obtidos da Tabela 82, mostra quase todos os resíduos oscilando em torno da distribuição normal. Pelo menos um resíduo aparenta estar muito distante visualmente do valor esperado, mas a avaliação visual não é simples neste caso. A presença de outlier poderá ser avaliada na próxima tabela.

Tabela 82. Dados para análise de resíduos (mistura a 293,15 K)

Ponto experimental	*Valor Observado*	*Valor Predito*	*Resíduo*	*Valor Predito Padronizado*	*Resíduo Padronizado*	*Erro Padrão dos Valores Preditos*
1	0,006762	0,009794	-0,003032	-1,38564	-0,25322	0,004148
2	0,011970	0,009794	0,002176	-1,38564	0,18173	0,004148
3	0,016417	0,009794	0,006623	-1,38564	0,55314	0,004148
4	0,023717	0,009794	0,013923	-1,38564	1,16282	0,004148
5	0,014381	0,009794	0,004587	-1,38564	0,38309	0,004148
6	0,113380	0,108164	0,005216	-0,69282	0,43560	0,002933
7	0,109920	0,108164	0,001756	-0,69282	0,14663	0,002933
8	0,106180	0,108164	-0,001984	-0,69282	-0,16573	0,002933
9	0,113390	0,108164	0,005226	-0,69282	0,43643	0,002933
10	0,111990	0,108164	0,003826	-0,69282	0,31951	0,002933
11	0,202540	0,206535	-0,003995	0,00000	-0,33363	0,002395
12	0,191330	0,206535	-0,015205	0,00000	-1,26986	0,002395
13	0,193630	0,206535	-0,012905	0,00000	-1,07777	0,002395
14	0,196970	0,206535	-0,009565	0,00000	-0,79882	0,002395
15	0,199140	0,206535	-0,007395	0,00000	-0,61759	0,002395
16	0,289730	0,304905	-0,015175	0,69282	-1,26738	0,002933
17	0,289600	0,304905	-0,015305	0,69282	-1,27824	0,002933
18	0,283110	0,304905	-0,021795	0,69282	-1,82027	0,002933
19	0,291140	0,304905	-0,013765	0,69282	-1,14962	0,002933
20	0,329850	0,304905	0,024945	0,69282	2,08335	0,002933
21	0,421350	0,403275	0,018075	1,38564	1,50956	0,004148
22	0,408400	0,403275	0,005125	1,38564	0,42800	0,004148
23	0,413650	0,403275	0,010375	1,38564	0,86647	0,004148
24	0,410180	0,403275	0,006905	1,38564	0,57667	0,004148
25	0,414640	0,403275	0,011365	1,38564	0,94916	0,004148

Dos resultados obtidos neste experimento, nenhuma leitura teve erro padronizado fora da faixa +/- 2σ para ser considerada como outlier, apesar da detecção visual não ter sido clara. Neste caso, o que parecia um caso com outlier não se confirmou durante a análise de resíduos padronizados.

Continuando com a avaliação de resíduos, foi construído um gráfico de valores esperados e de resíduos observados. O gráfico apresenta tendência nítida na distribuição dos resíduos, mostrado que o modelo linear talvez não seja a melhor opção neste caso. Entretanto, até o momento, o modelo foi satisfatório em toda a análise. Um desvio da linearidade sempre é esperado quando se trabalha próximo à saturação, ocorrendo desvio da Lei de Beer-Lambert.

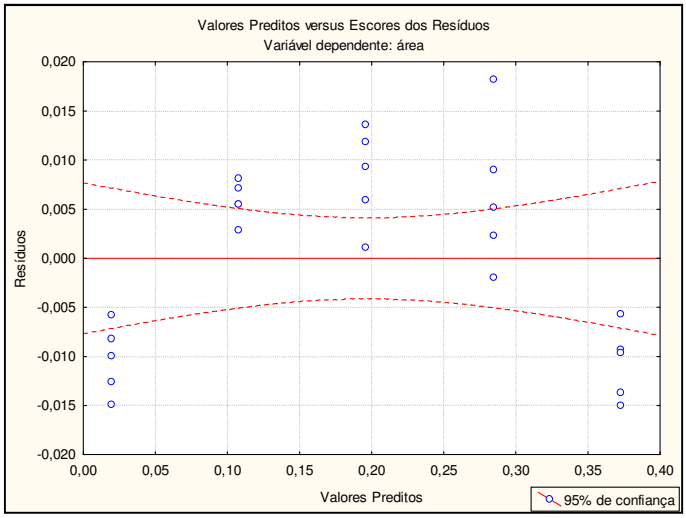

Figura 82. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (mistura a 293,15 K)

Finalizando a análise do modelo, os resíduos foram avaliados pelos testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors e Shapiro-Wilk, sendo que em todos os testes a distribuição pode ser considerada normal ($p > 0,05$), apesar da análise visual mostrar que um modelo não linear poderia ser interessante.

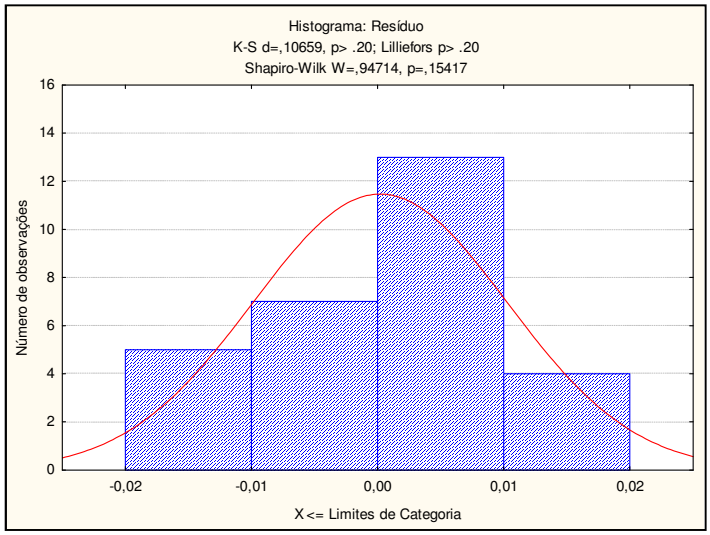

Figura 83. Teste de normalidade para os resíduos (mistura a 293,15 K)

Após a avaliação, apesar de haver a sugestão de que um modelo não linear poderia ser mais adequado, o modelo atende à finalidade proposta, dado que o desvio de linearidade pode ser esperado para os resíduos neste caso. Logo, o modelo é capaz de explicar o experimento satisfatoriamente.

A.3.4. Mistura Acetona-Acetato de Etila 50% v/v – Temperatura: 303,15 K

As massas de ibuprofeno reportadas abaixo foram adicionadas a 400g de mistura de solventes. Nesta temperatura, como já havia massa de ibuprofeno em solução, a subtração de espectro além de remover o espectro da mistura de solventes, removeu o sinal do ibuprofeno previamente dissolvido. Este é o motivo para os incrementos na área dos picos serem menores do que no experimento a 283,15 K.

Tabela 83. Massa de Ibuprofeno x Área do Pico (mistura a 303,15K)

Massa de Ibuprofeno em 400g de solvente (g)	*Área do Pico entre 1175 e 1160 cm^{-1}*
340,0	0,34526
340,0	0,35993
340,0	0,35892
340,0	0,36794
340,0	0,36249
360,0	0,50466
360,0	0,51974
360,0	0,50754
360,0	0,51007
360,0	0,50050
380,0	0,65711
380,0	0,64446
380,0	0,66040
380,0	0,66547
380,0	0,62614
400,0	0,75769
400,0	0,77043
400,0	0,76376
400,0	0,78665
400,0	0,78811
420,0	0,89581
420,0	0,90418
420,0	0,88766
420,0	0,89142
420,0	0,90766
440,0	0,99504
440,0	0,99721
440,0	0,99679
440,0	0,98855
440,0	0,96853

A Tabela 83 mostra o conteúdo cumulativo da massa de ibuprofeno em solução e o incremento correspondente na área do pico. Foram realizadas cinco leituras para cada adição de ibuprofeno, após estabilização do sinal (correspondente à dissolução do ibuprofeno). As últimas cinco linhas da tabela representam as leituras da última adição de ibuprofeno com variação do sinal de infravermelho (incremento da área do pico).

Após a regressão linear, foram determinados valores para β_0 e β_1 para o modelo literal expresso na Equação 11, que tomou a forma:

$$\acute{a}\boldsymbol{rea\ do\ pico} = -\mathbf{1,77778} + \mathbf{0,00634}\ .\boldsymbol{massa\ de\ ibuprofeno} \qquad \textbf{Equação 36}$$

Para o cálculo da solubilidade de ibuprofeno em 400g de mistura de solventes, a equação foi rearranjada de forma a isolar a variável "massa de ibuprofeno" e o valor para a variável "área do pico" utilizado foi a média das últimas cinco leituras do sinal de infravermelho. Desta forma, foi obtido:

- Área do pico (média das cinco últimas leituras): 0,98922
- Solubilidade do ibuprofeno (massa de ibuprofeno calculada): 436,17 g/400 g de solvente ou 1090,42 g/1000 g de solvente
- Solubilidade do ibuprofeno, em fração molar (x_1): 0,2728

O resumo da estatística do modelo pode ser visto abaixo:

Tabela 84. Estatísticas do modelo linear (mistura a 303,15K)

Estatística	*Valor*
R	0,996
R^2	0,992
R^2 ajustado pelo erro	0,992
F	3520,303
p	0,000
Erro padrão da estimação	0,020

Na Tabela 84 é possível observar que tanto R^2 quanto R^2 ajustado pelo erro ficaram acima do limite de 0,9, considerado satisfatório para o modelo, conforme discutido em 5.1,

A seguir é possível avaliar a significância estatística dos parâmetros do modelo através do teste *t* (28 graus de liberdade), com valor de $p < 0,05$. Também pode ser avaliado o erro padrão, que se mostrou pelo menos uma ordem de grandeza menor que os coeficientes do modelo, sendo considerado satisfatório.

Tabela 85. Significância estatística do modelo e erro padrão dos parâmetros (mistura a 303,15 K)

Parâmetro	*Valor*	*Erro Padrão*	*t (28)*	*p*
β_0	-1,77778	0,041859	-42,4706	0,000000
β_1	0,00634	0,000107	59,3321	0,000000

Foi então realizada análise de variância para o modelo (ANOVA), que também demonstrou que a regressão do modelo é estatisticamente significativa, sendo capaz de explicar a variância no experimento. Nota-se ainda que a influência do erro foi baixa, sendo de ordem de grandeza menor que o efeito da regressão.

Tabela 86. ANOVA do modelo (mistura a 303,15K)

Efeito	*Soma Quadrática*	*Graus de Liberdade*	*Média Quadrática*	*F*	*p*
Regressão	1,408574	1	1,408574	3520,302	0,000000
Resíduos	0,011204	28	0,000400		
Total	1,419777				

A seguir foi realizada a análise dos resíduos. Foi construído um gráfico de resíduos observados e valores esperados de resíduos para uma distribuição normal.

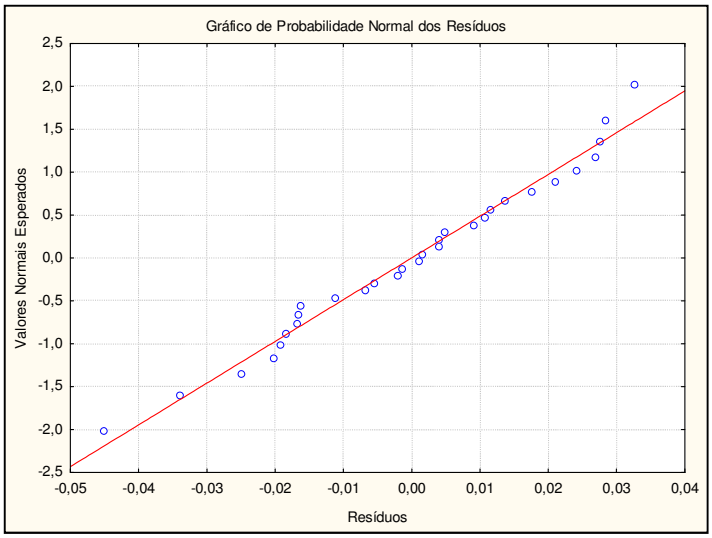

Figura 84. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (mistura a 303,15 K)

O gráfico (Figura 84), cujos dados foram obtidos da Tabela 87, mostra quase todos os resíduos oscilando em torno da distribuição normal. Pelo menos um resíduo aparenta estar muito distante visualmente do valor esperado. A presença de outlier poderá ser avaliada na próxima tabela.

Tabela 87. Dados para análise de resíduos (mistura a 303,15 K)

Ponto experimental	*Valor Observado*	*Valor Predito*	*Resíduo*	*Valor Predito Padronizado*	*Resíduo Padronizado*	*Erro Padrão dos Valores Preditos*
1	0,345260	0,379143	-0,033883	-1,43925	-1,69387	0,006474
2	0,359930	0,379143	-0,019213	-1,43925	-0,96048	0,006474
3	0,358920	0,379143	-0,020223	-1,43925	-1,01098	0,006474
4	0,367940	0,379143	-0,011203	-1,43925	-0,56005	0,006474
5	0,362490	0,379143	-0,016653	-1,43925	-0,83250	0,006474
6	0,504660	0,506021	-0,001361	-0,86355	-0,06802	0,004861
7	0,519740	0,506021	0,013719	-0,86355	0,68586	0,004861
8	0,507540	0,506021	0,001519	-0,86355	0,07596	0,004861
9	0,510070	0,506021	0,004049	-0,86355	0,20244	0,004861
10	0,500500	0,506021	-0,005521	-0,86355	-0,27598	0,004861
11	0,657110	0,632898	0,024212	-0,28785	1,21039	0,003805
12	0,644460	0,632898	0,011562	-0,28785	0,57799	0,003805
13	0,660400	0,632898	0,027502	-0,28785	1,37486	0,003805
14	0,665470	0,632898	0,032572	-0,28785	1,62832	0,003805
15	0,626140	0,632898	-0,006758	-0,28785	-0,33787	0,003805
16	0,757690	0,759776	-0,002086	0,28785	-0,10429	0,003805
17	0,770430	0,759776	0,010654	0,28785	0,53260	0,003805
18	0,763760	0,759776	0,003984	0,28785	0,19915	0,003805
19	0,786650	0,759776	0,026874	0,28785	1,34347	0,003805
20	0,788110	0,759776	0,028334	0,28785	1,41646	0,003805
21	0,895810	0,886654	0,009156	0,86355	0,45772	0,004861
22	0,904180	0,886654	0,017526	0,86355	0,87615	0,004861
23	0,887660	0,886654	0,001006	0,86355	0,05029	0,004861
24	0,891420	0,886654	0,004766	0,86355	0,23826	0,004861
25	0,907660	0,886654	0,021006	0,86355	1,05013	0,004861
26	0,995040	1,013532	-0,018492	1,43925	-0,92445	0,006474
27	0,997210	1,013532	-0,016322	1,43925	-0,81596	0,006474
28	0,996790	1,013532	-0,016742	1,43925	-0,83696	0,006474
29	0,988550	1,013532	-0,024982	1,43925	-1,24890	0,006474
30	0,968530	1,013532	-0,045002	1,43925	-2,24973	0,006474

Dos resultados obtidos neste experimento, a leitura 30 teve erro padronizado fora da faixa +/- 2σ para ser considerada como outlier, confirmando a avaliação visual. Entretanto, este dado não foi eliminado do modelo, pois não houve evidência de erros de execução. Isto poderia indicar uma oscilação inerente à medição, contribuindo para uma avaliação real do erro no modelo.

Continuando com a avaliação de resíduos, foi construído um gráfico de valores esperados e de resíduos observados. O gráfico apresenta tendência nítida na distribuição dos resíduos, mostrado que o modelo linear talvez não seja a melhor opção neste caso. Entretanto, até o momento, o modelo foi satisfatório em toda a análise. Um desvio da linearidade sempre é esperado quando se trabalha próximo à saturação, ocorrendo desvio da Lei de Beer-Lambert.

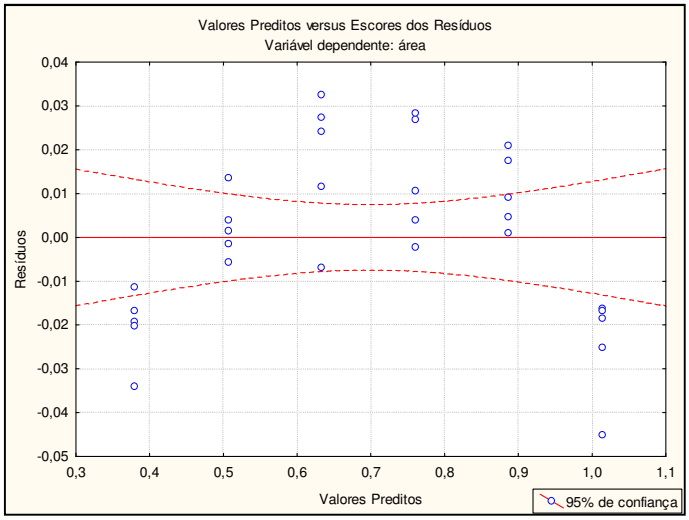

Figura 85. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (mistura a 303,15 K)

Finalizando a análise do modelo, os resíduos foram avaliados pelos testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors e Shapiro-Wilk, sendo que em todos os testes a distribuição pode ser considerada normal ($p > 0,05$), apesar da análise visual mostrar que um modelo não linear poderia ser interessante.

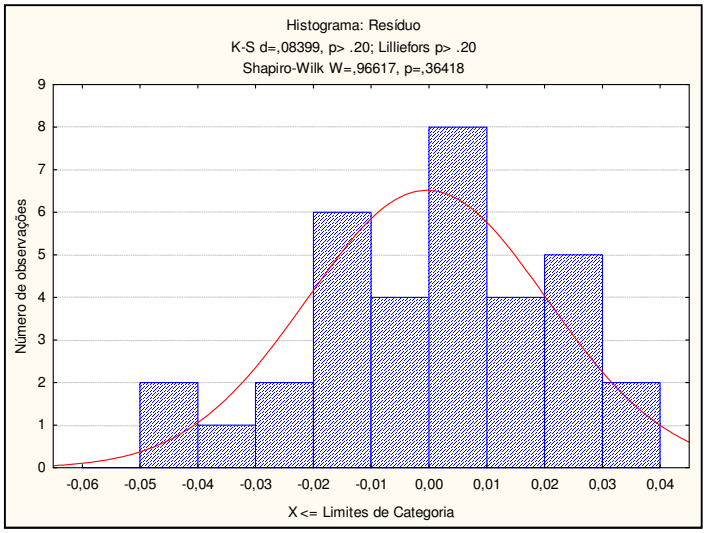

Figura 86. Teste de normalidade para os resíduos (mistura a 303,15 K)

Após a avaliação, apesar de haver a sugestão de que um modelo não linear poderia ser mais adequado, o modelo atende à finalidade proposta, dado que o desvio de linearidade pode ser esperado para os resíduos neste caso. Logo, o modelo é capaz de explicar o experimento satisfatoriamente.

A.3.5. Mistura Acetona-Acetato de Etila 50% v/v – Temperatura: 308,15 K

As massas de ibuprofeno reportadas abaixo foram adicionadas a 400g de mistura de solventes. Nesta temperatura, como já havia massa de ibuprofeno em solução, a subtração de espectro além de remover o espectro da mistura de solventes, removeu o sinal do ibuprofeno previamente dissolvido. Este é o motivo para os incrementos na área dos picos serem menores do que no experimento a 283,15 K.

Tabela 88. Massa de Ibuprofeno x Área do Pico (mistura a 308,15K)

Massa de Ibuprofeno em 400g de solvente (g)	*Área do Pico entre 1175 e 1160 cm^{-1}*
470,0	0,12193
470,0	0,13055
470,0	0,14464
470,0	0,13619
470,0	0,13941
490,0	0,24915
490,0	0,24337
490,0	0,23988
490,0	0,24817
490,0	0,26458
510,0	0,34743
510,0	0,35374
510,0	0,33699
510,0	0,35670
510,0	0,35748
530,0	0,44410
530,0	0,43804
530,0	0,44800
530,0	0,44440
530,0	0,46128
550,0	0,47278
550,0	0,51620
550,0	0,50469
550,0	0,49513
550,0	0,50356

A Tabela 88 mostra o conteúdo cumulativo da massa de ibuprofeno em solução e o incremento correspondente na área do pico. Foram realizadas cinco leituras para cada adição de ibuprofeno, após estabilização do sinal (correspondente à dissolução do ibuprofeno). As últimas cinco linhas da tabela representam as leituras da última adição de ibuprofeno com variação do sinal de infravermelho (incremento da área do pico).

Após a regressão linear, foram determinados valores para β_0 e β_1 para o modelo literal expresso na Equação 11, que tomou a forma:

$$área\ do\ pico = -2{,}02534 + 0{,}00463\ .massa\ de\ ibuprofeno$$ **Equação 37**

Para o cálculo da solubilidade de ibuprofeno em 400g de mistura de solventes, a equação foi rearranjada de forma a isolar a variável "massa de ibuprofeno" e o valor para a variável "área do pico" utilizado foi a média das últimas cinco leituras do sinal de infravermelho, Desta forma, foi obtido:

- Área do pico (média das cinco últimas leituras): 0,49487
- Solubilidade do ibuprofeno (massa de ibuprofeno calculada): 545,11 g/400 g de solvente ou 1362,76 g/1000 g de solvente
- Solubilidade do ibuprofeno, em fração molar (x_1): 0,3192

O resumo da estatística do modelo pode ser visto abaixo:

Tabela 89. Estatísticas do modelo linear (mistura a 308,15K)

Estatística	*Valor*
R	0,990
R^2	0,979
R^2 ajustado pelo erro	0,978
F	1079,588
p	0,000
Erro padrão da estimação	0,020

Na Tabela 89 é possível observar que tanto R^2 quanto R^2 ajustado pelo erro ficaram acima do limite de 0,9, considerado satisfatório para o modelo, conforme discutido em 5.1.

A seguir é possível avaliar a significância estatística dos parâmetros do modelo através do teste *t* (23 graus de liberdade), com valor de $p < 0{,}05$. Também pode ser avaliado o erro padrão, que ser mostrou pelo menos uma ordem de grandeza menor que os coeficientes do modelo, sendo considerado satisfatório.

Tabela 90. Significância estatística do modelo e erro padrão dos parâmetros (mistura a 308,15 K)

Parâmetro	*Valor*	*Erro Padrão*	*t (23)*	*p*
β_0	-2,02534	0,071975	-28,1393	0,000000
β_1	0,00463	0,000141	32,8571	0,000000

Foi então realizada análise de variância para o modelo (ANOVA), que também demonstrou que a regressão do modelo é estatisticamente significativa, sendo capaz de explicar a variância no experimento. Nota-se ainda que a influência do erro foi baixa, sendo de ordem de grandeza menor que o efeito da regressão.

Tabela 91. ANOVA do modelo (mistura a 308,15K)

Efeito	*Soma Quadrática*	*Graus de Liberdade*	*Média Quadrática*	*F*	*p*
Regressão	0,428729	1	0,428729	1079,589	0,000000
Resíduos	0,009134	23	0,000397		
Total	0,437863				

A seguir foi realizada a análise dos resíduos. Foi construído um gráfico de resíduos observados e valores esperados de resíduos para uma distribuição normal.

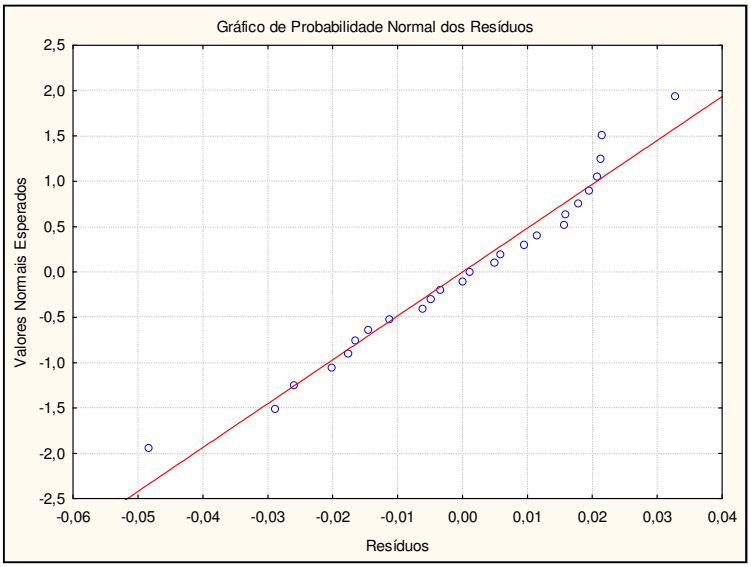

Figura 87. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (mistura a 308,15 K)

O gráfico (Figura 87), cujos dados foram obtidos da Tabela 92, mostra quase todos os resíduos oscilando em torno da distribuição normal. Pelo menos um resíduo aparenta estar muito distante visualmente do valor esperado. A presença de outlier poderá ser avaliada na próxima tabela.

Tabela 92. Dados para análise de resíduos (mistura a 308,15 K)

Ponto experimental	*Valor Observado*	*Valor Predito*	*Resíduo*	*Valor Predito Padronizado*	*Resíduo Padronizado*	*Erro Padrão dos Valores Preditos*
1	0,121930	0,150738	-0,028808	-1,38564	-1,44559	0,006903
2	0,130550	0,150738	-0,020188	-1,38564	-1,01303	0,006903
3	0,144640	0,150738	-0,006098	-1,38564	-0,30598	0,006903
4	0,136190	0,150738	-0,014548	-1,38564	-0,73001	0,006903
5	0,139410	0,150738	-0,011328	-1,38564	-0,56843	0,006903
6	0,249150	0,243337	0,005813	-0,69282	0,29172	0,004881
7	0,243370	0,243337	0,000033	-0,69282	0,00168	0,004881
8	0,239880	0,243337	-0,003457	-0,69282	-0,17346	0,004881
9	0,248170	0,243337	0,004833	-0,69282	0,24254	0,004881
10	0,264580	0,243337	0,021243	-0,69282	1,06601	0,004881
11	0,347430	0,335936	0,011494	0,00000	0,57680	0,003986
12	0,353740	0,335936	0,017804	0,00000	0,89344	0,003986
13	0,336990	0,335936	0,001054	0,00000	0,05291	0,003986
14	0,356700	0,335936	0,020764	0,00000	1,04198	0,003986
15	0,357480	0,335936	0,021544	0,00000	1,08112	0,003986
16	0,444100	0,428535	0,015565	0,69282	0,78108	0,004881
17	0,438040	0,428535	0,009505	0,69282	0,47699	0,004881
18	0,448000	0,428535	0,019465	0,69282	0,97679	0,004881
19	0,444400	0,428535	0,015865	0,69282	0,79614	0,004881
20	0,461280	0,428535	0,032745	0,69282	1,64319	0,004881
21	0,472780	0,521134	-0,048354	1,38564	-2,42642	0,006903
22	0,516200	0,521134	-0,004934	1,38564	-0,24757	0,006903
23	0,504690	0,521134	-0,016444	1,38564	-0,82515	0,006903
24	0,495130	0,521134	-0,026004	1,38564	-1,30488	0,006903
25	0,503560	0,521134	-0,017574	1,38564	-0,88186	0,006903

Dos resultados obtidos neste experimento, a leitura 21 teve erro padronizado fora da faixa +/- 2σ para ser considerada como outlier, confirmando a avaliação visual. Entretanto, este dado não foi eliminado do modelo, pois não houve evidência de erros de execução. Isto poderia indicar uma oscilação inerente à medição, contribuindo para uma avaliação real do erro no modelo.

Continuando com a avaliação de resíduos, foi construído um gráfico de valores esperados e de resíduos observados. O gráfico apresenta tendência nítida na distribuição dos resíduos, mostrado que o modelo linear talvez não seja a melhor opção neste caso, Entretanto, até o momento, o modelo foi satisfatório em toda a análise. Um desvio da linearidade sempre é esperado quando se trabalha próximo à saturação, ocorrendo desvio da Lei de Beer-Lambert.

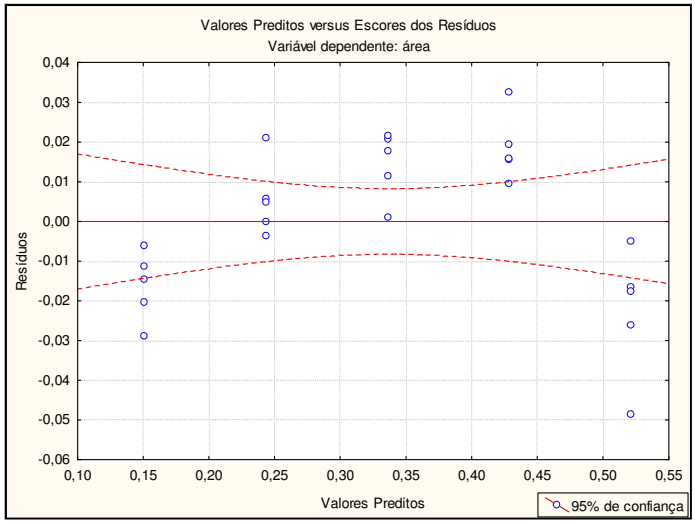

Figura 88. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (mistura a 308,15 K)

Finalizando a análise do modelo, os resíduos foram avaliados pelos testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors e Shapiro-Wilk, sendo que em todos os testes a distribuição pode ser considerada normal ($p > 0,05$), apesar da análise visual mostrar que um modelo não linear poderia ser interessante.

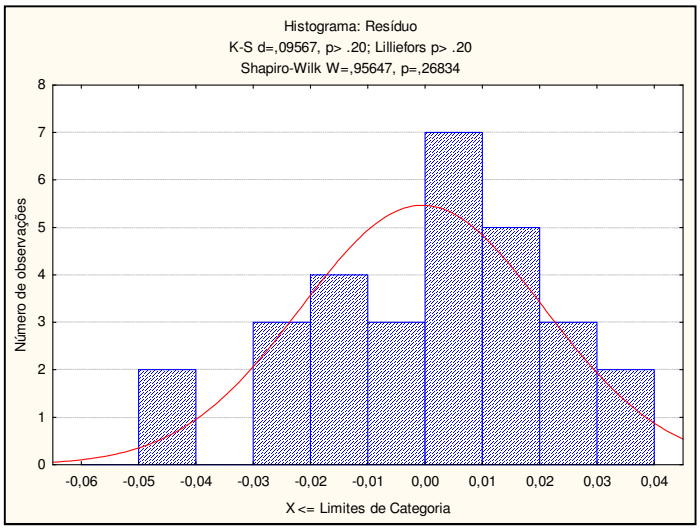

Figura 89. Teste de normalidade para os resíduos (mistura a 303,15 K)

Após a avaliação, apesar de haver a sugestão de que um modelo não linear poderia ser mais adequado, o modelo atende à finalidade proposta, dado que o desvio de linearidade pode ser esperado para os resíduos neste caso. Logo, o modelo é capaz de explicar o experimento satisfatoriamente.

A.4. Consolidação das Curvas de Solubilidade

Uma vez obtidos os dados da literatura (Gracin; Rasmuson, 2002) e os dados experimentais, reportados ao longo dos Apêndices A.1, A.2 e A.3, é possível consolidar e tabular os dados da seguinte forma:

Tabela 93. Tabulação dos dados obtidos da literatura (Gracin; Rasmuson, 2002) e dos dados experimentais em g de Ibuprofeno / 1000g de solvente

Temperatura (K)	*Acetona (Literatura)*	*Acetona (Experimentos)*	*Acetato de Etila (Literatura)*	*Acetato de Etila (Experimentos)*	*Mistura 50% v/v (Experimentos)*
283,15	587,60	599,46	327,20	334,29	472,58
288,15	713,90	796,23	414,80	402,92	615,14
293,15	883,30	890,15	531,60	531,80	721,99
303,15	1357,00	1316,65	856,40	876,05	1090,42
308,15	1679,00	1624,47	1084,00	1080,02	1362,76

Os dados da tabela permitem a construção imediata do gráfico abaixo:

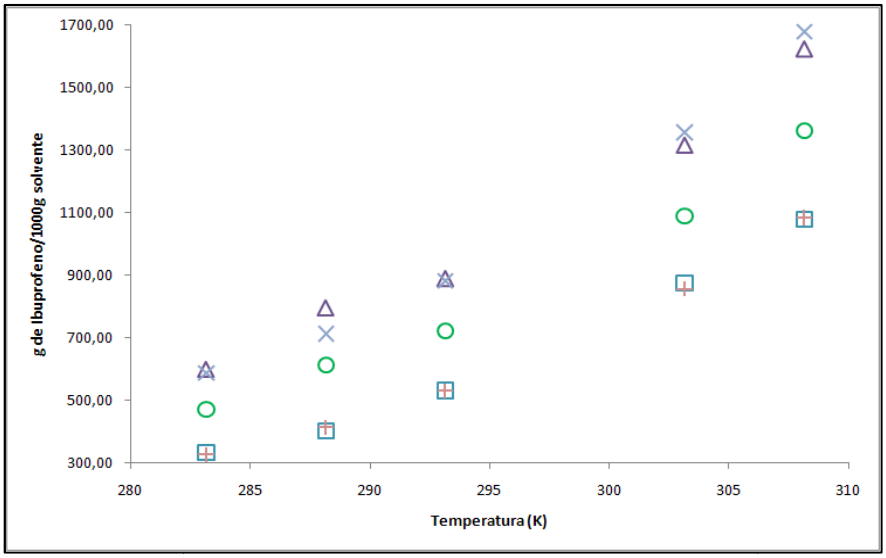

Figura 90. Solubilidade do ibuprofeno: Δ, acetona; □, acetato de etila; ○, acetona - acetato de etila 50% v/v; x, acetona de acordo com a literatura; +, acetato de etila de acordo com a literatura

Para a modelagem dos dados de acordo com o modelo proposto (Equação 12), é necessária a transformação dos dados de solubilidade da Tabela 93 em fração molar (x_1), definida pela razão entre o número de moles do soluto e número de total de moles da solução, e posteriormente em logaritmo decimal da fração molar (log x_1).

O detalhamento do número de moles para cada solvente já foi mostrado no item 5.1, Equação 13, com a explicação em seguida, na página 58.

Tabela 94. Conversão dos dados da Tabela 94 para fração molar (x_1)

Temperatura (K)	*Acetona (Literatura)*	*Acetona (Experimentos)*	*Acetato de Etila (Literatura)*	*Acetato de Etila (Experimentos)*	*Mistura 50% v/v (Experimentos)*
283,15	0,1420	0,1444	0,1226	0,1249	0,1398
288,15	0,1674	0,1831	0,1505	0,1468	0,1747
293,15	0,1992	0,2004	0,1850	0,1851	0,1990
303,15	0,2765	0,2705	0,2678	0,2723	0,2728
308,15	0,3210	0,3138	0,3165	0,3157	0,3192

Tabela 95. Conversão dos dados da Tabela 94. Conversão dos dados da Tabela 94 para fração molar (x_1) para log x_1

Temperatura (K)	*Acetona (Literatura)*	*Acetona (Experimentos)*	*Acetato de Etila (Literatura)*	*Acetato de Etila (Experimentos)*	*Mistura 50% v/v (Experimentos)*
283,15	-0,8478	-0,8404	-0,9114	-0,9033	-0,8544
288,15	-0,7763	-0,7372	-0,8224	-0,8332	-0,7578
293,15	-0,7008	-0,6981	-0,7327	-0,7326	-0,7012
303,15	-0,5584	-0,5679	-0,5721	-0,5650	-0,5642
308,15	-0,4935	-0,5033	-0,4997	-0,5007	-0,4960

Estes dados permitirão a construção do modelo e o cálculo final das curvas de solubilidade do ibuprofeno ao longo das próximas seções. As regressões utilizaram como função objetivo a minimização da soma quadrática da diferença entre valores obtidos e esperados. O método utilizado foi Levemberg-Marquat, sendo escolhido simplesmente por ser a opção padrão no software Statistica.

A.4.1. Curva de solubilidade de Ibuprofeno em Acetato de Etila

Utilizando os dados da Tabela 95, foi realizado o ajuste por mínimos quadrados para a Equação 12, que assumiu a seguinte abaixo, onde *T* é a temperatura em K:

$$\log x_1 = 4{,}19 + \left(\frac{-1444{,}90}{T}\right) \qquad \textbf{Equação 38}$$

Sendo que o modelo:

- Foi capaz de explicar 0,9976 (em um máximo possível de 1,0) da variância dos dados;
- Apresentou R = 0,9988, sendo satisfatório para o modelo, conforme discutido em 5.1.

A seguir é possível avaliar a significância estatística dos parâmetros do modelo através do teste *t* (3 graus de liberdade), com valor de p < 0,05. Também pode ser avaliado o erro padrão, que se mostrou pelo menos uma ordem de grandeza menor que os coeficientes do modelo, sendo considerado satisfatório.

Tabela 96. Significância estatística do modelo para curva de solubilidade (acetato de etila)

Parâmetro	*Valor*	*Erro Padrão*	*t (3)*	*p*
β_0	4,19	0,13966	30,0253	0,000081
β_1	-1444,90	41,16032	-35,1043	0,000051

Foi então realizada análise de variância para o modelo (ANOVA), que também demonstrou que a regressão do modelo é estatisticamente significativa, sendo capaz de explicar a variância no experimento. Nota-se ainda que a influência do erro foi baixa, sendo de ordem de grandeza menor que o efeito da regressão.

Tabela 97. ANOVA da curva de solubilidade (acetona)

Efeito	*Soma Quadrática*	*Graus de Liberdade*	*Média Quadrática*	*F*	*p*
Regressão	2,616394	2,000000	1,308197	13716,40	0,000001
Resíduos	0,000286	3,000000	0,000095		
Total	2,616680	5,000000			

O gráfico de valores esperados e valores observados foi construído para avaliar a representação dos dados. É possível observar que há uma boa representação dos dados pelo modelo.

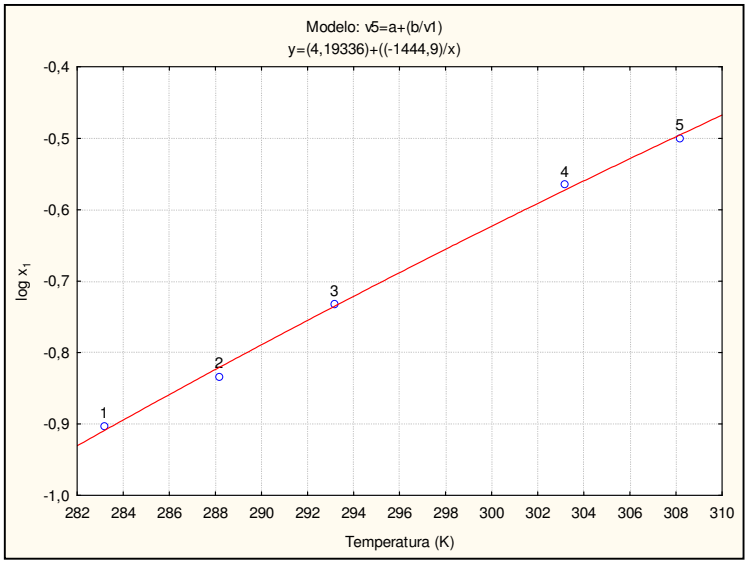

Figura 91. Valores previstos x valores observados (acetato de etila)

A seguir foi realizada a análise dos resíduos. Foi construído um gráfico de resíduos observados e valores esperados de resíduos para uma distribuição normal.

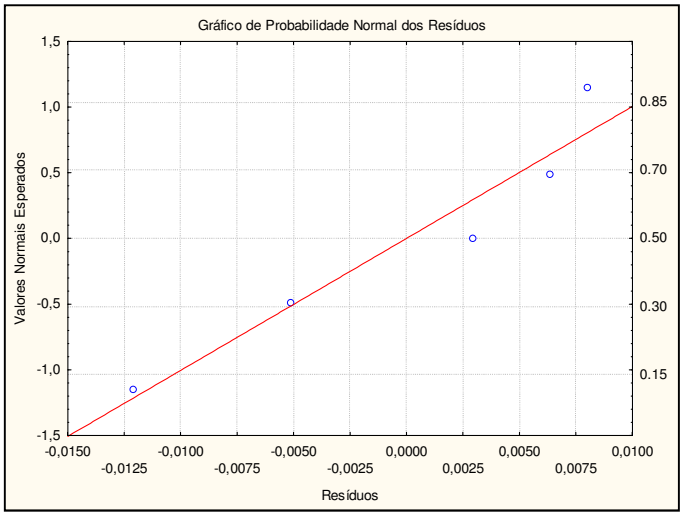

Figura 92. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (acetato de etila)

O gráfico mostra quase todos os resíduos oscilando em torno da distribuição normal. Com um número menor de dados, esta análise se torna mais difícil, sendo interessante avaliar a normalidade da distribuição dos resíduos.

Foi então construído um gráfico de valores esperados e de resíduos observados. O gráfico não apresenta tendência nítida na distribuição dos resíduos, o que é desejável, apontando para distribuição normal dos resíduos.

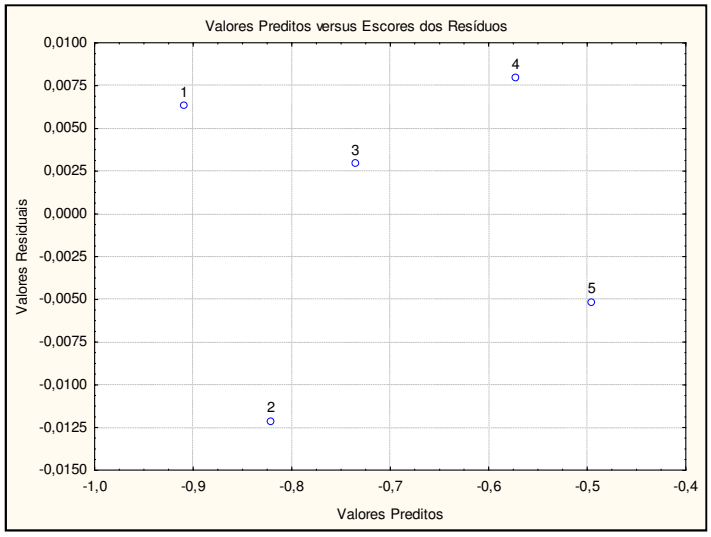

Figura 93. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (acetato de etila)

Finalizando a análise do modelo, os resíduos foram avaliados pelos testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors e Shapiro-Wilk, sendo que em todos os testes a distribuição pode ser considerada normal (p > 0,05).

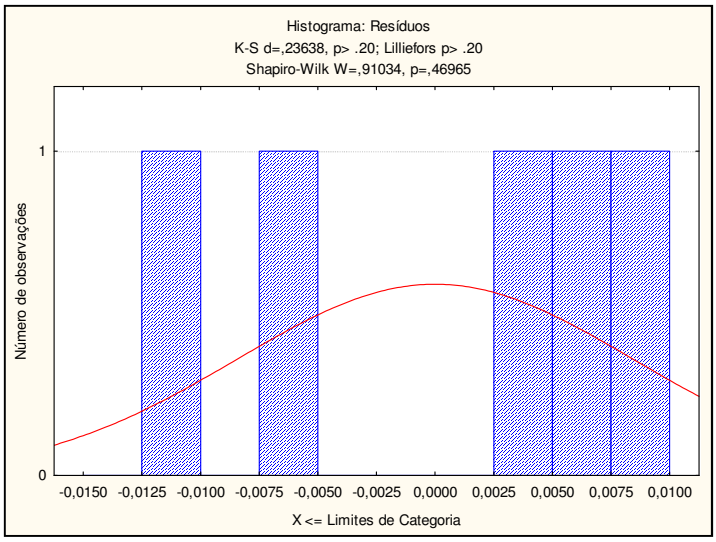

Figura 94. Teste de normalidade para os resíduos (acetato de etila)

Após toda a avaliação, entende-se que os dados utilizados para a geração do modelo aparentam ter distribuição normal e que o modelo representa bem o experimento, sendo capaz de explicar as respostas encontradas.

A.4.2. Curva de solubilidade de Ibuprofeno em Acetona

Utilizando os dados da Tabela 95, foi realizado o ajuste por mínimos quadrados para a Equação 12, que assumiu a seguinte abaixo, onde *T* é a temperatura em K:

$$\log x_1 = 3{,}16 + \left(\frac{-1130{,}10}{T}\right) \qquad \textbf{Equação 39}$$

Sendo que o modelo:

- Foi capaz de explicar 0,9908 (em um máximo possível de 1,0) da variância dos dados;
- Apresentou R = 0,9954, sendo satisfatório para o modelo, conforme discutido em 5.1.

A seguir é possível avaliar a significância estatística dos parâmetros do modelo através do teste *t* (3 graus de liberdade), com valor de p < 0,05. Também pode ser avaliado o

erro padrão, que se mostrou pelo menos uma ordem de grandeza menor que os coeficientes do modelo, sendo considerado satisfatório.

Tabela 98. Significância estatística do modelo para curva de solubilidade (acetona)

Parâmetro	*Valor*	*Erro Padrão*	*t (3)*	*p*
β_0	3,16	0,21316	14,8397	0,000664
β_1	-1130,10	62,82239	-17,9888	0,000375

Foi então realizada análise de variância para o modelo (ANOVA), que também demonstrou que a regressão do modelo é estatisticamente significativa, sendo capaz de explicar a variância no experimento. Nota-se ainda que a influência do erro foi baixa, sendo de ordem de grandeza menor que o efeito da regressão.

Tabela 99. ANOVA da curva de solubilidade (acetona)

Efeito	*Soma Quadrática*	*Graus de Liberdade*	*Média Quadrática*	*F*	*p*
Regressão	2,312308	2,000000	1,156154	5203,688	0,000005
Resíduos	0,000667	3,000000	0,000222		
Total	2,312975	5,000000			

O gráfico de valores esperados e valores observados foi construído para avaliar a representação dos dados. É possível observar que há uma boa representação dos dados pelo modelo.

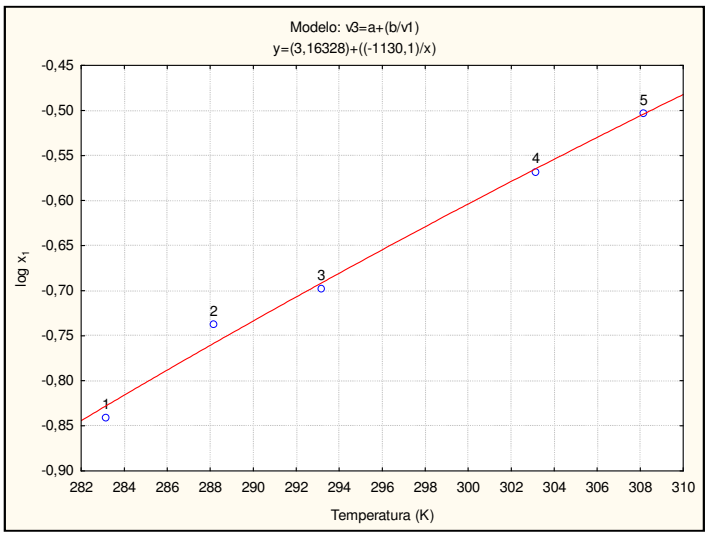

Figura 95. Valores previstos x valores observados (acetona)

A seguir foi realizada a análise dos resíduos. Foi construído um gráfico de resíduos observados e valores esperados de resíduos para uma distribuição normal.

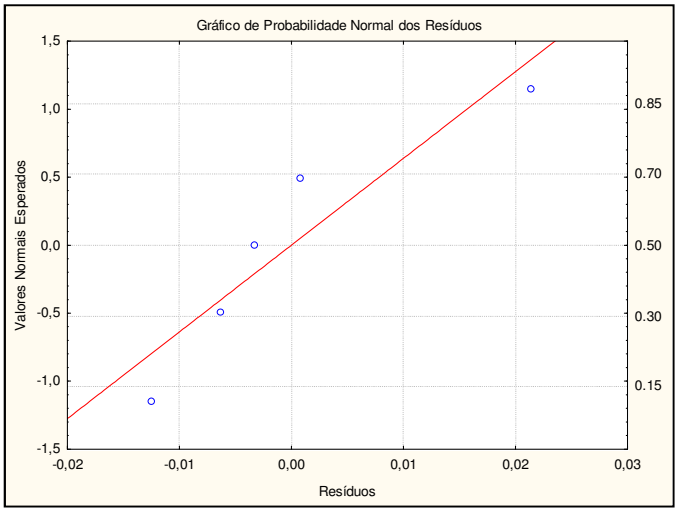

Figura 96. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (acetona)

O gráfico mostra quase todos os resíduos oscilando em torno da distribuição normal. Com um número menor de dados, esta análise se torna mais difícil, sendo interessante avaliar a normalidade da distribuição dos resíduos.

Foi então construído um gráfico de valores esperados e de resíduos observados. O gráfico não apresenta tendência nítida na distribuição dos resíduos, o que é desejável, apontando para distribuição normal dos resíduos.

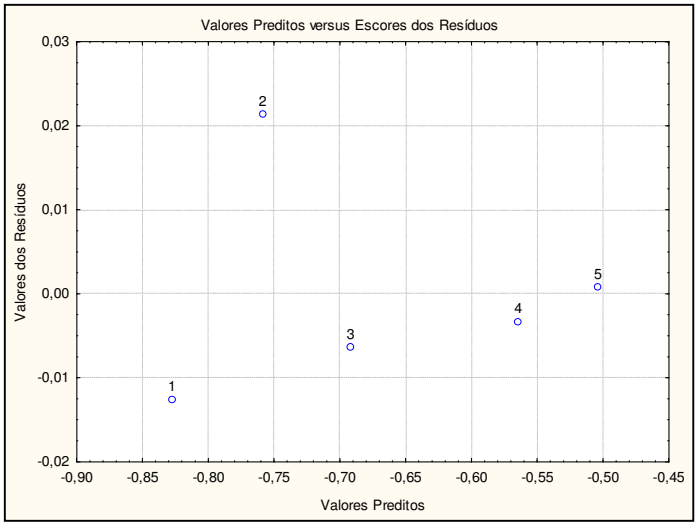

Figura 97. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (acetona)

Finalizando a análise do modelo, os resíduos foram avaliados pelos testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors e Shapiro-Wilk, sendo que em todos os testes a distribuição pode ser considerada normal (p > 0,05).

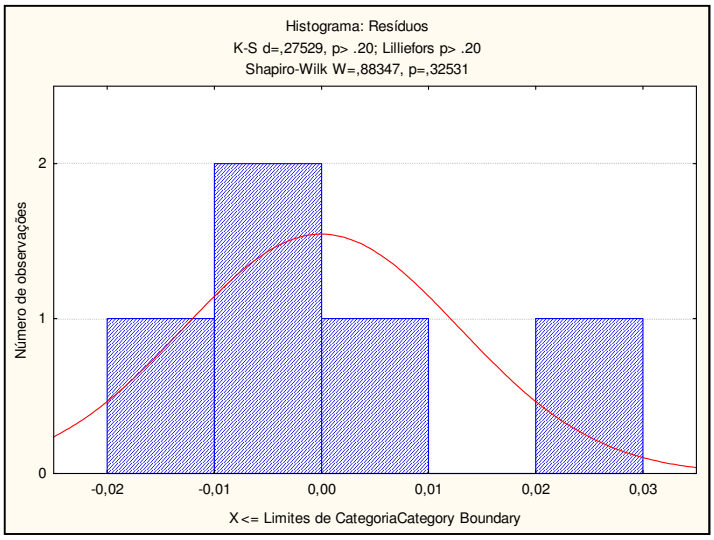

Figura 98. Teste de normalidade para os resíduos (acetona)

Após toda a avaliação, entende-se que os dados utilizados para a geração do modelo aparentam ter distribuição normal e que o modelo representa bem o experimento, sendo capaz de explicar as respostas encontradas.

A.4.3. Curva de solubilidade de Ibuprofeno em Acetona-Acetato de Etila 50% v/v

Utilizando os dados da Tabela 95, foi realizado o ajuste por mínimos quadrados para a Equação 12, que assumiu a seguinte abaixo, onde *T* é a temperatura em K:

$$\log x_1 = 3{,}46 + \left(\frac{-1220{,}04}{T}\right)$$ **Equação 40**

Sendo que o modelo:

- Foi capaz de explicar 0,9969 (em um máximo possível de 1,0) da variância dos dados;
- Apresentou R = 0,9984, sendo satisfatório para o modelo, conforme discutido em 5.1.

A seguir é possível avaliar a significância estatística dos parâmetros do modelo através do teste *t* (3 graus de liberdade), com valor de p < 0,05. Também pode ser avaliado o

erro padrão, que se mostrou pelo menos uma ordem de grandeza menor que os coeficientes do modelo, sendo considerado satisfatório.

Tabela 100. Significância estatística do modelo para curva de solubilidade (mistura)

Parâmetro	*Valor*	*Erro Padrão*	*t (3)*	*p*
β_0	3,46	0,13338	25,9628	0,000125
β_1	-1220,04	39,30965	-31,0366	0,000073

Foi então realizada análise de variância para o modelo (ANOVA), que também demonstrou que a regressão do modelo é estatisticamente significativa, sendo capaz de explicar a variância no experimento. Nota-se ainda que a influência do erro foi baixa, sendo de ordem de grandeza menor que o efeito da regressão.

Tabela 101. ANOVA da curva de solubilidade (acetona)

Efeito	*Soma Quadrática*	*Graus de Liberdade*	*Média Quadrática*	*F*	*p*
Regressão	2,360053	2,000000	1,180026	13564,94	0,000001
Resíduos	0,000261	3,000000	0,000087		
Total	2,360314	5,000000			

O gráfico de valores esperados e valores observados foi construído para avaliar a representação dos dados. É possível observar que há uma boa representação dos dados pelo modelo.

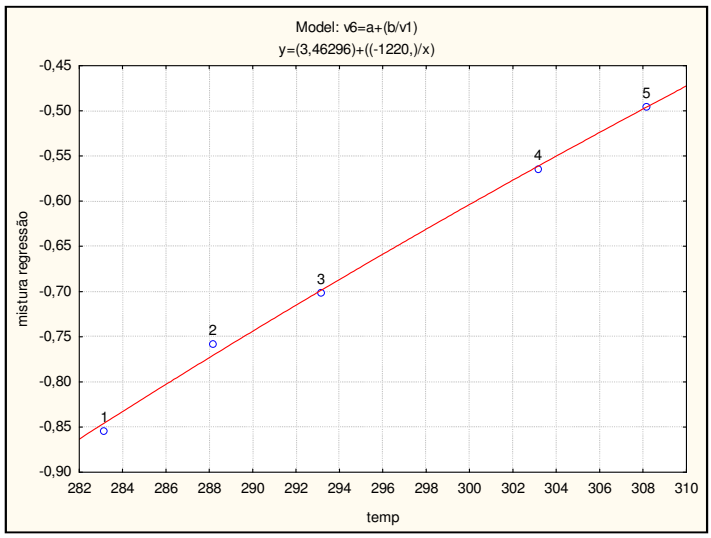

Figura 99. Valores previstos x valores observados (acetona)

A seguir foi realizada a análise dos resíduos. Foi construído um gráfico de resíduos observados e valores esperados de resíduos para uma distribuição normal.

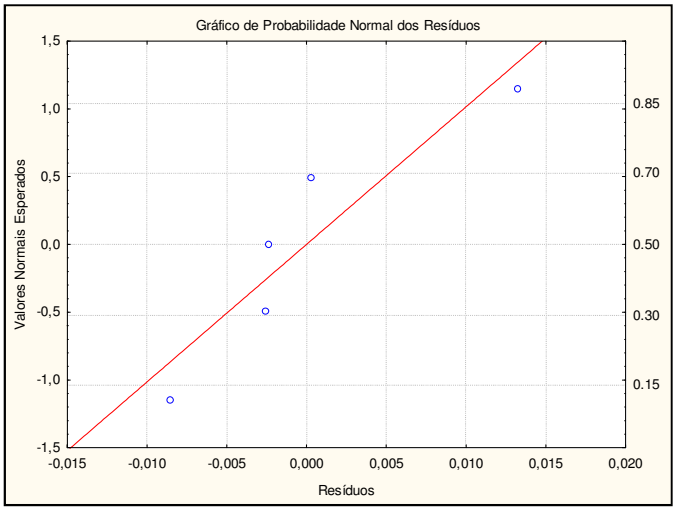

Figura 100. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (acetona)

O gráfico mostra quase todos os resíduos oscilando em torno da distribuição normal. Com um número menor de dados, esta análise se torna mais difícil, sendo interessante avaliar a normalidade da distribuição dos resíduos.

Foi então construído um gráfico de valores esperados e de resíduos observados. O gráfico não apresenta tendência nítida na distribuição dos resíduos, o que é desejável, apontando para distribuição normal dos resíduos.

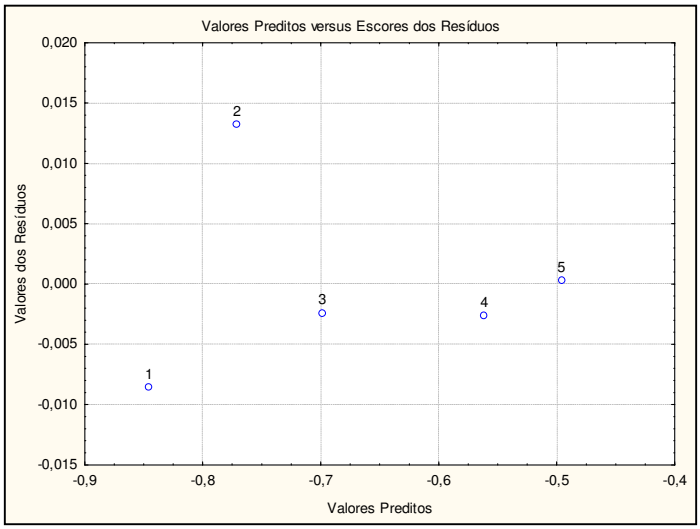

Figura 101. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (acetona)

Finalizando a análise do modelo, os resíduos foram avaliados pelos testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors e Shapiro-Wilk, sendo que em todos os testes a distribuição pode ser considerada normal (p > 0,05).

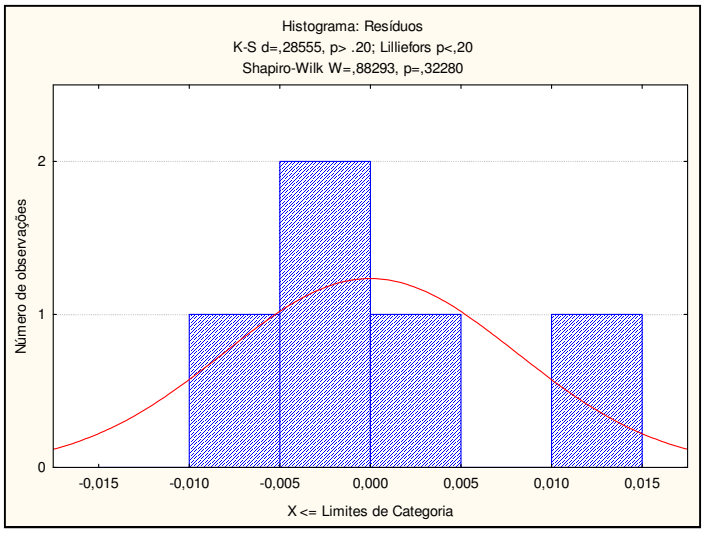

Figura 102. Teste de normalidade para os resíduos (acetona)

Após toda a avaliação, entende-se que os dados utilizados para a geração do modelo aparentam ter distribuição normal e que o modelo representa bem o experimento, sendo capaz de explicar as respostas encontradas.

APÊNDICE B AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA PARA LIMITES DE ZONA METAESTÁVEL (ZME)

Todas as avaliações estatísticas ao longo deste apêndice foram realizadas com o auxílio do software Statistica, versão 7,0. Eventualmente haverá pequenas diferenças nos cálculos devido a arredondamentos para o transporte de dados para esta dissertação.

Os cálculos foram realizados utilizando ˚C como unidade de temperatura, mas quando relevante, foi realizada a conversão para K (K = ˚C + 273,15).

B.1. Acetato de Etila – Modelos Exponenciais por Taxa de Resfriamento

Durante a realização dos experimentos para determinação de limite de zona metaestável, foram obtidas as seguintes leituras de temperatura (por taxa de resfriamento):

Tabela 102. Concentração x Temperatura (˚C) no momento da cristalização (alcançado o limite da zona metaestável), por taxa de resfriamento, em acetato de etila

Concentração (g/1000g de solvente)	*0,6 ˚C/min*	*0,4 ˚C/min*	*0,2 ˚C/min*
949,9	14,059	16,676	20,773
895,6	9,790	15,831	20,435
847,2	10,300	12,367	17,708
803,8	4,731	11,229	15,813
729,0	1,876	4,935	13,296

B.1.1.Acetato de Etila – Taxa de Resfriamento: 0,6 ˚C /min

Utilizando os dados Tabela 102, após a regressão, foram determinados valores para β_0 e β_1 para o modelo literal expresso na Equação 18, que tomou a forma:

$$Concentração = 714{,}7503.\, e^{0{,}0201\,.T}$$ **Equação 41**

Sendo que o modelo:

- Foi capaz de explicar 0,9249 (em um máximo possível de 1,0) da variância dos dados;
- Apresentou R = 0,9617, sendo satisfatório para o modelo, conforme discutido em 5.1.

A seguir é possível avaliar a significância estatística dos parâmetros do modelo através do teste *t* (3 graus de liberdade), com valor de p < 0,05. Também pode ser avaliado o erro padrão, que se mostrou pelo menos uma ordem de grandeza menor que os coeficientes do modelo, sendo considerado satisfatório.

Tabela 103. Significância estatística do modelo para curva de Limite (ZME em Acetato de Etila a 0,6 ˚C/min)

Parâmetro	*Valor*	*Erro Padrão*	*t (3)*	*p*
β_0	714,7503	23,57728	30,31521	0,000079
β_1	0,0201	0,00335	5,99105	0,009312

Foi então realizada análise de variância para o modelo (ANOVA), que também demonstrou que a regressão do modelo é estatisticamente significativa, sendo capaz de explicar a variância no experimento. Nota-se ainda que a influência do erro foi baixa, sendo de ordem de grandeza menor que o efeito da regressão.

Tabela 104. ANOVA da curva de Limite (ZME em Acetato de Etila a 0,6 ˚C/min)

Efeito	*Soma Quadrática*	*Graus de Liberdade*	*Média Quadrática*	*F*	*p*
Regressão	3597514	2,000000	1798757	2500,214	0,000015
Resíduos	2158	3,000000	719		
Total	3599673	5,000000			

O gráfico de valores esperados e valores observados foi construído para avaliar a representação dos dados. É possível observar que há uma representação razoável dos dados pelo modelo.

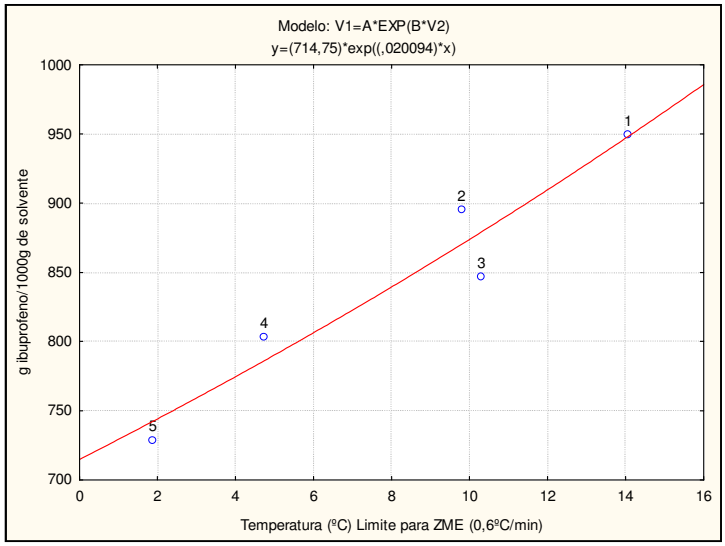

Figura 103. Valores previstos x valores observados (ZME em Acetato de Etila a 0,6 ˚C/min)

A seguir foi realizada a análise dos resíduos. Foi construído um gráfico de resíduos observados e valores esperados de resíduos para uma distribuição normal.

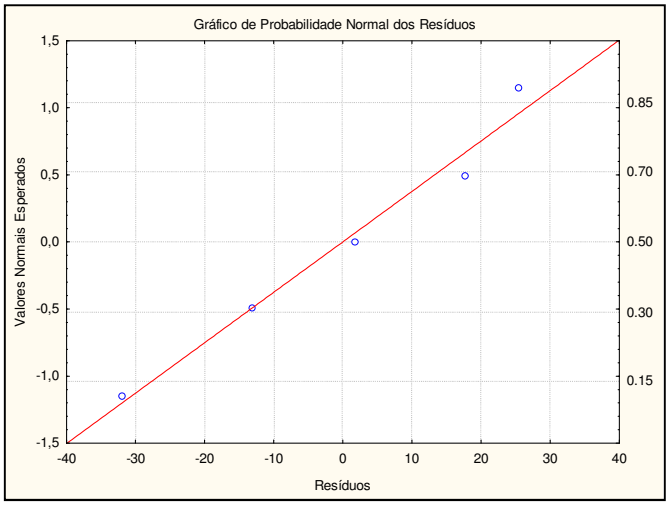

Figura 104. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (ZME em Acetato de Etila a 0,6 ˚C/min)

O gráfico mostra quase todos os resíduos oscilando em torno da distribuição normal. Com um número menor de dados, esta análise se torna mais difícil, sendo interessante avaliar a normalidade da distribuição dos resíduos.

Foi então construído um gráfico de valores esperados e de resíduos observados. O gráfico não apresenta tendência nítida na distribuição dos resíduos, o que é desejável, apontando para distribuição normal dos resíduos.

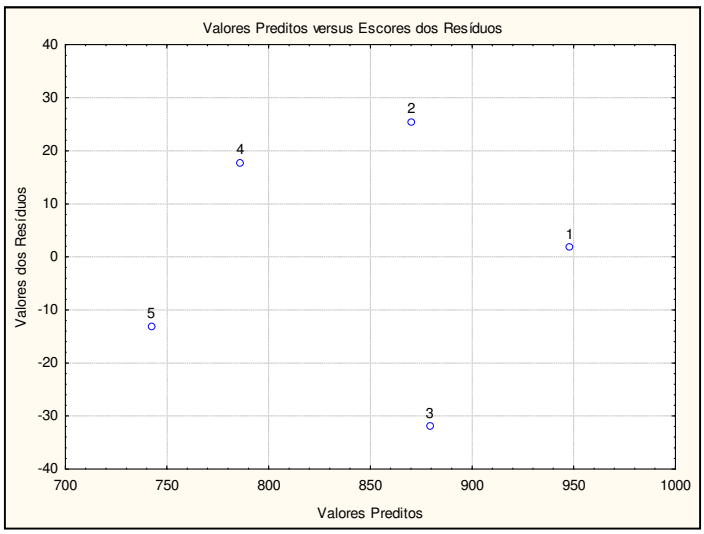

Figura 105. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (ZME em Acetato de Etila a 0,6 ˚C/min)

Finalizando a análise do modelo, os resíduos foram avaliados pelos testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors e Shapiro-Wilk, sendo que em todos os testes a distribuição pode ser considerada normal (p > 0,05).

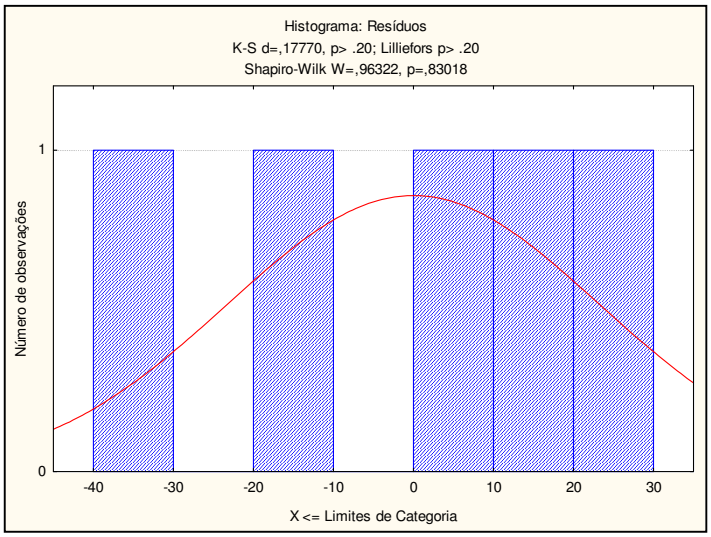

Figura 106. Teste de normalidade para os resíduos (ZME em Acetato de Etila a 0,6 ˚C/min)

Após toda a avaliação, entende-se que os dados utilizados para a geração do modelo aparentam ter distribuição normal e que o modelo representa bem o experimento, sendo capaz de explicar as respostas encontradas.

B.1.2.Acetato de Etila – Taxa de Resfriamento: 0,4 ˚C /min

Utilizando os dados Tabela 102, após a regressão, foram determinados valores para β_0 e β_1 para o modelo literal expresso na Equação 18, que tomou a forma:

$$Concentração = 644{,}7182 \,.\, e^{0{,}0218\,.T}$$ **Equação 42**

Sendo que o modelo:

- Foi capaz de explicar 0,9565 (em um máximo possível de 1,0) da variância dos dados;
- Apresentou R = 0,9780, sendo satisfatório para o modelo, conforme discutido em 5.1.

A seguir é possível avaliar a significância estatística dos parâmetros do modelo através do teste *t* (3 graus de liberdade), com valor de p < 0,05. Também pode ser avaliado o

erro padrão, que se mostrou pelo menos uma ordem de grandeza menor que os coeficientes do modelo, sendo considerado satisfatório.

Tabela 105. Significância estatística do modelo para curva de Limite (ZME em Acetato de Etila a 0,4 ˚C/min)

Parâmetro	*Valor*	*Erro Padrão*	*t (3)*	*p*
β_0	644,7182	24,08986	26,76306	0,000114
β_1	0,0218	0,00277	7,88152	0,004256

Foi então realizada análise de variância para o modelo (ANOVA), que também demonstrou que a regressão do modelo é estatisticamente significativa, sendo capaz de explicar a variância no experimento. Nota-se ainda que a influência do erro foi baixa, sendo de ordem de grandeza menor que o efeito da regressão.

Tabela 106. ANOVA da curva de Limite (ZME em Acetato de Etila a 0,4 ˚C/min)

Efeito	*Soma Quadrática*	*Graus de Liberdade*	*Média Quadrática*	*F*	*p*
Regressão	3598424	2,000000	1799212	4324,254	0,000006
Resíduos	1248	3,000000	416		
Total	3599673	5,000000			

O gráfico de valores esperados e valores observados foi construído para avaliar a representação dos dados. É possível observar que há uma representação razoável dos dados pelo modelo.

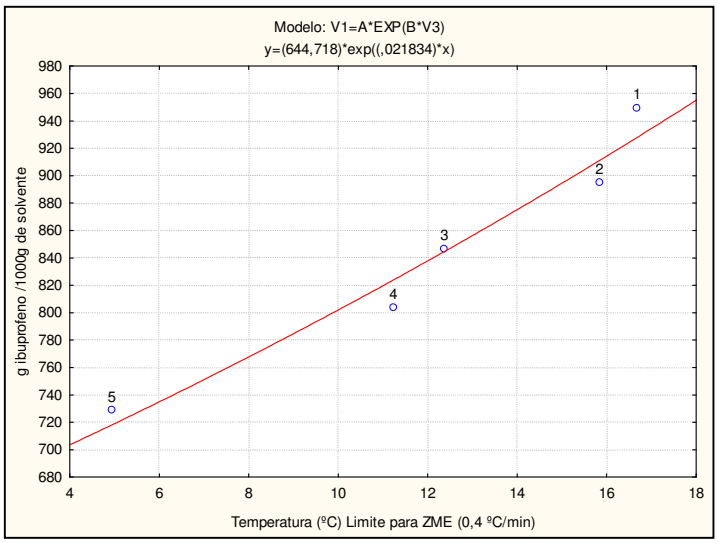

Figura 107. Valores previstos x valores observados (ZME em Acetato de Etila a 0,4 ˚C/min)

A seguir foi realizada a análise dos resíduos. Foi construído um gráfico de resíduos observados e valores esperados de resíduos para uma distribuição normal.

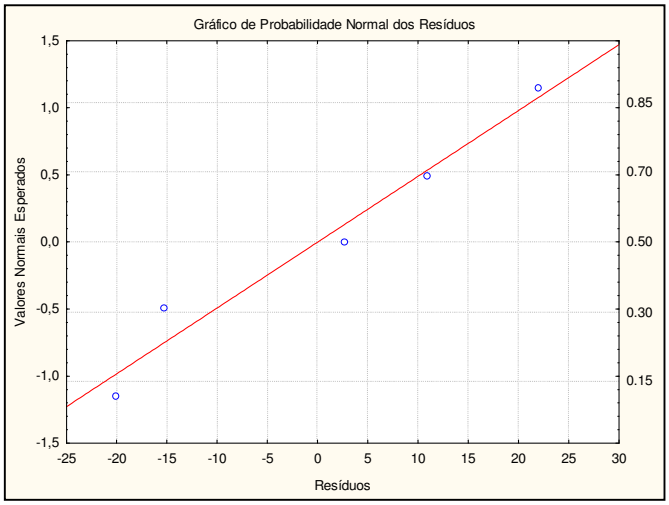

Figura 108. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (ZME em Acetato de Etila a 0,4 ˚C/min)

O gráfico mostra quase todos os resíduos oscilando em torno da distribuição normal. Com um número menor de dados, esta análise se torna mais difícil, sendo interessante avaliar a normalidade da distribuição dos resíduos.

Foi então construído um gráfico de valores esperados e de resíduos observados. O gráfico não apresenta tendência nítida na distribuição dos resíduos, o que é desejável, apontando para distribuição normal dos resíduos.

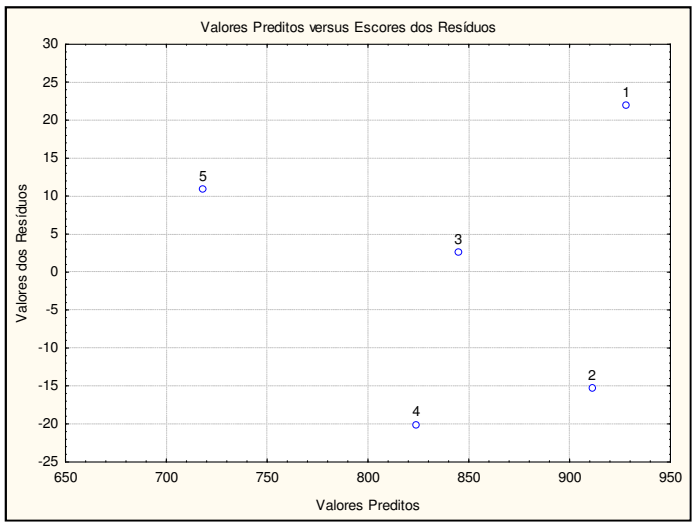

Figura 109. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (ZME em Acetato de Etila a 0,4 ˚C/min)

Finalizando a análise do modelo, os resíduos foram avaliados pelos testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors e Shapiro-Wilk, sendo que em todos os testes a distribuição pode ser considerada normal (p > 0,05).

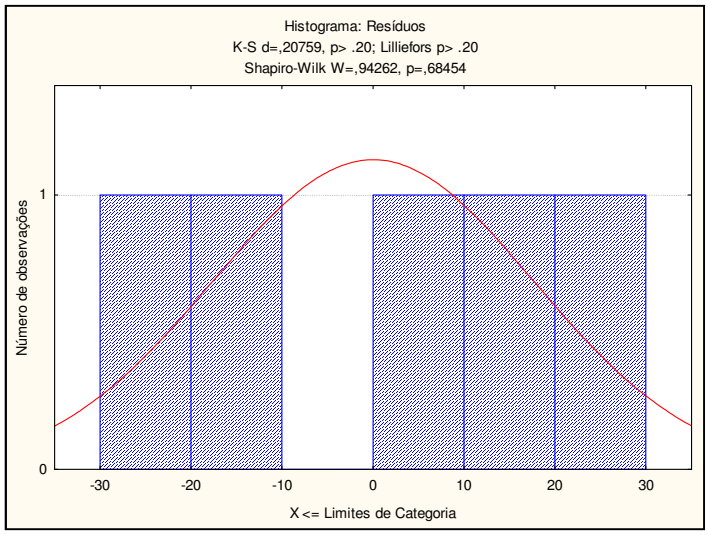

Figura 110. Teste de normalidade para os resíduos (ZME em Acetato de Etila a 0,4 ˚C/min)

Após toda a avaliação, entende-se que os dados utilizados para a geração do modelo aparentam ter distribuição normal e que o modelo representa bem o experimento, sendo capaz de explicar as respostas encontradas.

B.1.3.Acetato de Etila – Taxa de Resfriamento: 0,2 ˚C /min

Utilizando os dados Tabela 102, após a regressão, foram determinados valores para β_0 e β_1 para o modelo literal expresso na Equação 18, que tomou a forma:

$$Concentração = 483{,}0461 \,.\, e^{0{,}0315\,.T}$$ **Equação 43**

Sendo que o modelo:

- Foi capaz de explicar 0,9614 (em um máximo possível de 1,0) da variância dos dados;
- Apresentou R = 0,9805, sendo satisfatório para o modelo, conforme discutido em 5.1.

A seguir é possível avaliar a significância estatística dos parâmetros do modelo através do teste *t* (3 graus de liberdade), com valor de p < 0,05. Também pode ser avaliado o

erro padrão, que se mostrou pelo menos uma ordem de grandeza menor que os coeficientes do modelo, sendo considerado satisfatório.

Tabela 107. Significância estatística do modelo para curva de Limite (ZME em Acetato de Etila a 0,2 ˚C/min)

Parâmetro	*Valor*	*Erro Padrão*	*t (3)*	*p*
β_0	483,0461	32,87904	14,69161	0,000684
β_1	0,0315	0,00372	8,48013	0,003443

Foi então realizada análise de variância para o modelo (ANOVA), que também demonstrou que a regressão do modelo é estatisticamente significativa, sendo capaz de explicar a variância no experimento. Nota-se ainda que a influência do erro foi baixa, sendo de ordem de grandeza menor que o efeito da regressão.

Tabela 108. ANOVA da curva de Limite (ZME em Acetato de Etila a 0,2 ˚C/min)

Efeito	*Soma Quadrática*	*Graus de Liberdade*	*Média Quadrática*	*F*	*p*
Regressão	3598565	2,000000	1799282	4872,071	0,000005
Resíduos	1108	3,000000	369		
Total	3599673	5,000000			

O gráfico de valores esperados e valores observados foi construído para avaliar a representação dos dados. É possível observar que há uma representação razoável dos dados pelo modelo.

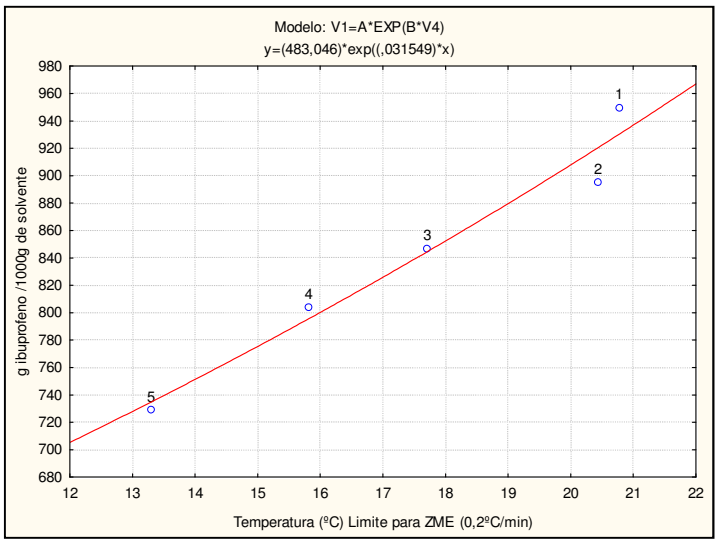

Figura 111. Valores previstos x valores observados (ZME em Acetato de Etila a 0,2 ˚C/min)

A seguir foi realizada a análise dos resíduos. Foi construído um gráfico de resíduos observados e valores esperados de resíduos para uma distribuição normal.

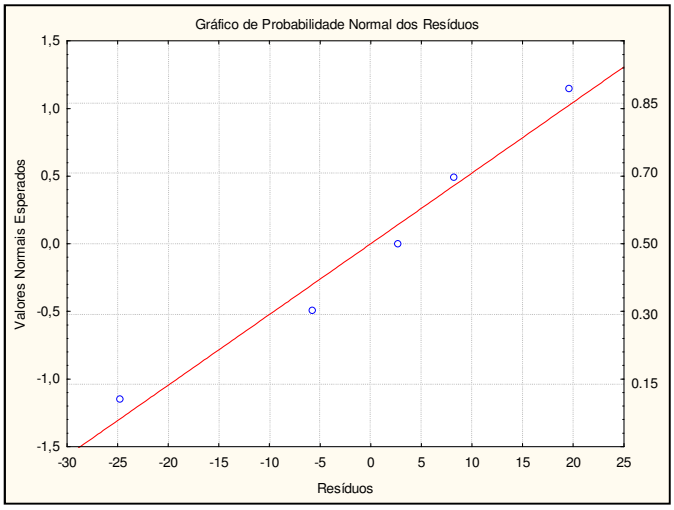

Figura 112. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (ZME em Acetato de Etila a 0,2 ˚C/min)

O gráfico mostra quase todos os resíduos oscilando em torno da distribuição normal. Com um número menor de dados, esta análise se torna mais difícil, sendo interessante avaliar a normalidade da distribuição dos resíduos.

Foi então construído um gráfico de valores esperados e de resíduos observados. O gráfico não apresenta tendência nítida na distribuição dos resíduos, o que é desejável, apontando para distribuição normal dos resíduos.

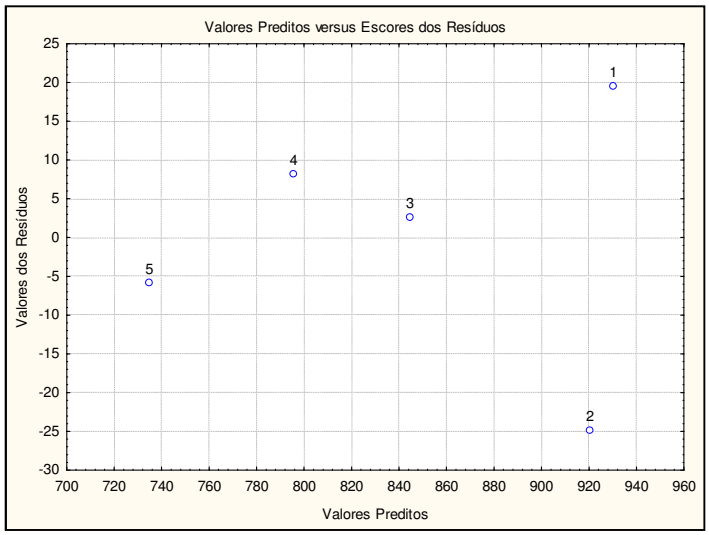

Figura 113. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (ZME em Acetato de Etila a 0,2 ˚C/min)

Finalizando a análise do modelo, os resíduos foram avaliados pelos testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors e Shapiro-Wilk, sendo que em todos os testes a distribuição pode ser considerada normal (p > 0,05).

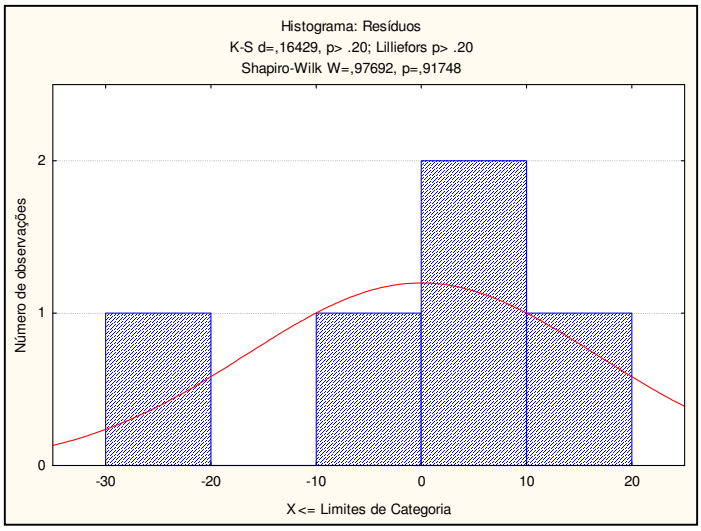

Figura 114. Teste de normalidade para os resíduos (ZME em Acetato de Etila a 0,2 ˚C/min)

Após toda a avaliação, entende-se que os dados utilizados para a geração do modelo aparentam ter distribuição normal e que o modelo representa bem o experimento, sendo capaz de explicar as respostas encontradas.

B.2. Acetona – Modelos Exponenciais por Taxa de Resfriamento

Durante a realização dos experimentos para determinação de limite de zona metaestável, foram obtidas as seguintes leituras de temperatura (por taxa de resfriamento):

Tabela 109. Concentração x Temperatura (˚C) no momento da cristalização (alcançado o limite da zona metaestável), por taxa de resfriamento, em acetona

Concentração (g/1000g de solvente)	*0,6 ˚C/min*	*0,4 ˚C/min*	*0,2 ˚C/min*
1499,7	9,955	13,897	17,652
1394,7	8,497	11,819	17,186
1303,5	4,726	8,441	14,164
1152,6	0,455	3,428	10,012
1089,6	0,210	1,412	7,632

B.2.1.Acetona – Taxa de Resfriamento: 0,6 ˚C /min

Utilizando os dados Tabela 109, após a regressão, foram determinados valores para β_0 e β_1 para o modelo literal expresso na Equação 18, que tomou a forma:

$$Concentração = 1115{,}121 \,.\, e^{0{,}029\,.T}$$ **Equação 44**

Sendo que o modelo:

- Foi capaz de explicar 0,9710 (em um máximo possível de 1,0) da variância dos dados;
- Apresentou R = 0,9854, sendo satisfatório para o modelo, conforme discutido em 5.1.

A seguir é possível avaliar a significância estatística dos parâmetros do modelo através do teste *t* (3 graus de liberdade), com valor de p < 0,05. Também pode ser avaliado o erro padrão, que se mostrou pelo menos uma ordem de grandeza menor que os coeficientes do modelo, sendo considerado satisfatório.

Tabela 110. Significância estatística do modelo para curva de Limite (ZME em Acetona a 0,6 ˚C/min)

Parâmetro	*Valor*	*Erro Padrão*	*t (3)*	*p*
β_0	1115,121	22,41324	49,75279	0,000018
β_1	0,029	0,00291	9,92311	0,002177

Foi então realizada análise de variância para o modelo (ANOVA), que também demonstrou que a regressão do modelo é estatisticamente significativa, sendo capaz de explicar a variância no experimento. Nota-se ainda que a influência do erro foi baixa, sendo de ordem de grandeza menor que o efeito da regressão.

Tabela 111. ANOVA da curva de Limite (ZME em Acetona a 0,6 ˚C/min)

Efeito	*Soma Quadrática*	*Graus de Liberdade*	*Média Quadrática*	*F*	*p*
Regressão	8406078	2,000000	4203039	3815,506	0,000008
Resíduos	3305	3,000000	1102		
Total	8409383	5,000000			

O gráfico de valores esperados e valores observados foi construído para avaliar a representação dos dados. É possível observar que há uma representação razoável dos dados pelo modelo.

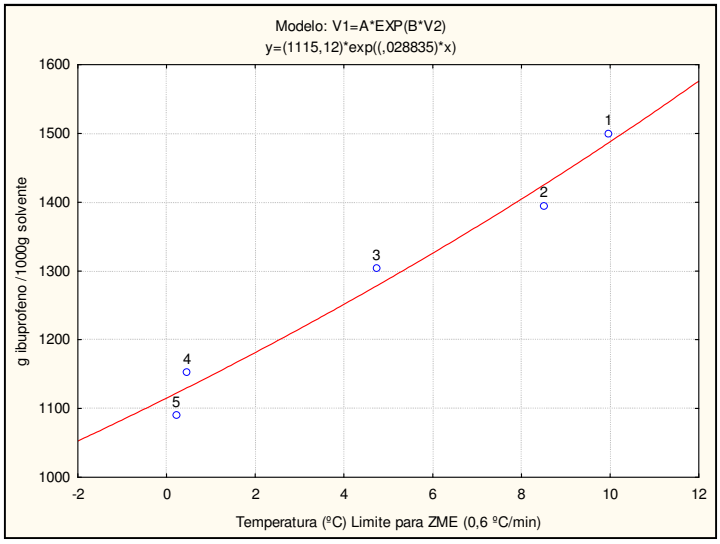

Figura 115. Valores previstos x valores observados (ZME em Acetona a 0,6 ˚C/min)

A seguir foi realizada a análise dos resíduos. Foi construído um gráfico de resíduos observados e valores esperados de resíduos para uma distribuição normal.

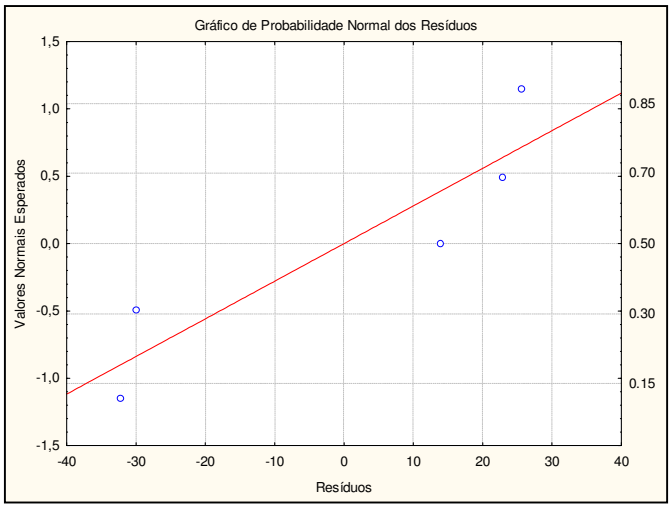

Figura 116. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (ZME em Acetona a 0,6 ˚C/min)

O gráfico mostra os resíduos oscilando em torno da distribuição normal. Com um número menor de dados, esta análise se torna mais difícil, sendo interessante avaliar a normalidade da distribuição dos resíduos.

Foi então construído um gráfico de valores esperados e de resíduos observados. O gráfico não apresenta tendência nítida na distribuição dos resíduos, o que é desejável, apontando para distribuição normal dos resíduos.

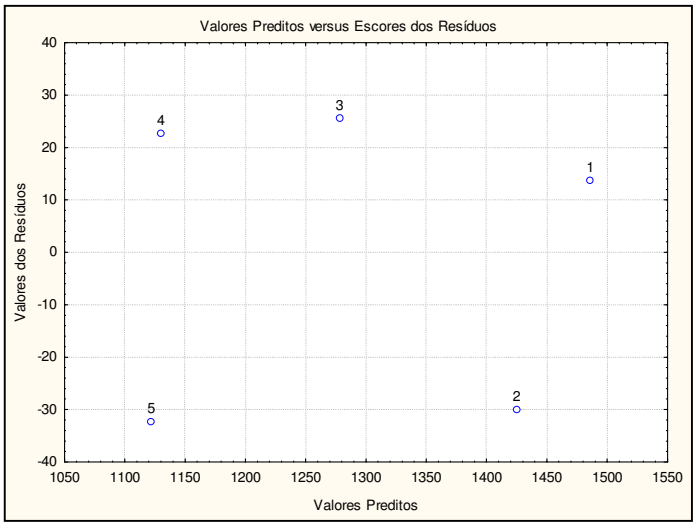

Figura 117. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (ZME em Acetona a 0,6 ˚C/min)

Finalizando a análise do modelo, os resíduos foram avaliados pelos testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors e Shapiro-Wilk. Apesar do teste de Lilliefors não confirmar normalidade dos resíduos, para os demais testes distribuição pode ser considerada normal (p > 0,05). Entretanto, nota-se que houve perturbação na criação do modelo.

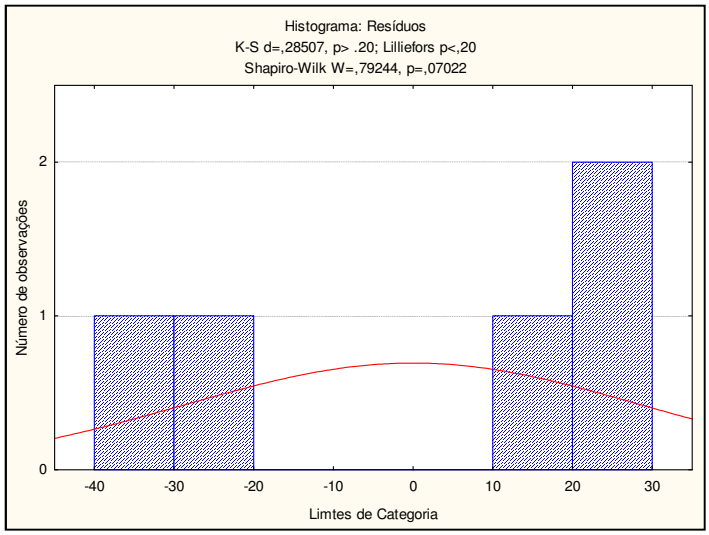

Figura 118. Teste de normalidade para os resíduos (ZME em Acetona a 0,6 ˚C/min)

Após toda a avaliação, entende-se que os dados utilizados para a geração do modelo aparentam ter distribuição normal e que o modelo representa bem o experimento, sendo capaz de explicar as respostas encontradas.

B.2.2.Acetona – Taxa de Resfriamento: 0,4 ˚C /min

Utilizando os dados Tabela 109, após a regressão, foram determinados valores para β_0 e β_1 para o modelo literal expresso na Equação 18, que tomou a forma:

$$Concentração = 1054{,}376 \,.\, e^{0{,}025\,.T}$$ **Equação 45**

Sendo que o modelo:

- Foi capaz de explicar 0,9954 (em um máximo possível de 1,0) da variância dos dados;
- Apresentou R = 0,9977, sendo satisfatório para o modelo, conforme discutido em 5.1.

A seguir é possível avaliar a significância estatística dos parâmetros do modelo através do teste *t* (3 graus de liberdade), com valor de p < 0,05. Também pode ser avaliado o erro padrão, que se mostrou pelo menos uma ordem de grandeza menor que os coeficientes do modelo, sendo considerado satisfatório.

Tabela 112. Significância estatística do modelo para curva de Limite (ZME em Acetona a 0,4 ˚C/min)

Parâmetro	*Valor*	*Erro Padrão*	*t (3)*	*p*
β_0	1054,376	10,43580	101,0345	0,000002
β_1	0,025	0,00099	25,0859	0,000139

Foi então realizada análise de variância para o modelo (ANOVA), que também demonstrou que a regressão do modelo é estatisticamente significativa, sendo capaz de explicar a variância no experimento. Nota-se ainda que a influência do erro foi baixa, sendo de ordem de grandeza menor que o efeito da regressão.

Tabela 113. ANOVA da curva de Limite (ZME em Acetona a 0,4 ˚C/min)

Efeito	*Soma Quadrática*	*Graus de Liberdade*	*Média Quadrática*	*F*	*p*
Regressão	8408859	2,000000	4204430	24090,12	0,000000
Resíduos	524	3,000000	175		
Total	8409383	5,000000			

O gráfico de valores esperados e valores observados foi construído para avaliar a representação dos dados. É possível observar que há uma representação razoável dos dados pelo modelo.

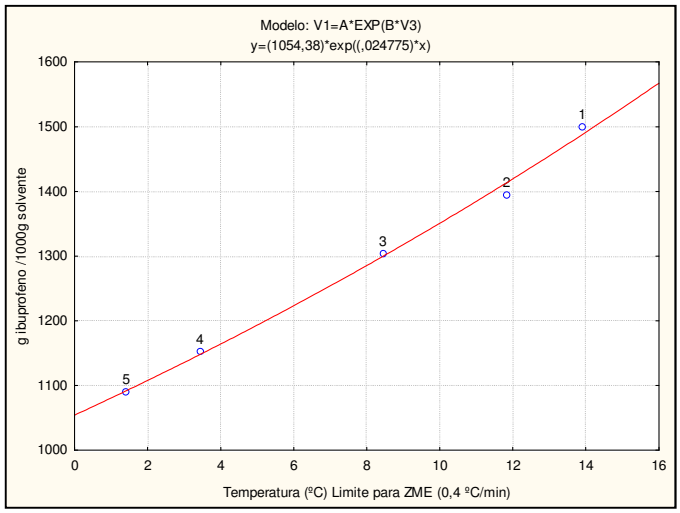

Figura 119. Valores previstos x valores observados (ZME em Acetona a 0,4 ˚C/min)

A seguir foi realizada a análise dos resíduos. Foi construído um gráfico de resíduos observados e valores esperados de resíduos para uma distribuição normal.

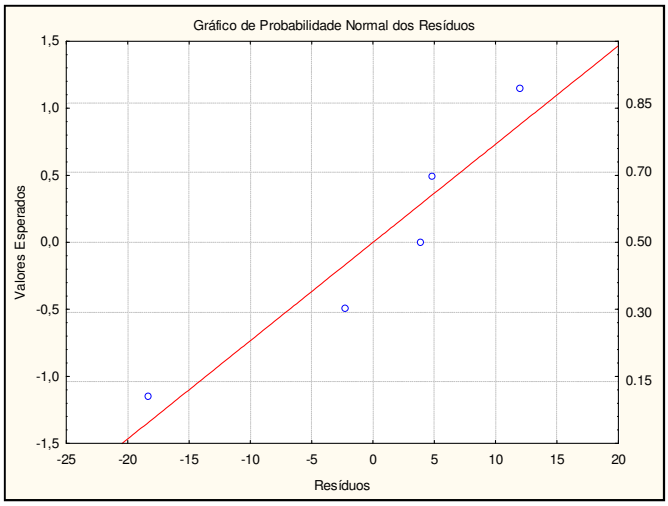

Figura 120. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (ZME em Acetona a 0,4 ˚C/min)

O gráfico mostra quase todos os resíduos oscilando em torno da distribuição normal. Com um número menor de dados, esta análise se torna mais difícil, sendo interessante avaliar a normalidade da distribuição dos resíduos.

Foi então construído um gráfico de valores esperados e de resíduos observados. O gráfico não apresenta tendência nítida na distribuição dos resíduos, o que é desejável, apontando para distribuição normal dos resíduos.

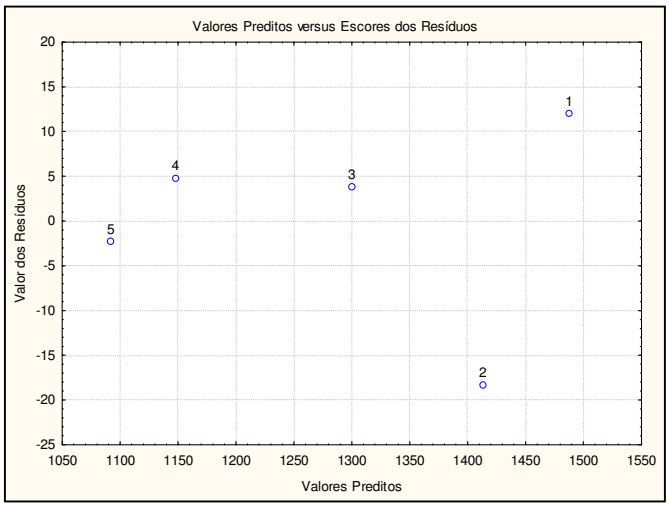

Figura 121. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (ZME em Acetona a 0,4 ˚C/min)

Finalizando a análise do modelo, os resíduos foram avaliados pelos testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors e Shapiro-Wilk, sendo que em todos os testes a distribuição pode ser considerada normal (p > 0,05).

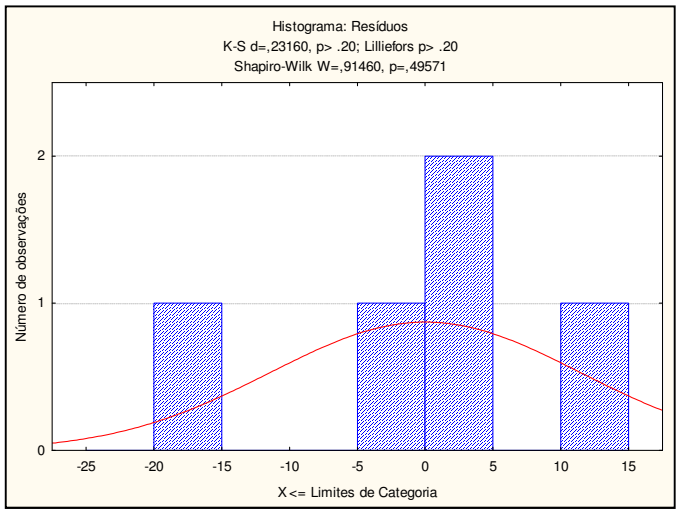

Figura 122. Teste de normalidade para os resíduos (ZME em Acetona a 0,4 ˚C/min)

Após toda a avaliação, entende-se que os dados utilizados para a geração do modelo aparentam ter distribuição normal e que o modelo representa bem o experimento, sendo capaz de explicar as respostas encontradas.

B.2.3.Acetona – Taxa de Resfriamento: 0,2 ˚C /min

Utilizando os dados Tabela 109, após a regressão, foram determinados valores para β_0 e β_1 para o modelo literal expresso na Equação 18, que tomou a forma:

$$Concentração = 858{,}8789 \,.\, e^{0{,}0299\,.T}$$ **Equação 46**

Sendo que o modelo:

- Foi capaz de explicar 0,9665 (em um máximo possível de 1,0) da variância dos dados;
- Apresentou R = 0,9931, sendo satisfatório para o modelo, conforme discutido em 5.1.

A seguir é possível avaliar a significância estatística dos parâmetros do modelo através do teste *t* (3 graus de liberdade), com valor de p < 0,05. Também pode ser avaliado o erro padrão, que se mostrou pelo menos uma ordem de grandeza menor que os coeficientes do modelo, sendo considerado satisfatório.

Tabela 114. Significância estatística do modelo para curva de Limite (ZME em Acetona a 0,2 ˚C/min)

Parâmetro	*Valor*	*Erro Padrão*	*t (3)*	*p*
β_0	858,8789	41,57822	20,65694	0,000248
β_1	0,0299	0,00329	9,07492	0,002827

Foi então realizada análise de variância para o modelo (ANOVA), que também demonstrou que a regressão do modelo é estatisticamente significativa, sendo capaz de explicar a variância no experimento. Nota-se ainda que a influência do erro foi baixa, sendo de ordem de grandeza menor que o efeito da regressão.

Tabela 115. ANOVA da curva de Limite (ZME em Acetona a 0,2 ˚C/min)

Efeito	*Soma Quadrática*	*Graus de Liberdade*	*Média Quadrática*	*F*	*p*
Regressão	8405564	2,000000	4202782	3301,372	0,000010
Resíduos	3819	3,000000	1273		
Total	8409383	5,000000			

O gráfico de valores esperados e valores observados foi construído para avaliar a representação dos dados. É possível observar que há uma representação razoável dos dados pelo modelo.

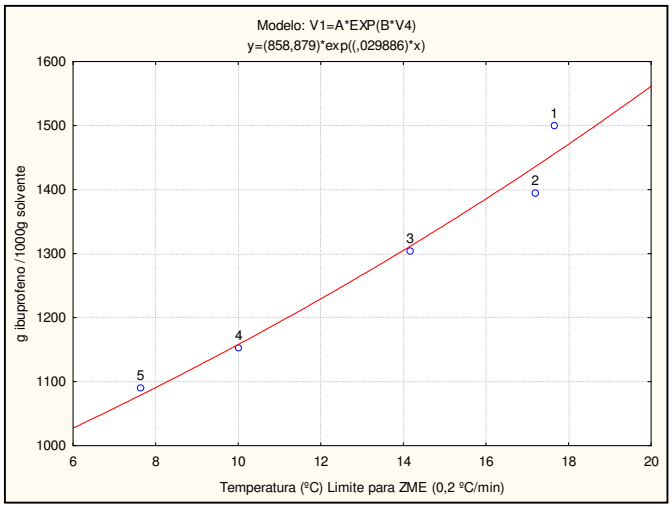

Figura 123. Valores previstos x valores observados (ZME em Acetona a 0,2 ˚C/min)

A seguir foi realizada a análise dos resíduos. Foi construído um gráfico de resíduos observados e valores esperados de resíduos para uma distribuição normal.

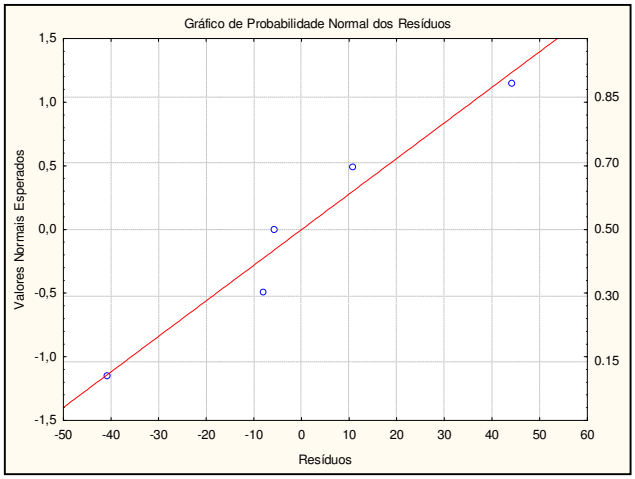

Figura 124. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (ZME em Acetona a 0,2 ˚C/min)

O gráfico mostra quase todos os resíduos oscilando em torno da distribuição normal. Com um número menor de dados, esta análise se torna mais difícil, sendo interessante avaliar a normalidade da distribuição dos resíduos.

Foi então construído um gráfico de valores esperados e de resíduos observados. O gráfico não apresenta tendência nítida na distribuição dos resíduos, o que é desejável, apontando para distribuição normal dos resíduos.

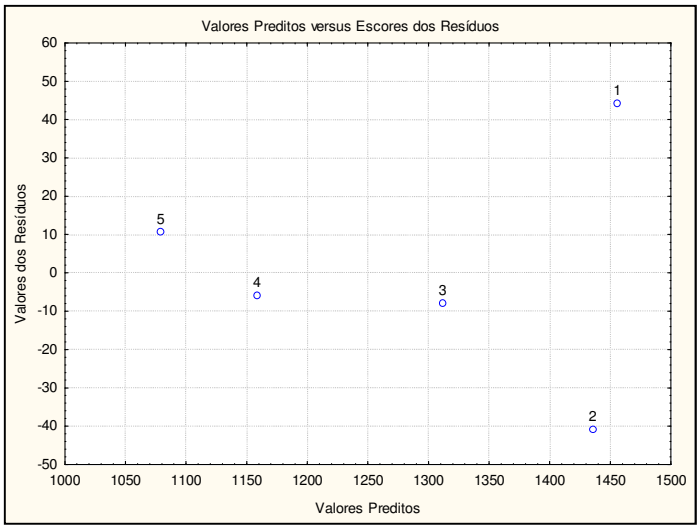

Figura 125. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (ZME em Acetona a 0,2 ˚C/min)

Finalizando a análise do modelo, os resíduos foram avaliados pelos testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors e Shapiro-Wilk, sendo que em todos os testes a distribuição pode ser considerada normal (p > 0,05).

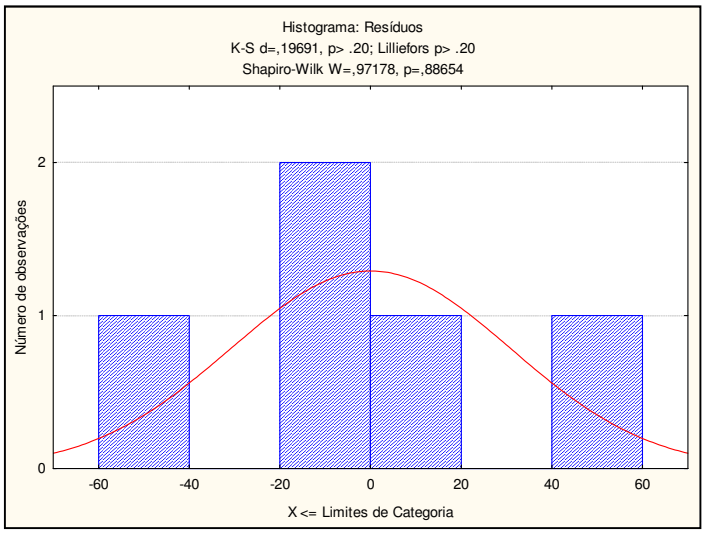

Figura 126. Teste de normalidade para os resíduos (ZME em Acetona a 0,2 ˚C/min)

Após toda a avaliação, entende-se que os dados utilizados para a geração do modelo aparentam ter distribuição normal e que o modelo representa bem o experimento, sendo capaz de explicar as respostas encontradas.

B.3. Acetona-Acetato de Etila 50% v/v – Modelos Exponenciais por Taxa de Resfriamento

Durante a realização dos experimentos para determinação de limite de zona metaestável, foram obtidas as seguintes leituras de temperatura (por taxa de resfriamento):

Tabela 116. Concentração x Temperatura (˚C) no momento da cristalização (alcançado o limite da zona metaestável), por taxa de resfriamento, em mistura

Concentração (g/1000g de solvente)	*0,6 ˚C/min*	*0,4 ˚C/min*	*0,2 ˚C/min*
1251,6	16,389	19,851	22,509
1076,2	13,342	16,061	17,869
943,9	8,676	12,864	14,247
840,6	4,285	8,212	11,651
797,0	2,297	6,717	9,171

B.3.1. Acetona-Acetato de Etila 50% v/v – Taxa de Resfriamento: 0,6 ˚C /min

Utilizando os dados Tabela 116, após a regressão, foram determinados valores para β_0 e β_1 para o modelo literal expresso na Equação 18, que tomou a forma:

$$Concentração = 728{,}2457\ ,\ e^{0{,}0316\ ,T}$$ **Equação 47**

Sendo que o modelo:

- Foi capaz de explicar 0,9822 (em um máximo possível de 1,0) da variância dos dados;
- Apresentou R = 0,9911, sendo satisfatório para o modelo, conforme discutido em 5.1.

A seguir é possível avaliar a significância estatística dos parâmetros do modelo através do teste *t* (3 graus de liberdade), com valor de p < 0,05. Também pode ser avaliado o erro padrão, que se mostrou pelo menos uma ordem de grandeza menor que os coeficientes do modelo, sendo considerado satisfatório.

Tabela 117. Significância estatística do modelo para curva de Limite (ZME em mistura a 0,6 ˚C/min)

Parâmetro	*Valor*	*Erro Padrão*	*t (3)*	*p*
β_0	728,2457	21,53725	33,81331	0,000057
β_1	0,0316	0,00248	12,76475	0,001037

Foi então realizada análise de variância para o modelo (ANOVA), que também demonstrou que a regressão do modelo é estatisticamente significativa, sendo capaz de explicar a variância no experimento. Nota-se ainda que a influência do erro foi baixa, sendo de ordem de grandeza menor que o efeito da regressão.

Tabela 118. ANOVA da curva de Limite (ZME em mistura a 0,6 ˚C/min)

Efeito	*Soma Quadrática*	*Graus de Liberdade*	*Média Quadrática*	*F*	*p*
Regressão	4954949	2,000000	2477474	3043,110	0,000011
Resíduos	2442	3,000000	814		
Total	4957391	5,000000			

O gráfico de valores esperados e valores observados foi construído para avaliar a representação dos dados. É possível observar que há uma representação razoável dos dados pelo modelo.

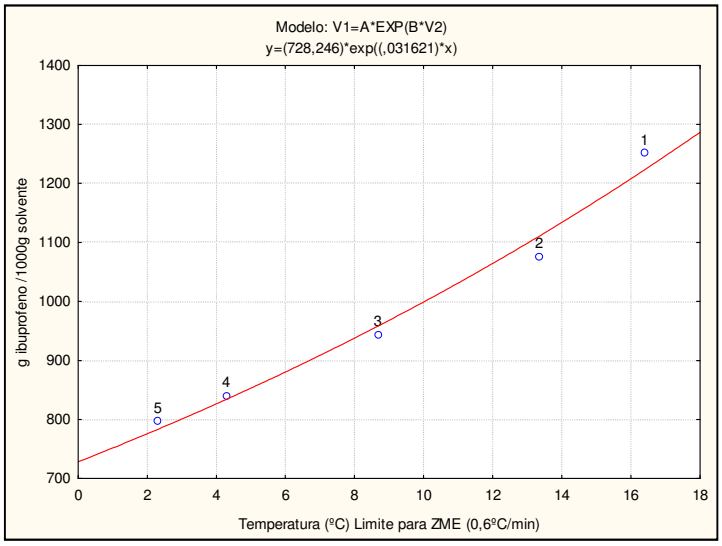

Figura 127. Valores previstos x valores observados (ZME em mistura a 0,6 ˚C/min)

A seguir foi realizada a análise dos resíduos. Foi construído um gráfico de resíduos observados e valores esperados de resíduos para uma distribuição normal.

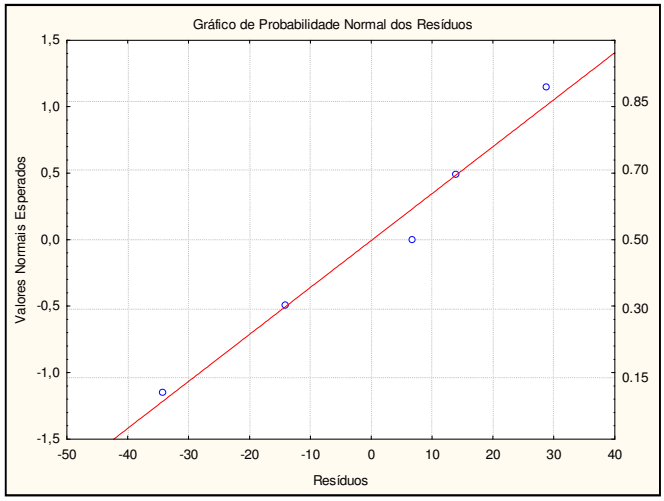

Figura 128. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (ZME em mistura a 0,6 ˚C/min)

O gráfico mostra os resíduos oscilando em torno da distribuição normal. Com um número menor de dados, esta análise se torna mais difícil, sendo interessante avaliar a normalidade da distribuição dos resíduos.

Foi então construído um gráfico de valores esperados e de resíduos observados. O gráfico não apresenta tendência nítida na distribuição dos resíduos, o que é desejável, apontando para distribuição normal dos resíduos.

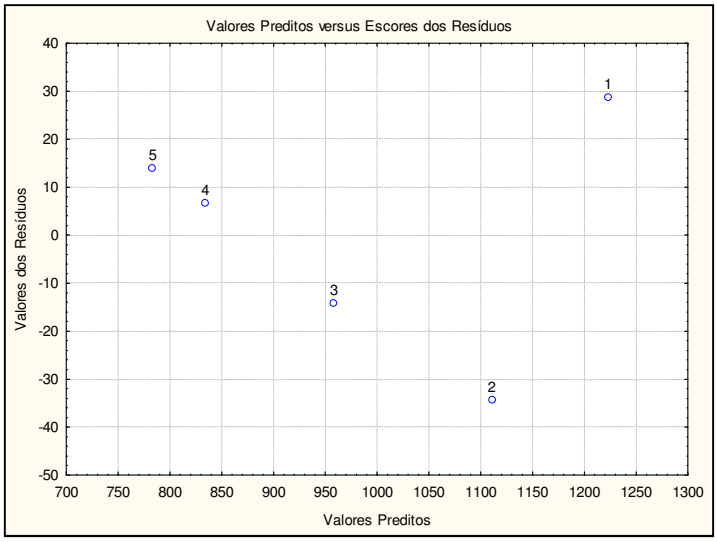

Figura 129. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (ZME em mistura a 0,6 ˚C/min)

Finalizando a análise do modelo, os resíduos foram avaliados pelos testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors e Shapiro-Wilk, sendo que em todos os testes a distribuição pode ser considerada normal (p > 0,05).

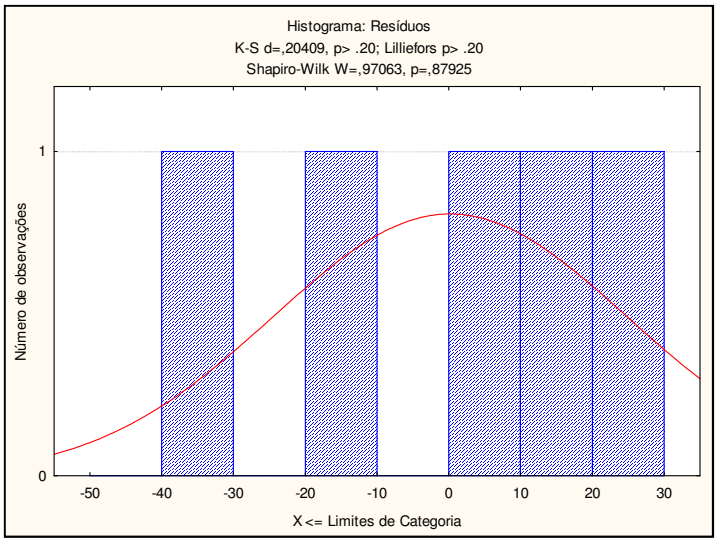

Figura 130. Teste de normalidade para os resíduos (ZME em mistura a 0,6 ˚C/min)

Após toda a avaliação, entende-se que os dados utilizados para a geração do modelo aparentam ter distribuição normal e que o modelo representa bem o experimento, sendo capaz de explicar as respostas encontradas.

B.3.2.Acetona-Acetato de Etila 50% v/v – Taxa de Resfriamento: 0,4 ˚C /min

Utilizando os dados Tabela 116, após a regressão, foram determinados valores para β_0 e β_1 para o modelo literal expresso na Equação 18, que tomou a forma:

$$Concentração = 624{,}0994 \,.\, e^{0{,}0344\,.T}$$ **Equação 48**

Sendo que o modelo:

- Foi capaz de explicar 0,9901 (em um máximo possível de 1,0) da variância dos dados;
- Apresentou R = 0,9950, sendo satisfatório para o modelo, conforme discutido em 5.1.

A seguir é possível avaliar a significância estatística dos parâmetros do modelo através do teste *t* (3 graus de liberdade), com valor de p < 0,05. Também pode ser avaliado o

erro padrão, que se mostrou pelo menos uma ordem de grandeza menor que os coeficientes do modelo, sendo considerado satisfatório.

Tabela 119. Significância estatística do modelo para curva de Limite (ZME em mistura a 0,4 ˚C/min)

Parâmetro	*Valor*	*Erro Padrão*	*t (3)*	*p*
β_0	624,0994	18,89408	33,03148	0,000061
β_1	0,0344	0,00200	17,23163	0,000426

Foi então realizada análise de variância para o modelo (ANOVA), que também demonstrou que a regressão do modelo é estatisticamente significativa, sendo capaz de explicar a variância no experimento. Nota-se ainda que a influência do erro foi baixa, sendo de ordem de grandeza menor que o efeito da regressão.

Tabela 120. ANOVA da curva de Limite (ZME em mistura a 0,4 ˚C/min)

Efeito	*Soma Quadrática*	*Graus de Liberdade*	*Média Quadrática*	*F*	*p*
Regressão	4956028	2,000000	2478014	5455,198	0,000005
Resíduos	1363	3,000000	454		
Total	4957391	5,000000			

O gráfico de valores esperados e valores observados foi construído para avaliar a representação dos dados. É possível observar que há uma representação razoável dos dados pelo modelo.

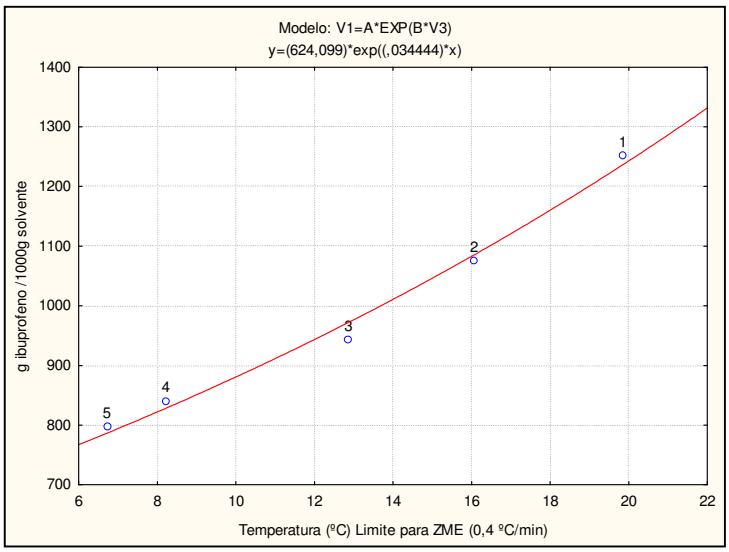

Figura 131. Valores previstos x valores observados (ZME em mistura a 0,4 ˚C/min)

A seguir foi realizada a análise dos resíduos. Foi construído um gráfico de resíduos observados e valores esperados de resíduos para uma distribuição normal.

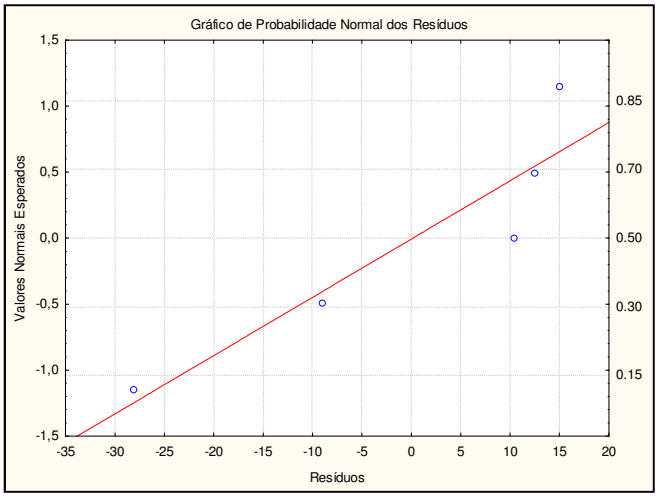

Figura 132. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (ZME em mistura a 0,4 ˚C/min)

O gráfico mostra os resíduos oscilando em torno da distribuição normal. Com um número menor de dados, esta análise se torna mais difícil, sendo interessante avaliar a normalidade da distribuição dos resíduos.

Foi então construído um gráfico de valores esperados e de resíduos observados. O gráfico não apresenta tendência nítida na distribuição dos resíduos, o que é desejável, apontando para distribuição normal dos resíduos.

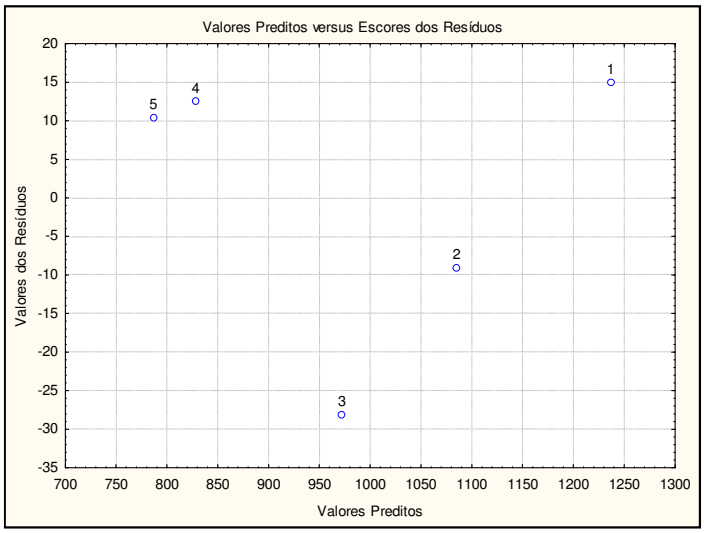

Figura 133. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (ZME em mistura a 0,4 ˚C/min)

Finalizando a análise do modelo, os resíduos foram avaliados pelos testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors e Shapiro-Wilk. Apesar do teste de Lilliefors não confirmar normalidade dos resíduos, para os demais testes distribuição pode ser considerada normal (p > 0,05). Entretanto, nota-se que houve perturbação na criação do modelo.

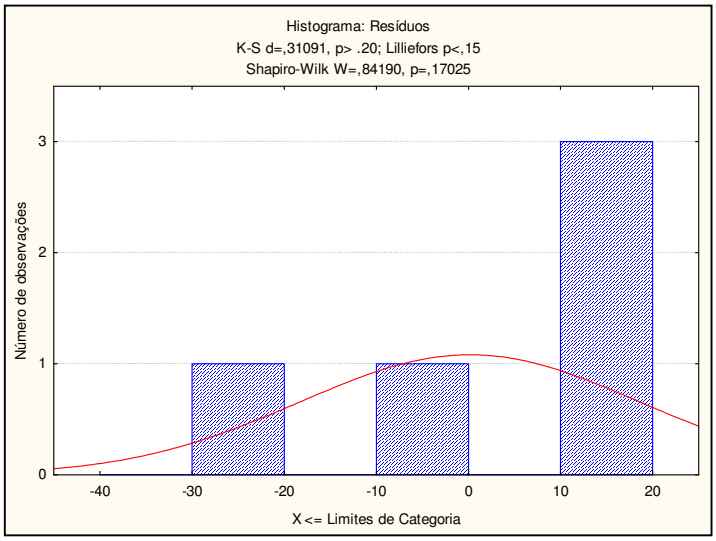

Figura 134. Teste de normalidade para os resíduos (ZME em mistura a 0,4 ˚C/min)

Após toda a avaliação, entende-se que os dados utilizados para a geração do modelo aparentam ter distribuição normal e que o modelo representa bem o experimento, sendo capaz de explicar as respostas encontradas.

B.3.3.Acetona-Acetato de Etila 50% v/v – Taxa de Resfriamento: 0,2 ˚C /min

Utilizando os dados Tabela 116, após a regressão, foram determinados valores para β_0 e β_1 para o modelo literal expresso na, que tomou a forma:

$$Concentração = 571{,}6305 \,.\, e^{0{,}0349\,.T}$$ **Equação 49**

Sendo que o modelo:

- Foi capaz de explicar 0,9901 (em um máximo possível de 1,0) da variância dos dados;
- Apresentou R = 0,9950, sendo satisfatório para o modelo, conforme discutido em 5.1.

A seguir é possível avaliar a significância estatística dos parâmetros do modelo através do teste *t* (3 graus de liberdade), com valor de p < 0,05. Também pode ser avaliado o erro padrão, que se mostrou pelo menos uma ordem de grandeza menor que os coeficientes do modelo, sendo considerado satisfatório.

Tabela 121. Significância estatística do modelo para curva de Limite (ZME em mistura a 0,2 ˚C/min)

Parâmetro	*Valor*	*Erro Padrão*	*t (3)*	*p*
β_0	571,6305	12,30995	46,43647	0,000022
β_1	0,0349	0,00124	28,16769	0,000098

Foi então realizada análise de variância para o modelo (ANOVA), que também demonstrou que a regressão do modelo é estatisticamente significativa, sendo capaz de explicar a variância no experimento. Nota-se ainda que a influência do erro foi baixa, sendo de ordem de grandeza menor que o efeito da regressão.

Tabela 122. ANOVA da curva de Limite (ZME em mistura a 0,2 ˚C/min)

Efeito	*Soma Quadrática*	*Graus de Liberdade*	*Média Quadrática*	*F*	*p*
Regressão	4956865	2,000000	2478432	14126,77	0,000001
Resíduos	526	3,000000	175		
Total	4957391	5,000000			

O gráfico de valores esperados e valores observados foi construído para avaliar a representação dos dados. É possível observar que há uma representação razoável dos dados pelo modelo.

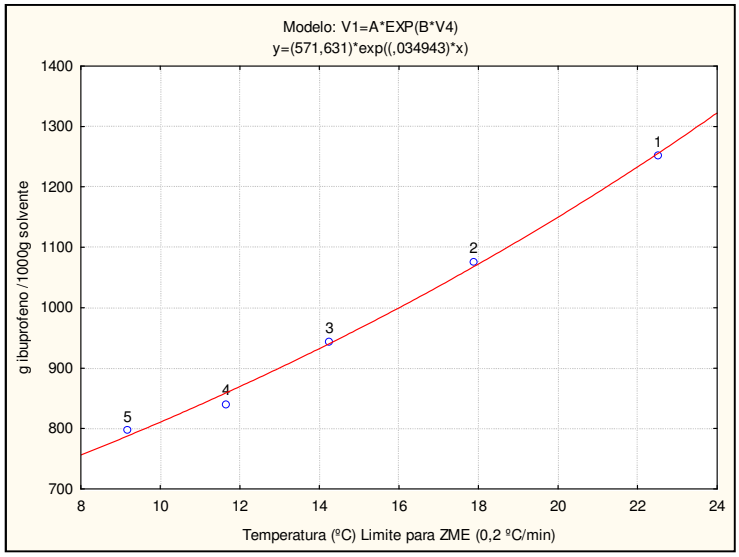

Figura 135. Valores previstos x valores observados (ZME em mistura a 0,2 ˚C/min)

A seguir foi realizada a análise dos resíduos. Foi construído um gráfico de resíduos observados e valores esperados de resíduos para uma distribuição normal.

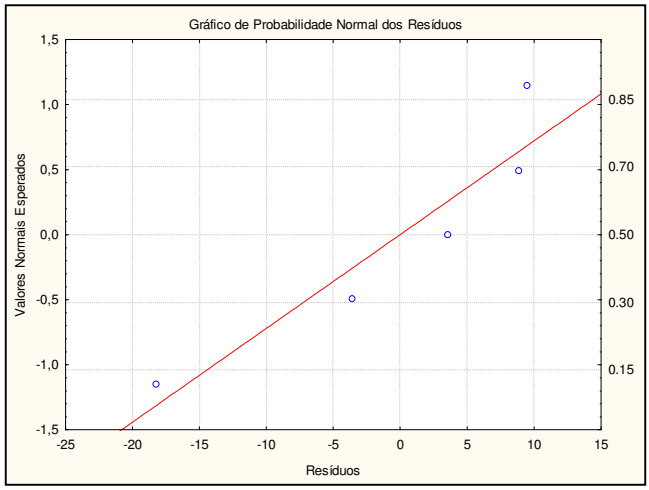

Figura 136. Resíduos observados x valores de resíduos esperados para uma distribuição normal (ZME em mistura a 0,2 ˚C/min)

O gráfico mostra os resíduos oscilando em torno da distribuição normal. Com um número menor de dados, esta análise se torna mais difícil, sendo interessante avaliar a normalidade da distribuição dos resíduos.

Foi então construído um gráfico de valores esperados e de resíduos observados. O gráfico não apresenta tendência nítida na distribuição dos resíduos, o que é desejável, apontando para distribuição normal dos resíduos.

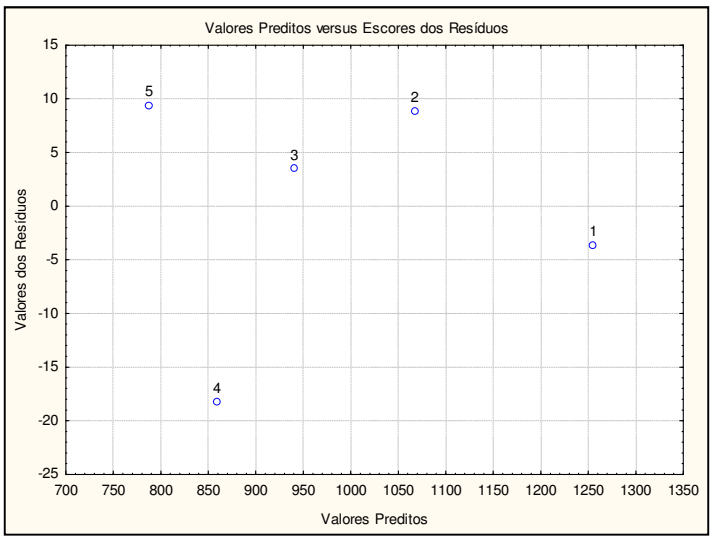

Figura 137. Avaliação de aleatoriedade dos resíduos (ZME em mistura a 0,2 ˚C/min)

Finalizando a análise do modelo, os resíduos foram avaliados pelos testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors e Shapiro-Wilk, sendo que em todos os testes a distribuição pode ser considerada normal (p > 0,05).

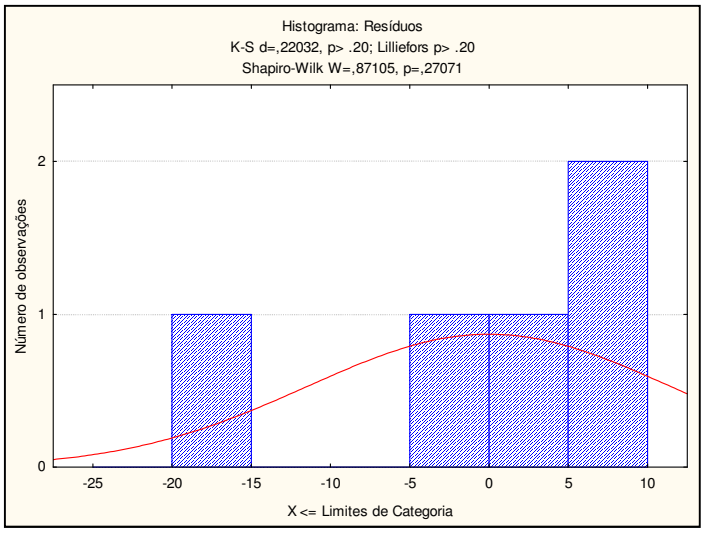

Figura 138. Teste de normalidade para os resíduos (ZME em mistura a 0,2 ˚C/min)

Após toda a avaliação, entende-se que os dados utilizados para a geração do modelo aparentam ter distribuição normal e que o modelo representa bem o experimento, sendo capaz de explicar as respostas encontradas.