



CRISTALIZAÇÃO DA CAFEÍNA POR REDUÇÃO DA TEMPERATURA DE SOLUÇÃO SATURADA

ANA PAULA S. CAPUCI^{1*}, ANA CAROLINA B. SILVA², RICARDO A. MALAGONI², JOSÉ ROBERTO D. FINZER¹, ELOÍZIO J. RIBEIRO²

¹Universidade de Uberaba, Programa de Mestrado em Engenharia Química, Faculdade de Engenharia Química

²Universidade Federal de São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, Faculdade de Engenharia Química

³Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, Faculdade de Engenharia Química

*e-mail: anap.silva@uniube.br

RESUMO – A cafeína é umas das substâncias mais utilizadas nas indústrias farmacêutica e alimentícia devido a sua capacidade de excitar e restaurar as funções cerebrais e bulbares. A cristalização é uma operação unitária que envolve a separação de uma fase sólida a partir de um sistema em fase líquida. Essa operação é realizada em, aproximadamente, 70% dos sólidos produzidos pelas indústrias de processos químicos e farmacêuticos. O objetivo deste trabalho foi estudar as variáveis que norteiam a cristalização por redução da temperatura de solução saturada de cafeína. Para tal foi realizado um Planejamento Composto Central (PCC) com 18 experimentos, sendo avaliados a supersaturação, a agitação e o tempo de cristalização em termos do rendimento da massa da cafeína. O rendimento médio obtido foi de 285,6%. Verificou-se que a agitação exerceu a maior influência sobre o rendimento da cristalização, seguida pela supersaturação e com menor importância o tempo de cristalização. As repostas indicaram crescimento cristalino das sementes adicionadas em todos os experimentos do PCC.

INTRODUÇÃO

A cristalização é uma operação importante em química industrial, usada extensivamente em processos de purificação e separação. A cinética de nucleação e crescimento de cristais são importantes para sistemas de cristalização em batelada (JIABIN, JINGANG, 2010).

A maioria dos processos de fabricação farmacêutica inclui uma série de etapas de cristalização para alcançar pureza e para produzir a forma cristalina final desejada. As condições operacionais da etapa de cristalização determinam as características físicas dos produtos, como pureza cristalina, tamanho e distribuição de cristais. Essas características influenciam a eficiência das

operações seguintes, tais como filtração, secagem e formulação, e a eficácia do produto, como biodisponibilidade e validade. A fase de estado sólido e a pureza do produto afetam a dissolução e toxicidade da droga, que são importantes do ponto de vista do consumidor e da regulamentação. Portanto, uniformidade e consistência de lote para lote é requerido. Melhor controle da operação de cristalização oferece possibilidades para um cristal de melhor qualidade, tempos de processo mais curtos e redução ou eliminação de lotes comprometidos (FUJIWARA et al., 2005).

Uma das principais preocupações da indústria farmacêutica é maximizar a eficiência da produção, melhorando a consistência e a qualidade dos produtos. Como muitas drogas são produzidas e comercializadas no estado

sólido cristalino para estabilidade e conveniência de manuseio, os desenvolvimentos na regulação da cristalização geraram muitos interesses nos últimos anos. O objetivo é garantir a consistência e qualidade do produto por controle do desempenho de etapas e parâmetros críticos conhecidos no processo de fabricação. Isto é extremamente importante na cristalização de hidratos, que são comumente obtidos durante a cristalização de moléculas de produtos farmacêuticos, com aproximadamente um terço dos compostos farmacêuticos que se acredita serem capazes de formar hidratos cristalinos (GILLON et al., 2006).

Dessa forma, o objetivo geral deste trabalho é investigar a cristalização da cafeína comercial por resfriamento da solução saturada e avaliar variáveis significativas na etapa de cristalização da cafeína realizando um planejamento composto central (PCC).

METODOLOGIA

Unidade Experimental

A fim de se estudar a cristalização da cafeína em cristalizador batelada mecanicamente agitado, foi utilizada a unidade experimental mostrada na Figura 1.



Figura 1: Unidade experimental de cristalização.

A unidade experimental consistiu em um cristalizador de vidro borossilicato encamisado com fundo cônico, hermeticamente fechado e conectado a um banho termostatizado da marca Tecnal, modelo TE-184. O mecanismo de agitação do conteúdo do cristalizador foi composto por um agitador mecânico da marca Gehaka, modelo AM-20, dotado de uma haste

com hélice tipo naval de três pás. Hélices com pontas arredondadas são primordiais para ensaios de cristalização, pois minimizam a quebra dos cristais por atrito com o impelidor durante a agitação. Um termopar da marca Full Gauge, modelo TIC-17RGTi, foi introduzido no interior do equipamento através de um orifício na tampa de vidro para monitoramento da temperatura de cristalização no seio da solução.

Planejamento Composto Central

Neste trabalho, foi realizado um PCC utilizando cafeína anidra comercial (Synth). Este planejamento foi efetuado com o intuito de estudar a etapa de cristalização de cafeína por resfriamento e como agente direcionador para o processo de cristalização de cafeína contida na casca do café.

A supersaturação, a velocidade da agitação e o tempo de cristalização foram avaliados em termos de rendimento da cristalização durante a operação de cristalização da cafeína anidra.

Para tal, adotou-se a faixa de concentração apresentada na Figura 2, na qual é caracterizada a região metaestável.

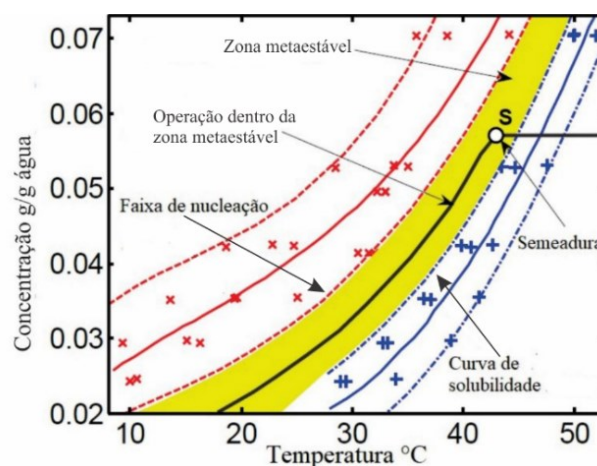


Figura 2: Faixa de concentração selecionada nos experimentos.

A Figura 2 indica que quando a concentração inicial é maior, a zona metaestável tende a ser mais estreita. Isso está de acordo com as observações gerais indicando que o controle reprodutivo da cristalização é mais difícil quando a concentração inicial do soluto é alta. Espera-se que uma curva de operação na zona de operação robusta seja

menos sensível a variações nas condições de operação após o aumento de escala. Um exemplo de uma operação dentro da zona metaestável é mostrado na Figura 2. Propagar o sistema no ponto S e seguir a curva de operação deve resultar em crescimento controlado e cristais de melhor qualidade, mesmo sob variações nas condições do processo (GILLON et al., 2006).

O planejamento composto central (PCC) realizado neste estudo foi formado por um planejamento fatorial em dois níveis com três variáveis, acrescido de quatro réplicas no ponto central e seis experimentos nos pontos axiais (α), totalizando 18 experimentos, conforme Tabela 1. O valor utilizado para o nível extremo deste planejamento foi o de ortogonalidade (α), que, para o planejamento adotado, tem valor 1,414.

Tabela 1: Matriz codificada do planejamento composto central.

Experimento	x_1	x_2	x_3
1	-1,000	-1,000	-1,000
2	-1,000	-1,000	1,000
3	-1,000	1,000	-1,000
4	-1,000	1,000	1,000
5	1,000	-1,000	-1,000
6	1,000	-1,000	1,000
7	1,000	1,000	-1,000
8	1,000	1,000	1,000
9	-1,414	0,000	0,000
10	1,414	0,000	0,000
11	0,000	-1,414	0,000
12	0,000	1,414	0,000
13	0,000	0,000	-1,414
14	0,000	0,000	1,414
15	0,000	0,000	0,000
16	0,000	0,000	0,000
17	0,000	0,000	0,000
18	0,000	0,000	0,000

O planejamento objetivou o estudo da operação de cristalização quanto às variáveis significativas e obtenção das melhores condições operacionais, tendo como resposta o rendimento (y). O rendimento (y) consiste no balanço mássico dos cristais no processo, ou seja, considerou-se a quantidade de soluto que

foi transferida da solução para a forma cristalina, conforme apresentado na Equação 1.

$$y(\%) = \left(\frac{m_f}{m_s} - 1 \right) 100\% \quad (1)$$

Foram três as variáveis codificadas (x_1 , x_2 e x_3), mostradas nas Equações 2 a 4 em termos das variáveis originais (S , t e A), sendo que: S , representa o grau de supersaturação (descrito pela Equação 2); t , o tempo em horas (descrito pela Equação 3) e A , a agitação em rpm (Equação 4).

$$x_1 = \frac{S - 1,13}{0,03} \quad (2)$$

$$x_2 = \frac{t - 1,5}{0,5} \quad (3)$$

$$x_3 = \frac{A - 190}{30} \quad (4)$$

Na Tabela 2, são mostrados os níveis utilizados para as variáveis independentes codificadas e seus respectivos intervalos.

Tabela 2: Níveis codificados do PCC.

x_i	-1,414	-1	0	1	1,414
$S (x_1)$	1,07	1,09	1,13	1,17	1,19
$t (x_2)$	0,80	1,00	1,50	2,00	2,20
$A (x_3)$	148	160	190	220	232

Preparo das Sementes

Para a produção de sementes, foi preparada uma solução saturada de cafeína a temperatura de 50°C, resfriada por 24 h, sem agitação, até a temperatura ambiente. Em seguida, esta solução era novamente aquecida, com o intuito de se dissolver os cristais mais finos, e depois era resfriada lentamente até atingir a temperatura ambiente. Esses cristais foram submetidos a muitos tratamentos de aquecimento/resfriamento. Durante o aquecimento, os cristais mais finos se dissolveram e durante o resfriamento lento, o crescimento dos cristais restantes pôde ser alcançado (TUNG et al., 2009). Nos resfriamentos subsequentes, houve crescimento da dimensão das agulhas, produzindo cristais

tridimensionais, como pode ser observado na Figura 3.

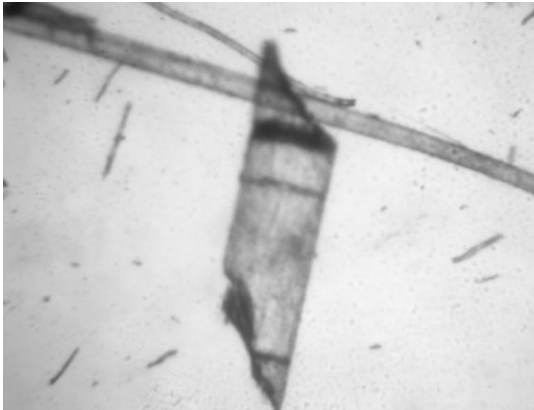


Figura 3 – Sementes de cafeína obtidas por vários tratamentos de aquecimento/resfriamento. Foto obtida em microscópio ótico com aumento de 4x.

Preparo das soluções supersaturadas

A solubilidade da cafeína em água foi determinada no trabalho de Capuci (2019) e os dados obtidos foram utilizados para a obtenção da massa de cafeína necessária no preparo das soluções supersaturadas, através da Equação 5:

$$\ln C^* = -\frac{41204}{8,314} \frac{1}{T^*} + \frac{105,26}{8,314} \quad (5)$$

sendo C^* a concentração de cafeína na saturação (g cafeína/ g água) e T^* a temperatura de saturação (K).

Na Tabela 3, é apresentada a concentração da solução supersaturada de acordo com o grau de supersaturação de cada experimento.

Tabela 3: Condições das soluções supersaturadas de acordo com os graus de supersaturação.

$S = C/C^*$	C (g de cafeína/ g de água)	T^* (°C)
	$C^* = 0,0488$	42,9
1,07	0,0522	44,3
1,09	0,0532	44,7
1,13	0,0551	45,4
1,17	0,0571	46,1
1,19	0,0580	46,5

As massas de soluto e solvente foram quantificadas de acordo com a concentração desejada e introduzidas no cristalizador de vidro encamisado previamente aquecido.

A temperatura de saturação (T^*) apresentada na Tabela 3 indica a temperatura mínima que a solução deveria estar para que toda a cafeína estivesse dissolvida, temperaturas abaixo da saturação indicam soluções supersaturadas. Sendo assim, a solução (água com cafeína) foi mantida sob agitação, a uma temperatura de 60°C até que todo o soluto estivesse completamente dissolvido.

Procedimento Experimental

As soluções de cafeína anidra em água foram preparadas a 17°C acima da temperatura de saturação, com o uso de um banho termostático, condição em que todas as soluções preparadas estavam insaturadas, utilizando um recipiente de vidro de fundo chato de 500 mL e água destilada.

As respectivas massas de cafeína e água foram medidas utilizando uma balança analítica sendo calculadas em cada experimento através da Equação 5, possibilitando a obtenção da saturação/supersaturação requerida, utilizando como base a temperatura de operação, que foi de 42,9°C para todos os experimentos de cristalização.

Estando as substâncias devidamente com a massa quantificada, estas foram transferidas para o recipiente de vidro, que foi imerso no banho termostático, permanecendo nessa condição até a total dissolução do soluto em solução.

A solução devidamente preparada foi transferida para o cristalizador, que foi imediatamente vedado para diminuir as perdas de calor e vapor de água da solução para o ambiente. A seguir, acionou-se o agitador, já na rotação de operação, com o intuito de homogeneizar a temperatura e concentração da solução e iniciou-se a etapa de resfriamento, até que a solução alcançasse a temperatura de operação (42,9°C). A temperatura da solução foi monitorada utilizando um termopar acoplado a um indicador de temperatura, que foi inserido no cristalizador através do orifício de amostragem, devidamente vedado.

Após um tempo médio de 0,5 h, a solução alcançou a temperatura de operação. Em seguida, a agitação foi interrompida e as sementes de cafeína, devidamente preparadas e aquecidas a 42,9°C, utilizando uma estufa, foram adicionadas ao sistema através de uma abertura na tampa de vidro do cristalizador, com o auxílio de um funil de borossilicato.

Introduzidas as sementes no cristalizador, acionou-se o sistema de agitação mecânica e regulou-se na rotação de operação, de forma que todos os cristais permanecessem em suspensão.

Cada experimento teve duração própria, mas o resfriamento ocorreu de forma controlada buscando-se manter o grau de supersaturação constante durante a etapa de cristalização. Segundo Mullin (2001), a taxa de resfriamento lenta e controlada reduz o mecanismo de nucleação, favorecendo o crescimento dos cristais e deve ser conduzida segundo Equação 6.

$$T = T_0 - (T_0 - T_f) \left(\frac{t}{\tau} \right)^3 \quad (6)$$

sendo: T_0 a temperatura inicial (°C), T_f a temperatura final (°C), t o tempo decorrido de cristalização (min) e τ o tempo total de cristalização (min).

Como o aparato experimental não possuía um controlador de taxa de resfriamento/aquecimento adequado, optou-se por promover tal controle de temperatura através de ajustes do tipo degraus no *set point* do banho termostaticado, proporcionando um resfriamento de 42,9 a 20°C.

Após a finalização da cristalização, a suspensão contida no cristalizador foi retirada e imediatamente filtrada a vácuo, com o intuito de separar os cristais das águas mães.

O filtrado foi imediatamente submetido à lavagem com água destilada, a temperatura de 1°C (± 1), que consistiu em uma substância na qual a cafeína é pouco solúvel e que retira impureza da superfície dos cristais.

Os cristais produzidos na etapa de cristalização foram submetidos à secagem por 24 h, a uma temperatura de 65°C utilizando uma estufa, para posterior quantificação da massa.

RESULTADOS

Com o objetivo de se avaliar a influência da supersaturação, do tempo e da agitação na cristalização da cafeína por resfriamento de solução, foi proposto um planejamento composto central (PCC) dotado de 18 experimentos sendo 4 réplicas no ponto central. Foram avaliadas as variáveis significativas para o processo e o ponto de máximas respostas, para a faixa experimental estudada.

Em todos os experimentos foi utilizada a mesma quantidade de semente ($9,76 \times 10^{-3}$ kg de sementes/kg de água) que foram obtidas por várias etapas de cristalização com aquecimento e resfriamento para promover o crescimento dos cristais aciculares.

A matriz do planejamento composto central com a resposta rendimento (y) é apresentada na Tabela 4.

Tabela 4: Níveis do PCC com a resposta rendimento.

Experimento	x_1	x_2	x_3	y (%)
1	-1,000	-1,000	-1,000	185,4
2	-1,000	-1,000	1,000	260,2
3	-1,000	1,000	-1,000	236,2
4	-1,000	1,000	1,000	262,9
5	1,000	-1,000	-1,000	215,8
6	1,000	-1,000	1,000	294,0
7	1,000	1,000	-1,000	250,9
8	1,000	1,000	1,000	329,8
9	-1,414	0,000	0,000	284,7
10	1,414	0,000	0,000	266,3
11	0,000	-1,414	0,000	262,8
12	0,000	1,414	0,000	291,3
13	0,000	0,000	-1,414	302,1
14	0,000	0,000	1,414	307,9
15	0,000	0,000	0,000	347,7
16	0,000	0,000	0,000	349,2
17	0,000	0,000	0,000	344,8
18	0,000	0,000	0,000	348,0

O rendimento máximo alcançado no PCC foi de 349,2% (Exp. 16) e o mínimo de 185,4% (Exp. 1). O valor médio alcançado para os experimentos do planejamento foi de 285,6% de rendimento.

O desenvolvimento de quatro réplicas no ponto central foi importante para avaliar a precisão da metodologia aplicada aos experimentos. Na avaliação dos resultados obtidos nos experimentos 15, 16, 17 e 18, observou-se uma precisão consistente nos resultados, visto que os desvios padrões entre as respostas de rendimento obtidas destes quatro experimentos foram inferiores a 2%.

Através da realização do PCC foram calculados os valores de regressão para construção de um ajuste de previsão das respostas acompanhadas, que são apresentados na Tabela 5.

Na Tabela 5, são apresentados dados de regressão que fornecem o ajuste aos pontos experimentais para a repostas rendimento em função das variáveis codificadas: grau de supersaturação, tempo de cristalização e agitação da solução, para a temperatura inicial de operação de 42,9°C sendo resfriada até 20°C e para a faixa operacional selecionada no planejamento.

Tabela 5 – Resultados dos coeficientes de regressão para a resposta rendimento.

Fatores	Coefficiente de regressão	Desvio padrão (%)
<i>Média</i>	347,5746	11,1377
$x_1 (L)$	9,9754	6,8204
$x_2 (L)$	13,7378	6,8204
$x_3 (L)$	22,2300	6,8204
$x_1 (Q)$	-36,1901	8,3533
$x_2 (Q)$	-35,3999	8,3533
$x_3 (Q)$	-21,4322	8,3533
x_1 e x_2	2,1743	8,3533
x_1 e x_3	6,9672	8,3533
x_2 e x_3	-5,9100	8,3533

O ajuste com as variáveis codificadas, para a repostas rendimento (y), é representado pela Equação 7, cujo coeficiente de correlação quadrático (r^2) foi de 0,8847.

$$y = 347,57 + 9,98x_1 + 13,74x_2 + 22,223x_3 - 36,19x_1^2 - 35,40x_2^2 - 21,43x_3^2 + 2,17x_1x_2 + 6,97x_1x_3 - 5,91x_2x_3 \quad (7)$$

Para o ajuste da resposta rendimento foi observada a grande influência da variável

codificada x_3 (que reflete a agitação) no rendimento do processo, efeito esse que foi dominante aos fatores lineares. Com relação às variáveis quadráticas, a variável codificada x_1 exerce influência de destaque (negativa) na resposta. Provavelmente o maior grau de supersaturação acarrete nucleação secundária, com produção de finos.

Os modelos de previsão de respostas representam o ajuste matemático dos dados experimentais obtidos através do planejamento, sendo imprescindíveis na obtenção da condição de máxima resposta e otimização operacional do processo de cristalização (TEIXEIRA, 2014).

Para um nível de significância p estipulado para o planejamento de 15%, foi realizada uma análise dos efeitos significativos da etapa de cristalização de cafeína com semente de cafeína comercial, usando o planejamento experimental, para a resposta rendimento.

Na Tabela 6, são apresentados os valores dos efeitos principais e dos efeitos de interação das variáveis codificadas estudadas, sendo que os termos lineares são associados à letra L e os quadráticos à letra Q , para a repostas rendimento, alcançando coeficiente de correlação quadrático (r^2) de 0,8665. Os efeitos que apresentaram o maior valor de p observado dentre aqueles que estão fora do p estipulado (15%) foram excluídos um a um. que apresentam os efeitos principais e os de interação das variáveis.

Tabela 6: Efeitos significativos e de interação para a resposta rendimento.

Fatores	Coefficiente	Nível p obserbado
<i>Média</i>	347,5746	0,0000
$x_1 (L)$	9,9754	0,1393
$x_2 (L)$	13,7378	0,0505
$x_3 (L)$	22,2300	0,0045
$x_1 (Q)$	-36,1901	0,0006
$x_2 (Q)$	-35,3999	0,0007
$x_3 (Q)$	-21,4322	0,0174

De acordo com a Tabela 6, para a resposta rendimento, foram significativas as variáveis x_1 , x_2 e x_3 linear e quadrática, que são representativas do grau de supersaturação

tempo de cristalização e da agitação da solução. Elas representaram efeito significativo (negativo) no processo de cristalização, principalmente em sua forma quadrática.

A agitação (x_3) apresentou a maior influência linear na resposta rendimento. Este resultado era esperado, já que durante a execução dos experimentos do planejamento, com o resfriamento da solução e ao desenvolvimento dos cristais, formava-se, na parede do cristizador, uma massa de soluto. Quando esta massa era formada, a agitação ocorria somente no seio do cristizador, dificultando a troca de calor e transferência de massa da solução para as sementes. Isto só não ocorreu no experimento 14 ($\alpha = 1,414$) que possui a maior intensidade de agitação, 232 rpm.

Com esses resultados conclui-se que os fatores: grau de supersaturação, tempo de cristalização e agitação da solução de cafeína em cristalização por resfriamento com semeadura de cristais aciculares de cafeína, foram significativos na operação, quando se avalia o rendimento, e que as mesmas podem ser analisadas separadamente.

Usando o modelo proposto para a resposta associada, foram obtidas as superfícies de resposta do planejamento a partir dos fatores independentes (Figuras 4 a 6).

Na Figura 4, é apresentado o efeito das variáveis codificadas do grau de supersaturação e tempo para a resposta rendimento (y). A superfície de resposta foi plotada considerando-se agitação intermediária. O melhor rendimento ocorreu com valores intermediários de supersaturação e tempo.

Na Figura 5, é apresentado o efeito das variáveis grau de supersaturação e agitação, com nível intermediário de tempo. Nota-se o aumento no rendimento de cristalização para valores intermediários do grau de supersaturação e maiores intensidades de agitação. Isso se deve ao fato que em maiores intensidades de agitação todos os cristais ficavam suspensos na solução, garantindo, assim, que a transferência de massa e calor entre a solução e as sementes fosse mais eficiente.

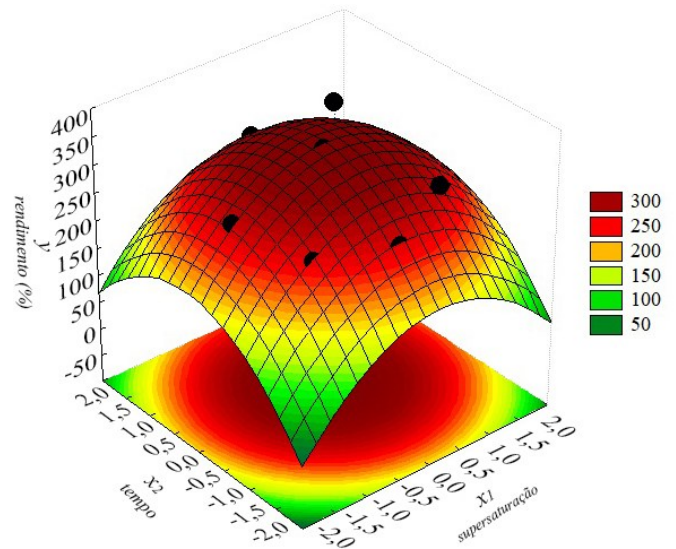


Figura 4 – Superfície de resposta do rendimento em função das variáveis codificadas grau de supersaturação e tempo de cristalização.

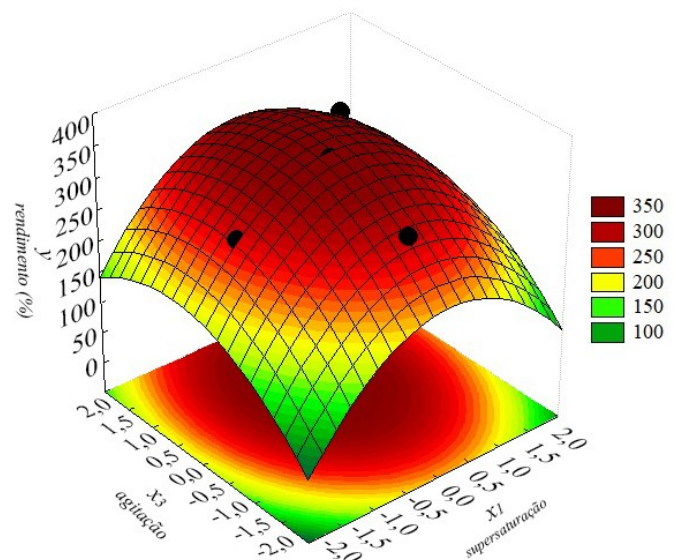


Figura 5 – Superfície de resposta do rendimento em função das variáveis codificadas grau de supersaturação e agitação.

Na Figura 6, é apresentado o efeito das variáveis tempo de cristalização e agitação, com grau de supersaturação intermediário. A observação da Figura 6 mostra um aumento da produtividade associado ao tempo médio de processo e ao aumento da intensidade de agitação da solução. Agitação mais intensa, dentro da faixa estudada, garantia boa fluidização da solução e o tempo intermediário de operação não propiciava quebras acentuadas de cristais.

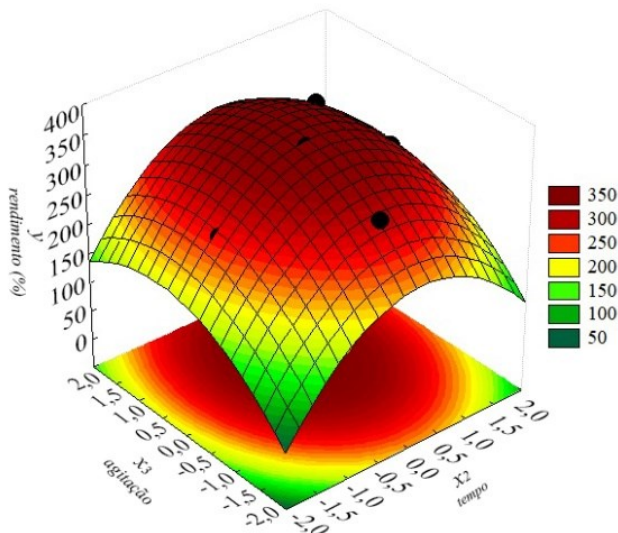


Figura 6 – Superfície de resposta do rendimento em função das variáveis codificadas tempo de cristalização e agitação.

CONCLUSÃO

O efeito da supersaturação, tempo de cristalização e agitação no rendimento da cristalização da cafeína comercial foi avaliado. Para tal foi realizado um planejamento composto central com 18 experimentos, sendo 4 réplicas no ponto central. Verificou-se que a agitação exerceu a maior influência sobre o rendimento da cristalização, seguida pela supersaturação e com menor importância o tempo de cristalização. As variáveis representaram efeito significativo (negativo) na cristalização em sua forma quadrática.

O modelo de previsão das variáveis independentes associadas obtido, foi utilizado para determinar um ponto ou região de máxima efetividade para a cristalização da cafeína com semente de cristais aciculares.

NOMENCLATURA

A	agitação (rpm)
c	concentração da solução (kg cafeína / kg água)
c^*	concentração de saturação (kg cafeína / kg água)
m_f	massa final de cristais (kg)
m_s	massa de sementes (kg)
S	grau de supersaturação
t	tempo decorrido da cristalização (min)
T	temperatura do experimento

t	tempo (h)
T^*	temperatura de saturação (K)
T_0	temperatura inicial da cristalização ($^{\circ}\text{C}$)
T_f	temperatura final da cristalização ($^{\circ}\text{C}$)
x_1	variável codificada de grau de supersaturação para os experimentos de cristalização
x_1	variável codificada de temperatura para os experimentos de torra da casca do café
x_2	variável codificada de tempo para os experimentos de cristalização
x_2	variável codificada de tempo para os experimentos de torra da casca do café
x_3	variável codificada de agitação para os experimentos de cristalização
y	rendimento da cristalização (%)
τ	tempo total da cristalização (min)

REFERÊNCIAS

- CAPUCI, A. P. S. (2019). Cristalização da cafeína extraída da casca do café. 163 p. Tese de doutorado, Faculdade de Engenharia Química, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia.
- FUJIWARA, M.; NAGY, Z. K.; CHEW, J. W.; BRAATZ, R. D. (2005). First-principles and direct design approaches for the control of pharmaceutical crystallization. *Journal of Process Control*. v. 15. p. 493 - 504.
- GILLON, A. L.; STEELE, G.; NAGY, Z. K.; MAKWANA, N.; RIELLY, C. D. (2006). PAT investigations into the crystallization of caffeine. In: 13 th BIWIC - International Workshop on Industrial Crystallization, 2006, Delft - Netherlands. Imprint: Delft University Press.
- JIABIN, H.; JINGKANG, W. (2010). Caffeine crystallization induction time measurements using laser scattering technique and correlation to surface tension in water and ethanol. *Chinese Journal of Chemical Engineering*. v. 18. p. 767 - 769.
- MULLIN, J. W. (2001). *Crystallization*. 4 ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 594p.
- TEIXEIRA, G. A. (2014). Cristalização em leite vibrado: uso de soro de queijo

purificado na separação de lactose. 2014. 272 f. Tese de Doutorado. Universidade Federal de Uberlândia - Faculdade de Engenharia Química, Uberlândia.

TUNG, H. H.; PAUL, E. L.; MIDLER, M.; McCAULEY, J. A. (2009). Crystallization of organic compounds: an industrial perspective. John Wiley & Sons, 615p.