

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ENGENHARIA QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA DE SISTEMAS QUÍMICOS
LABORATÓRIO DE CONTROLE E AUTOMAÇÃO DE PROCESSOS

CRISTALIZAÇÃO PREFERENCIAL DE POLIMORFO
DO ÁCIDO L-GLUTÂMICO:
UMA ABORDAGEM POR CONTROLE ÓTIMO

Autor: Alexandre Khae Wu Navarro

Orientador: Prof. Dr. Flávio Vasconcelos da Silva

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Engenharia Química da Universidade Estadual de Campinas, como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Engenharia Química.

Campinas - São Paulo - Brasil

Julho - 2012

Alexandre Khae Wu Navarro

**Cristalização preferencial de polimorfo do ácido L-glutâmico:
uma abordagem por controle ótimo**

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Engenharia Química da Universidade Estadual de Campinas, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Engenharia Química.

Área de concentração: Sistemas de Processos Químicos e Informática.

Orientador: Prof. Dr. Flávio Vasconcelos da Silva

Campinas, SP
Julho de 2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA ÁREA DE ENGENHARIA E ARQUITETURA - BAE - UNICAMP

N228c Navarro, Alexandre Khae Wu
Cristalização preferencial de polimorfo do ácido L-
glutâmico: uma abordagem por controle ótimo /
Alexandre Khae Wu Navarro. --Campinas, SP: [s.n.],
2012.

Orientador: Flávio Vasconcelos da Silva.
Dissertação de Mestrado - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Engenharia Química.

1. Cristalização. 2. Polimorfismo (Cristalografia). 3.
Controle de processos químicos. 4. Otimização. I. Silva,
Flávio Vasconcelos da, 1971-. II. Universidade Estadual
de Campinas. Faculdade de Engenharia Química. III.
Título.

Título em Inglês: Preferential crystallization of L-glutamic acid polymorph: an optimal
control approach

Palavras-chave em Inglês: Crystallization, Polymorphism, Chemical process control,
Optimization

Área de concentração: Sistemas de Processos Químicos e Informática

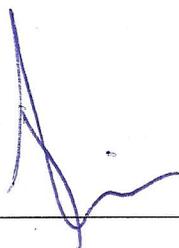
Titulação: Mestre em Engenharia Química

Banca examinadora: Ana Maria Frattini Fileti, Luis Cláudio Novazzi

Data da defesa: 17-07-2012

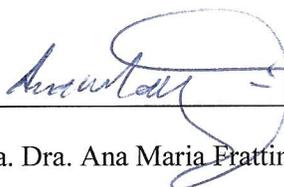
Programa de Pós Graduação: Engenharia Química

Dissertação de Mestrado defendida por **Alexandre Khae Wu Navarro** e aprovada em 17 de julho de 2012 pela banca examinadora constituída pelos doutores:



Prof. Dr. Flávio Vasconcelos da Silva

FEQ/UNICAMP



Profa. Dra. Ana Maria Frattini Fileti

FEQ/UNICAMP



Prof. Dr. Luís Fernando Novazzi

FEI

Este exemplar corresponde à versão final da Dissertação de Mestrado em Engenharia Química defendida por **Alexandre Khae Wu Navarro** em 17 de julho de 2012 .

A handwritten signature in blue ink, consisting of several overlapping loops and a final horizontal stroke, positioned above a horizontal line.

Prof. Dr. Flávio Vasconcelos da Silva

(Orientador)

Resumo

O controle de distribuições de cristais é de grande importância para a indústria química de alta tecnologia, encontrando especial aplicação na produção de fármacos e alimentos. Nestas indústrias, outra característica é igualmente importante: polimorfismo. Legislações específicas comumente requerem a presença de um determinado tipo de polimorfo. Como o controle para obtenção destas características é de relevância industrial e tipicamente de difícil realização, neste trabalho, foi estudado o controle da cristalização do ácido L-glutâmico por resfriamento visando obter um único polimorfo e maximizar o tamanho dos cristais ao final da batelada. Este tema foi abordado utilizando controle ótimo através de três estratégias diferentes: controle ótimo em malha aberta, controle ótimo em malha aberta com rastreamento de temperatura e concentração e controle ótimo em malha fechada. As otimizações foram realizadas no software Scilab através de um método quasi-newton em esquema sequencial, de forma que os momentos da distribuição de cristais eram simulados e a curva de resfriamento ajustadas com base na simulação. Para lidar com o efeito de dissolução total de um dos polimorfos, característica que não é capturados pelos momentos populacionais, foi utilizado um *loop* de integração baseado na interpretação física dos valores dos momentos populacionais. Ao final do trabalho, verificou-se que a estratégia de controle ótimo em malha fechada obteve melhores resultados.

Palavras-chave: Cristalização, polimorfismo, controle de processos químicos, otimização.

Abstract

Crystal size distribution control is of great importance to high-end chemical industry, especially in applications to the production of pharmaceuticals and foods. In these industries, another crystal characteristic is equally important: polymorphism. Strict regulations often require that only an specific type of polymorph may be present in a determined product. As controlling these factors is both of industrial relevance and typically difficult, in this work, the control of batch L-glutamic acid crystallization by cooling aiming to obtain one specific polymorph while maximizing crystal size at the end of the operation. This theme was approached by using optimal control and three different strategies: open-loop optimal control, open-loop optimal control with temperature and concentration tracking, and closed-loop optimal control. The optimizations were performed in Scilab through a quasi-newton method in a sequential process so that the moments of the crystal size distribution were simulated and the cooling curves adjusted based on the simulation and the objective. To deal with the total dissolution of one of the polymorphs, a feature not captured by the populational momentts, a special integration loop was used based on the physical interpretation of the moment values. Finalluy, at the end of the study, it was found that the closed-loop optimal control approach provided better results.

Keywords: Crystallization, polymorphism, chemical process control, optimization.

Sumário

Lista de Figuras	xi
Lista de Tabelas	xv
DEDICATÓRIA	xvii
AGRADECIMENTOS	xix
NOMENCLATURA	xxi
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 OBJETIVOS	4
1.2 ORGANIZAÇÃO DO TRABALHO	4
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	7
2.1 ÁCIDO L-GLUTÂMICO	7
2.2 CRISTALIZAÇÃO DE ÁCIDO L-GLUTÂMICO	9
2.3 APLICAÇÕES DE CONTROLE E OTIMIZAÇÃO EM CRISTALIZAÇÃO	10
2.4 CONCLUSÕES DA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	12
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	15
3.1 CRISTALIZAÇÃO	15
3.1.1 Fenomenologia de cristalização	15
3.1.2 Operação industrial	19
3.2 OTIMIZAÇÃO E CONTROLE ÓTIMO	20
3.2.1 Conceituação básica	20
3.2.2 Controle ótimo para batelada	25
3.2.2.1 Controle ótimo linear quadrático	26
3.2.2.2 Controle ótimo por otimização dinâmica	28
3.2.3 Métodos numéricos	30
3.2.3.1 Resolução de problemas de otimização	30
3.2.3.2 Método das diferenças finitas	32
3.2.3.3 Métodos de Galerkin	33

4	MATERIAIS E MÉTODOS	37
4.1	MODELO DE CRISTALIZAÇÃO DO LGA	37
4.1.1	Modelo da fenomenologia da cristalização	37
4.1.2	Modelo do sistema de cristalização	40
4.2	SIMULAÇÕES E MÉTODOS NUMÉRICOS UTILIZADOS	42
4.3	DESENVOLVIMENTO DOS CONTROLADORES	45
4.3.1	Controle ótimo em malha aberta	45
4.3.2	Controle ótimo em malha aberta com rastreamento	46
4.3.3	Controle ótimo em malha fechada	48
4.4	ANÁLISE DO IMPACTO DE ERROS NOS PARÂMETROS E DESEMPENHO DOS CONTROLES	49
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES	51
5.1	SIMULAÇÃO PRELIMINAR	51
5.2	ANÁLISES DE IMPACTO DE ERROS NOS PARÂMETROS DO MODELO	57
5.2.1	Controle ótimo em malha aberta	57
5.2.2	Controle ótimo em malha aberta com rastreamento de temperatura e concentração	62
5.2.3	Controle ótimo em malha fechada	66
5.3	DESEMPENHO DAS TOPOLOGIAS DE CONTROLE	70
5.3.1	Controle ótimo em malha aberta	70
5.3.2	Controle ótimo em malha aberta com rastreamento de temperatura e concentração	74
5.3.3	Controle ótimo em malha fechada	78
6	CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS	83
6.1	CONCLUSÕES	83
6.2	TRABALHOS FUTUROS	84
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85

Lista de Figuras

2.1	Estrutura molecular do ácido L-glutâmico.	7
2.2	Carga do LGA em diversas faixas de pH, adaptado de Ault (2004).	8
2.3	Hábitos cristalinos do LGA - forma prismática α (a) e acicular β (b) (Fonte: Borissova <i>et al</i> (2009)).	8
3.1	Tipos de nucleação, adaptado de Mullin (2001).	16
3.2	Arquitetura de controle para cristalização batelada baseado em temperatura (T) e concentração (C) para obtenção de uma distribuição de cristais adequada (Distribuição), adaptado de Nagy <i>et al</i> (2008).	26
3.3	Classificação das estratégias de otimização de sistemas diferenciais algébricos, adaptado de Biegler (2010).	29
3.4	Esquema de resolução da abordagem sequencial.	30
3.5	Funções de base para o caso unidimensional: (a) Colocação ortogonal; (b) Elementos finitos.	35
4.1	Diagrama de engenharia simplificado da planta de cristalização.	41
4.2	Diagrama de blocos para a integração utilizada.	43
4.3	Diagrama de blocos para controle ótimo em malha aberta.	45
4.4	Diagrama de blocos para controle ótimo em malha aberta com rastreamento.	46
4.5	Diagrama de blocos para controle ótimo com replanejamento online.	48
5.1	Simulação preliminar: evolução da concentração de LGA em solução	52
5.2	Simulação preliminar: evolução do momento zero do polimorfo α	52
5.3	Simulação preliminar: evolução do 1º momento do polimorfo α	53
5.4	Simulação preliminar: evolução do 2º momento do polimorfo α	53
5.5	Simulação preliminar: evolução do 3º momento do polimorfo α	54
5.6	Simulação preliminar: evolução do momento zero do polimorfo β	54
5.7	Simulação preliminar: evolução do 1º momento do polimorfo β	55
5.8	Simulação preliminar: evolução do 2º momento do polimorfo β	55
5.9	Simulação preliminar: evolução do 3º momento do polimorfo β	56
5.10	Análise de impacto de erros nos parâmetros: concentração de LGA em solução - controle ótimo em malha aberta	58
5.11	Análise de impacto de erros nos parâmetros: Temperatura do cristalizador - controle ótimo em malha aberta	58

5.12	Análise de impacto de erros nos parâmetros: Temperatura do fluido refrigerante - controle ótimo em malha aberta	59
5.13	Análise de impacto de erros nos parâmetros: momento zero do polimorfo β - controle ótimo em malha aberta	60
5.14	Análise de impacto de erros nos parâmetros: 1º momento do polimorfo β - controle ótimo em malha aberta	60
5.15	Análise de impacto de erros nos parâmetros: 2º momento do polimorfo β - controle ótimo em malha aberta	61
5.16	Análise de impacto de erros nos parâmetros: 3º momento do polimorfo β - controle ótimo em malha aberta	61
5.17	Análise de impacto de erros nos parâmetros: concentração de LGA em solução - controle ótimo em malha aberta com rastreamento	62
5.18	Análise de impacto de erros nos parâmetros: Temperatura do cristalizador - controle ótimo em malha aberta com rastreamento	63
5.19	Análise de impacto de erros nos parâmetros: Temperatura do fluido refrigerante - controle ótimo em malha aberta com rastreamento	63
5.20	Análise de impacto de erros nos parâmetros: momento zero do polimorfo β - controle ótimo em malha aberta com rastreamento	64
5.21	Análise de impacto de erros nos parâmetros: 1º momento do polimorfo β - controle ótimo em malha aberta com rastreamento	64
5.22	Análise de impacto de erros nos parâmetros: 2º momento do polimorfo β - controle ótimo em malha aberta com rastreamento	65
5.23	Análise de impacto de erros nos parâmetros: 3º momento do polimorfo β - controle ótimo em malha aberta com rastreamento	65
5.24	Análise de impacto de erros nos parâmetros: concentração de LGA em solução - controle ótimo em malha fechada	66
5.25	Análise de impacto de erros nos parâmetros: Temperatura do cristalizador - controle ótimo em malha fechada	67
5.26	Análise de impacto de erros nos parâmetros: Temperatura do fluido refrigerante - controle ótimo em malha fechada	67
5.27	Análise de impacto de erros nos parâmetros: momento zero do polimorfo β - controle ótimo em malha fechada	68
5.28	Análise de impacto de erros nos parâmetros: 1º momento do polimorfo β - controle ótimo em malha fechada	68
5.29	Análise de impacto de erros nos parâmetros: 2º momento do polimorfo β - controle ótimo em malha fechada	69
5.30	Análise de impacto de erros nos parâmetros: 3º momento do polimorfo β - controle ótimo em malha fechada	69
5.31	Comparação entre trajetória original e com distúrbio: concentração de LGA em solução - controle ótimo em malha aberta	71
5.32	Comparação entre trajetória original e com distúrbio: Temperatura do cristalizador - controle ótimo em malha aberta	71
5.33	Comparação entre trajetória original e com distúrbio: Temperatura do fluido refrigerante - controle ótimo em malha aberta	72

5.34	Comparação entre trajetória original e com distúrbio: momento zero do polimorfo β - controle ótimo em malha aberta	72
5.35	Comparação entre trajetória original e com distúrbio: 1º momento do polimorfo β - controle ótimo em malha aberta	73
5.36	Comparação entre trajetória original e com distúrbio: 2º momento do polimorfo β - controle ótimo em malha aberta	73
5.37	Comparação entre trajetória original e com distúrbio: 3º momento do polimorfo β - controle ótimo em malha aberta	74
5.38	Comparação entre trajetória original e com distúrbio: concentração de LGA em solução - controle ótimo em malha aberta com rastreamento	75
5.39	Comparação entre trajetória original e com distúrbio: Temperatura do cristalizador - controle ótimo em malha aberta com rastreamento	75
5.40	Comparação entre trajetória original e com distúrbio: Temperatura do fluido refrigerante - controle ótimo em malha aberta com rastreamento	76
5.41	Comparação entre trajetória original e com distúrbio: momento zero do polimorfo β - controle ótimo em malha aberta com rastreamento	76
5.42	Comparação entre trajetória original e com distúrbio: 1º momento do polimorfo β - controle ótimo em malha aberta com rastreamento	77
5.43	Comparação entre trajetória original e com distúrbio: 2º momento do polimorfo β - controle ótimo em malha aberta com rastreamento	77
5.44	Comparação entre trajetória original e com distúrbio: 3º momento do polimorfo β - controle ótimo em malha aberta com rastreamento	78
5.45	Comparação entre trajetória original e com distúrbio: concentração de LGA em solução - controle ótimo em malha fechada	79
5.46	Comparação entre trajetória original e com distúrbio: Temperatura do cristalizador - controle ótimo em malha fechada	79
5.47	Comparação entre trajetória original e com distúrbio: T_{Jaq} - controle ótimo em malha fechada	80
5.48	Comparação entre trajetória original e com distúrbio: momento zero do polimorfo β - controle ótimo em malha fechada	80
5.49	Comparação entre trajetória original e com distúrbio: 1º momento do polimorfo β - controle ótimo em malha fechada	81
5.50	Comparação entre trajetória original e com distúrbio: 2º momento do polimorfo β - controle ótimo em malha fechada	81
5.51	Comparação entre trajetória original e com distúrbio: 3º momento do polimorfo β - controle ótimo em malha fechada	82

Lista de Tabelas

4.1	Parâmetros do polimorfo α utilizados na simulação do sistema	40
4.2	Parâmetros do polimorfo β utilizados na simulação do sistema	41
4.3	Parâmetros do cristalizador utilizados na simulação do sistema	42
4.4	Parâmetros de sintonia utilizados no rastreamento	47
4.5	Simulação realizadas para averiguar o impacto de erros nos parâmetros do modelo.	49
5.1	Condições utilizadas no estudo preliminar	51

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Deus e Santo Expedito,
pela ajuda e clareza nos *momentos difíceis*.

AGRADECIMENTOS

Antes de qualquer outro agradecimento, faço questão de agradecer à minha família por todo suporte e auxílio que sempre me deram incondicionalmente nas horas de alegria e nas horas mais difíceis.

Também gostaria de agradecer ao Prof. Flávio Vasconcelos da Silva por sua orientação e por me auxiliar na transição de volta ao mestrado. Igualmente importantes foram os companheiros do LCAP por suas diversas ajudas, dentre os quais gostaria de ressaltar os colegas Thiago Costa e Marcos Estevon com quem pude trabalhar mais durante este projeto.

Por fim, mas não menos importante, gostaria de agradecer aos meus verdadeiros amigos do GEAFeMa que, muitas vezes sem saber, auxiliam-me a decantar algumas ideias, enxergar as soluções e a não tirar conclusões precipitadas.

NOMENCLATURA

Notação	Unidade	Termos físicos do modelo e de controle de processos
m_i	kg	Massa de i
M	kg	Massa total no cristalizador
t	s	Tempo
t_f	s	Tempo final de batelada
L	m	Comprimento dos cristais
L_0	m	Comprimento dos núcleos
$n_i(L, t)$	n°/m^3	Distribuição populacional dos cristais do polimorfo i
G_i	m/s	Termo de crescimento dos cristais do polimorfo i
B_i	n°/m^3s	Termo de nucleação dos cristais do polimorfo i
$\mu_{i,j}$	n°/m^{3-j}	j -ésimo momento populacional do polimorfo i
ρ_i	kg/m^3	Massa específica da substância i
$k_{v,i}$	<i>adimensional</i>	Fator volumétrico do cristal tipo i
S_i	<i>adimensional</i>	Supersaturação do polimorfo i
$c_i(T)$	g/kg	Concentração de saturação do polimorfo i na temperatura T em $^\circ C$
C_{LGA}	g/kg	Concentração de ácido L-glutâmico em solução
T	$^\circ C$	Temperatura no interior do cristalizador
T_{jaq}	$^\circ C$	Temperatura de entrada do fluido na jaqueta do cristalizador
$k_{b,i,j}$	n°/m^3	Parâmetro cinético de nucleação de ordem j para o polimorfo i
$k_{g,i,j}$	<i>adimensional</i>	Parâmetro cinético de crescimento de ordem j para o polimorfo i
$k_{d,\alpha}$	m/s	Parâmetro cinético de dissolução para o polimorfo α
$E_{g,i}$	J/mol	Energia de ativação na equação tipo Arrhenius do crescimento do polimorfo i
C_p	$kJ/(Kkg)$	Calores específico da solução
U	$kJ/(m^2sK)$	Coefficiente global de troca térmica da interface reator/jaqueta
A_{reac}	m^2	Área de troca térmica da interface reator/jaqueta
$x _{t=y}$	<i>variável</i>	Variável x no instante $t = y$
\hat{x}	<i>variável</i>	Variável x estimada
LGA	<i>não aplicável</i>	Ácido L-glutâmico
MV	<i>não aplicável</i>	Variável manipulada
MPC	<i>não aplicável</i>	Controlador preditivo por modelo linear
$NMPC$	<i>não aplicável</i>	Controlador preditivo por modelo não-linear
EKF	<i>não aplicável</i>	Filtro de Kalman estendido

Termos matemáticos	
x, y, z	Vetores x, y, z
x_i	i -ésima entrada do vetor variável
x_L	Limite inferior do vetor variável
x_U	Limite superior do vetor variável
x^k	Vetor variável da k -ésima iteração
x^T	Transposto do vetor variável
$x^T y$	Produto interno entre x e y
e	Vetor onde todas as entradas são iguais a 1
e_i	Vetor onde a i -ésima é igual a 1 e as demais iguais a 0
s	Vetor das variáveis de folga
dom f	Domínio de f
diag (\cdot)	Matriz diagonal de entradas diagonais iguais ao argumento
η	Variáveis de tolerância
$\phi(\cdot), u(\cdot), w(\cdot)$	Função
$\ \cdot\ $	Norma euclidiana
$f(\cdot)$	Função, função objetivo
$g(\cdot)$	Restrição de desigualdade
$h(\cdot)$	Restrição de igualdade
\preceq, \succeq	Desigualdades generalizadas
λ, ν	Multiplicadores de Lagrange
φ	Função de base
$L(x, \lambda, \nu)$	Função Lagrangiana
$l_i(x)$	Polinômio de Lagrange
$H, \nabla^2 f(x)$	Matriz hessiana (2^{as} derivadas)
∇	Operador del
$\nabla f(x)$	Gradiente de f
$\delta(x - a)$	Delta de Dirac centrado em a
Δa	Diferença entre dois valores de a
IVP	Problema de valor inicial
BVP	Problema de valor de contorno
NLP	Programação não-linear
SQP	Programação sequencial quadrática

Capítulo 1

INTRODUÇÃO

A cristalização é uma etapa crucial de diversos processos para produtos de alta pureza ou de especificações muito rígidas. Ela é tipicamente empregada nas indústrias farmacêutica, alimentícia, de química fina e de microeletrônicos, onde o tempo de ciclo e reprocesso são extremamente custosos uma vez que seus produtos são usualmente de alta tecnologia e valor agregado. Por estas razões, há uma necessidade de uma operação eficiente e de um controle fino confiável nestes processos.

Em certos processos, para atingir as especificações de produto e processo a cristalização precisa ser desenvolvida e controlada de modo a favorecer um tipo específico de cristal (polimorfo). Nestes casos, esta característica afeta diretamente tanto a qualidade do produto final como as etapas de produção seguintes, como secagem e filtragem do material cristalizado. Devido à estes fatores, diversos autores, tais como Braatz (2002) e Seader *et al* (2011), apontam a dificuldade de controle da distribuição e forma dos cristais como o principal gargalo dos processos farmacêuticos.

Em particular, quando o produto da cristalização é direcionado para o consumo, como no caso de alimentos e fármacos, nota-se uma tendência dos órgãos reguladores internacionais como o Food and Drug Administration (FDA) proverem orientação e restrições quanto à presença de polimorfos nos produtos. Em novos medicamentos, isto é de particular importância devido à taxa de dissolução do composto no organismo e seus efeitos dependerem diretamente da geometria e do tamanho dos cristais (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2007).

No Brasil, Araújo (2009) aponta que além da necessidade de entrada de informações sobre polimorfismo para registro nacional do fármaco, existem resoluções para a sua regulamentação apesar das dificuldades inerentes à caracterização dos polimorfos. Outro aspecto de relevância nacional sobre este tema reside na questão de patentes e propriedade intelectual que o impactam no desenvolvimento de pequenos centros de pesquisa e no acesso de medicamentos à população (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009A,B).

Um processo de cristalização que apresenta os desafios descritos anteriormente é o processo de cristalização do ácido L-glutâmico (LGA). Sua cristalização apresenta dois hábitos cristalinos: o polimorfo metaestável α -LGA e polimorfo termodinamicamente estável β -LGA. Para fins de pesquisa, o LGA é particularmente atraente por suas características de baixa toxicidade, alta disponibilidade, não geração de resíduos tóxicos e por exibir as principais dificuldades inerentes aos demais aminoácidos e bioprodutos.

Ault (2004) cita as principais aplicações comerciais deste aminoácido não-essencial como aditivo de alimentos e suplemento nutricional. Este autor também considera o LGA como parte importante da indústria de aminoácidos em sua revisão. Recentemente o LGA também tem sido polimerizado por condensação para sua utilização em aplicações médicas, tais como carregamento de fármacos para o tratamento de câncer alternativos à quimioterapia (LI *et al*, 2004).

A cristalização favorecendo um polimorfo do LGA tem sido estudada por dois meios: abaixamento da temperatura (*cooling*) e acidificação (*pH-shift*). O processo por resfriamento é o mais empregado industrialmente, porém tende a gerar agregação dos cristais nas paredes do reator, dificultando a troca térmica e o controle da temperatura do vaso, como discutido por Tung *et al* (2009). O processo por *pH-shift*, por sua vez, apresenta baixa reprodutibilidade e frequentemente distribuições de cristais de tamanho pequeno devido à gradientes locais de concentração do anti-solvente e de não haver meios de retardar a reação que ocorre com o mesmo.

A maneira como a cristalização é processada é muito sensível a esses parâmetros, sendo que a trajetória seguida pelas variáveis de processo é o fator determinante para a obtenção das características desejadas. Para determinar a melhor maneira de operar este sistema, é importante utilizar

uma abordagem sistemática que considere o fenômeno físico, as restrições de atuação do sistema, as sensibilidades de cada variável controlada e outros fatores dinâmicos.

Devido às interações e não linearidades inerentes à operação de sistemas químicos, a determinação de uma trajetória que englobe todos os elementos mencionados somente com base em testes empíricos ou experiência dos operadores é extremamente dispendiosa e não oferece garantias de que a solução encontrada seja eficiente (Tung *et al*, 2009). Estas características favorecem a elaboração de modelos e uso de métodos matemáticos, dentre os quais uma alternativa é a formulação de um problema de otimização que traduza estas exigências, dificuldades e limitações.

A fenomenologia impõe condições desafiadoras para o problema de otimização devido às não-convexidades dos modelos de cristalização, às grandes diferenças entre as magnitudes das variáveis e o caráter dinâmico do processo. Em particular, a presença de ótimos locais pode levar a trajetórias de operação de temperatura e concentração muito pouco eficientes quando métodos locais de otimização são utilizados.

Mesmo obtendo a curva de operação ótima, ainda é necessário que o controle da operação siga a trajetória definida de forma precisa para garantir que a distribuição desejada seja atingida. É importante notar que as mesmas características que dificultam a resolução do problema de otimização tornam o controle do sistema para obter uma distribuição de cristais desejada igualmente difícil. No trabalho experimental de Alatalo *et al* (2010), por exemplo, mesmo com sensoriamento avançado, o controle *feedback* tradicional não apresentou bons resultados.

Para contornar este problema, diversas técnicas de controle avançado podem ser utilizadas. Considerando a disponibilidade de um modelo sobre o qual foi realizada a otimização e a trajetória ótima para as variáveis controladas e manipuladas, uma escolha razoável para implementação do perfil obtido é a utilização de controle preditivo por modelo para rastreamento da trajetória definida para temperatura e concentração.

Assim, este trabalho propõe a obtenção das curvas de operação ótimas para a cristalização do hábito cristalino β do LGA por acidificação através da resolução de um problema de otimização dinâmica, implementação através de diversos esquemas de controle e subsequente avaliação de seus

desempenhos.

1.1 OBJETIVOS

O objetivo principal deste trabalho foi definir uma trajetória ótima para a cristalização preferencial do polimorfo estável β do LGA em batelada, realizar seu controle e avaliar seu desempenho. Em particular, o estudo se restringiu ao uso das estratégias:

- Controle ótimo em malha aberta,
- Controle ótimo em malha aberta com rastreamento de temperatura e concentração da solução,
- Controle ótimo em malha fechada.

Para que o objetivo final fosse atingido, algumas metas intermediárias foram estipuladas de modo que o cumprimento destas corresponda ao desenvolvimento de etapas necessárias do projeto.

1. Formular o problema de otimização dinâmica de forma adequada,
2. Definir um modelo que leve em consideração as restrições físicas do processo,
3. Simular os sistemas computacionalmente,
4. Analisar o desempenho dos controladores sob a trajetória ótima do processo físico considerado.

1.2 ORGANIZAÇÃO DO TRABALHO

Este documento objetiva apresentar o que foi desenvolvido neste projeto, e, para clareza e coerência, este foi dividido em seis capítulos.

O Capítulo 1 apresenta a motivação e uma breve introdução para realização deste projeto, expondo de forma sucinta as principais considerações envolvidas na escolha do processo e técnicas aplicadas. Uma revisão da literatura pertinente ao desenvolvimento deste trabalho encontra-se no Capítulo 2.

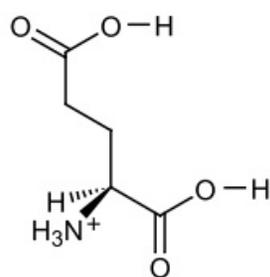
Para conveniência do leitor, uma breve revisão dos conceitos teóricos envolvidos no trabalho desenvolvido é apresentada no Capítulo 3. O Capítulo 4 descreve os modelos, algoritmos e os controladores adotados e sua implementação no projeto. No Capítulo 5, encontram-se os resultados e discussões sobre as simulações. Por fim, o Capítulo 6 apresenta as conclusões deste estudo e sugestões para trabalhos futuros.

Capítulo 2

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 ÁCIDO L-GLUTÂMICO

O ácido L-glutâmico é um aminoácido não-essencial de relevância comercial que pode ser obtido para aplicações comerciais através dos processos de extração de fontes naturais, síntese química, fermentação ou catálise enzimática. na Figura 2.1 a estrutura molecular do LGA é apresentada.



Ácido L-glutâmico

Figura 2.1: Estrutura molecular do ácido L-glutâmico.

A recuperação do LGA, seja ele sintetizado por rota fermentativa, reativa ou extrativa, ocorre através de sua cristalização por resfriamento, abaixando-se a temperatura da solução de forma a criar uma supersaturação ou por adição ácido, levando a solução para o ponto isoelétrico onde a solubilidade é menor (pH aproximadamente 3,5) como apresentado na Figura 2.2.

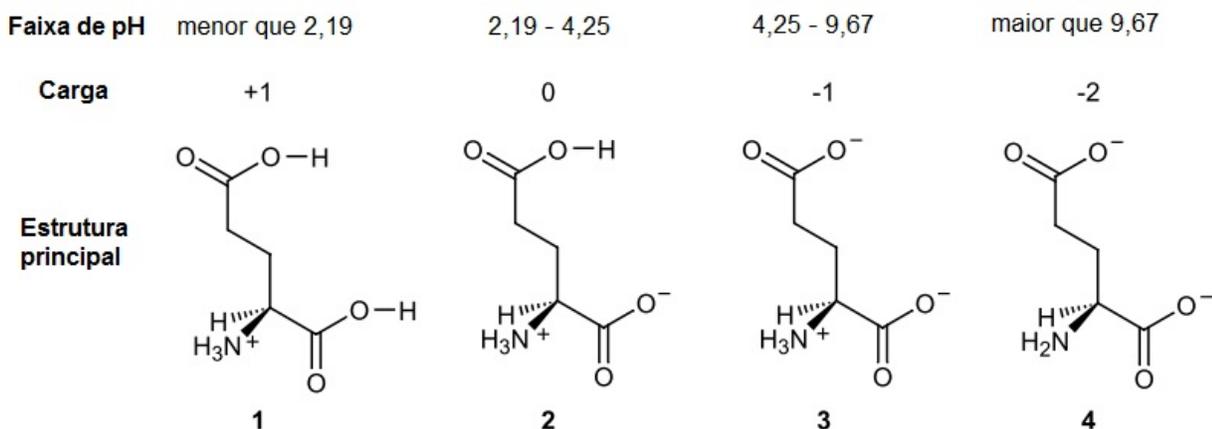


Figura 2.2: Carga do LGA em diversas faixas de pH, adaptado de Ault (2004).

O LGA apresenta dois hábitos cristalinos distintos: as formas α e β . O polimorfo α é hexagonal prismático, termodinamicamente metaestável e sintetizado preferencialmente a baixas temperaturas; enquanto a forma β é hexagonal acicular, termodinamicamente estável e favorecida a maiores temperaturas (KITAMURA, 1989). Fotografias destes cristais usando difração de raios X são apresentadas na Figura 2.3.

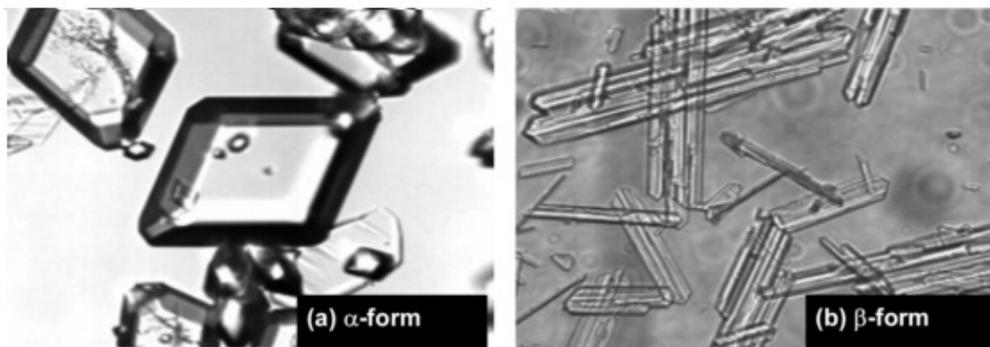


Figura 2.3: Hábitos cristalinos do LGA - forma prismática α (a) e acicular β (b) (Fonte: Borissova *et al* (2009)).

Embora o LGA seja atualmente utilizado em quase sua totalidade como aditivo alimentar, recentemente novas aplicações biomédicas vem surgindo devido a sua baixa toxicidade. Um exemplo é o trabalho realizado por Li (2002), que considera promissora a utilização de polímeros de LGA como membranas para o transporte de fármacos para células carcinogênicas de tumores sólidos devido à

sua alta degradabilidade e baixa agressividade. Estas propriedades o tornam uma alternativa menos danosa que as técnicas atuais para dispersão direta de medicamentos de quimioterapia.

Por sua alta disponibilidade e baixa toxicidade, o ácido L-glutâmico também tem sido escolhido para testes no estudo mais detalhado de cristalização reativa de orgânicos. Um exemplo é a patente recente para materiais fotográficos concedida a Bögels *et al* (2006) da Fuji Photo Film Inc., na qual, apesar de considerar uma técnica visando a cristalização preferencial de polimorfos de emulsões orgânicas de haletos de prata, os inventores aplicaram os métodos propostos na cristalização controlada de LGA e paracetamol como exemplo de aplicabilidade industrial.

2.2 CRISTALIZAÇÃO DE ÁCIDO L-GLUTÂMICO

Diversos trabalhos experimentais e de simulação de processos de cristalização industrial do LGA foram realizados durante a última década para levantamento de modelos. Mais recentemente, estes modelos tem sido utilizados para controle de operações industriais.

Ono *et al* (2004) desenvolveram um modelo simplificado para a transformação de polimorfos α para β mediada por solvente. Em seu trabalho, apenas os termos de dissolução do polimorfo α , crescimento e nucleação secundária do polimorfo β foram considerados e as quantidades de cada tipo de cristal expressas em função de sua fração da distribuição de cristais total.

Borissova *et al* (2005) geraram um modelo computacional em Visual Basic® para a cristalização por acidificação e compararam-no com resultados experimentais utilizando um turbidímetro de fabricação própria para medida de quantidade dos cristais. Apesar do modelo apresentar resultados significativamente diferentes dos resultados experimentais, este estudo destaca-se por ser um dos primeiros estudos de modelagem de precipitação de LGA por acidificação.

Lindenberg *et al* (2008) concluíram que os efeitos de agitação e aglomeração de partículas a baixas supersaturações são desprezíveis para o LGA em vasos bem agitados. Este estudo foi realizado por fluidodinâmica computacional, seguido de uma comparação com os resultados obtidos de experimentos físicos. Ainda nesta linha, Beck *et al* (2010) mostraram que os efeitos de quebras dos cristais

também podem ser negligenciados nos balanços populacionais sem perda de representatividade.

Em outro estudo, Hermanto *et al* (2008) levantaram parâmetros para a cristalização de LGA por resfriamento utilizando métodos de inferência bayesiana sobre um modelo geral visando uma modelagem mais próxima das condições de um processo industriais. Outro aspecto importante deste trabalho foi a inclusão dos efeitos da variação de temperatura por expressões simplificadas do tipo Arrhenius, fator que havia sido desconsiderado na maioria dos demais trabalhos de modelagem.

Cornel *et al* (2009) realizaram estudos experimentais para obtenção de parâmetros cinéticos da cristalização utilizando modelos fenomenológicos rigorosos. Em seus ensaios, as corridas de cristalização por resfriamento apresentaram boa coerência com os modelos teóricos cinéticos e alta reprodutibilidade apesar da cristalização ocorrer nas paredes do cristalizador. Nos experimentos por acidificação, os resultados possuíam grande espalhamento, tornando difícil a análise das tendências.

2.3 APLICAÇÕES DE CONTROLE E OTIMIZAÇÃO EM CRISTALIZAÇÃO

Aplicações de controle ótimo tem encontrado grande aplicação em cristalização batelada. Nota-se mais recentemente uma tendência para estudos de cristalização de produtos orgânicos, particularmente para fármacos ou produtos oriundos de processos biotecnológicos.

Em termos de controle, a principal forma de controle utilizada para estes processos é baseada no filtro de Kalman estendido (EKF) e em modelos linearizados. Na maioria dos estudos, a descrição simplificada da população de cristais pelo método dos momentos é utilizada para obtenção do modelo. A fim de evitar repetições, as referências comentadas nesta seção foram selecionados com o intuito de ilustrar os pontos anteriormente mencionados.

Para a determinação do perfil de resfriamento ótimo para maximização do tamanho dos cristalização ao final de uma batelada de produtos inorgânicos, Lang *et al* (1999) consideraram a abordagem por transcrição direta do problema sobre um modelo validado após a realização de estudos em uma

planta. O problema resultante foi resolvido usando o algoritmo rSQP. O modelo destes pesquisadores foi elaborado levando em consideração questões práticas na implementação dos perfis de resfriamento, tais como limites físicos da água de resfriamento, e interpretaram fisicamente as trajetórias obtidas após a obtenção dos resultados.

Zhang e Rohani (2003) compararam por meio de estudos computacionais as estratégias de controle ótimo em malha aberta e controle em malha fechada usando EKF para cristalização de potássio de alumina. O desempenho dos controladores foi avaliado por meio do tamanho médio e dispersão da população de cristais obtida após o processo. Os autores concluíram ao final do estudo que o controle da distribuição de cristais manipulando a temperatura usando o EKF apresentava melhores resultados do que a estratégia em malha aberta.

Shi *et al* (2005) propuseram um esquema de controle por otimização em malha fechada para a cristalização de *lysozyme*, uma de enzima tetragonal presente na clara de ovos de galinha de relevância comercial. No esquema de controle proposto, os momentos são controlados e estimados por um observador do tipo Luenberger sendo a curva de resfriamento calculada a cada momento. O sistema foi simulado utilizando diferenças finitas com precisão de 2ª ordem.

Devido à utilização deste método numérico, há a necessidade do uso de um *mesh* consideravelmente fino para evitar erros de aproximação e manter a estabilidade do método. Isto é refletido na escolha do alto número de pontos pelos autores, no caso, 3000 pontos para a resolução das derivadas parciais espaciais e 7200 pontos para as parciais temporais. Para resolver a otimização em larga escala oriunda desta discretização, foi utilizado o algoritmo SQP.

Hermanto *et al* (2009) projetaram um controlador NMPC robusto por linearizações sucessivas sob o modelo para cristalizações por resfriamento resolvendo os balanços populacionais na íntegra para obter uma representação acurada do sistema. Devido à resolução dos balanços completos ser computacionalmente custosa, estes pesquisadores optaram por uso de um controlador que lineariza o sistema ao longo da trajetória.

Aamir *et al* (2010) pesquisaram a cristalização por resfriamento do dicromato de potássio através de uma abordagem de controle ótimo usando o método dos momentos populacionais em estudos de

simulação e ensaios experimentais. Alatalo *et al* (2010) realizaram um trabalho de precipitação por abaixamento do pH no qual reportaram dificuldade no controle regulatório de temperatura. Além disto, os autores comentaram que houve grande variação nas medidas dos momentos dos cristais durante os experimentos apesar do uso de instrumentação avançada.

Mesbah *et al* (2011) realizaram um estudo contemplando diversos tipos de controle por otimização direta do modelo de um sistema de cristalização evaporativa de uma unidade industrial manipulando o aquecimento da solução. Ao final do estudo concluíram que os tipos de estratégias de otimização estudadas obtiveram performances similares, porém a solução do problema por *multiple shooting* apresentou bons resultados e eficiência computacional superior às demais técnicas implementadas.

Nagy *et al* (2011) obtiveram as curvas de resfriamento ótimas para sulfeto de potássio alumina dodecahidratado utilizando um algoritmo baseado na aplicação de quadratura no método dos momentos em conjunto com o método das características, sendo as curvas analisadas por simulação e experimentalmente.

Mais recentemente, Hermanto *et al* (2011) propuseram uma metodologia de otimização do processo de cristalização do LGA com uma abordagem batelada-a-batelada, na qual resultados das bateladas anteriores e seus erros são utilizados para aprimorar as bateladas futuras por ajuste do modelo.

2.4 CONCLUSÕES DA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Apesar do grande número de trabalhos enfocando controle ótimo, cristalização de sistemas, simulação computacional e estudos experimentais, ao final da revisão bibliográfica foram encontrados poucos trabalhos de controle que utilizem puramente uma abordagem por otimização direta dos modelos para cristalização polimórfica.

Além disto, não existem trabalhos que utilizem os momentos populacionais para otimização e controle dos sistemas de transformação polimórfica. Para estes sistemas, os trabalhos levantados tem utilizado as equações dos balanços populacionais em sua forma completa para garantir uma representação acurada do sistema. Esta abordagem demanda considerável poder computacional, portanto

abordagens baseadas em linearizações tem sido utilizadas em detrimento de abordagens não-lineares.

Capítulo 3

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 CRISTALIZAÇÃO

Para Tung *et al* (2009), a cristalização de compostos orgânicos é provavelmente o processo mais importante de purificação e separação para a indústria farmacêutica e de bioprodutos, sendo também de similar importância para a indústria de química fina.

Segundo Seader *et al* (2011), essa operação unitária é vantajosa como etapa final de polimento ou purificação nos processos produtivos de bioprodutos devido à obtenção de alta-pureza, ausência do uso de membranas ou sorventes de alto custo, conferir prolongada estabilidade do produto e ser realizada a baixas temperaturas, mesmo que os cristais orgânicos normalmente carreguem um teor de solvente e sejam quebradiços.

A seguir, uma revisão dos principais modelos físicos para cristalização e formas de processamento em escala industrial é apresentada com base nas referências elaboradas por Seader *et al* (2011), Tung *et al* (2009) e Mullin (2001).

3.1.1 Fenomenologia de cristalização

A cristalização de polimorfos pode ser dividida em três mecanismos diferentes: nucleação, crescimento dos cristais e processo de transformação entre polimorfos. Segundo Kitamura e Ishizu (2000),

estes mecanismos normalmente são competitivos e dependentes tanto da fluidodinâmica como das condições de temperatura, supersaturação do meio de cristalização e tempo total de processamento.

Para que ocorra a formação e o crescimento de cristais, não é suficiente apenas uma condição de supersaturação do meio; é necessário que existam pequenos centros iniciadores sobre os quais os compostos a serem cristalizados se agregam. A etapa de formação destes centros é denominada nucleação e pode ser de caráter espontâneo ou induzido por meio de agitação, fricção, choque mecânico e cavitação dentre outros mecanismos (MULLIN, 2001).

A fase nucleação pode ser classificada conforme o fenômeno físico envolvido, comumente sendo dividida em nucleação primária e secundária. A nucleação primária ocorre quando o meio encontra-se livre de material cristalino, podendo ser heterogênea, quando há a presença de material estranho que serve como iniciador tal como poeira ou impurezas; ou homogênea, caso contrário. Quando a nucleação é decorrente da presença de cristais na solução supersaturada, a cristalização é tida como secundária (SEADER *et al*, 2011). Esta classificação encontra-se esquematizada na Figura 3.1.

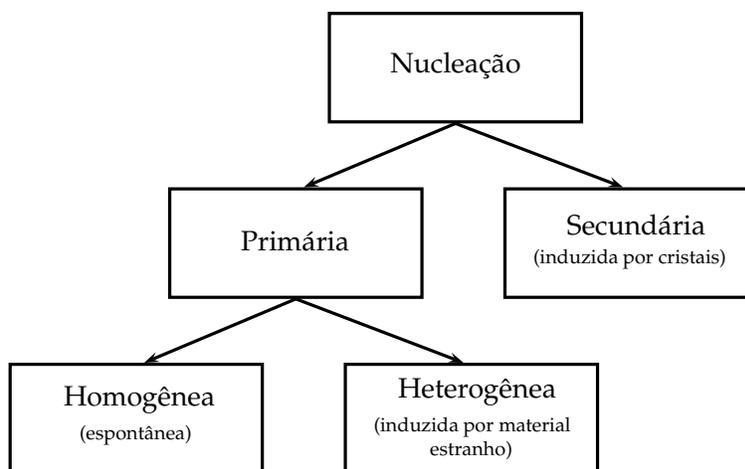


Figura 3.1: Tipos de nucleação, adaptado de Mullin (2001).

Seader *et al* (2011) comentam que a nucleação de bioprodutos normalmente é secundária por uso de cristais iniciadores (semeadura) e pela dificuldade de obtenção de vasos perfeitamente limpos e de paredes lisas em cristalizadores industriais. O estudo de Liang *et al* (2004), por exemplo, evidencia que mesmo a rugosidade do material do agitador altera a taxa e mecanismo de nucleação dos cristais

dado que a formação de LGA foi mais intensa em materiais com maior rugosidade em sua superfície.

Desta forma, a nucleação é costumeiramente modelada como secundária utilizando um modelo *power-law*, como descrito na Equação 3.1.1, embora outras formulações mais complexas possam existir.

$$B = \frac{dn^\circ}{dt} = k_n m_{susp}^j (C_{sol} - C(T))^i = k_n m_{susp}^j \Delta C^i \quad (3.1.1)$$

onde B é o número de núcleos formados por unidade de volume por unidade de tempo, n° é o número de núcleos por unidade de volume, k_n é tipicamente uma função da temperatura e velocidade do agitador, m_{susp} a massa de cristal por volume de suspensão, C_{sol} a concentração instantânea do soluto e $C(T)$ a concentração de saturação.

Após a nucleação, ocorre transferência de massa da solução superconcentrada para a superfície do cristal por meio de um mecanismo composto de uma etapa difusiva e uma etapa reativa. Este processo é denominado de crescimento dos cristais.

Tung *et al* (2009) explicam que, de forma geral, a etapa de crescimento dos cristais é modelada considerando uma sobreposição em camadas, que pode ocorrer conforme diversos mecanismos diferentes. O crescimento é tipicamente descrito por um mecanismo em duas etapas, uma por difusão do soluto e outra por reação com a superfície do cristal, conforme a Equação 3.1.2.

$$G = \frac{dm_c}{dt} = \frac{1}{(1/k_c + 1/k_i)} A(C_{sol} - C(T)) = k_{global} A(C_{sol} - C(T)) \quad (3.1.2)$$

onde m_c é a massa do cristal, A é a área superficial do cristal, k_c é o coeficiente de transferência de massa difusiva, k_i é o coeficiente de transferência de massa de cristal oriundo de reação, C_{sol} a concentração do soluto na solução supersaturada, $C(T)$ a concentração de saturação e k_{global} o coeficiente global de transferência de massa.

O crescimento para os polimorfos do LGA, por exemplo, é do tipo *birth-and-spread*, isto é, o crescimento ocorre através da deposição de diversos núcleos sobre uma mesma face do cristal, cada qual crescendo até encontrar um segundo núcleo ou a borda do cristal (Kitamura e Ishizu, 2000).

Além disto, Kitamura e Ishizu (2000) também concluíram que o crescimento do polimorfo α é predominantemente cinético ao passo o polimorfo β depende principalmente do grau de supersaturação.

A transformação de um polimorfo em outro pode ocorrer por diversos fenômenos diferentes dependendo do método de processamento utilizado como avaliado no estudo de Kitamura (2004). No caso do LGA, Cashell *et al* (2003) verificaram que a transformação do polimorfo α para o β ocorre por nucleação secundária na face do cristal α , fenômeno normalmente considerado nos modelos por meio de um termo adicional de transformação na expressão da nucleação.

Para a descrição completa do sistema e caracterização dos diversos tamanhos de cristais presentes em solução no decorrer da operação, uma abordagem bastante difundida é a utilização de um balanço populacional dos cristais (NAGY, 2008). Segundo Ramkrishna (2000), esta técnica, que pode ser interpretada como um balanço de massa generalizado, encontra grande aplicação em engenharia química, sendo empregada para simulação de sistemas particulados, biológicos e multifásicos.

Ao assumir que o vaso é perfeitamente agitado, operação em batelada sem retiradas de cristais durante a operação e apenas nucleação e crescimento dos cristais, o modelo populacional é dado pela Equação 3.1.3.

$$\frac{\partial n(L, t)}{\partial t} + \frac{\partial(G(S, L, \theta_G)n(L))}{\partial L} = B(S, \theta_B)\delta(L - L_0) \quad (3.1.3)$$

onde $n(L, t)$ é distribuição da densidade populacional (número de cristais por unidade de massa de solução), G é a taxa de crescimento dos cristais, L é o tamanho dos cristais, B é a taxa de nucleação dos cristais, S é supersaturação dos cristais, δ é o delta de Dirac, θ_G é o vetor de parâmetros de crescimento e θ_B é o vetor de parâmetros de nucleação.

A resolução do balanço populacional incorre na resolução de equações diferenciais parciais hiperbólicas, que são consideravelmente sensíveis a erros numéricos e nos parâmetros. Uma breve discussão sobre estes temas pode ser encontrada na referência elaborada por Beers (2007).

Ramkrishna (2000) menciona que uma alternativa frequentemente empregada na prática é o uso

do *Método dos Momentos*¹. Esta abordagem consiste em descrever a população de cristais em função dos momentos brutos da distribuição de cristais, como definidos pela Equação 3.1.4.

$$\mu_j = \int_0^{\infty} n(L, t) L^j dL \quad (3.1.4)$$

Embora a descrição da população em função dos momentos aplicada à Equação 3.1.3 permite que a simplificação para um sistema de equações diferenciais ordinárias (EDO), constituído pelas Equações 3.1.5 e 3.1.6, é comum a utilização do sistema de EDOs em conjunto com as PDEs para maior acurácia.

$$\frac{d\mu_0}{dt} = B(t) \quad (3.1.5)$$

$$\frac{d\mu_j}{dt} = j \cdot G(t)\mu_{j-1} + B(t)L_0^j, \quad j = 1, \dots, \infty \quad (3.1.6)$$

onde $n(L, t)$ é distribuição da densidade populacional, μ_j é o j -ésimo momento populacional, G é a taxa de crescimento dos cristais, B é a taxa de crescimento dos cristais e L é o tamanho dos cristais.

É importante ressaltar que apesar da utilização dos momentos ser uma aplicação do Método de Galerkin (detalhado na Subseção 3.2.3.3), os momentos possuem significado físico. Em particular, μ_0 é igual ao número de cristais por unidade de volume e μ_1 representa o comprimento total de cristais por unidade de volume. Desta forma, valores negativos para μ_0 e μ_1 não possuem significado físico.

3.1.2 Operação industrial

A cristalização por resfriamento normalmente é realizada controlando-se a taxa de resfriamento do cristalizador para diminuir a solubilidade da substância a ser cristalizada e gerar uma supersaturação. A precipitação dos cristais pode ser iniciada espontaneamente ou ao semear a solução superconcentrada com cristais do produto desejado para iniciar uma nucleação secundária.

¹*Método dos Momentos* é sempre usado neste texto como momentos estatísticos, nunca se referindo ao Método dos Elementos de Contorno para resolução de PDEs, que por vezes também é denominado de Método dos Momentos.

O resfriamento deve ser controlado dentro da região metaestável para que não haja nucleação excessiva, que resulta em uma população de cristais de pequeno tamanho. Isto é indesejável, pois prejudica as etapas de processamento posteriores à cristalização como filtração e centrifugação.

A operação é denominada de cristalização reativa quando a força motriz da cristalização é gerada por uma reação química. A natureza da reação que induz a supersaturação e precipitação pode ser desde um complexo mecanismo orgânico até uma neutralização por adição de ácido ou base.

Normalmente é difícil obter uma distribuição de tamanho desejada e um modelo acurado neste último tipo de operação, pois as reações normalmente são muito mais rápidas que a transferência de massa da solução para a superfície do cristal e, na maioria dos casos, não há como retardar a reação (Tung *et al*, 2009). Além disto, a adição do ácido ou base gera um gradiente de concentração e temperatura locais que afeta diretamente a supersaturação e conseqüentemente as taxas de nucleação e crescimento dos cristais.

3.2 OTIMIZAÇÃO E CONTROLE ÓTIMO

3.2.1 Conceituação básica

Nesta subseção é apresentada uma breve revisão sobre os conceitos básicos de otimização de interesse para este trabalho. Visto o caráter de revisão, os teoremas e as proposições são apresentados de forma rápida sem uma prova formal. Estas podem ser encontradas em diversos tratados sobre o assunto, em particular nas referências Biegler (2010) e Boyd e Vandenberghe (2004), que constituíram a base para a elaboração desta seção.

Para realizar uma revisão sobre o assunto é necessário antes definir os conceitos de conjuntos e funções convexas, pontos de mínimo local e global; e condições necessárias e suficientes para caracterização de ótimo.

DEFINIÇÃO 1 (PONTO DE MÍNIMO GLOBAL). Um ponto x^* é mínimo global de uma função $f(x)$ se, e somente se,

$$f(x^*) \leq f(x) \quad (3.2.1)$$

Para todo $x \in \text{dom } f$.

DEFINIÇÃO 2 (PONTO DE MÍNIMO LOCAL). Um ponto x^* é mínimo global de uma função $f(x)$ se, e somente se,

$$f(x^*) \leq f(x) \quad (3.2.2)$$

Para todo x em uma vizinhança de x^* , $\|x - x^*\| < \epsilon$ com $\epsilon > 0$. Caso não existam outros mínimos na vizinhança de x^* , o ponto é adicionalmente considerado como *mínimo isolado*.

DEFINIÇÃO 3 (CONJUNTOS CONVEXOS). Um conjunto C é convexo se, e somente se,

$$\theta x + (1 - \theta)y \in C \quad (3.2.3)$$

Para todo $x, y \in C, \theta \in [0, 1]$.

DEFINIÇÃO 4 (FUNÇÕES CONVEXAS). Um ponto x^* é mínimo global de uma função $f(x)$ se, e somente se,

$$f(\theta x + (1 - \theta)y) \geq \theta f(x) + (1 - \theta)f(y) \quad (3.2.4)$$

Para todo $x, y \in \text{dom } f, \text{dom } f$ convexo, $\theta \in [0, 1]$.

Apesar da definição de convexidade para funções não requerer diferenciabilidade da função, se a função possuir esta propriedade, a Equação 3.2.4 pode ser reescrita em função de seus planos tangentes obtidos da aproximação de Taylor (Equação 3.2.5). Se duplamente diferenciável, a convexidade pode ser expressa em termos da Hessiana, que deve ser positiva semi-definida no ponto de mínimo (Equação 3.2.6).

$$f(y) \geq f(x) + \nabla f(x)^T(y - x) \quad (3.2.5)$$

$$\nabla^2 f \succeq 0 \quad (3.2.6)$$

TEOREMA 1 (FUNÇÕES CONVEXAS E MÍNIMOS). Se $f(x)$ uma função convexa, todo ponto de mínimo local de $f(x)$ é também um mínimo global. Se $f(x)$ é estritamente convexa, há um único ponto de mínimo e se $f(x)$ é convexa e diferenciável, um ponto estacionário de $f(x)$ é ponto de mínimo.

TEOREMA 2 (CONDIÇÕES NECESSÁRIAS PARA MÍNIMO LOCAL). Se $f(x)$ é uma função duplamente diferenciável e existe um ponto x^* que é mínimo local, então $\nabla f(x^*) = 0$ e $\nabla^2 f(x^*)$ é positiva semi-definida.

Os Teoremas 1 e 2 evidenciam a importância da convexidade das funções: além das correlações diretas com os conceitos de pontos de mínimo global, a Equação 3.2.5 mostra que a aproximação de Taylor de primeira ordem para qualquer ponto é um sub-estimador do valor da função e confere assim diversas propriedades desejáveis ao uso de métodos baseados em gradientes. Em caso onde informações de segunda ordem estão disponíveis, a Hessiana pode ser utilizada em métodos como o de Newton. O uso destas informações torna a convergência rápida e garante a finalização do método em um número finito de passos.

Caso não existam restrições, a conceituação apresentada anteriormente é suficiente. Porém, ao impor restrições de igualdade e inequações sobre as variáveis do problema, o domínio da função objetivo passa a ser a região delimitada pelas restrições. Assim, as condições necessárias para um ótimo em um problema com restrições requerem uma conceituação teórica adicional, as quais estão no cerne do desenvolvimento dos métodos de otimização com restrições.

DEFINIÇÃO 5 (PROBLEMA DE OTIMIZAÇÃO COM RESTRIÇÕES). O problema de otimização com

restrições é dado por:

$$\begin{aligned} \min \quad & f(x) \\ \text{s. a.} \quad & h(x) = 0 \\ & g(x) \preceq 0 \end{aligned} \tag{3.2.7}$$

Sendo $f(x)$ a função objetivo, $h(x)$ as restrições de igualdade e $g(x)$ as restrições de desigualdade.

DEFINIÇÃO 6 (FUNÇÃO LAGRANGIANA E MULTIPLICADORES DE LAGRANGE). Considere o problema da Definição 5. A função Lagrangiana associada é definida como:

$$L(x, u, v) = f(x) + g(x)^T \lambda + h(x)^T \nu \tag{3.2.8}$$

Para todo $x \in \text{dom } f \cap \text{dom } g \cap \text{dom } h$. As variáveis adicionais λ e ν são denominadas multiplicadores de Lagrange.

DEFINIÇÃO 7 (CONDIÇÕES DE KARUSH-KUHN-TUCKER (KKT)). Um ponto x^* é uma solução local do problema 3.2.7 se, e somente se, forem satisfeitas:

$$\nabla L(x^*, \lambda^*, \nu^*) = \nabla f(x^*) + \nabla g(x^*)^T \lambda^* + \nabla h(x^*)^T \nu^* \tag{3.2.9}$$

$$g(x^*) \succ 0 \tag{3.2.10}$$

$$h(x^*) = 0 \tag{3.2.11}$$

$$g(x^*)^T \lambda^* = 0; \lambda^* \succeq 0 \tag{3.2.12}$$

$$\nabla h(x^*)^T \nu^* = 0 \tag{3.2.13}$$

$$p^T \nabla^2 L(x^*, \lambda^*, \nu^*) p \geq 0 \tag{3.2.14}$$

$$\nabla g_i(x^*)^T p = 0, i \in i | g_i(x^*) = 0, \lambda_i^* > 0 \tag{3.2.15}$$

$$\nabla g_i(x^*)^T p \leq 0, i \in i | g_i(x^*) = 0, \lambda_i^* = 0 \tag{3.2.16}$$

Para todo $x \in \text{dom } f \cap \text{dom } g \cap \text{dom } h$.

Apesar do tratamento do problema por dualidade ser elegante e útil, a interpretação cinemática das Equações 3.2.9 a 3.2.16 é adotada nesta revisão visando aumentar o entendimento para leitores que tem contato com o assunto pela primeira vez. Utilizando a analogia de uma bola rolando sobre a superfície da função objetivo pela ação da gravidade, dentro de uma região delimitada por cercas (restrições de desigualdade), e sobre trilhos (restrições de igualdades), a Equação 3.2.9 exprime o balanço de forças no ponto ótimo, que deve ser um ponto estático. Caso a força resultante não fosse nula no ponto de ótimo, a esfera rolaria para outro ponto.

Como a bola precisa ser mantida dentro da região delimitada pelas cercas, as Equações 3.2.10 e 3.2.11 impõe esta condição de satisfação das restrições no ponto de ótimo. Além disto, as cercas podem ser relevantes para o problema ou não, isto é, produzem uma força normal na bola, ou não influem na bola. Esta analogia serve como interpretação das condições de complementaridade representadas pela Equação 3.2.12.

Por fim, no ponto de mínimo local, uma perturbação da função objetivo em qualquer direção viável deve produzir um gradiente na direção do ponto de mínimo. Isto é traduzido pelas condições apresentadas nas Equações 3.2.13 a 3.2.16, que, na analogia cinemática, é interpretado como ao deslocar a bola do ponto de mínimo, esta deve rolar de volta para o mínimo.

Como as condições de apresentadas na Equação 3.2.9 são baseadas em gradientes, faz-se necessária a condição adicional de qualificação de restrições. Esta condição é importante para assegurar que as restrições ativas sejam devidamente representadas pelos seus gradientes no ponto de ótimo. Uma forma comum de impor esta condição é através da independência linear das restrições ativas conforme a Definição 8 e sua importância é demonstrada pelo Teorema 3.

DEFINIÇÃO 8 (QUALIFICAÇÃO DE RESTRIÇÕES POR INDEPENDÊNCIA LINEAR (LICQ)). Dada uma solução local x^* e um conjunto de restrições ativas $\mathcal{A}(x^*)$, LICQ é definida pela independência linear dos gradientes $\nabla g_i(x^*)$ e $\nabla h_i(x^*)$, com $i \in \mathcal{A}(x^*)$.

TEOREMA 3 (CONDIÇÕES NECESSÁRIAS PARA MÍNIMO LOCAL). Suponha x^* uma solução local e que seja satisfeita a condição de LICQ neste ponto. Então as condições KKT são satisfeitas. Além

disto, se $f(x)$ é convexa, $g(x)$ convexas e $h(x)$ lineares; x^* é uma solução global.

3.2.2 Controle ótimo para batelada

Bertsekas (2005) descreve o problema de controle ótimo de forma geral como a tomada de decisões sequenciais e interdependentes com base em um modelo para minimizar de um critério sob um período de tempo considerado.

A utilização de controle ótimo possui diversas vantagens para obter trajetórias de operação para sistemas físicos, dentre elas a transcrição direta das restrições das variáveis manipuladas durante a obtenção da trajetória ótima. O problema de controle ótimo é definido de forma sucinta através das Equações 3.2.17 e 3.2.18.

$$\min_{u(t) \in U} \phi_f(x(t_f)) + \int_{t_0}^{t_f} \phi_t(x(t), u(t)) dt \quad (3.2.17)$$

$$s. a. \frac{dx}{dt} = f(x(t), u(t)) \quad (3.2.18)$$

onde ϕ_f é uma função de custo perante o estado atingido no tempo final, ϕ_t representa a função de custo aditiva durante o percurso da trajetória, $x(t)$ é o vetor de estados do sistema, $u(t)$ é o vetor dos inputs de controle, $f(x(t), u(t))$ é o modelo que representa o sistema dinamicamente e U denota o conjunto das restrições de controle.

Segundo Morari e Lee (1999), o controle de processos batelada é tipicamente descrito como problema de rastreamento de uma trajetória de referência durante um tempo de processamento determinado, sendo tanto o controle de qualidade dos produtos como a reidentificação do modelo realizados ao final do término de operação. Este mesmo autor também comenta que a verificação *após* o fim do processamento é pouco eficiente e incorre em custos adicionais. Uma arquitetura de controle batelada encontra-se esquematizada na Figura 3.2.

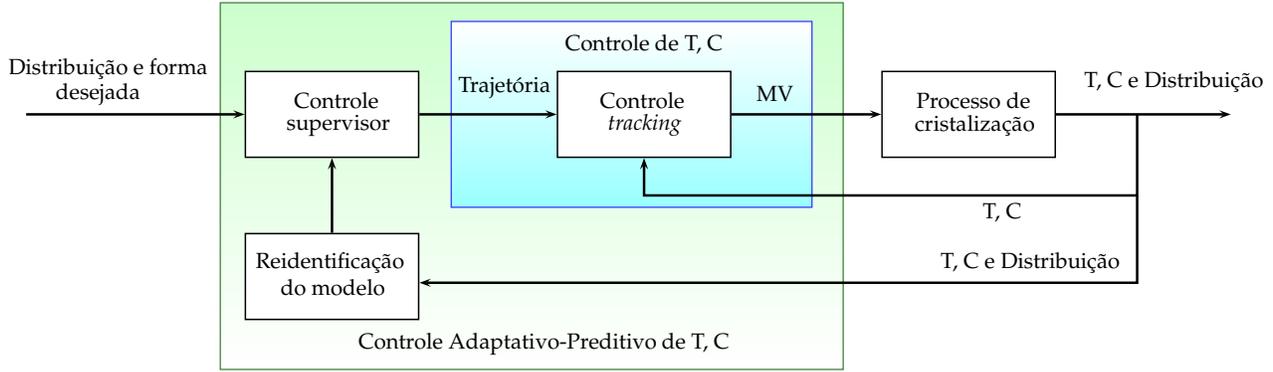


Figura 3.2: Arquitetura de controle para cristalização batelada baseado em temperatura (T) e concentração (C) para obtenção de uma distribuição de cristais adequada (Distribuição), adaptado de Nagy *et al* (2008).

3.2.2.1 Controle ótimo linear quadrático

O regulador linear quadrático (LQR) surge da formulação de uma subclasse do problema de controle ótimo onde a função de custo é uma função quadrática e o sistema descrito por equações diferenciais lineares nos estados e controles. Particularmente para problemas de rastreamento, o custo é definido de forma a minimizar o desvio das variáveis controladas de uma trajetória desejada e penalizar a movimentação das variáveis manipuladas.

Considerando $\Delta y|_t$ e $\Delta u|_t$ respectivamente a diferença entre o estado $y|_t$ e a trajetória $y_{traj|t}$ a ser seguida e a diferença entre o controle $u|_t$ e a trajetória definida $u_{traj|t}$ durante instante de tempo t do horizonte de $N + 1$ períodos de considerados, o controlador LQR é descrito pelo Problema 3.2.19.

$$\min_{u(t) \in U} \Delta y|_N^T Q_N \Delta y|_N + \sum_{t=0}^{N-1} \Delta y|_t^T Q \Delta y|_t + \sum_{t=0}^{N-1} \Delta u|_t^T R \Delta u|_t \quad (3.2.19)$$

$$s. a. x|_{t+1} = Ax|_t + Bu|_t$$

$$x \in X, u \in U$$

onde Q_N , Q e R são matrizes de ponderação positivas semi-definidas e as matrizes dinâmicas A_t e B_t descrevem a evolução do sistema, frequentemente obtidas através de modelos físicos.

O Problema 3.2.19 pode ser visto como um controle proporcional-integral atuando sobre o erro

predito, uma vez que as ações baseiam-se nos desvios dos instantes futuros à trajetória definida e as variáveis manipuladas são sempre movimentadas de forma a eliminar o *offset* ao fim do horizonte de controle, que para o problema de rastreamento deve ser considerado em relação à trajetória pré-definida.

Quando a fenomenologia impõe um modelo não-linear, uma alternativa é a utilização de matrizes dinâmicas obtidas de aproximações lineares por partes através das Equações 3.2.20 e 3.2.21.

$$A = D_x f(x, u) \quad (3.2.20)$$

$$B = D_u f(x, u) \quad (3.2.21)$$

Para matrizes de entradas constantes, este problema é chamado de *Linear Quadratic Regulator* (LQR) e tem solução analítica fornecida pela equação de Riccati (Equação 3.2.22), apresentada na forma discretizada.

$$P_{t-1} = Q + A^T P_t A - A^T P_t B (R + B^T P_t B)^{-1} B^T P_t A \quad (3.2.22)$$

Para projeto do controlador, o problema é resolvido do estado final para o inicial ao se definir a condição da Equação 3.2.23 e resolver as Equações 3.2.24 e 3.2.25 para todo o intervalo de tempo para obter as entradas ótimas u_t^* do sistema.

$$P_{t-1} = Q_N \quad (3.2.23)$$

$$K_t = -(R + B^T P_t B)^{-1} B^T P_{t+1} A \quad (3.2.24)$$

$$u_t = -K_t x_t \quad (3.2.25)$$

Scokaert e Rawlings (1998) comenta que para implementação em malha fechada, o problema de

otimização é resolvido a cada intervalo de tempo para todo horizonte considerado, sendo implementado apenas o passo seguinte por robustez.

Apesar da facilidade de implementação e eficiência computacional desta abordagem, ela possui a limitação de não permitir a utilização de restrições adicionais sistema. Para tanto, uma abordagem por otimização dinâmica deve ser utilizada.

3.2.2.2 Controle ótimo por otimização dinâmica

Para o tratamento geral do problema simplificado das Equações 3.2.17 e 3.2.18, os estados do sistema $x(t)$ são separados em parte algébrica $y(t)$ e parte diferencial $z(t)$. Considera-se também a possibilidade do modelo do sistema variar durante os N_T intervalos de tempo considerados na otimização. Estas modificações resultam na formulação do problema de otimização diferencial algébrico (DAOP) conforme as Equações 3.2.26 a 3.2.30 apresentadas na referência (BIEGLER, 2010).

$$\min_{u \in U} \sum_{l=1}^{N_T} \phi_l(z_l(t_l), y_l(t_l), u_l(t_l), p_l) \quad (3.2.26)$$

$$s. a. \frac{dz_l(t)}{dt} = f_l(z_l(t), y_l(t), u_l(t), p_l), \quad z_l(t_{l-1}) = z_{0,l} \quad (3.2.27)$$

$$h_l(z_l(t), y_l(t), u_l(t), p_l) = 0 \quad (3.2.28)$$

$$g_l(z_l(t), y_l(t), u_l(t), p_l) \leq 0 \quad (3.2.29)$$

$$l = 1, \dots, N_T \quad (3.2.30)$$

onde ϕ_l é a função de custo associada ao período l , $z_l(t)$ representa a parte diferencial dos estados do sistema no período l , $y_l(t)$ denota a parte algébrica dos estados do sistema no período l , p_l são os parâmetros sistema no período l , h_l são as restrições de igualdade do sistema compreendendo a restrição que garante continuidade entre os estados do sistema, g_l são as restrições em forma de inequações.

A resolução numérica do sistema 3.2.26 pode ser realizada por diversos métodos e estratégias di-

ferentes dependendo do tamanho, complexidade, estabilidade e rigidez do problema. Biegler (2010) descreve sucintamente a classificação geral das abordagens para resolução de problemas de otimização de sistemas diferenciais algébricos dependendo do grau de discretização do sistema. Esta classificação encontra-se esquematizada na Figura 3.3.

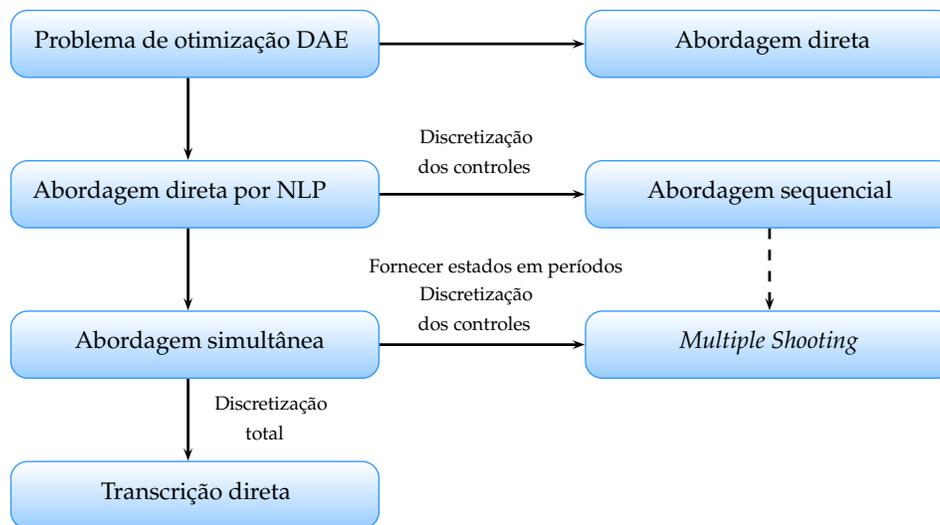


Figura 3.3: Classificação das estratégias de otimização de sistemas diferenciais algébricos, adaptado de Biegler (2010).

Segundo a revisão elaborada por Biegler e Grossmann (2004), a abordagem indireta baseia-se na resolução do problema de valor de contorno (BVP) imposto pelo Princípio de Mínimo de Pontryagin, que fornece as condições necessárias para a caracterização de ótimo local. Já na abordagem direta, o problema é total ou parcialmente discretizado. Sua resolução pode ser tratada tanto por programação dinâmica iterativa (IDP), baseado em métodos de busca e indicado quando o número de estados é pequeno ou não existam restrições sobre os estados; como por programação não-linear (NLP) de maneira sequencial ou simultânea.

A abordagem sequencial consiste na resolução do sistema diferencial algébrico em cada iteração sobre os controles discretizados gerando sucessivos valores para a função objetivo. Esta resolução é obtida por integração numérica das equações diferenciais e é otimizada externamente por um método de NLP baseado em informação de primeira ordem como demonstrado na Figura 3.4.

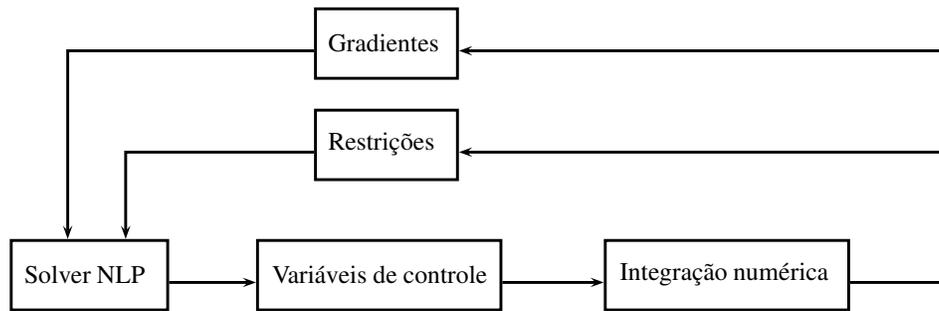


Figura 3.4: Esquema de resolução da abordagem sequencial.

Frequentemente nesta abordagem, os estados dos controles são aproximados por funções constantes, lineares ou polinomiais e a otimização realizada sobre os coeficientes destas funções. Biegler e Grossmann (2004) comentam que apesar do uso de gradientes gerar relativa rapidez em comparação com a IDP, a sistemática sequencial é confiável apenas para sistemas onde todos os modos são estáveis e, assim como a IDP, não fornecem um tratamento direto das restrições de caminho.

A otimização por *multiple shooting* foi desenvolvida para tratar dos sistemas instáveis através da relaxação do DAOP em diversos problemas de valor inicial (IVP) desacoplados e integrados independentemente. Nesta formulação o sistema DAE é resolvido a cada iteração de forma similar à metodologia sequencial, mas adicionada de restrições de igualdade para impor a satisfação das restrições de caminho nos pontos de *mesh*.

Porém, as igualdades adicionais não garantem que as restrições não sejam violadas entre os pontos de *mesh*. Para tratar rigorosamente destas restrições, utiliza-se da abordagem de transcrição direta do problema, onde tanto os estados como os controles são discretizados. Isto resulta em um problema de larga escala, apesar de possuir vantagens no tratamento das restrições de caminho.

3.2.3 Métodos numéricos

3.2.3.1 Resolução de problemas de otimização

A derivação de métodos numéricos para problemas com restrições de igualdade e desigualdade é realizada através da adição de variáveis de folga, transformando as desigualdades em igualdades

como no problema descrito pelo Problema 3.2.31.

$$\begin{aligned}
 \min \quad & f(x) \\
 \text{s. a.} \quad & h(x) = 0 \\
 & g(x) + s \preceq 0, s \succeq 0
 \end{aligned} \tag{3.2.31}$$

Com base no Problema 3.2.31, é possível ainda reescrever o sistema em função de limites para as variáveis (Problema 3.2.32).

$$\begin{aligned}
 \min \quad & f(x) \\
 \text{s. a.} \quad & c(x) = 0 \\
 & x_L \preceq x \preceq x_U
 \end{aligned} \tag{3.2.32}$$

Embora as formas sejam matematicamente equivalentes e intercambiáveis, a formulação 3.2.7 é mais adequada para algoritmos que se utilizam de funções de mérito (métodos de barreira), ao passo que a formulação com limites nas variáveis (Problema 3.2.32) tem melhor desempenho para algoritmos que utilizam-se de informação das restrições ativas, como a Programação Quadrática Sequencial (SQP).

O método SQP pode ser interpretado como a aplicação do método de Newton para resolução do sistema resultante das condições KKT de primeira ordem aplicadas ao Problema 3.2.32. Ao se definir as matrizes de incidência E_L , que denota as atividade das restrições dos limites inferiores (isto é, a entrada $E_{L,i,j}$ assume 1 se a variável x_i encontra-se no seu limite inferior e 0 caso contrário), e E_U , que denota as atividade das restrições dos limites superiores; o sistema das condições KKT de primeira ordem para o Problema 3.2.32 pode ser escrito na forma da Equação 3.2.33.

$$\begin{bmatrix} \nabla L(x, u, v) \\ c(x) \\ E_L^T x - E_L^T x_L \\ E_U^T x - E_U^T x_U \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \nabla f(x) + \nabla c(x)v - E_L u_{A_L} + E_U u_{A_U} \\ c(x) \\ E_L^T x - E_L^T x_L \\ E_U^T x - E_U^T x_U \end{bmatrix} = 0 \tag{3.2.33}$$

A resolução pelo método de Newton associado para o sistema da Equação 3.2.33 gera a Equação 3.2.34 com a atualização de passo dada pela Equação 3.2.35.

$$\begin{bmatrix} \nabla^2 L(x^k, u^k, v^k) & \nabla c(x^k) & -E_L & E_U \\ \nabla c(x^k)^T & 0 & 0 & 0 \\ -E_L^T & 0 & 0 & 0 \\ E_U^T & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} d_x \\ d_v \\ d_{u_L} \\ d_{u_U} \end{bmatrix} = - \begin{bmatrix} \nabla L(x^k, u^k, v^k) \\ c(x^k) \\ E_L^T(x_L - x^k) \\ E_U^T(x^k - x_U) \end{bmatrix} \quad (3.2.34)$$

$$\begin{bmatrix} x^{k+1} \\ v^{k+1} \\ u_L^{k+1} \\ u_U^{k+1} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} d_x \\ d_v \\ d_{u_L} \\ d_{u_U} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} x^k \\ v^k \\ u_L^k \\ u_U^k \end{bmatrix} \quad (3.2.35)$$

O sistema da Equação 3.2.34 é idêntico ao sistema obtido ao se analisar as condições KKT para a formulação de um problema de programação quadrática (Problema 3.2.36) em cada iteração.

$$\begin{aligned} \min_{d_x} \quad & \nabla f(x^k)^T d_x + \frac{1}{2} d_x^T (\nabla^2 L(x^k, u^k, v^k)) d_x \\ \text{s. a.} \quad & c(x^k) + \nabla c(x^k)^T d_x = 0 \\ & x_L \preceq x^k + d_x \preceq x_U \end{aligned} \quad (3.2.36)$$

Para os métodos SQP, algumas considerações adicionais de caráter numérico, tais como condicionamento da Hessiana, devem ser feitas durante sua implementação para garantir robustez e eficiência dos algoritmos.

3.2.3.2 Método das diferenças finitas

O Método das diferenças finitas é um dos métodos mais simples e difundidos para resolução de PDEs. O método baseia-se na discretização das derivadas por série de Taylor sobre um *mesh*, seguido da imposição dos valores de contorno e da resolução do sistema linear resultante, conforme a Equação

3.2.37 (BEERS, 2007).

$$\frac{\partial f(x)}{\partial x_i} \approx \frac{f(x + h_i e_i) - f(x)}{h_i}$$

$$\text{Condição de Dirichlet: } f(x_0) = f_0 \quad (3.2.37)$$

$$\text{Condição de von Neumann: } \frac{\partial f(x_0)}{\partial x_i} = f_0$$

Devido à sua formulação, o método é indicado para geometrias e contornos simples, embora extensões do método existam para lidar com estes problemas. Além disto, as condições de contorno não são obtidas automaticamente ao se aplicar o método.

Oscilações artificiais não encontradas nas soluções exatas também pode ser introduzidas pelo método. Estas podem ser minimizadas com o uso de um esquema de *Diferenças a Montante (Upwind Differences)*, métodos implícitos ou tipo preditor-corretor para estabilização numérica.

O método das diferenças finitas é frequentemente aplicado na obtenção de jacobianos nas rotinas de otimização e para simulação da evolução das populações de cristais ao longo do tempo, uma vez que o sistema não impõe uma geometria complexa.

Além disto, para simulações onde o tamanho do problema não é uma restrição, os problemas de estabilidade do método serem contornados ao pelo uso de passos suficientemente pequenos. Exemplos de trabalhos que consideram este método para a simulação de cristalização são Borissova *et al* (2005) e Hermanto *et al* (2007).

3.2.3.3 Métodos de Galerkin

Os métodos de Galerkin compreendem uma classe de resolução que baseia-se na discretização da forma fraca da PDE seguida da composição da solução por meio de uma combinação linear de um conjunto arbitrário de funções ortogonais (STRANG, 2007).

A versão forte das PDEs normalmente é obtida diretamente da modelagem do processo, resultando em equações semelhantes à Equação 3.2.38.

$$\nabla u(x) = f(x) \quad (3.2.38)$$

A versão fraca do sistema é dada pela Equação 3.2.39 ao multiplicar ambos os lados por uma função de ponderação $w(x)$ e integrar sobre uma região Ω .

$$\int_{\Omega} w(x)^T \nabla u(x) dx = \int_{\Omega} w(x)^T f(x) dx \quad (3.2.39)$$

A utilização da versão fraca para resolução do sistema pode ser interpretada como uma generalização do método de integração por partes pela identidade de Gauss-Green, descrita na Equação 3.2.40 (STRANG, 2007).

$$\int_{\Omega} w(x)^T \nabla u(x) dx = \int_{\Omega} (\nabla \cdot w(x))^T u(x) dx + \oint_{\Gamma} (w(x)^T n) u(x) dS \quad (3.2.40)$$

Devido às condições de naturais do contorno Γ imporem $w(x) = 0$ para $x \in \Gamma$, a substituição na Equação 3.2.39 resulta na Equação 3.2.41.

$$\int_{\Omega} (\nabla \cdot w(x))^T u(x) dx = \int_{\Omega} w(x)^T f(x) dx \quad (3.2.41)$$

Em seguida, as funções são reescrita utilizando funções de base. Uma analogia para esta etapa pode ser traçada com a mudança de coordenadas de um vetor, uma vez que, de forma simplificada, uma função $g(x)$ qualquer pertencente ao espaço das funções \mathcal{V} pode ser reescrita em termos de uma base $\{\varphi_j\}_{j=0}^{\infty}$ deste espaço ao conforme a Equação 3.2.42 ao se escolher coeficientes apropriados.

$$g(x) = \sum_{j=0}^{\infty} k_j \varphi_j, \quad k_j \in \mathbb{R} \quad \forall j \quad (3.2.42)$$

Os métodos de Galerkin consideram uma aproximação para a função $u(x)$ por meio de um conjunto finito de funções de base $\{\varphi_0, \dots, \varphi_n\}$ e escolhem as funções de ponderação e $w(x)$ como sendo as funções que compõe a base para a aproximação de $u(x)$. É importante ressaltar que as fun-

ções de ponderação $w(x)$ não precisam ser as mesmas escolhidas para reescrever $u(x)$, porém isto é uma prática comumente adotada por simplicidade (JOHNSON, 2009), (FINLAYSON, 1980).

Substituindo as aproximações na Equação 3.2.39, obtém-se o sistema linear da Equação 3.2.43 sendo que as integrações em ambos os lados podem ser realizadas de forma analítica ou numérica.

$$\begin{bmatrix} \int_{\Omega} (\nabla \cdot \varphi_1)^T \varphi_1 dx & \cdots & \int_{\Omega} (\nabla \cdot \varphi_1)^T \varphi_n dx \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \int_{\Omega} (\nabla \cdot \varphi_n)^T \varphi_1 dx & \cdots & \int_{\Omega} (\nabla \cdot \varphi_n)^T \varphi_n dx \end{bmatrix} \begin{bmatrix} k_1 \\ \vdots \\ k_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \int_{\Omega} \varphi_1^T f(x) dx \\ \vdots \\ \int_{\Omega} \varphi_n^T f(x) dx \end{bmatrix} \quad (3.2.43)$$

Beers (2007) comenta que uma vantagem deste método é que o fato das funções de base serem ortogonais implica no resíduo da aproximação ser ortogonal à função obtida. Porém, a base deve ser escolhida judiciosamente para evitar que a aproximação seja grosseira.

Diversos métodos de resolução de BVP entram nesta categoria de métodos, recebendo nomes diferentes dependendo da aplicação ou funções de base escolhidas. Dentre os principais, encontram-se os métodos de *colocação ortogonal* e *elementos finitos*.

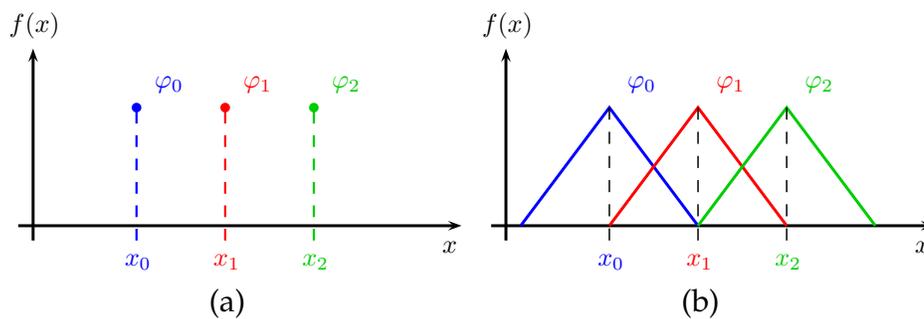


Figura 3.5: Funções de base para o caso unidimensional: (a) Colocação ortogonal; (b) Elementos finitos.

No método da colocação ortogonal, as funções de base são *deltas de Dirac* centradas nos pontos de colocação ($\delta(x - x_i)$, sendo x_i os pontos de colocação) e funções tenda para elementos finitos. No método dos momentos populacionais, as funções de base são potências do tamanho dos cristais.

Capítulo 4

MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 MODELO DE CRISTALIZAÇÃO DO LGA

4.1.1 Modelo da fenomenologia da cristalização

Nesta subseção é apresentado o modelo adotado para a descrição da evolução dos cristais em solução através das Equações 4.1.1 a 4.1.19, sendo predominantemente baseado nos trabalhos de Hermanto *et al* (2008) e Ono *et al* (2004).

Para o LGA, a evolução da população de cristais é satisfatoriamente descrita pela Equação 4.1.1 com os momentos populacionais definidos pelas Equações 4.1.2 a 4.1.4.

$$\frac{\partial n_i(L, t)}{\partial t} + \frac{\partial(G_i(S, \theta_G)n_i(L, t))}{\partial L} = B_i(S, \theta_B)\delta(L - L_0), \quad i = \alpha, \beta \quad (4.1.1)$$

$$\mu_{i,j} = \int_0^{\infty} n_i(L, t)L^j dL, \quad i = \alpha, \beta \quad (4.1.2)$$

$$\frac{d\mu_{i,0}}{dt} = B_i, \quad i = \alpha, \beta \quad (4.1.3)$$

$$\frac{d\mu_{i,j}}{dt} = j \cdot G_i \mu_{i,j-1} + L_0^j B_i, \quad i = \alpha, \beta, \quad j = 1, \dots, 3 \quad (4.1.4)$$

A superconcentração da solução, variação da concentração de soluto e os termos de nucleação e crescimento para os polimorfos são respectivamente definidos nas Equações 4.1.5 a 4.1.10.

$$S_i = \frac{C_{LGA}}{C_i(T)} = \frac{C_{LGA}}{a_{2,i} \cdot T^2 + a_{1,i} \cdot T + a_{0,i}}, \quad i = \alpha, \beta \quad (4.1.5)$$

$$\frac{dC_{LGA}}{dt} = -\frac{3}{\rho_{solv}} \cdot (k_{v,\alpha} \rho_\alpha G_\alpha \mu_{\alpha,2} + k_{v,\beta} \rho_\beta G_\beta \mu_{\beta,2}) \quad (4.1.6)$$

$$B_\alpha = k_{b,\alpha,1} (S_\alpha - 1) \mu_{\alpha,3} \quad (4.1.7)$$

$$B_\beta = k_{b,\beta,1} (S_\alpha - 1) \mu_{\alpha,3} + k_{b,\beta,2} (S_\beta - 1) \mu_{\beta,3} \quad (4.1.8)$$

$$G_\alpha = \begin{cases} k_{g,\alpha} (S_\alpha - 1)^{g_\alpha} & \text{se } S_\alpha \geq 1 \\ k_{d,\alpha} (S_\alpha - 1) & \text{caso contrário} \end{cases} \quad (4.1.9)$$

$$G_\beta = k_{g,\beta,1} (S_\beta - 1)^{g_\beta} \cdot \exp\left(-\frac{k_{g,\beta,2}}{S_\beta - 1}\right) \quad (4.1.10)$$

As constantes cinéticas utilizadas nas equações anteriores são definidas como expressões de Arrhenius nas Equações 4.1.11 e 4.1.12 conforme levantado no trabalho de Hermanto *et al* (2008).

$$k_{g,\alpha} = k_{g,\alpha,0} \exp\left(-\frac{E_{g,\alpha}}{8,314 \cdot T}\right) \quad (4.1.11)$$

$$k_{g,\beta,1} = k_{g,\beta,0} \exp\left(-\frac{E_{g,\beta}}{8,314 \cdot T}\right) \quad (4.1.12)$$

Para a resolução das equações diferenciais associadas aos balanços, as condições iniciais dadas pelas Equações 4.1.13 a 4.1.19 ao se assumir negligenciável a nucleação espontânea e uma população de cristais semeados descrita pela distribuição normal. Para cada estudo, o parâmetro χ pode ser encontrado pela Equação.

$$n_i(L, 0) = n_{i,semeado} = \frac{\chi_i}{\sqrt{2\pi}\sigma_{L_i}} \cdot \exp\left(-\frac{(L_i - \bar{L}_i)^2}{2\sigma_{L_i}^2}\right), \quad i = \alpha, \beta \quad (4.1.13)$$

$$n_i(0, t) = \frac{B_i}{G_i}, \quad i = \alpha, \beta \quad (4.1.14)$$

$$\mu_{i,0} = \chi_i, \quad i = \alpha, \beta \quad (4.1.15)$$

$$\mu_{i,1} = \chi_i \bar{L}_i, \quad i = \alpha, \beta \quad (4.1.16)$$

$$\mu_{i,2} = \chi_i(\bar{L}_i^2 + \sigma_{L_i}), \quad i = \alpha, \beta \quad (4.1.17)$$

$$\mu_{i,3} = \chi_i(\bar{L}_i^3 + 3\bar{L}_i\sigma_{L_i}), \quad i = \alpha, \beta \quad (4.1.18)$$

$$C_{LGA}(t = 0) = C_{LGA,0} \quad (4.1.19)$$

$$m_i = \rho_i \int_{L_{min}}^{L_{max}} k_{v,i} L^3 n(L, 0) dL, \quad i = \alpha, \beta \quad (4.1.20)$$

É importante ressaltar que neste modelo foram tomadas como hipóteses agitação perfeita no reator, ausência de quebras e aglomerações de cristais significativas, nucleação primária desprezível. Conforme apresentado na Seção 2.2, estas hipóteses podem ser adotadas sem perda de representati-

Tabela 4.1: Parâmetros do polimorfo α utilizados na simulação do sistema

Parâmetro	Valor	Unidade	Referência
$L_{0,\alpha}$	1×10^{-7}	m	Ono <i>et al</i> (2004)
ρ_α	1540	kg/m ³	Hermanto <i>et al</i> (2009)
$k_{v,\alpha}$	0,480	adimensional	Hermanto <i>et al</i> (2009)
$k_{b,\alpha}$	$3,049 \times 10^7$	n°/m ³	Hermanto <i>et al</i> (2009)
$k_{g,\alpha,0}$	6,5404	m/s	Hermanto <i>et al</i> (2009)
g_α	1,859	adimensional	Hermanto <i>et al</i> (2009)
$E_{g,\alpha}$	43088	J/mol	Hermanto <i>et al</i> (2009)
$k_{d,\alpha}$	$3,50 \times 10^{-5}$	m/s	Hermanto <i>et al</i> (2009)
Solubilidade			
$a_{2,\alpha}$	$8,437 \times 10^{-3}$	g/(kg °C ²)	Hermanto <i>et al</i> (2009)
$a_{1,\alpha}$	0,03032	g/(kg °C)	Hermanto <i>et al</i> (2009)
$a_{0,\alpha}$	4,564	g/kg	Hermanto <i>et al</i> (2009)

vidade do modelo.

Os valores dos parâmetros do modelo utilizado neste estudo encontram-se da Tabela 4.1 e 4.2, sendo referenciada a fonte de onde os mesmos foram retirados quando aplicável.

4.1.2 Modelo do sistema de cristalização

Nesta subseção é apresentado o sistema de cristalização em batelada considerado neste estudo, sua modelagem e os balanços macroscópicos de massa e energia.

O cristalizador considerado foi modelado com base no cristalizador disponível no Laboratório de Controle e Automação de Processos da Faculdade de Engenharia Química da Unicamp e no trabalho de Shi *et al* (2005). Um esquema do sistema é apresentado na Figura 4.1.

Tabela 4.2: Parâmetros do polimorfo β utilizados na simulação do sistema

Parâmetro	Valor	Unidade	Referência
$L_{0,\beta}$	1×10^{-7}	m	Ono <i>et al</i> (2004)
ρ_β	1540	kg/m ³	Hermanto <i>et al</i> (2009)
$k_{v,\beta}$	0,031	adimensional	Hermanto <i>et al</i> (2009)
$k_{b,\beta,1}$	$7,282 \times 10^6$	n ^o /m ³	Hermanto <i>et al</i> (2009)
$k_{b,\beta,2}$	$4,852 \times 10^8$	n ^o /m ³	Hermanto <i>et al</i> (2009)
$k_{g,\beta,0}$	$3,839 \times 10^{22}$	m/s	Hermanto <i>et al</i> (2009)
$k_{g,\beta,2}$	0,7780	adimensional	Hermanto <i>et al</i> (2009)
g_β	1,047	adimensional	Hermanto <i>et al</i> (2009)
$E_{g,\beta}$	175958	J/mol	Hermanto <i>et al</i> (2009)
Solubilidade			
$a_{2,\beta}$	$7,644 \times 10^{-3}$	g/(kg °C ²)	Hermanto <i>et al</i> (2009)
$a_{1,\beta}$	-0,11650	g/(kg °C)	Hermanto <i>et al</i> (2009)
$a_{0,\beta}$	6,622	g/kg	Hermanto <i>et al</i> (2009)

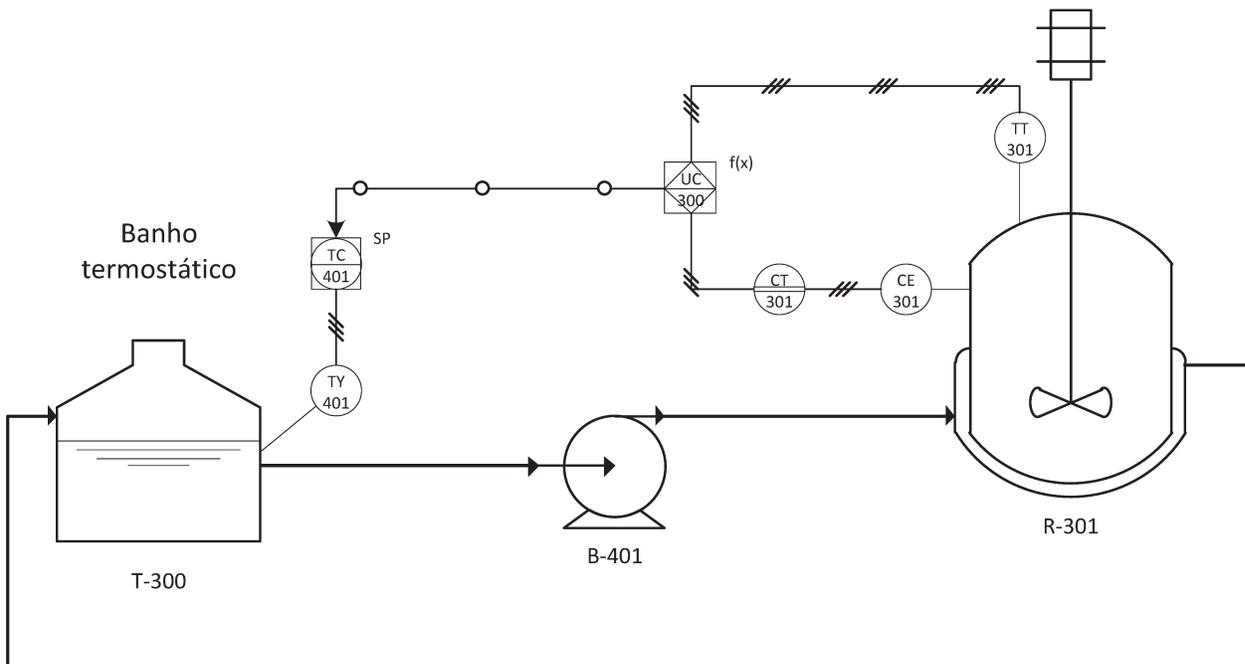


Figura 4.1: Diagrama de engenharia simplificado da planta de cristalização.

Para a descrição macroscópica do processo, os balanços globais de massa e energia no cristalizador são descritos pelas Equações 4.1.21 e Equação 4.1.22. Assumiu-se que a entalpia de cristalização

desprezível perante demais efeitos térmicos e capacidade calorífica constante devido à estreita faixa de variação de temperatura.

$$\frac{dm}{dt} = 0 \quad (4.1.21)$$

$$\frac{dT}{dt} = \frac{UA_{reac}}{MCp}(T - T_{jaq}) \quad (4.1.22)$$

Os valores dos parâmetros do modelo utilizado neste estudo encontram-se da Tabela 4.1 e 4.2, sendo referenciada a fonte de onde os mesmos foram retirados quando aplicável.

Tabela 4.3: Parâmetros do cristalizador utilizados na simulação do sistema

Parâmetro	Valor	Unidade	Referência
t_f	4	h	-
ρ_{solv}	990	kg/m ³	Hermanto <i>et al</i> (2009)
M	1	kg	Shi <i>et al</i> (2005)
C_p	4,13	kJ/(K kg)	-
U	1,700	kJ/(m ² s K)	Green e Perry (2008)
A_{reac}	0,05	m ²	-

4.2 SIMULAÇÕES E MÉTODOS NUMÉRICOS UTILIZADOS

A simulação da evolução do sistema foi realizada através da descrição simplificada das equações diferenciais parciais dos momentos e balanços macroscópicos no pacote código-aberto Scilab® build 5.3.3 utilizando a função `ode`.

Em particular, o método de Adams-Bashforth-Moulton (preditor-corretor), correspondente à implementação "adams" no Scilab, foi empregado para a resolução do sistema de EDOs por apresentar maior rapidez do que o método de Runge-Kutta de 4ª ordem ("rkf") e similar precisão. Para lidar

com efeitos de dissolução foi considerada o *loop* de integração da Figura 4.2 baseado na interpretação física das variáveis de processo.

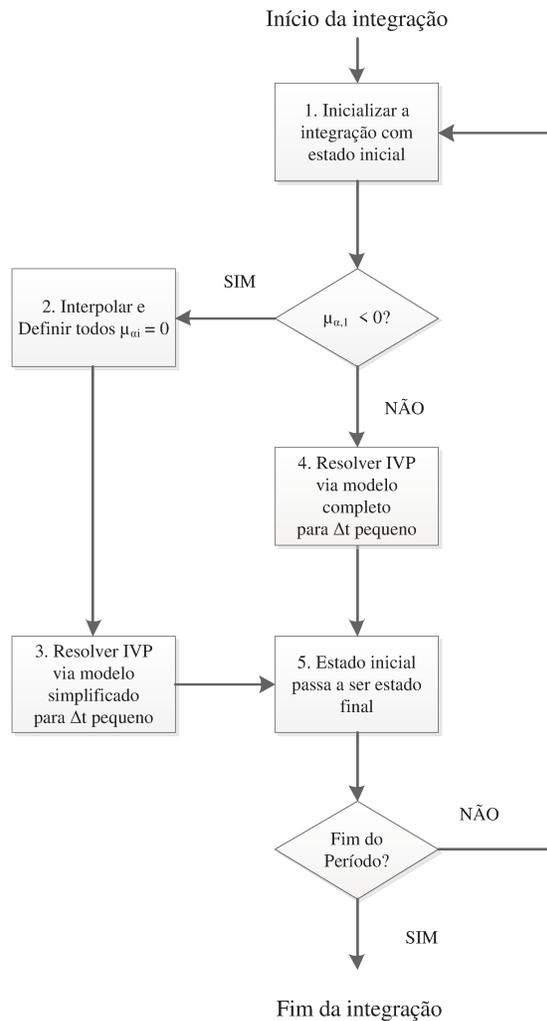


Figura 4.2: Diagrama de blocos para a integração utilizada.

O *loop* de integração proposto baseia-se na observação que o primeiro momento de uma distribuição de cristais é equivalente ao comprimento total de cristais. Portanto, o fenômeno físico associado ao primeiro momento se igualar a zero é a dissolução total da população de cristais (cristais de tama-

nho zero). Deste ponto em diante, o processo é descrito pela cristalização das populações existentes apenas sem perda de representatividade. O modelo pode ser reduzido apenas às populações presentes dado que apenas os momentos das populações restantes possuem significado físico.

Para utilizar a integração da Figura 4.2, foi adotada uma abordagem sequencial onde o *solver* ajusta os patamares nos quais a temperatura da jaqueta do cristizador é mantida constante e os intervalos de tempo que cada patamar deve ser mantido, gerando assim o perfil de resfriamento para a batelada. O problema de otimização foi resolvido para o tempo total de batelada de 4 horas, sendo que este foi discretizado em 10 intervalos de tempo variáveis. Foram utilizados mais intervalos de tempo, porém requeriam um tempo computacional muito superior e forneciam resultados semelhantes.

O solver numérico utilizado foi a função `optim` com a opção pelo uso do método quasi-newton com restrições simples e gradientes computados numericamente por diferenças finitas através da função `NDcost`. O uso de outras funções mais elaboradas de otimização foram descartadas neste estudo por requerirem estruturas especiais para o problema, tais como mínimos quadrados ou problema linear quadrático.

Devido à função `optim` permitir apenas o uso de restrições de limites inferior e superior para as variáveis e não permitir restrições mais elaboradas, os programas foram reformulados através de funções de penalidade conforme apresentado na Equação 4.2.1.

$$\begin{aligned}
 & \min_{u(t) \in U} f(x, u) \\
 & s. a. \quad h(x, u) = 0 \Rightarrow \min_{u(t) \in U} f(x, u) + ||h(x, u)|| + \phi(g(x, u)) \\
 & \quad \quad \quad g(x, u) \preceq 0
 \end{aligned} \tag{4.2.1}$$

onde ϕ é uma função para penalizar violações das restrições.

O *hardware* utilizados para as simulações foi um laptop Samsung® com configuração processador Intel® Core i7 2670QM - 2.20 GHz, 8 GB de memória RAM, Windows® 7 x64.

4.3 DESENVOLVIMENTO DOS CONTROLADORES

Para todas as estratégias de controle consideradas, objetivou-se controlar a distribuição de cristais tipo β através de seus momentos utilizando a temperatura do fluido na jaqueta (variável manipulada). Desta forma, o controle dos momentos dos cristais de β é realizado indiretamente através da regulação da temperatura do cristalizador (variável controlada) em patamares específicos.

Também é importante ressaltar que o desenvolvimento dos controladores não considerou uma operação apenas para a conversão do polimorfo α no β , mas sim uma cristalização mais abrangente, na qual o objetivo é a obtenção do β preferencialmente, evitando o polimorfo α indesejado à partir de uma sementeira podendo conter cristais de ambos os polimorfos.

4.3.1 Controle ótimo em malha aberta

O esquema de controle ótimo em malha aberta é apresentado no diagrama de blocos da Figura 4.3.



Figura 4.3: Diagrama de blocos para controle ótimo em malha aberta.

Nesta topologia, uma trajetória para a temperatura de jaqueta (variável manipulada) é computada antes do início da batelada, sendo implementada em seguida tal qual sem correções ou qualquer retroalimentação. O problema de otimização resolvido nesta topologia é descrito pelo Problema 4.3.1.

$$\begin{aligned}
 & \min_{T_{Jaq}(t)} \quad -\mu_{\beta,3}|_{t=t_f} / \mu_{\beta,0}|_{t=t_f} \\
 & s. \ a. \quad \text{Modelo de cristalização} \\
 & \quad \quad C_{LGA}|_{t=t_f}(T) = C_f \\
 & \quad \quad C_{\beta}(T) \leq C_{LGA}(T) \leq C_{\alpha}(T)
 \end{aligned} \tag{4.3.1}$$

Embora este esquema seja intrinsecamente vulnerável à perturbações e erros nos valores dos parâmetros, Zhang e Rohani (2003) comenta que grande parte dos estudos de controle em cristalização eram realizados desta forma e é desenvolvido aqui como um limite inferior de desempenho para comparação dos demais sistemas.

4.3.2 Controle ótimo em malha aberta com rastreamento

O esquema de controle ótimo em malha aberta com rastreamento é apresentado no diagrama de blocos da Figura 4.4.

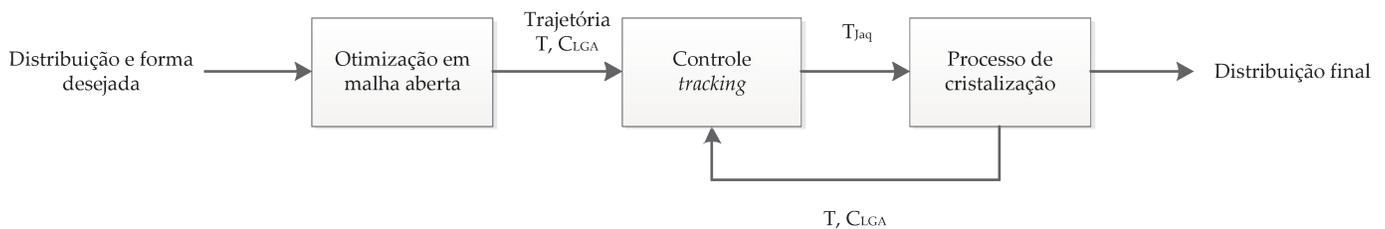


Figura 4.4: Diagrama de blocos para controle ótimo em malha aberta com rastreamento.

Nesta estratégia, a trajetória ótima a ser desempenhada por todas as variáveis do sistema é computada previamente à batelada como na estratégia descrita na Subseção 4.3.1. Após esta etapa, durante o processamento da batelada, um segundo controlador (rastreador) realiza acertos nos valores que a temperatura de jaqueta (variável manipulada) deve ser mantida de forma que tanto a temperatura do cristalizador como a concentração se desviem o mínimo possível da trajetória computada antes da batelada.

Este segundo controlador prediz o comportamento futuro do sistema com base no modelo do sistema e nos valores medidos de concentração e temperatura do cristalizador naquele instante. Em seguida, o controlador otimiza os valores a serem implementados na temperatura de jaqueta de forma que estes minimizem o quadrado das diferenças entre a trajetória predita e a trajetória computada em malha aberta, conforme descrito no Problema 4.3.2 utilizando os parâmetros de sintonia da Tabela 4.4. Apenas os desvios de temperatura e concentração são considerados nesta etapa por estarem diretamente disponíveis em planta.

$$\min_{T_{Jaq}(t)} u_T^T Q_T u_T + u_{CLGA}^T Q_C u_{CLGA} + \eta \cdot \phi(g(x, y)) \quad (4.3.2)$$

s. a. Modelo de cristalização

onde $u_T = [\Delta T|_{t=0}, \dots, \Delta T|_{t=5}]^T$, $u_{CLGA} = [\Delta C_{LGA}|_{t=0}, \dots, \Delta C_{LGA}|_{t=5}]^T$, os vetores das diferenças entre concentrações e temperaturas preditas e a trajetória ótima, $g(x)$ as restrições referentes às faixas de concentrações e $\phi(\cdot)$ uma função de penalidade cúbica para penalizar violações das restrições.

A função de penalidade cúbica foi utilizada ao invés de funções de penalidade mais comuns, como barreira logarítmica, pelo ponto inicial da distribuição de cristais semeados violar as restrições da faixa de concentração viável. Caso fosse utilizada a função de barreira logarítmica, esta assumiria valor infinito e a otimização não seria executada pela função `optim`. O período de intervalos de tempo de rastreamento foi sintonizado de forma que o *solver* pudesse solucionar o problema de otimização dentro de um intervalo de tempo razoável.

Tabela 4.4: Parâmetros de sintonia utilizados no rastreamento

PARÂMETRO	VALOR	UNIDADE
Horizonte de predição	5	min
Intervalos de tempo de cada predição no horizonte	10	s
Intervalos de predição para cada variável	5	-
Matriz Q_T (pesos sobre variáveis)	diag (10^2)	1/K
Matriz Q_C (pesos sobre variáveis)	diag (10^2)	kg/g
Vetor η (pesos para violação das restrições)	$e = [1 \ 1]^T$	kg/g
Função de penalidade ϕ	$\phi(x) = (g(x))^3$	-

4.3.3 Controle ótimo em malha fechada

O esquema de controle ótimo em malha fechada é apresentado no diagrama de blocos da Figura 4.5.

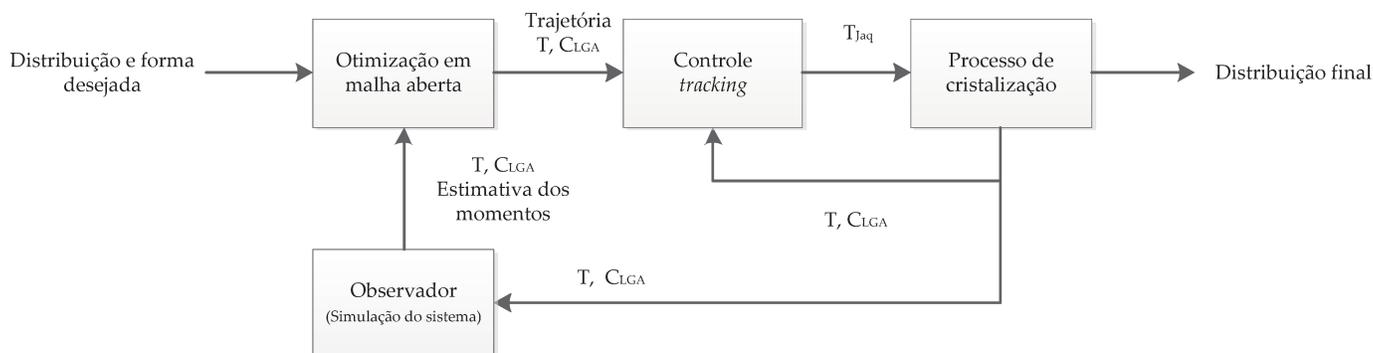


Figura 4.5: Diagrama de blocos para controle ótimo com replanejamento online.

Neste esquema, a otimização da trajetória (1º bloco) ocorre concomitantemente com o processamento da batelada. Em particular, uma nova trajetória é calculada a cada 20 minutos em tempo de simulação usando o Problema 4.3.1. Este valor foi escolhido de forma a permitir que o *solver* obtenha a nova trajetória em um tempo computacional curto para que tanto as condições da planta não se alterem significativamente durante o cálculo da nova trajetória.

Outra característica desta implementação é que o tempo no qual a nova otimização entra é assumido como tempo inicial e o tempo restante de batelada é redividido no número de intervalos de ação de controle. Assim, pode-se considerar que a otimização da trajetória é realizada de forma análoga à descrita na Subseção 4.3.1 apenas considerando condições iniciais e tempos totais de batelada diferentes. Foram considerados 10 intervalos de controle como realizado na estratégia da Subseção 4.3.1.

O controle de rastreamento utilizado em conjunto é idêntico ao definido na Subseção 4.3.2 e tem por função rastrear as trajetórias computadas entre cada período de otimização da trajetória.

4.4 ANÁLISE DO IMPACTO DE ERROS NOS PARÂMETROS E DESEMPENHO DOS CONTROLES

Para averiguar o impacto de erros nos valores dos parâmetros, foi analisado o desempenho dos controladores em sistemas que continham um desvio de 25% para mais e para menos nos termos de nucleação e crescimento de cada polimorfo em uma simulação preliminar conforme listado na Tabela 4.5. Nas demais simulações, averiguou-se apenas os casos que apresentaram maior desvio.

Tabela 4.5: Simulação realizadas para averiguar o impacto de erros nos parâmetros do modelo.

NOTAÇÃO	PARÂMETRO AFETADO PELA ALTERAÇÃO	VARIAÇÃO
Caso base	Nenhum	<i>Sem variação</i>
$G\alpha + 25$	Termo de crescimento do polimorfo α	+25%
$G\alpha - 25$	Termo de crescimento do polimorfo α	-25%
$B\alpha + 25$	Termo de nucleação do polimorfo α	+25%
$B\alpha - 25$	Termo de nucleação do polimorfo α	-25%
$G\beta + 25$	Termo de crescimento do polimorfo β	+25%
$G\beta - 25$	Termo de crescimento do polimorfo β	-25%
$B\beta + 25$	Termo de nucleação do polimorfo β	+25%
$B\beta - 25$	Termo de nucleação do polimorfo β	-25%

A análise de resposta do controlador frente à perturbações foi realizada conforme descrito em Zhang e Rohani (2003), onde a perturbação considerada foi uma queda na vazão de fluido refrigerante. Neste trabalho, adotou-se que devido à redução na vazão, o coeficiente global de troca passa a ser o mínimo da faixa de coeficientes típicos listados em Green e Perry (2008), equivalendo a um sexto do coeficiente equivalente à vazão normal. Esta falha na vazão de fluido refrigerante foi simulada por 15 minutos, decorridos 8000 segundos (2 h e 13 min) do início da batelada.

Capítulo 5

RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 SIMULAÇÃO PRELIMINAR

Antes de iniciar a etapa de otimização e projeto dos controladores, o modelo descrito no Capítulo 4 foi simulado com as condições descritas na Tabela 5.1.

Tabela 5.1: Condições utilizadas no estudo preliminar

PARÂMETRO	VALOR	UNIDADE
Semeadura de cristais α	1	g/kg
Semeadura de cristais β	10	g/kg
Tamanho médio de cristais α	100	μm
Tamanho médio de cristais β	100	μm
Desvio padrão do tamanho dos cristais α	10	μm
Desvio padrão do tamanho dos cristais β	10	μm
Tempo de batelada	300	s
Concentração inicial de LGA em solução	20	g/kg
Temperatura inicial da solução (mantida constante)	50	$^{\circ}\text{C}$

Os resultados obtidos são apresentados nas Figuras 5.2 à 5.1.

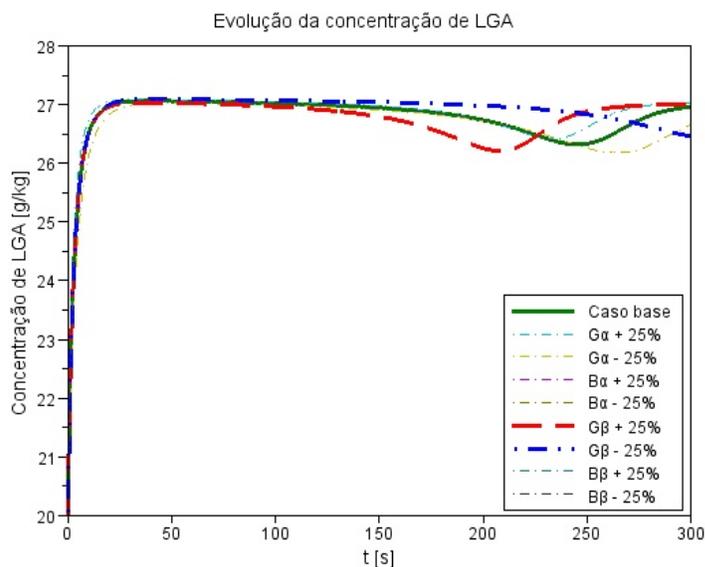


Figura 5.1: Simulação preliminar: evolução da concentração de LGA em solução

Na Figura 5.1 nota-se um aumento da concentração em torno de 230 s para o caso base. Este aumento não ocorre fisicamente e é gerado pela descrição do sistema por seus momentos sem impor a restrição implementada no *loop* de integração.

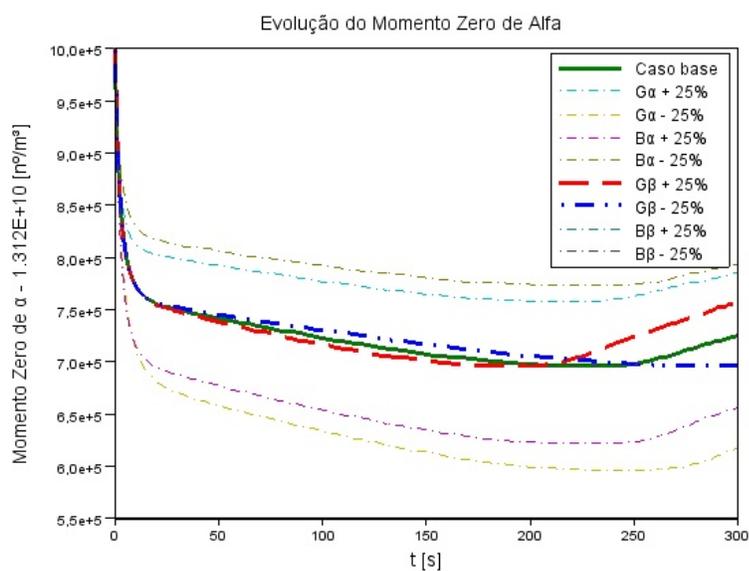
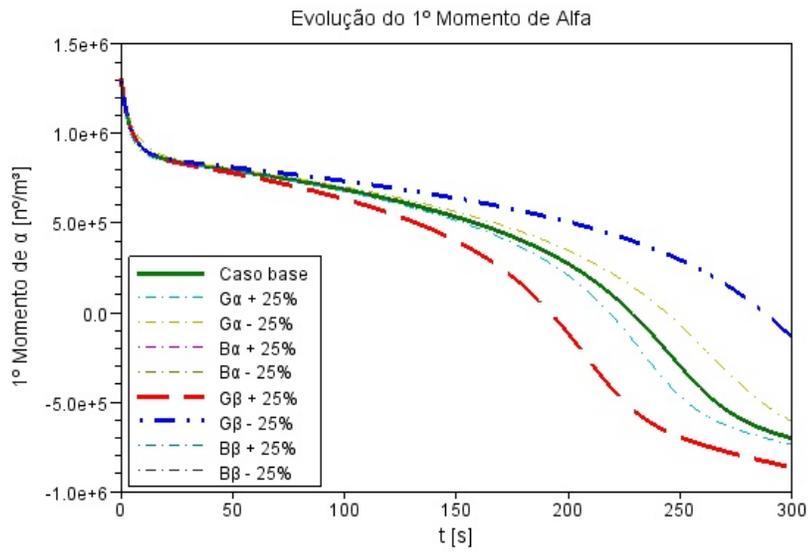
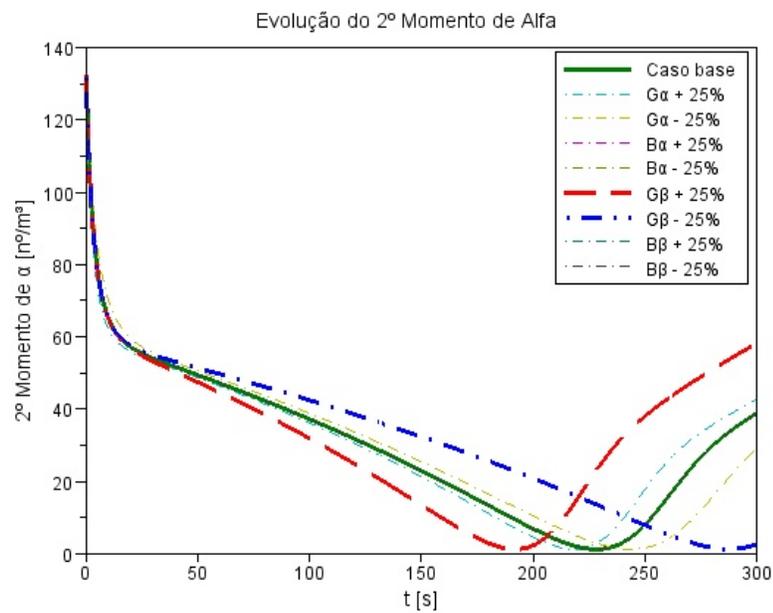


Figura 5.2: Simulação preliminar: evolução do momento zero do polimorfo α

Figura 5.3: Simulação preliminar: evolução do 1º momento do polimorfo α Figura 5.4: Simulação preliminar: evolução do 2º momento do polimorfo α

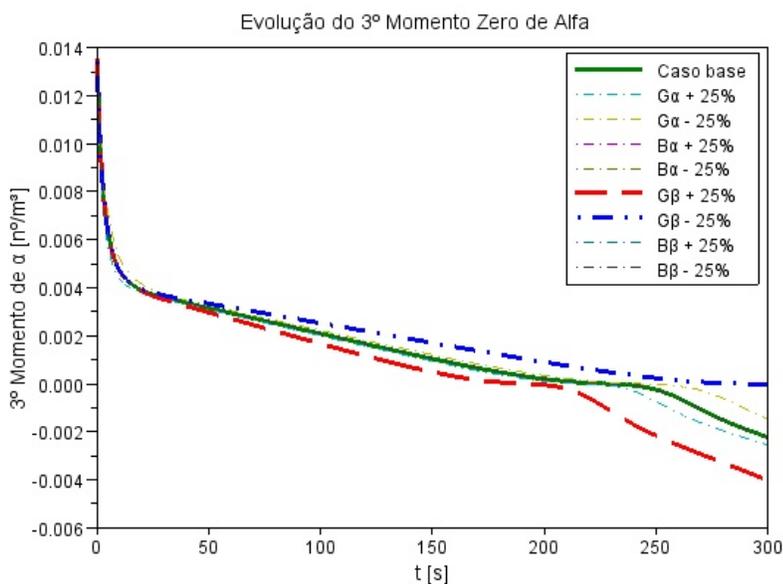


Figura 5.5: Simulação preliminar: evolução do 3º momento do polimorfo α

A Figura 5.3 evidencia que o primeiro momento do polimorfo α torna-se negativo após 230 s para o caso base, gerando o aumento sem significado físico da Figura 5.1.

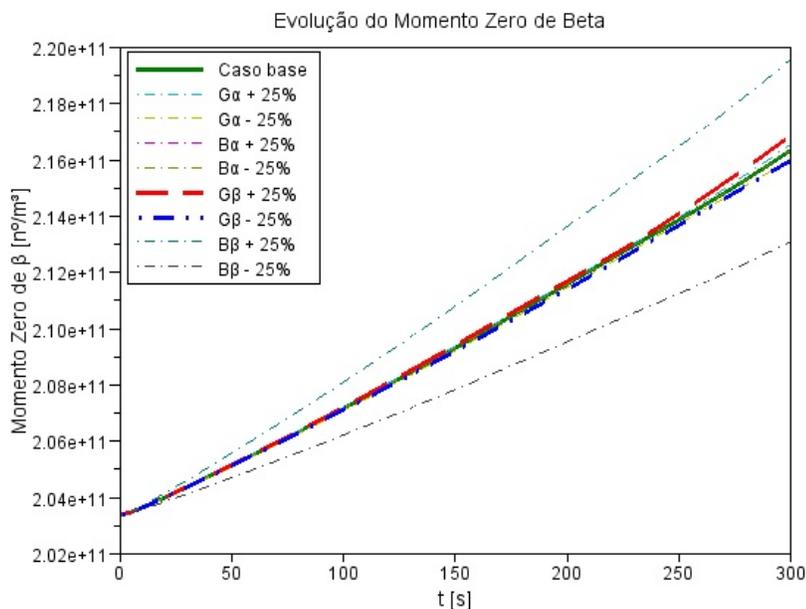
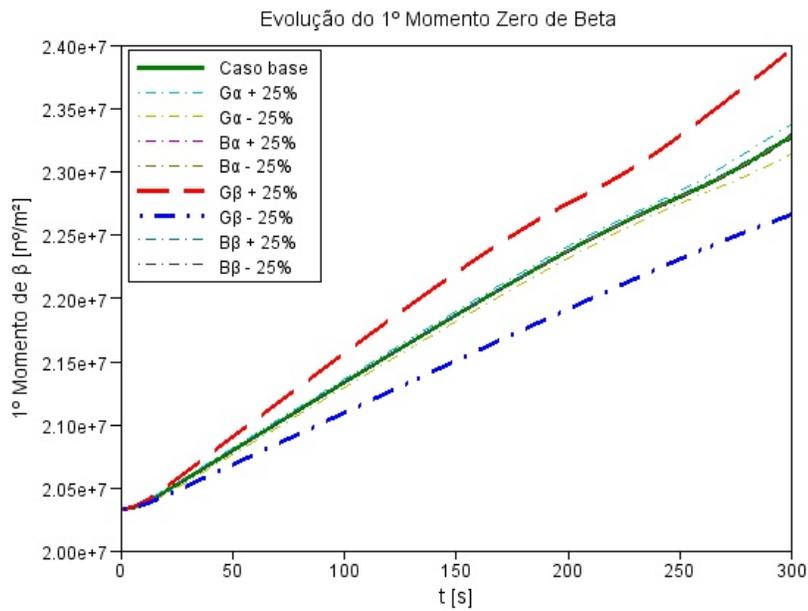
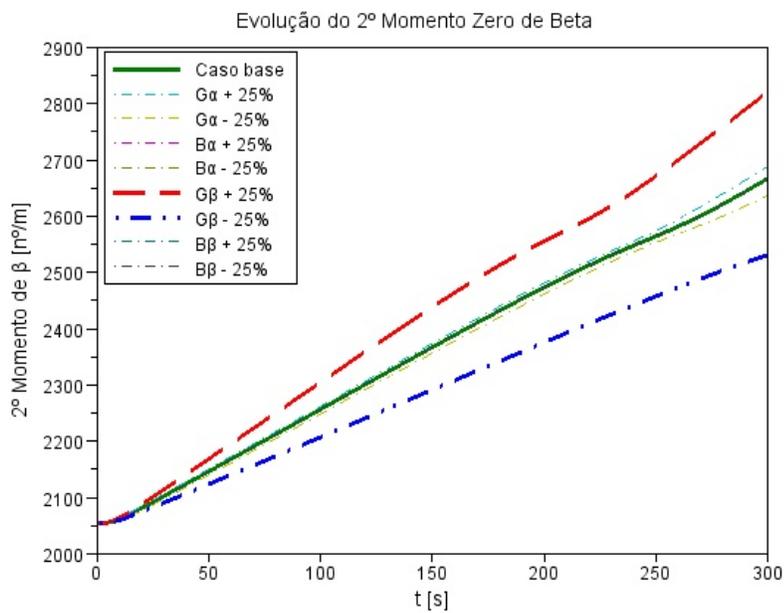


Figura 5.6: Simulação preliminar: evolução do momento zero do polimorfo β

Figura 5.7: Simulação preliminar: evolução do 1º momento do polimorfo β Figura 5.8: Simulação preliminar: evolução do 2º momento do polimorfo β

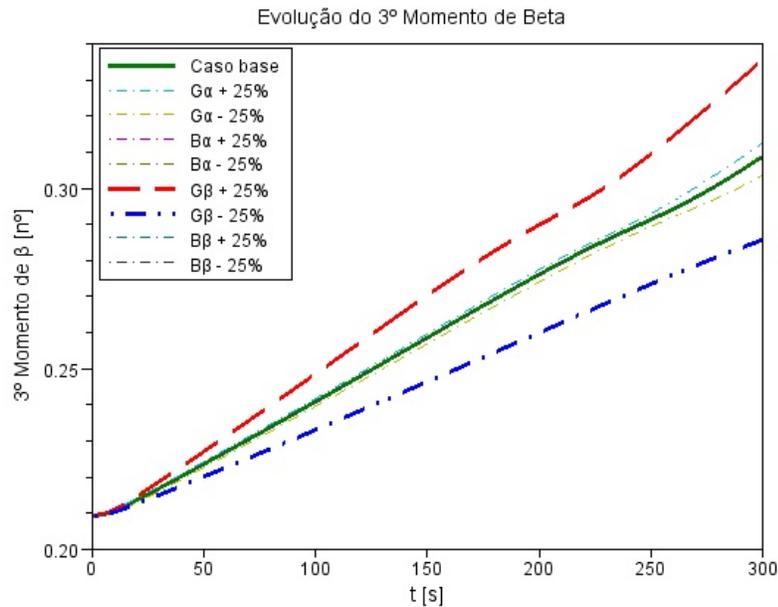


Figura 5.9: Simulação preliminar: evolução do 3º momento do polimorfo β

A Figura 5.6 mostra que o primeiro momento do polimorfo β é afetado mais severamente por erros na taxa de nucleação de β , sendo insensível às demais variações. Este comportamento era esperado devido à evolução deste momento ser associada exclusivamente ao termo de nucleação.

A evolução dos demais momentos de β é predominantemente dependente dos termos de crescimento, conforme demonstrado nas Figuras 5.7 à 5.9. Apesar das variações na nucleação serem consideradas na descrição de cada momento, a multiplicação deste termo por uma potência do tamanho do núcleo L_0 torna o efeito deste termo consideravelmente reduzido na descrição de cada momento. As Figuras 5.7 à 5.9 também mostram que a propagação das variações de $\mu_{\beta,0}$ nos demais momentos também não é significativa.

Além disto, o termo de crescimento do polimorfo α dentro desta faixa é descrito no modelo de Hermanto *et al* (2008) apenas pelo processo de dissolução dos cristais. Como a concentração de LGA se encontra abaixo da concentração de saturação de α e acima da saturação de β nas formulações das otimizações, a nucleação de α passa a ser um processo desprezível, dado que fisicamente ela ocorre apenas acima da linha de saturação. Como consequência, mantida a concentração abaixo da linha

de saturação do polimorfo α , é possível simplificar a dinâmica do sistema e considerar somente a evolução da população de cristais de β .

Desta forma, justifica-se que apenas erros de modelagem no termo de crescimento do polimorfo β sejam avaliados neste estudo, visto que seu efeito é o mais significativo. Como o tempo de dissolução total dos cristais de α (4,5 min) é consideravelmente inferior ao tempo total de processamento da batelada (4 h), também justifica-se o uso do algoritmo desenvolvido para tratar da dissolução total de um dos polimorfos.

5.2 ANÁLISES DE IMPACTO DE ERROS NOS PARÂMETROS DO MODELO

Em todos os estudos para averiguar o impacto de erros nos parâmetros do modelo, as condições iniciais utilizadas foram as mesmas utilizadas na simulação preliminar, descritas na Tabela 5.1 para um tempo de batelada de 4 h (14400 s).

Foram realizadas três simulações contemplando um caso base e duas situações de modelo com desvios (+25% no crescimento de β e -25% no crescimento de β).

5.2.1 Controle ótimo em malha aberta

Os resultados das simulações realizadas utilizando a estratégia de controle ótimo em malha aberta são apresentados através das Figuras 5.10 a 5.16.

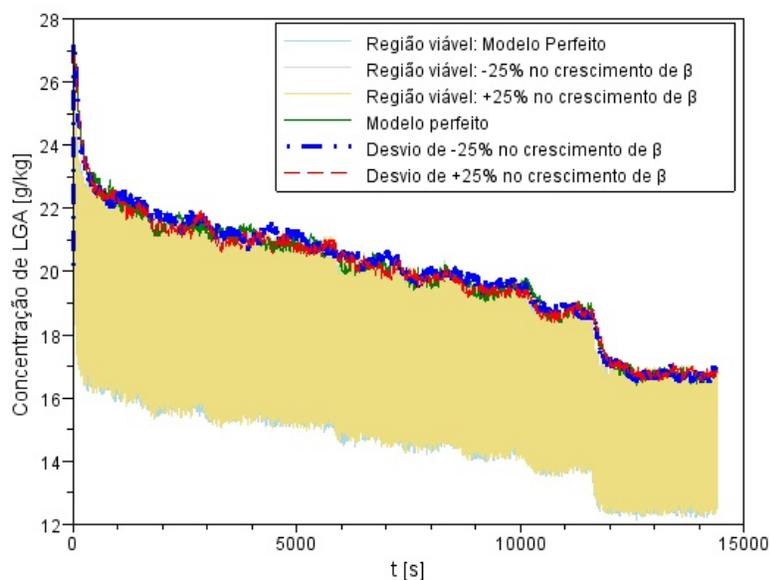


Figura 5.10: Análise de impacto de erros nos parâmetros: concentração de LGA em solução - controle ótimo em malha aberta

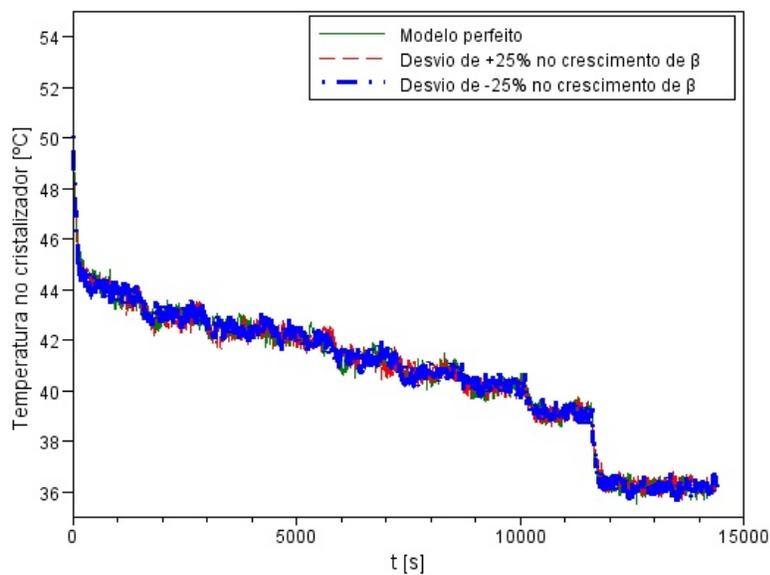


Figura 5.11: Análise de impacto de erros nos parâmetros: Temperatura do cristalizador - controle ótimo em malha aberta

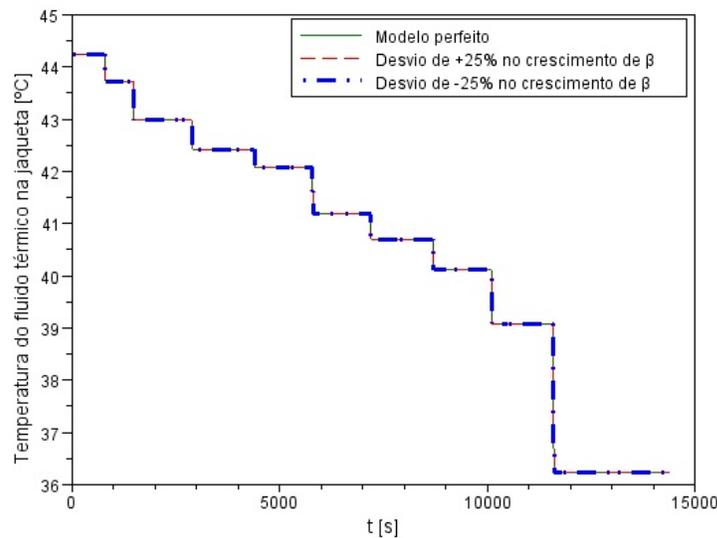


Figura 5.12: Análise de impacto de erros nos parâmetros: Temperatura do fluido refrigerante - controle ótimo em malha aberta

Através das Figuras 5.11 e 5.12, verifica-se que a dinâmica térmica do sistema é consideravelmente rápida, sendo menos de 1 min para se estabilizar em cada novo patamar. As variações de temperatura entre patamares na curva de resfriamento também são pequenos, sendo no máximo 3 °C.

A Figura 5.10 mostra que a função objetivo utilizada leva a uma operação na máxima supersaturação de β sem ultrapassar a solubilidade de α . Isto é condizente com os resultados de experimentos físicos reportados por Kitamura e Ishizu (2000), que comentam que o crescimento dos cristais de β -LGA são predominantemente dependentes de alta supersaturação.

Considerando a implementação desta estratégia em um sistema real, este tipo de trajetória pode não ser robusta devido a perturbações poderem levar o sistema à faixa de nucleação de α . Isto pode ser facilmente contornado adicionando uma margem de segurança nas restrições através de variáveis de folga para que o sistema se distancie do limite.

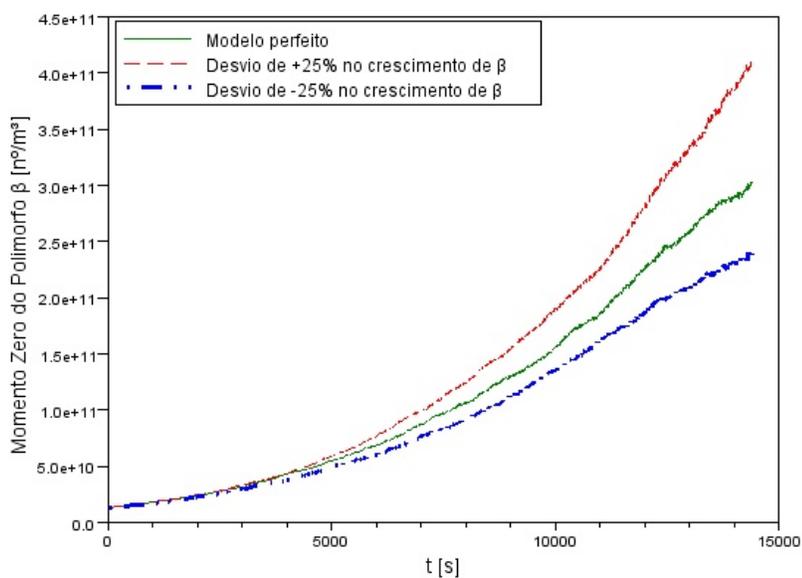


Figura 5.13: Análise de impacto de erros nos parâmetros: momento zero do polimorfo β - controle ótimo em malha aberta

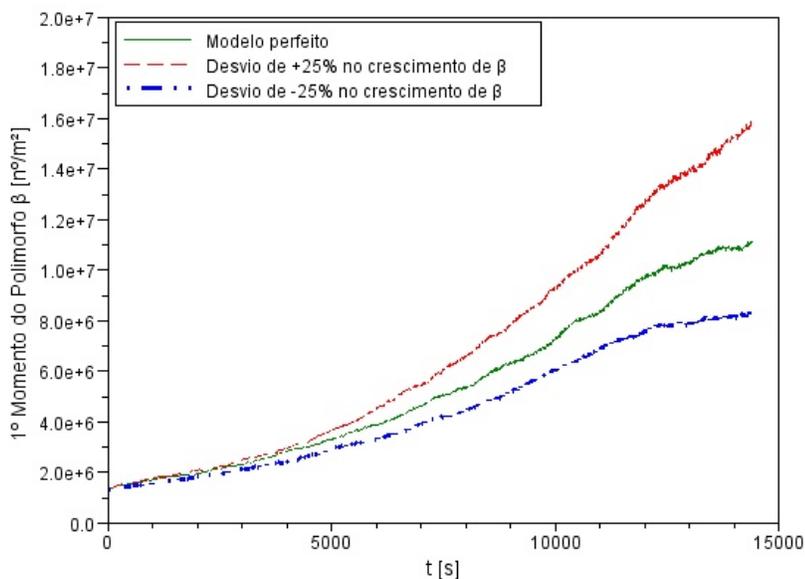


Figura 5.14: Análise de impacto de erros nos parâmetros: 1º momento do polimorfo β - controle ótimo em malha aberta

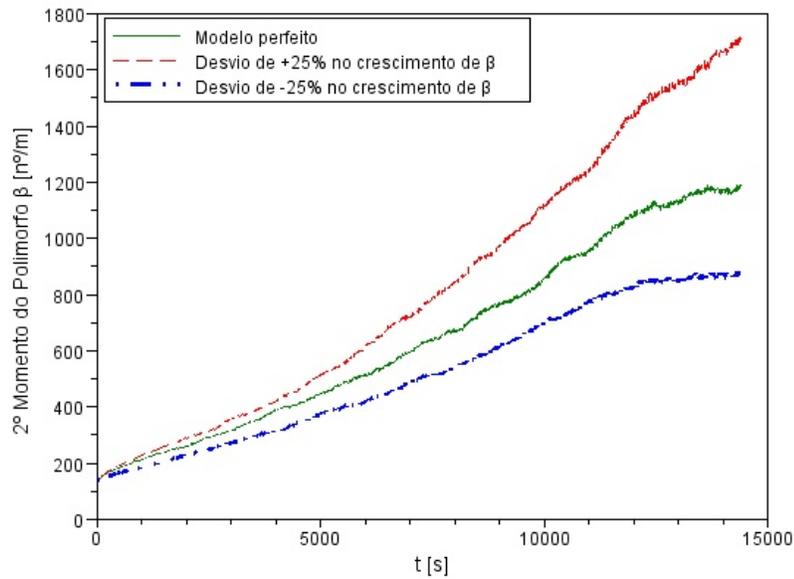


Figura 5.15: Análise de impacto de erros nos parâmetros: 2º momento do polimorfo β - controle ótimo em malha aberta

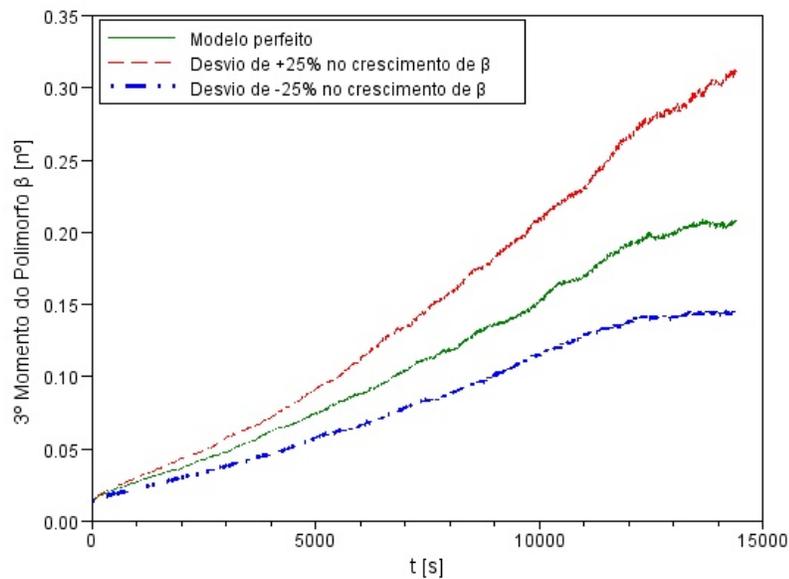


Figura 5.16: Análise de impacto de erros nos parâmetros: 3º momento do polimorfo β - controle ótimo em malha aberta

A estratégia de controle em malha aberta mostra razoável sensibilidade ao termo de crescimento de β , e por não realizar correções durante a batelada, os momentos obtidos para os sistemas com desvios diferem consideravelmente dos momentos do caso base como apresentado nas Figuras 5.13 a 5.16.

5.2.2 Controle ótimo em malha aberta com rastreamento de temperatura e concentração

Os resultados das simulações realizadas utilizando a estratégia de controle ótimo em malha aberta com rastreamento da trajetória para a temperatura do cristalizador e da concentração de LGA em solução são apresentados através das Figuras 5.17 a 5.23.

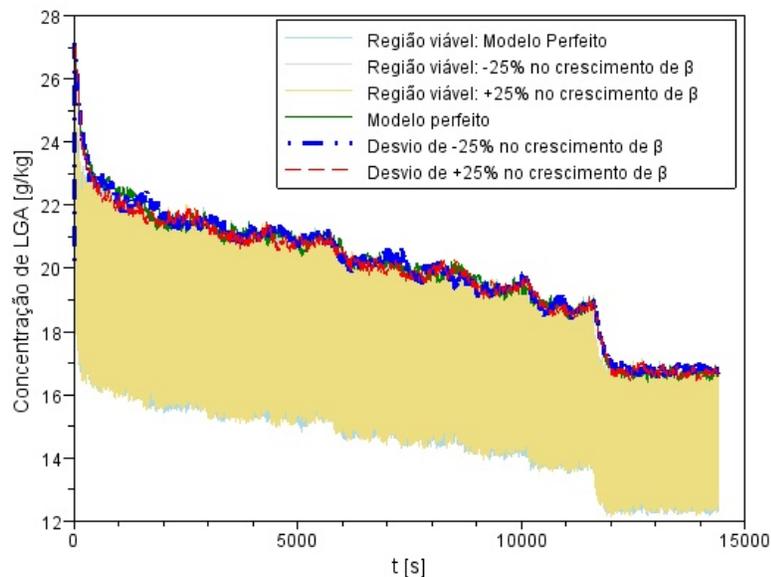


Figura 5.17: Análise de impacto de erros nos parâmetros: concentração de LGA em solução - controle ótimo em malha aberta com rastreamento

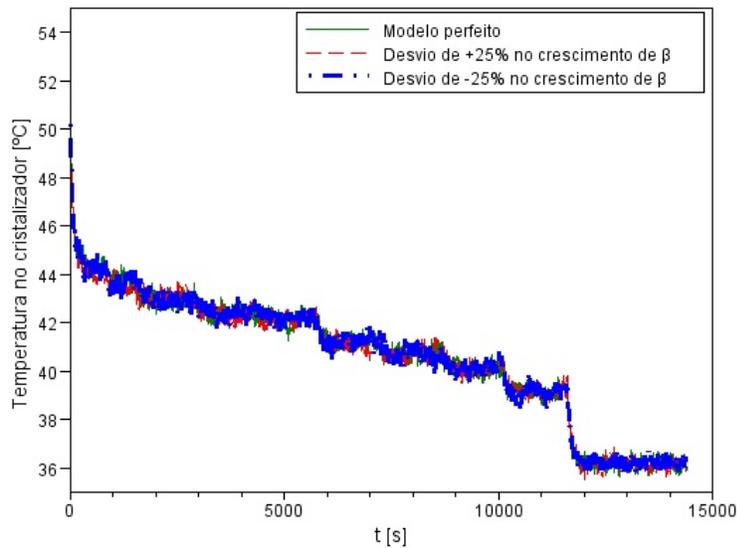


Figura 5.18: Análise de impacto de erros nos parâmetros: Temperatura do cristalizador - controle ótimo em malha aberta com rastreamento

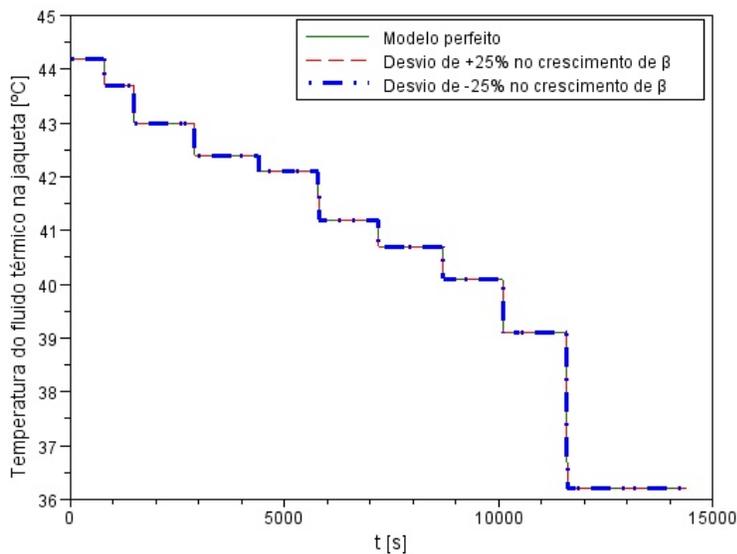


Figura 5.19: Análise de impacto de erros nos parâmetros: Temperatura do fluido refrigerante - controle ótimo em malha aberta com rastreamento

O perfil de resfriamento (Figura 5.19) obtido nesta estratégia foi idêntico ao do controle ótimo em

malha aberta (Figura 5.12). Isto provavelmente é devido ao ruído não ser suficiente para gerar uma correção pelo controle de rastreamento.

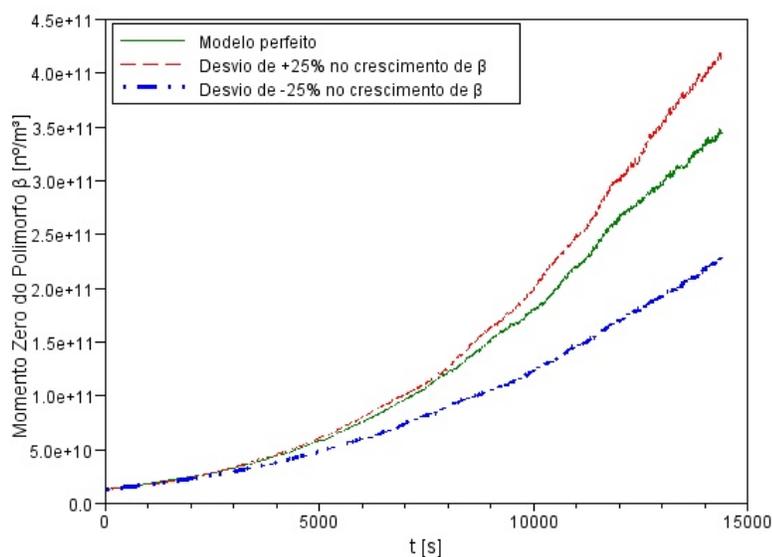


Figura 5.20: Análise de impacto de erros nos parâmetros: momento zero do polimorfo β - controle ótimo em malha aberta com rastreamento

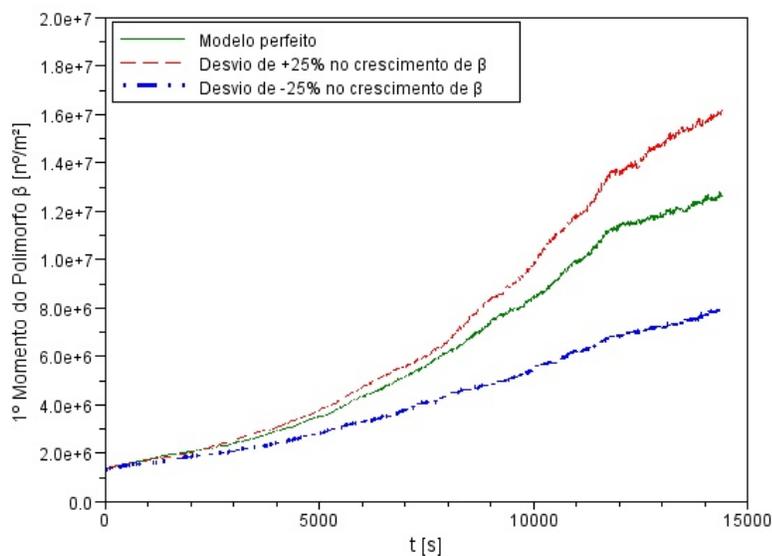


Figura 5.21: Análise de impacto de erros nos parâmetros: 1º momento do polimorfo β - controle ótimo em malha aberta com rastreamento

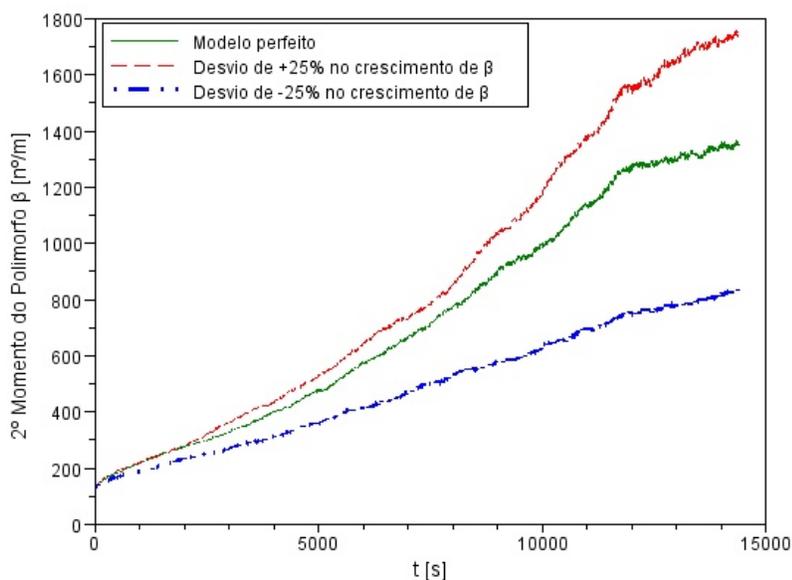


Figura 5.22: Análise de impacto de erros nos parâmetros: 2º momento do polimorfo β - controle ótimo em malha aberta com rastreamento

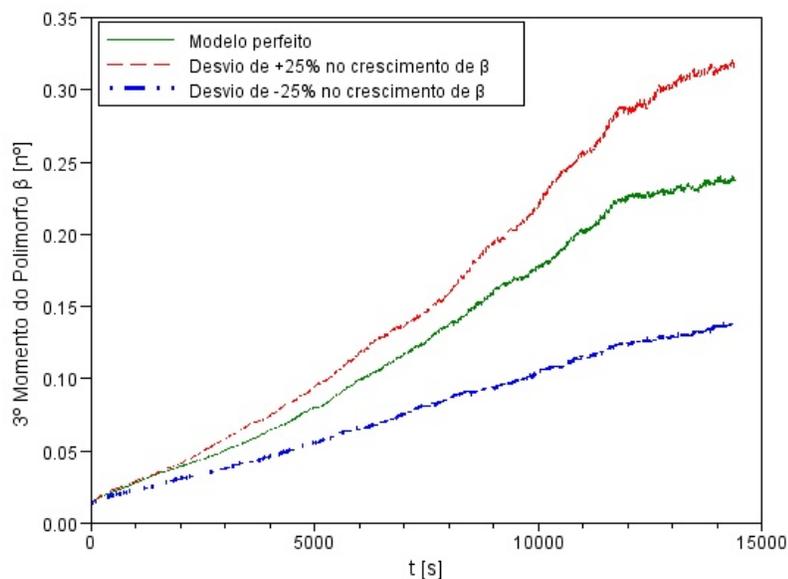


Figura 5.23: Análise de impacto de erros nos parâmetros: 3º momento do polimorfo β - controle ótimo em malha aberta com rastreamento

As Figuras 5.20 a 5.23 evidenciam que embora os momentos sejam grandemente afetados pela temperatura e concentração, estas últimas variáveis não são significativamente sensíveis aos momentos populacionais. Isto sugere que o uso dos momentos simulados também deve ser considerado e mostra que um controle apenas por estas variáveis macroscópicas não é adequado para obter as distribuições de cristais desejadas dado que elas não possuem a sensibilidade necessária.

5.2.3 Controle ótimo em malha fechada

Os resultados das simulações realizadas utilizando a estratégia de controle ótimo em malha aberta são apresentados através das Figuras 5.24 a 5.30.

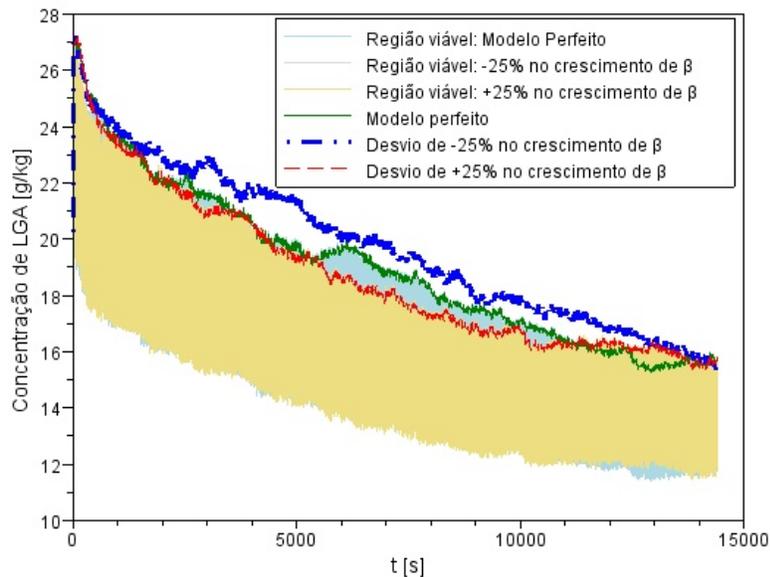


Figura 5.24: Análise de impacto de erros nos parâmetros: concentração de LGA em solução - controle ótimo em malha fechada

Devido às restrições serem implementadas apenas nos pontos de amostragem pelo uso de uma abordagem sequencial, nota-se que a concentração de LGA viola a restrição de concentração inferior à solubilidade de α no caso onde há desvio em -25% no termo de crescimento (Figura 5.24).

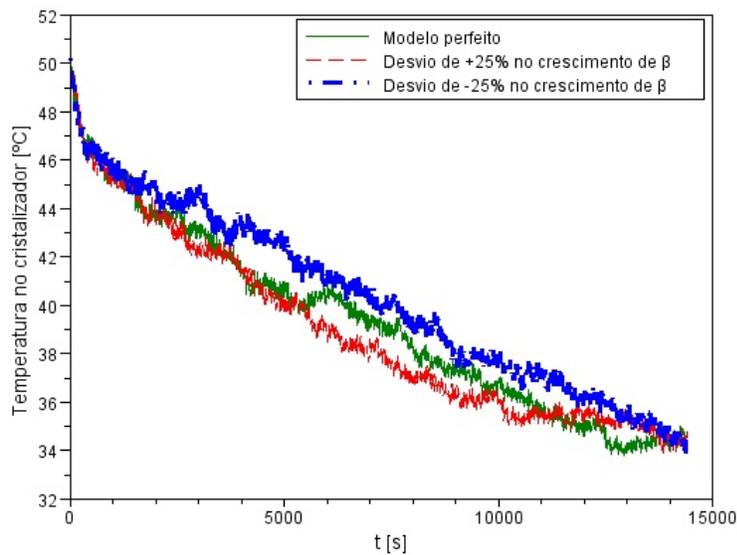


Figura 5.25: Análise de impacto de erros nos parâmetros: Temperatura do cristalizador - controle ótimo em malha fechada

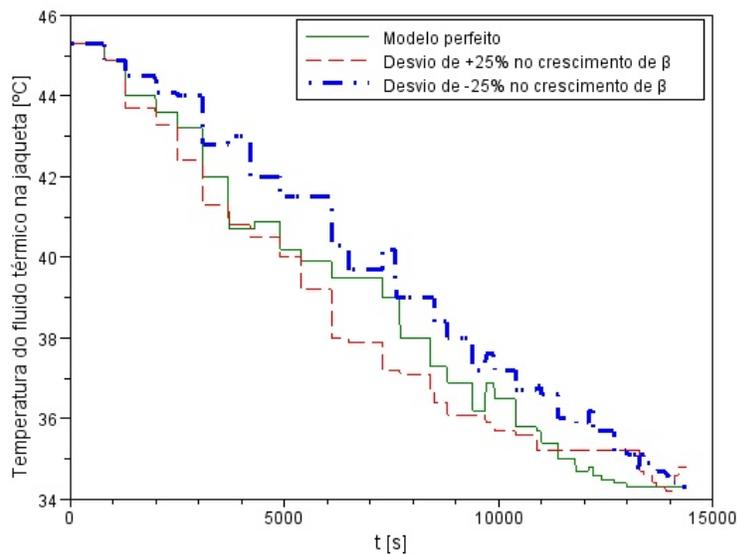


Figura 5.26: Análise de impacto de erros nos parâmetros: Temperatura do fluido refrigerante - controle ótimo em malha fechada

Devido principalmente à reotimização e efeito corretivo da retroalimentação dos momentos si-

mulados, o perfil de resfriamento desta estratégia (Figura 5.26) é diferente do obtido para o caso em malha aberta (Figura 5.12).

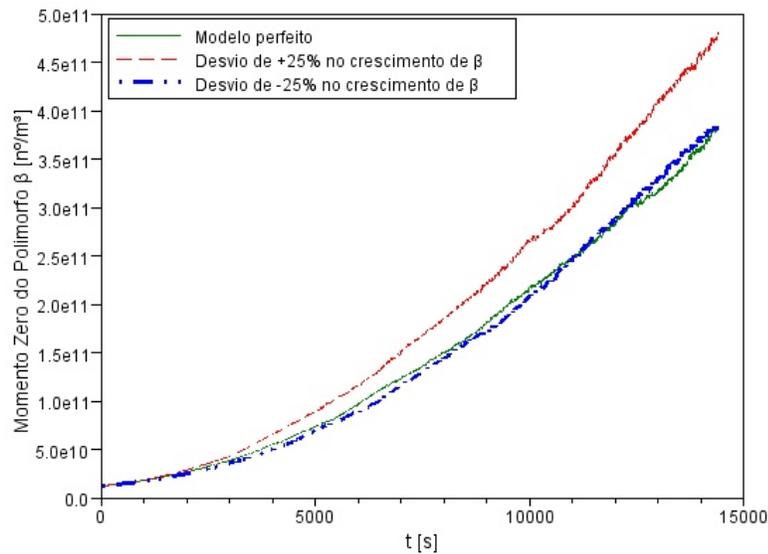


Figura 5.27: Análise de impacto de erros nos parâmetros: momento zero do polimorfo β - controle ótimo em malha fechada

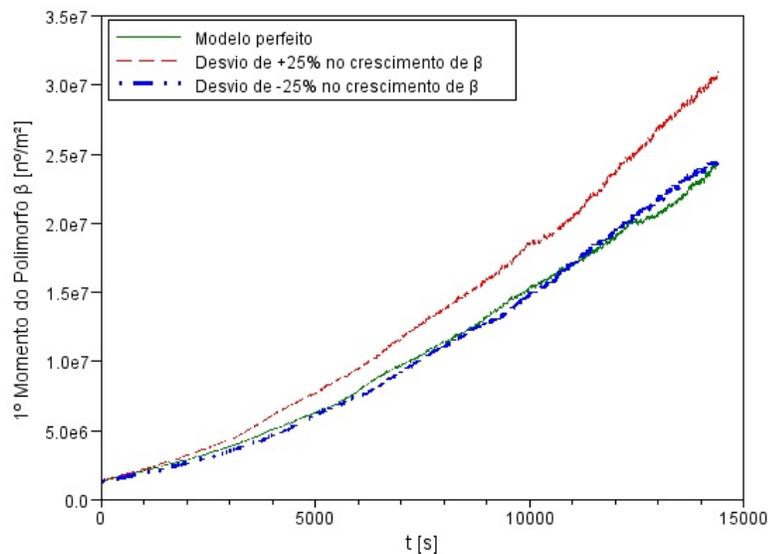


Figura 5.28: Análise de impacto de erros nos parâmetros: 1º momento do polimorfo β - controle ótimo em malha fechada

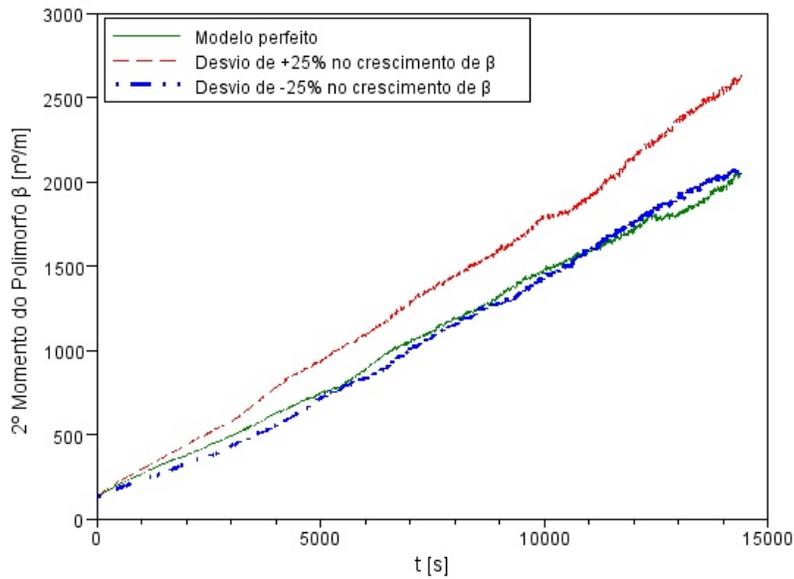


Figura 5.29: Análise de impacto de erros nos parâmetros: 2º momento do polimorfo β - controle ótimo em malha fechada

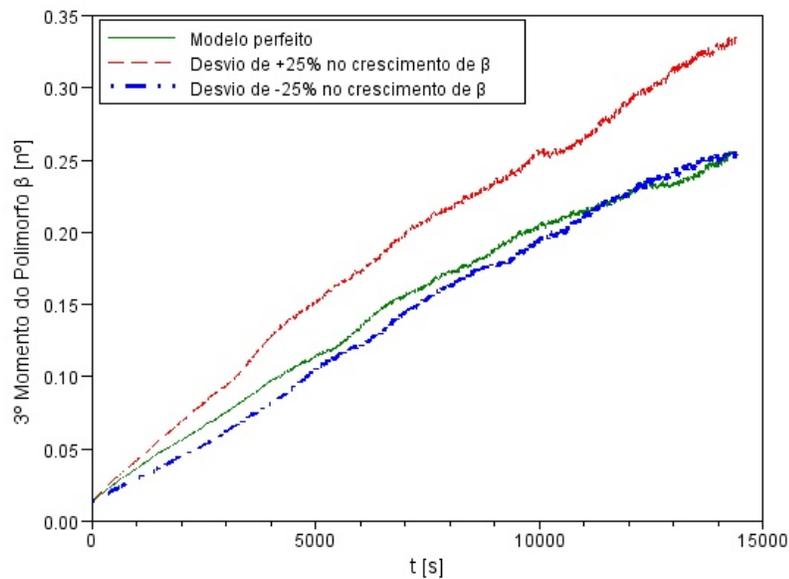


Figura 5.30: Análise de impacto de erros nos parâmetros: 3º momento do polimorfo β - controle ótimo em malha fechada

Apesar concentração de LGA violar a restrição de concentração inferior à solubilidade de α no caso onde há desvio em -25% no termo de crescimento, a estratégia por controle ótimo em malha fechada apresentou menor sensibilidade à erros nos valores dos parâmetros do que as demais estratégias. Isto pode ser observado pelas distribuições de cristais muito mais próximas do caso base da Figuras 5.27 a 5.30.

5.3 DESEMPENHO DAS TOPOLOGIAS DE CONTROLE

O desempenho das topologias de controle consideradas neste trabalho foi avaliado na presença de distúrbio na vazão de fluido refrigerante durante 20 minutos no instante 8000 segundos. Esta avaliação é realizada comparando-se os perfis e trajetórias dos momentos obtidos com os das simulações realizadas sem distúrbios para o sistema malha aberta. Os demais perfis, por possuírem controles, são comparados com a implementação em malha aberta.

As condições iniciais utilizadas nestes testes foram as mesmas utilizadas para as análises de impacto de erros nos parâmetros.

5.3.1 Controle ótimo em malha aberta

Os resultados das simulações realizadas utilizando a estratégia de controle ótimo em malha aberta são apresentados através das Figuras 5.31 a 5.37.

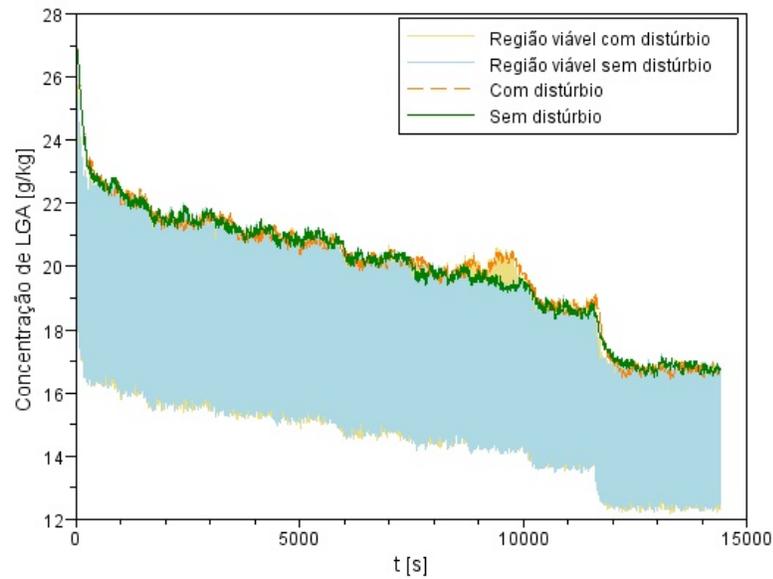


Figura 5.31: Comparação entre trajetória original e com distúrbio: concentração de LGA em solução - controle ótimo em malha aberta

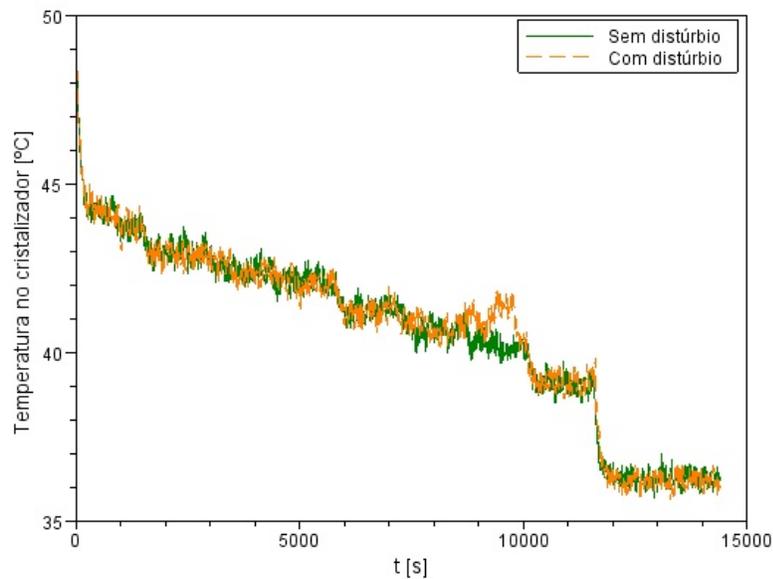


Figura 5.32: Comparação entre trajetória original e com distúrbio: Temperatura do cristalizador - controle ótimo em malha aberta

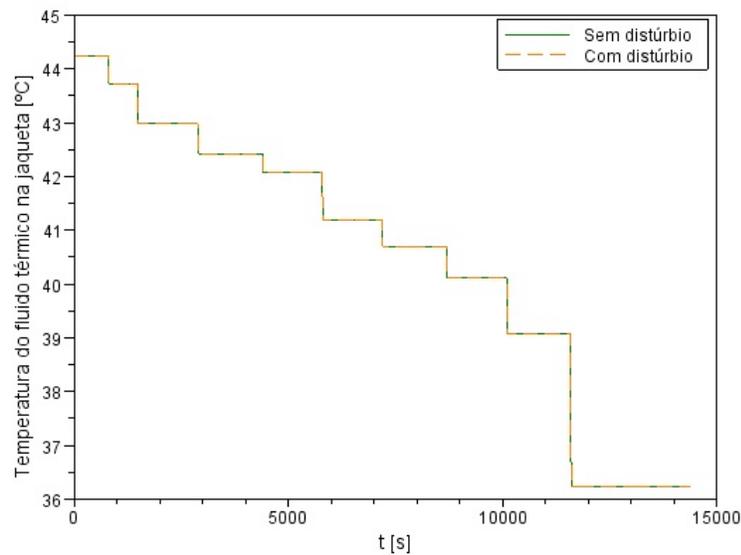


Figura 5.33: Comparação entre trajetória original e com distúrbio: Temperatura do fluido refrigerante - controle ótimo em malha aberta

Nota-se pelas Figuras 5.31 a 5.32 que os perfis das variáveis macroscópicas (concentração de LGA e temperatura do cristalizador) não apresentam grandes diferenças na presença do distúrbio.

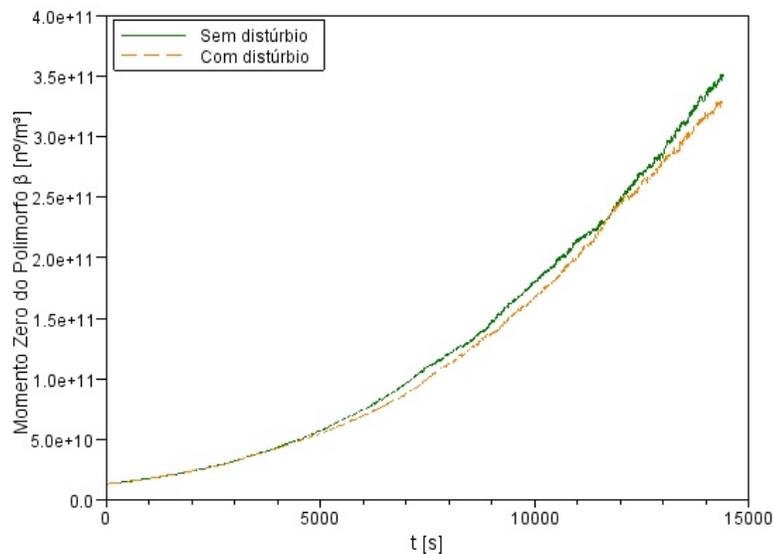


Figura 5.34: Comparação entre trajetória original e com distúrbio: momento zero do polimorfo β - controle ótimo em malha aberta

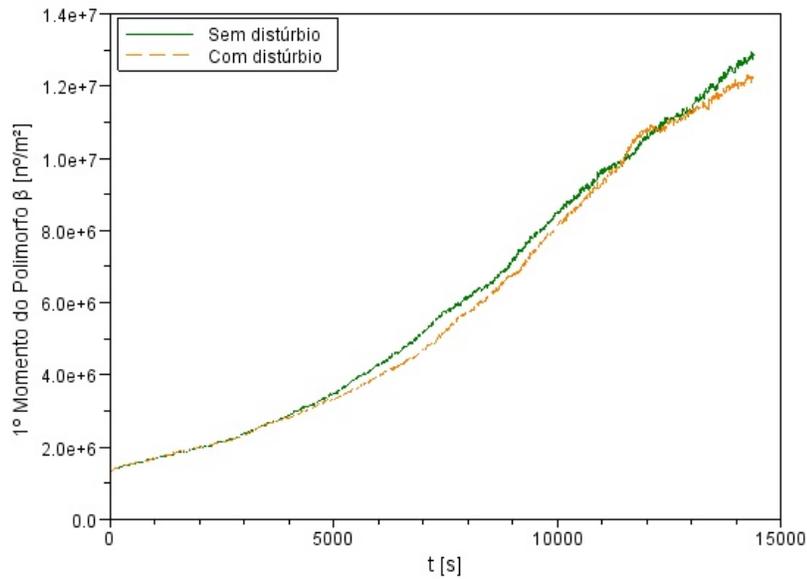


Figura 5.35: Comparação entre trajetória original e com distúrbio: 1º momento do polimorfo β - controle ótimo em malha aberta

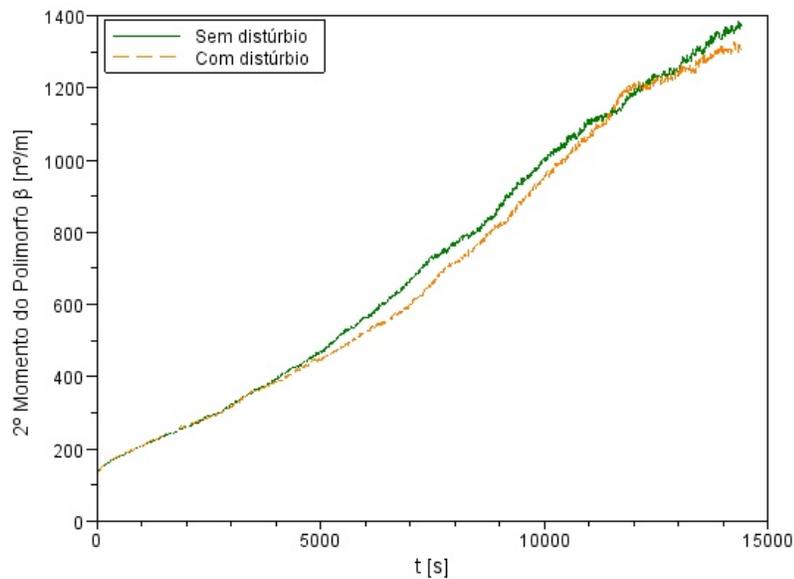


Figura 5.36: Comparação entre trajetória original e com distúrbio: 2º momento do polimorfo β - controle ótimo em malha aberta

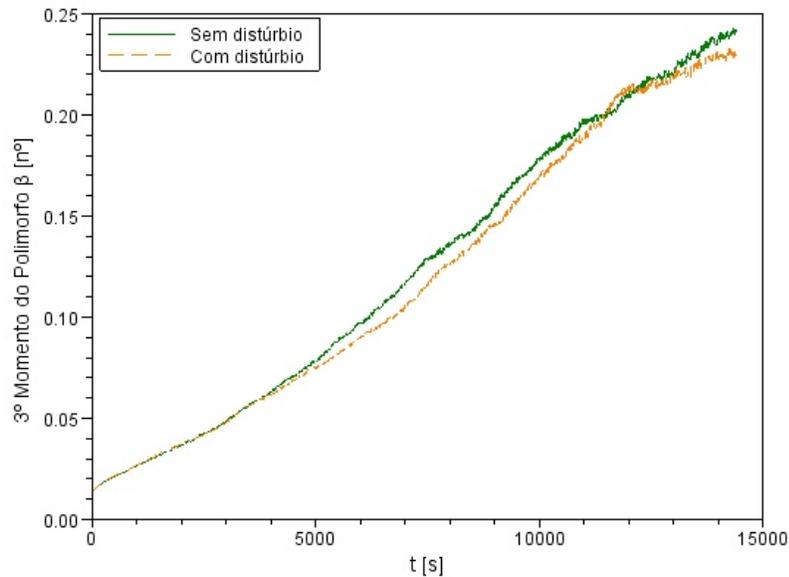


Figura 5.37: Comparação entre trajetória original e com distúrbio: 3º momento do polimorfo β - controle ótimo em malha aberta

As Figuras 5.34 a 5.37 mostra uma variação nos perfis ocasionada pelo distúrbio em 8000 segundos. Devido à estratégia ser malha aberta, não ocorre correção da variação dos momentos, levando a uma distribuição de cristais diferente da ótima.

Também é possível concluir com base nas Figuras 5.34 a 5.37 que os efeitos de um distúrbio na vazão de fluido refrigerante afetam menos a distribuição dos cristais do que erros na modelagem.

5.3.2 Controle ótimo em malha aberta com rastreamento de temperatura e concentração

Os resultados das simulações realizadas utilizando a estratégia de controle ótimo em malha aberta com rastreamento da temperatura do cristalizador e concentração de LGA em solução são apresentados através das Figuras 5.38 a 5.41.

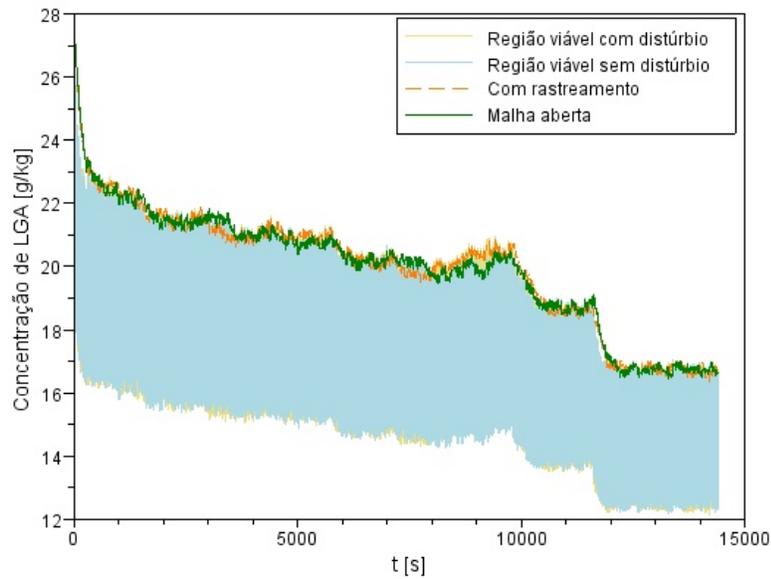


Figura 5.38: Comparação entre trajetória original e com distúrbio: concentração de LGA em solução - controle ótimo em malha aberta com rastreamento

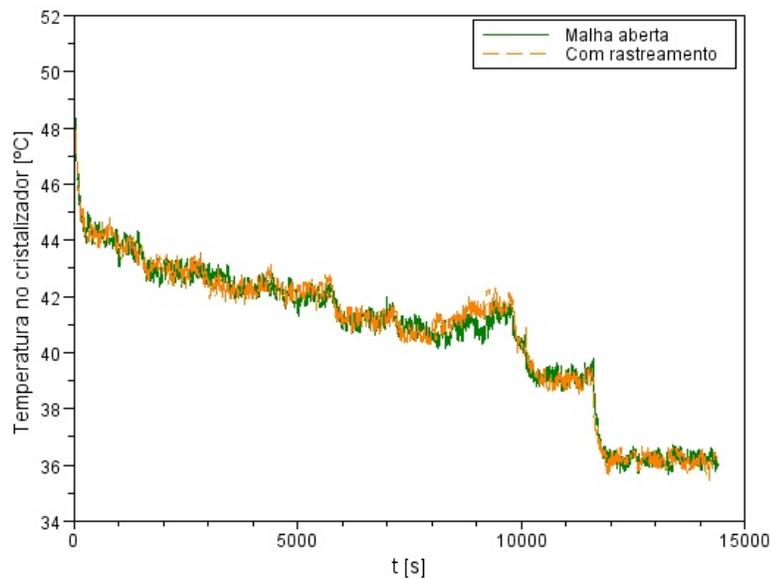


Figura 5.39: Comparação entre trajetória original e com distúrbio: Temperatura do cristalizador - controle ótimo em malha aberta com rastreamento

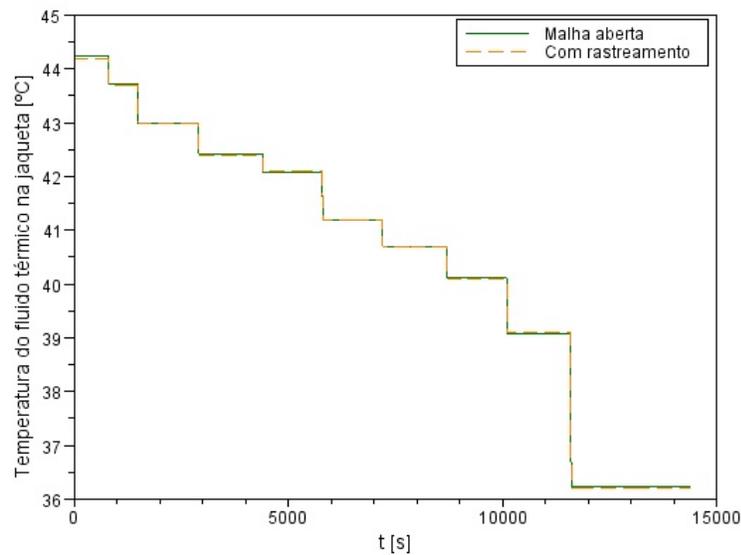


Figura 5.40: Comparação entre trajetória original e com distúrbio: Temperatura do fluido refrigerante - controle ótimo em malha aberta com rastreamento

A Figura 5.40 mostra que apesar da utilização do controlador por rastreamento, não há diferença no perfil de resfriamento implementado quando comparado com a estratégia em malha aberta.

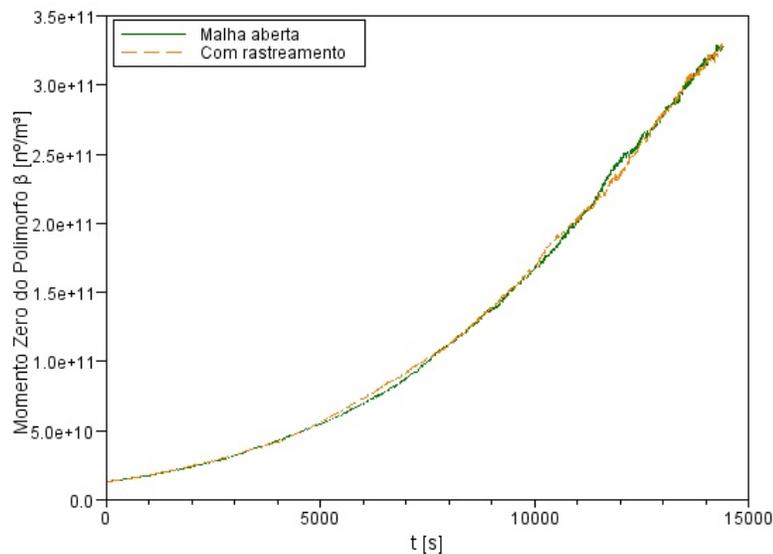


Figura 5.41: Comparação entre trajetória original e com distúrbio: momento zero do polimorfo β - controle ótimo em malha aberta com rastreamento

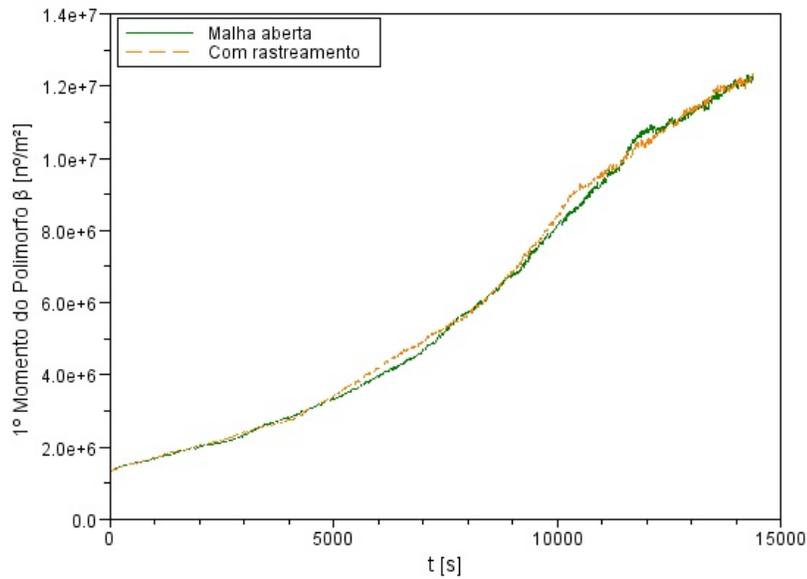


Figura 5.42: Comparação entre trajetória original e com distúrbio: 1º momento do polimorfo β - controle ótimo em malha aberta com rastreamento

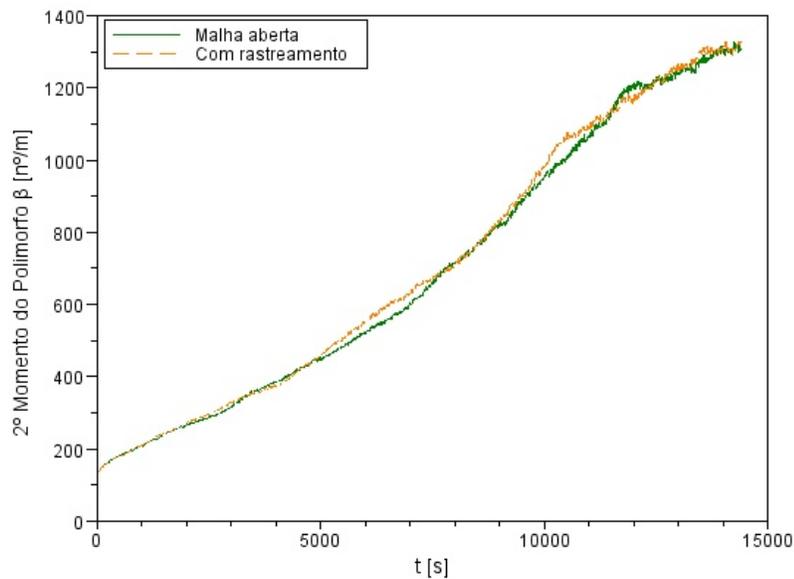


Figura 5.43: Comparação entre trajetória original e com distúrbio: 2º momento do polimorfo β - controle ótimo em malha aberta com rastreamento

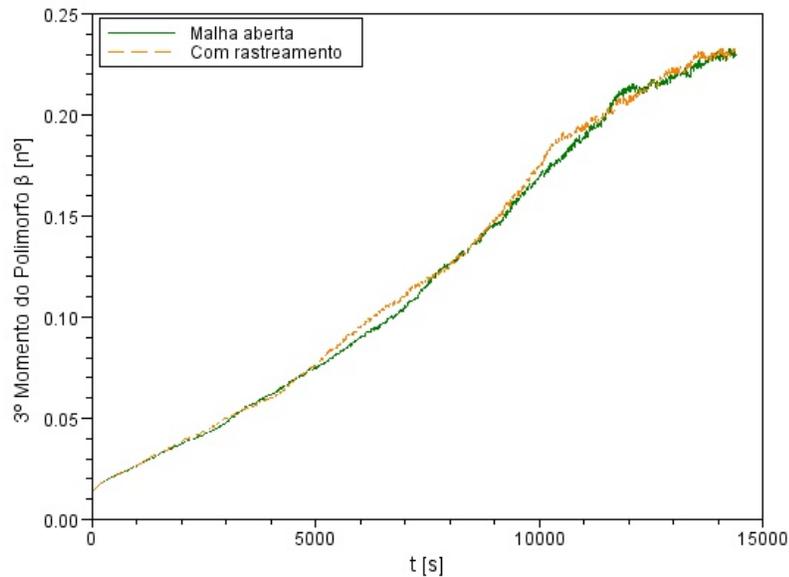


Figura 5.44: Comparação entre trajetória original e com distúrbio: 3º momento do polimorfo β - controle ótimo em malha aberta com rastreamento

Pelas Figuras 5.41 a 5.44, verifica-se que os perfis obtidos não diferem significativamente do caso em malha aberta. Assim como na Seção 5.2.2, acredita-se isto à ausência de correção dos momentos populacionais e na variação de temperatura ser muito rapidamente corrigida nos 100 segundos entre o fim do distúrbio e o início da próxima ação de controle.

5.3.3 Controle ótimo em malha fechada

Os resultados das simulações realizadas utilizando a estratégia de controle ótimo em malha fechada são apresentados através das Figuras 5.45 a 5.51.

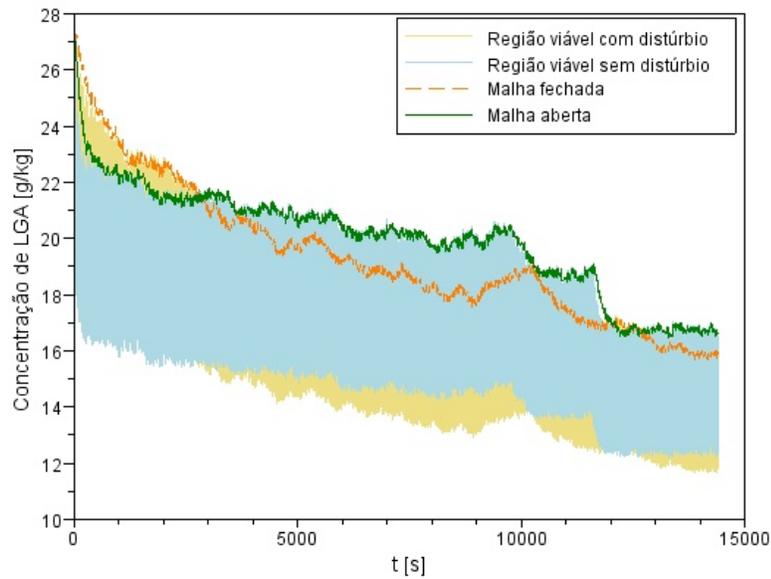


Figura 5.45: Comparação entre trajetória original e com distúrbio: concentração de LGA em solução - controle ótimo em malha fechada

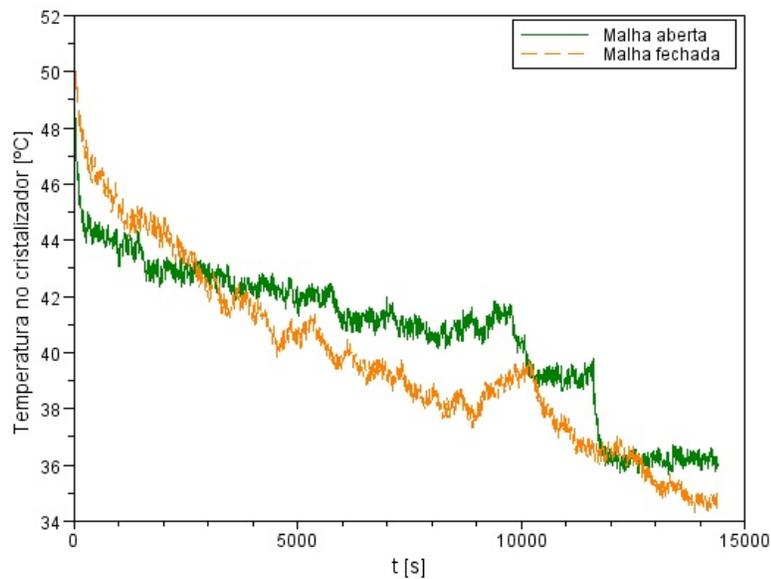


Figura 5.46: Comparação entre trajetória original e com distúrbio: Temperatura do cristalizador - controle ótimo em malha fechada

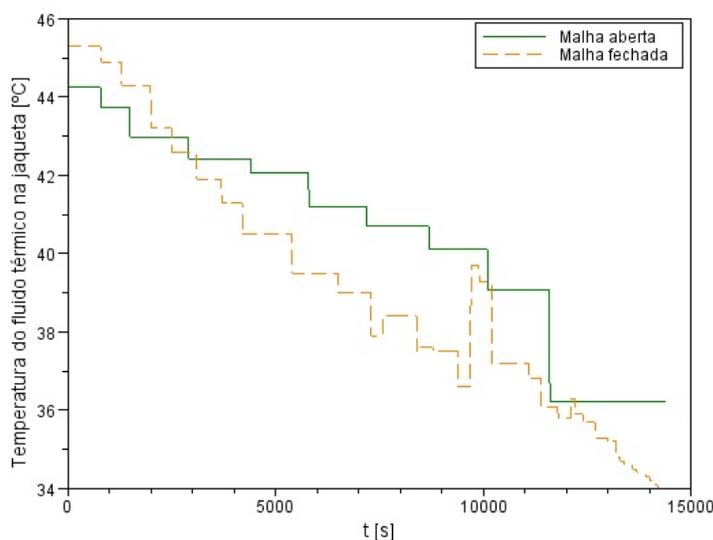


Figura 5.47: Comparação entre trajetória original e com distúrbio: T_{Jaq} - controle ótimo em malha fechada

O distúrbio eleva a condição inicial da temperatura utilizada na reotimização, gerando um perfil de T_{Jaq} (Figura 5.46) inicialmente elevado mas que rapidamente retoma o perfil do caso sem distúrbio (Figura 5.26).

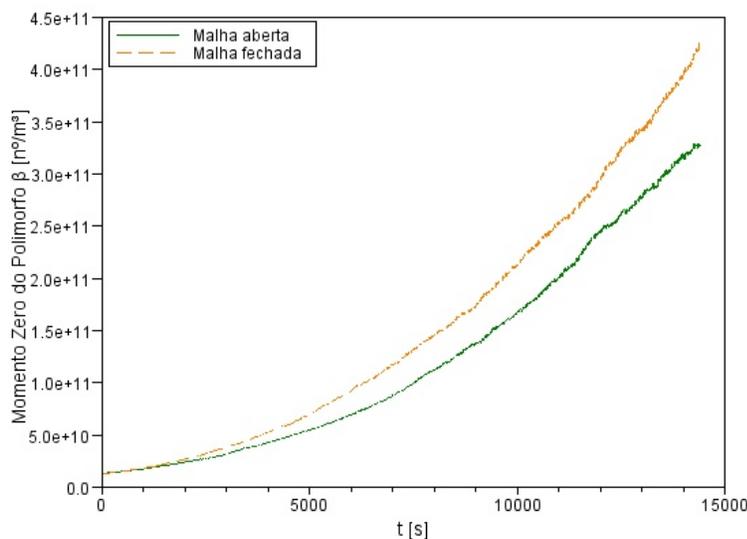


Figura 5.48: Comparação entre trajetória original e com distúrbio: momento zero do polimorfo β - controle ótimo em malha fechada

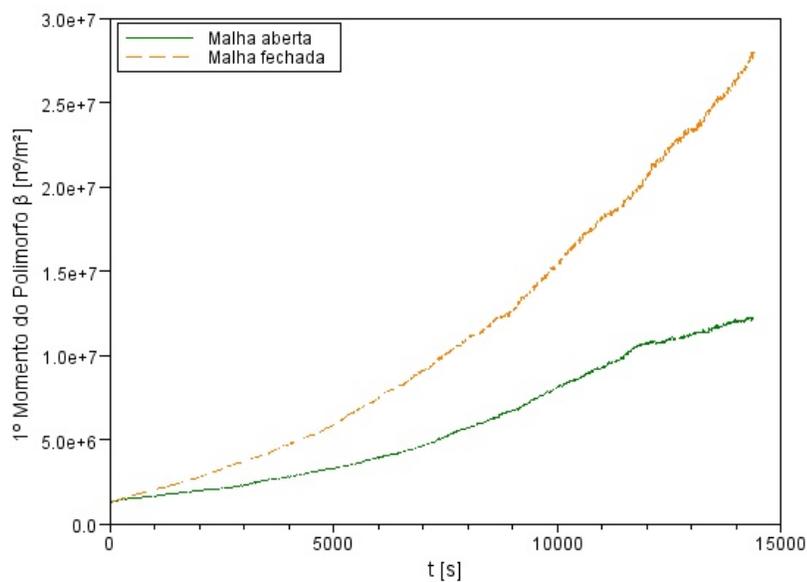


Figura 5.49: Comparação entre trajetória original e com distúrbio: 1º momento do polimorfo β - controle ótimo em malha fechada

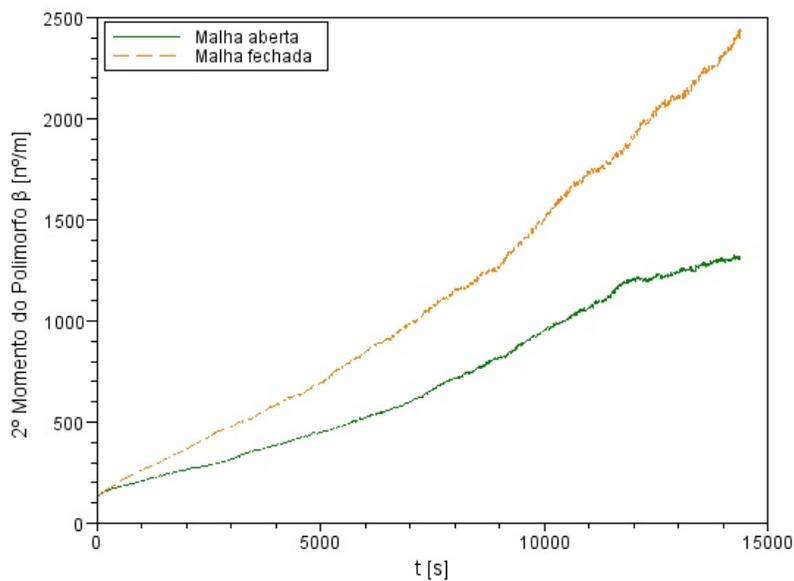


Figura 5.50: Comparação entre trajetória original e com distúrbio: 2º momento do polimorfo β - controle ótimo em malha fechada

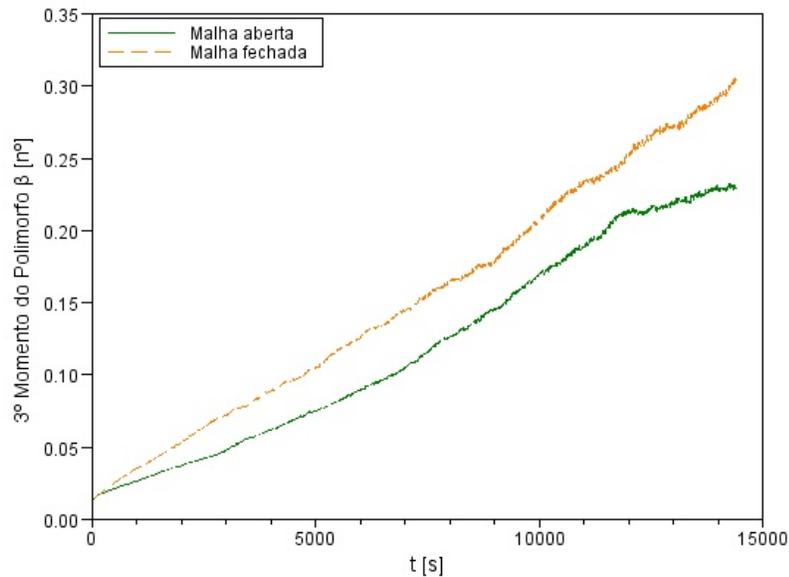


Figura 5.51: Comparação entre trajetória original e com distúrbio: 3º momento do polimorfo β - controle ótimo em malha fechada

A estratégia de controle ótimo em malha fechada também resultou em uma distribuição de cristais de maior comprimento e área do controle em malha aberta e do controle com rastreamento, uma característica desejável para processos de cristalização. Isto pode ser observado através da comparação dos perfis das Figuras 5.48 a 5.51, onde os momentos da distribuição de cristais encontram-se acima do caso em malha aberta.

Capítulo 6

CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS

6.1 CONCLUSÕES

Neste trabalho, três diferentes formas de controle para cristalização preferencial de um polimorfo do ácido L-glutâmico foram investigadas: controle ótimo em malha aberta, controle ótimo em malha aberta com rastreamento e controle ótimo em malha fechada.

Após a realização de um estudo de simulação, verificou-se que a estratégia de controle em malha aberta é consideravelmente sensível a erros de modelagem e distúrbios no processo como esperado. Também foi concluído que a utilização de um controlador para rastrear a trajetória em malha aberta utilizando apenas temperatura e concentração não possui sensibilidade suficiente para resolver os problemas da abordagem em malha aberta sem rastreamento.

Uma estratégia de controle ótimo em malha fechada considerando os momentos estimados por simulação foi consideravelmente mais robusta em termos de erro de modelagem e seu replanejamento *online* permite que os distúrbios de processo sejam tratados adequadamente. Também foi verificado que mesmo na presença de distúrbios, esta estratégia promove cristais de maior tamanho, uma característica desejável para processos de cristalização.

Além destas conclusões, verificou-se neste projeto que os controladores estudados são, de forma geral, mais afetados pelos erros no modelo do que por distúrbios na vazão de fluido refrigerante.

Por fim, um *loop* de integração embasado na interpretação física das variáveis de processo foi proposto para lidar com os efeitos de dissolução permitindo uma representação adequada do sistema por momentos populacionais.

6.2 TRABALHOS FUTUROS

Diversos desdobramentos deste trabalho são possíveis, sendo que uma breve lista dos principais pontos são listados abaixo.

1. Implementação dos controles em um protótipo experimental

A verificação experimental é uma etapa natural seguinte à estudos de simulação. Particularmente neste trabalho, o modelo do sistema, as restrições e as condições iniciais utilizadas foram escolhidas e aplicadas visando experimentos em uma planta piloto em trabalhos futuros.

2. Investigação de controle de rastreamento utilizando os momentos simulados

Durante o trabalho foi verificado que apenas o rastreamento de temperatura e concentração não possui sensibilidade suficiente para cristalização. Em contra-partida, a utilização de momentos simulados no replanejamento apresentou bons resultados mesmo na presença de desvios do modelo. Isto sugere que o uso de uma estratégia de rastreamento utilizando os momentos simulados possivelmente gerará resultados melhores que apenas o uso de temperatura e concentração.

3. Controle para cristalização por acidificação (*pH-shift*)

Acidificação da solução é uma outra estratégia de controle possível para a obtenção de cristais de um polimorfo específico. Além disto, pelo uso de ácidos e manutenção de um pH, as diversas protonações do LGA devem ser consideradas e o comportamento do sistema passa a ser extremamente não-linear. O modelo utilizado neste trabalho pode ser estendido e uma avaliação das diversas estratégias pode ser realizada de forma similar à realizada neste trabalho.

Referências Bibliográficas

- AAMIR, E., NAGY, Z. K., RIELLY, C. D., Optimal seed recipe design for crystal size distribution control for batch cooling crystallisation processes, **Chemical Engineering Science**, v. 65, n. 11 (jun.), pp. 3602–3614. ISSN: 00092509. doi: 10.1016/j.ces.2010.02.051. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000925091000148X>>, 2010.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. O Patenteamento de Fármacos como Estratégia Econômica. . IN: II Simpósio Latino Americano de Polimorfismo e Cristalização de Fármacos e Medicamentos, a, 2009a.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Comissão da Câmara proíbe patentes de medicamento de segundo uso. , b. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/imprensa>>, 2009b.
- ALATALO, H., HATAKKA, H., KOHONEN, J., REINIKAINEN, S.-P., LOUHI-KULTANEN, M., Process Control and Monitoring of Reactive Crystallization of L -Glutamic Acid, **AIChE Journal**, v. 56, n. 8, pp. 2063–2076. doi: 10.1002/aic.12140, 2010.
- ARAÚJO, A. A. S. Aspectos regulatórios e importância da investigação do polimorfismo sobre a eficácia e segurança de medicamentos. . IN: II Simpósio Latino Americano de Polimorfismo e Cristalização de Fármacos e Medicamentos, 2009.
- AULT, A., The Monosodium Glutamate Story : The Commercial Production of MSG and Other Amino Acids, **Journal of Chemical Education**, v. 81, n. 3, pp. 347–355, 2004.
- BECK, R., MALTHE-SØ RENSSSEN, D., ANDREASSEN, J., Formation and ageing of L-glutamic acid spherulites, **Crystal Research and Technology**, v. 45, n. 7 (abr.), pp. 753–762. ISSN: 02321300. doi: 10.1002/crat.201000125. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/crat.201000125>>, 2010.
- BEERS, K. J., **Numerical Methods for Chemical Engineering**. New York, Cambridge University Press. ISBN: 978-0-521-85971-4, 2007.
- BERTSEKAS, D. P., **Dynamic Programming and Optimal Control**. 3 ed. Belmont, MA, Athena Scientific. ISBN: 1-886529-08-6, 2005.
- BIEGLER, L. T., **Nonlinear Programming - Concepts, Algorithms and Applications to Chemical Processes**. Philadelphia, PA, MOS-SIAM. ISBN: 978-0-898717-02-0, 2010.

- BIEGLER, L. T., GROSSMANN, I. E., Retrospective on optimization, **Computers & Chemical Engineering**, v. 28 (jan.), pp. 1169–1192. ISSN: 00981354. doi: 10.1016/j.compchemeng.2003.11.003. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0098135403003089>>, 2004.
- BÖGELS, G., BOUWSTRA, J. B., VAN BOXTEL, H. Method for preparation of precipitates. , 2006.
- BORISSOVA, A., JAMMOAL, Y., JAVED, K. H., MAHMUD, T., PENCHEV, R., ROBERTS, K. J., Modeling the precipitation of L-glutamic acid via acidification of monosodium glutamate, **Crystal Growth & Design**, v. 5, n. 3, pp. 845–854, 2005.
- BORISSOVA, A., KHAN, S., MAHMUD, T., ROBERTS, K. J., ANDREWS, J., DALLIN, P., et al, In Situ Measurement of Solution Concentration during the Batch Cooling Crystallization of L - Glutamic Acid using ATR-FTIR Spectroscopy Coupled with Chemometrics, **Crystal Growth & Design**, v. 9, n. 2, pp. 692–706, 2009.
- BOYD, S., VANDENBERGHE, L., **Convex Optimization**. Cambridge, Cambridge University Press. ISBN: 0 521 83378 7, 2004.
- BRAATZ, R. D., Advanced control of crystallization processes, **Annual Reviews in Control**, v. 26, pp. 87–99, 2002.
- CASHELL, C., SUTTON, D., CORCORAN, D., HODNETT, B. K., Inclusion of the stable form of a Polymorph within crystals of its metastable form, **Crystal Growth & Design**, v. 3, n. 6, pp. 10–13, 2003.
- CORNEL, J., LINDENBERG, C., MAZZOTTI, M., Experimental Characterization and Population Balance Modeling of the Polymorph Transformation of L -Glutamic Acid, **Crystal Growth & Design**, v. 9, n. 1, pp. 243–252. doi: 10.1021/cg800387a, 2009.
- FINLAYSON, B., **Nonlinear Analysis in Chemical Engineering**. New York, McGraw-Hill. ISBN: 0-07-020915-4, 1980.
- GREEN, D., PERRY, R., **Perry's Chemical Engineers' Handbook**. McGraw-Hill, 2008.
- HERMANTO, M. W., CHIU, M.-S., BRAATZ, R. D., Robust Optimal Control of Polymorphic Transformation in Batch Crystallization, **AIChE Journal**, v. 53, n. 10, pp. 2643–2650. doi: 10.1002/aic.11266, 2007.
- HERMANTO, M. W., KEE, N. C. S., TAN, R. B. H., CHIU, M.-S., BRAATZ, R. D., Robust Bayesian Estimation of Kinetics for the Polymorphic Transformation of L -Glutamic Acid Crystals, **AIChE Journal**, v. 54, n. 12, pp. 3248–3259. doi: 10.1002/aic, 2008.
- HERMANTO, M. W., CHIU, M.-S., BRAATZ, R. D., Nonlinear Model Predictive Control for the Polymorphic Transformation of L -Glutamic Acid Crystals, **AIChE Journal**, v. 55, n. 10, pp. 2631–2645. doi: 10.1002/aic, 2009.

- HERMANTO, M. W., BRAATZ, R. D., CHIU, M.-S., Integrated Batch-to-Batch and Nonlinear Model Predictive Control for Polymorphic Transformation in Pharmaceutical Crystallization, **AIChE Journal**, v. 57, n. 4, pp. 1008–1019. doi: 10.1002/aic, 2011.
- JOHNSON, C., **Numerical Solution of Partial Differential Equations by the Finite Element Method**. New York, Dover. ISBN: 978-0-486-486-46900-3, 2009.
- KITAMURA, M., Polymorphism in the crystallization of L-glutamic acid, **Journal of Crystal Growth**, v. 96, n. 3, pp. 541–546, 1989.
- KITAMURA, M., Controlling Factors and Mechanisms of Polymorphic Crystallization, **Crystal Growth & Design**, v. 4, n. 6, pp. 1153–1159, 2004.
- KITAMURA, M., ISHIZU, T., Growth kinetics and morphological change of polymorphs of L-glutamic acid, **Journal of Crystal Growth**, v. 209, pp. 138–145, 2000.
- LANG, Y.-D., CERVANTES, A. M., BIEGLER, L. T., Dynamic Optimization of a Batch Cooling Crystallization Process, **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 38, n. 4, pp. 1469–1477. doi: 10.1021/ie980585u, 1999.
- LI, C., Poly(L-glutamic acid) anticancer drug conjugates, **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 54, pp. 695–713, 2002.
- LI, M., WILKINSON, D., PATCHIGOLLA, K., MOUGIN, P., ROBERTS, K. J., TWEEDIE, R., On-Line Crystallization Process Parameter Measurements Using Ultrasonic Attenuation Spectroscopy, **Crystal Growth & Design**, v. 4, n. 5, pp. 955–963, 2004.
- LIANG, K., WHITE, G., WILKINSON, D., FORD, L. J., ROBERTS, K. J., WOOD, W. M. L., An Examination into the Effect of Stirrer Material and Agitation Rate on the Nucleation of L-Glutamic Acid Batch Crystallized from Supersaturated Aqueous Solutions, **Crystal Growth & Design**, v. 4, n. 5, pp. 1039–1044, 2004.
- LINDENBERG, C., SCHÖLL, J., VICUM, L., MAZZOTTI, M., BROZIO, J., L-Glutamic Acid Precipitation : Agglomeration Effects, **Crystal Growth & Design**, v. 8, n. 1, pp. 224–237, 2008.
- MESBAH, A., HUESMAN, A. E. M., KRAMER, H. J. M., NAGY, Z. K., VAN DEN HOF, P. M. J., Real-Time Control of a Semi-Industrial Fed-Batch Evaporative Crystallizer Using Different Direct Optimization Strategies, **AIChE Journal**, v. 57, n. 6, pp. 1557–1569. doi: DOI10.1002/aic.12366, 2011.
- MORARI, M., LEE, J. H., Model predictive control: past , present and future, **Computer Physics Communications**, v. 23, pp. 667–682, 1999.
- MULLIN, J. W., **Crystallization**. 4 ed. Oxford, Butterworth-Heinemann, 2001.
- NAGY, Z. K., A population balance model approach for crystallization product engineering via distribution shaping control. In: **18th European Symposium on Computer Aided Process Engineering - ESCAPE 18**, p. 6, 2008.

- NAGY, Z. K., FUJIWARA, M., BRAATZ, R. D., Modelling and control of combined cooling and antisolvent crystallization processes, **Journal of Process Control**, v. 18, n. 9 (out.), pp. 856–864. ISSN: 09591524. doi: 10.1016/j.jprocont.2008.06.002. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959152408001078>>, 2008.
- NAGY, Z. K., AAMIR, E., RIELLY, C. D., Internal Fines Removal Using Population Balance Model Based Control of Crystal Size Distribution under Dissolution, Growth and Nucleation Mechanisms, **Crystal Growth & Design**, v. 11, n. 6, pp. 2205–2219. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cg101555u>>, 2011.
- ONO, T., KRAMER, H. J. M., HORST, J. H., JANSENS, P. J., Process Modeling of the Polymorphic Transformation of L -Glutamic Acid, **Crystal Growth & Design**, v. 4, n. 6, pp. 1161–1167, 2004.
- RAMKRISHNA, D., **Population Balances Theory and Applications to Particulate Systems in Engineering**. London, Academic Press. ISBN: 0125769709, 2000.
- SCOKAERT, P., RAWLINGS, J. B., Constrained Linear Quadratic Regulation, **IEEE Transactions on Automatic Control**, 1998.
- SEADER, J. D., HENLEY, E. J., ROPER, D. K., **Separation Process Principles: Chemical and Biochemical Operations**. John Wiley & Sons, 2011.
- SHI, D., MHASKAR, P., EL-FARRA, N. H., CHRISTOFIDES, P. D., Predictive control of crystal size distribution in protein crystallization. **Nanotechnology**, v. 16, n. 7 (jul.), pp. S562–74. ISSN: 0957-4484. doi: 10.1088/0957-4484/16/7/034. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21727478>>, 2005.
- STRANG, G., **Computational Science and Engineering**. Wellesley, Wellesley-Cambridge Press. ISBN: 978-0-9614088-1-7, 2007.
- TUNG, H.-H., PAUL, E. L., MIDLER, M., MCCAULEY, J. A., **Crystallization of Organic Compounds An Industrial Perspective**. Hoboken, NJ, John Wiley & Sons. ISBN: 9780471467809, 2009.
- U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, **Guidance for Industry - ANDAs : Pharmaceutical Solid Polymorphism**. Relatório Técnico July, 2007.
- ZHANG, G. P., ROHANI, S., On-line optimal control of a seeded batch cooling crystallizer, **Chemical Engineering Science**, v. 58, n. 9 (maio), pp. 1887–1896. ISSN: 00092509. doi: 10.1016/S0009-2509(03)00021-6. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009250903000216>>, 2003.