Deyber Arley Vargas Medina

**Estudo do polimorfismo dos edulcorantes artificiais sacarina,
sacarina sódica, ciclamato de sódio e acesulfame-K**

São Carlos

2013

Deyber Arley Vargas Medina

Estudo do polimorfismo dos edulcorantes artificiais sacarina, sacarina
sódica, ciclamato de sódio e acesulfame-K

Dissertação apresentada ao Instituto de Química
de São Carlos da Universidade de São Paulo,
como parte dos requisitos para a obtenção do título
de Mestre em Ciências (Química Analítica)

Área de concentração: Química Analítica e Inorgânica

Orientador: Prof. Dr Éder Tadeu Gomes Cavaleiro

São Carlos

2013

Agradecimentos

O autor do presente trabalho agradece atentamente:

- ❖ *Ao Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo;*
- ❖ *Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq);*
- ❖ *À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES);*
- ❖ *À Fundação de Amparo à Pesquisa do estado de São Paulo (FAPESP);*
- ❖ *Ao Prof. Dr. Éder Tadeu Gomes Cavalheiro;*
- ❖ *À Prof. Dr. Maria Teresa do Prado Gambardella;*
- ❖ *À Dr. Ana Paula Garcia Ferreira;*
- ❖ *A Todos e cada um dos membros do Laboratório de Análise Térmica, Eletroanalítica e Química de soluções (LATEQS – IQSC/USP); e*
- ❖ *A todo o povo Brasileiro.*

Resumo

Vargas, D.A. **Estudo do polimorfismo nos edulcorantes artificiais sacarina, sacarina sódica, ciclamato de sódio e acesulfame-K**. 2013. 117f. Dissertação de mestrado – Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2013.

O polimorfismo nos edulcorantes artificiais sacarina, sacarina sódica, ciclamato de sódio e acesulfame-K foi estudado a partir da obtenção de cristais mediante evaporação lenta de solvente, em diferentes temperaturas e sistemas solventes. As formas sólidas obtidas foram caracterizadas mediante o emprego de técnicas termoanalíticas e de difração de raios X. Estabeleceu-se a existência de três hábitos cristalinos isomórficos e uma forma semicristalina de sacarina, três formas pseudopolimórficas de sacarina sódica, duas formas pseudopolimórficas de ciclamato de sódio e duas formas polimórficas e uma amorfa de acesulfame-K.

Abstract

Vargas, D.A. **Study of polymorphism in artificial sweeteners saccharin, sodium saccharin, sodium cyclamate and acesulfame-K.** 2013. 117f. Dissertação de mestrado – Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2013.

The polymorphism in the artificial sweeteners saccharin, sodium saccharin, sodium cyclamate and acesulfame-K was studied from crystals obtained by slow evaporation of solvent at different temperatures. The solid forms obtained were characterized by thermoanalytical techniques and X-ray diffraction. It was established the existence of three isomorphic crystalline habits and one semicrystalline form of saccharin, three pseudopolymorphic forms of sodium saccharin, two pseudopolymorphic forms of sodium cyclamate and two polymorphic form and one amorphous acesulfame-K.

LISTA DE FIGURAS

	Pag
Figura 1. Número de publicações por décadas, sobre o polimorfismo. Base de dados <i>Scopus</i> (<i>Elsevier</i> , 2013), palavras chave: “ <i>polymorphism, crystalline structure</i> ”; equação de pesquisa: <i>Article title, abstract, keywords</i> . Data da consulta: 18 de maio de 2013.	22
Figura 2. Principais áreas temáticas nas que se classificam as publicações sobre polimorfismo. Base de dados <i>Scopus</i> (<i>Elsevier</i> , 2013), palavras chave: “ <i>polymorphism, crystalline structure</i> ”; equação de pesquisa: <i>Article title, abstract, keywords</i> . Data da consulta: 18 de maio de 2013.	24
Figura 3. Diagramas de entalpia e energia livre de Gibbs versus temperatura, a) para um sistema enantiotrópico e b) para um sistema monotrópico. I: Forma polimórfica I; II: Forma polimórfica II; Llq: Estado líquido; T_{trs} : – temperatura de transição; T_{fs} : Temperatura de fusão; G: Energia livre de Gibbs; H: Entalpia.	29
Figura 4. Curvas DSC relatadas na literatura, para os polimorfos de neotame anidro (A-G, nome do polimorfo e L faz referência ao estado líquido).	38
Figura 5. Fórmula estrutural plana de alguns dos edulcorantes mais comuns. Em resalte, os edulcorantes de interesse na presente pesquisa.	44
Figura 6. Número de publicações nos últimos 20 anos na área de edulcorantes artificiais. Base de dados <i>Scopus</i> (<i>Elsevier</i> , 2013), palavras chave: “ <i>sweetener</i> ”; equação de pesquisa: <i>Article title, abstract, keywords</i> . Data da consulta: 18 de maio de 2013.	45
Figura 7. Empacotamento das moléculas da sacarina na rede cristalina, ao longo do eixo b.	48
Figura 8. Empacotamento dos ânions sacarinato na rede cristalina da forma 15/8 hidratada da sacarina sódica, no plano bc.	50
Figura 9. Arranjo espacial do ciclamato de sódio adaptada da referência.	52
Figura 10. Fotografias de microscopia óptica (10X) dos diferentes tipos de cristais de sacarina obtidos sob diferentes condições de cristalização. a) cristais poliédricos; b) placas; c) sólidos amorfos.	65
Figura 11. Fotografia de microscopia óptica (10X) dos cristais aciculares obtidos depois por volatilização/condensação da sacarina fundida.	66

Figura 12.	Curvas TG/DTG-DTA da sacarina. Atmosfera dinâmica de N ₂ (vazão: 100 mL min ⁻¹ ; razão de aquecimento 10 °C min ⁻¹ ; massa de amostra em torno de 3,0 mg (± 0,1 µg); Suporte de amostra: α- Alumina.	67
Figura 13.	Perfil da curva DSC da sacarina. Razão de aquecimento 10 °C min ⁻¹ ; massa de amostra em torno de 3,0 mg (± 0,1 µg); Suporte de amostra de alumínio fechado com furo central (0,7 mm de diâmetro).	68
Figura 14.	Curvas DSC sob pressão de sacarina comercial. Razão de aquecimento 10 °C min ⁻¹ ; massa de amostra em torno de 5,0 mg (± 0,1 µg); Suporte de amostra de alumínio fechado com furo central (0,7mm de diâmetro).	69
Figura 15.	Curvas DSC da sacarina comercial submetida a ciclos de aquecimento-resfriamento, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (vazão: 50 mL min ⁻¹); Razão de aquecimento 5 °C min ⁻¹ ; massa de amostra em torno de 5,0 mg (± 0,1 µg); Suporte de amostra de alumínio, fechado.	72
Figura 16.	Difratogramas de pó das formas sólidas da sacarina obtidas por diferentes métodos.	74
Figura 17.	Cromatograma HPLC-UV da solução metanólica do resíduo da degradação térmica da sacarina.	76
Figura 18.	Espectros ESI-MS do pico mais intenso no cromatograma da solução metanólica do resíduo de decomposição térmica de sacarina. a) Espectro de íons negativos e b) Espectro de íons positivos.	76
Figura 19.	Esquema da hipotética dimerização da sacarina.	77
Figura 20.	Fotografias dos diferentes tipos de cristais de sacarina sódica obtidos mediante recristalização por evaporação lenta do solvente de soluções saturadas de sacarina sódica comercial. a) Placas transparentes, obtidas em DMF a 25°C; b) Sólido branco, obtido em metanol a 25 °C.	79
Figura 21.	Fotografias de cristais obtidos por recristalização de sacarina sódica anidra. a) Obtidos a partir de recristalização em metanol a 6 °C e b) Recristalização em DMF a 40 °C.	80
Figura 22.	Curvas termogravimétricas dos cristais de sacarina sódica. a) Perfil TG/DTG e b) Perfil TG/DTA. Atmosfera dinâmica de N ₂ (vazão: 100 mL min ⁻¹); razão de aquecimento 10° min ⁻¹ ; massa de amostra em torno de 3,0 mg (± 0,1 µg); Suporte de amostra aberto, em α- Alumina.	81

Figura 23.	Curvas DSC para as diferentes formas sólidas da sacarina sódica. Razão de aquecimento $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$; massa de amostra em torno de $3,0\text{ mg } (\pm 0,1\text{ }\mu\text{g})$; Suporte de amostra de alumínio, fechado com furo central ($0,7\text{mm}$ de diâmetro).	85
Figura 24.	Curvas DSC da sacarina sódica comercial (Forma monoclinica) submetida a ciclos de aquecimento-resfriamento, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (vazão: 50 mL min^{-1}); Razão de aquecimento $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$; massa de amostra em torno de $3,0\text{ mg } (\pm 0,1\text{ }\mu\text{g})$; Suporte de amostra de alumínio, fechado com furo central ($0,7\text{ mm}$ de diâmetro).	86
Figura 25.	Difratogramas de pó para as diferentes formas sólidas da sacarina sódica.	88
Figura 26.	Difratograma de pó da amostra comercial de sacarina sódica após da primeira desidratação e a transição de fase.	90
Figura 27.	Fotografias de cristais de ciclamato de sódio, obtidos a partir de soluções aquosas saturadas, a 25°C . a) Logo de retirados da solução; b) Após dois meses de armazenamento.	92
Figura 28.	Curvas termogravimétricas dos cristais de ciclamato de sódio. a) Perfil TG/DTG; b) Perfil TG-DT Atmosfera dinâmica de N_2 (vazão: 100 mL min^{-1}); razão de aquecimento $10^{\circ}\text{ min}^{-1}$; massa de amostra em torno de $3,0\text{ mg } (\pm 0,1\text{ }\mu\text{g})$; Suporte de amostra: α -Alumina.	93
Figura 29.	Esquema proposto para a desidratação do ciclamato de sódio.	94
Figura 30.	(a) Perfis TG e (b) Relação da E_a (Energia de ativação) com α (fração conversional) durante o processo de desidratação do ciclamato de sódio, razões de aquecimento $0,25$; $0,5$; 1 ; e $2\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$.	95
Figura 31.	Espectro de FTIR de ciclamato de sódio e os seus produtos de degradação térmica.	97
Figura 32.	Comparação dos espectros FTIR do resíduo 1 e da N,N-diciclohexil sulfamida disponível na SDBS [85].	98
Figura 33.	Espectros FTIR do sulfato de sódio e o resíduo 2 da decomposição do ciclamato de sódio.	99
Figura 34.	Curva TG/DTG-DTA para decomposição térmica da for N,N` diciclohexil sulfamida. Atmosfera dinâmica de nitrogênio (100 mL min^{-1}); massa da amostra em torno de $3,0\text{ mg}$; suporte de amostra de α -alumina.	100

Figura 35.	Mecanismo proposto para a decomposição térmica do ciclamato de sódio.	100
Figura 36.	Difratogramas de pó dos cristais de ciclamato de sódio.	101
Figura 37.	Fotografias de cristais de acesulfame-K. a) Cristal obtido a partir de solução aquosa saturada a 25°C e b) Cristal obtido a partir de solução aquosa saturada a 40 °C.	104
Figura 38.	Fotografias dos cristais de acesulfame-K formados após da crepitação a 200 °C dos cristais aciculares e dos sólidos amorfos.	104
Figura 39.	Curvas termogravimétricas do acesulfame-K. Atmosfera dinâmica de N ₂ (vazão: 100 mL min ⁻¹); razão de aquecimento 10 °C min ⁻¹ ; massa de amostra em torno de 3,0 mg (± 0,1 µg); Suporte de amostra: α- Alumina.	105
Figura 40.	Difratogramas de pó dos cristais de acesulfame-K.	107

LISTA DE TABELAS

		Pag
Tabela 1 -	Propriedades que podem variar de um polimorfo a outro [5].	20
Tabela 2 -	Regras termodinâmicas das transições polimórficas.	30
Tabela 3 -	Diferentes tipos de células unitárias e redes cristalinas.	31
Tabela 4 -	Técnicas empregadas na preparação de polimorfos.	33
Tabela 5 -	Técnicas empregadas na Caracterização de polimorfos [31-34].	35
Tabela 6 -	Edulcorantes permitidos pela Legislação Brasileira [32].	43
Tabela 7 -	Parâmetros da estrutura cristalina dos edulcorantes artificiais estudados na presente pesquisa.	47
Tabela 8 -	Descrição do comportamento térmico dos edulcorantes artificiais estudados na presente pesquisa.	48
Tabela 9 -	Procedência e grau de pureza dos solventes utilizados nesta pesquisa.	58
Tabela 10 -	Solubilidade e resultados de cristalização da sacarina em diferentes solventes.	64
Tabela 11 -	Resultados de temperatura e ΔH para as curvas DSC sob pressão da sacarina.	69
Tabela 12 -	Matriz experimental para a determinação da temperatura de solidificação da sacarina.	71
Tabela 13 -	Resultados de temperatura, ΔH e ΔS para os eventos térmicos observados nas curvas DSC da sacarina comercial submetida a ciclos de aquecimento/resfriamento.	72
Tabela 14 -	Principais dados de difração (distâncias interplanares d e intensidades normalizadas I/I_0), dos cristais de sacarina.	75

Tabela 15 -	Solubilidade e resultados de cristalização da sacarina em diferentes solventes.	78
Tabela 16 -	Resultados termogravimétricos dos cristais de sacarina sódica.	82
Tabela 17 -	Composição percentual dos cristais obtidos por recristalização de sacarina sódica comercial.	84
Tabela 18 -	Resultados de temperatura, ΔH e ΔS para os eventos térmicos observados nas curvas DSC dos pseudopolimorfos da sacarina sódica.	84
Tabela 19 -	Resultados de temperatura, ΔH e ΔS para os eventos térmicos observados nas curvas DSC da forma monoclinica da sacarina sódica sob ciclos de aquecimento/resfriamento.	87
Tabela 20 -	Principais dados de difração (distâncias interplanares d e intensidades normalizadas I/I_0), dos cristais de sacarina sódica.	89
Tabela 21 -	Solubilidade e resultados de cristalização do ciclamato de sódio em diferentes solventes e misturas de solventes.	91
Tabela 22 -	Resultados termogravimétricos dos cristais de ciclamato de sódio.	93
Tabela 23 -	Composição percentual dos cristais de ciclamato de sódio.	94
Tabela 24 -	Informações do perfil TG da desidratação usados no cálculo dos parâmetros cinéticos.	95
Tabela 25 -	Parâmetros cinéticos da desidratação do ciclamato de sódio.	96
Tabela 26 -	Principais bandas de absorção na região infravermelho do ciclamato de sódio e os seus produtos de decomposição.	98
Tabela 67 -	Principais dados de difração (distâncias interplanares d e intensidades normalizadas I/I_0), dos cristais de ciclamato de sódio.	102
Tabela 28 -	Solubilidade e resultados de cristalização do acesulfame-K em diferentes solventes e misturas de solventes.	103
Tabela 29 -	Resultados termogravimétricos dos cristais de acesulfame-K.	106

Tabela 30 - Principais dados de difração (distâncias interplanares d e intensidades normalizadas I/I_0), dos de acesulfame-K. 108

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agencia Nacional de Vigilância Sanitária
CAQI	Central de Análises Química
CSD	<i>Cambridge Structural Database</i>
<i>d</i>	Distâncias interplanares
DMF	Dimetilformamamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DRX	Difração de Raios X
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
DTA	Análise Térmica Diferencial
DTG	Termogravimetria Derivada
Ea	Energia de ativação
ESI	<i>Electrospray Mass Spectrometry</i>
EUA	Estados Unidos da America
EU	União Européia
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FT IR	Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier
G	Energia livre de Gibbs
H	Entalpia
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
I/I ₀	Intensidade relativa
ICH	<i>International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i>
IMC	Micro Calorimetria Isotérmica
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
LATEQS	Laboratório de Análise Térmica, Electroanalítica e Química de soluções
Liq	Estado líquido
MG	Estado de Minas Gerais, Brasil
MM	Massa molar
m/z	Relação massa/carga
n	Número de experimentos

NIST	<i>National Institute of Standards and Technology</i>
Pc	Palmitato de clorafenicol
PA	Grado de pureza analítico
PLM	Microscopia de Luz Polarizada
PXRD	Difração de Raios X de Pó
R	Constante universal dos gases
SC	Calorimetria de Solução
SCXRD	Difração de Raios X de Monocristal
SEM	Microscopia de Varredura Eletrônica
SP	Estado de São Paulo, Brasil
SS-NMR	Ressonância Magnética Nuclear do Estado Sólido
TG	Termogravimetria
T _{fs}	Temperatura de fusão
T _{trs}	Temperatura de transição
u.m.a.	Unidade de massa atômica
USP	<i>United States Pharmacopeia</i>
USP	Universidade de São Paulo
UV	Detector de Ultravioleta
ΔH	Variação de entalpia

SUMÁRIO

	Pag
1 FUNDAMENTOS TEÓRICOS	19
1.1 O POLIMORFISMO	19
1.1.1 Generalidades	19
1.1.2 Polimorfismo, alotropia, tautomeria e pseudopolimorfismo	25
1.1.3 Aspectos termodinâmicos do polimorfismo	27
1.1.4 Aspectos estruturais do polimorfismo	30
1.2 OBTENÇÃO DE POLIMORFOS	32
1.3 TÉCNICAS NA CARACTERIZAÇÃO DE POLIMORFOS	34
1.3.1 Termogravimetria (TG)	36
1.3.1.1 Cinética de decomposição térmica	36
1.3.2 Calorimetria exploratória diferencial e polimorfismo	37
1.3.3 Difração de raios X e caracterização estrutural de polimorfos	39
2 ESTADO DA ARTE	42
2.1 O POLIMORFISMO EM EDULCORANTES ARTIFICIAIS	42
2.2.1 Aspectos gerais dos edulcorantes artificiais	42
2.2.2 Estado sólido, polimorfismo e comportamento térmico dos edulcorantes artificiais	45
2.2.3 Considerações adicionais	47
2.2.3.1 Sacarina ($C_7H_5O_3NS$)	47
2.2.4 Sacarina sódica ($NaC_7H_4O_3NS$)	49
2.2.5 Ciclamato de sódio ($NaC_6H_{12}NSO_3$)	51
2.2.6 Acesulfame-K ($KC_4H_4NO_4S$)	53
3 OBJETIVOS	56

3.1 OBJETIVO GERAL	56
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	56
4 PARTE EXPERIMENTAL	58
4.1 REAGENTES, MATERIAIS E EQUIPAMENTOS DE LABORATÓRIO	58
4.1.1 Reagentes	58
4.2 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	59
4.2.1 Obtenção dos cristais	59
4.2.2 Análise elementar (EA)	59
4.2.3 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho (FTIR)	60
4.2.4 Termogravimetria e Análise Térmica Diferencial, Simultâneas (TG/DTG-DTA)	60
4.2.5 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	61
4.2.6 Difratometria de raios X de pó (XRPD)	61
4.2.7 Estudos adicionais sobre a decomposição térmica da sacarina	62
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	64
5.1 ESTUDO DO POLIMORFISMO DA SACARINA	64
5.1.1 Obtenção de cristais de sacarina	64
5.1.2 Caracterização térmica dos cristais de sacarina	66
5.1.3 Caracterização estrutural dos cristais de sacarina (DR-X)	73
5.1.4 Estudos adicionais sobre a decomposição térmica da sacarina	75
5.2 ESTUDO DO POLIMORFISMO DA SACARINA SÓDICA	78
5.2.1 Obtenção dos cristais	78
5.2.1.1 Cristais obtidos por recristalização de sacarina sódica comercial	78
5.2.1.2 Cristais obtidos por recristalização de sacarina sódica anidra	79
5.2.2 Caracterização térmica dos cristais de sacarina sódica	81
5.2.3 Caracterização estrutural das formas sólidas de sacarina sódica	87
5.4 ESTUDO DO POLIMORFISMO DO CICLAMATO DE SÓDIO	91

5.4.1 Obtenção de cristais de cristais de ciclamato de sódio	91
5.4.2 Caracterização térmica dos cristais de ciclamato de sódio	92
5.4.3 Caracterização estrutural dos cristais de ciclamato de sódio	101
5.5 ESTUDO DO POLIMORFISMO DO ACESULFAME-K	103
5.5.1 Obtenção de cristais de acesulfame-K	103
5.5.2 Caracterização térmica dos cristais de acesulfame-K	104
5.5.3 Caracterização estrutural dos cristais de acesulfame-K	106
6 CONCLUSÕES	109
7. PERSPECTIVAS FUTURAS	111
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	112

FUNDAMENTO TEÓRICO

1. FUNDAMENTO TEÓRICO

1.1 O POLIMORFISMO

1.1.1 Generalidades

Polimorfismo é um termo de origem grega que significa diversidade de formas (*poly*: diversos *morph*: forma), proposto em 1665 [1] e hoje empregado em matemática, química, biologia, engenharia genética, ciências da computação, economia, etc.

Como ilustração da importância do polimorfismo na ciência contemporânea, uma breve consulta à base de dados *Scopus* [2], empregando o termo *polymorphism* como palavra chave, permitiu encontrar mais de 285 mil publicações que incluem o termo, das quais a maior parte se relaciona diretamente com as áreas de farmácia, medicina - bioquímica e genética - biologia molecular. Somente 2,2 % classificam-se na área da química e 1% na ciência de materiais.

O polimorfismo, alvo do presente estudo, é aquele correspondente ao fenômeno do estado sólido segundo o qual uma mesma substância pode cristalizar-se com diferentes formas de empacotamento molecular. Assim, os polimorfos de um composto apresentam diferentes formas cristalinas e, por tanto, diferentes propriedades físicas, termodinâmicas, espectroscópicas, interfaciais e mecânicas, o que limita suas aplicações e faz necessária sua determinação e caracterização [1].

Os polimorfos de uma substância apresentam as mesmas propriedades no estado gasoso e líquido, porém podem apresentar propriedades distintas no estado

sólido [3]. A Tabela 1 apresenta algumas das propriedades que podem variar de um polimorfo a outro e limitar sua aplicabilidade.

Tabela 1 - Propriedades que podem variar de um polimorfo a outro [5]

PROPRIEDADES DEPENDENTES DA FASE POLIMÓRFICA				
Físicas	Físico-químicas	Químicas	Tecnológicas	Farmacológicas
Dureza			Piezeletricidade	Biodisponibilidade
Densidade	Adsorção	Reatividade	Magnetismo	Efetividade
Condutividade	Ponto de fusão	Estabilidade	Refração da luz	Contra-indicações
Solubilidade		Superfície específica	Reflexão da luz	Efeitos secundários
			Adsorção de luz	

São muitos os casos de medicamentos com polimorfos aparentemente equivalentes, mas que podem ser terapeuticamente ineficientes ou tóxicos [4].

Em cristalografia, o termo polimorfismo foi empregado pela primeira vez em 1823 por Mitscherlich, que reconheceu diferentes estruturas cristalinas do mesmo composto em diferentes sais de arsênio e fósforo [6]. No entanto, os primeiros dados de observação do fenômeno foram reportados no final do século XIX por Klaproth, que observou que a aragonita e a calcita são diferentes fases sólidas de carbonato de cálcio [7].

No início do século XX, o fenômeno se encontrava plenamente estabelecido, tinham sido caracterizados os diferentes tipos de polimorfismo (monotrópico e enantiotrópico) e formulados seus princípios termodinâmicos por Ostwald [8]. Foi nesta mesma época que começou o estudo dos cristais orgânicos, fato estimulado principalmente pelo desenvolvimento dos métodos de difração de raios X.

Já em 1919 havia sido publicado um compendio de cinco volumes com informações detalhadas sobre as propriedades cristalinas, incluindo o polimorfismo de cerca de dez mil substâncias. Na segunda metade do século XX o fenômeno

assumiu profunda importância, pois começam a ser divulgadas as graves implicações do polimorfismo na área farmacêutica, com casos tais como o do clorafenicol, talidomida, carbamazepina, paracetamol, etc e mais recentemente o ritonavir. Em 1965 McCrone discutiu arduamente o tema e sumarizou grande parte da informação disponível até o momento [5].

Estes fatos levaram à criação da regulamentação para controlar o polimorfismo em compostos destinados ao uso terapêutico [9], já que, se um fármaco apresenta dois ou mais polimorfos, eles serão entidades quimicamente idênticas, porém fisicamente diferentes e, conseqüentemente, podem diferir em aspectos tão importantes como a bio-disponibilidade, a solubilidade, a velocidade de dissolução e a estabilidade [10].

Nos últimos anos o interesse no estudo dos polimorfos tem aumentado consideravelmente e hoje é um dos temas de principal atenção nas indústrias farmacêutica e de materiais, com uma grande quantidade de informação sobre o estado sólido e o polimorfismo de uma ampla variedade de compostos; tal como pode ser constatado a partir da análise da evolução histórica da pesquisa nesta área (Figura 1), segundo o número de publicações sobre o tema disponíveis na base de dados *Scopus* [2]. Até maio de 2013, encontraram-se 1122 publicações relacionadas com o tema e é possível observar que, nos últimos treze anos, têm-se publicado aproximadamente 80% mais trabalhos que o total dos publicados durante todo o século passado.

Um dos primeiros casos a chamar a atenção sobre a relevância do polimorfismo na biodisponibilidade de compostos farmaceuticamente ativos, foi o trabalho sobre o palmitato de clorafenicol (Pc) [11], um antibiótico do grupo das tetraciclina, de quem são conhecidas três formas polimórficas (A, B e C) e uma

amorfa. Só a Forma A tem características farmacocinéticas adequadas para medicação. A Forma B tem uma atividade biológica oito vezes maior que a Forma A, e as altas concentrações plasmáticas que pode atingir o fármaco nesta forma, fazem o medicamento ineficaz já que causa efeitos adversos como aplasia medular [12].

Figura 1. Número de publicações por décadas, sobre o polimorfismo. Base de dados Scopus (Elsevier, 2013), palavras chave: “*polymorphism, crystalline structure*”; equação de pesquisa: *Article title, abstract, keywords*. Data da consulta: 18 de maio de 2013.

Outros casos de importância incluem a carbamazepina, a novobiocina, a griseoflavin, a aspirina e a ampicilina [13]. Da carbamazepina, são conhecidas diversas formas sólidas: cristais anidros, co-cristais e sólido amorfo [14]. No final dos anos 80 foram relatados nos Estados Unidos alguns problemas com o emprego deste medicamento que, em alguns casos, incluiu a morte dos pacientes, o que conduziu a *United States Pharmacopeia* (USP) a adicionar o ensaio de difração de raios X (DRX) de pó na sua caracterização, para garantir que o insumo farmacêutico ativo (IFA), utilizado contenha apenas o polimorfo *p*-monoclínico [15].

No final de 1990 estimava-se que, em geral, todos os IFAs podem apresentar polimorfismo e estimava-se, por exemplo, que 70% dos barbitúricos, 60% das sulfonamidas e 23% dos esteróides apresentam polimorfos [16]. Na década passada publicaram-se 121 trabalhos sobre sistemas sólidos de importância farmacêutica, que destacam o grande arsenal de técnicas analíticas disponíveis para o estudo do estado sólido [17].

Atualmente o polimorfismo é um parâmetro fortemente controlado no desenvolvimento de novos fármacos. A regulamentação exige, para o registro de um novo medicamento, a determinação de suas características físicas, químicas, farmacológicas e toxicológicas. Assim, o guia da *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), no seu título Q6A, (*Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Products: Chemical Substances*) aborda o tema do polimorfismo e estabelece o protocolo a ser seguido quando é identificado o polimorfismo em um fármaco [18].

Tais considerações podem ser estendidas aos procedimentos do controle de qualidade em qualquer setor da indústria relacionado com a obtenção de compostos orgânicos em forma sólida, por exemplo, a cor e a solubilidade de um pigmento são dependentes da sua fase polimórfica, no caso dos explosivos um determinado polimorfo pode ser mais sensível à detonação que outro e, na indústria de alimentos, o polimorfismo pode estar relacionado com a apresentação final do produto [9], é importante na manufatura de sorvetes, chocolates e margarinas, pois nestes casos o ponto de fusão e as propriedades percebidas pelo consumidor, como sabor, odor, cor, etc., também dependem da estrutura sólida dos aditivos empregados [1].

A transformação de um polimorfo em outro pode acontecer durante diferentes etapas do processo de manufatura. O conhecimento de cada processo pode conduzir à obtenção do polimorfo desejado. Por exemplo, na obtenção do sal sódico do ácido *L*-glutâmico, um aditivo em alimentos, é crucial obter o polimorfo α e não a forma β , já que este pode conduzir a uma situação na qual a suspensão de cristalização coagula-se, formando um gel que impede seu processamento [1]. Da mesma forma o polimorfismo pode ser importante em outros setores como a indústria agroquímica e a eletrônica, já que, como foi mencionado anteriormente, o polimorfismo pode alterar propriedades tais como a solubilidade e a condutividade elétrica. A Figura 2 apresenta uma classificação das publicações sobre polimorfismo encontradas na base de dados *Scopus*, segundo a área temática da pesquisa.

Figura 2. Principais áreas temáticas nas quais se classificam as publicações sobre polimorfismo. Base de dados *Scopus* (*Elsevier*, 2013), palavras chave: “*polymorphism, crystalline structure*”; equação de pesquisa: *Article title, abstract, keywords*. Data da consulta: 18 de maio de 2013.

Ainda hoje, mesmo com a grande quantidade de informação disponível, não se tem certeza do número de compostos orgânicos que podem apresentar

polimorfismo. No final dos anos 1990 estimava-se que cerca de 60% dos compostos orgânicos podiam apresentar polimorfismo e em 2007 estimou-se que 90% dos compostos orgânicos têm a capacidade de existir em formas polimórficas [19]. Hoje, a tendência geral é pensar que todos os compostos orgânicos são susceptíveis de apresentar polimorfismo, tal como postulava McCrone, já em 1965:

“O número de formas cristalinas (ou polimorfos) que se conhece de um dado composto é proporcional ao tempo e recursos (econômicos e humanos) dedicados a investigação do mesmo” [9].

Outras sugestões no mesmo sentido tinham sido feitas por Buerger em 1937 e reconsideradas por Kunhert-Brandstatter em 1975. Entretanto, é importante ressaltar que, por exemplo, para a naftalina, um composto amplamente conhecido e utilizado há vários séculos e que tem sido recristalizada muitas vezes, ainda não se encontram polimorfos reportados [6].

1.1.2 Polimorfismo, alotropia, tautomeria e pseudopolimorfismo

Não tem sido fácil obter uma definição abrangente do polimorfismo, pois é preciso distingui-lo da alotropia, do isomerismo dinâmico e outros fenômenos relacionados com a orientação espacial das moléculas no estado sólido.

Em primeira instância é preciso notar que, tanto alotropia, como polimorfismo fazem referência ao mesmo fenômeno. Porém a alotropia é aplicável somente a sólidos elementares, enquanto que polimorfismo aplica-se a sólidos moleculares [6]. Podem-se distinguir duas classes do polimorfismo: o polimorfismo conformacional,

quando moléculas flexíveis adotam diferentes conformações no estado sólido, e o polimorfismo de empacotamento, quando moléculas rígidas se organizam de diferentes formas no estado sólido [6].

No caso de cristais de moléculas com diferentes configurações, como isômeros geométricos ou tautômeros, o termo polimorfismo não pode ser aplicado, já que estes grupos de moléculas são essencialmente diferentes entre si, pois dois isômeros de um alqueno, por exemplo, podem apresentar reatividades diferentes. *Desmotropía* é um termo que frequentemente se refere à cristalização de moléculas com diferentes formas tautoméricas [20]; assim, por exemplo, no caso da talidomida o termo polimorfismo não é do todo correto, já que um par de enantiômeros são moléculas quimicamente diferentes.

Sólidos cristalinos que incorporam moléculas do solvente à rede cristalina são conhecidos como solvatos, pseudopolimorfos ou solvatomorfos. No entanto os dois últimos termos não são amplamente aceitos [21]. Um estudo da *European Pharmacopeia*, em 1999, estabeleceu que aproximadamente um terço das moléculas na sua lista pode formar hidratos [6] e um estudo da CSD expôs que aproximadamente 6,5% das estruturas cristalinas de compostos orgânicos na sua base de dados encontram-se em forma hidratada [22]. Alguns produtos farmacêuticos têm o seu componente ativo em forma hidratada, caso da amoxicilina trihidratada e o alendronato de sódio trihidratado. Não obstante, os solvatos não são normalmente selecionados para fins farmacêuticos devido ao risco da dessolvatação e à toxicidade dos solventes [6].

Também, têm sido conhecidos casos como o do ibuprofeno, cujos enantiômeros adotam formas estruturais macroscopicamente diferentes (habitats

aciculares e laminares), com estruturas cristalinas idênticas, pelo que são consideradas formas isomórficas do fármaco e não polimórficas [10, 23].

Órgãos reguladores como a FDA (*Food and Drug Administration*) e a ICH incluem na definição de polimorfos tanto os solvatos, como os sólidos amorfos, o que, se não é estritamente correto, é justificado no sentido prático, já que os diferentes sólidos de um mesmo fármaco podem alterar o desempenho do medicamento [4]. Também a indústria prefere considerar os pseudopolimorfos, como verdadeiros polimorfos, especialmente para objetivos comerciais, legais e de registro de patentes [5].

1.1.3 Aspectos termodinâmicos do polimorfismo

Em geral, o estado em que se apresenta uma substância depende das condições de pressão e temperatura em que ela se encontra. No estado sólido uma substância pode ainda apresentar diferentes estruturas cristalinas, o que possibilita a existência do polimorfismo [24].

A estabilidade relativa de dois polimorfos depende de suas energias de Gibbs e o polimorfo mais estável a uma determinada pressão e temperatura será aquele com menor energia e, exceto nos pontos de transição, somente um dos polimorfos será estável nessas condições, enquanto os outros serão metaestáveis [25].

Conforme suas propriedades termodinâmicas, os sistemas polimórficos podem ser classificados como monotrópicos ou enantiotrópicos. Se dois polimorfos são estáveis a duas faixas de pressão e temperatura diferentes, tais polimorfos são denominados enantiotropos, entretanto a monotropia esta relacionada com a existência de formas termodinâmicas metaestáveis [3].

Para um sistema enantiotrópico é possível observar uma transição reversível a uma temperatura de transição definida, menor que a temperatura de fusão de qualquer das duas fases; entretanto para um sistema monotrópico tal transição reversível antes da fusão não acontece [3]. As transições sempre acontecem da forma menos estável para uma mais estável; nos dois casos o polimorfo com menor energia livre de Gibbs, em determinadas condições de pressão e temperatura, será o polimorfo mais estável o que, no caso de produtos farmacêuticos, não seja necessariamente a forma desejada, já que maior estabilidade implica menor solubilidade e por tanto menor bio-disponibilidade [26].

As curvas de entalpia (H) e energia livre (G) permitem observar claramente o tipo de relação existente entre os polimorfos. A Figura 3 apresenta exemplos destes diagramas para cada tipo de sistema polimórfico. A Figura 3a apresenta as curvas de energia contra temperatura para um sistema enantiotrópico, a transição entre as fases acontece na temperatura na qual as curvas GI e GII se cruzam, a fusão de cada polimorfo ocorre quando as curvas de energia livre de cada fase sólida se encontram com a curva da fase líquida. Nota-se que a temperatura de transição é menor que a temperatura de fusão de qualquer das fases. Neste caso a Forma I é forma mais estável, já que tem menor energia livre em qualquer temperatura abaixo do ponto de transição [26]. Pode-se conhecer o valor da entalpia de fusão a partir da diferença entre os valores de entalpia do líquido e do sólido à temperatura de fusão. Em um sistema enantiotrópico, o polimorfo que tem um ponto de fusão mais elevado terá uma entalpia de fusão mais baixa [2].

No sistema monotrópico (Figura 3b) não há ponto de transição abaixo dos pontos de fusão dos polimorfos I e II, não há cruzamento das curvas GI e GII. A Forma I não mudará para a Forma II e a Forma I é o polimorfo mais estável, a esta

temperatura. Neste caso, o polimorfo que apresenta ponto de fusão mais elevado tem uma entalpia de fusão mais alta [26].

Figura 3. Diagramas de entalpia e energia livre de Gibbs em função da temperatura. **a)** Para um sistema enantiotrópico e **b)** Para um sistema monotrópico. I: Forma polimórfica I; II: Forma polimórfica II; Liq: Estado líquido; T_{trs} : – Temperatura de transição; T_{fs} : Temperatura de fusão; G: Energia livre de Gibbs; H: Entalpia.

Burger e Ramberger [26] propuseram uma série de regras termodinâmicas para facilitar a distinção entre sistemas enantiotrópicos e monotrópicos, algumas das quais são apresentadas na Tabela 2, a mais frequentemente empregada é a regra do calor de fusão que estabelece que, se a transição entre polimorfos é endotérmica o sistema é enantiotrópico, porém, se a transição é exotérmica o sistema é monotrópico.

Tabela 2 - Regras termodinâmicas das transições polimórficas

SISTEMA ENANTOTRÓPICO	SISTEMA MONOTRÓPICO
Temperatura de transição < temperatura de fusão I.	Temperatura de transição > temperatura de fusão I.
I é estável a temperaturas maiores que a temperatura de transição.	I sempre é estável.
II é estável a temperaturas menores que a temperatura de transição.	
Transição reversível.	Transição irreversível.
I é mais solúvel a temperaturas menores que a temperatura de transição.	I sempre é menos solúvel que II.
Transição II → I endotérmica.	Transição II → I exotérmica.
Densidade de I < densidade de II	Densidade de I > densidade de II
I é a forma de maior ponto de fusão	

1.1.4 Aspectos estruturais do polimorfismo

É preciso levar em conta que qualquer dos arranjos cristalinos que se apresentam, terá que ser descrito em uma das quatorze redes de Bravais (Tabela 3) e que uma transição polimórfica implica, obrigatoriamente, a inter-conversão entre dois desses arranjos, o que do ponto de vista estrutural não é um processo simples [27]. Frequentemente a velocidade de formação das formas polimórficas não concorda com as predições termodinâmicas, pois além dos aspectos energéticos, existem aspectos estruturais que cineticamente podem conduzir à obtenção de

formas metaestáveis; sendo preciso complementar as aproximações termodinâmicas com considerações estruturais [27].

Tabela 3 - Diferentes tipos de células unitárias e redes cristalinas

Sistemas Cristalinos		Redes de Bravais			
Cela unitária	Parâmetros de cela	Simples (P)	Base centrada (C)	Corpo centrado (I)	Face centrada (F)
Cúbico	$a = b = c$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Tetragonal	$a = b \neq c$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Ortorrômico	$a \neq b \neq c$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Monoclínico	$a \neq b \neq c$ $\alpha = \beta = 90^\circ \neq \gamma$
Triclínico	$a \neq b \neq c$ $\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$
Hexagonal	$a = b \neq c$ $\alpha = \beta = 90^\circ$ $\gamma \neq 120^\circ$
Romboédrico	$a = b = c$ $\alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$

A classificação de polimorfos em monotrópicos e enantiotrópicos, do ponto de vista estrutural, pode ser entendida em termos de hábitos cristalinos relacionados ou não. As transições de fase sólida reversíveis, a uma temperatura fixa, só são possíveis naqueles casos em que as formas polimórficas envolvidas têm estruturas cristalinas similares. Se as redes cristalinas são tais que a transição implica o reagrupamento total dos átomos ou moléculas, não é possível que ocorra uma transição reversível.

Assim, a idéia de monotropia pode se associar ao conceito de redes não relacionadas e a enantiotropia com o de redes relacionadas, mas se deve evitar fazer uso deles indistintamente [27].

As mais drásticas variações nas propriedades são exibidas por aquelas modificações polimórficas para as quais as redes cristalinas são marcadamente diferentes, tal como no caso do grafite e diamante, que têm unidades de cela hexagonal e cúbica centrada na face, respectivamente, e podem implicar mudanças nas ligações entre partículas. Estas transformações requerem a existência de monotropia [27].

Para substâncias que formam redes moleculares, as modificações polimórficas podem ser de dois tipos. Primeiro, se as moléculas são rígidas, elas podem ser empilhadas de diferentes formas dando origem a diferentes tipos de redes, este polimorfismo é atribuído ao fenômeno de empacotamento (esferas equivalentes). Por outro lado se a molécula não é rígida e pode apresentar diferentes conformações, cada um dessas conformações eventualmente poderia cristalizar em uma rede característica (esferas não equivalentes) [27].

1.2 OBTENÇÃO DE POLIMORFOS

Geralmente o estudo dos polimorfos envolve uma grande variedade de técnicas descritas na literatura [28]. A Tabela 4 apresenta, de forma resumida, a descrição dos principais métodos empregados durante a procura de novas formas polimórficas de uma substância qualquer.

Tabela 4 - Técnicas empregadas na preparação de polimorfos

OBTENÇÃO DE POLIMORFOS				
MÉTODO	BREVE DESCRIÇÃO	TEMPO	CRISTAIS OBTIDOS	LIMITAÇÕES
Sublimação	Os cristais são obtidos sobre uma superfície fria, colocada a determinada distância sobre o local onde a substância em fusão é aquecida.	Segundos - Horas	Formas metaestáveis.	Utilizável unicamente com compostos termicamente estáveis.
Cristalização por evaporação lenta do solvente	O material é recristalizado a partir de uma solução saturada. Na medida em que o solvente se evapora com o transcurso do tempo.	Dias - Meses	Polimorfos estáveis.	Limitada pela solubilidade e a pressão de vapor de solvente.
Difusão de vapor	Uma solução saturada no solvente A é colocada dentro de um dissecador fechado que contém um solvente B, no qual o composto de interesse não é solúvel, e que é miscível com o solvente A; a precipitação é promovida pelo estabelecimento do equilíbrio entre os solventes.	Dias - Meses	Monocristais	Seleção do sistema de solventes
Tratamento térmico	Frequentemente a partir das curvas de calorimetria (DSC) é possível encontrar a temperatura de transição entre os polimorfos, assim é possível obter um polimorfo a partir do aquecimento do outro.	Minutos-horas	Polimorfos de maior ponto de fusão.	Possível decomposição ou volatilização.
Cristalização a partir do fundido	A cristalização por resfriamento do líquido, geralmente produz primeiro o polimorfo de menor estabilidade, que pouco a pouco se transforma na forma mais estável, assim o fundido pode ser resfriado a uma temperatura menor que da fusão da forma metaestável, conseguindo prevenir a formação da forma mais estável.	Minutos	Obtenção de formas metaestáveis.	Dificuldade no controle de temperatura do resfriamento.
Mudança de pH, ou força iônica	Alguns compostos são solúveis só a determinados valores de pH, assim uma leve alteração do pH, pode causar a precipitação. Igualmente, mudanças na força iônica da solução saturada podem estimular a cristalização.	Minutos	Obtenção de formas metaestáveis.	Possibilidade de obtenção de sólidos amorfos
Tratamento mecânico	Podem acontecer transições polimórficas, durante os processos de moagem ou compressão.	Minutos-horas	Polimorfos estáveis.	Obtenção de mais de uma forma cristalina.

Em geral, a estabilidade do polimorfo obtido depende da cinética e da termodinâmica do processo de formação, assim os métodos rápidos produzem polimorfos menos estáveis que aqueles nos quais a cristalização acontece lentamente [24].

Recentemente têm sido relatados métodos livres de solvente [7]. Assim, também é possível obter outras formas cristalinas por liofilização ou por recristalização com fluido supercrítico, caso no qual a solução saturada é misturada com CO₂ supercrítico, que causa a precipitação do soluto e remoção simultânea do solvente [29, 30]. No desenvolvimento da presente pesquisa, na maioria dos casos, os cristais foram obtidos mediante recristalização por evaporação lenta do solvente. Também se testou outros métodos, como a sublimação-condensação no caso da sacarina.

1.3 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO DE POLIMORFOS

Hoje em dia, é possível dispor de uma grande gama de técnicas analíticas para identificação e caracterização de estruturas cristalinas, plenamente descritas na literatura [31-34]; algumas destas são apresentadas na Tabela 5.

Na média, quatro técnicas são suficientes para conseguir a caracterização plena de um sistema polimórfico, a maior parte dos trabalhos emprega pelo menos duas delas como ferramentas complementares de elucidação, sendo as mais frequentemente utilizadas a difração de raios X de pó (PXRD) e a calorimetria exploratória diferencial (DSC), seguidas pelas técnicas de espectroscopia de infravermelho, RAMAN e a ressonância magnética nuclear de estado sólido (SS-RMN) [17].

Tabela 5 - Técnicas empregadas na caracterização de polimorfos [31-34]

TÉCNICA	INFORMAÇÃO OBTIDA	VANTAGENS	DESVANTAGENS
Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)	É de esperar que os espectros FTIR de polimorfos de uma mesma substância, apresentem pequenas diferenças na posição das bandas.	<ul style="list-style-type: none"> Pequena quantidade de amostra; É uma técnica rápida; Não destrutivo; Não precisa de preparação de amostra; Econômica; Pequena quantidade de amostra. 	<ul style="list-style-type: none"> Podem-se induzir transições de fase durante a preparação do comprimido; Suscetível de interferências pela remanência do solvente.
Espectrometria RAMAN	Cada polimorfo terá bandas características, entretanto que os estados amorfos serão distinguíveis pela distorção das suas bandas.	<ul style="list-style-type: none"> Rápida; Não precisa de preparação de amostra; Não destrutivo; Insensível à água; Proporcionam informação a nível molecular. 	<ul style="list-style-type: none"> Aquecimento local da amostra; Possibilidade fluorescência da amostra; Possível fotodegradação.
Ressonância Magnética Nuclear do Estado Sólido (SS-NMR)	Interações espaciais intra e intermoleculares. Dinâmica molecular. No caso de fármacos interações droga-exciiente. Informação estrutural de 5° a $90^\circ 2\theta$	<ul style="list-style-type: none"> Não destrutivo; Qualitativo e quantitativo sem calibração. 	<ul style="list-style-type: none"> Relativamente demorado. Relativamente caro.
Difração de Raios X de Pó (PXRD)	Perfil de difração característico para cada polimorfo. Permite quantificar a grade de cristalinidade.	<ul style="list-style-type: none"> Tamanho da amostra <50 mg; Não destrutivo; Qualitativo e quantitativo. 	<ul style="list-style-type: none"> Não proporciona informação sobre a composição química sem ajuda de bases de dados especializadas.
Difração de Raios X de Monocristal (SCXRD)	Parâmetros de cela unitária Empacotamento molecular.	<ul style="list-style-type: none"> Não destrutivo. 	<ul style="list-style-type: none"> Precisa de um monocristal com um diâmetro inferior a 0,1 mm; Destrutivo; Não permite distinguir entre eventos que podem acontecer a uma mesma temperatura.
Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	Temperaturas de: transição, cristalização e fusão. Capacidade calorífica energia envolvida nos eventos.	<ul style="list-style-type: none"> Tamanho de amostra pequeno (3-10mg); Qualitativo e quantitativo. 	
Termogravimetria (TG)	Transições que implicam perdas de massa. Determinação de estabilidade térmica. Permite diferenciar solvatos de formas anidras, assim como quantificar o solvente de cristalização.	<ul style="list-style-type: none"> Quantidade de amostra entre 3-10 mg; Altamente sensível; De fácil operação. 	<ul style="list-style-type: none"> Método destrutivo.
Micro Calorimetria Isotérmica (IMC)	Calor de reação, entalpia de relaxação de materiais amorfos ou calor de cristalização.	<ul style="list-style-type: none"> Altamente sensível; Análises qualitativas e quantitativas; Método não destrutivo. 	<ul style="list-style-type: none"> Baixa especificidade; Grande quantidade de amostra (50-500 mg).
Calorimetria de Solução (SC)	Calor de dissolução e de hidratação. Capacidade calorífica de líquidos e sólidos.	<ul style="list-style-type: none"> Análises qualitativas e quantitativas. 	<ul style="list-style-type: none"> Baixa especificidade; Grande quantidade de amostra (15-200 mg); A amostra não pode ser recuperada.
Microscopia de Luz Polarizada (PLM)	Cristalinidade, morfologia, cor e habito cristalino.	<ul style="list-style-type: none"> Pequena quantidade de amostra (μg); Fácil uso; Fácil preparação da amostra; Maior resolução que a microscopia de luz; Pequena quantidade de amostra (μg). 	<ul style="list-style-type: none"> Não proporciona informação quantitativa.
Microscopia Eletrônica de Varredura (SEM)	Propriedades topológicas.		<ul style="list-style-type: none"> Precisa de preparo da amostra.

1.3.1 Termogravimetria (TG)

A termogravimetria é a técnica de análise térmica na qual é medida a variação da massa da amostra em função da temperatura ou do tempo [35], enquanto a amostra é submetida a uma programação de temperatura. Os resultados são registrados em uma curva de massa em função do tempo ou temperatura.

A curva DTG (*Derivate Thermogravimetry*) é a derivada primeira da curva TG. Basicamente esta curva fornece as mesmas informações da curva TG, com a vantagem de permitir identificar as temperaturas iniciais e finais dos eventos com maior exatidão. Adicionalmente, a curva DTG permite observar eventos térmicos que, por se apresentarem em temperaturas muito próximas, podem se tornar indistinguíveis na curva TG [36].

No estudo do polimorfismo a termogravimetria é principalmente empregada na identificação e caracterização de pseudopolimorfos. Assim, mediante TG/DTG é possível distinguir entre amostras anidras e solvatos; adicionalmente os dados de variação percentual de massa, permitem calcular de forma simples o número de moléculas de solvente incorporadas na rede cristalina [37].

1.3.1.1 Cinética de decomposição térmica

A termogravimetria pode ser utilizada para obter informações sobre a cinética de decomposição térmica de um material, assim como do seu possível tempo de vida. Em geral, os métodos empregados podem ser: isotérmico ou não isotérmico (ou dinâmico). No método isotérmico são obtidas as curvas TG a uma

determinada temperatura e é registrada a perda de massa em função do tempo. No método não isotérmico a uma razão de aquecimento fixa, é registrada a perda de massa em função da temperatura. Os métodos isotérmicos apresentam a dificuldade de requerer longos tempos para atingir a temperatura necessária para a decomposição, já nos métodos não isotérmicos o tempo para alcançar tal temperatura pode ser programado [38].

O método não isotérmico de Flynn-Wall-Ozawa permite a determinação da energia de ativação e do fator pré-exponencial de Arrhenius a partir de uma série de curvas TG obtidas em diferentes razões de aquecimento [39, 40]. A energia de ativação do processo de decomposição pode ser determinada a partir de gráficos de Logaritmo da razão de aquecimento ($\log \beta$) em função do inverso da temperatura ($1/T$), para diferentes razões de aquecimento, conforme a Equação 1:

$$Ea = -\frac{R}{b} \left(\frac{d \log \beta}{d(1/T)} \right) \quad (1)$$

Na qual **Ea** é energia de ativação (kJ mol^{-1}), **R** a constante universal dos gases ($8,314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$), **b** uma constante (0,457) e o termo derivado, o coeficiente angular da curva $\log \beta$ Vs ($1/T$).

A energia de ativação pode ser empregada para estimar o tempo de vida da espécie estudada.

1.3.2 Calorimetria exploratória diferencial e polimorfismo

A DSC é a técnica de análise térmica mais empregada na identificação e caracterização de polimorfos. A técnica consiste na medida da diferença de energia entre a amostra e um material de referência (termicamente inerte) em função da

temperatura, enquanto estes são submetidos a aquecimento ou resfriamento sob uma programação de temperatura controlada [41,42].

No estudo do polimorfismo, a resposta de maior relevância é a fusão, já que, é de se esperar que dois polimorfos apresentem diferentes temperaturas de fusão [43,44].

Um dos mais interessantes aspectos do uso da DSC no estudo do polimorfismo é a possibilidade de monitorar as transições entre as diferentes formas via fusão/recristalização; na Figura 4 apresentam-se as curvas DSC para os polimorfos do edulcorante artificial neotame. É possível observar os picos correspondentes à fusão de cada forma e as transições de fase.

Figura 4. Curvas DSC relatadas na literatura, para os polimorfos de neotame anidro (A-G, nome do polimorfo e L faz referência ao estado líquido). Adaptada da referência [32].

1.3.3 Difração de raios X e caracterização estrutural de polimorfos

Uma vez que, nos cristais, as partículas se encontram ordenadas em planos cristalinos separados por distâncias interplanares da ordem de grandeza dos comprimentos de onda dos raios X, a sua difração é a técnica mais empregada na caracterização estrutural de materiais.

Baseia-se na capacidade de um cristal em difratar em uma direção específica os raios de um feixe de radiação de raios X ($\lambda = 10 \text{ \AA}$). A direção de espalhamento ou ângulo de difração θ e a distância entre os planos do cristal estão relacionados mediante a lei de Bragg, dada pela Equação 2:

$$n\lambda = 2d \cdot \sin\theta \quad (2)$$

Em que n é um número inteiro, λ é o comprimento de onda da radiação incidente e θ o ângulo de difração [45].

No estudo do polimorfismo, a difração de raios X pode ser empregada em dois enfoques [46]:

- a) obtenção de perfis de difração mediante a técnica de pó, e
- b) medida dos parâmetros de cela pelo método do monocristal.

A técnica de difração de pó fornece informação sobre os espaçamentos entre planos da estrutura do cristal e permite obter o perfil de difração, que é próprio e característico para cada composto numa determinada fase cristalina. A identificação do material é possível por comparação com perfis disponíveis em bases de dados, ou com os perfis de difração de padrões [46].

Na identificação do polimorfismo, os padrões de difração de pó são de importância, já que as diferenças em posição e intensidade das bandas dos difratogramas de amostras de cristais diferentes de uma mesma substância é

evidência da presença de polimorfismo. O valor de 2θ onde ocorre o sinal está relacionado com a inclinação dos planos cristalográficos, de maneira que a intensidade dos sinais é proporcional à distância entre planos; assim considera-se que a diferença nos valores de 2θ estabelece a ocorrência do polimorfismo [46].

Embora a técnica de pó conte com grande versatilidade, ela não permite obter nenhuma informação referente ao tipo de rede cristalina, assim para conhecer a estrutura cristalina do material é preciso fazer uso da difração de raios X de monocristal (SCRX). Esta técnica permite determinar a unidade de cela da rede cristalina, e os parâmetros que a descrevem (comprimento das arestas e ângulos) [46].

ESTADO DA ARTE

2. ESTADO DA ARTE

2.1 O POLIMORFISMO EM EDULCORANTES ARTIFICIAIS

2.2.1 Aspectos gerais dos edulcorantes

Segundo a resolução N°18 de 24 de março de 2008 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), os edulcorantes são “substâncias diferentes dos açúcares, que conferem sabor doce ao alimento” [47]. Podem ser de origem natural, como o esteviosídeo extraído da planta *Kaa hee* (*Stevia rebaudiana*), ou sintética, como os adoçantes usados no presente estudo, que foram descobertos em alguns casos de forma ocasional e em outros, como resultado do desenho molecular.

Um edulcorante artificial deve ser um composto inodoro e incolor em solução, solúvel em água, não deve deixar sabor residual, deve ser estável a mudanças na temperatura e ao armazenamento prolongado, não deve ser metabolizável e especialmente, não deve ser tóxico [48]. Na União Européia (EU) e nos EUA seu uso ainda é limitado devido às controvérsias quanto à sua toxicidade. A Tabela 6 apresenta uma lista dos edulcorantes atualmente permitidos pela Legislação Brasileira [49].

Devido às doenças relacionadas com a obesidade, o cuidado dental, o diabetes e a hipoglicemia, o consumo de edulcorantes artificiais tem aumentado nos últimos anos. Hoje são produzidas e comercializadas mais de 15 moléculas com capacidade adoçante que na sua maioria (60%), são empregadas na preparação de bebidas e produtos *light*, ou como adoçantes de mesa (20%).

Também têm aplicabilidade como excipientes na indústria farmacêutica, como ligantes nas sínteses de íons complexos, assim como na fabricação de produtos de higiene bucal [49].

Tabela 6 - Edulcorantes permitidos pela Legislação Brasileira [49]

EDULCORANTES PERMITIDOS PELA REGULAMENTAÇÃO BRASILEIRA	
Naturais	Artificiais
Sorbitol	Acesulfame-K
Manitol	Aspartame
Esteviosídeo	Ciclamato e ciclamatos
Malitol	Sacarina e sacarinatos
Lacitol	Sucralose
Xilitol	Neotame
Eritritol	

A comercialização de edulcorantes artificiais representa apenas 9 % do comércio mundial de adoçantes, em 2007, a produção mundial de edulcorantes era estimada em 20 milhões de toneladas por ano, que representavam um mercado de US\$ 5 mil milhões, com um crescimento anual projetado de 5,5%; sendo os mais comercializados o aspartame (31%), a sacarina (23%), a sucralosa (23%), os ciclamatos (11%) e o acesulfame-K (9%) [50].

O Brasil é o segundo maior consumidor mundial de adoçantes de mesa, depois dos EUA. Segundo a Associação Brasileira da Indústria de Alimentos Dietéticos (ABIAD) entre 1990 e 2003 o mercado de produtos *light* no país cresceu 1.875%, para 2005 foi estimado um valor do mercado de US\$ 7 bilhões; estabeleceu-se que 35% das famílias brasileiras consumiam produtos que incorporam adoçantes nas suas formulações [51, 52].

Do ponto de vista químico, não é possível classificar os edulcorantes dentro de uma função química específica, devido à diversidade das suas estruturas moleculares. Na Figura 5 são apresentadas as fórmulas moleculares planas de alguns dos adoçantes mais comuns.

Figura 5. Fórmula estrutural plana de alguns dos edulcorantes mais comuns. Em ressaltado, os edulcorantes de interesse na presente pesquisa.

Esta diversidade nos arranjos moleculares não tem permitido estabelecer uma relação entre a estrutura molecular e a capacidade para provocar o sabor doce. No entanto, várias aproximações têm sido relatadas na literatura; uma das teorias mais aceitas atribui a característica adoçante à presença de um par de átomos eletronegativos na molécula, distanciados entre si de 2,5 a 4,0 Å, estando um deles ligado covalentemente a um átomo de hidrogênio. A capacidade adoçante está relacionada com o acoplamento, destes átomos com os receptores das papilas da língua, através de ligações de hidrogênio. Estudos posteriores mostraram que este modelo não pode ser aplicado ao grupo das 2-alquil-5-nitroanilinas e que também não explica o sabor doce dos adoçantes naturais [53].

Ainda não há consenso no referente à origem do sabor doce destas moléculas [54].

2.2.2 Estado sólido, polimorfismo e comportamento térmico dos edulcorantes artificiais

Desde o descobrimento da sacarina até hoje, é intensa a pesquisa desenvolvida sobre os edulcorantes artificiais, pois como foi apresentado anteriormente, estas substâncias são de importância econômica e o interesse no tema tem aumentado com o transcurso do tempo, como se pode observar na Figura 6, que apresenta a evolução da pesquisa relacionada com edulcorantes nos últimos 50 anos, segundo as informações da base de dados *Scopus*.

Figura 6. Número de publicações nos últimos 20 anos na área de edulcorantes artificiais. Base de dados *Scopus* (*Elsevier*, 2013), palavras chave: “sweetener”, equação de pesquisa: *Article title, abstract, keywords*. Data da consulta: 18 de maio de 2013.

Segundo estes resultados, a maior parte das pesquisas está relacionada com áreas como a bioquímica, genética e biologia molecular, farmacologia e toxicologia, além da agricultura e as ciências biológicas; enquanto que a estrutura cristalina e o possível polimorfismo da maior parte destes compostos ainda não foi exaustivamente investigado.

No referente ao polimorfismo de edulcorantes, são conhecidas publicações para aspartame [55, 56], neotame [56], sacarina sódica [57, 58], ácido acesulfâmico [59] e ácido ciclâmico [60].

Para aspartame, em 1998 foram descritas duas formas hemihidratadas. Dois anos depois, mediante ressonância magnética nuclear do estado sólido (SS-RMN) conseguiu-se identificar mais uma forma hemihidratada. Também, relataram-se uma forma anidra e uma monohidratada do neotame e vários hidratos com diferentes proporções de água, que paulatinamente se transformam na forma monohidratada [55,56].

Adicionalmente, descreveram-se sete polimorfos anidros de neotame, nomeados com as letras da A à G (Figura 4). Foi observado que as formas A, D, F e G expõem endotermas de fusão simples, sem evidência de transições de fase antes da fusão; a forma B, apresenta uma transição para a forma C em 105 °C que funde em 166 °C. A forma E foi produzida por desidratação do monohidrato e apresenta transição para a forma A. Os autores sugerem que, de acordo com as regras de Burger, as formas A/E e B/C se encontram enantiotropicamente relacionadas [61].

No que se refere aos edulcorantes alvos da presente pesquisa (sacarina, sacarina sódica, ciclamato de sódio e acesulfame-K) anteriormente foi estudado seu comportamento térmico sob atmosfera oxidante, alguns dos produtos da decomposição térmica se identificaram e suas respectivas estruturas cristalinas encontram-se descritas na literatura.

Nas Tabelas 7 e 8 estão expostas de forma sucinta algumas das principais informações disponíveis em relação ao estado sólido destes. Aspectos adicionais referentes a estas informações serão brevemente discutidos na sequência.

Tabela 7 - Parâmetros da estrutura cristalina dos edulcorantes artificiais estudados neste trabalho

EDULCORANTE	CELA UNITARIA	PARÂMETROS DA CELA						GRUPO
		a (Å)	b (Å)	c (Å)	α	β	γ	
Sacarina	Monoclínica	9,55	6,91	11,80	90°	103,9°	90°	P2 ₁ /C
Sacarina sódica	15/8 Hidratada	18,7	28,53	29,23	90°	93,58°	90°	P2 ₁ /n
	2/3 Hidratada	15,2	11,6	7,35	96,3	87,6	107,6	P1
Ciclamato de sódio	Monoclínica	8,17	10,99	9,46	90°	91,57°	90°	P2 ₁ /C
Acsulfame-K	Monoclínica	10,8	9,48	7,28	90°	103,11°	90°	P2 ₁ /C

Tabela 8 - Descrição do comportamento térmico dos edulcorantes artificiais estudados neste trabalho

EDULCORANTE	EVENTO	PERDA DE MASSA / %	PICO DTA / °C
Sacarina	Fusão		228 (Endo)
	Volatilização	100	246 (Endo)
	2/3 Hidratada	Desidratação	2
		Desidratação	4
		Fusão	0
		Decomposição	64
Sacarina sódica	15/8 Hidratada	Desidratação	6
		Desidratação	3,6
		Desidratação	5
		Fusão	0
		Decomposição	55,4
		Decomposição	70
Ciclamato de sódio	Decomposição		180 (Endo)
Acesulfame-K	Decomposição		258 (Exo)

Endo: endotérmico; Exo: Exotérmico

2.2.3 Considerações adicionais

2.2.3.1 Sacarina (C₇H₅O₃NS)

A sacarina, 1,2-benzisotiazol-3(2H)-ona 1,1-dióxido, foi o primeiro adulsorante artificial sintetizado (1878), é um dos mais comercializados atualmente. É obtida por diazotação do ácido antranílico e existe como pó branco cristalino [62].

A sacarina tem sido considerada um excelente modelo para o estudo de preferências estruturais de sistemas heterocíclicos pequenos que contêm grupos conjugados dos tipos CO/NH e NH/SO₂. Estão descritas mais de 80 estruturas de sacarinos metálicos, assim como de derivados orgânicos [63]. Comercialmente, encontra-se disponível nas formas ácida e como sais de sódio e cálcio.

A estrutura cristalina da sacarina encontra-se descrita na literatura, tanto a partir de difração de monocristal [64, 65] como de difração de pó [66]. Os primeiros relatos datam de finais dos anos 60 e em geral, expõem que no estado sólido a sacarina existe como dímeros formados por ligações entre o hidrogênio do grupo imida e os oxigênios da carbonila, tal como se pode observar na Figura 7. Os detalhes da unidade celda para a rede cristalina da sacarina foram expostos na Tabela 7. Até o presente não são conhecidas informações referentes à existência de formas polimórficas da sacarina.

Figura 7. Empacotamento das moléculas da sacarina na rede cristalina, ao longo do eixo *b*. Adaptada da referência [65].

No que se refere ao comportamento térmico da sacarina, foi descrito que sua fusão ocorre em 228 °C, simultaneamente com a sua volatilização [67, 68]; No perfil TG/DTG é possível observar apenas uma perda de massa, correspondente a estes processos. Entretanto, nas curvas DSC e DTA é possível distinguir os dois eventos, e ver separadamente os picos da fusão (228 °C) e da volatilização (360°C). Até o momento, não tem sido descrito nenhum outro evento térmico para este adoçante; também não são conhecidos os intermediários da sua decomposição térmica.

2.2.3.1 Sacarina sódica ($\text{NaC}_7\text{H}_4\text{O}_3\text{NS}$)

Para sacarina sódica, descreveram-se duas formas *pseudo* polimórficas. Inicialmente, uma forma 2/3 hidratada ($\text{NaC}_7\text{H}_4\text{N}_1\text{SO}_3 \cdot 2/3\text{H}_2\text{O}$), triclinica altamente estável, a qual foi obtida por recristalização a partir da solução de etanol. As recristalizações em outros solventes orgânicos também levaram à formação do hidrato triclinico. Por recristalização a partir de soluções aquosas foi obtido outro hidrato, monoclinico, cujos estudos termoanalíticos permitiram aos autores determinar a presença de 15/8 moléculas de água por unidade fórmula de sacarina sódica [57].

A desidratação dos cristais $\text{NaC}_7\text{H}_4\text{N}_1\text{SO}_3 \cdot 2/3\text{H}_2\text{O}$, ocorre via um processo de duas etapas bem definidas; iniciam com a perda de 0,22 mol de água por mol de sacarina sódica, com a formação de um intermediário $\text{NaC}_7\text{H}_4\text{N}_1\text{SO}_3 \cdot 4/9\text{H}_2\text{O}$, no intervalo de 70 – 110°C, segundo [57]:

Tal como descrevem os autores, a desidratação da forma $\text{NaC}_7\text{H}_4\text{N}_1\text{SO}_3 \cdot 15/8\text{H}_2\text{O}$ começa a temperatura ambiente e ocorre através de dois intermediários:

As medidas cristalográficas indicaram que o hidrato $\text{NaC}_7\text{H}_4\text{N}_1\text{SO}_3 \cdot 15/8\text{H}_2\text{O}$ cristaliza no sistema monoclinico, com 64 unidades de $\text{NaC}_7\text{H}_4\text{N}_1\text{SO}_3$ e 120 H_2O por unidade de cela em que os cátions de sódio são rodeados por 6 átomos de oxigênio ou nitrogênio [57].

Na Figura 8, pode-se observar a posição relativa de 16 ânions sacarinato no plano *bc*. Os parâmetros da unidade de cela foram expostos na Tabela 7 junto com os determinados para o hidrato triclinico.

Figura 8. Empacotamento dos ânions sacarinato na rede cristalina da forma 15/8 hidratada da sacarina sódica, no plano *bc*. Adaptada da referência [57].

Por outro lado, a partir dos perfis das curvas TG/DTG da sacarina sódica, obtidos sob atmosfera oxidante, foram descritos dois eventos de desidratação da

amostra comercial e um para a amostra recristalizada. Segundo os autores, a amostra comercial apresenta uma perda inicial de 0,66 moles de água por mol de $\text{NaC}_7\text{H}_4\text{N}_1\text{SO}_3$, em 40 °C, seguida pela liberação posterior de 0,75 moles de água adicionais, em 120 °C. No caso da amostra recristalizada, foi descrita uma perda de massa por desidratação de 5,7% em 120 °C, correspondente à liberação de 0,75 moles de água por mol de unidade fórmula de sacarina sódica [68]. Adicionalmente, os autores identificaram o sulfato de sódio como produto da decomposição térmica da sacarina sódica a 800 °C [68, 69].

2.2.3.3 Ciclamato de sódio ($\text{NaC}_6\text{H}_{12}\text{NSO}_3$)

O ciclamato de sódio (N-ciclohexil sulfamato de sódio) é um derivado do ácido ciclâmico, descoberto em 1937 [70, 71]. É um pó cristalino branco, solúvel em água e estável a temperatura ambiente (25 °C) [72]. Sua estrutura cristalina foi estabelecida como pertencente ao sistema monoclinico, tal como os ciclamatos de potássio, amônio e rubídio [73]. Os parâmetros de cela do ciclamato de sódio foram resumidos na Tabela 7.

Na rede cristalina os segmentos de ciclamato organizam-se em cadeias ao longo do eixo *b*, unidas por meio de ligações de hidrogênio e os cátions de sódio se situam entre as cadeias, coordenados por 5 átomos de oxigênio de 5 diferentes grupos sulfonilo. Na Figura 9 este arranjo pode ser observado com maior clareza [73]. Em relação ao polimorfismo em ciclamatos, somente é conhecida uma publicação referente à transição cristalina, do ácido ciclâmico, desde uma forma monoclinica para uma ortorrômbica, a temperatura ambiente [74]. Até o momento

não são conhecidos outros trabalhos referentes à presença de polimorfismo em ciclamato de sódio ou outros ciclamatos.

Figura 9. Arranjo espacial do ciclamato de sódio na rede cristalina adaptada da referência [73].

Em relação ao comportamento térmico do ciclamato de sódio, têm-se descrito sua decomposição térmica (curvas TG/DTG e DTA) em atmosfera oxidante [68]. A decomposição térmica do ciclamato de sódio ocorre em duas etapas, acima dos 180 °C, com geração de um resíduo de massa equivalente a 34% da massa inicial da amostra, a 800 °C. A partir da interpretação do espectro de FTIR do resíduo, sugeriu-se que se trata sulfato de sódio [68].

2.2.3.4 Acesulfame-K ($\text{KC}_4\text{H}_4\text{NO}_4\text{S}$)

O acesulfame-K (6-metil-2,2-dioxo-oxatiazin-4-olato de potássio) é um pó branco cristalino, sintetizado pela primeira vez em 1967 [75] e autorizado para o consumo humano pela FDA em 1988. Sua estrutura cristalina foi determinada em 1975 [76], como pertencente ao sistema monoclinico, grupo espacial $\text{P2}_1/\text{C}_2$. Seus parâmetros de cela estão detalhados na Tabela 7.

Acesulfame-K é altamente estável a 25°C , e o seu tempo de meia vida à temperatura ambiente se estimou ilimitado [77].

O polimorfismo em acesulfame-K ainda não foi descrito. Encontram-se relatados duas formas polimórficas de ácido acesulfâmico ($\text{C}_4\text{H}_6\text{NSO}_4$) [59]. Depois da neutralização do acesulfame-K com HCl, foram obtidos cristais aciculares, por evaporação lenta de uma solução de acetato de etila. Depois da moagem e lavagem com diclorometano, foi obtido um segundo tipo de cristais com aparência prismática e propriedades mecânicas marcadamente diferentes dos aciculares. Os dois tipos de cristais foram denominados respectivamente como: Forma I (agulhas) e Forma II (prismas). A Forma I cristaliza-se com unidade de cela no sistema monoclinico, com duas moléculas de ácido acesulfâmico, com diferente conformação, numa unidade assimétrica, unidas através de ligações de hidrogênio $\text{N-H}\cdots\text{O}$, formando uma estrutura em camadas, que confere elasticidade aos cristais. A Forma II cristaliza no sistema triclinico, mediante a união de dímeros, centro-simétricos formados por moléculas de igual conformação.

Mediante DSC estabeleceu-se que os polimorfos de ácido acesulfâmico estão enantiotropicamente relacionados; a transição entre as fases é endotérmica não reversível e a Forma I é a forma termodinamicamente mais estável.

Um estudo termogravimétrico do acesulfame-K revelou que a sua decomposição térmica ocorre a partir de 200 °C com formação de um resíduo estável em 658 °C sob atmosfera de ar. Mediante espectroscopia de infravermelho e difração de raios X o resíduo foi identificado como sulfato de potássio [68].

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Identificar diferentes formas polimórficas dos edulcorantes artificiais: sacarina, sacarina sódica, ciclamato de sódio e acesulfame-K.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Obter Cristais dos edulcorantes, mediante recristalização em diferentes solventes e temperaturas.
- Avaliar o comportamento térmico dos cristais obtidos, fazendo uso de técnicas termoanalíticas tais como a termogravimetria (TG) e a calorimetria exploratória diferencial (DSC).
- Caracterizar estruturalmente os diferentes tipos de cristais obtidos mediante técnicas de microscopia óptica, eletrônica de varredura e difração de raios X, entre outras.

PARTE EXPERIMENTAL

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1 REAGENTES, MATERIAIS E EQUIPAMENTOS DE LABORATÓRIO.

4.1.1 Reagentes

No desenvolvimento da presente pesquisa foram empregados:

- Acesulfame-K ($\text{KC}_4\text{H}_4\text{NO}_4\text{S}$) – *Fluka*, grau analítico;
- Ciclamato de sódio ($\text{NaC}_6\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{S}$) – *Natural pharma*, grau técnico;
- Sacarina ($\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}_3\text{S}$) – *Fluka*, grau analítico;
- Sacarina sódica ($\text{NaC}_7\text{H}_4\text{NO}_3\text{S} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) – *Natural pharma*, grau técnico.

As fórmulas estruturais planas destes edulcorantes foram previamente apresentadas na Figura 5.

Os solventes de recristalização empregados são listados na Tabela 9 em ordem decrescente da sua constante dielétrica, junto com dados da sua pureza e procedência. Também foram usadas misturas destes solventes em diferentes proporções.

Tabela 9 - Procedência e grau de pureza dos solventes utilizados nesta trabalho

Solvente	Pureza	Procedência
Água	Milli Q	----
Dimetilsulfóxido (DMSO)	PA	Synt [®] , Diadema SP, Brasil
Dimetilformamida (DMF)	PA	Synt [®] , Diadema SP, Brasil
Acetonitrila (ACN)	PA	Synt [®] , Diadema SP, Brasil
Metanol	HPLC	TEDIA [®] , Rio de Janeiro, Brasil
Etanol	HPLC	TEDIA [®] , Rio de Janeiro, Brasil
Acetona	PA	Quimis, Indiatuba SP, Brasil
Diclorometano	HPLC	TEDIA [®] , Rio de Janeiro, Brasil
Acetato de etila	HPLC	TEDIA [®] , Rio de Janeiro, Brasil
Tolueno	HPLC	TEDIA [®] , Rio de Janeiro, Brasil

PA: pureza analítica; Mille – Q: sistema de purificação; HPLC: grau cromatográfico.

4.2 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

4.2.1 Obtenção dos cristais

Os cristais foram obtidos mediante recristalização por evaporação lenta do solvente, sob diferentes temperaturas 5, 25 e 40 °C e a partir de soluções saturadas do edulcorante.

As soluções foram preparadas mediante solubilização em banho de ultrassom (*Ultrasonic Cleaner* USC 1400). Em torno de 200 mg de edulcorante foram pesados em um tubo de ensaio e o solvente foi adicionado em alíquotas de 20 µL, até se observar solubilização completa.

Uma vez formados os cristais, foram retirados do seio da solução e armazenados em dessecador, protegidos da luz e da umidade.

Os cristais foram inicialmente classificados mediante inspeção visual e microscopia óptica (Microscópio óptico Olympus GX51).

4.2.2 Análise elementar (EA)

A análise elementar (C,N,H) foi usada para verificar a presença de moléculas de solvente nas redes cristalinas, durante a possível formação de solvatos. O serviço foi realizado pela Central de Análise Químicas, do Instituto de Química de São Carlos (CAQI/IQSC/USP). As análises foram realizadas em um analisador CNHS-O modelo EA1110 (CE *Instruments*); a quantidade de amostra foi de 2,0 mg. Todas as medidas foram realizadas em triplicata.

4.2.3 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho (FTIR)

Os espectros foram obtidos a partir de pastilhas prensadas (600 PSI) de composição 1% (*m/m*) de analito e brometo de potássio (KBr). Foi usado um espectrofotômetro de infravermelho com transformada de Fourier da BOMEN MICHELSON, MB- série FTIR, modelo MB – 102 FTIR, com 32 varreduras, em uma faixa espectral de 4000 a 400 cm^{-1} e resolução de 4 cm^{-1} ; disponível na CAQI/IQSC/USP.

4.2.4 Termogravimetria e Análise Térmica Diferencial Simultâneas (TG/DTG - DTA)

A estabilidade térmica das formas sólidas obtidas foi avaliada usando termogravimetria. A técnica permitiu calcular a porcentagem de perda de massa em cada etapa da decomposição, assim como teores de solvente presente e de cinza remanescente. As curvas TG/DTG-DTA foram obtidas em um módulo simultâneo TG-DTA Q series Q 600, gerenciado pelo *software Thermal Advantage for Q 600 series (TA instruments)*.

As condições de operação foram: massa de amostra em torno de 3,0 mg, suporte de amostra aberto (α -alumina), razão de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de nitrogênio (vazão de 100 mL min^{-1}).

Para os estudos cinéticos, a partir das curvas TG/DTG-DTA em diferentes razões de aquecimento, foi usado o *software TA Advantage Specialty Library*, versão 1.4 b 4.0.18 (*TA instruments*).

4.2.5 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

Mediante DSC foram avaliadas as variações energéticas das amostras em função da temperatura, sob aquecimento ou resfriamento programado. A técnica permitiu determinar temperaturas de fusão, de dessolvatação e cristalização.

As curvas DSC foram obtidas em um módulo Calorimétrico Diferencial Q 10, gerenciado pelo software *Thermal Advantage for Q10* (TA Instruments). As condições empregadas foram: massa de amostra entre 3,0 e 7,0 mg, suporte de amostra em alumínio fechado, com furo central de 0,7 mm de diâmetro; razões de aquecimento entre 5 e 20 °C min⁻¹, atmosfera dinâmica de nitrogênio (vazão de 50 mL min⁻¹).

4.2.6 Difratometria de raios X de pó (XRPD)

Os difratogramas de raios X de pó permitiram distinguir as possíveis formas polimórficas obtidas, assim como as formas cristalinas das amorfas. As análises se realizaram em colaboração com a Professora Dra. Maria Teresa do Prado Gambardella, do Grupo de Pesquisa em Cristalografia do Instituto de Química de São Carlos. Foi empregado um difratômetro *Rigaku Rodaflex*, modelo RU 200B.

As condições de operação foram: ânodo de cobre (Cu K α , λ = 1,542 Å), voltagem de 50 kV, corrente de 100 mA, varredura com passo de 0,02° 2 θ , velocidade de varredura de 2 °C min⁻¹.

4.2.7 Estudos adicionais sobre a decomposição térmica da sacarina

Ao resíduo da decomposição térmica da sacarina se adicionaram 10 mL de acetona, para remover a sacarina remanescente e posteriormente, parte do resíduo foi dissolvido em metanol, obtendo-se uma solução amarela e um precipitado de cor marrom. Finalmente o precipitado foi solubilizado em água.

As soluções obtidas, foram submetidas a análise por Cromatografia Líquida acoplada a detectores de Ultravioleta e Espectrômetro de Massas (CLAE/UV/ESI/EM) composto por: um cromatógrafo líquido de alta eficiência Waters[®], modelo Alliance 2695; acoplado a um detector espectrofotométrico UV-Visível Waters[®], modelo 2996 de arranjo de fotodiodos; e um espectrômetro de massas Waters[®], modelo ZQ 2000. Todos gerenciados por um sistema *Empower* 2.0.

Utilizou-se um gradiente de eluição MeOH/ACN/Água por 40 minutos com a seguinte composição: início 5% MeOH, 5% ACN e 90% H₂O durante 1 minuto, seguido de um gradiente linear até MeOH:ACN (1:1), permanecendo neste último por 30 minutos quando se retornou ao inicial (5% MeOH, 5% ACN e 90% H₂O por 9 minutos), com fluxo de 1 mL min⁻¹ e monitorada no comprimento de onda de 254 nm; coluna (*Inerstil Ph* 5 µm [4,6 mm x 250 mm], GL –*Sciences Inc*, Japon); e volume de Injeção de 20 µL de amostra.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 ESTUDO DO POLIMORFISMO EM SACARINA

5.1.1 Obtenção de cristais de sacarina

Inicialmente, os cristais de sacarina foram obtidos mediante recristalização por evaporação lenta do solvente a partir de soluções saturadas. A Tabela 10 apresenta os solventes nos quais se testou a solubilidade da sacarina e os dados de solubilidade obtidos. Quando a solubilidade foi menor que $0,02 \text{ mg mL}^{-1}$ o teste de recristalização foi rejeitado devido à grande quantidade de solvente necessária. Na Tabela 10 também se apresentam os períodos de crescimento dos cristais.

Tabela 10 - Solubilidade e dados de cristalização da sacarina em diferentes solventes

Solvente	Solubilidade / g mL^{-1}	Tempo de cristalização / Semanas		
		25 °C	6 °C	40 °C
Água	< 0,02			
DMSO	1,00	3	--	4
DMF	0,75	3	3	3
Acetonitrila	0,03	4	2	3
Metanol	0,05	2	1	1
Etanol	0,03	1	1	1
Acetona	0,10	1	1	1
Diclorometano	< 0,02	--	--	--
Acetato de Etila	0,025	3	3	3
Tolueno	< 0,02	--	--	--

DMSO: Dimetilsulfóxido, DMF: Dimetilformamida; M1, M2, M3, M4: misturas de soluções saturadas.

No total, levaram-se a cabo 21 experimentos de recristalização, com precipitação. Os sólidos obtidos se classificaram, segundo suas características macroscópicas em três tipos:

- a) Placas: cristais com duas faces planas paralelas maiores que as seções perpendiculares que as unem (Figura 10 a); como no caso dos cristais obtidos por recristalização em acetona a 6 °C.
- b) Sólidos poliédricos: cristais com aristas e faces planas. A maior parte de cristais obtidos pertencessem a este grupo, na Figura 10 b são apresentados os cristais obtidos por recristalização em metanol a 25 °C que são um exemplo deste tipo de cristais.
- c) Sólidos amorfos: cristais que não apresentam seções planas nem cortes retos definidos (Figura 10 c).

Figura 10. Fotografias de microscopia óptica (10X) dos diferentes tipos de cristais de sacarina obtidos sob diferentes condições de cristalização. **a)** Placas, obtida em acetona a 6 °C; **b)** Cristais poliédricos; obtido em metanol a 25 °C **c)** Sólidos amorfos obtidos a partir da recristalização em acetona a 40 °C.

Um quarto tipo de cristais foi obtido durante o teste de aquecimento da sacarina em um tubo de ensaio, quando 0,25 g de amostra foram sacarina, aquecidos em banho de óleo mineral até 220 °C. sendo a fusão da sacarina se observada partir de 210 °C. Junto com a fusão se observou a formação de cristais aciculares na parte superior das paredes do tubo, devidos à condensação dos

volatiles gerados no processo. A Figura 11 apresenta duas fotografias destes cristais. A formação destes cristais tinha sido previamente descrita [67,68].

Figura 11. Fotografia de microscopia óptica (10X) dos cristais aciculares obtidos depois por volatilização/condensação da sacarina fundida.

5.1.2 Caracterização térmica dos cristais de sacarina

A caracterização, do comportamento térmico da sacarina, foi realizada a partir da obtenção das curvas TG/DTG-DTA e DSC de amostras das diferentes formas sólidas obtidas.

Não se observaram diferenças entre as curvas TG/DTG-DTA, dos quatro tipos de cristais de sacarina obtidos e os eventos térmicos observados concordam com o descrito na literatura para as curvas TG/DTG-DTA da sacarina [68, 79].

A Figura 12 apresenta as curvas TG/DTG para a amostra de cristais aciculares de sacarina. Pode-se observar uma única etapa de perda de massa entre 160 e 278 °C correspondente a 99,1 % da massa inicial.

A curva DTA, nesta mesma figura, permite distinguir dois eventos endotérmicos, parcialmente sobrepostos, com picos em 223 e 278 °C. Estes picos foram descritos como devidos à fusão e à volatilização da sacarina respectivamente [68,79].

Figura 12. Curvas TG/DTG-DTA para os cristais aciculares da sacarina. Atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 100 mL min⁻¹); razão de aquecimento 10 °C min⁻¹; massa de amostra em torno de 3,0 mg ($\pm 0,1$ μ g); Suporte de amostra: α - Alumina.

Os perfis DSC obtidos para as diferentes formas sólidas da sacarina, durante os ciclos de aquecimento (entre 25 e 450 °C) foram semelhantes; em todos os casos, só se observaram os picos correspondentes à fusão e à volatilização da sacarina. Não se observaram eventos térmicos adicionais nem mudanças na linha base que indiquem transições polimórficas. Uma das curvas DSC obtidas é apresentada na Figura 13, como exemplo.

A curva mostra um pico endotérmico agudo, referente à fusão com temperatura de pico em 230 °C (temperatura onset: 227 °C); a variação de entalpia

associada a este evento foi de $143,3 \text{ J g}^{-1}$, e a variação de entropia ($\Delta S = \Delta H/T$) de $0,62 \text{ J g}^{-1} \text{ } ^\circ\text{C}^{-1}$. Consecutivamente observa-se o processo de volatilização com pico endotérmico em $355 \text{ } ^\circ\text{C}$, seguido de uma serie de eventos aleatórios referentes à cristalização/evaporação e eventual decomposição.

Figura 13. Perfil da curva DSC da sacarina. Razão de aquecimento $10 \text{ } ^\circ\text{C min}^{-1}$; massa de amostra em torno de $3,0 \text{ mg}$ ($\pm 0,1 \text{ } \mu\text{g}$); Suporte de amostra de alumínio fechado com furo central ($0,7 \text{ mm}$ de diâmetro).

Nas medidas anteriores de DSC, realizadas sob pressão atmosférica, a volatilização não permitiu observar o comportamento térmico da sacarina depois da fusão. Por este motivo, foram realizados experimentos de DSC sob pressão, tanto em atmosfera oxidante (ar) como inerte (N_2), segundo as condições de pressão permitidas pela configuração dos sistemas de gases disponíveis: 100 e 150 PSI no caso da atmosfera inerte, e 100, 200 e 300 PSI com atmosfera de ar. Os perfis das curvas obtidas se apresentam na Figura 14, e os resultados de temperatura e

variação de entalpia, correspondentes aos eventos térmicos observados estão resumidos na Tabela 11.

Figura 14. Curvas DSC sob pressão de sacarina comercial. Razão de aquecimento 10 °C min⁻¹; massa de amostra em torno de 5,0 mg ($\pm 0,1 \mu\text{g}$); Suporte de amostra de alumínio fechado com furo central (0,7 mm de diâmetro).

Tabela 11 - Resultados de temperatura e ΔH para as curvas DSC sob pressão da sacarina

Atm.	Pressão / PSI	Fusão (Endo)			Decomposição		
		T_{Onset} / °C	T_{Pico} / °C	$\Delta H_{\text{Fusão}}$ / J g ⁻¹	$T_{\text{Pico 1}}$ (Exo) / °C	$T_{\text{Pico 2}}$ (Endo) / °C	$T_{\text{Pico 3}}$ (Exo) / °C
N ₂	100	227	230	140,6	385		
	150	228	230	142,3	387		
ar	100	228	231	147,0	367	391	407
	200	228	231	146,1	365	381	404
	300	227	230	145,5	362	381	401

Atm: Atmosfera

Como se pode observar nas curvas obtidas, não houve volatilização da sacarina podendo-se observar apenas os eventos exotérmicos de decomposição. Independentemente da atmosfera, a decomposição térmica inicia-se em 360 °C e, segundo os perfis DSC do evento, pode-se inferir que a decomposição térmica da sacarina ocorre por meio de mecanismos diferentes em atmosfera inerte (N₂) e oxidante (ar).

Sob atmosfera de N₂, os eventos de decomposição se encontram sobrepostos, enquanto que, em atmosfera de ar podem-se distinguir dois eventos exotérmicos consecutivos, que se tornam melhor definidos a pressões elevadas, possivelmente devidos à decomposição oxidativa da sacarina.

De outra parte, com a finalidade de estudar a forma sólida adotada pela sacarina quando esta passa do estado líquido para o sólido, realizaram-se ciclos de aquecimento resfriamento, usando DSC. A amostra foi aquecida, sob atmosfera inerte, a 10 °C por minuto, desde 25 °C até 250 °C, mantida nesta temperatura por 2 minutos (para garantir a fusão completa) e finalmente, resfriada até 25 °C. Em cada medida se realizaram duas sequências destes ciclos.

Inicialmente, não se observou reprodutibilidade na temperatura de solidificação da sacarina, nem entre ciclos, nem entre experimentos. Notou-se que, a temperatura de solidificação da sacarina observada, depende de fatores experimentais tais como: suporte de amostra, razão de resfriamento e massa de amostra. A influência destas variáveis sobre a temperatura de solidificação se avaliou mediante o desenvolvimento da matriz experimental apresentada na Tabela 12 (cada um dos experimentos se realizou em duplicata).

Tabela 12 - Matriz experimental para a determinação da temperatura de solidificação da sacarina

Suporte de amostra	Razão de Resfriamento / °C min ⁻¹	Massa de amostra / mg	Temperatura de solidificação / °C				Media ± δ
			Experimento 1		Experimento 2		
			Ciclo 2	Ciclo 4	Ciclo 2	Ciclo 4	
Fechado com furo	10	5	110,71	119,68	133,40	139,17	126 ± 11
		10	219,18	218,18	148,54	106,29	173 ± 45
	5	5	116,68	123,88	132,42	118,13	123 ± 5
		10	146,78	128,29	184,18	146,17	151 ± 16
Fechado	10	5	123,11	133,74	108,53	116,93	121 ± 8
		10	125,09	136,70	114,71	120,88	124 ± 7
	5	5	126,82	126,80	125,56	125,52	126 ± 1
		10	130,66	114,71	139,71	114,75	125 ± 12

Segundo os resultados, a utilização de cadinho furado produz maior aleatoriedade na determinação da temperatura de solidificação da sacarina. Da mesma forma, a exatidão da medida se vê favorecida pela utilização de menor massa de amostra, assim como de menores velocidades de resfriamento.

A maior reprodutibilidade da medida foi obtida ao empregar suporte de amostra fechado, massa de amostra de 5 mg e razão de resfriamento 5 °C min⁻¹. As curvas DSC obtidas durante o experimento 2 realizado sob estas condições são apresentadas na Figura 15 e os resultados de temperatura, variação de entalpia e entropia apresentados na Tabela 13.

Durante todos os ciclos de aquecimento se observou a fusão em temperaturas próximas de 228 °C, mas, durante o segundo ciclo de aquecimento, se observou a diminuição da entalpia de fusão, o que sugere que a forma sólida obtida por resfriamento, após da fusão, apresenta menor grau de cristalinidade que qualquer dos cristais originais.

Figura 15. Curvas DSC da sacarina comercial submetida a ciclos de aquecimento-resfriamento, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (vazão: 50 mL min⁻¹); Razão de aquecimento 5 °C min⁻¹; massa de amostra em torno de 5,0 mg ($\pm 0,1$ μ g); Suporte de amostra de alumínio, fechado.

Tabela 13 - Resultados de temperatura, ΔH e ΔS para os eventos térmicos observados nas curvas DSC da sacarina comercial submetida a ciclos de aquecimento resfriamento

Ciclo	Evento	Temperatura / °C		ΔH / J g ⁻¹	ΔS / J
		Onset	Pico	A	
1	Fusão	227,4	228,7	177,9	0,8
2	Solidificação	122,4	125,5	139,7	-1,1
3	Fusão	226,5	229,5	144,4	0,6
4	Solidificação	121,9	125,5	137,8	-1,1

5.1.3 Caracterização estrutural dos cristais de sacarina (DR-X)

A caracterização do comportamento térmico da sacarina não apresentou indícios sobre as diferenças estruturais entre as formas sólidas da sacarina obtidas. Somente no caso do sólido formado por resfriamento após fusão, as curvas DSC permitiram deduzir que o sólido assim formado é menos cristalino que os obtidos por recristalização.

Para confirmar a ocorrência (ou não) de polimorfismo entre as formas sólidas de sacarina, foram obtidos os perfis de difração de raios X de pó de amostras de sólidos obtidos por recristalização, por condensação dos vapores e por resfriamento após fusão.

Os difratogramas obtidos para cada um destes tipos de cristais são apresentados na Figura 16, e os dados de difração sumarizados na Tabela 14.

Não se observaram diferenças qualitativas entre os perfis de difração dos cristais aciculares e poliédricos, o que sugere que estes cristais correspondem a formas isomórficas da sacarina, isto é, cristais com hábitos cristalinos diferentes constituídos a partir da mesma unidade de cela.

Os perfis de difração permitiram confirmar que, tal como foi predito a partir das medidas de DSC, o sólido, formado em 130°C, obtido por resfriamento após fusão, corresponde a uma forma semicristalina da sacarina. O difratograma desta amostra apresenta sinais correspondentes a planos cristalográficos não observados nos perfis de difração dos cristais de sacarina. No entanto, o método de obtenção desta forma sólida, não conduz à formação de monocristais, o que impediu a determinação dos seus parâmetros de cela unitária.

Figura 16. Difratomogramas de pó das formas sólidas da sacarina obtidas por diferentes métodos.

Em conclusão foram obtidas quatro formas isomórficas da sacarina (placas, poliedros, sólidos amorfos e agulhas) e uma forma semicristalina (por solidificação após fusão).

5.1.4 Estudos adicionais sobre a decomposição térmica da sacarina

O aquecimento de uma amostra de sacarina 360 °C durante 15 minutos, contida em um cadinho de alumina fechado, resultou em um sólido, de cor marrom,

de aspecto caramelizado, sem cheiro particular e solúvel em água. O cromatograma da solução aquosa deste resíduo apresentou 5 picos co-eluídos, cujos espectros de massas não permitiram nenhuma interpretação. No caso da solução metanólica, o cromatograma (Figura 17) mostrou dois picos majoritários com tempos de retenção de aproximadamente 6 e 9 minutos respectivamente.

Tabela 14 - Principais dados de difração (distâncias interplanares d e intensidades normalizadas I/I_0), dos cristais de sacarina

Cristais aciculares			Cristais formados a 130 °C			Cristais poliédricos			Dados de referência [66]	
2θ	d (Å)	I/I_0	2θ	d (Å)	I/I_0	2θ	d (Å)	I/I_0	d (Å)	I/I_0
9,42	9,38	39	9,44	9,36	18	9,52	9,28	14	9,25	17
									6,12	4
			15,2	5,82	41				5,94	16
15,32	5,78	2	15,46	5,73	46				5,73	16
15,96	5,55	4				16,1	5,50	21	5,53	66
									5,12	3
									4,92	3
18,96	4,68	100	18,98	4,67	40	19,12	4,64	100	4,63	74
			20,02	4,43	46				4,42	33
			22,68	3,92	26	21,42	4,15	10	4,13	16
									3,89	22
			23,62	3,76	22				3,73	29
24,84	3,58	2	25	3,56	100	25,02	3,56	5	3,54	100
			25,48	3,49	16				3,45	20
			27,16	3,28	19	27,38	3,26	4	3,25	25
28,76	3,10	3				28,8	3,10	10	3,09	4
									3,04	11
									2,925	5
									2,89	5
									2,78	8
			33,66	2,66	23				2,65	6
									2,61	4
									2,56	7
									2,48	4
			38,88	2,31	20					
45,34	2,00	3								
86,68	1,12	2								
89,86	1,09	7

Figura 17. Cromatograma HPLC-UV, da solução metanólica do resíduo da degradação térmica da sacarina.

A Figura 18 apresenta os espectros de massas do segundo pico (9 minutos) neste cromatograma.

Figura 18. Espectros ESI-MS do pico mais intenso no cromatograma da solução metanólica do resíduo de decomposição térmica de sacarina a 36 °C. **a)** Espectro de íons positivos e **b)** Espectro de íons negativos.

Estes espectros apresentaram íons moleculares com relação massa carga de 363, no espectro de íons negativos, e 365 no espectro de íons positivos; o que permite inferir uma massa molecular nominal de 364 u.m.a. para o composto correspondente. Uma vez que, que a massa molar nominal da sacarina é 183 g

mol^{-1} a massa de 364 unidades poderia ser interpretada como a formação de um dímero produto da condensação de duas moléculas de sacarina. Segundo a reação:

Figura 19. Esquema da hipotética dimerização da sacarina.

A fórmula estrutural deste composto de massa molar 364 g mol^{-1} ainda não foi totalmente elucidada; sua determinação requereria o isolamento do composto pra sua posterior caracterização mediante espectrometria de massas de alta resolução e ressonância magnética nuclear (RMN).

5.2 ESTUDO DO POLIMORFISMO DA SACARINA SÓDICA

5.2.1. Obtenção dos cristais

Os cristais foram obtidos mediante recristalização por evaporação lenta do solvente a partir de soluções saturadas de sacarina sódica, em duas abordagens:

1. Cristais obtidos a partir da recristalização do hidrato comercial ($\text{NaC}_7\text{H}_4\text{NO}_3\text{S} \cdot 15/8\text{H}_2\text{O}$) e
2. Cristais obtidos a partir da recristalização de sacarina sódica anidra ($\text{NaC}_7\text{H}_4\text{NO}_3\text{S}$).

5.2.1.1 Cristais obtidos por recristalização de sacarina sódica comercial

A Tabela 13 apresenta os solventes de recristalização da sacarina sódica comercial, assim como os resultados de solubilidade obtidos. Nos casos em que a solubilidade foi menor que $0,02 \text{ mg mL}^{-1}$ o teste de recristalização foi descartado devido aos grandes volumes de solventes necessários. Na Tabela 15 também são apresentados os períodos de crescimento dos cristais.

Tabela 15 - Solubilidade e resultados de cristalização da sacarina em diferentes solventes

Solvente	Solubilidade / g mL^{-1}	Tempo de cristalização / Semanas		
		25 °C	6 °C	40 °C
Água	0,75	4	3	4
DMSO	0,50	--	--	--
DMF	1,00	6	--	5
Acetonitrila	<0,02			
Metanol	0,125	4	4	3
Etanol	<0,02			
Acetona	<0,02			
Diclorometano	<0,02			
Acetato de Etila	<0,02			
Tolueno	<0,02			

-- Não se observou a formação de cristais após 18 meses de armazenamento.

No total foram realizados doze testes de recristalização de sacarina sódica comercial. Somente em oito deles se observou precipitação. Os sólidos obtidos foram classificados segundo suas características macroscópicas em dois tipos:

a) Placas transparentes: Obtidas a partir da recristalização em DMF a 25 °C, (Figura 20 a) e,

b) Sólidos opacos: Obtidos a partir das recristalizações em água e metanol em todas as condições de cristalização (Figura 20 b).

Figura 20. Fotografias dos diferentes tipos de cristais de sacarina sódica obtidos mediante recristalização por evaporação lenta do solvente de soluções saturadas de sacarina sódica comercial. **a)** Placas transparentes, obtidas em DMF a 25 °C; **b)** Sólido branco, obtido em metanol a 25 °C.

5.2.1.2 Cristais obtidos por recristalização de sacarina sódica anidra

Devido ao fato da sacarina sódica comercial ser uma forma, foi testada a recristalização da sacarina sódica desidratada, com o propósito de investigar a formação de possíveis formas polimórficas anidras.

As recristalizações foram feitas em metanol e DMF e nas mesmas condições das recristalizações anteriores (6 °C, 25°C e 40 °C). Só foram obtidos cristais a

partir dos experimentos em metanol a 6 °C e DMF- es tufa 40°C. Na Figura 21 são apresentadas fotografias dos cristais obtidos.

Figura 21. Fotografias dos cristais obtidos por recristalização de sacarina sódica anidra. **a)** A partir de recristalização em metanol a 6 °C e **b)** Por recristalização em DMF a 40 °C.

Amostras dos quatro tipos de cristais de sacarina sódica, anteriormente descritos, foram caracterizados térmica e estruturalmente, os resultados serão discutidos na sequência. Para facilitar a leitura adotou-se a seguinte nomenclatura:

- NaSac Amostra 1: Placas transparente obtidas por recristalização de sacarina sódica comercial em DMF a 25 °C.
- NaSac Amostra 2: Sólidos brancos obtidos por recristalização de sacarina sódica comercial em metanol a 25 °C.
- NaSac Amostra 3: Cristais obtidos por recristalização de sacarina sódica anidra em metanol a 6 °C.
- NaSac Amostra 4: Cristais obtidos por recristalização de sacarina sódica anidra em DMF a 40 °C.

5.2.2 Caracterização térmica dos cristais de sacarina sódica

O comportamento térmico da sacarina sódica foi investigado mediante a obtenção das curvas TG/DTG-DTA e DSC, para amostras dos quatro tipos de cristais anteriormente descritos. Os perfis de decomposição térmica e as curvas TG/DTG e TG-DTA obtidas são apresentadas na Figura 22.

Figura 22. Curvas termogravimétricas das diferentes amostras da sacarina sódica. **a)** Perfil TG/DTG e **b)** Perfil TG/DTA. Atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 100 mL min⁻¹); razão de aquecimento 10° min⁻¹; massa de amostra em torno de 3,0 mg (± 0,1 µg); Suporte de amostra aberto, em α- Alumina.

Na Tabela 16 são resumidos os resultados de temperatura, perda de massa e variação de entalpia para os eventos térmicos observados nestas curvas. Também se incluíram as curvas e os resultados correspondentes para a sacarina

sódica comercial e a sacarina sódica anidra, obtida por aquecimento da amostra comercial até 200 °C.

Tabela 16 - Resultados termogravimétricos dos cristais de sacarina sódica

Amostra	Evento	Intervalo de temperatura / °C	% Perda de massa		Pico DTA / °C
			TG	Calculado	
Amostra comercial (NaC ₇ H ₄ NO ₃ · 1,785 H ₂ O)	Desidratação	25 - 57	6,1	14,4	49,1 (Endo)
	Desidratação	92 - 153	8,1		128,5 (Endo)
	Fusão	--	0,0	--	356,1 (Endo)
	Decomposição	420-510	31,16	--	484,5 (Exo)
	Resíduo	800	36,06	29,7	754,5 (Endo)
Amostra anidra (NaC ₇ H ₄ NO ₃)	Fusão		0,0	--	357,8 (Endo)
	Decomposição	423-527	36,2	--	478,7 (Exo)
	Resíduo	800	36,1	34,6	--
Na SAC amostra 1 (NaC ₇ H ₄ NO ₃ · 0,66 H ₂ O)	Desidratação	118 -135	5,42	5,47	131,60 (Endo)
	Fusão	--	0,0	--	357,5 (Endo)
	Decomposição	430-511	29,5	--	481,6 (Exo)
	Resíduo	800	37,9	32,70	--
Na SAC amostra 2 (NaC ₇ H ₄ NO ₃ · 0,66 H ₂ O)	Desidratação	119 -139	5,1	5,5	130,2 (Endo)
	Fusão	--	0	--	358,7 (Endo)
	Decomposição	430-510	31,2	--	484,2 (Exo)
	Resíduo	800	38,9	32,7	--
Na SAC amostra 3 (NaC ₇ H ₄ NO ₃ · 1,785 H ₂ O)	Desidratação	25 -54	4,5		46,5 (Endo)
	Desidratação	108 - 140	7,9	14,4	125,0 (Endo)
	Fusão	--	0,0	94,7	358,6 (Endo)
	Decomposição	423-510	33,1	--	473 (Exo)
	Resíduo	800	30,8	29,73	--
Na SAC amostra 4 (NaC ₇ H ₄ NO ₃)	Fusão	--	0,0	--	357,3 (Endo)
	Decomposição	423-505	33,5	--	479,1 (Exo)
	Resíduo	800	38,4	34,6	--

Observaram-se eventos de desidratação e decomposição nas curvas TG/DTG. Não se observaram diferenças entre as temperaturas de fusão das formas sólidas da sacarina sódica, nem eventos térmicos adicionais relacionados com transições de fase sólida entre possíveis polimorfos, nas curvas DTA.

A sacarina sódica se decompõe por efeito da temperatura a partir de 420 °C. A degradação térmica ocorre em duas etapas com temperaturas de pico em 484 e 754 °C, respectivamente. Sob atmosfera de ar, o produto de decomposição a 800 °C foi previamente identificado como sulfato de sódio [67,68, 78]. Realizaram-se medidas termogravimétricas adicionais até 1400 °C, sem observar formação de produto estável e porcentagem de massa de resíduo em 1400 °C inferior a 10% da massa inicial da amostra, o que indica a decomposição resulta na formação de sódio metálico, (t_{eb} : 881 °C) [79].

As diferenças estruturais entre os diversos tipos de cristais são evidenciados através dos eventos de liberação do solvente. Os cálculos termogravimétricos realizados a partir das perdas de massa devidas à dessolvatação permitiram distinguir três formas pseudopolimórficas da sacarina sódica: sacarina sódica anidra, sacarina sódica 0,66 hidratada e sacarina sódica 1,875 hidratada. Segundo estes cálculos as amostras dos diferentes cristais de sacarina sódica corresponderiam aos hidratos descritos na literatura [57], da seguinte forma:

- Amostra comercial: $\text{NaC}_7\text{H}_4\text{NO}_3\text{S} \cdot 1,875\text{H}_2\text{O}$ (Forma monoclinica)
- Amostra anidra: $\text{NaC}_7\text{H}_4\text{NO}_3\text{S}$
- NaSac amostra 1: $\text{NaC}_7\text{H}_4\text{NO}_3\text{S} \cdot 0,66\text{H}_2\text{O}$ (Forma triclinica)
- NaSac amostra 2: $\text{NaC}_7\text{H}_4\text{NO}_3\text{S} \cdot 0,66\text{H}_2\text{O}$ (Forma triclinica)
- NaSac amostra 3: $\text{NaC}_7\text{H}_4\text{NO}_3\text{S} \cdot 1,875\text{H}_2\text{O}$ (Forma monoclinica)
- NaSac amostra 4: $\text{NaC}_7\text{H}_4\text{NO}_3\text{S}$

As observações anteriores concordam com os resultados da análise elementar (C, N, H) apresentados na Tabela 17.

Tabela 17 - Composição percentual dos cristais obtidos por recristalização de sacarina sódica comercial

Amostra	Composição percentual / % Exp $\pm$ δ * (Cal)					
	C		H		N	
Amostra comercial	34,9 $\pm$ 0,2	(35,2)	2,9 $\pm$ 0,4	(3,2)	5,5 $\pm$ 0,5	(5,9)
Amostra anidra	40,4 $\pm$ 0,2	(40,9)	2,2 $\pm$ 0,3	(1,9)	6,6 $\pm$ 0,4	(6,8)
NaSac amostra 1	38,7 $\pm$ 0,2	(38,7)	2,7 $\pm$ 0,5	(2,5)	6,4 $\pm$ 0,4	(6,5)
NaSac amostra 2	38,4 $\pm$ 0,3	(38,7)	2,6 $\pm$ 0,4	(2,5)	6,3 $\pm$ 0,2	(2,5)
NaSac amostra 3	36,6 $\pm$ 0,4	(35,2)	2,8 $\pm$ 0,4	(3,2)	6,1 $\pm$ 0,5	(5,9)
NaSac amostra 4	40,3 $\pm$ 0,2	(40,9)	2,1 $\pm$ 0,5	(1,9)	6,7 $\pm$ 0,3	(6,8)

* n=3; Exp: experimental, Cal: calculado

A relação termodinâmica entre as formas pseudopolimórficas da sacarina sódica se determinou mediante a obtenção de curvas DSC, entre 25 e 400 °C, para a sacarina sódica comercial (forma monoclinica) e as amostras NaSac amostra 2 (forma triclinica) e NaSAC amostra 4 (sacarina sódica anidra). As curvas obtidas são apresentadas na Figura 23 e os correspondentes resultados de temperatura, variação de entalpia e entropia, para os eventos térmicos observados, estão consignados na Tabela 18.

Tabela 18 - Resultados de temperatura, ΔH e ΔS para os eventos térmicos observados nas curvas DSC dos pseudopolimorfos da sacarina sódica

Amostra	Evento	Intervalo de temperatura / °C		ΔH / J g ⁻¹	ΔS / J K ⁻¹ g ⁻¹
		Onset	Pico		
Comercial	Desidratação	56,7	64,5	78,1	1,2
	Desidratação	125,7	133,2	189,4	1,4
	Transição de fase	75,3	81,6	2,7	0,1
	Fusão	359,9	362,8	130,4	0,4
NaSac amostra 2	Desidratação	126,9	134,7	153,5	1,3
	Fusão	362,8	365,8	134,3	0,4
NaSac amostra 4	Fusão	362,7	363,3	153,7	0,4

Nas curvas DSC da Figura 23 podem-se observar as duas etapas de desidratação consecutivas, previamente descritas para a forma monoclinica, com

temperaturas de pico em 65 e 133 °C respectivamente ; assim como a desidratação da forma triclínica em 127 °C.

Figura 23. Curvas DSC para as diferentes formas sólidas da sacarina sódica. Razão de aquecimento 10 °C min⁻¹; massa de amostra em torno de 3,0 mg ($\pm 0,1$ μ g); Suporte de amostra de alumínio, fechado com furo central (0,7mm de diâmetro).

Na curva DSC da forma monoclinica (amostra comercial) pode-se observar um evento endotérmico de baixa intensidade com temperatura de pico em 81,6 °C, atribuível à transição de fase sólida para a forma triclínica; o que sugere que as formas, monoclinica e triclínica da sacarina sódica, constituem um sistema de pseudopolimórfos enantiotropicamente relacionados, sendo aquela, a temperatura de transição e a forma triclínica a termodinâmica mais estável. Estes fatos foram confirmados por DRX, como será descrito no próximo apartado deste trabalho.

Estas conclusões concordaram com os resultados dos experimentos de DSC em ciclos de aquecimento/resfriamento, nos quais se observou a solidificação da sacarina sódica após da fusão em 298 °C, originando uma forma sólida anidra, que funde em temperaturas próximas a 360 °C, sem apresentar eventos térmicos adicionais.

Na Figura 24 são apresentadas as curvas DSC em ciclos para uma amostra de sacarina sódica monoclínica. Os resultados de temperatura, variação de entalpia e entropia correspondentes às curvas apresentadas se encontram resumidos na Tabela 19.

Figura 24. Curvas DSC da sacarina sódica comercial (Forma monoclínica) submetida a ciclos de aquecimento-resfriamento, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (vazão: 50 mL min⁻¹); razão de aquecimento 10 °C min⁻¹; massa de amostra em torno de 3,0 mg ($\pm 0,1$ μ g); Suporte de amostra de alumínio, fechado com furo central (0,7 mm de diâmetro).

Tabela 19 - Resultados de temperatura, ΔH e ΔS para os eventos térmicos observados nas curvas DSC da forma monoclínica da sacarina sódica sob ciclos de aquecimento/resfriamento

Ciclo	Evento	Temperatura /°C		$\Delta H / J g^{-1}$	$\Delta S / J K^{-1} g^{-1}$
		Onset	Pico		
1	Desidratação	37,7	53,9	35,1	0,7
	Fusão	361,9	364,3	144,4	0,4
	Transição de fase	69,9	76,3	2,9	0,1
	Desidratação	126	134,7	157,7	1,2
2	Solidificação	294,3	297,6	122,2	0,4
3	Fusão	358,8	363,9	137,5	0,4

5.2.3 Caracterização estrutural das formas sólidas da sacarina sódica.

Obtiveram-se difratogramas de raios X de pó de amostras da sacarina sódica comercial, assim como das diferentes formas sólidas obtidas tanto por recristalização, como por resfriamento após fusão, durante os experimentos de DSC. Os difratogramas de pó obtidos para estes cristais são apresentados na Figura 25 e os dados de difração na Tabela 18.

Os cálculos realizados a partir das informações presentes nas curvas TG indicaram que os cristais da amostra NaSAC amostra 1 correspondem à forma triclinica da sacarina sódica. No entanto, o perfil de difração desta amostra é diferente do obtido as outras amostras da forma 0,66 hidratada.

Os resultados indicam maior grau de cristalinidade para os cristais obtidos em DMF a 25°C (NaSAC amostra 1); adicionalmente, os três picos de maior intensidade no difractograma destes cristais se encontram em posições de 2θ diferentes às observadas no perfil dos cristais NaSAC amostra 2, tal como se pode apreciar na Tabela 20.

Além destas diferenças, se observou que os cristais NaSac amostra 1, não mudaram de cor com o transcurso do tempo, permanecendo sempre com aparência de placas transparentes. As diferenças nos perfis de difração advertem que os cristais obtidos em DMF podem ser uma forma sólida da sacarina sódica ainda não descrita; sendo necessário determinar os parâmetros de cela unitária para estes cristais mediante difração de raios X de monocristal (SCRX).

Figura 25. Difratogramas de pó para as diferentes formas sólidas da sacarina sódica.

Tabela 20 - Principais dados de difração (distâncias interplanares d e intensidades normalizadas I/I_0) dos cristais de sacarina sódica

Amostra Comercial			NaSac amostra 1			NaSac amostra 2			NaSac amostra 3			NaSac amostra 4			Sólido formado em 298 °C		
2θ	d (Å)	I/I_0	2θ	d (Å)	I/I_0	2θ	d (Å)	I/I_0	2θ	d (Å)	I/I_0	2θ	d (Å)	I/I_0	2θ	d (Å)	I/I_0
6,0	14,67	100	6,12	14,48	61	5,96	14,82	100	6,1	14,48	100	5,9	14,8	7	6,08	14,52	100
						7,82	11,30	17	8,02	11,01	21				7,98	11,07	17
9,28	9,52	5				11,3	7,82	37	11,42	7,74	7	11,3	7,82	30	11,42	7,74	27
12,04	7,32	16	12,20	7,25	20				12,2	7,25	7	12,02	7,36	31	12,12	7,30	18
						15,92	5,56	44	15,22	5,82	6	15,94	5,56	32			
									16,04	5,52	6	16,03	5,52	36	16,04	5,52	37
															16,70	5,30	30
17,08	5,19	5							17,14	5,17	5				17,12	5,17	28
18,48	4,80	5				18,38	4,82	18	18,50	4,79	5	18,36	34,69	5	18,50	4,79	36
19,48	4,55	8										19,72	72,19	5			
20,04	4,43	6															
20,4	4,35	7				20,28	4,38	44	20,44	4,34	4	20,54	4,32	33	20,42	4,35	10
22,88	3,88	7				22,82	3,89	49	22,44	3,96	4	22,10	4,03	35	22,66	3,92	36
															23,28	3,82	38
			24,48	3,69	85	24,86	3,58	54	24,48	3,63	36	24,20	3,67	100	24,30	3,66	45
															25,02	3,56	51
									25,6	3,48	34						
27,14	11,05	14				27,08	3,29	60	27,22	3,27	47	27,12	3,29	47	27,24	3,27	52
															29,36	3,04	28
30,60	2,91	11	30,72	2,91	100	30,06	2,92	55	30,72	2,91	45	30,62	2,92	41	30,72	2,91	40
						31,98	2,80	43	32,08	2,79	30	31,94	2,80	27	32,12	2,78	36
									33,64	2,66	24						
			34,2	2,62	3												
									36,08	2,49	11	36,7	2,45	26			
			37,08	2,42	9												
									40,08	2,21	16						
			50,1	1,82	4												
			54,86	1,67	10												
56,96	1,62	6	56,92	1,62	2												
			63,96	1,45	1												
			71,22	1,32	3												

De outra parte, os resultados de difração de raios X de pó, das amostras de sacarina sódica permitiram confirmar que a forma triclinica é a forma termodinamicamente mais estável, já que o perfil da forma obtida por solidificação

durante os ciclos de resfriamento de DSC coincide com o perfil dos cristais NaSAC amostra 2.

Da mesma forma, usando DSC, uma amostra de sacarina sódica comercial foi aquecida até 120 °C, deixando transcorrer unicamente o primeiro evento de desidratação e a consecutiva transição de fase sólida. Nesse momento o experimento se interrompeu e os cristais foram retirados e encaminhados para caracterização mediante raios X. O perfil de difração destes cristais é apresentado na Figura 26. É possível observar que quando a amostra comercial (forma monoclinica) é aquecida até 120 °C, seu perfil de difração muda, tornando-se similar ao perfil de difração dos cristais NaSAC amostra 2 (forma triclinica), o que confirma a ocorrência da transição de fase descrita anteriormente.

Figura 26. Difratoograma de pó da amostra comercial de sacarina sódica após da primeira desidratação e a transição de fase.

5.4 ESTUDO DO POLIMORFISMO DO CICLAMATO DE SÓDIO

5.4.1 Obtenção de cristais de cristais de ciclamato de sódio

Os cristais de ciclamato de sódio foram obtidos mediante recristalização por evaporação lenta do solvente a partir de soluções saturadas. A Tabela 25 apresenta os resultados dos ensaios de solubilidade do ciclamato de sódio em diferentes solventes. Quando a solubilidade foi menor que $0,02 \text{ mg mL}^{-1}$ o teste de recristalização foi inviável devido à grande quantidade de solvente necessário. Na Tabela 21 também se apresentam os períodos de crescimento dos cristais.

Tabela 21 - Solubilidade e resultados de cristalização do ciclamato de sódio em diferentes solventes e misturas de solventes

Solvente	Solubilidade /g mL ⁻¹	Tempo de cristalização /Semanas		
		25 °C	6 °C	40 °C
Água	0,25	1	1	-
DMSO	<0,02			
DMF	<0,02			
Etilenoglicol	0,06	--	--	--
Acetonitrila	<0,02			
Metanol	0,02	--	--	--
Etanol	<0,02			
Acetona	<0,02			
Diclorometano	<0,02			
Acetato de Etila	<0,02			
Tolueno	<0,02			

-- Não se observou a formação de cristais após 18 meses.

No total foram realizados 21 testes de cristalização. Entretanto, apenas quatro experimentos produziram cristais: água a 25 °C, água a 6°C, M3 e M4 a 40°C. Todos os cristais obtidos apresentaram aparência semelhante de lâminas planas, de 1 cm de largura aproximadamente. Inicialmente os cristais foram transparentes, mas em condições de armazenamento se tornaram esbranquiçados após varias semanas. A Figura 27 apresenta fotografias dos cristais de ciclamato

de sódio obtidos, (a) cristais imediatamente após serem retirados da solução e (b) dois meses depois de armazenados em dessecador sobre sílica gel. A mudança na cor não é uniforme em todos os cristais. Observou-se que os cristais de menor tamanho, e mesmo as lâminas de menor espessura se tornam opacas em menor tempo.

Figura 27. Fotografias de cristais de ciclamato de sódio, obtidos a partir de soluções aquosas saturadas a 25°C. **a)** Logo de retirados da solução; **b)** Após dois meses de armazenamento.

5.4.2 Caracterização térmica dos cristais de ciclamato de sódio

Na Figura 28 são apresentadas as curvas termogravimétricas dos cristais de ciclamato de sódio. Do mesmo modo, a Tabela 22 apresenta os resultados de temperatura, perda de massa e variação de entalpia para os eventos térmicos observados nestas curvas.

Figura 28. Curvas termogravimétricas dos cristais de ciclamato de sódio. **a)** Perfil TG/DTG; **b)** Perfil TG-DTA. Atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 100 mL min⁻¹); razão de aquecimento 10° min⁻¹; massa de amostra em torno de 3,0 mg ($\pm$ 0,1 μ g); Suporte de amostra: α -Alumina.

Tabela 22 - Resultados termogravimétricos para os cristais de ciclamato de sódio

Amostra	Evento	Intervalo de temperatura / °C	% Perda de massa		Pico DTA / °C
			TG	Calculado	
Comercial	Decomposição	210 -287	57,7	--	266 (Endo)
	Decomposição	699- 756	3,1	--	734 (Endo)
	Resíduo a 800 °C	--	35,6	35,3	--
Cristal transparente	Desidratação	16 – 110	14,4	15,2	60,36 (Endo)
	Decomposição	198 -302	49,8	--	253 (Endo)
	Resíduo a 800 °C	-	27,7	29,9	--
Cristal branco	Decomposição	210 -312	58,1	--	264 (Endo)
	Decomposição	699 - 760	3,2	--	724 (Endo)
	Resíduo a 800 °C	--	35,9	35,3	--

De acordo com os resultados termogravimétricos (Tabela 22), os cristais transparentes correspondem a uma forma hidratada de ciclamato de sódio do tipo $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NNaO}_3\text{S} \cdot 1,7\text{H}_2\text{O}$ de massa molar (MM): $232,25 \text{ g mol}^{-1}$).

Estes resultados concordam com a composição percentual dos cristais, determinada por análise elementar e apresentada na Tabela 23; as diferenças entre o percentagem experimentalmente observado e o teoricamente esperado, para os cristais transparentes, são atribuídos à desidratação espontânea dos cristais, que leva a diferentes teores de água entre cristais, originando maior erro na medida.

Tabela 23 - Composição percentual dos cristais de ciclamato de sódio

Amostra	Composição percentual / % Exp $\pm$ δ * (cal)					
	C		H		N	
Cristais brancos ($\text{NaC}_6\text{H}_{12}\text{NSO}_3$)	35,9 $\pm$ 0,2	(35,8)	6,98 $\pm$ 0,2	(6,1)	7,1 $\pm$ 0,1	(7,0)
Cristais transparentes ($\text{NaC}_6\text{H}_{12}\text{NSO}_3 \cdot 1,7\text{H}_2\text{O}$)	31,1 $\pm$ 0,1	(30,3)	6,3 $\pm$ 0,2	(6,0)	6,2 $\pm$ 0,2	(6,0)

* n=3; Exp: experimental; Cal: calculado

O perfil das curvas TG/DTG sugere que a desidratação dos cristais de $\text{NaC}_6\text{H}_{12}\text{NSO}_3 \cdot 1,7\text{H}_2\text{O}$ acontece via um processo em três etapas. A desidratação se inicia a 25°C e ocorre com formação de dois intermediários instáveis, $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NSO}_3 \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$ e $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NSO}_3 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$, tal como pode-se observar no esquema apresentado na Figura 29:

Figura 29. Esquema proposto para a desidratação do ciclamato de sódio.

Os parâmetros cinéticos, energia de ativação e coeficiente pré-exponencial da desidratação foram calculados pelo método Flynn-Wall-Ozawa, e com ajuda do

software *Thermal Advantage* (TA Instruments). Foram obtidas curvas TG nas razões de aquecimento: (β): 0,25, 0,5 1 e 2 °C. Na Tabela 24 são resumidas as informações das curvas TG obtidas neste caso.

Tabela 24 - Informações do perfil TG da desidratação usados no cálculo dos parâmetros cinéticos.

$\beta / ^\circ\text{C min}^{-1}$	$T_i / ^\circ\text{C}$	$T_f / ^\circ\text{C}$	$\Delta m / \%$
1,93	18,12	36,03	13,39
4, 86	19,50	78,54	13,16
9,72	15,93	144,22	14,64
18,97	15,08	157,44	15,07

Os parâmetros cinéticos foram calculados a partir destes dados. Os resultados são apresentados na Figura 30, na qual se podem observar **a)** os perfis TG e **b)** a relação da energia de ativação (E_a) com fração conversional (α). Em baixas razões de aquecimento o perfil da desidratação sugere uma única etapa.

Figura 30. **a)** Perfis TG e **b)** Relação da E_a (Energia de ativação) com α (fração conversional) durante o processo de desidratação do ciclamato de sódio, razões de aquecimento 0,25; 0,5; 1; e 2 °C min⁻¹.

Estes resultados se encontram dentro dos limites aceitáveis para o método empregado, a energia de ativação para o processo de desidratação do ciclamato de sódio hidratado é $92 \pm 3 \text{ kJ mol}^{-1}$. Na Tabela 25 são apresentados os valores de

energia de ativação (E_a), fator pré-exponencial ($\log A$), para a desidratação do ciclamato de sódio hidratado, calculados a partir dos perfis termogravimétricos obtidos a razões de aquecimento entre 0,25 e 2 °C min⁻¹, para diferentes frações de desidratação ($\alpha/\%$), junto com os resultados de desvio padrão (δ) e os valores médios para cada um deles.

Tabela 25 - Parâmetros cinéticos da desidratação do ciclamato de sódio

$\alpha / \%$	$E_a / \text{KJ mol}^{-1}$	δ	$\log A / \text{min}^{-1}$	δ
5	154.00	55.34	24.9	9.25
10	116.70	18.04	18.44	2.79
15	105.00	6.34	16.48	0,83
20	99.30	0,64	15.54	0,11
25	96.00	2.66	15.03	0,62
30	93.90	4.76	14.71	0,94
35	92.50	6.16	14.51	1.14
40	91.40	7.26	14.35	1.30
45	90,60	8.06	14.25	1.40
50	90,00	8.66	14.17	1.48
55	89.40	9.26	14.11	1.54
60	90,00	8.66	14.23	1.42
65	90,90	7.76	14.41	1.24
70	91.90	6.76	14.62	1.03
75	93.10	5.56	14.86	0,79
80	94.50	4.16	15.13	0,52
85	96.20	2.46	15.45	0,20
90	98.30	0,36	15.84	0,19
95	101.00	2.34	16.38	0,73
Média	99	± 9	16	± 2

Após desidratação, a decomposição térmica do ciclamato de sódio acontece através de duas etapas, gerando um resíduo em 800 °C de massa equivalente a 35 % da massa inicial da amostra; este resíduo foi previamente identificado como sulfato de sódio [67, 68, 78].

O estudo da decomposição térmica do ciclamato de sódio foi acompanhado por testes de aquecimento da amostra em tubo de ensaio fechado até 210°C. A

decomposição do ciclamato de sódio ocorre a partir de 195 °C. Observou-se a formação de dois produtos de decomposição:

- Resíduo 1: cristais aciculares, transparentes depositados na parte superior das paredes do tubo de ensaio, e
- Resíduo 2: Sólido cor marrom com odor de enxofre formado no fundo do tubo.

Estes resíduos foram isolados e caracterizados por espectroscopia de infravermelho (FTIR) os espectros obtidos são apresentados na Figura 31.

Figura 31. Espectro de FTIR de ciclamato de sódio e os seus produtos de degradação térmica.

Na Tabela 26 são apresentadas as principais bandas de absorção presentes nos espectros infravermelho do ciclamato de sódio e os seus produtos de decomposição. O espectro do resíduo 1 foi comparado com aqueles disponíveis nas diferentes bases de dados do *National Institute of Standard and Tecnology*

(NIST) e na *Spectral Data Base for Organic Compound* (SDBS). Este resíduo foi identificado como N,N-diciclohexilsulfamida (registro CAS: 14041-87-3). Na Figura 32 são apresentados de forma comparativa o espectro infravermelho experimental obtido para o resíduo volátil e o disponível na SDBS para a N,N-diciclohexil sulfamida [80].

Tabela 26 - Principais bandas de absorção na região infravermelho do ciclamato de sódio e os seus produtos de decomposição

Número de onda / cm ⁻¹			Atribuição
Ciclamato de sódio Comercial	Resíduo 1	Resíduo 2	
3273	3276	3247	Tensão simétrica, v N-H
3207		3190	Tensão assimétrica, v N-H
2931	2937	2929	Deformação axial assimétrica CH ₂
2850	2850	2852	Deformação axial simétrica CH ₂
1435	1438		Deformação δ N-H
	1319		Tensão assimétrica N-H
	1084		Tensão simétrica N-H
1244			Tensão Assimétrica SO ₂
1220			Tensão Assimétrica SO ₂
1170			Tensão Assimétrica SO ₂
	887		Tensão N-S
	1137	1145	Tensão V ₃ -SO ₄
	1084	1108	Tensão V ₁ -SO ₄
		622	Tensão V ₄ -SO ₄

Figura 32. Comparação dos espectros FTIR do resíduo 1 e da N,N-diciclohexil sulfamida disponível na SDBS [80].

O resíduo 2 foi um sólido de cor marrom, com odor a enxofre e altamente solúvel em água. Este resíduo foi identificado como sulfato de sódio. A presença do íon sulfato foi confirmada mediante a formação de um precipitado branco (sulfato de bário) depois da adição de 5 mL de uma solução aquosa (5% m/m) de cloreto de bário a 15 mL de uma solução aquosa do resíduo 2 (5% m/m). Adicionalmente, foram obtidos os espectros de infravermelho do sulfato de sódio comercial e do resíduo 2; estes espectros são mostrados na Figura 33. É possível observar que no espectro do resíduo 2 encontram-se presentes as bandas de absorção do sulfato de sódio; as bandas adicionais no espectro do resíduo 2, podem ser atribuídas à presença residual de ciclamato de sódio e N,N-diciclohexil sulfamida.

Figura 33. Espectros FTIR do sulfato de sódio e do resíduo 2 da decomposição térmica do ciclamato de sódio.

O segundo passo na decomposição térmica do ciclamato de sódio, corresponde à decomposição da N,N-diciclohexil sulfamida e do sulfato de sódio. A N,N-diciclohexil sulfamida decompõe-se completamente, sem formação de resíduo, tal como se pode apreciar na sua curva TG, apresentada na Figura 34.

De acordo com a curva TG do ciclamato de sódio, a decomposição finaliza com a formação de um resíduo de massa equivalente a 31 % á massa inicial da amostra, atribuível à formação de oxido de sódio (% massa calculado: 30 %).

Figura 34. Curva TG/DTG-DTA para decomposição térmica da for N,N' diciclohexil sulfamida. Atmosfera dinâmica de nitrogênio (100 mL min^{-1}); massa da amostra em torno de 3,0 mg; suporte de amostra de α -alumina.

O mecanismo de decomposição térmica do ciclamato de sódio pode ser representado na Figura 35.

Figura 35. Mecanismo proposto para a decomposição térmica do ciclamato de sódio.

5.4.3 Caracterização estrutural dos cristais de ciclamato de sódio

Os perfis de difração obtidos para as amostras de cristais transparentes e brancos de ciclamato de sódio são apresentados na Figura 36 e na Tabela 27 compilados os principais dados de difração correspondentes a estes perfis. Evidentemente os perfis de difração para a forma anidra e hidratada são diferentes, o que sugere a existência de estruturas cristalinas diferentes para estes dois tipos de cristais; isto é, estes resultados sugerem que o processo de desidratação do ciclamato de sódio é acompanhado por mudanças na sua estrutura cristalina.

Figura 36. Difratogramas de pó dos cristais de ciclamato de sódio.

Tabela 27 - Principais dados de difração (distâncias interplanares d e intensidades normalizadas I/I_0), dos cristais de ciclamato de sódio

Cristal transparente			Cristal branco		
2θ	d (Å)	I/I_0	2θ	d (Å)	I/I_0
4,86	18,17	100			
5,58	15,82	49			
			6,02	14,67	88
			7,98	11,07	28
9,76	9,05	5			
			11,38	7,77	88
			12,14	7,28	18
			13,48	6,56	6
14,2	6,23	4			
14,7	6,02	31			
			15,32	5,78	11
16,34	5,42	4	16	5,53	58
			16,62	5,33	26
			17,08	5,19	18
			17,96	4,93	8
18,98	4,67	3	18,46	4,80	21
19,8	4,48	3			
			20,4	4,35	50
			22,88	3,88	100
			23,26	3,82	16
			24,44	3,64	28
			25,02	3,56	33
			25,56	3,48	32
			27,18	3,28	29
			29,36	3,04	25
30,42	2,94	9	30,7	2,91	37
31,94	2,80	6	32,08	2,79	35
			33,58	2,67	15
			34,6	2,59	12
			36,18	2,48	14
			38,08	2,36	9
			38,84	2,32	10
			40,78	2,21	12
			43,14	2,10	15
44,14	2,05	5	44,2	2,05	8
			46,16	1,96	9
			46,9	1,94	11
54,3	1,69	4			
55	1,67	6			
60,4	1,53	24			
71,82	1,31	10			
77,86	1,23	10			
84,24	1,15	12			

5.5 ESTUDO DO POLIMORFISMO DO ACESULFAME-K

5.5.1 Obtenção de cristais de acesulfame-K

Os cristais de acesulfame-K foram obtidos por recristalização por evaporação lenta do solvente a partir de soluções saturadas. Os resultados dos testes de solubilidade do acesulfame-K em diferentes solventes são apresentados na Tabela 28. Quando a solubilidade foi menor que $0,02 \text{ g mL}^{-1}$ não se prepararam soluções para recristalização. No total, se realizaram 21 ensaios de recristalização. Os tempos requeridos para formação de cristais em cada um dos ensaios também são apresentados na Tabela 28.

Tabela 28 - Solubilidade e resultados de cristalização do acesulfame-K em diferentes solventes e misturas de solventes

Solvente	Solubilidade /g mL ⁻¹	Tempo de cristalização / Semanas		
		25 °C	6 °C	40 °C
Água	0,25	1	1	1
DMSO	<0,02			
DMF	0,13	8	6	7
Etilenoglicol	0,25	--	--	--
Acetonitrila	<0,02			
Metanol	0,02			
Etanol	<0,02			
Acetona	<0,02			
Diclorometano	<0,02			
Acetato de Etila	<0,02			
Tolueno	<0,02			

-- Não se observou a formação de cristais após 18 meses.

No total, foram coletadas seis amostras de cristais que de acordo com suas características macroscópicas, foram classificadas como:

- Cristais aciculares: obtidos em água a 25 °C e em DMF a 6 °C , e
- Sólidos amorfos: obtidos em água e DMF, nas demais condições e nas misturas M2, M3 e M4.

As soluções em etilenoglicol e a mistura M1 não produziram cristais.

A Figura 37 apresenta fotografias de cada um dos tipos de cristais.

Figura 37. Fotografias de cristais de Acesulfame-K. **a)** Cristal obtido a partir de solução aquosa saturada a 25°C e **b)** Cristal obtido a partir de solução aquosa saturada a 40 °C.

5.5.2 Caracterização térmica dos cristais de acesulfame-K

O comportamento térmico dos cristais de acesulfame-K foi avaliado usando-se curvas TG/DTG-DTA. Nas primeiras curvas obtidas se observaram anomalias como de perdas de massa súbitas, não reproduzíveis, que em alguns experimentos foram superiores a 100 %.

Para esclarecer este fato, foram realizados testes de aquecimento com amostras de ambos cristais em um tubo de ensaio, até temperaturas acima dos 210 °C. Observou-se que, acima dos 200 °C, os cristais de acesulfame-K crepitam, quebrando-se formando novos cristais com aparência de placas. Na Figura 38 são apresentadas duas fotografias destes cristais.

Figura 38. Fotografias dos cristais de acesulfame-K formados após crepitação a 200 °C, a partir dos cristais aciculares e dos sólidos amorfos.

A obtenção dos perfis TG/DTG-DTA para amostras dos cristais formados após crepitação não apresentou problemas e, seus perfis de TG não apresentaram perdas abruptas de massa.

Finalmente, foram obtidos os perfis de decomposição para os cristais aciculares e irregulares, após maceramento das amostras. As curvas obtidas não permitiram identificar nenhuma diferença entre o comportamento térmico dos cristais e a amostra comercial. A Figura 39 apresenta as curvas TG/DTG - DTA obtidas para uma amostra dos cristais formados após crepitação (acima de 200 °C)

Figura 39. Curvas TG/DTG - DTA do acesulfame-K. Atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 100 mL min⁻¹); razão de aquecimento 10 °C min⁻¹; massa de amostra em torno de 3,0 mg (± 0,1 µg); Suporte de amostra: α- Alumina.

Na Tabela 29 são resumidos os principais resultados termoanalíticos para os eventos térmicos observados.

Tabela 29 - Resultados termoanalíticos dos cristais de acesulfame-K

Amostra	Evento	Intervalo de temperatura / °C	% Perda de massa		Pico DTA / °C
			TG	Calculado	
Acesulfame-K	Decomposição	258 - 290	19,8	--	282,1 (Exo)
	Decomposição	290 - 430	19,2	--	423,8 (Exo)
	Decomposição	413 - 820	38,	--	787,9 (Endo)
	Resíduo	1000	19,3	19,4	910,7 (Endo)

Os perfis TG/DTG-DTA obtidos para a decomposição térmica do acesulfame-K sob atmosfera de N₂, apresentam diferenças com os previamente descritos para a decomposição sob ar [67, 68, 78]. Sob ar, foi descrita a formação de sulfato de potássio em 650 °C, com uma massa aproximada do resíduo equivalente a 43 % da massa inicial da amostra. Sob atmosfera de nitrogênio a decomposição térmica ocorre acima de 200 °C, com tres etapas consecutivas e perdas de massa aproximadas de 20, 20 e 40 % respectivamente. O teor do resíduo a 1000 °C (19,3 %) indica a possível formação de potássio metálico.

Os perfis DSC do acesulfame-K não proporcionaram nenhuma informação adicional; não foram observados eventos de fusão, nem transições de fase. A linha base permanece inalterada até 200°C. A apresentação destas curvas se omitiu, devido à sua pouca relevância.

5.5.3 Caracterização estrutural dos cristais de acesulfame-K

Uma vez que, a caracterização do comportamento térmico do acesulfame-K não permitiu estabelecer diferenças estruturais entre as formas sólidas obtidas,

estas ficaram evidentes mediante a obtenção dos perfis de difração de raios X, tanto da amostra comercial como de cada um dos dois tipos de cristais de acesulfame-K e aqueles formados após aquecimento a 200 °C. Na Figura 40 são apresentados os difratogramas obtidos para as diferentes amostras de acesulfame-K e na Tabela 30 detalhados os principais dados de difração correspondentes a estes difratogramas.

Figura 40. Difratogramas de pó dos cristais de acesulfame-K.

Tabela 30 - Principais dados de difração (distâncias interplanares d e intensidades normalizadas I/I_0), dos cristais de acesulfame-K

Comercial			Irregulares			Prismas			Formados a 200°C		
2θ	d (Å)	I/I_0	2θ	d (Å)	I/I_0	2θ	d (Å)	I/I_0	2θ	d (Å)	I/I_0
8,52	10,37	100	8,46	10,44	61,18	8,46	10,44	100	8,52	10,37	100
16,98	5,22	90	16,9	5,24	46,05	17	5,21	32	16,98	5,22	97
25,52	3,49	85				19,18	4,62	25	25,52	3,49	94
						25,36	3,51	82			
						27,7	3,22	58			
29,52	3,02	6				29,58	3,02	55			
34,2	2,62	15				34,26	2,62	26	34,22	2,62	21
						36,42	2,46	26			
						40,5	2,23	12			
						50,3	1,81	6			
51,82	1,76	4									
						52,36	1,74	31	52,34	1,75	10
						58,78	1,57	27			
61,9	1,50	4				61,92	1,50	52	61,9	1,50	14
						82,75	1,17	22			
						94,48	1,05	11			

De acordo com os resultados de difração é possível identificar três diferentes formas sólidas de acesulfame-K. Uma forma amorfa, à qual corresponderiam os cristais transparentes amorfos, uma forma monoclinica, previamente descrita na literatura, (cristas da amostra comercial) e aqueles formados após da crepitação das outras formas acima dos 200 °C; e uma forma nova, ainda não descrita, correspondente aos cristais com forma acicular.

6. CONCLUSÕES:

1. Sob pressão atmosférica, a sacarina funde e volatiliza a partir de 227°C, sem decomposição térmica.
2. Sob pressão superior a 100 PSI, não ocorre volatilização da sacarina, e se observa a sua decomposição térmica a partir de 360 °C. Durante a decomposição da sacarina tem lugar um processo de dimerização do edulcorante.
3. No estado sólido, a sacarina pode-se apresentar três hábitos cristalinos isomórficos. Adicionalmente, a solidificação da sacarina após fusão leva à formação de uma forma sólida semicristalina.
4. No estado sólido a sacarina sódica pode-se encontrar em três formas pseudopolimórficas diferentes: sacarina sódica 1,875 hidratada (forma monoclinica), sacarina sódica 0,66 hidratada (forma triclinica) e sacarina sódica anidra.
5. Os dois hidratos de sacarina sódica se encontram enantiotropicamente relacionados. A forma monoclinica passa por um primeiro evento de desidratação em temperaturas próximas a 64 °C e, em torno de 81 °C muda de fase para a forma triclinica, que se desidrata a 133 °C e funde em 362 °C.
6. A forma termodinamicamente mais estável da sacarina sódica é a forma triclinica.
7. O ciclamato de sódio se decompõe sem fundir em temperaturas acima de 180 °C. a decomposição térmica do ciclamato de sódio ocorre com formação de NN-diciclohexil sulfonamida e sulfato de sódio.
8. No estado sólido, o ciclamato de sódio se apresenta em duas formas pseudopolimórficas: ciclamato de sódio 1,7 hidratado e ciclamato de sódio

anidro. A desidratação ocorre sobre 60°C. A desidratação também acontece à temperatura ambiente, com o transcurso do tempo e a velocidade de desidratação depende do tamanho dos cristais e as condições de armazenamento.

9. O acesulfame-K decompõe sem fundir em temperaturas superiores a 200°C.
10. No estado sólido o acesulfame-K pode-se apresentar em três formas sólidas diferentes: uma amorfa e duas cristalinas.

7. PERSPECTIVAS FUTURAS

Futuras investigações poderiam ser desenvolvidas buscando determinar a relação entre os diferentes tipos de cristais de cada um dos edulcorantes, descritos no anterior trabalho, e propriedades de importância industrial como a solubilidade. Assim poderia ser determinada a velocidade de dissolução de cada um dos hábitos cristalinos de sacarina, das diferentes formas pseudo polimórficas de sacarina sódica e ciclamato de sódio, assim como, das duas formas polimórficas e a forma amorfa de acesulfame-K, estabelecendo diferenças entre estas que possam conduzir ao melhoramento dos processos produtivos donde estes edulcorantes são utilizados.

Adicionalmente outro frente de pesquisa poderia ser aberto na procura dos intermediários de decomposição térmica dos edulcorantes, tal como foi descrito anteriormente para o caso do ciclamato de sódio. Empregando técnicas de separação e purificação, assim como de elucidação estrutural poderia ser determinada a identidade de cada um dos produtos gerados durante a decomposição térmica da sacarina. por exemplo, foi observado que quando acesulfame-K é aquecido em tubo de ensaio sobre 220 °C, foi observada a deposição de um resíduo amarelo nas partes superiores do tubo, este resíduo poderia ser identificado também empregado as técnicas como espectrometria de massas, análises elementar e RMN.

Outras informações sobre os produtos e mecanismos de decomposição térmica destes edulcorantes poderia ser obtida mediante análises de gases efluentes mediante TG-FTIR simultâneas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] DAVID, J.; GRANT, W. Theory and origin of polymorphism. In: BRITTAİN, H.G. (Ed.). **Polymorphism in pharmaceutical solids**. New York: Marcel Dekker Inc, 1999. p. 1- 33.
- [2] ELSEVIER. Scopus. New York; Elsevier. 2013. Disponível em: <<http://www.scopus.com/home.url>. accs>. Acesso em: 18 maio. 2013.
- [3] GIRON, D. Thermal analysis and calorimetric methods in the characterization of polymorphism and solvates. **Termochim. Acta**, v. 248, p. 1-59, 1995.
- [4] PITALUGA, A.; TOMBARI, D.; CUFFINI, S.L. Polimorfismo em fármacos. In: STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J.E.; CHIANN, C.; GAI, M.N. (Ed.). **Ciências farmacêuticas: biofarmacotécnica**. São Paulo: Guanabara-koogan, 2009. 38 p.
- [5] ISLÁNA, A.F.; MOLINA, E. Polimorfismo farmacéutico, repercusiones industriales y farmacocinéticas. **Ambito Farmacêutico**, v. 25, p. 94-100, 2006.
- [6] BERSTEIN, J. Indrodution and historical background. In: **Polymorphism in molecular crystals**. Oxford: Clarendon Press, 2002. p. 1-28.
- [7] LEE, A.; ERDEMIR, D.; MYERSON, A. S. Crystal polymorphism in chemical process development. **Annu. Rev. Chem. Biomol. Em.**, v. 2, p. 259–80, 2011.
- [8] OSWALT, W.F. Studies on formation and transformation of solid materials. **Z. Phys. Chem.**, v. 22, p. 289-330, 1897.
- [9] McCRONE, W.C. Polymorphism. In: FOX, D. (Ed.). **Physics and chemistry of the organic solid state**. London: Interscience, 1965. v. 2, p. 725-767.
- [10] FETEIRA, J. **Estudo sobre o polimorfismo de compostos orgânicos: Ibuprofeno e carboxiaminas**. 2010. 73 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2010.
- [11] THRELFALL, T. L. Analysis of organic polymorphs a review. **Analyst**, v. 120, p. 2435-2454, 1995.
- [12] AGUIAR A. Effect of polymorphism on the absorption of chloramphenicol from chloramphenicol palmitate. **J. Pharm. Sci.**, v. 56, n. 7, p. 847-853, 1967.
- [13] BERNSTEIN, J. Polymorphism in drug design and delivery. **Prog. Clin. Biol. Res.**, v. 289, p. 203-215, 1989.
- [14] KOBAYASHI, Y.; ITO, S.; ITAI, S.; YAMAMOTO, K. Physicochemical properties and bioavailability of carbamazepine polymorphs. **Int. J. Pharm.**, v. 193, p. 137-146, 2000.
- [15] GALVÃO, Wilma. **Carbamazepina no estado sólido e sua susceptibilidade polimórfica**. 2009. 67 f. Dissertação (Mestrado em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento em Tecnologia Farmacêutica) - Universidade Católica de Goiás, Centro Universitário de Anápolis, Goiânia, 2009.
- [16] BYRN S.R.; PFEIFFER R.; STOWELL J. G. **Solid-state chemistry of drugs**. Indiana: West Lafayette SSCI, 1999. 574 p.
- [17] CHIENG, N.; RADES, T.; AALTONEN, J. An overview of recent studies on the analysis of pharmaceutical polymorphs. **J. Pharmaceut. Biomed. Anal**, v. 55, p. 618-644, 2011.

- [18] INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION (ICH). **Quality guidelines specifications**: Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: Chemical substances (including Decision Trees). Switzerland, 1999. 35p.
- [19] STAHLY, G. Diversity in single- and multiple-component crystals. The search for and prevalence of polymorphs and cocrystals. **Cryst. Growth Des.**, v. 7, p. 1007–1026, 2007.
- [20] GARCIA M.A.; LOPEZ, C.; CLARAMUNT, R.M.; KENZ, A.; PIERROT, M.; ELGUERO, J. Polymorphism versus desmotropy: the cases of 3-phenyl- and 5-phenyl-1H-pyrazoles and 3-phenyl-1H-indazole. **Helv. Chim. Acta**, v. 85, p. 2763–2776, 2002.
- [21] NANGIA, A. Pseudopolymorph: retain this widely accepted term. **Cryst. Growth Des.**, v. 6, n. 1, p. 2–4, 2006.
- [22] INFANTES, L.; FÁBIÁN, L.; MOTHERWELL, W. Organic crystal hydrates: what are the important factors for formation. **Cryst. Eng. Comm.**, v. 9, p. 65–71, 2007.
- [23] RASENAC, N.; MULLER, B.W. Crystal habit and tableting behavior. **Int. J. Pharm.**, v. 244, p. 45-57, 2002.
- [24] GUILLORY, K. Generation of polymorphs, hydrates, solvates and amorphous solids. In: BRITAIN, G.B. (Ed.). **Polymorphism in pharmaceutical solids**. New York: Marcel Dekker, 1999. p. 183- 226.
- [25] LLINAS, A.; GOODMAN, J. Polymorph control: past, present and future. **Drug Discov. Today**, v.13, n. 5-6, p. 198-210, 2008.
- [26] BURGER, A.; REMBERGER, R. On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals. **Mikrochim. Acta**, v. 2, p. 259-271, 1979.
- [27] BRITAIN, H. G.; BRYN, S. R. Structural aspects of polymorphism. In: BRITAIN, H.G. (Ed.). **Polymorphism in pharmaceutical solids**. New York: Marcel Dekker, 1999. p. 73-124.
- [28] GUILLORY, J.K. Generation of polymorphs, hydrates, solvates, and amorphous solids. In: BRITAIN, H.G. (Ed.). **Polymorphism in pharmaceutical solids**. New York: Marcel Dekker, 1999. p. 183- 226.
- [29] YEO, S.; KIM, M.; LEE, J. Recrystallization of sulfathiazole and chlorpropamide using the supercritical antisolvent process. **Science**, v. 25, p. 143-154, 2003.
- [30] REVERCHON, E. Supercritical antisolvent precipitation of micro and nano-particles, **J. Supercrit. Fluid**, v. 15, p. 1-21. 1999.
- [31] BERSTEIN, J. Analytical techniques for studying and characterizing polymorphs. In: **Polymorphism in molecular crystals**. Oxford: Clarendon Press, 2002. p. 94-149.
- [32] DUNCAN, Q.M. Characterization of polymorphic systems using thermal analysis. In: HILFIKER, R. (Ed.). **Polymorphism in the pharmaceutical industry**. Weinheim: Wiley-VCH, 2006. p. 43-79.
- [33] LIAN, Y. Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterization and stabilization. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v. 48, p. 27–42, 2001.
- [34] BUCKTON, G. Assessment of disorder in crystalline powders, a review of analytical techniques and their application. **Int. J. Pharm.**, v. 179, p. 141–158, 1999.
- [35] WENDLANDT, W. W. **Thermal analysis**. 3. ed. New York: John Wiley, 1986. 814 p.

- [36] IONASHIRO, M. **Giolito**: fundamentos da termogravimetria, análise térmica diferencial, calorimetria exploratória diferencial. São Paulo: Giz Editorial, 2005. 80 p.
- [37] HARDY, M. J. Pharmaceutical applications of thermal analysis. In: CHARSLEY, E. L.; WARRINGTON, S. B. (Ed.). **Thermal analysis**: techniques and applications. Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 1992. p. 180-197.
- [38] MOUKHINA, E.; Determination of kinetic mechanisms for reactions measured with thermoanalytical instruments. **J. Therm. Calorim.**, v. 109, p. 1203-1214, 2012.
- [39] FLYNN, J. H.; WALL, L. A. A quick, direct method for the determination of activation energy from thermogravimetry data. **J. Polym. Sci. Pol. Phys.**, v. 4, p. 323-328, 1966.
- [40] AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS (ASTM). **E 1641- 07 Standard test method for decomposition kinetics by thermogravimetry**. Philadelphia, 2007. v.14.02. 6 p.
- [41] MACHENZIE, R.C. Nomenclature in thermal analysis. **Thermochim. Acta**, v. 28, p. 1-6, 1979.
- [42] UNIVERSIADE FEDERAL DE SANTA CATARINA. DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA DE MATERIAS. A.P. Wendhausen. **Análises térmicas**. 2002. Disponível em: <<http://www.materiais.ufsc.br/Disciplinas/EMC5733/Apostila.pdf>>. Acesso em: 13 jul. 2012
- [43] CLAS, S.D.; DALTON, C.R.; HANCOCK, B.C. Differential scanning calorimetry: applications in drug development. **Pharm. Sci. Technol. To.**, v. 2, p. 311-320, 1999.
- [44] THOMPSON, K.C. Pharmaceutical applications of calorimetric measurements in the new millennium. **Thermochim. Acta**, v. 355, p. 83-87, 2000.
- [45] WEST, A.R. **Solid state chemistry and its applications**. Chichester: John Wiley, 1984. 734 p.
- [46] BRITTAN, G.H. Methods for the characterization of polymorphs and solvates. In: BRITTAN, G.H. (Ed.). **Polymorphism in pharmaceutical solids**. New York: Marcel Dekker, 1999. p. 72- 124.
- [47] BRASIL. AGENCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA (ANVISA). Resolução RDC N°18 de 24 de março de 2008. **Diário Oficial da União**, Brasília, 25 de março de 2008. Seção 1, p. 30.
- [48] NABORS, L. Alternative sweeteners: An overview. In: NABORS, L.O. (Ed.). **Alternative sweetener**. New York: Marcel Dekker, 2001. p. 1-12.
- [49] BOIAGO GOLLUCKE, A.P. **Edulcorantes em alimentos**: aspectos químicos, tecnológicos e toxicológicos. São Paulo: Phorte, 2009. 111 p.
- [50] GLG LIFE TECH CORPORATION. **Annual information form for the fiscal year ended December 31, 2010**. Disponível em: <<http://www.secinfo.com/d13Smf.q9c.d.htm>>. Acesso em: 10 nov. 2011.
- [51] PACHIONE, R. Indústria do diet engorda as vendas. **Química y derivados**, 2005. Disponível em: <<http://www.quimicaederivados.com.br/revista/qd419/edulcorantes1.htm>>. Acesso: 10 nov. 2011.

- [52] ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DE ALIMENTOS DIETÉTICOS (ABIAD). Disponível em: <http://www.abaid.org.br/pdf/mercado_diet_light_novo.pdf,2004>. Acesso em: 10 nov. 2011
- [53] FATIBELLO, O.; VIEIRA, I.; GOUVEIRA, S.; CALAFATTI, S.; GUARITA, A. Adoçantes artificiais. **Quím. Nova**, v. 3, p. 248-260, 1996.
- [54] SCHIFFMAN, S.S.; GATLIN, C.A. Sweeteners: state of knowledge review. **Neurosci. Biobehav. R.**, v. 17, p. 313-343, 1993.
- [55] LEUNG, S.S.; PADDEN, B.E.; MUNSON, E.J.; GRANT, D.J. Solid state characterization of two polymorphs of aspartame hemihydrates. **J. Pharm. Sci-US.**, v. 87, p.501-506, 1998.
- [56] ZELL, M.T.; PADDEN, B.E.; GRANT, D.J.; SCHROEDER, S.A. Investigation of polymorphism in Aspartame and neotame using solid-state NMR spectroscopy. **Exchange**, v. 56, p. 6603-6616, 2000.
- [57] NAUMOV, P.; JOVANOVSKI, G.; GRUPCE, O.; KAITNER, B.; RAE, D. WENG, S. Solid-state and temperature / Evacuation-inducid dehydration of sodium Saccharinate 1.875 Hydrate. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 44, p. 1251-1254, 2005.
- [58] JOVANOVSKI, G.; KAMEAR, B. Structure of the commercial sweetener sodium saccharinate 1.875 hydrate, $\text{Na}_{64}(\text{C}_7\text{H}_4\text{NO}_3\text{S})_{64} \cdot 120\text{H}_2\text{O}$, whit gigantic modulated unit cell. **Cryst. Struct. Commun.**, v. 11, p. 247-248, 1982.
- [59] VELAGA, S.P.; VANGALA, V.R.; BASAVAJOU, S.; BOSTROM, D. Polymorphism in acesulfame sweetener: structure–property and stability relationships of bending and brittle crystals. **Chem. Commun.**, p. 3562 – 3564, 2010.
- [60] BRUCK, S.D.; STEMPLE, N.R. Crystalline transition of cyclohexanesulfamic acid. **J. Phys. Chem.**, v. 41, p. 336-337, 1967.
- [61] DONG, Z.; PADDEN, B.E.; SALSBUURY, J.S.; MUNSON, E.J.; SCHROEDER, S.A.; PRAKASH, I.; GRANT, D.J.W. Neotame anhydrate polymorphs I: preparation and characterization. **Pharm. Res.**, v. 19, p. 330-336, 2002.
- [62] PEARSON, R.L. Saccharin. In: NABORS, O.L. (Ed.). **Alternative sweetener**. New York: Marcel Dekker, 2001. p. 147-166.
- [63] NAUMOV, P.; JOVANOVSKI, G. An update to the combined vibrational – diffraction experimental and theorical studies of small biologically important cyclic imides: reference to saccharin. **Curr. Org. Chem.**, v. 6, p. 191-204, 2001.
- [64] BART, J.C. Crystal and molecular structure of saccharin (o-sulphobenzoic imide). **J. Chem. Soc. B**, p.376-382, 1968.
- [65] OKAYA, Y. The crystal structure of saccharin (o-sulphobenzoic imide) $\text{C}_6\text{H}_4\text{CO.NH.SO}_2$, an artificial sweetening. **Acta Cryst.**, v. 25, p. 2257-2263, 1969.
- [66] FOLEM, V.A. X-Ray powder diffraction data for some drugs, excipients, and adulterants in illicit samples. **J. Forensic. Sci.**, v. 20, p. 348-372, 1975.
- [67] BERNAL, C.; COUTO, A.; BREVIGLIERI, S.; CAVALHEIRO, E.T.G. Influencia de alguns parâmetros experimentais nos resultados de análises calorimétricas diferenciais – DSC. **Quím. Nova**,v. 25, p. 849-855, 2002.

- [68] CARVALHO, L.C.; SEGATO, M.P.; NUNEZ, R.; NOVAK, C.; CAVALHEIRO E.T. Thermoanalytical studies of sweeteners. **J. Therm. Anal. Calorim.**, v. 97, p. 359-365, 2009.
- [69] NAUMOV, P.; JOVANOVSKEI, G.; ABBRENT, S. TERGENIUS, L. Thermal behavior of the saccharinates of K^+ , Na^+ , Rb^+ , Cs^+ and NH_4^+ : structural inferences. **Thermochim. Acta**, v. 359, p. 123-130, 2000.
- [70] AUDRIETH, L.F.; SVEDA, M. Preparation and properties of some N-substituted sulfamic acids. **J. Org. Chem.**, v. 9, p. 89-101, 1944.
- [71] AUDRIETH, L.F.; SVEDA, M. **N-cicloheyl sulphamic acid and salts**. U.S. n. 2275125, 03 mar. 1942.
- [72] BOPP, B.A.; PRICE, P. Cyclamate. In: NABORS, L.O. (Ed.). **Alternative sweeteners**. New York: Marcel Dekker, 2001. p. 63-85.
- [73] LEBAN, I. TASIC, D.R. LAHA, N. KLOFUTARB, C. Structures of artificial sweeteners-cyclamic acid and sodium cyclamate with other cyclamates. **Acta Cryst. B**, v. 63, p. 418-425, 2007.
- [74] BRUC,S.D.; STEMPIE, N.R. Crystalline transition of cyclohexamic acid. **J. Phys. Chem.**, v.71, n. 10, p. 3336-3337, 1967.
- [75] CLAUSS, K.; JENSEN, H. Oxathiazinon dioxides—a new group of sweetening agents. **Angew. Chem. Engl.**, v. 12, n. 11, p. 869-876, 1973.
- [76] PAULUS, E.F. 6-Methyl-1,2,3-oxathiazin-4(3k)-on-2,2-dioxide. **Acta Cryst. B**, v. 31, p. 1194-1196, 1975.
- [77] GERT-WOLFARD, V.R.L.; HANGER, L.Y. Acesulfame K. In: NABORS, L.O. (Ed.). **Alternative sweeteners**. New York: Marcel Dekker, 2001. p. 63-85.
- [78] CARVALHO, Lucinéia. **Estudos termoanalíticos dos edulcorantes acesulfame-K, aspartame, ciclamato, esteviosídeo e sacarina**. 2007. 102 f. Dissertação (Mestrado em química analítica) – Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2007.
- [79] O'NEIL, M.J.; SMITH, A.; HECKELMAN, P.E. (Ed.). **The Merck index**: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 13. ed. Whitehouse Station: Merck, 2001. 999 p.
- [80] NATIONAL INSTITUTE OF ADVANCED INDUSTRIAL SCIENCE AND TECHNOLOGY (AIST). **Spectral data base of organic compounds**. Disponível em: <http://sdb.srioddb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi> Acesso em: 5 jul. 2012.