

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
ESCOLA DE QUÍMICA

Amanda Galvão Carvalho

Larissa Ferreirinha Azeredo Coutinho Freire

Leonardo de Souza Santos



SIMULAÇÃO DE PROCESSOS APLICADA A AVALIAÇÃO DE
ROTA TECNOLÓGICA PARA SÍNTESE DE ÁCIDO RETINOICO

RIO DE JANEIRO

2022

Amanda Galvão Carvalho
Larissa Ferreirinha Azeredo Coutinho Freire
Leonardo de Souza Santos

SIMULAÇÃO DE PROCESSOS APLICADA À AVALIAÇÃO DE ROTA
TECNOLÓGICA PARA SÍNTESE DE ÁCIDO RETINOICO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Engenheiro Químico.

Orientador(es): Raquel Massad Cavalcante
André Ferreira Young

Rio de Janeiro
2022

CIP - Catalogação na Publicação

C331s Carvalho, Amanda Galvão
SIMULAÇÃO DE PROCESSOS APLICADA À AVALIAÇÃO DE
ROTA TECNOLÓGICA PARA SÍNTESE DE ÁCIDO RETINOICO /
Amanda Galvão Carvalho. -- Rio de Janeiro, 2022.
72 f.

Orientadora: Raquel Massad Cavalcante.

Coorientador: André Ferreira Young.

Trabalho de conclusão de curso (graduação) -
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de
Química, Bacharel em Engenharia Química, 2022.

1. Ácido Retinoico. 2. Simulação de Processos. 3.
Análise Econômica. I. Cavalcante, Raquel Massad,
orient. II. Young, André Ferreira, coorient. III.
Título.

Amanda Galvão Carvalho
Larissa Ferreirinha Azeredo Coutinho Freire
Leonardo de Souza Santos

SIMULAÇÃO DE PROCESSOS APLICADA À AVALIAÇÃO DE ROTA
TECNOLÓGICA PARA SÍNTESE DE ÁCIDO RETINOICO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Escola de Química da Universidade Federal do
Rio de Janeiro, como parte dos requisitos
necessários à obtenção do grau de Engenheiro
Químico

Aprovado em 21 de dezembro de 2022.

Raquel Massad Cavalcante, D. Sc, Universidade Federal do Rio de Janeiro

André Ferreira Young, D. Sc, Universidade Federal Fluminense

Tatiana Félix Ferreira, D. Sc, Universidade Federal do Rio de Janeiro

Fabio de Almeida Oroski, D. Sc, Universidade Federal do Rio de Janeiro

Cristina Santos de Almeida, M. Sc, Baker Hughes

Rio de Janeiro
2022

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à minha família, meus pais, irmãos, meu tio João, minha tia Andreia e minha madrinha Marcinha, por todo apoio e por todo crescimento que tivemos juntos, nesses anos em que estive me encontrando como pessoa e profissional. Em especial, um agradecimento às minhas avós Leila e Neli e aos meus avôs Gute e Nelcirio, que desde a infância me ensinaram o valor e a importância do estudo e fizeram tudo que puderam para que eu chegasse onde cheguei.

Aos orientadores, Raquel e André, que nos estimularam, a cada encontro, a sempre buscar na nossa formação a melhor solução para os problemas que enfrentamos, muito obrigada pela didática, paciência e disponibilidade. E a todo o corpo docente da Escola de Química.

Às orientadoras das duas iniciações científicas das quais participei, aprendi muito e foram essenciais em todas as conquistas profissionais que tive até o momento. Regina Célia e Skarlett Toledo do Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano e Daniella Fernandes do Laboratório de Reatividade de Hidrocarbonetos, Biomassa e Catálise.

Aos meus amigos, companheiros neste trabalho, Lari e Leo, por terem me convidado para o grupo, pelas trocas, estresses e por toda a dedicação apesar das condições, muitas vezes, adversas para nós três. Vocês são referência para mim desde o nosso encontro, desejo sucesso sempre! Vida longa ao tamborim 177 bpm!

Às minhas grandes amigas, Gabriela, Giullia, Natália, Camila e Júlia, mulheres inspiradoras que estiveram ao meu lado em toda a minha trajetória acadêmica, algumas desde muito antes que eu pudesse sonhar em estar na UFRJ, obrigada, seguimos juntas!

Ao meu grande amigo Lucas, que me acolheu desde o nosso primeiro período juntos e é um exemplo de pessoa, de amizade e de profissional para mim. E Paulo, que tem sido nos últimos anos o meu maior motivador, obrigada por acreditar que eu posso tudo.

Por fim, agradeço aos meus amigos da Bateria Descomunal, da Torcida Organizada Cachorrada do Fundão e à Associação Atlética Acadêmica Escola Politécnica, pelas capacitações ao longo dos desafios que encontramos juntos, pelas vitórias, que foram muitas, pelos aprendizados nas derrotas, mesmo que poucas e acolhimento quando precisei. Que a chama azul e amarela permaneça nos levando ao lugar mais alto do pódio, carregando o que falta aos rivais, o peso de ser GIGANTE, de ser Engenharia UFRJ.

Amanda Carvalho

AGRADECIMENTOS

À minha família, Catarina, Antônio e Tete, por terem sempre sido meus maiores apoiadores nessa jornada acadêmica e feito o possível para que fosse o mais leve para mim. Obrigada por todo amor e torcida, mesmo que nem sempre juntos fisicamente. Aos meus gatinhos Oliver e Lola, que também são minha família e, mesmo muitas vezes sem entender, foram meu abrigo nas horas difíceis. Em especial, obrigada mãe, por ter sido fundamental em todos os momentos nessa trajetória sempre me lembrando do meu potencial, te amo!

Aos meus parceiros Leo e Amanda que toparam realizar esse trabalho e que estiveram presentes em muitas das disciplinas da faculdade, compartilhando estresses e perrengues. Vocês com certeza tornaram tudo mais divertido e lembrarei com muito carinho de todos os momentos. Que sigamos juntos!

À Bateria Descomunal, por ter sido respiro em meio a todas as dificuldades da graduação. As quartas vão ficar mais vazias, mas a Descomunal, apesar de agora de uma forma diferente, vai sempre fazer parte da minha história e da minha vida.

Aos grandes amigos que fiz durante esses anos, desde o primeiro dia de calourada no mangue. Seja na EQ, Enactus, Atlética ou CONEEQ, o que fica de mais importante são as relações que construí e histórias que vou levar para sempre comigo. Não consigo imaginar quaisquer outras pessoas com quem gostaria de compartilhar essa conquista, se não com vocês que entendem bem o que é fazer parte da Engenharia na UFRJ.

Aos meus orientadores Raquel e André, pelo incentivo e suporte na condução desse projeto.

E por fim, mas não menos importante, à UFRJ e Escola de Química, pelas inúmeras oportunidades e vivências que me proporcionaram e me tornaram uma profissional, mas, principalmente, uma pessoa melhor. Por me terem feito crescer, acreditar mais em mim mesma e ter sido casa (muitas vezes onde eu passava mais tempo do que na minha própria). Saio com a certeza de que aproveitei cada etapa da graduação. O orgulho de me formar aqui como engenheira química, que sempre foi um sonho, é imenso!

Larissa Freire

AGRADECIMENTOS

Gostaria de primeiramente agradecer à minha família, minha mãe e meu pai que foram durante esse ano, e durante toda minha vida, meus alicerces para que eu tivesse toda a condição de estar finalizando minha graduação. Sem vocês nada disso seria possível, muito obrigado!

À Bateria Descomunal, com toda certeza a melhor escolha que fiz na universidade. Durante anos as quartas-feiras eram os meus dias de respiro e terapia na universidade. Sigo com vocês no coração eternamente, vocês me ensinaram muito.

As minhas digníssimas amigas Lari e Amanda que me acompanham há um tempo na universidade e realizaram esse trabalho. Diante de todos os estresses, cobranças e desencontros conseguimos finalizar nosso TCC e eu me orgulho muito de todas vocês! Vocês conseguiram tornar esse trabalho um pouco mais leve. Vocês são muito incríveis!

Aos orientadores, Raquel e André, que sempre estavam dispostos a nos ajudar na condução desse trabalho e nas soluções de cada problema que passamos durante a sua realização. Obrigado pela paciência e disponibilidade de vocês.

À todos os meus amigos que fizeram parte da minha vida durante o período acadêmico, sou grato demais por ter todo o apoio de vocês. A faculdade foi infinitamente mais tranquila com vocês. Obrigado pelos congressos, choppadas, jogos universitários, festas e todas as histórias ao longo desse período.

Por fim, agradeço a UFRJ, Escola de Química e todos os docentes. É inimaginável a gratidão que sinto por ter estudado nessa Universidade. Agradeço demais por terem me proporcionado o conhecimento e as ferramentas para que pudesse me desenvolver, além de intelectualmente, ainda mais como cidadão. Foram alguns dos anos mais intensos da minha vida, entrei uma pessoa e saí outra com uma bagagem de experiências e uma pessoa melhor.

Leonardo Santos

RESUMO

CARVALHO, Amanda; FREIRE, Larissa; SANTOS, Leonardo. **Simulação de Processos Aplicada à Avaliação de Rota Tecnológica para Síntese de Ácido Retinoico**. Rio de Janeiro, 2022. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Química) - Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

A substância *all trans-retinoic acid*, em português ácido retinoico ou tretinoína, é um dos poucos dermocosméticos eficazes no combate ao fotoenvelhecimento, doenças de pele e que age em demais questões estéticas como tratamento de acne. Analisando o mercado consumidor, o setor brasileiro de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos apresentou crescimento relevante nos últimos anos, apesar da pandemia de COVID-19, enquanto no mundo a tendência se manteve a mesma para o segmento conhecido como *skin care beauty*. Pertencente ao grupo dos retinóides, derivado da vitamina A, sua síntese industrial data da década de 1990 e vem sendo revista a partir de inúmeros avanços tecnológicos. Entretanto, todo ácido retinoico utilizado em produções nacionais ou já em composições cosméticas é 100% importado. Tal cenário resulta na presente avaliação de uma rota de síntese de ácido retinoico, patenteada, que inova ao propor um único reator para duas etapas distintas da síntese. A partir de simulações realizadas no software Aspen Plus® v12, pode-se estimar os custos do processo, eventuais receitas e consequentemente a viabilidade econômica de uma planta de ácido retinoico no Brasil. Tais resultados se mostraram promissores, apesar dos altos custos dos filtros concebidos, na medida em que uma planta com capacidade de produção de 7 toneladas/ano atinge o *payback* em dois anos de produção, com VPL positivo.

Palavras-chave: Ácido Retinoico. Simulação de Processos. Análise Econômica.

ABSTRACT

CARVALHO, Amanda; FREIRE, Larissa; SANTOS, Leonardo. **Simulação de Processos Aplicada à Avaliação de Rota Tecnológica para Síntese de Ácido Retinoico** . Rio de Janeiro, 2022. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Química) - Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

All trans-retinoic acid is a substance proven to be one of the few effective dermal cosmetics in terms of combating photo aging, skin diseases and other aesthetic issues such as acne treatment. Looking at the consumer market, the brazilian personal care, perfumery and cosmetic sector (ABIHPEC) has shown relevant growth in recent years, despite the pandemic of COVID-19, while around the world this trend has remained the same for the segment known as skin care beauty. Part of the group of retinoids, derived from vitamin A, its industrial synthesis dates back to the 1990s and has been revised as a result of numerous technological advances. However, all retinoic acid used in national productions or already in cosmetic compositions is 100% imported. This scenario results in the present evaluation of a synthesis route of retinoic acid, patented, which innovates by proposing a single reactor for two distinct stages of synthesis. From simulations performed in the software Aspen Plus® v12, it was possible to estimate the process costs, eventual revenues and therefore the economic viability of a retinoic acid plant in Brazil. Such results showed to be promising, despite the high costs of the designed filters, as a plant producing to attend a 7 tons/year demand, reaches payback in two years of production, with a positive NPV.

Keywords: Retinoic Acid. Process Simulation. Economic Evaluation.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	3
1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO	3
1.2 OBJETIVO	4
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	5
2.1 METODOLOGIA DE PESQUISA	5
2.2 CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS DO ÁCIDO RETINOICO	5
2.3 ANÁLISE MERCADOLÓGICA	7
2.4 ANÁLISES PROCESSUAIS	9
2.4.1 Patentes.....	10
2.4.2 – Rota tecnológica selecionada.....	12
2.4.2.1 – Etapa 1: reação de Wittig.....	13
2.4.2.2 – Etapa 2: isomerização	14
2.4.3 Fluxograma do Processo.....	16
2.4.3.1 Estequiometria do processo	18
2.4.3.2 Preparo das soluções.....	18
2.4.3.3 Reator de mistura: reação de Wittig e isomerização	18
2.4.3.4 Filtração, cristalização e obtenção do produto final	19
3 PREPARAÇÃO DO AMBIENTE DE SIMULAÇÃO.....	20
3.2 MATÉRIAS-PRIMAS	20
3.3 PACOTE TERMODINÂMICO	22
4 SIMULAÇÃO	23
5 DIMENSIONAMENTO	28
5.1 REATOR	28
5.2 TANQUE DE MISTURA (LAVAGEM)	30
5.3 OUTROS EQUIPAMENTOS	31
6 ANÁLISE ECONÔMICA.....	32
6.1 INVESTIMENTO DOS EQUIPAMENTOS	33
6.1.1 – Reator	33
6.1.2 Filtro do catalisador	37
6.1.3 Cristalizador	38
6.1.4 Tanque de mistura (lavagem)	39
6.1.5 Filtro do produto final	40
6.2.1 Critérios para análise econômica.....	44

7 DISCUSSÃO DE RESULTADOS	45
8 CONCLUSÃO	50
9 REFERÊNCIAS	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Propriedades físico-químicas do ácido retinoico	6
Tabela 2: Comparativo de rotas tecnológicas para síntese do ácido retinoico.....	10
Tabela 3: Condições da reação de Wittig e isomerização	15
Tabela 4: Condições operacionais da simulação.....	27
Tabela 5: Dimensionamento do reator e da camisa.....	30
Tabela 6: Dimensionamento do tanque de mistura (lavagem).....	31
Tabela 7: Custo do reator	35
Tabela 8: Custo da camisa do reator	35
Tabela 9: Custo do filtro do catalisador	38
Tabela 10: Custo do cristalizador.....	39
Tabela 11: Custo do tanque de mistura (lavagem).....	40
Tabela 12: Custo do filtro do produto final.....	40
Tabela 13: Custos dos produtos e matérias-primas envolvidos no processo	42
Tabela 14: Correlações dos demais custos de produção	43
Tabela 15: Resumo dos custos de todos os equipamentos propostos.	45
Tabela 16: Custos de produção	47
Tabela A. 1: Evolução temporal do fluxo de caixa do projeto, analisando o cenário I.	57
Tabela A. 2: Evolução temporal do fluxo de caixa do projeto, analisando o cenário II.	58
Tabela A. 3: Evolução temporal do fluxo de caixa do projeto, analisando o cenário III....	59
Tabela A. 4: Evolução temporal do fluxo de caixa do projeto, analisando o cenário IV....	60

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Estrutura do retinol	6
Figura 2: Estrutura do ácido retinóico.....	6
Figura 3: Faturamento líquido por segmento da indústria química em 2020	7
Figura 4: Resultado do interesse da população brasileira ao longo do ano de 2020 no termo "skincare"	8
Figura 5: Resultado do interesse da população brasileira ao longo do ano de 2021 no termo "skincare"	8
Figura 6: Resultado do interesse da população brasileira ao longo do ano de 2021 no termo "ácido retinóico"	9
Figura 7: Produtos mais comuns, à venda no Brasil, contendo ácido retinóico.....	9
Figura 8: Estrutura da alitretinoína.....	12
Figura 9: Estrutura da isotretinoína.....	12
Figura 10: Reação de obtenção do ácido retinóico	13
Figura 11: Mecanismo da reação de Wittig, com oxatofosfeno como intermediário	13
Figura 12: Fluxograma proposto do processo	17
Figura 13: Estequiometria da reação no processo industrial a partir da base de cálculo do produto	18
Figura 14: Estrutura molecular do ácido β -formil crotônico	21
Figura 15: Estrutura molecular do sal de trifetil fosfina	21
Figura 16: Estrutura molecular do acetato (de paládio, não representado no simulador)...	21
Figura 17: Estrutura molecular do subproduto da reação de Wittig	22
Figura 18: Fluxograma proposto para a simulação do processo de obtenção do ácido retinóico.....	26
Figura 19: Distribuição dos custos dos equipamentos propostos.....	46
Figura 20: Distribuição dos custos de produção de ácido retinóico.....	48
Figura A.1 : Gráfico de evolução temporal do fluxo de caixa acumulado do projeto, analisando o cenário I.....	57
Figura A. 2: Gráfico de evolução temporal do fluxo de caixa acumulado do projeto, analisando o cenário II.	58
Figura A. 3: Gráfico de evolução temporal do fluxo de caixa acumulado do projeto, analisando o cenário III.....	59
Figura A. 4: Gráfico de evolução temporal do fluxo de caixa acumulado do projeto, analisando o cenário IV.....	60

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO

As vitaminas são nutrientes essenciais para o crescimento, diferenciação, desenvolvimento e proteção do corpo, que podem ou não ser sintetizados no organismo animal. Em 1906, Frederick Gowland Hopkins indicou que "nenhum animal pode viver com uma mistura de proteína pura, gordura, carboidratos, sais e água". Assim, iniciou a procura por "fatores de crescimento" nos alimentos, dando início à jornada de descoberta das vitaminas (EGGERSDORFER, 2012).

Mais tarde, em 1912, o bioquímico polonês Casimir Funk isolou uma substância bioativa a partir do arroz que recebeu o nome "vita-amina", tendo potencial de curar animais e humanos, mas, somente quatro anos depois, o americano Elmer McCollum introduziu as letras maiúsculas A-D para diferenciar as vitaminas (EGGERSDORFER, 2012).

A vitamina A, mesmo descoberta em 1916, teve sua estrutura química identificada apenas em 1931 - da qual o retinol é composto básico - e, em 1947, foi finalmente sintetizada. A vitamina A se destaca porque não pode ser sintetizada por animais e deve ser adquirida a partir da dieta. É uma vitamina lipossolúvel, necessária para o funcionamento adequado de um conjunto diversificado de metabolismos e atividades fisiológicas (WOLF, 1996). Existem muitos derivados da vitamina A, como β -caroteno, retinal, isotretinoína e ácido retinoico. Todos esses compostos são oriundos da mesma estrutura básica e são chamados coletivamente de retinóides.

O ácido retinoico (também conhecido como tretinoína) é a forma predominante da vitamina A e se enquadra no grupo dos retinóides. É considerado um dos retinóides mais ativos e possui larga aplicabilidade. No que tange à sua funcionalidade, se faz óbvia sua importância para a plena performance do corpo humano. Para além disso, a vitamina A e seus compostos relacionados são agentes valiosos na intervenção dos cânceres de pulmão, próstata, mama, ovário, bexiga, oral e de pele, podendo estes ser suprimidos por esse ácido (SETH, 2005). Na área dermatológica, desempenha papel importante no tratamento do fotoenvelhecimento, doenças de pele e questões estéticas no geral, principalmente no tratamento de acne. O ácido retinoico em específico se mostrou eficaz em lesões inflamatórias, inibição da atividade das glândulas sebáceas e como antioxidante no combate aos radicais livres (KELLER, 1998).

No Brasil, o segmento de cosméticos tem ganhado espaço relevante no cenário econômico. Segundo a Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e

Cosméticos (2019), o segmento da indústria de higiene pessoal, perfumaria e cosmético (HPPC) é destaque no país, sendo um dos setores com maior investimento em publicidade, inovação e enorme retorno financeiro: onde, a cada R\$1 milhão em capital investido, são gerados R\$3,85 milhões em produção no período de um ano, valor superior ao gerado na agropecuária e na indústria com o mesmo investimento e tempo, sendo estes de R\$2,96 milhões e R\$3,72 milhões, respectivamente (ABIHPEC, 2019).

É possível, ainda, a partir dos dados do Google Trends Brasil (2020), confirmar um aumento no interesse dos consumidores pelos cuidados com a pele durante a pandemia: entre os meses de fevereiro e abril de 2020, a busca pelo tema “*skincare*” no Google apresentou um aumento de 66% (FONTELLES *et al.*, 2020).

Dessa forma, entende-se o ácido retinoico como composto promissor na cosmetologia por ser uma substância de alto valor agregado, sobretudo em um cenário pós-pandemia, onde a economia tende a reaquecer. Embora já venha sendo explorado nesse sentido fora do país, no Brasil sua produção e eventual exportação se apresentam como grande oportunidade de retorno financeiro.

1.2 OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é apresentar e avaliar alternativas processuais para a síntese do ácido retinoico, permeando desde o contexto histórico, processo de escolha da rota tecnológica, aplicações, processo de produção e análise de mercado. Para isso foram elaboradas estruturas de processos, balanços de massa e energia, sendo resolvidos de forma rigorosa no software Aspen Plus[®] v12. Os resultados foram usados no dimensionamento do processo e na análise de viabilidade econômica visando a construção de uma planta de ácido retinoico que atenda a demanda mundial do produto aplicado no mercado dos cosméticos.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 PESQUISA DE REFERÊNCIAS

Para a realização deste trabalho de conclusão, utilizaram-se artigos, patentes e revisões como bases e referências, os quais podem ser encontrados na bibliografia deste documento. As pesquisas foram feitas em plataformas de pesquisa científica como Espacenet, INPI e Google Patents. Além desses, o Google Acadêmico e o Portal de Periódicos da CAPES foram os portais mais utilizados para pesquisa de artigos científicos.

As palavras-chave utilizadas nas buscas foram principalmente: “ácido retinoico”, “tretinoína”, “síntese”, “*wittig reaction*”, “*retinoids analysis*”, “*retinoids spectrophotometry*” e “*palladium acetate*” combinadas a partir de operadores booleanos "AND", "NOT" e "OR".

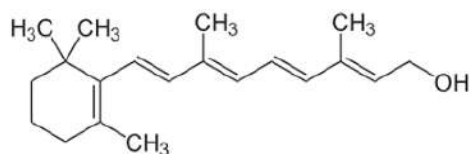
A fim de entender o contexto econômico no qual o ácido retinoico se insere, buscou-se relatórios da Associação Brasileira de Química e da Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos, além dos motivadores do comportamento desses mercados nos últimos anos.

Dessa forma, utilizando os fluxogramas, artigos científicos e dados históricos, conseguiu-se desenvolver uma revisão para a produção do ácido retinoico.

2.2 CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS DO ÁCIDO RETINOICO

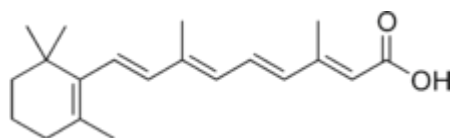
Os retinóides são compostos instáveis facilmente oxidáveis e/ou isomerizados a compostos alterados, especialmente na presença de oxidantes, incluindo ar, luz e calor excessivo (Barua, 1998). O ácido retinoico ou tretinoína, conforme mencionado, faz parte dos retinóides que se oxidam a partir do retinol ilustrado na Figura 1. É possível observar pela Figura 2 que sua estrutura é composta por três unidades: uma região hidrofóbica volumosa, uma região de ligação e uma região polar (terminal de ácido carboxílico).

Figura 1: Estrutura do retinol



Fonte: Autoria própria

Figura 2: Estrutura do ácido retinoico



Fonte: Autoria própria

A presença significativa de um grupo hidrofóbico torna o ácido retinoico (e demais retinóides) lipossolúvel e, conseqüentemente, insolúvel em água (Noy, 1999). Entretanto, o grupo carboxílico na cadeia lateral o torna solúvel em solventes alcoólicos como o metanol, etanol e também a acetonitrila (Barua, 1998). Na Tabela 1 é possível encontrar algumas das propriedades físico-químicas do composto.

Tabela 1: Propriedades físico-químicas do ácido retinoico

Propriedades físico-químicas do ácido retinoico	
Fórmula molecular	C ₂₀ H ₂₈ O ₂
Massa molar (g/mol)	300,4412
Ponto de fusão (°C)	180
Ponto de ebulição (°C)	463
CAS	302-79-4

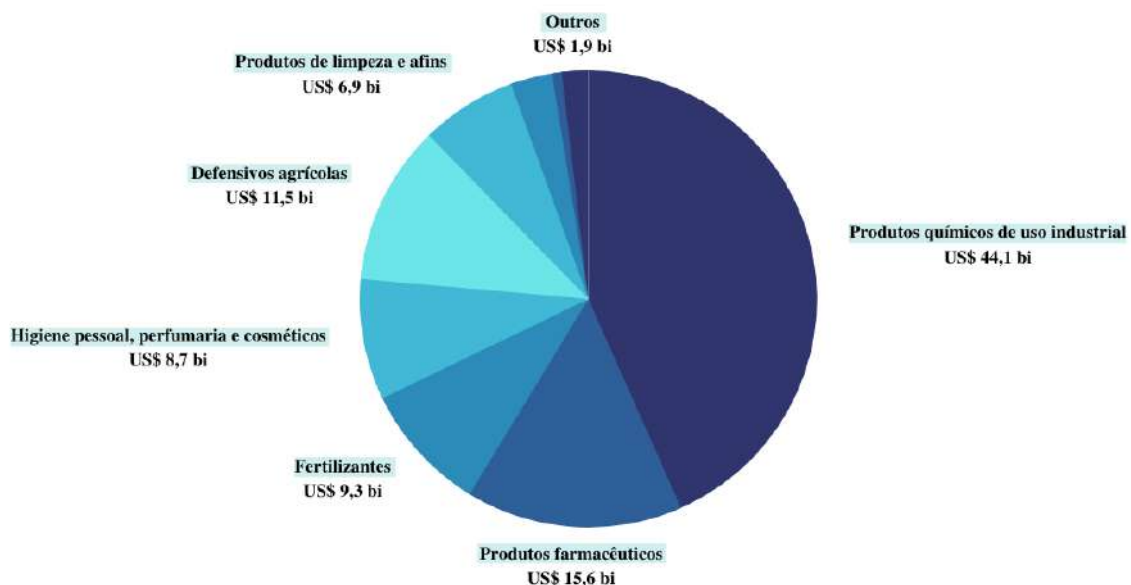
Fonte: Baseada em, Sociedade Brasileira de Química (2022)

2.3 ANÁLISE MERCADOLÓGICA

Ao contrário de muitos setores da economia que se viram sufocados em meio à pandemia, o setor de cosméticos teve crescimento expressivo nos últimos anos. Em 2020 e 2021, observou-se um interesse crescente da população brasileira pela "skincare", que se traduz em uma rotina de cuidados com a pele do rosto e do corpo. A partir disso, marcas brasileiras e internacionais com sede no Brasil têm investido em inovação, para se adequar à diversidade de peles do nosso país, aumentando seus lucros e investimentos, de forma significativa (SILVA,2021).

Em 2020, o setor de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos obteve faturamento líquido de 8,7 bilhões de dólares com gráfico ilustrativo na Figura 3, segundo dados da ABIQUIM e Associados.

Figura 3: Faturamento líquido por segmento da indústria química em 2020



Fonte: Baseado em, relatório da ABIQUIM, 2020

De acordo com a Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos (ABIHPEC), o Brasil hoje se enquadra como o 4º maior mercado consumidor do setor com 4,3% de participação no cenário mundial (somente atrás dos Estados Unidos, China e Japão, respectivamente). No que diz respeito ao segmento de cuidados com a pele, o país é o 8º do mercado em bilhões de dólares no ano de 2021.

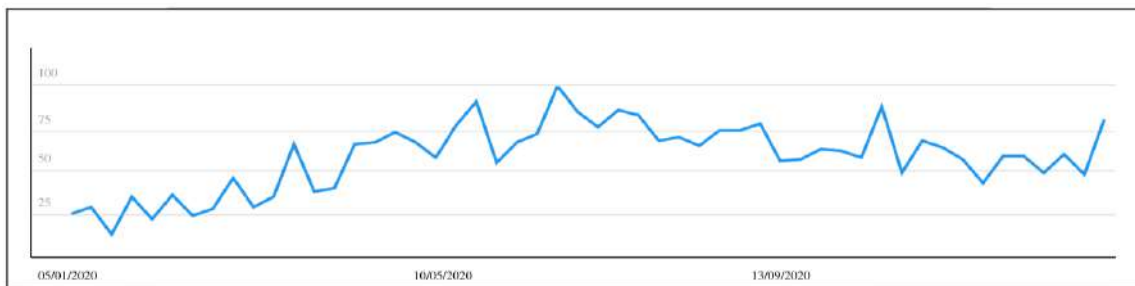
Mundialmente, os principais *players* que operam sintetizando ácido retinoico são *LGM Pharma*, *GF Health Products, Inc.*, *GYMA Laboratories of America, Inc.*, *Genemed*

Synthesis Inc., IMCoPharma a. s., Chongqing Huabang Pharmacy Co., Ltd., Olon S.p.A., e Sun Pharmaceutical Industries Ltd. Ademais, o mercado é analisado por três segmentos diferentes, sendo eles, modo de administração da substância - oral ou externa - , usuário final do produto - farmácias físicas, hospitais ou farmácias online - e região geográfica de consumo - América do Norte, Europa, Ásia-Pacífico e América Latina, Oriente Médio e África - (Allied Market Research – AMR, 2023).

Um dos grandes responsáveis pelo "boom" dos cosméticos na pandemia foram as redes sociais. No TikTok, as *hashtags* "*BeautyTok*", "*SkinCare*" e "*SkinCareRoutine*" acumularam 72,5 bilhões de visualizações (consulta em novembro/2021). No Google, o termo "*SkinCare*" atingiu o pico de interesse do público duas vezes nos últimos dois anos, se mantendo estável entre 50 e 75 pontos após uma crescente no início de 2020, vide Figuras 4 e 5.

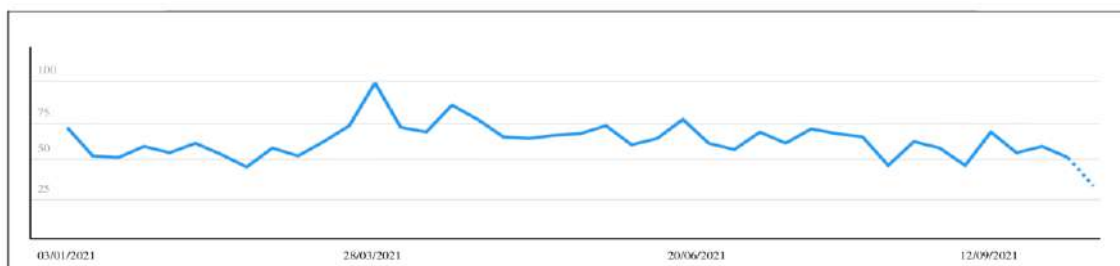
Analisando especificamente o ácido retinoico, no ano de 2021, a partir da plataforma Google Trends, constata-se que, assim como o *skincare*, contou com variações ao longo dos meses, no entanto não alcançou os mesmos resultados de pesquisa de interesse, como mostra a Figura 6.

Figura 4: Resultado do interesse da população brasileira ao longo do ano de 2020 no termo "skincare".



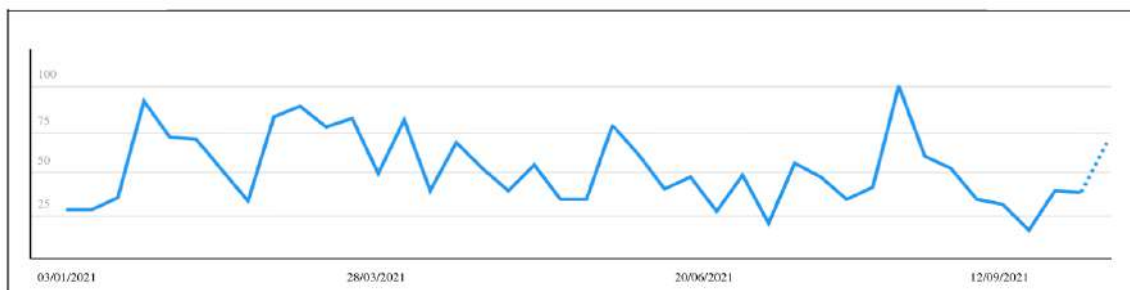
Fonte: Baseado em, Google Trends.

Figura 5: Resultado do interesse da população brasileira ao longo do ano de 2021 no termo "skincare".



Fonte: Baseado em, Google Trends.

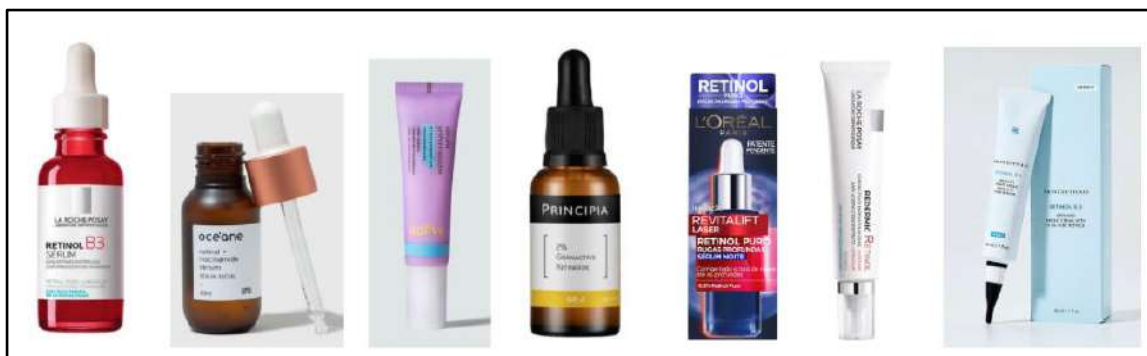
Figura 6: Resultado do interesse da população brasileira ao longo do ano de 2021 no termo "ácido retinoico".



Fonte: Baseado em, Google Trends.

A título de conhecimento e exemplificação, as empresas de dermocosméticos com maiores vendas e reconhecimento no Brasil tem como referência no mercado, os seguintes produtos contendo ácido retinoico: Serum Retinol B3 da La Roche-Posay, Serum Retinol + Niacinamida da Océane, Serum Uniformizador da Sallve, Serum Granactive Retinoide da Principia, Revitalift Laser com Retinol Puro da L'Oreal Paris, Redermic Retinol da La Roche-Posay e Retinol 0,3 da Skin Ceuticals. Esses produtos podem ser encontrados na Figura 7, respectivamente.

Figura 7: Produtos mais comuns, à venda no Brasil, contendo ácido retinoico



Fonte: Baseada em, “imagens de cosméticos” em Google Imagens.

2.4 ANÁLISES PROCESSUAIS

A determinação da rota tecnológica a ser estudada contou com um aprofundamento de três patentes encontradas na literatura, de acordo com a metodologia de pesquisa explicitada. Uma análise comparativa das mesmas foi essencial para definir qual rota seria mais promissora a nível industrial.

2.4.1 Patentes

Durante a pesquisa das patentes estudadas para a escolha de rota tecnológica, levou-se em consideração os parâmetros da reação, reagentes envolvidos, rendimento e pureza a nível de bancada, etapas do processo, ano de publicação e custos de produção. Foi o conjunto de todas essas informações em menor ou maior relevância que levou à seleção final das patentes para comparação com resumo explicitado na Tabela 2. Foram elas:

(i) "*Stereospecific Synthesis Process for Tretinoin Compounds*" publicada em 2016 no EPO (Instituto Europeu de Patentes);

(ii) "*Method for preparing all-trans tretinoin*" publicada em 2013 na CNIPA (órgão responsável pela proteção da propriedade intelectual na China);

(iii) "*Preparation of 9-(z)-Retinoic Acid*" publicada em 1996 na USPTO (Escritório de Patentes e Marcas dos Estados Unidos).

Tabela 2: Comparativo de rotas tecnológicas para síntese do ácido retinoico

COMPARATIVO DE ROTAS TECNOLÓGICAS

Patente	EP 2708530A1 (STEREOSPECIFIC SYNTHESIS PROCESS FOR TRETINOIN COMPOUNDS)	CN101774954 A (Method for preparing all-trans tretinoin)	US5504230A (PREPARATION OF 9-(Z)- RETINOIC ACID)
Reagentes	Sal de trifetilfosfina Ácido β-formil Crotonico KOH HCl Acetato de Paládio Etanol Propanol	Éster de Ácido β-formil Crotonico Sal de trifetilfosfina	9(z) sal trifetilfosfina Metil β-formilcrotonato LiOH DMF Acetato de Etila Isobutanol Hidróxido de sódio Metanol
Rendimento	85%	75%	17,2%
Pureza	99,7%	98,5%	99,5%
Rota Tecnológica	Wittig + Isomerização	Wittig + Hidrolização + Isomerização + Separação + Hidrólise	Wittig + Separação
Ano de Publicação	2016	2013	1996
ΔT	-5 °C a 50 °C	-10 °C a 50 °C	-30 °C a 60 °C
Custo	\$493/kg	\$877/kg	-
pH	5-10	3,5 - 4,5	-
Tempo de reação	25 a 35 horas	55 a 60 horas	24 a 29 horas

Fonte: Baseada nas patentes EP 2708530A1, CN101774954 e US5504230A

Dentre as três rotas estudadas, a rota tecnológica preferida para esse trabalho segue a patente "*Stereospecific Synthesis Process for Tretinoin Compounds*". A escolha se deve, principalmente, pelas poucas etapas envolvidas no processo se comparada às outras opções. Isso pois, comparando a primeira patente com a terceira, que possui mesma quantidade de rotas, o rendimento se mostra significativamente maior. Enquanto que, comparando a primeira patente com a segunda, além da quantidade de processos desfavorecer esta, apesar da quantidade menor de reagentes, o custo do produto final também é um ponto negativo, visto que tem impacto na viabilidade econômica do projeto, e mesmo utilizando-se de mais matérias-primas, os reagentes da primeira opção que não são utilizados na segunda, são reagentes comuns na indústria, de alta disponibilidade e fácil manipulação.

Além disso, em outros estudos o processo de obtenção da tretinoína não se mostrou apenas complexo, como também de baixo rendimento - principalmente no que diz respeito ao pós-tratamento, observa-se então que a patente escolhida possui melhor controle de

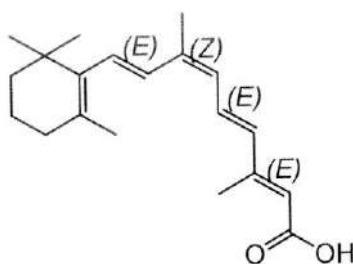
temperatura e pH (que se mostram menos severos), viabilizando o alto rendimento e consequentemente eventual lucro do projeto.

Dessa forma, a rota proposta neste trabalho possui menos e mais simples etapas, baixo custo e alto rendimento, o que a torna bastante competitiva e promissora para plantas em maior escala.

2.4.2 – Rota tecnológica selecionada

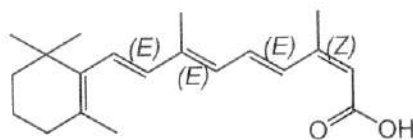
Na literatura o ácido retinoico pode ser encontrado sob a nomenclatura de tretinoína ou "*all-trans retinoic acid*" e, embora ainda existam outras configurações espaciais similares tais como alitretinoína e isotretinoína (Figuras 8 e 9), esses compostos não serão abordados neste estudo.

Figura 8: Estrutura da alitretinoína



Fonte: Baseada em, Deng (2014)

Figura 9: Estrutura da isotretinoína



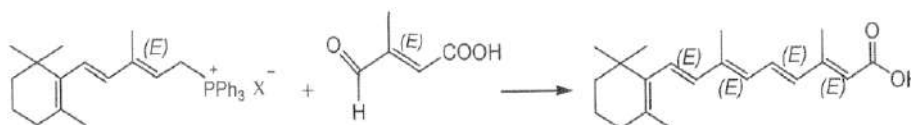
Fonte: Baseada em, Deng (2014)

É muito importante saber controlar a configuração espacial do produto durante sua síntese, tendo em vista que existem diferentes possibilidades espaciais que geram produtos distintos. Por exemplo, a configuração da tretinoína é 2,4,6,8-trans; a configuração da isotretinoína é 2-cis, 4-trans, 6-trans, 8-trans; e da alitretinoína 2-trans, 4-trans, 6-cis, 8-

trans. Além da importância da configuração espacial, é também necessário considerar como inserir o grupo carboxílico no composto (DENG, 2014).

A reação simplificada pode ser encontrada na Figura 10.

Figura 10: Reação de obtenção do ácido retinoico

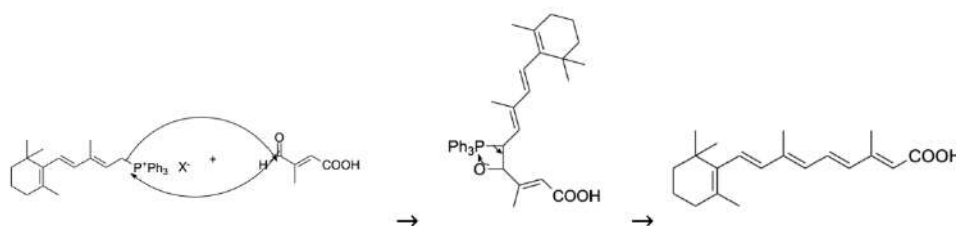


Fonte: Baseada em, Deng (2014)

2.4.2.1 – Etapa 1: reação de Wittig

A reação de Wittig é caracterizada como uma reação entre um aldeído/cetona com um íon de fósforo, gerando um alceno. Na presente rota ocorre o acoplamento do sal cloreto de trifenil fosfina com o ácido β -formil crotonico (primeiro e segundo compostos da reação da Figura 11, respectivamente), trabalhando em excesso de ácido para aumentar o rendimento, em proporção estequiométrica de 1:1,5 (DENG, 2014).

Figura 11: Mecanismo da reação de Wittig, com oxatofosfeno como intermediário



Fonte: Baseada em, Deng (2014)

Com relação à temperatura, esta deve ser controlada entre $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, mas a reação é conduzida especificamente de $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ e em agitação para a dissolução das matérias-primas no solvente. O mecanismo ocorre nessa faixa próximo a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ porque em outras, como $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ até $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ou $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, os outros isômeros citados são mais

favorecidos (DENG, 2014). Além disso, de acordo com estudos na literatura, a reação teria, quando em solventes, mais barreiras energéticas a 300 K do que a 0 K (FURR, 2004, ELZANFALY, 2012).

O tempo da reação de Wittig pode variar de 1-24 h e o ideal estaria na janela de 3-4 h (DENG, 2014). Como método de identificação de fim de reação pode ser utilizada a espectrofotometria, que prevê determinação precisa e reprodutível da curva de calibração do ácido retinoico com absorvância em $\lambda_{\text{máx}} = 339,0$ nm, utilizando metanol e soluções na faixa de microgramas/mililitros, e posteriormente fornece uma equação da dependência da concentração da solução com a absorvância (CHEN, 2014).

É necessário também um hidróxido metálico, como hidróxido de potássio, que mantenha o pH do meio alto a fim de desprotonar o ileto (CHEN, 2014).

Diferentemente de outras rotas para obtenção do ácido retinoico, nesta rota não há necessidade de hidrólise após a reação de Wittig e tampouco de separar os produtos após a mesma, o que caracteriza uma grande vantagem.

Ao fim desta etapa, espera-se que a composição dos produtos seja em proporção Z/E igual a 95/5, devido à presença de solvente polar e pelo fato de o sal de trifetil fosfina ser caracterizado como um ileto não-estabilizado, com tendência a gerar isômeros cis (PANDOLFI, ENRIQUE & SEOANE, 2003, FARFÁN, 2019).

2.4.2.2 – Etapa 2: isomerização

Após o acoplamento dos reagentes, tem-se como produtos isômeros cis e trans, entre eles o ácido retinoico, a isotretinoína e a alitretinoína. Assim, a fim de se obter um produto final com configuração específica, é necessário realizar uma reação de isomerização para aumentar a proporção de isômeros trans de interesse. Isso pois, os demais isômeros, especificamente a isotretinoína, são indicados no tratamento da acne via administração oral, por performarem com maior eficiência, enquanto a tretinoína é largamente aplicada na administração via externa – uso tópico (DINIZ, 2002), foco deste trabalho.

É muito importante controlar o pH, uma vez que se este estiver baixo demais o rendimento será baixo e, se estiver muito alto, resultará em uma maior quantidade de

impurezas. Como anteriormente o meio era básico, agora é necessário acidificá-lo à faixa de 5-10, idealmente entre 7-8 (DENG, 2014). Para tal, utiliza-se ácido clorídrico.

Na isomerização é necessário o uso do catalisador acetato de paládio (II) ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), seguindo uma proporção de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$:trifenil fosfato igual a 0,0001-0,02:1 (DENG, 2014).

A temperatura, assim como o pH, também é significativa para um bom rendimento: temperaturas baixas tornam a reação muito lenta e temperaturas altas geram mais impurezas. Dessa forma, uma faixa de temperatura ideal vai de 50 °C-60 °C. O fim da reação é determinado quando a proporção relativa do material não isomerizado é inferior a 3%, detectada através de HPLC (cromatografia líquida de alto desempenho) em coluna cromatográfica Waters ODS (4.63150mm, 3mm), tendo como fase móvel metanol/água/ácido acético glacial em proporção igual de 800/225/5, com velocidade de 1 ml/min, temperatura de 30 °C e com comprimento de onda da detecção igual a 355 nm (DENG, 2014).

Ao final da isomerização, a solução passa por um filtro específico para recuperar metais, a fim de retornar o catalisador ao reator para nova batelada. Em seguida, é lentamente cristalizada em solução de etanol, a partir da queda da temperatura de 50 °C-60 °C da isomerização para a temperatura ambiente. Como o ácido retinoico é insolúvel em água (HAYNES, 2014), a utilização da mesma forçaria uma precipitação abrupta e irregular do produto de interesse.

Através de um controle rigoroso do pH e da temperatura, o rendimento da reação chega a 85%, com pureza de 99,7%, sendo adequado para a aplicação a nível industrial. As condições de cada etapa de reação (Wittig e isomerização) podem ser encontradas resumidamente na Tabela 3.

Tabela 3: Condições da reação de Wittig e isomerização

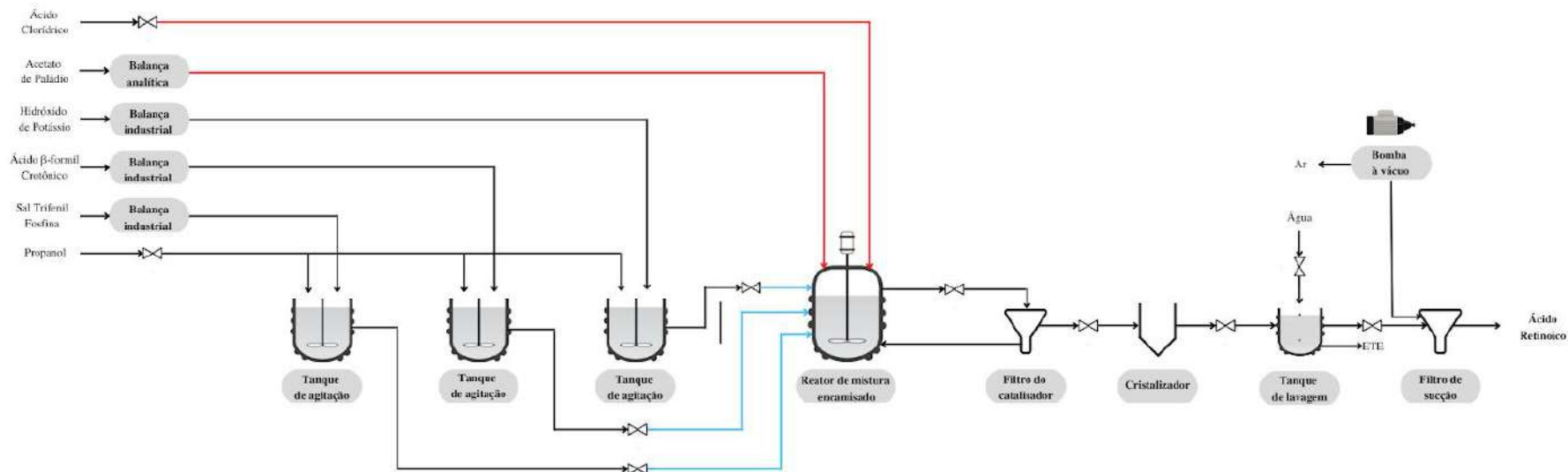
	Reação de Wittig	Reação de Isomerização
Temperatura da reação (°C)	-5	50-60
Tempo de reação (h)	3-4	não determinado
pH do meio reacional	Básico - KOH	Ácido - HCl
Catalisador	-	$[\text{Pd}(\text{OAc})_2]_n$

Fonte: Autoria própria

2.4.3 Fluxograma do Processo

Alguns comentários relevantes acerca do fluxograma dizem respeito ao reator, ao sistema de troca de calor, à quantificação dos reagentes, à estequiometria esperada, formulações e conseqüente rendimento do processo – pontos abordados nas subseções a seguir e ilustrados na Figura 12.

Figura 12: Fluxograma proposto do processo

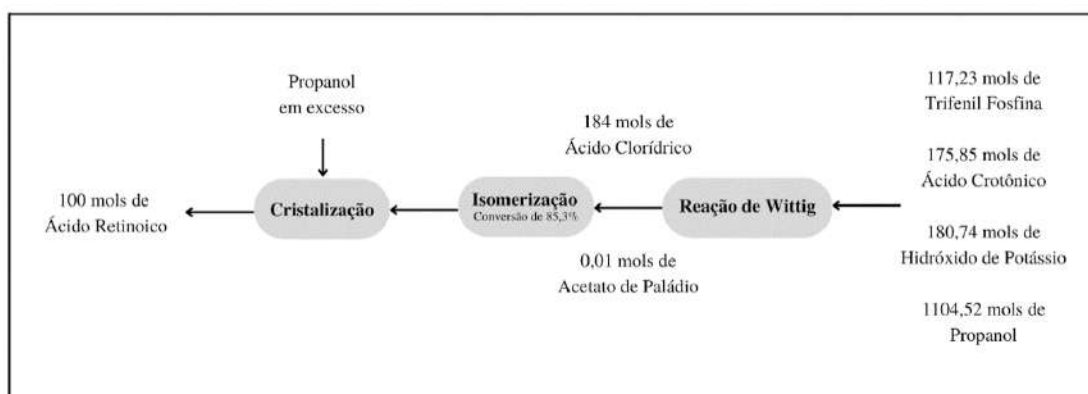


Fonte: Autoria própria

2.4.3.1 Estequiometria do processo

De acordo com a estequiometria da rota tecnológica descrita na seção anterior, tomou-se como base de cálculo 100 mols de ácido retinoico e, a partir disso, foram definidas as quantidades necessárias de cada matéria-prima para se obter o produto final, usando as informações de densidade e massa molar de cada componente. As informações podem ser encontradas na Figura 13.

Figura 13: Estequiometria da reação no processo industrial a partir da base de cálculo do produto



Fonte: Autoria própria

2.4.3.2 Preparo das soluções

Uma vez que o hidróxido de potássio, ácido β -formil crotonico, sal trifenil fosfina e acetato de paládio se encontram no estado sólido em temperatura ambiente, é necessário que sejam pesados em balanças industriais seguindo a estequiometria da reação. Os três primeiros são diluídos em tanques utilizando propanol como solvente (conforme recomendado pela patente) e transferidos para o reator de mistura.

2.4.3.3 Reator de mistura: reação de Wittig e isomerização

Seguindo uma tendência mundial de intensificação de processos, a opção de realizar as duas reações em um mesmo tanque, além de viável, é muito indicada. Para tal

decisão, constatou-se a necessidade de atividade constante do agitador, que no primeiro processo proporciona maior interação entre os reagentes, e no segundo intensifica a ação do catalisador. Isso, pois, o catalisador tem densidade 2,5 vezes maior que a do solvente, logo iria se acumular no fundo do tanque sem contato com os isômeros. Assim, as setas azuis indicam a Etapa I (reação de Wittig), enquanto as setas vermelhas indicam a Etapa II (isomerização) (Figura 12). O catalisador é adicionado somente na Etapa II conforme indicado, bem como o Ácido Clorídrico para diminuir o pH do meio reacional.

Ademais, a viabilidade de um sistema eficiente de troca térmica é ponto chave do processo em tanque único, já que o delta de temperatura é de 50 °C (DENG, 2014). Para tal, pode ser utilizado um circuito de troca térmica utilizando etilenoglicol como fluido refrigerante, a fim de alcançar a temperatura de -5 °C. Este, realizaria a troca térmica da reação através de uma camisa acoplada ao reator. Além de ser um fluido refrigerante de comportamento conhecido por ser muito usado, é barato e ecológico quando comparado a refrigerantes a CFC, e em comparação ao propilenoglicol é mais efetivo, tem maior taxa de transferência de calor, menor viscosidade, menor demanda de O₂ e menor tempo de degradação (10-30 dias). Por fim, é não-carcinogênico, não irritantes à pele e não inflamável, como o propano, por exemplo, que também é eficiente, mas arriscado (TORSANI, 2018). Em seguida, de forma a aquecer o sistema para a reação de isomerização, utiliza-se vapor de água, escolhido por ser uma opção comumente conhecida para aquecimento industrial, além de bem desenvolvida e constantemente otimizada (GANAPATHY, 2002).

Como as duas reações (Wittig e isomerização) acontecem consecutivamente no mesmo reator, é necessário que se defina um critério quanto ao momento que haverá inversão térmica e se passará da etapa I para a etapa II – esse momento, idealmente, se dá após 3-4 horas de reação (DENG, 2014). Conforme mencionado na descrição da rota tecnológica, o método de identificação de fim de reação utilizado (tanto ao final da etapa I quanto ao final da etapa II) é a espectrofotometria na faixa do UV, o que conseqüentemente torna necessário analisar a absorvância na ordem de grandeza micro.

2.4.3.4 Filtração, cristalização e obtenção do produto final

A Federação Europeia de Metais Preciosos classifica o acetato de paládio como um pó grosso, com um diâmetro compreendido entre o range 0,0025 mm e 1 mm. A escolha

de um filtro específico de uma empresa especializada em recuperação de catalisadores de metais preciosos mostra-se necessária tendo em vista que o catalisador escolhido possui um diâmetro de partícula muito pequeno.

Para obtenção do Ácido Retinoico com grau de 99,7% de pureza, o fluido que sai do filtro é transferido para um cristalizador com etanol. A solubilidade do produto de interesse em etanol é de 2,7 mg/ml. Para remoção de quaisquer impurezas presentes após a etapa de cristalização, o produto segue para um tanque de lavagem com água, onde o ácido retinoico é insolúvel (NOY, 1999). Essa água segue para uma ETE (estação de tratamento de efluentes) e, por fim, o ácido retinoico passa por um filtro de sucção onde o produto final é obtido.

3 PREPARAÇÃO DO AMBIENTE DE SIMULAÇÃO

O sistema contínuo discutido anteriormente é simplificado como simulação estática, o que caracteriza um sistema em batelada, a fim de alcançar informações dos balanços de massa e energia. Para dar início à simulação, é necessário especificar os componentes envolvidos nas reações que ocorrerão durante o processo, além de todos os tratamentos de corrente que também serão simulados. Os componentes devem estar definidos em estado físico e composição química.

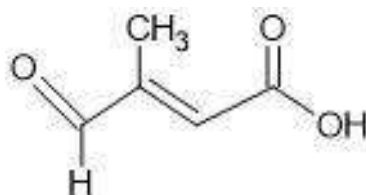
3.2 MATÉRIAS-PRIMAS

Para alguns compostos, foi necessário considerar estruturas diferentes das originais, por conta de limitações do método de contribuição de grupos disponível no simulador. Assim, o sal de trifenilfosfina (Figura 14), considerado composto convencional no simulador, teve seu átomo de fósforo substituído por um carbono. O ácido β -formil crotônico (Figura 14) também foi tratado como convencional pelo simulador e não como pseudocomponente, tendo em vista que o *input* das características de estrutura e grupos funcionais seriam perdidos.

Ademais, foi necessário criar um subproduto (Figura 17) para o balanço de massa na reação de Wittig, além de ambas configurações espaciais (Z e E) do ácido retinoico, tendo em vista que o simulador não identifica isomerias.

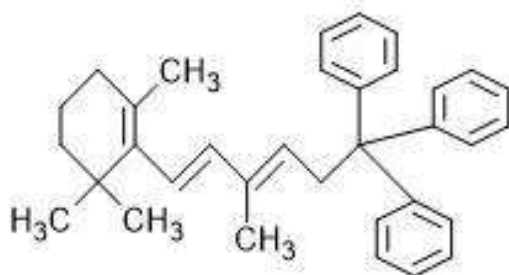
Outros componentes utilizados nas reações, como ácido clorídrico e hidróxido de potássio, foram considerados inertes, pois apesar de reagirem entre si, não participam da reação principal, servindo apenas para ajuste de pH no reator de isomerização. O acetato de paládio (Figura 16) foi considerado inerte no simulador e o propanol foi tratado como solvente.

Figura 14: Estrutura molecular do ácido β -formil crotonico



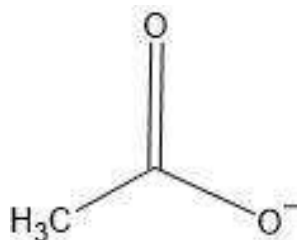
Fonte: Baseada em, Deng (2014)

Figura 15: Estrutura molecular do sal de trifenil fosfina



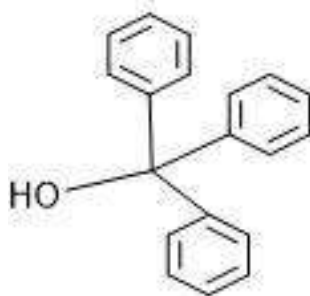
Fonte: Autoria própria

Figura 16: Estrutura molecular do acetato (de paládio, não representado no simulador)



Fonte: Autoria própria

Figura 17: Estrutura molecular do subproduto da reação de Wittig



Fonte: Aatoria própria

3.3 PACOTE TERMODINÂMICO

Para simulação, é necessária ainda a escolha de um modelo termodinâmico capaz de prever adequadamente o comportamento dos sistemas observados no ambiente industrial. Isso é feito levando em conta as condições e as espécies químicas envolvidas no processo. Utilizando Aspen Plus[®] v12, há a possibilidade de escolher diversos modelos termodinâmicos que podem estimar as propriedades físico-químicas das espécies presentes, bem como o equilíbrio de fases através de equações de estado e modelos de energia de Gibbs em excesso. Entretanto, não há um modelo que possa ser aplicado em qualquer situação (PARANHOS, 2014).

Para os sistemas tratados na fase líquida, devido à sua elevada não-idealidade, recomenda-se o uso de métodos de energia de Gibbs em excesso como UNIQUAC e NRTL. Para este trabalho, foi escolhido o pacote UNIFAC a fim de se determinar os grupos funcionais e as ligações presentes em cada componente não encontrado no banco de dados do simulador (BORGES, 2022). Quanto ao método base para definição dos parâmetros de equilíbrio, foi selecionado o pacote ELECNRTL (aplicável a solventes aquosos ou mistos), versão eletrolítica do NRTL que utiliza Redlich-Kwong como equação de estado para fase vapor. Isso porque a maioria dos processos envolve meios iônicos.

Para melhor funcionamento dos blocos selecionados para a simulação, todos os componentes adicionados foram do tipo convencional, visto que a utilização de componentes sólidos demanda a seleção do método SOLIDS, o que dificultaria a modelagem termodinâmica dos sistemas.

4 SIMULAÇÃO

Ao longo da definição do processo, foi necessário especificar os equipamentos utilizados, as correntes de entrada e as composições destas, considerando os recursos disponíveis do *software* escolhido. Os resultados são mostrados no fluxograma na Figura 18 e na Tabela 4. É importante ainda ressaltar que, para a definição da carga de cada matéria-prima (discutidas em detalhes no Capítulo V), utilizou-se como referência o valor do mercado mundial de retinoides de US\$1,5 bilhão (FMI, Future Market Insights, 2022) o que, assumindo que o faturamento total seja exclusivo de ácido retinoico para fins de estudo, corresponde a aproximadamente 7 toneladas/ano.

Para um tratamento inicial das matérias-primas sólidas que foram inseridas, utilizou-se uma diluição, adicionando no ponto de mistura M001 o ácido β -formil crotônico, o sal trifenil fosfina e o hidróxido de potássio (correntes 001, 002 e 003, respectivamente) juntamente da corrente 004 de propanol líquida, todos na temperatura de 25 °C e 1 atm. Na corrente 005, portanto, tem-se os componentes iniciais em solução em meio básico para a primeira reação do processo.

Quanto aos equipamentos seguintes, que dizem respeito às reações propriamente ditas, é importante ressaltar a diferença quando comparados à proposta de fluxograma real, que conta com apenas um reator, onde ocorrem ambas reações do processo (de acordo com a patente a nível bancada de Deng (2014)). Além disso, o reator conta com um sistema de refrigeração e aquecimento próprio. Na simulação, utilizaram-se dois reatores em vez de apenas um, além de um terceiro reator para a etapa de cristalização, porque há interesse em conhecer determinadas propriedades do fluido, nas condições reais de cada etapa, separadamente, para fins de dimensionamento e custo. Ainda por estes motivos, o sistema de aquecimento e refrigeração por camisa foi substituído por operações unitárias individuais para cada processo.

Independente das divergências entre a proposição e a simulação, as análises de balanço de massa e energia, necessárias para dimensionamento e análise econômica do processo, não sofrem impacto das alterações citadas, sendo na verdade mais fiéis ao esperado por permitirem avaliações individuais de cada etapa.

Assim, para a formação do produto de interesse, fez-se uso de dois reatores distintos em série. O sistema de refrigeração foi simplificado por um *cooler* e um

aquecedor, posicionados antes e depois do primeiro reator. Desse modo, o conjunto formado pelos blocos M001, C001, R001, H001 e R002 representa o reator de mistura das reações de Wittig e de isomerização.

Continuando, a corrente 005, com todos os componentes necessários em solução, passa pelo trocador de calor C001, que tem por objetivo reduzir a temperatura para preparar a solução para a reação de Wittig, que ocorrerá em seguida. A temperatura da corrente que entra no trocador é de 25 °C e a corrente de saída 006 está a -5 °C. Em termos de composição e pressão, não houve alterações. A corrente 006 entra no reator estequiométrico R001, onde ocorre a reação de Wittig, com a obtenção do Z-ácido retinoico.

A corrente 007 de saída do reator R001 passa pelo trocador de calor H001 com o objetivo de levar sua temperatura a 55 °C, contribuindo para o aumento do rendimento da reação de isomerização. A corrente entra no reator estequiométrico R002 como corrente 008. Ainda no reator, é necessária a diminuição do pH com a adição da corrente 010 de ácido clorídrico e o uso do catalisador sólido acetato de paládio na corrente 009 para se obter um produto nas configurações desejadas no processo. Enfim, a isomerização ocorre no reator R002 gerando a corrente de saída 011 com o produto de interesse, E-ácido retinoico.

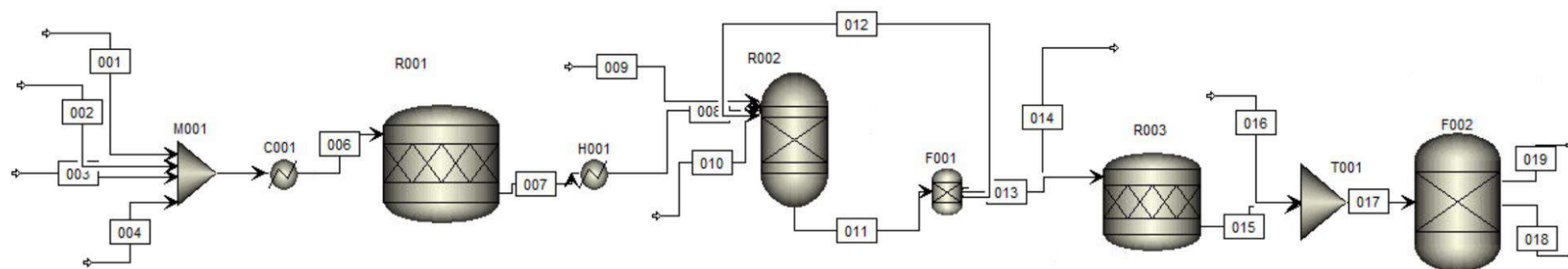
O catalisador utilizado é inerte, logo não é consumido durante o processo. Sendo assim, a corrente 011 segue para o filtro F001, onde o catalisador é removido do meio, para reaproveitamento, retornando na corrente 012, na taxa de 98%, ao reator R002 para uma nova batelada. A corrente 014 corresponde a 2% da quantidade de catalisador presente na corrente 011, representando uma eventual perda de catalisador retido no filtro.

Na etapa de cristalização, a corrente 013 contendo o produto de interesse solubilizado junto a outros subprodutos é alimentada a um terceiro reator do tipo estequiométrico R003 que conta com troca térmica, considerando um rendimento de 100% de ácido retinoico “sólido” ao final do processo, visto que ácidos de cadeia longa são insolúveis em álcoois de cadeia curta, em temperatura ambiente, devido a polarização. Para tal, a temperatura da corrente sofreu variação de 55 °C até 25 °C.

Posteriormente, no tanque T001, representado na simulação por um misturador, ocorre a lavagem do produto de interesse em seu estado sólido, utilizando água em excesso (corrente 016). Por fim, a corrente de saída 017 é encaminhada ao separador F002 (idealmente um filtro de sucção), que conta com duas saídas: 018, referente ao produto de

interesse com fluxo final de 2,97 mol/h, e 019, que representa o rejeito a ser enviado a tratamento para descarte.

Figura 18: Fluxograma proposto para a simulação do processo de obtenção do ácido retinoico



Fonte: Autoria própria

Tabela 4: Condições operacionais da simulação

Corrente	001	002	003	004	005	006	007	008	009	010	011	012	013	014	015	016	017	018	019
Vazão (Kmol/h)	0,00517	0,00345	0,00531	0,03247	0,0464	0,0464	0,0464	0,0464	6e-08	0,00531	0,0474	2,8e-06	0,0474	5,73e-08	0,0474	0,895	0,9424	0,00297	0,9394
Temperatura (°C)	25,000	25,000	25,000	25,000	25,000	-5,000	-5,000	55,000	25,000	25,000	55,000	55,000	55,000	55,000	25,000	25,000	25,000	24,998	24,998
Pressão (atm)	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Composição (Kmo/h)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ácido β – formil Crotônico	0,00517	-	-	-	0,00517	0,00517	0,00172	0,00172	-	-	0,0018	-	0,0018	-	0,0018	-	0,0018	-	0,0018
Sal Trifenil Fosfina	-	0,00345	-	-	0,00345	0,00345	0,000	0,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hidróxido de Potássio	-	-	0,00531	-	0,00531	0,00531	0,00531	0,00531	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Propanol	-	-	-	0,03242	0,03247	0,03247	0,03247	0,03247	-	-	0,0332	-	0,0332	-	0,0332	-	0,0332	-	0,0332
Subproduto	-	-	-	-	-	-	0,00345	0,00345	-	-	0,0035	-	0,0035	-	0,0035	-	0,0035	-	0,0035
Z-ácido retinoico	-	-	-	-	-	-	0,00345	0,00345	-	-	0,00052	-	0,00052	-	0,0000520018	-	0,0000520018	-	0,0000520018
Acetato de Paládio	-	-	-	-	-	-	-	-	6e-8	-	2,8e-06	2,8e-06	-	5,73e-08	-	-	-	-	-
Ácido Clorídrico	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,00531	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cloreto de Potássio	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,00543	-	0,00543	-	-	-	-	-	-
E-Ácido Retinoico	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0030	-	0,0030	-	0,0030	-	0,0030	0,00297	3,0e-05
Água	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,895	0,895	-	0,895

Fonte: Autoria própria

5 DIMENSIONAMENTO

O dimensionamento das operações unitárias a fim de propor sugestões factíveis, economicamente viáveis e condizentes com a inovação proposta neste trabalho, foi realizado a partir dos *outputs* dos equipamentos simulados, de acordo com Seider et al. (2016). Os resultados com as principais dimensões dos equipamentos podem ser consultados nos subcapítulos a seguir.

5.1 REATOR

Embora a simulação conte com dois reatores, sendo um para cada reação (Wittig e isomerização), a realidade, conforme a patente estudada, retrata apenas um vaso no qual ocorrem ambas as reações. O dimensionamento desse único reator operando em batelada foi baseado no tempo de residência experimental, buscando atender uma produção anual de ácido retinoico de 7 t/ano (FMI, 2022), podendo-se considerar reatores em paralelo. Essa produção anual, considerando uma operação de 330 dias/ano, equivale a uma vazão de 0,883 kg/h e esse valor foi utilizado para chegar ao número ideal de vasos.

O processo de obtenção final do ácido retinoico leva cerca de 25 a 30 horas (DENG, 2014), mas para fins de análise econômica optou-se por adotar o cenário conservador, no limite superior de 30 horas. Para o caso de atender a demanda de 0,883 kg/h, seria necessário produzir 26,49 kg de ácido retinoico em uma batelada. A concentração de produto na saída do reator é de 167,41 kg/m³ e com esse dado é possível determinar o volume total do meio reacional de acordo com a Equação 1.

$$V_{reator} = \frac{M}{C_{saída}} \quad (1)$$

sendo:

V_{reator} o volume do reator (m³);

M a demanda por batelada (kg);

$C_{saída}$ a concentração de ácido retinoico na saída do reator (kg/m^3).

Com os valores de demanda de 26,5 kg e concentração de 167,41 kg/m^3 , obteve-se um volume de 0,158 m^3 para o vaso do reator e, como o processo não gera gases e não é biológico, considerou-se ainda um *headspace* de 5% (YOUNG, 2022), levando o volume final do reator a 0,166 m^3 . Usualmente, é estabelecido o limite de 10 metros de altura para tanques de reação em um projeto preliminar e, buscando atender uma razão de 2:1 entre sua altura e seu diâmetro, concluiu-se que um reator é o suficiente para atender a demanda anual estimada. As dimensões do reator foram obtidas por meio das Equações 2 e 3 e os resultados podem ser encontrados na Tabela 5:

$$D_{reator} = \sqrt[3]{\frac{2 \cdot V_{reator}}{\pi}} \quad (2)$$

$$H_{reator} = 2 \cdot D_{reator} \quad (3)$$

sendo:

D_{reator} o diâmetro do reator (m);

H_{reator} a altura do reator (m).

Para simplificação do processo de troca térmica, optou-se pela utilização de um reator encamisado. Assumiu-se que a camisa possuiria um diâmetro 10 cm maior do que o reator em questão. Assim, utiliza-se a mesma Equação X, para determinação de seu custo, mas agora tendo o V_{reator} como incógnita e somando-se 0,1 m ao diâmetro do reator, onde encontra-se o valor de 0,573 m^3 .

Tabela 5: Dimensionamento do reator e da camisa

Dimensionamento do reator e da camisa	
Diâmetro reator (m)	0,473
Diâmetro da camisa (m)	0,573
Altura (m)	0,946
Número de reatores	1,000
Volume do reator (m ³)	0,166
Volume da camisa (m ³)	0,295

Fonte: Autoria própria

5.2 TANQUE DE MISTURA (LAVAGEM)

Entende-se que a realização da lavagem do ácido retinoico, para fins de cálculo dos investimentos em equipamentos, se dá em um tanque de mistura. Assim, foram levados em consideração os dados do volume da fase líquida, do volume do solvente necessário e, contando que há agitação, ainda foi considerado 20% de folga, de acordo com a Equação 4.

$$V_{tanque} = (V_{fase\ líquida} + V_{solvente}) \cdot 1,2 \quad (4)$$

sendo:

V_{tanque} o volume do tanque (m³);

$V_{fase\ líquida}$ o volume da fase líquida (m³);

$V_{solvente}$ o volume do solvente (m³).

Assim, com os valores de 0,1617 m³ para $V_{fase\ líquida}$ e 0,4851 m³ para o $V_{solvente}$ extraídos da simulação, encontra-se o valor de 0,7761 m³ para o V_{tanque} . De posse dessas informações, foram utilizadas as mesmas equações para os cálculos de diâmetro e altura do reator (Equações 2, 3) para determinação do custo do vaso de lavagem. Os dados

resumidos de dimensionamento do tanque podem ser encontrados na Tabela 6.

Tabela 6: Dimensionamento do tanque de mistura (lavagem)

Dimensionamento do tanque de lavagem	
Diâmetro tanque (m)	0,7906
Altura (m)	1,5811
Volume do tanque (m ³)	0,7761

Fonte: Autoria própria

5.3 OUTROS EQUIPAMENTOS

É notável a ausência de certos equipamentos neste capítulo em comparação ao fluxograma proposto (Figura 12) e ao fluxograma da simulação (Figura 18), os quais não foram introduzidos neste capítulo pois alguns demandam apenas a definição de uma certa variável de projeto e outros foram utilizados para análise minuciosa de balanço de massa e energia do processo, por exemplo. São eles: o ponto de mistura M001 (na prática, as matérias-primas entrariam diretamente no reator); os trocadores de calor C001 e H001 (as trocas térmicas da reação são realizadas na camisa do reator, conforme descrito no tópico V.1 deste capítulo); os reatores em série da simulação R001 e R002 (os quais são no processo real, apenas um, conforme dimensionado); os filtros F001 e F002, para a retirada do catalisador e obtenção do produto final, respectivamente (não foram encontradas informações na literatura sobre a área necessária para um processo similar e portanto não foi necessário dimensioná-lo); e, por fim, o reator R003 que representa o cristalizador (para estimar o custo foi utilizada uma correlação de acordo com Seider *et. al* (2016), detalhada no Capítulo VI).

6 ANÁLISE ECONÔMICA

Com o intuito de estimar o investimento total para a construção de uma unidade de produção de ácido retinoico de acordo com a patente descrita no Capítulo IV, o método de Lang foi escolhido para possibilitar a posterior análise de viabilidade econômica.

De acordo com Seider *et al.* (2016), inicialmente é necessário calcular o preço *free on board* (*f. o. b.*) dos equipamentos empregados através de fórmulas e correlações disponíveis na literatura com o objetivo de estimar o investimento total. Para que os dados estejam de acordo com o cenário econômico atual, é muito importante que este seja atualizado por meio do *Chemical Engineering Plant Cost Index* (*CEPCI*).

Com o valor dos equipamentos atualizados, é preciso ainda levar em consideração o frete desses equipamentos até a unidade de destino. Dessa forma, soma-se os custos dos equipamentos e multiplica-se pelo fator de 1,05, referente ao transporte. Para se obter o investimento fixo total, esse último valor é multiplicado pelo fator de Lang (a depender do tipo de processo), conforme Equação 5:

$$I_F = 1,05 \cdot f_L \cdot \Sigma \left(\frac{PCI}{PCI_b} \right) \cdot C_i \quad (5)$$

sendo:

I_F o investimento fixo

f_L o fator de Lang;

PCI o Plant Cost Index para o ano do projeto;

PCI_b o Plant Cost Index para o ano base;

C_i o custo *f.o.b.* de aquisição do equipamento i .

O fator de Lang utilizado para esse trabalho foi de 4,28, como recomendado por Seider *et al.* (2016), pois o processo envolve sólidos e fluidos. A correlação dos preços tem como base o ano de 2013 de acordo com Seider *et al.* (2016), e o PCI_b é de 567. Durante o desenvolvimento deste trabalho, o valor de PCI mais atual encontrado, para junho de 2022, foi equivalente a 833,1.

É importante ressaltar ainda que a metodologia utilizada apresenta margem de erro de 35%, de modo que alguns dos equipamentos de menor investimento não foram levados em consideração, sem de forma nenhuma comprometer a confiabilidade dos resultados obtidos.

6.1 INVESTIMENTO DOS EQUIPAMENTOS

6.1.1 – Reator

O custo do reator é determinado pela Equação 6. O material utilizado foi o aço carbono e, dessa forma, F_M corresponde a 1,0. Vale ressaltar que essa é a equação geral, mas, uma vez que se trata de um tanque de pequeno porte, o custo de instalação de plataformas e escadas (C_{PL}) não foi considerado. Os cálculos e fórmulas de custo dos equipamentos foram realizados utilizando-se as recomendações de acordo com Seider *et al.* (2016).

$$C_R = F_M \cdot C_V + C_{PL} \quad (6)$$

sendo:

C_R o custo do reator (US\$);

F_M o fator material;

C_V o custo do vaso;

C_{PL} o custo de instalação.

As equações de custo base e custo de instalação destrinchadas individualmente são encontradas nas Equações 7 e 8:

$$C_V = \exp\{7,1390 + 0,18255 \cdot [\ln(W)] + 0,02297 \cdot [\ln(W)]^2\} \quad (7)$$

$$C_{PL} = 285,1 \cdot D_i^{0,73960} \cdot L^{0,70684} \quad (8)$$

W é o peso do vaso (reator), obtido na Equação 9:

$$W = \pi \cdot (D + t_s) \cdot (L + 0,8 \cdot D) \cdot t_s \cdot \rho_s \quad (9)$$

sendo:

D o diâmetro do vaso (in);

L a altura (in);

t_s a espessura da parede do vaso (in) - Equação 10, abaixo;

ρ_s a densidade do aço carbono, podendo ser assumida como 0,284 lb/in³ para um projeto preliminar (Sieder *et al.*, 2016).

$$t_s = \frac{P_d \cdot D_i}{2 \cdot S \cdot E - 1,2 \cdot P_d} \quad (10)$$

sendo:

P_d a pressão de projeto (psig);

D_i o diâmetro interno (in);

S o máximo estresse tolerável para o material de construção do vaso na temperatura de operação (psi);

E o fator de eficiência da solda.

Assim, substituiu-se os valores de P_d igual a 14,69 psig, S igual a 13,75 psi e E igual a 0,85 de acordo com recomendações de Seider *et al.* (2016). Por questões de segurança, é necessário se atentar para que a espessura atenda a especificação mínima para o diâmetro em questão. Nesse caso, por se tratar de um reator pequeno de apenas 1,64 ft (valor correspondente a 0,50 m), não existe recomendação de acordo com Seider *et al.* (2016). Entretanto, no que diz respeito à prevenção de possíveis desgastes de corrosão do material, o tamanho do reator não é determinante, mas deve-se adicionar 1/8 de polegada ao valor de espessura final encontrado.

Na Tabela 7 é possível encontrar os valores de custo do vaso, de instalação, espessura do vaso, peso e custo total, com e sem a correção com o *PCI*.

Tabela 7: Custo do reator

Custo do reator	
C_V (US\$)	6.891,38
t_S (in)	0,25
W (lb)	244,78
C_R (US\$)	6.891,38
C_R corrigido (US\$)	10.125,58

Fonte: Autoria própria

Seguindo a simplificação proposta no Capítulo V, o custo da camisa do reator foi estimado a partir das mesmas equações que para o vaso principal do reator, e é resumido na Tabela 8.

Tabela 8: Custo da camisa do reator

Custo da camisa do reator	
C_V (US\$)	8,455.30
t_S (in)	0,274
W (lb)	387,29
C_R (US\$)	8.455,30
C_R corrigido (US\$)	12.423,48

Fonte: Autoria própria

Para prover o resfriamento necessário à reação de Wittig, o fluido que realiza a troca térmica na camisa é o etilenoglicol e se faz necessário encontrar a massa utilizada por batelada para estimar o seu custo. Assim, as Equações 11, 12 e 13 foram utilizadas para encontrar a taxa de transferência de calor Q e a massa de etilenoglicol m_{EG} necessária, de acordo com Seider *et. al* (2016).

$$m_{reator} = V_{reator} \cdot \rho_{in} \quad (11)$$

$$Q = m_{reator} \cdot C_p \cdot \Delta T \quad (12)$$

$$m_{EG} = \frac{Q}{L} \quad (13)$$

sendo:

m_{reator} a massa total de solução processada no reator (kg);

ρ_{in} a densidade da solução dentro do reator (kg/m³);

V_{reator} o volume do reator (m³);

Q a taxa de transferência de calor (J);

C_p a média aritmética dos calores específicos de entrada e saída do reator (J/kg.K), obtidos no simulador;

ΔT a diferença entre temperatura inicial e final da reação de Wittig (K);

L o calor latente de vaporização (J/kg);

m_{EG} a massa de etilenoglicol necessária (kg).

Os valores de temperatura inicial e final da reação foram 298.15 K e 268.15 K (DENG, 2013), e os valores de densidade de 711,82 kg/m³ e calor específico médio entre entrada e saída de -5391,95 J/kg.K, foram obtidos do simulador. O volume do reator foi retirado da Tabela 5 e o calor latente do etilenoglicol é de 800 kJ/kg (Engineering ToolBox, 2003). De posse desses valores, calculou-se a massa de etilenoglicol de 23,89 kg/h. Sabendo-se que o custo do etilenoglicol é de US\$12/kg (ECHEMI, 2022) e o tempo de operação de 30 horas, o investimento necessário é de US\$8.600,40.

Por fim, para promover o aquecimento necessário à reação de isomerização do ácido retinoico, foi utilizada uma corrente de vapor a baixa pressão, disponível no simulador, e suficiente para corresponder à variação de temperatura de 60 °C, visto que as temperaturas da utilidade são maiores em seus extremos do que a temperatura final do processo. O valor de custo desse processo foi obtido do simulador, e é de US\$ 0,021 por dia de produção, que corresponde a utilização de 5,15 kg de vapor e 11.283,84 kJ de energia.

6.1.2 Filtro do catalisador

Para calcular o custo do filtro, foi utilizada a Equação 15 para filtro tipo tambor rotativo a vácuo de acordo com Seider *et al.* (2016). Embora essa não seja a equação mais apropriada - por se tratar de um processo em batelada -, não foram encontradas na literatura informações a respeito da área necessária para filtros de processos similares e, portanto, optou-se por esta estratégia para fins de simplificação. Dessa forma, para o cálculo da área A foi utilizada a Equação 14, também extraída de Seider *et al.* (2016), atendendo ao intervalo de 10-800 ft²:

$$A = \frac{V_f}{V_r} \quad (14)$$

$$C_f = \exp\{11,796 - 0,1905[\ln(A)] + 0,0554[\ln(A)]^2\} \quad (15)$$

sendo:

C_f o custo do filtro (US\$);

A a área do filtro (ft²).

V_f a vazão que entra no filtro (lb/dia);

V_r a vazão do filtrado (lb/dia.ft²).

Com os valores de 242,012 lb/dia para V_f e 242,03 lb/dia.ft² para o V_r extraídos da simulação, encontra-se o valor de 1 ft² para A .

É importante ressaltar que, apesar de considerar o filtro como tipo tambor rotativo a vácuo, trabalha-se com a hipótese do dobro de custo, visto que na realidade trata-se de um filtro prensa, o qual funciona com dois equipamentos - um com funcionamento contínuo e outro para limpeza. As informações do custo de investimento do filtro podem ser encontradas na Tabela 9.

O valor de custo do filtro de catalisador foi extrapolado matematicamente, visto que a Equação 15 somente é válida de acordo com Seider *et al.* (2016) no intervalo de 10-800 ft².

Tabela 9: Custo do filtro do catalisador

Custo do filtro do catalisador	
Área (ft ²)	1,00
C_f (US\$)	132.720,41
C_f corrigido (US\$)	195.007,71

Fonte: Autoria própria

6.1.3 Cristalizador

Para estimar o custo do cristalizador, utilizaram-se as Equações 16, 17 e 18, referente ao custo e à transferência de calor:

$$C_c = 16.440 \cdot L^{0,67} \quad (16)$$

$$Q = U \cdot A \cdot \Delta T_{LM} \quad (17)$$

$$A = \frac{V_f}{V_r} \quad (18)$$

sendo:

C_c o custo do cristalizador (US\$);

L o comprimento (ft);

Q a taxa de transferência de calor (BTU/h);

C_p a média aritmética dos calores específicos de entrada e saída do cristalizador (BTU/kg.°F), obtidos no simulador;

$m_{cristalizador}$ a massa total de solução processada no cristalizador (kg/h);

λ o calor latente de cristalização do ácido retinoico (BTU/kg);

ΔT a diferença entre temperatura de entrada e saída do cristalizador (°F);

U o coeficiente global de transferência de calor (BTU/(°F-h-ft²));

A a área de troca térmica em ft^2 ;

ΔT_{LM} a média logarítmica da diferença de temperaturas ($^{\circ}\text{F}$).

As temperaturas de entrada e saída utilizadas foram, respectivamente, 131°F e 77°F (ou 55°C e 25°C), conforme a referência seguida. O fluido de refrigeração utilizado foi o etilenoglicol tendo em vista que já foi usado no processo, este entra a 68°F e sai a 122°F , o que resulta em um ΔT_{LM} igual a 9°F e A igual a $2,68 \text{ ft}^2$. Assumindo $U = 20 \text{ BTU/h-ft}^2\text{-}^{\circ}\text{F}$ e $L = 1 \text{ ft}$ a cada 3 ft^2 de área de acordo com Seider *et. al* (2016), encontra-se C_c igual a US\$18.988,66. As informações de investimento do catalisador são encontradas na Tabela 10.

Tabela 10: Custo do cristalizador

Custo do cristalizador	
A (ft^2)	3,72
Q (BTU/h)	671,07
L (ft)	1,24
C_c (US\$)	18.988,66
C_T corrigido (US\$)	27.900,27

Fonte: Autoria própria

6.1.4 Tanque de mistura (lavagem)

Por se tratar de um vaso tal qual o reator, as Equações 7, 9 e 10 foram utilizadas para o cálculo de custo do tanque de mistura. Analogamente, o custo de instalação de plataformas e escadas (C_{PL}) não foi considerado. Assim, os valores utilizados no cálculo do custo encontram-se discriminados na Tabela 11, sendo C_T o custo do tanque.

Tabela 11: Custo do tanque de mistura (lavagem)

Custo do tanque de mistura (lavagem)	
C_V (US\$)	11.827,25
t_S (in)	0,32
W (lb)	787,82
C_T (US\$)	11.827,25
C_T corrigido (US\$)	17.377,92

Fonte: Autoria própria

6.1.5 Filtro do produto final

Assim como para o catalisador, o filtro utilizado para obtenção do produto final é do tipo tambor rotativo a vácuo, recorrendo às mesmas Equações 14 e 15 e atendendo a hipótese de dois equipamentos.

Dessa forma, com os valores de 242,01 lb/dia para V_f e 194,74 lb/dia.ft² para o V_r extraídos da simulação, encontra-se o valor de 1,24 ft² para A e, assim como o custo, podem ser encontrados na Tabela 12.

Assim como para o filtro do catalisador, a área do filtro do produto final está fora do intervalo válido para uso da Equação 15, de acordo com Seider *et al.* (2016), recorrendo à extrapolação matemática.

Tabela 12: Custo do filtro do produto final.

Custo do filtro	
Área (ft ²)	1,24
C_f (US\$)	127.718,61
C_f corrigido (US\$)	187.658,50

Fonte: Autoria própria

6.2 – CUSTO DE PRODUÇÃO

Os custos de produção podem ser discriminados de acordo com a categoria na qual se encaixam: custos diretos, indiretos e despesas gerais. A primeira contempla as matérias-primas, catalisadores, mão de obra, supervisão técnica, utilidades, manutenção e reparos, suprimentos operacionais e encargos de laboratório. A segunda categoria, por sua vez, engloba os gastos com empacotamento e estocagem, pagamento de impostos locais e seguro. As despesas gerais contemplam os custos administrativos, a distribuição e venda de produtos, e a pesquisa e desenvolvimento necessários para a realização do processo.

Conforme mencionado anteriormente, para o cálculo do custo de produção foi considerada uma operação de 330 dias/ano em regime 24h/dia, totalizando 7.920h/ano. Tratando-se sobre os custos diretos, para o cálculo da mão de obra foi utilizada a Equação 20 de acordo com Turton *et al.* (2018), através de uma estimativa do número de operadores necessários por turno para a operação em questão, o salário médio para operadores industriais no Brasil e o número de turnos (Equação 19).

$$N_{OT} = \sqrt{6,29 + 31,7 \cdot N_S^2 + 0,23 \cdot N_{NS}} \quad (19)$$

$$C_{MO} = N_{OT} \cdot S_M \cdot N_T \quad (20)$$

sendo:

N_{OT} o número de operadores por turno;

N_S o número de equipamentos que operam com sólidos;

N_{NS} o número de equipamentos que não operam com sólidos.

S_M o salário médio dos trabalhadores industriais no Brasil;

N_T o número de turnos mensal.

O salário médio considerado foi de R\$ 2.115,38, equivalente a US\$ 403,61 no momento de elaboração do presente trabalho (SALARIO, 2022). Tendo em vista que esse valor não considera encargos, o salário médio foi multiplicado por 2 como forma aproximada de contemplar esses outros custos. O número de turnos foi considerado igual

a 3 por operação, conforme recomendado por Turton *et. al* (2018). O número de trabalhadores por turno utilizado para fins de cálculo foi igual a 28, conforme calculado via Equação 19. Esse número pode causar estranhamento à primeira vista, entretanto faz sentido uma vez que, dos 6 equipamentos utilizados no processo, 5 operam com sólidos e esse fator é elevado ao quadrado na equação em questão, fazendo com que esses valores sejam jogados para cima.

Os custos de matérias-primas e produtos podem ser encontrados na Tabela 13 e é importante pontuar que, por falta de informações na literatura a respeito do custo do ácido β -formil crotônico, considerou-se o preço do ácido crotônico como referência de preço para essa matéria-prima. Além disso, durante as pesquisas dos valores das substâncias partiu-se da premissa de que todas as matérias-primas, bem como o ácido retinoico, fossem *cosmetic grade* (ou seja, adequadas como matéria-prima para produção de cosméticos e outras aplicações industriais não médicas).

Para o preço da disposição dos efluentes, os valores considerados foram de um tratamento terciário da água que inclui processamento químico, tendo em vista que a corrente aquosa de vazão 0,020 m³/h possui compostos inorgânicos e ácidos, seguindo a precificação recomendada por Turton *et al.* (2018).

Tabela 13: Custos dos produtos e matérias-primas envolvidos no processo

Custo dos componentes no processo de produção		
Matéria-prima e Produtos	Preço (US\$/kg)	Fonte
Ácido Retinoico	600,00	ECHEMI, 2022
Hidróxido de Potássio	0,30	ECHEMI, 2022
Ácido Crotônico	76,81	SIGMA-ALDRICH, 2022
Ácido Clorídrico	0,27	MERCK, 2022
Sal Trifenil Fosfina	120,00	ECHEMI, 2022
Catalisadores e Solventes	Preço (US\$/kg)	Fonte
Acetato de Paládio	109.419,78	MERCK, 2022
Propanol	2,50	ECHEMI, 2022
Água destilada	18,00	FUJIFILM, 2022

Utilidades	Preço (US\$/kg)	Fonte
Eletricidade (US\$/kWh)	0,157	ANEEL, 2022
Etilenoglicol	12,00	ECHEMI, 2022
Outros	Preço (US\$/m³)	Fonte
Disposição de efluentes	56,00	Turton <i>et al.</i> (2018)

Fonte: Autoria própria

As demais correlações dos custos de produção (englobando custos diretos, indiretos e despesas gerais) são apresentadas na Tabela 14 e também foram extraídas de Turton *et al.* (2018).

Tabela 14: Correlações dos demais custos de produção

Correlações dos custos de produção	
Custos Diretos	Correlação
Supervisão Técnica	0,18 do custo da mão de obra
Manutenção e Reparos	0,06 do investimento fixo
Suprimentos Operacionais	0,15 do custo de manutenção e reparos
Encargos de laboratório	0,15 do custo da mão de obra
Custos Indiretos	Correlação
Empacotamento e Estocagem	0,6 do custo de (mão de obra + supervisão técnica + manutenção e reparos)
Impostos Locais	0,032 do investimento fixo
Seguro	0,005 do investimento fixo
Despesas gerais	Correlação
Custos Administrativos	0,15 do custo de (mão de obra + supervisão técnica + manutenção e reparos)
Distribuição e Venda de Produtos	0,11 do custo de produção
Pesquisa e Desenvolvimento	0,05 do custo de produção

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

6.2.1 Critérios para análise econômica

Para a avaliação econômica levou-se em consideração tanto a lucratividade quanto o fluxo de caixa do processo e é fundamental compreender que ambos se complementam diante de uma perspectiva de viabilidade econômica: não é suficiente ter lucratividade uma vez que não se tenha verificado a compensação do investimento.

Enquanto a primeira permite avaliar diferenças entre custos de produção e receita, fornecendo o dado de lucro líquido da planta em operação, considerando taxas e impostos nacionais (tais como a Contribuição Social sobre o Lucro Líquido (CSLL) e o Imposto de Renda (IR)), o segundo contempla as entradas e saídas do caixa do empreendimento, analisando o Valor Presente Líquido (VPL) e o tempo de retorno do investimento (*Payback*, quando o VPL é igualado a zero), do início do investimento até o último ano de operação da planta.

Para análise, o período considerado foi de 3 anos para a construção da planta e 20 anos de operação, sendo no primeiro intervalo o investimento fixo sendo dividido 30%, 40% e 30%. Além disso, a Taxa Mínima de Atratividade (TMA), isto é, a taxa de juros mínima para o empreendimento ser considerado viável, foi considerada igual a 13%, a partir da previsão do relatório de mercado levantado pelo Banco Central do Brasil para os próximos 3 anos (BANCO CENTRAL DO BRASIL, 2022). A taxa de juros utilizada nas equações foi a Taxa Selic. O *payback* limite considerado foi de 5 anos de operação, valor usualmente utilizado na indústria química. O valor do capital de giro utilizado para os cálculos, o mínimo necessário em caixa para eventualidades, foi de 15% do investimento total.

A Equação 21 apresenta o cálculo do VPL e, sendo seu valor positivo, em uma análise preliminar o cenário para um investimento na produção em questão já poderia ser considerado convidativo, uma vez que seu retorno compensaria o investimento feito nos primeiros anos.

$$VPL = \sum_t^{t_c} \frac{(FC)_t}{(1 + TMA)^t} \quad (21)$$

Nesta equação:

VPL é o Valor Presente Líquido;

TMA a Taxa Mínima de Atratividade;

t_c os anos de construção e horizonte de operação para o projeto (nesse caso, 20 anos);

$(FC)_t$ o Fluxo de Caixa no período;

t o período (anos).

Sendo o VPL positivo, o segundo passo seria avaliar o *payback*, dado que o risco do projeto aumenta à medida que o mesmo se aproxima do horizonte de planejamento (CLEMENTE E SOUZA, 2009). Por essa razão, este foi considerado como fator limitante, conforme mencionado. Resumidamente, quanto maior o VPL e menor o *payback*, mais atrativo seria o cenário.

7 DISCUSSÃO DE RESULTADOS

Para dar início à análise dos resultados obtidos no trabalho, foram resumidos todos os custos do investimento inicial para uma planta de produção de ácido retinoico, conforme a Tabela 15 e Figura 19.

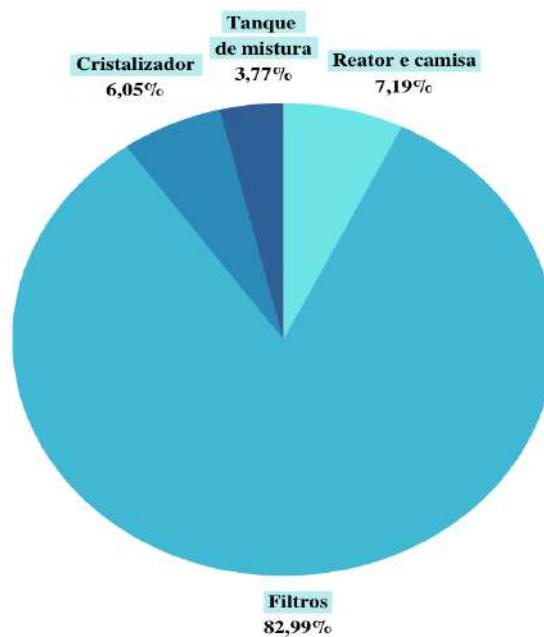
Tabela 15: Resumo dos custos de todos os equipamentos propostos.

Custos	Valor (US\$)
Reator	6.891,38
Reator (camisa)	8.455,30
Filtro do Catalisador	132.720,41
Cristalizador	18.988,66
Tanque de Mistura (lavagem)	11.827,25
Filtro do produto final	127.718,61
Custo Total dos Equipamentos	306.601,61
Subtotal	2.024.514,70

Fonte: Autoria própria

Para cálculo do subtotal foi utilizada a Equação 5 e considerou-se, para o investimento total, um capital de giro de US\$357.267,30.

Figura 19: Distribuição dos custos dos equipamentos propostos



Fonte: Autoria própria

É possível perceber que, por se tratar de um reator de pequeno porte, os filtros acabam sendo os equipamentos que mais impactam no investimento total.

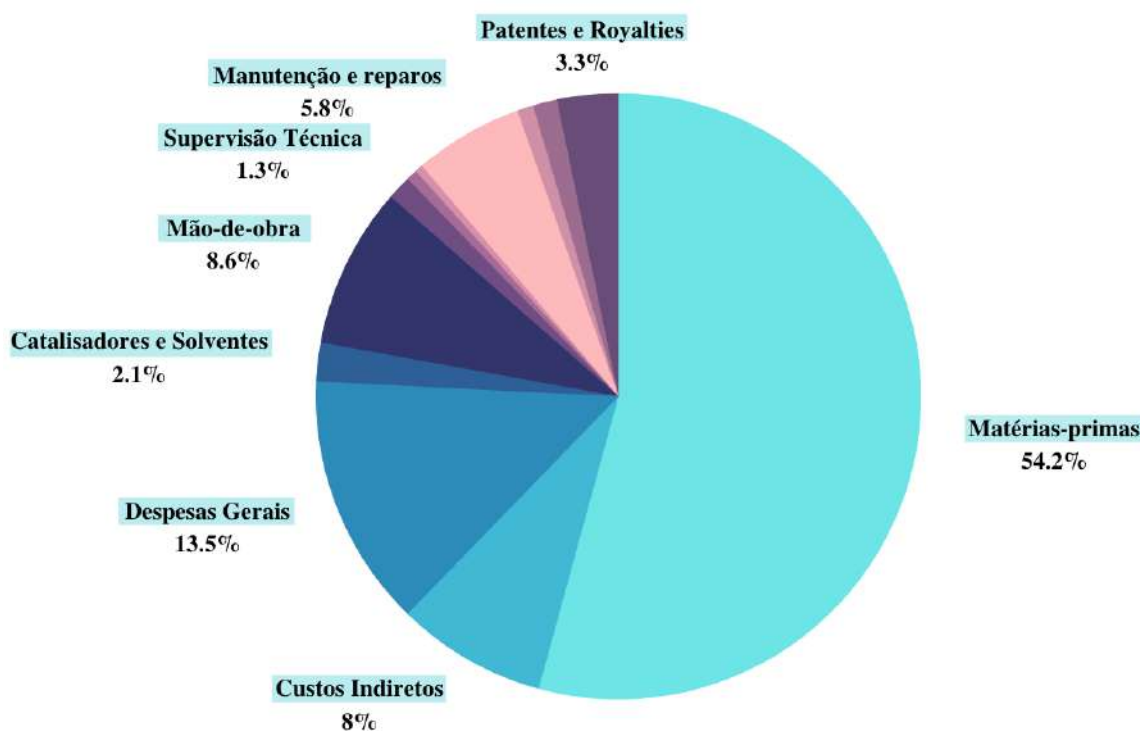
O custo de produção é aberto no detalhe na Tabela 16, com a distribuição das despesas evidenciada na Figura 20 (em especial os custos diretos detalhados). Vale ressaltar que a depreciação não foi considerada porque não se trata de um custo real e o presente trabalho não pressupõe o desfazimento do ativo ao final de sua vida útil.

Tabela 16: Custos de produção

Custos	Valor (US\$)
Custos diretos	
Matérias-primas	
Hidróxido de Potássio	707,79
Ácido Crotônico	270.761,05
Ácido Clorídrico	413,89
Sal Trifenil Fosfina	859.984,65
Catalisadores e Solventes	
Acetato de Paládio	2.918,29
Propanol	38.572,73
Água destilada	1.424,97
Mão de obra	179.385,97
Supervisão Técnica	26.907,90
Utilidades	
Vapor	28,27
Etilenoglicol	12.140,28
Disposição de efluentes	8.870,40
Manutenção e Reparos	121.470,88
Suprimentos Operacionais	18.220,63
Encargos de Laboratório	26.907,90
Patentes e Royalties	68.311,092
Subtotal	1.649.166,96
Custos Indiretos	
Empacotamento e estocagem	196.658,85
Impostos Locais	30.367,72
Seguro	10.122,57
Subtotal	237.149,14
Despesas Gerais	
Custos Administrativos	49.164,71
Distribuição e Venda de Produtos	227.703,63
Pesquisa e Desenvolvimento	113.851,81
Subtotal	390.720,15
Custo Total de Produção	2.277.036,26

Fonte: Autoria própria

Figura 20: Distribuição dos custos de produção de ácido retinoico



Fonte: Autoria própria

Os custos diretos são significativamente mais altos, sobretudo devido ao custo de matérias-primas, destacando-se o sal trifenil fosfina e o ácido β -formil 48rotônico, totalizando quase 70% dos custos diretos. Com exceção do catalisador, todas as matérias-primas são utilizadas uma única vez por batelada. O acetato de paládio, no entanto, pode ser reaproveitado por até 4 ciclos de acordo com Carole *et. Al* (2015). Dessa forma, considerando um ciclo de 30 horas para cada batelada, o valor encontrado para a operação foi de 66 ciclos no ano.

A receita foi calculada com base no preço de venda do ácido retinoico de US\$600,00/kg (ECHEMI 2022) e, tomando como base a operação anual, o valor para a receita encontrado foi de US\$4.240.100,78, valor bastante promissor em uma análise preliminar.

De posse dos valores de entrada e saída, foi possível calcular a lucratividade do processo, obtendo-se o valor de US\$1.908.602,14 para o lucro líquido anual. Além disso, o VPL é positivo (US\$ 10.286.384,48), o que significa que as receitas são suficientes para pagar pelo investimento inicial dentro do horizonte de operação e o empreendimento é

economicamente viável.

Sabe-se que as quantidades de matérias-primas são pequenas para uma compra a nível industrial. Entretanto, houve certa dificuldade em obter um retorno dos fornecedores em relação a uma cotação de um volume maior de material. Sendo assim, considerou-se um cenário mais conservador nas compras em pequena quantidade, em que o valor é geralmente mais alto.

Com esses valores foi calculado o tempo de *payback*, ou seja, o tempo no qual o VPL é nulo. Assim, o retorno do investimento ocorreria após o 2º ano de operação, o que indica um cenário bastante favorável e caracteriza o processo como viável a nível industrial.

Buscando simular diferentes cenários, tendo em vista que, apesar da análise favorável ainda não existem plantas de produção de ácido retinoico no Brasil, foi alterado o nível de produção de 100% para 75% - ou seja, mantido o custo de capital, assumiu-se operação com apenas 75% de capacidade, reduzindo custos e receita – e percebe-se que, ainda assim, o cenário é positivo, uma vez que o *payback* viria agora após o 3º ano de produção. Quando se altera o nível de produção para 50% - desconsiderando eventuais limites de *shut-off*-, esse valor muda para o 9º ano, ultrapassando o limite utilizado como referência, mas ainda dentro do horizonte de 20 anos.

É importante ressaltar que, durante as pesquisas, o valor de venda do ácido retinoico sofreu certa oscilação. Por essa razão, faz-se interessante avaliar o valor limite de venda para que o VPL fosse positivo ao final do horizonte de operação. Esse valor é de US\$367,00/kg, onde o *payback* viria apenas no 20º ano de operação. Se for considerado o limite de 5 anos, esse valor aumenta para US\$430,00/kg. Esses valores correspondem a reduções de 38,83% e 28,33%, respectivamente, no preço de venda do ácido retinoico, o que se encontra dentro das oscilações observadas para seu preço nos últimos meses: o menor preço encontrado para a comercialização do ácido retinoico foi de US\$500,00/kg (ECHEMI, 2022). Ainda foram encontrados preços inferiores, mas que não atendiam ao *cosmetic grade* e por isso não foram levados em consideração neste trabalho. Caso fosse necessário vendê-lo por esse valor mencionado, o *payback* viria no 4º ano, dentro do limite estabelecido de 5 anos.

Ademais, na Tabela 17, a seguir, encontram-se 4 cenários cogitados para avaliar a real viabilidade da planta, combinando flutuações citadas acima com relação ao nível de produção e preço de venda do ácido retinoico e seu impacto no *payback* do processo.

Tabela 17: Cenários avaliativos da viabilidade econômica do processo.

Cenário	Preço de venda (US\$)	Nível de produção (%)	Payback (ano)
I	600	100	2
II	600	75	3
III	600	50	9
IV	500	100	4

Fonte: Autoria própria

Dessa forma, entende-se que o risco do empreendimento é baixo visto que, mesmo com a flutuação do preço de venda no mercado, as análises econômicas são promissoras e sustentáveis dentro do horizonte de operação.

Por fim, encontram-se em anexo na seção “Apêndice”, gráficos e tabelas que descrevem os cálculos e valores relacionados às análises em questão.

8 CONCLUSÃO

No presente trabalho foi realizada a simulação do processo de produção de ácido retinoico a partir da patente *Stereospecific Synthesis Process for Retinoin Compounds* (2016) para análise das condições de produção nacional desse insumo, utilizando o *software Aspen Plus® v12*. Isso pois, entende-se que o Brasil tem um mercado em potencial significativo para esse insumo, dados os crescentes relatos de produtos inovadores presentes no país em termos de tecnologia, visando contemplar a variação de cores e tipos de peles brasileiras, e também, dada a tendência mundial de consumo de produtos para cuidados com a pele.

A capacidade de produção foi baseada na demanda de 7 toneladas/ano de ácido retinoico de acordo com dados do FMI (2022). Os balanços de massa e energia de cada etapa foram calculados no simulador a fim de dimensionar os equipamentos a partir da metodologia apresentada no Capítulo V. De posse das especificações dos equipamentos, realizou-se a análise econômica do processo com o objetivo de entender a viabilidade do projeto, conforme detalhado no Capítulo VI.

Para uma planta de produção de ácido retinoico, o investimento total necessário seria de US\$2.381.781,99, enquanto o custo de produção anual seria de aproximadamente

US\$2.277.036,26. Utilizando o preço de venda de US\$600,00/kg para o ácido retinoico, obteve-se um lucro líquido anual de US\$1.908.602,14. Além disso, o VPL foi positivo, o que caracteriza o processo como economicamente viável. O *payback*, considerando uma produção de 7.920h/ano e nível de produção de 100%, foi de 2 anos após o início da operação.

Como sugestões de pesquisa para trabalhos, futuros destaca-se: simular as demais patentes mencionadas a fim de ter um comparativo a nível industrial; realizar estudos de mercado a fim de compreender a real demanda de ácido retinoico no mercado brasileiro vista a dificuldade encontrada ao longo do trabalho em acessar dados de importação e exportação da substância, mas que após apresentação mediante orientação foram encontradas na plataforma no Ministério da Indústria, Comércio Exterior e Serviços (COMEXSTAT) pelo código NCM 30045060 – *Medicament containing retinoic acid (tretinoin)* e quais as barreiras de entrada para uma nova empresa no setor visando aperfeiçoar a análise econômica; analisar o impacto ambiental da planta uma vez que, ainda que em pequena quantidade, esta gera subprodutos, de forma a reduzir os impactos negativos no meio ambiente; realizar estudos acerca dos cálculos de custo, buscando correlações equacionais e/ou fatores que corrijam correlações já consideradas, para que as mesmas sejam compatíveis com a indústria da química fina, questão indisponível na literatura considerada, tratada no presente trabalho.

9 REFERÊNCIAS

Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos - ABIHPEC. Anuário 2019. Disponível em: abihpec.org.br. Acesso em: 14 jul. 2022

Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos - ABIHPEC. **Panorama do Setor Atualizado**, 2022. Disponível em: https://abihpec.org.br/site2019/wp-content/uploads/2021/04/Panorama_do_Setor_Atualizado_29.08.22.pdf. Acesso em 15 set. 2022.

BANCO CENTRAL DO BRASIL. **Relatório de Mercado - Expectativas de Mercado**, 21 out 2022. Disponível em: <https://www.bcb.gov.br/content/focus/focus/R20221021.pdf>. Acesso em 26 out 2022.

BARUA, Arun B.; FURR, Harold C. Properties of retinoids. **Molecular biotechnology**, v. 10, n. 2, p. 167-182, 1998.

BASF expands world-scale vitamin A formulation plant in Ludwigshafen. **BASF News & Media Center**, Ludwigshafen, 21 jul. 2022. Disponível em: <https://www.basf.com/global/en/media/news-releases/2022/07/p-22-288.html>. Acesso em: 08/09/2022.

CAVALCANTE, Cassio Queiroz. **Estudo sobre a determinação de paládio em amostras biológicas pelo método de análise por ativação com nêutrons**. 2007. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

CHAPMAN, M. Shane. Vitamin a: history, current uses, and controversies. In: **Seminars in cutaneous medicine and surgery**. WB Saunders, 2012. p. 11-16.

ChemSrc (nov. 2022). Triphenylphosphine. Disponível em: https://www.chemsrc.com/en/cas/603-35-0_1084736.html. Acesso em 11 nov. 2022.

CHEN, Mei-Chih et al. Retinoic acid and cancer treatment. **Biomedicine**, v. 4, n. 4, p. 1-6, 2014.

CHEN, Zhuo et al. Isotope effects, dynamic matching, and solvent dynamics in a Wittig reaction. Betaines as bypassed intermediates. **Journal of the American Chemical Society**, v. 136, n. 38, p. 13122-13125, 2014.

CLEMENTE, Ademir; SOUZA, Alceu. **Decisões financeiras e análise de investimentos. São Paulo: Atlas**, 2008.

DE LIMA OLIVEIRA, Camila et al. A evolução da molécula de vitamina A utilizada em formulações cosmeceúticas. 2018.

DENG, Qingjun. Method for preparing all-trans tretinoin. Chinese Patent n. 101,774,954, 7 ago. 2013.

DENG, Qingjun et al. **Stereospecific synthesis process for tretinoin compounds**. U.S. Patent n. 8,835,680, 16 set. 2014.

Diniz, D. G. A., Lima, E. M., & Antoniosi Filho, N. R.. (2002). Isotretinoína: perfis farmacológico, farmacocinético e analítico. *Revista Brasileira De Ciências Farmacêuticas*, 38(Rev. Bras. Cienc. Farm., 2002 38(4)).

ECHEMI Digital Technology Co., Ltd.. **Product Catalog**, Ethylene Glycol. Disponível em: https://www.echemi.com/productsInformation/pid_Seven2471-ethylene-glycol-eg.html. Acesso em 02 dez. 2022.

ECHEMI Digital Technology Co., Ltd.. **Product Catalog**, Ethanol Diethylene Glycol. Disponível em: <https://www.echemi.com/produce/pr2209071802-ethanol-diethylene-glycol-99-colourles>. Acesso em 02 dez. 2022.

ECHEMI Digital Technology Co., Ltd.. **Product Catalog**, Crotonic Acid. Disponível em: <https://www.echemi.com/produce/pr2211048094-crotonic-acid.html>. Acesso em 14 nov. 2022.

ECHEMI Digital Technology Co., Ltd.. **Product Catalog**, Potassium Hydroxide. Disponível em: <https://www.echemi.com/produce/pr2204211374-90-purity-potassium-hydroxide-cas-1310-58-3.html>. Acesso em 14 nov. 2022.

ECHEMI Digital Technology Co., Ltd.. **Product Catalog**, Propanol - 99,8%. Disponível em: <https://www.echemi.com/produce/pr2107141027-1-propanol-998-clear-liquid-joa.html>. Acesso em 14 nov. 2022.

ECHEMI Digital Technology Co., Ltd.. **Product Catalog**, Retinoic Acid / Tretinoin. Disponível em:

<https://www.echemi.com/produce/pr2203317140-hot-supply-vitamina-a-acid-powder-retinoic-acid-price-cosmetic-grade-cas-302-79-4-and-tretinoin.html>. Acesso em 14 nov. 2022.

EGGERSDORFER, Manfred et al. One hundred years of vitamins—A success story of the natural sciences. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 51, n. 52, p. 12960-12990, 2012.

ELZANFALY, Eman S.; SAAD, Ahmed S.; ABD-ELALEEM, Abd-Elaziz B. Simultaneous determination of retinoic acid and hydroquinone in skin ointment using spectrophotometric technique (ratio difference method). **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 20, n. 3, p. 249-253, 2012.

EMBRAPA. Ficha de Informações de Segurança - Etilenoglicol. Disponível em: <https://cloud.cnpqc.embrapa.br/wp-content/igu/fispq/laboratorios/Etileno%20glicol.pdf>. Acesso em 26 out. 2022.

Engineering ToolBox, (2003). **Liquids - Latent Heat of Evaporation**. Disponível em: https://www.engineeringtoolbox.com/fluids-evaporation-latent-heat-d_147.html. Acesso em 3 out 2022.

FARFÁN, Paola; GÓMEZ, Sara; RESTREPO, Albeiro. On the origins of stereoselectivity in the Wittig reaction. **Chemical Physics Letters**, v. 728, p. 153-155, 2019.

FISCHER Scientific. **Product Catalog**, Thermo Scientific all-trans-Retinoic acid, 97%. Disponível em: <https://www.fishersci.pt/shop/products/all-trans-retinoic-acid-97/10023433>. Acesso em 02 dez. 2022.

FONTELLES, Lucas; et al. O legado da quarentena para o consumo. 2020.

FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation. **Product**, Distilled Water. Disponível em: <https://labchem-wako.fujifilm.com/us/product/detail/W01W0104-1697.html>. Acesso em 4 jul. 2022.

FURR, Harold C. Analysis of retinoids and carotenoids: problems resolved and unsolved. **The Journal of nutrition**, v. 134, n. 1, p. 281S-285S, 2004.

GANAPATHY, V. **Industrial boilers and heat recovery steam generators: design, applications, and calculations**. CRC Press, 2002.

GREAVES, Ronda et al. **Vitamin A and Carotenoids: Chemistry, Analysis, Function and Effects**. Royal Society of Chemistry, 2012.

GRIFFITHS, Christopher EM. The role of retinoids in the prevention and repair of aged and photoaged skin. **Clinical and experimental dermatology**, v. 26, n. 7, p. 613-618, 2001.

HAYNES, William M.; LIDE, David R.; BRUNO, Thomas J. **CRC handbook of chemistry and physics**. CRC press, 2016.

JOHN, Michael; PAUST, Joachim. **Preparation of 9-(Z)-retinoic acid**. U.S. Patent n. 5,504,230, 2 abr. 1996.

KELLER, Karen Laszlo; FENSKE, Neil A. Uses of vitamins A, C, and E and related compounds in dermatology: a review. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 39, n. 4, p. 611-625, 1998.

KOWALSKI, Gabriela. **Nova Lei de Patentes Chinesas**. Baril Advogados, 3 jan 2022. Disponível em: <https://www.bariladvogados.com.br/post/nova-lei-de-patentes-chinesa>. Acesso em 15 set 2022.

LIANG, Chengyuan et al. Overview of all-trans-retinoic acid (ATRA) and its analogues: Structures, activities, and mechanisms in acute promyelocytic leukaemia. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 220, p. 113451, 2021.

MADE IN CHINA, **Chemicals**, HCl 31%-36%. Disponível em: <https://langyichem.en.made-in-china.com/product/CdjAsoMOpVpr/China-China-HCl-31-36-Price-Tech-Grade-for-Gold-Refinery-and-Mining-Industry-Hydrochloric-Acid.html>. Acesso em 02 dez. 2022.

MAXWELL, Charles. **Cost Indices**. Towering Skills, 28 mai 2020. Disponível em: <https://www.toweringskills.com/financial-analysis/cost-indices/>. Acesso em 10 out. 2022.

NOY, N. Physical-chemical properties and action of retinoids. In: **Retinoids**. Springer, Berlin, Heidelberg, 1999. p. 3-29.

PANDOLFI, Enrique M. et al. Solvent effect in the Wittig reaction under Boden's conditions. **Synthetic communications**, v. 33, n. 13, p. 2187-2196, 2003.

PARANHOS, Juliana Feldens. Método dos modelos termodinâmicos simplificados (MMTS): uma abordagem eficiente para descrever o equilíbrio líquido-vapor. 2014.

Retinoic Acid Market by Mode of Administration (Oral, and External) and by End User (Hospital Pharmacy, Retail Pharmacy, and Online Pharmacy) - Global Opportunity Analysis and Industry Forecast, 2021-2031. **Allied Market Research – AMR**®, mar. 2022. Disponível em: <https://www.alliedmarketresearch.com/retinoic-acid-market>. Acesso em 5 jan. 2023.

Retinoids Market Outlook (2022-2032). **Future Market Insights, Inc**, Delaware, out. 2022. Disponível em: <https://www.futuremarketinsights.com/reports/retinoids-market>. Acesso em 6 nov. 2022.

Salario.com.br - Salários das Profissões. Operador de Processo (química - Salário, piso salarial, o que faz e mercado de trabalho). São Paulo, 29 nov. 2022. Disponível em: <https://www.salario.com.br/profissao/operador-de-processo-quimica-cbo-813120/>. Acesso em 15 out 2022.

SANTA CRUZ BIOTECHNOLOGY. **Product Catalog**, Retinoic Acid, all trans. Disponível em: <https://www.scbt.com/pt/p/retinoic-acid-all-trans-302-79-4>. Acesso em 02 dez. 2022.

SETH, Michael; SENN, Hans Martin; ZIEGLER, Tom. The influence of solvation and finite temperatures on the Wittig reaction: A theoretical study. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 109, n. 23, p. 5136-5143, 2005.

Sigma Aldrich. **Produtos**, [Pd(OAc)₂]₃. Disponível em: <https://www.sigmaldrich.com/BR/pt/product/aldrich/205869>. Acesso em 4 jul. 2022.

SILVA, Pedro Vitor de Andrade. **Isolamento social, solidão e mídias digitais: um estudo sobre o consumo de Skincare no período de pandemia do COVID-19**. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso.

SZUTS, Ete Z.; HAROSI, Ferenc I. Solubility of retinoids in water. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 287, n. 2, p. 297-304, 1991.

TORSANI, Laisa Maria. **Estudo da influência das variações do fluido de arrefecimento em motores de combustão a diesel**. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Tecnológica Federal do Paraná.

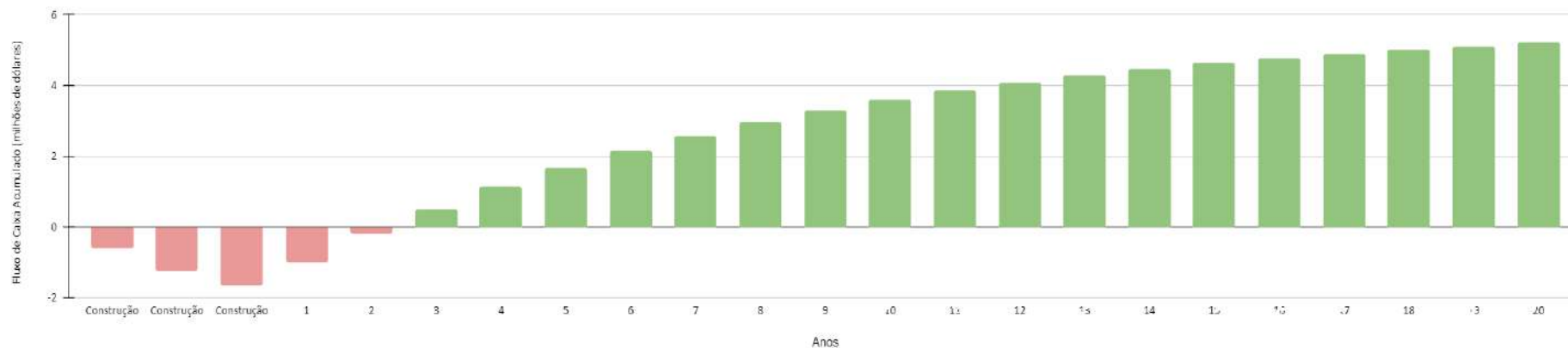
TURTON, Richard et al. **Analysis, synthesis and design of chemical processes**. Pearson Education, 2018.

WOLF, George. A history of vitamin A and retinoids. **The FASEB Journal**, v. 10, n. 9, p. 1102-1107, 1996.

YOUNG, A. F.; PESSOA, FLP; QUEIROZ, E. M. Comparação De Rotas Consolidadas Para a Produção De Biodiesel a Partir Dos Óleos De Soja E De Dendê Via Catálise Homogênea Alcalina. **Blucher Chemical Engineering Proceedings**, v. 1, n. 2, p. 13093-13100, 2015.

APÊNDICE

Figura A. 1: Gráfico de evolução temporal do fluxo de caixa acumulado do projeto, analisando o cenário I.



Fonte: Autoria própria

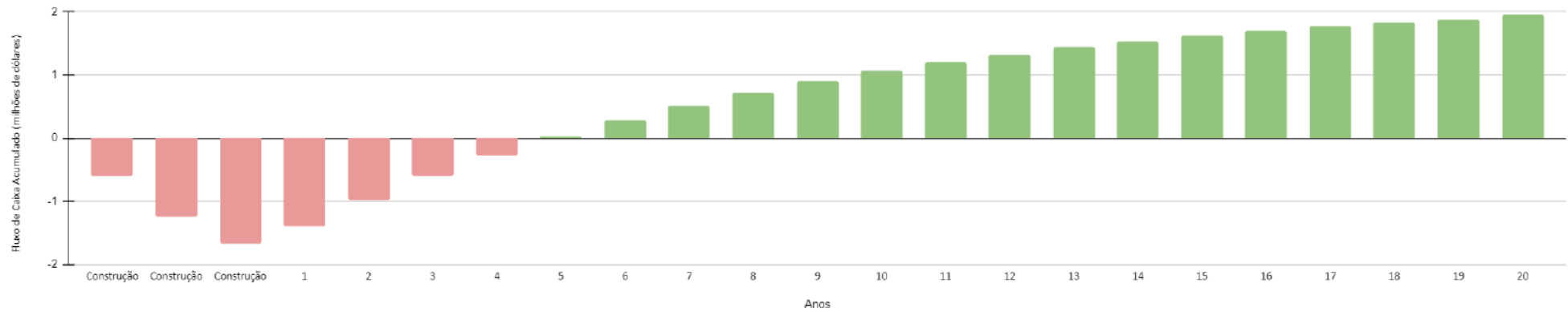
Tabela A. 1: Evolução temporal do fluxo de caixa do projeto, analisando o cenário I.

	Construção	Construção	Construção	1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	5º ano	6º ano	7º ano	8º ano	9º ano
Fluxo de Caixa	\$ -607.354,41	\$ -809.805,88	\$ -607.354,41	\$ 1.096.279,04	\$ 1.453.546,34	\$ 1.453.546,34	\$ 1.453.546,34	\$ 1.453.546,34	\$ 1.453.546,34	\$ 1.453.546,34	\$ 1.453.546,34	\$ 1.453.546,34
Fluxo de Caixa Descontado	\$ -607.354,41	\$ -634.196,79	\$ -420.927,07	\$ 672.368,47	\$ 788.926,72	\$ 698.165,24	\$ 617.845,34	\$ 546.765,79	\$ 483.863,53	\$ 428.197,82	\$ 378.936,12	\$ 335.341,70
Fluxo de Caixa Acumulado	\$ -607.354,41	\$ -1.241.551,20	\$ -1.662.478,27	\$ -990.109,80	\$ -201.183,08	\$ 496.982,16	\$ 1.114.827,50	\$ 1.661.593,29	\$ 2.145.456,83	\$ 2.573.654,64	\$ 2.952.590,76	\$ 3.287.932,46

	10º ano	11º ano	12º ano	13º ano	14º ano	15º ano	16º ano	17º ano	18º ano	19º ano	20º ano
Fluxo de Caixa	\$ 1.453.546,34	\$ 1.453.546,34	\$ 1.453.546,34	\$ 1.453.546,34	\$ 1.453.546,34	\$ 1.453.546,34	\$ 1.453.546,34	\$ 1.453.546,34	\$ 1.453.546,34	\$ 1.453.546,34	\$ 1.810.813,64
Fluxo de Caixa Descontado	\$ 296.762,57	\$ 262.621,74	\$ 232.408,62	\$ 205.671,34	\$ 182.010,04	\$ 161.070,83	\$ 142.540,56	\$ 126.142,09	\$ 111.630,17	\$ 98.787,76	\$ 108.910,45
Fluxo de Caixa Acumulado	\$ 3.584.695,03	\$ 3.847.316,77	\$ 4.079.725,39	\$ 4.285.396,73	\$ 4.467.406,77	\$ 4.628.477,60	\$ 4.771.018,16	\$ 4.897.160,25	\$ 5.008.790,41	\$ 5.107.578,17	\$ 5.216.488,62

Fonte: Autoria própria

Figura A. 2: Gráfico de evolução temporal do fluxo de caixa acumulado do projeto, analisando o cenário II.



Fonte: Autoria própria.

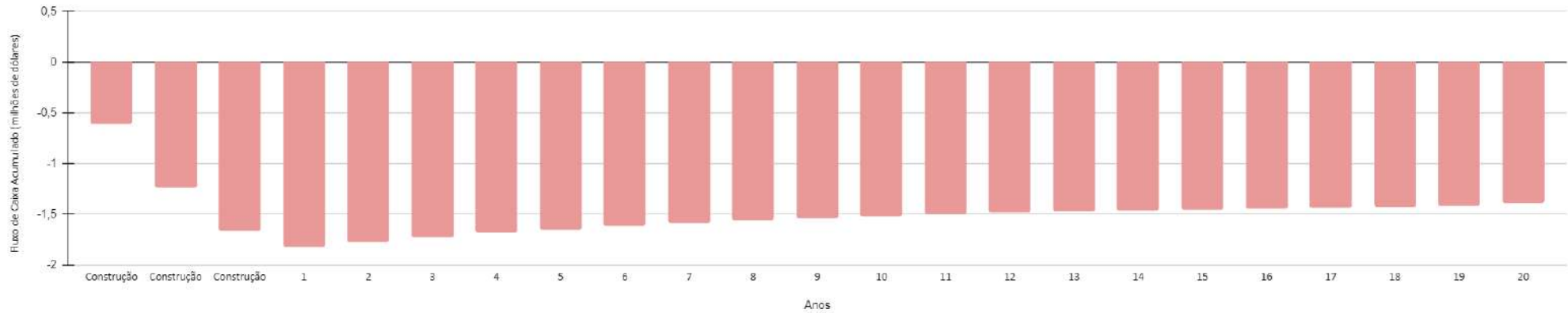
Tabela A. 2: Evolução temporal do fluxo de caixa do projeto, analisando o cenário II.

	Construção	Construção	Construção	1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	5º ano	6º ano	7º ano	8º ano	9º ano
Fluxo de Caixa	\$ -607.354,41	\$ -809.805,88	\$ -607.354,41	\$ 425.047,92	\$ 782.315,22	\$ 782.315,22	\$ 782.315,22	\$ 782.315,22	\$ 782.315,22	\$ 782.315,22	\$ 782.315,22	\$ 782.315,22
Fluxo de Caixa Descontado	\$ -607.354,41	\$ -634.196,79	\$ -420.927,07	\$ 260.689,85	\$ 424.609,36	\$ 375.760,50	\$ 332.531,41	\$ 294.275,59	\$ 260.420,87	\$ 230.460,95	\$ 203.947,74	\$ 180.484,73
Fluxo de Caixa Acumulado	\$ -607.354,41	\$ -1.241.551,20	\$ -1.662.478,27	\$ -1.401.788,42	\$ -977.179,06	\$ -601.418,56	\$ -268.887,15	\$ 25.388,44	\$ 285.809,31	\$ 516.270,26	\$ 720.218,00	\$ 900.702,73

	10º ano	11º ano	12º ano	13º ano	14º ano	15º ano	16º ano	17º ano	18º ano	19º ano	20º ano
Fluxo de Caixa	\$ 782.315,22	\$ 782.315,22	\$ 782.315,22	\$ 782.315,22	\$ 782.315,22	\$ 782.315,22	\$ 782.315,22	\$ 782.315,22	\$ 782.315,22	\$ 782.315,22	\$ 1.139.582,52
Fluxo de Caixa Descontado	\$ 159.721,00	\$ 141.346,02	\$ 125.084,97	\$ 110.694,66	\$ 97.959,88	\$ 86.690,16	\$ 76.716,95	\$ 67.891,11	\$ 60.080,63	\$ 53.168,70	\$ 68.539,60
Fluxo de Caixa Acumulado	\$ 1.060.423,73	\$ 1.201.769,75	\$ 1.326.854,72	\$ 1.437.549,38	\$ 1.535.509,26	\$ 1.622.199,42	\$ 1.698.916,37	\$ 1.766.807,48	\$ 1.826.888,11	\$ 1.880.056,81	\$ 1.948.596,41

Fonte: Autoria própria.

Figura A. 3: Gráfico de evolução temporal do fluxo de caixa acumulado do projeto, analisando o cenário III.



Fonte: Autoria própria

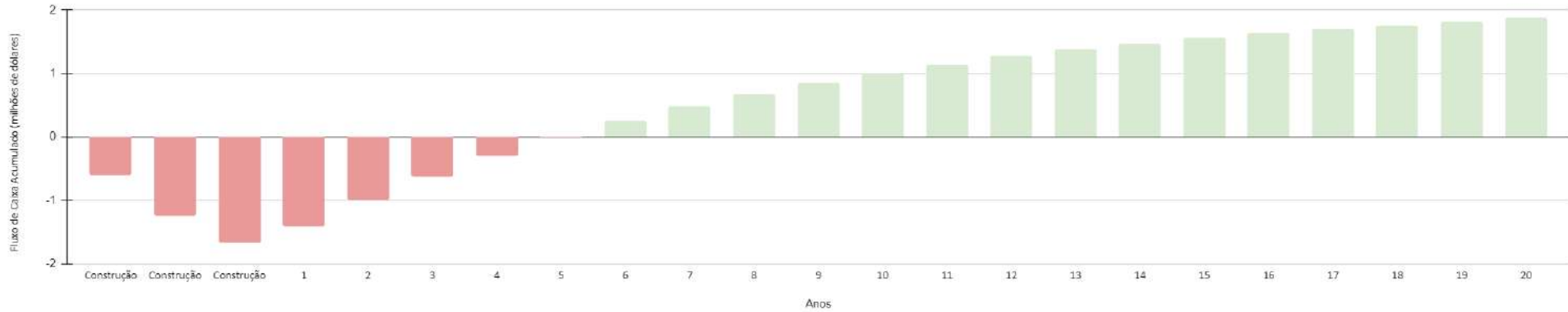
Tabela A. 3: Evolução temporal do fluxo de caixa do projeto, analisando o cenário III.

	Construção	Construção	Construção	1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	5º ano	6º ano	7º ano	8º ano	9º ano
Fluxo de Caixa	\$ -607.354,41	\$ -809.805,88	\$ -607.354,41	\$ -260.845,42	\$ 96.421,88	\$ 96.421,88	\$ 96.421,88	\$ 96.421,88	\$ 96.421,88	\$ 96.421,88	\$ 96.421,88	\$ 96.421,88
Fluxo de Caixa Descontado	\$ -607.354,41	\$ -634.196,79	\$ -420.927,07	\$ -159.981,38	\$ 52.333,94	\$ 46.313,22	\$ 40.985,15	\$ 36.270,04	\$ 32.097,38	\$ 28.404,76	\$ 25.136,96	\$ 22.245,10
Fluxo de Caixa Acumulado	\$ -607.354,41	\$ -1.241.551,20	\$ -1.662.478,27	\$ -1.822.459,65	\$ -1.770.125,72	\$ -1.723.812,50	\$ -1.682.827,35	\$ -1.646.557,31	\$ -1.614.459,93	\$ -1.586.055,16	\$ -1.560.918,20	\$ -1.538.673,11

	10º ano	11º ano	12º ano	13º ano	14º ano	15º ano	16º ano	17º ano	18º ano	19º ano	20º ano
Fluxo de Caixa	\$ 96.421,88	\$ 96.421,88	\$ 96.421,88	\$ 96.421,88	\$ 96.421,88	\$ 96.421,88	\$ 96.421,88	\$ 96.421,88	\$ 96.421,88	\$ 96.421,88	\$ 453.689,18
Fluxo de Caixa Descontado	\$ 19.685,93	\$ 17.421,17	\$ 15.416,97	\$ 13.643,33	\$ 12.073,75	\$ 10.684,73	\$ 9.455,51	\$ 8.367,71	\$ 7.405,06	\$ 6.553,15	\$ 27.286,90
Fluxo de Caixa Acumulado	\$ -1.518.987,18	\$ -1.501.566,01	\$ -1.486.149,04	\$ -1.472.505,71	\$ -1.460.431,96	\$ -1.449.747,23	\$ -1.440.291,71	\$ -1.431.924,00	\$ -1.424.518,95	\$ -1.417.965,80	\$ -1.390.678,90

Fonte: Autoria própria

Figura A. 4: Gráfico de evolução temporal do fluxo de caixa acumulado do projeto, analisando o cenário IV.



Fonte: Autoria própria

Tabela A. 4: Evolução temporal do fluxo de caixa do projeto, analisando o cenário IV.

	Construção	Construção	Construção	1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	5º ano	6º ano	7º ano	8º ano	9º ano
Fluxo de Caixa	\$ -607.354,41	\$ -809.805,88	\$ -607.354,41	\$ 411.361,43	\$ 768.628,73	\$ 768.628,73	\$ 768.628,73	\$ 768.628,73	\$ 768.628,73	\$ 768.628,73	\$ 768.628,73	\$ 768.628,73
Fluxo de Caixa Descontado	\$ -607.354,41	\$ -634.196,79	\$ -420.927,07	\$ 252.295,67	\$ 417.180,88	\$ 369.186,62	\$ 326.713,82	\$ 289.127,28	\$ 255.864,85	\$ 226.429,07	\$ 200.379,71	\$ 177.327,17
Fluxo de Caixa Acumulado	\$ -607.354,41	\$ -1.241.551,20	\$ -1.662.478,27	\$ -1.410.182,60	\$ -993.001,72	\$ -623.815,10	\$ -297.101,27	\$ -7.973,99	\$ 247.890,86	\$ 474.319,92	\$ 674.699,63	\$ 852.026,81

Fluxo de Caixa Descontado	\$ 156.926,70	\$ 138.873,19	\$ 122.896,63	\$ 108.758,08	\$ 96.246,09	\$ 85.173,53	\$ 75.374,80	\$ 66.703,37	\$ 59.029,53	\$ 52.238,52	\$ 46.716,44
Fluxo de Caixa Acumulado	\$ 1.008.953,51	\$ 1.147.826,70	\$ 1.270.723,32	\$ 1.379.481,40	\$ 1.475.727,49	\$ 1.560.901,02	\$ 1.636.275,82	\$ 1.702.979,18	\$ 1.762.008,71	\$ 1.814.247,23	\$ 1.881.963,67

Fonte: Autoria própria

