



Análise do Processo de Separação dos Enantiômeros do Praziquantel

Leonardo Ivar Gomes Jaldin

Projeto de Final de Curso

Orientadores

Prof. Carlos Augusto Guimarães Perlingeiro - D. Sc.

Prof. Amaro Gomes Barreto Júnior - D. Sc.

Setembro de 2013

Análise do Processo de Separação dos Enantiômeros do Praziquantel

Leonardo Ivar Gomes Jaldin

Projeto de Final de Curso submetido ao Corpo Docente da Escola de Química, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de engenheiro químico.

Aprovado por:

Argimiro Resende Secchi - D. Sc.

Carlos André Vaz Junior - D. Sc.

Filipe Arantes Furtado - M. Sc.

Orientado por:

Carlos Augusto Guimarães Perlingeiro - D. Sc.

Amaro Gomes Barreto Júnior - D. Sc.

Rio de Janeiro, RJ – Brasil.

Setembro de 2013

JALDIN, Leonardo Ivar Gomes.

Análise do processo de separação dos enantiômeros do Praziquantel / Leonardo Ivar Gomes Jaldin. Rio de Janeiro: UFRJ/EQ, 2013.

xiv, 82p.: il.

(Projeto Final) – Universidade federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, 2013.

Orientadores: Carlos Augusto Guimarães Perlingeiro, D. Sc., e Amaro Gomes Barreto Júnior, D. Sc.

1. Praziquantel. 2. Cromatografia. 3. LMS. 4. Projeto Final. (Graduação – UFRJ/EQ).
5. Carlos Augusto Guimarães Perlingeiro e Amaro Gomes Barreto Júnior I. Título.

À minha mãe, Ângela, por todo seu esforço e dedicação para que eu conseguisse chegar até aqui. Agradeço a você pelo exemplo de vida, de luta, de superação no qual me espelho e tento sempre evoluir.

"Saber não é o bastante, precisamos aplicar.
Querer não é o bastante, precisamos fazer."

Bruce Lee

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Amaro Gomes Barreto Júnior por todo aprendizado que adquiri nesse projeto. Agradeço, também, por estar sempre me incentivando e se preocupando com meu andamento, pela compreensão e preocupação nos momentos difíceis que passei e por toda paciência durante esse longo processo.

Ao Prof. Dr. Carlos Augusto Guimarães Perlingeiro por me trazer a oportunidade de trabalhar nesse projeto. Agradeço pela compreensão e por ser sempre solícito quando precisei.

À Secretaria Acadêmica de Ensino de Graduação da Escola de Química, em especial, ao Carlos Humberto de Oliveira Martins por toda atenção e esclarecimentos quanto às situações burocráticas de Projeto Final e matrícula.

À minha mãe, Ângela, por estar sempre ao meu lado. Agradeço pelo apoio, carinho, empenho e encorajamento, essenciais para a conclusão de mais esta etapa de minha vida.

À minha irmã, Ingrid, pelo exemplo de fé e superação. Sua alegria e inabalável força diante de um momento tão delicado me confortavam e me enchiam de esperança de dias melhores.

À minha família, tia, primo e avós, pelo carinho e incentivo que nunca me deixaram faltar.

Aos meus amigos, em especial ao Carlos, Fernando, “Mineiro”, “Pajé”, Eduardo, “Cabide”, “Hulk”, Priscila, Camili, que sempre me cobraram e me incentivaram a manter o foco e seguir adiante, nas mais diversas e inesperadas situações, desde as conversas mais sérias até as mais descontraídas no bar.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para que eu conseguisse realizar esse Projeto Final.

Resumo do Projeto de Final de Curso apresentado à Escola de Química como parte dos requisitos necessários para obtenção do grau de engenheiro químico.

Análise do Processo de Separação dos Enantiômeros do Praziquantel

Leonardo Ivar Gomes Jaldin

Setembro, 2013

Orientadores: Prof. Carlos Augusto Guimarães Perlingeiro, D. Sc.
Prof. Amaro Gomes Barreto Júnior, D. Sc.

A Esquistossomose é a segunda doença endêmica mais difundida no mundo, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), afetando mais de 200 milhões de pessoas nos 76 países que relataram a doença. Seu tratamento tem sido feito pelo uso do Praziquantel, um anti-helmíntico eficaz em todos os tipos de esquistossomose. No Brasil o fármaco é produzido a partir da sua mistura racêmica, onde o R-PZQ é ativo e o S-PZQ inativo, porém com sabor amargo muito intenso. Dessa forma, a formulação do medicamento apenas pelo R-PZQ não seria amargo e precisaria, somente, da metade da dose. Para obter esse enantiômero puro a cromatografia quiral é uma técnica promissora por obter um produto com grau de pureza elevado se comparado a outros métodos. Este trabalho estudou as condições de operação para separação dos enantiômeros do Praziquantel por cromatografia contínua, em uma fase estacionária quiral celulose tris (3-cloro-4-metilfenilcarbamato) de celulose, comercialmente conhecida como Lux Celulose-2, tendo como fase móvel etanol. O modelo de processo utilizado foi o do Leito Móvel Simulado (LMS) que se baseia na passagem contra corrente da fase líquida e da fase móvel, utilizando-se de uma válvula de troca que alterna as posições das correntes de entrada e saída da unidade. Esse modelo foi otimizado pelo Método do Triângulo, que fixa uma condição de completa separação e produtividade da unidade para se calcular as demais variáveis. Esse método retorna um gráfico que representa todas as possibilidades de separação e foi estudado o comportamento

dele para diferentes concentrações, mostrando uma deformação no diagrama, porém sem afetar a eficiência do processo. Foi estudado, também, o tempo de troca das correntes pela válvula do LMS e sua influência na produtividade e consumo de solvente. Foi observado que a diminuição do tempo de troca aumenta a produtividade, porém acarreta num aumento de consumo de solvente. Tendo conhecimento desses elementos, foi possível otimizar a unidade utilizando o método de Newton pelo Solver ®EXCEL, que retornou três cenários ótimos, um de mínimo consumo de solvente, outro de máxima produtividade e um ponto intermediário. Esses pontos foram base para a avaliação econômica, estimando os custos de produção para cada cenário e definindo o melhor aquele de menor custo, uma vez que o enantiômero puro não tem valor comercial definido.

ÍNDICE

Capítulo I – Introdução	1
I.1 – Motivação	1
I.2 – Objetivos	1
Capítulo II - Revisão Bibliográfica	3
II.1 - Esquistossomose	3
II.1.1 - Ocorrência	3
II.1.2 - Ciclo Evolutivo do <i>S. mansoni</i>	5
II.1.3 - Descrição da Doença	7
II.1.4 - Tratamento	8
II.2 - Praziquantel	8
II.3 – Cromatografia	11
II.4–Coluna Cromatográfica	15
II.4.1 - Modelo Matemático	15
II.4.2 - Fração de Vazios e Porosidade	17
II.4.3 - Modelo Ideal	19
II.4.4 - Modelo Dispersivo	21
II.5 – Isoterma de Adsorção	23
II.5.1 - Efeitos	23
II.5.2 – Isoterma de Langmuir	25
II.5.3 – Determinação dos parâmetros da Isoterma	28
II.6 – Cromatografia em Processo Contínuo	30
II.6.1 - Leito Móvel Verdadeiro (LMV)	31
II.6.2 - Leito Móvel Simulado (LMS)	33
II.7– Otimização dos parâmetros operacionais	37
II.7.1 - Método do Triângulo (Isoterma linear)	39
II.7.2 – Método do Triângulo (Isoterma não linear)	44
II.8 – Avaliação Econômica	51
Capítulo III – Metodologia	54
III.1 - Modelo matemático da unidade LMS	54
III.2 – Otimização pelo Método do Triângulo	55
III.2.1 – Isoterma de Adsorção	55
III.2.2 – Coluna Lux celulose-2	55
III.2.3 – Graus de liberdade	56
III.2.4 – Variáveis de desempenho	58

III.2.5 – Limites de operação	59
III.3 – Estimativa de Custos	60
III.3.1 – Custo fixo	60
III.3.2 – Custo variável	61
Capítulo IV – Resultados e Discussão	63
IV.1 - Influência da concentração no diagrama do triângulo	63
IV.2- Avaliação paramétrica da produtividade e do consumo de solvente em função do t_{troca}	65
IV.3 - Determinação das condições ótimas de operação	69
IV.4 – Avaliação dos custos de operação da unidade	73
Capítulo V – Conclusão	79
V.1 – Sugestões para trabalhos futuros	80
Capítulo VI – Referências Bibliográficas	81

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Área endêmica inicial do <i>S. mansoni</i> e migração interna do Brasil	4
Figura 2 - Áreas endêmicas e focais da <i>S. mansoni</i> no Brasil	5
Figura 3 - Ciclo evolutivo do <i>S. mansoni</i>	6
Figura 4 - Estrutura molecular do Praziquantel	9
Figura 5 - Definição do sistema cromatográfico	11
Figura 6 - Princípio da separação por adsorção	12
Figura 7 - Cromatograma para três componentes	14
Figura 8 - Volume de controle diferencial para uma coluna cromatográfica	16
Figura 9 - Estrutura do leito na coluna	18
Figura 10 - Influência do tipo de isoterma no cromatograma	24
Figura 11 - Isoterma de Langmuir para um componente	25
Figura 12 - Isoterma Langmuir Competitivo para 2 componentes	27
Figura 13 - Modelo do processo LMV	32
Figura 14 - Perfil de concentração ao longo das seções	33
Figura 15 - Modelo do processo LMS	34
Figura 16 - LMS com válvula rotativa	35
Figura 17 - LMS utilizando válvulas de duas direções	35
Figura 18 - LMS com arranjo 1/2/2/1	36
Figura 19 - LMS com arranjo 3/3/3/3	36
Figura 20 - Perfil de concentração ótimo no LMS	37
Figura 21 - Perfil de concentração para o LMV (TMB) e LMS (SMB) de diferentes arranjos	39
Figura 22 - Direções de migração de cada um dos componentes num LMV	41
Figura 23 - Diagrama do triângulo para isoterma linear	44
Figura 24 - Diagrama triângulo para isoterma não linear	46
Figura 25 - Influência da concentração de alimentação no diagrama do triângulo	48
Figura 26 - Perfil de concentração com poluição de extrato no ponto 2	49
Figura 27 - Perfil de concentração otimizado	50
Figura 28 - Deslocamento do ponto ótimo real	50
Figura 29 - LMS, arranjo 2/2/2/2	56
Figura 30 - Influência da C_{feed} no diagrama triangular	63

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Parâmetros da isoterma de Langmuir competitivo	55
Tabela 2 - Parâmetros da coluna Lux celulose-2	55
Tabela 3 - Variáveis de um LMS com arranjo 2/2/2/2	56
Tabela 4 - Custo unitário de equipamentos do LMS	61
Tabela 5 - Diferença $m_{III}-m_{II}$ para cada Cfeed	64
Tabela 6 - Variáveis de Decisão e Desempenho ótimas para máxima PR	69
Tabela 7 - Vazões volumétricas ótimas para máxima PR	69
Tabela 8 - Vazões adimensionais ótimas para máxima PR	69
Tabela 9 - Variáveis de Decisão e Desempenho ótimas para mínimo CD	70
Tabela 10 - Vazões volumétricas ótimas para mínimo CD	70
Tabela 11 - Vazões adimensionais ótimas para mínimo CD	70
Tabela 12 - Maximização de FO para diferentes pesos	71
Tabela 13 - Variáveis de Decisão e Desempenho ótimas para ponto ótimo intermediário	71
Tabela 14 - Vazões volumétricas ótimas para ponto ótimo intermediário	71
Tabela 15 - Vazões adimensionais ótimas para ponto ótimo intermediário	72
Tabela 16 - Produtividade / Consumo de solvente	72
Tabela 17 - Custo de Equipamento	73
Tabela 18 - Custo Operacional	73
Tabela 19 - Custo pela depreciação dos equipamentos	74
Tabela 20 - Custo com consumo de solvente	74
Tabela 21 - Custo com perda da alimentação	75
Tabela 22 - Custo anual de produção	75
Tabela 23 - Custo específico	76
Tabela 24 - Custo total	76
Tabela 25 - Preço do R-PZQ estimado para dado ano de retorno	77

NOMENCLATURA

LETRAS LATINAS

Símbolo	Descrição	Dimensão
a	Coeficiente da isoterma de Langmuir	L^3M^{-1}
A_t	Área da seção transversal da coluna	L^2
b	Coeficiente da isoterma de Langmuir	L^3M^{-1}
c	Concentração na fase móvel	ML^{-3}
C_p	Concentração nos poros das partículas	ML^{-3}
C_{AD}	Concentração adimensionada na fase líquida	-
$C_{crudeloss}$	Custo com perda de alimentação	-
C_{el}	Custo com solvente	-
C_{dep}	Custo com depreciação	-
C_{prod}	Custo de produção	-
C_{spec}	Custo específico	M^{-1}
C_{total}	Custo total	-
CD	Consumo de solvente	LT^{-1}
d_c	Diâmetro da coluna	L
d_p	Diâmetro médio da partícula	L
D_{ax}	Coeficiente de dispersão axial	L^2T^{-1}
D_{poro}	Coeficiente de difusão no interior dos poros	L^2T^{-1}
D	Coeficiente de difusão na superfície	L^2T^{-1}
f_{rec}	Fator de recuperação de solvente	-
F	Razão entre as fases móvel e estacionária	-
FO	Função Objetivo	-
H	Coeficiente de Henry	$L^{-1}MT^{-2}$
k_{ads}	Constante da adsorção	$L^3M^{-1}T^{-1}$
k_{des}	Constante da desorção	$L^3M^{-1}T^{-1}$
k_{filme}	Coeficiente de transferência de massa e filme	LT^{-1}
k_i	Fator de retenção	-
L_c	Comprimento da coluna	L
L'_f	Fator que caracteriza a sobrecarga da coluna	-
\dot{m}	Taxa de massa	MT^{-1}
m	Massa	M
m_j	Vazão adimensional na seção j	-

Símbolo	Descrição	Dimensão
N_e	Número de equações independentes	-
N_f	Número de graus de liberdade	-
N_v	Número de variáveis não especificadas	-
$n_{i,mob}$	Número de moles na fase móvel	N
$n_{i,stat}$	Número de moles na fase estacionária	N
pr_{el}	Preço do solvente	L^{-1}
pr_{feed}	Preço da mistura racêmica do PZQ	L^{-1}
PR	Produtividade	MT^{-1}
q	Concentração no sólido	ML^{-3}
q^*	Concentração total no sólido	ML^{-3}
q_{sat}	Saturação da fase estacionária	ML^{-3}
Q	Vazão volumétrica	L^3T^{-1}
Q_{AD}	Concentração no sólido adimensionada	-
r_1	Raiz positiva da Equação II.49	-
r_2	Raiz negativa da Equação II.48	-
r_{ads}	Taxa de adsorção	$MT^{-1}L^{-3}$
r_{des}	Taxa de desorção	$MT^{-1}L^{-3}$
t	Tempo	T
t_0	Tempo morto da coluna	T
t_{inj}	Tempo de injeção	T
t_p	Largura de um pulso de injeção retangular	T
t_{plant}	Tempo morto da planta	T
t_R	Tempo de retenção	T
t_{total}	Tempo morto total	T
t_{troca}	Tempo de troca do LMS	T
$t_{x_{dep}}$	Taxa de depreciação	-
u	Velocidade de propagação	LT^{-1}
u_{int}	Velocidade intersticial	LT^{-1}
u_m	Velocidade efetiva (fase móvel total)	LT^{-1}
V	Volume	L^3
\dot{V}	Vazão volumétrica	L^3T^{-1}
V_{ads}	Volume da fase estacionária numa coluna	L^3
V_c	Volume da coluna	L^3
V_{inj}	Volume de injeção	L^3

Símbolo	Descrição	Dimensão
V_{int}	Volume intersticial	L^3
V_m	Volume da fase móvel	L^3
V_{pore}	Volume do sistema de poros	L^3
V_{solid}	Volume do material sólido	L^3
w	Largura de banda de frente de massa	T
W	Peso atribuído a Função Objetivo	-
x	Coordenada	L
Z	Coordenada adimensionada	-

LETRAS GREGAS

Símbolo	Descrição	Dimensão
α	Seletividade	-
γ	Parâmetro na teoria do triângulo	-
ε	Fração de vazios	-
ε_p	Porosidade da fase sólida	-
ε_t	Porosidade total da coluna	-
ω	Coefficiente na teoria do triângulo	-

Capítulo I – Introdução

I.1 – Motivação

A esquistossomose é uma das mais graves parasitoses tropicais, matando milhares de pessoas por ano, ficando atrás somente da malária. Seu tratamento é feito mediante medicação específica, tendo alto índice de cura. Entretanto, o fármaco de melhor resultado é produzido a partir de uma mistura racêmica, onde um dos enantiômeros é inativo e concede à mistura um grande amargor.

Em adultos, o sabor amargo não é um fator que dificulta a aceitação do medicamento, uma vez que o mesmo é administrado pelo uso de comprimidos, porém para crianças a medicação líquida se faz necessária e o sabor amargo dificulta a aceitação à medicação. Sendo assim, umas das formas de minimizar esse problema e termos uma maior adesão ao tratamento é a separação do enantiômero inativo da mistura que será estudada a seguir pela técnica de cromatografia contínua.

I.2 – Objetivos

I.2.1 – Objetivo Geral

Projetar condições de operação de uma unidade de separação cromatográfica contínua para separação dos enantiômeros do Praziquantel.

I.2.2 – Objetivos Específicos

- Avaliar a influência da concentração de alimentação do soluto no diagrama triangular do método de otimização;

- Avaliar o efeito da mudança do tempo de troca na unidade, em termos de produtividade e consumo de solvente;
- Determinar o ponto ótimo de operação da separação na coluna cromatográfica
- Realizar uma análise econômica para estimar os custos de produção de uma unidade de separação de Praziquantel.

Capítulo II - Revisão Bibliográfica

II.1 - Esquistossomose

II.1.1 - Ocorrência

A Esquistossomose, popularmente conhecida por Barriga d'Água, é uma doença endêmica crônica causada por platelmintos parasitas do gênero *Schistosoma*. Dentre as parasitoses que afetam o homem é a segunda mais difundida no mundo, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), ficando atrás somente da malária (PASSOS et al., 1998). Presente predominantemente na Ásia, África e América do Sul, estima-se que afete mais de 200 milhões de pessoas no total dos 76 países que relataram a doença, (OMS, 2011).

Existem diferentes espécies de *Schistosoma*, das quais a *S. mansoni*, *S. haematobium* e *S. japonicum* são as que mais se adaptaram ao parasitismo humano. No entanto, já houve relatos de casos com a *S. bovis*, *S. mekongi* e *S. intercalatum*. Dentre as citadas, somente a *S. mansoni* é encontrada no Brasil (PASSOS et al., 1998).

Acredita-se que essa espécie tenha vindo para o Brasil através do tráfico de escravos, sendo os portos de Recife e Salvador as portas de entrada para a doença. Com a utilização dessa mão de obra nas lavouras de cana de açúcar, ocorreu a disseminação para o litoral norte, Bahia e Minas Gerais, como visto na área verde na Figura 1. O êxodo rural e os constantes fluxos migratórios, representados pelas setas na Figura 1, contribuíram para propagar a doença para outros estados.

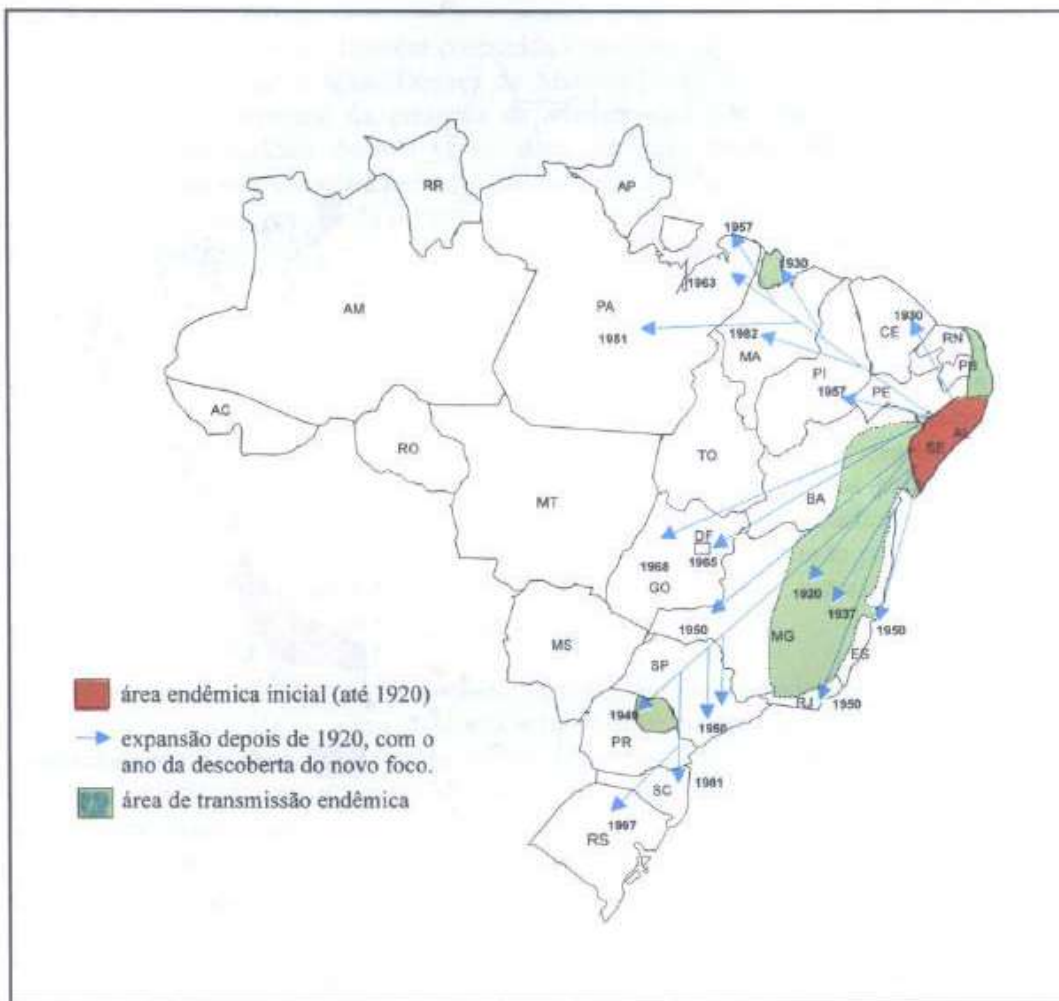


Figura 1 - Área endêmica inicial do *S. mansoni* e migração interna do Brasil

Fonte: PASSOS et al., 1998, p. 9

Atualmente, no território brasileiro, a doença já atinge 18 estados. Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Sergipe, Bahia, Espírito Santo e Minas Gerais constituem as áreas endêmicas onde está largamente disseminada. Pará, Maranhão, Ceará, Distrito Federal, Goiás, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul constituem áreas de pontos focais (Figura 2).

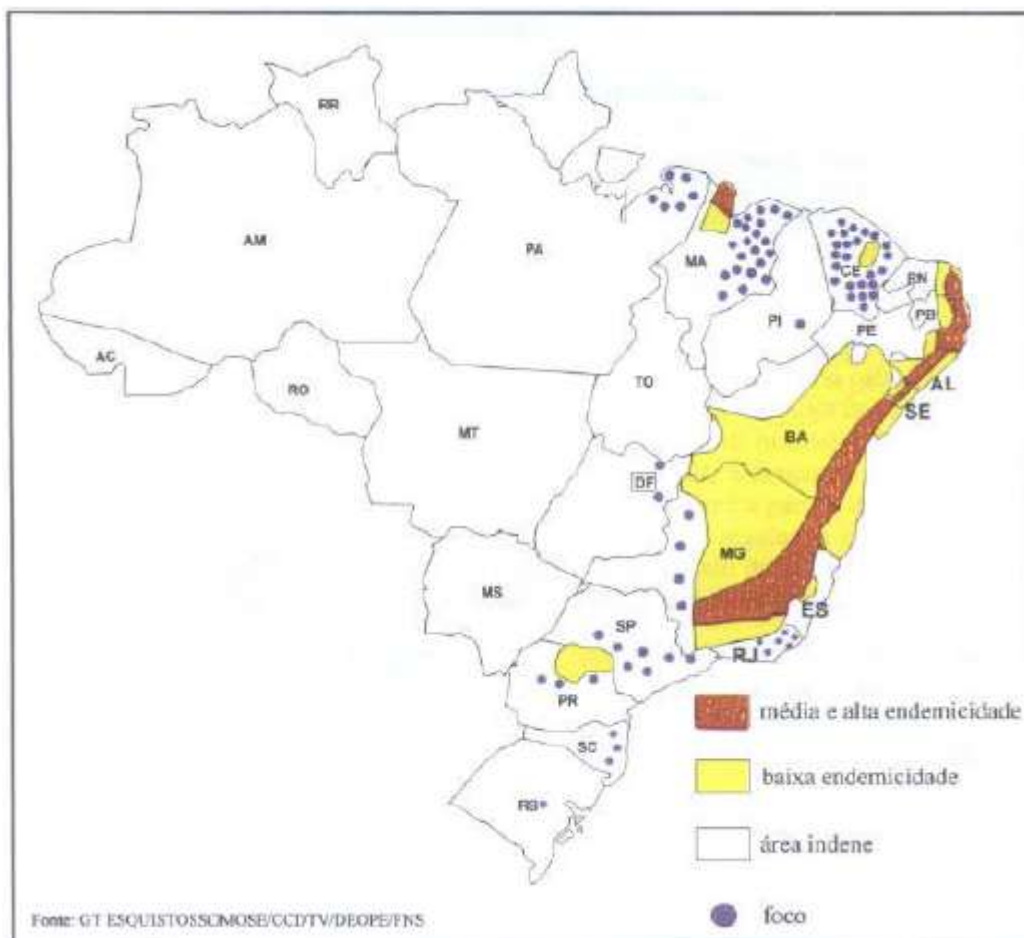


Figura 2 - Áreas endêmicas e focais da *S. mansoni* no Brasil

Fonte: PASSOS et al., 1998, p. 10

II.1.2 - Ciclo Evolutivo do *S. mansoni*

A Figura 3 ilustra, claramente, o ciclo evolutivo da esquistossomose. Ovos do parasita, em contato com a água, libertam uma larva ciliada denominada de miracídio (ponto 2) que penetram no hospedeiro intermediário (ponto 3). O hospedeiro intermediário são caramujos do gênero *Biomphalaria*, mas apenas as espécies *B. glabrata* (SAY, 1818, apud PASSOS et al., 1998, p.21), *B. tenagophila* (ORBIGNY, apud PASSOS et al., 1998, p.21) e *B. straminea* (DUNKER, 1848, apud PASSOS et al., 1998, p.21) são infectadas pela *S. mansoni*.

Uma vez infectado, o molusco perde a mobilidade (ponto 4), transformando-se num esporocisto primário, que dará condições para as células germinativas

formarem os esporocistos secundários, que por sua vez, liberarão as larvas infecciosas, denominadas de cercárias (ponto 5).

É sob a forma de cercárias que a *Schistosoma* infecta o seu hospedeiro definitivo ou, também denominado, reservatório (ponto 6). O homem é o principal reservatório, porém, cães, gado, búfalo, roedores, macacos, porcos, ovelhas e cabras podem ser infectados, apesar de não se ter comprovação de que sejam capazes de manter o ciclo.

No hospedeiro definitivo, a cercária perde sua cauda e transforma-se em esquistossômulos (ponto 7) que correm pelos vasos sanguíneos (ponto 8) até atingirem o fígado (ponto 9), onde se alimentam de sangue e atingem a forma adulta. Já na forma adulta, há a postura e, posteriormente, a eliminação dos ovos pela fêmea (ponto 10). Esses ovos percorrem um caminho, até hoje não esclarecido, em direção ao intestino (*S. mansoni* e *S. japonicum*) ou em direção à bexiga (*S. haematobium*), onde serão eliminados e, quando em contato com a água, recomençarão o ciclo.

ESQUISTOSSOMOSE

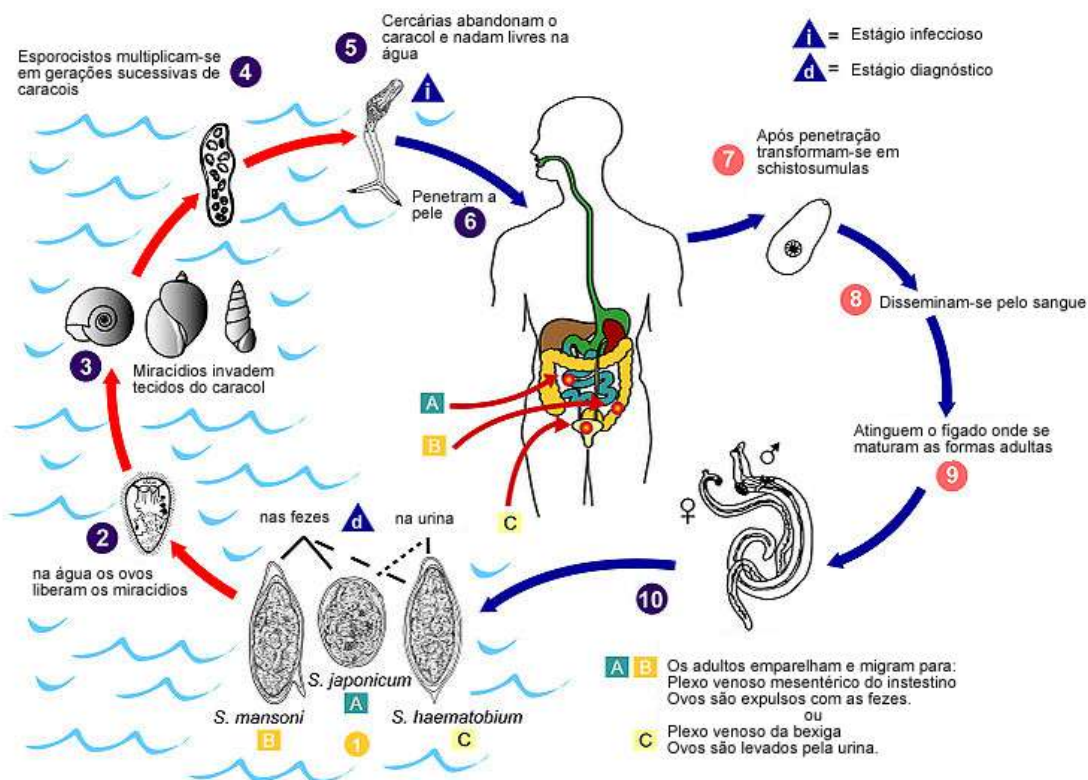


Figura 3 - Ciclo evolutivo do *S. mansoni*

Disponível em: <<http://pt.wikipedia.org/w/index.php?title=Esquistossomose&oldid=36937372>>

II.1.3 - Descrição da Doença

O quadro clínico do *S. mansoni* é dividido em duas fases: aguda e crônica (PESSOA; BARROS, 1953, apud PASSOS et al., 1998). A fase aguda é a fase inicial da infecção e pode ser assintomática ou apresentar sintomas leves como dermatite urticariforme, eritema (vermelhidão), edema e prurido. Após algumas semanas, podem aparecer sintomas inespecíficos como febre, cefaleia, anorexia, diarreia, astenia (fraqueza), dispneia (falta de ar), hemoptise (tosse com sangue) que podem levar a morte. Porém essa sintomatologia é rara.

Após alguns meses o quadro se desenvolve para a fase crônica que é, inclusive, o quadro clínico habitual. Essa fase é dividida em quatro tipos em ordem crescente de gravidade (PESSOA; BARROS, 1953, apud PASSOS et al., 1998):

- Tipo I ou intestinal
Pode ser assintomática, ou caracterizada por diarreias repetidas, muco-sanguinolento, com dor ou desconforto abdominal.
- Tipo II ou forma hepatointestinal
Diarreia, epigastralgia, hepatomegalia, podendo ser detectadas nodulações no fígado.
- Tipo III ou forma hepatoesplênica compensada
Hepatoesplenomegalia, hipertensão com formação de varizes de esôfago.
- Tipo IV ou forma hepatoesplênica descompensada
Formas mais graves, fígado volumoso ou contraído devido à fibrose, esplenomegalia, ascite, varizes de esôfago, hematêmase, anemia, desnutrição e hiperesplenismo. A fibrose de Symmers é característica da forma hepatoesplênica. O aparecimento de formas graves está relacionado à intensidade da infecção.

II.1.4 - Tratamento

Existem dois importantes medicamentos para o tratamento da *S. mansoni*: a Oxamniquine e o Praziquantel (OMS, 1995). Elas eliminam os vermes e evitam o desenvolvimento de formas graves da doença.

A Oxamniquine é utilizada desde 1970 com uma posologia de 15 mg/kg de peso corporal para adultos e 20 mg/kg para crianças (até 15 anos). O Praziquantel é mais recente, 1996, com uma posologia de 50 mg/kg para adultos e 60 mg/kg para crianças.

Com a chegada do Praziquantel, a Oxamniquine vem perdendo espaço e, atualmente, o Praziquantel é a escolha prioritária como medicamento para o tratamento de *S. mansoni*. Essa mudança é explicada segundo as seguintes razões (KATZ, 2008, apud GALVÃO, 2010, p.10):

- (i) Ausência ou frequência baixa de efeitos colaterais severos;
- (ii) Alta taxa de cura parasitológica para as três principais espécies de *Schistosoma*;
- (iii) Eficácia em dose única, administrada oralmente;
- (iv) Estabilidade química
- (v) Baixo custo

II.2 - Praziquantel

O praziquantel (PZQ) é um fármaco essencial presente na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME, 2010), ou seja, distribuído gratuitamente para a população pelo Ministério da Saúde para o combate à esquistossomose.

Possui uma atividade anti-helmíntica, ou seja, atua expelindo do trato intestinal os vermes ou formas de desenvolvimento dos mesmos, com alta atividade esquistossomótica, eficaz no tratamento de todos os tipos de *Schistosma*. Além disso, apresenta grande eficácia em infecções por trematódeos e cestódios.

O modo de ação do PZQ ainda não foi totalmente elucidado, mas sabe-se que causa espasmos e paralisia das contrações musculares do parasita, pela interrupção da homeostase do Ca^{2+} , impedindo sua fixação. Além disso, alterações morfológicas são reveladas pela formação de vacúolos e vesículas (CIOLI et al., 1995; DOENHOFF et al., 2008, apud GALVÃO, 2010, p.9).

Entretanto, a importância do PZQ se traduz em resultados e números. Esse fármaco apresenta taxas de cura entre 60% e 90% e redução da contagem de ovos acima de 90% entre os indivíduos não curados. A absorção humana é de 75-100% e em pouco tempo, 2-4 horas, atinge-se a concentração máxima no sangue (Katz, 2008b). Entre os efeitos colaterais já diagnosticados, estão: dores e desconfortos abdominais, náuseas, vômitos e diarreia, porém são efeitos leves e passageiros, que desaparecem dentro de 24 horas (CIOLI et al., 1995, apud GALVÃO, 2010, p.9).

Quimicamente o PZQ pertence à família das pirazinoisoquinolonas, com nome IUPAC de 2-(ciclohexilcarbonil) – 1, 2, 3, 6, 7, 11b-hexahidro-4H-pirazino [2,1-a] isoquinolina-4 ona. Foi descoberto em 1972 na Alemanha como resultado da pesquisa realizada pelas indústrias E. Merck e Bayer A. G e em 1978, o PZQ foi sintetizado na China (NOVAES et al., 1999; SHUHUA, 2005, apud DE SOUZA, 2008, p.12).

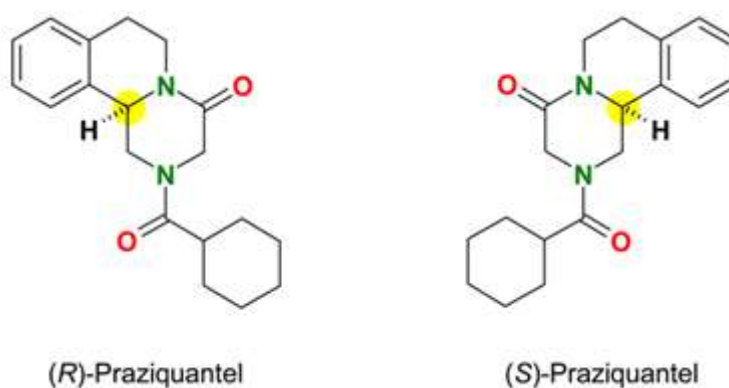


Figura 4 - Estrutura molecular do Praziquantel

Fonte: MEYER et al., 2009, p. 2

O medicamento é formulado a partir de sua mistura racêmica, iguais partes de seus enantiômeros, onde o enantiômero levógiro (R(-)) é ativo, enquanto o dextrógiro (S(+)) é inativo (LIU et al., 1997, apud DE FARIAS, 2012, p.2). Na Figura

4, podemos observar a molécula dos dois enantiômeros e, em destaque amarelo, o carbono quiral e seus quatro diferentes ligantes que confere à molécula essa duplicidade óptica.

Apesar de ser inativo, quanto à atividade anti-helmíntica, o (S)-PZQ confere a mistura um sabor amargo muito intenso que, se por um lado, não traz malefício no uso do medicamento sólido no tratamento em adultos, resulta numa alta rejeição ao se ingerir o medicamento líquido, destinado às crianças, provocando, em alguns casos, vômito. Dessa forma, o tratamento infantil acaba sendo inadequadamente feito pela formulação sólida.

Sendo assim, a substituição da mistura racêmica pelo enantiômero puro (R)-PZQ para a formulação do medicamento é uma solução possível. Sabe-se que a formulação líquida contendo apenas o (R)-PZQ apresenta sabor até cem vezes menos amargo. Além disso, reduziria à metade a dose necessária para o medicamento sólido (MEYER et al., 2009).

Há duas possibilidades para se obter o enantiômero (R)-PZQ puro: por separação quiral da mistura racêmica e pela síntese assimétrica, que consiste na obtenção da espécie diretamente a partir da reação.

Como a síntese assimétrica tem um custo muito elevado, devido a sua especificidade, só é viável quando o produto final possui um alto valor de mercado, o que não é o caso do (R)-PZQ (ROSZKOWSKI et al., 2006, apud DE FARIAS, 2012, p. 1). Portanto o processo de separação se torna mais vantajoso.

Existem diversas técnicas para separação de um enantiômero da mistura racêmica. Dentre elas, as mais frequentemente aplicadas são:

- **Cristalização**

Sabe-se que cerca de 5-10% de todos racematos cristalizam como misturas de cristais enantiopuros.

- **Por agente formador de complexos diastereoisoméricos**

A mistura racêmica entra em contato com agente opticamente puro, formando diastereoisômeros que podem então ser separados por técnica físico-química convencional (cristalização).

- Cromatografia quiral

Apresenta maior capacidade de separação e produção se comparado aos outros métodos.

II.3 – Cromatografia

Consiste numa técnica de separação de componentes de uma mistura homogênea, através da passagem de uma fase móvel por uma fase estacionária.

A Figura 5 ilustra um sistema cromatográfico em que a fase móvel é composta pelo soluto, mistura dos componentes a serem separados (componentes A e B) e pelo eluente, um solvente responsável pela dissolução e transporte do soluto. A fase estacionária é composta pelo adsorvente, um composto, normalmente sólido, onde o soluto será adsorvido.

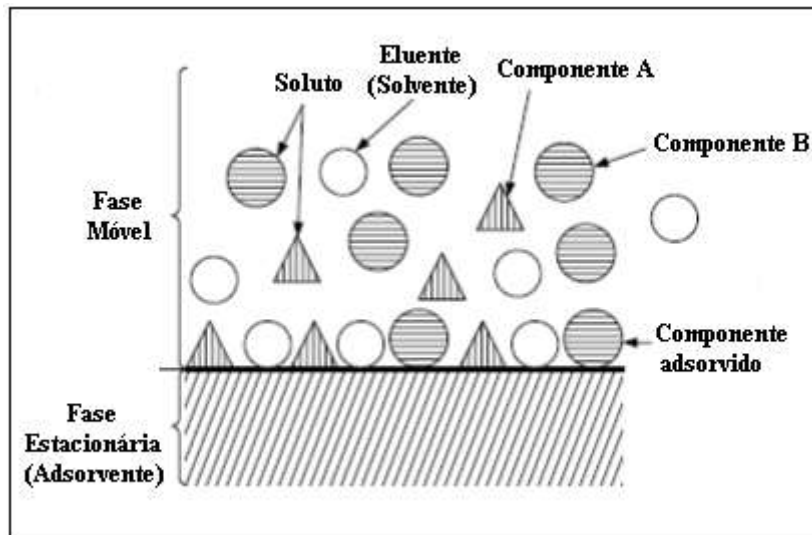


Figura 5 - Definição do sistema cromatográfico

Fonte: Figura adaptada de SCHMIDT-TRAUB, 2005, p. 11

Existem diferentes técnicas cromatográficas e são classificadas de acordo com a natureza do soluto e do adsorvente. Se a fase móvel for gasosa é chamada de Cromatografia Gasosa (CG). Se líquida, Cromatografia Líquida (CL). Há ainda a

Cromatografia de Fluido Super-Crítico (CSC), quando a fase móvel é percolada através da coluna em condições de pressão e temperatura acima de seu ponto crítico.

O termo Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) vem da baixa dispersão observada nas colunas, que são empacotadas com partículas esféricas com diâmetros uniformes. Há ainda uma variedade de combinações de fases para se realizar a cromatografia:

- Fase móvel líquida / Fase estacionária sólida
- Fase móvel gasosa / Fase estacionária sólida
- Fase móvel líquida / Fase estacionária líquida
- Fase móvel gasosa / Fase estacionária líquida

A separação do soluto se dá pela diferença de afinidade de adsorção dos componentes com a fase estacionária. Essa afinidade se traduz em tempo de retenção, ou seja, o tempo que o componente demora a percorrer a coluna e pode ser entendido pela Figura 6, em que o componente de maior afinidade (B) ficará mais tempo adsorvido e, por consequência, migrará mais lentamente ao longo da coluna, quando comparado com o componente de menor afinidade (A).

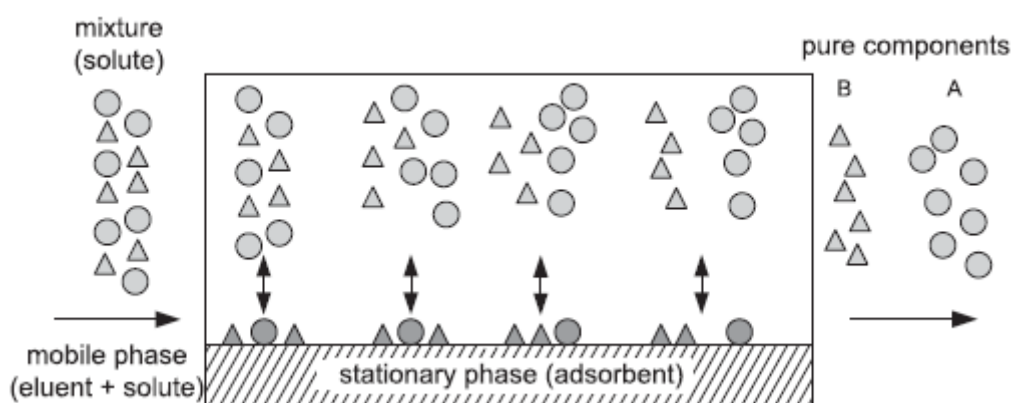


Figura 6 - Princípio da separação por adsorção

Fonte: SCHMIDT-TRAUB, 2005, p. 12

Esse processo de adsorção pode ser explicado pela formação de interações entre os componentes do soluto e o adsorvente. Essas interações se diferem pela

natureza e pela sua intensidade e podem ser diferenciadas em duas (ATKINS, 1990, apud SCHMIDT-TRAUB, 2005, p. 11):

1. Adsorção Física

Ligações fracas baseadas em forças de Van der Waals, dipolo e forças de indução. São mais fracas que as forças intramoleculares dos componentes. Mas tem a vantagem das moléculas manterem suas identidades químicas, ou seja, não alteram sua estrutura e espécie.

2. Adsorção Química

Interações fortes baseadas em ligações covalentes. Nesse tipo de adsorção há o compartilhamento de elétrons entre os componentes e o adsorvente, o que pode ocasionar a mudança estrutural da molécula na dissociação ou, até mesmo, tornar a adsorção irreversível.

Com as condições de processo bem definidas, o processo poderá separar completamente o soluto, tendo ao final os componentes puros. Essa informação é obtida através de um cromatógrafo que envia um sinal ao computador para se fazer a leitura e interpretação dos resultados.

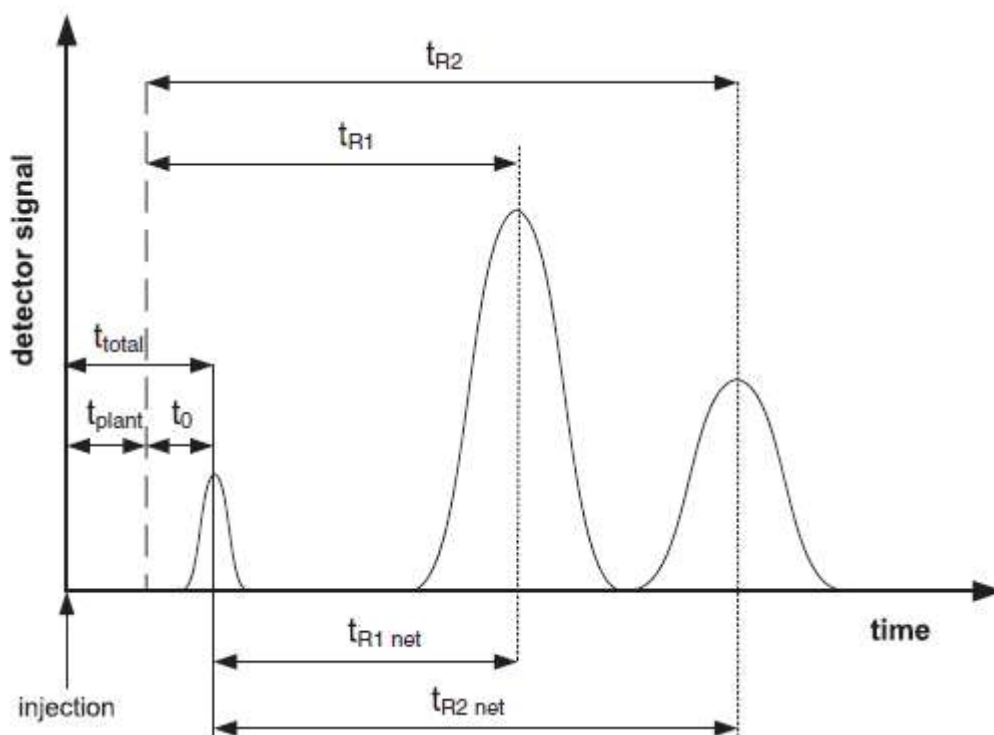


Figura 7 - Cromatograma para três componentes

Fonte: SCHMIDT-TRAUB, 2005, p. 13

A intensidade da força de interação do componente com a fase estacionária é diretamente proporcional ao seu tempo de retenção, $t_{R,i}$, que pode ser determinado pelo pico máximo, uma vez que este sinal apresenta picos simétricos, como pode ser visto na Figura 7.

O tempo morto da coluna, t_0 , é obtido através do tempo morto da planta, t_{plant} , e do tempo morto total, t_{total} . O t_{plant} é obtido ao se passar um composto inerte, que não se adsorve e de igual diâmetro molecular, somente para se avaliar o tempo de passagem pela coluna e é influenciado pelo comprimento da coluna, diâmetro, detector e pelo sistema de injeção. Já o t_{total} é o tempo decorrido da injeção até a detecção do primeiro componente.

Um parâmetro importante é o fator de retenção, k'_i que depende da distribuição do componente entre a fase móvel e a fase estacionária (SCHMIDT-TRAUB, 2005).

$$k'_i = \frac{t_{R,i} - t_0}{t_0} \quad (II.1)$$

Esse mesmo pode ser dado pelo número de moles presentes na fase estacionária pelo número de moles presentes na fase móvel:

$$k'_i = \frac{n_{i,stat}}{n_{i,mob}} \quad (II.2)$$

A seletividade, α ou fator de separação, é dada pela razão entre fatores de retenção, onde, por convenção, o mais retido fica no denominador, resultando num $\alpha > 1$.

$$\alpha = \frac{k'_j}{k'_i} = \frac{t_{R,j}-t_0}{t_{R,i}-t_0} \quad (II.3)$$

II.4 – Coluna Cromatográfica

II.4.1 - Modelo Matemático

A modelagem de uma coluna cromatográfica pode ser bem complexa levando em conta diferentes efeitos de transporte de massa e de equilíbrio. Segundo a literatura (GUIOCHON et al., 1994b; RUTHVEN, 1984; BELLOT; CONDORET, 1991; KLATT, 1999, apud SCHMIDT-TRAUB, 2005, p. 216) o modelo pode ser baseado em dois ou mais dos seguintes efeitos:

- Convecção;
- Dispersão;
- Transferência de massa do seio do fluido para a camada limite do adsorvente;
- Difusão nos poros das partículas;
- Difusão na superfície do sólido;
- Equilíbrio de adsorção ou Equilíbrio Cinético.

Além desses efeitos, o processo cromatográfico segue as seguintes premissas:

- O leito adsorvente é homogêneo e constituído por partículas esféricas de mesmo diâmetro;
- A densidade e viscosidade do fluido são constantes;
- Gradientes radiais de concentração são desconsideradas;
- O processo é isotérmico;
- O eluente é inerte, sendo sua influência no processo de adsorção levada em conta apenas nos parâmetros da isoterma de adsorção;
- Não há convecção dentro dos poros, ou seja, a fase líquida dentro do poro é considerada estagnada.

Considerando os fatores acima, SCHMIDT-TRAUB (2005) descreve o balanço de massa para um componente i em um volume de controle dV_c da fase móvel (Figura 8) por:

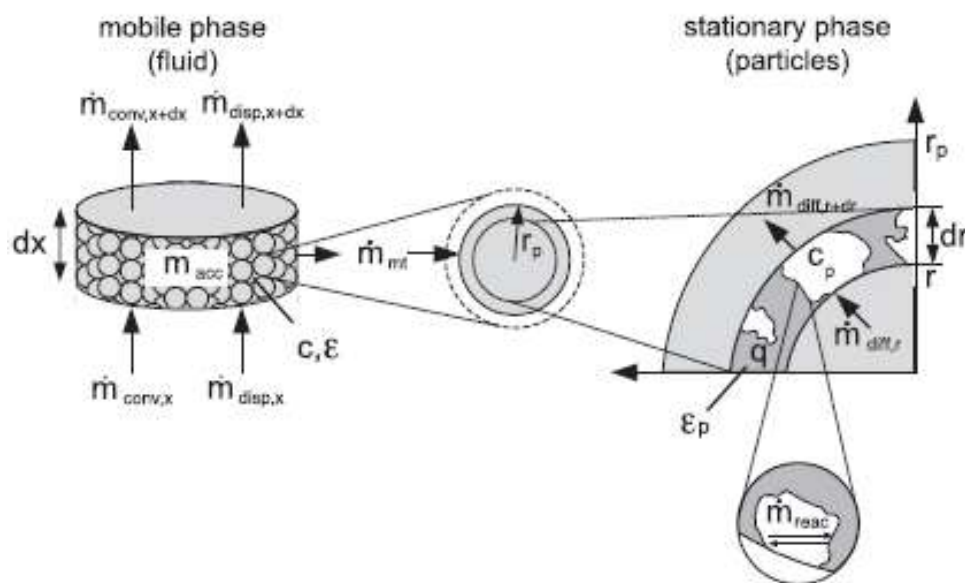


Figura 8 - Volume de controle diferencial para uma coluna cromatográfica
 Fonte: SCHMIDT-TRAUB, 2005, p. 219

$$\frac{\partial}{\partial t} [m_{acc,i}(x, t)] = \dot{m}_{conv,i}^x(x, t) - \dot{m}_{conv,i}^{x+dx}(x, t) + \dot{m}_{disp,i}^x(x, t) - \dot{m}_{disp,i}^{x+dx}(x, t) - \dot{m}_{mt,i}(x, t) \quad (II. 4)$$

Essa equação relaciona o acúmulo de massa na fase móvel ($m_{acc,i}$) com o transporte de entrada e saída de massa por convecção ($\dot{m}_{conv,i}^x$ e $\dot{m}_{conv,i}^{x+dx}$) e dispersão ($\dot{m}_{disp,i}^x$ e $\dot{m}_{disp,i}^{x+dx}$), bem como a transferência de massa para o interior dos poros ($\dot{m}_{mt,i}$).

Através da série de Taylor de primeira ordem, com truncamento no segundo termo, temos:

$$\dot{m}^{x+dx} = f(x + dx) = \sum_{k=0}^1 \frac{1}{k!} \left. \frac{d^k f}{dx^k} \right|_x (x + dx - x)^k \quad (II.5)$$

Considerando a aproximação:

$$\dot{m}^{x+dx} = \dot{m}^x + \frac{\partial \dot{m}^x}{\partial x} dx \quad (II.6)$$

Simplificamos o balanço de massa para um componente em:

$$\frac{\partial}{\partial t} (m_{acc,i}) = - \frac{\partial (\dot{m}_{conv,i}^x + \dot{m}_{disp,i}^x)}{\partial x} dx - \dot{m}_{mt,i} \quad (II.7)$$

Com relação ao termo de transferência de massa para as partículas, este deve ser igual ao total acumulado do componente no adsorvente:

$$\frac{\partial}{\partial t} (\bar{m}_{acc,ads,i}) = \dot{m}_{mt,i} \quad (II.8)$$

II. 4.2 - Fração de Vazios e Porosidade

Esses parâmetros são de extrema importância, pois são base para a

modelagem e simulação do processo de purificação. A Figura 9 ilustra uma coluna cromatográfica com os sólidos empacotados (círculos) e os diferentes volumes que compõem esse sistema que descreverão os diferentes conceitos de porosidade.

O volume da coluna pode ser descrito como a soma do volume intersticial da fase fluida com o do volume da fase estacionária (adsorvente).

$$V_c = V_{int} + V_{ads} = \frac{\pi d_c^2 L_c}{4} \quad (II.9)$$

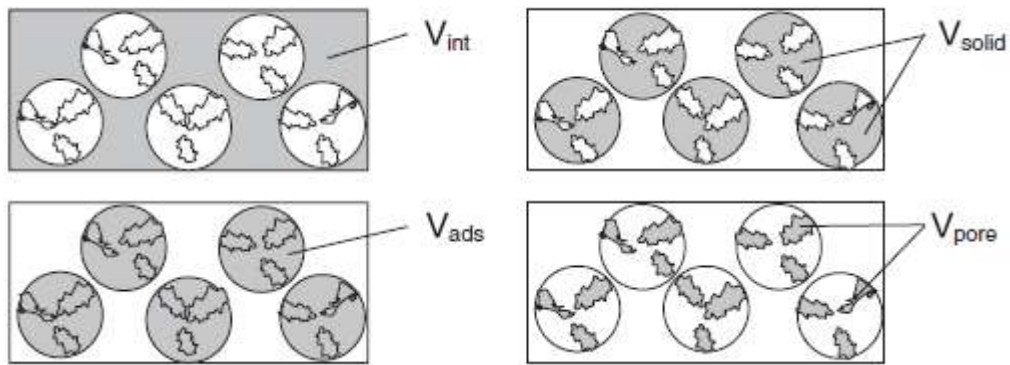


Figura 9 - Estrutura do leito na coluna

Fonte: SCHMIDT-TRAUB, 2005, p. 15

Então, a fração de vazios, ϵ , pode ser descrita por:

$$\epsilon = \frac{V_{int}}{V_c} \quad (II.10)$$

Como o volume de adsorvente é composto do volume de poros e do volume de sólido (Figura 9):

$$V_{ads} = V_{pore} + V_{solid} \quad (II.11)$$

Podemos determinar a porosidade da fase sólida, ϵ_p , e a porosidade total, ϵ_t :

$$\varepsilon_p = \frac{V_{\text{pore}}}{V_{\text{ads}}} \quad (\text{II.12})$$

$$\varepsilon_t = \frac{V_{\text{int}} + V_{\text{pore}}}{V_c} = \varepsilon + (1 - \varepsilon)\varepsilon_p \quad (\text{II.13})$$

II. 4.3 - Modelo Ideal

O modelo mais simplificado leva em consideração apenas o transporte convectivo e a termodinâmica, não considerando, portanto, a dispersão axial e todos os efeitos da transferência de massa e da cinética (WICKE, 1939; DE VAULT, 1943, apud SCHMIDT-TRAUB, 2005, p.226).

$$D_{\text{ax}} = 0 \quad (\text{II.14})$$

$$D_{\text{poro},i} = D_{p,i} = \infty \quad (\text{II.15})$$

$$k_{\text{ads},i}, k_{\text{des},i}, k_{\text{filme},i} = \infty \quad (\text{II.16})$$

Por consequência, a concentração e a carga do adsorvente são constantes e independentes do raio da partícula.

$$f(r) \neq \begin{cases} c_{p,i} = \bar{c}_{p,i} \\ q_i = \bar{q}_i \end{cases} \quad (\text{II.17})$$

Além disso, a concentração no poro é idêntica a do seio do fluido.

$$c_i = c_{p,i} \quad (\text{II.18})$$

Das considerações acima, reduzimos o balanço de massa em:

$$\frac{\partial}{\partial t}(m_{\text{acc},i}) = -\frac{\partial \dot{m}_{\text{conv},i}^x}{\partial x} dx - \frac{\partial}{\partial t}(\bar{m}_{\text{acc},\text{ads},i}) \quad (\text{II.19})$$

Dessa equação, alguns termos podem ser reescritos para se obter uma maior simplificação.

- $m_{acc,i}$

A massa acumulada em um elemento de volume na fase móvel pode ser descrita por:

$$m_{acc,i} = c_i dV_{int} \quad (II.20)$$

Onde, dV_{int} é o volume ocupado pela fase móvel no volume de controle diferencial, que pode ser escrito em função da área de seção transversal, A_t .

$$dV_{int} = \varepsilon A_t dx \quad (II.21)$$

Sendo assim, temos:

$$m_{acc,i} = c_i \varepsilon A_t dx \quad (II.22)$$

- $\bar{m}_{acc,ads,i}$

A massa acumulada em um elemento de volume no adsorvente pode ser descrita por:

$$\bar{m}_{acc,ads,i} = \bar{q}_i dV_{ads} \quad (II.23)$$

Uma vez que:

$$V_{ads} = (1 - \varepsilon)V_c = (1 - \varepsilon)A_t L_c \quad (II.24)$$

Onde L_c é o comprimento da coluna, portanto:

$$\bar{m}_{acc,ads,i} = \bar{q}_i(1 - \varepsilon)A_t dx \quad (II.25)$$

- $\dot{m}_{conv,i}^x$

Pode ser escrito em função da velocidade intersticial, u_{int} :

$$\dot{m}_{conv,i}^x = \varepsilon A_t u_{int} c_i \quad (II.26)$$

Substituindo os termos na equação II. 19, temos:

$$\frac{\partial}{\partial t} (c_i \varepsilon A_t dx) = - \frac{\partial (\varepsilon A_t u_{int} c_i)}{\partial x} dx - \frac{\partial}{\partial t} (\bar{q}_i (1 - \varepsilon) A_t dx) \quad (II.27)$$

$$\varepsilon A_t \frac{\partial c_i}{\partial t} = - \varepsilon A_t u_{int} \frac{\partial c_i}{\partial x} - (1 - \varepsilon) A_t \frac{\partial q_i}{\partial t} \quad (II.28)$$

Rearrmando a equação II.28:

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} + u_{int} \frac{\partial c_i}{\partial x} + \frac{1-\varepsilon}{\varepsilon} \frac{\partial q_i}{\partial t} = 0 \quad (II.29)$$

Dessa forma, a única equação necessária para resolver o sistema de equações, que constitui o modelo, é a do equilíbrio termodinâmico quanto à adsorção.

$$q_i = f(q_1, \dots, q_{N_{comp}}) \quad (II.30)$$

II.4.4 - Modelo Dispersivo

Esse modelo, em comparação ao modelo ideal, possui um termo adicional que descreve a dispersão axial no balanço de massa e é muito utilizado no desenvolvimento e otimização de sistemas cromatográficos (FELINGER;

GUIOCHON, 1998; GUIOCHON et al., 1994b; SEIDEL-MORGENSTRN et al., 1995; HEUER et al., 1997, apud SCHMIDT-TRAUB, 2005, p. 230)

Assim como o modelo ideal, o modelo dispersivo deixa de considerar os efeitos da cinética e da transferência de massa, mantendo, porém, os efeitos do equilíbrio termodinâmico. Sendo assim, algumas considerações feitas para o ideal são válidas para o modelo dispersivo.

$$D_{ax} \neq 0 \quad (II.31)$$

$$D_{poro,i} = D_{i} = \infty \quad (II.32)$$

$$k_{ads,i}, k_{des,i}, k_{filme,i} = \infty \quad (II.33)$$

$$f(r) \neq \begin{cases} c_{p,i} = \bar{c}_{p,i} \\ q_i = \bar{q}_i \end{cases} \quad (II.34)$$

$$c_i = c_{p,i} \quad (II.35)$$

Feitas as considerações, temos o balanço descrito por:

$$\frac{\partial}{\partial t}(m_{acc,i}) = - \frac{\partial(\dot{m}_{conv,i}^x + \dot{m}_{disp,i}^x)}{\partial x} dx - \frac{\partial}{\partial t}(\bar{m}_{acc,ads,i}) \quad (II.36)$$

Os termos $m_{acc,i}$, $\dot{m}_{conv,i}^x$, $\bar{m}_{acc,ads,i}$, podem ser reescritos, como visto anteriormente.

O termo de dispersão axial na fase líquida, $\dot{m}_{disp,i}^x$, pode ser assumido como análogo a lei de Fick:

$$\dot{m}_{disp,i}^x = -\varepsilon A_t D_{ax,i} \frac{\partial c_i}{\partial x} \quad (II.37)$$

Substituindo os termos no balanço (II. 36), temos:

$$\frac{\partial}{\partial t} (c_i \varepsilon A_t dx) = - \frac{\partial (\varepsilon A_t u_{int} c_i - \varepsilon A_t D_{ax,i} \frac{\partial c_i}{\partial x})}{\partial x} dx - \frac{\partial}{\partial t} (\bar{q}_i (1 - \varepsilon) A_t dx) \quad (II.38)$$

$$\varepsilon A_t \frac{\partial c_i}{\partial t} = -\varepsilon A_t u_{int} \frac{\partial c_i}{\partial x} + \varepsilon A_t D_{ax,i} \frac{\partial^2 c_i}{\partial x^2} - (1 - \varepsilon) A_t \frac{\partial q_i}{\partial t} \quad (II.39)$$

Rearrmando a equação II.39:

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} + u_{int} \frac{\partial c_i}{\partial x} + \frac{1-\varepsilon}{\varepsilon} \frac{\partial q_i}{\partial t} = D_{ax,i} \frac{\partial^2 c_i}{\partial x^2} \quad (II.40)$$

Igualmente ao modelo ideal, se faz necessária a equação do equilíbrio termodinâmico para resolver o modelo.

$$q_i = f(q_1, \dots, q_{N_{comp}}) \quad (II.41)$$

II.5 – Isoterma de Adsorção

II.5.1 - Efeitos

Como visto anteriormente, o equilíbrio termodinâmico da adsorção é fundamental para a modelagem do processo de separação cromatográfica. Ele é regido pela isoterma que relaciona a quantidade de soluto que se adsorve q_i para uma dada concentração na fase móvel c_i .

Essa influência é facilmente vista no perfil de separação no cromatógrafo, uma vez que o tempo de retenção de um componente, $t_{R,i}$, depende de q_i (GUIOCHON, 1994; SEIDEL-MORGENSTERN, 1995, apud SCHMIDT-TRAUB, 2005, p. 18).

$$t_{R,i}(c_i^+) = t_0 \left(1 + \frac{1-\varepsilon_t}{\varepsilon_t} \frac{\delta q_i}{\delta c_i} \Big|_{c_i^+} \right) \quad (II.42)$$

A equação II.42 é para um sistema ideal. Em um sistema real deveriam ser considerados os efeitos da transferência de massa e da dinâmica do fluido.

A Figura 10 ilustra bem a variação de comportamento do $t_{R,i}$ e da c_i com as diferentes formas de isoterma.

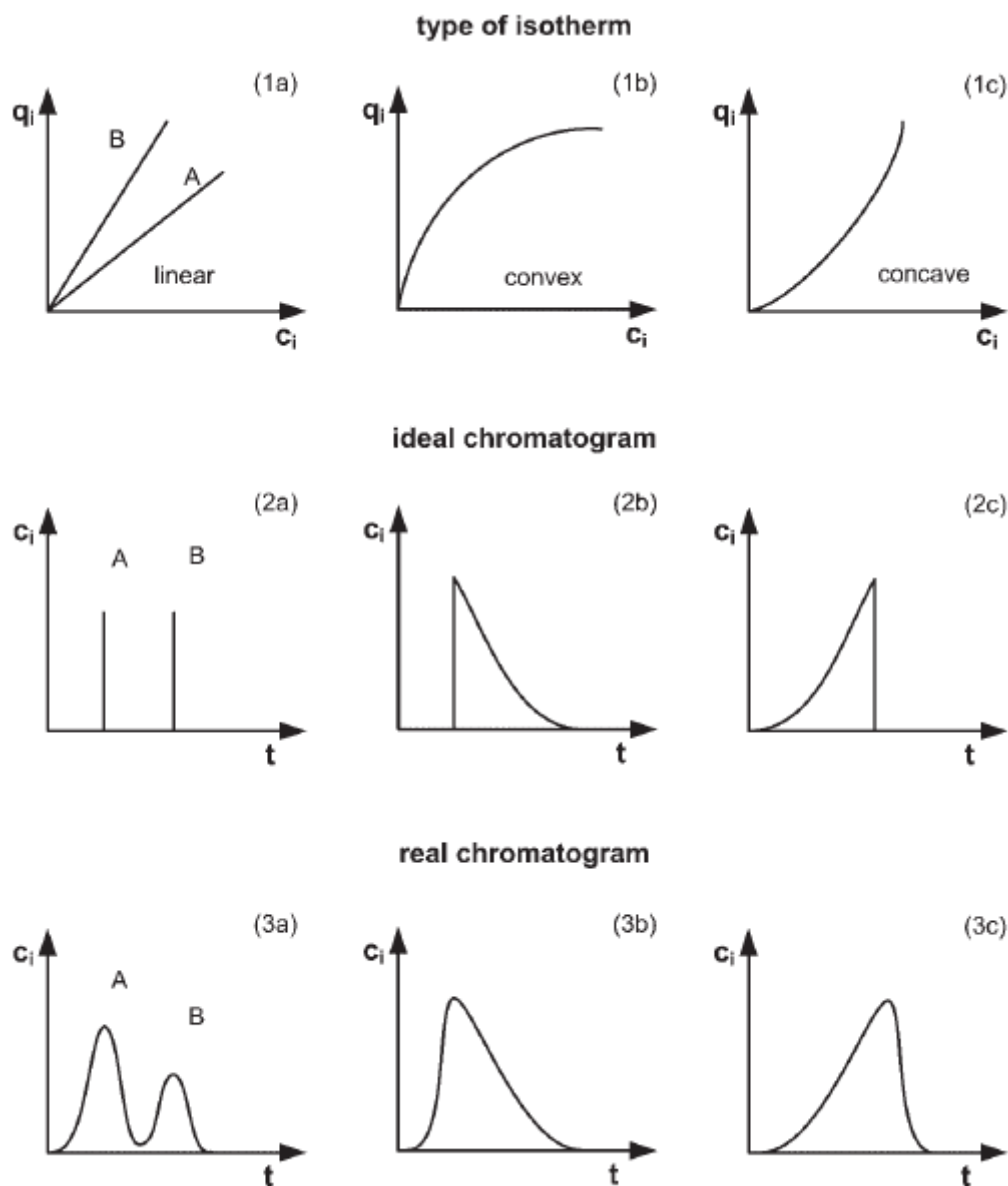


Figura 10 - Influência do tipo de isoterma no cromatograma
 Fonte: SCHMIDT-TRAUB, 2005, p. 19

Para a isoterma linear, a variação de q_i com c_i e pode ser aproximada pela sua constante de Henry, H_i , tornando o tempo de retenção do componente independente da concentração. O resultado é que os pulsos dos componentes são representados por retângulos ideais.

Na isoterma convexa, o termo diferencial depende da concentração do soluto para cada concentração c_i^+ , que irá representar um tempo de retenção próprio. A curva, tanto da isoterma quanto do tempo de retenção, diminui com o aumento da concentração. Isso significa que para altas concentrações, temos um tempo de retenção baixo, já para baixas concentrações, um longo tempo de retenção.

Da mesma forma que a isoterma convexa, a côncava depende de q_i para cada c_i^+ , porém com um comportamento oposto: baixas concentrações se movem rápido, enquanto altas concentrações, devagar.

II.5.2 – Isoterma de Langmuir

A isoterma de Langmuir é o modelo mais utilizado em cromatografia (SCHMIDT-TRAUB, 2005). Enquanto a concentração de soluto na fase móvel aumenta, a quantidade adsorvida na fase estacionária deixa de se comportar linearmente (Figura 11).

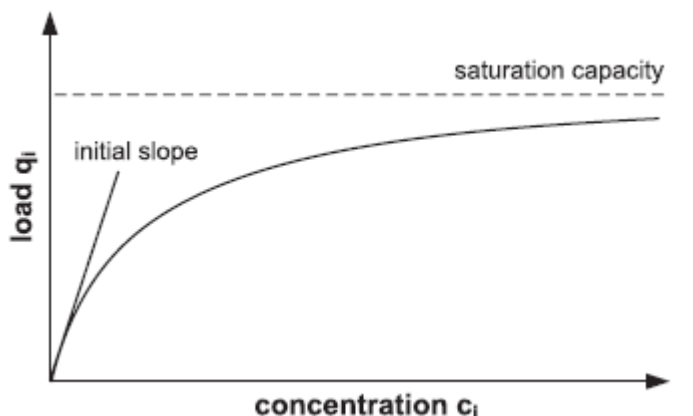


Figura 11 - Isoterma de Langmuir para um componente
Fonte: SCHMIDT-TRAUB, 2005, p. 34

A isoterma de Langmuir segue algumas considerações:

- Todos os sítios de adsorção são considerados energeticamente equivalentes (superfície homogênea);

- Cada sítio de adsorção adsorve apenas uma molécula de soluto;
- Uma monocamada de soluto adsorvido é formada;
- Não há interferência lateral entre as moléculas adsorvidas

A partir dessas premissas é possível descrever o comportamento da isoterma. Para o cenário onde apenas um componente é adsorvido, essa curva é descrita por:

$$Q_i = Q_{\text{sat},i} \frac{b_i c_i}{1+b_i c_i} = \frac{H_i c_i}{1+b_i c_i} \quad (\text{II.43})$$

Em que, b_i é o fator de Langmuir:

$$b_i = \frac{H_i}{Q_{\text{sat},i}} \quad (\text{II.44})$$

Considerando o cenário com dois ou mais componentes há uma competição entre eles para alocação no sítio ativo do adsorvente e, por conseguinte, uma mudança na descrição do perfil da isoterma.

Por essa “disputa” entre os componentes dá-se o nome de Isoterma de Langmuir Competitivo e é descrita por:

$$Q_i = \frac{Q_{\text{sat},i} b_i c_i}{1 + \sum_{i=1}^{N_{\text{comp}}} b_i c_i} = \frac{H_i c_i}{1 + \sum_{i=1}^{N_{\text{comp}}} b_i c_i} \quad (\text{II.45})$$

Apesar de ter o comportamento da isoterma descrito, a região inicial, onde há baixa concentração da fase móvel, e que apresenta linearidade é a região utilizada para a análise do processo cromatográfico. Na Figura 12, essa região é observada pela interseção das isotermas com a sua respectiva reta H.

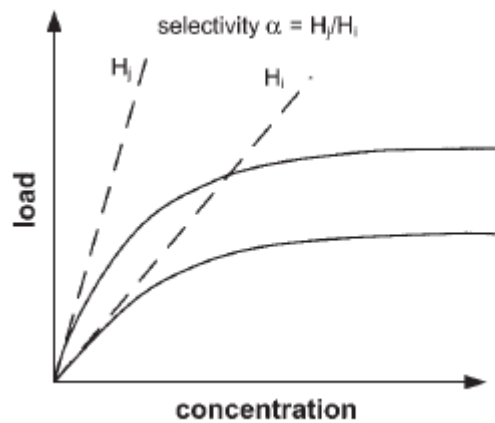


Figura 12 - Isotherma Langmuir Competitivo para 2 componentes
 Fonte: SCHMIDT-TRAUB, 2005, p. 35

A relação entre a concentração do soluto na fase móvel, c , e na fase estacionária, q , nessa região linear, pode ser descrita por:

$$q = Hc \tag{II.43}$$

Quanto maior for a constante de Henry de um componente, maior será a sua força de adsorção e, por conseguinte, terá um maior tempo de retenção. Sendo assim, para que dois componentes tenham uma boa separação, precisam ter coeficientes de Henry bem distintos, para que tenham tempos de retenção diferentes e bem definidos.

Essa conclusão é ratificada pela equação II.44, que mostra que o fator de separação ou seletividade é a razão entre os coeficientes de Henry, sendo j o componente mais retido. Dessa forma quanto maior a diferença desses coeficientes, maior será seletividade.

$$\alpha = \frac{Hc_j}{Hc_i} \tag{II.44}$$

II.5.3 – Determinação dos parâmetros da Isoterma

Guiochon (2006) descreve um método de obtenção dos parâmetros da isoterma de Langmuir competitiva utilizando eluição de um pulso de injeção retangular, considerando modelo ideal (DE FARIAS, 2012).

Por esse método, primeiramente, calcula-se o tempo de retenção do componente 1, $t_{R,1}$, pela equação:

$$t_{R,1} = t_0 \left[1 + \frac{FH_1}{1+b_1C_1^A} \right] \quad (II.45)$$

Em que:

t_0 = tempo morto (L/u);

F = razão das fases;

H_1 e b_1 são parâmetros da isoterma;

C_1^A = Concentração do primeiro componente na frente de massa

F é função da porosidade total da coluna, ϵ :

$$F = \frac{1-\epsilon}{\epsilon} \quad (II.46)$$

C_1^A é dado por:

$$C_1^A = C_1^0 - r_2 C_2^0 \quad (II.47)$$

Em que:

C_1^0 = Concentração inicial do componente 1

C_2^0 = Concentração inicial do componente 2

r_2 é a raiz negativa da equação II.48:

$$\alpha b_1 C_2^0 r^2 - (\alpha - 1 + \alpha b_1 C_1^0 - b_2 C_2^0) r - b_2 C_1^0 = 0 \quad (II.48)$$

Em que:

α é o fator de separação dado pela razão entre a_2 e a_1

Essa equação, obtida a partir da relação entre as concentrações C_1 e C_2 , define quais pares de concentração podem coexistir em uma separação. Dela temos, então:

$$r_2 = -\frac{b_2 C_1^0}{\alpha b_1 C_2^0 r_1} \quad (\text{II.49})$$

Em que:

r_1 é a raiz positiva da equação II.49

Em seguida, calcula-se o tempo de retenção do componente 2, $t_{R,2}$, pela equação:

$$t_{R,2} = t_p + t_0 \left[1 + F \alpha_2 \gamma (1 - \sqrt{L'_f})^2 \right] \quad (\text{II.50})$$

Em que:

t_p é a largura de um pulso de injeção (equação II.51);

γ é uma variável auxiliar (equação II.52);

L'_f é o fator de sobrecarga da coluna (equação II.53).

$$t_p = \frac{V_{inj}}{Q} \quad (\text{II.51})$$

Em que:

V_{inj} é o volume de solução injetado;

Q é a vazão da fase móvel.

$$\gamma = \frac{\alpha b_1 r_1 + b_2}{b_1 r_1 + b_2} \quad (\text{II.52})$$

$$L'_f = t_p \frac{b_1 C_1^0 + b_2 C_2^0 + \frac{(y-1)}{y}}{t_{R,2}^0 - t_0} \quad (\text{II.53})$$

Em que:

$t_{R,2}^0$ é o tempo de retenção da frente de massa do componente 2 com diluição infinita, dado por:

$$t_{R,2}^0 = t_0 (1 + FH_2) \quad (\text{II.54})$$

Com $t_{R,1}$ e $t_{R,2}$ calculados, compara-se os resultados com os dados obtidos experimentalmente, resultando na função objetivo:

$$FO = (t_{R,1 \text{ exp}} - t_{R,1 \text{ calc}})^2 + (t_{R,2 \text{ exp}} - t_{R,2 \text{ calc}})^2 \quad (\text{II.55})$$

Pela minimização dessa função objetivo determina-se aos valores H_1 , H_2 , b_1 e b_2 da isoterma.

Esse método foi utilizado para a separação do PZQ, utilizando soluções de 5, 10, 15 e 20g/L com vazões de fase móvel de 0,5, 1 e 2 mL/min e volumes de injeção de 20, 60 e 100 μL em uma coluna Lux Celulose-2 com temperatura de operação de 25°C. (DE FARIAS, 2012).

Para minimização da função objetivo foi utilizado o método de Newton pelo solver @Excel obtendo-se os valores dos parâmetros da isoterma para o PZQ.

II.6 – Cromatografia em Processo Contínuo

O processo contínuo surgiu como uma excelente alternativa para separação de componentes em maior escala (produção acima de 100g) em relação aos processos cromatográficos em batelada. Apesar do maior investimento em equipamentos, conseguiu-se aumentar a produtividade, aumentar a pureza dos

produtos e diminuir os custos com eluente, reduzindo-se o custo variável do processo (SUBRAMANIAN, G., 2001)

Das diferentes técnicas de cromatografia contínua, o leito móvel simulado (LMS) é o que apresenta maior eficiência de separação e seu conceito deriva do leito móvel verdadeiro (LMV).

II.6.1 - Leito Móvel Verdadeiro (LMV)

O True Moving Bed, ou Leito Móvel Verdadeiro apresenta grande eficiência de separação ao realizar a operação em contracorrente, em que a fase móvel e a fase estacionária se movem em sentidos opostos, além do reciclo total das mesmas.

O processo apresenta quatro correntes externas:

- Corrente de alimentação contendo os componentes a serem separados;
- Corrente de solvente;
- Corrente de extrato contendo o componente mais retido;
- Corrente de extrato contendo o componente menos retido.

Essas quatro correntes dividem a unidade em quatro seções, com diferentes vazões da fase móvel e que desempenham diferentes funções no processo de separação (Figura 13).

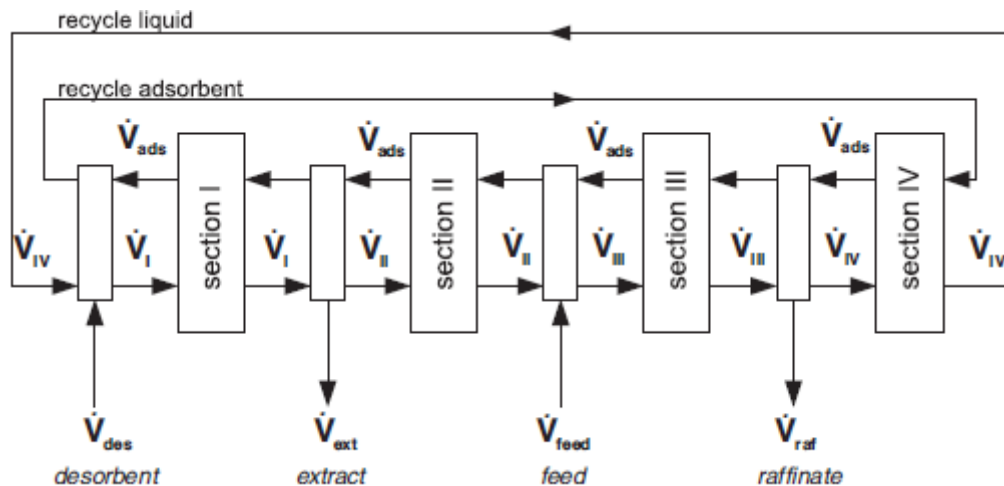


Figura 13 - Modelo do processo LMV
 Fonte: SCHMIDT-TRAUB, 2005, p. 302

A seção I é onde haverá a regeneração da fase sólida para ser reciclada, sendo assim, ambos os componentes são desorvidos pela corrente de solvente puro injetado.

Nas seções II e III os componentes devem se mover em sentidos opostos. Enquanto o componente mais adsorvido é carregado pela fase sólida ao longo da seção II em direção à saída do extrato, o menos adsorvido é carregado pela fase líquida ao longo da seção III em direção à saída do refinado.

Na seção IV ambos os componentes devem ser adsorvidos para se regenerar o solvente a ser reciclado.

Com as condições de operação bem definidas, como as vazões internas das correntes das seções I e IV, além da velocidade da fase estacionária, pode-se obter a completa separação do soluto, para que se tenha na saída de extrato somente o componente mais retido e na saída de refinado o menos retido. Na Figura 14 é mostrada essa separação, pois nas saídas de extrato e de refinado temos somente a frente de desorção de um componente (B no extrato e A no refinado).

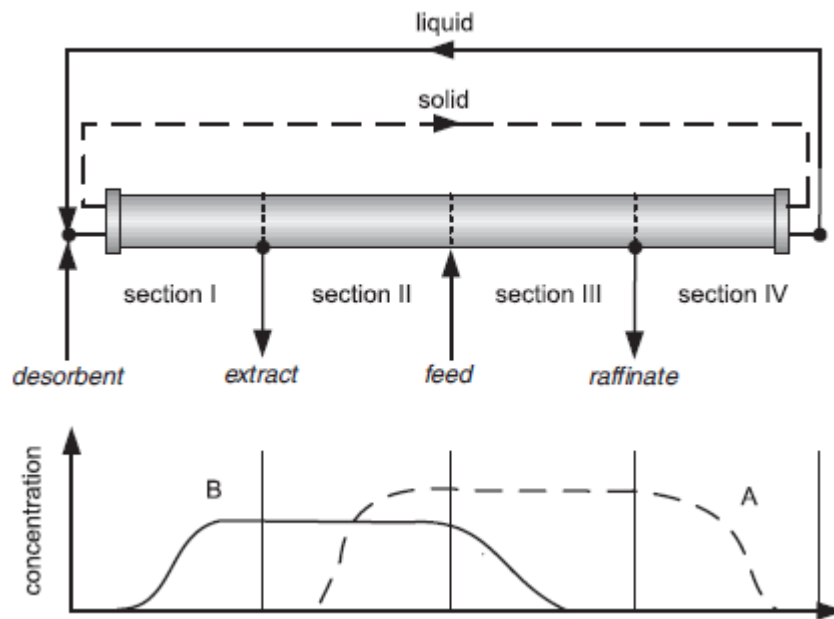


Figura 14 - Perfil de concentração ao longo das seções

Fonte: SCHMIDT-TRAUB, 2005, p. 193

II.6.2 - Leito Móvel Simulado (LMS)

Simulated Moving Bed ou Leito Móvel Simulado surgiu pela impossibilidade tecnológica de controlar o movimento da fase estacionária, já que, é composta por partículas de dimensões micrométricas. Sendo assim, para conseguir esse efeito contracorrente entre a fase móvel e a fase estacionária, é realizada a troca periódica das posições das correntes de entrada e saída da unidade, seguindo o sentido do deslocamento da fase móvel. A Figura 15 descreve essas trocas, onde a cada intervalo as correntes mudam de posição e se deslocam em uma coluna, alterando a composição de colunas das seções. Quando as correntes se deslocam para sua posição inicial temos, então, um ciclo de processo completo.

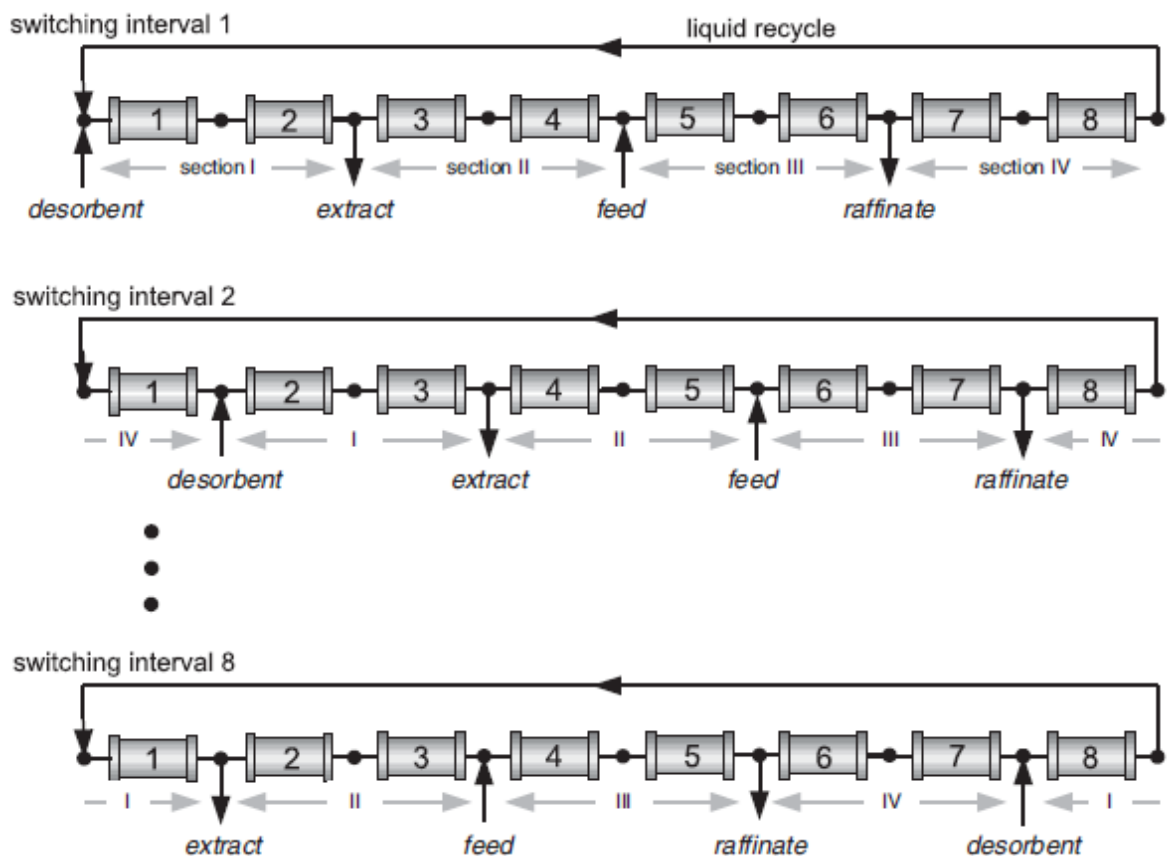


Figura 15 - Modelo do processo LMS
 Fonte: SCHMIDT-TRAUB, 2005, p. 195

Essa troca de posições é feita por válvulas multiposições e pode ser de duas maneiras: por uma válvula rotativa no centro de um círculo no qual estão dispostas as colunas ou utilizando válvulas de duas direções, que apesar de apresentar um maior custo, tem a vantagem de suportar uma maior pressão de trabalho. A Figura 16 mostra um exemplo de válvula rotativa e pode-se observar o sentido da fase móvel pelas colunas enquanto que a troca é feita num sentido contrário. A Figura 17 mostra um exemplo de válvulas de duas direções, que para uma unidade de 8 colunas seriam necessárias 30 válvulas.

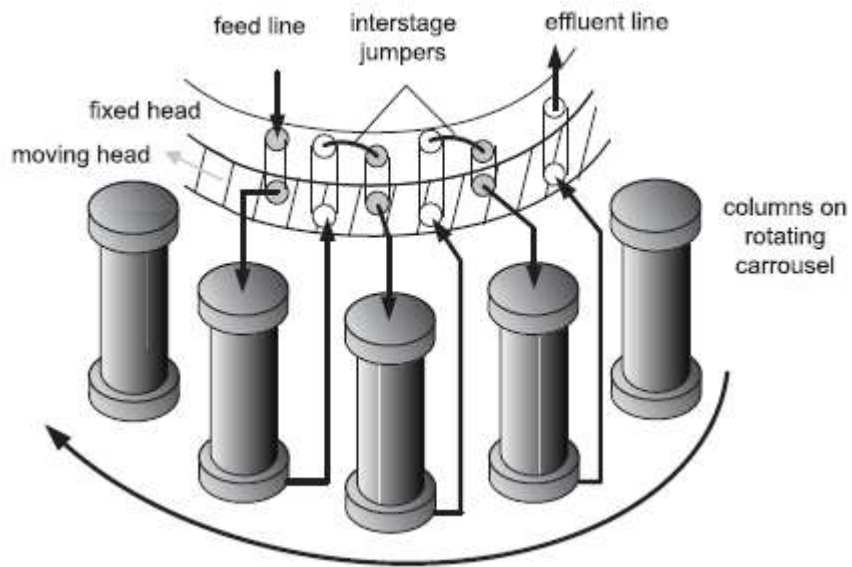


Figura 16 - LMS com válvula rotativa
 Fonte: SCHMIDT-TRAUB, 2005, p. 192

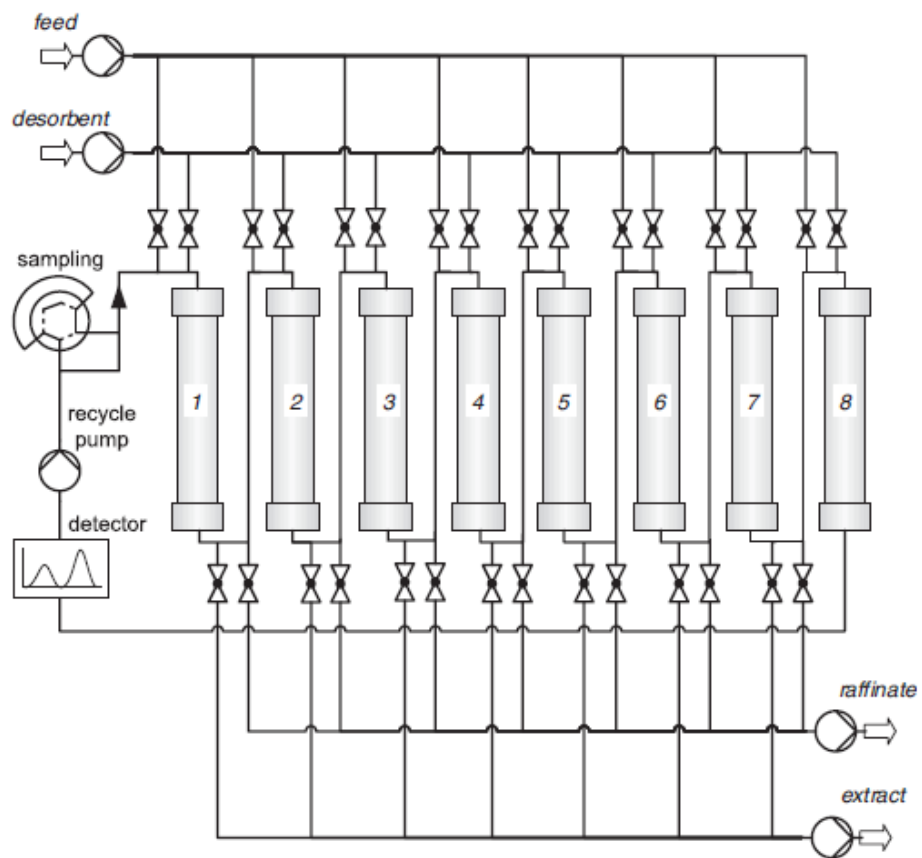


Figura 17 - LMS utilizando válvulas de duas direções
 Fonte: SCHMIDT-TRAUB, 2005, p. 299

Outra característica do LMS é o arranjo da unidade. No exemplo da Figura 15, foram utilizadas duas colunas em casa seção 2/2/2/2, porém diferentes arranjos podem ser utilizados, sendo os mais comuns 1/2/2/1 (Figura 18) e 3/3/3/3 (Figura 19). A definição do arranjo irá determinar custos diferentes do processo, enquanto a diminuição do número de colunas resulta em um menor custo fixo com equipamento, será necessário, porém, um num maior gasto com eluente puro, uma vez que o sólido não é completamente regenerado. Por outro lado, o aumento das colunas pode não trazer uma melhora significativa na eficiência do processo que justifique o investimento.

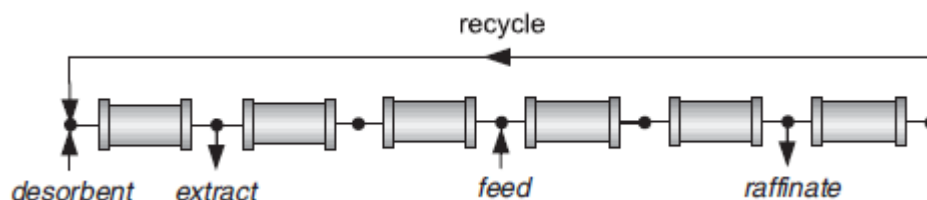


Figura 18 - LMS com arranjo 1/2/2/1
 Fonte: SCHMIDT-TRAUB, 2005, p. 198

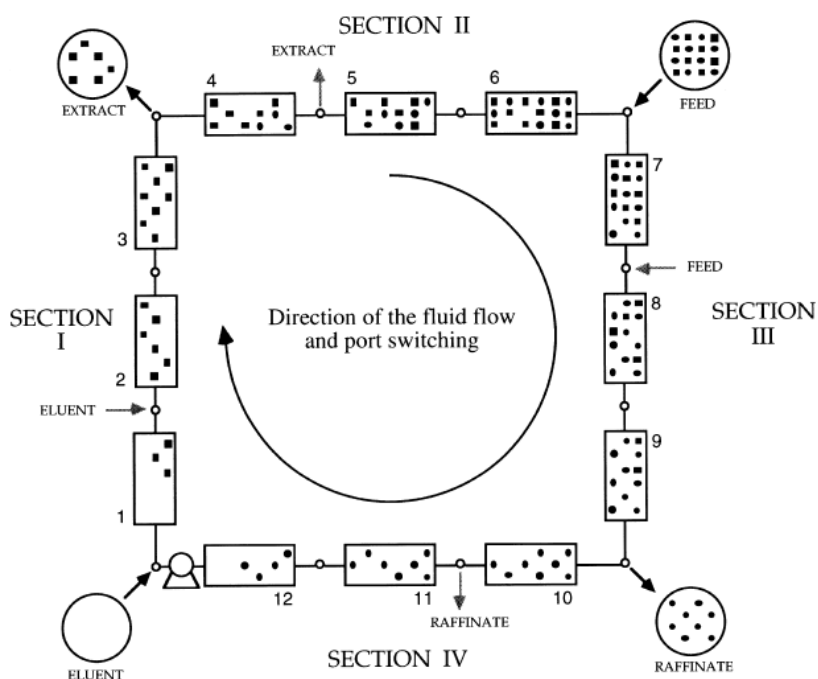


Figura 19 - LMS com arranjo 3/3/3/3
 Fonte: SUBRAMANIAN, 2001, p. 222

II.7– Otimização dos parâmetros operacionais

A operação de uma unidade LMS é caracterizada pelas vazões da fase móvel em cada uma das quatro seções, $\dot{V}_{j,LMS}$, e do tempo de troca das correntes externas, t_{troca} . Outra variável do processo é a concentração do soluto na alimentação que, de acordo com Charton (SCHMIDT-TRAUB, 2005), para obter a máxima produtividade, deve ser máxima.

Por convenção, a saída do componente de menor tempo de retenção é o refinado, enquanto que a do maior tempo, o extrato. Pela Figura 20, pode-se observar essa relação, uma vez que o refinado é a corrente posterior à alimentação, no sentido do fluido, e o extrato é a última corrente do ciclo.

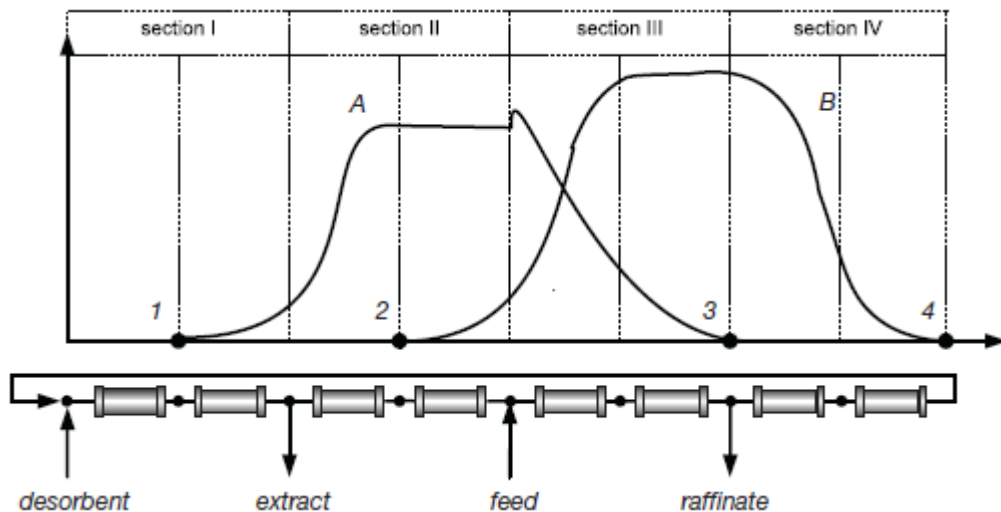


Figura 20 - Perfil de concentração ótimo no LMS

Fonte: SCHMIDT-TRAUB, 2005, p. 345

O cenário ótimo de separação, onde os componentes são totalmente separados pode ser visto na Figura 20 e ocorre quando:

- As frentes de dessorção, parte esquerda da curva de A e de B não ultrapassem respectivamente os pontos 1 e 2. Se A ultrapassar 1, o solvente será contaminado com o componente A, que será reciclado para seção IV e carregado para a saída do refinado, contaminando-o.

Se B ultrapassar 2, será carregado para a saída do extrato, contaminando o produto.

- As frentes de adsorção, parte direita da curva de A e de B não ultrapassem respectivamente os pontos 3 e 4. Se A ultrapassar 3 irá contaminar o refinado e se B ultrapassar 4 irá entrar na seção I e contaminar o extrato.

Manter as frentes o mais longe possível dos pontos 1 e 4 é de grande importância, não somente para a pureza de produto, mas, também, para diminuir o consumo de solvente, pois uma vez contaminado será necessária uma maior injeção para que se obtenha a completa separação.

Se o nível máximo de pureza não é uma prioridade do processo, algumas alterações podem ser feitas a fim de se diminuir custos:

- Aumentar a vazão de alimentação, mantendo o consumo de solvente constante. Dessa forma, a frente de A ultrapassará o ponto 3 e/ou a frente de B, o ponto 2
- Diminuir o consumo de solvente, mantendo a mesma vazão de alimentação. Assim, a frente de B ultrapassará o ponto 4 e/ou a frente de A, o ponto 1.

Todas as considerações feitas são para um sistema em regime estacionário. Porém, considerar a etapa transiente do LMS é de grande importância, já que, em alguns sistemas podem ser necessários quinze ciclos para atingir o estado estacionário (SCHMIDT-TRAUB, 2005).

Entretanto, adequar as condições de processo ou, até mesmo, otimizá-lo baseado em tentativa e erro, através de ajustes operacionais pela leitura dos perfis cromatográficos é um meio pouco eficiente para uma unidade com tantas variáveis interdependentes como o LMS. Sendo assim, se faz necessário um modelo matemático que possa prever o comportamento da unidade e das melhores

condições de processo. Um método muito utilizado em unidades de separação cromatográfica é o Método do Triângulo.

II.7.1 - Método do Triângulo (Isoterma linear)

Esse método trata o LMV como uma série de colunas ideais, ou seja, não considera os efeitos de dispersão e de transferência de massa (RUTHVEN; CHING, 1989; HASHIMOTO et al., 1983a; NICOUD, 1992, apud SCHMIDT-TRAUB, 2005, p. 346). Ainda utiliza uma isoterma linear, porém o caso será estendido para uma isoterma de Langmuir competitiva.

Devido à similaridade entre o LMV e o LMS, a abordagem do LMV é utilizada para estimar os parâmetros operacionais do LMS. Essa aproximação é válida e se aproxima muito do LMV para unidades de LMS com três ou mais colunas por seção, como pode ser visto na Figura 21.

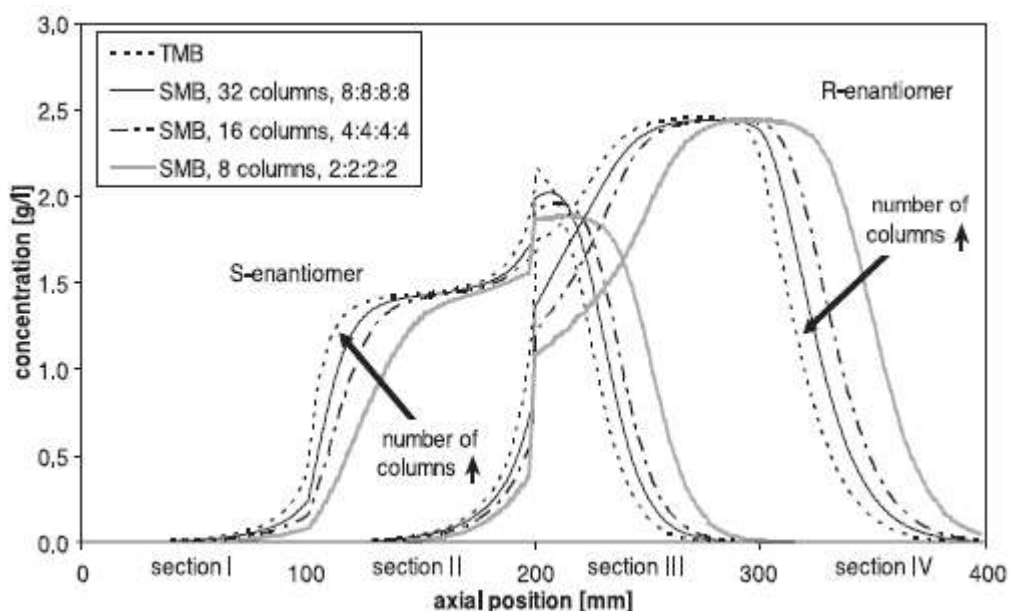


Figura 21 - Perfil de concentração para o LMV (TMB) e LMS (SMB) de diferentes arranjos

Fonte: SCHMIDT-TRAUB, 2005, p. 303

O custo de uma unidade LMS com muitas colunas por seção é elevado e não compensa o investimento por não retornar uma eficiência significativa em relação a um LMS com menos colunas. Sendo assim, mesmo a aproximação não sendo, realmente tão próxima o LMS é projetado seguindo o modelo do LMV.

Os parâmetros do LMV são as vazões da fase móvel nas quatro seções, $\dot{V}_{j,LMV}$, e a vazão volumétrica de adsorvente, \dot{V}_{ads} e podem ser relacionadas com os parâmetros do LMS ($\dot{V}_{j,LMS}$ e t_{troca}), por:

$$\dot{V}_{ads} = \frac{(1-\varepsilon)V_c}{t_{troca}} \quad (II.56)$$

$$\dot{V}_{j,LMS} = \dot{V}_{j,LMV} + \frac{\varepsilon V_c + V_m}{t_{troca}} \quad (II.57)$$

O volume da fase móvel do LMS é corrigido ao se introduzir um termo que adiciona a troca de posição das correntes e V_m (volume morto de cada seção).

No processo do LMV, cada seção j do processo possui uma vazão da fase móvel $\dot{V}_{j,LMV}$ em um sentido e a vazão da fase estacionária \dot{V}_{ads} no sentido oposto ao sentido do ciclo. Como o modelo é considerado ideal, admite-se que o equilíbrio local é alcançado instantaneamente e, portanto, a vazão mássica do componente i depende das vazões volumétricas de i em cada uma das fases e da isoterma de equilíbrio. Sendo assim, o balanço de massa de um componente i em uma dada seção j , no estado estacionário, é dado pelo somatório das massas que alcançam esse ponto:

$$\dot{m}_{i,j} = (\dot{V}_{j,LMV}c_{i,j}) + (-\dot{V}_{ads}\varepsilon_p c_{i,j}) + (-\dot{V}_{ads}(1 - \varepsilon_p)q_{i,j}) \quad (II.58)$$

Onde:

$\dot{m}_{i,j}$ = massa acumulada na seção j

$\dot{V}_{j,LMV}c_{i,j}$ = massa que chega à seção j pelo fluido no sentido positivo

$\dot{V}_{ads}\varepsilon_p c_{i,j}$ = massa que chega à seção j pelo fluido no sentido negativo

$\dot{V}_{ads}(1 - \varepsilon_p)q_{i,j}$ = massa que chega à seção j pelo sólido

O sentido do movimento do fluido foi considerado como referencial, assim a migração nesse sentido tem sinal positivo, enquanto que a migração pelo sólido tem sinal negativo. A Figura 22 mostra o sentido dessa migração em cada seção. Na seção I, ambos os componentes se movem no sentido da fase móvel e possuem sinais iguais e positivos. Nas seções II e III, os sentidos dos componentes são opostos com A indo para o extrato e o B indo para o refinado, sendo apenas o B com sinal positivo. Na seção IV, ambos se movem no sentido contrário ao do fluido e, por isso, com sinais negativos.

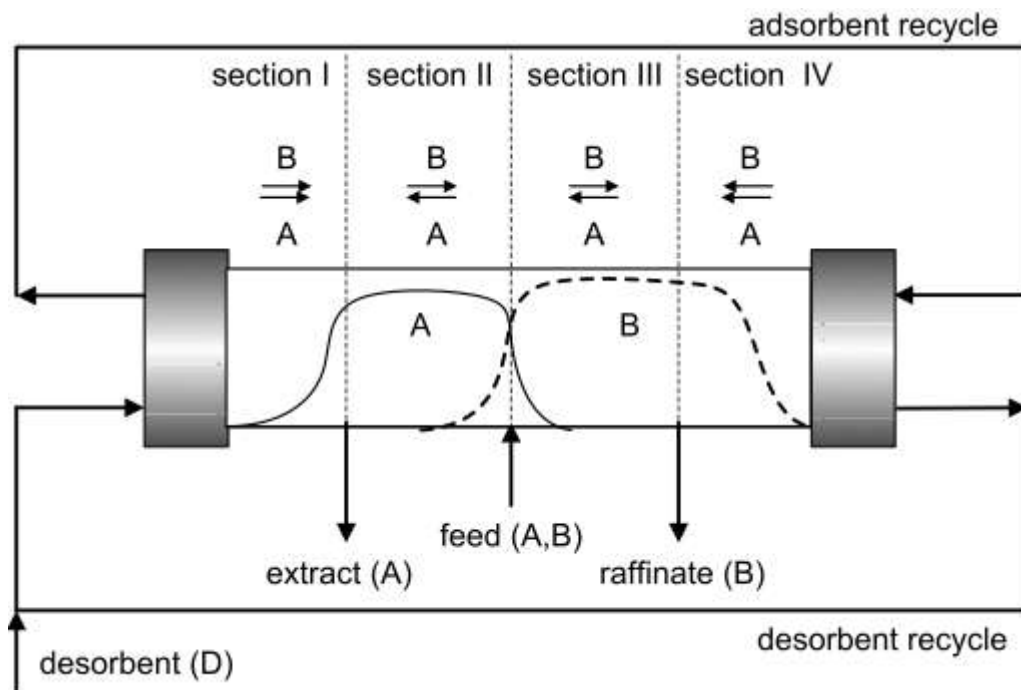


Figura 22 - Direções de migração de cada um dos componentes num LMV

Fonte: SCHMIDT-TRAUB, 2005, p. 347

Para indicar a direção do componente numa dada seção, foi introduzido um novo parâmetro $\gamma_{i,j}$, definido como a razão entre a vazão mássica do componente na fase móvel e a vazão mássica de componente na fase estacionária.

$$\gamma_{i,j} = \frac{(\dot{V}_{j,LMV} - \dot{V}_{ads}\epsilon_p)c_{i,j}}{\dot{V}_{ads}(1-\epsilon_p)q_{i,j}} \quad (II.59)$$

Para uma isoterma linear, onde $q_i = H_i c_i$, podemos reescrever a equação II.59 como:

$$\gamma_{i,j} = \frac{\dot{V}_{j,LMV} - \dot{V}_{ads}\varepsilon_p}{\dot{V}_{ads}(1-\varepsilon_p)H_i} \quad (II.60)$$

A partir dessa equação temos a seguinte interpretação:

- $\gamma_{i,j} > 1$, o componente i se desloca no sentido de deslocamento da fase líquida.
- $\gamma_{i,j} < 1$, o componente i se desloca no sentido de deslocamento da fase sólida.

Sendo assim, para uma separação completa dos componentes, cada componente em cada seção deve apresentar os seguintes valores de γ :

$$\text{Seção I: } \gamma_A > 1, \gamma_B > 1 \quad (II.61)$$

$$\text{Seção II: } \gamma_A < 1, \gamma_B > 1 \quad (II.62)$$

$$\text{Seção III: } \gamma_A < 1, \gamma_B > 1 \quad (II.63)$$

$$\text{Seção IV: } \gamma_A < 1, \gamma_B < 1 \quad (II.64)$$

Uma abordagem semelhante utilizando uma vazão mássica adimensional m_j , definida pela razão entre a vazão mássica na fase móvel e a vazão mássica da fase estacionária, é apresentada na Equação II.65.

$$m_j = \frac{\dot{V}_{j,LMV} - \dot{V}_{ads}\varepsilon_p}{\dot{V}_{ads}(1-\varepsilon_p)} \quad (II.65)$$

Reescrevendo $\gamma_{i,j}$:

$$\gamma_{i,j} = \frac{m_j}{H_i} \quad (\text{II.66})$$

Sendo assim, para cada seção, temos:

$$\text{Seção I: } m_I \geq H_A, m_I \geq H_B \quad (\text{II.67})$$

$$\text{Seção II: } H_A \geq m_{II} \geq H_B \quad (\text{II.68})$$

$$\text{Seção III: } H_A \geq m_{III} \geq H_B \quad (\text{II.69})$$

$$\text{Seção IV: } m_{IV} \leq H_A, m_{IV} \leq H_B \text{ e } H_B \leq m_{II} \leq m_{III} \leq H_A \quad (\text{II.70})$$

De acordo com essas inequações, é possível determinar as vazões adimensionais, que definem a região de completa separação entre as frentes de massa correspondentes a cada espécie. Com isto, é possível identificar o ponto $m_{II} = H_B$ e $m_{III} = H_A$ como a condição teórica que leva à completa separação com máxima produtividade, já que, neste ponto, a diferença entre m_{II} e m_{III} é máxima.

O consumo de solvente pode ser minimizado tendo m_I como menor possível e m_{IV} como maior possível, uma vez que a diferença $m_I - m_{IV}$ representa a entrada de desorvente.

Para a visualização de todos os pontos operacionais, plota-se um gráfico de $m_{II} \times m_{III}$ (Figura 23), chamado de diagrama do triângulo ou diagrama operacional, que engloba as inequações apresentadas.

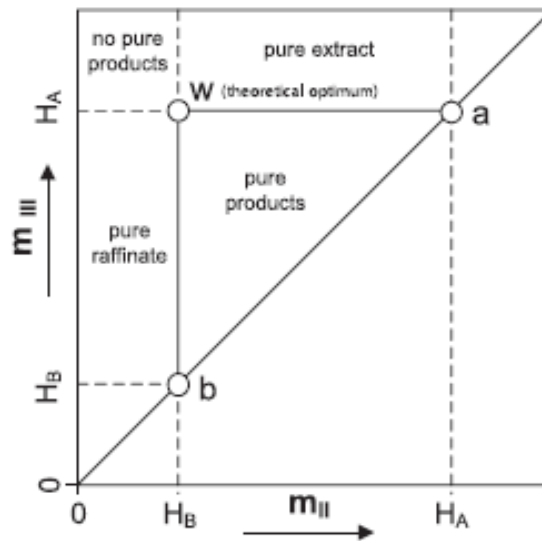


Figura 23 - Diagrama do triângulo para isoterma linear

Fonte: SCHMIDT-TRAUB, 2005, p. 348

Nesse diagrama observa-se o triângulo awb, onde há a completa separação dos componentes e o ponto w, onde além da separação completa tem-se a máxima produtividade. Tendo w como ponto de partida, para $m_{II} \leq H_B$ há apenas refinado puro enquanto que no extrato temos um produto contaminado. Analogamente, para $m_{III} \geq H_A$, onde há apenas extrato puro, enquanto que no refinado temos produto contaminado. Para $m_{II} \leq H_B$ e $m_{III} \geq H_A$ não temos separação, saindo tanto no extrato como no refinado a mistura racêmica de alimentação

II.7.2 – Método do Triângulo (Isoterma não linear)

Considerando ainda o modelo ideal, mas assumindo uma isoterma não linear, o caso ganha em complexidade, pois as velocidades de migração dos componentes sofrem grande influência das concentrações da fase móvel.

Duas variáveis adimensionais se fazem necessárias: tempo adimensional, τ , e posição axial adimensional, Z .

Em que:

$$\tau = \frac{t\dot{V}_{ads}}{V_c} \quad (II.71)$$

E:

$$Z = \frac{x}{L_c} \quad (II.72)$$

O balanço de massa para o LMV, considerando a idealidade do processo, é:

$$\frac{\partial}{\partial \tau} [\varepsilon_t c_{i,j} + (1 - \varepsilon_t) q_{i,j}] + (1 - \varepsilon_t) \frac{\partial}{\partial Z} [m_j c_{i,j} + q_{i,j}] = 0 \quad (II.73)$$

Com a solução analítica dessa equação, pode-se plotar um gráfico semelhante ao diagrama do triângulo a fim de se obter o ponto ótimo de operação.

Utilizou-se, para resolução, a isoterma de Langmuir multicomponente que resultou na seguinte equação (SCHMIDT-TRAUB, 2005):

$$(1 + a_A c_{alim,A} + a_B c_{alim,B}) \omega^2 - [H_A (1 + a_B c_{alim,B}) + H_B (1 + a_A c_{alim,A})] \omega - H_A H_B = 0 \quad (II.74)$$

As raízes dessa equação são positivas e, por convenção, a maior será nomeada de ω_G e a menor como ω_F .

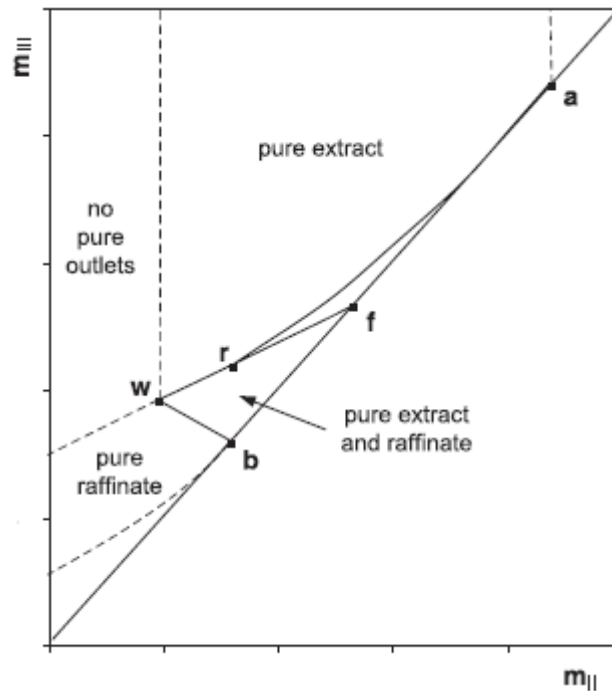


Figura 24 - Diagrama triângulo para isoterma não linear

Fonte: SCHMIDT-TRAUB, 2005, p. 350

A Figura 24 mostra o triângulo fbw de completa separação entre os componentes e as diversas possibilidades de separação do LMS. O ponto teórico que indica máxima produtividade é o ponto w. Sendo assim, temos definidas as vazões adimensionais para as seções II e III (m_{II} e m_{III}).

Vale notar, também, como o diagrama obtido para uma isoterma não linear é bem diferente do obtido para uma isoterma linear (Figura 23).

As curvas do gráfico são calculadas por:

$$a: (H_A, H_A) \quad (II.75)$$

$$b: (H_B, H_B) \quad (II.76)$$

$$f: (\omega_G, \omega_G) \quad (II.77)$$

$$w: (H_B \omega_G / H_A, \omega_G [\omega_F (H_A - H_B) + H_B (H_B - \omega_F)] / [H_B (H_A - \omega_F)]) \quad (II.78)$$

$$\bar{\omega}f : [H_A - \omega_G(1 + b_A c_{alim,A})]m_{II} + b_A c_{alim,A} \omega_G m_{III} = \omega_G(H_A - \omega_G) \quad (II.79)$$

$$\bar{\omega}b : [H_A - H_A(1 + b_A c_{alim,A})]m_{II} + b_A c_{alim,A} H_B m_{III} = H_B(H_A - H_B) \quad (II.80)$$

$$ra : m_{III} = m_{II} + (\sqrt{H_A} - \sqrt{m_{II}})^2 / (b_A c_{alim,A}) \quad (II.81)$$

Como na seção I a fase sólida é regenerada, o componente mais retido deve ser totalmente dessorvido pelo solvente. Essa situação é garantida, para qualquer isoterma de Langmuir, seguindo a condição:

$$m_I \geq m_{I,min} = H_A \quad (II.82)$$

Na seção IV, o componente menos retido deve ser carregado para saída do refinado, regenerando, assim, o solvente. Sendo assim, para uma isoterma de Langmuir multicomponente, temos:

$$\frac{-\varepsilon_p}{1-\varepsilon_p} < m_{IV} \leq \frac{1}{2} \left\{ H_B + m_{III} + b_B c_{alim,B} (m_{III} - m_{II}) - \sqrt{[H_B + m_{III} + b_B c_{alim,B} (m_{III} - m_{II})]^2 - 4H_B m_{III}} \right\} \quad (II.83)$$

A concentração de alimentação possui grande influência no comportamento da isoterma. Dessa forma diferentes concentrações irão gerar diagramas triangulares diferentes e regiões de condições de separação distintas, como pode ser visto na Figura 25.

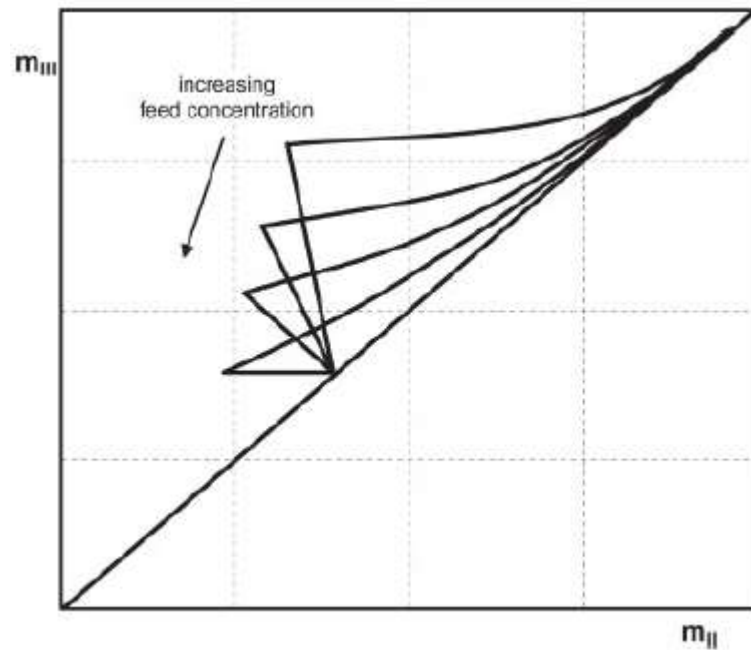


Figura 25 - Influência da concentração de alimentação no diagrama do triângulo

Fonte: SCHMIDT-TRAUB, 2005, p. 351

Na figura 26 vemos um perfil diferente do ideal (Figura 20), no final do ciclo de troca. O que se observa é que a frente de dessorção do componente B não respeita o ponto 2, poluindo assim o extrato no instante em que ocorrem a troca de posição entre as válvulas.

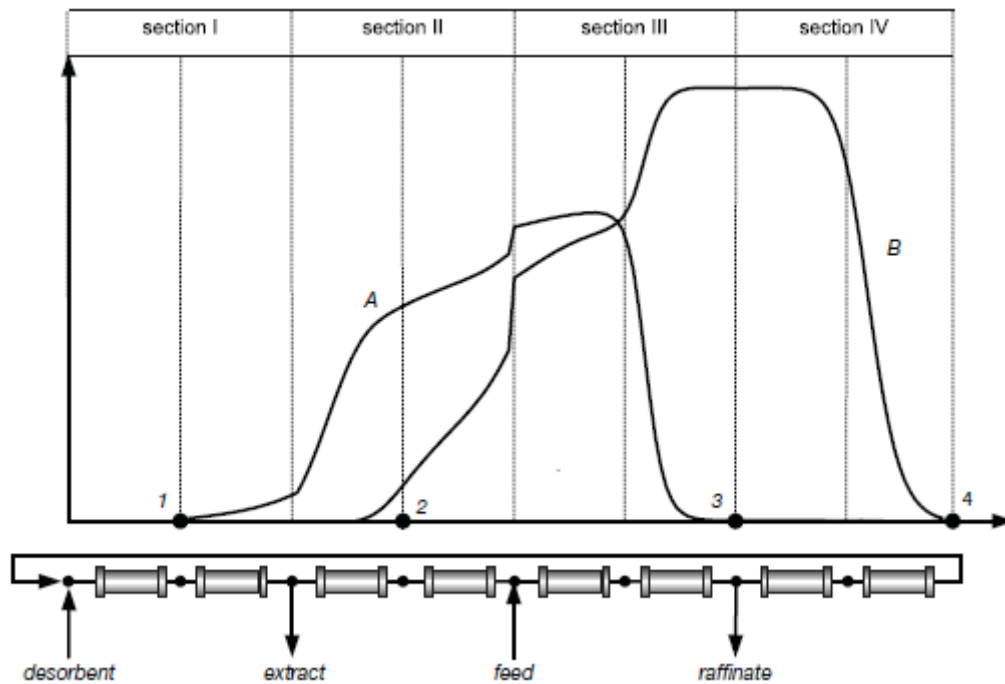


Figura 26 - Perfil de concentração com poluição de extrato no ponto 2

Fonte: SCHMIDT-TRAUB, 2005, p. 358

A estratégia para mover a frente de dessorção de B para o ponto 2 é aumentar a vazão da seção II, que carregará o componente B em direção ao refinado. Para aumentar a vazão da seção II, basta diminuir a vazão de saída do extrato e a vazão de entrada de soluto na mesma quantidade, que pode ser observado pelas equações de balanço em cada ponto (nó) de entrada ou saída:

$$\text{Nó do Desorbente} \quad \dot{V}_{\text{des}} = \dot{V}_I - \dot{V}_{IV} \quad (\text{II.84})$$

$$\text{Nó do Extrato:} \quad \dot{V}_{\text{ext}} = \dot{V}_I - \dot{V}_{II} \quad (\text{II.85})$$

$$\text{Nó da Alimentação:} \quad \dot{V}_{\text{feed}} = \dot{V}_{III} - \dot{V}_{II} \quad (\text{II.86})$$

$$\text{Nó do Refinado:} \quad \dot{V}_{\text{raf}} = \dot{V}_{III} - \dot{V}_{IV} \quad (\text{II.87})$$

Essa mudança na vazão da seção II, irá desencadear uma mudança em todo o sistema, porém chegando ao cenário onde todos os pontos ótimos do perfil de separação sejam respeitados (Figura 27).

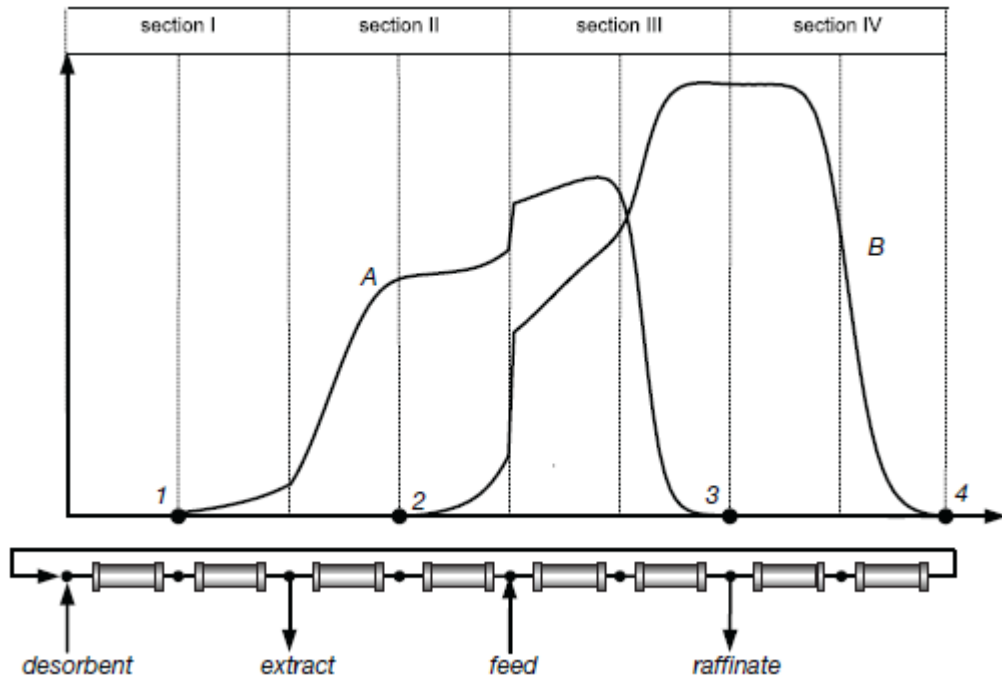


Figura 27 - Perfil de concentração otimizado

Fonte: SCHMIDT-TRAUB, 2005, p. 358

Dessa forma, determina-se o ponto ótimo de operação em termos de produtividade, já que a pureza da separação está garantida. Como houve mudanças no comportamento dos componentes, esse ponto ótimo difere do ponto ótimo teórico, w , no plano $m_{II} \times m_{III}$, como mostra a Figura 28.

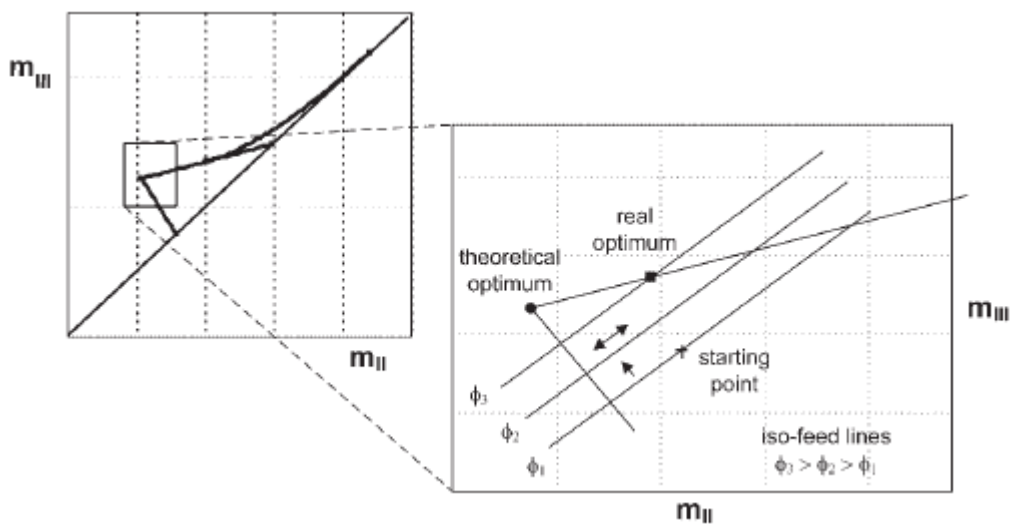


Figura 28 - Deslocamento do ponto ótimo real

Fonte: SCHMIDT-TRAUB, 2005, p. 359

II.8 – Avaliação Econômica

Dependendo da quantidade de produto, um estudo econômico pode levar a escolha de uma determinada técnica de separação, uma vez que os custos dependem da escala de produção (KATTI; JAGLAND, 1998, apud SCHMIDT-TRAUB, 2005, p. 316). Para produções em pequena escala, os custos de investimento, mão de obra e manutenção tem um impacto muito maior do que para uma produção em larga escala. Por esta razão, produtividade, consumo de solvente e pureza são grandezas facilmente relacionadas com o custo operacional, porém, num sentido mais amplo, há diversos fatores econômicos que se somam ao custo total, tornando-o bastante complexo.

Uma série de funções de custo pode ser aplicada em diversos processos, nos dando base para uma avaliação econômica. O custo do processo pode ser dividido em duas partes, como descrito a seguir:

O custo fixo:

- Custo de equipamentos, C_{equip}

É o investimento em equipamentos para implementação da unidade.

- Custo operacional, C_{op}

São os gastos anuais com energia e manutenção.

- Custo depreciativo, C_{dep}

É o custo decorrente do desgaste ou obsolescência dos equipamentos. Pelo método linear, pode ser calculado por:

$$C_{\text{dep}} = C_{\text{equip}} t_{\text{dep}} \quad (\text{II.88})$$

Onde:

$t_{x_{dep}}$ = Taxa de depreciação

A taxa de depreciação, por sua vez, pode ser calculada por:

$$t_{x_{dep}} = \frac{100\%}{\text{tempo de vida da unidade}} \quad (\text{II.89})$$

O custo variável:

- Custo de solvente, C_{el}

Sendo função do consumo de solvente, neste trabalho definido para uma unidade sem recuperação e com recuperação de solvente (II.90).

$$C_{el} = CD(1 - f_{rec})pr_{el} \quad (\text{II.90})$$

Onde:

CD = Consumo de solvente (L/ano)

pr_{el} = preço do solvente (\$/L)

f_{rec} = fator de recuperação de solvente

Para um $f_{rec} = 0$, não temos recuperação de solvente

- Custo de alimentação perdida, $C_{crudeloss}$

Envolve a perda de alimentação, decorrente do componente separado do soluto que não é de interesse.

$$C_{crudeloss} = Q_{raf}C_{raf}pr_{feed} = \frac{Q_{feed}C_{feed}}{2}pr_{feed} = PRpr_{feed} \quad (\text{II.91})$$

Onde:

pr_{feed} = preço da mistura racêmica do PZQ

Como pelo método do triângulo temos a total separação dos componentes, para uma mistura racêmica a massa que sai no refinado, $Q_{\text{raf}}C_{\text{raf}}$, é metade da massa que entra na unidade, $\frac{Q_{\text{feed}}C_{\text{feed}}}{2}$.

- Custo de produção, C_{prod}

O custo anual, C_{prod} , representa apenas os gastos fixos anuais para produção, não incorporando o gasto com equipamentos.

$$C_{\text{prod}} = C_{\text{op}} + C_{\text{dep}} + C_{\text{el}} + C_{\text{crudeloss}} \quad (\text{II.92})$$

- Custo específico, C_{spec}

Para efeito de comparação entre diferentes processos, utiliza-se o custo específico de produção, razão entre o custo anual e a quantidade produzida:

$$C_{\text{espec}} = \frac{C_{\text{prod}}}{\dot{m}_{\text{prod,anual}}} \quad (\text{II.93})$$

Esse custo representa o gasto para produzir uma unidade e pode ser utilizado para estimar o preço mínimo do produto para que se pague sua produção.

- Custo total, C_{total}

Temos, então, o custo total pela soma do custo fixo e do custo variável.

$$C_{\text{total}} = C_{\text{equip}} + C_{\text{op}} + C_{\text{dep}} + C_{\text{el}} + C_{\text{crudeloss}} \quad (\text{II.94})$$

O custo total é base para se estimar o retorno que a produção possa dar em determinado tempo, tendo em vista o investimento da unidade como um todo.

Capítulo III – Metodologia

III.1 - Modelo matemático da unidade LMS

Neste trabalho a unidade de LMS foi modelada a partir das considerações de um LMV, dada à similaridade explicitada na seção II.7.1. Sendo assim, pode-se reescrever a equação que descreve as vazões adimensionais nas seções do LMS (II.65) em função da vazão volumétrica nas seções do LMV:

$$\dot{V}_{j,LMV} = [m_j(1 - \varepsilon_p) + \varepsilon_p]\dot{V}_{ads} \quad (III.1)$$

Substituindo $\dot{V}_{j,LMV}$ na equação que relaciona as vazões nas seções de um LMS com as de um LMV (II.57):

$$\dot{V}_{j,LMS} = [m_j(1 - \varepsilon_p) + \varepsilon_p]\dot{V}_{ads} + \frac{\varepsilon V_c + V_m}{t_{troca}} \quad (III.2)$$

A vazão de adsorvente, descrita pela equação II.56, pode ser substituída:

$$\dot{V}_{j,LMS} = [m_j(1 - \varepsilon_p) + \varepsilon_p] \frac{(1-\varepsilon)V_c}{t_{troca}} + \frac{\varepsilon V_c + V_m}{t_{troca}} \quad (III.3)$$

Dessa forma, temos descritas as vazões volumétricas de cada seção do LMS, que serão utilizadas nesse estudo.

III.2 – Otimização pelo Método do Triângulo

III.2.1 – Isoterma de Adsorção

A isoterma de adsorção utilizada foi a de Langmuir competitivo, com os parâmetros definidos por DE FARIAS (2012), conforme descrito na seção II.5.3

São eles:

Tabela 1 - Parâmetros da isoterma de Langmuir competitivo

H1	H2	b1	b2
5,0765	8,5817	7,30E-04	1,05E-02

III.2.2 – Coluna Lux celulose-2

Os parâmetros da coluna, pertinentes à aplicação do método são:

Tabela 2 - Parâmetros da coluna Lux celulose-2

Comprimento da coluna, L_c	25,00 cm
Diâmetro da coluna, d_c	2,0 cm
Volume da coluna, V_c	78,54 mL
Volume da fase móvel, V_m	1,5 mL
Diâmetro médio de partícula, d_p	5 μm
Diâmetro médio dos poros, d_{pore}	100 nm
Porosidade total, ϵ_{total}	0,68
Porosidade da fase sólida, ϵ_p	0,5

III.2.3 – Graus de liberdade

Para um LMS com arranjo 2/2/2/2 (Figura 29), temos:

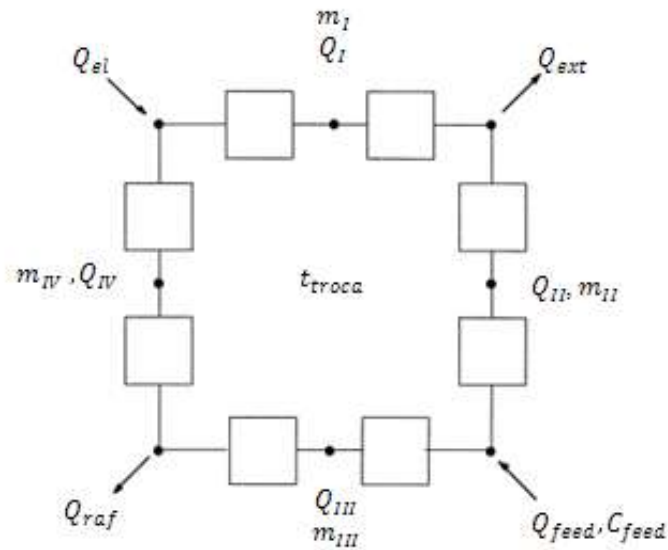


Figura 29 - LMS, arranjo 2/2/2/2

Tabela 3 - Variáveis de um LMS com arranjo 2/2/2/2

VARIÁVEIS DO LMS 2/2/2/2	
Q_I	Vazão volumétrica da seção I
Q_{II}	Vazão volumétrica da seção II
Q_{III}	Vazão volumétrica da seção III
Q_{IV}	Vazão volumétrica da seção IV
Q_{feed}	Vazão volumétrica de Alimentação
Q_{raf}	Vazão volumétrica de Refinado
Q_{el}	Vazão volumétrica de Eluente
Q_{ext}	Vazão volumétrica de Extrato
m_I	Vazão adimensional da seção I
m_{II}	Vazão adimensional da seção II
m_{III}	Vazão adimensional da seção III
m_{IV}	Vazão adimensional da seção IV
C_{feed}	Concentração de Alimentação
t_{troca}	Tempo de troca

Variáveis especificadas: m_{II} , m_{III}

O método do triângulo especifica as vazões adimensionais m_{II} , m_{III} , uma vez que parte da premissa da completa separação e com máximo de produtividade, ou seja, fixando o ponto w , do gráfico m_{II} x m_{III} , como condição operacional.

Equações provenientes do balanço de massa do LMS nas seções:

$$Q_{II} = m_{II}V_C(1 - \varepsilon_T) + \frac{(V_C\varepsilon_T + V_M)\rho}{t_{troca}} \quad (III.4)$$

$$Q_{III} = m_{III}V_C(1 - \varepsilon_T) + \frac{(V_C\varepsilon_T + V_M)\rho}{t_{troca}} \quad (III.5)$$

$$m_I = \frac{Q_I t_{troca} - V_C \varepsilon_T - V_M}{V_C(1 - \varepsilon_T)} \quad (III.6)$$

$$m_{IV} = \frac{Q_{IV} t_{troca} - V_C \varepsilon_T - V_M}{V_C(1 - \varepsilon_T)} \quad (III.7)$$

Equações provenientes do balanço de massa nos nós:

$$Q_{eI} = Q_I - Q_{IV} \quad (III.8)$$

$$Q_{ext} = Q_I - Q_{II} \quad (III.9)$$

$$Q_{feed} = Q_{III} - Q_{II} \quad (III.10)$$

$$Q_{raf} = Q_{III} - Q_{IV} \quad (III.11)$$

Como:

$$N_f = N_v - N_e \quad (III.12)$$

Em que:

N_f = número de graus de liberdade

N_v = número de variáveis não especificadas

N_e = número de equações independentes

Então:

$$N_f = 12 - 8 = 4 \quad (\text{III.13})$$

Para o sistema temos 4 graus de liberdade, que serão as variáveis de decisão. Neste trabalho as variáveis a seguir serão aquelas escolhidas como as variáveis de decisão:

$$Q_I, Q_{IV}, C_{\text{feed}}, t_{\text{troca}}$$

III.2.4 – Variáveis de desempenho

São funções objetivo de um otimizador e que permitem avaliar a funcionalidade do sistema como um todo. Para este caso serão avaliados:

- Produtividade, PR

$$PR = \frac{Q_{\text{feed}} C_{\text{feed}}}{2} = \frac{(Q_{III} + Q_{II}) C_{\text{feed}}}{2} \quad (\text{III.14})$$

- Consumo de solvente, CD

$$CD = Q_{el} + Q_{\text{feed}} = Q_I - Q_{IV} + Q_{\text{feed}} \quad (\text{III.15})$$

III.2.5 – Limites de operação

A otimização das variáveis de desempenho corresponde a manipular os valores das variáveis de decisão a fim de se obter os pontos extremos das variáveis de desempenho. No entanto, essas manipulações podem levar a valores irrealis, sendo necessária a imposição de algumas restrições:

(i) Da equação (II.82) e dos parâmetros da isoterma (seção III.2.1):

$$m_I \geq 8,582 \quad (III.16)$$

(ii) Da equação (II.83) e dos parâmetros da coluna (seção III.2.2):

$$-1 < m_{IV} \leq \frac{1}{2} \left\{ H_B + m_{III} + b_{Bc_{alim,B}}(m_{III} - m_{II}) - \sqrt{[H_B + m_{III} + b_{Bc_{alim,B}}(m_{III} - m_{II})]^2 - 4H_B m_{III}} \right\} \quad (III.17)$$

(iii) Por razões físicas:

$$t_{troca} > 0 \quad (III.18)$$

(iv) Pelo limite de operação da bomba LC-6AD, utilizada na unidade:

$$0 < Q_I < 20 \text{ mL/min} \quad (III.19)$$

E

$$0 < Q_{IV} < 20 \text{ mL/min} \quad (III.20)$$

(v) Concentração máxima de PZQ, definida como o limite para operação da unidade sem risco de precipitação de PZQ na unidade:

$$0 < C_{\text{feed}} < 40 \text{ g/L} \quad (\text{III.21})$$

III.3 – Estimativa de Custos

A partir das equações de custo da seção II.8, podemos estimar os custos para a operação de uma unidade cromatográfica em LMS para separação do PZQ.

III.3.1 – Custo fixo

- Custo de equipamento, C_{equip}

Considerando que o custo de equipamento seja, majoritariamente, composto pelos componentes de maior valor, para uma unidade LMS com arranjo 2/2/2/2, temos:

- 8 colunas cromatográficas (Lux celulose-2);
- 4 bombas (uma para cada corrente externa);
- 2 extratores (caso haja recuperação de solvente, um para cada corrente de produto).

Os preços dos equipamentos foram obtidos através de pedido de cotação junto aos fornecedores e constam na Tabela 4.

Tabela 4 - Custo unitário de equipamentos do LMS

EQUIPAMENTO	PREÇO UNITÁRIO (U\$)	FORNECEDOR
Coluna Lux celulose-2	2549,38	Allcrom
Bomba LC-6AD	7766,17	SINC
Extrator	3980,10	Buchi

- Custo operacional, C_{op}

Uma forma de se estimar os custos operacionais de uma unidade é considerar esse gasto anual como sendo 2% do total investido na unidade, ou seja:

$$C_{op} = 0,02C_{equip} \quad (III.22)$$

- Custo depreciativo C_{dep}

A taxa de depreciação, tx_{dep} , pode ser calculada estimando a vida útil da unidade. Uma boa estimativa para equipamentos da indústria química é de 10 anos. Dessa forma, a equação II.89 fica:

$$tx_{dep} = \frac{100\%}{10 \text{ anos}} = 10\% = 0,1 \quad (III.23)$$

III.3.2 – Custo variável

- Custo de solvente, C_{el}

O solvente utilizado para esse estudo é o etanol e podemos considerar seu preço aproximado como sendo de U\$1,00/L, uma vez que é vendido, já com inúmeros impostos em média a R\$2,25/L, na presente data U\$ 1 = R\$ 2,22.

O fator de recuperação de solvente, f_{rec} , só será considerado para fazer um

comparativo em termos do investimento nessa tecnologia. Portanto, essa comparação tem um caráter apenas qualitativo, não interessando a eficiência real do extrator. Para tal análise será considerado $f_{rec} = 0,8$, ou seja, o extrator recuperará 80% do solvente nas saídas de produto (refinado e extrato).

- Custo de alimentação perdida, $C_{crudeloss}$

A mistura racêmica do praziquantel pode ser encontrada por, aproximadamente, U\$10¢/g (WOELFLE et al., 2011) ou U\$100/kg.

Capítulo IV – Resultados e Discussão

IV.1 - Influência da concentração no diagrama do triângulo

Construindo o diagrama do triângulo para diferentes concentrações de entrada do soluto, podemos observar o seu efeito e determinar o ponto ótimo teórico para cada caso.

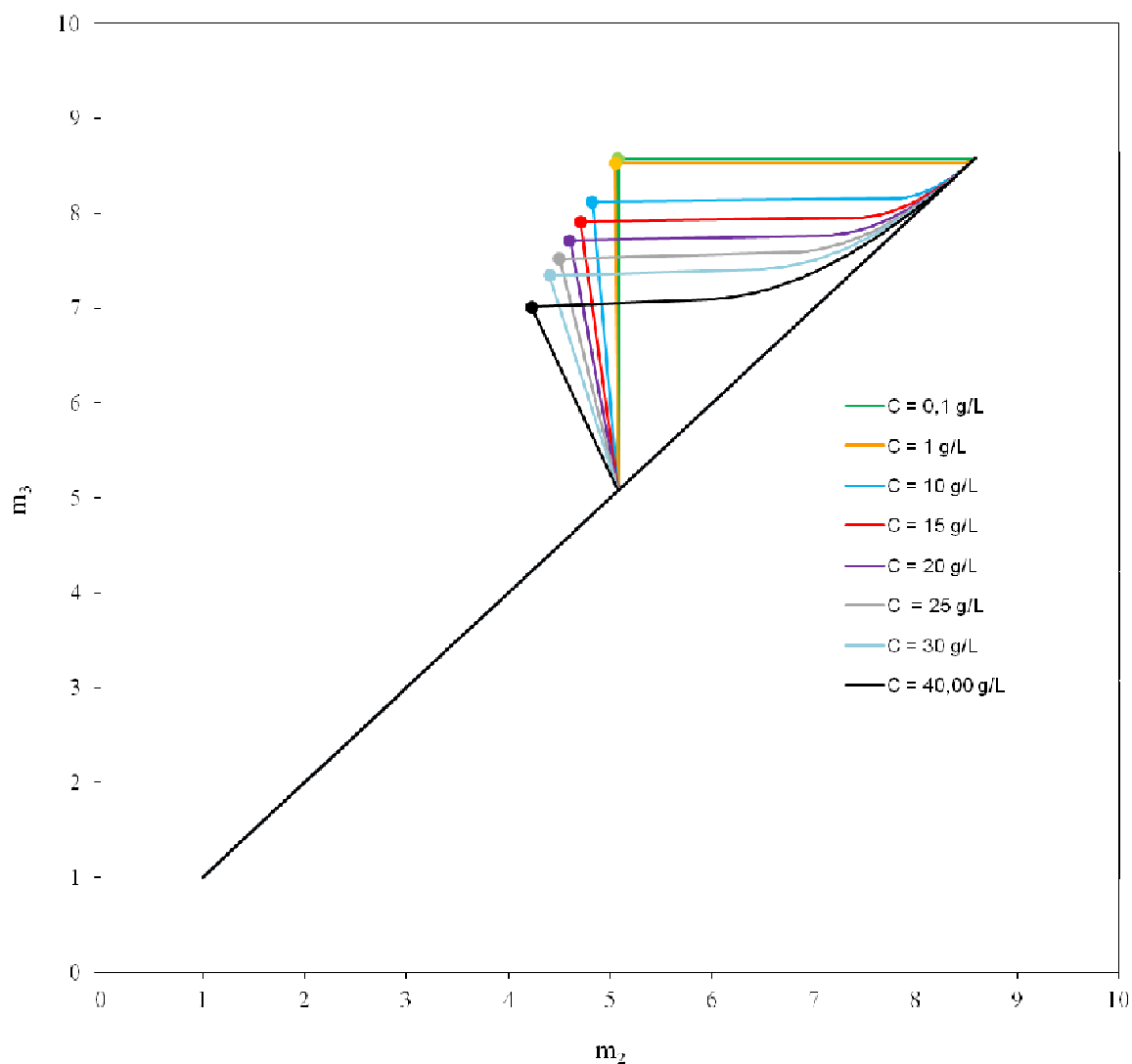


Figura 30 - Influência da C_{feed} no diagrama triangular

Pela Figura 30, pode-se perceber como diferentes concentrações apresentam diferentes formas para o diagrama do triângulo. Como esperado, o aumento da concentração deforma cada vez mais o triângulo do diagrama, como visto anteriormente na Figura 25.

Pontos ótimos teóricos, w , onde se tem a maior diferença $m_{III}-m_{II}$, para cada concentração estão definidos:

Tabela 5 - Diferença $m_{III}-m_{II}$ para cada C_{feed}

C g/L	m_{III}	m_{II}	$m_{III}-m_{II}$
0,1	8,58	5,07	3,50
1	8,53	5,05	3,48
10	8,13	4,83	3,30
15	7,92	4,71	3,20
20	7,72	4,60	3,11
25	7,53	4,50	3,03
30	7,35	4,41	2,94
40	7,01	4,23	2,78

Vale notar como a diferença $m_{III}-m_{II}$ diminui com o aumento da concentração o que pode ser visto na Tabela 5, onde tanto m_{III} como m_{II} diminuem, o que indica que quanto maior a concentração menor a vazão de alimentação (Equação II.86), uma vez que as vazões volumétricas das seções são diretamente proporcionais às suas vazões adimensionais. Entretanto, em todos os casos, temos a completa separação e com máximo de produtividade.

IV.2- Avaliação paramétrica da produtividade e do consumo de solvente em função do t_{troca}

Para essa análise foram fixados Q_I e Q_{IV} em suas vazões máximas de operação, 20 mL/min.

A partir disso, variou-se os tempos de troca, t_{troca} para uma dada concentração de alimentação, C_{feed} , avaliando o comportamento da produtividade, PR, (III.14) e consumo de solvente, CD, (III.15)

- $C_{feed} = 1,0 \text{ g/L}$

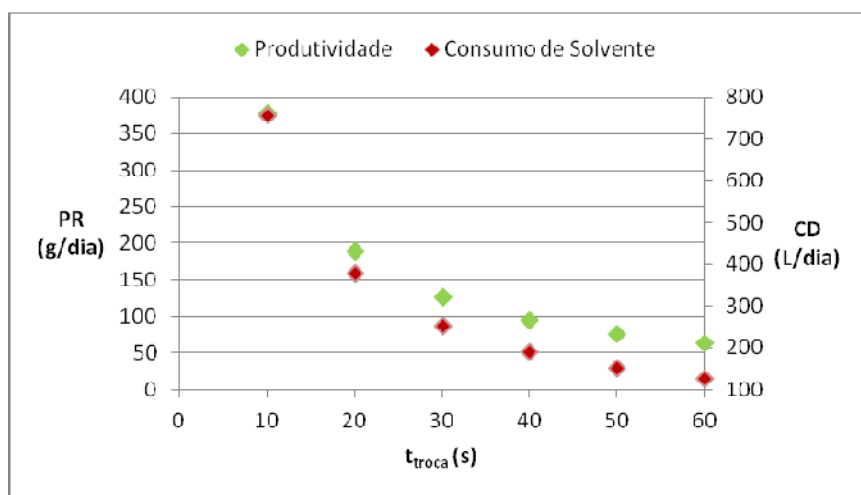


Figura 31 - PR e CD para $C_{feed}=1,0\text{g/L}$ e t_{troca} de 0 a 60s

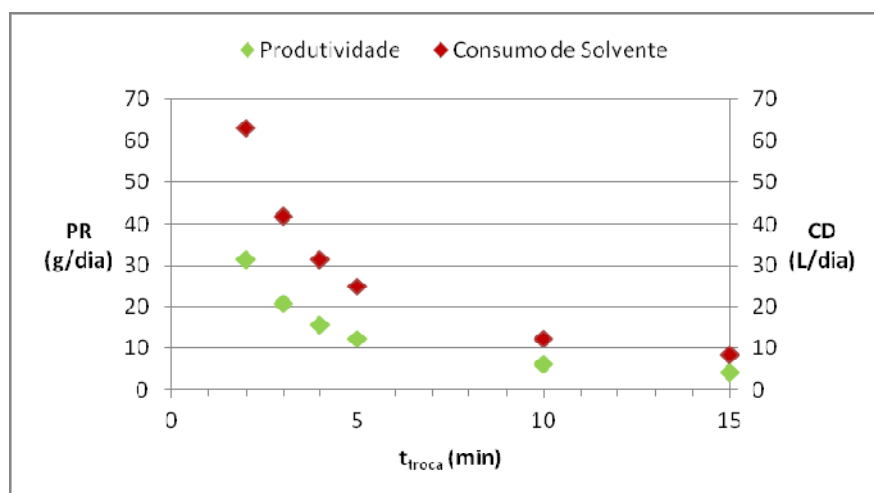


Figura 32 - PR e CD para $C_{feed} = 1,0\text{g/L}$ e t_{troca} de 1 a 15min

- $C_{\text{feed}} = 10 \text{ g/L}$

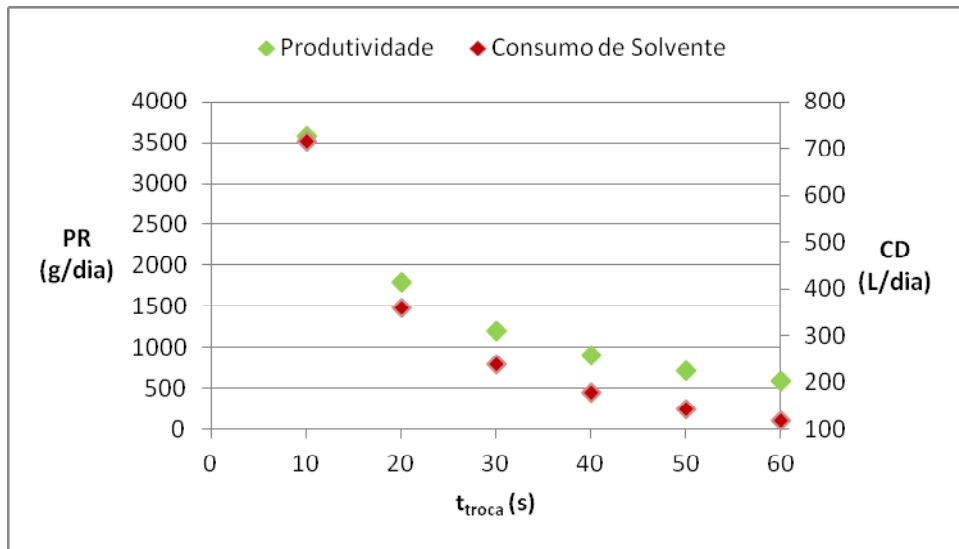


Figura 33 - PR e CD para $C_{\text{feed}} = 10\text{g/L}$ e t_{troca} de 0 a 60s

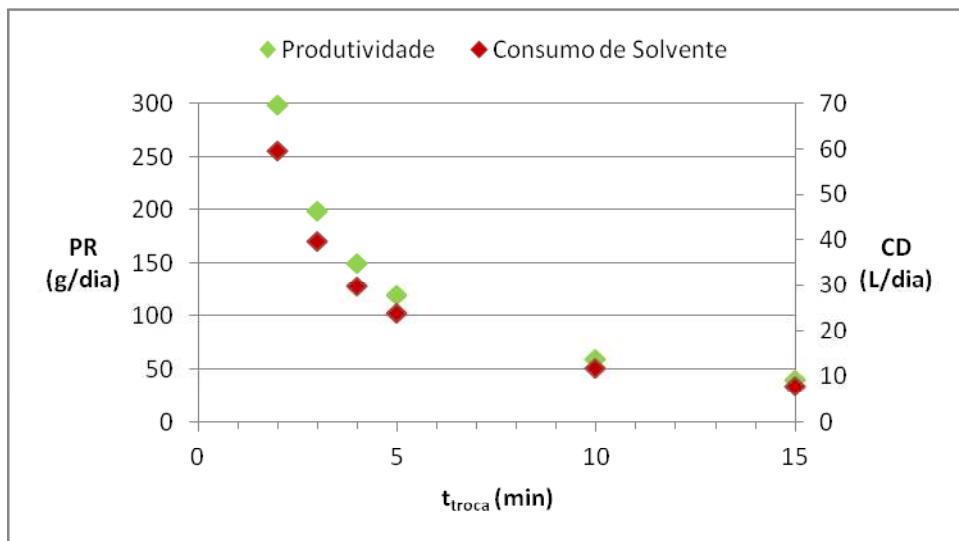


Figura 34 - PR e CD para $C_{\text{feed}} = 10\text{g/L}$ e t_{troca} de 1 a 15min

- $C_{\text{feed}} = 25 \text{ g/L}$

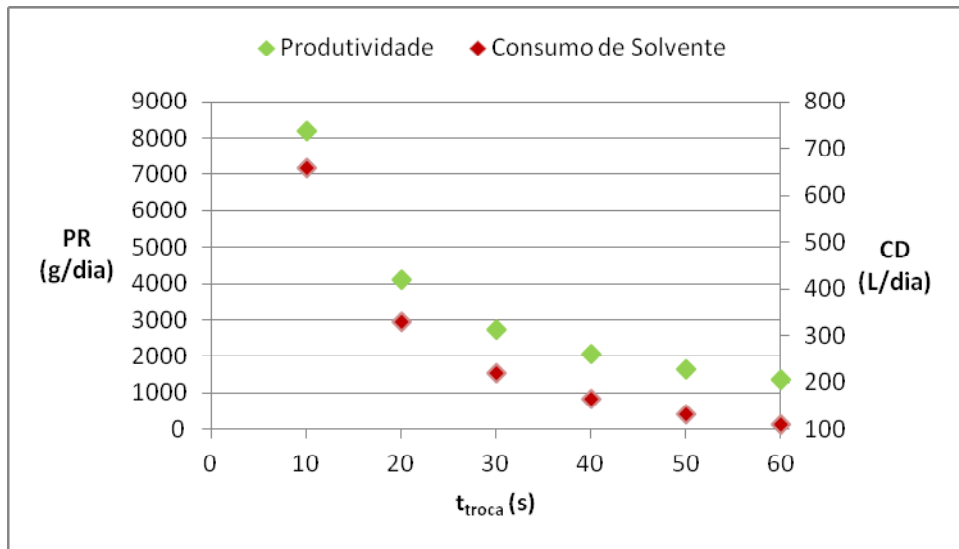


Figura 35 - PR e CD para $C_{\text{feed}} = 25\text{g/L}$ e t_{troca} de 0 a 60s

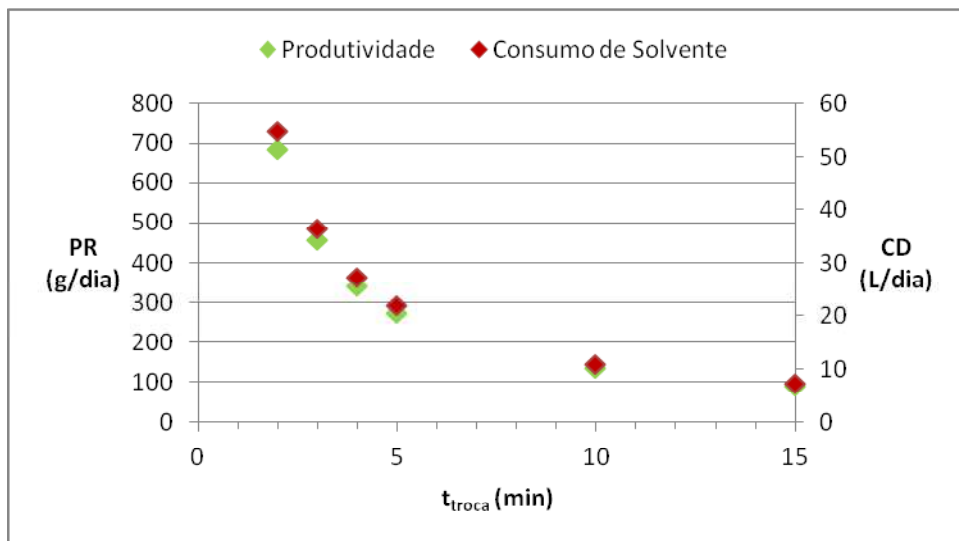


Figura 36 - PR e CD para $C_{\text{feed}} = 25\text{g/L}$ e t_{troca} de 1 a 15min

- $C_{\text{feed}} = 40 \text{ g/L}$

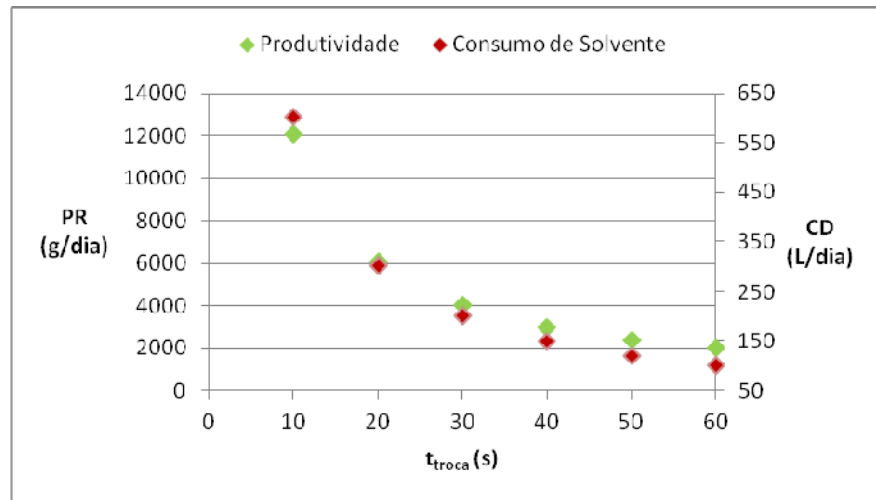


Figura 37 - PR e CD para $C_{\text{feed}} = 40\text{g/L}$ e t_{troca} de 0 a 60s

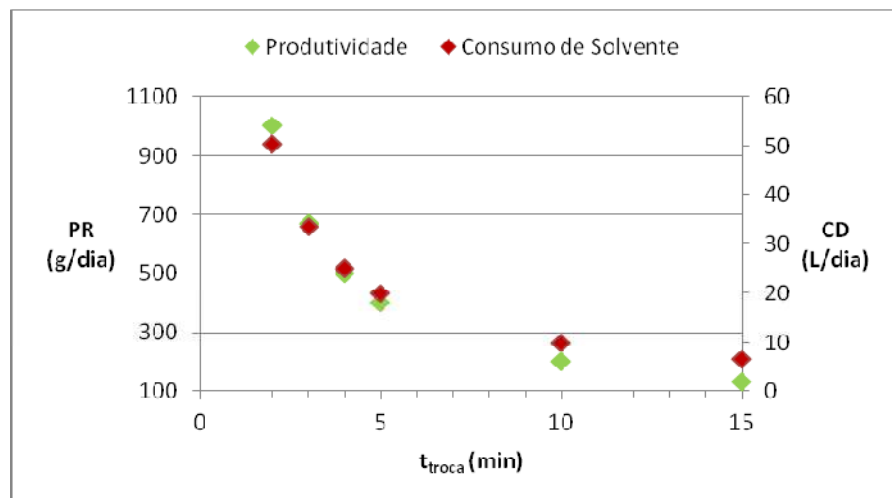


Figura 38 - PR e CD para $C_{\text{feed}} = 40\text{g/L}$ e t_{troca} de 1 a 15min

Em todas as concentrações, os comportamentos da produtividade e do consumo de solvente, com as variações do tempo de troca, foram os mesmos: diminuem com o aumento do tempo de troca.

Fica claro que para estratégia de maximizar a produção, devemos escolher um tempo de troca baixo. Porém essa variável tem influência em todas as vazões, volumétrica e adimensional, das seções da unidade, sendo assim sua escolha fica restrita pelas condições limites de operação da unidade.

IV.3 - Determinação das condições ótimas de operação

As condições ótimas de operação dependem do objetivo da otimização. Nesse trabalho foram estudados os pontos de máxima produtividade e a de mínimo consumo de solvente.

Seguindo o método do triângulo (seção II.7.2) com isoterma de Langmuir competitiva (seção III.2.1), os parâmetros para a coluna Lux celulose-2 (seção III.2.2) e as restrições do processo (seção III.2.5), foram usadas como variáveis de decisão: t_{troca} , Q_I , Q_{IV} e C_{feed} (seção III.2.3). Foi utilizado o método de Newton pelo solver ®EXCEL para resolução do modelo proposto.

Para o cenário de máxima produtividade, obteve-se:

Tabela 6 - Variáveis de Decisão e Desempenho ótimas para máxima PR

t_{troca} (min)	Q_I (mL/min)	Q_{IV} (mL/min)	C_{feed} (g/L)	CD (L/dia)	PR (g/dia)
13,53	20,00	12,86	40,00	17,73	148,80

Assim como:

Tabela 7 - Vazões volumétricas ótimas para máxima PR

Q_{II} (mL/min)	Q_{III} (mL/min)	Q_{feed} (mL/min)	Q_{raf} (mL/min)	Q_{el} (mL/min)	Q_{ext} (mL/min)
11,92	17,08	5,17	4,23	7,14	8,08

E:

Tabela 8 - Vazões adimensionais ótimas para máxima PR

m_I	m_{II}	m_{III}	m_{IV}
8,58	4,23	7,01	4,74

Para esse cenário é interessante notar que Q_I e C_{feed} estão em seus limites máximos (Tabela 6), o que corrobora Charton (SCHMIDT-TRAUB, 2005) quanto à máxima produtividade estar relacionada com a maior concentração de alimentação.

As vazões m_I e m_{IV} merecem destaque, pois m_I está em seu limite inferior (Equação III.16) e m_{IV} em seu limite superior (Equação II.17), condição essa que minimiza o consumo de solvente.

Para o cenário de mínimo consumo de solvente, obteve-se:

Tabela 9 - Variáveis de Decisão e Desempenho ótimas para mínimo CD

t_{troca} (min)	Q_I (mL/min)	Q_{IV} (mL/min)	C_{feed} (g/L)	CD (L/dia)	PR (g/dia)
109,36	2,47	1,11	40,00	2,88	18,41

Assim como:

Tabela 10 - Vazões volumétricas ótimas para mínimo CD

Q_{II} (mL/min)	Q_{III} (mL/min)	Q_{feed} (mL/min)	Q_{raf} (mL/min)	Q_{el} (mL/min)	Q_{ext} (mL/min)
1,47	2,11	0,64	1,00	1,36	1,00

E:

Tabela 11 - Vazões adimensionais ótimas para mínimo CD

m_I	m_{II}	m_{III}	m_{IV}
8,58	4,23	7,01	2,66

Ao minimizar o consumo de solvente, nota-se o significativo aumento do tempo de troca (Tabela 9), como já esperado pelo estudo paramétrico da seção IV.2.

Em relação ao ponto de máxima produtividade, a diminuição no consumo de solvente só não foi maior que a diminuição da produtividade. Enquanto o consumo diminuiu cerca de 84% a produtividade diminuiu cerca de 88%, indicando um maior peso da produtividade no processo.

Para avaliar a influência da produtividade e o consumo de solvente no processo foi proposta uma função objetivo, FO:

$$FO = [W * PR] - [(1 - W) * CD] \quad (IV.1)$$

Onde W é o peso atribuído à função que varia de 0 (cenário de mínimo consumo de solvente) a 1 (cenário de máxima produtividade).

Maximizando a função objetivo, FO, para diferentes pesos obtivemos:

Tabela 12 - Maximização de FO para diferentes pesos

W	CD (L/dia)	PR (g/dia)	Ponto ótimo
[0; 0,071]	2,88	18,41	Mínimo CD
[0,074; 0,104]	4,19	35,19	Intermediário
[0,107; 1]	17,73	148,80	Máxima PR

Na Tabela 12 é possível ver o maior peso da produtividade, PR, na função, uma vez que a partir de um peso de 0,107 a função objetivo converge para o ponto ótimo de máxima PR.

Os intervalos abertos não definidos na Tabela,]0,071; 0,074[e]0,104; 0,107[, convergiam para um ponto ótimo ou outro de acordo com o chute inicial, não entrando, portanto, na análise.

Ao fazer essa análise de peso, maximizando a FO, foi descoberto um ponto ótimo intermediário entre a máxima produtividade e mínimo consumo de solvente que indica uma presença de não convexidade na curva de Pareto. As condições ótimas de operação para esse ponto intermediário foram:

Tabela 13 - Variáveis de Decisão e Desempenho ótimas para ponto ótimo intermediário

t_{troca} (min)	Q_I (mL/min)	Q_{IV} (mL/min)	C_{feed} (g/L)	CD (L/dia)	PR (g/dia)
57,21	4,73	3,04	40,00	4,19	35,19

Assim como:

Tabela 14 - Vazões volumétricas ótimas para ponto ótimo intermediário

Q_{II} (mL/min)	Q_{III} (mL/min)	Q_{feed} (mL/min)	Q_{raf} (mL/min)	Q_{el} (mL/min)	Q_{ext} (mL/min)
2,82	4,04	1,22	1,00	1,69	1,91

E:

Tabela 15 - Vazões adimensionais ótimas para ponto ótimo intermediário

m_I	m_{II}	m_{III}	m_{IV}
8,58	4,23	7,01	4,74

Para esse cenário, percebemos que C_{feed} (Tabela 13) e m_I (Tabela 15) mantêm os mesmos valores que os outros pontos. Já as demais variáveis, excluindo m_{II} e m_{III} , possuem valores intermediários a máxima PR e mínimo CD.

Os três cenários têm as condições ótimas de operação da unidade, porém a escolha do melhor cenário depende de diversos fatores. Um ponto de partida é relacionar a produção com o consumo de solvente para observar a eficiência do processo.

Tabela 16 - Produtividade / Consumo de solvente

Ponto ótimo	PR/CD (g/L)
Mínimo CD	6,392
Intermediário	8,399
Máxima PR	8,393

A Tabela 16 mostra que o ponto intermediário e de máxima PR se equivalem e possuem uma melhor relação produtividade e consumo de solvente se comparado ao ponto de mínimo CD, produzindo 8,39g de R-PZQ para cada litro de etanol.

IV.4 – Avaliação dos custos de operação da unidade

Esse estudo econômico foi realizado para duas unidades, uma sem recuperação de solvente e outra com recuperação, considerando os três pontos ótimos de operação encontrados na otimização (Seção IV.3)

- Custo de equipamentos, C_{equip}

A unidade sem recuperação é composta apenas pelas colunas e bombas, enquanto que a com recuperação incluem, também, os extratores. Sendo assim, o custo de equipamentos, pelos preços da Tabela 4, fica:

Tabela 17 - Custo de Equipamento

s/ Recuperação	c/ Recuperação
C_{equip} U\$	C_{equip} U\$
51459,72	59419,92

- Custo operacional, C_{op}

Tendo o custo de equipamentos (Tabela 17), pela equação III.22, obtém-se:

Tabela 18 - Custo Operacional

s/ Recuperação	c/ Recuperação
C_{op} U\$/ano	C_{op} U\$/ano
1029,19	1188,40

- Custo depreciativo C_{dep}

Com C_{equip} e a tx_{dep} proposta (Equação III.23), podemos calcular o custo da depreciação pela equação II.88:

Tabela 19 - Custo pela depreciação dos equipamentos

s/ Recuperação	c/ Recuperação
C_{dep} U\$/ano	C_{dep} U\$/ano
5145,97	5941,99

- Custo de solvente, C_{el}

Cada ponto ótimo retornou um consumo de solvente respectivo. Dessa forma, pelos dados da Tabela 12, foi calculado o consumo anual e, pela Equação II.90, o custo de solvente utilizado.

Tabela 20 - Custo com consumo de solvente

Ponto ótimo	CD L/dia	CD L/ano	s/ Recuperação	c/ Recuperação
			C_{el} U\$/ano	C_{el} U\$/ano
Mínimo CD	2,88	1051,20	1051,20	210,24
Intermediário	4,19	1529,35	1529,35	305,87
Máxima PR	17,73	6471,45	6471,45	1294,29

Nota-se que o custo anual de solvente e o consumo anual têm o mesmo valor para a unidade sem recuperação. Isso acontece, pois, essa unidade tem um fator de recuperação $f_{rec} = 0$, além do preço do etanol ser considerado 1U\$/L (Seção III.3.2).

A unidade com recuperação mostrou uma redução bem significativa dos gastos com solvente.

- Custo de alimentação perdida, $C_{\text{crudeloss}}$

Da mesma forma que o consumo de solvente, a perda de alimentação difere para cada cenário ótimo. Como a quantidade de alimentação perdida é a mesma, em massa, da quantidade produzida (Seção II.8), pelos dados da Tabela 12, foi calculado a produção anual e, pela Equação II.91, calculada o custo de alimentação perdida.

Tabela 21 - Custo com perda da alimentação

Ponto ótimo	PR g/dia	PR g/ano	s/ Recuperação	c/ Recuperação
			$C_{\text{crudeloss}}$ U\$/ano	$C_{\text{crudeloss}}$ U\$/ano
Mínimo CD	18,41	6719,65	671,97	671,97
Intermediário	35,19	12844,35	1284,44	1284,44
Máxima PR	148,80	54312,00	5431,20	5431,20

Como a produtividade não está relacionada com a recuperação ou não do solvente, temos o mesmo custo, $C_{\text{crudeloss}}$, para ambas as unidades.

- Custo de produção, C_{prod}

Somando os custos de operação, depreciação, solvente e perda de alimentação, Equação II.92, temos:

Tabela 22 - Custo anual de produção

Ponto ótimo	s/ Recuperação	c/ Recuperação
	C_{prod} U\$/ano	C_{prod} U\$/ano
Mínimo CD	7898,33	8012,60
Intermediário	8988,95	8720,69
Máxima PR	18077,81	13855,88

Vale notar na Tabela 22, que o investimento em extratores, para recuperação de solvente, não é vantajosa para o cenário de mínimo consumo de solvente, único que não houve diminuição no gasto anual de produção.

- Custo específico, C_{espec}

Pelos dados das Tabelas 12 e 22, é possível calcular o custo específico de cada ponto de operação pela Equação II.93.

Tabela 23 - Custo específico

Ponto ótimo	s/ Recuperação	c/ Recuperação
	C_{espec} U\$/g	C_{espec} U\$/g
Mínimo CD	1,18	1,19
Intermediário	0,70	0,68
Máxima PR	0,33	0,26

O ponto de máxima PR, apesar dos elevados gastos em comparação aos outros pontos, possui um baixo custo por unidade produzida em ambas as unidades.

A unidade com recuperação mostra-se a melhor alternativa, custando apenas U\$ 0,26 para produção de 1g de R-PZQ. Sendo assim esse seria o preço mínimo de comercialização do R-PZQ para que se pague sua produção.

- Custo Total, C_{total}

Pela equação II.92, onde o custo total é a soma de todos os custos, tem-se que:

Tabela 24 - Custo total

Ponto ótimo	s/ Recuperação	c/ Recuperação
	C_{total} U\$	C_{total} U\$
Mínimo CD	59358,05	67432,52
Intermediário	60448,67	68140,62
Máxima PR	69537,53	73275,80

A Tabela 24 mostra o custo total no primeiro ano de funcionamento da unidade, onde os maiores gastos estão na unidade com recuperação de solvente e no ponto de operação de máxima produtividade. Entretanto, como visto na Tabela 23, esse ponto se mostra o mais vantajoso, pois sua maior produção compensa o

alto investimento.

Sendo assim, o preço do R-PZQ foi estimado numa projeção em anos para que esse gasto inicial com equipamentos se pague e a unidade comece a gerar lucro. Foi utilizada a unidade com recuperação de solvente por retornar um gasto menor por unidade produzida.

Tabela 25 - Preço do R-PZQ estimado para dado ano de retorno

Ano	1	2	3	4	5
C_{equip} (U\$)	59419,92	0,00	0,00	0,00	0,00
C_{op} (U\$)	1188,40	1188,40	1188,40	1188,40	1188,40
C_{dep} (U\$)	5941,99	5347,79	4813,01	4331,71	3898,54
C_{el} (U\$)	1294,29	1294,29	1294,29	1294,29	1294,29
C_{crudeloss} (U\$)	5431,20	5431,20	5431,20	5431,20	5431,20
C_{total anual} (U\$)	73275,80	13261,68	12726,90	12245,60	11812,43
PR (g)	54312,00	54312,00	54312,00	54312,00	54312,00
R-PZQ (U\$/g)	1,35	0,80	0,61	0,51	0,45

Ano	6	7	8	9	10
C_{equip} (U\$)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
C_{op} (U\$)	1188,40	1188,40	1188,40	1188,40	1188,40
C_{dep} (U\$)	3508,69	3157,82	2842,04	2557,83	2302,05
C_{el} (U\$)	1294,29	1294,29	1294,29	1294,29	1294,29
C_{crudeloss} (U\$)	5431,20	5431,20	5431,20	5431,20	5431,20
C_{total anual} (U\$)	11422,58	11071,71	10755,93	10471,72	10215,94
PR (g)	54312,00	54312,00	54312,00	54312,00	54312,00
R-PZQ (U\$/g)	0,41	0,38	0,36	0,34	0,33

Vale notar que o custo com equipamentos só acontece no primeiro ano, sendo zero nos demais. O custo com depreciação varia ano a ano, pois é calculada em cima do valor do equipamento depreciado.

Como a depreciação dos equipamentos foi considerada dez anos, poderia definir em cinco anos um retorno satisfatório para o investimento. Nesse caso, como pode ser visto na Tabela 25, o R-PZQ deveria ser comercializado a 0,45 U\$/g.

Como o R-PZQ não tem preço de mercado impossibilita o comparativo com

os dados da Tabela 25. Porém, é certo que teria um valor maior que a mistura racêmica pela incorporação dessa tecnologia. Dessa forma, o investimento na implementação dessa unidade não se mostra vantajoso, pois o medicamento é produzido pela mistura racêmica de baixo valor.

Outro ponto desfavorável é o fato do Praziquantel fazer parte da RENAME e, por isso, não ser abertamente comercializado, tendo como único comprador o Ministério da Saúde. Dessa forma, a implementação dessa unidade teria que ter um incentivo do governo já que não visaria lucro e sim um ganho socioeconômico pela melhoria do medicamento fornecido.

Capítulo V – Conclusão

Neste trabalho foi estudado a metodologia do triângulo para otimização da separação dos enantiômeros do Praziquantel, utilizando parâmetros da isoterma de Langmuir competitivo e coluna de fase estacionária quiral conhecida como Lux celulose-2, bem como uma estimativa de custos a partir da predição dos pontos ótimos de operação.

O efeito da concentração de alimentação na obtenção do ponto ótimo de separação foi avaliado, fixando as demais variáveis e plotando o gráfico resultante para diferentes concentrações. Ficou evidente a deformação do triângulo com o aumento da concentração, deslocando espacialmente o ponto ótimo no plano m_{II} x m_{III} , diminuindo a diferença $m_{III} - m_{II}$.

Outra variável avaliada foi o tempo de troca, t_{troca} , parametrizada em diferentes concentrações para obter a produtividade e o consumo de solvente. Essa avaliação mostrou que o tempo de troca deve ser baixo a fim de aumentar a produtividade, porém respeitando os limites de operação da unidade.

Com o entendimento do comportamento de variáveis chaves e os parâmetros de operação estabelecidos, pôde-se aplicar o método do triângulo e simular a separação e obter as condições ótimas. A simulação convergiu e resultou em três pontos ótimos de operação: mínimo de consumo de solvente, máxima produtividade e um ponto intermediário. Apesar de o ponto intermediário ter apresentado uma relação de produção por litro de solvente equivalente ao ponto de máxima produtividade, este último apresentou uma melhor relação custo por unidade produzida, o que representa uma vantagem operacional e, portanto, considerado o melhor ponto de operação para a unidade do estudo.

A avaliação econômica baseou-se apenas nos custos, uma vez que o Praziquantel não teria valor comercial, pois seria fornecido para a população. Foi observado que o custo maior se deve ao fato do consumo de solvente e para isso foi proposto uma unidade trabalhando com recuperação de solvente. O uso dessa proposta reduziu em cerca de 33% o custo de produção anual. Sendo assim, uma premissa inicial a uma unidade de separação seria a utilização de extratores para recuperar solvente.

Outro custo inerente ao processo é a perda de alimentação, já que se trata de

uma mistura racêmica e somente um enantiômero é de interesse, sendo o outro descartado. Porém, muitos pesquisadores tem estudado a transformação de um enantiômero puro em sua mistura racêmica, para as mais diversas substâncias. Dessa forma, a depender do custo de implementação dessa transformação, poderia ser uma alternativa para minimizar esse custo.

Em comparação ao preço da mistura racêmica (0,10 U\$/g) a separação agrega valor ao produto final, encarecendo-o. O que se sabe é que os ganhos com a separação do R-PZQ ultrapassam o conceito econômico tendo grande impacto social. Assim, esse alto custo acaba sendo justificado pela produção de um medicamento de melhor qualidade e que aumentaria a adesão ao tratamento da doença, principalmente, pelas crianças. Dessa forma diminuiriam-se os gastos com saúde e tratamento de fases avançadas da doença, assim como a mortalidade, o que representaria um aumento da população economicamente ativa no país.

V.1 – Sugestões para trabalhos futuros

- Considerar mais efeitos de transferência de massa no processo;
- Estimação de parâmetros e utilização de outras isotermas;
- Utilização de outro método matemático para otimização do LMS;
- Aprofundar a análise econômica.

Capítulo VI – Referências Bibliográficas

DE FARIAS, B. V de. **Separação dos enantiômeros do Praziquantel por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) e predição de parâmetros da isoterma de equilíbrio**. 2012. 43 f. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Ceará. 2012.

DE SOUZA, A. L. R. **Avaliação do efeito do Praziquantel veiculado em dispersões lipídicas no tratamento de camundongos infectados com *Schistosoma mansoni***. 2008. 79f. Dissertação (Mestrado). Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho. 2008.

ESQUISTOSSOMOSE. In: WIKIPÉDIA, a enciclopédia livre. Flórida: Wikimedia Foundation, 2013. Disponível em: <<http://pt.wikipedia.org/w/index.php?title=Esquistossomose&oldid=36937372>>. Acesso em: 15 jun. 2013.

GALVÃO, A. F. **Impacto do tratamento com Praziquantel na infecção por *Schistosoma mansoni* em adolescentes do município de São Lourenço da Mata, área endêmica da Esquistossomose em Pernambuco**. 2010. 100f. Dissertação (Mestrado). Instituto Oswaldo Cruz. 2010.

MEYER, T.; SEKLJIC, H.; FUCHS, S.; BOTHE, H., DCHOLLMAYER, D.; MICULKA, C. **Taste, a new incentive to switch to (R)-Praziquantel in Schistosomiasis treatment**. PLoS Neglected Tropical Diseases, 3, 2009.

NOVAES, M. R. C. G.; SOUZA, J. P.; ARAÚJO, H. C. **Síntese do antihelmíntico Praziquantel, a partir da glicina**. Quim. Nova, v. 22, n. 1, p.5-10, 1999.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Physical status: the use and interpretation of anthropometry**. Geneva; 1995.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Weekly epidemiological record**, nº 9, 25 february 2011.

PASSOS, A. D. C. et al. **Controle da esquistossomose**: diretrizes técnicas 2. ed. - Brasília: Ministério da Saúde: Fundação Nacional de Saúde, 1998.

RENAME. **Relação nacional de medicamentos essenciais**: RENAME / Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. 7. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2010. 250 p. : il. – (Serie B. Textos Básicos de Saúde).

SCHMIDT-TRAUB, H. **Preparative chromatography of fine chemicals and pharmaceutical agents**. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co, 2005.

SUBRAMANIAN, G. **Chiral separation techniques**: a practical approach. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co, 2001.

WOELFLE, M.; SEERDEN, J. P.; DE GOOIJER, J.; POWER, K.; OLLIARO, P.; TODD, M. H. **Resolution of Praziquantel**. PLoS Neglected Tropical Diseases 5(9): e1260, 2011.