



## ESTUDO DE PROCESSO CONTÍNUO DE SEPARAÇÃO CROMATOGRÁFICA DE ENANTIÔMEROS DO PRAZIQUANTEL

Caio Tödling Moscoso

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Química, COPPE, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Engenharia Química.

Orientadores: Argimiro Resende Secchi  
Amaro Gomes Barreto Júnior

Rio de Janeiro  
Novembro de 2015

ESTUDO DE PROCESSO CONTÍNUO DE SEPARAÇÃO CROMATOGRÁFICA DE  
ENANTIÔMEROS DO PRAZQUANTEL

Caio Tödling Moscoso

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO ALBERTO  
LUIZ COIMBRA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DE ENGENHARIA (COPPE)  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS  
REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM  
CIÊNCIAS EM ENGENHARIA QUÍMICA.

Examinada por:

---

Prof. Argimiro Resende Secchi, D.Sc.

---

Prof. Amaro Gomes Barreto Jr., D.Sc.

---

Prof. Príamo Albuquerque Melo Jr., D.Sc.

---

Prof. Maurício Bezerra de Souza Jr., D.Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

NOVEMBRO DE 2015

Moscoso, Caio Tödling

Estudo de Processo Contínuo de Separação Cromatográfica de Enantiômeros do Praziquantel/ Caio Tödling Moscoso. – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2015.

XIII, 108 p.: il.; 29,7 cm.

Orientadores: Argimiro Resende Secchi,

Amaro Gomes Barreto Júnior

Dissertação (mestrado) – UFRJ/ COPPE/ Programa de Engenharia Química, 2015.

Referências Bibliográficas: p. 70-78.

1. Cromatografia. 2. Praziquantel. 3. Enantiômeros. I. Secchi, Argimiro Resende *et al.* II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia Química. III. Título.

# Agradecimentos

A todos os docentes do Programa de Engenharia Química da COPPE, em especial, ao professor Argimiro pela destreza ao transmitir conhecimentos e presteza para ajudar a resolver quaisquer questões referentes a esta dissertação.

Ao professor Amaro, por toda paciência e numerosas reuniões após os horários das aulas visando a dirimir quaisquer dúvidas referentes a esta dissertação.

Aos amigos Ataíde Neto, Caio Curitiba, Maurílio Mesquita, Pedro Nin, Rafael Oliveira, Silvio Cisneiros e Thiago D'Ávila por proporcionarem um ambiente de trabalho agradável e propício para debates e troca de informações.

À minha família pela oportunidade e por todo afeto.

À FAPERJ pelo apoio e fomento do projeto de pesquisa, cujo âmbito esta dissertação pertence.

Resumo da Dissertação apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Ciências (M.Sc.)

## ESTUDO DE PROCESSO CONTÍNUO DE SEPARAÇÃO CROMATOGRÁFICA DE ENANTIÔMEROS DO PRAZIQUANTEL

Caio Tödling Moscoso

Novembro/2015

Orientadores: Argimiro Resende Secchi

Amaro Gomes Barreto Júnior.

Programa: Engenharia Química

Este trabalho apresenta uma abordagem teórico-experimental de construção de um modelo matemático de uma unidade de separação cromatográfica contínua conhecida como leito móvel simulado baseada na sua analogia com o leito móvel verdadeiro, visando a separação de enantiômeros do praziquantel. A metodologia proposta consiste na obtenção de valores de porosidades e coeficientes de transporte a partir de dados experimentais, cálculo de vazões a partir da teoria do triângulo e simulações do modelo matemático considerando primeiramente uma isoterma linear e posteriormente uma isoterma de Langmuir multicomponente, cujos parâmetros foram estimados. O modelo matemático utilizado consiste em duas equações diferenciais ordinárias, cuja solução foi fundamentada na discretização da coordenada axial pelo método da colocação ortogonal em elementos finitos e resolução utilizando a rotina *fsolve* do software Matlab. Os resultados mostraram que as produtividades do leito móvel simulado se mostraram sensíveis às porosidades do leito utilizada nas simulações. As simulações com isotermas diferentes para o ponto ótimo teórico da teoria do triângulo revelaram que, mesmo para um sistema muito diluído, as variáveis de desempenho do leito móvel simulado apresentaram diferenças.

Abstract of Dissertation presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science (M.Sc.)

STUDY OF A CONTINUOUS CHROMATOGRAPHIC SEPARATION PROCESS  
OF PRAZIQUANTEL ENANTIOMERS

Caio Tödling Moscoso

November/2015

Advisors: Argimiro Resende Secchi  
Amaro Gomes Barreto Júnior.

Department: Chemical Engineering

This work presents a theoretical and experimental approach for constructing a mathematical model of a continuous chromatographic separation unit known as simulated moving bed based on its analogy to the true moving bed reactors, aiming at the separation of enantiomers of praziquantel. The proposed methodology consists to obtain porosity values and transport coefficients from experimental data obtained elsewhere, flow calculation from the triangle theory and simulations of a mathematical model considering primarily a linear isotherm and then a multicomponent Langmuir isotherm, whose parameters were estimated. The mathematical model used consists of two ordinary differential equations, whose solution was based on the discretization of the axial coordinated by the method of orthogonal collocation on finite elements and resolution using the fsolve routine of Matlab software. The results showed that the simulated moving bed productivities were sensitive to porosity of the bed used in the simulations. The simulations with different isotherms to the theoretical optimal point of the triangle theory revealed that, even for a very diluted system, simulated moving bed performance variables showed differences.

# ÍNDICE

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO .....	1
1.1. MOTIVAÇÃO .....	1
1.2. OBJETIVOS .....	3
1.3. ESTRUTURA .....	4
CAPÍTULO 2 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	5
2.1. ESQUISTOSSOMOSE .....	5
2.1.1. HISTÓRICO E DISSEMINAÇÃO .....	5
2.1.2. CICLO DE VIDA DO AGENTE ETIOLÓGICO E ASPECTOS CLÍNICOS .....	7
2.1.3. QUIMIOTERAPIA .....	9
2.2. SEPARAÇÃO DE ENANTIÔMEROS .....	12
2.2.1. ENANTIÔMEROS E FÁRMACOS QUIRAIS .....	12
2.2.2. CROMATOGRAFIA EM BATELADA .....	16
2.2.2.1. Histórico e Classificação .....	16
2.2.2.2. Terminologia .....	21
2.2.2.3. Modelos e Determinação de Isotermas de Adsorção .....	26
2.2.2.4. Modelagem Matemática .....	29
2.2.3. PROCESSOS CROMATOGRÁFICOS CONTÍNUOS .....	36
CAPÍTULO 3 – METODOLOGIA .....	43
3.1. CÁLCULO DAS POROSIDADES .....	44
3.2. CÁLCULO DOS COEFICIENTES DE TRANSPORTE .....	45
3.3. MODELAGEM .....	46
3.4. OBTENÇÃO DAS VAZÕES DE OPERAÇÃO E REGIÃO DE SEPARAÇÃO .....	50
3.5. ESTIMAÇÃO DE PARÂMETROS DA ISOTERMA DE LANGMUIR MULTICOMPONENTE .....	52
CAPÍTULO 4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	54
4.1. RESULTADOS DO CÁLCULO DE POROSIDADES .....	54
4.2. RESULTADOS DOS CÁLCULOS DOS COEFICIENTES DE TRANSPORTE .....	55
4.3. RESULTADOS DA OBTENÇÃO DAS VAZÕES E REGIÃO DE SEPARAÇÃO .....	62
4.4. RESULTADOS DA ESTIMAÇÃO DE PARÂMETROS DA ISOTERMA .....	64
CAPÍTULO 5 – CONCLUSÃO .....	69

# ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Anel Pirazino-isoquinolina .....	10
Figura 2: Enantiômeros do Praziquantel ((a) (R)-PZQ; (b) (S)-PZQ).....	10
Figura 3: Estrutura Química da Lux Celulose-2 ((a) Mero (b) Radical R) .....	21
Figura 4: Esquema da Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (adaptado de Seidel-Morgenstern (1998)).....	21
Figura 5: Cromatograma Padrão com Três Componentes (adaptado de SCHMIDT-TRAUB (2005)).....	22
Figura 6: Efeitos Importantes na Modelagem Matemática de Colunas Cromatográficas (adaptado de SCHMIDT-TRAUB (2005)).....	30
Figura 7: Esquema de LMV (adaptado de DE SOUSA (2011)) .....	37
Figura 8: Esquema de unidade LMS (adaptado de PAIS <i>et al.</i> (1998)) .....	38
Figura 9: Gráfico da Teoria do Triângulo .....	40
Figura 10: Esquema de LMV equivalente .....	47
Figura 11: Ilustração dos pontos para obtenção das vazões da teoria do triângulo.....	52
Figura 12: Gráfico Vazão versus Inverso de Tempo de Retenção .....	54
Figura 13: Gráfico HETP <sub>1</sub> versus Velocidade ( $\varepsilon = 0,53$ ) .....	56
Figura 14: Gráfico HETP <sub>2</sub> versus Velocidade ( $\varepsilon = 0,53$ ) .....	57
Figura 15: Gráfico HETP <sub>1</sub> versus Velocidade ( $\varepsilon^+ = 0,58$ ).....	58
Figura 16: Gráfico HETP <sub>2</sub> versus Velocidade ( $\varepsilon^+ = 0,58$ ).....	59
Figura 17: Gráfico HETP <sub>1</sub> versus Velocidade ( $\varepsilon^- = 0,48$ ) .....	60
Figura 18: Gráfico HETP <sub>2</sub> versus Velocidade ( $\varepsilon^- = 0,48$ ) .....	60
Figura 19: Perfis Temporais para Coluna Cromatográfica (C = 1 g/L) .....	65
Figura 20: Perfis Temporais para Coluna Cromatográfica (C = 5 g/L) .....	65
Figura 21: Perfis Temporais para Coluna Cromatográfica (C = 10 g/L) .....	66
Figura 22: Perfis Temporais para Coluna Cromatográfica (C = 15 g/L) .....	66
Figura 23: Perfis Axiais de Concentração na Fase Líquida (IL) .....	67
Figura 24: Perfis Axiais de Concentração na Fase Líquida (ILG) .....	68



# ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Formas Anatomoclínicas da Esquistossomose. ....	8
Tabela 2: Panorama da Isomeria em Compostos Químicos. ....	13
Tabela 3: Efeitos de Fármacos (adaptada de FASSINI (1993)). ....	15
Tabela 4: Classificação Básica da Cromatografia em Coluna. ....	18
Tabela 5: Seletores Quirais e Interações (adaptado de BERTHOD (2010)). ....	20
Tabela 6: Informações de Cromatograma. ....	22
Tabela 7: Configuração da unidade LMS em diferentes instantes. ....	38
Tabela 8: Dados experimentais para Cálculo da Porosidade Total (SANTOS, 2014)...	44
Tabela 9: Dados para Cálculo dos Coeficientes de Dispersão e Transferência de Massa (SANTOS, 2014). ....	45
Tabela 10: Constantes de Henry (SANTOS, 2014). ....	45
Tabela 11: Configuração das Seções do LMV equivalente. ....	47
Tabela 12: Esquema para obtenção de vazões da teoria do triângulo. ....	51
Tabela 13: Coeficientes de Dispersão Axial e Peclets ( $\epsilon = 0,53$ ). ....	58
Tabela 14: Coeficientes de Transferência de Massa ( $\epsilon^+ = 0,58$ ). ....	59
Tabela 15: Coeficientes de Dispersão Axial e Peclets ( $\epsilon^+ = 0,58$ ). ....	59
Tabela 16: Coeficientes de Transferência de Massa ( $\epsilon^- = 0,48$ ). ....	61
Tabela 17: Coeficientes de Dispersão Axial e Peclets ( $\epsilon^- = 0,48$ ). ....	61
Tabela 18: Vazões da teoria do triângulo. ....	62
Tabela 19: Resultados das Variáveis de Desempenho ( $\epsilon^- = 0,48$ ). ....	62
Tabela 20: Resultados das Variáveis de Desempenho ( $\epsilon = 0,53$ ). ....	63
Tabela 21: Resultados das Variáveis de Desempenho ( $\epsilon^+ = 0,58$ ). ....	63
Tabela 22: Resultados da Estimação de Parâmetros. ....	64
Tabela 23: Resultados do Teste F. ....	64
Tabela 24: Resultados das Simulações para Isotermas Diferentes. ....	68

# NOMENCLATURA

- $a_p$  – área específica de transferência de massa ( $\text{cm}^{-1}$ );
- $A_c$  – área transversal da coluna cromatográfica ( $\text{cm}^2$ );
- $A$  – coeficiente A da equação de Van Deemter (cm);
- $\alpha_{i,j}$  – fator de separação ou seletividade entre as espécies i e j (–);
- $\alpha_i$  – número de unidades de transferência de massa da espécie i (–);
- $b_i$  – constante b da equação da isoterma de Langmuir multicomponente (L/g);
- $B$  – coeficiente B da equação de Van Deemter (min);
- $c_i$  – concentração da espécie i na fase líquida (g/L);
- $c_{p,i}$  – concentração da espécie i no poro na fase líquida (g/L);
- $c_{\text{alim}}$  – concentração de alimentação (g/L);
- $c_{\text{alim/ret}}$  – concentração de alimentação ou retirada (g/L);
- $c_X^i$  – concentração de espécie i no extrato do leito móvel equivalente (g/L);
- $c_R^i$  – concentração de espécie i no refinado do leito móvel equivalente (g/L);
- $c_F^i$  – concentração de espécie i na alimentação do leito móvel equivalente (g/L);
- $c_i^{\text{feed}}$  – concentração de espécie i na alimentação da coluna cromatográfica (g/L);
- $C$  – coeficiente C da equação de Van Deemter ( $\text{cm}^2/\text{min}$ );
- $d_p$  – diâmetro de partícula adsorvente (cm);
- $d_c$  – diâmetro de coluna cromatográfica (cm);
- $D_{\text{ax},i}$  – coeficiente de dispersão axial (ou difusão) na fase líquida da espécie i ( $\text{cm}^2/\text{min}$ );
- $D_{\text{ap},i}$  – coeficiente de difusão aparente na fase líquida da espécie i ( $\text{cm}^2/\text{min}$ );
- $D_p$  – coeficiente de difusão nos poros do adsorvente ( $\text{cm}^2/\text{min}$ );
- $\varepsilon$  – porosidade do leito (–);
- $\varepsilon_p$  – porosidade da partícula (–);
- $\varepsilon_t$  – porosidade total (–);
- $F_{\text{calc}}$  – Estatística F de Fisher calculada (–);
- $F_{\text{min}}$  – Estatística F de Fisher mínima (–);
- $F_{\text{max}}$  – Estatística F de Fisher máxima (–);
- $\gamma_j$  – razão de velocidades da fase líquida e fase sólida (–);
- $\text{HETP}_i$  – altura equivalente de prato teórico para espécie i (cm);
- $H_i$  – constante de Henry da espécie i (–);
- $k_i$  – fator de retenção da espécie i (–);

$\tilde{k}_i$  – fator de retenção modificado da espécie  $i$  (–);  
 $k_{\text{eff},i}$  – coeficiente de transferência de massa efetivo (cm/min);  
 $k_{\text{filme},i}$  – coeficiente de transferência de massa no filme (cm/min);  
 $k_{\text{TM},i}$  – coeficiente de transferência de massa LDF da espécie  $i$  ( $\text{min}^{-1}$ );  
 $L_c$  – comprimento da coluna cromatográfica (cm);  
 $L_j$  – comprimento de uma seção no leito móvel verdadeiro equivalente (cm);  
 $\lambda$  – constante lambda relacionada à dispersão axial (ou difusão) na fase líquida (–);  
 $m_j$  – fluxo adimensional na teoria do triângulo (–);  
 $\mu_i$  – primeiro momento absoluto (–);  
 $\mu_i^*$  – segundo momento central (–);  
 $N_i$  – número de pratos teóricos para espécie  $i$  (–);  
 $q_i$  – concentração da espécie  $i$  na fase sólida (g/L);  
 $\bar{q}_i$  – concentração média da espécie  $i$  na fase sólida (g/L);  
 $q_i^*$  – concentração da espécie  $i$  no equilíbrio de adsorção (g/L);  
 $q_m$  – constante de saturação do adsorvente (g/L);  
 $Pe$  – número de Peclet (–);  
 $PUX$  – pureza em relação ao extrato (%);  
 $PUR$  – pureza em relação ao refinado (%);  
 $PRX$  – produtividade em relação ao extrato ( $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ );  
 $PRR$  – produtividade em relação ao refinado ( $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ );  
 $Q$  – vazão de fase líquida na coluna cromatográfica (mL/min);  
 $Q_{\text{alim/ret}}$  – vazão de alimentação ou retirada (mL/min);  
 $Q_j$  – vazão da fase líquida na seção  $j$  do leito móvel equivalente (mL/min);  
 $Q_x$  – vazão de extrato (mL/min);  
 $Q_R$  – vazão de refinado (mL/min);  
 $Q_F$  – vazão de alimentação (mL/min);  
 $Q_D$  – vazão de solvente (mL/min);  
 $Q_s$  – vazão da fase sólida no leito móvel verdadeiro equivalente (mL/min);  
 $r_p$  – raio da partícula adsorvente (cm);  
 $r$  – coordenada radial (cm);  
 $RCX$  – recuperação em relação ao extrato (%);  
 $RCR$  – recuperação em relação ao refinado (%);  
 $SCX$  – consumo de solvente em relação ao extrato (L/g);

SCR – consumo de solvente em relação ao refinado (L/g);  
t – tempo (min)  
 $t_{R,i}$  – tempo de retenção da espécie i (min);  
 $t_0$  – tempo morto da coluna ou tempo de retenção do traçador (min);  
 $t_{planta}$  – tempo morto da planta (min);  
 $t_s$  – tempo de troca (min);  
 $u_{int}$  – velocidade intersticial (cm/min);  
 $v_j$  – velocidade na seção j do leito móvel verdadeiro equivalente (cm/min);  
 $V_{int}$  – volume intersticial (cm<sup>3</sup>);  
 $V_{poro}$  – volume de poros (cm<sup>3</sup>);  
 $V_{ads}$  – volume total de adsorvente (cm<sup>3</sup>);  
 $V_c$  – volume da coluna cromatográfica (cm<sup>3</sup>);  
x – coordenada axial adimensional (-);  
 $y_i$  – concentração adimensional da espécie i na fase líquida;  
 $w_i$  – concentração adimensional da espécie i na fase sólida;  
 $w_i^*$  – concentração adimensional da espécie i no equilíbrio de adsorção;  
 $W_i$  – largura da banda na base do cromatograma (cm);  
 $W_{1/2,i}$  – largura da banda à meia altura do cromatograma (cm);  
z – coordenada axial (cm).

# ABREVIATURAS

LMS – leito móvel simulado;

LMV – leito móvel verdadeiro;

NC – número de componentes;

NE – número de experimentos;

NP – número de parâmetros.

# Capítulo 1 – Introdução

## 1.1. Motivação

A Declaração do Milênio das Nações Unidas estabeleceu oito objetivos – conhecidos como *millennium development goals (MDGs)* – para serem alcançados até 2015, a saber: erradicação da pobreza e da fome; universalização da educação primária; igualdade de gêneros; redução da mortalidade infantil; redução da mortalidade materna; combate à malária, HIV/AIDS e outras doenças; garantia de sustentabilidade ambiental e formação de parcerias globais para o desenvolvimento (UN MILLENNIUM PROJECT, 2000).

Uma parcela substancial das referidas enfermidades compreende as doenças tropicais negligenciadas (DTNs) – tais como: doença de Chagas, leishmaniose, esquistossomose, teníase, ascariíase, tracoma, filariose linfática, úlcera de Buruli, lepra, oncocercose, tricuriíase, dracunculíase e doença do sono – que acometem mais de um bilhão de pessoas residentes em locais desprovidos de saneamento e sistemas de saúde adequados na África, Ásia e América Latina (HOTEZ & FERRIS, 2006; HOTEZ, 2011, FENWICK, 2012; YAJIMA *et al.*, 2012). As DTNs contribuem para o agravamento da pobreza, na medida em que exercem um impacto negativo na produtividade do trabalho, no crescimento e desenvolvimento infantil e nos custos com tratamentos médicos (HOTEZ & BROWN, 2009).

Em particular, a esquistossomose (ou bilharzíase) afeta aproximadamente 240 milhões de pessoas, em mais de 78 países, e 800 milhões de pessoas estão sob risco de infecção (OLVEDA *et al.*, 2014). No Brasil, a esquistossomose ocorre em 19 estados, sendo que menos de 3% de 1,5 milhão de habitantes doentes recebem o tratamento com praziquantel ou oxamniquine (HOTEZ & FUJIWARA, 2014). Esta última é eficaz somente contra um dos possíveis parasitas da doença, o *Schistosoma mansoni*, além de ser uma alternativa mais onerosa se comparada ao praziquantel (CAFFREY, 2007).

O praziquantel é o fármaco tradicionalmente empregado na quimioterapia da esquistossomose sob a forma de comprimidos contendo uma mistura racêmica dos enantiômeros (R)-praziquantel e (S)-praziquantel. Sabe-se, no entanto, que somente a

espécie (R)-praziquantel tem atividade biológica contra os possíveis parasitas que causam a doença, ao passo que o (S)-praziquantel confere um sabor amargo, responsável por ocasionar vômitos de crianças em idade pré-escolar – principais usuárias do medicamento – e aumenta a dosagem da formulação (WHO, 2006; MEYER *et al.*, 2009; WOELFLE, 2011).

Neste sentido, a separação dos enantiômeros do praziquantel torna-se premente. Entre os métodos de separação de enantiômeros, a cromatografia apresenta-se como alternativa proeminente, devido à versatilidade de aplicação a uma variedade de estruturas racêmicas, à elevada pureza dos enantiômeros obtidos e à rapidez do processo (FRANCOTTE, 1994). O processo contínuo de separação cromatográfica conhecido como leito móvel simulado (LMS) é o processo mais usual por permitir economia no uso da fase estacionária quiral e obter maiores produtividades com menores consumos de solvente quando comparado a cromatografia líquida de alta eficiência em batelada (GONG *et al.*, 2014).

Esta dissertação de mestrado faz parte de um projeto com fomento da FAPERJ (Processo E-26/103.022/2013) para estudo de processo contínuo de separação cromatográfica de enantiômeros do praziquantel conhecido como leito móvel simulado, desenvolvido por alunos de iniciação científica, mestrado e doutorado, sob orientação dos professores doutores e pesquisadores Argimiro Resende Secchi, do Programa de Engenharia Química (PEQ) do Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa de Engenharia (COPPE) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Amaro Gomes Barreto Júnior e Maurício Bezerra de Souza Júnior, da Escola de Química (EQ) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Em particular, no contexto desse projeto FAPERJ, encontram-se a dissertação de mestrado de ANDRADE NETO (2015) e o trabalho de coleta de dados experimentais em coluna cromatográfica do aluno de mestrado Rafael Cavalcante Santos, reportados em SANTOS (2014), com publicação nesta dissertação autorizada pelo autor.

## 1.2. Objetivos

O objetivo principal desta dissertação foi a criação de uma metodologia para construção gradual de modelo matemático para representar o comportamento de uma unidade de leito móvel simulado (LMS) para separação de enantiômeros do praziquantel. Para isso, foram considerados os seguintes objetivos específicos:

- Obtenção de porosidades e coeficientes de transporte característicos das colunas cromatográficas de alta eficiência empregadas na unidade LMS a partir de informações experimentais e estudo da sensibilidade das variáveis de desempenho da coluna com relação à porosidade do leito;
- Obtenção de vazões de operação e investigação da região de separação dos enantiômeros à luz da teoria do triângulo, considerando isoterma linear e sistema diluído;
- Estimação de parâmetros da isotermas de adsorção de Langmuir multicomponente;
- Simulação do LMS a partir dos itens anteriores para isoterma linear e isoterma de Langmuir multicomponente.



## 1.3. Estrutura

Esta dissertação encontra-se estruturada nos seguintes capítulos:

- **Capítulo 1 – Introdução:** exposição da problemática das doenças tropicais negligenciadas no mundo, com foco especial para esquistossomose e sua quimioterapia, que motivou o tema dessa dissertação no estudo do processo de separação dos enantiômeros do praziquantel;
- **Capítulo 2 – Revisão Bibliográfica:** breve apresentação do histórico da esquistossomose e sua disseminação, do ciclo de vida do agente etiológico, aspectos clínicos da doença e quimioterapia. Revisão dos métodos de separação de enantiômeros, ressaltando a cromatografia em batelada e os processos cromatográficos contínuos;
- **Capítulo 3 – Metodologia:** apresentação da metodologia de modelagem matemática do processo contínuo de separação cromatográfica para separação dos enantiômeros do praziquantel, do detalhamento da resolução das equações do modelo, bem como do cálculo das grandezas pertinentes e do esquema de obtenção de vazões para simulações computacionais do modelo à luz da teoria do triângulo;
- **Capítulo 4 – Resultados e Discussão:** apresentação dos resultados alcançados com as simulações computacionais a partir das vazões encontradas com a teoria do triângulo, parâmetros de isoterma e demais grandezas pertinentes ao modelo matemático;
- **Capítulo 5 – Conclusão:** exibição das conclusões e sugestões para trabalhos posteriores.

# Capítulo 2 – Revisão Bibliográfica

## 2.1. Esquistossomose

### 2.1.1. Histórico e Disseminação

Segundo autores como Homero, Hipócrates e Heródoto habitantes da região da Bacia do rio Nilo, no Antigo Egito, já apresentavam anormalidades em suas vísceras semelhantes aos sintomas da esquistossomose. Há evidências da presença de ovos do parasita em múmias chinesas, com mais de 2 mil anos, e em múmias egípcias de 3500 a.C.. Acredita-se que a disseminação da doença ocorreu por ação das cheias do Rio Nilo que traziam os caramujos, hospedeiros intermediários do parasita. A infecção acontecia pela penetração das larvas do parasita nos pés dos agricultores descalços que trabalhavam nas plantações e nos processos de irrigação (SIQUEIRA-BATISTA *et al.*, 2013).

Não obstante, o primeiro trabalho relacionado a esquistossomose foi publicado por Yoshinao Fujii, em 1847, descrevendo aspectos clínicos de uma moléstia observada no distrito de Katayama, em Hiroshima, no Japão, chamada de “doença de Katayama” (conhecida mais tarde como esquistossomose japônica) (ISHII *et al.*, 2003). Em 1851, Theodor Bilharz descobriu e descreveu um dos possíveis parasitas da doença, no Egito, enquanto fazia necrópsias e o nomeou *Distomum*, devido à presença de duas ventosas, *haematobium*, devido ao habitat sanguíneo (PRATA, 2008).

Posteriormente, dois pesquisadores, Philipp Von Siebold e Meckel Von Hemsbach, propuseram a mudança do gênero do helminto para *Bilharzia* e da doença para bilharzíase em homenagem a Bilharz. Entretanto, em 1858, David Weinland cunhou o nome do gênero *Schistosoma* (*schisto* = fenda e *soma* = corpo) – em alusão a fenda no corpo do verme macho onde a fêmea se aloja – o qual prevaleceu por decisão da *International Commission on Zoological Nomenclature*, em 1958 (PRATA, 2008; SIQUEIRA-BATISTA *et al.*, 2013).

Em 1903, Patrick Manson observou a existência de dois formatos diferentes de ovos do parasita que causavam doenças distintas na África, passando a chamar a doença intestinal de mansônica e a geniturinária de hematóbia. Em contrapartida, Arthur Looss considerava que só havia uma espécie de *Schistosoma*, entendendo que os ovos com

espícula lateral correspondiam aos não fecundados. Em 1907, Luigi Westenra Sambon, propôs o nome *Schistosoma mansoni*, para o parasita da moléstia intestinal, em homenagem a Manson, compartilhando o consenso da existência de duas espécies do parasita. A questão foi finalmente resolvida com os trabalhos do médico brasileiro Manuel Augusto Pirajá da Silva, publicados entre 1908 e 1916, que comprovaram a existência de duas espécies de parasita (COON, 2005; PRATA, 2008; SIQUEIRA-BATISTA *et al.*, 2013).

A terceira principal espécie de *Schistosoma* (conhecida como *Schistosoma japonicum*) capaz de infectar humanos foi descoberta em 1904, por Fijiro Katsurada, e seu ciclo de vida foi descrito em 1913 por Keinosuke Miyari e Minoru Suzuki. Eles mostraram que a cercária é a forma infectante e que um molusco atuava como hospedeiro intermediário. Em 1915, Robert Leiper observou essas características nos ciclos de vida do *Schistosoma mansoni* e *Schistosoma haematobium* (ISHII *et al.*, 2003; SIQUEIRA-BATISTA *et al.*, 2013).

A proliferação da esquistossomose no Brasil – atribuída somente ao *Schistosoma mansoni* – relaciona-se inicialmente com o tráfico de escravos da África e depois com os movimentos migratórios impulsionados pelos ciclos econômicos do açúcar, do ouro e do café. Após os trabalhos de Adolfo Lutz e Heraldo Maciel nas décadas de 1910 e 1920, percebeu-se que a enfermidade era um problema de saúde pública, estimando-se cerca de 6 milhões de pessoas infectadas e 25 milhões expostos aos riscos de contrair a doença nos dias atuais (CHIEFFI & WALDMAN, 1988; ANDRADE, 2002; SIQUEIRA-BATISTA *et al.*, 2013).

Os diferentes tipos de esquistossomose distribuem-se nas áreas tropicais e subtropicais mais pobres do planeta. A esquistossomose hematóbia alastra-se por quase toda a África e em alguns países da Ásia, tais como Arábia Saudita, Iêmen, Índia, Iraque, Irã, Líbano e Síria. A esquistossomose japônica é endêmica na China, ocorrendo também na Indonésia, Filipinas e Tailândia. No Brasil, os estados com maior número de casos de esquistossomose mansônica são Alagoas, Bahia, Minas Gerais, Paraíba e Sergipe. Em menor frequência ela também está presente no Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, Piauí, Ceará, Espírito Santo, Rio Grande do Norte, Maranhão e Pará. Os outros estados brasileiros apresentam baixa incidência, com focos dispersos (SIQUEIRA-BATISTA *et al.*, 2013).

## 2.1.2. Ciclo de Vida do Agente Etiológico e Aspectos Clínicos

Na classe *Trematoda*, encontra-se a família *Schistosomatidae* da qual fazem parte os helmintos do gênero *Schistosoma*, cujo ciclo biológico é marcado por apresentar diversas formas vivas – ovo, miracídio, esporocisto, esquistossômulos e cercária. Nesta seção, será apresentado o ciclo de vida do *Schistosoma mansoni* por ser a espécie presente no Brasil (NEVES *et al.*, 2005).

O *Schistosoma mansoni*, ao atingir a fase adulta no sistema vascular do homem alcança as veias mesentéricas e migra contra a corrente circulatória, enquanto as fêmeas efetuam a postura de ovos na parede de capilares e vênulas. Os ovos depositados nos tecidos levam cerca de uma semana para se tornarem maduros (miracídio formados). Os ovos podem ficar presos na mucosa intestinal ou serem arrastados para o fígado. Os ovos que chegarem a luz intestinal vão para o exterior junto com o bolo fecal. Alcançando a água, ocorre a liberação do miracídio em virtude de estímulos como temperaturas mais altas, luz intensa e oxigenação da água (NEVES *et al.*, 2005).

No ambiente aquático, o miracídio é atraído por substâncias emitidas por caramujos do gênero *Biomphalaria*, conhecidas como miraxone, que o guiam até a penetração no molusco. Dentro do caramujo, o miracídio sofre várias modificações até se transformar em formas larvais contidas em esporocistos. As larvas evoluem para a forma de cercárias, que saem dos esporocistos e migram através do sistema venoso do molusco. A emergência das cercárias ocorre pela formação de vesículas no epitélio do manto e pseudobrânquia do caramujo e auxílio das glândulas de escape da cercária (NEVES *et al.*, 2005).

As cercárias nadam e penetram na pele humana, quando adquirem a forma de esquistossômulos. Estes migram pelo tecido subcutâneo e, ao penetrarem num vaso sanguíneo, são levadas até o pulmão, de onde seguem para o sistema porta intra-hepático. Neste local, desenvolvem-se e transformam-se em machos e fêmeas de 25 a 28 dias após a penetração. Após acasalamento, migram para via mesentérica inferior, onde farão a deposição dos ovos, reiniciando o ciclo. Os primeiros ovos são vistos nas fezes cerca de 42 dias após a infecção do hospedeiro (NEVES *et al.*, 2005).

As formas anatomoclínicas da esquistossomose se subdividem em duas fases: fase inicial e fase crônica (Tabela 1). Na forma inaparente, os enfermos apesar de mencionarem contato com água, não relatam sintomas da doença como dermatite cercariana, febre, cólicas, diarreia, entre outras, que suportam um diagnóstico de infecção helmíntica. Em geral, o exame parasitológico torna-se positivo somente após 45 dias do contato com o agente etiológico. Após a penetração do parasita na pele humana, ocorre a sensação de coceira e erupção, caracterizando a dermatite cercariana. A forma aguda – incomum em áreas endêmicas – caracteriza-se por febre elevada, mal-estar geral, lassidão, astenia, fadiga, tosse seca ou crise asmátiforme, anorexia, náuseas, vômitos, mialgias e cefaleias (SIQUEIRA-BATISTA *et al.*, 2013).

**Tabela 1:** Formas anatomoclínicas da esquistossomose.

<b>Fase Inicial</b>	<b>Fase Crônica</b>
Forma inaparente	Forma intestinal
Dermatite cercariana	Forma hepatointestinal
Forma aguda	Forma hepatoesplênica
-	Forma vascopulmonar
-	Forma tumoral ou pseudoneoplástica
-	Formas ectópicas

A doença é considerada crônica após seis meses de ocorrida a infecção. As formas intestinal e hepatointestinal (forma intestinal associada a hepatomegalia) são estudadas em conjunto, pois é raro observar a forma intestinal sozinha. Essas formas ocorrem majoritariamente em crianças e adultos jovens. Os pacientes podem ser assintomáticos ou exibirem sintomas tais como inapetência, insônia, mialgias, cefaleia, emagrecimento, sudorese, fadiga excessiva, entre outros. A forma hepatoesplênica corresponde ao agravamento da forma hepatointestinal, ocorrendo na forma compensada – quando aos sintomas da forma hepatointestinal são acrescentados fenômenos hemorrágicos e tumoração palpável no quadrante superior esquerdo do abdome – e na forma descompensada – quando são observados ascite volumosa, edema de membros inferiores, icterícia, telangiectasias, hálito hepático, eritema palmar, ginecomastia e queda de pelos (SIQUEIRA-BATISTA *et al.*, 2013).

A forma vasculopulmonar apresenta-se sempre associada a outra forma, mais frequentemente a forma hepatoesplênica. Na forma vasculopulmonar hipertensiva,

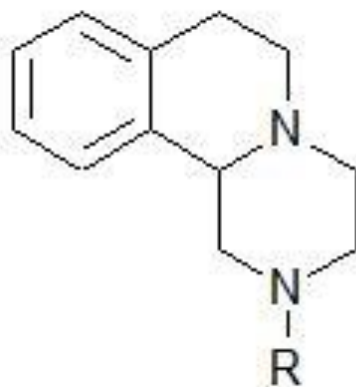
observam-se a dispneia ao esforço, palpitações, tosse seca e dor torácica. Na forma vasculopulmonar cianótica, os indivíduos, usualmente do sexo feminino, apresentam cianose discreta, sobretudo nas extremidades de dedos em baqueta de tambor. As formas tumoral e ectópicas são bastante raras e são geralmente detectadas mediante biópsia ou de necropsia (SIQUEIRA-BATISTA *et al.*, 2013).

### 2.1.3. Quimioterapia

No início, a quimioterapia da esquistossomose foi realizada com tartarato de potássio e antimônio, tartarato emético e estibofeno. Os derivados antimoniais, embora fossem eficazes contra as três principais espécies do gênero *Schistosoma*, tiveram uso descontinuado devido aos efeitos colaterais, como a trombocitopenia e outras discrasias sanguíneas. Após a Segunda Guerra Mundial, foram introduzidos outros medicamentos, tais como a lucantona, a hicantona, e o niridazol; porém, estes fármacos foram abolidos em virtude de reações adversas – lesões hepáticas e renais, estados confusionais e outros efeitos sobre o sistema nervoso central (NOVAES & ARAÚJO, 1999; OLIVEIRA *et al.*, 2004).

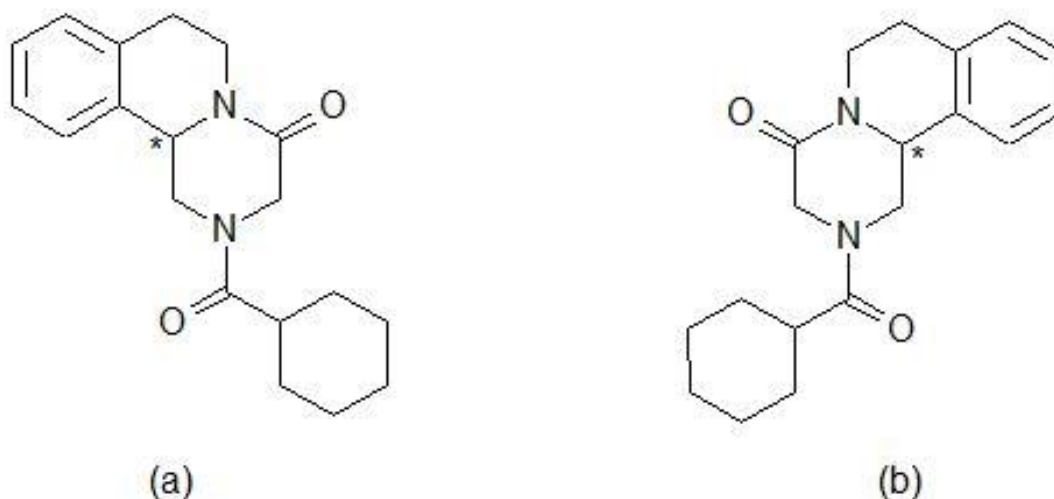
O praziquantel e a oxamniquine são os medicamentos recomendados para tratamento da esquistossomose. Entretanto, o segundo somente é indicado quando o tratamento com o primeiro falhar (WHO, 2013). O praziquantel é um medicamento de amplo espectro, em adição ao seu efeito esquistossomicida, ele é o fármaco de escolha para tratamento de infecções causadas por outros trematódeos humanos, tais como: *Opisthorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*, *Paragonimus spp.*, *Fasciolopsis buski*, *Heterophyes heterophyes* e *Metagonimus yokogawai* (GONÇALVES, 2012).

Os anéis pirazino-isoquinolina, na Figura 1, foram inicialmente explorados pela Merck como possível fonte para compostos tranquilizantes. No início dos anos 1970, a atividade anti-helmíntica de mais de 400 compostos contendo esses anéis foi verificada na Bayer, entre os quais o praziquantel, inicialmente chamado de EMBAY 8440. Primeiramente, foi enfatizada a utilização veterinária, sendo vendida com o nome de Droncit®. Posteriormente, a ação esquistossomicida foi testada em animais e humanos, em ação conjunta da Bayer com a Organização Mundial de Saúde, na África, Japão, Filipinas e Brasil. Após os estudos toxicológicos revelarem ausência de efeitos colaterais a curto e longo prazos, o praziquantel adquiriu caráter preponderante na quimioterapia da esquistossomose (CIOLI *et al.*, 1995).



**Figura 1:** Anel pirazino-isoquinolina.

O praziquantel é um derivado pirazino-isoquinolina sob a forma de pó ou cristais brancos, cujo nome químico é 2-(cicloexilcarbonil)-1,2,3,6,7,11-b-hexaidro-4H-pirazino[2,1-a]-isoquinolin-4-ona, e apresenta baixa solubilidade em água (0,04 g/100 mL), o que dificulta as formulações farmacêuticas de suspensões, granulados, soluções orais e injetáveis; no entanto, ele é solúvel em etanol e facilmente solúvel em clorofórmio. Sua faixa de fusão é de 136 °C a 140 °C. Com efeito, como está detalhado em tópico posterior, a presença de um centro de assimetria (átomo com quatro substituintes diferentes representado por um asterisco na Figura 2) na estrutura química de sua molécula suscita a possibilidade de duas orientações tridimensionais possíveis, distinguindo-se, por conseguinte, os enantiômeros (R)-praziquantel ((R)-PZQ) e (S)-praziquantel ((S)-PZQ) (MS, 1996; DE LA TORRE *et al.*, 1999; GONÇALVES, 2012).



**Figura 2:** Enantiômeros do praziquantel ((a) (R)-PZQ; (b) (S)-PZQ).

Atualmente, o praziquantel é encontrado sob a forma de mistura racêmica de seus dois enantiômeros em comprimidos nas dosagens de 150 mg, 500 mg e 600 mg, e a posologia é feita de acordo com a massa corporal do paciente – geralmente 40 mg/kg. As indústrias farmacêuticas responsáveis pela produção com registro na ANVISA são a Merck – medicamentos Cestox<sup>®</sup> (150 mg) e Cisticid<sup>®</sup> (500 mg) – e a Farmanguinhos – medicamento praziquantel (600 mg). O produto de referência internacional é fabricado pela Bayer, com o nome de Biltricid<sup>®</sup>, na dosagem de 600 mg, a mais administrada no mundo. A única formulação líquida, conhecida como Epiquantel (120 mg/mL de suspensão), é específica para uso pediátrico e vendida em embalagens de 15 mL por uma indústria farmacêutica egípcia Epico (WOELFLE *et al.*, 2011; FONSECA, 2012).

O comprimido é difícil de ser engolido por crianças – principais alvos das campanhas contra a esquistossomose – sendo usualmente dividido. Essa prática acentua o gosto amargo, atenuado quando o comprimido está íntegro, podendo ocasionar variações na dosagem e atrapalhar a terapêutica. A atividade anti-helmíntica está relacionada ao (R)-PZQ, ao passo que o (S)-PZQ contribui apenas para o sabor amargo (WHO, 2006; MEYERS *et al.*, 2009; WOELFLE *et al.*, 2011).

Os efeitos do praziquantel no helminto – que terminam ocasionando o seu óbito – relacionam-se direta ou indiretamente com a redistribuição do fluxo do íon cálcio (Ca<sup>2+</sup>) entre as células do verme e o meio exterior e podem ser resumidos em 3 tipos: contração muscular, danificação do tegumento (camada protetora do verme) e alterações no metabolismo. Porém, não foi elucidada a justificativa de tal descompasso no fluxo (CIOLI *et al.*, 1995). Muitas propostas foram realizadas, tais como: alteração da fluidez da membrana plasmática do parasita (HARDER *et al.*, 1988), redução das concentrações de glutatona do verme (RIBEIRO *et al.*, 1998), ligação à actina do tegumento do helminto levando a sua ruptura (TALLIMA & EL RIDI, 2007), a inibição da captação de nucleosídeos (ANGELUCCI *et al.*, 2007) e a ligação direta e fosforilação da cadeia leve da miosina do parasita (GNANASEKAR *et al.*, 2009). Ainda segundo OLIVEIRA *et al.* (2006), o praziquantel inibe o sistema excretor do helminto.

O praziquantel é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal e sua meia-vida plasmática varia de 60 a 90 minutos. A excreção ocorre pela urina ou pelo leite materno. Alguns efeitos colaterais leves em humanos decorrentes da administração do praziquantel em doses terapêuticas podem ocorrer, tais como: distúrbios gastrointestinais, tonteira, dores musculares e articulares, erupções cutâneas, febre baixa, hepatomegalia e esplenomegalia (LAMBERTUCCI *et al.*, 2000; FONSECA, 2012).



## 2.2. Separação de Enantiômeros

### 2.2.1. Enantiômeros e Fármacos Quirais

O termo isomeria surgiu em 1830 após o químico Jöns Jacob Berzelius realizar uma síntese orgânica e observar compostos com mesma fórmula molecular, porém com propriedades químicas e físicas diferentes. Ele cunhou o termo “isômeros” (do grego *iso* = mesmo e *meros* = parte). Com auxílio do químico Justus von Liebig, que já havia observado o mesmo fenômeno em 1824, a explicação dada por Berzelius foi que, apesar da mesma composição química, a disposição dos átomos em tais compostos era diferente (CORREIA *et al.*, 2010).

Pragmaticamente, discriminam-se duas classificações de isômeros: os isômeros constitucionais e os isômeros espaciais. Os primeiros diferem quanto à disposição dos átomos em suas moléculas; os últimos, quanto ao arranjo espacial dos átomos, apresentando-os conectados na mesma ordem (SOLOMONS & FRYHLE, 2011). A Tabela 2 resume as classificações e tipos de isomeria, segundo USBERCO & SALVADOR (2002) e SOLOMONS & FRYHLE (2011).

Em especial, a descoberta da isomeria óptica remonta ao século XIX, quando o físico francês Jean Baptiste Biot observou a possibilidade de moléculas opticamente ativas de mesma fórmula química desviarem o plano da luz polarizada de forma diferente – as moléculas que desviavam para esquerda (no sentido anti-horário) foram denominadas levógiras, sendo identificadas com sinal (-), ao passo que as moléculas que desviavam para direita (no sentido horário) foram denominadas dextrógiras, sendo identificadas com sinal (+). A rotação óptica é medida por polarímetros e usualmente expressa em termos da rotação específica ( $[\alpha]_D$ ), que é obtida quando o caminho óptico ( $l$ ) é de 1 dm, a concentração da amostra ( $C$ ) é  $1 \text{ g.mL}^{-1}$  e o comprimento de onda é  $589 \text{ nm}$  (MCMURRY, 2005).

Ulteriormente, Louis Pasteur, ao recrystalizar uma solução de tartarato de amônio e sódio, observou a precipitação de dois tipos diferentes de cristais que eram imagens especulares um do outro e dotados de atividade óptica. Os compostos que apresentam tais características são conhecidos como enantiômeros e possuem os mesmos pontos de fusão e ebulição, as mesmas solubilidades e propriedades espectroscópicas. A mistura equimolecular de dois enantiômeros é chamada mistura racêmica ou racemato –

tradicionalmente representado pelo símbolo ( $\pm$ ) – e não possui atividade óptica. Em contrapartida, os compostos opticamente ativos, que não são imagens especulares entre si, são designados diastereoisômeros (MCMURRY, 2005).

**Tabela 2:** Panorama da isomeria em compostos químicos.

<b>Classificação</b>	<b>Tipos</b>	<b>Descrição</b>
Isomeria Constitucional (ou Isomeria Plana)	Isomeria de cadeia (ou isomeria de núcleo)	Os isômeros pertencem à mesma função orgânica, mas diferem no tipo de cadeia.
	Isomeria de posição	Os isômeros pertencem à mesma função orgânica e possuem o mesmo tipo de cadeia, mas diferem na posição de um grupo funcional, de uma insaturação ou de uma ramificação.
	Isomeria de função	Os isômeros diferem quanto função orgânica.
	Isomeria de compensação (ou metameria)	Os isômeros pertencem à mesma função orgânica e apresentam o mesmo tipo de cadeia, porém diferem na posição de um heteroátomo.
	Tautomeria	Tipo especial de isomeria de função, na qual os isômeros coexistem em equilíbrio dinâmico em solução.
Isomeria Espacial (ou Estereoisomeria)	Isomeria geométrica	Tipo de isomeria que ocorre em alcenos e compostos cíclicos como resultado da orientação espacial dos substituintes ligados aos carbonos da ligação dupla ou pertencentes ao ciclo.
	Isomeria óptica	Os isômeros desviam o plano da luz polarizada de forma diferente.

A atividade óptica dos enantiômeros está relacionada à presença de pelo menos um centro de assimetria (ou centro quirál ou centro estereogênico), dotado de orientação espacial específica, em que o átomo central encontra-se ligado a quatro substituintes

distintos. No caso dos diastereoisômeros, há a presença de pelo menos dois centros estereogênicos e atividade óptica. A discriminação dos centros de assimetria está assentada nas regras de Cahn-Ingold-Prelog que preconizam: a configuração (R) assinala o sentido horário entre os substituintes de maior e menor prioridades ligados ao átomo central e a configuração (S) assinala o sentido anti-horário. As prioridades são atribuídas em ordem decrescente do átomo de substituinte, ligado ao átomo central, de maior número atômico para o de menor número atômico. No caso de dois ou mais substituintes apresentarem o mesmo átomo ligado ao átomo central, aplica-se a regra de atribuição de prioridades aos átomos subsequentes dos substituintes. As ligações múltiplas equivalem ao mesmo número de átomos de ligações simples (MCMURRY, 2005; SOLOMONS & FRYHLE, 2011).

Os enantiômeros, devido ao fato de serem imagens especulares não sobreponíveis, são também conhecidos como moléculas quirais. A quiralidade é muito comum na natureza, manifestando-se inclusive nas moléculas do organismo humano, tais como: aminoácidos, peptídeos, proteínas, monossacarídeos e polissacarídeos. Em particular, moléculas quirais fármaco-receptoras tradicionais como proteínas de membrana e enzimas apresentam interações estereoespecíficas com os fármacos, promovendo consequências não só na farmacodinâmica – interações do fármaco com seus receptores – mas também na farmacocinética – absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos fármacos (MAIER *et al.*, 2001; ORDEM DOS FARMACÊUTICOS, 2005; ORLANDO *et al.*, 2007).

O caso mais conhecido envolvendo fármacos quirais foi a tragédia da talidomida ocorrida na década de 1960, quando a mistura racêmica foi administrada a gestantes como sedativo. No entanto, o desconhecimento de que o enantiômero (-)-(S)-talidomida apresentava efeito teratogênico levou a má formação de milhares de fetos. A partir de então, os estudos do arranjo espacial dos átomos nas moléculas e sua interação com as macromoléculas biológicas ganharam importância, bem como seus efeitos nos processos bioquímicos, fisiológicos e farmacológicos (CALDWELL, 1995; ORLANDO *et al.*, 2007). A Tabela 3 apresenta alguns fármacos e o efeito de seus enantiômeros.

O recrudescimento da legislação exigiu da indústria farmacêutica a comercialização de medicamentos na sua forma enantiomérica pura, o que constitui um verdadeiro desafio. Em decorrência da grande semelhança física e química dos enantiômeros, não é possível separá-los por métodos convencionais como destilação, devido à igualdade dos pontos de ebulição das espécies enantioméricas; cristalização, pois

há igualdade de solubilidades em um dado solvente opticamente inativo; ou cromatografia clássica, uma vez que a afinidade com o adsorvente é a mesma, se o adsorvente não for opticamente ativo (FARIAS, 2013).

**Tabela 3:** Efeitos de fármacos (adaptada de FASSINI (1993)).

<b>Fármaco</b>	<b>Efeito</b>
Praziquantel	Enantiômero R: esquistossomicida Enantiômero S: inativo
Talidomida	Enantiômero R: sedativo Enantiômero S: teratogênico
Penicilamina	Enantiômero R: tóxico Enantiômero S: antiartrítico
Cetamina	Enantiômero (+): anestésico Enantiômero (-): estimulador do sistema nervoso central
Ibuprofeno	Enantiômero (+): forma ativa Enantiômero (-): transforma-se no enantiômero (+) por inversão quiral.
Bipuvacaína	Ambos enantiômeros tem efeito anestésico, porém o enantiômero (-) tem efeito vasoconstritor adicional, que prolonga sua ação anestésica
Hidróxi-N-metil-morfinano	Enantiômero (+): efeito analgésico Enantiômero (-): efeito antitussígeno
Indacrinona	Enantiômero (+): ação diurética e retentora de ácido úrico Enantiômero (-): estimulante de ácido úrico

A obtenção de enantiômeros puros é tradicionalmente efetuada por duas rotas: a rota racêmica ou a rota quiral. A rota quiral compreende a síntese enantiosseletiva, a qual se utiliza de catalisadores quirais, reações em meios biológicos contendo microorganismos ou enzimas isoladas para indução da seletividade na formação de novos centros estereogênicos. A rota racêmica consiste na síntese de mistura racêmica e resolução (termo usado para indicar separação de enantiômeros) enantiomérica subsequente por membrana, cromatografia quiral ou preparação de diastereoisômeros por adição de agente quiral ao racemato, com posterior separação por cromatografia ou cristalização (MAIER *et al.*, 2001; SILVA JÚNIOR *et al.*, 2006).

A síntese enantiosseletiva é um processo vantajoso somente quando o produto tem alto valor de mercado, uma vez que é um processo oneroso e demanda muito tempo. A cromatografia quiral é considerado o método precípua para obtenção de enantiômeros com elevado grau de pureza, devido à sua facilidade de operacionalização e versatilidade

de aplicação a várias misturas racêmicas (ROSZKOWSKI *et al.*, 2006; SILVA JÚNIOR *et al.*, 2006).

## **2.2.2. Cromatografia em Batelada**

### **2.2.2.1. Histórico e Classificação**

Os trabalhos de Runge (1855), para identificação da composição de sais inorgânicos com separação em papel, de Goppelschröder (1861) e Schönbein (1861), introduzindo as separações em tiras de papel, são considerados os precursores da cromatografia. Contudo, o mecanismo de separação, bem como a identificação de uma nova técnica de separação não foram reportados nessas publicações. O termo cromatografia surgiu somente em 1906 quando Mikhael Semenovitch Tswett descreveu a separação de componentes de extratos de folhas e gema de ovo, mediante uso de colunas de vidro recheadas com vários sólidos e arrastou os componentes com éter de petróleo, identificando a adsorção como princípio de separação (COLLINS *et al.*, 1997; COLLINS, 2009).

Desde então, poucos cientistas contemporâneos de Tswett utilizaram a cromatografia em publicações e alguns questionaram a sua utilidade. O chamado “renascimento” da cromatografia ocorreria somente em 1931, quando Kuhn e Lederer estudaram as xantofilas da gema de ovo em uma coluna recheada com carbonato de cálcio. Ainda na década de 1930, surgiu a cromatografia por troca iônica, com a síntese da primeira resina de troca iônica por Adams e Holmes, e a cromatografia em camada delgada, a partir da análise de produtos farmacêuticos por Izmailov e Schraiber (COLLINS *et al.*, 1997; GUIOCHON *et al.*, 2006).

MARTIN & SYNGE (1941) apresentaram o primeiro sistema de cromatografia de partição líquido-líquido visando à separação e determinação de aminoácidos. Eles injetaram uma mistura de aminoácidos monocarboxílicos em uma coluna contendo água impregnada em sílica gel e procederam à eluição usando clorofórmio como solvente. No mesmo trabalho, os pesquisadores também aplicaram pela primeira vez o conceito de altura equivalente de prato teórico à cromatografia.

CONSDEN *et al.* (1944) perceberam que a separação de aminoácidos dicarboxílicos com água impregnada em sílica gel não acontecia. Eles lograram êxito

quando trocaram a fase estacionária por papel úmido, eluindo com várias fases móveis diferentes. Este trabalho também apresentou de forma pioneira a descrição da cromatografia em papel em duas dimensões.

JAMES & MARTIN (1952) utilizaram celite revestido com óleo de silicone, contendo 10% de ácido esteárico, como fase estacionária e nitrogênio como fase móvel para separação de ácidos graxos. Esse sistema representou a primeira aplicação da cromatografia gás-líquido. Por outro lado, a cromatografia gás-sólido foi descrita por Erika Cremer (1976) ao estudar a adsorção de acetileno na presença de hidrogênio (ETTRE, 2008).

WHEATON & BAUMAN (1953) propuseram a cromatografia por exclusão de íons para separação de substâncias não ionizadas discriminadas em ordem inversa de suas massas molares. LATHE & RUTHVEN (1956) mostraram que grãos de amido contêm poros de tamanhos diferentes, dependendo da quantidade de tampão que os incha, permitindo a separação de moléculas de massa molar elevada. Segundo JANSON (1987), o termo “filtração em gel” foi utilizado pela primeira vez em 1959, por Porath e Flodin, ao usar dextrana como fase estacionária em substituição ao amido em processo com objetivo análogo.

Em 1964, Moore utilizou poliestirenos entrecruzados com divinilbenzeno na presença de diversos diluentes como fase estacionária, permitindo a separação de polímeros insolúveis em água pelo processo de cromatografia de permeação em gel (COLLINS, 2011). ANDERSON *et al.* (1971) padronizaram a nomenclatura do processo como cromatografia por exclusão (de tamanho) ao utilizar poliestirenos entrecruzados com divinilbenzeno com fases móveis aquosas.

Em todos os processos cromatográficos, a amostra ou corrente contendo uma mistura complexa de componentes é transportada por uma fase móvel ao longo de uma fase estacionária imiscível fixa, que pode estar em uma coluna (cromatografia em coluna) ou em uma superfície planar (cromatografia planar). Os componentes da mistura distribuem-se nas fases de maneira diferente, de modo que os mais retidos pela fase estacionária movem-se lentamente e os menos retidos mais rapidamente. O processo de migração dos componentes da mistura através do leito da fase estacionária, devido à locomoção da fase móvel, é conhecido como eluição e o solvente da fase móvel como eluente (AQUINO NETO & NUNES, 2003; HOLLER *et al.*, 2009).

A classificação da cromatografia pode ser efetuada quanto ao estado físico da fase móvel – cromatografia líquida, cromatografia gasosa e cromatografia supercrítica (ou de

fluido supercrítico) – quanto à finalidade – analítica ou preparativa – quanto ao mecanismo de separação – adsorção, partição, troca iônica, por exclusão ou por afinidade, conforme mostra a Tabela 4. Na cromatografia analítica o interesse é a separação de misturas complexas para identificação e quantificação de seus componentes, ao passo que na cromatografia preparativa tem-se o objetivo de coleta de componentes com certo grau de pureza para uso posterior (COLLINS *et al.*, 1997; GUIOCHON, 2002; AQUINO NETO & NUNES, 2003; HOLLER *et al.*, 2009).

**Tabela 4:** Classificação básica da cromatografia em coluna.

<b>Estado Físico da Fase Móvel</b>	<b>Mecanismo de Separação</b>	<b>Tipo</b>
Cromatografia Gasosa	Adsorção	Cromatografia Gas-Sólido (CGS)
	Partição	Cromatografia Gas-Líquido (CGL)
Cromatografia Líquida	Adsorção	Cromatografia Líquido-Sólido (CLS)
	Partição	Cromatografia Líquido-líquido (CLL)
	Troca iônica	Cromatografia por Troca Iônica (CTI)
	Afinidade	Cromatografia por afinidade (CA)
	Exclusão	Cromatografia por Exclusão (CE)
Cromatografia Supercrítica	Adsorção	Cromatografia supercrítica com fase estacionária sólida (CSS)

Na cromatografia por adsorção, a separação ocorre pela seletividade do adsorvente ao interagir com os componentes da fase móvel, enquanto na cromatografia por partição, a separação ocorre pela diferença de solubilidade (se a fase móvel é um líquido) ou pela diferença de volatilidade (se a fase móvel é um gás) na fase estacionária líquida. Na cromatografia de troca iônica, o princípio de separação é a diferença de tendência dos compostos iônicos da fase móvel trocarem íons com a fase estacionária (COLLINS *et al.*, 1997; AQUINO NETO & NUNES, 2003; HOLLER *et al.*, 2009).

A cromatografia por exclusão baseia-se na diferença de tamanho das moléculas da fase móvel, somente algumas penetram no gel. A cromatografia por afinidade ocorre por ligação covalente entre o soluto e o ligante da fase estacionária, sendo muito usada para separação de compostos biológicos (ligações enzima-substrato, anticorpo-substrato).

A cromatografia supercrítica corresponde à utilização de eluente baseado em fluidos supercríticos, os quais possuem propriedades interessantes: solubilidade de moléculas grandes não-voláteis, permitem fácil recuperação de solutos por redução de pressão, são substâncias baratas, não são tóxicos e possuem baixas viscosidades (COLLINS *et al.*, 1997; AQUINO NETO & NUNES, 2003; HOLLER *et al.*, 2009).

A cromatografia líquida em coluna pode ser discriminada em dois tipos: a cromatografia líquido-sólido clássica (CLS), realizada sob pressão atmosférica e sob ação da gravidade, ou a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), em que se utiliza bomba de alta pressão, permitindo vazão elevada da fase móvel e maior eficiência de separação (HOLLER *et al.*, 2009). Em se tratando de fase móvel contendo mistura racêmica, melhores resultados de resolução são alcançados quando a fase estacionária é quiral – o termo cromatografia quiral e a sigla FEQ (fase estacionária quiral) são muito usados na literatura (SILVA JÚNIOR *et al.*, 2006).

TSUCHIDA *et al.* (1936) usaram cristais de quartzo para resolver os enantiômeros do aminoclorobis(2,3-butano-dionadioximato)cobalto (III), propondo a morfologia quiral do quartzo como responsável pela separação. HENDERSON & RULE (1939) utilizaram a lactose sólida como FEQ para resolver a ( $\pm$ )-4-fenilenedi-iminocânfora, depositando-a em um tubo contendo o adsorvente. Após sucessivas eluições, um dos enantiômeros adsorveu no topo do tubo, enquanto o outro foi encontrado no final do tubo.

A partir de trabalhos anteriores de separação de aminoácidos por cromatografia em papel, DALGLIESH (1952) propôs o modelo de interação de três pontos para explicar a relação entre enantiômero e FEQ. Neste modelo, são necessárias três interações simultâneas entre um dos enantiômeros e a FEQ, sendo pelo menos uma delas dependente da estereoquímica do enantiômero. O outro enantiômero só interage com dois sítios da FEQ.

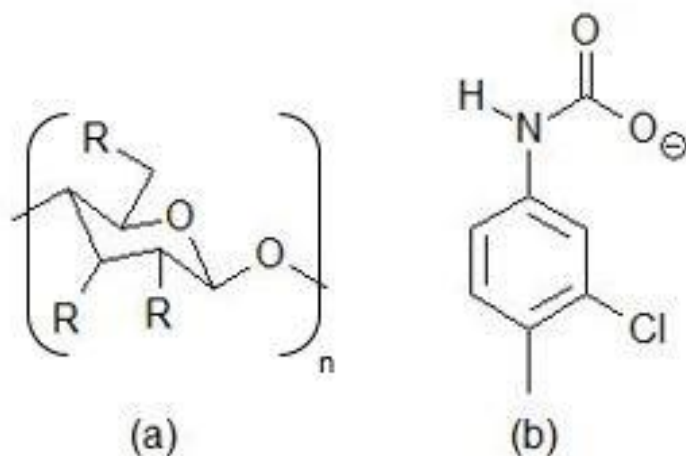
Segundo BERTHOD (2010), o modelo de interação de três pontos não pode ser aplicado para explicar todas as interações entre os diferentes tipos de FEQ e enantiômeros. O encaixe estérico em uma fenda ou cavidade pode corresponder a mais de uma interação, podendo ser de natureza atrativa ou repulsiva. Em todos os métodos de separação quiral, há a formação de um complexo diastereoisomérico intermediário entre o enantiômero e a FEQ e todos os tipos de interações intermoleculares são possíveis. A Tabela 5 resume os tipos de moléculas utilizadas como FEQ e suas respectivas interações.



**Tabela 5:** Seletores quirais e interações (adaptado de BERTHOD (2010)).

<b>Tipo de Seletor Quiral</b>	<b>Fase Estacionária Quiral</b>	<b>Principais Interações</b>
Natural	Proteínas	Interações hidrofóbicas e eletrostáticas
	Ciclodextrinas	Complexo de inclusão e ligação de hidrogênio
	Polissacarídeos	Complexo de inclusão e interações atrativas
	Glicopeptídeos macrocíclicos	Complexo de inclusão e interações iônicas
	Cinchona	Interações eletrostáticas
Sintético	Tipo Pirkle	Interação $\pi$ - $\pi$ e ligação de hidrogênio
	Troca de ligantes	Interações coulombônicas e íon-dipolo
	Éteres de coroa	Complexo de inclusão e íon-dipolo
	Polímeros sintéticos	Interação $\pi$ - $\pi$ , ligação de hidrogênio e interação dipolo-dipolo
	Polímeros impressos molecularmente (MIPs)	Específico para cada analito

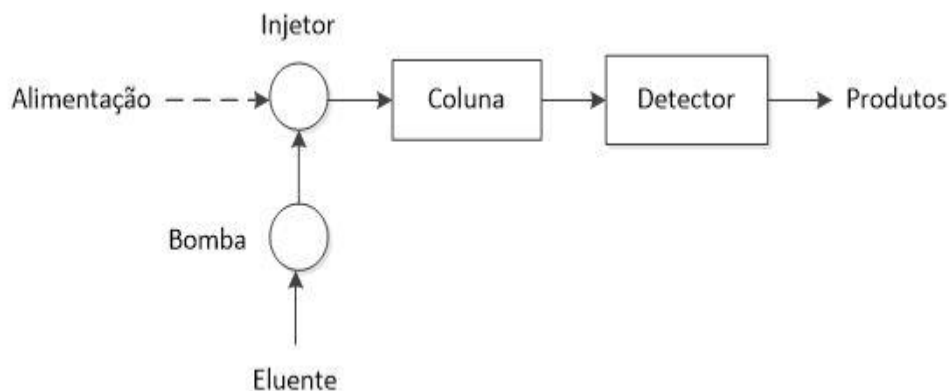
Em especial, no caso dos polissacarídeos, a primeira FEQ a ser desenvolvida foi o triacetato de celulose cristalina (MCTA) por Hesse e Hagel, em 1973. Desde então, diversos polissacarídeos foram utilizados como FEQ. Em especial, as fases tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) de celulose (Chiralcel<sup>®</sup> OD) e amilose (Chiralpak<sup>®</sup> AD) têm uso frequente, devido à elevada estabilidade e grande capacidade de discriminação e resolução de uma ampla variedade de compostos (LOURENÇO *et al.*, 2010). A Phenomenex disponibiliza quatro tipos de colunas quirais baseadas em tris-fenilcarbamatos: tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) de celulose (Lux<sup>®</sup> Cellulose-1), tris(3-cloro-4-metilfenilcarbamato) de celulose (Lux<sup>®</sup> Cellulose-2) – mostrada na Figura 3 – tris(4-cloro-3-metilfenilcarbamato) de celulose (Lux<sup>®</sup> Cellulose-4) e tris(5-cloro-2-metilfenilcarbamato) de amilose (Lux<sup>®</sup> Amylose-2) (PHENOMENEX, 2011).



**Figura 3:** Estrutura química da lux celulose-2 ((a) Mero (b) Radical R).

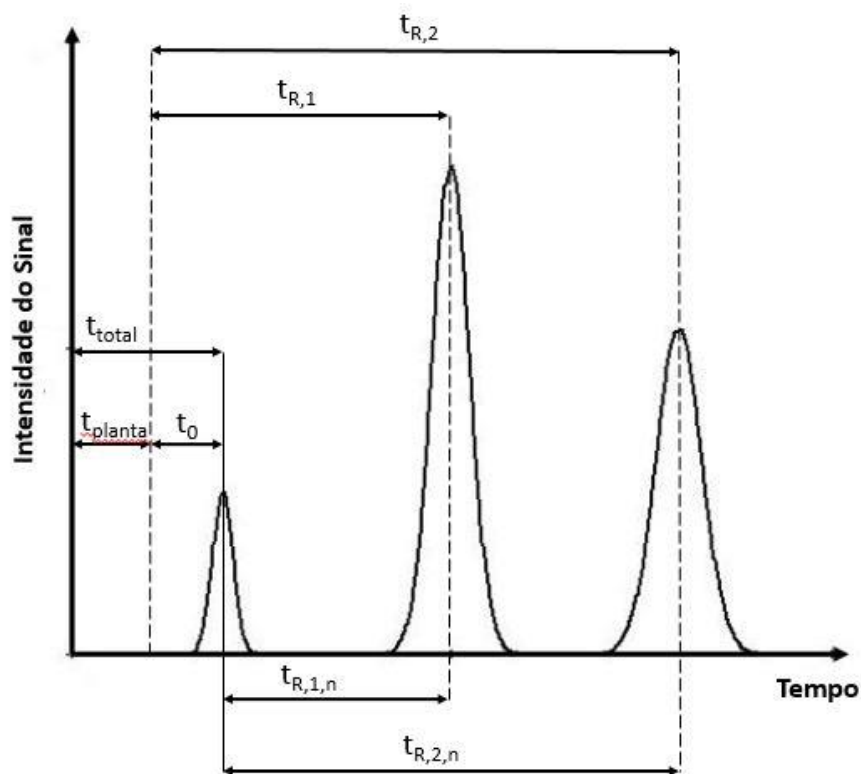
## 2.2.2.2. Terminologia

O funcionamento básico da CLAE quiral compreende a injeção de amostra contendo a mistura racêmica no topo da coluna e eluição com fase móvel apropriada – conforme mostra a Figura 4. Dentro da coluna, a separação é governada pelo fenômeno da adsorção: o enantiômero com maior afinidade com a FEQ permanece mais retido na coluna enquanto o outro migra mais rápido.



**Figura 4:** Esquema da cromatografia líquida de alta eficiência (adaptado de Seidel-Morgenstern (1998)).

As espécies contidas na amostra são detectadas e as informações do processo cromatográfico podem ser obtidas a partir de gráficos conhecidos como cromatogramas – Figura 5 – os quais contêm as frentes de massa dos enantiômeros e possuem definições importantes contidas na Tabela 6.



**Figura 5:** Cromatograma padrão com três componentes (adaptado de SCHMIDT-TRAUB (2005)).

**Tabela 6:** Informações de cromatograma.

Informação	Descrição
$t_{planta}$	É o tempo morto da unidade, isto é, o tempo que uma substância leva para ser detectada desde o momento da injeção na unidade cromatográfica, na ausência da coluna.
$t_0$	É o tempo morto da coluna ou tempo do traçador. O traçador é uma substância utilizada para determinar o tempo morto da coluna e não interage o adsorvente.
$t_{total}$	É o tempo para que a substância não retida seja detectada. É conhecido também como tempo morto total ( $t_{planta} + t_0$ ).
$t_{R,i,n}$	Tempo de retenção da substância $i$ na coluna.
$t_{R,i}$	Tempo de retenção global da substância $i$ na coluna ( $t_{R,i,n} + t_0$ ).

O tempo de retenção é proporcional à interação da substância com a fase estacionária. Uma medida adimensional desse fenômeno é conhecida como fator de retenção (Equação 1). A relação entre fatores de retenção de um componente mais retido

(j) e outro menos retido (i) é conhecida como fator de separação ou seletividade (Equação 2) (SCHMIDT-TRAUB, 2005).

$$k_i = \frac{t_{R,i} - t_0}{t_0} \quad (1)$$

$$\alpha_{i,j} = \frac{k_j}{k_i} \quad (2)$$

O volume da coluna cromatográfica ( $V_c$ ) pode ser subdividido em volume intersticial da fase líquida ( $V_{int}$ ) e volume das partículas ( $V_{part}$ ). Este, por sua vez, é a soma do volume de material sólido ( $V_{sólido}$ ) e volume de poros ( $V_{poro}$ ). A partir desses volumes diferentes porosidades podem ser definidas: porosidade do leito (Equação 3), porosidade da partícula (Equação 4) e porosidade total (Equação 5) (SCHMIDT-TRAUB, 2005).

$$\varepsilon = \frac{V_{int}}{V_c} \quad (3)$$

$$\varepsilon_p = \frac{V_{poro}}{V_{part}} \quad (4)$$

$$\varepsilon_t = \frac{V_{int} + V_{poro}}{V_c} = \varepsilon + (1 - \varepsilon)\varepsilon_p \quad (5)$$

Todavia, a porosidade total pode ser calculada conhecendo-se o tempo morto da coluna e a vazão ( $Q$ ) de um traçador (Equação 6) (SCHMIDT-TRAUB, 2005). Uma estimativa da porosidade do leito pode ser obtida pela Equação 7 (FROMENT *et al.*, 2011) para leitos empacotados, em que  $d_c$  é o diâmetro da coluna e  $d_p$  é o diâmetro da partícula.

$$\varepsilon_t = \frac{t_0 Q}{V_c} \quad (6)$$

$$\varepsilon = 0,38 + 0,073 \left( 1 + \frac{\left(\frac{d_c}{d_p} - 2\right)^2}{\left(\frac{d_c}{d_p}\right)^2} \right) \quad (7)$$

A partir do trabalho de MARTIN & SYNGE (1941), uma coluna cromatográfica pode ser vista como uma sequência finita de separações em estágio, cuja altura é denominada altura equivalente ao prato teórico (HETP). O número de pratos teóricos de um componente  $i$  ( $N_i$ ) representa uma medida da eficiência da coluna e relaciona-se com a HETP do componente  $i$  junto ao comprimento da coluna ( $L_c$ ), como mostra a Equação

8. A situação limite na qual o número de pratos é muito grande é conhecida como cromatografia ideal.

$$\text{HETP}_i = \frac{L_c}{N_i} \quad (8)$$

No caso de colunas cromatográficas eficientes com frentes de massa simétricas aproximando-se de distribuições gaussianas, o número de pratos teóricos pode ser obtido a partir do quociente entre o tempo de retenção do componente e a largura da distribuição gaussiana (Equação 9). Alternativamente, pode-se usar a largura da distribuição gaussiana em meia altura (Equação 10) (SCHMIDT-TRAUB, 2005).

$$N_i = 16 \left( \frac{t_{R,i}}{W_i} \right)^2 \quad (9)$$

$$N_i = 5,54 \left( \frac{t_{R,i}}{W_{1/2,i}} \right)^2 \quad (10)$$

O alargamento dos picos das frentes de massa nos cromatogramas (Figura 5) evidencia a presença de não idealidades no sistema cromatográfico como consequência da distribuição desigual da fase líquida ao longo da coluna (fenômeno conhecido como dispersão axial ou simplesmente difusão) e da resistência à transferência de massa. Amiúde, o efeito de dispersão axial (ou efeito difusivo) é atribuído a imperfeições no empacotamento do leito da coluna, distribuição desigual de velocidades na fase líquida como resultado da adsorção e difusão turbilhonar (*eddy diffusion*). A transferência de massa, por seu turno, pode contemplar a convecção e difusão da molécula do seio da fase líquida até a camada limite, a transferência de massa no filme e a transferência de massa nos poros da partícula adsorvente (SCHMIDT-TRAUB, 2005; GUIOCHON *et al.*, 2006).

LAPIDUS & AMUNDSON (1952) propuseram um balanço de massa na fase líquida da coluna visando a descrição do comportamento da concentração do soluto ao longo do tempo e da coordenada axial da coluna, contemplando os efeitos de transferência de massa e difusão. Esta foi descrita pela Lei de Fick e a taxa de acúmulo na fase sólida foi tratada em dois casos: equilíbrio local instantâneo e linear; e existência de filme externo à partícula de adsorvente, com equilíbrio linear na superfície. No primeiro caso, a solução obtida foi semelhante à distribuição gaussiana previamente observada por MARTIN & SYNGE (1941) ao desprezar a difusão.

A partir dos trabalhos de MARTIN & SYNGE (1941) e de LAPIDUS e AMUNDSON (1952), VAN DEEMTER *et al.* (1956) relacionaram a HETP com a

velocidade intersticial da fase móvel ( $u_{int}$ ), embutindo as não idealidades do sistema cromatográfico nos coeficientes A, B e C (Equação 11).

$$HETP = A + Bu_{int} + \frac{C}{u_{int}} \quad (11)$$

O coeficiente A representa o termo de dispersão axial resultante de imperfeições no empacotamento e granulometria do leito, o coeficiente B alude ao aumento da influência da transferência de massa em altas velocidades e o coeficiente C diz respeito à difusão molecular do soluto na fase móvel. Para aplicações de CLAE, o coeficiente C é usualmente suprimido, já que a velocidade da fase móvel é elevada. Com a simplificação, chega-se à Equação 12 (SCHMIDT-TRAUB, 2005).

$$HETP = A + Bu_{int} \quad (12)$$

Outrossim, a HETP pode ser também obtida pelo quociente entre o primeiro momento absoluto (Equação 14) e o segundo momento central (Equação 15) multiplicado pelo comprimento da coluna cromatográfica (Equação 13) (GUIOCHON, 2006).

$$HETP = \frac{\mu_2^*}{\mu_1^2} L_c \quad (13)$$

$$\mu_1 = \frac{\int_0^\infty tC(t, L_c)dt}{\int_0^\infty C(t, L_c)dt} \quad (14)$$

$$\mu_2^* = \frac{\int_0^\infty (t - \mu_1)^2 C(t, L_c)dt}{\int_0^\infty C(t, L_c)dt} \quad (15)$$

De acordo com o modelo matemático de LAPIDUS & AMUNDSON (1952) e VAN DEEMTER *et al.* (1956) – conhecido como transporte dispersivo – o primeiro momento absoluto e o segundo momento central podem ser calculados pelas Equações 16 e 17. A Equação 18 trata do fator de retenção modificado. Nessas equações, além das variáveis já conhecidas,  $D_{ax}$  representa o coeficiente de dispersão axial,  $r_p$  é o raio da partícula de adsorvente e  $k_{eff}$  é o coeficiente de transferência de massa efetivo (SCHMIDT-TRAUB, 2005).

$$\mu_1 = \frac{L_c}{u_{int}} (1 + \tilde{k}) \quad (16)$$

$$\mu_2^* = 2 \left( \frac{L_c}{u_{int}} \right)^2 \left[ \tilde{k}^2 \frac{\varepsilon}{1 - \varepsilon} \frac{r_p u_{int}}{3k_{eff} L_c} + \frac{D_{ax}}{u_{int} L_c} (1 + \tilde{k})^2 \right] \quad (17)$$

$$\tilde{k} = \frac{\varepsilon_t}{\varepsilon} (1 + k) - 1 \quad (18)$$

Portanto, ao combinar as Equações 16, 17 e 18, obtém-se a Equação 19 para HETP.

$$\text{HETP} = 2 \frac{D_{\text{ax}}}{u_{\text{int}}} + 2 \left( \frac{\tilde{k}}{1 + \tilde{k}} \right)^2 \frac{\varepsilon}{1 - \varepsilon} \frac{r_p}{3} \frac{u_{\text{int}}}{k_{\text{eff}}} \quad (19)$$

O coeficiente de dispersão axial (ou simplesmente coeficiente de difusão), consoante à Equação 20, admite uma contribuição da difusão molecular – função de uma constante  $\gamma$  e do coeficiente de difusão molecular ( $D_m$ ) – e outra da difusão turbilhonar – função de uma constante  $\lambda$ , da velocidade intersticial ( $u_{\text{int}}$ ) e do diâmetro da partícula de adsorvente ( $d_p$ ). No entanto, para aplicações de CLAE pode-se suprimir o termo de difusão molecular (SCHMIDT-TRAUB, 2005; GUIOCHON *et al.*, 2006).

$$D_{\text{ax}} = \gamma D_m + \lambda u_{\text{int}} d_p \approx \lambda u_{\text{int}} d_p \quad (20)$$

A partir da comparação da Equação 19 com a Equação 12, resultam as Equações 21 e 22 para os coeficientes A e B.

$$A = 2\lambda d_p \quad (21)$$

$$B = 2 \left( \frac{\tilde{k}}{1 + \tilde{k}} \right)^2 \frac{\varepsilon}{1 - \varepsilon} \frac{r_p}{3} \frac{1}{k_{\text{eff}}} \quad (22)$$

### 2.2.2.3. Modelos e Determinação de Isotermas de Adsorção

O fenômeno conhecido como sorção ocorre em sistemas multicomponentes quando moléculas de um determinado componente se movem para a interface entre duas fases, onde podem ser retidas ou não. Se essas moléculas são incapazes de penetrar na outra fase, podendo somente retornar à sua fase inicial, tem-se o fenômeno da adsorção. Tecnicamente, a adsorção consiste na concentração seletiva de um ou mais componentes (adsorvatos) de um gás ou um líquido na superfície de um sólido microporoso (adsorvente) (SCHEER, 2012).

A isoterma de adsorção é uma informação muito importante para modelagem de processos de cromatografia líquida, pois descreve a relação entre as concentrações dos componentes em ambas as fases do sistema cromatográfico no equilíbrio a uma dada temperatura. Em virtude dos numerosos tipos de interações existentes entre soluto e fase

estacionária, uma variedade de modelos de isoterma já foram propostos. GUIOCHON *et al.* (2006) propôs uma classificação em quatro categorias em função da superfície de adsorvente – homogênea ou heterogênea – e da presença ou ausência de interação entre moléculas de soluto.

Entre os modelos de isoterma para superfícies homogêneas e sem interação entre moléculas de soluto, destaca-se o modelo de Langmuir (Equação 23), muito usado para propósitos de cromatografia. Este modelo considera a possibilidade de adsorção de uma molécula em cada sítio e a formação de monocamada. Na Equação 23,  $q$  é a concentração de soluto na fase sólida,  $q_m$  é a capacidade máxima de saturação do adsorvente,  $H$  é conhecida como constante de Henry e  $b$  é uma constante dos modelos. (SCHMIDT-TRAUB, 2005; GUIOCHON *et al.*, 2006).

$$q = \frac{q_m bc}{1 + bc} = \frac{Hc}{1 + bc} \quad (23)$$

O comportamento assintótico do modelo de Langmuir mostra que em baixas concentrações a Equação 23 representa uma reta (Equação 24). Em altas concentrações, o modelo é igual a capacidade máxima de adsorção (Equação 25).

$$\lim_{c \rightarrow 0} q = q_m bc = Hc \quad (24)$$

$$\lim_{c \rightarrow \infty} q = q_m \quad (25)$$

No caso específico da Equação 24, a constante de Henry pode ser obtida pela Equação 26, sendo  $V_c$  o volume da coluna e  $Q$  a vazão da fase móvel (SCHMIDT-TRAUB, 2005).

$$t_R = \frac{\varepsilon_t V_c}{Q} \left( 1 + \frac{1 - \varepsilon_t}{\varepsilon_t} H \right) \quad (26)$$

O modelo mais simples para superfícies homogêneas e consideração de interação entre as moléculas de soluto, representada por um parâmetro  $I$ , é a isoterma de Moreau (Equação 27) (GUIOCHON *et al.*, 2006).

$$q = q_m \frac{bc + Ib^2c^2}{1 + 2bc + Ib^2c^2} \quad (27)$$

Uma modificação do modelo de Langmuir, que considera a heterogeneidade da superfície do adsorvente, é o modelo Bi-Langmuir (Equação 28) (SCHMIDT-TRAUB, 2005; GUIOCHON *et al.*, 2006).



$$q = \frac{H_1 c}{1 + H_1 c} + \frac{H_2 c}{1 + H_2 c} \quad (28)$$

No contexto de superfície heterogênea sem interação entre moléculas do soluto, outros exemplos de isotermas são os modelos de Toth (Equação 29) e Freundlich (Equação 30) (SCHMIDT-TRAUB, 2005; GUIOCHON *et al.*, 2006).

$$q = q_m \frac{bc}{(1 + bc^m)^{1/m}} \quad (29)$$

$$q = bc^m \quad (30)$$

Um modelo para superfícies heterogêneas com interação entre moléculas de soluto é a isoterma bi-Moreau (Equação 31) (GUIOCHON *et al.*, 2006).

$$q = q_{m,1} \frac{b_1 c + I_1 b_1^2 c^2}{1 + 2b_1 c + I_1 b_1^2 c^2} + q_{m,2} \frac{b_2 c + I_2 b_2^2 c^2}{1 + 2b_2 c + I_2 b_2^2 c^2} \quad (31)$$

No caso de misturas, os modelos de isotermas são mais complexos devido à inclusão da influência mútua dos componentes no fenômeno de adsorção. Esses modelos são frequentemente chamados de isotermas multicomponentes ou competitivas como consequência da concorrência pelo sítio de adsorção. Em particular, os modelos de Langmuir e Bi-Langmuir podem ser estendidos para o caso multicomponente (ou competitivo) como representado pelas Equações 32 e 33, nas quais NC é o número de componentes.

$$q_i = \frac{q_m b_i c_i}{1 + \sum_{i=1}^{NC} b_i c_i} = \frac{H_i c_i}{1 + \sum_{i=1}^{NC} b_i c_i} \quad (32)$$

$$q_i = \frac{H_{1i} c_i}{1 + \sum_{j=1}^{NC} b_{1ij} c_j} + \frac{H_{2i} c_i}{1 + \sum_{j=1}^{NC} b_{2ij} c_j} \quad (33)$$

Os métodos para determinação de isotermas de adsorção podem ser classificados em estáticos – utilizam informações no equilíbrio – e dinâmicos – analisam a curva de concentração versus tempo. Alguns dos métodos dinâmicos tradicionalmente empregados na cromatografia compreendem a análise frontal, análise frontal por pontos característicos (ou eluição por pontos característicos), método das perturbações e método inverso (JAMES *et al.*, 1999; SEIDEL-MORGENSTERN, 2004; GUIOCHON *et al.*, 2006).

Na análise frontal, uma solução com o componente de interesse é injetada na coluna, com aumentos abruptos e periódicos de concentração de injeção, obtendo-se a curva de saturação da coluna. Embora muito preciso, este método demanda grandes

quantidades de reagentes e muito tempo. A técnica de eluição por pontos característicos consiste na injeção de pulso cromatográfico, sem ocorrer saturação da coluna, e análise da parte dispersa do cromatograma obtido. Caso a saturação seja atingida, esse método recebe a denominação de análise frontal por pontos característicos.

O método das perturbações é fundamentado na saturação paulatina da coluna com diferentes soluções de concentrações conhecidas. Uma vez atingido o equilíbrio, pequenas amostras de diferentes concentrações são injetadas e os tempos de retenção são medidos (HEUER *et al.*, 1998). Esse método não é aplicado a moléculas quirais.

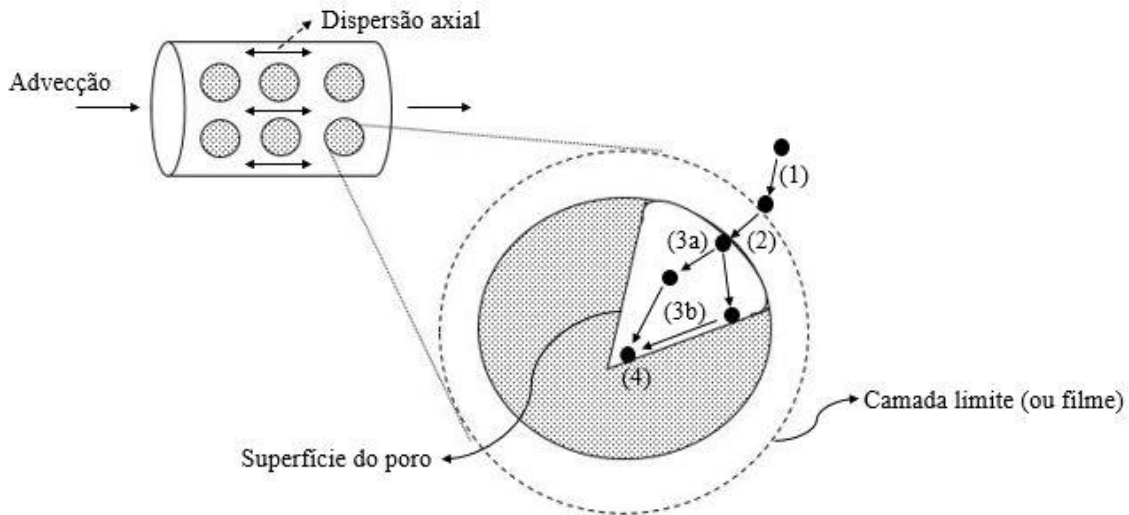
No método inverso, escolhe-se um modelo de isoterma e estimativas iniciais para seus parâmetros. Em seguida, perfis cromatográficos são obtidos a partir da modelagem e implementação de modelo cromatográfico não linear. Os perfis calculados e os medidos são comparados em uma função objetivo, por meio da variação dos parâmetros da isoterma, em uma rotina de otimização (GUIOCHON *et al.*, 2006).

## 2.2.2.4. Modelagem Matemática

A modelagem matemática de colunas cromatográficas é pautada em considerações da hidrodinâmica da coluna, da transferência de massa e da adsorção. A Figura 6 apresenta um esquema de uma coluna cromatográfica, que permite identificar o fenômeno da dispersão axial (difusão na fase líquida), além da advecção na fase líquida (resultante do movimento global da fase líquida). O transporte de massa é tratado com destaque para uma partícula de adsorvente, discriminando-se 4 passos. O primeiro passo (1) corresponde à soma das contribuições da dispersão axial e da advecção. O segundo passo (2) diz respeito à transferência de massa no filme. Em seguida, o transporte das moléculas de adsorvato para os sítios ativos do adsorvente presentes no interior dos poros podem seguir dois mecanismos, que podem ocorrer separados ou paralelamente: difusão no líquido estagnado no interior dos poros (3a) e a difusão na superfície dos poros (3b). Para propósitos de cromatografia preparativa, a difusão superficial nos poros não é comum. Enfim, o último passo (4) trata da adsorção (SCHMIDT-TRAUB, 2005).

Os modelos matemáticos consistem basicamente de balanços de massa para cada componente em cada fase (líquida e sólida) e adoção de hipóteses simplificadoras para os fenômenos físicos. São eles: modelo geral, modelo do transporte dispersivo, modelo do equilíbrio dispersivo e modelo ideal (GUIOCHON, 2002, 2006; GUIOCHON *et al.*,

2006; SCHMIDT-TRAUB, 2005). A estrutura dos balanços de massa, Equação 34, compreende uma taxa de acúmulo de massa na coluna, um termo que representa a taxa líquida de massa que entra na coluna e um termo que representa a taxa de geração ou perda de massa na coluna.



**Figura 6:** Efeitos importantes na modelagem matemática de colunas cromatográficas (adaptado de SCHMIDT-TRAUB (2005)).

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Taxa de} \\ \text{Acúmulo} \\ \text{de massa} \end{array} \right\} = \left\{ \begin{array}{l} \text{Taxa líquida} \\ \text{de massa} \\ \text{que entra} \end{array} \right\} + \left\{ \begin{array}{l} \text{Taxa de geração} \\ \text{ou} \\ \text{perda de massa} \end{array} \right\} \quad (34)$$

A taxa líquida de transporte de massa que entra na coluna resulta da diferença entre a taxa de massa que entra na coluna e a taxa de massa que sai da coluna (Equação 35).

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Taxa líquida} \\ \text{de massa} \\ \text{que entra} \end{array} \right\} = \left\{ \begin{array}{l} \text{Taxa de} \\ \text{massa} \\ \text{que entra} \end{array} \right\} - \left\{ \begin{array}{l} \text{Taxa de} \\ \text{massa} \\ \text{que sai} \end{array} \right\} \quad (35)$$

A taxa líquida de massa que entra na coluna pode ser entendida como a soma de um termo devido à difusão (ou dispersão axial na fase líquida) e um termo devido à advecção (Equação 36).

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Taxa líquida} \\ \text{de massa} \\ \text{que entra} \end{array} \right\} = \left\{ \begin{array}{l} \text{Termo devido} \\ \text{à difusão} \end{array} \right\} + \left\{ \begin{array}{l} \text{Termo devido} \\ \text{à advecção} \end{array} \right\} \quad (36)$$

A dedução das equações dos modelos para as colunas cromatográficas é apresentada no Apêndice II. As variáveis das equações dos modelos matemáticos são descritas na Tabela 7.

**Tabela 7:** Descrição das variáveis dos modelos matemáticos.

Símbolo	Descrição	Dimensão
$c_i$	Concentração de componente i na fase líquida	$M.L^{-3}$
$q_i$	Concentração de componente i na fase sólida	$M.L^{-3}$
$\bar{q}_i$	Concentração média de componente i na fase sólida	$M.L^{-3}$
$q_i^*$	Concentração de componente i na fase sólida no equilíbrio de adsorção	$M.L^{-3}$
$c_{p,i}$	Concentração de componente i na fase líquida no interior das partículas adsorventes	$M.L^{-3}$
$c_i^{feed}$	Concentração de componente i na fase líquida na alimentação	$M.L^{-3}$
$t$	Tempo	T
$z$	Coordenada axial	L
$r$	Coordenada radial	L
$v$	Velocidade	$L.T^{-1}$
$D_{ax,i}$	Coefficiente de dispersão axial do componente i	$L^2.T^{-1}$
$D_p$	Coefficiente de difusão nos poros	$L^2.T^{-1}$
$\varepsilon$	Porosidade do leito	Adim
$\varepsilon_t$	Porosidade total	Adim
$\varepsilon_p$	Porosidade da partícula	Adim
$r_p$	Raio da partícula adsorvente	L
$k_{filme,i}$	Coefficiente de transferência de massa no filme	$L.T^{-1}$
$k_{TM,i}$	Coefficiente de transferência de massa LDF	$T^{-1}$

a) Modelo Geral

Este modelo tem como premissas básicas:

1. Sistema de coordenadas cilíndricas, com gradientes nas coordenadas radial e angular desprezíveis (fluxos nas direções radial e angular desprezíveis);
2. Processo isotérmico;
3. Leito fixo empacotado com partículas de adsorvente esféricas porosas e uniformes;
4. Velocidade da fase móvel é constante;

5. Coeficiente de dispersão axial constante;
6. Difusão no interior das partículas é representada pela difusão nos poros;
7. Parâmetro de transferência de massa externa à partícula (no filme) descreve a transferência de massa da fase líquida para os poros;
8. Equilíbrio local de adsorção para cada componente entre a superfície porosa e a estagnada nos microporos.

Balço de massa por componente  $i$  na fase líquida

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} = -v \frac{\partial c_i}{\partial z} + D_{ax,i} \frac{\partial^2 c_i}{\partial z^2} - \frac{(1 - \varepsilon)}{\varepsilon} k_{filme,i} \frac{3}{r_p} (c_i - c_{p,i}|_{r=r_p}) \quad (37)$$

Na Equação 37, é possível identificar os termos de acúmulo (Equação 38), a taxa líquida de massa que entra na coluna (Equação 39), com seus respectivos termos devido ao fluxo difusivo (Equação 40) e ao fluxo advectivo (Equação 41) e um termo de perda de massa em decorrência da transferência de massa da fase líquida para a fase sólida (Equação 42).

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Taxa de} \\ \text{Acúmulo} \\ \text{de massa} \end{array} \right\} = \frac{\partial c_i}{\partial t} \quad (38)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Taxa líquida} \\ \text{de massa} \\ \text{que entra} \end{array} \right\} = -v \frac{\partial c_i}{\partial z} + D_{ax,i} \frac{\partial^2 c_i}{\partial z^2} \quad (39)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Termo devido} \\ \text{à difusão} \end{array} \right\} = D_{ax,i} \frac{\partial^2 c_i}{\partial z^2} \quad (40)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Termo devido} \\ \text{à advecção} \end{array} \right\} = -v \frac{\partial c_i}{\partial z} \quad (41)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Taxa de geração} \\ \text{ou} \\ \text{perda de massa} \end{array} \right\} = -\frac{(1 - \varepsilon)}{\varepsilon} k_{filme,i} \frac{3}{r_p} (c_i - c_{p,i}|_{r=r_p}) \quad (42)$$

Cabe ressaltar que a Equação 37 é um caso particular da equação da continuidade (Equação 43) (CREMASCO, 2002) (Apêndice I), na qual a taxa líquida de entrada de massa é representada pelo negativo do divergente do fluxo (Equação 44) e a taxa de geração ou perda de massa é dada por uma variável  $R_i$  (Equação 45).

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} = -\nabla \cdot \mathbf{N}_i + R_i \quad (43)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Taxa líquida} \\ \text{de massa} \\ \text{que entra} \end{array} \right\} = -\nabla \cdot \mathbf{N}_i \quad (44)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Taxa de geração} \\ \text{ou} \\ \text{perda de massa} \end{array} \right\} = R_i \quad (45)$$

Como no caso do modelo geral só há fluxo ( $N_i$ ) na direção axial, a Equação 43 pode ser reescrita para obter a Equação 46. Substituindo a equação para o fluxo ( $N_i$ ) (Equação 47) na Equação 46 e expressando a variável  $R_i$  como a Equação 42, obtém-se a Equação 37.

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} = -\frac{\partial N_i}{\partial z} + R_i \quad (46)$$

$$N_i = v c_i - D_{ax,i} \frac{\partial c_i}{\partial z} \quad (47)$$

#### Balço de massa por componente i na partícula adsorvente

O balanço de massa para cada componente na partícula adsorvente (Equação 53) pode ser obtido considerando a equação da continuidade com termo de acúmulo dado pela Equação 48 e taxa líquida de massa que entra dada pela Equação 49, uma vez que o líquido é considerado estagnado nos poros e, portanto, somente a parcela do divergente do fluxo em coordenadas esféricas (ver Apêndice I) referente à coordenada radial é relevante (Equação 50).

$$\varepsilon_p \frac{\partial c_{p,i}}{\partial t} + (1 - \varepsilon_p) \frac{\partial q_i}{\partial t} = \varepsilon_p D_p \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 \frac{\partial c_{p,i}}{\partial r} \right) \quad (48)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Taxa de} \\ \text{Acúmulo} \\ \text{de massa} \end{array} \right\} = \varepsilon_p \frac{\partial c_{p,i}}{\partial t} + (1 - \varepsilon_p) \frac{\partial q_i}{\partial t} \quad (49)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Taxa líquida} \\ \text{de massa} \\ \text{que entra} \end{array} \right\} = \varepsilon_p D_p \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 \frac{\partial c_{p,i}}{\partial r} \right) \quad (50)$$

Completa o modelo a equação da isoterma de adsorção (Equação 51).

$$q_i = f(c_{p,i}) \quad (51)$$

#### Condições de Contorno e Condições Iniciais do Modelo Geral

As condições de contorno do modelo geral dizem respeito aos extremos das coordenadas axial (coordenada  $z$ ) e radial (coordenada  $r$ ), como mostram as Equações 52 até 58. As condições iniciais são dadas pelas Equações 56 até 58.

$$\left. \frac{\partial c_i}{\partial z} \right|_{z=0} = \frac{v}{D_{ax,i}} (c_i - c_i^{\text{feed}}) \quad (52)$$

$$\left. \frac{\partial c_i}{\partial z} \right|_{z=L_c} = 0 \quad (53)$$

$$\left. \frac{\partial c_{p,i}}{\partial r} \right|_{r=0} = 0 \quad (54)$$

$$\left. \frac{\partial c_{p,i}}{\partial r} \right|_{r=r_p} = \frac{k_{\text{filme},i}}{\varepsilon_p D_p} \frac{3}{r_p} (c_i - c_{p,i}|_{r=r_p}) \quad (55)$$

$$c_i(t = 0, z) = 0 \quad (56)$$

$$c_{p,i}(t = 0, r) = 0 \quad (57)$$

$$q_i(t = 0, r) = 0 \quad (58)$$

## b) Modelo do Transporte Dispersivo

No modelo do transporte dispersivo (Equações 59 até 61), a transferência de massa no filme é considerada instantânea ( $k_{\text{filme}}$  muito grande) e a transferência de massa intrapartícula é modelada de modo que o fluxo de massa na interface líquido-sólido seja uma função linear da diferença entre a concentração na fase sólida no equilíbrio de adsorção ( $q_i^*$ ) e a concentração média na fase sólida ( $q_i$ ) – aproximação conhecida como *linear driving force* (LDF). A constante de proporcionalidade é o coeficiente de transferência de massa LDF ( $k_i$ ).

É possível notar que as simplificações adotadas exercem efeito drástico nos termos de acúmulo de massa na fase sólida (Equação 62), na taxa líquida de massa que entra na fase sólida (Equação 63) e na taxa de geração ou perda de massa na fase líquida (Equação 64) em relação ao modelo geral.

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} = D_{ax,i} \frac{\partial^2 c_i}{\partial z^2} - v \frac{\partial c_i}{\partial z} - \frac{(1 - \varepsilon)}{\varepsilon} k_{TM,i} (q_i^* - \bar{q}_i) \quad (59)$$

$$\frac{\partial \bar{q}_i}{\partial t} = k_{TM,i} (q_i^* - \bar{q}_i) \quad (60)$$

$$q_i^* = f(c_i) \quad (61)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Taxa de} \\ \text{Acúmulo} \\ \text{de massa} \end{array} \right\}_{\text{fase sólida}} = \frac{\partial \bar{q}_i}{\partial t} \quad (62)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Taxa líquida} \\ \text{de massa} \\ \text{que entra} \end{array} \right\}_{\text{fase sólida}} = k_{\text{TM},i}(q_i^* - \bar{q}_i) \quad (63)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Taxa de geração} \\ \text{ou} \\ \text{perda de massa} \end{array} \right\}_{\text{fase líquida}} = -\frac{(1 - \varepsilon)}{\varepsilon} k_{\text{TM},i}(q_i^* - \bar{q}_i) \quad (64)$$

As condições de contorno são dadas pelas Equações 52 e 53 e as condições iniciais pelas Equações 56 e 58. Mais detalhes do modelo do transporte dispersivo podem ser encontrados no Apêndice II.

### c) Modelo do Equilíbrio Dispersivo

Este modelo (Equações 65 e 67) admite que a transferência de massa intrapartícula ocorre de forma instantânea, permitindo suprimir a equação de balanço de massa para fase sólida do modelo do transporte dispersivo (Equação 60) e agrupar os coeficientes de dispersão axial e de transferência de massa em um coeficiente de dispersão axial aparente ( $D_{\text{ap}}$ ) – que pode ser obtido a partir da velocidade da fase líquida ( $v$ ), comprimento da coluna ( $L_c$ ) e do número de pratos da coluna para um determinado componente  $i$  ( $N_i$ ) por meio da Equação 69 (GUIOCHON *et al.*, 2006). Com efeito, tem-se somente uma equação de balanço de massa englobando as duas fases (Equação 65), com termo de acúmulo identificado pela Equação 67 e taxa líquida de massa que entra identificada pela Equação 68.

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} + \frac{(1 - \varepsilon_t)}{\varepsilon_t} \frac{\partial q_i^*}{\partial t} = -v \frac{\partial c_i}{\partial z} + D_{\text{ap},i} \frac{\partial^2 c_i}{\partial z^2} \quad (65)$$

$$q_i^* = f(c_i) \quad (66)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Taxa de} \\ \text{Acúmulo} \\ \text{de massa} \end{array} \right\} = \frac{\partial c_i}{\partial t} + \frac{(1 - \varepsilon_t)}{\varepsilon_t} \frac{\partial q_i^*}{\partial t} \quad (67)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Taxa líquida} \\ \text{de massa} \\ \text{que entra} \end{array} \right\} = -v \frac{\partial c_i}{\partial z} + D_{\text{ap},i} \frac{\partial^2 c_i}{\partial z^2} \quad (68)$$

$$D_{\text{ap},i} = \frac{vL_c}{2N_i} \quad (69)$$

As condições de contorno são dadas pelas Equações 52 e 53 e a condição inicial pela Equação 56. Mais detalhes sobre o modelo do equilíbrio dispersivo podem ser encontrados no Apêndice II.



#### d) Modelo Ideal

É o modelo mais simples por admitir transferência de massa instantânea e desconsideração dos efeitos dispersivos (Equações 70 e 71), com termo de acúmulo identificado pela Equação 72 e a taxa líquida de massa que entra identificada pela Equação 73. A condição de contorno é dada pela Equação 53 e condição inicial é dada pela Equação 56.

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} + \frac{(1 - \varepsilon_t)}{\varepsilon_t} \frac{\partial q_i^*}{\partial t} = -v \frac{\partial c_i}{\partial z} \quad (70)$$

$$q_i^* = f(c_i) \quad (71)$$

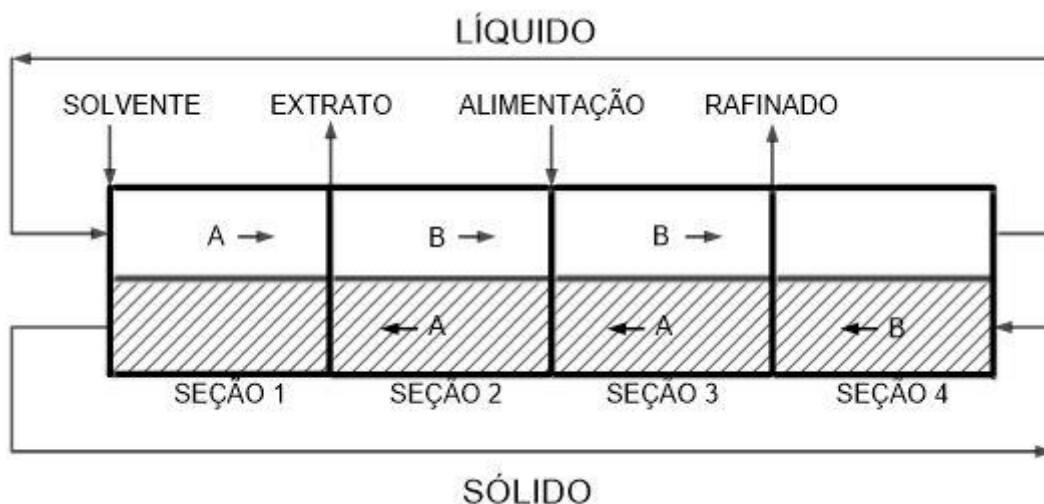
$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Taxa de} \\ \text{Acúmulo} \\ \text{de massa} \end{array} \right\} = \frac{\partial c_i}{\partial t} + \frac{(1 - \varepsilon_t)}{\varepsilon_t} \frac{\partial q_i^*}{\partial t} \quad (72)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Taxa líquida} \\ \text{de massa} \\ \text{que entra} \end{array} \right\} = -v \frac{\partial c_i}{\partial z} \quad (73)$$

### 2.2.3. Processos Cromatográficos Contínuos

Os processos de separação fundamentados no fenômeno da adsorção ganharam grande importância durante a década de 1970 em decorrência da alta dos preços do petróleo, causando um aumento no preço da energia e tornando inviáveis aplicações de destilação (RUTHVEN, 1984). Os processos tradicionais em leito fixo, apesar de sua simplicidade, apresentam desvantagens como a operação descontínua, devido às etapas de alimentação, adsorção e regeneração no leito, elevado grau de diluição da corrente de extrato e aproveitamento ineficiente do adsorvente (DE ALMEIDA, 1998).

Neste sentido, os processos com leito móvel promovem o contato entre as fases sólida e líquida, visando à supressão das peculiaridades dos processos em leito fixo. No leito móvel verdadeiro (LMV) – Figura 7 – a fase líquida (em branco) e a fase sólida (hachurada) escoam em configuração contracorrente à medida que penetram em seções delimitadas por duas correntes de entrada (alimentação e solvente) e duas correntes de saída (extrato e refinado).

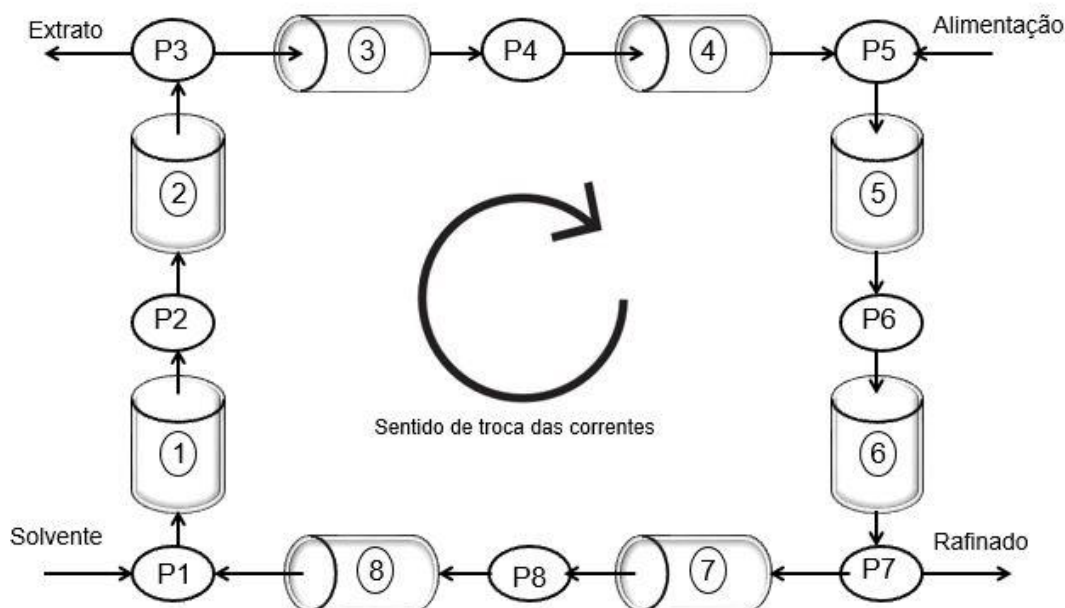


**Figura 7:** Esquema de LMV (adaptado de DE SOUSA (2011)).

As seções do LMV possuem funções específicas, considerando a separação de uma mistura binária em que a espécie A possui maior afinidade com o adsorvente e a espécie B a menor afinidade com o adsorvente.

- **Seção 1 (entre a entrada de solvente e saída de extrato):** esta seção possui a função de dessorver a espécie com maior afinidade com o adsorvente, promovendo também a regeneração deste;
- **Seção 2 (entre a saída de extrato e entrada de alimentação):** a função desta seção é evitar a espécie menos retida atinja a seção 1 e contamine a corrente de extrato;
- **Seção 3 (entre a entrada de alimentação e saída de refinado):** esta seção recebe a corrente de alimentação e tem a função de adsorver a espécie mais retida, evitando a contaminação da corrente de refinado;
- **Seção 4 (entre a saída de refinado e entrada de solvente):** esta seção tem como função adsorver a espécie menos retida, que porventura não tenha saído na corrente de refinado, permitindo a recirculação da fase líquida para seção 1.

Todavia, o deslocamento da fase sólida no LMV introduz alguns problemas tais como o atrito entre as partículas sólidas, araste de materiais e contaminação entre as seções do equipamento devido à estrutura porosa do adsorvente (SCHEER, 2002). A solução encontrada para evitar a manipulação da fase sólida foi o leito móvel simulado (LMS), conforme ilustrado na Figura 8.



**Figura 8:** Esquema de unidade LMS (adaptado de PAIS *et al.* (1998)).

O LMS consiste em um conjunto de leitos fixos conectados em série no qual o movimento da fase sólida é simulado pela troca periódica das correntes de entrada e saída da unidade. A Figura 8 ilustra um exemplo de LMS com a representação de 8 colunas cromatográficas de alta eficiência e 8 posições possíveis para entrada ou saída de correntes: P1, P2, P3, P4, P5, P6, P7 e P8. Admitindo o sentido horário para troca das posições de injeção das correntes de entrada e retirada das correntes de saída, a Tabela 7 resume a nova configuração da unidade LMS após um tempo de troca ( $t_s$ ).

**Tabela 7:** Configuração da unidade LMS em diferentes instantes.

Corrente	Posição em $t = 0$	Posição em $t = t_s$
Solvente	P1	P2
Extrato	P3	P4
Alimentação	P5	P6
Rafinado	P7	P8

O primeiro processo industrial a empregar o conceito de leito móvel foi o *Hypersorption* (1947), desenvolvido pela Union Oil Co. com o objetivo de separar o etileno de uma corrente gasosa contendo principalmente metano e hidrogênio por meio da tecnologia de LMV (RUTHVEN, 1984). Na década de 1960, a Universal Oil Products (UOP) desenvolveu a família de processos SORBEX utilizando a ideia de LMS, entre eles: o processo PAREX, para separação de p-xileno de seus isômeros aromáticos; o processo EBEX para separação de etilbenzeno de seus isômeros aromáticos; o processo MOLEX, para separação de hidrocarbonetos lineares de ramificados e cíclicos; o processo OLEX para separação de parafinas e olefinas; e o processo SAREX para

separação de soluções aquosas de frutose e glicose (RUTHVEN & CHING, 1989; DE SOUSA, 2011).

O LMS apresenta grande versatilidade para separação de uma variedade de substâncias, tais como: 1-feniletanol (NEGAWA & SHOJI, 1992), 1,1-bi-2-naftol (PAIS *et al.*, 1997), tramadol (CAVOY *et al.*, 1997), xilitol/arabitol (NAVARRO *et al.*, 1997), anticorpos (GOTTSCHLICH & KASCHE, 1997), proteínas (PARK *et al.*, 2006), capsaicinóides (WEI & ZAO, 2008), lactanas (KAISER *et al.*, 2009) e aminoácidos (NAM *et al.*, 2012, FUEREDER *et al.*, 2014).

A determinação de vazões do LMS pode ser feita a partir da teoria do triângulo (MAZZOTTI *et al.*, 1997; SCHMIDT-TRAUB, 2005). Considerando a isoterma linear e desconsiderando os efeitos de transferência de massa e dispersão axial, define-se uma variável adimensional  $m_j$ , que é quociente do volume de líquido pelo volume de sólido em cada seção  $j$  unidade de LMS, como mostra a Equação 74.

$$m_j = \frac{Q_j t_s - V \varepsilon_t}{V(1 - \varepsilon_t)} \quad (74)$$

De acordo com as funções de cada seção da unidade relatadas anteriormente e válidas para o LMV e para o LMS, podem-se estabelecer as desigualdades 75 até 78 entre os tempos de retenção dos componentes A (mais retido) e B (menos retido) e o tempo de troca.

$$t_{R,A,1} \leq t_s \quad (75)$$

$$t_{R,B,2} \leq t_s \leq t_{R,A,2} \quad (76)$$

$$t_{R,B,3} \leq t_s \leq t_{R,A,3} \quad (77)$$

$$t_{R,B,4} \geq t_s \quad (78)$$

É possível relacionar os tempos de retenção com as constantes de Henry adaptando a Equação 26 para as seções do LMS, introduzindo as vazões das seções e volumes adequados. Assim, torna-se possível obter as desigualdades 79 até 82.

$$H_A \leq m_1 \quad (79)$$

$$H_B \leq m_2 \leq H_A \quad (80)$$

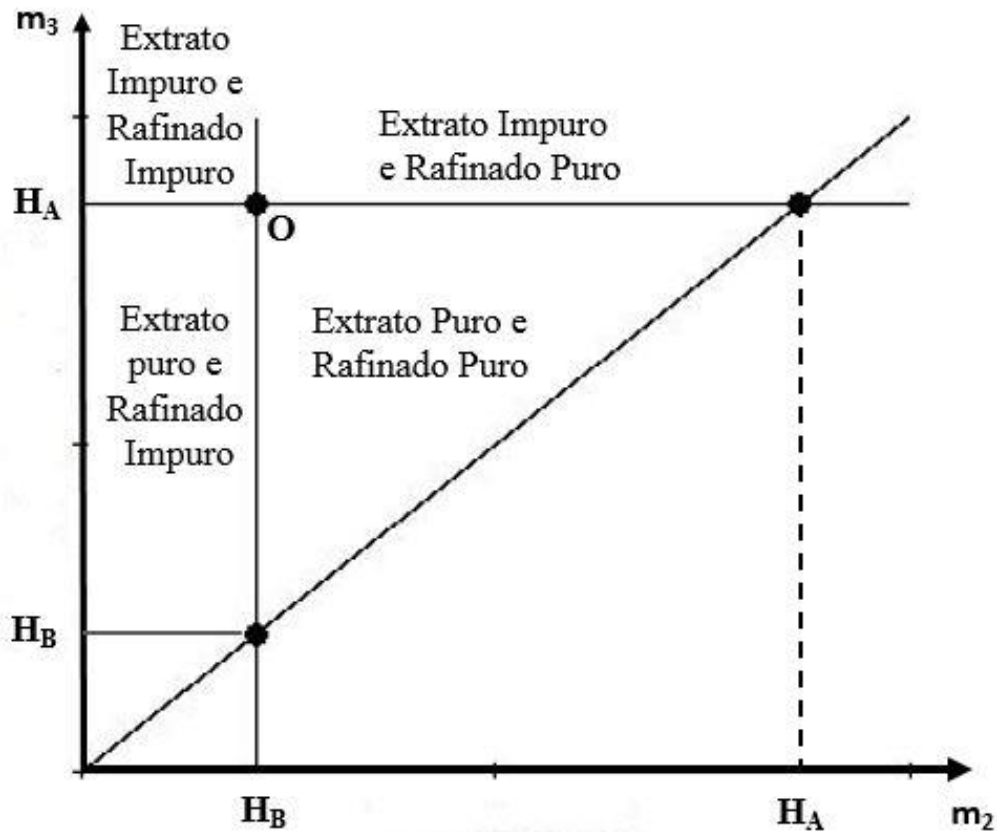
$$H_B \leq m_3 \leq H_A \quad (81)$$

$$H_B \geq m_4 \quad (82)$$

Geometricamente, obtém-se um triângulo, cujo interior corresponde à região de extrato e refinado puros (Figura 9). O ponto de operação ótimo (O) para esse sistema

idealizado corresponde ao vértice cuja abscissa é a constante de Henry do componente menos retido e a ordenada é a constante de Henry do componente mais retido – par ordenado ( $H_B$ ,  $H_A$ ).

Por fim, é muito comum definir variáveis de desempenho para o LMV e LMS referentes às correntes de extrato e refinado – pureza, recuperação, consumo de solvente e produtividade.



**Figura 9:** Gráfico da teoria do triângulo.

### Pureza

Esta variável trata do quociente da concentração de um determinado componente em uma corrente de saída da unidade e a soma das concentrações de todos os componentes na respectiva corrente, definindo-se, por conseguinte, a pureza em relação ao extrato (PUX) (Equação 83) e a pureza em relação ao refinado (PUR) (Equação 84).

$$PUX = \left( \frac{c_X^k}{c_X^k + c_X^m} \right) \times 100 \quad (83)$$

$$PUR = \left( \frac{c_R^m}{c_R^k + c_R^m} \right) \times 100 \quad (84)$$

Nas Equações 83 e 84, o índice X refere-se à corrente de extrato e o R a corrente de refinado, k e m representam diferentes componentes – no caso dos enantiômeros, k representa o enantiômero (R)-praziquantel e m o (S)-praziquantel.

### Recuperação

É a variável que trata do quociente entre a taxa mássica de um determinado componente que sai da unidade e a taxa mássica que entra desse componente, tanto para corrente de extrato (RCX) (Equação 85) quanto para corrente de refinado (RCR) (Equação 86).

$$RCX = \left( \frac{c_X^k Q_X}{c_F^k Q_F} \right) \times 100 \quad (85)$$

$$RCR = \left( \frac{c_R^m Q_R}{c_F^m Q_F} \right) \times 100 \quad (86)$$

Nas Equações 85 e 86,  $c_X^k$  representa a concentração de componente k na corrente de extrato,  $c_R^m$  a concentração de componente m na corrente de refinado,  $c_F^k$  a concentração de componente k na corrente de alimentação e  $c_F^m$  a concentração de componente k na corrente de alimentação. Além disso,  $Q_X$  representa a vazão da corrente de extrato,  $Q_F$  a vazão da corrente de alimentação,  $Q_R$  a vazão da corrente de refinado.

### Consumo de Solvente

Esta variável trata do quociente entre a vazão de solvente que entra na unidade ( $Q_{solv}$ ) e a taxa mássica de um componente que sai na corrente de extrato ( $c_X^k Q_X$ ) ou de refinado ( $c_R^m Q_R$ ), definindo-se o consumo de solvente em relação ao extrato (SCX) (Equação 87) e o consumo de solvente em relação ao refinado (SCR) (Equação 88).

$$SCX = \frac{Q_{solv}}{c_X^k Q_X} \quad (87)$$

$$SCR = \frac{Q_{solv}}{c_R^m Q_R} \quad (88)$$

## Produtividade

Tal variável trata do quociente da taxa mássica de um componente que sai na corrente de extrato ( $c_X^k Q_X$ ) ou de refinado ( $c_R^m Q_R$ ) e volume total de adsorvente da unidade ( $V_{ads}$ ) – produtividade em relação ao extrato (PRX) (Equação 89) e produtividade em relação ao refinado (PRR) (Equação 90).

$$PRX = \frac{c_X^k Q_X}{V_{ads}} \quad (89)$$

$$PRR = \frac{c_R^k Q_R}{V_{ads}} \quad (90)$$

## **2.3. Considerações Finais**

A determinação das vazões do LMS, considerando os efeitos de resistência à transferência de massa e dispersão axial, não é reportada na literatura. Dessa forma, a teoria do triângulo pode ser usada para suprimir tal dificuldade, na medida em que fornece as vazões do caso ideal, podendo ser adaptada inclusive a sistemas LMS de colunas cromatográficas com porosidades diferentes (MAZZOTTI *et al.*, 1997; MIHLBACHLER *et al.*, 2001, 2004; BARRETO JÚNIOR *et al.*, 2008, RAJENDRAN *et al.*, 2009).

Neste contexto, na metodologia apresentada no Capítulo 3, a teoria do triângulo foi utilizada para a obtenção das vazões necessárias à simulação de um LMS, considerando uma isoterma linear e diferentes porosidades do leito das colunas. Posteriormente, as vazões do ponto ótimo teórico da teoria do triângulo foram utilizadas para simulação do LMS considerando a isoterma de Langmuir multicomponente.

## Capítulo 3 – Metodologia

O projeto com fomento da FAPERJ (Processo E-26/103.022/2013) prevê a construção de uma unidade LMS com 8 colunas cromatográficas. Neste sentido, a metodologia utilizada consistiu em uma abordagem teórico-experimental de construção de um modelo matemático para um LMV cujo comportamento é equivalente a esse LMS.

Para obtenção das porosidades e dos coeficientes de transporte pertinentes ao modelo matemático utilizado (seções 3.1 e 3.2), foram usadas informações referentes aos experimentos realizados pelo aluno de mestrado Rafael Cavalcante Santos, membro do grupo de pesquisa referente ao projeto de pesquisa FAPERJ, no cromatógrafo líquido UHPLC Ultimate 3000 Dionex<sup>®</sup>, equipado com duas bombas HPG-3200BX Dionex<sup>®</sup>, detector UV-VIS monocanal VWD-3400RS Dionex<sup>®</sup>, coletor de frações AFC-3000 Dionex<sup>®</sup> válvula para injeção manual, modelo 8125, Rheodyne<sup>®</sup> e loop de 2 mL, todos equipamentos da Thermo Fisher Scientific<sup>®</sup> (SANTOS, 2014). A coluna cromatográfica quiral utilizada foi uma Lux-cellulose 2<sup>®</sup> (PHENOMENEX, 2011), contendo como fase estacionária tris 3-cloro, 4-metilfenilcarbamato de celulose, 250 mm de comprimento, 0,46 cm de diâmetro interno e partículas de 10 µm de diâmetro (SANTOS, 2014). Os reagentes utilizados foram 1,3,5 Tri-tert-butilbenzeno (TTBB), 97% da Sigma-Aldrich<sup>®</sup>, etanol grau HPLC da Tedia<sup>®</sup> e praziquantel R + S da Fiocruz (SANTOS, 2014).

Posteriormente, o modelo do transporte dispersivo para colunas cromatográficas foi adaptado ao LMV para o estado estacionário, permitindo investigar a região de separação dos enantiômeros do praziquantel à luz da teoria do triângulo (Seção 3.3). Na sequência os parâmetros da isoterma de Langmuir multicomponente foram estimados de maneira a considerar o efeito da competição dos enantiômeros pelos sítios de adsorção (Seção 3.4). Finalmente, simulações do LMS usando um LMV equivalente foram realizadas com os dados obtidos pela metodologia proposta. Vale ressaltar que nas tabelas o índice 1 das variáveis apresentadas refere-se ao enantiômero (S)-PZQ e o índice 2 ao enantiômero (R)-PZQ.



### 3.1. Cálculo das Porosidades

O cálculo de porosidade total pertinente ao modelo foi realizado a partir dos experimentos de SANTOS (2014) relativos à injeção de 200 µL de solução da substância traçadora TTBB com concentração de 2 g/L (usando como eluente o etanol grau HPLC da Tedia®) no cromatógrafo utilizando diferentes vazões de injeção (Q) e obtendo diferentes tempos de retenção de TTBB ( $t_0$ ) (Tabela 8).

**Tabela 8:** Dados experimentais para Cálculo da Porosidade Total (SANTOS, 2014).

Q (mL/min)	$t_0$ (min)
0,5	6,733
1	3,353
2	1,687
3	1,129
4	0,847
5	0,680
6	0,572

De posse dos dados da Tabela 8, fez-se uma regressão linear escrevendo a Equação 6 de modo que a vazão (Q) fosse a ordenada e o inverso do tempo de retenção do traçador ( $1/t_0$ ) fosse a abscissa (Equação 91). Na Equação 91,  $V_c$  é o volume da coluna.

$$Q = \frac{\varepsilon_t V_c}{t_0} \quad (91)$$

Após obter o valor da porosidade total, a porosidade do leito foi calculada de acordo com a Equação 7 e a porosidade da partícula foi calculada de acordo com a Equação 5 reescrita (Equação 92).

$$\varepsilon_p = \frac{\varepsilon_t - \varepsilon}{1 - \varepsilon} \quad (92)$$

Posteriormente, foram consideradas outras porosidades do leito a partir do resultado obtido utilizando a Equação 7 – uma dez por cento maior e outra dez por cento menor – com o intuito de avaliar a sensibilidade das variáveis de desempenho em relação à porosidade do leito.

## 3.2. Cálculo dos Coeficientes de Transporte

Os coeficientes de transporte são referentes ao modelo do transporte dispersivo – coeficiente de dispersão axial e o coeficiente de transferência de massa. O cálculo foi realizado com base nos experimentos de SANTOS (2014) no cromatógrafo por meio da injeção de 200 µL de solução de praziquantel (mistura racêmica) com concentração de 1 g/L, utilizando diferentes vazões (Q), obtendo-se diferentes tempos de retenção para cada enantiômero do praziquantel, diferentes valores de número de pratos da coluna (N<sub>i</sub>) (obtidos de acordo com a Equação 9) e alturas de prato teórico da coluna (HETP<sub>i</sub>) (obtidos de acordo com a Equação 8), como mostra a Tabela 9.

**Tabela 9:** Dados para Cálculo dos Coeficientes de Dispersão e Transferência de Massa (SANTOS, 2014).

Q (mL/min)	t <sub>R,1</sub> (min)	t <sub>R,2</sub> (min)	N <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	HETP <sub>1</sub> (cm)	HETP <sub>2</sub> (cm)
1	9,649	14,878	1124	910	0,02224	0,02747
2	4,858	7,518	673	506	0,03717	0,04938
3	3,228	4,978	489	360	0,05112	0,06940
4	2,389	3,667	390	285	0,06410	0,08772
5	1,872	2,862	333	242	0,07513	0,10321
6	1,544	2,351	288	209	0,08690	0,11981

Ademais, conhecendo-se as constantes de Henry (H<sub>i</sub>) de cada enantiômero (Tabela 10), foi possível utilizar a Equação 93 para obter o fator de retenção modificado de cada componente ( $\tilde{k}'_i$ ).

**Tabela 10:** Constantes de Henry (SANTOS, 2014).

H <sub>1</sub>	H <sub>2</sub>
8,82	16,04

$$\tilde{k}'_i = \frac{1 - \varepsilon}{\varepsilon} [\varepsilon_p + (1 - \varepsilon_p)H_i] \quad (93)$$

Em seguida, realizou-se a regressão linear considerando a altura do prato teórico como ordenada e a velocidade como abscissa, conforme a equação de Van Deemter (Equação 94). Finalmente, as equações dos coeficientes A e B para o modelo do transporte dispersivo (equações 95 e 96) foram utilizadas de modo a permitir o cálculo dos coeficientes de dispersão axial (D<sub>ax,i</sub>) (Equação 97) e de transferência de massa efetivo (k<sub>eff</sub>). O coeficiente de transferência de massa efetivo foi então multiplicado pelo

fator de forma esférico (quociente do valor três e o raio da partícula esférica adsorvente) para obter o coeficiente de transferência de massa do modelo (Equação 98).

$$\text{HETP}_i = A_i + B_i v \quad (94)$$

$$A_i = 2\lambda_i d_p \quad (95)$$

$$B_i = 2 \left( \frac{\tilde{k}_i}{1 + \tilde{k}_i} \right)^2 \frac{\varepsilon}{1 - \varepsilon} \frac{r_p}{3} \frac{1}{k_{\text{eff},i}} \quad (96)$$

$$D_{\text{ax},i} = \lambda_i v_i d_p \quad (97)$$

$$k_{\text{TM},i} = \frac{3}{r_p} k_{\text{eff},i} \quad (98)$$

### 3.3. Modelagem

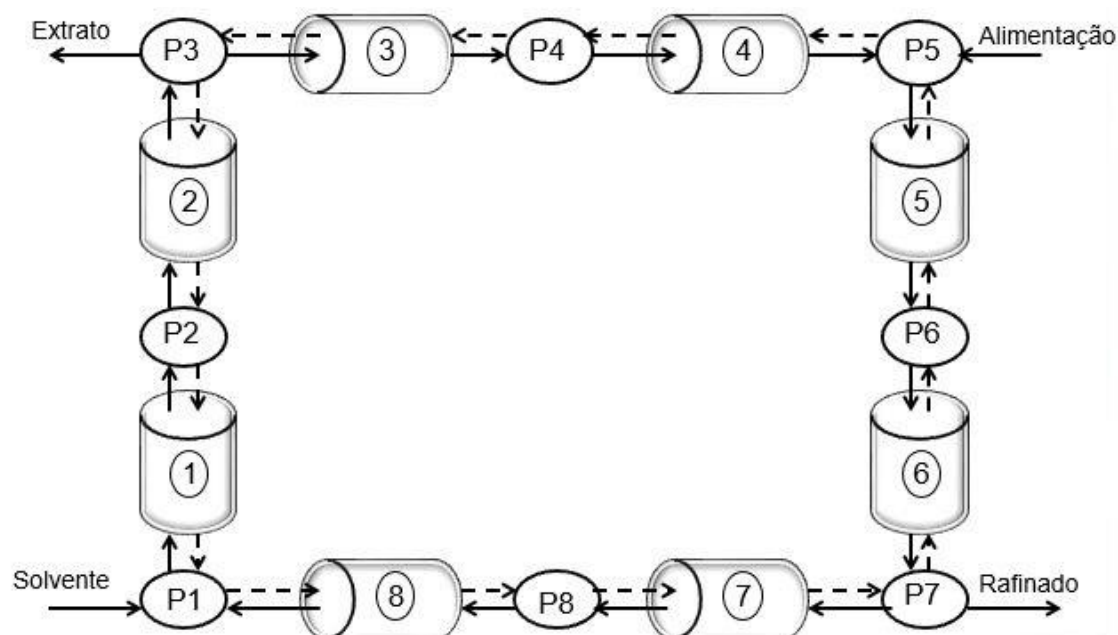
A abordagem utilizada para modelagem do LMS foi a do leito móvel verdadeiro equivalente (LMV) (Figura 10) que consiste em assumir o movimento do sólido (linha tracejada) mediante introdução das variáveis: velocidade do sólido ( $u_s$ ) (Equação 99) e vazão de sólido ( $Q_s$ ) (Equação 100). As vazões de líquido no LMV ( $Q_j^{\text{LMV}}$ ) podem ser encontradas pela subtração adequada da vazão de sólido das vazões originais na unidade LMS ( $Q_j^{\text{LMS}}$ ) (Equação 101), assumindo o índice  $j$  para seção do LMV. A equivalência entre o LMV e o LMS é assegurada pela manutenção do movimento relativo entre o sólido e o líquido (Equação 101) e a consideração do tempo de troca ( $t_s$ ) no cálculo da velocidade do sólido (Equação 99) (PAIS *et al.*, 1998).

$$u_s = \frac{L_c}{t_s} \quad (99)$$

$$Q_s = u_s A (1 - \varepsilon) \quad (100)$$

$$Q_j^{\text{LMV}} = Q_j^{\text{LMS}} - \frac{\varepsilon}{1 - \varepsilon} Q_s \quad (101)$$

Sendo  $L_c$  o comprimento da coluna cromatográfica,  $t_s$  o tempo de troca,  $A$  a área da seção transversal da coluna cromatográfica e  $\varepsilon$  a porosidade do leito. No LMV, as correntes de extrato, refinado, solvente e alimentação permanecem em posições fixas, permitindo definir seções na unidade, conforme a Tabela 11 e conceber a unidade como a Figura 10.



**Figura 10:** Esquema de LMV equivalente.

**Tabela 11:** Configuração das Seções do LMV equivalente.

Seção	Colunas
1	1 e 2
2	3 e 4
3	5 e 6
4	7 e 8

As hipóteses básicas para o modelo matemático da unidade foram as referentes ao modelo do transporte dispersivo para colunas cromatográficas, incluindo o termo de advecção para o sólido referente a modelagem do LMV.

1. Coordenadas cilíndricas e fluxo unidimensional na coordenada axial  $z$ ;
2. Fluxo com dispersão axial para fase líquida;
3. Fluxo pistonado para fase sólida;
4. Processo isotérmico;
5. Porosidades iguais para todas as colunas;
6. Modelo LDF para transferência de massa entre as fases.

As equações do modelo da unidade compreendem duas equações diferenciais ordinárias na coordenada axial ( $z$ ) – obtidas mediante balanços de massa para cada enantiômero (índice  $i$ ) em seção (índice  $j$ ) nas fases líquida (Equação 102) e sólida (Equação 103) no estado estacionário.

### Balanço de massa para fase líquida

$$-v_j \frac{dc_{ij}}{dz} + D_{ij} \frac{d^2c_{ij}}{dz^2} - \frac{(1 - \varepsilon)}{\varepsilon} k_{TM} (q_{ij}^* - q_{ij}) = 0 \quad (102)$$

### Balanço de massa para fase sólida

$$u_s \frac{dq_{ij}}{dz} + k_{TM} (q_{ij}^* - q_{ij}) = 0 \quad (103)$$

sendo:

z: coordenada axial ( $0 \leq z \leq L_j$ );

$c_{ij}$ : concentração do enantiômero i na seção j na fase líquida;

$q_{ij}$ : concentração do enantiômero i na seção j na fase sólida;

$q_{ij}^*$ : concentração do enantiômero i na seção j na fase sólida no equilíbrio de adsorção;

$v_j$ : velocidade da fase líquida na seção j;

$D_{ij}$ : coeficiente de dispersão axial;

$k_{TM}$ : coeficiente de transferência de massa;

$u_s$ : velocidade do sólido;

$L_j$ : comprimento da seção j;

$\varepsilon$ : porosidade do leito.

Para o cálculo da concentração de cada enantiômero na fase sólida no equilíbrio de adsorção em cada seção foi considerada, em um primeiro momento, a isoterma linear (Equação 104) e, posteriormente, a isoterma de Langmuir multicomponente (Equação 105). Considerando a dedução do modelo de transporte dispersivo a partir da carga de sólido global apresentada no Apêndice II, as equações das respectivas isotermas se transformam nas Equações 106 e 107.

$$q'_{ij} = H_i c_{ij} \quad (104)$$

$$q'_{ij} = \frac{(1 - \varepsilon_p) H_i c_{ij}}{1 + \sum_{i=1}^{NC} b_i c_{ij}} \quad (105)$$

$$q_{ij}^* = K_i c_{ij} \quad (106)$$

$$q_{ij}^* = \varepsilon_p c_{ij} + \frac{(1 - \varepsilon_p) H_i c_{ij}}{1 + \sum_{i=1}^{NC} b_i c_{ij}} \quad (107)$$

As condições de contorno traduzem a continuidade de concentrações entre as seções – Equação 108 – e igualdade de fluxos entre as seções – Equação 109. Essas condições de contorno evitam descontinuidades nos perfis axiais de concentração dos componentes (DE SOUSA, 2011).

$$c_{ij} = c_{ij-1} \quad (108)$$

$$v_{ij}c_{ij} - D_{ij} \frac{\partial c_{ij}}{\partial z} \pm \frac{Q_{alim/ret}}{\varepsilon A} c_{alim/ret} = v_{ij-1}c_{ij-1} - D_{ij} \frac{\partial c_{ij}}{\partial z} \quad (109)$$

O adimensionamento das equações do modelo (Equações 113 até 116) e das condições de contorno (Equações 117 e 118) foi realizado em termos da concentração de alimentação ( $c_{alim}$ ) e do comprimento da seção  $j$  ( $L_j$ ), como mostram as equações 110 até 112.

$$x = \frac{z}{L_j} \quad (110)$$

$$y = \frac{c}{c_{alim}} \quad (111)$$

$$w = \frac{q}{c_{alim}} \quad (112)$$

Balanco de massa para fase líquida (após adimensionamento)

$$-\gamma_j \frac{\partial y_{ij}}{\partial x} + \frac{\gamma_j}{Pe_j} \frac{\partial^2 y_{ij}}{\partial \theta^2} - \frac{(1 - \varepsilon)}{\varepsilon} \alpha_j (w_{ij}^* - w_{ij}) = 0 \quad (113)$$

Balanco de massa para fase sólida (após adimensionamento)

$$\frac{\partial w_{ij}}{\partial x} + \alpha_j (w_{ij}^* - w_{ij}) = 0 \quad (114)$$

Equação da isoterma de equilíbrio de adsorção (após adimensionamento)

$$w_{ij}^* = K_i y_{ij} \quad (115)$$

$$w_{ij}^* = \varepsilon_p y_{ij} + \frac{(1 - \varepsilon_p) H_i y_{ij}}{1 + \sum_{i=1}^{NC} b_i y_{ij} c_{alim}} \quad (116)$$

Condições de contorno

$$y_{ij} = y_{ij-1} \quad (117)$$

$$\frac{v_{ij} y_{ij}}{v_1} - \frac{1}{Pe_{ij}} \frac{\partial y_{ij}}{\partial x} \pm \frac{Q_{alim/ret}}{\varepsilon A v_1} y_{alim/ret} = \frac{v_{ij-1} y_{ij-1}}{v_1} - \frac{1}{Pe_{ij}} \frac{\partial y_{ij}}{\partial x} \quad (118)$$

Os grupos adimensionais são dados pelas Equações 119 até 121.

$$\text{Razão de velocidades das fases: } \gamma_j = \frac{v_j}{u_s} \quad (119)$$

$$\text{Número de unidades de transferência de massa: } \alpha_j = \frac{k_{TM}L_j}{u_s} \quad (120)$$

$$\text{Número de Peclet: } Pe_{ij} = \frac{v_j L_j}{D_{ij}} \quad (121)$$

O modelo adimensionado foi implementado no software Matlab, com uma concentração de alimentação igual a 1 g/L (sistema diluído). A coordenada axial foi discretizada e as derivadas aproximadas segundo o método da colocação ortogonal em elementos finitos (Apêndice III), com 16 pontos internos de colocação e 25 elementos finitos por seção do LMV (justificativa da malha escolhida no Apêndice IV). O sistema algébrico resultante foi resolvido a partir da rotina *fsolve* do Matlab (com tolerâncias *TolFun* e *TolX* de  $10^{-6}$ ) (MATHWORKS, 2015).

### 3.4. Obtenção das Vazões de Operação e Região de Separação

As vazões de operação do LMS foram obtidas através da teoria do triângulo (Equação 122) (MAZZOTTI *et al.*, 1997), considerando o índice *j* para cada seção do LMS e um tempo de troca ( $t_s$ ) de 5 minutos uma boa estimativa para essa variável (PAIS *et al.*, 1997; LEÃO & RODRIGUES, 2004; DE SOUSA, 2011).

$$Q_j^{LMS} = \frac{m_j V_c (1 - \varepsilon_t) + \varepsilon_t V_c}{t_s} \quad (122)$$

Os valores de  $m_3$  e  $m_2$  foram obtidos por meio de incrementos sucessivos ( $\Delta_1$ ) em  $m_3$  e depois em  $m_2$  ( $\Delta_2$ ) ao longo das fronteiras previstas pela teoria do triângulo e os valores de  $m_1$  e  $m_4$  foram obtidos considerando as vazões das seções 3 e 2 do LMS, como mostram as Equações 123 até 126 e a Tabela 12. Graficamente, os pontos estão representados na Figura 12.

$$m_3 = H_1 + \Delta_1 \quad (123)$$

$$m_2 = H_1 + \Delta_2 \quad (124)$$

$$m_1 = \frac{2,5Q_3t_s - \varepsilon_t V_c}{V_c(1 - \varepsilon_t)} \quad (125)$$

$$m_4 = \frac{0,6Q_2t_s - \varepsilon_t V_c}{V_c(1 - \varepsilon_t)} \quad (126)$$

De posse das vazões do LMS, foram obtidas as vazões das seções (índice j) do LMV mediante uso das Equações 99, 100 e 101. Posteriormente, as vazões das correntes de extrato ( $Q_X$ ), refinado ( $Q_R$ ), alimentação ( $Q_F$ ) e de solvente ( $Q_{solv}$ ) foram obtidas pelas Equações 127 até 130.

$$Q_X = Q_1 - Q_2 \quad (127)$$

$$Q_{solv} = Q_1 - Q_4 \quad (128)$$

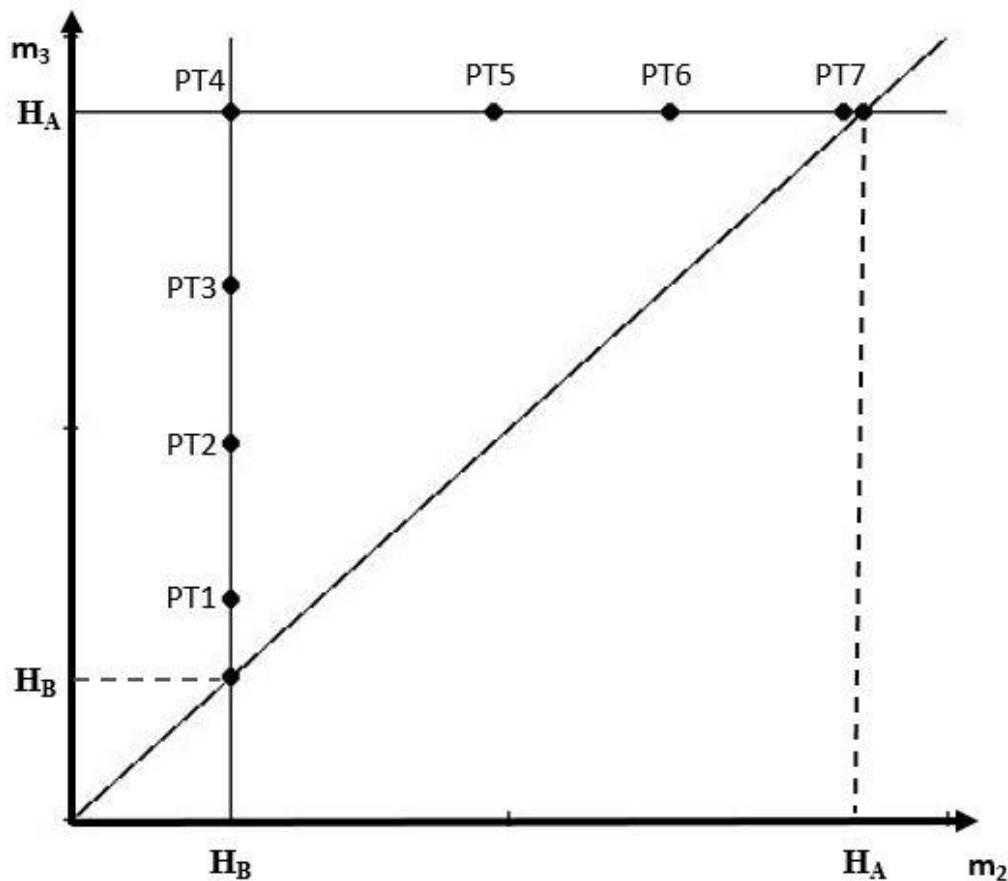
$$Q_R = Q_3 - Q_4 \quad (129)$$

$$Q_F = Q_3 - Q_2 \quad (130)$$

**Tabela 12:** Esquema para obtenção de vazões da teoria do triângulo.

Pontos	$\Delta_1$	$\Delta_2$	$m_1$	$m_2$	$m_3$	$m_4$
PT1	1	0	31,38	8,82	9,82	3,27
PT2	3	0	36,38	8,82	11,82	3,27
PT3	5	0	41,38	8,82	13,82	3,27
PT4	7,22	0	46,93	8,82	16,04	3,27
PT5	7,22	3	46,93	11,82	16,04	5,27
PT6	7,22	5	46,93	13,82	16,04	6,47
PT7	7,22	7	46,93	15,82	16,04	7,67





**Figura 11:** Ilustração dos pontos para obtenção das vazões da teoria do triângulo.

### 3.5. Estimação de Parâmetros da Isoterma de Langmuir Multicomponente

De posse dos valores das constantes de Henry, procedeu-se a estimativa do valor de  $q_m$  da isoterma de Langmuir multicomponente (Equação 105), de acordo com o método inverso. Para isso, foram utilizados os cromatogramas de SANTOS (2014) partindo-se de diferentes concentrações de injeção na coluna (1, 5, 10 e 15 g/L), os quais após calibração geram dados de concentração ( $C_i^{exp}$ ) em instantes de tempo predefinidos. Os dados de concentração experimentais ( $C_i^{exp}$ ) foram comparados com dados de concentração calculados ( $C_i^{calc}$ ) pelo modelo de equilíbrio dispersivo para colunas cromatográficas, utilizando a isoterma de Langmuir multicomponente (Equação 131), por meio de minimização da função objetivo de mínimos quadrados ponderados (Equação 132). A realização desse procedimento permitiu obter uma estimativa de  $q_m$ .

Cabe salientar que a implementação computacional do modelo de equilíbrio dispersivo para coluna cromatográfica, bem como o procedimento de minimização da função objetivo visando a estimação de parâmetros já havia sido previamente realizada em Fortran por BARRETO JÚNIOR (2005), bastando adaptar ao caso estudado. O programa de BARRETO JÚNIOR (2005), utilizou as sub-rotinas do pacote ESTIMA (NORONHA *et al.*, 1993) no que tange a estimação de parâmetros.

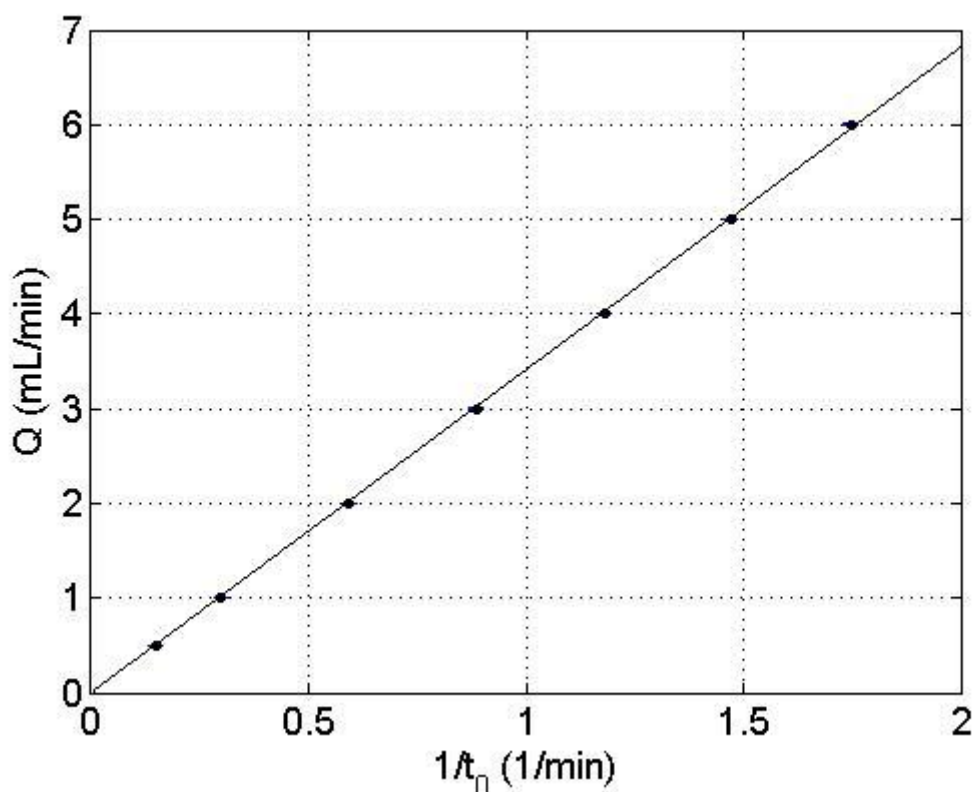
$$q_i = \frac{H_i c_i}{1 + \sum_{i=1}^{NC} \frac{H_i}{q_m} c_i} \quad (131)$$

$$F_{obj} = \sum_{k=1}^{NE} \sum_{i=1}^{NC} \frac{(C_{ki}^{exp} - C_{ki}^{calc})^2}{\sigma_i^2} \quad (132)$$

# Capítulo 4 – Resultados e Discussão

## 4.1. Resultados do Cálculo de Porosidades

O gráfico da regressão linear entre os dados de vazão  $Q$  (em mL/min) versus o inverso do tempo de retenção de TTBB  $1/t_0$  ( $\text{min}^{-1}$  ou  $1/\text{min}$ ) é apresentado na Figura 12.



**Figura 12:** Gráfico Vazão versus Inverso de Tempo de Retenção de TTBB.

A equação da reta obtida é dada pela Equação 133. O valor de  $R^2$  obtido foi 0,9999 o que representa uma boa qualidade do ajuste linear.

$$Q = \frac{3,4072}{t_0} \quad (133)$$

A partir do coeficiente angular obtido foi possível obter o valor da porosidade total por meio da Equação 134, em que  $V_c$  é o volume da coluna cromatográfica (Equação 135) dos experimentos de SANTOS (2014) ( $d_c = 0,46$  cm e  $L_c = 25$  cm).

$$\varepsilon_t = \frac{3,4072}{V_c} = 0,82 \quad (134)$$

$$V_c = \pi \frac{d_c^2}{4} L_c \quad (135)$$

Uma vez obtida a porosidade total foi possível calcular as porosidades do leito e da partícula (Equações 136 e 137).

$$\varepsilon = 0,38 + 0,073 \left( 1 + \frac{\left( \frac{d_c}{d_p} - 2 \right)^2}{\left( \frac{d_c}{d_p} \right)^2} \right) = 0,53 \quad (136)$$

$$\varepsilon_p = \frac{\varepsilon_t - \varepsilon}{1 - \varepsilon} = 0,62 \quad (137)$$

As outras porosidades do leito consideradas foram então obtidas a partir do resultado da Equação 136.

$$\varepsilon^+ = 1,1\varepsilon = 0,58 \quad (138)$$

$$\varepsilon^- = 0,9\varepsilon = 0,48 \quad (139)$$

## 4.2. Resultados dos Cálculos dos Coeficientes de Transporte

O gráfico da regressão linear entre os dados da altura equivalente de prato teórico para o enantiômero 1 HETP<sub>1</sub> (em cm) versus a velocidade intersticial V (em cm/min), considerando a porosidade do leito  $\varepsilon$ , é apresentado na Figura 13.

A equação da reta obtida é dada pela Equação 140. O valor de R<sup>2</sup> obtido foi 0,9967 o que representa uma boa qualidade do ajuste linear.

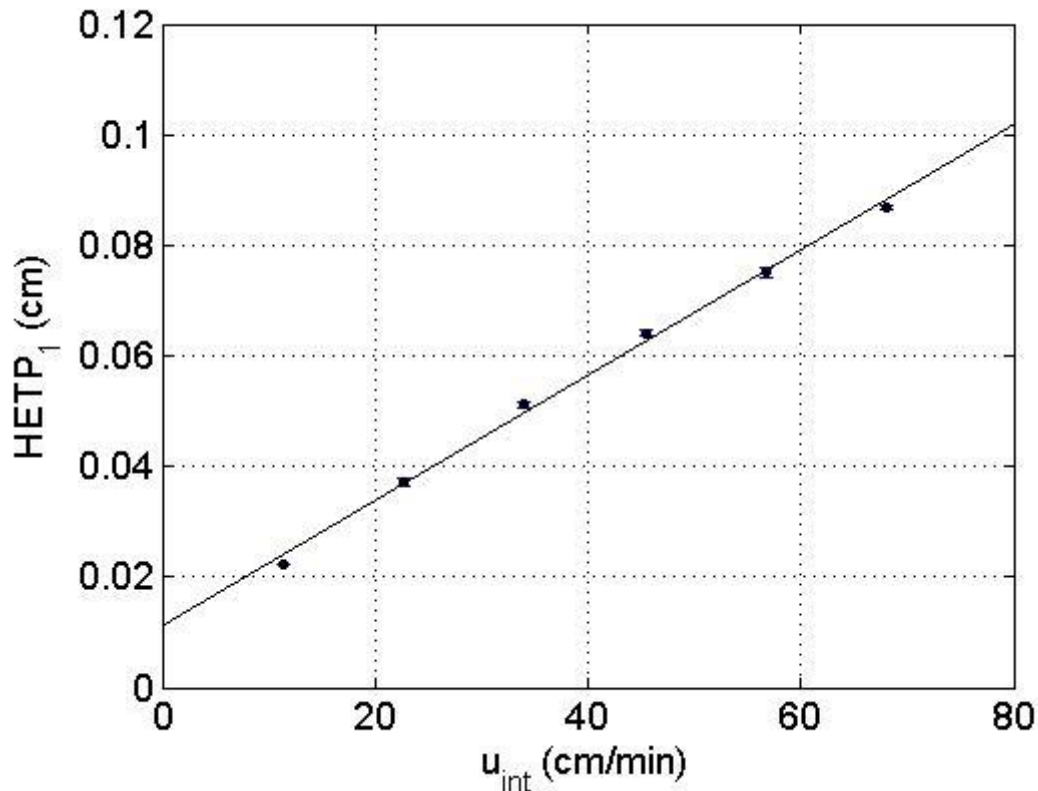
$$\text{HETP}_1 = 0,01110 + 0,001133u_{\text{int}} \quad (140)$$

Então, reconhecendo o coeficiente linear (A<sub>1</sub>) da Equação 140, pode-se obter o valor da constante lambda (Equação 141), em que d<sub>p</sub> representa o diâmetro da partícula adsorvente.

$$A_1 = 2\lambda_1 d_p = 0.01110 \therefore \lambda_1 = 5,55 \text{ cm}^{-1} \quad (141)$$

De posse do valor da constante lambda basta utilizar a Equação 142 para obter o coeficiente de dispersão axial como função da velocidade.

$$D_{\text{ax},1} = \lambda_1 d_p v_j \quad (142)$$



**Figura 13:** Gráfico HETP<sub>1</sub> versus Velocidade ( $\varepsilon = 0,53$ ).

O coeficiente angular ( $B_1$ ) permite calcular o coeficiente de transferência de massa efetivo ( $k_{eff}$ ) tal qual a Equação 143. O coeficiente de transferência de massa utilizado nas equações do modelo do LMV é obtido multiplicando o coeficiente de transferência de massa efetivo obtido pela área específica da partícula esférica ( $a_p$ ) como na Equação 144.

$$B_1 = 2 \left( \frac{\widetilde{k}_1}{1 + \widetilde{k}_1} \right)^2 \frac{\varepsilon}{1 - \varepsilon} \frac{r_p}{3} \frac{1}{k_{eff,1}} = 0,001133 \therefore k_{eff,1} = 0,2008 \text{ cm} \cdot \text{min}^{-1} \quad (143)$$

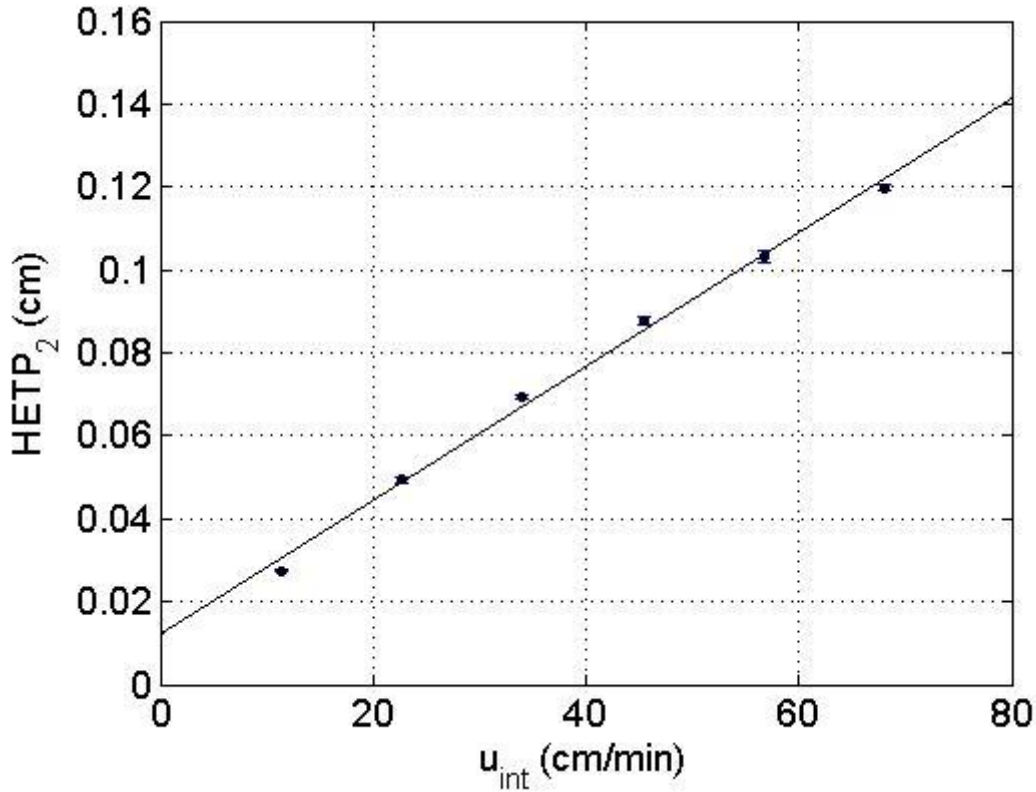
$$k_{TM,1} = a_p k_{eff,1} = \frac{3}{r_p} k_{eff,1} = 1204,8 \text{ min}^{-1} \quad (144)$$

O gráfico da regressão linear entre os dados da altura equivalente de prato teórico para o enantiômero 2 HETP<sub>2</sub> (em 1/cm) versus o inverso do tempo de retenção de TTBB  $1/t_0$  ( $\text{min}^{-1}$  ou  $1/\text{min}$ ) é apresentado na Figura 14. A equação da reta obtida é dada pela Equação 145. O valor de  $R^2$  obtido foi 0,9957 o que representa uma boa qualidade do ajuste linear.

$$\text{HETP}_2 = 0,01202 + 0,001614u_{int} \quad (145)$$

Então, reconhecendo o coeficiente linear ( $A_2$ ) da Equação 145, pode-se obter o valor da constante lambda (Equação 146), em que  $d_p$  representa o diâmetro da partícula adsorvente.

$$A_2 = 2\lambda_2 d_p = 0,01202 \therefore \lambda_2 = 6,01 \text{ cm}^{-1} \quad (146)$$



**Figura 14:** Gráfico HETP<sub>2</sub> versus Velocidade ( $\epsilon = 0,53$ ).

De posse do valor da constante lambda basta utilizar a Equação 147 para obter o coeficiente de dispersão axial como função da velocidade.

$$D_{ax,2} = \lambda_2 d_p v_j \quad (147)$$

O coeficiente angular ( $B_2$ ) permite calcular o coeficiente de transferência de massa efetivo ( $k_{eff}$ ) tal qual a Equação 148. O coeficiente de transferência de massa utilizado nas equações do modelo do LMV é obtido multiplicando o coeficiente de transferência de massa efetivo obtido pela área específica da partícula esférica ( $a_p$ ) como na Equação 149.

$$B_2 = 2 \left( \frac{\widetilde{k}_2}{1 + \widetilde{k}_2} \right)^2 \frac{\epsilon}{1 - \epsilon} \frac{r_p}{3} \frac{1}{k_{eff,2}} = 0,001614 \therefore k_{eff,2} = 0,1698 \text{ cm} \cdot \text{min}^{-1} \quad (148)$$

$$k_{TM,2} = a_p k_{eff,2} = \frac{3}{r_p} k_{eff,2} = 1019 \text{ min}^{-1} \quad (149)$$

De posse dos coeficientes de dispersão axial ( $D_{ax,i}$ ), os números de Peclet para cada componente podem ser obtidos a partir da Equação 150, em que  $v_{int}$  é a velocidade

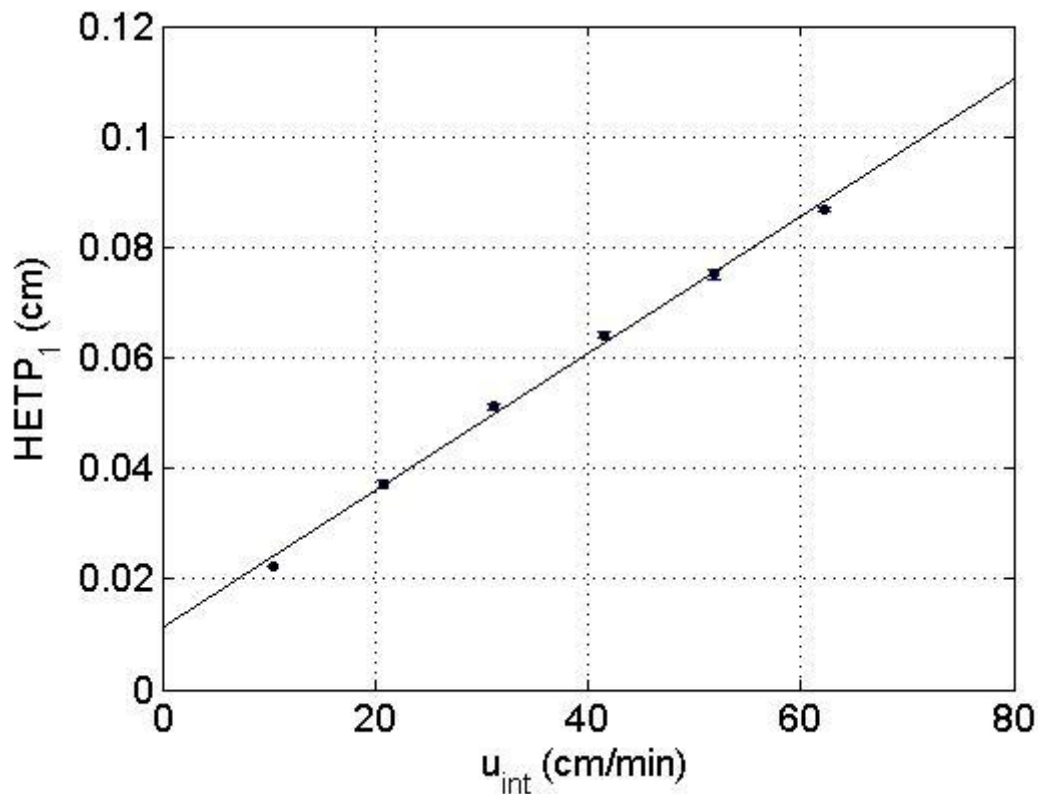
instersticial e  $L_c$  é o comprimento da coluna. Os resultados estão apresentados na Tabela 13.

$$Pe_i = \frac{L_c u_{int}}{D_{ax,i}} \quad (150)$$

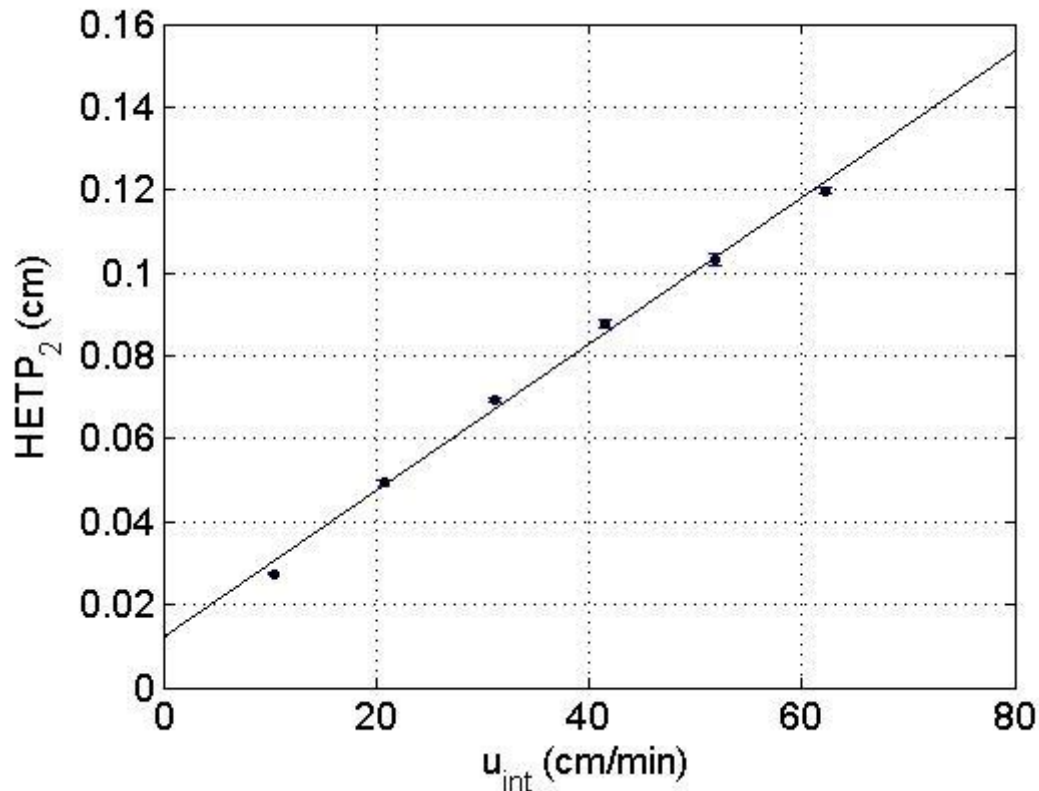
**Tabela 13:** Coeficientes de Dispersão Axial e Peclets ( $\varepsilon = 0,53$ ).

Q (mL/min)	$u_{int}$ (cm/min)	$D_{ax,1}$ (cm <sup>2</sup> /min)	$D_{ax,2}$ (cm <sup>2</sup> /min)	Pe <sub>1</sub>	Pe <sub>2</sub>
1	11,45	0,0635	0,0688	4505,5	4161,2
2	22,90	0,1271	0,1376	4505,5	4161,2
3	34,36	0,1907	0,2064	4505,5	4161,2
4	45,81	0,2542	0,2752	4505,5	4161,2
5	57,27	0,3178	0,3441	4505,5	4161,2
6	68,72	0,3813	0,4129	4505,5	4161,2

Considerando a porosidade  $\varepsilon^+$ , novas regressões lineares foram realizadas para cada componente (Figuras 15 e 16).



**Figura 15:** Gráfico HETP<sub>1</sub> versus Velocidade ( $\varepsilon^+ = 0,58$ ).



**Figura 16:** Gráfico HETP<sub>2</sub> versus Velocidade ( $\epsilon^+ = 0,58$ ).

A equação da reta de regressão para o componente 1 ( $R^2$  igual a 0,9967) é apresentada na Equação 151 e para o componente 2 ( $R^2$  igual a 0,9957) na Equação 152.

$$\text{HETP}_1 = 0,01110 + 0,001240u_{\text{int}} \quad (151)$$

$$\text{HETP}_2 = 0,01201 + 0,001766u_{\text{int}} \quad (152)$$

Procedendo de maneira análoga às Equações 141 até 150 foi possível obter os resultados das Tabelas 14 e 15.

**Tabela 14:** Coeficientes de Transferência de Massa ( $\epsilon^+ = 0,58$ ).

$k_{\text{eff},1}$ (cm/min)	$k_{\text{eff},2}$ (cm/min)	$k_{\text{TM},1}$ (min <sup>-1</sup> )	$k_{\text{TM},2}$ (min <sup>-1</sup> )
0,1832	0,1593	1099,7	956,3

**Tabela 15:** Coeficientes de Dispersão Axial e Peclets ( $\epsilon^+ = 0,58$ ).

Q (mL/min)	u <sub>int</sub> (cm/min)	D <sub>ax,1</sub> (cm <sup>2</sup> /min)	D <sub>ax,2</sub> (cm <sup>2</sup> /min)	Pe <sub>1</sub>	Pe <sub>2</sub>
1	10,41	0,0577	0,0625	4505,5	4161,2
2	20,82	0,1155	0,1251	4505,5	4161,2
3	31,23	0,1733	0,1876	4505,5	4161,2
4	41,64	0,2310	0,2502	4505,5	4161,2
5	52,06	0,2888	0,3127	4505,5	4161,2
6	62,47	0,3466	0,3753	4505,5	4161,2



Considerando a porosidade  $\varepsilon$ , novas regressões lineares foram realizadas para cada componente (Figuras 17e 18).

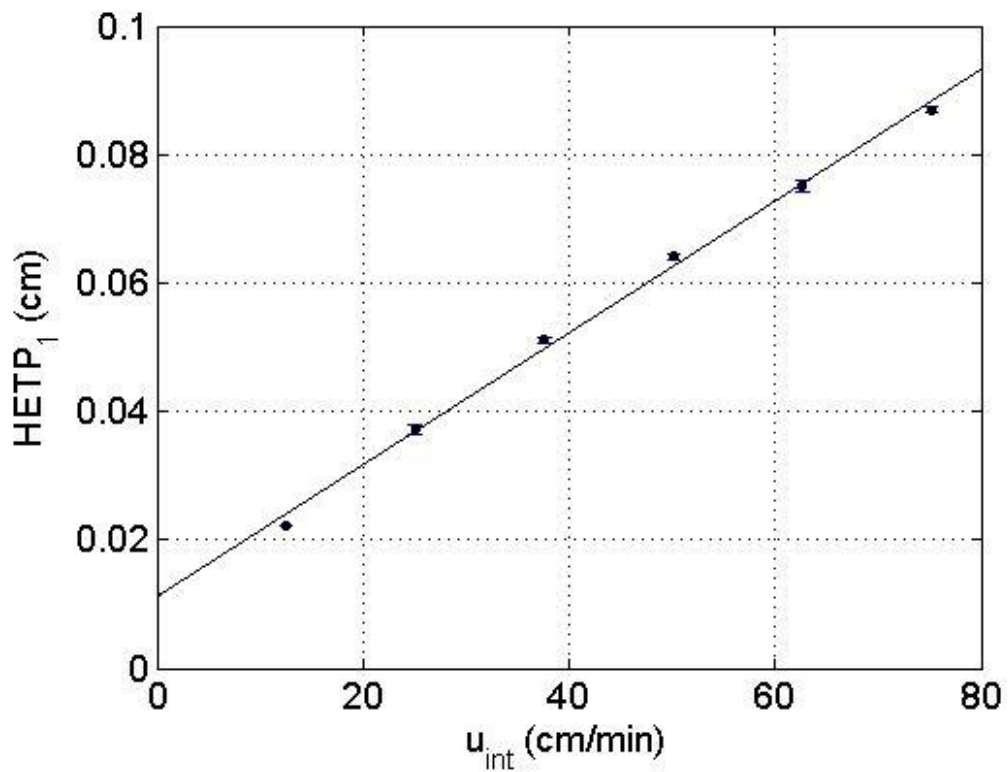


Figura 17: Gráfico HETP<sub>1</sub> versus Velocidade ( $\varepsilon = 0,48$ ).

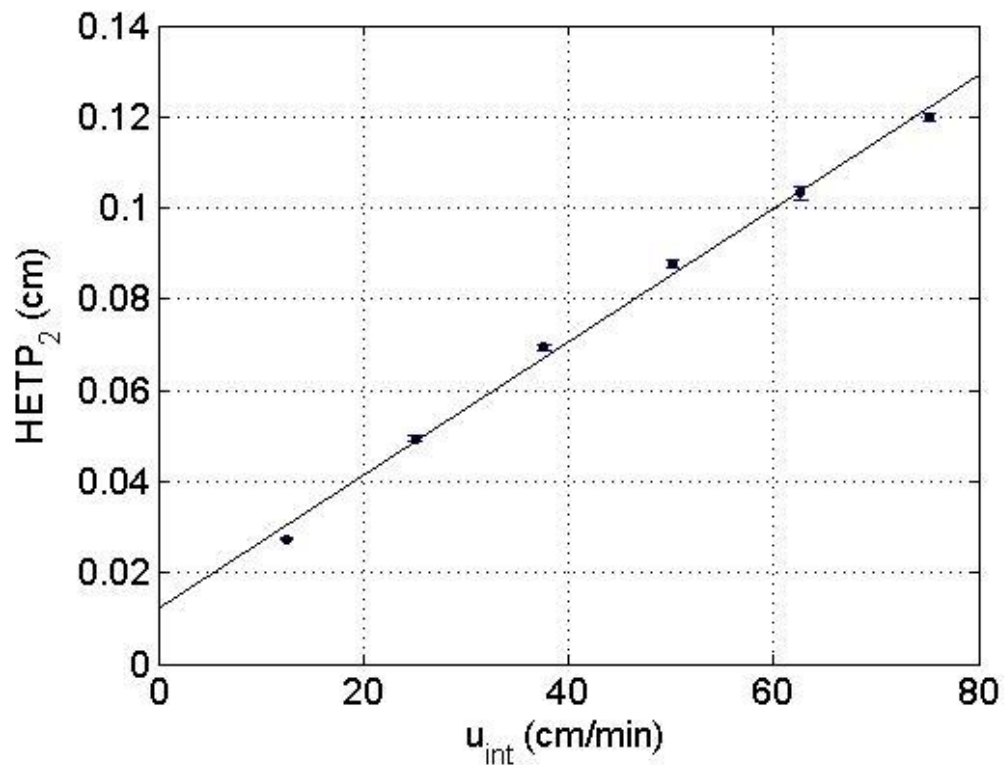


Figura 18: Gráfico HETP<sub>2</sub> versus Velocidade ( $\varepsilon = 0,48$ ).

A equação da reta de regressão para o componente 1 ( $R^2$  igual a 0,9967) é apresentada na Equação 153 e para o componente 2 ( $R^2$  igual a 0,9957) na Equação 154.

$$\text{HETP}_1 = 0,01110 + 0,001260u_{\text{int}} \quad (153)$$

$$\text{HETP}_2 = 0,01201 + 0,001462u_{\text{int}} \quad (154)$$

Procedendo de maneira análoga às Equações 141 até 150 foi possível obter os resultados das Tabelas 16 e 17.

**Tabela 16:** Coeficientes de Transferência de Massa ( $\varepsilon^- = 0,48$ ).

$k_{\text{eff},1}$ (cm/min)	$k_{\text{eff},2}$ (cm/min)	$k_{\text{TM},1}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$k_{\text{TM},2}$ ( $\text{min}^{-1}$ )
0,1342	0,1115	805,6	669,3

**Tabela 17:** Coeficientes de Dispersão Axial e Peclets ( $\varepsilon^- = 0,48$ ).

Q (mL/min)	$u_{\text{int}}$ (cm/min)	$D_{\text{ax},1}$ ( $\text{cm}^2/\text{min}$ )	$D_{\text{ax},2}$ ( $\text{cm}^2/\text{min}$ )	Pe <sub>1</sub>	Pe <sub>2</sub>
1	12,72	0,0706	0,0764	4505,5	4161,2
2	25,45	0,1412	0,1529	4505,5	4161,2
3	38,17	0,2118	0,2293	4505,5	4161,2
4	50,90	0,2824	0,3058	4505,5	4161,2
5	63,62	0,3530	0,3822	4505,5	4161,2
6	76,35	0,4236	0,4587	4505,5	4161,2

Os coeficientes de transporte de massa e de dispersão axial se mostraram sensíveis às porosidades do leito. Tal resultado já era esperado em função da dependência da velocidade intersticial em relação à porosidade do leito. Contudo, o número de Peclet para todas as porosidades do leito apresentou o mesmo resultado, em virtude do efeito de aumento ou diminuição da porosidade do leito ser considerado no cálculo da velocidade intersticial e do coeficiente de dispersão axial, como mostra a Equação 150.

### 4.3. Resultados da Obtenção das Vazões e Região de Separação

As vazões de operação do LMS obtidas encontram-se na Tabela 18.

**Tabela 18:** Vazões da teoria do triângulo.

Pontos	Q <sub>1</sub> (mL/min)	Q <sub>2</sub> (mL/min)	Q <sub>3</sub> (mL/min)	Q <sub>4</sub> (mL/min)
PT1	5,38	2,00	2,15	1,20
PT2	6,12	2,00	2,45	1,20
PT3	6,87	2,00	2,75	1,20
PT4	7,70	2,00	3,08	1,20
PT5	7,70	2,45	3,08	1,47
PT6	7,70	2,75	3,08	1,65
PT7	7,70	3,05	3,08	1,83

De posse das vazões da Tabela 15, foram obtidos os valores das variáveis de desempenho a partir da simulação do modelo matemático adimensionado considerando as diferentes porosidades do leito (Tabelas 19 até 21).

**Tabela 19:** Resultados das Variáveis de Desempenho ( $\epsilon^- = 0,48$ ).

Pontos	PUX (%)	PUR (%)	RCX (%)	RCR (%)	SCX (L/g)	SCR (L/g)	PRX (g/(L.h))	PRR (g/(L.h))
PT1	99,40	100,00	53,57	83,25	52,57	33,63	0,27	0,42
PT2	99,76	100,00	48,17	79,19	22,83	13,88	0,74	1,22
PT3	99,85	100,00	48,66	71,82	15,72	10,6	1,24	1,84
PT4	99,88	100,00	49,81	71,39	13,24	9,24	1,70	2,44
PT5	100,00	100,00	62,33	56,70	15,96	17,55	1,34	1,22
PT6	100,00	100,00	66,88	58,96	27,50	31,19	0,75	0,66
PT7	100,00	100,00	71,53	69,19	252,76	261,33	0,08	0,08

**Tabela 20:** Resultados das Variáveis de Desempenho ( $\varepsilon = 0,53$ ).

Pon-tos	PUX (%)	PUR (%)	RCX (%)	RCR (%)	SCX (L/g)	SCR (L/g)	PRX (g/(L.h))	PRR (g/(L.h))
PT1	99,36	100,00	54,54	97,14	51,33	28,82	0,31	0,55
PT2	99,74	100,00	47,36	87,54	23,22	12,56	0,81	1,49
PT3	99,83	100,00	47,99	76,66	15,97	10,00	1,36	2,18
PT4	99,87	100,00	49,60	75,10	13,30	8,78	1,86	2,85
PT5	100,00	100,00	66,64	56,93	14,93	17,48	1,59	1,36
PT6	100,00	100,00	73,17	57,58	25,13	31,94	0,91	0,72
PT7	100,00	100,00	78,37	67,30	230,70	268,67	0,09	0,08

**Tabela 21:** Resultados das Variáveis de Desempenho ( $\varepsilon^+ = 0,58$ ).

Pon-tos	PUX (%)	PUR (%)	RCX (%)	RCR (%)	SCX (L/g)	SCR (L/g)	PRX (g/(L.h))	PRR (g/(L.h))
PT1	99,37	100,00	54,16	99,69	51,69	28,08	0,34	0,63
PT2	99,74	100,00	46,74	89,28	23,53	12,32	0,88	1,71
PT3	99,84	100,00	47,24	77,86	16,22	9,84	1,51	2,49
PT4	99,87	100,00	48,75	76,19	13,53	8,66	2,08	3,25
PT5	100,00	100,00	65,93	57,50	15,09	17,30	1,77	1,54
PT6	100,00	100,00	72,47	58,21	25,38	31,59	1,02	0,82
PT7	100,00	100,00	77,69	68,35	232,72	264,53	0,11	0,09

Os resultados mostraram-se coerentes com a teoria do triângulo, na medida em que as purezas em relação ao extrato e ao refinado apresentaram valores iguais ou muito próximos de 100%. Adicionalmente, as variáveis de desempenho do ponto 4 (PT4) – previsto como ótimo pela teoria do triângulo – embora tenham apresentado purezas em relação ao extrato ligeiramente menores que 100%, apresentou os maiores valores das produtividades de extrato e de refinado e os menores valores de consumo de solvente em relação ao extrato e ao refinado para todas as porosidades de leite consideradas.

De maneira geral, os valores das produtividades se mostraram maiores quanto maiores os valores das porosidades do leite. As purezas, recuperações e consumos de solvente, por sua vez, não se mostraram sensíveis às variações na porosidade do leite. Tais resultados podem ser interpretados considerando que a porosidade do leite tem

influência na forma do triângulo da região de separação dos enantiômeros e, consequentemente, no ponto ótimo previsto pela teoria do triângulo (ponto de máxima produtividade).

## 4.4. Resultados da Estimação de Parâmetros da Isotherma

Os resultados da estimação de parâmetros são resumidos na Tabela 22.

**Tabela 22:** Resultados da Estimação de Parâmetros.

$q_m$ (g/L)	$b_1$ (L/g)	$b_2$ (L/g)
108	0,0817	0,1485

A variância do desvio de predição é dada pela Equação 155 (SCHWAAB & PINTO, 2007), sendo  $F_{obj}$  a função objetivo, NE o número de experimentos e NP o número de parâmetros. A variância dos dados experimentais é dada pela Equação 156.

$$\hat{\sigma}_y^2 = \frac{F_{obj}}{NE - NP} \quad (155)$$

$$\sigma_y^2 = \frac{\sum_{i=1}^{NE} (C_i^{exp} - \bar{C})^2}{NE - 1} \quad (156)$$

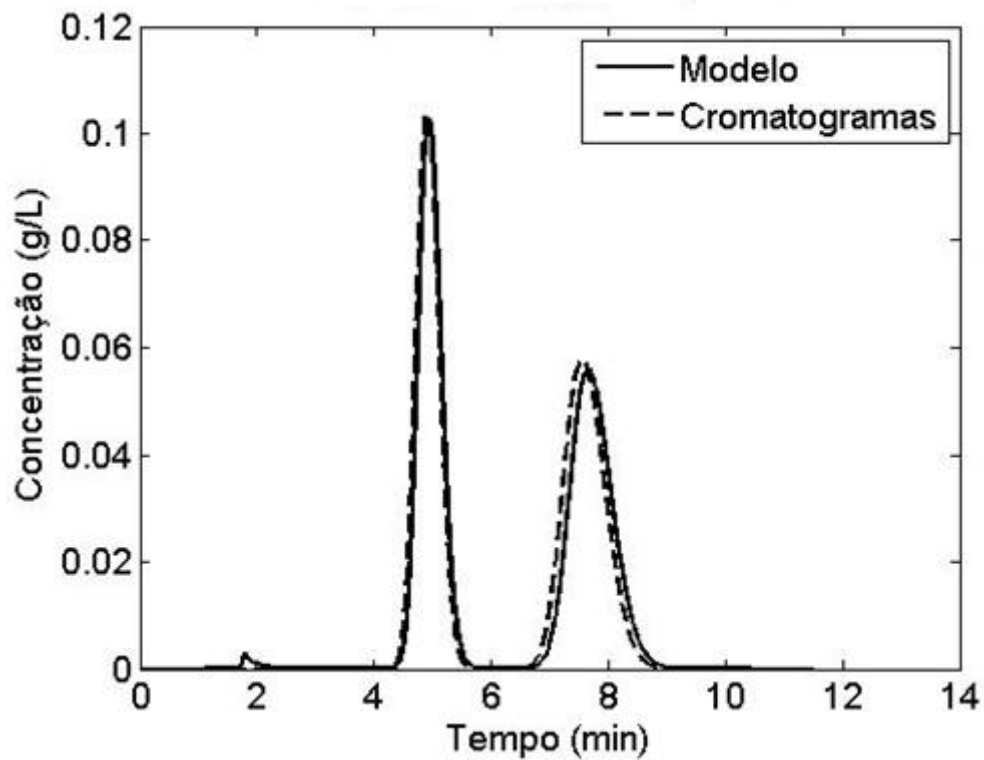
O teste F de Fisher com 95% de confiança e graus de liberdade dados por NE-1 e (NE-NP) podem ser comparados com o valor da estatística F calculada (Equação 157), conforme resume a Tabela 23.

$$F_{calc} = \frac{\hat{\sigma}_y^2}{\sigma_y^2} \quad (157)$$

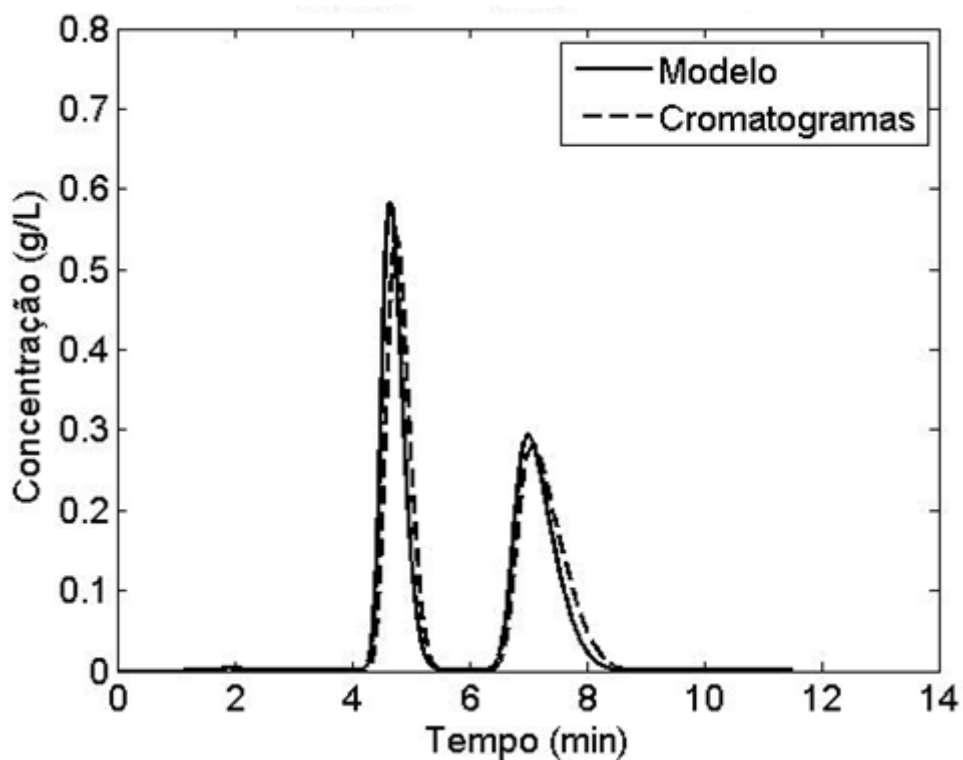
**Tabela 23:** Resultados do Teste F.

$F_{max}$	$F_{min}$	$\hat{\sigma}_y^2$	$\sigma_y^2$	$F_{calc}$
13,90	0,32	0,4503	0,0418	10,74

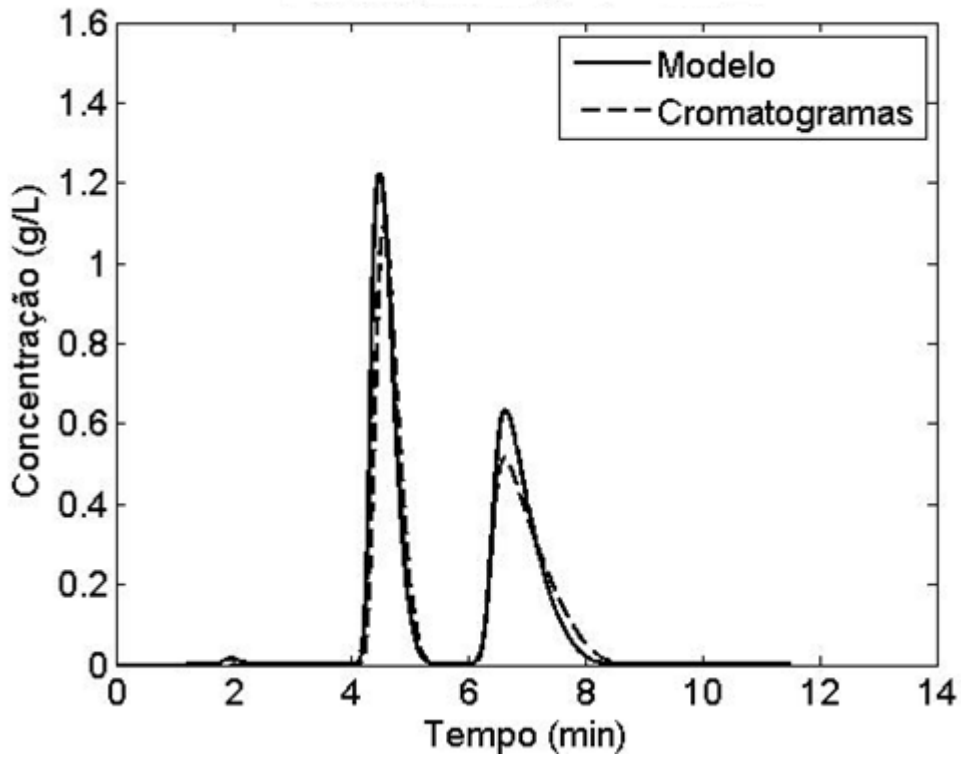
Como o valor da estatística F calculada encontra-se no intervalo compreendido entre os valores mínimo e máximo tabelados para distribuição F de Fisher, o modelo é considerado satisfatório. As Figuras 19 até 22 mostram a comparação dos cromatogramas obtidos de SANTOS (2014) com as simulações do modelo da coluna cromatográfica.



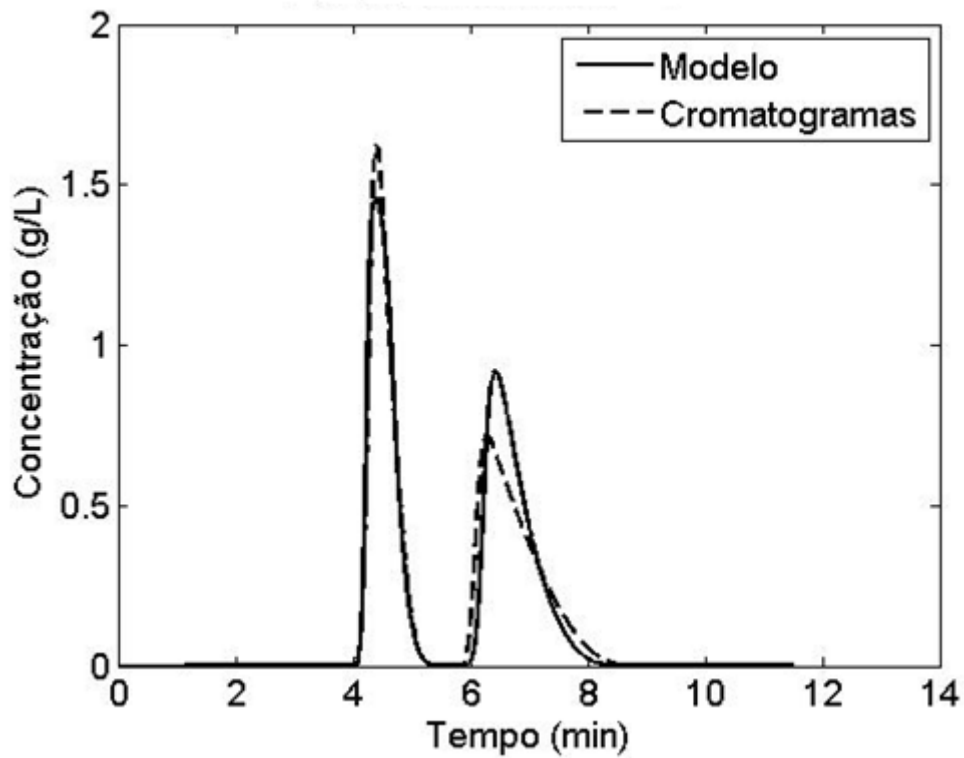
**Figura 19:** Perfis Temporais para Coluna Cromatográfica ( $C = 1 \text{ g/L}$ ).



**Figura 20:** Perfis Temporais para Coluna Cromatográfica ( $C = 5 \text{ g/L}$ ).



**Figura 21:** Perfis Temporais para Coluna Cromatográfica ( $C = 10 \text{ g/L}$ ).

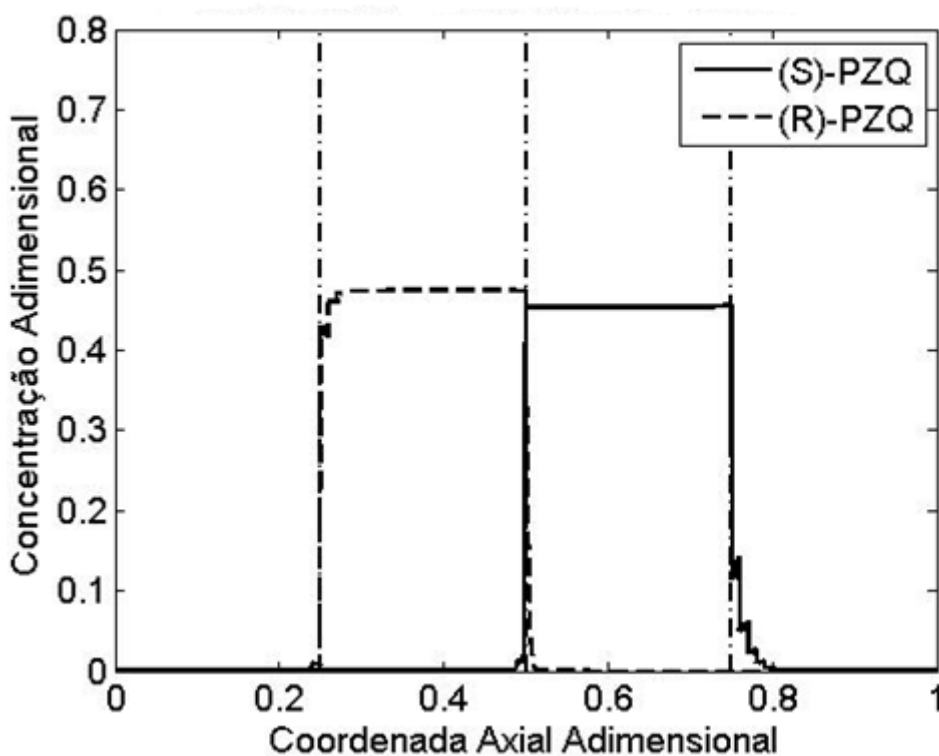


**Figura 22:** Perfis Temporais para Coluna Cromatográfica ( $C = 15 \text{ g/L}$ ).

As Figuras 19 até 22 mostram que o modelo matemático da coluna de SANTOS (2014) implementado por BARRETO JÚNIOR (2005) em FORTRAN considerando a isoterma de Langmuir multicomponente destoa ligeiramente dos cromatogramas de SANTOS (2014) para a concentração de injeção na coluna igual 15 g/L enquanto para as outras concentrações as curvas do modelo e os cromatogramas foram semelhantes.

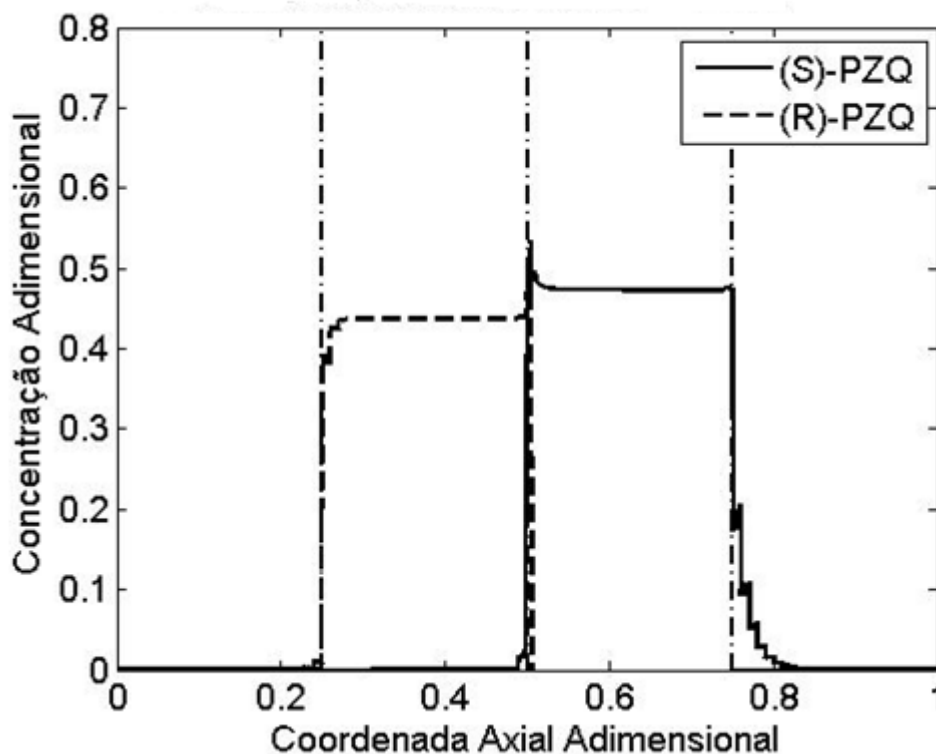
## 4.5. Comparação das Simulações do Modelo Matemático para Isotermas Diferentes

Os gráficos obtidos a partir da simulação do modelo para a isoterma linear e isoterma de Langmuir multicomponente considerando as vazões do ponto 4 (PT4), Tabela 18, e porosidade do leito  $\varepsilon$  igual a 0,53 estão apresentados nas Figuras 23 e 24. A Tabela 24 apresenta os resultados da simulação do modelo do LMV para isoterma linear (IL) e para isoterma de Langmuir multicomponente (ILG).



**Figura 23:** Perfis Axiais de Concentração na Fase Líquida (IL).





**Figura 24:** Perfis Axiais de Concentração na Fase Líquida (ILG).

**Tabela 24:** Resultados das Simulações para Isotermas Diferentes

Isoter- ma	PUX (%)	PUR (%)	RCX (%)	RCR (%)	SCX (L/g)	SCR (L/g)	PRX (g/(L.h))	PRR (g/(L.h))
IL	99,87	100,00	49,60	75,10	13,30	8,78	1,86	2,85
ILG	100,00	100,00	44,49	71,44	14,83	9,24	1,69	2,71

Os perfis axiais de concentração das isotermas são bem semelhantes. As purezas em relação ao extrato diferiram muito pouco e as purezas em relação ao refinado foram iguais para as ambas isotermas. As recuperações e produtividades obtidas pela simulação do LMS utilizando a abordagem do LMV equivalente com a isoterma linear foram maiores que as obtidas pela simulação com a isoterma de Langmuir multicomponente. Adicionalmente, os consumos de solvente da simulação com a isoterma de Langmuir multicomponente foram maiores que os obtidos pela simulação com a isoterma linear. Tais resultados mostraram-se coerentes com o efeito da competição dos enantiômeros pelos sítios de adsorção presente na isoterma de Langmuir multicomponente, o qual seria responsável por diminuir as recuperações e produtividades e aumentar os consumos de solvente em comparação com as mesmas variáveis de desempenho obtidas para isoterma linear.

## Capítulo 5 – Conclusão

Os resultados das variáveis de desempenho obtidos nesta dissertação evidenciam que as produtividades (em relação ao extrato e em relação ao refinado) são sensíveis às variações da porosidade do leito, uma vez que o ponto ótimo previsto pela teoria do triângulo (ponto de máxima produtividade) muda de localização para diferentes porosidades do leito. Com relação as simulações do LMS utilizando a abordagem do LMV equivalente com isotermas diferentes, os valores das variáveis de desempenho revelaram que mesmo para um sistema diluído (concentração de alimentação de 1 g/L), no qual a isoterma de Langmuir multicomponente teria um aspecto linear, o efeito de competição pelos sítios de adsorção promove o aumento de consumo de solvente e diminuição das recuperações e produtividades em relação ao extrato e ao refinado.

Vale ressaltar a contribuição desta dissertação para literatura de processos de LMS referentes a separação de enantiômeros do praziquantel no que diz respeito a utilização da teoria do triângulo para determinação de vazões, na presença de efeitos de transferência de massa e de dispersão axial, com o intuito de realizar simulações computacionais utilizando a abordagem do leito móvel equivalente, considerando isoterma linear e de Langmuir multicomponente.

Como sugestão para trabalhos futuros, as vazões obtidas a partir da teoria do triângulo podem funcionar como ponto de partida para um procedimento de otimização de uma ou mais variáveis de desempenho; podem ser investigadas as influências da dispersão axial, da resistência a transferência de massa e da concentração de alimentação em sistemas mais concentrados; e podem ser realizadas simulações com outras isotermas de adsorção.

# Referências

- ANDERSON, D.M.W.; DEA, I.C.M.; HENDRIE, A. "Analytical and Experimental Aspects of Molecular-Sieve Chromatography". **Talanta**, v. 18, n. 4, pp. 365-394, Abr. 1971.
- ANDRADE, Z.A. "A Esquistossomose no Brasil após quase Um Século de Pesquisas". **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 5, pp. 509-513, Set./Out. 2002.
- ANDRADE NETO, A.S., 2015, *Modeling, Control and Optimization of the Enantiomeric Separation of Praziquantel in Simulated Moving Bed*. Dissertação de Mestrado, COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
- ANGELUCCI, F.; BASSO, A.; BELLELLI, A. *et al.* "The Anti-Schistosomal Drug Praziquantel is an Adenosine Antagonist". **Parasitology**, v. 134, n. 9, pp.1215-1221, Ago. 2007.
- AQUINO NETO, F.R.; NUNES, D.S.S. **Cromatografia: Princípios Básicos e Técnicas Afins**. 1ed, Rio de Janeiro, Interciência, 2003.
- BERTHOD, A. **Chiral Recognition in Separation Methods**. 1 ed, New York, Springer, 2010.
- BARRETO JÚNIOR, A.G., 2005, *Projeto de Sistemas Cromatográficos para Separação de Lapachol*. Tese de Doutorado, COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
- BARRETO JÚNIOR, A.G.; DA SILVA JÚNIOR, I.J.; DOS SANTOS, M.A.G. *et al.* "Modeling Simulation, and Experimental Evaluation of Continuous Chromatographic Separation of Ketamine Enantiomers on MCTA." **Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies**. v. 31, n. 20, pp. 3057-3076, Out. 2008.
- CAFFREY, C.R. "Chemoterapy of Shistosomiasis: Present and Future". **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 11, n.4, pp.433-439, Ago. 2007.
- CALDWELL, J.. "Stereochemical Determinants of the Nature and Consequences of Drug Metabolism". **Journal of Chromatography A**, v. 694, n. 1, pp. 39-48, Mar. 1995.
- CAVOY, E.; DELLENT, M.F.; LEHOUCQ, S. *et al.* "Laboratory-Developed Simulated Moving Bed for Chiral Drug Separations: Design of the System and Separation of Tramadol Enantiomers". **Journa of Chromatography A**, v. 769, n. 1, pp. 49-57, Mai. 1997.
- CHIEFFI, P.P.; WALDMAN, E.A. "Aspectos Particulares do Comportamento Epidemiológico da Esquistossomose Mansônica no Estado de São Paulo". **Cadernos de Saúde Pública**, v. 4, n. 3, pp.257-275, Jul./Set. 1988.
- CIOLI, D.; PICA-MATTOCCIA, L.; ARCHER, S. "Antischistosomal-Drugs: Past, Present...and Future?". **Pharmacolgy and Therapeutics**, v. 68, n.1, pp.35-85, 1995.

COLLINS, C.H.; BRAGA, G.L.; BONATO, P.S. **Introdução a Métodos Cromatográficos**. 7 ed, São Paulo, UNICAMP, 1997.

COLLINS, C.H. “Michael Tswett e o ‘Nascimento’ da Cromatografia”. **Scientia Chromatographica**, v. 1, n. 1, pp. 7-20, 2009.

COLLINS, C.H. “Separações em Colunas Abertas: Cromatografia por Exclusão e por Bioafinidade”. **Scientia Chromatographica**, v. 3, n. 2, pp. 107-114, 2011.

CONDEN, R.; GORDON, A.H.; MARTIN A.J.P. “Qualitative Analysis of Proteins: a Partition Chromatographic Method Using Paper”. **Biochemical Journal**, v. 38, n. 3, pp. 224-232, Mai. 1944.

COON, D.R. “Schistosomiasis: Overview of the History, Biology, Clinicopathology, and Laboratory Diagnosis”. **Clinical Microbiology Newsletter**, v. 27, n.21, pp. 163-168, Nov. 2005.

CORREIA, M.E.A.; FREITAS, J.C.R.; FREITAS, J.J.R. *et al.* “Investigação do Fenômeno de Isomeria: Concepções Prévias dos Estudantes do Ensino Médio e Evolução Conceitual”. **Revista Ensaio**, v. 12, n. 2, pp. 83-100, Mai-Ago. 2010.

CREMASCO, M.A. **Fundamentos de Transferência de Massa**. 2 ed. São Paulo, Editora Unicamp, 2002.

DE ALMEIDA, R.M. 1998, *Modelagem e Simulação dos Processos de Separação por Adsorção em Contra-Corrente*. Dissertação de M.Sc, COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

DE LA TORRE, P.; TORRADO, S.; TORRADO, S. “Preparation, Dissolution and Characterization of Praziquantel Solid Dispersion”. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**. v. 47, n. 11, pp. 1629-1633, Jul. 1999.

DE SOUSA, E.C.M., 2011, *Investigação da Influência das Condições de Contorno na Modelagem de um Leito Móvel Simulado e Sua Aplicação Na Purificação de Para-Xileno*. Dissertação de M.Sc, COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

ETTRE, L.S. **Chapters in the Evolution Chromatography**. 1 ed, London, Imperial College Press, 2008.

FARIAS, B.V., 2013, *Avaliação do Equilíbrio de Adsorção e Projeto de Condições de Separação de Praziquantel por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)*. Dissertação de M.Sc, DEQ/UFC, Fortaleza, CE, Brasil.

FASSINI, A.R. “Racemates and Enantiomers in Drug Development”. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 92, n. 1-3, pp. 1-14, Mai. 1993.

FENWICK, A. “The Global Burden of Neglected Tropical Diseases”. **Public Health**, v. 126, n. 3, pp. 233-236, Mar. 2012.

FONSECA, L.B., 2012, *Desenvolvimento de Nanopartículas Poliméricas Contendo Praziquantel Para o Tratamento da Esquistossomose*. Dissertação de M.Sc, COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

FRANCOTTE, E. "Contribution of Preparative Chromatographic Resolution to the Investigation of Chiral Phenomena". **Journal of Chromatography A**, v. 666, n.1-2, pp.565-601, Abr. 1994.

FROMENT, G.F.; BISCHOFF, K.B.; DE WILDE, J. **Chemical Reactor Analysis and Design**. 3 ed, New York, 2011.

FUEREDER, M.; MAJEED, I.N.; PANKE, S. *et al.* "Model-Based Identification of Optimal Operating Conditions for Aminoacid SIMulated Moving Bed Enantioseparation Using Macrocyclic Glycopeptide Stationary Phase." **Journal of Chromatography A**, v. 1346, pp. 34-42, Jun. 2014.

GONÇALVES, J.P., 2012, *Echinostoma paraensei LIE & BASCH, 1967 (Trematoda: Echinostomatidae) como Modelo de Estudo do Fármaco Praziquantel: Uma Abordagem Ultraestrutural*. Tese de D.Sc, CCS/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

GNANASEKAR, M.; SALUNKHE, A.M.; MALLIA, A.K. *et al.* "Praziquantel Affects the Regulatory Myosin Light Chain of *Schistosoma mansoni*". **Antimicrobial Agents and Chemoterapy**, v. 53, n. 3, pp. 1054-1060, Mar. 2009.

GONG, R.; LIN, X.; LI, P. *et al.* "Experiment and Modeling for the Separation of Guaifenesin Enantiomers Using Simulated Moving Bed and Varicol Units". **Journal of Chromatography A**, v. 1363, pp. 242-249, Out. 2014.

GOTTSCHLICH, N.; KASCHE, V. "Purification of Monoclonal Antibodies by Simulated Moving Bed Chromatography", **Journal of Chromatography A**, v. 765, n. 2, pp. 201-206, Mar. 1997.

GUIOCHON, G. "Preparative Liquid Chromatography". **Journal of Chromatography A**, v. 965, n. 1-2, pp. 129-161, 2002.

GUIOCHON, G.; FELINGER, A.; SHIRAZI, D.G. *et al.* **Fundamentals of Preparative and Nonlinear Chromatography**. 2 ed, Amsterdam, Elsevier, 2006.

GUIOCHON, G. "The Limits of the Separation Power of Unidimensional Column Liquid Chromatography". **Journal of Chromatography A**, v. 1126, n. 1-2, pp. 6-49, Set. 2006.

HARDER, A.; GOOSSENS, J.; ANDREWS, P. "Influence of Praziquantel and Ca<sup>2+</sup> on the Bilayer-Isotropic-Hexagonal Transition of Model Membranes". **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 29, n. 1, pp. 55-59, Mai. 1988.

HENDERSON, G.M.; RULE, H.G. *A New Method of Resolving a Racemic Compound*. *Journal of Chemical Society*, pp. 1568-1573, 1939. Disponível em: <<http://pubs.rsc.org/en/content/articlepdf/1939/jr/jr9390001568>>. Acesso em: 23 jan. 2015, 15:34:30.

HOLLER, F.J.; SKOOG, D.A.; CROUCH, S.R. **Princípios de Análise Instrumental**. 6 ed, São Paulo, Bookman, 2009.

HOTEZ, P.J. "Enlarging the 'Audacious Goal': Elimination of the World's High Prevalence Neglected Tropical Diseases". **Vaccine**, v. 29, n. 4, pp. D104-D110, Dez. 2011.

HOTEZ, P.J.; BROWN, A.S. "Neglected Tropical Disease Vaccines". **Biologicals**, v. 37, n. 3, pp. 160-164, Fev. 2009.

HOTEZ, P.J.; FUJIWARA, R.T. "Brazil's Neglected Tropical Diseases: An Overview and A Report Card". **Microbes and Infection**, v. 16, n. 8, pp. 601-606, Ago. 2014.

HOTEZ, P.J.; FERRIS, M.T. "The Antipoverty Vaccines". **Vaccine**, v. 24, n.31-32 , pp. 5787-5799, Jul. 2006.

ISHII, A.; TSUJI, M.; TADA, I. "History of Katayama Disease: Schistosomiasis Japonica in Katayama District , Hiroshima, Japan". **Parasitology International**, v. 52, n. 4, pp. 313-319, Dez. 2003.

JAMES, A.T.; MARTIN, A.J.P. "Gas-Liquid Chromatography: The Separation and Micro-Estimation of Volatile Fatty Acids from Formic Acid to Dodecanoic Acid". **Biochemical Journal**, v. 50, n. 5, pp. 679-690, Mar. 1952.

JANSON, J.C. "On the History of the Development of Sephadex". **Chromatographia**, v. 23, n. 5, pp. 361-365, Mai. 1987.

KAISER, P.; OTTOLINA, G.; CARREA, G. *et al.* "Preparative-Scale Separation by Simulated Moving Bed Chromatography of Biocatalytically Produced Regioisomeric Lactones". **New Biotechnology**, v. 25, n. 4, pp. 220-225, Abr. 2009.

LAMBERTUCCI, J.R.; SERUFO, J.C.; Gerspacher-Rara, R. *et al.* "*Schistosoma mansoni*: Assessment of Morbidity Before and After Control." **Acta Tropica**, v.77, n. 1, pp. 101-109, Out. 2000.

LAPIDUS, L.; AMUNDSON, N.R. "Mathematics of Adsorption in Beds. VI. The Effect of Longitudinal Diffusion in Ion Exchange and Chromatographic Columns". **Journal of Physical Chemistry**, v. 56, n. 8, pp. 984-988, Ago. 1952.

LEÃO, C.P.; RODRIGUES, A.E. "Transient and Steady-State Models for Simulated Moving Bed Processes: Numerical Solutions". **Computers and Chemical Engineering**, v. 28, n. 9, pp. 1725-1741, Ago. 2004.

LOURENÇO, T.C.; CASSIANO, N.M.; CASS, Q.B. "Fases Estacionárias Quirais para Cromatografia Líquida de Alta Eficiência". **Química Nova**, v. 33, n. 10, pp. 2155-2164, 2010.

MAIER, N.M.; FRANCO, P.; LINDNER, W. "Separation of Enantiomers: Needs, Challenges, Perspectives". **Journal of Chromatography A**, v. 906, n. 1-2, pp.3-33, 2001.

MARTIN, A.J.P.; SYNGE, R.L.M. "A New Form of Chromatogram Employing Two Liquid Phases: 1. A Theory of Chromatography. 2. Application to the Micro-Determination of the Higher Monoamino-acids in Proteins". **Biochemical Journal**, v. 35, n. 12, pp. 1358-1368, Dez. 1941.

MATHWORKS. *Documentation fsolve*, 2015. Disponível em: <<http://www.mathworks.com/help/optim/ug/fsolve.html>>. Acesso em: 09 set. 2015, 22:38:30.

MAZZOTTI, M.; STORTI, G.; MORBIDELLI, M. "Optimal Design of Simulated Moving Bed Units for Nonlinear Chromatographic Separations". *Journal of Chromatography A*, v. 769, n. 1, pp. 3-24, Mai. 1997.

MCMURRY, J. **Química Orgânica**. 6ed. v.1. São Paulo, Thomson, 2005.

MEYER, T.; SEKLJIC, H.; FUCHS, S. *et al.* *Taste, A New Incentive to Switch to (R)-Praziquantel in Schistosomiasis Treatment*. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 3 (1), 2009: e357. doi:10.1371/journal.pntd.0000357. Disponível em: <<http://www.plosntds.org/article/fetchObject.action?uri=info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0000357&representation=PDF>>. Acesso em: 15 dez. 2014, 13:10:30.

MIHLBACHLER, K.; FRICKE, J.; YUN, T. *et al.* "Effect of the Homogeneity of the Column on the Performance of a Simulated Moving Bed Unit: I. Theory". **Journal of Chromatography A**, v. 908, n. 1-2, pp. 49-70, Jan. 2001.

MIHLBACHLER, K.; SEIDEL-MORGENSTERN, A.; GUIOCHON, G. "Detailed Study of Troger's Base Separation by SMB Process". **AIChE Journal**, v. 50, n. 3, pp. 611-624, Mar. 2004.

MS. **Farmacopeia Brasileira**, 4 ed, São Paulo, Atheneu, 1996.

NAM, H.; JO, S.; PARK, C. *et al.* "Experimental Validation of the Solvent-Gradient Simulated Moving Bed Process for Optimal Separation of Phenylalanine and Tryptophan". **Process Biochemistry**, v. 47, n. 3, pp. 401-409, Mar. 2012.

NAVARRO, A.; CARUEL, H.; RIGAL, L. *et al.* "Continuous Chromatographic Separation Process: Simulated Moving Bed Allowing Simultaneous Withdrawal of Three Fractions". **Journal of Chromatography A**, v. 770, n. 1-2, pp. 39-50, Mai. 1997.

NEGAWA, M.; SHOJI, F. "Optical Resolution by Simulated Moving Bed Adsorption Technology". **Journal of Chromatography A**, v. 590, n. 1, pp. 113-117, 1992.

NEVES, D.P.; MELO, A.L.; LINARDI, P.M. *et al.* **Parasitologia Humana**. 11 ed. Rio de Janeiro, Atheneu, 2005.

NOVAES, M.R.C.G.; ARAÚJO, J.P.S.H.C. "Síntese do Anti-Helmíntico Praziquantel, A Partir da Glicina". **Química Nova**, v. 22, n. 1, pp. 5-10, 1999.

NORONHA, F.B.; PINTO, J.C.; MONTEIRO, J.L.; LOBÃO, M.W.; SANTOS, T.J., 1993, ESTIMA: Um Pacote Computacional para Estimação de Parâmetros e Projeto de

Experimentos, Relatório Técnico PEQ/COPPE, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

OLIVEIRA, S.M.; ALBUQUERQUE, M.C.P.A.; PITTA, M.G.R. *et al.* “A Resposta do *Schistosoma mansoni* Mantido In Vitro Frente a Derivados Imidazolidinônicos”. **Acta Farmacêutica Bonaerense**, v. 23, n. 3, pp.343-348, Abr 2004.

OLIVEIRA, F.A.; KUSEL, J.R.; RIBEIRO, F. *et al.* “Responses of the Surface Membrane and Excretory System of *Schistosoma mansoni* to Damage and to Treatment with Praziquantel and other Biomolecules”. **Parasitology**, v. 132, pp. 321-330, Dez. 2006

OLVEDA, D.U.; OLVEDA, R.M.; MCANUS, D.P. *et al.* “The Chronic Enteropathogenic Disease Schistosomiasis”. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 28, pp. 193-203, Nov 2014.

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. *Importância dos Estereoisômeros na Terapêutica*. Boletim do CIM, Portugal, Set./Out. 2005. Disponível em: <[http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer\\_pt/docs/doc2201.pdf](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/doc2201.pdf)>. Acesso em: 18 jan. 2014, 15:26:30.

ORLANDO, R.M.; CARDOSO FILHO, N.; GIL, E.S. *et al.* “Importância Farmacêutica de Fármacos Quirais”. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 4, n. 1, pp. 8-14, 2007.

PAIS, L.S.; LOUREIRO, J.M.; RODRIGUES, A.E. “Modeling, Simulation and Operation of a Simulated Moving Bed for Continuous Chromatographic Separation of 1,1'-bi-2-naphthol Enantiomers”. **Journal of Chromatography**, v. 769, n. 1, pp. 25-35, Mai. 1997.

PAIS, L. S.; LOUREIRO, J.M.; RODRIGUES, A.E. “Modeling Strategies for Enantiomers Separation by SMB Chromatography”. **AIChE Journal**, v. 44, n. 3, p.p.561-569, 1998.

PARK, B.; LEE, C.; MUN, S. *et al.* “Novel Application of Simulated Moving Bed Chromatography to Protein Refolding”. **Process Biochemistry**, v. 41, n.5, pp. 1072-1082, Mai. 2006.

PRATA, A. “Comemoração do Centenário da Descoberta do *Schistosoma mansoni* no Brasil”. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, n. 6, pp. 689-691, Nov-Dez. 2008.

PHENOMENEX. *Lux Chiral Solutions Make It Easy*. California, 2011. Disponível em: <<http://phenomenex.blob.core.windows.net/documents/fac273de-826b-4502-b5ac-eb748b3130f3.pdf>>. Acesso em: 25 jan. 2014, 14:23:30.

RAJENDRAN, A.; PAREDES, G.; MAZZOTTI, M. “Simulated Moving Bed Chromatography for the Separation of Enantiomers”. **Journal of Chromatography A**, 1216, 2009, p.p. 709-738



RIBEIRO, F.; COELHO, P.M.Z.; VIEIRA, L.Q. *et al.* “The Effect of Praziquantel Treatment on Glutathione Concentration *Schistosoma mansoni*”. **Parasitology**, v. 116, n. 3, pp. 229-236, Mar. 1998.

ROSZKOWSKI, P.; MAURIN, J.K.; CZARNOCKI, Z. “Enantioselective Synthesis of (R)-(-)-Praziquantel”. **Tetrahedron: Asymmetry**. v. 17, n. 9, pp. 1415-1419, Mai. 2006.

RUTHVEN, D.M. **Principles of Adsorption & Adsorption Processes**. 1 ed, Nova York, EUA, John Wiley & Sons, 1984.

RUTHVEN, D.M.; CHING, C.B. “Counter-Current and Simulated Counter-Current Adsorption Separation Processes”. **Chemical Engineering Science**, v. 44, n. 5, pp. 1011-1038, 1989.

SANTOS, R.C., 2014, Separação Cromatográfica de Enantiômeros do Praziquantel, Relatório Interno, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

SCHMIDT-TRAUB, H. **Preparative Chromatography of Fine Chemicals and Pharmaceutical Agents**. Mörlenbach, Alemanha, Wiley-Vch Verlag-GmbH & Co, 2005.

SCHEER, A.P., 2002, *Desenvolvimento de um Sistema para Simulação e Otimização do Processo de Adsorção para Avaliação da Separação de Misturas Líquidas*. Tese de Doutorado, FEQ/UNICAMP, São Paulo, SP, Brasil.

SCHWAAB, M.; PINTO, J.C. **Análise de Dados Experimentais I: Fundamentos de Estatística e Estimação de Parâmetros**. 1 ed. Rio de Janeiro, e-Papers, 2007.

SEIDEL-MORGENSTERN, A. “Optimization and Comparison of Different Modes of Preparative Chromatography”. **Analisis Magazine**, v. 26, n. 7, pp. 46-55, Set. 1998.

SILVA JR, I.J.; VEREDAS, V.; SANTOS, M.A.G. *et al.* “Cromatografia em Leito Móvel Simulado na Produção de Substâncias Enantiomericamente Puras ou Enriquecidas em Larga Escala”. **Química Nova**, v. 29, n. 5, pp. 1027-1037, Mai. 2006.

SIQUEIRA-BATISTA, R.; RAMOS JR., A.N.; GOMES, A.P. *et al.* **Esquistossomoses Humanas**. 1 ed. Rio de Janeiro, Rubio, 2013.

SOLOMONS, T.; FRYHLE, C.B.. **Organic Chemistry**. 10 ed, New Jersey, John Wiley & Sons, 2011.

STORTI, G.; MASI, M.; CARRÀ, S. *et al.* “Optimal Design of Multicomponent Countercurrent Adsorption Separation Process Involving Nonlinear Equilibria”. **Chemical Engineering Science**, v. 44, n. 6, pp. 1329-1345, 1989.

TALLIMA, H.; EL RIDI, R. “Praziquantel Binds *Schistosoma mansoni* Adult Worm Actin”. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 29, n. 5, pp. 570-575, Mai. 2007.

THERMO FISHER SCIENTIFIC. *Thermo Scientific Nalgene Syringe Filters*. Massachusetts, 2015. Disponível em: <<https://tools.thermofisher.com/content/sfs/brochures/D22020.pdf>>. Acesso em: 21 dez. 2014, 14:28:30.

TSUCHIDA, R.; KOBAYASHI, M.; NAKAMURA, A. “The Configuration of Chlorobisdimethylglyoximoammine-Cobalt”. **Bulletin of Chemical Society of Japan**, v. 11, n. 1, pp.38-40, 1936.

UN MILLENNIUM PROJECT. *Investing in Development: A Practical Plan to Achieve the Millennium Development Goals*. Nova York, 2000. Disponível em: <<http://www.unmillenniumproject.org/documents/MainReportComplete-lowres.pdf>> . Acesso em: 14 dez. 2014, 15:30:30.

USBERCO, J.; SALVADOR, E. **Química Volume Único**. 5 ed. São Paulo, Saraiva, 2002.

VAN DEEMTER, J.J.; ZUIDERWEG, F.J.; KLINKENBERG, A. “Longitudinal Diffusion and Resistance to Mass Transfer as Causes of Nonideality in Chromatography”. **Chemical Engineering Science**, v. 5, pp. 271-289, Fev. 1956.

YAJIMA, A.; MIKHAILOV, A. MBABAZI, P.S. *et al.* “Preventive Chemoterapy and Transmission Control (PCT) Databank: A Tool for Planning, Implementation and Monitoring of Integrated Preventive Chemoterapy for Controlo f Neglectes Tropical Diseases”. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 106, n. 4, pp. 215-226, Abr. 2012.

WEI, F.; ZHAO, Y. “Separation of Capsaicin from Capsaicinoids by Simulated Moving Bed Chromatography”. **Journal of Chromatography A**, v. 1187, n. 1-2, pp. 281-284, Abr. 2008.

WHEATON, R.M.; BAUMAN, W.C. “Ion Exclusion: A Unit Operation Utilizing Ion Exchange Materials”. **Industrial and Engineering Chemistry**, v. 45, n. 1, pp. 228-233, Jan. 1953.

WHO. *Preventive Chemoterapy in Human Helminthiasis*. França, 2006. Disponível em: <[http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241547103\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241547103_eng.pdf)>. Acesso em: 17 dez. 2014, 14:05:30.

WHO. *Model List of Essential Medicines*. 18<sup>th</sup> list, 2013a. Disponível em: <<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>>. Acesso em: 12 jan. 2015, 14:25:30.

WHO. *Model List of Essential Medicines for Children*. 18<sup>th</sup> list, 2013b. Disponível em: <<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>>. Acesso em: 12 jan. 2015, 14:26:30.

WOELFLE, M.; SEERDEN, J.; GOOIJER, J. *et al.* “Resolution of Praziquantel PLOS Neglected Tropical Diseases, 5 (9), 2011: e1260. doi:10.1371/ournal.pntd.0001260. Disponível em:

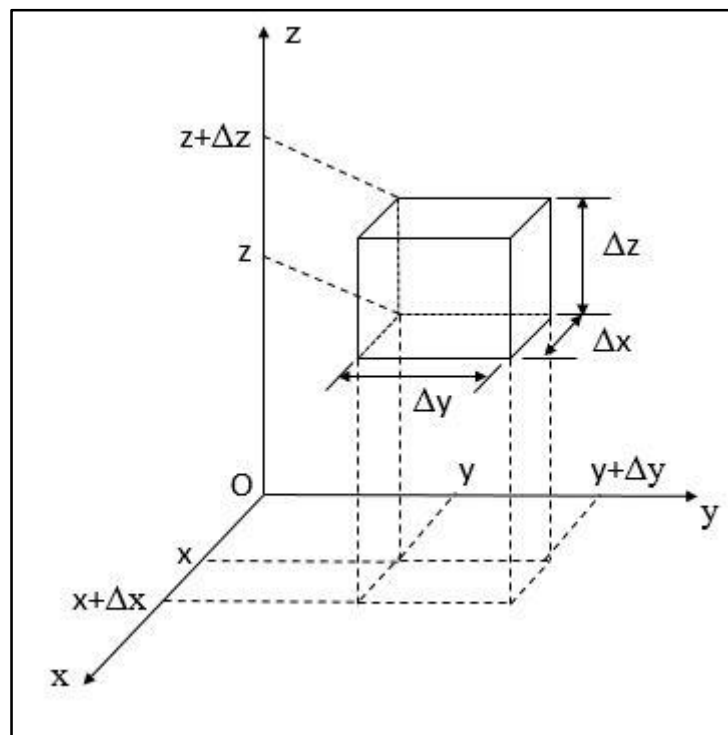
<<http://www.plosntds.org/article/fetchObject.action?uri=info:doi/10.1371/journal.pntd.0001260&representation=PDF>>. Acesso em: 15 jan. 2015, 13:27:30.

# APÊNDICE I

Este apêndice tem como proposta recordar a dedução da equação da continuidade e a operação de divergência de campos vetoriais em coordenadas cilíndricas e esféricas.

## (A) Equação da Continuidade

A equação da continuidade é obtida a partir do balanço de massa em um elemento de volume em coordenadas retangulares (Figura I.1).



**Figura I.1:** Elemento de Volume em Coordenadas Cartesianas

Genericamente, o balanço de massa no volume de controle (VC), representado pelo elemento de volume em coordenadas retangulares, para uma determinada espécie  $i$  em um intervalo de tempo  $\Delta t$  pode ser escrito como a Equação I.1, contendo um termo de acúmulo de massa, um termo que representa a quantidade líquida de massa e um termo que representa a geração ou perda de massa.

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Acúmulo de} \\ \text{Massa no VC} \end{array} \right\} = \left\{ \begin{array}{l} \text{Quantidade líquida} \\ \text{de massa que entra} \\ \text{no VC} \end{array} \right\} + \left\{ \begin{array}{l} \text{Geração ou} \\ \text{Perda de} \\ \text{Massa no VC} \end{array} \right\} \quad (\text{I.1})$$

O termo de acúmulo de massa no VC é representado pela diferença entre as concentrações nos instantes  $t$  e  $t + \Delta t$ , multiplicada pelo volume do VC (Equação I.2).

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Acúmulo de} \\ \text{Massa no VC} \end{array} \right\} = (C_i|_{t+\Delta t} - C_i|_t)\Delta V = (C_i|_{t+\Delta t} - C_i|_t)\Delta x\Delta y\Delta z \quad (\text{I.2})$$

O termo da quantidade líquida de massa que entra no VC pode ser expresso como a diferença entre a massa que entra no VC e a massa que sai do VC (Equação I.3).

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Quantidade líquida} \\ \text{de massa que entra} \\ \text{no VC} \end{array} \right\} = \left\{ \begin{array}{l} \text{Massa que} \\ \text{entra no VC} \end{array} \right\} - \left\{ \begin{array}{l} \text{Massa que} \\ \text{sai do VC} \end{array} \right\} \quad (\text{I.3})$$

O termo da massa que entra no VC (Equação I.4) é representado pelo produto escalar entre o fluxo de massa ( $\mathbf{N}_i$ ) no instante  $t$  e o vetor elemento de área ( $\Delta\mathbf{A}$ ) multiplicado pelo intervalo de tempo considerado ( $\Delta t$ ). O vetor fluxo de massa e o vetor elemento de área podem ser escritos em termos de seus componentes multiplicados pelos respectivos versores (vetores unitários) das direções  $x$ ,  $y$  e  $z$  (equações I.5 e I.6, respectivamente).

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Massa que} \\ \text{entra no VC} \end{array} \right\} = (\mathbf{N}_i|_t \cdot \Delta\mathbf{A})\Delta t \quad (\text{I.4})$$

$$\mathbf{N}_i|_t = N_{i,x}|_t \widehat{e}_x + N_{i,y}|_t \widehat{e}_y + N_{i,z}|_t \widehat{e}_z \quad (\text{I.5})$$

$$\Delta\mathbf{A} = \Delta y\Delta z \widehat{e}_x + \Delta x\Delta z \widehat{e}_y + \Delta x\Delta y \widehat{e}_z \quad (\text{I.6})$$

Analogamente, o termo de massa que sai do VC (Equação I.7) é representado pelo produto escalar entre o fluxo de massa ( $\mathbf{N}_i$ ) no instante  $t + \Delta t$  (Equação I.8) e o vetor elemento de área (Equação I.6), multiplicado pelo intervalo de tempo considerado ( $\Delta t$ ).

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Massa que} \\ \text{sai do VC} \end{array} \right\} = (\mathbf{N}_i|_{t+\Delta t} \cdot \Delta\mathbf{A})\Delta t \quad (\text{I.7})$$

$$\mathbf{N}_i|_{t+\Delta t} = N_{i,x}|_{t+\Delta t} \widehat{e}_x + N_{i,y}|_{t+\Delta t} \widehat{e}_y + N_{i,z}|_{t+\Delta t} \widehat{e}_z \quad (\text{I.8})$$

Os componentes do fluxo ( $\mathbf{N}_i$ ) no instante  $t + \Delta t$  podem ser escritos de acordo com a série de Taylor truncada no termo de primeira ordem (Equação I.9).

$$\mathbf{N}_i|_{t+\Delta t} = \left( N_{i,x}|_t + \frac{\partial N_{i,x}}{\partial x} \Delta x \right) \widehat{e}_x + \left( N_{i,y}|_t + \frac{\partial N_{i,y}}{\partial y} \Delta y \right) \widehat{e}_y + \left( N_{i,z}|_t + \frac{\partial N_{i,z}}{\partial z} \Delta z \right) \widehat{e}_z \quad (\text{I.9})$$

Assim, substituindo a Equação I.5 na Equação I.4 e a Equação I.9 na Equação I.7 e, em seguida, substituindo os resultados na Equação I.3, o termo de quantidade líquida de massa que entra no VC é dado pela Equação I.10.

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Quantidade líquida} \\ \text{de massa que entra} \\ \text{no VC} \end{array} \right\} = - \left( \frac{\partial N_{i,x}}{\partial x} \right) \Delta x \Delta y \Delta z - \left( \frac{\partial N_{i,y}}{\partial y} \right) \Delta y \Delta x \Delta z - \left( \frac{\partial N_{i,z}}{\partial z} \right) \Delta z \Delta x \Delta y \quad (\text{I.10})$$

O termo de geração ou perda de massa no VC é genericamente expresso em termos de uma taxa de geração ou consumo  $R_i$ , multiplicada pelo volume ( $\Delta x \Delta y \Delta z$ ) e pelo intervalo de tempo considerado ( $\Delta t$ ) (Equação I.11).

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Geração ou} \\ \text{Perda de} \\ \text{Massa no VC} \end{array} \right\} = R_i \Delta x \Delta y \Delta z \Delta t \quad (\text{I.11})$$

Substituindo as equações I.2, I.10 e I.11 na Equação I.1 e dividindo ambos os lados dela por  $\Delta x \Delta y \Delta z \Delta t$ , chega-se a Equação I.12.

$$\frac{(C_i|_{t+\Delta t} - C_i|_t)}{\Delta t} = - \left( \frac{\partial N_{i,x}}{\partial x} + \frac{\partial N_{i,y}}{\partial y} + \frac{\partial N_{i,z}}{\partial z} \right) + R_i \quad (\text{I.12})$$

Tomando o limite quando  $\Delta t$  tende a zero, obtém-se a Equação I.13. Reconhecendo o operador nabla (Equação I.14), chega-se a Equação da continuidade (Equação I.14).

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} = - \left( \frac{\partial N_{i,x}}{\partial x} + \frac{\partial N_{i,y}}{\partial y} + \frac{\partial N_{i,z}}{\partial z} \right) + R_i \quad (\text{I.13})$$

$$\nabla(\cdot) = \frac{\partial(\cdot)}{\partial x} \hat{\mathbf{e}}_x + \frac{\partial(\cdot)}{\partial y} \hat{\mathbf{e}}_y + \frac{\partial(\cdot)}{\partial z} \hat{\mathbf{e}}_z \quad (\text{I.14})$$

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = -\nabla \cdot \mathbf{N}_i + R_i \quad (\text{I.15})$$

Em particular, é possível distinguir três termos na Equação da continuidade: uma taxa de acúmulo de massa no VC (Equação I.16), a taxa líquida de massa que entra no VC (Equação I.17) e uma taxa de geração ou perda de massa no VC (Equação I.18).

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Taxa de Acúmulo} \\ \text{de Massa no VC} \end{array} \right\} = \frac{\partial C_i}{\partial t} \quad (\text{I.16})$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Taxa líquida de} \\ \text{massa que entra} \\ \text{no VC} \end{array} \right\} = -\nabla \cdot \mathbf{N}_i \quad (\text{I.17})$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Taxa de Geração ou} \\ \text{Perda de} \\ \text{Massa no VC} \end{array} \right\} = R_i \quad (\text{I.18})$$

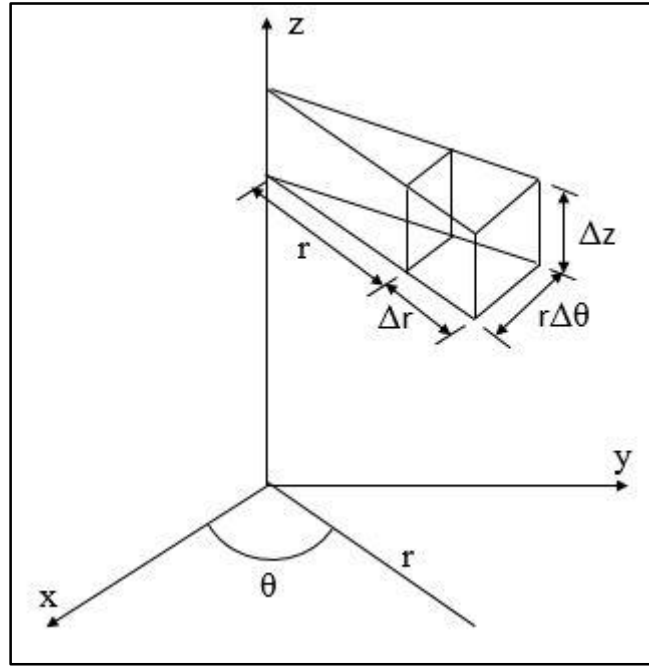
Cabe ressaltar que a aplicação da Equação I.15 para outros sistemas de coordenadas é imediata, bastando saber como escrever o divergente do fluxo de massa ( $\nabla \cdot \mathbf{N}_i$ ).

(B) Divergente em Coordenadas Cilíndricas

Seja um campo vetorial  $\mathbf{F}(r, \theta, z)$  (Equação I.19) definido no elemento de volume cilíndrico (Figura I.2) e elemento de área  $\Delta \mathbf{A}$  dado pela Equação I.20.

$$\mathbf{F}(r, \theta, z) = F_r \hat{\mathbf{e}}_r + F_\theta \hat{\mathbf{e}}_\theta + F_z \hat{\mathbf{e}}_z \quad (\text{I.19})$$

$$\Delta \mathbf{A} = r \Delta \theta \Delta z \hat{\mathbf{e}}_r + \Delta r \Delta z \hat{\mathbf{e}}_\theta + r \Delta \theta \Delta r \hat{\mathbf{e}}_z \quad (\text{I.20})$$



**Figura I.2:** Elemento de Volume Cilíndrico

O fluxo na direção radial, admitindo a expansão em série de Taylor de  $F_{r+\Delta r}$  truncada no termo de primeira ordem e desprezando termos de 2ª ordem, pode ser escrito como nas equações I.21 e I.22.

$$F_{r+\Delta r}(r + \Delta r)\Delta\theta\Delta z - F_r r\Delta\theta\Delta z = \left( F_r + \frac{\partial F_r}{\partial r} \Delta r \right) (r + \Delta r)\Delta\theta\Delta z - F_r r\Delta\theta\Delta z \quad (\text{I.21})$$

$$F_r \Delta r \Delta \theta \Delta z + \frac{\partial F_r}{\partial r} \Delta r \Delta \theta \Delta z = \left( \frac{1}{r} F_r + \frac{\partial F_r}{\partial r} \right) \Delta V = \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} (r F_r) \Delta V \quad (\text{I.22})$$

Na direção  $\theta$  (equações I.23 e I.24):

$$F_{\theta+\Delta\theta}\Delta r\Delta z - F_{\theta}\Delta r\Delta z = \left( F_{\theta} + \frac{\partial F_{\theta}}{\partial \theta} \Delta\theta \right) \Delta r\Delta z - F_{\theta}\Delta r\Delta z \quad (\text{I.23})$$

$$\frac{\partial F_{\theta}}{\partial \theta} \Delta\theta\Delta r\Delta z = \frac{1}{r} \frac{\partial F_{\theta}}{\partial \theta} \Delta V \quad (\text{I.24})$$

Na direção  $z$  (equações I.25):

$$F_{z+\Delta z}r\Delta\theta\Delta r - F_z r\Delta\theta\Delta r = \left( F_z + \frac{\partial F_z}{\partial z} \Delta z \right) r\Delta\theta\Delta r - F_z r\Delta\theta\Delta r = \frac{\partial F_z}{\partial z} \Delta V \quad (\text{I.25})$$

Substituindo na definição de divergente (Equação I.26), chega-se a Equação I.27.

$$\text{div } \mathbf{F} = \nabla \cdot \mathbf{F} = \lim_{V \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta V} \left\{ \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} (rF_r) + \frac{1}{r} \frac{\partial F_{\theta}}{\partial \theta} + \frac{\partial F_z}{\partial z} \right\} \Delta V \quad (\text{I.26})$$

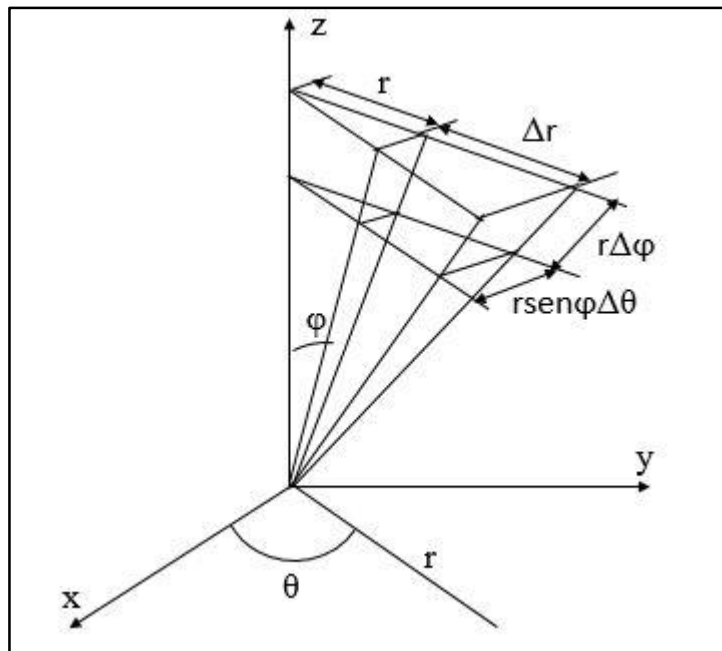
$$\nabla \cdot \mathbf{F} = \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} (rF_r) + \frac{1}{r} \frac{\partial F_{\theta}}{\partial \theta} + \frac{\partial F_z}{\partial z} \quad (\text{I.27})$$

### (C) Divergente em Coordenadas Esféricas

Seja um campo vetorial  $\mathbf{F}(r, \theta, \varphi)$  (Equação I.28) definido no elemento de volume esférico (Figura I.3) e elemento de área  $\Delta \mathbf{A}$  dado pela Equação I.29.

$$\mathbf{F}(r, \theta, \varphi) = F_r \hat{\mathbf{e}}_r + F_{\theta} \hat{\mathbf{e}}_{\theta} + F_{\varphi} \hat{\mathbf{e}}_{\varphi} \quad (\text{I.28})$$

$$\Delta \mathbf{A} = r^2 \sin\varphi \Delta\theta \Delta\varphi \hat{\mathbf{e}}_r + r \sin\varphi \Delta r \Delta\theta \hat{\mathbf{e}}_{\varphi} + r \Delta\varphi \Delta r \hat{\mathbf{e}}_{\theta} \quad (\text{I.29})$$



**Figura I.3:** Elemento de Volume Esférico



O fluxo na direção radial, admitindo a expansão em série de Taylor de  $F_{r+\Delta r}$  truncada no termo de primeira ordem e desprezando termos de ordem superior, pode ser escrito como nas equações I.30 e I.31.

$$F_{r+\Delta r}(r + \Delta r)^2 \text{sen}\varphi \Delta\theta \Delta z - F_r r^2 \text{sen}\varphi \Delta\theta \Delta z =$$

$$= \left( F_r + \frac{\partial F_r}{\partial r} \Delta r \right) (r^2 + 2r\Delta r + \Delta r^2) \text{sen}\varphi \Delta\theta \Delta z - F_r r^2 \text{sen}\varphi \Delta\theta \Delta z \quad (\text{I.30})$$

$$F_r 2r \text{sen}\varphi \Delta r \Delta\theta \Delta z + \frac{\partial F_r}{\partial r} r^2 \text{sen}\varphi \Delta r \Delta\theta \Delta z = \left( \frac{1}{r^2} 2r F_r + \frac{\partial F_r}{\partial r} \right) \Delta V =$$

$$= \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} (r^2 F_r) \Delta V \quad (\text{I.31})$$

Na direção  $\theta$  (equações I.32 e I.33):

$$F_{\theta+\Delta\theta} r \Delta r \Delta\varphi - F_\theta r \Delta r \Delta\varphi = \left( F_\theta + \frac{\partial F_\theta}{\partial \theta} \Delta\theta \right) r \Delta r \Delta\varphi - F_\theta r \Delta r \Delta\varphi \quad (\text{I.32})$$

$$\frac{\partial F_\theta}{\partial \theta} r \Delta\theta \Delta r \Delta\varphi = \frac{1}{r \text{sen}\varphi} \frac{\partial F_\theta}{\partial \theta} \Delta V \quad (\text{I.33})$$

Na direção  $\varphi$  (equações I.34 e I.35):

$$F_{\varphi+\Delta\varphi} r \text{sen}\varphi \Delta r \Delta\theta - F_\varphi r \text{sen}\varphi \Delta r \Delta\theta =$$

$$= \left( F_\varphi + \frac{\partial F_\varphi}{\partial \varphi} \Delta\varphi \right) r \text{sen}\varphi \Delta r \Delta\theta - F_\varphi r \text{sen}\varphi \Delta r \Delta\theta \quad (\text{I.34})$$

$$\frac{\partial F_\varphi}{\partial \varphi} r \Delta\theta \Delta r \Delta\varphi = \frac{1}{r} \frac{\partial F_\varphi}{\partial \varphi} \Delta V \quad (\text{I.35})$$

Substituindo na definição de divergente (Equação I.36), chega-se a Equação I.37.

$$\text{div } \mathbf{F} = \nabla \cdot \mathbf{F} = \lim_{\Delta V \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta V} \left\{ \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} (r^2 F_r) + \frac{1}{r} \frac{\partial F_\varphi}{\partial \varphi} + \frac{1}{r \text{sen}\varphi} \frac{\partial F_\theta}{\partial \theta} \right\} \Delta V \quad (\text{I.36})$$

$$\nabla \cdot \mathbf{F} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} (r^2 F_r) + \frac{1}{r} \frac{\partial F_\varphi}{\partial \varphi} + \frac{1}{r \text{sen}\varphi} \frac{\partial F_\theta}{\partial \theta} \quad (\text{I.37})$$

## Referências:

CREMASCO, M.A. **Fundamentos de Transferência de Massa**. 2 ed. São Paulo, Editora Unicamp, 2002.

SÁNCHEZ, E. **Cálculo Tensorial**. 1 ed. Rio de Janeiro, Interciência, 2011.

STEWART, J. **Cálculo: Volume II**. 5 ed. São Paulo, Thomson Learning, 2005.

# APÊNDICE II

Este apêndice é subdividido em duas partes: a parte I refere-se às deduções dos modelos geral, do transporte dispersivo e do equilíbrio dispersivo em colunas cromatográficas; e a parte II refere-se à dedução do modelo do transporte dispersivo para o leito móvel verdadeiro (LMV).

## Parte I

### (A) Modelo Geral

#### Balço de massa para cada componente $i$ na fase líquida

Seja um volume de controle (VC) em uma coluna cromatográfica, com origem do sistema de coordenadas cilíndricas centrada na sua face esquerda (Figura II.1).

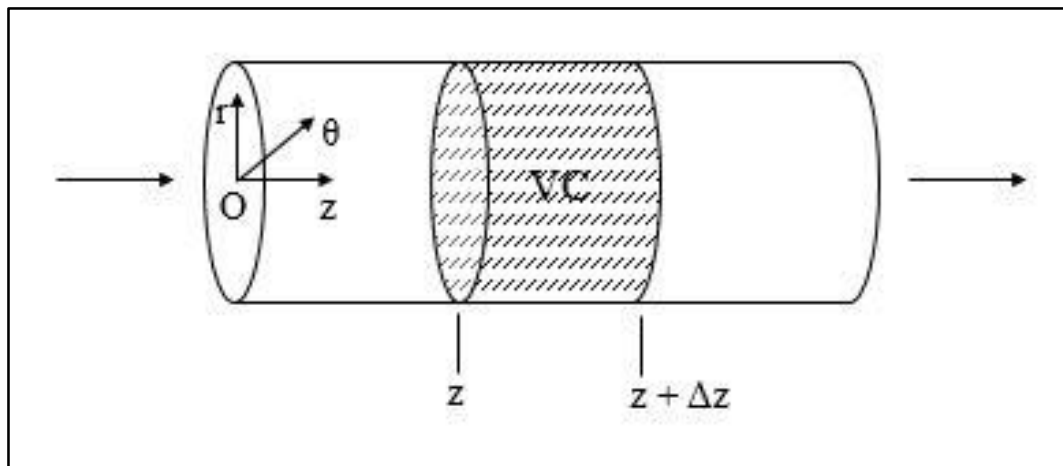


Figura II.1: **Volume de Controle na Coluna Cromatográfica**

O balanço de massa por componente ( $i$ ) no volume de controle (VC) em um determinado intervalo de tempo  $\Delta t$  possui quatro termos: a taxa de acúmulo no VC, a taxa mássica que entra no VC, a taxa mássica que sai do VC e o termo de geração ou consumo no VC (Equação II.1).

$$\left\{ \begin{array}{c} \text{Acúmulo} \\ \text{de} \\ \text{Massa} \\ \text{no VC} \end{array} \right\} = \left\{ \begin{array}{c} \text{Massa} \\ \text{que entra} \\ \text{no VC} \end{array} \right\} - \left\{ \begin{array}{c} \text{Massa} \\ \text{que sai} \\ \text{do VC} \end{array} \right\} + \left\{ \begin{array}{c} \text{Geração} \\ \text{ou} \\ \text{Perda} \\ \text{de Massa no VC} \end{array} \right\} \quad (\text{II.1})$$

O acúmulo de massa pode ser escrito como a diferença dos produtos das concentrações ( $c_i$ ) pelo volume do VC ( $\Delta V$ ) multiplicado pela porosidade do leito ( $\epsilon$ ) nos instantes de tempos  $t$  e  $t + \Delta t$ , de acordo com a Equação II.2.

$$\left\{ \begin{array}{c} \text{Acúmulo} \\ \text{de} \\ \text{Massa} \\ \text{no VC} \end{array} \right\} = c_i|_{t+\Delta t}\epsilon\Delta V - c_i|_t\epsilon\Delta V \quad (\text{II.2})$$

A massa que entra no VC é devida ao fluxo axial (ao longo da coordenada  $z$ ) de massa (representado por  $N_i$ ) que entra na face esquerda do VC (Equação II.3) e a massa que sai do VC é devida ao fluxo axial de massa que sai da face direita do VC (Equação II.4). A letra  $A$  representa a área da seção transversal da coluna e  $\Delta t$  o intervalo de tempo.

$$\left\{ \begin{array}{c} \text{Massa} \\ \text{que entra} \\ \text{no VC} \end{array} \right\} = N_i|_z\epsilon A\Delta t \quad (\text{II.3})$$

$$\left\{ \begin{array}{c} \text{Massa} \\ \text{que sai} \\ \text{no VC} \end{array} \right\} = N_i|_{z+\Delta z}\epsilon A\Delta t \quad (\text{II.4})$$

Por fim, o termo de geração ou perda de massa, advindo da transferência de massa entre as fases, é genericamente representado por  $R_i$  e escrito como na Equação II.5. A Equação II.6 mostra o balanço de massa com todos seus termos.

$$\left\{ \begin{array}{c} \text{Geração} \\ \text{ou} \\ \text{Perda} \\ \text{de Massa no VC} \end{array} \right\} = -R_i\Delta t \quad (\text{II.5})$$

$$c_i|_{t+\Delta t}\epsilon\Delta V - c_i|_t\epsilon\Delta V = N_i|_z\epsilon A\Delta t - N_i|_{z+\Delta z}\epsilon A\Delta t - R_i\Delta t \quad (\text{II.6})$$

Dividindo-se ambos os lados da Equação II.6 por  $\epsilon\Delta V\Delta t$ , obtém-se a Equação II.7. Simplificando a Equação II.7, chega-se a Equação II.8.

$$\frac{1}{\Delta t}(c_i|_{t+\Delta t} - c_i|_t) = \frac{1}{\Delta z}(N_i|_z - N_i|_{z+\Delta z}) - \frac{R_i}{\epsilon\Delta V} \quad (\text{II.7})$$

$$\frac{\Delta c_i}{\Delta t} = -\frac{\Delta N_i}{\Delta z} - \frac{R_i}{\epsilon\Delta V} \quad (\text{II.8})$$

A taxa de massa ( $R_i$ ) que atravessa a interface líquido-sólido pode ser escrita através da Equação II.9, que é o produto do fluxo de líquido através da interface ( $N_s$ ) e da área total de partículas no VC ( $a_t$ ).

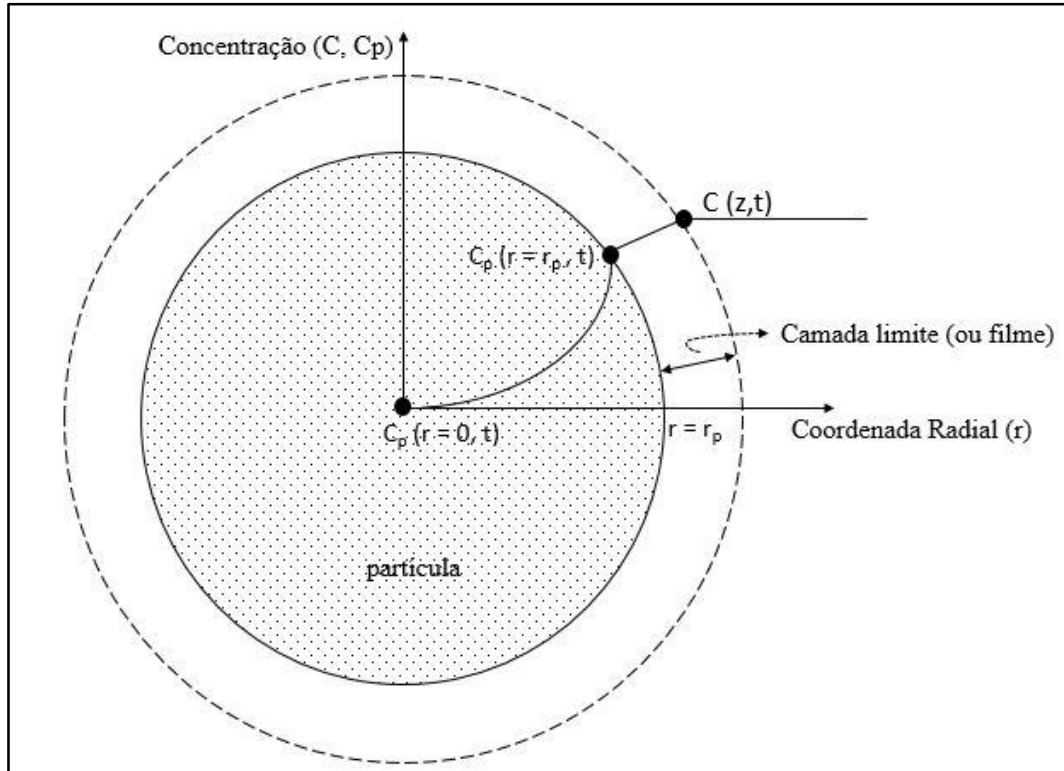
$$R_i = N_s a_t \quad (\text{II.9})$$

O fluxo de líquido através da interface é considerado uma função linear da diferença entre a concentração no seio (bulk) da fase líquida e a concentração na superfície do poro (Equação II.10), em que a constante de proporcionalidade é o coeficiente de transferência de massa no filme ( $k_{filme}$ ) – como mostra a Figura II.2. A área total de partículas no VC é o produto do número de partículas no VC pela área superficial esférica (Equação II.11). Por seu turno, o número de partículas ( $N_p$ ) é o quociente do volume de sólido no VC pelo volume da partícula esférica (Equação II.12).

$$N_s = k_{filme} \left( c_i - c_{p,i} \Big|_{r=r_p} \right) \quad (II.10)$$

$$a_t = N_p 4\pi r_p^2 \quad (II.11)$$

$$N_p = \frac{(1 - \varepsilon)A\Delta z}{\frac{4}{3}\pi r_p^3} \quad (II.12)$$



**Figura II.2:** Ilustração da Modelagem da Transferência de Massa no Filme

Nas equações II.10, II.11 e II.12,  $c_{p,i}$  representa a concentração na fase líquida estagnada nos poros das partículas e  $r_p$  é o raio da partícula adsorvente. Substituindo os termos na Equação II.9, chega-se a Equação II.13.

$$R_i = k_{filme,i} \left( c_i - c_{p,i} \Big|_{r=r_p} \right) \frac{3}{r_p} (1 - \varepsilon)A\Delta z \quad (II.13)$$

A substituição da Equação II.13 na Equação II.8, quando se toma o limite para  $\Delta t$  tende a zero e  $\Delta z$  tende a zero, fornece a Equação II.14.

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} = -\frac{\partial N_i}{\partial z} - \frac{(1-\varepsilon)}{\varepsilon} k_{\text{filme},i} \frac{3}{r_p} (c_i - c_{p,i}|_{r=r_p}) \quad (\text{II.14})$$

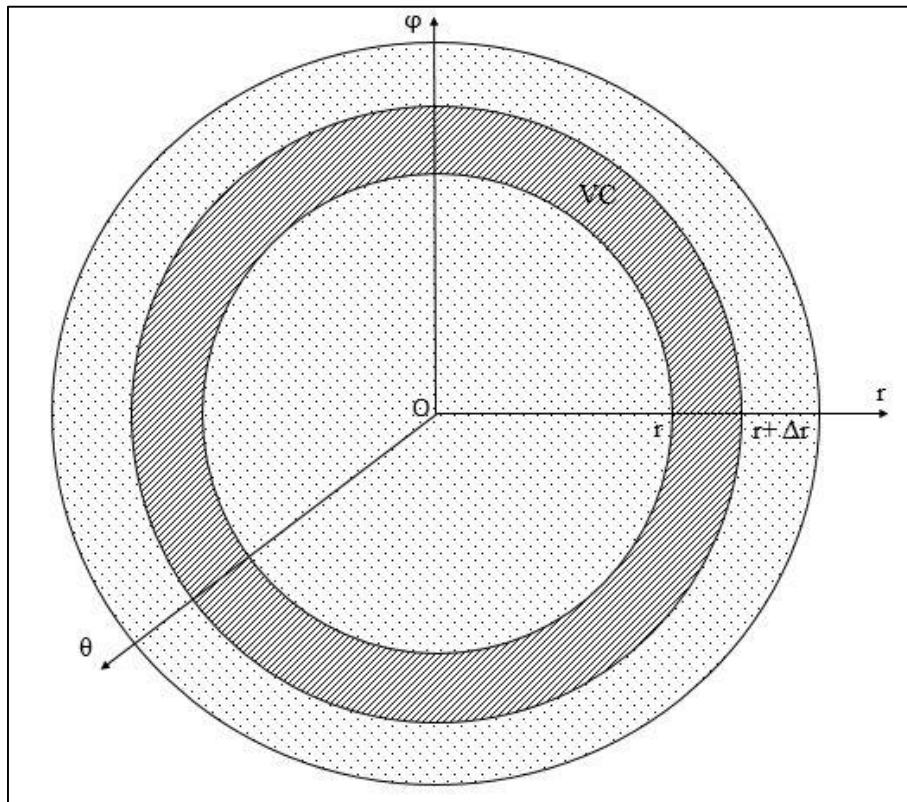
Sendo o fluxo resultado de uma parcela referente a advecção e uma parcela referente a dispersão axial (Equação II.15), chega-se a Equação II.16. Na Equação II.15,  $v$  representa a velocidade intersticial da fase líquida e  $D_{\text{ax},i}$  é o coeficiente de dispersão axial.

$$N_i = v c_i - D_{\text{ax},i} \frac{\partial c_i}{\partial z} \quad (\text{II.15})$$

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} = -v \frac{\partial c_i}{\partial z} + D_{\text{ax},i} \frac{\partial^2 c_i}{\partial z^2} - \frac{(1-\varepsilon)}{\varepsilon} k_{\text{filme},i} \frac{3}{r_p} (c_i - c_{p,i}|_{r=r_p}) \quad (\text{II.16})$$

#### Balanco de massa por componente i na partícula adsorvente

Seja o volume de controle na partícula adsorvente (casca esférica) e o centro do sistema de coordenadas esféricas localizado no centro da partícula (Figura II.3).



**Figura II.3:** Volume de Controle na Partícula Adsorvente

Analogamente ao caso anterior, o balanço de massa por componente (i) genérico no volume de controle (VC) em um determinado intervalo de tempo  $\Delta t$  possui três termos:

o acúmulo de massa no VC, a massa que entra no VC e a massa que sai do VC (Equação II.17).

$$\left\{ \begin{array}{c} \text{Acúmulo} \\ \text{de} \\ \text{Massa} \\ \text{no VC} \end{array} \right\} = \left\{ \begin{array}{c} \text{Massa} \\ \text{que entra} \\ \text{no VC} \end{array} \right\} - \left\{ \begin{array}{c} \text{Massa} \\ \text{que sai} \\ \text{do VC} \end{array} \right\} \quad (\text{II.17})$$

A massa que entra no VC é devida ao fluxo radial (ao longo da coordenada  $r$ ) de massa (representado por  $N_i$ ) que entra no VC (Equação II.3) e a massa que sai do VC é devida ao fluxo radial de massa que sai do VC (Equação II.4). A letra  $A$  representa a área superficial da esfera obtida do componente do vetor elemento de área em coordenadas esféricas na direção radial (apêndice I) e  $\Delta t$  é o intervalo de tempo.

$$\left\{ \begin{array}{c} \text{Massa} \\ \text{que entra} \\ \text{no VC} \end{array} \right\} = N_i|_{r+\Delta r} \varepsilon_p A \Delta t = N_i|_{r+\Delta r} \varepsilon_p ((r + \Delta r)^2 \text{sen} \varphi \Delta \theta \Delta z) \Delta t \quad (\text{II.18})$$

$$\left\{ \begin{array}{c} \text{Massa} \\ \text{que sai} \\ \text{no VC} \end{array} \right\} = N_i|_r \varepsilon_p A \Delta t = N_i|_r \varepsilon_p (r^2 \text{sen} \varphi \Delta \theta \Delta z) \Delta t \quad (\text{II.19})$$

O acúmulo de massa no VC é devido a diferença dos termos de concentração de componente  $i$  na fase líquida nos poros ( $c_{p,i}$ ) somados aos termos de concentração de componente  $i$  na fase sólida ( $q_i$ ) nos instantes de tempos  $t$  e  $t + \Delta t$ .

$$\left\{ \begin{array}{c} \text{Acúmulo} \\ \text{de} \\ \text{Massa} \\ \text{no VC} \end{array} \right\} = [c_{p,i}|_{t+\Delta t} \varepsilon_p + q_i|_{t+\Delta t} (1 - \varepsilon_p)] \Delta V - [c_{p,i}|_t \varepsilon_p + q_i|_t (1 - \varepsilon_p)] \Delta V \quad (\text{II.20})$$

Escrevendo o termo do fluxo radial em  $t + \Delta t$  por meio da série de Taylor truncada no termo de primeira ordem obtêm-se as equações II.21 e II.22. Desprezando os termos de segunda ordem ou superior no desenvolvimento da Equação II.22, chega-se a Equação II.23.

$$N_i|_{r+\Delta r} = \left( N_i|_r + \frac{\partial N_i}{\partial r} \Delta r \right) \quad (\text{II.21})$$

$$\left\{ \begin{array}{c} \text{Massa} \\ \text{que entra} \\ \text{no VC} \end{array} \right\} = \left( N_i|_r + \frac{\partial N_i}{\partial r} \Delta r \right) \varepsilon_p (r^2 + 2r\Delta r + \Delta r^2) \text{sen} \varphi \Delta \theta \Delta z \Delta t \quad (\text{II.22})$$

$$\left\{ \begin{array}{c} \text{Massa} \\ \text{que entra} \\ \text{no VC} \end{array} \right\} = \left( N_i|_r r^2 + N_i|_r 2r\Delta r + r^2 \frac{\partial N_i}{\partial r} \Delta r \right) \varepsilon_p \text{sen} \varphi \Delta \theta \Delta z \Delta t \quad (\text{II.23})$$

Portanto, a diferença entre os termos de massa que entra no VC e da massa que sai do VC pode ser escrita pela Equação II.24.

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Massa} \\ \text{que entra} \\ \text{no VC} \end{array} \right\} - \left\{ \begin{array}{l} \text{Massa} \\ \text{que sai} \\ \text{no VC} \end{array} \right\} = N_i |_{r} 2r \text{sen} \varphi \Delta r \Delta \theta \Delta z \Delta t + \frac{\partial N_i}{\partial r} r^2 \text{sen} \varphi \Delta r \Delta \theta \Delta z \Delta t \quad (\text{II.24})$$

Rearranjando a Equação II.24 é possível obter a Equação II.25.

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Massa} \\ \text{que entra} \\ \text{no VC} \end{array} \right\} - \left\{ \begin{array}{l} \text{Massa} \\ \text{que sai} \\ \text{no VC} \end{array} \right\} = \left( \frac{1}{r^2} 2r N_i |_{r} + \frac{\partial N_i}{\partial r} \right) \varepsilon_p \Delta V \Delta t = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} (r^2 N_i) \varepsilon_p \Delta V \Delta t \quad (\text{II.25})$$

Em razão do fluxo ser somente devido a difusão do líquido nos poros (Equação II.26) é possível obter a Equação II.27.

$$N_i = D_p \frac{\partial c_{p,i}}{\partial r} \quad (\text{II.26})$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Massa} \\ \text{que entra} \\ \text{no VC} \end{array} \right\} - \left\{ \begin{array}{l} \text{Massa} \\ \text{que sai} \\ \text{no VC} \end{array} \right\} = \varepsilon_p D_p \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 \frac{\partial c_{p,i}}{\partial r} \right) \Delta V \Delta t \quad (\text{II.27})$$

Enfim, substituindo as equações II.27 e II.20 na Equação II.1 e dividindo ambos lados da Equação II.1 resultante por  $\Delta V \Delta t$  chega-se a Equação II.28.

$$\varepsilon_p \frac{\Delta c_{p,i}}{\Delta t} + (1 - \varepsilon_p) \frac{\Delta q_i}{\Delta t} = \varepsilon_p D_p \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 \frac{\partial c_{p,i}}{\partial r} \right) \quad (\text{II.28})$$

Considerando o limite quando  $\Delta t$  tende a zero obtém-se a Equação II.29.

$$\varepsilon_p \frac{\partial c_{p,i}}{\partial t} + (1 - \varepsilon_p) \frac{\partial q_i}{\partial t} = \varepsilon_p D_p \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 \frac{\partial c_{p,i}}{\partial r} \right) \quad (\text{II.29})$$

## (B) Modelo do Transporte Dispersivo

### (B.1) Dedução a partir do Modelo Geral

Partindo-se do modelo geral para colunas cromatográficas, o modelo do transporte dispersivo é obtido aplicando-se inicialmente o operador média ao longo da coordenada radial (como na Equação II.30 na qual  $x$  é uma variável genérica função do raio) em ambos os lados da Equação do balanço para partícula do modelo geral (Equação II.29), obtendo-se a Equação II.31.

$$\bar{x} = \frac{\int_0^{r_p} x(r)r^2 dr}{\int_0^{r_p} r^2 dr} \quad (\text{II.30})$$

$$\varepsilon_p \frac{\partial \bar{c}_{p,i}}{\partial t} + (1 - \varepsilon_p) \frac{\partial \bar{q}_1}{\partial t} = \varepsilon_p D_p \frac{3}{r_p} \frac{\partial c_{p,i}}{\partial r} \Big|_{r=r_p} \quad (\text{II.31})$$

Em seguida, no modelo transporte dispersivo, considera-se a transferência de massa no filme instantânea ( $k_{\text{filme}}$  muito grande), sendo possível escrever o balanço de massa para fase líquida do modelo geral (Equação II.16) como a Equação II.32.

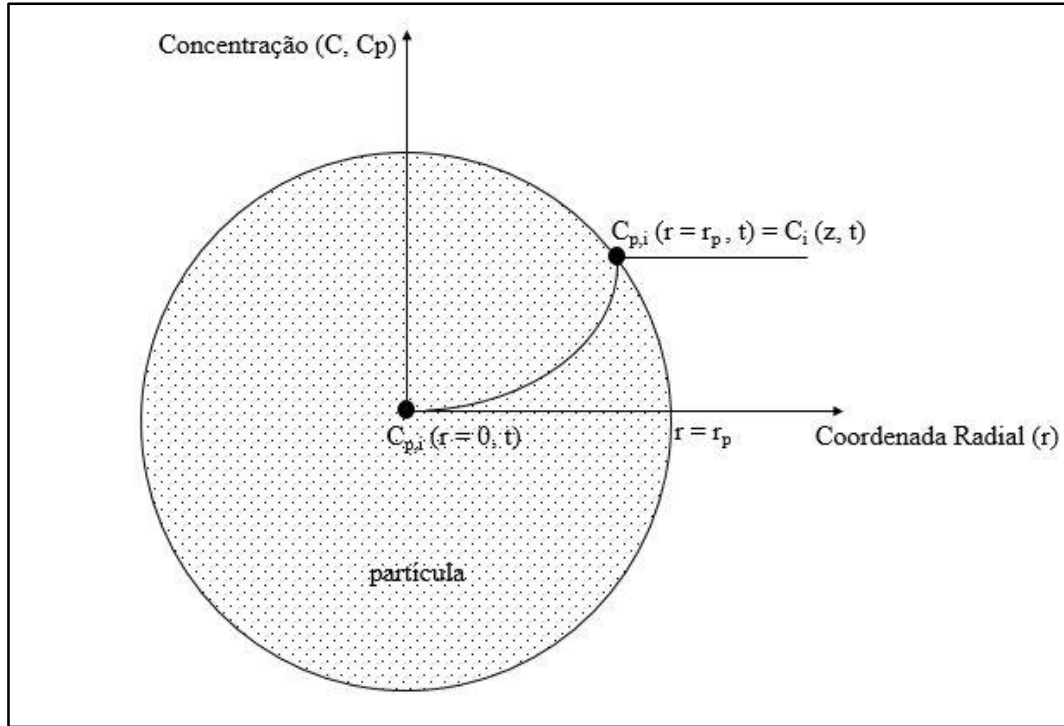
$$\frac{\partial c_i}{\partial t} = -v \frac{\partial c_i}{\partial z} + D_{ax,i} \frac{\partial^2 c_i}{\partial z^2} - \frac{(1 - \varepsilon)}{\varepsilon} \frac{3}{r_p} \varepsilon_p D_p \frac{\partial c_{p,i}}{\partial r} \Big|_{r=r_p} \quad (\text{II.32})$$

Assumindo que o perfil de concentração de componente  $i$  no líquido nos poros ( $c_{p,i}$ ) é parabólico (Equação II.33), como mostra a Figura II.4, a derivada da concentração do líquido nos poros em relação a coordenada radial avaliada no raio de partícula fica escrita como na Equação II.34.

$$c_{p,i}(r, t) = a(t) + b(t)r^2 \quad (\text{II.33})$$

$$\frac{\partial c_{p,i}}{\partial r} \Big|_{r=r_p} = 2b(t)r \quad (\text{II.34})$$





**Figura II.4:** Perfil Parabólico de Concentração nos Poros dentro da Partícula

Considerando a taxa mássica (produto do fluxo pela área da coluna) que atravessa a interface líquido-sólido como sendo uma função linear da diferença entre a concentração média do líquido nos poros e a concentração do líquido nos poros quando a coordenada radial é igual ao raio da partícula (aproximação conhecida como *linear driving force*) (Equação II.35), chega-se a Equação II.36.

$$\text{fluxo} \times \text{área} = k_{LDF,i} \left( c_{p,i} \Big|_{r=r_p} - \bar{c}_{p,i} \right) \quad (\text{II.35})$$

$$\varepsilon_p \frac{\partial \bar{c}_{p,i}}{\partial t} + (1 - \varepsilon_p) \frac{\partial \bar{q}_1}{\partial t} = k_{LDF,i} \left( c_{p,i} \Big|_{r=r_p} - \bar{c}_{p,i} \right) \quad (\text{II.36})$$

Comparando a Equação II.36 com a Equação II.31, chega-se a Equação II.37.

$$\frac{3}{r_p} \varepsilon_p D_p \frac{\partial c_{p,i}}{\partial r} \Big|_{r=r_p} = k_{LDF,i} \left( c_{p,i} \Big|_{r=r_p} - \bar{c}_{p,i} \right) \quad (\text{II.37})$$

Aplicando o operador média para o perfil de concentração nos poros proposto chega-se a Equação II.38.

$$\bar{c}_p(t) = \frac{\int_0^{r_p} c_p(r, t) r^2 dr}{\int_0^{r_p} r^2 dr} = a(t) + \frac{3}{5} r_p^2 b(t) \quad (\text{II.38})$$

Substituindo as equações II.33, II.34 e II.38 na Equação II.37, obtém-se a Equação II.39.

$$\frac{3}{r_p} \varepsilon_p D_p 2b(t)r_p = k_{LDF,i} \left[ (a(t) + b(t)r_p^2) - \left( a(t) + \frac{3}{5} r_p^2 b(t) \right) \right] \quad (\text{II.39})$$

Então, chega-se a Equação para o coeficiente de transferência de massa LDF (Equação II.40).

$$k_{LDF} = \frac{15D_p \varepsilon_p}{r_p^2} \quad (\text{II.40})$$

Portanto, as equações do modelo geral são transformadas nas equações II.41 e II.42.

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} = -v \frac{\partial c_i}{\partial z} + D_{ax,i} \frac{\partial^2 c_i}{\partial z^2} - \frac{(1-\varepsilon)}{\varepsilon} k_{LDF,i} (c_{p,i}|_{r=r_p} - \bar{c}_{p,i}) \quad (\text{II.41})$$

$$\varepsilon_p \frac{\partial \bar{c}_{p,i}}{\partial t} + (1-\varepsilon_p) \frac{\partial \bar{q}_i}{\partial t} = k_{LDF,i} (c_{p,i}|_{r=r_p} - \bar{c}_{p,i}) \quad (\text{II.42})$$

Para uma isoterma linear (Equação II.43) e assumindo a validade da Equação II.44 é possível reescrever a Equação II.42 em termos da concentração de componente i nos poros (Equação II.45).

$$q_i = H_i c_{p,i} \quad (\text{II.43})$$

$$\bar{q}_i = H_i \bar{c}_{p,i} \quad (\text{II.44})$$

$$\frac{\partial \bar{q}_i}{\partial t} = \frac{k_{LDF,i}}{\varepsilon_p + (1-\varepsilon_p)H_i} (c_{p,i}|_{r=r_p} - \bar{c}_{p,i}) \quad (\text{II.45})$$

## (B.2) Dedução a partir da Carga de Sólido Global

O modelo do transporte dispersivo pode ser obtido considerando que a concentração na fase sólida ( $q_i$ ) pode ser escrita em termos da concentração do líquido nos poros da partícula ( $c_{p,i}$ ) e da concentração na fase adsorvida nos sítios ativos ( $q_i'$ ) (Equação II.46). Nesse caso,  $q_i$  é também pode ser chamada de carga de sólido global. Tal consideração permite escrever o balanço de massa para partícula como a Equação II.31.

$$q_i = \varepsilon_p c_{p,i} + (1-\varepsilon_p)q_i' \quad (\text{II.46})$$

$$\frac{\partial q_i}{\partial t} = \varepsilon_p D_p \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 \frac{\partial q_i}{\partial r} \right) \quad (\text{II.47})$$

Ademais, a transferência de massa no filme é considerada instantânea ( $k_{\text{filme}}$  muito grande), de modo que o balanço de massa na fase líquida do modelo geral pode ser reescrito como na Equação II.48.

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} = -v \frac{\partial c_i}{\partial z} + D_{\text{ax},i} \frac{\partial^2 c_i}{\partial z^2} - \frac{(1-\varepsilon)}{\varepsilon} \frac{3}{r_p} \varepsilon_p D_p \left. \frac{\partial q_i}{\partial r} \right|_{r=r_p} \quad (\text{II.48})$$

Aplicando o operador média (Equação II.49 em que  $x$  é uma variável qualquer) a Equação II.47, chega-se a Equação II.50.

$$\bar{x} = \frac{\int_0^{r_p} x(r) r^2 dr}{\int_0^{r_p} r^2 dr} \quad (\text{II.49})$$

$$\frac{\partial \bar{q}_i}{\partial t} = \varepsilon_p D_p \frac{3}{r_p} \left. \frac{\partial q_i}{\partial r} \right|_{r=r_p} \quad (\text{II.50})$$

Assumindo perfil parabólico de concentração na partícula pode-se obter as equações II.51 e II.52.

$$q_i(r, t) = a(t) + b(t)r^2 \quad (\text{II.51})$$

$$\left. \frac{\partial q_i}{\partial r} \right|_{r=r_p} = 2b(t)r \quad (\text{II.52})$$

Considerando a taxa mássica (produto do fluxo pela área da coluna) que atravessa a interface líquido-sólido como sendo uma função linear da diferença entre a concentração média do sólido e a concentração do sólido quando a coordenada radial é igual ao raio da partícula (aproximação conhecida como *linear driving force*) (Equação II.53), chega-se a Equação II.54.

$$\text{fluxo} \times \text{área} = k_{\text{LDF},i} (q_i|_{r=r_p} - \bar{q}_i) \quad (\text{II.53})$$

$$\frac{\partial \bar{q}_i}{\partial t} = k_{\text{LDF},i} (q_i|_{r=r_p} - \bar{q}_i) \quad (\text{II.54})$$

Comparando a Equação II.54 com a Equação II.50, chega-se a Equação II.55.

$$\frac{3}{r_p} \varepsilon_p D_p \left. \frac{\partial q_i}{\partial r} \right|_{r=r_p} = k_{\text{LDF},i} (q_i|_{r=r_p} - \bar{q}_i) \quad (\text{II.55})$$

Aplicando o operador média para o perfil de concentração na fase sólida, chega-se a Equação II.56.

$$\bar{q}_i(t) = \frac{\int_0^{r_p} q_i(r,t)r^2 dr}{\int_0^{r_p} r^2 dr} = a(t) + \frac{3}{5} r_p^2 b(t) \quad (\text{II.56})$$

Substituindo as equações II.51, II.52 e II. 56 na Equação II.55, obtém-se a Equação II.57. Então, chega-se a Equação para o coeficiente de transferência de massa LDF (Equação II.58).

$$\frac{3}{r_p} \varepsilon_p D_p 2b(t)r_p = k_{LDF,i} \left[ (a(t) + b(t)r_p^2) - \left( a(t) + \frac{3}{5} r_p^2 b(t) \right) \right] \quad (\text{II.57})$$

$$k_{LDF} = \frac{15D_p \varepsilon_p}{r_p^2} \quad (\text{II.58})$$

Portanto, as equações do modelo podem ser escritas como as equações II.59 e II.60.

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} = -v \frac{\partial c_i}{\partial z} + D_{ax,i} \frac{\partial^2 c_i}{\partial z^2} - \frac{(1 - \varepsilon)}{\varepsilon} k_{LDF,i} (q_i|_{r=r_p} - \bar{q}_i) \quad (\text{II.59})$$

$$\frac{\partial \bar{q}_i}{\partial t} = k_{LDF,i} (q_i|_{r=r_p} - \bar{q}_i) \quad (\text{II.60})$$

Considerando uma isoterma linear (Equação II.61), é possível reescrever a Equação II.46 para obter a Equação II.62.

$$q'_i = H_i c_{p,i} \quad (\text{II.61})$$

$$q_i = \varepsilon_p c_{p,i} + (1 - \varepsilon_p) H_i c_{p,i} \quad (\text{II.62})$$

Aplicando a Equação II.62 para coordenada radial igual ao raio da partícula e dividindo tudo pela concentração do líquido nos poros é possível obter a definição para constante da isoterma linear ( $K_i$ ) utilizada no modelo do transporte dispersivo (II.63).

$$\frac{q_i|_{r=r_p}}{c_{p,i}|_{r=r_p}} = \varepsilon_p + (1 - \varepsilon_p) H_i = K_i \quad (\text{II.63})$$

Considerando a isoterma de Langmuir multicomponente (Equação II.64), sendo NC o número de componentes na mistura, a Equação II.46 pode ser reescrita como a Equação II.65, sendo possível escrever a equação II.66.

$$q'_i = \frac{H_i c_{p,i}}{1 + \sum_{i=1}^{NC} b_i c_{p,i}} \quad (\text{II.64})$$

$$q_i = \varepsilon_p c_{p,i} + \frac{(1 - \varepsilon_p) H_i c_{p,i}}{1 + \sum_{i=1}^{NC} b_i c_{p,i}} \quad (\text{II.65})$$

$$\frac{q_i|_{r=r_p}}{c_{p,i}|_{r=r_p}} = \varepsilon_p + \frac{(1 - \varepsilon_p) H_i}{1 + \sum_{i=1}^{NC} b_i c_{p,i}} \quad (\text{II.66})$$

As equações do modelo do transporte dispersivo ficam então escritas como nas equações II.67, II.68 e II.69. Vale lembrar que a Equação II.66 decorre das Equações II.67 e II.68.

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} = -v \frac{\partial c_i}{\partial z} + D_{ax,i} \frac{\partial^2 c_i}{\partial z^2} - \frac{(1 - \varepsilon)}{\varepsilon} k_{LDF,i} (q_i^* - \bar{q}_i) \quad (\text{II.67})$$

$$\frac{\partial \bar{q}_i}{\partial t} = k_{LDF,i} (q_i^* - \bar{q}_i) \quad (\text{II.68})$$

$$q_i^* = q_i|_{r=r_p} \quad (\text{II.69})$$

$$c_{p,i}|_{r=r_p} = c_i \quad (\text{II.70})$$

### (C) Modelo do Equilíbrio Dispersivo

No modelo do equilíbrio dispersivo, a transferência de massa no filme e intrapartícula são consideradas instantâneas de tal sorte que a Equação de balanço para fase sólida do modelo geral (Equação II.29) pode ser suprimida. Então, o termo de taxa de geração ou perda no balanço de massa para fase líquida (Equação II.16) corresponde ao acúmulo de massa na fase sólida. Portanto, é possível escrever a Equação II.71.

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} = -v \frac{\partial c_i}{\partial z} + D_{ax,i} \frac{\partial^2 c_i}{\partial z^2} - \frac{(1 - \varepsilon)}{\varepsilon} \left[ \varepsilon_p \frac{\partial \bar{c}_{p,i}}{\partial t} + (1 - \varepsilon_p) \frac{\partial \bar{q}_i}{\partial t} \right] \quad (\text{II.71})$$

Considerando a aproximação da Equação II.72 e lembrando da definição de porosidade total ( $\varepsilon_t$ ) (Equação II.73), pode-se escrever a Equação II.74.

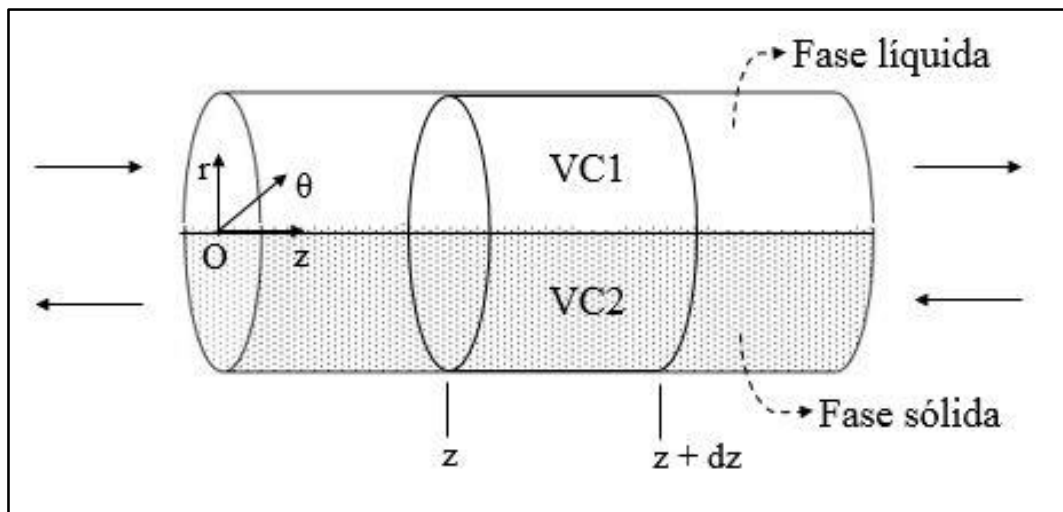
$$\bar{c}_{p,i} = c_i \quad (\text{II.72})$$

$$\varepsilon_t = \varepsilon + (1 - \varepsilon) \varepsilon_p \quad (\text{II.73})$$

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} + \frac{(1 - \varepsilon_t)}{\varepsilon_t} \frac{\partial \bar{q}_i}{\partial t} = -v \frac{\partial c_i}{\partial z} + D_{ax,i} \frac{\partial^2 c_i}{\partial z^2} \quad (\text{II.74})$$

## Parte II

O modelo do transporte dispersivo para colunas cromatográficas pode ser aplicado à modelagem do leito móvel verdadeiro (LMV). A grande aplicação do LMV é a possibilidade de modelar e simular o estado estacionário, uma vez que as correntes de entrada e saída estão em posições fixas. Neste sentido, são considerados os balanços de massa por componente  $i$  e seção  $j$  na fase líquida – volume de controle diferencial 1 (VC1) – e na fase sólida – volume de controle diferencial 2 (VC2) – do LMV no estado estacionário (Figura II.5).



**Figura II.5:** Volumes de Controle Diferenciais em uma Seção do LMV

Os balanços de massa para ambas as fases podem ser feitos com base na Equação da continuidade (Equação I.15), bastando apenas identificar os termos em cada caso e utilizar a fórmula do divergente para geometria cilíndrica.

### Balanco de massa para cada componente $i$ na seção $j$ na fase líquida

A Equação da continuidade aplicada a fase líquida pode ser escrita como na Equação II.75.

$$\left. \frac{\partial C_{ij}}{\partial t} \right|_{\text{fase líquida}} = -\nabla \cdot \mathbf{N}_{ij} \Big|_{\text{fase líquida}} + R_{ij} \Big|_{\text{fase líquida}} \quad (\text{II.75})$$

O termo de acúmulo no estado estacionário é dado pela Equação II.76.

$$\left. \frac{\partial C_{ij}}{\partial t} \right|_{\text{fase líquida}} = 0 \quad (\text{II.76})$$

Como só há fluxo na direção axial (coordenada  $z$ ), o divergente do fluxo fica escrito como na Equação II.77, uma vez que o fluxo na fase líquida é devido a parcela de fluxo difusivo e uma parcela de fluxo advectivo (Equação II.78).

$$\nabla \cdot \mathbf{N}_{ij} \Big|_{\text{fase líquida}} = \frac{\partial N_{ij}}{\partial z} = v_j \frac{\partial c_i}{\partial z} - D_{\text{ax},ij} \frac{\partial^2 c_i}{\partial z^2} \quad (\text{II.77})$$

$$N_{ij} = v_j c_{ij} - D_{\text{ax},ij} \frac{\partial c_{ij}}{\partial z} \quad (\text{II.78})$$

A taxa de perda de massa da fase líquida para fase sólida é dada em termos da Equação II.79, com a adoção da aproximação LDF e da Equação da carga de sólido total (Equação II.46).

$$R_{ij} \Big|_{\text{fase líquida}} = -k_{\text{LDF},ij} (q_{ij}^* - \bar{q}_{ij}) \quad (\text{II.79})$$

Enfim, a Equação do balanço para fase líquida é representada pela Equação II.80.

$$-v_j \frac{\partial c_{ij}}{\partial z} + D_{\text{ax},ij} \frac{\partial^2 c_{ij}}{\partial z^2} - \frac{(1 - \varepsilon)}{\varepsilon} k_{\text{LDF},ij} (q_{ij}^* - \bar{q}_{ij}) = 0 \quad (\text{II.80})$$

#### Balanço de massa para cada componente $i$ na seção $j$ na fase sólida

A equação da continuidade aplicada a fase líquida pode ser escrita como na Equação II.81.

$$\frac{\partial C_{ij}}{\partial t} \Big|_{\text{fase sólida}} = -\nabla \cdot \mathbf{N}_{ij} \Big|_{\text{fase sólida}} + R_{ij} \Big|_{\text{fase sólida}} \quad (\text{II.81})$$

O termo de acúmulo no estado estacionário é dado pela Equação II.82.

$$\frac{\partial C_{ij}}{\partial t} \Big|_{\text{fase sólida}} = 0 \quad (\text{II.82})$$

Como só há fluxo na direção axial (coordenada  $z$ ), o divergente do fluxo fica escrito como na Equação II.83, uma vez que o fluxo na fase sólida é devido ao fluxo advectivo (Equação II.84), sendo  $u_s$  a velocidade de sólido.

$$\nabla \cdot \mathbf{N}_{ij} \Big|_{\text{fase sólida}} = \frac{\partial N_{ij}}{\partial z} = -u_s \frac{\partial \bar{q}_{ij}}{\partial z} \quad (\text{II.83})$$

$$N_{ij} = -u_s \bar{q}_{ij} \quad (\text{II.84})$$

A taxa de geração de massa da fase líquida para fase sólida é dada em termos da Equação II.85, com a adoção da aproximação LDF e da equação da carga de sólido total (Equação II.46).

$$R_{ij}|_{\text{fase sólida}} = k_{\text{LDF},ij}(q_{ij}^* - \bar{q}_{ij}) \quad (\text{II.85})$$

Finalmente, a equação do balanço para fase sólida é representada pela Equação II.86.

$$u_s \frac{\partial \bar{q}_{ij}}{\partial z} + k_{\text{LDF},ij}(q_{ij}^* - \bar{q}_{ij}) = 0 \quad (\text{II.86})$$

### Referências:

GUIOCHON, G. "Preparative Liquid Chromatography". **Journal of Chromatography A**, v. 965, n. 1-2, pp. 129-161, 2002.

GUIOCHON, G.; FELINGER, A.; SHIRAZI, D.G. *et al.* **Fundamentals of Preparative and Nonlinear Chromatography**. 2 ed, Amsterdam, Elsevier, 2006.

LEÃO, C.P.; RODRIGUES, A.E. "Transient and Steady-State Models for Simulated Moving Bed Processes: Numerical Solutions". **Computers and Chemical Engineering**, v. 28, n. 9, pp. 1725-1741, Ago. 2004.

RICE, R.G. "Approximate Solutions for Batch, Packed Tube and Radial Flow Adsorbers – Comparison with Experiment". **Chemical Engineering Science**, v. 37, n. 1, pp. 83-91, 1982.

SCHMIDT-TRAUB, H. **Preparative Chromatography of Fine Chemicals and Pharmaceutical Agents**. Mörlenbach, Alemanha, Wiley-Vch Verlag-GmbH & Co, 2005.



# APÊNDICE III

Amiúde, a modelagem matemática de sistemas da engenharia química resulta em sistemas de equações diferenciais parciais ou equações diferenciais ordinárias com valor de contorno, cujas soluções analíticas podem ser de difícil obtenção ou não podem ser encontradas. Tal fato torna imprescindível a utilização de métodos numéricos visando a obtenção de uma solução aproximada.

A aplicação de técnicas numéricas acarreta a discretização do domínio de variáveis dependentes, transformando-o em uma malha. Em particular, a discretização de sistemas de equações diferenciais parciais é usualmente realizada segundo o método das linhas, no qual há substituição das derivadas em relação a coordenada espacial por aproximações discretas obtidas tradicionalmente segundo o método de diferenças finitas, método de elementos finitos, método dos volumes finitos ou método dos resíduos ponderados.

O método dos resíduos ponderados preconiza a aproximação das variáveis dependentes do problema por expansões em série de funções conhecidas – chamadas funções tentativas – com coeficientes ( $c_i$ ) a serem determinados (Equação III.1) e  $n$  pontos internos de colocação. A substituição da solução aproximada na Equação diferencial dá origem ao resíduo da aproximação ( $R(x,c)$ ). A anulação da média ponderada deste resíduo (Equação III.2) no domínio permite a determinação dos coeficientes das funções tentativas.

$$y(x) \approx y_{n+1}(x) = \sum_{i=0}^{n+2} c_i x^i \quad (\text{III.1})$$

$$\int_a^b W_i R(x, c) dx = 0 \quad (\text{III.2})$$

Na classe do método de resíduos ponderados encontra-se o método da colocação. Neste método a função peso corresponde a função delta de Dirac (Equação III.3), anulando o resíduo em pontos arbitrários no domínio.

$$W_i = \delta \cdot (x - x_i) = \begin{cases} 1, & \text{se } x = x_i \\ 0, & \text{se } x \neq x_i \end{cases} \quad (\text{III.3})$$

Uma extensão do método tradicional da colocação consiste em aproximar o resíduo por um polinômio ortogonal que se anula nos pontos do domínio correspondentes

às suas raízes. Este procedimento recebeu o nome de método da colocação ortogonal (MCO) cuja sistemática pode ser resumida em dois passos.

**1º passo: Aproximação Polinomial de Lagrange e Obtenção das Matrizes A e B**

A função tentativa corresponde a aproximação polinomial de Lagrange (equações III.1 até III.4), com polinômio nodal (de grau n+2) dado pela Equação III.5.

$$y_{n+1}(x) = \sum_{i=0}^{n+2} I_i(x)y_i \quad (III.1)$$

$$y_i = y_n(x_i) \quad (III.2)$$

$$0 = x_1 < x_i < x_{n+2} = 1 \quad (III.3)$$

$$I_i(x) = \prod_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^{n+2} \frac{(x - x_j)}{(x_i - x_j)} = \frac{p_{n+2}(x)}{(x - x_i)p'_{n+2}(x)} \quad (III.4)$$

$$p_{n+2}(x) = \prod_{j=1}^{n+2} (x - x_j) \quad (III.5)$$

As derivadas primeira e segunda da Equação III.1 correspondem as equações III.6 e III.7.

$$\frac{dy_{n+1}(x_i)}{dx} = \sum_{j=1}^{n+2} \frac{dI_j(x_i)}{dx} y_j \quad (III.6)$$

$$\frac{d^2y_{n+1}(x_i)}{dx^2} = \sum_{j=1}^{n+2} \frac{d^2I_j(x_i)}{dx^2} y_j \quad (III.7)$$

Definindo os vetores das equações III.8, III.9 e III.10, pode-se escrever o vetor de derivadas primeira e segunda em notação matricial (Equação III.11 e III.12), com as matrizes **A** e **B** definidas pelas equações III.13 e III.14.

$$\mathbf{y} = (y_1, y_2, \dots, y_{n+2})^T \quad (III.8)$$

$$\mathbf{y}' = \left( \frac{dy_1}{dx}, \frac{dy_2}{dx}, \dots, \frac{dy_{n+2}}{dx} \right)^T \quad (III.9)$$

$$\mathbf{y}'' = \left( \frac{d^2y_1}{dx^2}, \frac{d^2y_2}{dx^2}, \dots, \frac{d^2y_{n+2}}{dx^2} \right)^T \quad (III.10)$$

$$\mathbf{y}' = \mathbf{A}\mathbf{y} \quad (III.11)$$

$$\mathbf{y}'' = \mathbf{B}\mathbf{y} \quad (III.12)$$

$$\mathbf{A} = \left\{ a_{ij} = \frac{dl_j(x_i)}{dx}; i, j = 1, 2, \dots, n + 2 \right\} \quad (\text{III.13})$$

$$\mathbf{B} = \left\{ b_{ij} = \frac{d^2l_j(x_i)}{dx^2}; i, j = 1, 2, \dots, n + 2 \right\} \quad (\text{III.14})$$

Para implementação computacional, os elementos  $a_{ij}$  e  $b_{ij}$  são dados pelas equações III.15 e III.16.

$$a_{ij} = \begin{cases} \frac{1}{2} \frac{p''_{n+2}(x_i)}{p'_{n+2}(x_i)}, & \text{se } j = i \\ \frac{1}{x_i - x_j} \frac{p'_{n+2}(x_i)}{p'_{n+2}(x_j)}, & \text{se } j \neq i \end{cases} \quad (\text{III.15})$$

$$b_{ij} = \begin{cases} \frac{1}{3} \frac{p'''_{n+2}(x_i)}{p'_{n+2}(x_i)}, & \text{se } j = i \\ 2a_{ij} \left[ a_{ii} - \frac{1}{x_i - x_j} \right], & \text{se } j \neq i \end{cases} \quad (\text{III.16})$$

As derivadas primeira ( $p'_{n+2}(x_i)$ ), segunda ( $p''_{n+2}(x_i)$ ) e terceira ( $p'''_{n+2}(x_i)$ ) do polinômio nodal podem ser obtidas segundo procedimento recursivo dado pelas Equações III.17 até III.20.

$$p_{ij} = (x_i - x_j)p_{ij-1}; \text{ com } p_{i0} = 0 \quad (\text{III.17})$$

$$p'_{ij} = (x_i - x_j)p'_{ij-1} + p_{ij-1}; \text{ com } p'_{i0} = 0 \quad (\text{III.18})$$

$$p''_{ij} = (x_i - x_j)p''_{ij-1} + 2p'_{ij-1}; \text{ com } p''_{i0} = 0 \quad (\text{III.19})$$

$$p'''_{ij} = (x_i - x_j)p'''_{ij-1} + 3p''_{ij-1}; \text{ com } p'''_{i0} = 0 \quad (\text{III.20})$$

## **2º passo: Raízes do Polinômio de Jacobi**

Tradicionalmente, o polinômio ortogonal utilizado no método da colocação ortogonal pertence à família de polinômios de Jacobi ( $P_n^{(\alpha, \beta)}(x)$ ) definida segundo a propriedade de ortogonalidade (Equação III.21).

$$\int_0^1 [(1-x)^\alpha x^\beta] P_m^{(\alpha, \beta)}(x) P_n^{(\alpha, \beta)}(x) dx = C_n \delta_{m,n} = \begin{cases} 0, & \text{se } m \neq n \\ C_n > 0, & \text{se } m = n \end{cases} \quad (\text{III.21})$$

A Equação III.21 permite a determinação de qualquer membro da família de polinômios de Jacobi a menos de uma constante. Tal constante é determinada a partir de uma padronização que possui duas opções:

- O coeficiente independente de  $x$  em  $P_n^{(\alpha,\beta)}(x)$  é igual a  $(-1)^n$  e neste caso o polinômio é designado por  $P$  maiúsculo;
- O coeficiente de  $x^n$  é igual a 1 e neste caso o polinômio é designado por  $p$  minúsculo.

A geração dos polinômios de Jacobi pode ser feita recursivamente pela Equação III.22, partindo de  $p_{-1}^{(\alpha,\beta)}(x) = 0$  e  $p_1^{(\alpha,\beta)}(x) = 1$  e com  $g_i(\alpha,\beta)$  e  $h_i(\alpha,\beta)$  dados pelas Equação III.23 e III.24 com  $i$  variando de 1 até  $n$ .

$$p_i^{(\alpha,\beta)}(x) = [x - g_i(\alpha, \beta)]p_{i-1}^{(\alpha,\beta)}(x) - h_i(\alpha, \beta) p_{i-2}^{(\alpha,\beta)}(x) \quad (\text{III.22})$$

$$g_i(\alpha, \beta) = \begin{cases} \frac{(\beta + 1)}{(\alpha + \beta + 2)}, & \text{se } i = 1 \\ \frac{1}{2} \left[ 1 - \frac{(\alpha^2 - \beta^2)}{(2i + \alpha + \beta - 1)^2 - 1} \right], & \text{se } i > 1 \end{cases} \quad (\text{III.23})$$

$$h_i(\alpha, \beta) = \begin{cases} 0, & \text{se } i = 1 \\ \frac{(\alpha + 1)(\beta + 1)}{(\alpha + \beta + 2)^2(\alpha + \beta + 3)}, & \text{se } i = 2 \\ \frac{(i - 1)(i + \alpha - 1)(i + \beta - 1)(i + \alpha + \beta - 1)}{(2i + \alpha + \beta - 1)(2i + \alpha + \beta - 2)^2(2i + \alpha + \beta - 3)}, & \text{se } i > 2 \end{cases} \quad (\text{III.24})$$

A determinação da menor raiz do polinômio de Jacobi pode ser feita por meio do método de Newton-Raphson (Equação III.25) com chute inicial  $r_1^{(0)} = 0$ .

$$r_1^{(k+1)} = r_1^{(k)} - \frac{p_n^{(\alpha,\beta)}(r_1^{(k)})}{p_n'^{(\alpha,\beta)}(r_1^{(k)})} \quad (\text{III.25})$$

De posse do valor da primeira raiz, a próxima raiz pode ser obtida por meio do método de Newton-Raphson (Equação III.26) aplicado ao polinômio deflatado (Equação III.27).

$$r_2^{(k+1)} = r_2^{(k)} - \frac{q_{n-1}(r_2^{(k)})}{q_{n-1}'(r_2^{(k)})} \quad (\text{III.26})$$

$$q_{n-1}(x) = \frac{p_n^{(\alpha,\beta)}(x)}{x - r_1} \quad (\text{III.27})$$

Entretanto, examinando o logaritmo neperiano do polinômio deflatado (Equação III.28) e sua derivada (Equações III.29 e III.30), verificam-se as Equações III.31 e III.32.

$$\ln(q_{n-1}(x)) = \ln\left(\frac{p_n^{(\alpha,\beta)}(x)}{x - r_1}\right) = \ln\left(p_n^{(\alpha,\beta)}(x)\right) - \ln(x - r_1) \quad (\text{III.28})$$

$$[\ln(q_{n-1}(x))]' = \frac{q'_{n-1}(x)}{q_{n-1}(x)} \quad (\text{III.29})$$

$$[\ln(q_{n-1}(x))]' = \frac{p'_{n-1}^{(\alpha,\beta)}(x)}{p_{n-1}^{(\alpha,\beta)}(x)} - \frac{1}{x - r_1} = \frac{p'_{n-1}^{(\alpha,\beta)}(x)}{p_{n-1}^{(\alpha,\beta)}(x)} \left[ 1 - \frac{p_{n-1}^{(\alpha,\beta)}(x)}{p'_{n-1}^{(\alpha,\beta)}(x)} \left( \frac{1}{x - r_1} \right) \right] \quad (\text{III.30})$$

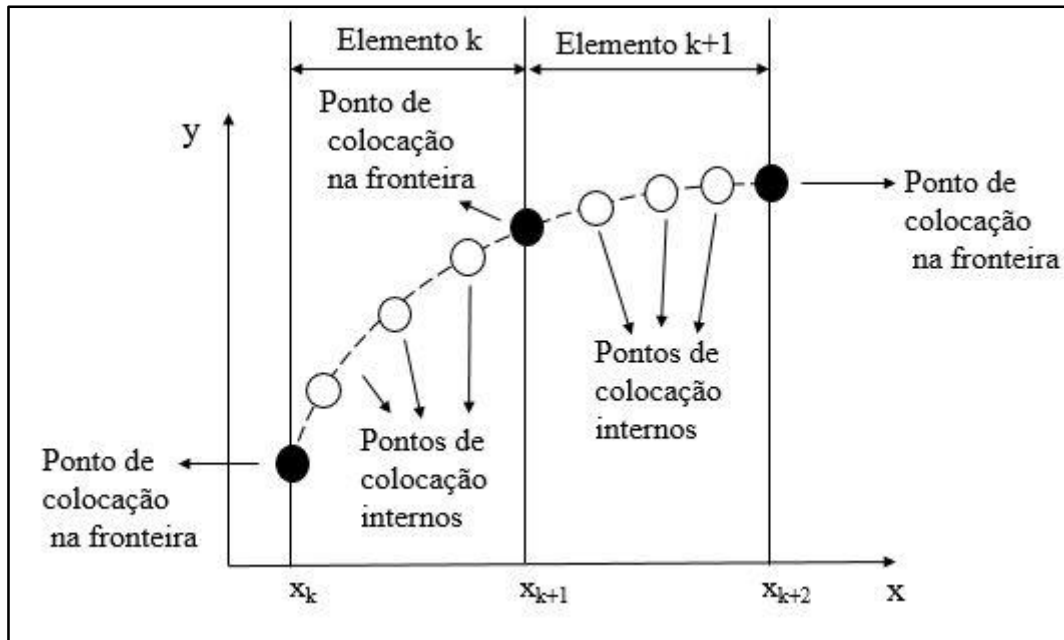
$$\frac{q_{n-1}(x)}{q'_{n-1}(x)} = \frac{\frac{p_{n-1}^{(\alpha,\beta)}(x)}{p'_{n-1}^{(\alpha,\beta)}(x)}}{1 - \frac{p_{n-1}^{(\alpha,\beta)}(x)}{p'_{n-1}^{(\alpha,\beta)}(x)} \left( \frac{1}{x - r_1} \right)} \quad (\text{III.31})$$

$$r_2^{(k+1)} = r_2^{(k)} - \frac{\frac{p_{n-1}^{(\alpha,\beta)}(r_2^{(k)})}{p'_{n-1}^{(\alpha,\beta)}(r_2^{(k)})}}{1 - \frac{p_{n-1}^{(\alpha,\beta)}(r_2^{(k)})}{p'_{n-1}^{(\alpha,\beta)}(r_2^{(k)})} \left( \frac{1}{r_2^{(k)} - r_1} \right)} \quad (\text{III.32})$$

Para as outras raízes do polinômio de Jacobi utiliza-se a Equação III.33.

$$r_m^{(k+1)} = r_m^{(k)} - \frac{\frac{p_{n-1}^{(\alpha,\beta)}(r_m^{(k)})}{p'_{n-1}^{(\alpha,\beta)}(r_m^{(k)})}}{1 - \frac{p_{n-1}^{(\alpha,\beta)}(r_m^{(k)})}{p'_{n-1}^{(\alpha,\beta)}(r_m^{(k)})} \sum_{j=1}^{m-1} \left( \frac{1}{r_m^{(k)} - r_j} \right)} \quad (\text{III.33})$$

Uma variante do método da colocação ortogonal é o chamado método da colocação ortogonal em elementos finitos (MCOEF) que consiste em discretizar o domínio em elementos finitos e aplicar a sistemática do método da colocação ortogonal em cada elemento (Figura III.1).



**Figura III.1:** Ilustração dos pontos de colocação no MCOEF

Como visto na Figura III.1 os pontos da fronteira dos elementos (representados pelo índice  $k$ ) satisfazem a condição de igualdade das variáveis dependentes (Equação III.34), bem como das suas derivadas primeiras (Equação III.35).

$$y_{n+2}^k = y_1^{k+1} \quad (\text{III.34})$$

$$\frac{1}{\Delta x_k} \sum_{i=1}^{N+2} A_{n+2,i} y_i^k = \frac{1}{\Delta x_{k+1}} \sum_{i=1}^{N+2} A_{1,i} y_i^{k+1} \quad (\text{III.35})$$

Em cada elemento finito, uma nova variável  $u$  é criada de maneira que a variação de  $x^k$  até  $x^{k+1}$  corresponda a variação de  $u$  igual a zero até  $u$  igual a um (Equação III.36).

$$u = \frac{x - x_k}{x_{k+1} - x_k} \quad (\text{III.36})$$

### Referências:

DE LEMOS, E.M., 2007, *Implementação dos Métodos de Resíduos Ponderados por Quadraturas Gaussianas*. Dissertação de M.Sc, COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

DE SOUSA, E.C.M., 2011, *Investigação da Influência das Condições de Contorno na Modelagem de um Leito Móvel Simulado e Sua Aplicação Na Purificação de Para-Xileno*. Dissertação de M.Sc, COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

SECCHI, A.R.; BISCAIA JÚNIOR, E.C. Notas de Aula da Disciplina Métodos Numéricos para Sistemas Algébricos e Diferenciais.

# APÊNDICE IV

A justificativa da escolha do número de pontos de colocação (n) e do número de elementos finitos (NEF) na simulação computacional do modelo matemático de leito móvel verdadeiro com isoterma linear, concentração de alimentação igual a 1 g/L e porosidade do leito 0,53 é apresentada resumidamente com base nos resultados de variáveis de desempenho encontrados com as vazões do ponto 1 (PT1) da teoria do triângulo. De acordo com a tabela IV.1, para número de pontos de colocação (n) pares (com exceção do número de pontos de colocação igual a 16, como na Figura IV.1), os resultados de recuperação se apresentaram maiores que 100 %, sendo, portanto, incoerentes. Para pontos de colocação (n) ímpares, os gráficos se apresentaram com valores negativos (por exemplo, o da Figura IV.2) ou sem significado (como no caso da Figura IV.3).

**Tabela IV.1:** Resultados para Variáveis de Desempenho (PT1)

PUX	PUR	RCX	RCR	SCX	SCR	PRX	PRR	n	NEF
86,7356	90,5939	45,6974	43,0116	61,2726	65,0988	0,2607	0,2454	1	50
99,0332	99,9877	50,3540	49,5084	55,6063	56,5560	0,2873	0,2824	1	100
99,9956	98,9633	538,7355	302,0003	5,1974	9,2715	3,0734	1,7229	2	50
100,0000	100,0000	218,2637	249,6770	12,8285	11,2145	1,2452	1,4244	2	100
99,2585	99,9962	50,4876	49,6228	55,4592	56,4256	0,2880	0,2831	3	50
99,5763	100,0000	50,9833	49,7830	54,9200	56,2440	0,2909	0,2840	3	100
97,1279	99,9999	190,7177	283,4817	14,6814	9,8722	1,0880	1,6172	4	50
98,5763	100,0000	103,6222	225,2775	27,0212	12,4291	0,5912	1,2852	4	100
99,5754	99,9999	50,9853	49,7826	54,9177	56,2446	0,2909	0,2840	5	50
98,4998	100,0000	107,9573	231,1829	25,9362	12,1116	0,6159	1,3189	6	50
99,5819	100,0000	51,6787	49,7830	54,1808	56,2440	0,2948	0,2840	7	50
98,7945	100,0000	84,6145	196,6070	33,0913	14,2416	0,4827	1,1216	8	50
99,5849	100,0000	52,0488	49,7811	53,7957	56,2440	0,2969	0,2840	9	40
99,1306	100,0000	63,2637	141,0817	44,2592	19,8467	0,3609	0,8049	10	40
99,5889	100,0000	52,5548	49,7830	53,2777	56,2440	0,2998	0,2840	11	35
99,2621	100,0000	57,6715	116,9003	48,5509	23,9520	0,3290	0,6669	12	35
99,5920	100,0000	52,9624	49,7830	52,8677	56,2440	0,3021	0,2840	13	30
99,2220	100,0000	58,8759	123,5216	47,5577	22,6681	0,3359	0,7047	14	25
99,5939	100,0000	53,2066	49,7831	52,6250	56,2440	0,3035	0,2840	15	25
99,3695	100,0000	54,5407	97,1409	51,3378	28,8241	0,3111	0,5542	16	25

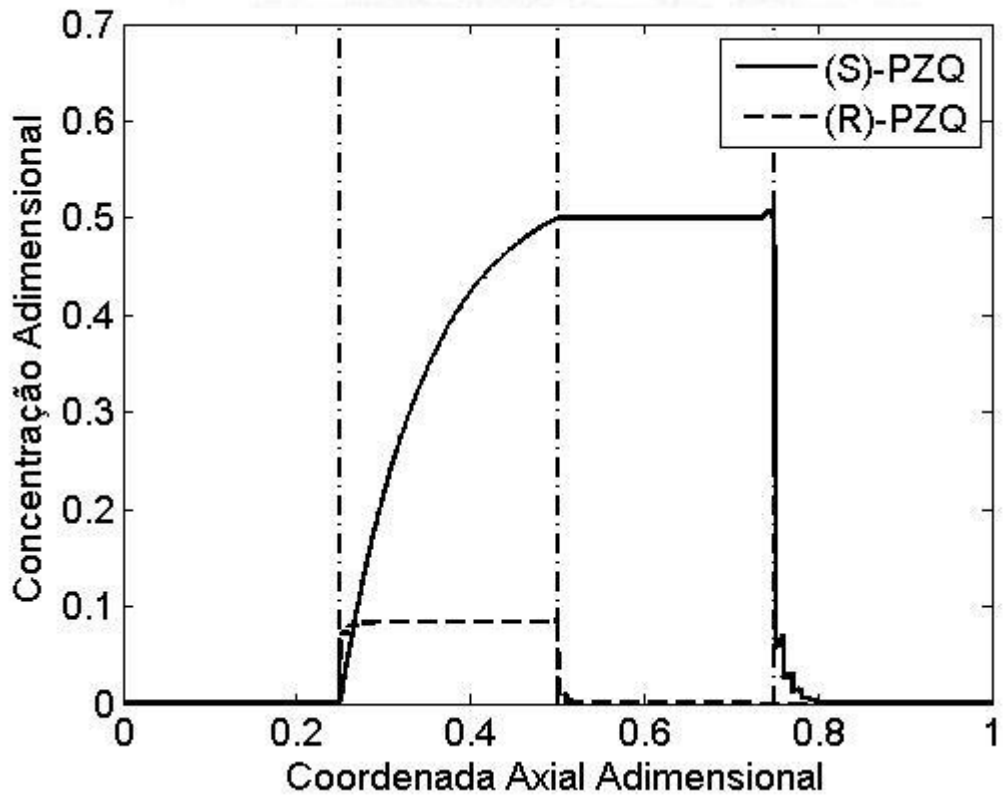


Figura IV.1: Perfis Axiais de Concentração na Fase Líquida (NEF=25 e n=16)

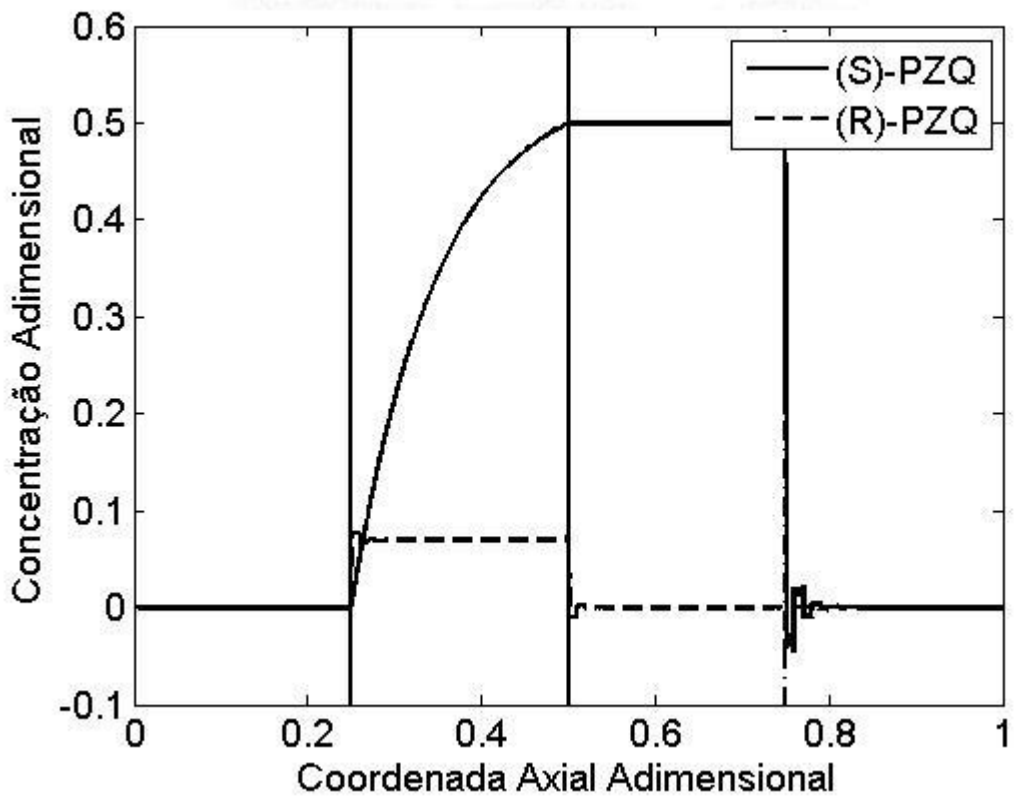


Figura IV.2: Perfis Axiais de Concentração na Fase Líquida (NEF=25 e n=15)



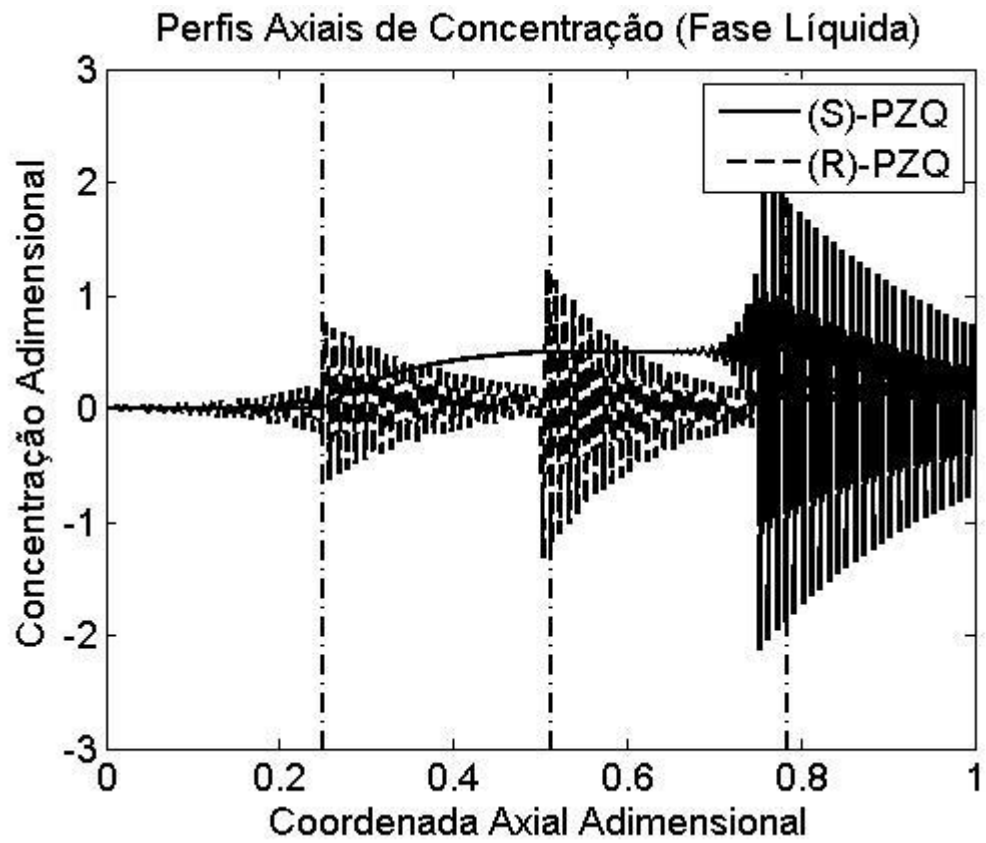


Figura IV.3: Perfis Axiais de Concentração na Fase Líquida (NEF=50 e  $n=1$ )