

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

PROJETO DE SISTEMAS CROMATOGRÁFICOS PARA A SEPARAÇÃO DE LAPACHOL

Amaro Gomes Barreto Júnior

Setembro/2005

Orientadores: Evaristo Chalbaud Biscaia Jr e João Francisco Cajaiba da Silva

Programa: Engenharia Química

Separação industrial de fitofármacos tem sido conduzida por meio de processos cromatográficos. No caso da separação de substâncias ionizáveis, a cromatografia de troca iônica é uma aplicação clássica, que envolve uma etapa de carga do leito, seguida de lavagem e dessorção das substâncias de interesse.

Nesta tese, o projeto de condições de operação para a separação de lapachol a partir de extrato etanólico de ipê-roxo (*Tabebuia impetiginosa*) foi realizado de acordo com o desenvolvimento de três etapas bem definidas: i) modelagem matemática do leito, ii) estimação dos parâmetros de equilíbrio e transporte de massa e iii) otimização numérica das condições de operação.

O equilíbrio de adsorção entre lapachol, ácido fórmico e demais substâncias presentes no extrato em resina aniônica é avaliado. Estas informações são incorporadas a um modelo matemático baseado no balanço de massa transiente no leito para a simulação de perfis de concentração de cada componente nas três etapas do fracionamento. Tais ferramentas são utilizadas para avaliação de condições ótimas de operação do processo, gerando condições de projeto, de acordo com especificações prévias de lapachol recuperado.

Abstract of Thesis presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Science (D.Sc.)

DESIGN OF CHROMATOGRAPHIC SYSTEMS OF THE SEPARATION OF
LAPACHOL

Amaro Gomes Barreto Júnior

September/2005

Advisors: Evaristo Chalbaud Biscaia Jr e João Francisco Cajaiba da Silva

Department: Chemical Engineering

Industrial separation of actives substances has been developed by means of chromatography processes. Concerning ionizable substances, ion exchange chromatography is widely widespread. This chromatographic process is composed of operational cycles defined by the adsorption step of crude extract to the ion exchange fixed bed, by the wash of the bed with a solvent and by the elution step of the substances chemically adsorbed.

In this thesis, the design of operation conditions for the lapachol separation from ethanolic extract ipê-roxo (*Tabebuia impetiginosa*) it was accomplished in agreement with the development of three very defined stages: i) mathematical modeling of the bed, ii) estimate of the parameters thermodynamics and of the mass transport and iii) optimization of the operation conditions. The adsorption equilibrium of the lapachol, formic acid and other present substances in the extract in anionic resin are evaluated. This information is incorporate to a mathematical model based on the balance of mass transient in the bed for the simulation of profiles of concentration of each component in the three stages of the process. Such tools are used for evaluation of optimal operation conditions of the process, generating design conditions, in agreement with previous specifications of recovered lapachol.

SUMÁRIO

LISTA DE SÍMBOLOS.....	7
1. INTRODUÇÃO	9
1.1. OBJETIVOS.....	10
1.2. ESTRUTURA DO TEXTO.....	12
2. A IMPORTÂNCIA DOS FITOFÁRMACOS E AS TÉCNICAS USUAIS DE SEPARAÇÃO.....	14
2.1. INTRODUÇÃO.....	14
2.2. LAPACHOL E SEUS DERIVADOS COMO FITOFÁRMACOS	16
2.3. TÉCNICAS DE ISOLAMENTO DE PRINCÍPIOS ATIVOS DE PLANTAS	18
2.3.1. ISOLAMENTO EM ESCALA DE BANCADA.....	18
2.3.2. ISOLAMENTO EM ESCALA INDUSTRIAL	21
2.4. O ESTADO DA ARTE DA SEPARAÇÃO DE LAPACHOL E SEUS DERIVADOS	22
2.5. FRACIONAMENTO DE EXTRATOS POR CROMATOGRAFIA DE TROCA IÔNICA	25
2.6. CONCLUSÕES.....	26
3. MODELAGEM MATEMÁTICA DE SISTEMAS CROMATOGRÁFICOS	28
3.1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	28
3.1.1. BALANÇOS DE MASSA NA COLUNA CROMATOGRÁFICA	30
3.1.2. MODELAGEM MATEMÁTICA DO FENÔMENO DE ADSORÇÃO	35
3.1.3. RESOLUÇÃO DE MODELOS MATEMÁTICOS DE SISTEMAS CROMATOGRÁFICOS	43
3.2. OBJETIVOS.....	47

3.3. METODOLOGIAS	47
3.4. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	51
3.4.1. AVALIAÇÃO DA CONVERGÊNCIA DA RESOLUÇÃO NUMÉRICA	51
3.4.2. COMPORTAMENTO DA COLUNA DURANTE AS ETAPAS DO PROCESSO CROMATOGRÁFICO.....	54
3.5. CONCLUSÕES.....	59
4. ESTIMAÇÃO DE PARÂMETROS EM SISTEMAS CROMATOGRÁFICOS	60
4.1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	60
4.1.1. MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS DE ISOTERMAS DE EQUILÍBRIO DE ADSORÇÃO .	62
4.1.2. MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS DE TRANSFERÊNCIA DE MASSA	63
4.1.3. PLANEJAMENTO DE EXPERIMENTOS.....	66
4.2. OBJETIVOS.....	68
4.3. METODOLOGIAS E MATERIAIS.....	69
4.3.1. AVALIAÇÃO DA SENSIBILIDADE DO MODELO MATEMÁTICO AOS PARÂMETROS.....	69
4.3.2. ESTIMAÇÃO DE PARÂMETROS DE ISOTERMAS DE EQUILÍBRIO DE ADSORÇÃO	69
4.3.3. AVALIAÇÃO DO TRANSPORTE DE MASSA NA PARTÍCULA	75
4.3.4. ESTIMAÇÃO DA DIFUSIVIDADE AXIAL EFETIVA	76
4.4. RESULTADOS PRELIMINARES E DISCUSSÕES	79
4.4.1. AVALIAÇÃO DA SENSIBILIDADE PARAMÉTRICA DO MODELO MATEMÁTICO	79
4.4.2. ESTIMAÇÃO DE PARÂMETROS DE ISOTERMAS DE EQUILÍBRIO DE ADSORÇÃO	81
4.4.3. AVALIAÇÃO DO TRANSPORTE DE MASSA NA PARTÍCULA	95
4.4.4. ESTIMAÇÃO DA DIFUSIVIDADE AXIAL EFETIVA	99
4.4.5. VERIFICAÇÃO DO MODELO MATEMÁTICO	100

4.5. CONCLUSÕES.....	103
5. OTIMIZAÇÃO DE SISTEMAS CROMATOGRÁFICOS	105
5.1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	105
5.1.1. ESTÁGIOS DE UM PROCESSO CROMATOGRÁFICO	106
5.1.2. TIPOS DE CONFIGURAÇÕES PARA O ESTÁGIO DE FRACIONAMENTO	108
5.1.3. CASOS DA LITERATURA DE OTIMIZAÇÃO DO ESTÁGIO DE FRACIONAMENTO.....	109
5.1.4. OTIMIZAÇÃO <u>SISTEMÁTICA</u> DE PROCESSOS DINÂMICOS	113
5.2. OBJETIVOS.....	117
5.3. METODOLOGIAS	118
5.3.1. DEFINIÇÕES DE VARIÁVEIS DE DESEMPENHO E VARIÁVEIS DE DECISÃO	118
5.3.2. MODELAGEM MATEMÁTICA.....	119
5.3.3. PARÂMETROS DO MODELO MATEMÁTICO	122
5.3.4. ANÁLISE DA SENSIBILIDADE DAS VARIÁVEIS DE DESEMPENHO.....	122
5.3.5. DEFINIÇÃO DA FUNÇÃO OBJETIVO	123
5.4. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	124
5.4.1. ANÁLISE DO PROCESSO DE TROCA IÔNICA EM LEITO FIXO COM E SEM RECICLO	124
5.4.2. AVALIAÇÃO DE CONDIÇÕES DE OPERAÇÃO PARA A ETAPA DE ADSORÇÃO	127
5.4.3. AVALIAÇÃO DE CONDIÇÕES DE OPERAÇÃO PARA A ETAPA DE DESSORÇÃO	ERRO!
INDICADOR NÃO DEFINIDO.	
5.4.4. PREVISÃO DE CONDIÇÕES DE OPERAÇÃO PARA COLUNAS EM DIFERENTES ESCALAS	132
5.4.5. OUTRAS CONFIGURAÇÕES PARA O PROCESSO DE FRACIONAMENTO..	ERRO! INDICADOR NÃO
DEFINIDO.	
5.5. CONCLUSÕES.....	135

6. CONCLUSÕES GERAIS 136

7. REFERÊNCIAS 138

APÊNDICE II – QUANTIFICAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES DE LAPACHOL E β -LAPACHONADOS NOS EXPERIMENTOS DE EQUILÍBRIO REALIZADOS EM BANHO FINITO 152

Lista de Símbolos

v	Velocidade intersticial	[L/T]
q	Concentração de adsorbato na fase sólida	[M/L ³]
C	Concentração de adsorbato na fase líquida	[M/L ³]
t	Tempo	[T]
N	Fluxo total de massa	[M/LT]
R	Taxa de transferência de massa entre as fases líquida e sólida	[M/T]
Z	Coordenada axial	[L]
L	Comprimento da coluna	[L]
D_p	Difusividade intraparticular efetiva	[L ² /T]
D_a	Difusividade axial efetiva	[L ² /T]
R_p	Raio da partícula adsorvente	[L]
q_m	Capacidade máxima de adsorção	[M/L ³]
R	Coordenada radial	[L]
b	Constante da isoterma de Langmuir	[L ³ /M]
c	Concentração de adsorbato adimensional	
ε	Porosidade da coluna	
ε_p	Porosidade da partícula	
τ	Tempo adimensional	

Pe Número de Pe $\left(\frac{\nu L}{D_a}\right)$

z Coordenada axial adimensional

η Número adimensional $\left(\frac{D_p L}{\nu R_p^2}\right)$

a Constante da isoterma de Langmuir

Subscritos:

i Referente ao componente

p Poro

s Sólido

INTRODUÇÃO

Este projeto de pesquisa se propõe a seguir duas linhas de pesquisa autocomplementares: a separação de fitofármacos e a engenharia de processos. A primeira linha se baseia na proposição de metodologias para a obtenção de substâncias bioativas a partir de plantas e a segunda linha fundamenta-se no entendimento dos fenômenos físico-químicos presentes em sistemas de transformação e separação de substâncias químicas e no aproveitamento deste conhecimento para a tomada de decisões a respeito da síntese, análise e operação do processo químico.

A separação de fitofármacos pertence a um contexto mais amplo definido pela separação de moléculas orgânicas e biomoléculas. Biomoléculas, como proteínas e aminoácidos, são geralmente muito solúveis em meio aquoso e atualmente são separadas e purificadas eficientemente por métodos cromatográficos em escala de bancada e em escala industrial. Moléculas orgânicas, entretanto, são, na maioria dos casos, pouco solúveis em meio aquoso e são separadas e purificadas atualmente por métodos cromatográficos em escala de bancada e por extração líquido-líquido em escala industrial. Este trabalho busca o caminho do desenvolvimento de conhecimento para a utilização de métodos cromatográficos para a separação industrial de moléculas orgânicas a partir de meios não aquosos.

Diante desta aspiração, a engenharia de processos se torna indispensável. A modelagem matemática traduz as teorias e hipóteses consideradas no entendimento do processo e a simulação permite a avaliação do processo em diferentes condições e configurações, eliminando a realização de experimentos repetitivos, baseados nos procedimentos de “tentativa e erro”. No entanto, a precisão e a exatidão dos resultados simulados dependem dos métodos empregados na resolução do modelo matemático originado e dos métodos empregados na estimação dos parâmetros deste modelo. A otimização das variáveis do processo, baseada em simulações sistemáticas e experimentações no processo real, corresponde à etapa da engenharia do processo que permite a tomada de decisões a respeito do dimensionamento de novas unidades e a operação de unidades existentes, atendendo a especificações quanto ao desempenho da produção.

1.1. Objetivos

Neste contexto, a tese de doutorado tem como objetivo principal avaliar metodologias para o projeto de processos de separação de fitofármacos utilizando cromatografia industrial, através do desenvolvimento e aplicação de técnicas para a simulação, estimação de parâmetros e otimização de processos de separação cromatográfica de princípios ativos a partir de misturas complexas.

Em trabalho anterior de nosso grupo de pesquisa (BARRETO JR, 2002) analisou-se a estimação de parâmetros do sistema de adsorção formado por lapachol e trocador iônico poroso. Os resultados levaram às seguintes conclusões fundamentais: i) Parâmetros de equilíbrio e de transferência de massa devem ser estimados a partir de experimentos independentes, pois tais parâmetros apresentam alta correlação, quando estimados a partir de experimentos conduzidos diretamente na coluna cromatográfica; ii) O método das linhas é adequado para discretização de modelos matemáticos para simulação de colunas cromatográficas em baixa pressão. Entretanto, tal método pode introduzir oscilações indesejadas em simulações de sistemas cromatográficos em média e alta pressão.

A partir disto, este texto apresenta o desenvolvimento das seguintes etapas desenvolvidas para alcançar os objetivos principais definidos para a tese de doutorado:

- Desenvolvimento e implementação computacional de um modelo matemático. Avaliação da robustez e adaptação dos parâmetros de discretização do código computacional na simulação do comportamento de colunas cromatográficas em diferentes condições de operação;
- Avaliação de procedimentos experimentais e de estimação de parâmetros para a caracterização do comportamento de equilíbrio do sistema multicomponente de adsorção e dos mecanismos de transferência de massa no interior de colunas cromatográficas;
- Verificação estatística da representação dos resultados experimentais de adsorção na coluna de troca iônica pelo modelo matemático desenvolvido;

- Desenvolvimento de procedimentos para otimização de condições de operação e configuração do sistema de separação cromatográfica.

1.2. Estrutura do Texto

O Capítulo 2 discute a importância técnica e social da produção de fármacos a partir de plantas para países tropicais, abordando a utilização de substâncias que apresentam características farmacológicas definidas para o tratamento de doenças negligenciadas e doenças que afligem a população mundial, além de contribuir para a exploração consciente dos recursos naturais disponíveis nesses países. Neste Capítulo é apresentado também o estado da arte das metodologias de separação e purificação de fitofármacos. O Capítulo tem a sua abordagem particularizada para a separação de lapachol a partir do extrato etanólico de ipê-roxo, substância escolhida como protótipo nesta pesquisa para avaliação e projeto de sistemas cromatográficos em escala industrial.

Os Capítulos 3, 4 e 5 correspondem às etapas do projeto de unidades de transformação e separação típicas da indústria química. A estrutura destes Capítulos está suportada em uma revisão bibliográfica do assunto, seguida da definição do objetivo, das metodologias utilizadas, dos resultados obtidos e da conclusão de cada Capítulo.

Balances de massa na coluna de separação cromatográfica e a resolução do sistema obtido são discutidos no Capítulo 3. Esta etapa corresponde à continuidade de trabalho anterior do nosso grupo de pesquisa (BARRETO JR, 2002), relativos à modelagem e simulação da adsorção de lapachol em leito fixo contendo resina aniônica. São desenvolvidas simulações para avaliação da utilização desta metodologia em diferentes condições de operação, típicas das etapas de estimação de parâmetros e otimização.

O Capítulo 4 discute a estimação de parâmetros que compõem o modelo matemático do sistema cromatográfico. Primeiramente, são definidos grupos de parâmetros de acordo com níveis de precisão atribuídos a partir de uma análise da sensibilidade da resposta do modelo às variações paramétricas. Posteriormente, são utilizadas metodologias matemáticas, estatísticas e experimentais para a estimação de parâmetros que caracterizam o sistema cromatográfico.

O Capítulo 5 é dedicado à otimização das condições de operação do sistema cromatográfico. É apresentado um estudo de caso a respeito da avaliação das condições ótimas de operação da etapa de adsorção em cromatografia frontal.

O texto é finalizado com a conclusão em relação aos principais resultados obtidos ao longo do projeto de doutorado.

1.3. Introdução

Apesar da grande importância farmacológica das substâncias extraídas de plantas, da grande biodiversidade nacional e do conhecimento científico acumulado nos centros acadêmicos, o Brasil ainda é altamente dependente da importação de fitofármacos, não dominando ainda a tecnologia de sua produção e sua purificação.

A importância dos produtos obtidos de fontes vegetais reside no fornecimento de medicamentos, imprescindíveis ao tratamento clínico de enfermidades com profilaxia deficiente (CECHINEL e YUNES, 1998), cuja produção por síntese em escala comercial se revela problemática do ponto de vista técnico, e na maioria das vezes, do ponto de vista econômico. Cerca de 25% dos princípios ativos de formulações farmacêuticas é derivado de plantas (WHITAKER e EVANS, 1985; WILKINSON, 2002).

De origem vegetal, podem ser obtidas também substâncias utilizadas como protótipos para medicamentos sintéticos que tenham atividade fisiológica semelhante às dos extraídos de plantas, como a quinina, por exemplo. Ainda como precursores têm-se as substâncias que são modificadas, para alcançarem estruturas projetadas por simulação molecular para se tornarem mais eficazes ou menos tóxicas, como as variações da molécula da morfina (ROBBERS *et al.*, 1997). Além disso, recentemente, a manipulação genética de tecidos vegetais tem oferecido perspectivas para a produção de substâncias que normalmente seriam produzidas em quantidades muito pequenas pelo vegetal não modificado, transformando plantas em biorreatores

Apesar da rica diversidade brasileira e das indicações científicas, desenvolvidas por vários pesquisadores brasileiros apontando para a possibilidade de produção de mais de trinta fármacos a partir de substâncias de origem vegetal, apenas quatro princípios ativos extraídos de plantas são produzidos no Brasil (ABIQUIM, 2002; RIZZINI e MORS, 1995; GARCIA, 1996):

- Levodopa, aminoácido extraído do feijão mucuna (*Mucuna sp.*), utilizada no tratamento de mal de Parkinson;
- Lapachol, naftoquinona extraída do ipê-roxo (*Tabebuia sp.*), utilizado em pesquisas para o tratamento de câncer, esquistossomose e malária (DE MOURA *et al*, 2001 e SILVA *et al*, 2003);
- Rutina, glicosídeo extraído da *D. gardneriana*, utilizado na normalização da resistência e permeabilidade dos vasos sanguíneos;
- Pilocarpina, alcalóide extraído do jaborandi (*Pilocarpus sp.*), utilizado na atenuação da pressão intra-ocular.

Entretanto, apesar da clara importância e aplicação, toneladas de plantas medicinais são evadidas de regiões de florestas tropicais brasileiras em direção a mercados regionais e internacionais. No primeiro caso, em virtude da tradição e do empirismo; já no segundo, devido à produção industrial de medicamentos formulados a partir de substâncias ativas extraídas de plantas nativas, os fitofármacos. Isto ocorre, tendo em vista a disponibilidade de laboratórios aptos em transformar tradição em medicamentos promissores, principalmente devido a iniciativa de empresas privadas e públicas de países desenvolvidos.

O fato apresentado no parágrafo anterior pode ser ilustrado com informações obtidas em um relatório recente do IBAMA, relativo à extração e à exportação de plantas nativas da região do Vale do Ribeira/SP (NEVES, 2001). Nesta publicação, os autores relataram a exportação de várias plantas e partes de plantas nativas do Vale do Ribeira/SP, dentre elas o ipê-roxo aparece em maior quantidade, sendo exportado de março a dezembro de 1994, nesta região, cerca de 85 toneladas de pó de ipê-roxo ao custo de cerca US\$ 240.000,00, totalizando cerca de US\$ 3,00 por Kg de pó ipê-roxo, que é um valor próximo à média do preço por kilograma das plantas que são exportadas no Vale do Ribeira/SP. Dentre os países importadores destes produtos têm-se em ordem crescente de interesse: Japão, Alemanha, Estados Unidos da América, Austrália, Suíça, Espanha, Itália, Bélgica e França. Na contra-mão desta conjuntura, NEVES (2001) mostra que a venda de fármacos derivados de plantas pelos EUA foi de 4,5 bilhões de dólares em 1980 e 15,5 bilhões de dólares em 1990. Europa, Japão, Austrália, Canadá e EUA juntos em 1995 venderam 43 bilhões de dólares,

evidenciando o expressivo interesse econômico de países desenvolvidos pelos recursos naturais de países tropicais.

Assim como em quase todos os países tropicais, a participação brasileira neste mercado mundial, com a sua grande biodiversidade, é bastante expressiva na exportação da matéria prima em forma de cascas, pó, folhas e galhos, mas não obtém divisas e nem participação nos lucros, informações ou desenvolvimento tecnológico, contribuindo para a perda de direitos soberanos sobre seus recursos naturais (NEVES, 2001). O Brasil, entretanto, é um grande importador do produto beneficiado com altíssimo valor agregado.

A indústria farmacêutica mundial tem direcionado suas pesquisas principalmente na busca de substâncias ativas contra câncer, AIDS entre outros males, cujo tratamento apresenta forte atrativo comercial, em detrimento às doenças tropicais, típicas de países subdesenvolvidos. Esta preferência estratégica tem como conseqüência a grande dificuldade de transformar o conhecimento científico acumulado nos centros acadêmicos em tecnologia capaz de contribuir com o tratamento de enfermidades típicas de países subdesenvolvidos.

Torna-se necessário para o país, portanto, o desenvolvimento de tecnologias alternativas produtivas e eficientes que possam ser aplicadas aos extratos e óleos naturais visando o isolamento de frações e/ou substâncias em escala de laboratório, para o desenvolvimento de estudos químicos e farmacológicos, e em escala produtiva, para frações e/ou substâncias cientificamente comprovadas como responsáveis por atividades farmacológicas.

1.4. Lapachol e seus derivados como fitofármacos

O isolamento a partir de cascas e do cerne de árvores do gênero *Tabebuia* e *Tecoma* e a elucidação da estrutura da molécula de lapachol foram realizadas pioneiramente no século XIX através de estudos desenvolvidos por Paterno em 1882 e Hooker em 1896 (RAO, 1968).

RAO (1968) realizou investigações a respeito da atividade do lapachol como um agente anti-tumoral resultando na aprovação de experimentos clínicos em humanos para a avaliação

da atividade desta substância contra o carcinoma Walker 256 pelo CCNSC (*Cancer Chemotherapy National Service Center*).

Outras atividades farmacológicas foram atribuídas ao lapachol, como antibiótico e contra o sarcoma de Yoshida. Entretanto, as experimentações farmacológicas realizadas pelo CCNSC, foram suspensas devido aos baixos níveis da droga no plasma (RAO, 1974). A principal consequência deste fato é o aumento dos efeitos tóxicos. Iniciam-se nesta fase pesquisas da relação estrutura-atividade com várias substâncias derivadas do lapachol, dentre elas a α lapachona, β lapachona e a desidro α lapachona (Tabela 1), buscando-se novas informações quanto a atividades farmacológicas e redução dos efeitos tóxicos, evidenciados durante os testes com lapachol.

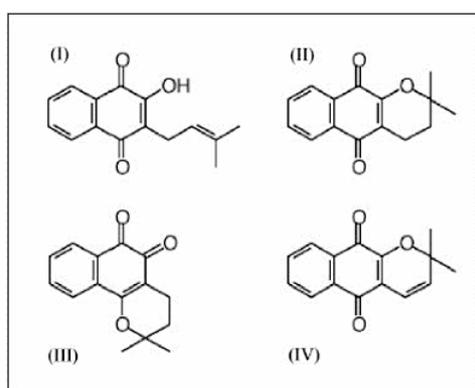


Tabela 1- I - Lapachol, II - alfa lapachona, III - beta lapachona e IV - desidro alfa lapachona

O lapachol e seus derivados são objeto de investigações farmacológicas também no Brasil desde a década de 60, cujos resultados vêm indicando propriedades redox de naftoquinonas, que conferem atividade em vários processos oxidativos biológicos, como atividade anti-tumoral, anti-maláricos, bactericida e fungicida. Além disto, há resultados promissores de pesquisas relativos a atividade de lapachol e β -lapachona contra o *Schistosoma mansoni*, agente da esquistossomose e contra *Trypanossoma cruzi*, agente da doença de chagas (DE MOURA *et al*, 2001 e ANDRADE-NETO *et al*, 2004).

Recentemente, SILVA *et al* (2003) apresentaram um panorama da química e da farmacologia de naftoquinonas e confirmaram as conclusões obtidas por RAO (1974) quanto aos efeitos colaterais provocados pelo lapachol, devido a necessidade de doses muito concentradas. Entretanto, os autores destacaram informações relativas às potencialidades da

β -lapachona e seus derivados na utilização em tratamentos de alguns tipos de câncer e um conjunto de doenças negligenciadas, como malária, esquistossomose e doença de Chagas, não apresentando os altos níveis de toxicidade do lapachol.

O lapachol é exportado pela empresa PVP Sociedade Anônima, localizada em Parnaíba/Piauí, como especialidade química (SILVA *et al*, 2003) e pelo Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE) como fármaco empregado no tratamento de câncer (DE MOURA *et al.*, 2001).

A β -lapachona nunca chegou a ser comercializada, mas desde a década de 90 despertou o interesse comercial de várias instituições, dentre elas o Instituto Nacional do Câncer dos EUA, *Institute Danna Fabber*, principalmente após resultados realizados com β -lapachona na terapia de câncer de próstata durante ou após o uso de Taxol[®].

Diante disto, o LAFEPE tem desenvolvido formulações farmacêuticas utilizando a β -lapachona como fitofármaco ativo para a realização de ensaios clínicos em humanos e comprovação da eficácia de β -lapachona em terapias antineoplásicas (ALVES, 2002).

1.5. Técnicas de isolamento de princípios ativos de plantas

Processos de isolamento de moléculas oriundas de fonte natural são constituídos basicamente de três etapas principais: extração, fracionamento e purificação. A escolha das técnicas empregadas em cada fase depende da quantidade da substância a ser isolada e da natureza da mistura.

Em escala de bancada, pequenas quantidades de frações ou substâncias com altíssimo grau de pureza são necessárias para alcançar os objetivos, que em geral são análise, elucidação estrutural e testes farmacológicos. Entretanto, em escala produtiva há a necessidade de obter a maior quantidade possível de fração ou substância com pureza especificada previamente, consumindo a menor quantidade de insumos e tempo possíveis.

1.5.1. Isolamento em escala de bancada

Geralmente a etapa de extração é desenvolvida por percolação de solvente a temperatura e pressão ambiente ou no estado supercrítico através da matriz vegetal, por *Soxhlet* (métodos de extração a quente) ou por extração com soluções aquosas ácidas ou básicas (extração ácido-base).

A percolação é o processo de extração mais utilizado, pois apresenta menor risco de reações química, na formação de artefatos, decorrentes da ação combinada entre solventes orgânicos e temperaturas elevadas (MACIEL, 2002). Entretanto, poucos estudos foram realizados com o objetivo de avaliar a formação de artefatos a partir de extratos de plantas, em diferentes temperaturas e meios orgânicos. Recentemente, várias investigações têm sido realizadas para a avaliação do uso de percolação com solvente no estado supercrítico (PEREIRA, *et al*, 2004). A extração ácido-base é muito utilizada em processos de isolamento de moléculas orgânicas ionizáveis.

Na etapa de fracionamento, há muitas publicações até a década de 80 que relataram a utilização de partição líquido-líquido (POOLE, 1990). SAGRERO-NIEVES (1986) utilizaram a partição entre solventes orgânicos de diferentes polaridades para a separação de lapachol a partir de *Diphusa robinoides*. Entretanto, o estudo mostrou que a partição entre líquidos, nesta fase do isolamento, apresenta limitações importantes, que estão associadas à formação de emulsões de difícil separação, uma vez que os fitofármacos, em geral, são moléculas orgânicas que apresentam longa cadeia hidrocarbônica e grupamentos funcionais polares, por isso são segregados para a interface quando presentes em fases líquidas de polaridades distintas, formando emulsões. Este fenômeno compromete a eficiência da extração líquido-líquido, pois distribui os componentes em cada uma das frações correspondentes a cada solvente empregado, reduzindo a eficiência de enriquecimento (CARVALHAES e CARDOSO, 1986).

Métodos cromatográficos são os procedimentos de fracionamento mais utilizados atualmente, em escala de bancada (FALKENBERG, 1999). De forma geral, são constituídos de três etapas: adsorção no leito com o extrato de interesse, lavagem do leito com solvente, dessorção das substâncias retidas.

A cromatografia de adsorção física, largamente utilizada na fitoquímica clássica, é baseada na adsorção não específica das substâncias solubilizadas no extrato. Normalmente a matriz sólida empregada é sílica. A separação propriamente dita se dá na etapa de eluição das substâncias retidas na fase sólida (dessorção). Nesta etapa, são realizadas eluições sucessivas

de solventes com polaridade crescente, dessorvendo as substâncias de acordo com a sua afinidade por cada um dos solventes empregados.

MACIEL (1997) investigou fitoquímica, fitoterápica e farmacologicamente a *Croton cajucara*, vulgarmente conhecida na região amazônica como sacaca. Neste trabalho, o autor realiza o isolamento das substâncias de interesse por meio do emprego sucessivo de cromatografia em sílica com eluição de vários solventes de diferentes polaridades e recristalização, gerando mais de 100 frações. O grande inconveniente é a presença das substâncias de interesse entre as várias frações geradas, em muitos casos há a necessidade da reunião de todas as frações mais ricas em uma dada substância de interesse e a reaplicação do procedimento de isolamento. As desvantagens desta técnica residem na geração de inúmeras frações eluídas e na distribuição de cada substância por cada uma destas frações (CECHINEL e YUNES, 1998).

A separação de substâncias orgânicas ionizáveis tem sido alcançada por meio da utilização de sílica modificada com hidróxido de potássio, para a separação de ácidos, e ácido sulfúrico para a separação de bases (POOLE *et al*, 1990). VEIGA JR. *et al* (2002) utilizaram a cromatografia em coluna aberta, com hidróxido de potássio (KOH) impregnada em sílica como fase sólida, para a separação dos diterpenos ácidos do óleo de copaíba (*Copaifera cearensis*). Esta técnica foi originalmente desenvolvida por McCarthy e Duthie para o fracionamento de aminoácidos (BRAGA, 1998). No trabalho de VEIGA JR *et al* (2002), foi relatada a recuperação de 96% do material injetado à coluna, porém, os autores não divulgaram a composição de cada fração obtida.

As desvantagens das técnicas descritas até aqui motivaram a utilização de adsorventes que efetuem interações específicas com as substâncias de interesse, permitindo o isolamento de moléculas com o mesmo comportamento e/ou função química.

Neste sentido, e alternativamente aos métodos clássicos, a cromatografia de troca iônica em meio não aquoso têm sido utilizada para o fracionamento de substâncias orgânicas ionizáveis. GREEN *et al* (1984) apresentaram a utilização de resinas macroporosas trocadoras de íons para a separação de ácidos, bases e neutros de petróleo. Tais resinas são copolímero de estireno e divinilbenzeno, funcionalizadas com ácido carboxílico ou ácido sulfônico, para a separação de bases fortes e fracas, respectivamente, e com aminas terciárias ou quaternárias para a separação de ácidos fortes e fracos, respectivamente. A vantagem desta

técnica reside na alta seletividade exibida durante a obtenção de frações ácidas ou básicas, durante o fracionamento de uma mistura complexa.

SOARES *et al.* (2000) empregaram uma resina funcionalizada com ácido sulfônico para a separação de padrões bases orgânicas e obtiveram alta capacidade de troca iônica (1,66 meq/g resina) e altos níveis de recuperação das bases adsorvidas (85-96%). Ainda neste trabalho, esta resina foi empregada na separação dos alcalóides de *Peschiera affinis*, indicando a potencialidade da técnica para o fracionamento de extratos de plantas.

CARVALHAES *et al* (2002) utilizaram resinas trocadoras de cátions para a recuperação de alcalóides de *Catharantus roseus* e obtiveram concordância com os valores destas substâncias encontradas nesta planta, quando comparada à extração por métodos clássicos. Os autores neste trabalho destacaram a simplicidade do método em relação aos métodos clássicos.

A etapa de purificação normalmente é alcançada por meio de cristalização fracionada ou cromatografia líquida de alto desempenho (CECHINEL e YUNES, 1998). Recentemente GOD (2001) discutiu a utilização de HPLC multiparalelo para o isolamento de drogas oriundas de plantas. O sistema permite o processamento de cerca de 100 frações por dia, e funciona continuamente, de forma automatizada. A técnica consiste em integrar as etapas de fracionamento, por meio de extração em fase sólida, e purificação, por meio de cromatografia líquida em fase reversa de alto desempenho, sob condições adequadas.

1.5.2. Isolamento em escala industrial

Os principais produtores de extratos vegetais em larga escala utilizam a extração com fluido supercrítico (CLARK, 2002) ou as técnicas tradicionais de extração com solventes orgânicos e/ou soluções aquosas ácidas ou básicas (CECHINEL e YUNES, 1998, SAGRERO-NIEVES, 1986) durante a etapa de extração a partir da matéria vegetal.

O fracionamento é desenvolvido classicamente por partição com solventes (extração líquido/líquido) orgânicos com polaridade crescente e/ou extração ácido-base.

A fase de purificação tem sido alcançada por meio de cristalização fracionada ou por cromatografia líquida de alto desempenho em escala de processo (CLARK, 2002). Além

disso vários autores têm avaliado o desenvolvimento de técnicas que permitem a operação em modo contínuo. Neste contexto o leito móvel simulado (LMS) é processo de separação amplamente utilizado para a separação e purificação em escala piloto e industrial. Alguns exemplos encontrados na literatura são a purificação de frutose de extrato aquoso de cajú (AZEVEDO e RODRIGUES (2000)) e a purificação de terpenos a partir do óleo essencial de laranja em condições supercríticas (TEMELLI *et al*, 1998).

1.6. O estado da arte da separação de lapachol e seus derivados

A exemplo da separação de várias outras substâncias produzidas por plantas, como discutido por POOLE (1990), a extração de lapachol tem sido desenvolvida classicamente por percolação com solvente, em condições ambiente, a partir da matéria vegetal. O fracionamento normalmente é alcançado por partição líquido-líquido ou por cromatografia de adsorção em sílica em coluna ou em camada fina, em escala analítica e microanalítica. Trabalhos dedicados à obtenção de pequenas quantidades de lapachol e seus derivados a partir de espécies de ipê para avaliação farmacológica (RAO *et al*, 1968, DINNEN e EBISUZAKI, 1997, KHAN e MLUNGWANA, 1999) têm utilizado a recristalização para a purificação das frações obtidas, enquanto a análise por HPLC tem sido intensamente utilizada para quantificação destas substâncias, quando o objetivo é avaliação dos constituintes da planta (STEINERT *et al*, 1995).

STEINERT *et al* (1995) apresentaram uma comparação entre métodos para extração de naftoquinonas e compostos relacionados a partir de extratos aquosos e orgânicos de *T. avellanedae*. Foram preparados extratos em *soxhlet* com éter de petróleo (Pe), éter etílico (Et₂O), clorofórmio (CHCl₃), diclorometano (CH₂Cl₂), acetato de etila (EtOAc), acetona, acrilonitrila (ACN) e metanol (MeOH). Diferentes composições de naftoquinonas foram identificadas em cada extrato. A menor quantidade de quinonas foi extraída com Pe (0,76 g/100g) e a maior foi extraída com MeOH (15,27/100g). O lapachol foi encontrado em pequenas quantidades em todos os extratos (menos que 10 mg/Kg), isto mostra que lapachol é um composto minoritário nas cascas de *T. avellanedae* para a amostra avaliada. Rao *et al* (1968) relataram a presença de lapachol entre 0,5 e 3 % no cerne de plantas do gênero *Tecoma* e *Tabebuia*.

Além disso, os resultados de STEIRNERT *et al* (1995) mostraram que há segregação das quinonas em cada extrato, levando a alcançar diferentes composições de quinonas em cada solvente. As extrações com Pe e Et₂O podem ser usadas para o *clean up* do extrato, promovendo a extração de compostos diferentes das quinonas de interesse. Por outro lado, para obter um extrato com alta concentração de quinonas, é imprescindível o uso de um solvente polar, como o metanol ou acetonitrila. É importante destacar que os valores alcançados por STEIRNERT *et al* (1995) correspondem a apenas um lote de pó de cascas de *T. avellanedae*, assim a quantidade absoluta das quinonas pode variar ao ser realizada a extração de outros lotes, pois a composição dos constituintes das plantas depende do clima, local de plantio, tempo de colheita, condições de estocagem entre outros fatores.

Recentemente, VIANA *et al* (2003) realizaram outra comparação entre métodos de extração de lapachol e derivados, porém não da casca, mas do cerne do ipê (*Tabebuia avellanedae*). Neste trabalho, a extração com CO₂ no estado supercrítico (SFE) foi comparada ao procedimento de extração em *soxhlet* sob diferentes condições. Os extratos foram analisados e a presença de lapachol, α-lapachona, β-lapachona e desidro α-lapachona foi quantificada. O procedimento de extração ácido-base apresenta a maior seletividade, obtendo-se um extrato com composição de lapachol entre 88 e 98%. A extração menos seletiva é com diclorometano, uma vez que os extratos obtidos apresentam entre 9,5 e 19,5% de lapachol, fato também observado com a extração com benzeno, cuja composição de lapachol foi de cerca 11%. Entretanto, o rendimento foi maior para as extrações com diclorometano, n-hexano e benzeno, atingindo os maiores valores percentuais de lapachol a partir do pó do cerne de ipê, 0,6-2,5%, 0,5-1,2% e 0,5%, respectivamente. O menor rendimento obtido corresponde ao da extração com ácido-base obtendo a composição de lapachol a partir do pó entre 0,1 e 1 %.

Estas diferenças de valores de seletividade e rendimento são atribuídas às diferentes solubilidades de lapachol e compostos correlatos, devido a natureza de cada solvente utilizado. A solubilidade de lapachol e dos compostos correlatos é grande em diclorometano e benzeno, o que permite a dissolução do lapachol e seus contaminantes no extrato originado, gerando grande quantidade de extrato, contendo lapachol e compostos correlatos. Por outro lado, a extração ácido-base permite a produção de pequena quantidade de extrato, que pode ser explicado devido à segregação de lapachol na emulsão formada entre as fases, porém a composição de lapachol no extrato é alta, pois os compostos protonáveis são extraídos

preferencialmente no procedimento ácido-base, evidenciando a alta seletividade e o baixo rendimento deste procedimento.

De acordo com os resultados obtidos por VIANA *et al* (2003), a extração em *soxhlet* com diclorometano é o procedimento mais eficiente para a extração de todos os compostos; este fato observado é consistente com a informação reportada por STEIRNERT (1995). Benzeno foi utilizado apenas em uma das amostras e apresentou bons resultados. A extração ácido-base e SFE apresentaram baixa eficiência, não sendo recomendada a utilização nas condições praticadas neste trabalho. A extração ácido-base é recomendada quando há exigência de obtenção de alta pureza do extrato de lapachol e o isolamento não possa ser conduzido sem etapas subsequentes.

As informações reunidas até aqui mostram a importância de uma etapa de fracionamento do extrato. Aparentemente, um procedimento promissor para a separação de lapachol e compostos correlatos com alta produtividade, alto rendimento e factível comercialmente seria utilizar a extração em *soxhlet* com metanol, etanol ou tolueno (como alternativa ao benzeno), extraíndo a maior quantidade possível de naftoquinonas da madeira e posteriormente utilizando uma técnica para o fracionamento da substância de interesse. No caso do lapachol, uma substância com características ácidas, a cromatografia de troca aniônica poderia apresentar bons resultados.

1.7. Fracionamento de extratos por cromatografia de troca iônica

APPLEIZWEIG e ROZONE (1946), MEHLTRETTER e WEAKLEY (1956), MCGUIRE *et al.*, (1957), BERGGREN *et al.*, (1958) aplicaram a cromatografia de troca iônica para o fracionamento de fitofármacos, utilizando resinas com baixo grau de ligações cruzadas, funcionalizadas sob a forma de ácido sulfônico, em meio não aquoso. No entanto, o desempenho de recuperação das moléculas de interesse não foi satisfatório, pois o polímero apresentava poros aparentes que eram obstruídos devido ao inchamento da matriz polimérica na presença de solvente orgânico.

Em 1962, Kunin e colaboradores propuseram a utilização de suportes poliméricos macroporosos, obtidos pela copolimerização em suspensão de estireno e divinilbenzeno. As resinas macroporosas obtidas exibiam uma porosidade permanente, não apresentando aumento de volume em meio não aquoso (TEIXEIRA *et al.*, 2001). A utilização dessas “novas” resinas funcionalizadas resultou em melhores desempenhos de recuperação. As resinas macroporosas trocadoras de íons, com alto grau de ligações cruzadas, têm sido utilizadas na separação de antibióticos (GÜZELTUNÇ e ÜLGEN, 2001), proteínas (DÍEZ *et al.*, 1998), alcalóides (CARVALHAES *et al.*, 2002, SOARES *et al.*, 2000, ALBUQUERQUE *et al.*, 1995) aminoácidos (SAUNDERS *et al.*, 1989), sesqui, di e triterpenos ácidos (BARRETO JR *et al.*, 2004).

BARRETO JR (2002) realizou investigações sobre a adsorção de lapachol em resina macroporosa trocadora de ânions em leito fixo. Neste trabalho, o autor mostrou que o lapachol em solução etanólica é fortemente adsorvido pela resina utilizada e que a dessorção pode ser realizada com sucesso utilizando solução etanólica de ácido fórmico. Entretanto, a aplicação deste processo para a separação desta substância em escala industrial exige a otimização do sistema cromatográfico.

1.8. Conclusões

- O desenvolvimento de tecnologias alternativas para o isolamento de substâncias a partir de misturas complexas é de vital importância para o beneficiamento de extratos e óleos naturais visando o isolamento de frações e/ou substâncias em escala de laboratório, para o desenvolvimento de estudos químicos e farmacológicos, e em escala produtiva, para frações e/ou substâncias cientificamente comprovadas como responsáveis por atividades farmacológicas;
- O desenvolvimento de tecnologias de separação de fitofármacos oferece grande contribuição ao tratamento de várias doenças tropicais, além de câncer e outras enfermidades que atingem a população mundial;
- Dentre muitos fitofármacos em potencial, o lapachol, a β -lapachona e seus derivados assumem significativa importância, devido às suas propriedades farmacológicas elucidada cientificamente ao longo dos anos e serão utilizados como estudo de casos para avaliação das metodologias de separação desenvolvidas neste trabalho;
- A extração em *soxhlet* com diclorometano é o procedimento mais eficiente para a extração de todos os compostos. A extração ácido-base e a extração com CO₂ supercrítico apresentaram baixa eficiência, não sendo recomendada a utilização nas condições operacionais utilizadas por estes autores;
- Procedimentos clássicos de separação de substâncias a partir de meios orgânicos apresentam normalmente baixos rendimentos, baixa eficiência e alto custo. Tais aspectos motivaram a utilização de adsorventes que efetuem interações químicas com as substâncias de interesse, permitindo o fracionamento de moléculas com o mesmo comportamento e/ou função química em escala de bancada e industrial;
- As informações reunidas mostraram a importância da etapa de fracionamento do extrato. Aparentemente, um procedimento promissor para a separação de lapachol e compostos correlatos com alta produtividade, alto rendimento e comercialmente competitiva seria utilizar a extração em *soxhlet* com metanol, etanol ou tolueno (como alternativa ao benzeno), extraindo a maior quantidade possível de naftoquinonas do pó da madeira e

posteriormente utilizando uma técnica para o fracionamento da substância de interesse. No caso do lapachol, uma substância com características ácidas, a cromatografia de troca aniônica poderia apresentar bons resultados.

1.9. Revisão bibliográfica

A representação matemática de sistemas cromatográficos é uma ferramenta importante para a compreensão dos fenômenos físico-químicos presentes no interior da coluna, permitindo a intervenção eficiente do projetista no comportamento da coluna de separação, de forma a manter o equipamento operando nas melhores condições possíveis.

Muitas investigações foram desenvolvidas, desde a década de 40, a respeito da representação do comportamento de colunas cromatográficas.

MARTIN E SYNGE (1941) aplicaram a teoria de pratos, até então utilizada para descrição de colunas de absorção e destilação. Estes autores formularam uma teoria para prever o perfil de concentração de soluto ao longo do tempo e da posição axial na coluna cromatográfica, considerando que a separação entre os solutos, para um dado sistema - fase móvel e fase sólida - é dependente do comprimento da coluna. De acordo com esta teoria, a coluna cromatográfica pode ser visualizada como uma seqüência de camadas equivalentes aos pratos teóricos, e a altura de cada camada pode ser chamada de altura equivalente ao prato teórico (HETP, sigla em inglês). Durante a aplicação da teoria de pratos à teoria cromatográfica de Martin e Synge, a HETP foi definida como a espessura da camada, cuja concentração do soluto na fase móvel está em equilíbrio com a concentração de soluto na fase sólida em toda extensão da camada. Uma consequência desta definição é que a HETP é constante para uma dada coluna, exceto quando a razão entre a concentração de soluto que entra e a que sai do prato é muito diferente de 1. As hipóteses adotadas por estes autores para a realização destas definições correspondem a considerar que: i) há ausência de difusão no interior da coluna; ii) há um equilíbrio local e linear entre a concentração de soluto na fase móvel e na fase sólida.

De acordo com o modelo matemático criado por MARTIN e SYNGE (1941), o espalhamento da frente de massa na coluna cromatográfica é devido puramente ao equilíbrio

de adsorção. Entretanto, estes autores reconheciam que, na realidade, a difusão no interior da coluna e a vazão da fase móvel influenciam a altura equivalente ao prato teórico, de tal forma que há um valor ótimo para vazão da fase móvel para cada caso, visando minimizar os efeitos difusivos. Os autores enunciaram que a HETP é proporcional a vazão da fase móvel e ao quadrado do diâmetro da partícula da fase estacionária. Assim, pratos teóricos pequenos são obtidos utilizando partículas de fase estacionária de diâmetro pequeno. Além disso, a HETP depende da difusividade do soluto no solvente, e no caso de moléculas grandes, como proteínas, isto resulta em grande aumento da HETP, quando comparado com moléculas menores.

Outra limitação da teoria de pratos identificada pelos próprios autores é a consideração de equilíbrio linear entre as fases, restringindo a aplicação desta teoria a soluções diluídas.

LAPIDUS e AMUNDSON (1952) desenvolveram investigações a respeito da representação de sistemas cromatográficos, considerando os efeitos de transferência de massa no interior da coluna. Estes autores utilizaram a equação da continuidade, obtida a partir de um balanço de massa na fase fluida da coluna, para descrever o comportamento da concentração de soluto ao longo do tempo e da direção axial da coluna. Foram considerados que: a difusão axial pode ser descrita pela Lei de Fick, que há convecção e acumulação de soluto nas fases fluida e sólida. Lapidus e Amundson trataram dois casos para descrever a taxa de acumulação na fase sólida.

1. Equilíbrio local instantâneo e linear;
2. Filme externo à partícula adsorvedora com equilíbrio linear na superfície.

Em cada caso, os autores obtiveram uma solução analítica que representa o perfil de concentração como função do tempo e da coordenada axial da coluna. Entretanto, para o caso 1 a solução é semelhante à distribuição gaussiana de probabilidades quando a difusividade é desprezível, como já observado por MARTIN E SYNGE (1941).

VAN DEEMTER *et al.* (1956) realizaram uma comparação entre a teoria de pratos desenvolvida por MARTIN E SYNGE (1941) e a abordagem de LAPIDUS e AMUNDSON (1952) e propuseram uma equação constitutiva (Equação (1)) para relacionar a HETP à velocidade intersticial da fase móvel.

$$HETP = A + \frac{B}{v} + Cv \quad (1)$$

onde, A , B e C são constantes e v é a velocidade intersticial da fase móvel.

A equação de Van Deemter é uma ferramenta fundamental para a otimização e dimensionamento de processos cromatográficos lineares e não lineares (LEE *et al.*, 1993).

Ao longo dos anos, muitos autores, por exemplo, GIDDINGS (1965) e GRUSHKA *et al.* (1975), concentraram esforços para representação do comportamento de sistemas cromatográficos por meio de balanços de massa na coluna, considerando diferentes mecanismos de transferência de massa e de equilíbrio.

1.9.1. Balanços de massa na coluna cromatográfica

A grande maioria dos adsorventes é constituída de materiais muito porosos e grande parte da sua área superficial se encontra no interior destes poros. Diante disto, o processo de adsorção pode ser visualizado como uma seqüência de operações de transferência de massa, de tal forma que o soluto pode ser transportado para o interior do adsorvente e permitir a adsorção, propriamente dita. A representação destes fenômenos pode ser obtida realizando a modelagem microscópica em cada fase presente na coluna cromatográfica.

O balanço de massa microscópico na coluna cromatográfica pode ser formulado admitindo as seguintes hipóteses fundamentais:

1. O processo é isotérmico;
2. A fase fluida é uma solução ideal;
3. A distribuição de tamanho de poros é unimodal com baixa dispersão;

O balanço de massa microscópico por componente no interior do leito dá origem às seguintes equações:

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} + \nabla \mathbf{N}_i = R_i \quad (2)$$

Definindo o fluxo de massa por componente (\mathbf{N}_i) como a soma do fluxo difuso (representado pela lei de Fick) e o fluxo convectivo, tem-se:

$$\mathbf{N}_i = -D_i \cdot \nabla C_i + \mathbf{v}_i \cdot C_i \quad (3)$$

Substituindo a Equação (3) na Equação (2), chega-se a:

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} + \nabla(-D_i \cdot \nabla C_i + \mathbf{v}_i \cdot C_i) = R_i \quad (4)$$

Admitindo a velocidade do fluido no interior da coluna como uma variável independente das coordenadas axial e radial e as difusividades como independentes das coordenadas axial e radial, obtém-se:

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} - D_i \cdot (\nabla^2 C_i) + \mathbf{v}_i \cdot C_i = R_i \quad (5)$$

Admitindo o gradiente de concentração na direção radial desprezível, chega-se finalmente a:

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} - D_i \cdot \frac{\partial^2 C_i}{\partial z^2} + v \cdot \frac{\partial C_i}{\partial z} = R_i \quad (6)$$

A Equação (6) expressa a dependência da concentração de cada componente em função da coordenada axial e do tempo. O termo do lado direito da Equação (6) corresponde à taxa de transferência de massa entre as fases fluida e sólida, que deve ser definida de acordo com as hipóteses complementares adotadas para o desenvolvimento do modelo.

A teoria do filme, utilizada por LAPIDUS e AMUNDSON (1952) no caso 2, é uma abordagem frequentemente utilizada para a representação da transferência de massa entre as fases presentes na coluna. Neste caso, o equilíbrio entre a fase adsorvida e a fase fluida ocorre na interface sólido-fluido e pode ser descrito por uma isoterma de adsorção específica. Assim, a taxa de transferência de massa de um componente do seio da fase fluida até a interface é representada por uma função linear da diferença de concentrações nas extremidades do filme.

O transporte de massa no interior da fase sólida é frequentemente representado por duas abordagens distintas, conhecidas como modelos homogêneos e heterogêneos:

- Modelos homogêneos

Este modelo não considera gradientes radiais de concentração no interior das partículas. Tal suposição é utilizada para não expressar mecanismos difusivos no interior das partículas, considerando que este mecanismo não é o controlador do processo de transferência de massa. Isto corresponde a inferir que a concentração da fase fluida na interface está em equilíbrio com a concentração média na fase sólida. Este modelo é normalmente utilizado em conjunto com a teoria do filme.

Considerando as seguintes hipóteses complementares, o balanço de massa homogêneo na coluna cromatográfica pode ser descrito pelo sistema de Equações (7) - (11):

1. As partículas porosas são esféricas com distribuição de tamanho unimodal com pequena dispersão;
2. Há um equilíbrio instantâneo local entre o grupo funcional ligado à superfície do macroporo e a interface da fase fluida

Balanço de massa microscópico – fase fluida:

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} - D_i \cdot \frac{\partial^2 C_i}{\partial z^2} + v \cdot \frac{\partial C_i}{\partial z} - \frac{(1-\varepsilon)}{\varepsilon} \cdot \frac{\partial q_i}{\partial t} = 0 \quad (7)$$

Condições iniciais e de contorno:

$$t = 0, \quad C_i = q_i = \text{constante} \quad (8)$$

$$z = 0, \quad \left. \frac{\partial C_i}{\partial z} \right|_{z=0} = \frac{v}{D_i} \cdot (C_i|_{z=0} - C_f(t)) \quad (9)$$

$$z = L, \quad \left. \frac{\partial C_i}{\partial z} \right|_{z=L} = 0 \quad (10)$$

Relação de equilíbrio

$$q_i = f(C_i) \quad (11)$$

- Modelos heterogêneos

Modelos heterogêneos são aqueles que representam o comportamento das variáveis de interesse em cada ponto da região correspondente ao domínio. Na adsorção por partículas porosas, isto corresponde a representar a concentração de soluto em cada ponto contido no interior da partícula adsorvente. Várias abordagens foram desenvolvidas para representar o perfil radial de concentração em partículas porosas adsorvedoras. Inicialmente foram propostas abordagens restritas a sistema monocomponente pela utilização da Lei de Fick e isotermas lineares (ROSEN *et al*, 1952).

Na década de 70, entretanto, novas abordagens foram introduzidas ainda utilizando a Lei de Fick para representação da difusão, porém com um enfoque multicomponente, baseado no transporte de um dado soluto em uma mistura. CARG e RUTHVEN (1973) observaram experimentalmente por microscopia eletrônica de varredura a estrutura interna de zeólitas e inferiram que a distribuição de poros destes materiais exibe um comportamento bimodal. Diante disto, estes autores apresentaram um modelo que considerava difusão no filme líquido externo e difusão através dos macroporos e microporos da partícula (bidispersão). Neste período foram desenvolvidas metodologias para avaliar a importância relativa da difusão nos macro e microporos de partículas adsorventes.

LIAPIS e RIPPIN (1977) apresentaram uma extensão da abordagem de CARG e RUTHVEN (1973), utilizando a idéia de representar o transporte intraparticular por meio de dois tipos de mecanismos de difusão. Neste modelo, entretanto, LIAPIS e RIPPIN (1977) propuseram que há difusão no filme líquido, difusão nos poros e/ou na superfície da partícula adsorvente. Estes modelos são chamados de “difusão nos poros” e “difusão na superfície”, que são equivalentes à difusão no interior da partícula.

O modelo de difusão nos poros tem como característica fundamental considerar que a etapa controladora do processo de adsorção é o transporte difusivo nos poros das partículas.

Considerando as seguintes hipóteses complementares chega-se ao modelo de difusão, representado pelo sistema de Equações (12) - (19):

1. As partículas porosas são esféricas com distribuição de tamanho unimodal com pequena dispersão;
2. Fluido no interior dos poros encontra-se estagnado;
3. Filme líquido que envolve a partícula é desprezível;

4. Difusividades axial e intraparticular efetivas são independentes das coordenadas axial, radial e do tempo;
5. Transporte intraparticular é entendido por difusão nos macroporos;
6. Há um equilíbrio instantâneo local entre o grupo funcional ligado à superfície do macroporo e o fluido estagnado.

Balanco de massa microscópico - fase fluida:

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = D_i \frac{\partial^2 C_i}{\partial z^2} - v \frac{\partial C_i}{\partial z} - 3 \cdot \frac{(1-\varepsilon)}{\varepsilon} \cdot \frac{\varepsilon_p D_p}{R_p} \cdot \frac{\partial C_{pi}}{\partial r} \Big|_{r=R_p} \quad (12)$$

Condições iniciais e de contorno:

$$t = 0, \quad C_i = \text{constante}, \quad C_{pi} = \text{constante}, \quad q_i = \text{constante} \quad (13)$$

$$z = 0, \quad \frac{\partial C_i}{\partial z} \Big|_{z=0} = \frac{v}{D_i} \cdot (C_i|_{z=0} - C_f(t)) \quad (14)$$

$$z = L, \quad \frac{\partial C_i}{\partial z} \Big|_{z=L} = 0 \quad (15)$$

Balanco de massa microscópico - fase sólida:

$$(1-\varepsilon_p) \cdot \frac{\partial q_i}{\partial t} + \varepsilon_p \cdot \frac{\partial C_{pi}}{\partial t} - \frac{\varepsilon_p D_p}{R_p} \cdot \left[\frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \cdot \frac{\partial C_{pi}}{\partial r} \right) \right] = 0 \quad (16)$$

Condições de contorno:

$$r = 0, \quad \frac{\partial C_{pi}}{\partial r} \Big|_{r=0} = 0 \quad (17)$$

$$r = R_p, \quad C_{pi} \Big|_{r=R_p} = C_i(t, z) \quad (18)$$

Relação de equilíbrio

$$q_i = f(C_{pi}) \quad (19)$$

COSTA e RODRIGUES (1985b) testaram os modelos de transferência de massa intraparticular citados anteriormente e mostraram que na faixa de trabalho utilizada a difusão nos poros é o mecanismo controlador. Os modelos homogêneos e de difusão nos poros são equivalentes em baixas concentrações de soluto nas quais o equilíbrio é linear. Os modelos de difusão na superfície descrevem mecanismos de transferência de massa altamente correlacionados, não permitindo identificar estes as difusividades de forma independente. Diante destas observações, o modelo de difusão nos poros foi considerado o mais adequado nas condições de operação utilizadas, pois aproxima todos os mecanismos de transporte contidos no interior das partículas, por meio do ajuste de apenas um parâmetro, permitindo a estimação de difusividades intraparticulares efetivas.

MORBIDELLI *et al.* (1982) propuseram a integração das equações obtidas por LIAPIS e RIPPIN (1977) ao longo da coordenada radial da partícula, considerando que a força motriz para o transporte difusivo tem comportamento linear, alcançando um modelo que representa o comportamento das concentrações médias de soluto no fluido presente nos poros e no sólido ao longo do tempo. Esta abordagem é muito útil, pois reduz sensivelmente a complexidade da resolução do sistema de equações resultante, pois o balanço de massa microscópico na fase sólida torna-se uma equação diferencial ordinária, mesmo supondo que ocorre difusão no interior da partícula.

1.9.2. Modelagem matemática do fenômeno de adsorção

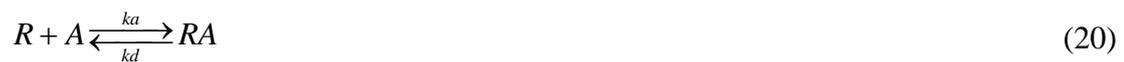
O fenômeno de adsorção constitui-se em um conjunto de interações físicas e químicas entre as moléculas solubilizadas na fase fluida (adsorvato) e as moléculas imobilizadas na superfície de um sólido (adsorvente), cujo equilíbrio é alcançado instantaneamente.

A relação funcional que representa a distribuição de solutos entre as fases líquida e sólida no equilíbrio a temperatura constante é chamada de isoterma de equilíbrio de adsorção. Entretanto, não é apenas a temperatura que influencia o equilíbrio de adsorção num dado sistema, mas sim todas as variáveis que influenciam o potencial químico das fases presentes no meio de adsorção, como pH, força iônica e tipo de solvente. Vários modelos matemáticos foram desenvolvidos para representação do comportamento de sistemas de adsorção.

Langmuir em 1916 desenvolveu um modelo que relaciona o equilíbrio entre a concentração de adsorvato na fase fluida e na fase sólida devido à adsorção química (RUTHVEN, 1984). As hipóteses consideradas para o desenvolvimento deste modelo foram:

- As moléculas presentes na fase fluida são adsorvidas por um número fixo de sítios ativos do adsorvente;
- Cada sítio pode adsorver uma única molécula de adsorvato;
- Todos os sítios são energeticamente equivalentes;
- Não interação entre as moléculas adsorvidas.

A Equação (20) representa a adsorção química da molécula de adsorvato A na superfície adsorvente R.



A taxa de adsorção pode ser escrita a partir da Equação (20), resultando em

$$\frac{dq}{dt} = k_a c (q_m - q) - k_d q \quad (21)$$

onde,

q é a concentração de adsorvato na superfície do sólido;

q_m é a capacidade máxima de adsorção;

c é a concentração de adsorvato no fluido;

k_a é a constante de adsorção;

k_d é a constante de dessorção;

Considerando que o equilíbrio é alcançado instantaneamente, $\frac{dq}{dt} = 0$ e a Equação (21) pode ser reescrita como:

$$q = \frac{q_m bc}{1 + bc} \quad (22)$$

onde b é chamado de constante de associação e definido como,

$$b = \frac{k_a}{k_d} \quad (23)$$

O comportamento assintótico do modelo de Langmuir mostra que em baixas concentrações a Equação (22) representa uma reta, igualando-se ao modelo de Henry.

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

Em altas concentrações, o modelo de Langmuir mostra que a concentração adsorvida é independente da concentração na fase fluida e igual à capacidade máxima de adsorção do sólido,

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

A Tabela 2 ilustra comparações entre os perfis assintóticos e um exemplo típico do modelo de Langmuir. A comparação entre os perfis do modelo de Langmuir para diferentes valores de b mostra que o aumento deste parâmetro aproxima o perfil do comportamento assintótico para $c \rightarrow \infty$ (Tabela 2). Isto ocorre porque valores altos de b correspondem a $k_a \gg k_d$ e, neste caso, a reação no sentido da adsorção é muito mais pronunciada que a reação no sentido da dessorção.

Melhorar estes gráficos!!!!!!!!!!

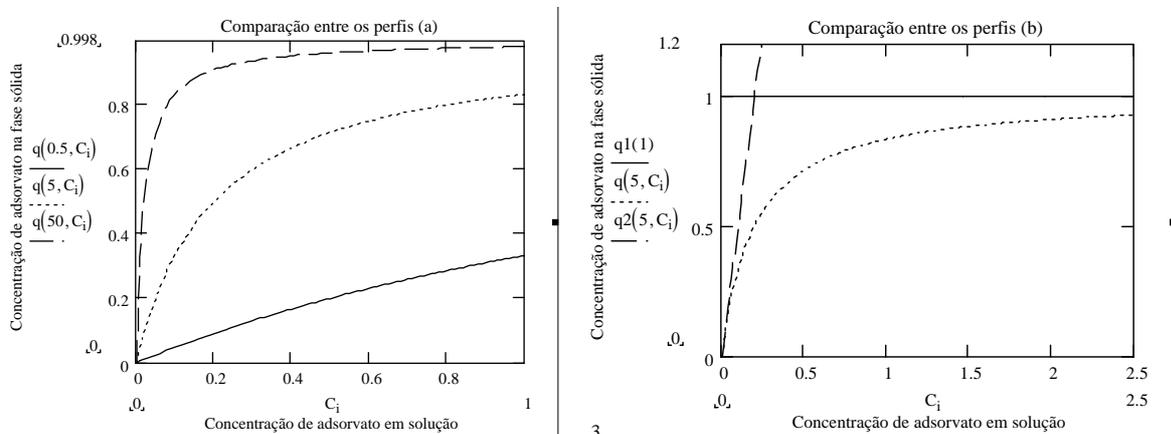


Tabela 2 – Perfis da isoterma de Langmuir. a) Comparação entre os perfis do modelo de Langmuir para diferentes valores de b ; b) Comparação entre os perfis assintóticos e o modelo de Langmuir.

Em muitos sistemas de adsorção a superfície do adsorvente apresenta irregularidades e o modelo de Langmuir não considera esta heterogeneidade. Diante desta limitação, o modelo de Freundlich foi proposto e tem sido muito utilizado para representar o equilíbrio de adsorção em superfícies heterogêneas (COSTA, 1991, RUTHVEN, 1984). A Equação (26) representa o modelo de Freundlich,

$$q = k_F c^m \quad (26)$$

onde m é um parâmetro que representa o grau de heterogeneidade da superfície e k_F é uma constante dependente da temperatura. O modelo de Freundlich não reproduz o modelo de Henry em regiões de baixa concentração de adsorvato na fase fluida e em altas concentrações não alcança a capacidade máxima de adsorção do sólido; estes fatos correspondem às principais desvantagens associadas a este modelo.

Modelos lineares, de Langmuir e de Freundlich são muito utilizados para representação de dados experimentais de equilíbrio de adsorção, embora as hipóteses fundamentais utilizadas em seus desenvolvimentos não sejam verificadas. Assim estes modelos são utilizados como equações de ajuste e a extrapolação do comportamento de adsorção prevista por cada um deles não é recomendada (COSTA, 1991).

Em muitos sistemas, estas equações simples não são suficientes para representar o comportamento experimental de adsorção, principalmente em faixas amplas de concentração de adsorvato na fase fluida. Nestes casos são utilizados modelos que correspondem a combinações dos modelos apresentados ou modificações com a introdução de mais parâmetros, como o modelo conhecido como Langmuir-Freundlich e o modelo de Tóth (vide Tabela 3).

A adsorção de misturas implica na competição dos solutos presentes no fluido pelos sítios de adsorção. A extensão da isoterma de Langmuir para sistemas multicomponente é representada pela Equação (27),

$$q_i = q_{m_i} \frac{b_i c_i}{1 + \sum_{j=1}^{Ncomp} b_j c_j} \quad (27)$$

Para $i=1, \dots, Ncomp$, onde $Ncomp$ é o número de componentes.

A consistência termodinâmica deste modelo exige que q_{m_i} sejam iguais. Esta restrição é freqüentemente negligenciada para melhorar o ajuste do modelo aos dados experimentais (COSTA, 1991). A Tabela 3 apresenta alguns modelos empíricos de equilíbrio de adsorção multicomponente disponíveis na literatura.

O fator de separação para um sistema multicomponente é definido como

$$\alpha_{i,j} = \frac{c_j/c_i}{q_j/q_i} \quad (28)$$

Quando o sistema pode ser representado pelo modelo de Langmuir, o fator de separação se reduz a $\alpha_{i,j} = \frac{b_i}{b_j}$, demonstrando que o modelo de Langmuir estabelece que o fator de separação é independente da concentração de adsorvato no fluido.

Tabela 3 – Modelos de equilíbrio de adsorção de sistemas multicomponente

Nome	Equação	Parâmetros	Equação
Langmuir multicomponente	$q_i = q_m \frac{b_i c_i}{1 + \sum_{j=1}^{Ncomp} b_j c_j}$	q_m, b_i	(27)
Langmuir-Freundlich	$q_i = q_m \frac{b_i c_i^{n_i}}{1 + \sum_{j=1}^{Ncomp} b_j c_j^{n_j}}$	q_m, b_i, n_i	(29)
Tóth	$q_i = q_m \frac{b_i c_i}{\left(1 + \sum_{j=1}^{Ncomp} b_j c_j^n\right)^{\frac{1}{n}}}$	q_m, b_i, n	(30)
Langmuir multicomponente com modificador	$q_i = q_m \frac{b_{0,i} \exp(-S_i \varphi) c_i}{1 + \sum_{j=1}^{Ncomp} b_{0,j} \exp(-S_j \varphi) c_j}$	$q_m, b_{0,i}, S_j$	(31)

$$\text{Lei de ação das massas} \quad q_i = q_m \frac{b_i c_i}{\sum_{j=1}^{N_{comp}} b_j c_j} \quad q_m, b_i \quad (32)$$

A última linha da Tabela 3 representa o modelo desenvolvido a partir da lei de ação das massas, cujas bases são muito semelhantes aos fenômenos envolvidos na adsorção por troca iônica. Este modelo difere dos outros presentes na Tabela 3, pois considera a eletroneutralidade durante a troca dos íons presentes em solução e na superfície do trocador, além disto, considera o efeito de todas as espécies presentes no processo de troca iônica, tais como os íons, os contra-íons e os co-íons.

A dedução deste modelo pode ser desenvolvida considerando a seguinte equação que expressa a troca aniônica para íons monovalentes,



onde R^+ é um trocador aniônico, B^- é o contra-íon, A^- é o adsorvato e H^+ é o co-íon. Considerando que os efeitos eletrocinéticos são desprezíveis e, com isso, a camada elétrica dupla esteja completamente contraída, de forma que a superfície trocadora esteja em equilíbrio com a fase fluida. O equilíbrio da reação, expressa pela Equação (33), pode ser deduzido de acordo com a lei de ação das massas, considerando que a fase líquida é ideal e incluindo o coeficiente de atividade da fase sólida em uma constante de equilíbrio aparente, dada por

$$k_{ap} = \frac{q_A c_B}{c_A q_B} \quad (34)$$

Reescrevendo a Equação (34) para um sistema binário e utilizando o conceito de fração iônica, tem-se

$$k_{ap} = \frac{y_A (1 - x_A)}{x_A (1 - y_A)} = \alpha_{A,B} \quad (35)$$

Onde $x_A = \frac{c_A}{c_A + c_B}$ e $y_A = \frac{q_A}{q_m}$, rearranjando a Equação (35) chega-se a

$$y_A = \frac{k_{ap} x_A}{1 + (k_{ap} - 1)x_A} \quad (36)$$

A Tabela 4 representa o perfil de equilíbrio entre as frações iônicas de A para diferentes valores de k_{ap} , mostrando que para $k_{ap} > 1$ a isoterma é côncava (também chamada de favorável), para $k_{ap} = 1$, a isoterma assume um comportamento linear de coeficiente angular igual a k_{ap} e para $k_{ap} < 1$, a isoterma é convexa (também chamada não favorável).

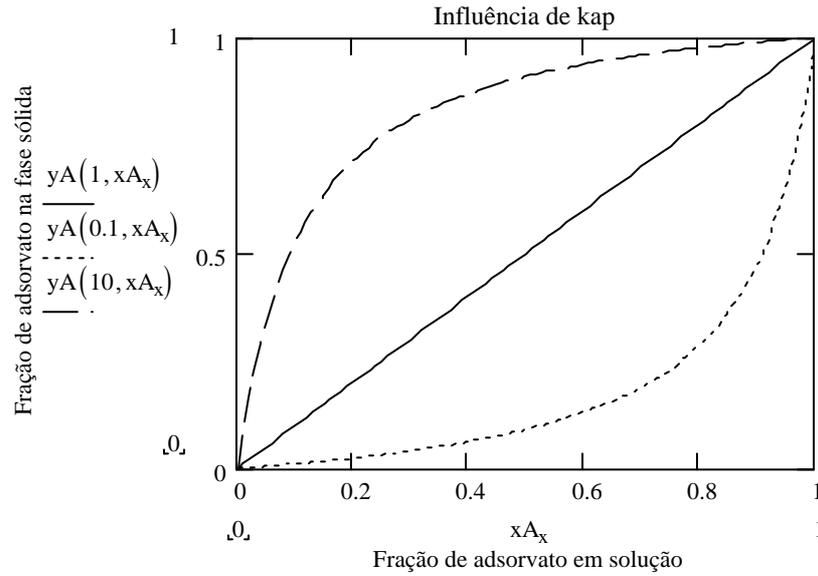
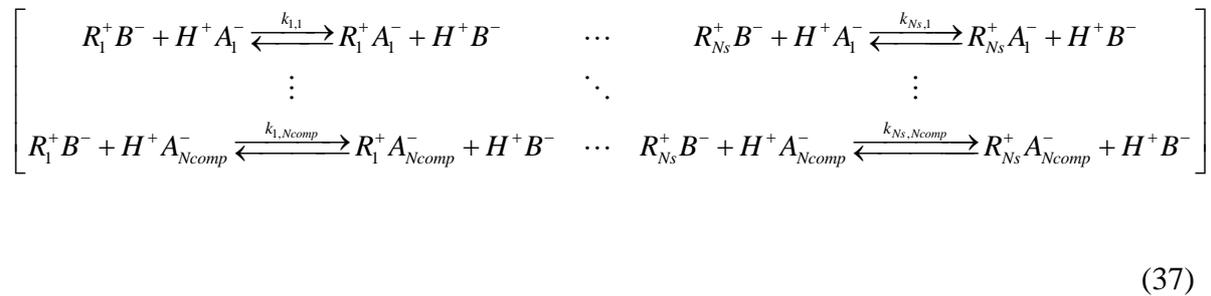


Tabela 4 – Efeito de k_{ap} no perfil de equilíbrio dado pela lei de ação das massas.

A extensão deste modelo para sistemas contendo mais de um adsorvato e mais de um tipo de sítio ativo é realizada de acordo com as reações descritas pelo conjunto de Equações (37).



onde Ns corresponde ao número de tipos de sítios ativos e $Ncomp$ é o número de componentes. A Equação (35) pode ser re-escrita na forma,

$$y_i = \frac{1}{N_S} \frac{\sum_{l=1}^{N_S} \alpha_{l,i} x_i}{\sum_{j=1}^{N_{comp}} \alpha_{l,j} x_j} \quad (38)$$

onde $\alpha_{l,i}$ corresponde ao fator de separação do componente i em relação a um componente de referência ($\alpha_{l,i}$ é igual ao k_{ap} do componente i em relação ao componente de referência). para cada tipo de sítio ativo. A Equação (38) é equivalente à Equação (32) apresentada na Tabela 3.

A influência de agentes de dessorção é freqüentemente introduzida no modelo de equilíbrio de adsorção segundo duas abordagens distintas:

1. Relacionar a constante de associação (b) com a concentração do agente modificador em equilíbrio;
2. Incluir o dessorvente como mais um componente na mistura.

A primeira abordagem é freqüentemente usada para a representação do efeito da concentração de dessorventes no fenômeno de adsorção pela inclusão de uma relação funcional entre a constante de associação (b_i) e a concentração de cada componente na fase líquida (FELINGER e GUIOCHON, 1998) Exemplos típicos do emprego desta abordagem correspondem a representação do efeito da variação da concentração de H^+ e da concentração de sais na adsorção de substâncias ionizáveis (FELINGER e GUIOCHON, 1998; ANTIA e HORVÁTH, 1989) e a representação do efeito da variação da lipofilicidade na adsorção de substâncias em adsorventes hidrofóbicos (EL FALLAH e GUIOCHON, 1991; MIYABE e TAKEUCHI, 1997). A Equação (31) traduz matematicamente esta abordagem, onde q_m , b_i e S_i são parâmetros e φ é a concentração de modificador em equilíbrio na fase fluida (vide Tabela 3).

A segunda abordagem tem sido empregada quando não há variações drásticas entre as constantes de associação do agente modificador e dos componentes da mistura (ANTIA e HORVÁTH, 1989). Neste caso, o equilíbrio é descrito utilizando uma isoterma multicomponente para cada substância (COSTA E RODRIGUES, 1985a).

Vale ressaltar que os modelos de isoterma de adsorção/dessorção descritos até aqui foram desenvolvidos para a representação de sistemas cujos adsorvatos e agente modificador são injetados simultaneamente à coluna, como os sistemas de cromatografia por eluição e

deslocamento, nos quais a separação é alcançada através da seleção da concentração de agente modificador que promoverá interações de diferentes intensidades com o adsorvente, durante o transporte de adsorvatos e do modificador ao longo da coluna cromatográfica.

Por outro lado, não foram observadas na literatura isotermas de equilíbrio de adsorção/dessorção em sistemas cíclicos, típicos em cromatografia frontal, onde há uma etapa de adsorção, seguida de lavagem para a retirada das moléculas não adsorvidas na fase fluida da coluna e posterior dessorção das moléculas retidas na coluna durante a etapa de adsorção. Neste caso, o fenômeno de histerese pode ocorrer, de forma que a etapa de lavagem provocaria a dessorção das moléculas presentes na superfície do adsorvente apenas pelo efeito da diluição da fase fluida.

1.9.3. Resolução de modelos matemáticos de sistemas cromatográficos

Como apresentado na seção 1.9.1, os modelos matemáticos de sistemas cromatográficos correspondem a equações diferenciais parciais de segunda ordem acopladas a equações algébricas que caracterizam o equilíbrio de adsorção e as condições de contorno e iniciais.

A solução analítica deste tipo de sistema só é possível nos casos que apresentam a relação de equilíbrio de adsorção é linear. RUTHVEN (1984) apresenta um resumo de soluções analíticas de modelos matemáticos de sistemas cromatográficos, baseado nos trabalhos de THOMAS (1944), LAPIDUS e AMUNDSON (1952), ROSEN (1952), RASMUSON (1980) entre outros, empregando vários tipos de mecanismos de transferência de massa e considerando dois casos assintóticos do comportamento de equilíbrio. Quando a solução de adsorvato é muito diluída, o equilíbrio de adsorção segue a isoterma de Henry e quando a adsorção é muito favorável e não há competição pelos sítios ativos do adsorvente, o equilíbrio de adsorção atinge um patamar igual à capacidade máxima de adsorção. Em função destas considerações a respeito do equilíbrio de adsorção, as soluções analíticas são pouco utilizadas para representação de sistemas cromatográficos reais. Pois, nestes casos, o equilíbrio de adsorção frequentemente não se enquadra nestes casos assintóticos, além de serem sistemas multicomponentes com competição pelos sítios ativos do adsorvente, como discutido na seção 1.9.2. Por essas razões, soluções numéricas de sistemas cromatográficos se

tornam ferramentas indispensáveis para a simulação do comportamento de colunas cromatográficas.

A resolução numérica de uma equação diferencial parcial (EDP) é desenvolvida substituindo as derivadas espaciais por aproximações discretas, gerando um problema de valor inicial. O sistema de equações diferenciais ordinárias (EDO) ou o sistema de equações diferenciais e algébricas (EAD) resultante é resolvido utilizando um integrador na variável tempo. Esta técnica de discretização no espaço e integração do sistema resultante é conhecida como método das linhas.

Dentre as técnicas de discretização na variável espacial as técnicas de diferenças finitas, resíduos ponderados e colocação ortogonal em elementos finitos são as mais utilizadas.

A técnica de diferenças finitas se baseia na substituição do operador diferencial por uma expressão algébrica obtida a partir da expansão da função em série de Taylor. A vantagem deste método está na facilidade de implementação; entretanto, as principais desvantagens são a necessidade de muitas malhas de discretização para atingir a convergência, o que normalmente gera sistemas de grande dimensão e o efeito de difusão numérica. LIN e GUIOCHON (1989) utilizaram esta abordagem para a resolução de modelos de sistemas cromatográficos sem dispersão axial e desenvolveram uma técnica para a seleção do tamanho da malha de discretização.

A técnica de resíduos ponderados se baseia na aproximação da variável dependente do problema por um polinômio de grau n , definido como:

$$f(x, t) \cong f^{(n)}(x, t) = \sum_{j=0}^{n+1} l_j(x) f(x_j, t) \quad 0 = x_0 < x_1 \dots < x_n < x_{n+1} = 1 \quad (39)$$

Onde l_j são as bases ortogonais para interpolação de Lagrange.

O resíduo é definido substituindo a aproximação da função, representada pela Equação (39), na equação original do problema. O método de resíduos ponderados consiste em minimizar o resíduo de forma ótima. Quando o critério de otimização adotado é anular a integral do resíduo, calculada por uma quadratura, a técnica dos resíduos ponderados torna-se o método de colocação ortogonal. A integral do resíduo é minimizada forçando o valor do resíduo ser igual a zero nos pontos de colocação, definidos como as raízes do polinômio de Jacobi (BISCAIA, 1992). Muitos autores utilizaram esta técnica para resolução de modelos

de sistemas cromatográficos envolvendo dispersão e convecção utilizando malhas de discretização mais simples que o método de diferenças finitas (MENDONÇA *et al*, 1986). Entretanto esta técnica não apresenta bom desempenho quando aplicada diretamente em sistemas de geometria cilíndrica, como colunas cromatográficas, sendo bastante interessante para sistemas de geometria esférica. Outra desvantagem associada à colocação ortogonal é não representar bem soluções com gradientes acentuados.

As técnicas de colocação ortogonal em elementos finitos buscam acoplar pontos positivos dos métodos de elementos finitos e de colocação ortogonal, de forma a representar eficientemente soluções de qualquer geometria com gradientes acentuados. Nesta técnica, o domínio é subdividido em subdomínios e o método de colocação ortogonal é aplicado em cada subdomínio utilizando poucos pontos de discretização. As continuidades da função e de suas derivadas devem ser exigidas nos contornos dos domínios. Esta técnica apresenta bom desempenho para sistemas que envolvem gradientes acentuados, como nos casos de sistemas predominantemente convectivos. O custo deste desempenho, porém é a utilização de malhas de discretização muito extensas, demandando muito tempo computacional.

BARRETO JR. (2002) utilizou uma simplificação desta técnica para resolução de um modelo matemático que representa um sistema convectivo e difusivo, típico de sistemas cromatográficos em baixa pressão. Tal simplificação consiste em utilizar aproximações parabólicas em elementos finitos (*splines*). A aplicação desta simplificação mostrou que esta técnica de discretização apresenta bom desempenho para resolução do modelo para simulação da adsorção em baixa pressão, em condições de operação nas quais os perfis não apresentam gradientes acentuados.

Visando reduzir o esforço computacional, reduzindo o número de equações do sistema discretizado, investigações têm sido realizadas aplicando a técnica de colocação ortogonal em elementos finitos móveis para a resolução de sistemas com gradientes acentuados (ou predominantemente convectivos). Nesta técnica, o objetivo principal é variar o número de elementos finitos de acordo com a intensidade da frente de massa no interior da coluna. O algoritmo de resolução concentra mais elementos finitos quando o gradiente do perfil torna-se mais acentuado, diminuindo o número de elementos automaticamente quando os gradientes tornam-se suaves. Este recurso da técnica de colocação ortogonal em elementos finitos móveis habilita a utilização de quantidades otimizadas de elementos finitos ao longo do tempo, demandando menor tempo computacional.

O desafio desta técnica é a seleção do critério para estabelecimento do movimento dos elementos finitos ao longo do tempo. KACZMARSKI *et al* (1997) apresentaram um procedimento para seleção do movimento dos elementos finitos. Neste trabalho, os esquemas de movimento dos elementos finitos são computados antes do início da integração das equações discretizadas, através das informações da localização da frente de massa obtidas a partir da solução analítica do modelo da teoria do equilíbrio. A grande limitação, entretanto, desta abordagem é que a aplicação está restrita a processos de adsorção caracterizados pela isoterma de equilíbrio de Langmuir, utilizada na resolução analítica da teoria do equilíbrio.

COIMBRA *et al* (2003 e 2004) formalizaram um procedimento numérico para a seleção dos esquemas de adaptação (ou movimentação dos elementos finitos), baseados no trabalho de MILLER (1981), no qual são introduzidas funções penalidades, que dependem da magnitude da convecção do problema e asseguram que a matriz característica do problema seja positiva definida, prevenindo distorções da malha de discretização. Esta abordagem, entretanto, exige que o usuário defina os valores das constantes da função penalidade, gerando a necessidade do conhecimento prévio da solução a ser gerada. Este assunto, no entanto, é objeto de várias investigações recentes (LANG *et al* (2003), LAPENTA (2003), COIMBRA *et al* (2004) entre outras) e a sua aplicação para discretização em sistemas cromatográficos predominantemente convectivos, como é o caso de HPLC, é um assunto ainda pouco discutido na literatura.

Seja qual for o método de discretização das EDP estabelecido para cada problema, o sistema de equações diferenciais ordinárias gerado deve ser integrado no tempo, como discutido anteriormente, em conjunto com as equações algébricas inerentes ao modelo matemático. Tradicionalmente, as equações algébricas eram diferenciadas transformando o sistema original, após intensa manipulação algébrica, em um sistema de equações diferenciais ordinárias e integrado pelo método de Runge-Kutta semi-implícito de terceira ordem (LEE *et al*, 1997) ou por uma rotina de integração comercial, como o IVPAG do IMSL (GU, 1997). Este procedimento, quando possível, apresenta muitas desvantagens práticas numéricas e computacionais (VIEIRA e BISCAIA, 2000). Em face destas restrições, ao longo dos últimos 20 anos, as equações resultantes da discretização espacial e as restrições algébricas passaram a ser tratadas diretamente, sem a necessidade de manipulações algébricas, gerando a abordagem algébrico-diferencial. O código computacional *DASSL* (PETZOLD, 1989) tem sido empregado para a resolução numérica de sistemas algébrico-diferenciais devido a sua robustez e aplicabilidade em sistemas implícitos (VIEIRA e BISCAIA, 2000). Uma

dificuldade associada à integração de equações diferenciais e algébricas é a inicialização do sistema matemático. VIEIRA e BISCAIA (2001) discutiram a inicialização da integração de alguns modelos matemáticos típicos da Engenharia Química, como o modelo matemático de difusão nos poros, para a simulação de uma coluna de troca iônica. Neste trabalho, os autores verificaram a existência de mais variáveis diferenciais que equações diferenciais e a inicialização da integração foi realizada diretamente considerando que a coluna estava em equilíbrio em $t=0$, o que corresponde à concentração nula tanto na fase fluida como na fase sólida. A perturbação na entrada da coluna foi suavizada com uma função de regularização adequada, de forma que o perfil físico que caracteriza a perturbação do problema fosse atingido em poucos instantes. VIEIRA e BISCAIA (2001) realizaram investigações a respeito do tipo de função de regularização e da sensibilidade da resolução ao parâmetro de regularização e mostraram que uma função de regularização com a forma da resposta de um CSTR com constante de tempo igual a 10^{-4} , onde a constante de tempo é o parâmetro de regularização, apresenta resultados satisfatórios.

1.10. Objetivos

- Avaliar a influência do número de elementos finitos na convergência do modelo matemático da coluna de troca iônica, discretizado por aproximações parabólicas em elementos finitos, para a simulação de sistemas cromatográficos convectivos-difusivos;
- Avaliar o comportamento da coluna cromatográfica para diferentes condições de operação e diferentes valores paramétricos, durante as etapas de adsorção, lavagem e dessorção.

1.11. Metodologias

O modelo matemático de difusão nos poros utilizado por BARRETO JR. (2002) corresponde às Equações (12) - (19), que re-escrito em termos de variáveis adimensionais corresponde às Equações (40) - (48), descritas à seguir:

Balanco de massa microscópico na fase fluida:

$$\frac{\partial c_i}{\partial \tau} = \frac{1}{Pe} \frac{\partial^2 c_i}{\partial z^2} - \frac{\partial c_i}{\partial z} - 3 \cdot \frac{(1-\varepsilon)}{\varepsilon} \cdot \eta \cdot \frac{\partial c_{pi}}{\partial r} \Big|_{r=1} \quad (40)$$

Condições iniciais e de contorno:

$$\tau = 0, \quad c_i = c_{pi} = q_i = 0 \quad (41)$$

$$z = 0, \quad \frac{\partial c_i}{\partial z} \Big|_{z=0} = Pe \cdot (c_i|_{z=0} - c_f(\tau)) \quad (42)$$

Colocar o indice i em cf(t)

$$z = 1, \quad \frac{\partial c_i}{\partial z} \Big|_{z=1} = 0 \quad (43)$$

Balanco de massa microscópico na fase sólida:

$$\frac{\partial c_{Ti}}{\partial \tau} - \eta \cdot \left[\frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \cdot \frac{\partial c_{pi}}{\partial r} \right) \right] = 0 \quad (44)$$

$$\text{Onde, } c_{Ti} = (1 - \varepsilon_p) \cdot q_i + \varepsilon_p \cdot c_{pi} \quad (45)$$

Condições de contorno:

$$r = 0, \quad \frac{\partial c_{pi}}{\partial r} \Big|_{r=0} = 0 \quad (46)$$

$$r = 1, \quad c_{pi} \Big|_{r=1} = c_i(\tau, z) \quad (47)$$

Isoterma de equilíbrio de adsorção – Langmuir multicomponente:

$$q_i = \frac{a_i \cdot c_{pi}}{1 + \sum_{j=1}^n b_j \cdot c_{pj}} \quad (48)$$

A variável $c_{f,i}(\tau)$ assume diferentes formas em função da etapa do processo cromatográfico, de forma que:

$$c_{f,i}(\tau) = \begin{cases} 0, & \text{se } \tau < \tau_{\text{ads}} \\ c_{0,i}, & \text{se } \tau_{\text{ads}} \leq \tau \leq \tau_{\text{lav}}, \quad i=1, \text{ncomp}-1 \\ 0, & \text{se } \tau > \tau_{\text{lav}} \end{cases} \quad (49)$$

onde τ_{ads} é o tempo adimensional do início da adsorção e τ_{lav} é o tempo adimensional do início da lavagem.

Para o agente modificador, tem-se

$$c_{f,\text{ncomp}}(\tau) = \begin{cases} 0, & \text{se } \tau \leq \tau_{\text{des}} \\ c_{0,\text{ncomp}}, & \text{se } \tau \geq \tau_{\text{des}} \end{cases} \quad (50)$$

onde τ_{des} é o tempo adimensional do início da dessorção, tal que $\tau_{\text{des}} > \tau_{\text{lav}} > \tau_{\text{ads}}$.

Definir os adimensionais!!!

Durante a etapa de adsorção ($\tau_{\text{ads}} \leq \tau < \tau_{\text{lav}}$), o modelo matemático descreve mecanismos difusivos e convectivos de transferência de massa na direção axial e mecanismo difusivo na direção radial da partícula adsorvente. O equilíbrio termodinâmico é descrito por uma isoterma de Langmuir, representada pela Equação (48). As condições iniciais são definidas de forma a representar a alimentação dos adsorvatos (Equação (49)) e que a concentração nos poros e na superfície da resina sejam iguais a zero.

Na etapa de lavagem ($\tau_{\text{lav}} \leq \tau < \tau_{\text{des}}$), o modelo matemático corresponde ao modelo de convecção-difusão sem adsorção. As condições iniciais são iguais as condições obtidas no final da etapa de adsorção, exceto à ausência de alimentação de adsorvato à coluna, descrita pela Equação (49).

Durante a etapa de dessorção ($\tau \geq \tau_{\text{lav}}$) o modelo matemático torna-se semelhante ao modelo descrito na etapa de adsorção. As condições iniciais relativas às concentrações de cada componente no fluido e no poro são iguais às calculadas no final da etapa de lavagem. Como na etapa de lavagem a quantidade total adsorvida de todos os componentes se mantém constante, as concentrações dos componentes no início da etapa de dessorção são as mesmas do final da etapa de adsorção.

A equação de equilíbrio sofre uma modificação em relação à Equação (48) para representar adequadamente o equilíbrio de dessorção em função da concentração de dessorvente. Tal equação é deduzida a partir do equilíbrio de dessorção, expresso pela Equação (51).



Onde B_i^- são ânions do adsorvato, R^+ é o sítio ativo do adsorvato, A^- é o ânion do agente de dessorção, k_{i_1} e k_{i_2} são as constantes de dessorção e adsorção de A^- .

A taxa de dessorção de B^- pode ser escrita de acordo com a Equação (52)

$$\frac{dq_i}{dt} = -k_{i_1} \cdot q_i \cdot c_A + k_{i_2} \cdot q_A \quad (52)$$

Onde q_i e q_A são as concentrações de B e A adsorvidos, respectivamente. c_A e c_B são as concentrações de A e B em equilíbrio, respectivamente.

Considerando que a reação descrita pela Equação (51) é instantânea e que a concentração de A adsorvido é igual à concentração de B inicialmente adsorvido menos a concentração de B adsorvido no equilíbrio ($q_A = q_i^{\text{adsorção}} - q_i$), chega-se à Equação (53), que expressa a concentração adsorvida de cada adsorvato em função da concentração de dessorvente em equilíbrio (c_A), da concentração adsorvida de cada adsorvato ao final da etapa de adsorção $q_i^{\text{adsorção}}$ e da constante de associação do dessorvente pelo sítio ativo do adsorvente ocupado por cada adsorvato.

$$q_i = \frac{q_i^{\text{adsorção}}}{1 + b_{A,i} \cdot c_A}, \text{ onde } b_A \text{ é igual a } \frac{k_{i_1}}{k_{i_2}}. \quad (53)$$

Vale destacar que a taxa de reação no sentido inverso à reação representada pela Equação (51) não depende da concentração de adsorvato. A representação desta hipótese pode ser observada pela ausência da concentração de B no segundo termo do lado esquerdo da Equação (52).

Os modelos matemáticos apresentados acima foram discretizados na variável radial (r) no interior das esferas adsorvedoras por colocação ortogonal global (BISCAIA JR, 1992) e na

variável axial (z), por aproximações parabólicas em elementos finitos (VON MEIEN *et al*, 1997).

O modelo numérico resultante da discretização apresenta $ncomp(n(1+nc))$ equações diferenciais ordinárias e $ncomp(n(1+nc))$ equações algébricas, onde $ncomp$ é o número de componentes, n é o número de elementos finitos na direção axial da coluna e nc é o número de pontos de colocação na direção radial da partícula.

O sistema de equações algébricas e diferenciais ordinárias foi integrado por meio do pacote computacional *DASSL*. A inicialização do sistema foi realizada empregando um método direto utilizando funções exponenciais de regularização, com parâmetro de regularização igual a 10^{-4} , de acordo com VIEIRA e BISCAIA (2001).

1.12. Resultados e discussões

1.12.1. Avaliação da convergência da resolução numérica

A análise da convergência dos métodos de discretização das Equações (40) - (48) é fundamental para conhecer os erros numéricos introduzidos durante a resolução do sistema de equações diferenciais parciais em diferentes condições de operação. Tais informações são úteis durante as etapas de estimação de parâmetros e otimização das condições de operação do sistema cromatográfico, nas quais as variáveis a serem otimizadas sofrem variações em faixas amplas.

A convergência do modelo numérico obtido pela discretização das Equações (40) - (48) foi avaliada para diferentes sistemas difusivos e/ou convectivos, representados por diferentes valores dos grupos adimensionais Pe e η , onde Pe representa efeitos difusivos na direção axial da coluna cromatográfica, e pode ser definido por,

$$Pe = \frac{v \cdot L}{D_a} \quad (54)$$

L é o comprimento da coluna, v é a velocidade intersticial na coluna e D_a é a difusividade axial efetiva, η representa efeitos difusivos no interior das partículas de adsorvente, e pode ser definido por

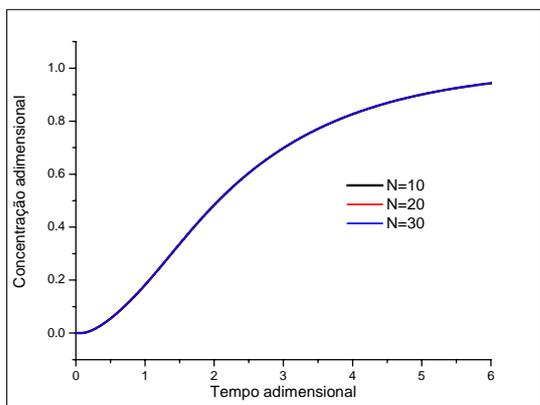
$$\eta = \frac{D_p \cdot L}{v \cdot R_p^2} \quad (55)$$

D_p é a difusividade intraparticular e R_p é o raio médio das partículas.

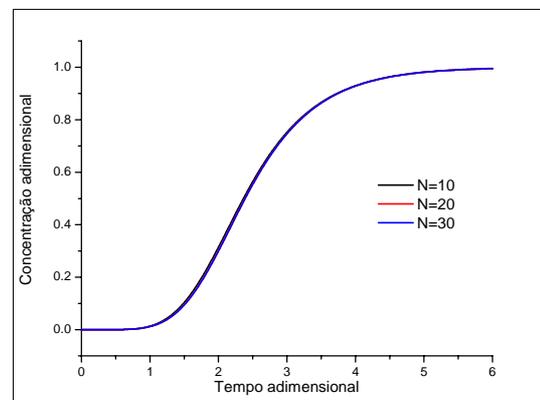
Como observado na Equação (54), valores altos de Pe correspondem a sistemas que exibem baixa difusão na direção axial, enquanto a Equação (55) mostra que valores altos de η correspondem a sistemas que exibem alta difusão na direção radial das partículas adsorventes.

Com base nestas informações, foram selecionadas faixas de Pe e η para avaliação da convergência numérica do perfil de saída da coluna cromatográfica em diferentes valores de N (número de elementos finitos), sob perturbações do tipo degrau na concentração de adsorvato na entrada da coluna. Em todos os casos foram utilizados 6 pontos de colocação na discretização da variável r (coordenada radial da partícula), além disso, o critério para avaliação da convergência dos perfis foi considerar um erro padrão máximo igual a 1% da concentração adimensional máxima, onde o erro padrão em cada ponto foi definido como $\sqrt{(y_N - y_{30})^2}$, y_N é a concentração adimensional calculada com N elementos finitos e y_{30} é a concentração adimensional calculada com N igual a 30, ambas obtidas em cada tempo.

(a) $Pe = 1$



(b) $Pe = 10$



(c) $Pe = 100$

(d) $Pe = 500$

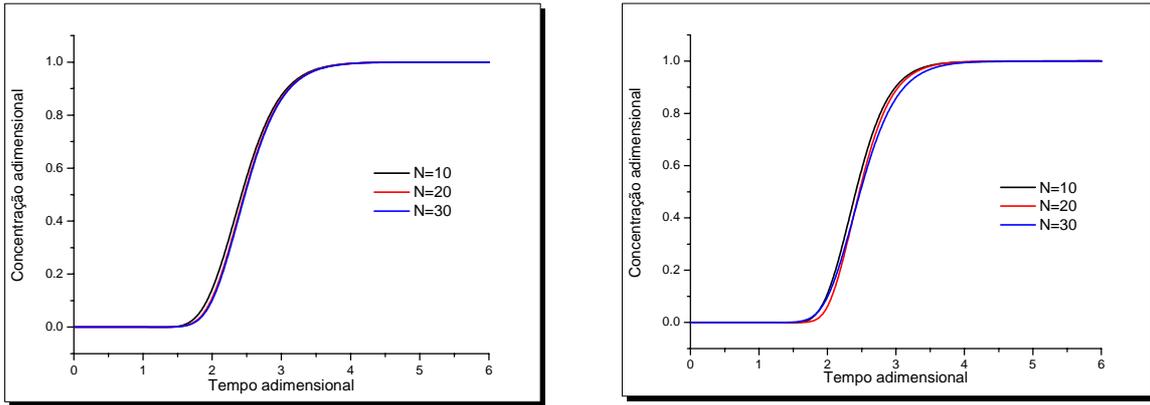


Tabela 5 – Convergência dos perfis de concentração na saída da coluna para cada Pe. (a) $Pe = 1$, (b) $Pe=10$, (c) $Pe=100$ e (d) $Pe=500$.

Primeiramente, η foi mantido igual a 1 e simulações foram conduzidas com valores de Pe iguais a 1, 10, 100 e 500 e N iguais a 10, 20 e 30. Os resultados destas simulações correspondem aos perfis de concentração adimensional na saída da coluna em função do tempo adimensional, ilustrados na Figura 4. As Figura 4a e 4b representam o comportamento da coluna para Pe iguais a 1 e 10, respectivamente. Nestes casos, os perfis são semelhantes para todos os valores de N utilizados, apresentando desvio máximo da ordem de 10^{-3} . Contudo, os perfis da coluna para Pe igual a 100 são coincidentes para N maiores que 20 (Figura 4c), apresentando desvio máximo da ordem de 10^{-3} . Para Pe igual a 500 (Figura 4d), os perfis na saída da coluna apresentam desvio máximo da ordem de 10^{-2} , indicando que a convergência não foi atingida para os valores de N considerados.

Posteriormente, a influência de η na convergência dos perfis foi avaliada a partir de simulações desenvolvidas com Pe igual a 100 e η igual a 1, 10 e 100. Como já observado na Figura 4c, os perfis obtidos para η igual a 1 são coincidentes para N maior que 20, o mesmo fato ocorre para η igual a 10. Entretanto, para η igual a 100 o desvio máximo é da ordem de 10^{-2} , que reflete as distinções entre estes perfis simulados para cada valor de N, como observado na Figura 5b.

(a) $\eta = 10$

(b) $\eta = 100$

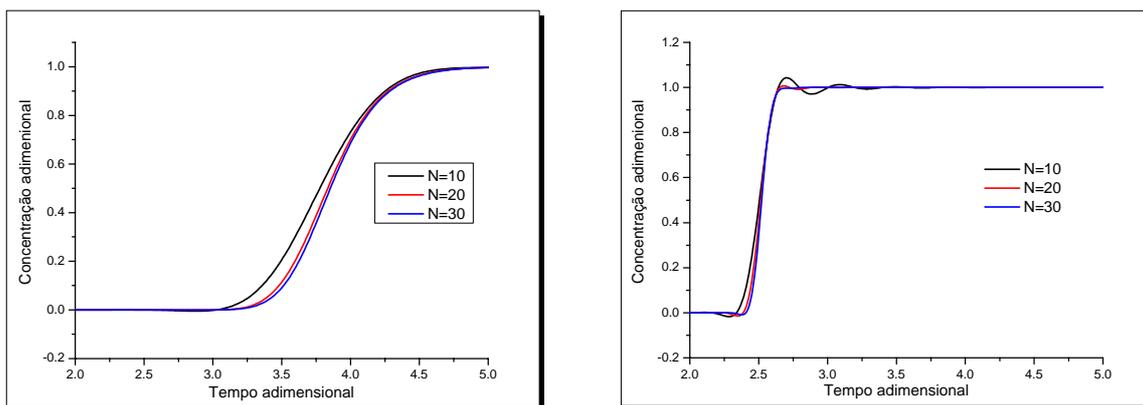


Tabela 6 – Convergência dos perfis de concentração na saída da coluna para cada η .(a) $\eta=10$
e (b) $\eta=100$

Os resultados observados nas Figuras 4 e 5 indicam que a aproximação parabólica da concentração de adsorvato em cada elemento finito na direção z da coluna é um método adequado para discretização das Equações (40) - (48). O método alcança a convergência para valores de N a partir de 20, em sistemas com Pe menores que 100 e η menores que 10. Estas faixas de Pe e η correspondem a sistemas cromatográficos de baixa (como observado por BARRETO JR, 2002) e média pressão (tipicamente, partículas com diâmetro médio igual a 100 e 50 μm). A aplicação desta metodologia para a simulação de sistemas cromatográficos de alta pressão (tipicamente, partículas com diâmetro médio igual a 5 μm) exige a utilização de mais elementos finitos, aumentando o esforço computacional necessário para alcançar a convergência. Neste caso, o uso desta metodologia é desaconselhada, surgindo a necessidade da utilização de metodologias que concentrem o número de elementos finitos suficiente para atingir a convergência apenas em regiões do domínio nas quais o gradiente de concentração é muito acentuado, de acordo com COIMBRA *et al* (2004).

A convergência do método de colocação ortogonal global para discretização da variável r (coordenada radial da partícula adsorvente) não foi avaliada neste trabalho, entretanto, vários autores relataram a utilização de 4 a 6 pontos de colocação para simulação de sistemas semelhantes com sucesso. (GU, 1995 e CARRÈRE *et al*, 1996)

1.12.2. Comportamento da coluna durante as etapas do processo cromatográfico

O processo cromatográfico de interesse corresponde a um sistema cíclico, constituído de uma etapa de adsorção, seguida de lavagem, dessorção e por fim uma etapa de regeneração. Na etapa de adsorção, uma mistura é injetada à coluna, visando promover a retenção dos componentes de interesse, a etapa de lavagem tende a eluir os componentes não adsorvidos. Na etapa de dessorção, uma dada quantidade de deslocador é injetado à coluna, promovendo a eluição de cada componente de interesse.

O comportamento da concentração de cada componente na saída da coluna cromatográfica foi avaliado em cada etapa para o conjunto de condições de operação descrito na Tabela 7, em diferentes valores de vazão e concentração de alimentação de deslocador, utilizando as Equações (40) a (50). Foram utilizados dois componentes e um deslocador. O valor das variáveis contidas na Tabela 7 correspondem ao sistema experimental descrito por BARRETO JR (2002), com exceção aos parâmetros de equilíbrio e à difusividade axial que correspondem a valores hipotéticos.

A Tabela 8 representa perfis de concentração na saída da coluna para cada componente em cada etapa do processo cromatográfico. Este resultado foi obtido fixando o valor da vazão igual a 1,0 mL/min e de concentração de dessorvente igual a 0,5 mg/mL. Os tempos de operação em cada etapa foram mantidos iguais a 10 min na etapa de adsorção, 5 min na etapa de lavagem e 15 min na etapa de dessorção.

Tabela 7 – Condições de operação do processo cromatográfico

Tipos de variáveis	Variáveis	Valores
Numéricas	Número de pto. de colocação	6
	Número de elementos finitos	20
Coluna	Comprimento (cm)	10
	Diâmetro (cm)	0,7
	Porosidade	0,4
Partícula	Diâmetro da partícula (μm)	200
	Porosidade	0,6
Parâmetros de equilíbrio	a1	7,5
	a2	1,5

	b1	5,0
	b2	1,0
	b31	10,0
	b32	20,0
Transferência de massa	D_p (cm ² /min)	58×10^{-4}
	D_a (cm ² /min)	Equação (56)

1 e 2 correspondem a cada componente;

31 e 32 correspondem a componente 3 em relação a 1 e componente 3 em relação a 2, respectivamente.

Neste trabalho, $D_a(v)$ foi definido de acordo com a Equação (56).

$$D_a(v) = \gamma D_m + \lambda R_p v \quad (56)$$

Onde D_m é a difusividade molecular do adsorbato ($4,25 \times 10^{-4}$ cm²/min), R_p é o raio médio das partículas, γ é igual a 170 e λ é igual a 60.

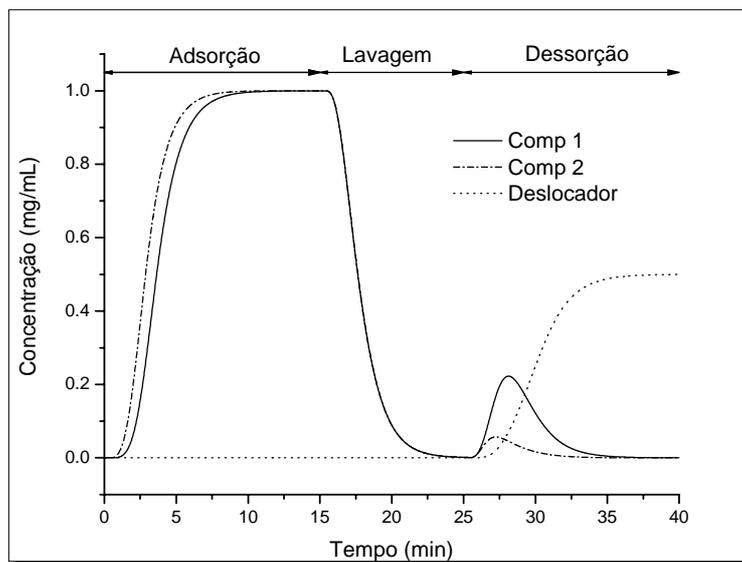


Tabela 8 – Perfis de concentração na saída da coluna cromatográfica

Os resultados ilustrados na Tabela 8 indicam que a Equação (53), que relaciona a concentração de cada componente adsorvido e a concentração de deslocador, permite a simulação da etapa de dessorção em situações de equilíbrio não previstas pela isoterma de Langmuir, como é o caso da condição inicial desta etapa, na qual a concentração de cada

adsorvato no sólido é máxima e a concentração de cada adsorvato no fluido em equilíbrio tende a zero.

A influência da variação de vazão de fase móvel está representada na Figura 7. Estes resultados foram obtidos, de acordo com as condições de operação indicadas na Tabela 7 e para valores de vazão iguais a 0,1, 1,0 e 10 mL/min e concentração de deslocador igual a 1,0 mg/mL.

Os valores de Pe para as simulações representadas na Figura 7 são praticamente constantes e próximos de 8, pois a Equação (63), expressa uma relação linear entre a velocidade intersticial e a difusividade axial efetiva, tornando o número de Pe independente da velocidade intersticial. Os valores de η , entretanto variam inversamente com a vazão (Equação (62)), de forma que η é igual a 8,9 para vazão igual a 0,1 mL/min, 0,9 para vazão igual a 1 mL/min e 0,09 para vazão igual a 10 mL/min. Em todos os casos representados na Figura 7, as condições de operação encontram-se dentro da faixa de convergência, de acordo com os parâmetros numéricos utilizados (Tabela 7).

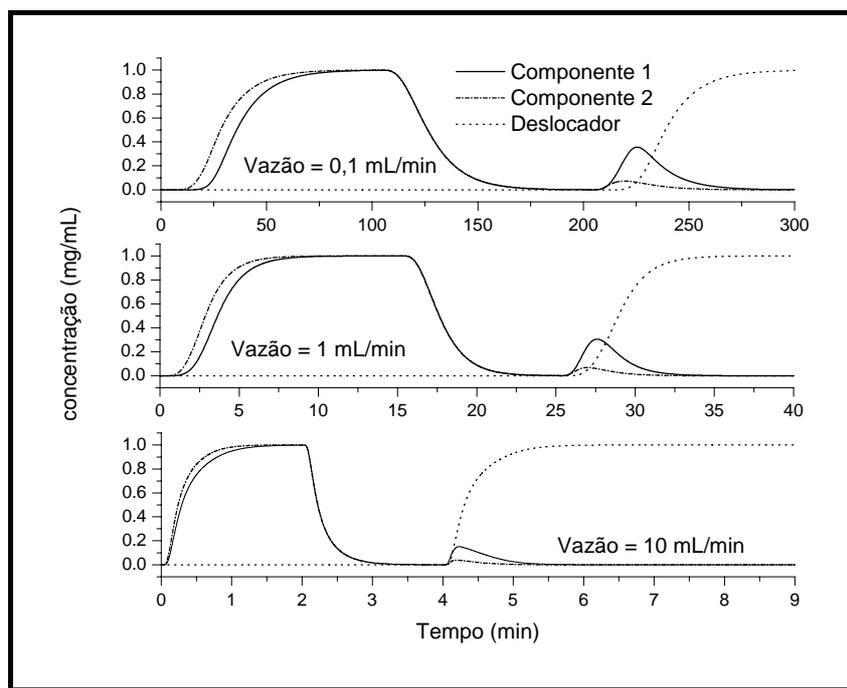


Tabela 9 – Influência da vazão da fase móvel no perfil de concentração de saída.

A influência da vazão pode ser observada nas escalas de tempo ilustradas na Figura 7. Os intervalos de tempo necessários para atingir o equilíbrio durante a etapa de adsorção são cerca de 100 min para vazão igual a 0,1 mL/min, 10 min para vazão igual a 1 mL/min e 1,5 min para vazão igual a 10 mL/min. Na etapa de dessorção, a massa de cada componente é

eluída completamente em 300 min para vazão igual a 0,1 mL/min, 10 min para vazão igual a 1 mL/min e 2 min para vazão igual a 10mL/min. Estas diferenças são devido aos gradientes de massa de cada componente formados no interior da coluna em cada intervalo de tempo para cada vazão de operação, de acordo com os mecanismos difusivos e convectivos representados pelo modelo matemático.

A influência da concentração de deslocador na etapa de dessorção pode ser observada na Figura 8. As concentrações de cada componente na etapa de dessorção apresentam aumento acentuado quando a concentração de deslocador aumenta de 0,1 para 0,5 mg/mL, porém quando a concentração de deslocador aumenta de 0,5 para 1 mg/mL, o aumento da concentração de cada componente eluída na saída da coluna é menor. Isto pode ser atribuído a isoterma de equilíbrio de dessorção representada pela Equação (53), na qual a concentração adsorvida de cada componente decresce com o aumento da concentração de deslocador a partir de soluções diluídas, entretanto, este comportamento tende a um patamar quando a concentração de deslocador atinge valores altos.

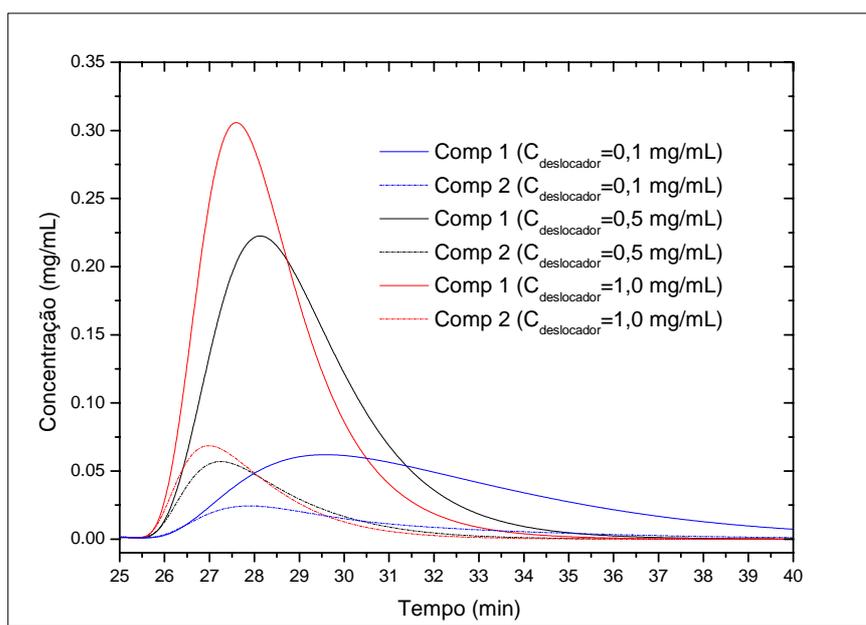


Tabela 10 – Influência da concentração de deslocador no perfil de concentração de saída durante a etapa de dessorção.

Os resultados observados nas Figuras 7 e 8 são indispensáveis durante as fases de estimação da difusividade axial da coluna para diferentes valores de vazões, e principalmente,

na otimização das condições de operação e dos intervalos de tempo de recolhimento e reciclo das frações geradas no processo de separação cromatográfica.

1.13. Conclusões

- O modelo matemático desenvolvido, fundamentado em balanços de massa em cada fase presente na coluna cromatográfica, permitiu caracterizar, através de sua resolução numérica, todas as etapas da operação do sistema;
- O método de aproximações parabólicas em elementos finitos, para discretização das equações diferenciais parciais na direção axial, e o método de colocação ortogonal, para discretização das equações diferenciais parciais na direção radial, mostram-se adequados para simulação de sistemas de baixa e média pressão. Tais sistemas são caracterizados por valores do número de Peclet inferiores a 500 e η inferiores a 10. Nestes casos, a convergência numérica foi obtida adotando 20 elementos finitos ao longo do leito e 4 pontos de colocação ao longo do raio da partícula;
- A utilização de uma isoterma modificada, que relaciona a quantidade adsorvida de cada componente e a concentração no fluido de deslocador, permitiu a simulação da etapa de dessorção em condições de equilíbrio não previstas pela equação de Langmuir. A aplicação desta isoterma para a simulação do processo real depende, no entanto, da verificação das hipóteses adotadas no desenvolvimento deste modelo a partir da comparação com resultados experimentais de equilíbrio de adsorção;
- As verificações da influência da vazão e da concentração de deslocador na etapa de dessorção mostram que o modelo matemático pode ser empregado na estimação da difusividade axial efetiva e na otimização das condições de operação do processo cromatográfico.

1.14. Revisão bibliográfica

A capacidade de representação de sistemas reais por modelos matemáticos fenomenológicos é dependente da sua capacidade de representar adequadamente os fenômenos que ocorrem no processo em questão, assim à medida que as hipóteses estabelecidas no desenvolvimento deste modelo matemático são satisfeitas, maior será a sua capacidade de predição dos fenômenos que ocorrem no processo real. Entretanto, não é possível representar todos os fenômenos que ocorrem em um processo real, seja porque as bases físico-químicas não são bem estabelecidas ou porque o aumento da complexidade do modelo matemático pode inviabilizar computacionalmente a resolução do sistema matemático, sobretudo quando há a necessidade de modelagem de interações moleculares. Isto torna necessária a introdução de equações constitutivas na estrutura do modelo matemático; tais equações correspondem a relações funcionais desenvolvidas a partir de conhecimentos empíricos, que permitem correlacionar variável de interesse e parâmetros característicos do processo. Qualquer que seja o sistema, o conhecimento destes parâmetros só é possível por meio de observações experimentais em condições adequadas e a comparação destas observações com as respostas dos modelos teóricos possíveis. Assim, a definição da relação matemática adequada e a precisão dos parâmetros influenciam fortemente a capacidade de predição do modelo matemático. Estas definições, entretanto, exigem a escolha de métodos experimentais adequados e o planejamento das condições experimentais para discriminação de modelos matemáticos e para estimação de parâmetros precisos.

LIAPIS e RIPPIN (1977) observaram que a estimação de parâmetros de transporte e de equilíbrio a partir de dados experimentais obtidos diretamente da coluna de separação conduz a obtenção de parâmetros fortemente correlacionados, fato este que reduz a significância estatística de seus valores estimados, comprometendo a utilização dos mesmos para representação do comportamento cromatográfico em diferentes condições de operação. Em

em face a estas conclusões, os autores propuseram uma metodologia, representada pela Tabela 11, para simulação do sistema cromatográfico baseada na utilização de parâmetros estimados a partir de experimentos independentes.

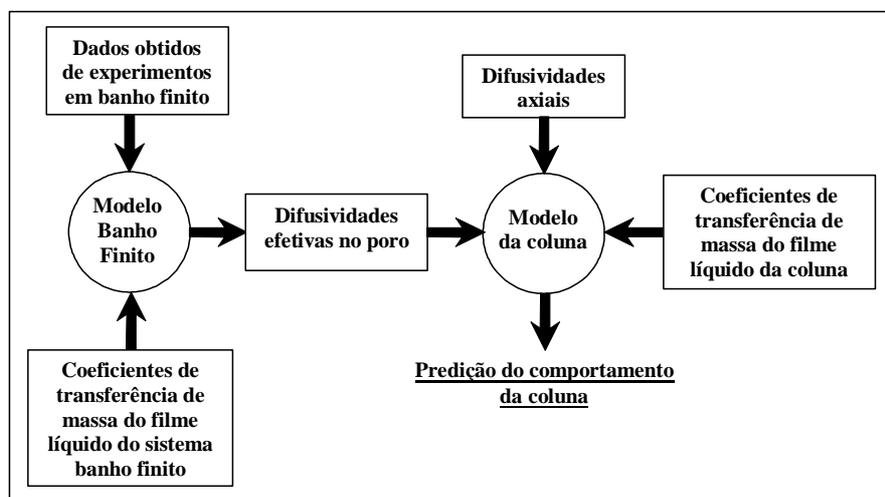


Tabela 11- Representação da metodologia proposta para simulação da adsorção em leito fixo proposta por LIAPIS e RIPPIN (1977).

LIAPIS e RIPPIN (1977) utilizaram o banho finito para a estimação dos parâmetros da isoterma de equilíbrio e das difusividades intraparticulares. As difusividades axiais e o coeficiente de transferência de massa no filme externo foram estimados a partir de experimentos realizados na própria coluna de separação utilizando traçadores (substância não adsorvida pela coluna). A partir desta abordagem, muitos métodos experimentais foram propostos para a estimação de cada parâmetro presente nos modelos matemáticos de sistemas cromatográficos e a seleção do método adequado deve ser norteada de acordo com as características do sistema cromatográfico em estudo.

A Tabela 12 ilustra métodos experimentais para estimação de parâmetros típicos de sistemas cromatográficos. Em sistemas de *HPLC* (*High Performance Liquid Chromatography*), invariavelmente os parâmetros são estimados na própria coluna de separação, pois dificilmente a fase estacionária pode estar disponível para ser utilizada em outro sistema experimental. Entretanto, para sistemas de *LPLC* (*Low Pressure Liquid Chromatography*) e *MPLC* (*Medium Pressure Liquid Chromatography*), experimentos com banho finito e coluna delgada com reciclo são freqüentemente utilizados para estimação de parâmetros de equilíbrio de adsorção e de transporte de massa no interior das partículas adsorventes (CARTA, 1991).

Tabela 12 – Métodos experimentais para estimação de parâmetros em sistemas cromatográficos

Parâmetros	Sistema cromatográfico	Método experimental
Equilíbrio de adsorção	HPLC LPLC e MPLC	Coluna de separação Banho finito
Transporte no interior da partícula adsorvente	HPLC LPLC e MPLC	Coluna de separação Banho finito e coluna delgada com reciclo
Transporte na direção axial da coluna	HPLC, LPLC e MPLC	Coluna de separação
Transporte no filme externo às partículas adsorventes	HPLC LPLC e MPLC	Coluna de separação Coluna de separação, coluna delgada com reciclo

1.14.1. Métodos de avaliação de parâmetros de isotermas de equilíbrio de adsorção

Como apresentado na Tabela 12, isotermas de equilíbrio de adsorção podem ser obtidas a partir de experimentos na própria coluna de separação ou de experimentos realizados em equipamentos de adsorção em tanques agitados, conhecidos como banho finito.

Experimentos em tanques agitados só são possíveis em casos em que a fase estacionária pode estar disponível fora da coluna, como ocorre em sistemas de LPLC e MPLC. Neste método, quantidades conhecidas de resina são colocadas em frascos e volumes conhecidos de soluções de adsorvato com concentrações distintas são adicionados a estes frascos. Cada frasco é agitado e após o sistema ter atingido o equilíbrio de adsorção, amostras da fase líquida são retiradas e analisadas. A concentração de adsorvato na fase sólida é determinada através de um balanço de massa no frasco.

A adsorção de amônia e aminas com cadeia hidrocarbônica de 1 a 12 átomos de carbono em trocador iônico ácido, na forma H^+ , foi investigada por YOSHIDA e KATAOKA (1987), utilizando o método do banho finito. Aminas e amônia são fortemente adsorvidas por trocadores iônicos na forma H^+ por meio de uma reação de neutralização. Estes autores observaram que o equilíbrio para amônia e aminas de C_1 - C_4 é concordante com os dados experimentais quando descrito pela relação de equilíbrio dada pela lei de ação das massas, mostrando que o efeito de adsorção física é inexistente. Para aminas de C_6 - C_{12} o equilíbrio é bem representado pela isoterma de Freundlich (e mal representado pela lei de ação das

massas), mostrando, que neste caso, há dois mecanismos de adsorção, adsorção química e física. A adsorção física, para essas aminas, pode ser avaliada efetuando-se a adsorção com a resina na forma Na^+ (forma inativa para adsorção química). Muitas outras investigações com respeito à adsorção de moléculas orgânicas e inorgânicas em partículas para LPLC e MPLC foram desenvolvidas em banho finito, mostrando que este é o principal método de avaliação de isotermas de equilíbrio de adsorção para sistemas do tipo LPLC e MPLC. Uma desvantagem associada ao uso do banho finito relatada na literatura corresponde à aplicação destes parâmetros para predição do comportamento de colunas de adsorção, apresentado discrepâncias entre perfis simulados e experimentais, entretanto, isto parece ser devido à representação inadequada dos efeitos de transporte de massa. (SEIDEL-MORGENSTERN, 2004).

Dentre os métodos que envolvem experimentos na própria coluna de separação, a análise frontal e a eluição por pontos característicos foram utilizados nos últimos 50 anos em sistemas do tipo HPLC, e são baseados em perturbações do tipo degrau e pulso, respectivamente. Análise frontal e eluição por pontos característicos consistem em determinar a quantidade de soluto adsorvida a partir da injeção na coluna de uma solução de concentração conhecida (JAMES *et al*, 1999, LISEC *et al*. 2001). As desvantagens da análise frontal e da eluição por pontos característicos são: i) não consideração dos efeitos difusivos no interior da coluna; ii) necessidade da utilização de significativa quantidade de padrões.

Alternativamente a análise frontal e a eluição por pontos característicos, métodos baseados na regressão não linear entre o comportamento experimental da coluna e o comportamento calculado a partir de um modelo adequado têm sido desenvolvidos. Esta abordagem, entretanto, exige a caracterização precisa dos fenômenos de transferência de massa, por meio de experimentos com traçadores. Esta abordagem vem sendo utilizada com frequência por GRITTI e GUIOCHON *et al* (2004) na avaliação de modelos e parâmetros de isotermas de equilíbrio em sistemas de HPLC.

1.14.2. Métodos de avaliação de parâmetros de transferência de massa

Transporte axial no leito

A estimacão da difusividade axial no leito é conduzida normalmente com experimentos realizados na coluna em estudo com traçadores em diferentes vazões.

No trabalho de ALTENHNER (1997), a porosidade do leito e a difusividade axial são estimadas através de pulsos de traçadores na coluna de separaco. Dextrana tem sido utilizada para esta finalidade. BARRETO (2002) utilizou tolueno como traçador, para a estimacão da difusividade axial no leito constituído de resinas macroporosas, apesar da molécula de tolueno percorrer o volume compreendido entre o volume no exterior e o interior das partículas adsorventes. Neste trabalho, o autor utilizou o modelo de difusão nos poros, com a difusividade intraparticular efetiva do tolueno nos poros do adsorvente, estimada, através de um experimento independente. Este procedimento é adequado em casos, nos quais há o conhecimento prévio da difusividade efetiva nos poros, anulando a correlaco entre este parâmetro e a difusividade axial.

Transporte intraparticular

A avaliação do transporte de massa no interior de partículas porosas depende do conhecimento a respeito da estrutura interna da partícula e dos tipos de medidas disponíveis para a inferência destes efeitos. A estrutura de partículas poliméricas é formada normalmente por macro e microporos, sugerindo movimentos difusivos diferentes em cada tipo de poros. LIAPIS e RIPPIN (1977) realizaram comparações entre o modelo de difusão nos poros e os modelos de difusão nos macroporos e microporos em série e em paralelo, a partir de experimentos realizados em banho finito, medindo a concentração de adsorvato na fase fluida ao longo do tempo. Os autores mostraram que, não há discriminação entre os modelos testados, nas condições de operação utilizadas. Com isto, tais autores sugerem a utilização de um modelo de difusão nos poros, que apresenta apenas um parâmetro. Além disto, os modelos de difusão nos macro e microporos introduzem correlaco entre os parâmetros que não podem ser minimizadas com a metodologia experimental empregada (LIAPIS e RIPPIN, 1977).

Uma desvantagem associada ao banho finito é a necessidade de agitação da suspensão formada pelas partículas adsorventes e a solução de adsorvato para minimização dos efeitos de difusão no filme externo que envolve a partícula, provocando em muitos casos a trituração das esferas, alterando suas propriedades texturais. SAUNDERS *et al* (1989) utilizaram o sistema experimental conhecido como coluna delgada com reciclo para avaliação da difusividade intraparticular efetiva, pois neste sistema, as partículas não são submetidas à

agitação. Estes autores utilizaram valores altos de vazão de recirculação para que o comportamento do sistema tendesse ao comportamento do banho finito, e com isso empregaram o modelo matemático baseado no balanço de massa na partícula, considerando difusão nos poros, para estimação da difusividade intraparticular efetiva.

BARRETO JR (2002) estendeu a abordagem de SAUNDERS *et al* (1998) desenvolvendo um modelo matemático baseado no balanço de massa na partícula e na coluna, considerando que a concentração na saída da coluna é igual à concentração média na coluna. O emprego deste modelo não está baseado na hipótese de que a coluna delgada com reciclo deve ser representada pelo banho finito. Por esta razão, os experimentos para avaliação da difusividade intraparticular efetiva podem ser realizados em qualquer faixa de vazão.

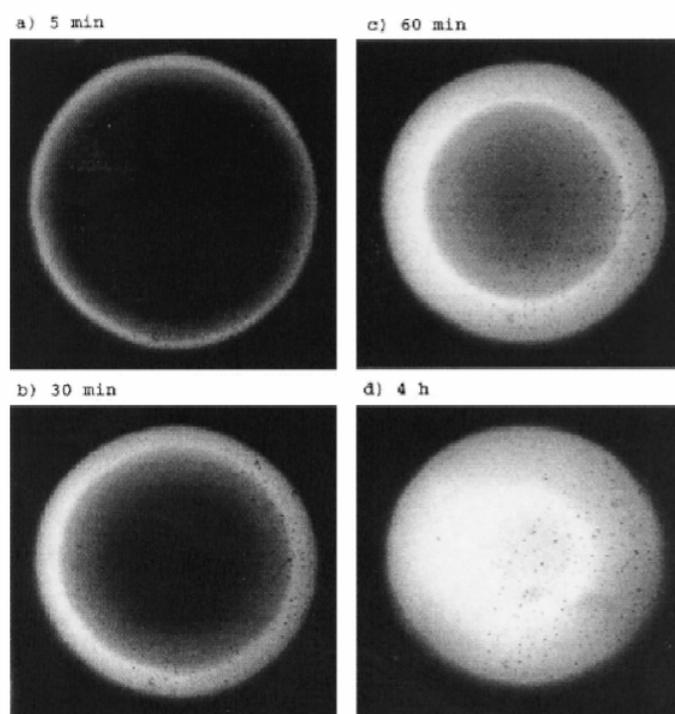


Tabela 13 – Imagens de amostras retiradas do banho finito de hIgG em SP *Sepharose Fast Flow* com 5 min , 30 min , 60 min e 4 h de adsorção. LJUNGLÖF e THÖMMES (2000)

Recentemente metodologias têm sido propostas para medida do perfil intraparticular de concentração da adsorvato por microscopia confocal a *laser*. LJUNGLÖF e THÖMMES (2000) realizaram investigações sobre o transporte no interior dos poros de partículas adsorventes (SP *Sepharose Fast Flow*) medindo a concentração de adsorvato (hIgG) diretamente por microscopia confocal (Tabela 13).

Esta metodologia facilita a discriminação de diferentes efeitos de transferência de massa no interior de partículas porosas, pois produz informações precisas do comportamento do adsorvato ao longo do tempo no interior das partículas.

1.14.3. Planejamento de experimentos

Planejamento de experimentos consiste em definir condições experimentais, que ofereçam o máximo de informações relevantes para a discriminação de modelos matemáticos e/ou para a estimação de parâmetros, empregando a menor quantidade possível de experimentos.

Classicamente, um planejamento experimental é iniciado com a realização de experimentos preliminares, baseados em técnicas de planejamento fatorial, em seguida tais resultados são utilizados para estimação dos parâmetros do(s) modelo(s) matemático(s). A etapa seguinte do procedimento depende essencialmente da finalidade do planejamento experimental: discriminar modelos matemáticos ou aumentar a precisão paramétrica. Quando os objetivos não são alcançados com o plano fatorial, novos experimentos são projetados com base em critérios específicos, formulados a partir de avaliações estatísticas dos resultados experimentais e das respostas do modelo matemático, tais critérios serão apresentados nos parágrafos seguintes. Desta forma, os objetivos do planejamento de experimentos são perseguidos por meio de um enfoque progressivo e seqüencial.

Planejamento seqüencial de experimentos para estimação de parâmetros

Planejamento seqüencial de experimentos está relacionado ao fato da realização do experimento estar condicionada a informações que podem ser rapidamente obtidas, calculando a matriz de covariância do experimento seguinte, de acordo com a metodologia proposta por BARD (1974). Apesar desta metodologia ter sido desenvolvida para modelos lineares, tem sido aplicada com sucesso para modelos não lineares. Diferentes critérios podem ser empregados para seleção das condições experimentais a partir da matriz de covariância predita para o experimento seguinte, como por exemplo a minimização do seu determinante ou do seu traço (PINTO *et al*, 1990). Garante-se que qualquer experimento realizado, além dos preliminares, contribui efetivamente para a redução das incertezas associadas ao processo de estimação dos parâmetros, sejam essas incertezas paramétricas ou

preditivas. Assim, elimina-se a possibilidade de realização experimentos fora da área de maior sensibilidade do modelo em relação aos parâmetros.

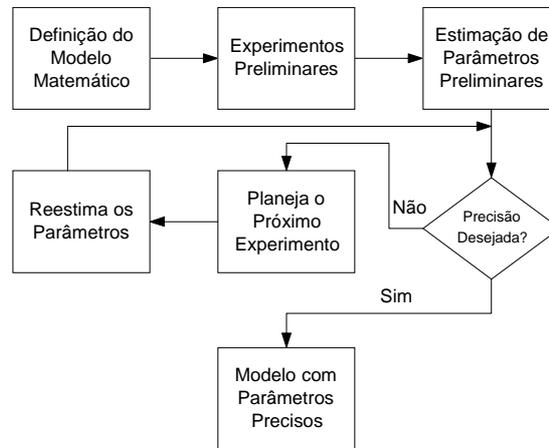


Tabela 14 - Esquema de planejamento sequencial para estimação de parâmetros

A Tabela 14 ilustra a estrutura do planejamento sequencial para estimação de parâmetros. De acordo com esta estrutura, o pesquisador só retorna à tarefa experimental após a análise dos resultados da simulação, entrando em um processo iterativo entre a experimentação e a simulação. Desta forma, reduz-se significativamente o número de experimentos a serem realizados, sem nenhum prejuízo do ponto de vista qualitativo ou quantitativo para o processo de estimação de parâmetros.

1.15. Objetivos

- Avaliação da sensibilidade da concentração de saída da coluna de adsorção aos parâmetros do modelo matemático que representa este equipamento;
- Avaliação de modelos e parâmetros de isothermas do sistema multicomponente lapachol/ β -lapachona/ácido fórmico em etanol para adsorção em resina Lewatit MP 500;
- Estimação da difusividade axial efetiva em colunas cromatográficas em função da velocidade intersticial da fase líquida;
- Avaliação do procedimento de estimação do coeficiente de transferência de massa no filme externo e da difusividade intraparticular efetiva em Lewatit MP 500, usando leito delgado com reciclo em diferentes vazões de recirculação e concentrações iniciais de adsorvato;
- Verificação da representação dos resultados experimentais de adsorção e dessorção em leito fixo pelo modelo matemático.

1.16. Metodologias e materiais

1.16.1. Avaliação da sensibilidade do modelo matemático aos parâmetros

Foram realizadas simulações com o modelo matemático de difusão nos poros (Capítulo 3 - Equações (40) - (48)) acoplado com uma isoterma de equilíbrio de adsorção do tipo Langmuir (Equação (48)). Os parâmetros utilizados nestas simulações correspondem aos limites inferiores e superiores do intervalo de confiança de cada parâmetro estimado por BARRETO JR (2002) obtidos a partir de experimentos desenvolvidos independentemente. Para cada grupo de parâmetros foram calculados desvios entre os perfis gerados, definidos pela raiz do quadrado da diferença entre cada perfil obtidos devido às perturbações em cada grupo de parâmetros.

1.16.2. Estimação de parâmetros de isothermas de equilíbrio de adsorção

Nesta seção é apresentado o procedimento experimental utilizado neste trabalho para a avaliação do equilíbrio de adsorção de lapachol etanólico em resina Lewatit MP500 sob a influencia de ácido fórmico e β -lapachona e do equilíbrio de adsorção de lapachol a partir do extrato etanólico de ipê-roxo.

Todos os experimentos foram conduzidos em tanque agitado. Etanol PA foi empregado como solvente e o adsorvente utilizado foi a resina Lewatit MP500 (Bayer), cujas propriedades físicas e químicas encontram-se destacadas na Tabela 15. Tal resina obtida em grau comercial é ativada eluindo seqüencialmente HCl, água, NaOH, água, propanol-água e propanol. Em seguida, a resina é purificada por meio de extração em soxhlet com tolueno e subsequente com n-pentano, durante 24 horas em cada extração (GREEN et al., 1984).

Cada solução foi preparada em 50 mL de etanol e 0,5 g de resina em erlenmayer de 250 mL. Estes erlenmayer foram mantidos em agitador orbital por 24 horas, a temperatura igual a 27 ± 2 °C. As concentrações de ácido fórmico foram determinadas através da medida do pH

(eletrodo de Ag/AgCl como sistema de referência e LiCl como eletrólito) das soluções de cada banho, considerando o equilíbrio de dissociação do ácido fórmico em etanol.

Tabela 15 – Propriedades físicas e químicas de Lewatit MP 500

Propriedades físicas e químicas	Valores
Capacidade de troca iônica	1,3 eq/l
Diâmetro médio da partícula (> 90%)	0,59±0,05 mm
Diâmetro médio de poro (aprox.)	500 Å
Área específica (BET)	60 m ² /g
Densidade aparente	0,42 g/ml
Densidade	1,04 g/ml
Porosidade	0,6
Estabilidade térmica	20 – 100 °C
Estabilidade química	0 – 14

As concentrações de lapachol e β -lapachona foram determinadas em cada banho a partir de análises realizadas em cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). O equipamento é constituído de uma bomba analítica Knauer (modelo - 5533), loop de injeção de 20 μ L, coluna de fase reversa LiChrosorb RP18 250 x 4 mm (Varian), detector CG Analítica, modelo 435 e sistema de aquisição e tratamento de dados desenvolvido no LMSCP/COPPE/UFRJ (Laboratório de Modelagem, Simulação e Controle de Processos). Vazão de operação igual a 1,0 ml/min e comprimento de onda fixado em 248 nm.

Avaliação da influência de ácido fórmico e β -lapachona na adsorção de lapachol em solução etanólica

Lapachol e β -lapachona padrões foram cedidos pelo LAFEPE tendo apresentado grau de pureza acima de 99%. O ácido fórmico (88% de pureza) foi empregado como dessorvente.

Um planejamento fatorial com 27 experimentos de adsorção constituído por três variáveis, definidas pelas concentrações de lapachol, β -lapachona e ácido fórmico, e três níveis, definidos pelas concentrações dos extremos e o ponto intermediário de cada faixa de operação, foi desenvolvido (Tabela 16) preliminarmente para a caracterização do comportamento da adsorção das substâncias a partir de soluções multicomponente.

A faixa de operação de concentração de lapachol foi de 0,1 a 2 g/L, de β -lapachona foi de 0,1 a 1 g/L e de ácido fórmico foi de 0 a 0,5 g/L. O limite inferior de concentração de lapachol foi escolhido com base nos experimentos realizados por BARRETO JR (2002), nos quais foi observado que abaixo de 0,1 g/L de lapachol no equilíbrio, a isoterma apresenta comportamento linear, enquanto que o limite superior foi arbitrariamente definido como 20% da solubilidade de lapachol em etanol.

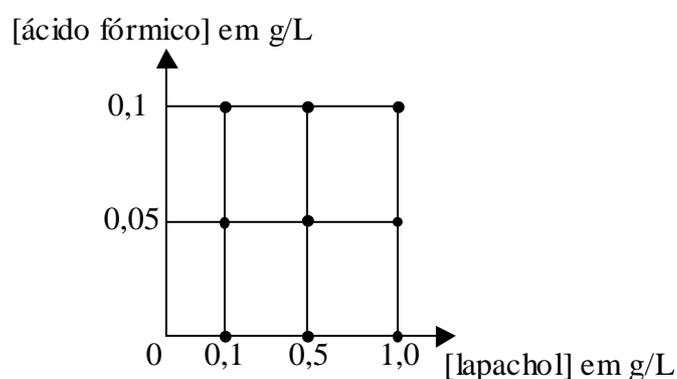


Tabela 16 – Malha de experimentos preliminares em banho finito

As concentrações iniciais e finais de cada componente em cada banho foram utilizadas para a estimação dos parâmetros de equilíbrio e suas incertezas para cada espécie por regressão não linear.

Três casos foram considerados durante o procedimento de estimação de parâmetros:

- O primeiro caso utiliza uma isoterma de Langmuir multicomponente, que relaciona as concentrações de cada componente na fase sólida e em solução, quando o sistema alcança o equilíbrio. Neste caso, todos os componentes são igualmente tratados como adsorvatos;
- O segundo caso utiliza uma isoterma de Langmuir com modificador, que relaciona a constante de associação da isoterma de Langmuir com a concentração de agente modificador. Desta forma, este modelo visa representar a variação das intensidades das

reações no sentido direto (adsorção) e no sentido inverso (dessorção) em função da variação da concentração de agente modificador;

- O terceiro caso considera a Equação (61), já deduzida na seção 1.11 (Capítulo 2). Neste caso, os componentes são previamente classificados como adsorvatos e deslocador. A Equação (61) relaciona as concentrações de cada adsorvato na fase sólida, as concentrações de deslocador e de cada adsorvato em solução, porém tais concentrações de adsorvato em solução são àquelas obtidas em um sistema isento de deslocador. As concentrações de adsorvato em equilíbrio num sistema multicomponente contendo deslocador são obtidas a partir de um balanço de massa no frasco de adsorção.

Todos os casos foram formulados a partir de balanços de massa no frasco de adsorção (Equação(57)), resultando em um sistema de equações algébricas e não-lineares, definidas por,.

$$C_{0_i} \cdot V \cdot \varepsilon_b - C_{eq_i} \cdot (V_s \cdot \varepsilon_p + V \cdot \varepsilon_b) - (1 - \varepsilon_p) \cdot V_s \cdot C_{s_i} (C_{eq_i}) = 0, \quad i = 1, ncp \quad (57)$$

onde C_{s_i} é definida por:

Caso 1:

$$C_{s_i} = \frac{q_{m_i} \cdot b_i \cdot C_{eq_i}}{1 + \sum_{j=1}^{ncp} b_j \cdot C_{eq_j}}, \quad i = 1, ncp \quad (58)$$

Caso 2:

$$q_i = q_m \frac{b_{0,i} \exp(-S_i \varphi) c_i}{1 + \sum_{j=1}^{Ncomp} b_{0,j} \exp(-S_j \varphi) c_j}, \quad i = 1, ncp - 1 \quad (59)$$

$$C_{s_{npc}} = \frac{q_{m_{npc}} \cdot b_{npc} \cdot C_{eq_{npc}}}{1 + \sum_{j=1}^{npc} b_j \cdot C_{eq_j}}, \quad \text{onde npc é referente ao deslocador} \quad (60)$$

Caso 3:

$$C_{s_i} = \frac{\frac{q_{m_i} \cdot b_i \cdot C_{eq_i}^*}{1 + \sum_{j=1}^{n_{cp}-1} b_j \cdot C_{eq_j}^*}}{1 + b_{npc} \cdot C_{eq_{npc}}}, \quad i = 1, n_{cp} - 1 \quad (61)$$

$$C_{s_{npc}} = \frac{q_{m_{npc}} \cdot b_{npc} \cdot C_{eq_{npc}}^*}{1 + \sum_{j=1}^{npc} b_j \cdot C_{eq_j}}, \quad \text{onde npc é referente ao deslocador} \quad (62)$$

Onde V é o volume do frasco; ε_p é a porosidade da partícula; ε_b é a fração de líquido da suspensão; V_s é o volume de sólido; q_{m_i} e b_i são capacidade máxima de adsorção e constante de adsorção; $C_{eq_i}^*$ é concentração de equilíbrio em um sistema isento de deslocador; C_{0_i} é concentração inicial; C_{eq_i} é concentração em equilíbrio e n_{cp} é número de componente.

Nestes sistemas, as concentrações iniciais de cada componente (C_{0_i}) são tratadas como variáveis de entrada e as concentrações em equilíbrio (C_{eq_i}) são tratadas como variáveis de saída. Cada sistema não linear foi resolvido por meio de uma rotina do IMSL, que utiliza o método de Newton, com a matriz jacobiana computada por diferenças finitas.

A função utilizada na estimação dos parâmetros foi a função de máxima verossimilhança com erro nas variáveis de entrada, representada pela Equação (63).

$$S = \sum_{i=1}^{n_{exp}} \left\{ \sum_{j=1}^{n_{vent}} \frac{(x_j^e - x_j^c)^2}{(\sigma_{x_j}^2)_i} + \sum_{j=1}^{n_{vsai}} \frac{(y_j^e - y_j^c)^2}{(\sigma_{y_j}^2)_i} \right\} \quad (63)$$

Onde n_{exp} é o número de experimentos, n_{vent} é o número de variáveis de entrada e n_{vsai} é o número de variáveis de saída, x^e é a variável de entrada observada, x^c é a variável de entrada calculada, y^e é a variável de saída observada, y^c é a variável de saída calculada, σ_x é o desvio padrão da variável de entrada e σ_y é o desvio padrão da variável de saída. Os desvios padrões das variáveis de entrada e saída foram calculados a partir da dispersão observada para as réplicas realizadas no ponto central do plano fatorial.

Avaliação do conjunto mínimo de experimentos para estimação de parâmetros precisos de isotermas

Em seguida foi iniciado um procedimento iterativo de planejamento de experimentos para redução das incertezas paramétricas. A matriz de covariâncias no experimento seguinte ($V\alpha_{k+1}$) foi calculada a partir da metodologia descrita por BARD (1979), traduzida matematicamente pela Equação (64),

$$V\alpha_{k+1} = \left[V\alpha_k^{-1} + B_{k+1}^T V y_{k+1}^{-1} B_{k+1} \right]^{-1} \quad (64)$$

onde $V\alpha_k$ é a matriz de covariância calculada após k experimentos; $V y_{k+1}$ é a matriz de covariância das variáveis de saída do modelo no experimento seguinte (experimento $k+1$); B_{k+1} é a matriz de sensibilidade das variáveis de saída do modelo no experimento seguinte

(experimento $k+1$), definida como $B_{k+1} = \left[\frac{\partial y}{\partial \alpha_j} \Big|_{k+1} \right]_{N_y \times N_\alpha}$, α são os parâmetros do modelo, N_y

é o número de variáveis de saída e N_α é o número de parâmetros. O critério empregado para a seleção dos experimentos seguintes foi minimizar o volume da região de confiança descrita pela matriz de $V\alpha_{k+1}$, o que corresponde a minimizar determinante de $V\alpha_{k+1}$.

Avaliação do equilíbrio de adsorção de lapachol a partir do extrato etanólico de ipê-roxo (*Tabebuia impetiginosa*)

Um extrato etanólico de ipê-roxo foi preparado a partir de uma extração com etanol PA em *soxhlet*. A metodologia utilizada foi baseada no trabalho de STEIRNERT *et al* (1995). Foram utilizados 500 g de pó do cerne do ipê-roxo (*Tabebuia impetiginosa*), cedido pelo LAFEPE. A granulometria do pó do cerne do ipê-roxo foi caracterizada no próprio laboratório por meio de experimentos com peneiras de 14 a 400 mesh (aberturas de a mm) durante 90 min. O extrato foi analisado por CLAE, usando as condições analíticas já descritas.

1.16.3. Avaliação do transporte de massa na partícula

O aparato experimental empregado foi construído de acordo com a metodologia reportada por BARRETO JR (2002) e é constituído por um Erlenmeyer agitado magneticamente contendo 150 mL de solução de lapachol em etanol, uma bomba de pistão (diâmetro do pistão igual a ¼”) - fabricante FMI, um atenuador de pulsos, uma coluna de vidro (Ace Glass®) de 50 cm x 2,5 cm (diâmetro interno) com adaptadores para a seleção do seu comprimento, um detector em linha operando na região de ultra-violeta, e um módulo de aquisição dos dados analógicos emitidos pelo detector.

O comprimento do leito é ajustado em 0,5 cm, utilizando-se adaptadores (Adjusta-chrom®) com cerca de 30 cm de comprimento. Cada adaptador possui uma placa de vidro sinterizado em sua extremidade para uniformizar a distribuição do fluxo de líquido no leito. A resina é empacotada no leito delgado em forma de suspensão em etanol com vácuo de 600 mmHg. A massa de resina no leito delgado variou em torno de 0,35 g (base seca).

Os componentes do sistema descrito são conectados, de forma a operar em circuito fechado. A solução de lapachol, contida no Erlenmeyer, é bombeada até o leito delgado. O fluxo efluente deste leito sofre uma divisão, na qual 1 mL/min é direcionado ao detector de UV e o fluxo restante é direcionado ao Erlenmeyer, reiniciando a trajetória descrita. O fluxo encaminhado ao detector também é direcionado ao Erlenmeyer, após passagem pela célula de análise. Os sinais elétricos lidos são convertidos em concentração por meio de curva de calibração, construída previamente em 390 e 280 nm.

A vantagem deste aparato experimental é eliminar o atrito sólido-sólido presente no sistema de tanque agitado, evitando-se a variação das propriedades físicas das partículas ao longo do experimento.

As condições de operação foram definidas de acordo com um plano fatorial com duas variáveis, definidas pela vazão de recirculação e pela concentração inicial de lapachol no frasco e dois níveis, definidos pelos limites das faixas de operação de cada variável. Para a vazão de recirculação foram utilizados 10 mL/min e 20 mL/min; tais valores correspondem à faixa de vazão de operação para o leito de separação que será definido na próxima seção. Para a concentração de operação, foram utilizados 0,02 g/L e 0,2 g/L.

Os perfis de concentração medidos na entrada da coluna foram utilizados para a avaliação do transporte de massa na partícula adsorvedora. Dois modelos matemáticos foram empregados para esta avaliação, ambos são baseados no modelo matemático para o sistema em reciclo desenvolvido por BARRETO JR (2002). Entretanto, tais modelos se diferenciam pela representação apenas do transporte difusivo no interior das partículas e na representação deste mecanismo em conjunto com a resistência no filme líquido que envolve as partículas. (Apêndice I).

1.16.4. Estimação da difusividade axial efetiva

O aparato experimental utilizado para estimação da difusividade axial efetiva foi o próprio sistema de separação cromatográfica que corresponde aos reservatórios de adsorção, lavagem e dessorção, duas válvulas de 3 vias para direcionamento do fluxo em cada etapa do processo cromatográfico, uma bomba de pistão (Beckman), uma coluna de aço e um sistema de aquisição de dados desenvolvido no próprio laboratório, constituído de um detector de UV (CG 435 - Analítica), uma placa de conversão de sinais digitais e analógicos (Advantech), um software de aquisição de dados desenvolvido em *Fortran* e um microcomputador Pentium 500 MHz. A Figura 13 apresenta um esquema da unidade experimental descrita.

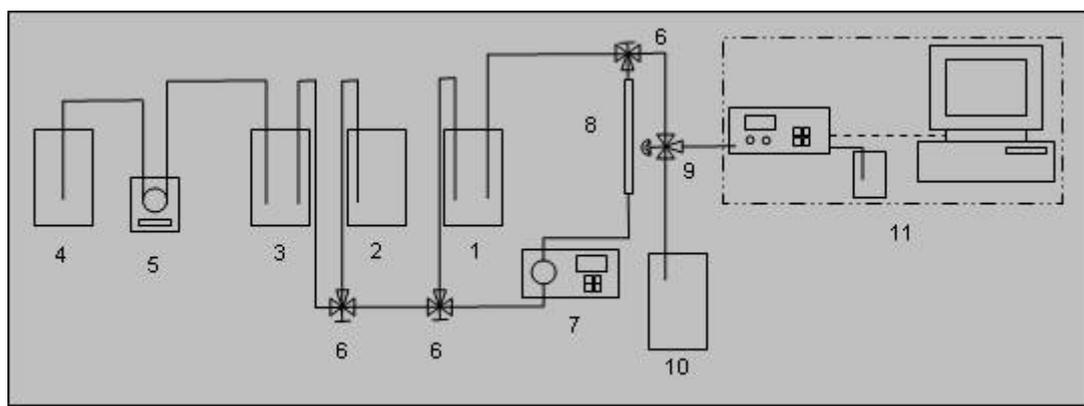


Tabela 17 – Esquema do sistema experimental. *Legenda:* 1 – reservatório de etanol; 2 – reservatório de solução etanólica de lapachol; 3 – reservatório de mistura de soluções etanólica de ácido fórmico; 4 – reservatório de solução etanólica de ácido fórmico; 5 – bomba peristáltica; 6 – válvula de três vias; 7 – bomba de pistão; 8 – coluna de adsorção; 9 – válvula de três vias de agulha; 10 – reservatório de efluente e 11 – sistema de aquisição de dados.

Uma ilustração da referida unidade experimental montada no Laboratório de Sistemas Particulados (LSP/COPPE/UFRJ) é apresentada na Figura 14.



Tabela 18 – Ilustração do sistema de separação cromatográfica

O empacotamento do leito de separação foi realizado inserindo a resina isenta de solvente na coluna de aço de 15 x 0,7 cm (diâmetro interno), com um funil de colo curto, até completar o volume da coluna. Vácuo de 600 mmHg foi mantido na saída da coluna. Em seguida, a coluna foi conectada ao sistema de alimentação e 10 mL/min de etanol foi eluído por 10 minutos. A coluna foi desconectada da alimentação e o volume da coluna foi completado com resina isenta de solvente, em seguida a coluna foi novamente conectada ao sistema de alimentação e uma nova eluição de etanol foi reiniciada a 10 mL/min por 5 min. Este procedimento foi repetido durante 3 vezes.

O leito empacotado foi conectado ao detector e as válvulas foram posicionadas adequadamente para injeção de etanol através do leito. Os experimentos para avaliação da difusividade axial foram conduzidos injetando degraus de concentração tolueno à coluna e monitorando a concentração desta substância ao final da coluna através do registro da

absorbância medida ao longo do tempo e convertida em concentração por meio de uma curva de calibração.

A difusividade axial efetiva no leito foi estimada através da minimização de mínimos quadrados, utilizando vazão e tempo como variável de entrada, concentração na saída da coluna como variável de saída e a difusividade axial efetiva como parâmetro. O modelo empregado na simulação do leito corresponde ao sistema de Equações (40) – (47). A difusividade intraparticular efetiva de tolueno em resina MP 500 foi considerada igual à difusividade efetiva de lapachol nesta mesma resina. A regressão foi efetuada utilizando o pacote de estimação de parâmetros *ESTIMA* (NORONHA, 1993). A porosidade do leito (ε) foi calculada através da Equação (65).

$$\varepsilon = \frac{V_c - m_R \cdot \rho_R}{V_c} \quad (65)$$

Onde V_c é o volume da coluna, m_R é a massa de resina empacotada à coluna e ρ_R é a densidade da resina.

1.17. Resultados preliminares e discussões

1.17.1. Avaliação da sensibilidade paramétrica do modelo matemático

A Figura 15 representa os desvios entre os perfis de concentração na saída da coluna gerados por perturbações em cada grupo de parâmetros. Isto permite verificar a influência da variação de cada parâmetro no comportamento da coluna representado pelo modelo de difusão nos poros. As simulações foram realizadas a partir de combinações obtidas a partir dos valores extremos dos intervalos de confiança para os parâmetros da isoterma de Langmuir, a difusividade intraparticular e a difusividade axial do sistema lapachol/Lewatit MP 500 em solução etanólica. Os valores de cada parâmetro constam na Tabela 19. Demais condições de operação são equivalentes às utilizadas na seção 1.12.2, Tabela 7.

Tabela 19 – Grupo de parâmetros utilizados estimados por BARRETO JR (2002)

Grupo de Parâmetros					
qm (mg/g)	b (ml/mg)	Dp (cm ² /min)	Da (cm ² /min)		
			46	51	56
1,0	8	5.79.10 ⁻⁵	GP 1	GP 2	GP 3
1,5	5	5.81.10 ⁻⁵		Nominal	
2,0	2	5.83.10 ⁻⁵	GP 4	GP 5	GP 6

GP é grupo de parâmetros, Da é difusividade axial no leito, Dp é difusividade intraparticular, qm e b são parâmetros da isoterma de equilíbrio.

De acordo com a Figura 15, todos os desvios provocados por perturbações nos parâmetros apresentam aumento acentuado em instantes de tempo menores que 5 minutos, decrescendo suavemente ao longo do tempo até que não haja mais desvios entre os perfis. Entretanto, os desvios provocados por perturbações nos parâmetros da isoterma de equilíbrio são da mesma ordem de grandeza dos valores de concentração na saída da coluna, enquanto que desvios provocados por perturbações nos parâmetros de transferência de massa na direção axial da coluna e no interior das partículas porosas estão uma ordem de grandeza abaixo da ordem de grandeza dos correspondentes valores de concentração.

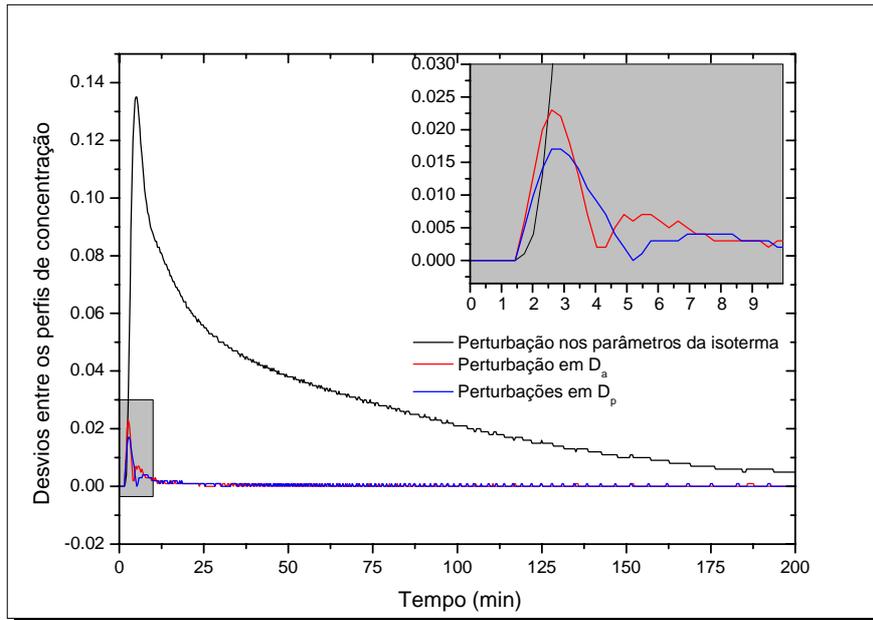


Tabela 20 – Desvios entre os perfis na saída da coluna devido às perturbações paramétricas.

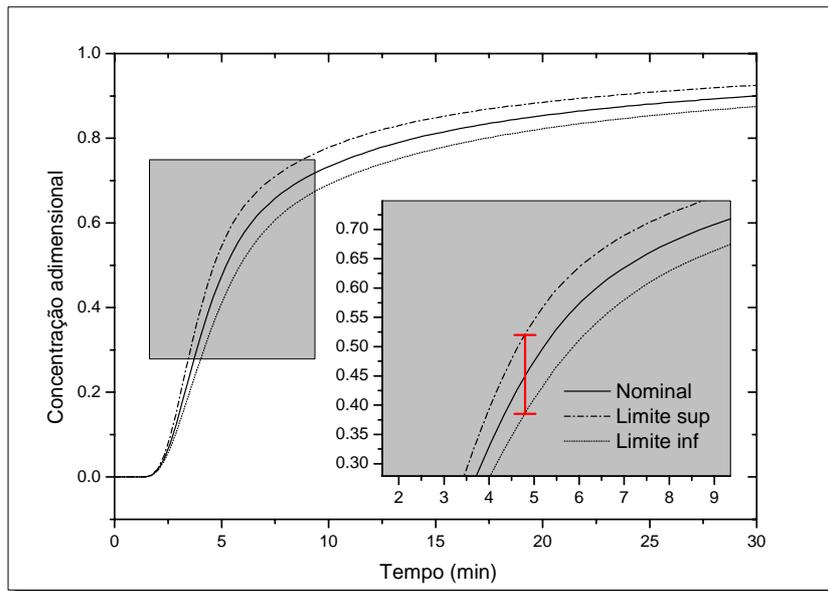


Tabela 21 – Sensibilidade do modelo da coluna delgada em relação aos parâmetros da isoterma de Langmuir.

A Figura 16 ilustra os perfis obtidos a partir de simulações desenvolvidas com valores médios de cada parâmetro (Nominal) e grupos de parâmetros no limite inferior (GP2) e superior (GP5) do intervalo de confiança dos parâmetros da isoterma de adsorção (Tabela

19). A linha vertical vermelha indica o desvio máximo entre os perfis simulados nos limites do intervalo de confiança dos parâmetros da isoterma de equilíbrio.

Os resultados obtidos nesta seção indicam que o comportamento da concentração na saída da coluna é muito mais sensível aos erros paramétricos inseridos pelas constantes da isoterma de equilíbrio do que os erros inseridos pelos parâmetros de transferência de massa, indicando que planejamentos experimentais para redução de erros paramétricos devem ser direcionados aos parâmetros da isoterma de equilíbrio em detrimento aos parâmetros de transferência de massa.

1.17.2. Estimação de parâmetros de isothermas de equilíbrio de adsorção

Nesta seção são apresentados resultados e discussões sobre a estimação de parâmetros de isothermas de equilíbrio de adsorção para o sistema multicomponente formado por lapachol, β -lapachona e ácido fórmico em solução etanólica sintética e para lapachol e substâncias não ácidas oriundos do extrato etanólico de ipê-roxo, em ambos os casos em resina Lewatit MP 500.

Quantificação de lapachol, β -lapachona e ácido fórmico

As curvas de calibração de lapachol foram realizadas em concentrações fixadas em 0,01, 0,1 e 0,2 g/L, para β -lapachona fixadas em 0,01, 0,05 e 0,1 g/L, ambas em 278 nm. Foram realizadas tréplicas em todos os pontos.

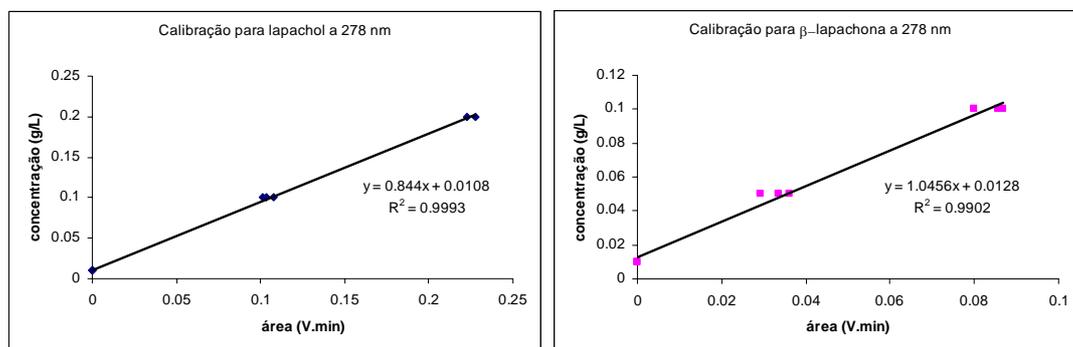
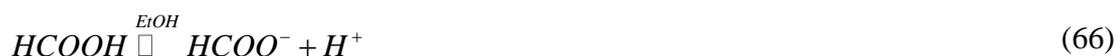


Tabela 22 – Curvas de calibração de lapachol e β -lapachona a 278 nm

Ambas apresentaram comportamento linear nas faixas de concentração avaliada e limites de quantificação iguais a 0,005 g/L. O limite de quantificação é definido por $LQ = \frac{b}{2}$, onde b é o coeficiente linear da curva de calibração.

A quantificação da espécie livre do ácido fórmico (formiato – $HCOO^-$) foi realizada a partir da medida do pH do meio, considerando o equilíbrio de dissociação de ácido fórmico em etanol, representado pela Equação (66),



Considerando que o ácido fórmico é o único doador de H^+ no meio, a concentração da sua espécie livre é igual a concentração de H^+ em solução. A concentração de ácido fórmico total foi quantificada a partir da Equação (67), que relaciona o pH do meio à concentração total, definida pela concentração da espécie não dissociada mais a concentração da espécie livre,

$$[\text{Ácido fórmico}] = [HCOOH] + [HCOO^-] = \frac{10^{-pH}}{Ka + 10^{-pH}} \quad (67)$$

Ka é a constante de ionização do ácido fórmico em meio etanólico. O valor de Ka foi estimado a partir da medida do pH de soluções de diferentes concentrações de ácido fórmico, o valor encontrado é de 4.57×10^{-7} , que corresponde ao valor de pKa igual a 6.34. Este valor é concordante com o valor de pKa para ácido fórmico encontrado na literatura (ACDlab).

Avaliação da influência de ácido fórmico e β -lapachona na adsorção de lapachol em solução etanólica

A avaliação do comportamento de equilíbrio de adsorção do sistema multicomponente formado por lapachol, β -lapachona e ácido fórmico foi realizada a partir da avaliação do ajuste de modelos matemáticos que consideram diferentes mecanismos de adsorção aos dados experimentais obtidos para as concentrações iniciais e finais em cada banho. As concentrações iniciais e finais medidas em cada experimento estão apresentadas no Apêndice II.

A

Tabela 23 apresenta os resultados dos ajustes destes modelos matemáticos aos experimentos realizados de acordo com o planejamento fatorial com três níveis e três variáveis. São apresentados ainda os valores de S, que é o próprio χ^2 , definido por $\frac{SSQN \cdot \nu}{\sigma_{exp}^2}$, onde ν é o número de graus de liberdade ($nvsai \cdot nexp - npar$, $nvsai$ é número de variáveis de saída, $nexp$ é número de experimentos e $npar$ é o número de parâmetros), σ_{exp}^2 é a variância experimental e SSQN é o resíduo quadrático dividido por ν , além dos intervalos da distribuição de χ^2 . Os intervalos da distribuição de χ^2 é um critério adotado neste trabalho para verificação da adequação do modelo aos resultados experimentais. Valores de S para um dado experimento acima do limite superior da distribuição de χ^2 indicam que os resultados calculados não representam adequadamente os resultados experimentais, considerando as flutuações aleatórias descritas pela variância experimental. Por outro lado, valores de S abaixo do limite inferior da distribuição de χ^2 indicam que o modelo está superparametrizado ou que os erros experimentais estão superestimados. Para valores de S contidos no intervalo da distribuição de χ^2 , o modelo representa adequadamente os resultados experimentais com um dado grau de confiança (neste trabalho o grau de confiança adotado é igual a 95%).

A primeira linha da

Tabela 23 ilustra o desempenho do ajuste do modelo matemático descrito por uma equação do tipo Langmuir multicomponente para todas as espécies. As linhas seguintes desta tabela apresentam o desempenho do ajuste de modelos matemáticos que representam a adsorção de β -lapachona e ácido fórmico como uma reta, de acordo com o modelo de Henry; tais modelos matemáticos são diferenciados pela representação da influência da concentração de ácido fórmico livre na adsorção de lapachol.

É fundamental destacar que o valor final da função objetivo (SSQN) e os erros paramétricos são conseqüências da adequação do modelo matemático aos dados experimentais e aos erros experimentais. Neste texto, foram adotados erros experimentais iguais a 2.8 vezes (grau de confiança igual a 95%) os limites de quantificação, dados pela

curva de calibração de cada componente. Tais erros foram fixados em 0,015 g/L para a concentração de lapachol e β -lapachona e 0,1 g/L para concentração de ácido fórmico.

Tabela 23 – Comparação entre os resultados obtidos para a estimação de parâmetros de modelos de isotermas de adsorção

Modelos matemáticos	Npar	Parâmetros	S	Intervalo de χ^2	
				χ_{\min}^2	χ_{\max}^2
$q_i = q_m \frac{c_i}{k_i + \sum_{j=1}^{N_{comp}} \phi_j c_j}$, para $i=1,2$ e 3	7	$q_m = 0.5 \pm 0.3$ g/g $k_1 = 0.9 \pm 0.9$ L/g $k_2 = 1 \pm 4$ L/g $k_3 = 1 \pm 2$ L/g $\phi_1 = 0.2 \pm 0.2$ $\phi_2 = 0.1 \pm 0.1$ $\phi_3 = 1 \pm 4$	3906	50	97
$q_1 = q_m \frac{c_1}{k_1 + c_1 + \phi_3 c_3}$, $q_2 = H_2 c_2$, $q_3 = H_3 c_3$	5	$q_m = 0.4 \pm 0.1$ g/g $k_1 = 0.1 \pm 0.1$ L/g $\phi_3 = 12 \pm 10$ $H_2 = 0.07 \pm 0.05$ L/g $H_3 = 35 \pm 4$ L/g	90	54	102
$q_1 = q_m \frac{c_1}{k_1 + c_1}$, $q_2 = H_2 c_2$, $q_3 = H_3 c_3$	5	$q_m = 0.4 \pm 0.1$ g/g $k_1 = 0.1 \pm 0.1$ L/g $k_3 = 0.07 \pm 0.05$ L/g $H_2 = 0.07 \pm 0.05$ L/g $H_3 = 35 \pm 4$ L/g	96	53	101
$q_1 = q_m \frac{c_1}{\exp(\lambda c_3 - \theta) + c_1}$, $q_2 = H_2 c_2$, $q_3 = H_3 c_3$	5	$q_m = 0.4 \pm 0.1$ g/g $\lambda = 2 \pm 5$ L/g $\theta = 19 \pm 30$ $H_2 = 0.07 \pm 0.05$ L/g $H_3 = 35 \pm 4$ L/g	95	53	101

Notas: índice 1 é para lapachol, 2 é para β -lapachona e 3 é para ácido fórmico; Npar é número de parâmetros do modelo; S é o χ^2 para o modelo; como observado na Tabela 23, o modelo de Langmuir foi reparametrizado para diminuição da correlação entre os seus parâmetros.

Como observado na primeira linha da Tabela 23, o ajuste do modelo de Langmuir multicomponente para todos os três componentes não apresenta bom desempenho. Este fato

pode ser caracterizado comparando o valor de S obtido para o ajuste deste modelo e o intervalo do χ^2 . S obtido é maior que χ^2_{\max} , indicando que este modelo matemático não representa adequadamente os resultados experimentais. Isto evidencia diferenças entre os mecanismos de adsorção de lapachol, β -lapachona e ácido fórmico nesta resina, que podem ser inferidas a partir da avaliação das estruturas químicas destas espécies, da estrutura da resina aniônica e das forças predominantes no fenômeno de adsorção.

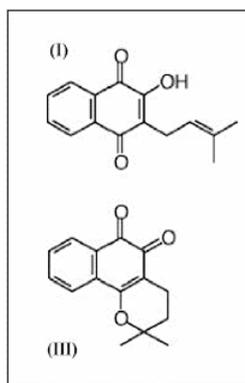
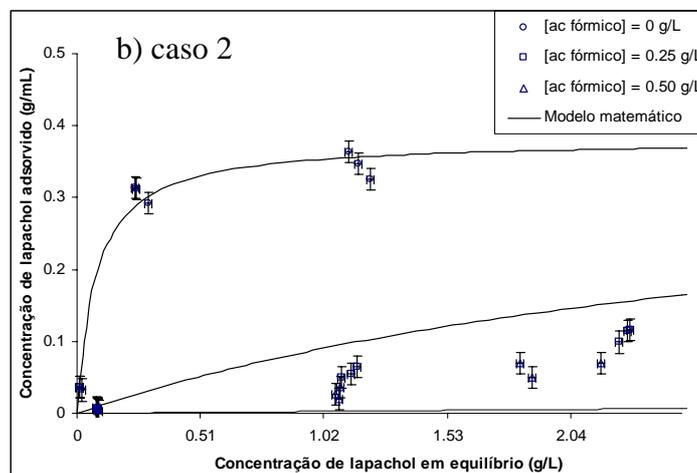
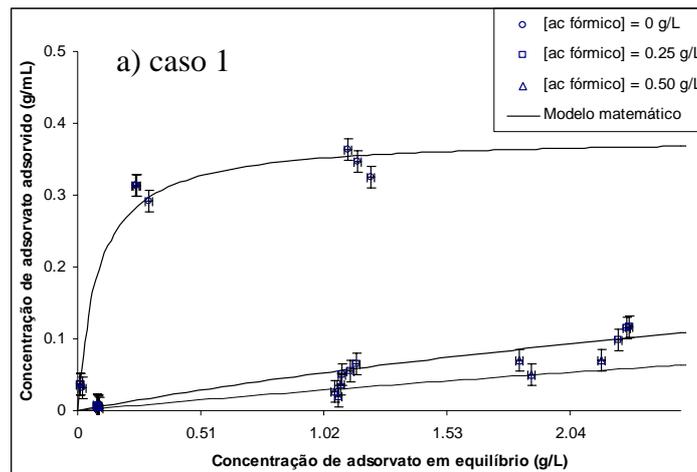


Tabela 24 – Estruturas químicas de I - lapachol, II - β -lapachona

Lapachol é uma naftoquinona que apresenta uma hidroxila vicinal à carbonila do anel da quinolínico (Tabela 24), isto torna o hidrogênio da hidroxila ionizável, exibindo um comportamento análogo ao comportamento de carboxílas. Esta característica confere à molécula de lapachol propriedades ácidas, com pka em solução etanólica de cerca de 9 (ACD/PKA BATCH). Ácido fórmico é o ácido orgânico mais forte, pois apresenta apenas um carbono, seu pka é de cerca de 6 em solução etanólica (ACD/PKA BATCH). β -lapachona é originada a partir da protonação da dupla ligação da cadeia lateral da molécula de lapachol, formando um novo ciclo com a carbonila da posição *para*; é um isômero da molécula de lapachol, porém não apresenta o hidrogênio ionizável, não conferindo características ácidas. A resina Lewatit MP 500 corresponde a uma matriz polimérica de estireno e divinilbenzeno funcionalizada com grupamentos de amônio quaternário (pka de cerca de 10 em solução aquosa (VOGEL, 1985)) ligados covalentemente à cadeia hidrocarbônica.

Em solução etanólica, o grupamento amônio provoca o deslocamento do equilíbrio de dissociação iônica do lapachol e do ácido fórmico no sentido da formação das espécies negativas. Por esta razão, forças eletrostáticas são predominantes no mecanismo de adsorção de lapachol e de ácido fórmico em Lewatit MP 500. As diferentes intensidades das forças eletrostáticas dos grupos funcionais da resina em relação ao lapachol e ao ácido fórmico

podem ser observadas na diferença entre as ordens de grandeza de q_m/k_1 (0.55 L/g para lapachol) e H_3 (35 L/g para ácido fórmico). Além disto, é possível observar ainda nos resultados ilustrados na Tabela 23 que a adsorção de lapachol é influenciada pela concentração de lapachol e da concentração de ácido fórmico e independente da concentração β -lapachona. A adsorção de ácido fórmico é influenciada apenas pela concentração ácido fórmico.



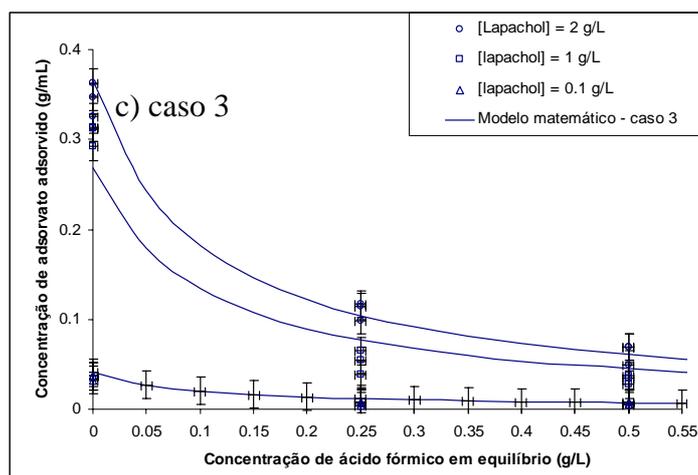


Tabela 25 – Isotherma de adsorção de lapachol: a) caso 1, b) caso 2 e c) caso3

A Tabela 25 mostra uma comparação entre os perfis calculados com base em cada caso considerado e os resultados experimentais. Como já observado na Tabela 23, de acordo com o critério do χ^2 , todos os casos representam adequadamente os resultados experimentais. Isto mostra que todos os modelos matemáticos considerados para a representação da adsorção de lapachol em solução etanólica na presença de ácido fórmico são equivalentes. Entretanto, os erros paramétricos obtidos são da mesma ordem de grandeza dos parâmetros estimados, tendo como principal consequência à geração de parâmetros não significativos.

No caso da adsorção de β -lapachona, não há dissociação iônica, por isso as forças predominantes na adsorção desta substância em Lewatit MP 500 correspondem às interações de vander Waals e pontes de hidrogênio, o que caracteriza mecanismos de adsorção física. O bom ajuste de uma isoterma linear em relação à adsorção de β -lapachona, com coeficiente angular muito menor que o coeficiente angular do ácido fórmico e independente das concentrações de ácido fórmico e de lapachol confirmam a predominância de adsorção física e mostra que as soluções de β -lapachona não são suficientes para alcançar a saturação da capacidade de adsorção física da resina.

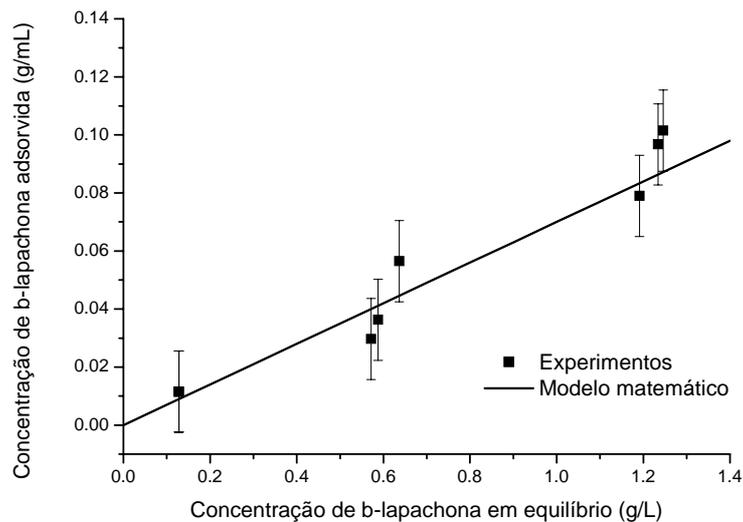


Tabela 26 – Isoterma de adsorção de β -lapachona em Lewatit MP 500

A Tabela 26 ilustra uma comparação entre os resultados experimentais e calculados para a adsorção de β -lapachona em Lewatit MP 500, mostrando um comportamento linear entre as concentrações na fase sólida e na fase líquida.

Influência da diluição na fase líquida em equilíbrio na adsorção de lapachol em Lewatit MP 500

Os experimentos apresentados a seguir foram desenvolvidos para a avaliação do efeito da lavagem da resina no comportamento da adsorção de lapachol. Foram realizados quatro ensaios em banho finito com concentração inicial de lapachol igual a 1g/L, massa de resina igual a 0,5 g e volume de solução igual a 50 mL, de acordo com a metodologia apresentada na seção 1.16.2.. Após 24 h de adsorção, as soluções de cada frasco foram diluídas a partir da adição de diferentes volumes de etanol, de forma que o novo volume total de cada ensaio tornou-se igual a: experimento 1 – 100 mL; experimento 2 – 200 mL; experimento 3 – 400 mL. Cada novo experimento foi mantido sob agitação em agitador orbital durante 24 h e temperatura igual a 27 ± 2 °C.

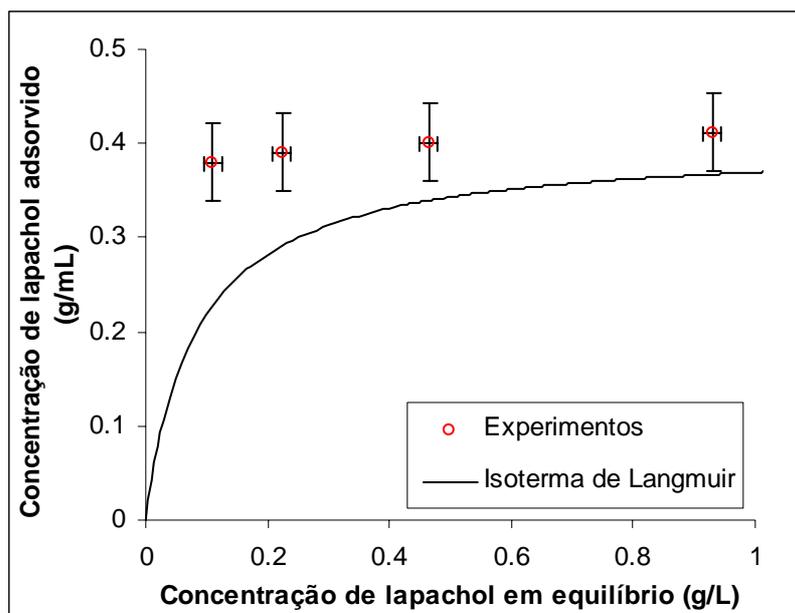


Figura 1 – Efeito da diluição da solução de lapachol na fase líquida no equilíbrio de adsorção

Os resultados obtidos para este conjunto de experimentos são apresentados na Figura 1 e mostra que o equilíbrio de adsorção de lapachol não é deslocado quando ocorre a diluição da solução de lapachol na fase líquida, como previsto pelo modelo de Langmuir, mostrando que há histerese na adsorção de lapachol em Lewatit MP 500. Como observado na Figura 1 a variação da concentração de lapachol na fase sólida devido à diluição da solução da fase líquida é muito pequena. Estas observações mostram que a dessorção de lapachol devido à lavagem da resina é desprezível e o modelo de Langmuir não descreve adequadamente o efeito da lavagem da resina. Por outro lado, o modelo de Langmuir modificado (caso 3) representa adequadamente as etapas de adsorção, lavagem e dessorção. De forma que, na etapa de adsorção o modelo é igual ao modelo de Langmuir. Na etapa de dessorção, quando a concentração de adsorvato no fluido tende a zero, a concentração de adsorvato no sólido é dependente da concentração de adsorvato no fluido no fim da etapa de adsorção e da concentração de dessorvente no fluido. Por essas razões, o modelo de Langmuir modificado (caso 3) será utilizado para a representação da adsorção de lapachol nas etapas de adsorção, lavagem e dessorção.

De acordo com a discussão desenvolvida até aqui, as seguintes afirmações podem ser estabelecidas:

- ✓ A adsorção de lapachol é influenciada pelas concentrações iniciais de lapachol e ácido fórmico;

- ✓ A adsorção de β -lapachona é influenciada apenas pela concentração inicial de β -lapachona;
- ✓ A adsorção de ácido fórmico é influenciada apenas pela concentração inicial de ácido fórmico;
- ✓ A estimação dos parâmetros das isotermas de equilíbrio de adsorção a partir do balanço de massa no frasco permite a introdução dos erros experimentais das variáveis efetivamente medidas (concentrações iniciais e finais de cada componente) no procedimento de avaliação dos parâmetros;
- ✓ A adsorção de lapachol em resina MP 500 apresenta histerese, exibindo comportamento não previsto pelo modelo de Langmuir quando ocorre a diluição da solução de lapachol em equilíbrio;

Avaliação do conjunto mínimo de experimentos para estimação de parâmetros precisos de isotermas

Diante das afirmações alcançadas na seção anterior, é possível observar que os resultados dos experimentos baseados no plano fatorial de três níveis e três variáveis, totalizando 27 experimentos, foi imprescindível para a caracterização inequívoca das influências das concentrações de cada espécie no equilíbrio de adsorção de cada uma das substâncias, uma vez que não havia comprovações experimentais prévias a respeito da competição entre lapachol, β -lapachona e ácido fórmico pelos sítios ativos da resina Lewatit MP 500.

Entretanto, dado que se conhece a partir de então que β -lapachona não influencia o equilíbrio de adsorção de lapachol, o planejamento fatorial de experimentos com três níveis e três variáveis corresponde a três réplicas de conjuntos fatoriais de duas variáveis e três níveis, sendo variáveis as concentrações lapachol e ácido fórmico. Tal planejamento de 9 experimentos com 3 réplicas foi utilizado para a avaliação dos erros paramétricos de isotermas de lapachol e os resultados estão apresentados na Tabela 23. Tais erros paramétricos são altos, encontrando em alguns casos parâmetros não significativos. Por essa razão, algumas indagações são importantes para o procedimento de estimação e avaliação de incertezas paramétricas, como:

- É possível aumentar a precisão dos parâmetros estimados?
- Quantos experimentos são necessários e em que condições experimentais devem ser realizados para atingir a precisão desejada dos parâmetros?

Estas perguntas foram respondidas empregando uma metodologia baseada no planejamento seqüencial de experimentos para o aumento da precisão de parâmetros de isothermas de equilíbrio. Um conjunto inicial de experimentos formado por um plano fatorial entre concentração de lapachol e concentração de ácido fórmico em três níveis, totalizando 9 experimentos, foi desenvolvido. Os parâmetros de Langmuir modificado (Caso 3) foram estimados, as matrizes de covariâncias dos parâmetros estimadas ($V\alpha_k$) foram utilizadas para a previsão das matrizes de covariâncias dos parâmetros posteriores ($V\alpha_{k+1}$) em função das condições de operação BARD (1979), definidas como concentração de lapachol e concentração de ácido fórmico. As condições experimentais ótimas para minimização das incertezas paramétricas foram obtidas a partir da minimização do volume de $V\alpha_{k+1}$, calculado através do seu determinante (BARD (1979), PINTO *et al* (1990)).

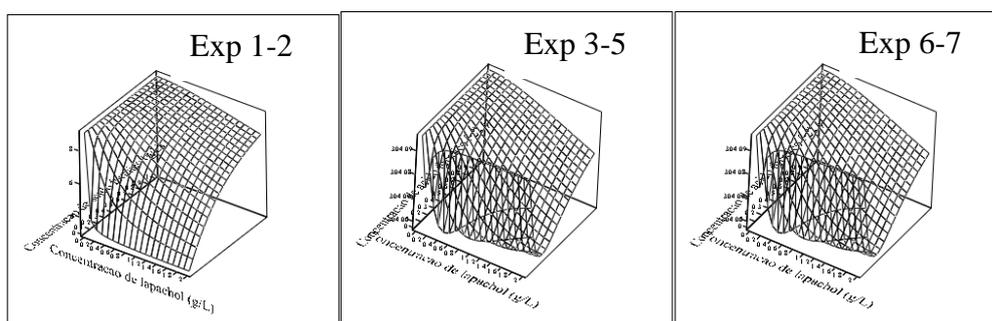


Tabela 27 – Comportamento do critério de planejamento de Exp 8 atos em cada etapa do procedimento.

O comportamento do determinante da matriz de covariância posterior em cada experimento ($V\alpha_{k+1}$) é ilustrado na

Tabela 27, os mínimos alcançados para cada experimento são apresentados na Tabela 28. É importante destacar que o procedimento aponta a inclusão de experimentos na mesma condição de operação, como observado para os experimentos 1 e 2, 3 a 5 e 6 e 7.

A **Erro! Fonte de referência não encontrada.** apresenta a evolução das incertezas paramétricas ao longo da inclusão de cada experimento no procedimento de estimação dos parâmetros.

Tabela 28 – Experimentos projetados durante o procedimento de minimização das incertezas paramétricas

Experimentos	C_{0,1} (g/L)	C_{0,3} (g/L)	C_{eq,1} (g/L)
	2.000	0.000	1.161
	1.000	0.000	0.294
	0.100	0.000	0.011
Experimentos preliminares - plano fatorial 3 ²	2.000	0.250	1.832
	1.000	0.250	1.066
	0.100	0.250	0.081
	2.000	0.500	2.283
	1.000	0.500	1.132
	0.100	0.500	0.082
	1	2.000	0.000
2	2.000	0.000	1.213
3	1.000	0.000	0.022
4	1.000	0.000	0.021
5	1.000	0.000	0.026
6	2.000	0.025	1.005
7	2.000	0.025	0.835

Notas: C₀ indica concentração de solução inicial, C_{eq} indica concentração de solução no equilíbrio, índice 1 é referente ao lapachol e 3 é referente ao ácido fórmico.

Os perfis apresentados nos gráficos da Figura 2 e da Tabela 27 mostram que 7 experimentos adicionais são suficientes para atingir a precisão desejada (totalizando 16 experimentos). Esta observação mostra que qualquer experimento adicional aos empregados nesta seção e apresentados na Tabela 28 não contribuem para o aumento da precisão dos parâmetros. Além disto, a metodologia de planejamento de experimentos mostra a necessidade da realização de experimentos em níveis de ácido fórmico diferentes de 0, 0,25 e 0,5 g/L (concentrações previstas no planejamento fatorial com 27 experimentos), como pode ser observado no sexto e no sétimo experimento da Tabela 28.

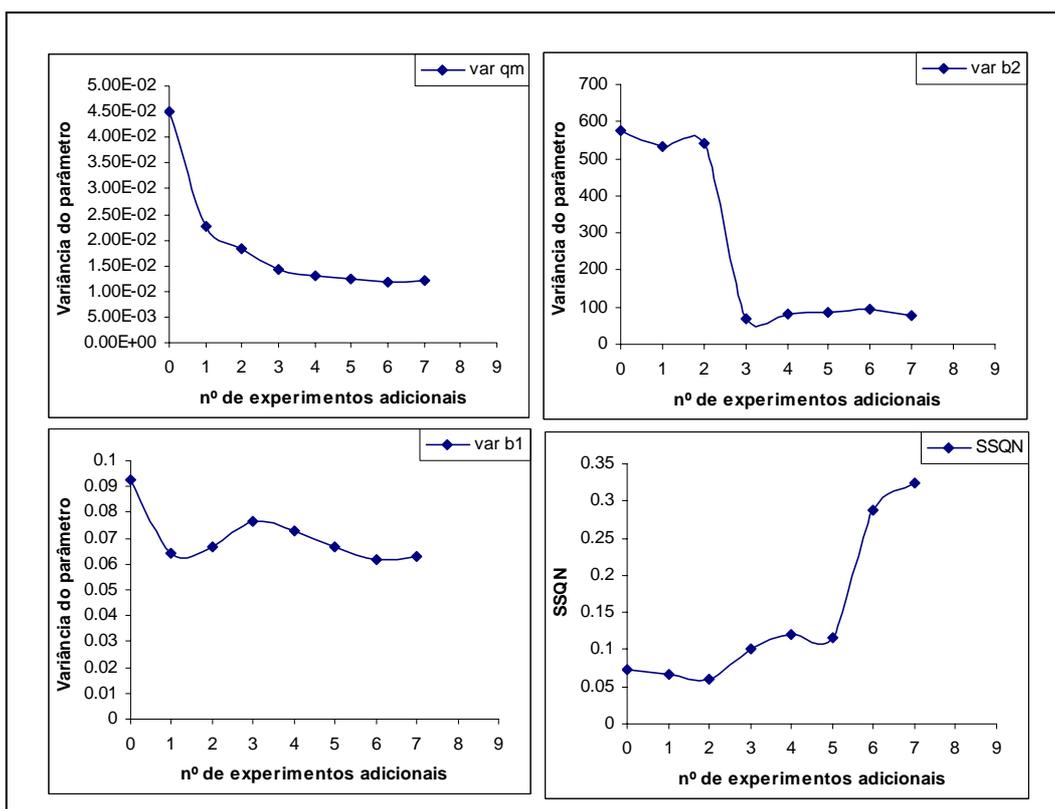


Figura 2 – Evolução das incertezas paramétricas ao longo do número de experimentos

Tais conclusões são fundamentais para a estimação de parâmetros precisos de adsorção de substâncias disponíveis de alto valor agregado, freqüentemente disponível em pequenas quantidades, com as quais só há a possibilidade de realização experimentos que contribuirão efetivamente para o aumento da precisão dos parâmetros dos modelos de equilíbrio de adsorção.

Avaliação do equilíbrio de adsorção de lapachol a partir do extrato etanólico de ipê-roxo (*Tabebuia impetiginosa*)

Foram preparados 2 L de extrato etanólico de ipê-roxo, a quantificação dos constituintes deste extrato foi realizada por CLAE, de acordo com a metodologia descrita na seção 1.16.2 (baseada na metodologia desenvolvida por STEINERT *et al* (1989)). A identificação das substâncias foi realizada por comparação do tempo de retenção de padrões e por comparação com resultados da literatura.

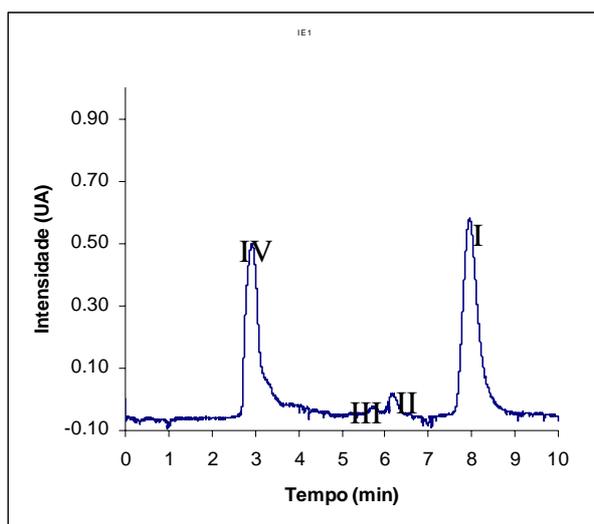


Figura 3 – Análise do extrato de ipê-roxo por CLAE

O perfil cromatográfico ilustrado na Figura 3 é concordante com resultados de (STEINERT *et al* (1995), FONSECA *et al* (2004) e VIANA *et al* (2003)), permitindo a identificação das substâncias apresentadas na Tabela 25.

Tabela 29 – Identificação e quantificação das substâncias no extrato

Identificador	Substância	Composição do extrato (%)	Concentração (g/L)	Massa extraída (g)	Composição no pó de ipê-roxo (%)
I	lapachol	61	2.10	4.20	0.840
II	α -lapachona	1.8	0.06	0.12	0.024
III	β -lapachona	0.2	0.01	0.02	0.004
IV	dehidrolapachona	37	1.27	3.23	0.646

Os valores obtidos para as composições de cada substância no cerne de ipê-roxo, indicam que a amostra de ipê-roxo empregada neste trabalho é rica em dehidrolapachona e lapachol (Tabela 25), por outro lado, α -lapachona e β -lapachona aparecem no extrato em quantidades muito pequenas. Estes resultados são semelhantes aos resultados reportados por VIANA *et al* (2004).

Experimentos de adsorção realizados com o extrato etanólico de ipê-roxo em diferentes concentrações e com a resina Lewatit MP 500 foram desenvolvidos e os resultados podem ser observados na Tabela 30.

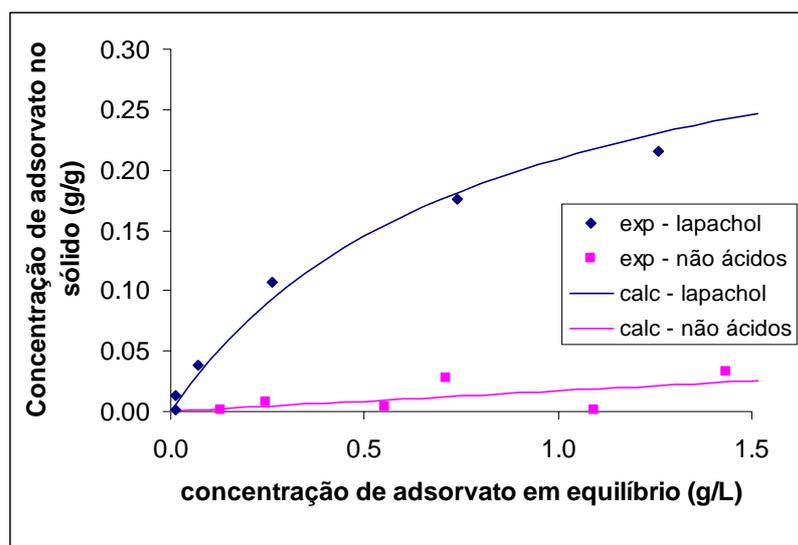


Tabela 30 – Isoterma adsorção de lapachol e de substâncias não ácidas presentes no extrato etanólico de ipê-roxo em Lewatit MP 500

O ajuste do modelo de Langmuir aos resultados de adsorção observados para lapachol a partir do extrato ($q_m = 0,38$ g/g e $k_l = 0,8$ g/L) mostrou equivalência entre os parâmetros estimados para o lapachol em solução sintética (veja Tabela 23). Esta observação permite a dedução de que a força das interações entre o lapachol e Lewatit MP 500 não é influenciada pela presença das outras substâncias presentes no extrato.

A constante de Henry (H_2) estimada a partir do ajuste de uma isoterma linear aos resultados de adsorção das substâncias não ácidas presentes no extrato foi igual a 0,05 L/g. Novamente, mostrando equivalência entre o intervalo de confiança obtidos para a constante de Henry estimada para β -lapachona em solução sintética (veja Tabela 23). Isto confirma a hipótese de que β -lapachona é um bom protótipo para avaliação da adsorção de substância não-ionizáveis presentes no extrato etanólico de ipê-roxo.

1.17.3. Avaliação do transporte de massa na partícula

Nesta seção são discutidos resultados obtidos a partir de experimentos realizados em coluna delgada com reciclo para avaliação do transporte de massa na partícula. É considerado preliminarmente que o transporte nos poros da partícula adsorvente é representado pela difusão do adsorvato apenas na fase líquida. Os perfis de concentração de adsorvato em relação ao tempo são utilizados para a estimativa da difusividade intraparticular efetiva e para

avaliação do efeito do coeficiente de transferência de massa no filme líquido que envolve a partícula. A Tabela 31 apresenta o desempenho do ajuste e os valores dos parâmetros estimados para cada modelo considerado na etapa de adsorção, descritos no Apêndice I.

Tabela 31 – Desempenho dos modelos de transferência de massa na partícula na etapa de adsorção

Condições experimentais		Modelo 1			Intervalo de χ^2	
Q (ml/min)	C ₀ (g/L)	D _p (cm ² /min)	S	χ^2_{\min}	χ^2_{\max}	
10	0,02	(0,241±0,004)x10 ⁻²	402.9	402	520	
10	0,2	(0,186±0,008)x10 ⁻²	80.9	207	295	
20	0,2	(0,193±0,002)x10 ⁻²	97.8	176	258	
20	0,02	(0,199±0,006)x10 ⁻²	343.5	330	438	
Todos		(0,23±0,04) x10 ⁻²	-	-	-	
Condições experimentais		Modelo 2			Intervalo de χ^2	
Q (ml/min)	C ₀ (g/L)	D _p (cm ² /min)	K _f (cm/min)	F*	χ^2_{\min}	χ^2_{\max}
10	0,02	0,2±1	2,5±0,3	388.9	402	519
10	0,2	(0,24±0,03)x10 ⁻²	35±2	209.6	207	294
20	0,2	(0,6±0,1)x10 ⁻¹	1,04±0,01	113.4	176	256
20	0,02	(0,202±0,007)x10 ⁻²	5±1	369.0	330	437
Todos		(0,27±0,01)x10 ⁻²	-	-	-	-

A verificação da adequação dos modelos foi realizada novamente utilizando o critério da distribuição de χ^2 . Em todas as condições experimentais os valores de S calculados para ambos os modelos matemáticos são menores que os limites superiores da distribuição de χ^2 , indicando que ambos os modelos representam adequadamente os perfis de concentração de lapachol na entrada da coluna delgada, nas condições de operação investigadas. Isto justifica a adoção do modelo 1, que despreza a resistência ao transporte de massa no filme e inclui apenas um parâmetro, a difusividade intraparticular efetiva.

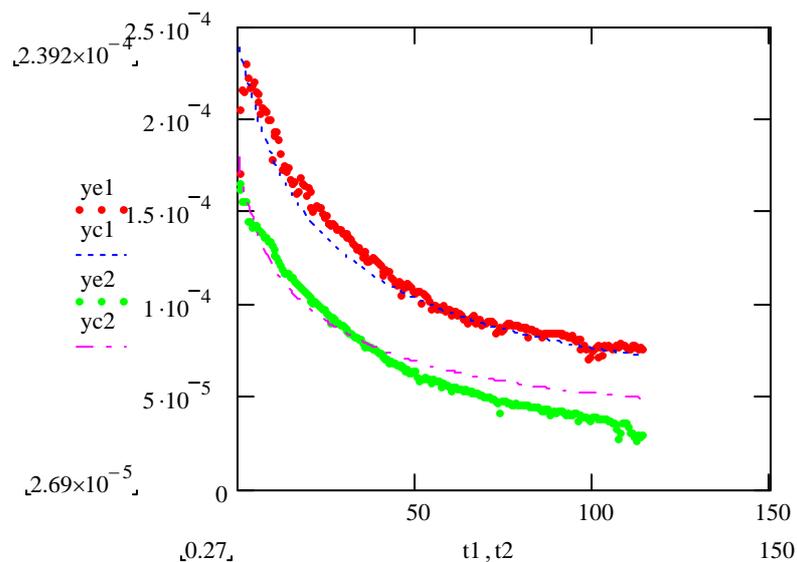


Figura 4 – Comparação entre resultados preditos e experimentais. $C_0 = 0,2$ g/L. Curva vermelha – Vazão igual a 10 mL/min e curva verde – vazão igual a 20 ml/min

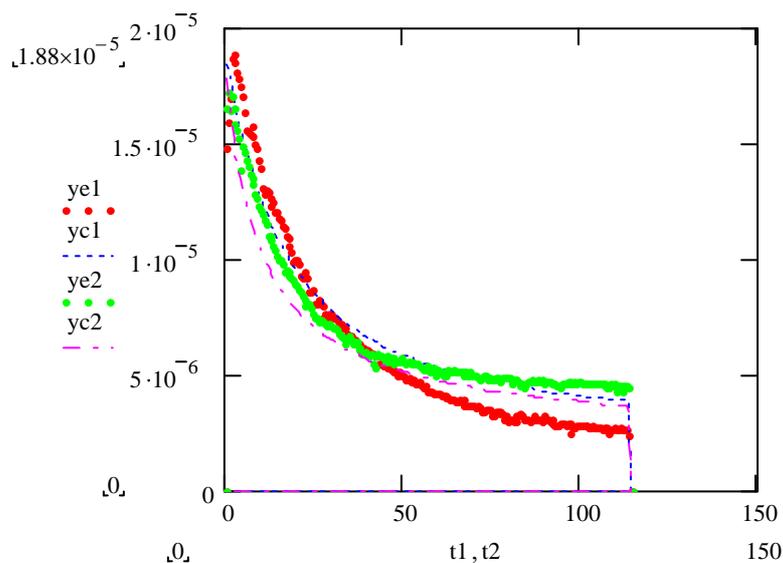


Figura 5 – Comparação entre resultados preditos e experimentais. $C_0 = 0,02$ g/L. Curva vermelha – Vazão igual a 10 mL/min e curva verde – vazão igual a 20 ml/min

A bom ajuste dos resultados calculados pode ser observado a partir da comparação entre os perfis experimentais e calculados (com o modelo 1, que considera apenas o transporte difusivo no interior da partícula) de concentração de lapachol na entrada da coluna delgada com reciclo são ilustrados na Figura 4 e na Figura 5, para concentrações iniciais no

frasco de alimentação iguais a 0,02 g/L e 0,2 g/L, respectivamente. Como observado na Tabela 31, a difusividade intraparticular efetiva (D_p) estimada é igual a $(0,23 \pm 0,04) \times 10^{-2} \text{ cm}^2/\text{min}$.

A estimação de D_p na etapa de dessorção foi realizada utilizando um modelo de difusão nos poros descritos pelas Equações (40) – (48). Os experimentos foram realizados na coluna delgada sem reciclo e os perfis de concentração foram medidos na saída da coluna. A vazão de operação foi fixada em 1 ml/min e a concentração de ácido fórmico foi igual a 0,5 g/L. O valor de D_p estimado foi igual a $(0,021 \pm 0,005) \times 10^{-2} \text{ cm}^2/\text{min}$. É importante de destacar que o valor de D_p estimado na etapa de dessorção é cerca de 11 vezes menor que o D_p estimado para a etapa de dessorção. Esta diferença pode ser provocada pelo inchamento da resina quando está saturada com substâncias orgânicas com longa cadeia hidrocarbônica, como é o caso da molécula de lapachol. Tal fato reduz o volume dos poros dificultando o transporte de massa no ambiente intraparticular.

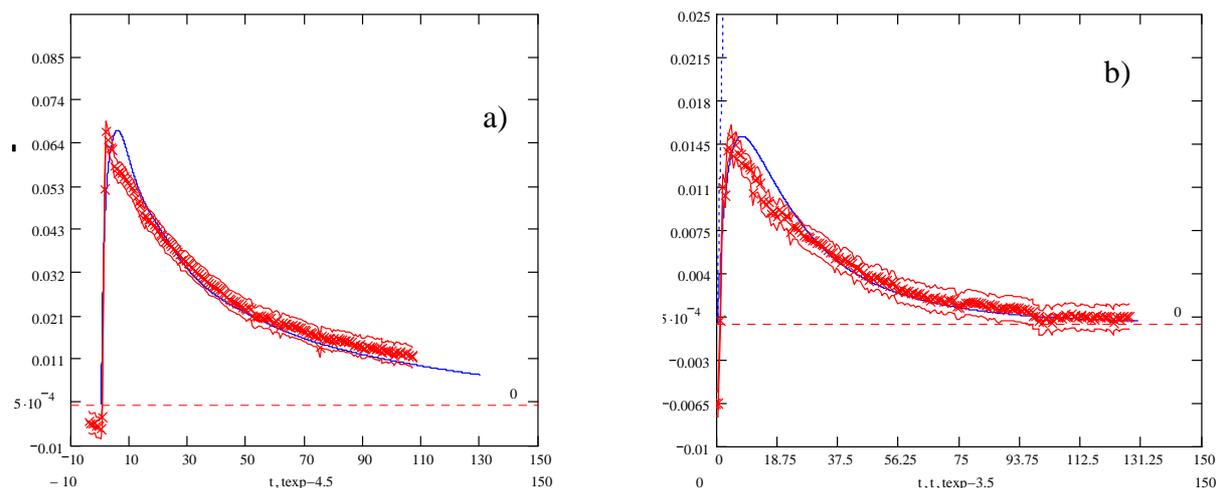


Figura 6 – Comparações entre os perfis preditos e experimentais de concentração de lapachol na saída da coluna. a) $C_0 = 0,02 \text{ g/L}$ e b) $C_0 = 0,2 \text{ g/L}$

Os perfis apresentados Figura 6 ilustram comparações entre as concentrações de lapachol na saída da coluna na etapa de dessorção, mostrando a boa capacidade de representação dos perfis de dessorção pelo modelo matemático utilizado.

1.17.4. Estimação da difusividade axial efetiva

Os experimentos realizados na coluna descrita na seção 1.16.4 foram utilizados para avaliação da difusividade axial efetiva, a partir de perfis de concentração de tolueno na saída da coluna, originados a partir de perturbações do tipo degrau de concentração deste traçador na entrada da coluna. O sistema de Equações (40)-(47) foi utilizado para o ajuste dos perfis calculados e para a investigação da relação funcional entre a difusividade axial efetiva em função da velocidade intersticial. A Figura 7 ilustra o ajuste entre os perfis temporais de tolueno na saída da coluna calculado e observado, indicando que os fenômenos de transporte representados pelo modelo matemático são predominantes no sistema experimental estudado.

A observação da relação entre as difusividades axiais efetivas estimadas e as velocidades intersticiais utilizadas nos experimentos revelou uma dependência linear, tendo sua forma funcional representada pela Equação (68),

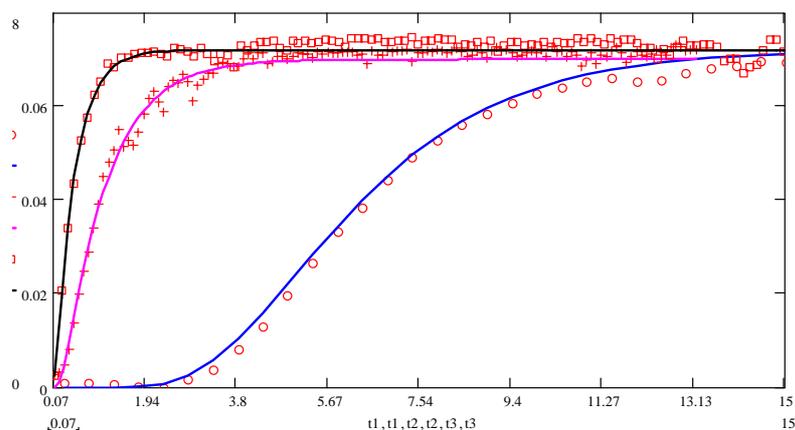


Figura 7 – Perfis de concentração de tolueno na saída da coluna. Experimentos realizados com velocidades intersticiais iguais a 1.3 cm/min (azul), 13 cm/min (rosa) e 52 cm/min (preto).

$$Da = \alpha v + \beta \quad (68)$$

onde v é a velocidade intersticial da fase fluida, α é uma constante que expressa o efeito das condições hidrodinâmicas de operação em cada velocidade intersticial (definidas pela porosidade da coluna e pelo raio da partícula) e β é uma constante que expressa o efeito das propriedades físico-químicas do meio (definidas pelas propriedades de transporte do

adsorvato em relação ao solvente). Os valores paramétricos estimados a partir dos experimentos ilustrados na Figura 7 correspondem a α igual a $(0,8 \pm 0,4)$ cm e β igual (1 ± 5) cm²/min. Os valores obtidos destacam a predominância do efeito das condições hidrodinâmicas no mecanismo de difusão axial efetivo, representando efeitos de mistura na direção axial do leito, em detrimento aos mecanismos de difusão molecular.

1.17.5. Verificação da aplicação do modelo matemático

Nesta seção é realizada a verificação da aplicação do modelo matemático para a representação do comportamento da concentração de lapachol em solução etanólica em colunas de troca iônica empacotadas com Lewatit MP 500. O modelo matemático descrito pelas Equações (40) a (47), acopladas com as Equações (61) e (62) em conjunto com os parâmetros estimados nas seções anteriores foi utilizado para a representação de resultados obtidos experimentalmente em diferentes condições de operação. Em todos as verificações, a difusividade axial efetiva foi o único parâmetro ajustado.

As condições operacionais empregadas em cada experimento são apresentadas na Tabela 32

Tabela 32 – Condições de operação dos experimentos de verificação do modelo matemático

Condições de operação	Exp 1	Exp 2	Exp3	Exp4	Exp5	Exp6
L (cm)	10	10	10	10	10	2,0
dc (cm)	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	2,5
ϵ_p	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
m_r (g)	1,14	1,14	1,14	1,14	1,14	2,905
Vazão – adsorção (mL/min)	0,4	1,2	7,0	10,0	1,0	10
Vazão – dessorção (mL/min)	-	-	-	-	-	1
$C_{0,1}$ (g/L)	0,01	0,01	0,012	0,25	0,3	0,2
$C_{0,3}$ (g/L)	-	-	-	-	-	0,5

Tabela 33 – Valores dos parâmetros empregados na verificação do modelo matemático

Parâmetros	Valores
q_m (g/g)	0,4
k_1 (L/g)	0,1
k_3 (L/g)	0,07
D_a (cm ² /min)	0,8v
D_p (cm ² /min)	2×10^{-3} (adsorção)
	2×10^{-4} (dessorção)

O modelo matemático apresenta ótima capacidade de representação do comportamento da concentração de lapachol na saída da coluna de troca iônica. Isto pode ser observado na Figura 8 e na Figura 9 que apresentam perfis de concentração de lapachol na saída da coluna para perturbações do tipo degrau de concentração na entrada da coluna em diferentes vazões. É importante destacar que o modelo representa de forma adequada o comportamento da concentração de lapachol na saída da coluna em amplas faixas de vazão (0,4 a 10 mL/min) e em ampla faixa de concentração inicial de lapachol (0,01 a 0,3 g/L).

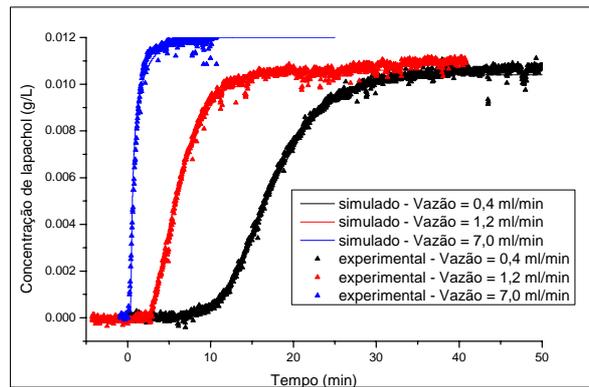


Figura 8 – Perfis de concentração de lapachol na saída da coluna de troca iônica. Exp 1, 2 e3

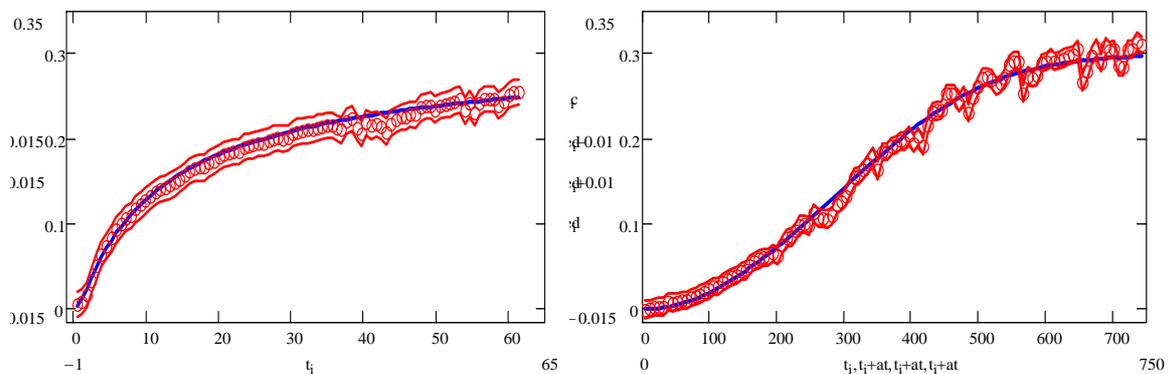


Figura 9 – Perfis de concentração de lapachol na saída da coluna de troca iônica. Exp 4 e 5

O comportamento da concentração de lapachol na saída da coluna para o experimento 5 (condições operacionais apresentadas na Tabela 32) é apresentado na Figura 10. É fundamental destacar que este experimento foi conduzido com reciclo de efluente da coluna durante a etapa de adsorção, cujo volume do frasco de alimentação utilizado foi igual a 500mL. Além das Equações (40)- (47), (61) e (62) o modelo matemático é constituído

também pelo balanço de massa global na coluna e no sistema com reciclo, representados pelas Equações (Apêndice I).

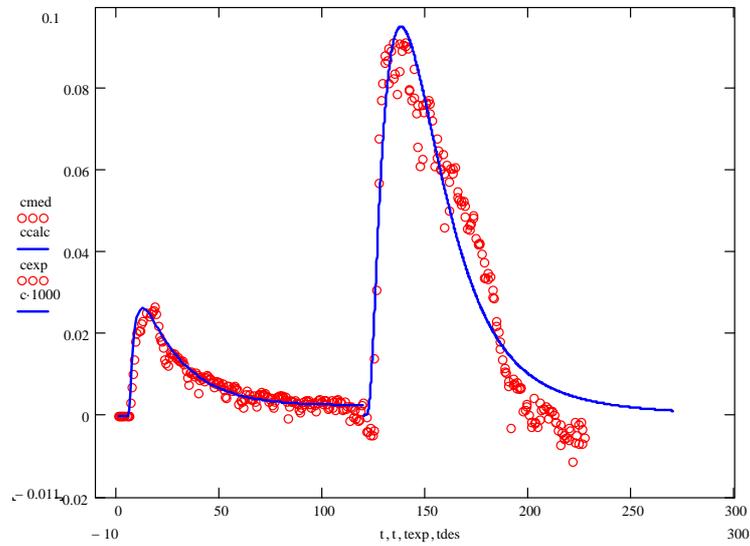


Figura 10 – Perfis de concentração de lapachol na saída da coluna de troca iônica

A comparação entre os perfis experimentais e calculados apresentados na Figura 10 mostra que o modelo matemático utilizado representa adequadamente o comportamento da concentração de lapachol na saída da coluna operando com reciclo de efluente da coluna. AS discordâncias apresentadas na etapa de dessorção são devidas, provavelmente a flutuações da vazão de alimentação de dessorvente durante a etapa de dessorção.

1.18. Conclusões

- A sensibilidade da concentração na saída da coluna cromatográfica em relação a parâmetros de equilíbrio e de transferência de massa foi avaliada a partir de um modelo matemático de difusão nos poros. Os resultados obtidos indicam que o comportamento da concentração na saída da coluna é muito mais sensível aos erros paramétricos inseridos pelas constantes da isoterma de equilíbrio do que os erros inseridos pelos parâmetros de transferência de massa. Por isto, planejamentos experimentais para redução de erros paramétricos devem ser direcionados aos parâmetros da isoterma de equilíbrio em detrimento aos parâmetros de transferência de massa;
- Parâmetros de isotermas de sistemas multicomponentes foram estimados para o sistema lapachol/ácido fórmico/resina a partir dos balanços de massa em um frasco de adsorção. Os resultados dos modelos de Langmuir (Caso 1), Langmuir com modificador (Caso 3) e Langmuir modificado (Caso 2) foram concordantes com os resultados experimentais. A estimação dos parâmetros das isotermas de equilíbrio através do balanço de massa no frasco de adsorção viabilizou a avaliação da influência dos erros das variáveis medidas;
- A avaliação do equilíbrio entre lapachol e resina trocadora de ânions mostrou que lapachol é adsorvido predominantemente por interações eletrostáticas entre a carbonila conjugada e os grupos amônios do trocador, em detrimento às interações físicas entre as cadeias hidrocarbônicas do lapachol e da matriz polimérica da resina. Enquanto que os mecanismos de adsorção dos componentes não ácidos são predominantemente baseados em adsorção física. Este fato pode contribuir para o aumento da seletividade do processo de separação entre lapachol e moléculas não ionizáveis presentes em extratos de ipê-roxo;
- A adsorção de lapachol em resina MP 500 apresenta histerese, exibindo comportamento não previsto pelo modelo de Langmuir quando ocorre a diluição da solução de lapachol em equilíbrio. Isto habilita o uso da isoterma de Langmuir modificada, apresentada no Caso 3 e considerada neste trabalho;
- Uma metodologia de planejamento de experimentos para redução de incertezas paramétricas foi realizada aplicada para avaliação dos parâmetros da isoterma de equilíbrio

de lapachol em Lewatit MP 500 na presença de ácido fórmico. Foram utilizados 9 experimentos preliminares, de acordo com um planejamento fatorial 3^2 e 7 experimentos adicionais foram realizados para alcançar a precisão aceitável estabelecida neste trabalho. Tais experimentos foram projetados a partir da minimização do determinante da matriz de covariância no experimento seguinte;

- A adsorção de lapachol a partir do extrato etanólico do cerne de ipê-roxo não é influenciada pela presença das outras substâncias presentes no extrato;
- A avaliação dos experimentos em coluna delgada com reciclo mostraram que o efeito do coeficiente de transferência de massa no filme é desprezível e o transporte de massa na partícula é bem representado apenas pelo mecanismo difusivo no interior dos poros do adsorvente. O valor da difusividade intraparticular efetiva estimada para a etapa de adsorção foi igual a $(0,23 \pm 0,04) 10^{-2} \text{ cm}^2/\text{min}$ e para a etapa de dessorção foi igual a $(0,021 \pm 0,005) 10^{-2} \text{ cm}^2/\text{min}$. A diferença entre os valores de D_p para cada etapa pode ser provocada pelo inchamento da resina quando está saturada com substâncias orgânicas com longa cadeia hidrocarbônica, como é o caso da molécula de lapachol. Tal fato reduz o volume dos poros dificultando o transporte de massa no ambiente intraparticular;
- O modelo matemático juntamente com os parâmetros estimados neste capítulo representa adequadamente o comportamento da concentração de lapachol em colunas de troca iônica em ampla faixa de condições de operação, podendo ser aplicado para a otimização de condições de operação das etapas de adsorção e dessorção de lapachol em resina Lewatit MP500.

OTIMIZAÇÃO DE SISTEMAS CROMATOGRÁFICOS

Este capítulo apresenta a aplicação de uma metodologia de otimização de condições de operação de sistemas cromatográficos. Tal metodologia é baseada na investigação do comportamento da coluna de separação, previsto a partir do uso de modelos matemáticos determinísticos do equipamento (discutidos no Capítulo 3) e parâmetros físico-químicos de equações constitutivas (estimados no Capítulo 4). O Capítulo apresenta diferentes conjuntos de condições de operação durante a etapa de adsorção utilizando leito fixo, a utilização de reciclo de efluente do leito é avaliada. Além disso, apresenta conjuntos de condições de operação para a etapa de dessorção. Vantagens do emprego de tais condições de operação para o sistema experimental apresentado no Capítulo 4 são discutidas no texto. O Capítulo é finalizado com seleção de condições de operação em escala de laboratório.

1.19. Revisão bibliográfica

A otimização de um processo de separação existente ou o *scale up* de um processo de bancada depende dos objetivos a serem alcançados na operação em escala industrial. Diferentemente de sistemas com fins analíticos ou semipreparativos, o desenvolvimento de métodos de operação em escala industrial tem como objetivo encontrar condições operacionais que resultem em máxima capacidade de processamento, com máximo rendimento e pureza e menor custo possível.

Alcançar características exigidas para o produto final através de um processo de separação requer o conhecimento das características da mistura a ser processada. É indispensável definir os tipos de impurezas e contaminantes que devem ser removidos da mistura original durante o processo de separação.

Processos de separação de substâncias a partir de misturas complexas, como extratos de plantas, envolvem a utilização de vários estágios para a simplificação da mistura inicial, classificando as substâncias presentes, de acordo com as suas propriedades químicas e físicas. Esta seqüência de operação em estágios permite o processamento de misturas brutas até a

obtenção de produtos com graus de pureza estabelecidos. Desta forma, o projeto de um estágio de separação depende das informações quanto à localização deste estágio no processo de separação global.

1.19.1. Estágios de um processo cromatográfico

Basicamente, é possível classificar três estágios no processo de separação cromatográfica. A Tabela 34 ilustra a relação entre o fracionamento, a purificação e o polimento.

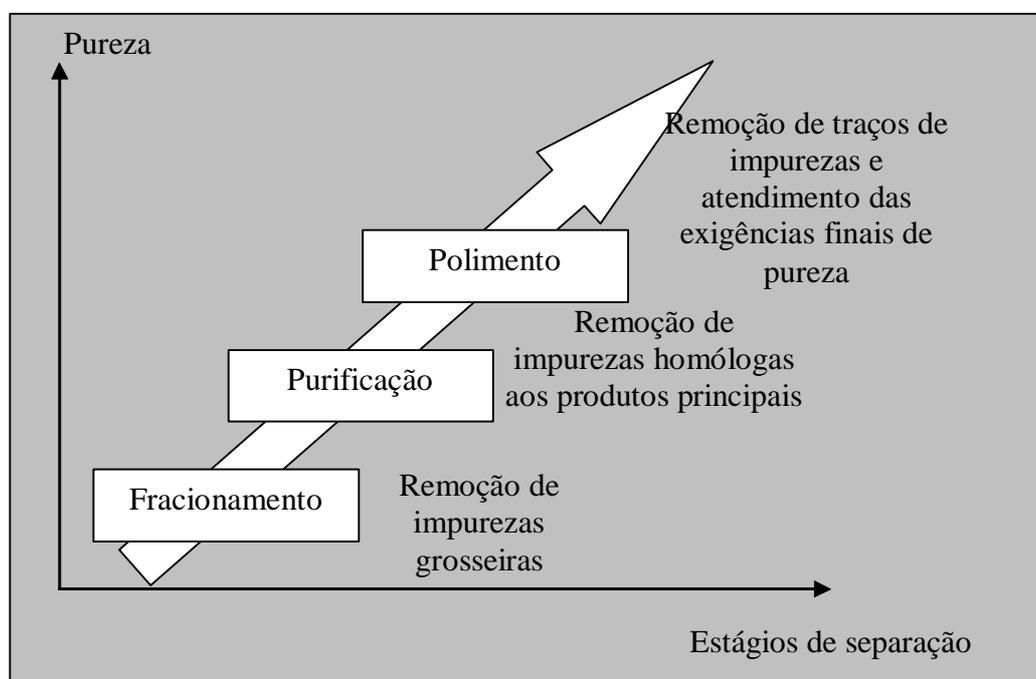


Tabela 34 – Diferentes estágios do processo de separação

De forma geral, o estágio de fracionamento é desenvolvido para adsorver as substâncias de interesse rapidamente a partir da mistura complexa e isolar estas substâncias de contaminantes que não apresentem as mesmas características químicas das substâncias de interesse, como por exemplo, no caso de troca iônica, promover a separação entre ácidos, bases e neutros, além da separação de ácidos fortes e fracos ou bases fortes e fracas. A fração resultante constitui-se em uma mistura simplificada em relação à mistura original, e então, é submetida ao estágio de purificação, que é dedicada a remoção de impurezas homólogas aos

produtos de interesse. O polimento é utilizado para a remoção de traços de impurezas até alcançar os níveis de pureza estabelecidos para aplicação do produto.

Em qualquer estágio o desempenho do processo de separação pode ser caracterizado por quatro indicadores, definidos como: produtividade, rendimento de recuperação, pureza do produto obtido e capacidade de processamento.

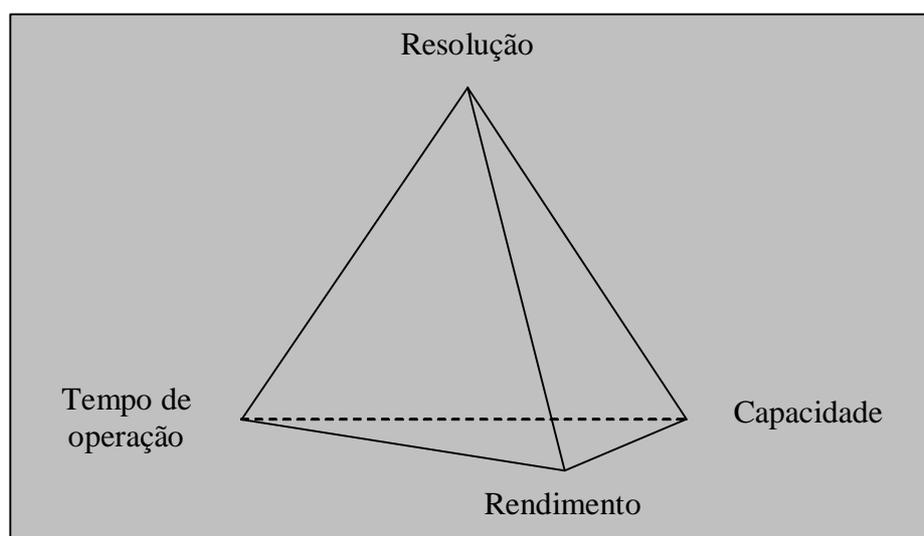


Tabela 35 – Disposição esquemática entre os indicadores de desempenho do processo cromatográfico

Entretanto, não é possível atender todos os indicadores de desempenho simultaneamente, e a prioridade para cada um deles depende do objetivo a ser alcançado no estágio considerado, durante o processo de separação cromatográfica. A Tabela 35 ilustra a relação entre estes indicadores. Cada indicador pode ser otimizado apenas em conjunto com mais um ou dois outros indicadores, de acordo com cada aresta ou cada face do tetraedro formado, como esquematizado na Tabela 35.

O estágio de fracionamento, frequentemente é empregado para o processamento de grandes volumes de mistura, sendo conduzido através de uma operação cíclica formada por uma etapa de carga do leito (adsorção), seguida de lavagem, eluição das substâncias adsorvidas (dessorção) e regeneração do leito. Neste tipo de estágio, a produtividade, o rendimento de recuperação e a capacidade de processamento são indicadores de desempenho prioritários, indicados na pela base do tetraedro ilustrado na Tabela 36.

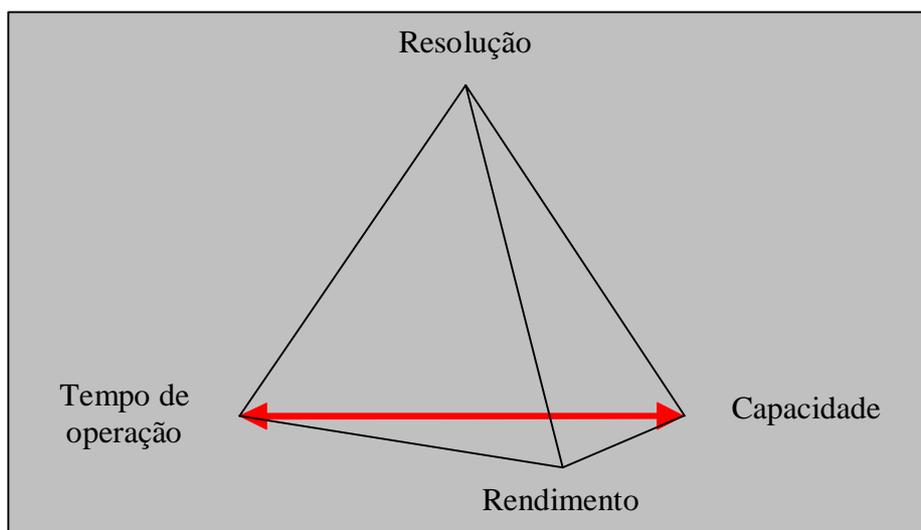


Tabela 36 – Indicadores importantes no fracionamento

A otimização destes indicadores consiste em encontrar faixas de vazão, concentração de alimentação e concentração limite na saída da coluna que correspondem ao menor tempo de processamento por ciclo, maior massa de produto obtido e a maior utilização possível da capacidade de adsorção da coluna (Tabela 36).

No fracionamento de produtos com alto valor agregado, o rendimento se apresenta como indicador fundamental, levando o projetista a priorizá-lo durante a seleção das faixas vazão e de concentração limite no término. Outra situação é o uso de fase estacionária de alto custo, o que leva ao projetista a busca pelas condições de operação que privilegiem a maximização da fração utilizada da coluna por ciclo de operação (TEOH *et al*, 2001).

1.19.2. Tipos de configurações para o estágio de fracionamento

A configuração do sistema cromatográfico também é uma variável de decisão. Diferentes tipos de configurações podem ser observados na literatura para a condução da etapa de fracionamento, como o leito fixo, o leito expandido e a adsorção em tanques agitados.

O leito fixo é a operação clássica, na qual a mistura é alimentada ao leito contendo partículas de adsorvente sedimentado. Vários autores na literatura apontam os altos tempos de operação para alcançar níveis de rendimento de recuperação pré-especificados como a principal desvantagem da operação em leito fixo, proporcionando ciclos longos, o que

corresponde à baixa produtividade (QUIÑONES-GARCIA *et al*, 2001). Além disto, o sub- aproveitamento do adsorvente também é uma característica desvantajosa dos processos comerciais em leito fixo (AMERSHAM BIOSCIENCE, 2001). O uso de leito fixo com reciclo total de efluente da coluna de adsorção, apesar de ser uma forma potencial de aumentar o desempenho da operação em leito fixo, é pouco discutido na literatura.

Alternativamente ao leito fixo, a operação em leito expandido para a etapa de fracionamento têm sido intensamente discutida na literatura (AMERSHAM BIOSCIENCE, 2001, QUIÑONES-GARCIA *et al*, 2001). A principal vantagem em relação ao leito fixo é a menor diferença de pressão necessária para o escoamento de fluido ao longo do leito sob a mesma vazão. Este fato permite a operação do sistema cromatográfico em vazões mais altas que as faixas de vazão praticadas em leito fixo, reduzindo o tempo de operação e conseqüentemente, aumentando a produtividade do estágio de separação. A desvantagem deste tipo de operação corresponde à dificuldade de automatização do procedimento de variação do comprimento da coluna.

Além das configurações em coluna citadas, sistemas de tanques agitados também têm sido empregados no estágio de fracionamento. Neste caso, suspensões formadas pela resina e a mistura a ser processada são agitadas em tanques.

Abordagens envolvendo o emprego de mais de uma coluna são utilizadas para aumentar a produtividade do processo de separação.

1.19.3. Casos da literatura de otimização do estágio de fracionamento

A otimização das condições de operação do processo cromatográfico corresponde a obter valores para variáveis de decisão que atendam aos critérios para as variáveis de desempenho em cada etapa do processo. De forma geral, um processo de separação é otimizado em escala de bancada e em seguida as condições de operação em escalas piloto e industrial são projetadas e testadas. Esta transposição de escalas (ou *scale up*), no âmbito dos processos cromatográficos, corresponde em aumentar o volume da coluna de separação, permitindo o processamento de volumes maiores de misturas, mantendo os níveis de desempenho do processo em bancada.

Em sistemas cromatográficos sem difusão na coluna de separação (sistemas cromatográficos ideais) e com o equilíbrio de adsorção descrito por uma relação linear entre as fases (sistemas cromatográficos lineares), normalmente, o *scale up* é desenvolvido a partir da proporção entre o diâmetro da coluna, a vazão de operação e o volume da mistura injetado nas diferentes escalas, mantendo constantes o comprimento da coluna, a velocidade superficial e a razão entre a quantidade de adsorvato injetado e a quantidade de adsorvente. Vários estudos utilizaram esta abordagem, conhecida por transposição direta de escala (ANÔNIMO, 1989, SEDGWCIK, 2002), entretanto, as premissas desta abordagem restringem a sua aplicação a um grupo muito restrito de processos cromatográficos.

Otimização das condições de operação ou *scale up* de sistemas cromatográficos não ideais exige o conhecimento da dispersão do adsorvato no interior da coluna. Frequentemente, cada etapa dos processos de separação cromatográfica pode ser associada a magnitude de dispersão do adsorvato na coluna, devido aos diâmetro das partículas de adsorventes e condições de operação empregadas.

Desta forma, a etapa de fracionamento é conduzida em colunas com alta dispersão, pois invariavelmente esta etapa emprega partículas de diâmetro médio grande, entre 100 e 500 μm . Etapas de purificação e polimento, empregam partículas de diâmetros médios e pequenos, respectivamente, variando entre 5 e 100 μm , resultando em dispersão baixa a moderada (ZOGG *et al*, 1989a).

A dispersão na coluna cromatográfica introduz correlações entre as variáveis de operação, afetando o desempenho de separação. Assim, a avaliação experimental da influência de cada variável de processo na separação cromatográfica não ideal torna-se uma tarefa muito trabalhosa e custosa, envolvendo a execução de um número muito grande de experimentos. ZOGG *et al* (1989b) avaliaram a influência da força do solvente, da vazão de operação, da massa de adsorvato injetada na coluna e das dimensões da coluna na resolução da separação preparativa de furocumarinas. Cada corrida experimental levou entre 7h e 20 min e 27 h e foram realizados cerca de 200 experimentos para avaliação da influencia de cada uma das variáveis na resolução de separação do sistema cromatográfico.

Este fato justifica o uso de modelos matemáticos para representação adequada dos fenômenos presentes no interior de colunas cromatográficas. Com isto, a otimização das condições de operação ou o *scale up* de um processo cromatográfico têm sido desenvolvido com base na avaliação dos seus indicadores de desempenho em diferentes condições de

operação por meio de simulações computacionais. As condições ótimas previstas nas simulações são testadas experimentalmente em cada escala de operação, e as possíveis discordâncias entre os resultados previsto e experimental são utilizadas para avaliar a influência de variáveis negligenciadas durante o desenvolvimento do modelo matemático e a significância dos parâmetros estimados.

A partir da década de 80, muitas investigações científicas e tecnológicas foram desenvolvidas empregando modelos matemáticos para a otimização de condições de operação (WILHELM & RIBA (1989), JAGELAN *et al* (1994) e CARRÈRE *et al* (1996)) e *scale up* (HEUER *et al.* (1996)) de sistemas cromatográficos lineares e não lineares (WU *et al* (1997), TEOH *et al* (2001) e WENNBURG *et al* (2001))

WU *et al* (1997) otimizaram um processo cromatográfico em fase líquida de baixa pressão (LPLC) para a recuperação e purificação de paclitaxel a partir do caldo do cultivo de tecido de *Taxus cuspidata*. Após validação, as simulações do comportamento da coluna cromatográfica foram utilizadas para verificar várias condições alternativas de projeto. Os resultados mostram que a estratégia de combinar eluição e reciclo em LPLC hidrofóbico pode ser utilizada efetivamente para alcançar altos rendimentos e alta pureza de paclitaxel em larga escala (escala de produção em cerca de 80 g de paclitaxel/dia). Estes autores mostraram que comparado ao processo cromatográfico em alta pressão (HPLC), o processo em baixa pressão (LPLC) elimina etapa de pré-tratamento do extrato.

WENNBURG *et al* (2001) desenvolveram o *scale up* de um método de separação em escala analítica em HPLC para separação em média pressão (MPLC), ambos em fase hidrofóbica, para duas diferentes soluções: uma mistura sintética de seis compostos fenólicos e o extrato de *Allium cepa* L. A separação por MPLC em modo gradiente foi otimizada utilizando informações a partir de dois experimentos em HPLC. As simulações numéricas foram utilizadas para alcançar a separação ótima dos compostos de interesse. Entretanto, o aumento da precisão das condições de operação encontradas exige o desenvolvimento de metodologias mais eficientes de estimação de parâmetros e de exploração de condições de operação potencialmente ótimas.

Os trabalhos descritos até aqui se destacam pela utilização de simulação matemática e para a otimização de condições de operação de sistemas lineares, não lineares e não ideais de separação cromatográfica, no caso de WU *et al* (1997) e WENNBURG *et al* (2001) há, inclusive, a aplicação da metodologia em casos reais de separação de substâncias a partir de

extratos de plantas. Por outro lado, há nesses trabalhos a ausência de procedimentos sistematizados para alcançar o desempenho ótimo do processo cromatográfico. O desenvolvimento destes procedimentos para aplicação em um processo cromatográfico genérico é uma tarefa possível, porém extremamente árdua e ainda não observada na literatura. No entanto, são observadas investigações associadas ao desenvolvimento de procedimentos sistemáticos para otimização de diferentes modos de operação de processos cromatográficos.

A seguir serão tratados procedimentos para otimização da etapa de carga (ou adsorção) da coluna cromatográfica durante estágios de fracionamento e procedimentos para otimização da etapa de eluição (dessorção) com variação da composição do deslocador ao longo do tempo, para estágios de fracionamento e purificação.

MAO *et al* (1993) desenvolveram uma metodologia para a avaliação da taxa de produção máxima para cada estágio, mantendo as exigências básicas utilização da coluna e rendimento. A avaliação destes critérios foi realizada simulando o comportamento da coluna em diferentes combinações das variáveis de operação, por meio de um modelo matemático da coluna cromatográfica baseado na difusão nos poros das partículas e isoterma não linear. Os resultados obtidos destas simulações foram organizados em curvas de níveis, relacionando cada critério e as condições de operação. Tais curvas auxiliam na seleção de velocidade de fluido e volume de alimentação para alcançar um dado rendimento e uma dada taxa de produção. Para um processo existente, esta abordagem pode ser utilizada para avaliar e melhorar o seu desempenho, para determinar faixa de condições de operação ótimas a partir de experimentos projetados sistematicamente. Para um novo processo, este procedimento poderia assistir a especificação de equipamentos associados, como bombas e tubos, por exemplo.

Embora o uso de eluição por gradiente para separação cromatográfica em escala analítica seja uma estratégia bem estabelecida (SNYDER, 1990), muitos estudos teóricos e experimentais têm sido desenvolvidos para entender e explicar os fenômenos de equilíbrio e transferência de massa presentes na cromatografia de eluição com gradiente de fase móvel (GRITTI e GUIOCHON *et al*, 2004). A elucidação destes fenômenos é indispensável para a avaliação de perfis de concentração da fase móvel ao longo do tempo de operação.

NATARAJAN *et al* (2002) desenvolveram um algoritmo de otimização, baseado nos métodos clássicos de otimização sem cômputo da derivada, para alcançar valores da força

iônica do tampão que compõe a fase fluida, concentração de alimentação de adsorvato, razão entre a massa de deslocador e a massa de adsorvente e vazão para as quais maximize a produtividade, de acordo com níveis de pureza e rendimento estabelecidos. Neste trabalho, os autores efetuaram simulações fixando um valor para vazão e para o volume inicial de soluto, variando a concentração inicial de sal e a razão de partição do deslocador. Os resultados obtidos mostraram que a concentração inicial de sal ótima para cromatografia de deslocamento depende do volume de soluto injetado, não sendo pronunciadamente afetada pela razão de partição do deslocador. Entretanto, os autores sugerem fixar a razão de partição em valores baixos (que corresponde a altas concentrações de deslocador), para identificar a concentração inicial de sal ótima em um dado volume de soluto injetado. Os autores utilizaram estas informações para desenvolver um algoritmo de otimização global do sistema cromatográfico por deslocamento, baseado na otimização de dois problemas mais simples: a otimização da concentração inicial de sal e a otimização da concentração da vazão e da razão de partição do deslocador.

Novamente abordagens sistematizadas para alcançar perfis de concentração da fase móvel ao longo do tempo são inexistentes na literatura. Entretanto, em outras áreas da Engenharia Química os conceitos de otimização dinâmica e a otimização paramétrica foram desenvolvidos e aplicados para a otimização de processos químicos de forma geral.

1.19.4. Otimização de processos dinâmicos

No caso de processos cromatográficos, a operação é transiente e o problema de otimização corresponde a:

$$\min \phi(z(t_f); y(t_f); u(t_f); t_f; p), \text{ sujeito a} \quad (69)$$

$$\begin{cases} F\left(\frac{dz}{dt}; z(t); y(t); u(t); t; p\right) = 0, z(0) = z_0 \\ u^{\text{inf}} \leq u(t) \leq u^{\text{sup}} \\ p^{\text{inf}} \leq p \leq p^{\text{sup}} \\ t_f^{\text{inf}} \leq t \leq t_f^{\text{sup}} \end{cases}$$

Onde ϕ é uma função objetivo escalar calculada no tempo final, t_f , F são restrições definidas por equações algébrico-diferenciais, z é vetor de variáveis diferenciais de estado, y é vetor de variáveis algébricas de estado, u são vetores de variáveis de controle e p é vetor de parâmetros.

A resolução deste problema exige o conhecimento de condições iniciais consistentes.

O controle ótimo é baseado na geração, ao longo do tempo, de valores de variáveis de decisão que garantam a otimalidade do processo, definida de acordo com as características do processo físico. Duas abordagens são utilizadas freqüentemente para alcançar os perfis das variáveis de decisão ao longo do tempo:

- o método variacional, é baseado na solução do problema originado para satisfazer o princípio do máximo de Pontryagin (BIEGLER e GROSSMANN, 2004);
- o método de discretização da variável de controle no tempo, é baseado na definição de intervalos de tempo seqüenciais e otimização da variável de controle em cada intervalo, gerando um problema de otimização dinâmica, resolvido seqüencialmente em cada intervalo. O tamanho de cada intervalo de tempo pode ser selecionado de forma a não introduzir descontinuidades na variável de controle. Esta abordagem oferece maior facilidade de implementação em relação ao método variacional (BIEGLER e GROSSMANN, 2004).

A otimização paramétrica é baseada na escolha prévia da forma da relação funcional entre a variável de controle e o tempo. A otimização é realizada avaliando os parâmetros desta relação funcional que maximize (ou minimize) o critério estabelecido. CHOONG e SMITH (2004) utilizaram esta abordagem para avaliação de perfil ótimos de temperatura de resfriamento, durante o processo de recristalização. Estes autores formularam o problema definindo uma função para a variável de controle (temperatura de resfriamento) e avaliando os parâmetros desta função, de acordo a extremização de um critério característico do processo. Neste caso, os autores utilizaram o método do Recozimento Simulado (*Simulated annealing*) para a busca do extremo do critério considerado (CHOONG e SMITH, 2004).

No caso de processos cromatográficos, estratégias para a análise e otimização de processos cíclicos de separação por adsorção tem sido apresentadas com aplicações para *PSA* (*Pressure Swing Adsorption*), *TSA* (*Temperature Swing Adsorption*) e *CSA* (*Concentration Swing Adsorption*). Tais processos apresentam um estado estacionário cíclico, cujo estado inicial de cada ciclo é idêntico ao seu estado final.

Processos cromatográficos, como vários processos na engenharia química, apresentam múltiplas variáveis de desempenho conflitantes. A otimização destas variáveis de desempenho simultaneamente é conhecida como otimização multiobjetivo. Nesta abordagem, o procedimento de seleção de variáveis de decisão é executado em duas fases, uma objetiva ou matemática, e uma subjetiva, envolvendo uma tomada de decisão. A fase matemática gera um conjunto de soluções de Pareto ou conjunto de soluções não dominadas. Cada solução corresponde a uma combinação funcional das variáveis de desempenho. Na etapa de decisão são utilizados critérios lógicos baseados no conhecimento prévio do processo, para a seleção das condições das condições de projeto (SILVA, 2003).

O conceito de conjunto de soluções não-dominadas refere-se aos pontos nos quais nenhuma melhora adicional pode ser obtida em quaisquer das funções objetivo, sem uma conseqüente deteriorização simultânea em pelo menos uma das demais funções objetivo.

A formulação matemática do problema multiobjetivo é representada pela Equação (68)

$$\text{Minimizar } \mathbf{F}(\mathbf{x}) = \min [f_1(\mathbf{x}), f_2(\mathbf{x}), \dots, f_k(\mathbf{x})] \quad (70)$$

Onde \mathbf{x} é o vetor n-dimensional das variáveis de decisão

$f_i(\mathbf{x})$, $i=1, 2, \dots, k$, são as k funções objetivo.

Metodologias de resolução do problema descrito pela Equação (68) são muito discutidas na literatura (SILVA, 2003). Um método simples aplicado para a resolução deste problema é o método de coeficientes ponderais, no qual uma função objetivo global é descrita como uma soma ponderal de cada variável de desempenho. Os coeficientes ponderais expressam a importância relativa de cada objetivo, controlando o envolvimento destes na função objetivo global (SILVA, 2003).

$$\text{Minimizar } F(\mathbf{x}) = \sum_{i=1}^n \theta_i f_i(\mathbf{x}), \quad (71)$$

$$\text{Sujeito } \theta_i > 0, \sum \theta_i = 1$$

Este problema pode ser resolvido por qualquer uma das técnicas de otimização de um funcional escalar.

As técnicas de enxame (KENNEDY e EBERHART, 1995) exploram a analogia com o comportamento social de animais, como enxames de abelhas, cardumes de peixes ou bandos de pássaros. Nestes, cada indivíduo do grupo toma suas próprias decisões, mas sempre de alguma forma baseado na experiência do líder do grupo. Matematicamente, cada indivíduo do bando é considerado um ponto do espaço n -dimensional e a velocidade deste indivíduo, a direção de busca a ser usada nesta candidata a solução. A direção de busca em uma iteração é determinada através da ponderação entre a experiência daquela solução e da melhor solução já encontrada pelo grupo (metaforicamente, a solução líder). Ressalta-se que o peso de inércia w é empregado para controlar o impacto da história prévia de velocidade na velocidade atual. Um maior valor de w favorece a exploração global, enquanto um peso de inércia menor tende a facilitar exploração local. Seleção satisfatória do peso de inércia w fornece, então, um equilíbrio entre capacidade de exploração global e local. Os principais parâmetros para o método são as ponderações entre as experiências individual e coletiva (c_1 e c_2) e o fator de inércia w .

$$v_{id} = wv_{id} + c_1r_1(p_{id} - x_i) + c_2r_2(p_{gd} - x_{id}) \quad (72)$$

$$x_{id} = x_{id} + \mathcal{X}v_{id} \quad (73)$$

A Equação (72) determina a nova velocidade da i -ésima partícula em função da sua velocidade anterior, da distância entre a melhor posição anterior da partícula e a sua posição atual, e da distância entre a posição da melhor partícula do enxame e a posição atual da i -ésima partícula. A Equação (73) estabelece a nova posição da i -ésima partícula. O desempenho de cada partícula é medido por uma função aptidão, que, em geral, é a função objetivo considerada. O peso inercial w é usado para controlar o impacto da história prévia das velocidades na velocidade atual de cada partícula.

1.20. Objetivos

- Avaliação da sensibilidade de variáveis de desempenho em relação às variáveis de decisão na etapa de adsorção em leito fixo com e sem reciclo de efluente da coluna e na etapa de dessorção em leito fixo;
- Avaliação de condições de operação que maximizem variáveis de desempenho simultaneamente na etapa de adsorção em leito fixo com e sem reciclo de efluente da coluna;
- Avaliação de condições de operação que maximizem variáveis de desempenho simultaneamente na etapa de dessorção em leito fixo;
- Previsão de condições de operação para diferentes escalas de operação visando a maximização do desempenho de sistemas cromatográficos já existentes, encontrados na literatura.

1.21. Metodologias

1.21.1. Definições de variáveis de desempenho e variáveis de decisão

As variáveis de desempenho consideradas são definidas em acordo com a etapa do processo, segundo:

Etapa de adsorção

- Taxa de produção: massa de produto adsorvido por unidade massa de adsorvente por unidade de tempo de operação;

$$Prod = \frac{(1 - \varepsilon_p) \int_0^L \int_0^{Rp} r^2 \cdot c_s(z, r, t) dr dz}{R_p^3 \cdot L \cdot m_r \cdot t_{operação}} \quad (74)$$

- Rendimento: massa de produto adsorvido por unidade de massa de adsorvato aplicada na coluna;

$$Rend = \frac{(1 - \varepsilon_p) \int_0^L \int_0^{Rp} r^2 \cdot c_s(z, r, t) dr dz}{R_p^3 \cdot L \cdot Q \cdot \int_0^{t_{operação}} c_0(t) dt} \quad (75)$$

- Percentual de utilização da coluna: massa de produto adsorvido por capacidade máxima de adsorção.

$$Fr = \frac{(1 - \varepsilon_p) \int_0^L \int_0^{Rp} r^2 \cdot c_s(z, r, t) dr dz}{R_p^3 \cdot L \cdot q_m} \quad (76)$$

Etapa de dessorção

- Taxa de produção: massa de produto dessorvido por unidade massa de adsorvente por unidade de tempo de operação;

$$Prod = \frac{\int_0^{t_{operação}} c(L,t) dt}{t_{operação}} \quad (77)$$

- Rendimento: massa de produto dessorvido por unidade de massa de produto adsorvido à coluna no fim da etapa de adsorção;

$$Rend = \frac{Q \cdot \int_0^{t_{operação}} c(L,t) dt}{\frac{(1-\varepsilon_p) \int_0^L \int_0^{R_p} r^2 \cdot c_s(z,r,t) dr dz}{R_p^3 \cdot L}} \quad (78)$$

- Pureza de um dado componente: massa do componente obtido por unidade de massa da fração recolhida;

$$Pur_i = \frac{\int_0^{t_{operação}} c_i(L,t) dt}{\int_0^{t_{operação}} \sum_{j=1}^{ncomp} c_j(L,t) dt} \quad (79)$$

As integrais em relação à variável temporal (Equações (72), (73) e (74)) são calculadas a partir da resolução do sistema de equações algébrico-diferenciais. As integrais em relação às variáveis espaciais (raio e comprimento da coluna) são calculadas por quadratura numérica.

1.21.2. Modelagem matemática

As variáveis $c(L,t)$, $c_s(z,r,t)$ são calculadas a partir do modelo matemático do sistema cromatográfico desenvolvido para o leito fixo e para o leito fixo com reciclo, cujas hipóteses são idênticas às utilizadas no Capítulo 3.

Leito fixo:

$$\frac{\partial c_i}{\partial \tau} = \frac{1}{Pe} \frac{\partial^2 c_i}{\partial z^2} - \frac{\partial c_i}{\partial z} - 3 \cdot \frac{(1-\varepsilon)}{\varepsilon} \cdot \eta \cdot \frac{\partial c_{pi}}{\partial r} \Big|_{r=1} \quad (80)$$

Condições iniciais e de contorno:

$$\tau = 0, \quad c_i = c_{pi} = q_i = 0 \quad (81)$$

$$z = 0, \quad \frac{\partial c_i}{\partial z} \Big|_{z=0} = Pe \cdot (c_i \Big|_{z=0} - c_f(\tau)) \quad (82)$$

$$z = 1, \quad \frac{\partial c_i}{\partial z} \Big|_{z=1} = 0 \quad (83)$$

Balanco de massa microscópico na fase sólida:

$$\frac{\partial c_{Ti}}{\partial \tau} - \eta \cdot \left[\frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \cdot \frac{\partial c_{pi}}{\partial r} \right) \right] = 0 \quad (84)$$

$$\text{Onde, } c_{Ti} = (1 - \varepsilon_p) \cdot q_i + \varepsilon_p \cdot c_{pi} \quad (85)$$

Condições de contorno:

$$r = 0, \quad \frac{\partial c_{pi}}{\partial r} \Big|_{r=0} = 0 \quad (86)$$

$$r = 1, \quad c_{pi} \Big|_{r=1} = c_i(\tau, z) \quad (87)$$

$$c_{f,i}(\tau) = \begin{cases} 0, & \text{se } \tau < \tau_{ads} \\ c_{0,i}, & \text{se } \tau_{ads} \leq \tau \leq \tau_{lav}, \quad i=1, ncomp-1 \\ 0, & \text{se } \tau > \tau_{lav} \end{cases} \quad (88)$$

onde τ_{ads} é o tempo adimensional do início da adsorção e τ_{lav} é o tempo adimensional do início da lavagem.

Para o agente modificador, tem-se

$$c_{f,ncomp}(\tau) = \begin{cases} 0, & \text{se } \tau \leq \tau_{des} \\ c_{0,ncomp}, & \text{se } \tau \geq \tau_{des} \end{cases} \quad (89)$$

Para a etapa de adsorção

$$C_{s_i} = \frac{q_{m_i} \cdot b_i \cdot C_{eq_i}}{1 + \sum_{j=1}^{ncp} b_j \cdot C_{eq_j}}, \quad i = 1, ncp \quad (90)$$

E para a etapa de dessorção

$$C_{s_i} = \frac{q_{m_i} \cdot b_i \cdot C_{eq_i}^*}{1 + \sum_{j=1}^{ncp-1} b_j \cdot C_{eq_j}^*}, \quad i = 1, ncp - 1 \quad (91)$$

$$C_{s_{npc}} = \frac{q_{m_{npc}} \cdot b_{npc} \cdot C_{eq_{npc}}}{1 + \sum_{j=1}^{npc} b_j \cdot C_{eq_j}}, \quad \text{onde npc é referente ao deslocador} \quad (92)$$

Leito fixo com reciclo:

Balço de massa global no leito:

$$\frac{dc_L(\tau)}{d\tau} = \varepsilon \cdot (c_f(\tau) - c(\tau,1)) \quad (93)$$

$$\tau = 0, c_L(0) = 0 \quad (94)$$

O balanço global de massa no sistema fechado, incluindo coluna delgada e o reservatório de mistura, é dado por:

$$c_f(\tau) = c_f(0) - \frac{V_c}{V_T} \cdot c_L(\tau) \quad (95)$$

1.21.3. Parâmetros do modelo matemático

Condições de operação

Características	Valores
<i>Leito</i>	
L (cm)	10
dc (cm)	0,7
ε_p	0,6
m_r (g)	1,14
ρ_r (g)	1,05
<i>Parâmetros de equilíbrio</i>	
Qm (g/g)	0,4
b1 (mL/g)	11,9
b2 (mL/g)	
<i>Parâmetros de transferência de massa</i>	
D_a (cm ² /min)	0,88v
D_p (cm ² /min)	2×10^{-3}

1.21.4. Análise da sensibilidade das variáveis de desempenho

As variáveis de desempenho foram calculadas para cada conjunto de variáveis de decisão. Assim, para cada vazão de operação tais variáveis de desempenho foram calculadas em diferentes concentrações-limite na saída da coluna, de acordo com o fluxograma descrito na Figura 26.

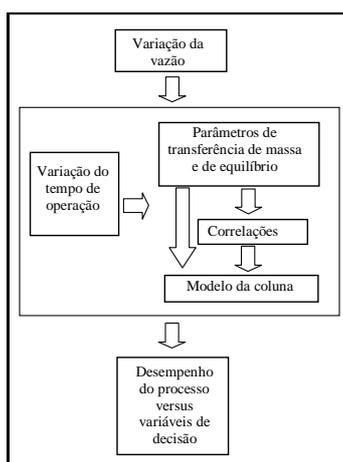


Tabela 37 – Procedimento utilizado na otimização das condições de operação do sistema cromatográfico

1.21.5. Definição da função objetivo

A função objetivo foi escrita de acordo com o método dos coeficientes ponderais. Em cada etapa, as três variáveis de desempenho foram analisadas duas a duas de acordo com as equações () e ().

Etapa de adsorção:

$$F = \lambda \cdot Prod + (1 - \lambda) \cdot Rend \quad \text{onde } 0 \leq \lambda \leq 1 \quad (96)$$

Etapa de dessorção:

$$F = \lambda \cdot Prod + (1 - \lambda) \cdot Rend \quad \text{onde } 0 \leq \lambda \leq 1 \quad (97)$$

1.22. Resultados e discussões

Nesta seção resultados da análise e da otimização do processo de troca iônica em leito fixo são discutidos. Aqui as conclusões obtidas nos Capítulos 3 e 4 são fundamentais para a previsão de condições de operação nos sistemas experimentais descritos no Capítulo 4. Tais informações permitem ainda previsões do comportamento ótimo de unidades em leito fixo em diferentes escalas.

1.22.1. Análise do processo de troca iônica em leito fixo com e sem reciclo

A Figura 30 ilustra efeitos da vazão de operação e da concentração na saída da coluna na fração utilizada do adsorvente. A observação dos perfis da Figura 30 mostra que, quanto maior a concentração na saída da coluna, maior é a fração utilizada do adsorvente, entretanto o aumento da vazão provoca decréscimos na fração utilizada. Isto é devido aos efeitos de transferência de massa na direção axial e principalmente no interior das partículas porosas, uma vez que a interação adsorvente-adsorvato é imediata, os efeitos convectivos e difusivos são intensificados em altas vazões de operação, não oferecendo tempo suficiente para que o adsorvato difunda no interior dos poros do adsorvente até alcançar os sítios aniônicos da resina.

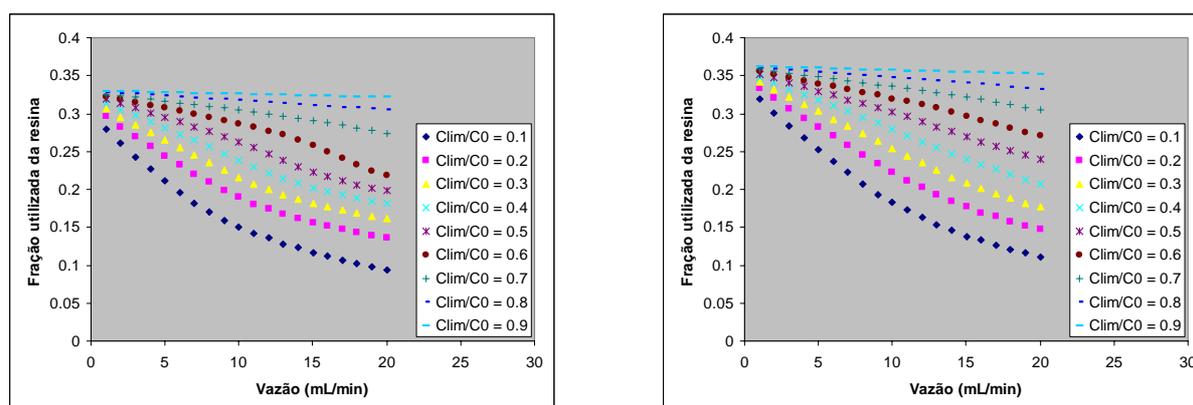


Tabela 38 – Fração utilizada da coluna em função da vazão de operação em cada concentração na saída da coluna.

A fração utilizada da resina é limitada pelo equilíbrio de adsorção e este valor limite é função da concentração de entrada, isto pode ser observado na Figura 30, para concentração inicial igual a 0,4 g/L o maior valor da fração utilizada alcançou cerca de 32 %, enquanto que para concentração inicial igual 0,8 g/L, o maior valor alcançado para a fração utilizada da resina foi de 36%. A Figura 31 representa a relação entre a concentração na fase fluida adimensionada (C/C_0) e a fração utilizada da coluna ($C_s/q_m(1)$) e ilustra este fato. Na Figura 31 a curva azul representa a relação de equilíbrio para concentração inicial igual a 0,8 g/L, enquanto que a curva vermelha representa a relação de equilíbrio para concentração inicial igual a 0,4 g/L. As linhas pontilhadas marcam a fração utilizada da coluna quando a concentração na fase fluida ao longo do leito é igual a 90 % da concentração injetada à coluna. Tais valores são iguais a 32 % da capacidade da coluna para concentração injetada igual a 0,4 g/L e 36 % para concentração igual a 0,8 g/L.

Em baixas vazões, entre 1 e 2 ml/min, a fração utilizada da coluna é muito próxima daquela dada pela isoterma de adsorção, quando a concentração ao longo do leito é igual à concentração de saída da coluna, mostrando que, nesta condição, não há gradientes de concentração no interior da coluna (Figura 30).

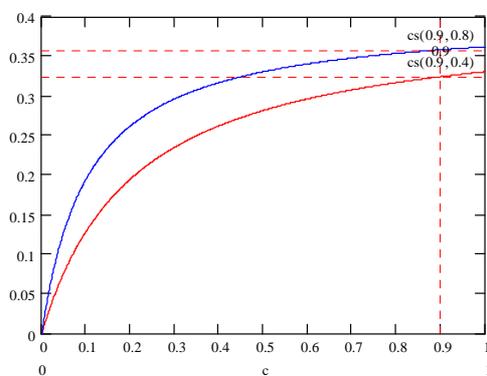


Tabela 39 – Isoterma de adsorção entre lapachol e resina MP500

O comportamento do rendimento de recuperação em função da vazão de operação e da concentração na saída da coluna, mostrado na Figura 32, indica que incrementos de vazão e de concentração na saída da coluna provocam decréscimo do rendimento de recuperação. Isto ocorre devido ao aumento de massa de adsorvato injetada à coluna, quando o sistema é operado em vazões altas ou quando o processo de adsorção é interrompido em valores altos de concentração na saída da coluna. É fundamental observar que o rendimento decresce com o aumento de vazão, mas aumenta com o decréscimo da concentração limite na saída da

coluna. Isto revela um comportamento conflitante entre o rendimento e a fração utilizada da coluna em relação à variação de concentração limite na saída da coluna.

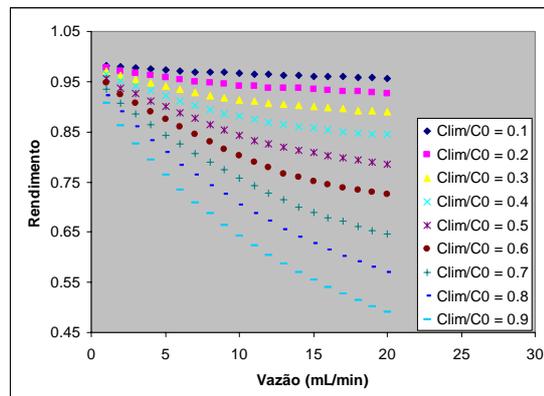
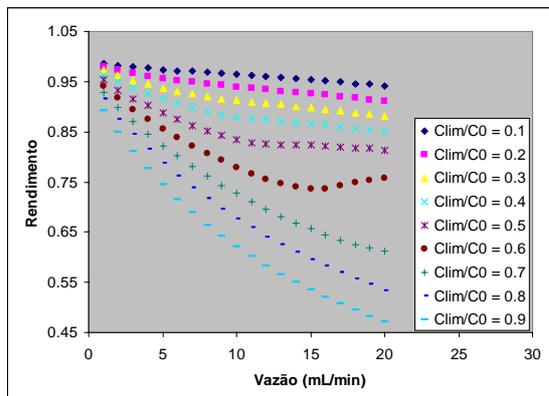


Tabela 40 – Rendimento de recuperação em função da vazão de operação em cada concentração na saída da coluna.

Valores máximos de produtividade são exibidos ao longo da faixa de vazão investigada, como mostrado na Figura 33, entretanto os valores de vazão para estes máximos variam com C_{lim} e com a C_0 . É interessante destacar que o aumento da C_0 e da C_{lim} promovem acréscimos nos valores de produtividade para cada vazão observada. Este fato é coincidente com o que foi reportado por MAO *et al* (1993).

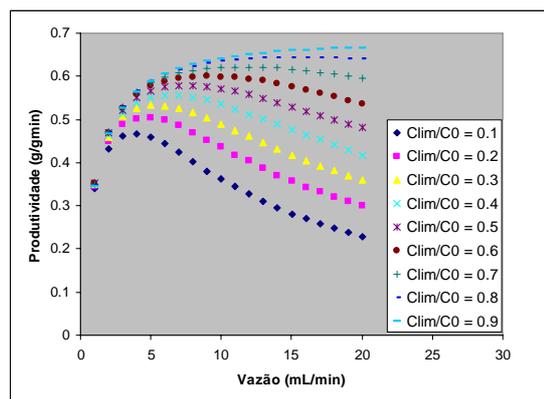
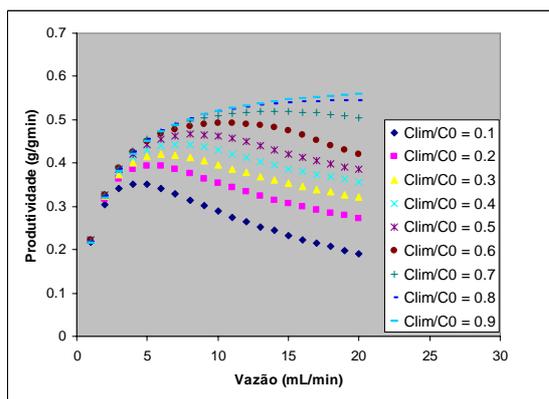


Tabela 41 – Taxa de produção em função da vazão de operação em cada concentração na saída da coluna.

Convém destacar que, de acordo com a interpretação dos perfis ilustrados nas Figuras 30, 32 e 33, as relações entre a produtividade e o rendimento e entre a fração utilizada da coluna e o rendimento exibem comportamentos conflitantes. De forma que, a maximização de cada produtividade ou fração utilizada da coluna leva necessariamente ao decréscimo do rendimento de recuperação. Este fato caracteriza um problema típico de otimização multiobjetivo, que será tratado na seção seguinte.

1.22.2. Avaliação de condições de operação para a etapa de adsorção

Como mostrado na seção anterior, produtividade, rendimento e fração utilizada da coluna e rendimento apresentam comportamentos conflitantes. O problema de maximização simultânea destas variáveis de desempenho é tratado nesta seção a partir da formulação de uma função objetivo formada pela soma ponderada de cada variável de desempenho. Os conjuntos de para cada peso foram obtidos utilizando o *PSO* como método de extremização.

A Tabela 42 apresenta um conjunto de soluções de compromisso obtido de acordo com uma função objetivo formada pela combinação entre *Prod* e *Rend*.

Tabela 42 - Conjunto de condições ótimas de operação para o leito fixo sem reciclo

Prod (mg/gmin)	Rend (%)	Fr (%)	Tempo operação (min)	Vazão (ml/min)	C_{lim} (%)	C0 (g/L)	λ
0.73	41	36	188	20.0	95	2.5	0
0.71	56	36	190	10.7	92	2.5	0.1
0.68	76	35	195	5.2	74	2.5	0.2
0.66	83	35	199	3.9	60	2.5	0.3
0.64	86	34	202	3.1	51	2.5	0.4
0.62	88	34	203	2.9	44	2.5	0.5
0.58	92	31	202	2.6	28	2.5	0.6
0.54	94	30	214	1.6	16	2.5	0.7
0.49	95	29	219	1.4	10	2.36	0.8
0.33	97	19	218	1.2	1	1.87	0.9
0.00	99	0	272	1.0	1	0.0001	1.0

A Tabela 43 ilustra o Diagrama de Pareto, relacionando *Rend* e *Prod*, cujos valores estão apresentados na Tabela 42.

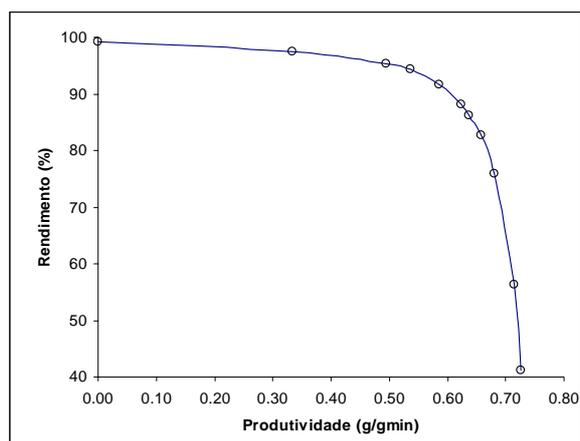


Tabela 43 – Diagrama de Pareto entre rendimento e produtividade

Todas as soluções apresentadas na Tabela 42 e na Tabela 43 são ótimas. Como discutido anteriormente, a escolha da condição de projeto entre as soluções não dominadas exige a adoção de um critério subjetivo para a tomada de decisão. Tal critério é fortemente dependente da conjuntura econômica, à qual o produto está inserido, sendo influenciado pelas flutuações do custo dos insumos necessários ao processo e do valor agregado do produto. Para ilustrar tal fato, dois possíveis cenários poderiam ser considerados:

- Cenário 1: Produtividade máxima para rendimento de recuperação maior ou igual a 95 %;
- Cenário 2: Produtividade máxima para rendimento de recuperação maior ou igual a 80 %.

Cenário 1:

Neste cenário, o rendimento de recuperação aceitável é no mínimo 95 %, indicando que o produto apresenta alto valor agregado. A solução que satisfaz estas especificações é apresentada na linha 9 da Tabela 42, alcançando $Prod = 0.49$ mg/gmin, $Rend = 95$ % e $Fr = 29$ % (80%), cujas condições de operação são:

- Vazão: 1.4 ml/min;
- Clim: 10 % da concentração inicial;
- C0: 2.5 g/L.

Cenário 2:

Neste cenário, a especificação para o rendimento de recuperação é de no mínimo 80 %. Isto pode indicar que há abundância de extrato a ser processado ou que a fase estacionária

apresenta alto valor agregado, devendo ser utilizada a maior fração da capacidade de troca iônica possível. A linha 4 da Tabela 42 apresenta a solução que satisfaz tais especificações, alcançando $Prod = 0.66$ mg/gmin, $Rend = 83\%$ e $Fr = 35\%$ (97%), cujas condições de operação são:

- Vazão: 3.9 ml/min;
- Clim: 60 % da concentração inicial;
- C_0 : 2.5 g/L.

Uma análise das condições de operação projetadas para cada cenário indica que no Cenário 2 a etapa de adsorção é mais curta, com duração de 20 min (apresentando 50% de diferença), maior volume de mistura é processada (Cenário 1: 54 mL, Cenário 2: 74 mL – apresentando diferença de 27%) e maior quantidade de lapachol é adsorvido (Cenário 1: 120 mg, Cenário 2: 150mg - apresentado diferença de 20%). Por outro lado, no Cenário 2, 12% de lapachol é perdido, devido à percolação sem que haja adsorção.

Uma configuração alternativa usando leito fixo é o reciclo de efluente da coluna. Nesta configuração o efluente da coluna retorna ao vaso de alimentação. O problema de otimização para o leito fixo com reciclo de efluente da coluna foi formulado visando à maximização da produtividade e do rendimento de recuperação, tornando possível a tomada de decisão para diferentes graus de importância relativos a estas variáveis de desempenho. Foram utilizadas como variáveis de decisão a vazão de recirculação, o volume do vaso, a concentração limite na saída da coluna e a concentração inicial do vaso. A coluna é idêntica àquela utilizada no procedimento de otimização em leito fixo.

As soluções encontradas para cada fração ponderal deste problema são apresentadas na Tabela 44 e revelam a influência de duas características desta configuração no desempenho de separação.

A principal característica é que o rendimento de recuperação deixa de ser uma variável de desempenho fundamental, uma vez que o adsorvato não retido que percola através da coluna não é perdido. Outra característica desta configuração é a diluição da espécie adsorvida ao longo do tempo no vaso de alimentação, isto pode provocar a sub-utilização da capacidade de adsorção da coluna, já que a concentração da espécie adsorvida alimentada à coluna decresce ao longo da separação. A exploração destas características sugere um modo

de operação, no qual, o sistema cromatográfico deve ser operado em alta vazão, alcançando altos níveis de produtividade. Além disto, é fundamental que o volume do vaso de alimentação seja muito maior que o volume da coluna. A condição de operação para este modo está explicitada na primeira linha da Tabela 44 e indicada na Tabela 45. Neste caso, a capacidade da coluna é quase que completamente utilizada ($Fr = 99\%$) e a produtividade é máxima [$Pr = 0.71 \text{ mg}/(\text{g}\cdot\text{min})$], com duração da etapa de adsorção muito curta (cerca de 10 min). Para alcançar este desempenho a vazão de recirculação deve ser cerca de 20 ml/min, volume do vaso igual a 550 ml, a operação deve ser interrompida quando a concentração de saída alcançar 95 % da concentração do vaso de alimentação ($C_{lim}=95\%$). O rendimento de recuperação para estas condições de operação é de cerca de 11 %.

A observação dos valores alcançados mostra que as variáveis de decisão alcançam seus valores máximos definidos pelo limite de operação. O problema de otimização é reduzido à seleção apenas do volume do vaso de alimentação, no qual não deve haver diluição significativa da concentração de alimentação à coluna. Esta condição de operação é recomendável em casos em que o objetivo principal é atingir a capacidade de troca iônica no menor tempo possível, o rendimento de recuperação é um objetivo secundário, possibilitando a realização um número de ciclos maior quando comparação à operação em leito fixo sem reciclo.

Tabela 44 - Conjunto de condições ótimas de operação para o leito fixo com reciclo

Prod (mg/gmin)	Rend(%)	Fr (%)	Tempo oper. (min)	Vazão (ml/min)	Volume de recirculação (mL)	C_{lim} (%)	C0 (g/L)
0.72	1	36.1	188	17.7	5000	95	2.50
0.72	2	35.9	187	20.0	3075	93	2.50
0.71	11	35.7	188	20.0	551	95	2.50
0.63	55	32.1	192	20.0	100	95	2.50
0.63	55	32.0	192	20.0	100	95	2.48
0.62	55	31.8	194	13.1	100	92	2.46
0.57	61	30.2	199	11.7	100	95	2.13
0.21	82	13.4	242	5.2	100	95	0.70
0.00	90	0.2	505	1.0	100	95	0.01
0.00	90	0.2	505	1.0	100	95	0.01
0.00	90	0.2	505	1.0	100	95	0.01

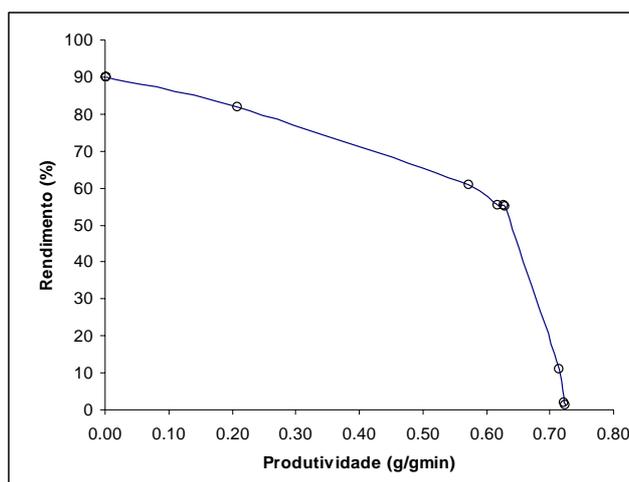


Tabela 45 – Diagrama de Pareto para rendimento e produtividade em leito fixo com reciclo

É importante observar que os desempenhos apresentados pela soluções das linhas 8 a 11 (Tabela 44), alcançam níveis de rendimento acima de 80 %, o que corresponde a um percentual de pureza de não ácidos no vaso de alimentação acima de 83%, sugerindo uma condição de operação, na qual é possível isolar lapachol adsorvido à coluna e não ácidos no vaso de alimentação. Entretanto estas condições de operação implicam necessariamente em processamento de misturas diluídas, sub-aproveitamento da capacidade de troca iônica e altos tempos de operação (ciclos longos de processamento).

Por outro lado, aplicação de reciclo de efluente não é indicada para o fracionamento de pequenos volumes

1.22.3. Previsão de condições de operação para colunas em diferentes escalas

Coluna do laboratório

Tabela 46 - Conjunto de condições ótimas de operação para o leito fixo com reciclo

<i>Função objetivo formada por produtividade e rendimento de recuperação</i>							
Produtividade e (g/gmin)	Rend (%)	Fração da coluna (%)	Tempo oper. (min)	Vazão (ml/min)	Volume de recirculação (mL)	C_{lim} (%)	C0 (g/L)
0.73	2	36.2	187	100.0	10000	99	2.50
0.73	3	36.2	188	65.4	5872	99	2.50
0.71	24	35.2	188	100.0	648	99	2.50
0.69	32	34.7	190	84.8	470	99	2.50
0.46	81	25.8	212	24.3	140	99	2.50
0.38	88	20.2	198	100.0	100	99	2.50
0.38	87	20.0	200	26.8	100	92	2.50
0.37	88	20.1	203	27.2	100	95	2.50
0.25	91	14.9	223	19.6	102	99	1.76
0.00	94	0.1	215	52.7	100	99	0.01
0.00	95	0.1	682	1.0	100	99	0.01

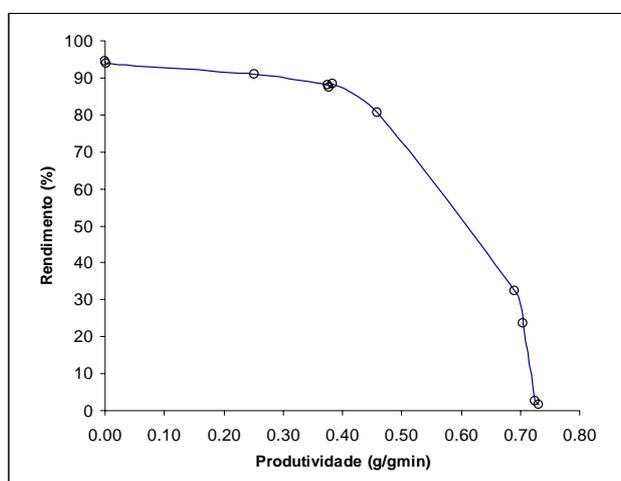


Tabela 47 – Diagrama de Pareto para rendimento e produtividade em leito fixo com reciclo

Conjunto de soluções de compromisso para o dimensionamento de uma coluna para a recuperação máxima de lapachol a partir de uma carga pré determinada.

Volume de mistura a ser processada: 200 L

Variáveis de decisão: vazão, comprimento da coluna, diâmetro da coluna e concentração-limite na saída da coluna.

Faixas de busca para cada variável:

Vazão: 1 a 100 ml/min;

Comprimento da coluna: 5 a 100 cm;

Diâmetro da coluna: 1 a 100 cm;

Concentração limite na saída da coluna: 1 a 99 % da concentração do frasco.

Argumentar porque uma solução intermediária é a mais interessante!!!

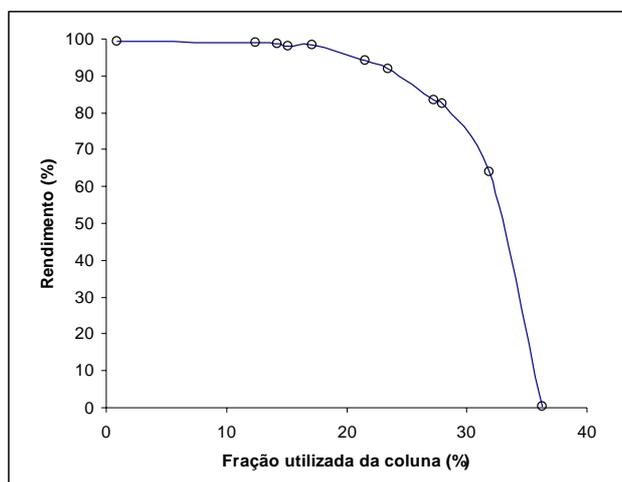


Tabela 48 – Curva de Pareto para rendimento e fração utilizada em leito fixo com reciclo

Tabela 49 - Conjunto de condições ótimas de operação para o leito fixo com reciclo

<i>Função objetivo formada por produtividade e rendimento de recuperação</i>							
Produtividade (g/gmin)	Rend (%)	Fração da coluna (%)	Tempo oper. (h)	Vazão (ml/min)	L (cm)	C_{lim} (%)	dc (cm)

42.95	0	36.3	3.2	81	5.0	99	3
3.01	64	31.9	40.0	98	100.0	99	11
1.21	83	28.0	87.5	73	71.0	95	16
0.06	83	27.3	1704.1	4	56.5	58	18
0.10	92	23.4	852.9	11	39.6	81	24
0.28	94	21.5	286.9	36	30.5	82	29
0.34	98	17.1	189.7	82	88.4	68	19
0.30	98	15.1	188.9	84	24.2	73	40
0.05	99	14.2	1063.1	17	48.8	13	29
0.10	99	12.5	460.1	46	35.8	83	36
0.00	99	0.9	2090.7	50	63.0	99	100

1.23. Conclusões

A análise de curvas de nível das variáveis de desempenho em relação às variáveis de decisão, permitiu a avaliação de condições de operação do sistema cromatográfico para etapa de adsorção.

A operação sem reciclo não permite a otimização da taxa de produção, do rendimento de recuperação e da fração utilizada da coluna simultaneamente, exigindo a escolha de critérios predominantes com base nas características do adsorvato e do adsorvente. Por outro lado, a utilização de reciclo do efluente da coluna cromatográfica pode neutralizar a competição entre o rendimento de recuperação e a fração utilizada da coluna, permitindo a definição das variáveis de decisão com base na taxa de produção e na seleção adequada da concentração de alimentação à coluna.

O procedimento de otimização de condições de operação mostra que o uso de leito fixo com reciclo de efluente é recomendável para aplicações onde há grandes volumes de solução concentrada a ser processada (grandes volumes de extrato) ou em casos em que há integração da unidade de fracionamento à unidade de extração; nesta hipótese, o efluente da coluna retorna ao vaso de alimentação/extração. Com isso, a vazão de alimentação de pó de ipê roxo deve ser selecionada para que a concentração de lapachol no vaso permaneça constante, considerando o equilíbrio termodinâmico de lapachol em etanol, definido pela sua solubilidade neste solvente.

CONCLUSÕES GERAIS

Com base na revisão bibliográfica apresentada no Capítulo 2, a cromatografia de troca iônica em baixa pressão se apresenta como uma técnica promissora para o fracionamento de extratos orgânicos e óleos naturais, visando a separação em escala industrial de princípios ativos constituídos por moléculas ionizáveis. Por esta razão, o presente texto foi dedicado ao desenvolvimento de metodologias para o projeto de processos de separação cromatográfica.

O projeto básico de sistemas cromatográficos envolve três etapas bem definidas: i) modelagem matemática do comportamento da coluna; ii) estimação de parâmetros de equilíbrio em sistemas multicomponentes e de transferência de massa e iii) otimização das condições de operação e da configuração do sistema de separação.

Diante disto, as seguintes observações são pertinentes:

- Um modelo matemático foi aplicado para simulação do comportamento de colunas de separação. A convergência do método de resolução numérica foi avaliada e o modelo matemático apresentou-se adequado para simulação da coluna cromatográfica em condições de operação correspondentes a sistemas de baixa e média pressão, durante as diferentes etapas do processo de separação;
- Planejamentos experimentais para redução de incertezas paramétricas devem ser realizados para estimação dos parâmetros de equilíbrio, pois o comportamento da coluna cromatográfica é muito mais sensível a estes parâmetros do que aos parâmetros de transferência de massa;
- A avaliação do equilíbrio entre lapachol e resina trocadora de ânions mostrou que a adsorção ocorre predominantemente por interações eletrostáticas, confirmando que a cromatografia de troca iônica pode ser um processo seletivo de separação entre lapachol e moléculas não ionizáveis presentes em extratos de ipê-roxo;

- A análise dos perfis de cada critérios de desempenho em relação às variáveis de decisão permitiu caracterizar faixas ótimas de operação, considerando diferentes metas na etapa de adsorção em um leito sem reciclo de efluente;

- A utilização de reciclo de efluente poderia conduzir a operação da coluna a seus limites máximos de rendimento e capacidade utilizada da coluna, impostos pela isoterma de equilíbrio. Isto transformaria o problema de otimização da etapa de adsorção em problema de maximização da taxa de produtividade em função da vazão e da concentração alimentação do adsorvato;

A partir destas últimas observações, é possível inferir a adequação das metodologias numéricas e experimentais desenvolvidas para a simulação e estimação dos parâmetros dos modelos matemáticos, podendo assim ser utilizadas na análise dos resultados das etapas subsequentes deste projeto, descritas no Capítulo 7 – Propostas de Trabalho.

REFERÊNCIAS

- ANTIA, F., HORVÁTH, C., 1989; Gradient elution in non-linear preparative liquid chromatography, *Journal of Chromatography*, 484, 1-27.
- EL FALLAR, M. Z., GUIOCHON, G., 1991; Gradient elution chromatography at very high column loading: Effect of the deviation from the Langmuir model on the band profile of a single component, *Analytical Chemistry*, 63, 2244-2252.
- FELINGER, A., GUIOCHON, G., 1998; Comparing the optimum performance of the different modes of preparative liquid chromatography, *Journal of Chromatography A*, 796, 59-74.
- ABIQUIM, Anuário da Indústria Química Brasileira, 2000, São Paulo, Brasil.
- ALBUQUERQUE M. E. L. R., VIANA, L. C. C., ANDRADE J. F. F. *et al*, 1995 “Process for the extraction and purification of alkaloids.”, *WO95/01984*
- ALTNHÖNER U.; MEURER M.; STRUBE J.; SCHMIDT-TRAUB, H; 1997; Parameter estimation for the simulation of liquid chromatography, *Journal of Chromatography A*, 769, 59-69.
- ALVES, F. C., 2002, “Desenvolvimento de formas farmacêuticas a partir de β -lapachona para utilização em terapias antineoplásicas”, Dissertação de Mestrado, UFPE/PE.
- ANDRADE-NETO, V. F., GOULART, M. O. F., SILVA FILHO, J. F. *et al*, 2004, “Antimalarial activity of phenazines from lapachol, β -lapachone and its derivatives against *Plasmodium falciparum* in vitro and *Plasmodium berghei* in vivo”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14, 1145-1149.
- ANONIMO, Shimadzu preparative liquid chromatography data book, Report, 1989 edition.
- APPLEZWEIG N, RONZONE S E, 1946 “Ion exchange process for extracting cinchona alkaloids.”, *Ind. Eng. Chem.*, 38:(6), 576-579.

- AWANG, D. V. C., KINDACK, D., DAWSON, B. A., 1986, "Tandem high-performance liquid chromatography methods for resolution of lapachol and related naphthaquinones", *Journal of Chromatography*, 368, 439-443.
- AZEVEDO D. C. S., RODRIGUES, A., 2000, "SMB Chromatography applied to the separation/purification of fructose from cashew apple juice.", *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, 17 (04), 507-516.
- BARD, Y. (1974), "Nonlinear Parameter Estimation", Academic Press, New York. (1974).
- BARRETO JR, A. G., 2002, "Modelagem e simulação da adsorção de lapachol em resina trocadora de íons", Tese de Mestrado, COPPE/UFRJ.
- BARRETO JR, A. G., BISCAIA JR, E. C., CARVALHAES, S. F., 2004, "Cromatografia de troca-iônica aplicada ao fracionamento de extratos e óleos naturais", *submetido a Química nova*.
- BERGGREN A, BJORLING C O, WILLMANJOHNSON B, 1958, "Elution of alkaloids from cation exchangers", *ACTA Chem Scand*, 12: (7), 1521-1527.
- BIEGLER, L. T., GROSSMANN, I. E, 2004, "Retrospective on optimization", *Computers and Chemical Engineering*, Volume 28, Issue 8, Pages 1169-1192.
- BISCAIA JR, E. C., 1992, "O método dos resíduos ponderados com aplicação em simulação de processos", XV Congresso Nacional de Matemática Aplicada e Computacional – CNMAC, São Carlos, SP, Brasil.
- BRAGA, W. F., REZENDE, C. M., ANTUNES, O. A. C., PINTO, A. C., 1998, "Terpenoids from *Copaiba cearensis*", *Phytochemistry*, 49(1), 263-264.
- CARG, D. R., RUTHVEN, D. M., 1973, "Theoretical prediction of breakthrough curves for molecular sieves adsorption columns – I Asymptotic solutions", *Chemical Engineering Science*, 28, 791.
- CARRÈRE H., BASCOUL A., FLOQUET, P., WILHELM, A., M., DELMAS, H., 1996, Whey proteins extraction by fluidized ion exchange chromatography: simplified modeling and economical optimization, *The Chemical Engineering Journal*, 64, 307-317.

- CARVALHAES S.F. e CARDOSO, J.N., 1986, “Ácidos Carboxílicos do Xisto da Formação Irati.”, *An. Acad. Bras. Ciênc*, 58(1), 7-15.
- CARVALHAES, S. F., COSTA, D. L., MAZZEI, *et al*, 2002, “Alternative extraction of alkaloid anti-carcinogens from Brazilian “vinca rosea” using ion exchange chromatography”, *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 12, supl., 83-84.
- CECHINEL, V. F., YUNES, R. A., 1998, “Estratégias para obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais. Conceito sobre modificação estrutural para otimização da atividade.”, *Química Nova*, 21(1), 99-105.
- CHOONG, K. L., SMITH, L., 2004, “Optimization of batch cooling crystallization”, *Chemical Engineering Science* 59, 313 – 327.
- CLARK, J., 2002, *Capacity to produce pharmaceutical products from agriculture*. In: New food and pharmaceutical products from agriculture - Report RIRDC 02/015, Rural Industries Research & Development Corporation.
- COIMBRA, M. C., SERENO, C., RODRIGUES, A., 2003, “A moving finite element methods for the solution of two-dimensional time-dependent models”, *Applied Numerical Mathematics*, 44, 449-469
- COIMBRA, M. C., SERENO, C., RODRIGUES, A., 2004, “Moving finite element method: applications to science and engineering problems” *Computers and Chemical Engineering*, 28, 597-603.
- COSTA, C. A. V., 1991, “Modelling equilibrium and kinetics in chromatography process”, *Chromatography and Membrane Processes in biotechnology*, COSTA, C. A., CABRAL, J. S., ed., NATO ASI, Series E, 204, Nijhoff, Dordrecht.
- COSTA, C.; RODRIGUES, A., 1985a, “Design of cyclic fixed-bed adsorption processes”, *The American Institute of Chemical Engineering Journal*, vol. 31, 10, 1645-1654.
- COSTA, C.; RODRIGUES, A.; 1985b “Intraparticle diffusion of phenol in macroreticular adsorbents: Modelling and experimental study of batch and cstr adsorbers”, *Chemical Engineering Science*, 40, 6, 983-993.

- DE MOURA, K. C. G., EMERY, F. S., NEVES-PINTO C. *et al*, 2001, “Trypanocidal activity of isolated naphthoquinones from *Tabebuia* and some heterocyclic derivatives: A review from an interdisciplinary study”, *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 12, 3, 325-338.
- DÍEZ S, LEITÃO A, FERREIRA L e RODRIGUES A, 1998 “Adsorption of phenylalanine onto polymeric resin: equilibrium, kinetics and operation of a parametric pumping unit.”, *Separation and Purification Technology*, 13, 25-35.
- DINNEN, R. D., EBISUZAKI, K., 1997, “The search for novel anticancer agents: a differentiation-based assay and analysis of a folklore product”, *Anticancer Research*, 17, 1027-1034.
- FALKENBERG, M.B., 1999 “*Quinonas*”. In: Simões C.M.O., *et al.* (eds), *Farmacognosia da planta ao medicamento*, 3 ed. Capítulo 25, Porto Alegre (RS) e Florianópolis (SC), Brasil, UFRGS e UFSC.
- GARCIA E S, 1996, *Fitoterápicos*. In: Biodiversidade – perspectivas e oportunidades tecnológicas, projeto Biodiversidade: perspectivas e oportunidades tecnológicas. FIOCRUZ, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
- GIDDINGS, J. C., *Dynamics of chromatography*, New York: Marcel Dekker, 1965.
- GREEN, J.B., HOFF, R.J., WOODWARDT, P.W., STEVENS, L.L., 1984, “Separation of liquid fossil fuels into acid, base and neutral concentrates”, *Fuel*, 63, 1290-1301.
- GRITTI, F., GUIOCHON, G., 2004, “Influence of a buffered solution on the adsorption isotherm and overloaded band profiles of an ionizable compound”, *Journal of Chromatography A*, 1028, 2, 197-210
- GRUSHKA, E., SNYDER, L. R., KNOX, J. H., 1975, “Advances in band spreading theories”, *Journal of Chromatography Science*, 13, 25.
- GU T., 1997, “Mathematical modeling and scale-up of liquid chromatography”, Ed. Springer-Verlag.
- GÜZELTUNÇ E e ÜLGEN K Ö, 2001, “Recovery of actinorhodin from fermentation broth”, *Journal of Chromatography A*, 914, 67-76.

- HEUER, C., HUGO, P., MANN, GREGOR, SEIDEL-MORGENSTERN, A., 1996, Scale up in preparative chromatography, *Journal of Chromatography A.*, 752, 19-29.
- JAGELAN, P., MAGNUSSON, J., BRYTESSON, M., 1994, Optimization of industrial-scale high performance liquid chromatography using a newly developed software, *Journal of Chromatography A*, 658, 497-504.
- JAMES F.; SEPÚLVEDA M.; CHARTON F.; QUIÑONES I.; Guiochon G.; Determination of binary competitive equilibrium isotherms from the individual chromatographic band profile, *Chemical Engineering Science*, 1999, 54, 1677-1696.
- KACZMARSKI, K., MAZZOTTI, M., STORTI, G., MORBIDELLI, M., “Modeling fixed-bed adsorption columns through orthogonal collocations on moving finite elements”, *Computers and Chemical Engineering*, 21 (6), 641-660.
- KHAN, R.M., MLUNGWANA, S.M., 1999, “5-Hydroxylapachol: a cytotoxic agent from *Tectona grandis*, *Phytochemistry*, 50, 439-442.
- LANG, J., CAO, W, HUANG, W., RUSSEL, R. D., 2003, “ A two-dimensional moving finite element method with local refinement based on a posteriori error estimates”, *Applied Numerical Mathematics*, 46, 75-94.
- LAPENTA, G., 2003, “Variational grid adaptation based on the minimization of local truncation error: time-independent problems”, *Journal of Computational Physics*, 193, 159-179.
- LAPIDUS, L., AMUNDSON, N. R., 1952, “Mathematics of adsorption in beds. VI. The effect of longitudinal diffusion in ion exchange and chromatographic columns”, *Journal Physics Chemistry*, 56, 984-988.
- LEE, J.-G., LEE, W.-C, WANG, F.-S., 1997, “ Simulation of pH elution in high-performance affinity chromatography using non-porous adsorbents”, *Chemical Engineering Journal*, 65, 175-186.
- LEE, W.-C., TSAI, G.-J., TSAO, G., 1993, “Analysis of chromatography by plate theory”, *Separation Technology*, 3, 178-197.

- LIAPIS, A. I., RIPPIN, D. W. T., 1977, "The simulation of binary adsorption in activated carbon columns using estimates of diffusional resistance within the carbon particles derived from batch experiments", *Chemical Engineering Science*, 33, 594.
- LIN, B., GUIOCHON, G., 1989, "Numerical simulation of chromatographic band profiles at large concentrations: length of space increment and height equivalent to a theoretical plate", *Separation Science and Technology*, 24 (1&2), 31-40.
- LISEC, O., HUGO, P., SEIDEL-MORGESNTERN, A., Frontal analysis method to determine competitive adsorption isotherm, *Journal of Chromatography A*, 908 (2001), 19-34
- LJUNGLÖF A, THÖMMES, J. 2000, "Visualising intraparticle protein transport in porous adsorbents by confocal microscopy", *Journal of Chromatography A*, 813 (1998) 387–395.
- MACIEL, M A M, VEIGA JR, V F E PINTO A C, 2002, "Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares", *Química Nova*, 25 (3), 429-438.
- MACIEL, M. A. M., 1997, "*Croton cajucara*: Uma escolha etnobotânica", Tese de Doutorado, Instituto de Química/UFRJ.
- MAO, Q.M., PRINCE, I.G., HEARN, M.T.W., High-performance liquid chromatography of amino acids, peptides and proteins CXXXII. Optimization of operating parameters for protein purification with chromatographic columns, *Journal of Chromatography*, 646, 81-89, 1993.
- MARTIN, A. J. P., SYNGE, R. L. M., 1941, "A new form of chromatogram employing two liquid phase" *Biochemistry Journal*, 35, 1358-1358.
- MCGUIRE T A, VANETTEN C H, EARLE F R, 1957, "Use of ion exchange in recovery and partial purification of morphine from aqueous extracts of poppy capsules", *J. Am. Pharm. Assoc.*, 46: (4), 247- 248
- MEHLTRETTER C L, WEAKLEY F B, 1956, "Extraction of morphine from poppy capsules and its recovery by ion exchange.", *J. Am. Pharm Assoc.*, 46: (3), 193-196.
- MENDONÇA, K. C. P., 1995, "Simulação de operação de reação/separação em colunas cromatográficas", Exame de Qualificação ao Doutorado, COPPE/UFRJ.

- MICRONAL, “O eletrólito correto para cada aplicação”, Boletim de Aplicação, <http://www.micronal.com.br/artigostecnicos/eletrolito.htm>, acessado em 2004.
- MILLER, K, 1981, “Moving finite element (Part II)”, *SIAM Journal of Numerical Analysis*, 18, 1033-1057.
- MIYABE, K., e TAKEUCHI, S., 1997, “Effect of acetonitrile/water mobile-phase composition on adsorption characteristic of reversed-phase liquid chromatography”, *Anal. Chem.*, 69, 2567-2574.
- MORBIDELLI, M., SERVIDA, A., STORTI, G., CARRA, S., 1982, “Simulations of multicomponent adsorption beds. Model analysis and numerical solution”, *Industrial Engineering Chemical Fundamentals*, 21, 123.
- NATARAJAN, V, BEQUETTE, S., CRAMER, S. M., 2002; Optimization of ion-exchange displacement separations I. Validation of an iterative scheme and its use as a methods development tool. *Journal of Chromatography A*, 876, 51-62.
- NEVES, M. C. M., “Plantas medicinais: Diagnóstico e Gestão”, ed. IBAMA/MINISTÉRIO DO MEIO AMBIENTE, N518p, 35, 52 páginas.
- NORONHA, F. B. *et al.*, 1993, *Estima – Um pacote computacional para estimação de parâmetros e projeto de experimentos*. Rio de Janeiro. Relatório Interno do Programa de Engenharia Química da COPPE/UFRJ.
- PEREIRA, C. G., MARQUES, M. O. M., BARRETO, A. S., *et al*, 2004, “Extraction of indole alkaloids from *Tabernaemontana catharinensis* using supercritical CO₂+ethanol: an evaluation of the process variables and the raw material origin”, *The Journal of Supercritical Fluids*, V. 30, 1, 51-61.
- PETZOLD, L. R. “DASSL code, version 1989”, Computing and Mathematics Research Division, Lawrence Livermore National Laboratory, L316, PO Box 808, Livermore, CA 94559, 1989.
- PINTO, J. C. C. S., LOBÃO, M. W. N. e MONTEIRO, J. L. F. (1990), “Sequential experimental design for parameter estimation: A different approach”, *Chem.Engng.Sci.*, 45, 883-892.

- POOLE, S. K., DEAN, T. A., OUDSEMA, J. W. and POOLE, C. F., 1990, "Sample preparation for chromatographic separations: an overview", *Analytica Chimica Acta*, 236, 3-42.
- GOD R.; GUMM H.; STUMP H., 2001, "Using multiparallel HPLC for purification in drug" discovery from nature, *GIT Lab J.*, December, 20.
- RAO, K., 1974, "Quinone natural products: Streptonigrin (NSC-45383) and lapachol (NSC-11905) structure-activity relationships", *Cancer Chemotherapy Reports*, Part 2, 4(4), 11-17.
- RAO, K.V.; MCBRIDE, T.J.; OLESON, J.J.; Recognition and evaluation of lapachol as na antitumor agent, *Cancer Research*, 28, 1952-1954, October, 1968.
- RASMUSON, A., 1981, "Exact solution of a model for diffusion and transient adsorption in particle and longitudinal dispersion in packed beds", *The American Institute of Chemical Engineering Journal*, 27 (6), 1032-1034.
- RIZZINI C T, MORS W B, 1995, "Botânica econômica brasileira", Ed. Âmbito Cultural.
- ROBBERS, J E, SPEEDIE, M K e TYLER, V E, 1997, "Farmacognosia e Farmacobiotechnologia", ed. Premier.
- ROSEN, J. B., 1952 , "Kinetics of a fixed bed system for solid diffusion into spherical particles", *Journal Chemical and Physics*, 20 (3), 387.
- RUTHVEN, D. M., *Principles of Adsorption and Adsorption Process*. New York: John Wiley & Sons, 1984.
- SAGRERO-NIEVES, L., 1986, "Isolation of lapachol from *Diphysa robinoides*", *Journal of Natural Products*, 9 (03), 547.
- SAUNDERS, M. S., VIEROW, J. B. e CARTA, G., 1989, "Uptake of phenylalanine and tyrosine by a strong-acid cation exchanger", *AIChE Journal*, 35,1, 53-67.
- SEDGWICK, V., 2002, "Downstream", Amersham Bioscience.

- SILVA, M. N., FERREIRA, V. F., SOUZA, M. C. B. V., 2003, “Um panorama atual da química e da farmacologia de naftoquinonas, com ênfase na β -lapachona e derivados”, *Química Nova*, 26(3), 407-416.
- SNYDER, L.R., DOLAN, J. W., 1989, “Preparative high-performance liquid chromatography under gradient conditions. Iii. Craig simulations for heavily overloaded separations”, *Journal of Chromatography*, 484, 437-450
- SOARES K., CARVALHAES S.F., TADDEI L.E.M., 2000 “Caracterização da capacidade de fixação e rendimento de recuperação de bases orgânicas em resinas catiônicas macroporosas com aplicação em *Peschiera affinis*”, *23^o Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, Poços de Caldas (MG), Brasil.
- STEINERT J., KHALAF, H., RIMPLER, M., 1995, HPLC separation and determination of naphtho[2,3-b]furan-4,9-diones and related compound in extracts of *Tabebuia avellanedae* (Bignoniaceae), *Journal of Chromatography A*, 693, 281-287.
- TEIXEIRA, V.G., COUTINHO, F.M.B., GOMES, A.S., 2001, “Principais métodos de caracterização da porosidade de resinas à base de divinilbenzeno”, *Química Nova*, 24, N^o 06, 808-818.
- TEMELLI, F., BRADDOCK, R. J., CHEN, C. S., *et al*, Supercritical carbon dioxide extraction of terpenes from orange essential oil. In: *Supercritical fluid extraction and chromatography – techniques and applications*, Ed. Charpentier, B. A. e Sevenants, M. R., ACS, 1988
- TEOH, H.K., TURNER, M., TITCHENER-HOOKER, N., SORENSEN, E., 2001, Experimental verification and optimization of a detailed dynamic high performance liquid chromatography column model, 25, 893-903.
- THOMAS, H. C., 1944, “Heterogeneous ion exchange in a flowing system”, *Journal of American Chemical Society*, 66 (10), 1664-1666.
- VAN DEEMTER, J. J., ZUIDERWEG, F. J., KLINKENBERG, A., 1956, “Longitudinal diffusion and resistance to mass transfer as causes of nonideality in chromatography”, *Chemical Engeneering Science*, 5, 271.

- VEIGA JR, V F E PINTO A C, 2002, "O Gênero *Copaifera* L.", *Química Nova*, 25 (2), 273-286.
- VIANA, L.M.; FREITAS, M.R.; RODRIGUES, S.V. *et al*, 2003, "Extraction of lapachol from *Tabebuia avellanedae* wood with supercritical CO₂: na alternative to soxhlet extraction?", *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, v.20, 3.
- VIEIRA, R. C., BISCAIA JR., E. C., 2000, "An overview of initialization approaches for differential-algebraic equations", *Latin American Applied Research*, 30 , 303-313.
- VON MEIEN O. F., BISCAIA JR E. C., NOBREGA R., 1997 "Polymer-solute diffusion and equilibrium parameters by inverse gas chromatography", *The American Institute of Chemical Engineering Journal*, 43 (11), 2932-2943
- WENNBERG, T., RAUHA, J.P., VUORELA, H., 2001; Computer assisted scaleup from analytical HPLC to preparative MPLC for the separation of phenolic compound, *Chromatographia Supplement*, Vol. 53, S-240-S-245.
- WHITAKER R J, EVANS D A, 1985 "Plant production of fine chemicals", *Chemtech*, nov., 674-679.
- WILHELM, A.M., RIBA, J.P., 1989, Scale up and optimization im production liquid chromatography, *Journal of Chromatography*, 484, 211-223.
- WILKINSON, J. A., 2002, *Medicinal and nutraceutical products: Current and potential new raw material from agriculture*. In: New food and pharmaceutical products from agriculture - Report RIRDC 02/015, Rural Industries Research & Development Corporation.
- WU, D.J., MA, Z., AU, B.W., WANG, N.H.L., 1997; Recovery and purification of paclitaxel using low-pressure liquid chromatography, *AIChE Journal*, Vol. 43, N°1, 232-242.
- YOSHIDA, HIROYUKI E KATAOKA, TAKESHI; Adsorption of amines and ammonia on H⁺-form ion exchanger, *Chemical Engineering Science*, 42, 7, 1805-1814, 1987
- ZOGG, G.,C.Ç, NYREDY, S.Z., STICHER O., 1989a; Operation conditions in preparative medium pressure liquid chromatography (MPLC). I. Influence of column preparation and particle size of silica, *Journal of Liquid Chromatography*, 12(11), 2031-2048.

ZOGG, G.,C.Ç, NYREDY, S.Z., STICHER O., 1989b; Operation conditions in preparative medium pressure liquid chromatography (MPLC). II. Influence of solvent strength and flow rate of the mobile phase, capacity and dimensions of the column, *Journal of Liquid Chromatography*, 12(11), 2049-2065.

PRODUÇÃO ACADÊMICA

Artigos completos publicados em anais de eventos:

BARRETO JÚNIOR, A. G., BISCAIA JUNIOR, E. C., CARVALHAES, S. F.. Modelagem e simulação da adsorção por troca iônica de fenilalanina em leito fixo In: XXIX Congresso Brasileiro de Sistemas Particulados, São João del-Rei - MG. **Anais do XXIX Congresso Brasileiro de Sistemas Particulados**. Belo Horizonte-MG: UFMG-FUNREI-CEFET/MG, 2001. v.1. p.53-1 - 53-6

Artigos resumidos publicados em anais de eventos:

BARRETO JÚNIOR, A. G., CARVALHAES, S. F., BISCAIA JUNIOR, E. C.. Projeto de sistemas cromatográficos de troca iônica de baixa pressão para o fracionamento de extratos de plantas medicinais In: 26 Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2003, Poços de Caldas. **26 Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, 2003. v.1. p.PN232

BARRETO JÚNIOR, A. G., CARVALHAES, S. F., BISCAIA JUNIOR, E. C.. Avaliação da difusividade intraparticular de lapachol em resina trocadora de íons utilizando coluna delgada In: XXX CONGRESSO BRASILEIRO DE SISTEMAS PARTICULADOS, São Carlos/SP. **XXX CONGRESSO BRASILEIRO DE SISTEMAS PARTICULADOS**, 2002.

BARRETO JÚNIOR, A. G., BISCAIA JUNIOR, E. C., CARVALHAES, S. F.. Modelagem e simulação da adsorção por troca iônica de Lapachol em leito fixo In: IV Encontro Brasileiro sobre Adsorção, 2002, Rio de Janeiro. **IV Encontro Brasileiro sobre Adsorção**, 2002.

BARRETO JÚNIOR, A. G., BISCAIA JUNIOR, E. C., CARVALHAES, S. F., “Otimização de sistemas cromatográficos para a recuperação de lapachol de solução etanólica”, In: V Encontro Brasileiro sobre Adsorção. **V Encontro Brasileiro sobre Adsorção**, 2004.

Artigo submetido:

BARRETO JR. A. G., VEIGA JR. V. F., MACIEL M. A. M., BISCAIA E. C., CARVALHAES S. F., PINTO. A. C., Cromatografia de troca-iônica aplicada ao isolamento da fração ácida do Óleo de Copaíba (Copaifera multijuga) e da Sacaca (Croton cajucara). Submetido à Química Nova.

Artigos em elaboração:

BARRETO JÚNIOR, A. G., BISCAIA JUNIOR, E. C., CAJAIBA, J. F., Evaluation of the design of conditions chromatographic for the fractionation and purification of substances organic bio active produced by plants. A ser submetido para publicação.

BARRETO JÚNIOR, A. G., BISCAIA JUNIOR, E. C., CAJAIBA, J. F., Estimation of the coefficient of diffusion effective intra-particle in ion exchange resins. A ser submetido para publicação.

S. L. OLIVEIRA, J. L. F. MONTEIRO, M. SCHWAAB, F. M. SILVA, C. A. QUEIPO, A. G. BARRETO JR., M. NELE, J. C. PINTO, “Sequential experimental design for model discrimination using a new bayesian approach”, a ser submetido para publicação.

Participação em projetos de pesquisa:

Desenvolvimento de processo de pré-concentração de fitofármacos. Edital Universal do CNPq 2001. Vigência: 2001 – 2003;

Projeto de processos de isolamento de fitofármacos por cromatografia de troca iônica.
Edital Universal do CNPq 2003. Vigência: 2003 – 2005.

Apêndice II – Quantificação das concentrações de lapachol e β -lapachonados nos experimentos de equilíbrio realizados em banho finito

Neste apêndice são apresentados os resultados das análises em CLAE das soluções iniciais e finais dos experimentos realizados em banho finito com misturas sintéticas e com o extrato etanólico de ipê-roxo em diferentes concentrações.

Banho finito com soluções sintéticas

As concentrações em cada banho para os experimentos realizados com mistura sintética estão ilustradas na Tabela 50

Tabela 50 - Condições de operação em cada experimento no banho finito com mistura sintética

A curva de calibração apresentada na figura ??, (Capítulo 3 – seção 3.??) foi desenvolvida a partir da análise das soluções iniciais do banho finito. A Tabela ?? apresenta os resultados de cada análise.

Tabela 51 – Calibração para quantificação de lapachol e β -lapachona por CLAE

Amostras	Concentração (g/L)		Áreas (V.min)	
	lapachol	β -lapachona	lapachol	β -lapachona
1-3	0.20	0.01	0.22	0.00
4-6	0.20	0.05	0.22	0.04
7-9	0.20	0.10	0.23	0.08
10-12	0.10	0.01	0.10	0.00
13-15	0.10	0.05	0.10	0.03
16-18	0.10	0.10	0.10	0.09
19-21	0.01	0.01	0.00	0.00
22-24	0.01	0.05	0.00	0.03
25-27	0.01	0.10	0.00	0.09

Tabela 52 –Quantificação da concentração de lapachol e β -lapachona por CLAE para as soluções finais do banho finito

Amostras	Áreas (V.min)		Concentrações (g/L)	
	lapachol	β -lapachona	lapachol	β -lapachona
1	0.12	0.00	0.12	0.01
2	0.20	0.00	0.18	0.01
3	0.53	0.00	0.46	0.01
4	0.13	0.05	0.12	0.06
5	0.24	0.04	0.22	0.06
6	0.26	0.05	0.23	0.06
7	0.12	0.09	0.11	0.11
8	0.21	0.08	0.19	0.10
9	0.25	0.10	0.22	0.11
10	0.02	0.00	0.03	0.01
11	0.11	0.00	0.11	0.01
12	0.12	0.00	0.11	0.01
13	0.02	0.04	0.02	0.06
14	0.12	0.05	0.11	0.06
15	0.12	0.04	0.12	0.06
16	0.02	0.11	0.02	0.12
17	0.12	0.11	0.11	0.12
18	0.12	0.10	0.11	0.12
19	0.00	0.09	0.01	0.11
20	0.08	0.08	0.08	0.10
21	0.08	0.08	0.08	0.10
22	0.00	0.44	0.01	0.47
23	0.09	0.43	0.09	0.47
24	0.09	0.43	0.09	0.47
25	0.00	0.49	0.01	0.52
26	0.04	0.47	0.04	0.51
27	0.04	0.47	0.04	0.50

As Figuras ??, ??, ... ilustram os cromatogramas das soluções iniciais e finais dos experimentos realizados em banho finito com soluções sintéticas. Os resultados da integração destes cromatogramas estão demonstrados na Tabela ??.

Banho finito com soluções preparadas a partir do extrato etanólico de ipê-roxo.

Tabela 53 - Condições de operação em cada experimento no banho finito com o extrato

Amostras		Áreas (V.min)		Concentrações (g/L)	
		lapachol	não ácidos	lapachol	não ácidos
Iniciais	1	0.24	0.17	2.12	1.86
	2	0.16	0.09	1.45	1.12
	3	0.08	0.06	0.77	0.73
	4	0.01	0.00	0.22	0.13
	5	0.06	0.04	0.06	0.58
	6	0.00	0.01	0.01	0.20
Finais	1	0.14	0.06	1.26	0.71
	2	0.07	0.09	0.74	1.09
	3	0.02	0.04	0.26	0.55
	4	0.03	0.12	0.07	1.43
	5	0.00	0.01	0.01	0.25
	6	0.00	0.00	0.01	0.13

Os cromatogramas apresentados nas Figuras ??, ??, ... são referentes aos experimentos realizados em banho finito com extrato etanólico de ipê-roxo.