

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ENGENHARIA DE ALIMENTOS
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA DE ALIMENTOS**

**ESTUDO CINÉTICO DE ADSORÇÃO, MODELAGEM DINÂMICA E
OTIMIZAÇÃO DE PROCESSO CONTÍNUO DE PURIFICAÇÃO DE
CEFALOSPORINA C**

TESE DE DOUTORADO

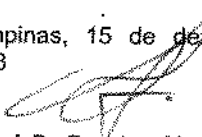
MARLEI BARBOZA

ORIENTADOR: PROF. DR. FRANCISCO MAUGERI FILHO

PARECER

Este exemplar corresponde à redação final da tese defendida por Marlei Barboza aprovada pela Comissão Julgadora em 15 de dezembro de 1998.

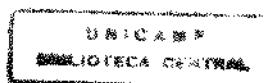
Campinas, 15 de dezembro de 1998


Prof. Dr. Francisco Maugeri Filho
Presidente da Banca

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Alimentos UNICAMP como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Doutor em Engenharia de Alimentos.

Campinas - SP

1998



UNIDADE	30
N.º CHAMADA:	
V.	Ex.
TONEL. NO.	36 354
PROD.	229/99
PREC.	R\$ 11,00
DATA	29/01/99
N.º CPD	

CM-00122005-3

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA F.E.A. - UNICAMP

B234e

Barboza, Marlei

Estudo cinético de adsorção, modelagem dinâmica e otimização de processo contínuo de purificação de cefalosporina c / Marlei Barboza. – Campinas, SP: [s.n.], 1998.

Orientador: Francisco Maugeri Filho

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Engenharia de Alimentos.

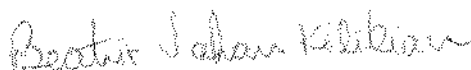
1. Cefalosporina. 2. Purificação. 3. Modelagem – Dinâmica. I. Maugeri Filho, Francisco. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Engenharia de Alimentos. III. Título.

BANCA EXAMINADORA

Tese aprovada em 15 de Dezembro de 1998.



Prof. Dr. Francisco Maugeri Filho
(Orientador, FEA-UNICAMP)



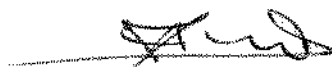
Profa. Dra. Beatriz Vaham Kilikian
(Membro, DEQ-EPUSP)



Prof. Dr. Carlos Osamu Hokka
(Membro, DEQ-UFSCar)



Prof. Dr. Rubens Maciel Filho
(Membro, FEQ-UNICAMP)



Prof. Dr. Fernando Antonio Cabral
(Membro, FEA-UNICAMP)

Prof. Dr. Everson Alves Miranda
(Suplente, FEQ-UNICAMP)

Profa. Dra. Maria Isabel Rodrigues
(Suplente, FEA-UNICAMP)

À Maria, minha mãe

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Francisco Maugeri Filho pela amizade e orientação segura.

À Profa. Dra. Maria Isabel Rodrigues pela amizade, atenção e fraternidade dedicada.

Ao Ego. Eduardo Coselli Vasco de Toledo (Urso) pelo auxílio e incentivo na parte que se refere a solução numérica. Um grande amigo, com quem pude compartilhar discussões teóricas e filosóficas.

A minha amiga Eliana Setsuko Kamimura pelas discussões e sugestões ao longo do desenvolvimento do trabalho, particularmente a respeito do método estatístico utilizado. Um exemplo de dedicação, paciência e perseverança.

Ao Prof. Tomaz Arakaki, Marco Antonio Guerreiro e Oscar Taboada, amigos prestimosos e admiráveis.

Ao meu amigo Helder Aníbal Hermini. Companheiro de longa data.

Aos amigos do laboratório de Bioengenharia Fátima Almeida Costa, Yemiko, Isabel Curralero, Suzana Kalil, André Burket e Adrelina (Lia) pela convivência, sugestões e paciência.

Aos professores, funcionários e colegas do DEA-FEA-UNICAMP.

Ao CNPq pela bolsa de doutorado.

SUMÁRIO

Lista de figuras.....	i
Lista de tabelas.....	vi
Nomenclatura.....	ix
Resumo.....	xi
Abstract.....	xii
 1. INTRODUÇÃO.....	 1
 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	 5
2.1 Antibióticos.....	5
2.2 Antibióticos β -lactâmicos.....	5
2.2.1 Penicilinas.....	6
2.2.2 Cefalosporinas.....	7
2.3 Separação de produtos provenientes de processos biotecnológicos.....	8
2.4. Processos de separação e purificação de cefalosporina C.....	9
2.5. Adsorção.....	18
2.5.1 Adsorção física e química.....	19
2.6 Resinas utilizadas para separação e purificação de cefalosporina C.....	21
2.7 Isotermas de adsorção.....	23
2.7.1 Isoterma de Langmuir.....	26
2.7.2 Isoterma de Freundlich.....	27
2.7.3 Outras isotermas utilizadas para estudos de adsorção de CPC em resina.....	28
2.8 Processo CARE.....	31
 3. MODELAGEM MATEMÁTICA.....	 33
3.1 Cinética de adsorção.....	33
3.2 Modelagem matemática para cinética de adsorção em tanque agitado.....	36

3.3 Modelagem matemática para o sistema adsorção-dessorção.....	39
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	50
4.1 Material.....	50
4.2 Classificação granulométrica das partículas.....	51
4.3 Purificação da resina.....	51
4.4 Escolha da solução tampão.....	51
4.5 Curva de calibração.....	52
4.6 Experimentos de adsorção em tanque agitado.....	56
4.7 Experimentos para determinação das isothermas de equilíbrio.....	57
5. RESULTADOS EXPERIMENTAIS.....	59
5.1 Adsorção de CPC em tanque agitado.....	59
5.2 Isothermas de equilíbrio.....	65
5.2.1 Isothermas de equilíbrio a 25°C.....	65
5.2.2 Isotherma de equilíbrio a 15°C.....	74
5.2.3 Isothermas de equilíbrio a 10°C.....	76
6. SIMULAÇÃO DO PROCESSO DE ADSORÇÃO DE CEFALOSPORINA C EM TANQUE AGITADO.....	87
6.1 Obtenção de parâmetros cinéticos e de transporte.....	87
7. SIMULAÇÃO DO PROCESSO CARE PARA PURIFICAÇÃO DE CEFALOSPORINA C.....	101
7.1 Simulação do processo.....	101
7.2 Dinâmica do processo para purificação de cefalosporina C.....	111
8. OTIMIZAÇÃO DO PROCESSO CARE PARA PURIFICAÇÃO DE CEFALOSPORINA C.....	115
8.1 Estudo do processo por análise de superfície de resposta.....	115

9. CONCLUSÕES.....	155
10. SUGESTÕES.....	158
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	159
APÊNDICE A.....	164

Figura 4.4 -Curva de calibração não-linear para: $3,33 \cdot 10^{-2} < C < 2,0$ g/l. Modelo: $C = -1,99 \cdot 10^{-1} + \exp[-22,7 + 9,534 \cdot \text{ABS}]$; $r^2 = 0,988$	54
Figura 4.5 - Curva de calibração para CPC em tampão sem etanol, com 0,5% e 2,5% de etanol em solução. Leitura em espectrofotômetro na faixa UV a λ de 260nm.....	55
Figura 4.6 - Esquema do equipamento utilizado nos experimentos para adsorção em batelada.....	57
Figura 5.1 - Adsorção de CPC em tanque agitado. Tampão de ácido fórmico a pH 3,65 e temperatura de 25°C.....	59
Figura 5.2 - Comportamento da adsorção de CPC em com etanol em solução a um pH de 3,65 e temperatura de 25°C.....	60
Figura 5.3 - Dessorção de CPC em resina Amberlite XAD-2. Processo em tanque agitado a temperatura de 25°C.....	62
Figura 5.4 - Efeito da temperatura na adsorção de CPC em solução tampão a pH = 3,65, contendo 1,5% de etanol.....	63
Figura 5.5 - Efeito da concentração de etanol em solução tampão a pH 3,65 na adsorção de CPC a uma temperatura de 10°C.....	64
Figura 5.6 -Ajuste linear da isoterma proposta (Equação 5.7) aos dados experimentais, com $n=2$. Temperatura de 25°C.....	67
Figura 5.7 -Isoterma de adsorção de CPC em Amberlite XAD-2 a 25°C. Solução tampão a pH 3,6. Parâmetros do modelo: $q_m = 0,026$ g/g; $K_D = 0,55$; $n=1,39$	68
Figura 5.8 - Linearização do modelo proposto com a imposição de $n=2$. Dados experimentais a 25°C e 1,5% de etanol em solução.....	70
Figura 5.9 -Isoterma de adsorção de CPC em Amberlite XAD-2 a 25°C. Solução tampão com 1,5% de etanol em solução a pH 3,6. Parâmetros do modelo: $q_m=0,069$ g/g ; $K_D=4,51$ g/l; $n=1,08$	70
Figura 5.10 - Linearização dos dados de equilíbrio para modelo de Langmuir. Temperatura de 25°C e 2,5% de etanol em solução.....	72
Figura 5.11 - Isoterma de adsorção de CPC em Amberlite XAD-2 a 25°C. Solução tampão com 2,5% etanol em solução a pH de 3,6. Parâmetros do modelo: $q_m=0,082$ g/g ; $K_D=21,35$ g/l; $n=0,99$	73

Figura 5.12 - Dados de equilíbrio de CPC a 15°C e 1,5% de etanol em solução. Ajuste linear do modelo proposto fixando $n=3$	75
Figura 5.13 -Isoterma de adsorção de CPC em Amberlite XAD-2 a 15°C. Solução tampão com 1,5% de etanol em solução a pH 3,6. Parâmetros do modelo: $q_m=0,041$ g/g ; $K_D=2,36$ g/l; $n=1,08$	75
Figura 5.14 - Ajuste linear do modelo proposto para dados de equilíbrio de adsorção de CPC em solução tampão sem a presença de etanol. Temperatura de 10°C.....	77
Figura 5.15 - Isoterma de adsorção de CPC em Amberlite XAD-2 a 10°C. Solução tampão a pH 3,6. Parâmetros do modelo: $q_m=0,021$ g/g ; $K_D=0,40$ g/l; $n=1,20$. Ajuste não linear.	78
Figura 5.16 - Isoterma de adsorção de CPC em Amberlite XAD-2 a 10°C. Solução tampão/0,5% etanol a pH 3,6. Parâmetros do modelo: $q_m=0,022$ g/g; $K_D=0,74$ g/l; $n=1,17$	79
Figura 5.17 - Ajuste linear do modelo de Langmuir (modelo proposto, $n=1$), para dados de equilíbrio de adsorção de CPC em Amberlite XAD-2. Solução com 1,5% de etanol a 10°C.	81
Figura 5.18 - Isoterma de adsorção de CPC em Amberlite XAD-2 a 10°C. Solução tampão e 1,5% etanol a pH 3,6. Parâmetros do modelo: $q_m=0,021$ g/g; $K_D=0,87$ g/l; $n=1,11$	81
Figura 5.19 - Ajuste linear do modelo proposto com $n=2$. Dados de equilíbrio a 10°C e e2,5% de etanol presente na solução.....	83
Figura 5.20 - Isoterma de adsorção de CPC em Amberlite XAD-2 a 10°C. Solução tampão e 2,5% etanol a pH 3,6. Parâmetros do modelo: $q_m=0,025$ g/g; $K_D=1,63$ g/l; $n=1,05$	84
Figura 5.21 - Comportamento das constantes da isoterma proposta (K_D , n e q_m), em função da temperatura e da porcentagem de etanol presente no meio.....	85
 Figura 6.1 - Adsorção de CPC em tanque agitado a 25°C. Resina Amberlite XAD-2, solução tampão a pH 3,65 e vários valores da concentração inicial de CPC. A: $C_0=0,03$ g/l; B: $C_0=0,042$ g/l; C: $C_0=0,071$ g/l; D: $C_0=0,1$ g/l; E: $C_0=0,22$ g/l.....	89
Figura 6.2 - Adsorção de CPC em tanque agitado a 25°C. Resina Amberlite XAD-2, Solução tampão etanol a pH3,65.....	92

Figura 6.3 - Dessorção de CPC em tanque agitado a 25°C. Resina Amberlite XAD-2, solução tampão/etanol 3,8% a pH 3,65.....	95
Figura 6.4 - Adsorção de CPC em tanque agitado a 15°C. Resina Amberlite XAD-2, solução tampão/etanol a pH 3,65.....	96
Figura 6.5 - Adsorção de CPC em tanque agitado a 10°C. Resina Amberlite XAD-2, solução tampão etanol a pH 3,65. A: sem etanol; B: 0,5% etanol; C: 1,5% etanol; D: 2,5% etanol.....	96
Figura 6.6 - Comportamento de k_1 em função da concentração inicial e porcentagem de etanol a duas condições de temperatura. A: T=10°C; B: T=25°C.....	98
Figura 6.7 - Comportamento de k_2 em função da concentração inicial e porcentagem de etanol a duas condições de temperatura. A: T=10°C; B: T=25°C.....	99
Figura 7.1 - Perfil de concentração de CPC na saída de cada estágio.....	105
Figura 7.2 - Perfil da porcentagem de etanol em cada estágio.....	106
Figura 7.3 - Perfil de contaminantes na saída de cada estágio.....	107
Figura 7.4 - Variação das constantes cinéticas para o 1º estágio, A e 2º estágio B. (k_1 e k_4 sentido de favorecimento de adsorção; k_2 e k_3 sentido de desfavorecimento da adsorção).....	108
Figura 7.5 - Comportamento de q_m e n para os estágios de adsorção e dessorção do processo CARE para purificação de CPC.....	108
Figura 7.6 - Perfil de concentração de CPC (fase líquida) no interior dos poros das partículas(1: primeiro estágio; 2: segundo estágio).....	109
Figura 7.7 - Perfil de concentração da quantidade adsorvida no interior das partículas (1: primeiro estágio; 2: segundo estágio).....	110
Figura 7.8 - Comportamento dinâmico para uma perturbação de 20% acima do valor de referência em F_1	112
Figura 7.9 - Comportamento dinâmico para uma perturbação de 20% acima do valor de referência em F_2	112
Figura 7.10 - Comportamento dinâmico para uma perturbação de 20% acima do valor de referência em F_r	113
Figura 7.11 - Comportamento dinâmico para uma perturbação de 20% acima do valor de referência em Co	113

Figura 7.12 - Comportamento dinâmico para uma perturbação de 20% acima do valor de referência da porcentagem de etanol.....	113
Figura 8.1 - Efeito das variáveis obtios pelo planejamento fatorial na resposta FC.....	119
Figura 8.2 - Superfície de FC em função de θ_{h1} , θ_{h2} e C_o para $\varepsilon_r=0,68$, $\theta_s=250\text{min}$ e $C_{ET0}=5,25$	122
Figura 8.3 - Superfície de FC em função de θ_{h1} , C_{ET0} , θ_s e ε_r para $\theta_{h2}=35,0\text{min}$ e $C_o=0,42\text{g/l}$	123
Figura 8.4 - Superfície de FC em função de θ_{h2} , C_{ET0} , θ_s e ε_r para $\theta_{h1}=50,0\text{min}$ e $C_o=0,42\text{g/l}$	125
Figura 8.5 - Superfície de FC em função de θ_s , ε_r e C_o para $\theta_{h1}=50,0\text{min}$, $\theta_{h2}=35,0\text{min}$ e $C_{ET0}=5,25\%$	128
Figura 8.6 - Superfície de FC em função de C_{ET0} e C_o para $\theta_{h1}=50,0\text{min}$, $\theta_{h2}=35,0\text{min}$, $\theta_s=250\text{ min}$ e $\varepsilon_r=0,68$	129
Figura 8.7 - Efeito das variáveis em FP, obtios pelo planejamento fatorial.....	131
Figura 8.8 - Superfície de resposta em FP em função das variáveis θ_{h1} , θ_{h2} , θ_s e C_o	133
Figura 8.9 - Superfície de resposta de FP em função das variáveis θ_{h1} e ε_r , θ_{h2} e ε_r , θ_s e ε_r e C_o e ε_r	136
Figura 8.10 - Superfície de resposta de FP em função das variáveis θ_{h1} e C_{ET0} , ε_r e C_{ET0} , θ_{h2} e C_{ET0} , θ_s e C_{ET0} e C_o e C_{ET0}	138
Figura 8.11 - Efeito das variáveis na %RC, obtios pelo planejamento fatorial.....	142
Figura 8.12 - Superfícies de resposta para %RC em função das variáveis θ_{h1} e θ_{h2} , θ_{h1} e θ_s , θ_{h1} e C_{ET0} , θ_{h2} e C_{ET0} e θ_{h2} e θ_s	145
Figura 8.13 - Superfície de resposta para %RC em função de θ_s e C_{ET0} , ε_r e C_{ET0} , e C_o e C_{ET0}	147
Figura 8.14 - Superfícies de resposta para %RC em função das variáveis $\theta_{h1} - \varepsilon_r$, $\theta_{h2} - \varepsilon_r$, $\theta_{h1} - C_o$, $\theta_{h2} - C_o$, $\theta_{h2} - C_o$ e $\varepsilon_r - \theta_s$	149

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1 - Diferenças entre adsorção física e química SMITH (1978).....	20
Tabela 2.2 - Coeficiente da isoterma de BET para adsorção de CPC (HICKETIER & BUCHHLOLZ, 1990).....	29
Tabela 4.1 Resposta da absorvância a determinados comprimentos de onda para cada valor de concentração de CPC.....	52
Tabela 4.2 - Condições utilizadas na determinação das isotermas de adsorção de CPC em resina Amberlite XAD-2 a pH de 3,65.....	58
Tabela 5.1 - Resultados experimentais utilizados na determinação da isoterma de equilíbrio a 25°C.....	65
Tabela 5.2 - Valores das constantes das isotermas obtidos pelos ensaios de equilíbrio de adsorção de CPC em resina Amberlite XAD-2 a 25°C.....	67
Tabela 5.3 - Resultados experimentais utilizados na determinação da isoterma de equilíbrio a 25°C e 1,5% de etanol em solução.....	69
Tabela 5.4 - Valores das constantes das isotermas obtidos pelos ensaios de equilíbrio de adsorção de CPC em resina Amberlite XAD-2 a 25°C e solução contendo 1,5% de etanol.	69
Tabela 5.5 - Resultados experimentais utilizados na determinação da isoterma de equilíbrio a 25°C e 2,5% de etanol em solução.....	71
Tabela 5.6 - Valores das constantes das isotermas obtidos pelos ensaios de equilíbrio de adsorção de CPC em resina Amberlite XAD-2 a 25°C e solução contendo 2,5% de etanol.	72
Tabela 5.7 - Resultados experimentais utilizados na determinação da isoterma de equilíbrio a 15°C e 1,5% de etanol em solução.....	74
Tabela 5.8 - Parâmetros das isotermas estudadas para adsorção de CPC a 15°C em solução com 1,5% de etanol.....	74
Tabela 5.9 - Resultados experimentais utilizados na determinação da isoterma de equilíbrio a 10°C em solução.....	76

Tabela 5.10 - Parâmetros das isothermas estudadas para adsorção de CPC a 10°C sem etanol.....	77
Tabela 5.11 - Resultados experimentais utilizados na determinação da isoterma de equilíbrio a 10°C e 0,5% de etanol em solução.....	78
Tabela 5.12 - Parâmetros das isothermas estudadas para adsorção de CPC a 10°C com 0,5% de etanol em solução.....	79
Tabela 5.13 - Resultados experimentais utilizados na determinação da isoterma de equilíbrio a 10°C e 1,5% de etanol em solução.....	80
Tabela 5.14 - Parâmetros das isothermas estudadas para adsorção de CPC a 10°C com 1,5% de etanol em solução.....	80
Tabela 5.15 - Resultados experimentais utilizados na determinação da isoterma de equilíbrio a 10°C e 2,5% de etanol em solução.....	82
Tabela 5.16 - Parâmetros das isothermas estudadas para adsorção de CPC a 10°C com 2,5% de etanol em solução.....	82
 Tabela 6.1 - Resultados obtidos para simulação de adsorção de CPC a vários Co, em tanque agitado a 25°C em tampão a pH3,65 sem a presença de etanol. Com $K_D=0,55\text{g/l}$, $q_m=0,0262\text{g}_{\text{CPC}}/\text{g}_{\text{res}}$ e $n=1,39$ da isoterma de equilíbrio.....	91
Tabela 6.2 - Dados para adsorção de CPC em tanque agitado a 25°C em tampão a pH 3,65 com etanol em solução.....	92
Tabela 6.3 -Valores de k_1 , k_2 , D_{ef} e k_s obtidos das simulações nas temperaturas de 10°C e 15°C. Processo em tanque agitado com os respectivos parâmetros das isothermas utilizadas nas simulações.....	95
Tabela 6.4 - Dados gerais das simulações de adsorção de CPC em tanque agitado.....	97
 Tabela 7.1 - Valores utilizados na simulação do processo CARE para purificação de CPC.....	102
Tabela 7.2 - Valores de operação obtidos a partir de tempo de residência hidráulico e de sólidos.....	104
 Tabela 8.1 - Níveis das variáveis assumidas no estudo de aplicação do planejamento fatorial completo.....	116

Tabela 8.2 - Matriz de planejamento utilizado no estudo de otimização do processo, com as respostas para %RC, FP e FC.....	117
Tabela 8.3 - Resultados dos efeitos principais e interações na resposta FC.....	119
Tabela 8.4 - Análise da variância para ajuste do modelo linear para FC. p:número de parâmetros do modelo;n: numero de ensaios m:números distintos.....	120
Tabela 8.5 - Análise da variância para ajuste do modelo de 2ª ordem para FC. p:número de parâmetros do modelo;n: numero de ensaios m:números distintos.....	121
Tabela 8.6 - Faixa de operação do sistema que otimizam o fator de concentração FC.....	130
Tabela 8.7 - Resultados dos efeitos principais e interações na resposta FP.....	130
Tabela 8.8 - Análise da variância para ajuste do modelo linear para FP. p:número de parâmetros do modelo; n: numero de ensaios m:números distintos.....	132
Tabela 8.9 - Análise da variância para ajuste do modelo de 2ª ordem para FP. p:número de parâmetros do modelo; n: numero de ensaios m:números distintos.....	133
Tabela 8.10 - Faixa de operação do sistema que otimizam o fator de concentração FP....	141
Tabela 8.11 - Resultados dos efeitos principais e interações na resposta %RC.....	142
Tabela 8.12 - Análise da variância para ajuste do modelo linear para %RC. p:número de parâmetros do modelo;n: numero de ensaios m:números distintos.....	143
Tabela 8.13 - Análise da variância para ajuste do modelo de 2ª ordem para %RC. p:número de parâmetros do modelo;n: numero de ensaios m:números distintos.....	144
Tabela 8.14 - Faixa de operação do sistema que otimizam o fator de concentração %RC.....	152
Tabela 8.15 - Valores ótimos para operação do sistema que possam maximizar FC, FP e %RC.....	153
Tabela 8.16 - Resultados comparativos para FP, FC e %RC calculados pelo modelo de 1ª ordem e simulados.....	154

NOMENCLATURA

sub-índices:

2: segundo estágio do processo
1: primeiro estágio do processo;

sobre índice:

— : média

A_{ij} e B_{ij} : matrizes de colocação, -

a : coeficiente de equilíbrio para monocamada, modelo de BET, -

b : coeficiente de equilíbrio para multicamada, modelo de BET, -

$C_b = C$: concentração no seio do fluido, ML^{-3}

C^* : concentração de equilíbrio da fase líquida, ML^{-3}

C_E : porcentagem de etanol, -

C_{E0} : porcentagem de etanol inicial, -

C_0 : concentração inicial de cefalosporina C, ML^{-3}

C_s : concentração na superfície da partícula, ML^{-3}

C_T : concentração de contaminantes, ML^{-3}

C_{T0} : concentração inicial de contaminantes, ML^{-3}

C_i : concentração no interior da partícula ao longo de r , ML^{-3}

Bi : número de Biot, -

D_{ef} : Difusividade efetiva de CPC nos poros da resina, (L^2T^{-1})

e : parâmetro de convergência do método dos poliedros flexíveis, -

F : vazão de alimentação, L^3T

FC : fator de concentração, -

F_r : vazão de reciclo, L^3T

FP : fator de purificação, -

k_1 : constante cinética de adsorção (1º estágio), $(ML^{-3})^{-1/n}T^{-1}$

k_2 : constante cinética de dessorção (1º estágio), $(ML^{-3})^{(n-1)/n}T^{-1}$

k_3 : constante cinética de dessorção (2º estágio), $(ML^{-3})^{(n-1)/n}T^{-1}$

k_4 : constante cinética de adsorção (2º estágio), $(ML^{-3})^{-1/n}T^{-1}$

k_s : coeficiente de resistência de massa, LT^{-1}

K_D : constante de equilíbrio do modelo proposto, ML^{-3}

K_L : constante de equilíbrio do modelo de Langmuir, ML^{-3}

K_f : constante da isoterma de Freundlich, $(ML^{-3})^{(1-n)}$

m_{res} : massa de resina, M

m : número de parâmetros a serem otimizados pelo método dos poliedros flexíveis, -

N : número de pontos de colocação, -

n : índice do modelo cinético proposto, -

n_f : índice da isoterma de Freundlich, -

n_c : número de camadas descrito pela isoterma de BET, -

Q : calor de adsorção KJ/mol

q^* : quantidade adsorvida em equilíbrio, M/M

q_i : quantidade adsorvida ao longo de r , na partícula, M/M

q_m : máxima capacidade de adsorção, M/M

Q_m : relação entre q_m/K_D , L^3M^{-1}

r : posição radial, -

R : raio da partícula, L

%RC : porcentagem de recuperação (adimensional)

t : tempo, T

V_l : volume de líquido, L^3

V_s : volume de sólidos, L^3

V_T : volume total, L^3

w_j : pesos da quadratura, -

x : adimensional de posição, -

letras gregas:

ε_r : fração líquida do sistema, -

ε_p : porosidade da resina, -

ψ : razão de reciclo, -

Φ : soma dos erros ao quadrado, $(ML^3)^2$

θ_h : tempo de residência hidráulico, T

θ_s : tempo de residência de sólidos, T

τ_o : tempo de oscilação da partícula no sólido, T

τ_{ads} : tempo que uma partícula permanece sobre a superfície do sólido, T

τ : tempo de residência, T^{-1}

λ : comprimento de onda, L

RESUMO

As cefalosporinas assim como as penicilinas fazem parte de um grupo de antibióticos β -lactâmicos produzidos por microrganismos. A cefalosporina C é produzida por mutantes do fungo *Cephalosporium acremonium*, e tem como característica determinante para seleção de processos de purificação, sua natureza hidrofílica, que dificulta sua extração por intermédio de compostos orgânicos. Desta forma, uma das técnicas mais utilizadas para purificação de cefalosporina C é adsorção cromatográfica.

Através de simulações em computador, foi avaliado neste trabalho, um processo não convencional para purificação de cefalosporina C. O processo consiste basicamente em dois tanques agitados interligados por um reciclo, onde num primeiro estágio ocorre a adsorção e no segundo estágio a eluição do produto. Para realização deste objetivo, foi necessário estudar experimentalmente o comportamento cinético de adsorção e dessorção de cefalosporina C em resina polimérica, Amberlite XAD-2.

O efeito da temperatura e do eluente (etanol) em solução foi verificado, sendo que o abaixamento da temperatura favorece a adsorção. Foram classificadas as isotermas e a cinética de adsorção na presença de etanol nas temperaturas de 10°C, 15°C e 25°C. Ensaios de adsorção em tanque agitado, permitiram determinar as constantes cinéticas, a difusividade efetiva da cefalosporina C no interior da resina e coeficiente de resistência à transferência de massa externo.

Com o modelo matemático do processo contínuo e os dados cinéticos obtidos, foram realizadas simulações a respeito da dinâmica de operação, definindo-se as variáveis mais influentes. O processo foi avaliado, com base nas respostas fornecidas, sendo elas: fator de concentração (FC); fator de purificação (FP) e porcentagem de recuperação (%RC). A otimização foi feita pelo método de análise de superfície de resposta, fornecendo modelos empíricos, para os cálculos de %RC, FP e FC, dentro das faixas de operação estudadas. O processo apresentou recuperação em torno de 80%, um produto 10 vezes purificado, saindo no 2º estágio 1,6 vezes mais concentrado. Estes valores indicam, o potencial de aplicação do processo para purificação de cefalosporina C.

ABSTRACT

The cephalosporins and penicilins are constituted of the β -lactam antibiotics group produced by microorganism. The cephalosporin C is produced by *Cephalosporium acremonium* a mutant strain, and its hidrophilic nature make the extraction process by organic compounds more difficult, so the chromatographic adsorption is a good technique to be applyied in cephalosporin C purification process with a large potential of sucess.

Cephalosporin C purification by non-conventional process was evalueted using computer simulation. The process is composed for two stirred tank reactors with recycle system, the adsorption occurs in the first stage and the elution of the product takes place in the second stage. The cephalosproin C adsorption and desorption kinetics in non-polar polystyrene macroporous resin were studied to achieve this aim.

The temperature and eluate (ethanol) effects in solution were verified and it was noted the adsorption process is more efficient decreasing the temperature. The isotherms and kinetic adsorption in the presence of ethanol was obtained at 10°C, 15°C and 25°C. Bath adsorption experiments allows to determine the kinetic constants, the effective pore diffusion coefficient of the cephalosporin C in the particle as well as the mass transfer coefficient.

The most influent parameters were defined through dynamic simulation performed by a deterministic mathematic model of the continuous process and the kinetics data. Based in the concentration factor (CF), purification factor (PF) and recovery yield (%RC) the process performance was evalueted. The surface response analyse was used for the otimization and generates the supplying %RC, PF and CF model which are valid in the considered ranges. The process shown more than 80% for RC, 10 for PF and 1,6 for FC. These values shows a promissing potential of the proposed technique to cephalosporin C purification.

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

CRUEGER & CRUEGER (1984), descrevem os antibióticos como sendo produtos provenientes do metabolismo secundário de certos microrganismos que têm como característica inibir o crescimento de outros microrganismos. A utilização destes compostos quimioterápicos está associada a sua ação antibacteriana em infecções nos seres humanos e animais. Uma definição mais ampla pode incluir alguns pesticidas e fungicidas em setores agro-pecuários. Os antibióticos são classificados segundo seu espectro de ação antimicrobiana, cepa produtora, principais mecanismos de atividade, rota biossintética e estrutura molecular.

Das penicilinas naturais a benzil-penicilina ou penicilina-G é a clinicamente mais útil (Figura 1.1), apresentando baixa toxidez e ação contra bactérias gram-positivas e alguns cocos gram-negativos (*Neisseria meningitidis* e *Neisseria gonorrhoeae*). Devido a sua baixa estabilidade em meio ácido, a benzil penicilina é destruída pelo suco gástrico, podendo ser utilizada em pacientes somente por via intramuscular.

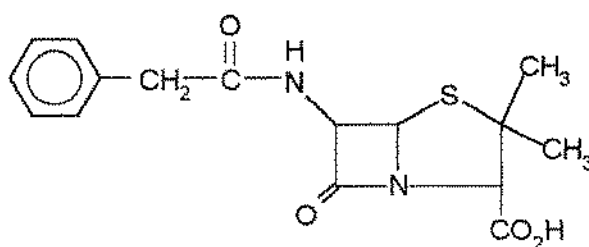


Figura 1.1 - Fórmula estrutural da penicilina G

Alguns fungos da espécie *Cephalosporium* produzem substâncias antimicrobianas conhecidas como cefalosporinas, que são compostos β -lactâmicos com um núcleo de ácido 7-aminocefalosporânico no lugar do ácido 6-aminopenicilínâmico das penicilinas.

A cefalosporina C (CPC) foi descoberta em 1955 durante estudos de purificação de um antibiótico hidrofílico, chamado de cefalosporina N que é produzida em pequenas proporções por um fungo da espécie *Cephalosporium*. A cefalosporina N por apresentar uma estrutura bastante parecida com a penicilina foi renomeada como penicilina N. A Figura 1.2 apresenta a estrutura da CPC tal como pode ser encontrada no meio de cultura (SMITH, 1985).

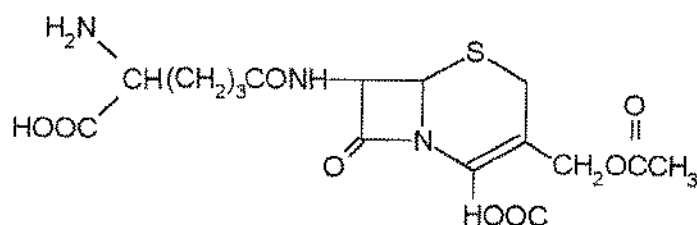


Figura 1.2 - Fórmula estrutural da cefalosporina C (CPC).

As cefalosporinas de primeira geração são antibióticos amplamente utilizados, sendo econômica e terapêuticamente mais importantes que as penicilinas. São ativos contra muitos microrganismos suscetíveis às penicilinas. As cefalosporinas de primeira geração são bactericidas eficientes contra muitos cocos gram-positivos e bacilos gram-negativos que apresentam certa importância clínica. As mais resistentes cefalosporinas são as de segunda e terceira geração, não sendo atacadas pelas cefalosporinases produzidas por alguns microrganismos gram-negativos.

Segundo GHOSH *et al.* (1996), a produção total de antibióticos no mundo é de cerca de 5×10^7 Kg/ano dos quais 3×10^7 Kg/ano são representados pelo grupo dos β -lactâmicos. Os antibióticos mais importantes deste grupo são apresentados na Figura 1.3.

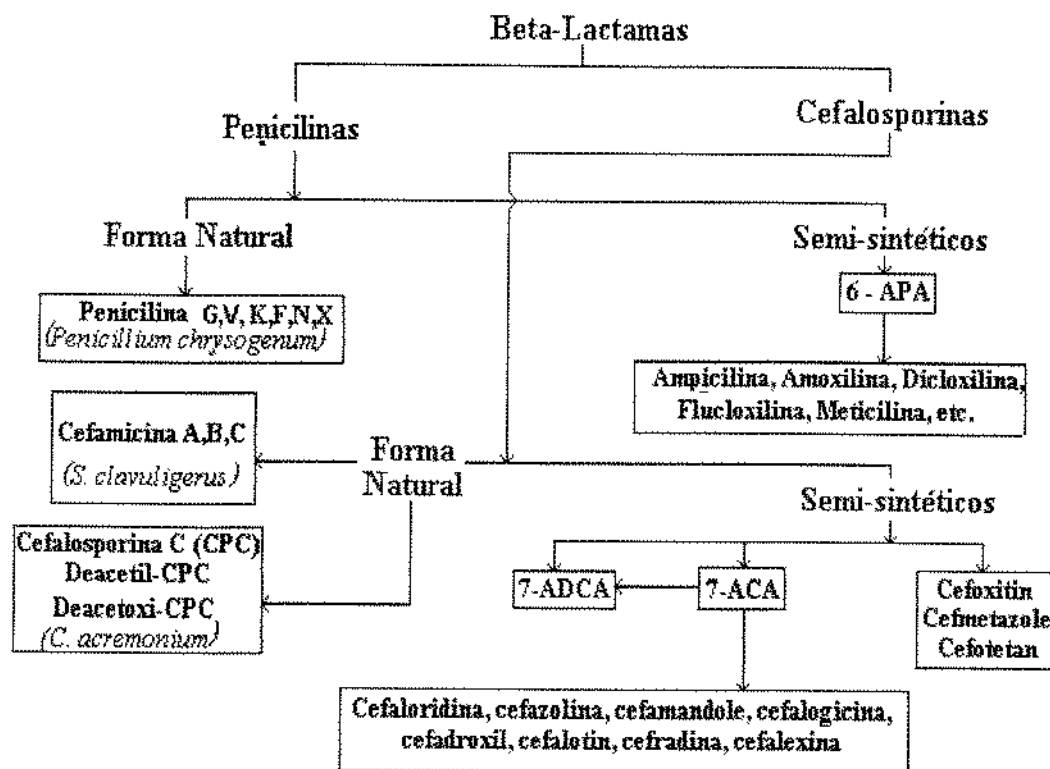


Figura 1.3 - Antibióticos β -lactâmicos comercialmente importantes (GHOSH *et al.* (1996)).

O crescente interesse dos vários antibióticos β -lactâmicos nas últimas décadas tem exigido um aperfeiçoamento dos métodos de produção através da modificação das características do processo de produção e linhagem microbiológica ou das técnicas de processo de separação e purificação. A separação de antibióticos β -lactâmicos pode envolver vários métodos de extração e purificação que tem um importante papel no custo global do processo (GHOSH *et al.* (1996)).

Compostos hidrofóbicos como a penicilina G podem ser extraídos do meio de cultura a baixos valores de pH em compostos orgânicos. A natureza hidrofílica da CPC dificulta a aplicação de método similar ao utilizado para recuperação de penicilina G. Desta forma uma das técnicas mais utilizadas para purificação de CPC é a de adsorção cromatográfica. Uma das grandes limitações das técnicas normalmente propostas está associada a aplicação em escala industrial, tais como operacionalidade do sistema e sua ampliação de escala. Normalmente os volumes envolvidos na produção são imensos e a capacidade de adsorção é relativamente baixa. Assim, a escolha de um processo viável e o

adsorvente a ser utilizado são determinantes para a eficiência e implementação de um processo.

Este trabalho tem como principais objetivos, propor e estudar um modelo cinético de adsorção e dessorção de CPC em resina Amberlite XAD-2, com base neste estudo, propor, avaliar e otimizar um processo contínuo de purificação de CPC através de simulações em computador estabelecendo faixas ótimas de operação.

Este processo é basicamente constituído de dois reatores tipo CSTR interligados em série onde no primeiro reator ocorreria a adsorção da CPC e no segundo sua eluição. Por ser baseado no princípio de adsorção, pode-se convenientemente adotar as iniciais de “Continuous Adsorption Recycle-Extraction” - CARE, sempre que se menciona o processo proposto.

O processo CARE ainda não foi avaliado para extração e purificação de CPC, tendo potencial de aplicação uma vez conhecidas as principais características das etapas envolvidas. O estudo e a avaliação deste processo em laboratório, pode permitir sua implementação em escala piloto e industrial, onde uma das principais vantagens é sua operacionalidade com grandes volumes de meio provenientes da etapa fermentativa.

CAPÍTULO 2

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Antibióticos

Os antibióticos tem sua forma de ação em microrganismos a nível molecular como inibidor da síntese protéica ou interferindo no metabolismo dos ácidos nucleicos, e em nível de parede celular ou membrana celular, interferindo na formação da parede celular ou lesando a membrana citoplasmática.

Fungos e bactérias são os microrganismos sintetizadores dos antibióticos conhecidos. De 10 antibióticos de importância comercial produzidos por fungos, somente as penicilinas, a cefalosporina C, a griseofulvina e o ácido fusídico são clinicamente importantes (CRUEGER & CRUEGER, 1984).

2.2 Antibióticos β -Lactâmicos

Penicilinas e cefalosporinas são produtos do metabolismo secundário dos fungos *Penicillium chrysogenum* e *Cephalosporium acremonium* respectivamente. As cefamicinas da classe das cefalosporinas são produzidas por streptomicetos (*Streptomyces sp.*) e são caracterizadas pela presença do grupo α -7-metoxi no anel β -lactâmico. Recentemente, novos antibióticos com estruturas de β -lactamas vem sendo isolados de um número bastante grande de microrganismos, inclusive bactérias. Dentre estes destaca-se o ácido clavulânico que é produzido por um actinomiceto, *Streptomyces clavuligerus* (bactéria filamentosa), e apresenta limitada atividade biológica, porém é um potente inibidor da β -lactamase. Podem ser citados ainda a produção de tienamicina por *Streptomyces cattleya* e certas β -lactamas monocíclicas conhecidas como monobactamas produzidas por bactérias como *Pseudomas sp*, *Acetobacter sp* e *Chromobacterium sp* (SMITH, 1985). A seguir são apresentadas algumas características de dois principais antibióticos clínicos desta classe.

2.2.1 Penicilinas

A penicilina é o antibiótico mais amplamente utilizado, sendo produzida por um mutante do fungo *Penicillium chrysogenum*. O termo penicilina é genérico para todo grupo de penicilinas naturais e semi-sintéticas. A estrutura básica consiste em um anel de tiazolidina, ligado a um anel β -lactâmico que possui um grupo livre (Figura 2.1).

Sua importância está no fato de ser matéria-prima para produção de antibióticos semi-sintéticos através da mudança no radical que está ligado ao grupo amino do 6-APA, (PELCZAR, 1980; TOMASZ, 1979).

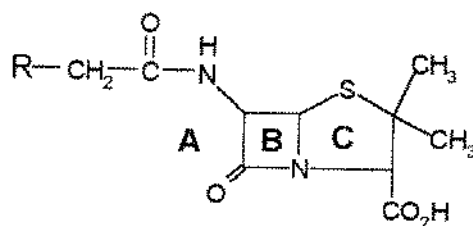


Figura 2.1 - Ácido 6-amino penicilânico. A: grupo amino livre (com radical R); B: anel β -lactâmico; C: anel tiazolidina.

As penicilinas G e V são as principais penicilinas naturais com utilização clínica e são produzidas biossinteticamente através de processo fermentativo. A penicilina G tem como radical R o ácido fenil acético enquanto que a V o ácido fenoxi acético. Ambas apresentam um mesmo espectro de atividade contra bactérias gram-positivas. Apenas a penicilina V é administrada por via oral uma vez que a penicilina G é degradada pelo ácido do estômago sendo portanto administrada por via intramuscular. Uma das principais limitações apresentadas por esses antibióticos está no fato de apresentarem baixa atividade contra bactérias gram negativas, sendo ainda rapidamente degradadas pela penicilinase produzida por bactérias.

2.2.2 Cefalosporinas

As cefalosporinas naturais (Figura 2.2) tem uma atividade antibacteriana bastante escassa, mas a substituição de vários grupos em suas cadeias laterais têm resultado em uma extensa família de medicamentos com propriedades farmacológicas que apresentam amplo espectro de atividade antimicrobiana.

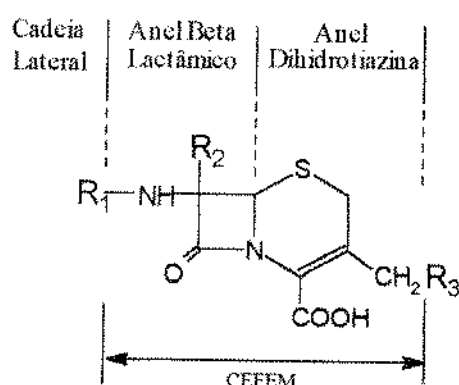


Figura 2.2 - Fórmula estrutural das cefalosporinas.

As mais resistentes cefalosporinas são as de segunda e terceira geração, não sendo atacadas pelas cefalosporinases produzidas por alguns microrganismos gram-negativos.

Uma das principais características das cefalosporinas é o fato de serem mais toleradas que as penicilinas, visto que 95% dos pacientes alérgicos a penicilina não apresentam os mesmos sintomas quando submetidos ao uso da cefalosporina. Outra característica das cefalosporinas é o fato de resistirem a baixos valores de pH, o que permite sua utilização por via oral. Quanto a forma de utilização da cefalosporina a proporção entre via oral e intravenosa é de 44:56.

Em 1980 estimava-se que no mercado mundial de antibióticos, as cefalosporinas representavam cerca de 29% do total comercializado, o que equivaleria a um montante de aproximadamente 1.75 bilhões de dólares (SMITH 1985). Dados recentes apresentados por GHOSH *et al.* (1996), indicam que a produção total de antibióticos no mundo está em torno de 5×10^7 Kg/ano dos quais 3×10^7 Kg/ano são representados pelo grupo dos β -lactâmicos.

A importância dos antibióticos de aplicação clínica produzidos por fungos é indiscutível frente ao mercado mundial como produtos estratégicos. Os que mais podem ser destacados são as penicilinas e cefalosporinas. Assim, o conhecimento referente ao processo de produção desses antibióticos é de suma importância como estratégia de domínio e independência no mercado mundial de antibióticos. De acordo com o apresentado, as CPC tendem a ocupar um lugar de destaque no que se refere ao processo global de obtenção, visto que é matéria prima primordial para elaboração de antibióticos de amplo espectro antimicrobiano.

2.3. Separação de Produtos Provenientes de Processos Biotecnológicos

BJURSTROM (1985), descreve “downstream processing” como um conjunto de operações unitárias que visam separar produtos provenientes de processos biotecnológicos. Esta área da biotecnologia pode ocupar grandes espaços físicos para a instalação dos equipamentos. Normalmente os equipamentos utilizados nesta etapa final do processo global apresentam alto custo, e influenciam fortemente o valor final do produto.

Na etapa fermentativa busca-se controlar o crescimento do microrganismo visando manter um alto rendimento para o produto desejado. O produto obtido pode estar presente no caldo de fermentação pois é excretado pelo microrganismo ou ainda estar no interior de suas células. Desta forma a primeira etapa extrativa do produto está vinculada à sua característica extracelular ou intracelular.

Produtos intracelulares : são geralmente macromoléculas retidas no interior do organismo.

Produtos extracelulares : são normalmente proteínas, moléculas orgânicas e outras macromoléculas orgânicas dissolvidas no caldo de fermentação. Esses produtos normalmente estão presentes no meio em porcentagens bastante pequenas. Neste caso uma concentração inicial é necessária para que as futuras etapas de purificação possam ser utilizadas.

Um outro problema normalmente associado aos produtos extracelulares é o fato de serem relativamente instáveis. Deste modo o tempo de extração e purificação pode vir a influenciar o rendimento global do processo, exigindo que esta etapa do processo seja bastante eficiente.

BAILEY e OLLIS (1986), apresentam ainda uma sequência de passos que normalmente são efetuados a fim de se obter o produto purificado originado de um biorreator:

1. Remoção de Partículas (insolúveis): As operações mais comuns nesta etapa são, a filtração, centrifugação e/ou sedimentação.

2. Separação Primária: Extração por solvente, adsorção, precipitação e ultrafiltração são os processos mais aplicados nesta etapa. Neste caso a concentração do produto aumenta consideravelmente e substâncias com polaridades diferentes podem ser separadas.

3. Purificação: Técnicas seletivas como precipitação fracionada, cromatografia, eletroforese e adsorção são utilizadas para a remoção de impurezas.

4. Separação final do produto: A escolha do processo utilizado nesta etapa, depende muito da forma como o produto será comercializado. Normalmente emprega-se a cristalização, centrifugação e secagem.

A adsorção pode ser utilizada em várias etapas do processo de separação e purificação destacando-se como a principal técnica a ser amplamente conhecida e aplicada.

Os processos adsorptivos apresentam uma etapa de adsorção e outra etapa de regeneração do adsorvente.

Os projetos de processos de separação e purificação por adsorção, devem buscar uma simplicidade operacional das instalações industriais buscando também a seleção do adsorvente mais adequado na separação do produto desejado, levando-se sempre em conta a possibilidade de sua reutilização por um método apropriado de regeneração.

O produto final pode apresentar um alto valor comercial visto não estarem envolvidos somente os custos gerais de produção e separação, mas também sua importância de aplicação no mercado.

2.4 Processos de separação e purificação de cefalosporina C

Segundo BOOTHROYD (1986), ainda hoje existe uma variedade de métodos apresentados para separação de CPC, o que reflete a dificuldade em se apresentar um que garanta sua aplicação comercial, questionando inclusive se os utilizados atualmente são os

que seriam mais eficazes. O processo clássico utilizado para separação, é através de colunas cromatográficas.

Para muitos processos duas etapas principais são consideradas. A primeira delas é a filtração, uma vez que o meio é constituído de uma grande quantidade de micélios o que acarretaria grande perda de adsorção em coluna. A outra está associada à purificação e concentração e envolvendo a adsorção de CPC por meio de seus núcleos do grupo carboxil em resinas de base fraca na forma de acetato sendo eluída com acetado de potássio ou sódio. A resina desenvolvida pela Rohm & Haas, Amberlite IRA-68, é a que tem sido utilizada com sucesso para esta finalidade (BOOTHROYD, 1986).

A significativa melhora de pureza obtida neste estágio deve-se ao fato que ácidos fracos e impurezas neutras não são adsorvidos por essa resina ou são deslocados pela CPC. As possíveis impurezas com grupos de ácido mais forte que a CPC, após serem adsorvidas são facilmente eluídas pelos sais de ácidos fracos utilizados nesta etapa. Para melhorar a pureza do material, as frações iniciais e finais da eluição são descartadas, sendo que a concentração de pico de eluição da CPC é precipitada. As técnicas de laboratório tais como mudança na força do eluente ou alteração no pH podem fornecer produtos de adsorção cromatográfica altamente puros, entretanto raramente são utilizadas comercialmente.

Ainda, de acordo com BOOTHROYD (1986), a capacidade de adsorção de estreptomicina em resina de base fraca (IRC-50) é maior que 250 g/l. Já para a CPC em resina de base fraca a capacidade é bastante inferior estando na ordem de 50 a 100g/l. Isto indica que há uma competição mais rigorosa entre as moléculas de CPC e outras moléculas pelos sítios ativos da resina. Existem várias maneiras de recuperar CPC do produto eluído, por exemplo precipitação do sal de potássio ou sódio com solventes miscíveis em água, ou precipitação em um complexo de zinco em solução aquosa.

Após a etapa de filtração é necessário que sejam utilizadas etapas de adsorção em coluna que precedem a aplicação da resina Amberlite IRA-68. O objetivo dessas etapas intermediárias é remover ou substituir ânions orgânicos fracos, como acetatos, todos os ânions inorgânicos fortes tais como; cloretos, sulfatos e fosfatos que podem ser adsorvidos preferencialmente.

A Figura 2.3 apresenta um fluxograma de processo de extração de CPC, onde são utilizadas colunas dispostas em estágios. De acordo com esta figura, a primeira sequência envolve uma mistura do meio filtrado com resina fortemente trocadora de cátions. Nesta

etapa cátions orgânicos são retidos pela resina e o valor do pH do meio é reduzido. A solução ácida resultante pode ser passada em uma coluna com resina fracamente trocadora de ânions, na forma de acetato. Esse procedimento pode fornecer solução com CPC com baixas concentrações de sal, pois o acetato da resina sai com ânions inorgânicos ficando adsorvida a CPC (BOOTHROYD, 1986).

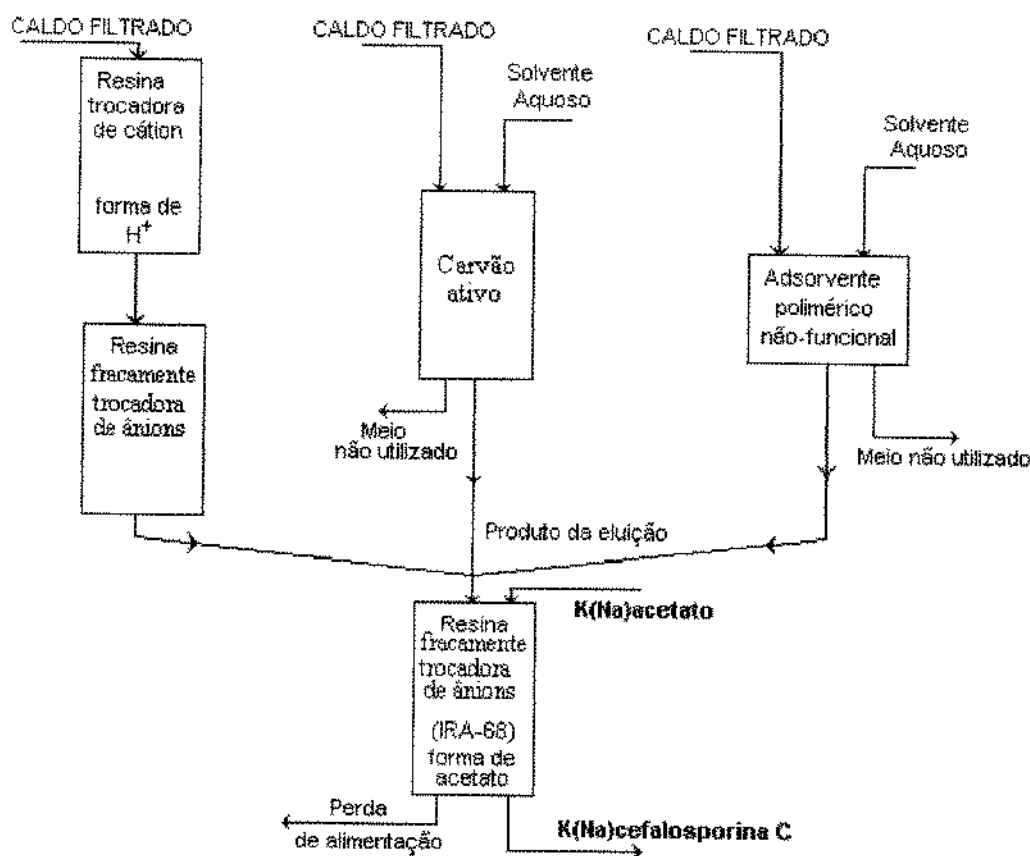


Figura 2.3 - Fluxograma apresentando vários estágios em coluna para extração de CPC (BOOTHROYD, 1986).

O segundo método utiliza colunas com carvão ativo para adsorver CPC do meio filtrado. Nesse procedimento o meio é previamente acidificado a valores de pH entre 3 e 4 favorecendo a adsorção da CPC no carvão ativo. A não seletividade desta etapa onde

compostos orgânicos com peso molecular próximos ou maiores que da CPC, faz com que sejam adsorvidos não seletivamente enquanto que sais inorgânicos são retirados durante a etapa de lavagem da coluna. Soluções aquosas de álcool ou acetona podem ser utilizadas para a eluição de CPC do carvão ativo enquanto que compostos com peso molecular maior que a CPC continuam adsorvidos na coluna. A característica de susceptibilidade a impurezas quando utilizado continuamente e sua não seletividade, torna este tipo de suporte não muito atraente comercialmente. SMITH (1985), cita ainda que a CPC é relativamente vulnerável à decomposição enquanto está adsorvida no carvão ativo.

O terceiro método apresentado, utiliza, como substituto do carvão ativo resinas desenvolvidas na década de 60. Esses adsorventes são resinas macroreticulares compostas de polímeros de estireno divinilbenzeno que tem a mesma estrutura polimérica de muitas resinas trocadoras de íons, não apresentando no entanto grupos ionizáveis sendo que a adsorção ocorre exclusivamente por meio de forças de van der Waals. Essas resinas são facilmente regeneradas e mais seletivas que o carvão ativo. Rohm & Haas, comercializaram as primeiras resinas sintéticas orgânicas macroreticulares do tipo poliestireno. VOSER (1982), fez uma revisão no que sobre aplicação dessas resinas para separação de produtos hidrofílicos provenientes de processo fermentativo e destacou o aumento da capacidade de adsorção dessas resinas com o aumento da concentração do produto. No processo de separação de CPC algumas resinas não polares do tipo Amberlite XAD-2, XAD-4 e ER-180 (hoje comercialmente conhecida como XAD-1180), tem sido mais usadas (PIROTTA, 1982). A resina Amberlite XAD-4 tem maior capacidade de adsorção que a resina Amberlite XAD-2, no entanto é relativamente mais difícil de ser eluída e regenerada em escala industrial (SMITH, 1985). A respeito da resina Amberlite XAD-2, VOSER (1982) destaca como principais características; a seletividade, estabilidade química e mecânica. Essas resinas proporcionam alta pureza quando comparada com processos que utilizam carvão ativo.

Segundo SMITH (1985), em alguns casos quando se trabalha com caldos altamente puros é possível concentrar a CPC eluída por cristalização como um sal. Para caldos de menor concentração é necessário utilizar uma resina trocadora de íons para que se obtenha um produto de razoável pureza. A resina mais utilizada para esta função é a Amberlite IRA-68 ou sua equivalente. Um baixo valor de pH favorece uma alta eficiência de carga da resina além de destruir possível presença de penicilina N presente no meio. No estágio de adsorção

alguns contaminantes podem se difundir dentro das partículas (quando porosas) ou serem adsorvidos pela resina. O estágio de lavagem é necessário para que a concentração desses contaminantes seja reduzida a níveis mais baixos. A resina pode ser eluída com acetato de sódio ou potássio para fornecer o sal de CPC correspondente. Um fluxograma de processo de purificação similar ao apresentado por BOOTHROYD (1986), porém mais detalhado, foi descrito por VOSER (1987) apud KASTNER & GÖLKER (1989). A Figura 2.4 exemplifica o uso de trocadores iônicos na recuperação de CPC.

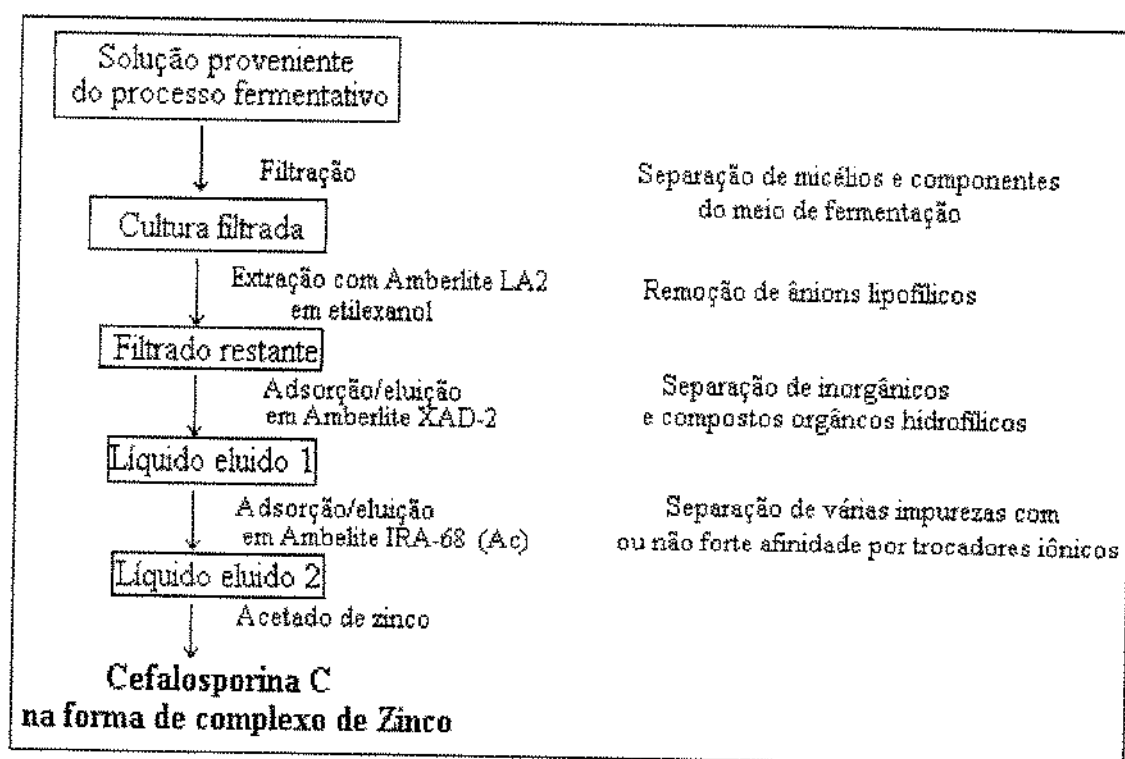


Figura 2.4- Recuperação de CPC com trocador iônico (KASTNER & GÖLKER, 1989).

A fração inicial e final da eluição da coluna são rejeitadas quando há impurezas que se ligam mais ou menos eficientemente que a CPC na resina. Dentre essas impurezas a desacetilcefalosporina C é a mais fortemente retida e é parcialmente separada da CPC durante a eluição.

Métodos alternativos para recuperação de CPC têm sido investigados, citando dentre eles o método de derivatização seguida de extração por solvente, por exemplo acilação do grupo α -amino presente na cadeia lateral destrói a natureza anfotérica da molécula e proporciona a extração por solventes. O problema associado a este tipo de processo é a não

especificidade do agente que proporciona a acilação. Em muitos casos é necessário que se use entre 5 e 10 vezes o equivalente molar de reagente para que se complete a acilação da CPC. Uma solução parcial para o problema é se fazer a derivatização após uma purificação parcial por adsorção e subsequente eluição. Os fatores que limitam a utilização dos processos de derivatização/extração são os custos dos reagentes na acilação e do solvente usado para a extração.

SMITH (1985), cita ainda a possibilidade de se recuperar CPC por meio enzimático. Aqui, basicamente uma enzima específica quebraria o grupo α -aminoadipil resultando diretamente no 7-ACA. Companhias com grande capital investido em processos convencionais de adsorção ou troca-iônica relutariam em utilizar semelhante alternativa a menos que as vantagens fossem bastante claras. Em uma análise mais simples, pode-se avaliar que o custo da produção da enzima, a necessidade de purificação desta enzima bem como sua imobilização e ampliação de escala seriam fatores que certamente limitariam a aplicabilidade industrial deste método.

Recentemente GHOSH *et al.* (1996), apresentam um fluxograma de um processo típico para purificação de CPC. A Figura 2.5 reproduz o processo combinado com técnicas de membranas e cromatografia. Na etapa de separação cromatográfica (Figura 2.6) podem ser utilizadas as seguintes resinas: trocadora de ânions de base fraca (Diaion WA 30), adsorventes poliaromáticos neutros (Diaion HP-20 e Amberlite XAD-2000) e trocadora de cátions de ácido forte (Diaion SK 1B) nesta sequência.

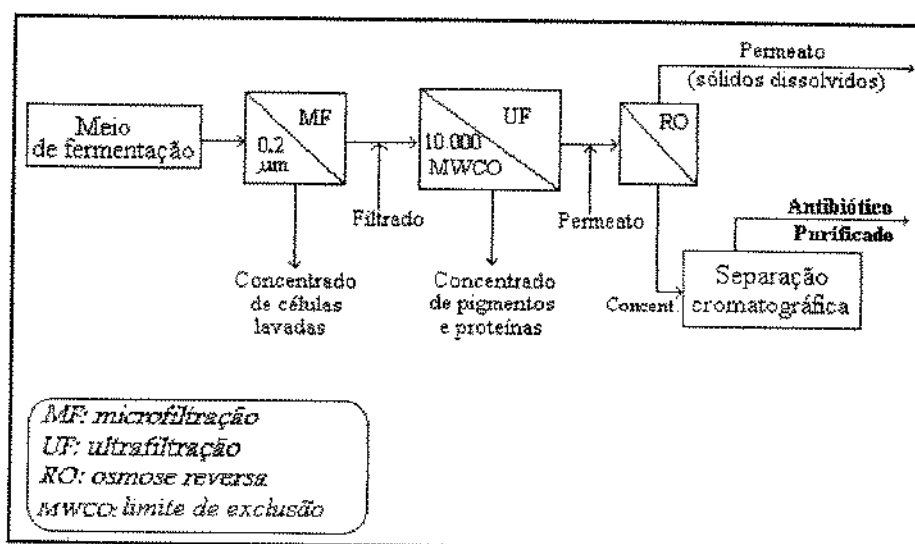


Figura 2.5- Processo combinado de purificação de CPC (GHOSH *et al.*, 1996).

Muitos adsorventes poliméricos neutros como poliaromáticos (Amberlite XAD-4, 16, 1180, Diaion HP-20), esteres alifáticos (Amberlite XAD-7) e aromáticos nitrados (Amberlite XAD-16) podem ser utilizados efetivamente para separar tanto penicilinas como cefalosporinas. Porém, adsorventes aromáticos podem proporcionar alta capacidade para CPC. As resinas citadas anteriormente e apresentada na Figura 2.6, podem fornecer uma cefalosporina C com alta pureza em um processo com alto rendimento.

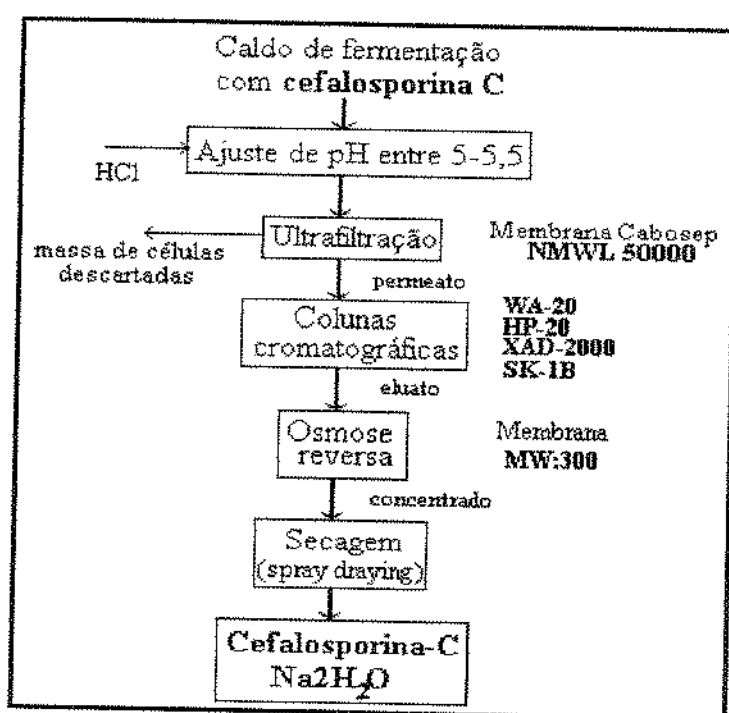


Figura 2.6- Fluxograma de processo de purificação de CPC (GHOSH *et al.*, 1996).

Intermediários lipofílicos de cefalosporina C podem ser purificados com trocadores iônicos na forma líquida (Amberlite LA2-acetato) ou gel (Amberlite IRA-68-acetato). É possível usar também essas resinas para adsorção de cefalosporina C diretamente do meio de fermentação com uma razão de volume de resina e volume de meio acima de 1:1. Já os intermediários lipofílicos podem ser purificados com uma razão de 1:10.

GHOSH *et al.* (1997), cita as seguintes patentes desenvolvidas para purificação de CPC:

- ARACIL *et al.* (1993), utiliza resinas de estireno divinil benzeno funcionalizadas, podendo ser utilizadas a uma ampla faixa de pH e temperatura para purificação de cefalosporina C.

- ITAGAKI *et al.* (1993), utiliza a ligação cruzada halogenada nas resinas de polivinil aromático como na forma de brometo da Diaion HP-20.

- ASAI *et al.* (1992), que utiliza Diaion PA 408 para purificação de 7-ACA, onde há adsorção preferencial do ácido α -aminoadípico pela resina.

SMITH (1985), cita as seguintes patentes:

- McCORMICK (1971), descreve um processo onde impurezas são precipitadas com acetona a um pH reduzido a cefalosporina é adsorvida em uma resina trocadora de ânions.

- STABLES & BRIGGS (1978), desenvolveram um processo utilizando três resinas onde as impurezas e os sais são removidos por uma resina trocadora de ânions e a seguir a redução do pH é feita utilizando-se uma resina trocadora de cátions para facilitar a posterior adsorção final com uma trocadora de ânions.

Ainda podem ser citadas as seguintes patentes:

- NARA *et al.* (1985), que investiga a seletividade de separação entre cefalosporina C, deacetyl CPC e desacetoxo CPC sendo adsorvidas em carvão ativo e eluídas separadamente por variação da porcentagem (v/v) de solvente orgânico (etanol) utilizado como eluente.

Estudos recentes buscam ainda apresentar propostas de extração de CPC diretamente do meio de fermentação utilizando solventes orgânicos.

HANO *et al.* (1992) utilizaram a reação extrativa e retirada de CPC em seu estudo usando vários extratores e soluções tampão. A cefalosporina não pode ser separada por aminas secundárias como a penicilina devido à sua característica anfotérica dificultando a formação do complexo iônico. Porém com a presença de um sal quaternário no meio a extração pode ocorrer. Os pesquisadores utilizam cloreto de Tri-*n*-octilmetilamonio (TOMAC) como extrator e acetato de butila como solvente orgânico. De acordo com os resultados, embora tenha sido possível realizar a extração utilizando carbonato como tampão, a quantidade de cefalosporina presente na fase orgânica dependeu muito das concentrações do extrator bem como do acetato. Neste trabalho não foi investigado a

influência da pencicilina N e da desacetil cefalosporina C, no equilíbrio de extração, isto é, se o processo é seletivo ou não o que torna difícil analisar a eficiência do processo sugerido.

YANG *et al.* (1994), investigaram a possibilidade de se extrair CPC e separá-la da CPC desacetilada, provenientes de caldo de fermentação. Os pesquisadores utilizaram o princípio de duas fases aquosas com PEG (Polietileno glicol) e sal, onde o sal seria o determinante nos valores dos coeficientes de partição. A recuperação não foi muito boa para estágio simples, mas pode ser melhorada para um sistema de multiestágios em contracorrente.

Pode-se verificar que há uma tendência em se trabalhar com processos convencionais ou não convencionais, que utilizem técnicas de adsorção para purificação de CPC. Uma série de sequência de resinas são apresentadas na literatura sendo muitas registradas em patentes. A eficiência do processo pode ter forte dependência tanto da composição do meio de cultura proveniente após a etapa fermentativa bem como da concentração de CPC contida neste meio. Esses fatores podem influir não somente na escolha da sequência de resinas como também nos processos propostos.

Segundo PIROTTA (1982), os adsorventes poliméricos se apresentam como uma maneira simples e econômica de se extrair uma série de substâncias a nível industrial, como é o caso da CPC. O mecanismo de ação destes adsorventes sintéticos baseia-se nas ligações tipo van der Waals. No caso particular da CPC, há uma série de fatores que controlam a performance da resina no processo extrativo.

Fatores controlados pela resina:

- Momentos de dipolo do adsorvente e da substância a ser separada;
- Superfície ativa do adsorvente;
- Expansão do adsorvente durante as etapas de adsorção e eluição;
- Homogeneidade do trabalho reticular do adsorvente;
- Tamanho do poro;
- Distribuição do tamanho do poro;
- Volume do poro;
- Tamanho e distribuição da partícula;
- Unidade que irá conter o adsorvente.

Fatores controlados pela solução:

- Conhecimento da composição da solução em que está dissolvida a substância;
- Isoterma de adsorção;
- Pontes de hidrogênio;
- Concentração do soluto;
- Solubilidade do soluto no meio em solução;
- Escolha apropriada do composto e da concentração em que se efetuará o passo da eluição;
- Escolha do sistema mais eficiente de regeneração, se for requerido.

2.5 Adsorção

A retenção de compostos em uma superfície sólida pode ser devido, em uma primeira instância, à forças de atração existentes na superfície do sólido originadas por uma falta de compensação de atrações ou ligações dos átomos superficiais. Se se considera um átomo ou íon no centro de um sólido cristalino, é razoável supor que está sendo submetido à forças de atrações simétricas ao redor de seu campo. Se o átomo está na superfície, está exposto à forças de atração dos átomos do interior do sólido cristalino, mas ocorre falta de compensação simétrica nesses átomos superficiais, gerando uma atração nos compostos (ou partículas) que passam pela superfície do sólido.

O fenômeno de adsorção ocorre com desprendimento de energia (processo exotérmico). O calor liberado por mol de substância adsorvida, Q , recebe o nome de calor de adsorção e depende de vários fatores como a natureza dos sólidos e da partícula, da temperatura que se efetua a adsorção e o local da superfície em que se agrega a partícula.

O tempo que uma partícula permanece sobre o sólido, τ_{ads} , chamado de tempo de adsorção, foi estimado por Boer em função do calor de adsorção Q , através da seguinte relação de Frenkel:

$$\tau_{ads} = \tau_0 \exp(Q / RT) \quad (2.1)$$

Onde τ_0 é uma constante que se atribui ao tempo de oscilação da partícula na superfície do sólido, R é a constante universal dos gases e T a temperatura em Kelvin (K), Q em KJ/mol e τ_{ads} em segundos. O valor de τ_0 varia pouco com os componentes do sistema e seu valor é em torno de 10^{-13} . Com essa relação pode-se estimar o tempo de retenção no sólido conhecendo-se o calor de adsorção.

Normalmente todas essas análises são feitas para adsorção de gases em superfícies sólidas. Nesses casos verifica-se que as partículas retidas na superfície não retornam necessariamente para a fase gasosa depois do choque, mas se alternam de uma posição a outra e chocam entre si lateralmente, trocando energia, mudando de direção e procurando cobrir toda superfície disponível. O tempo de retenção de uma partícula na superfície de um sólido será maior a medida que o calor de adsorção também for maior. Dessa forma o fenômeno de adsorção pode ser concebido como uma ação essencialmente dinâmica, como ocorre com partículas na fase gasosa, porém com choques reduzidos a duas dimensões sobre a superfície do sólido.

2.5.1 Adsorção física e química

Os diferentes valores de tempo de adsorção sugerem a existência de diferentes graus de interação entre os compostos e o sólido adsorvente. Existem dois tipos de interações diferentes que podem ocorrer neste processo, são elas a fisissorção e quimissorção.

A fisissorção corresponde a uma natureza de interação puramente eletrostática entre o composto e os átomos superficiais do sólido. Esse fenômeno se origina pela atração de dipolos permanentes ou induzidos, sem a interação dos orbitais atômicos ou moleculares das espécies comprometidas. Recebe também o nome de adsorção de van der Waals (DROUGUETT, 1983).

A adsorção física é não específica e as vezes é similar aos processos de condensação. As forças de atração das moléculas do fluido no sólido são relativamente fracas e o processo de adsorção ocorre exotermicamente onde o calor envolvido tem a mesma ordem de magnitude do calor de condensação de 0,5 a 5 kcal/gmol. O equilíbrio é usualmente rápido e facilmente reversível, uma vez que a energia requerida para a dessorção é pequena. A energia de ativação para a adsorção física normalmente não é maior que 1 kcal/gmol, já que as forças envolvidas neste tipo de adsorção são fracas. (SIMITH, 1978).

A quantidade adsorvida na fisissorção diminui rapidamente com o aumento da temperatura, e geralmente é bastante pequena quando a temperatura está próxima do valor da temperatura crítica do componente adsorvido. A adsorção física não é altamente dependente da irregularidade da superfície do sólido, mas usualmente é diretamente proporcional à superfície disponível para a adsorção. Essa característica indica que a adsorção não ocorre limitadamente em camada monomolecular na superfície do sólido.

A quimissorção, corresponde a uma interação de tipo químico, em que os elétrons de ligação do sólido e do gás passam por um reordenamento e os respectivos orbitais trocam de forma ou grau de ocupação, de modo semelhante a uma reação química. Nem sempre a alteração eletrônica é completa no sentido de ligações covalentes ou iônicas, podendo ser somente uma modificação ou deformação parcial dos orbitais (DROUGUETT, 1983).

Uma importante característica da adsorção química é que sua magnitude não excede a camada monomolecular. Esta limitação deve-se ao fato de que as forças de valência que ligam as moléculas na superfície diminui rapidamente com a distância (SMITH, 1978).

Segundo DROUGUETT (1983), além das diferenças entre a magnitude do calor de adsorção para os dois casos, há um outro aspecto relevante que está relacionado à velocidade de adsorção. A adsorção física por não ser ativada é muito rápida, instantânea. Já a química por ser ativada pode demorar dias ou semanas para alcançar o equilíbrio.

SMITH (1978), apresenta um resumo das principais diferenças entre adsorção física e química, estas estão apresentadas da Tabela 2.1.

Tabela 2.1.- Diferenças entre adsorção física e química SMITH (1978)

<i>PARÂMETRO</i>	<i>ADSORÇÃO FÍSICA</i>	<i>ADSORÇÃO QUÍMICA</i>
Adsorvente	Sólidos	Alguns sólidos
Adsorbato	Todos os gases abaixo da temperatura crítica	Alguns gases quimicamente reativos
Faixa de temperatura	Baixa temperatura	Alta temperatura
Calor de adsorção	Baixo (próximo à entalpia de condensação)	Alto. Mesma ordem do calor de reação
Velocidade, energia de ativação	Bastante rápida, baixa energia de ativação	Ativada, energia alta. Não ativada, energia baixa
Recobrimento	Possivelmente em multicamada	Monocamada
Reversibilidade	Altamente reversível	Freqüentemente irreversível

Embora as discussões apresentadas para os processos de adsorção normalmente se referirem a gases em superfícies de sólidos, essas interpretações podem ser observadas analogamente para compostos dissolvidos em líquidos. Isso nos ajuda a visualizar que tipo de fenômeno de adsorção pode ocorrer em um determinado processo de adsorção utilizado nos processos de separação de produtos biotecnológicos (“downstream processing”).

2.6 Resinas utilizadas para separação e purificação de cefalosporina C por adsorção

A separação de antibióticos do meio de fermentação normalmente envolve extração por solvente. No entanto, para antibióticos muito solúveis em água como é caso da CPC, algumas técnicas envolvendo adsorção devem estar sempre sendo avaliadas. Adsorventes trocadores de íons e adsorventes poliméricos neutros tornaram-se importantes como parte do processo de extração e purificação de CPC.

A extração de cefalosporina C em larga escala tem sido efetuada através de processos cromatográficos. Para que o processo ocorra de forma eficiente é necessário que se conheça as propriedades físicas e químicas do adsorvente para que se obtenha uma alta afinidade e que este adsorvente tenha uma capacidade adequada de adsorção.

Para operações em grande escala os adsorventes poliméricos neutros mais utilizados são os copolímeros de estireno (ou etilvinilbenzeno) e divinilbenzeno. Durante anos esses adsorventes foram desenvolvidos para oferecer uma força mecânica necessária à operação, além de serem providos de uma alta área superficial para a adsorção, tendo tamanho de poros apropriados para um rápido transporte. Surpreendentemente, adsorventes do tipo estireno podem ser produzidos apresentando mais de 44% de anéis de benzeno presentes na superfície do sólido. Há uma limitação no conhecimento de como o soluto se liga à superfície do sólido; com isso as operações de adsorção são desenvolvidas empiricamente. Este empirismo dificulta o procedimento que torne esses processos cromatográficos mais eficientes, aumentando-se a seletividade para permitir a separação de outros compostos quimicamente similares e reduzir a adsorção não específica dos componentes do complexo meio de fermentação.

CHAUBAL *et al.* (1995), verificaram que a adsorção de CPC em adsorvente aromático (Amberlite XAD-16) e ester alifático (Amberlite XAD-7) é exotérmica com entalpia variando entre -4,1 a -0,3 kcal/mol respectivamente para os dois tipos de adsorventes. Esta diferença parece evidenciar a maior especificidade de adsorção envolvida entre a CPC e a superfície do adsorvente aromático. Essas entalpias medidas são similares aos valores observados por ADDO-YOBO *et al.* (1988) em seus estudos de medidas de calor de adsorção de amino-ácidos em adsorvente aromático, Amberlite XAD-2.

Esses autores efetuaram a modelagem molecular de adsorção para penicilina V, tetraciclina e CPC nos adsorventes aromáticos. As estruturas e energia para as moléculas de antibiótico foram computadas através do programa AMBER, conforme citado por esses pesquisadores. Nessas modelagens, utilizou-se a energia de interação entre o antibiótico e a superfície do adsorvente que foi considerada, para simplificação do modelo que representou o adsorvente, a molécula de benzeno uma vez que esses adsorventes aromáticos são constituídos predominantemente pelo grupo fenil e uma grande fração desses anéis fenil são acessíveis para a adsorção. A reação teórica que serviu de base para seu modelo foi a seguinte:



O algoritmo conformacional Monte Carlo foi utilizado para gerar cerca de 5.000 configurações para cada complexo antibiótico/benzeno. Cada uma dessas configurações foi minimizada a fim de se obter menor configuração energética.

Os pesquisadores consideraram apenas as formas neutras da penicilina V e CPC devido aos dados experimentais indicarem que somente a forma neutra desses compostos serem adsorvidas nos adsorventes aromáticos neutros. Assim calcularam a energia de associação tanto para a forma neutra como para uma espécie levemente carregada. Os resultados obtidos nessas simulações para CPC adsorvida pode ser observado na Figura 2.7. Esta Figura indica que a mínima configuração energética obtida nas simulações ocorre entre o anel benzeno e a região planar da CPC sendo que este comportamento também observado para os outros antibióticos estudados.

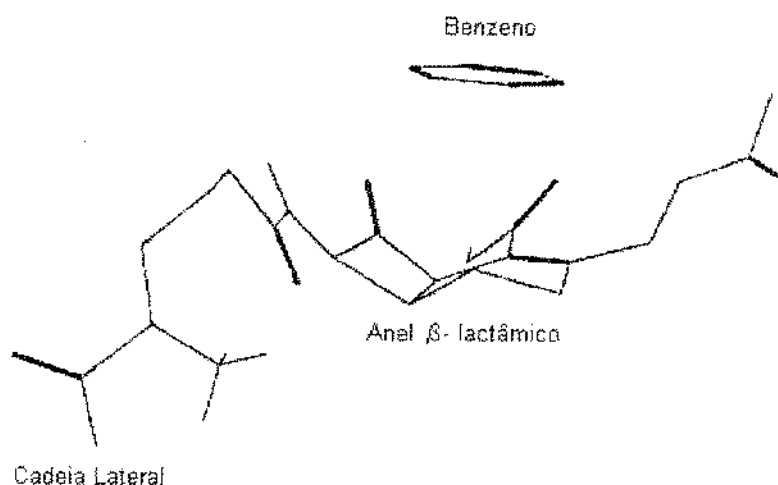


Figura 2.7 - Configuração energética mínima obtida na interação entre a molécula de CPC e a de benzeno presente na construção de resinas poliméricas (CHAUBAL *et al.*, 1995).

As energias de interação entre antibiótico e anel benzeno mostram um paralelo entre o adsorvente aromático e a energia de ligação com o antibiótico em que quanto mais negativa a energia de interação melhor a ligação. Foi verificado pelos resultados da simulação que as energias de interação (utilizando-se água como solvente), entre o adsorvente e a molécula de penicilina V são idênticas às que ocorrem entre o adsorvente e as moléculas de CPC. Esses resultados contradizem os dados experimentais onde os valores da afinidade para adsorção da penicilina V é seis vezes maior que o observado para a adsorção de CPC. Essas diferenças se devem à simplicidade do modelo utilizado para a adsorção, onde não são levados em conta a possibilidade de ligações nos múltiplos sítios do polímero. Os pesquisadores ressaltam a falta de conhecimento a respeito do efeito do solvente na solução (efeito hidrofóbico), o que dificulta a precisão da modelagem.

2.7 Isotermas de adsorção

Os processos de adsorção foram primeiramente observados em sólidos porosos que tinham a capacidade de captar seletivamente grandes quantidades de gás em seus vazios. De acordo com a quantidade de adsorbato presente no gás, há uma quantidade definida de adsorbato presente na fase adsorvida. Isto ocorre quando se atinge o equilíbrio. Essas

relações de equilíbrio são apresentadas em forma de modelos que correlacionam matematicamente as quantidades adsorvidas em equilíbrio com o meio circundante.

Algumas características tais como a natureza do sólido (sítios ativos, distribuição de poros, etc) e natureza do adsorbato (dipolos, forma e tamanho molecular, etc,) são determinantes no equilíbrio.

GILES *et al.* (1960), dividiram isotermas de solutos orgânicos em quatro classes principais de acordo com a natureza inicial da curva que descreve a isoterma e as variações de cada classe foram divididas em subgrupos de acordo com a configuração final dessas curvas. A Figura 2.8 apresenta um sistema para classificação de isotermas.

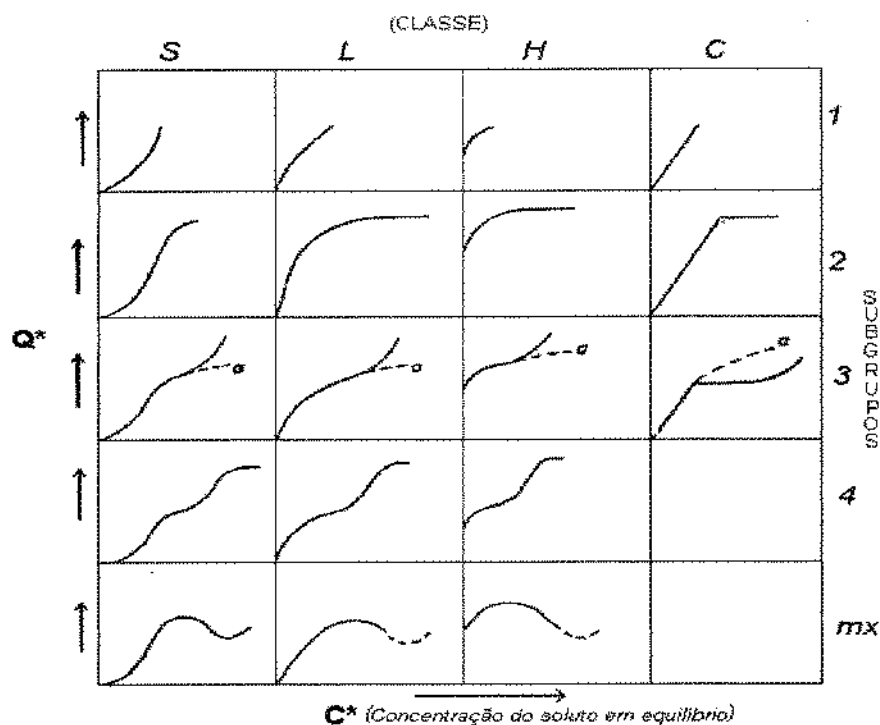


Figura 2.8 - Sistema para classificação de isotermas. C^* : concentração de equilíbrio de soluto em solução; Q^* : concentração de soluto na fase sólida; mx: mistura binária de líquidos concentrados (GILES *et al.* 1960).

Os pesquisadores nomearam as quatro principais classes de isotermas como sendo: S e L -isotermas do tipo Langmuir; H -alta afinidade; C -constante de partição. Foi

verificado que as curvas do tipo L2 ocorrem majoritariamente na maioria dos casos em que se trabalhe com soluções diluídas.

As isotermas do tipo S aparecem quando três condições são satisfeitas, sendo elas:

- A molécula do soluto é monofuncional;
- Existe uma moderada interação causando um empacotamento vertical das moléculas na superfície do sólido;
- Há competição das moléculas do solvente ou de outras moléculas adsorvidas pelos sítios do adsorvente.

A definição de monofuncional apresentada pelos pesquisadores refere-se a moléculas que sejam razoavelmente hidrofóbicas.

As isotermas do tipo L mostram que quanto mais sítios de sólido são preenchidos maior é a dificuldade de se preencher sítos vagos por outras moléculas de soluto. Isto quer dizer que as moléculas do soluto não são orientadas verticalmente, ou que não exista forte interação com o solvente. Em suma esse tipo de isoterma aparece quando uma das seguintes condições ocorrem:

- As moléculas são adsorvidas em camadas, isto é, a adsorção ocorre horizontalmente;
- Há uma pequena competição da superfície pelo solvente.

As isotermas do tipo H representam um caso especial de L. Neste caso o soluto apresenta alta afinidade e é completamente adsorvido pelo sólido. A parte inicial da isoterma é vertical.

Isotermas representadas por curvas do tipo C caracterizam uma partição entre o soluto e o adsorvente. Este tipo de curva é obtida para partição de um soluto em dois solventes imiscíveis. As condições que favorecem o aparecimento deste tipo de curva são:

- Os poros do suporte apresentam moléculas “flexíveis” tendo regiões com diferentes graus de cristalinidade;
- O soluto apresenta maior afinidade pelo adsorvente que o solvente;
- Devido a alta afinidade do soluto pelo adsorvente ocorre uma penetração mais forte, isto também é verificado por causa da geometria molecular do adsorvente dentro de sua região cristalina.

Segundo GOSLING *et al.* (1989), as isotermas mais comuns utilizados para descrever o fenômeno de adsorção em sistemas biológicos são as isotermas de Langmuir e as de Freundlich.

2.7.1. Isoterma de Langmuir

Uma das isotermas clássicas apresentadas na literatura provém da teoria de Langmuir, que assume a formação de uma camada homogênea sobre a superfície sólida, sem que haja interações entre as moléculas adsorvidas. A representação matemática desta isoterma é apresentada de acordo com a Equação 2.2.

$$q^* = \frac{q_m \cdot C^*}{K_l + C^*} \quad (2.2)$$

onde C^* é a concentração da espécie em solução que está em equilíbrio com a quantidade adsorvida q^* , K_l é a constante de equilíbrio e q_m a máxima capacidade de adsorção.

Esta isoterma assume calor de adsorção constante, um número finito de sítios e a não existência de pontes de interação entre soluto-soluto, resultando um recobrimento em monocamada. A isoterma de Langmuir é bastante utilizada para descrever afinidade adsortiva.

FIROUZTALE *et al.* (1994) ajustou seus dados experimentais de isoterma de adsorção de Na-CPC (sal de sódio) em resina Amberlite XAD-16 ao modelo de Langmuir. O pesquisador trabalhou em uma faixa de concentração de equilíbrio de CPC até o valor aproximado de 40 g/l. As constantes desta isoterma, obtidas por regressão não linear foram: K_l de 4,88 g/l e q_m de 132,0 g/l. Os autores constataram que as constantes desta isoterma são idênticas às obtidas para as resinas Amberlite XAD-1600 e Amberchrom CG-161, pois todas são resinas macroporosas do tipo fase reversa e com área superficial de aproximadamente 900m²/g e porosidade de 0,67. Os autores não citam a temperatura em que realizaram os experimentos sendo que o pH foi ajustado a 2,5.

Na obtenção de dados pelos mesmos autores para levantamento da isoterma, os frascos contendo solução de CPC e resina foram agitados durante um período de 30 min, que é o tempo na qual foi verificado o equilíbrio de acordo com os ensaios de adsorção em batelada, com monitoração contínua de CPC em solução com o tempo. Esses ensaios possibilitaram a determinação do valor da difusividade efetiva que foi obtida estando entre $2,0 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$ e $2,15 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$ para diâmetros de 410 e 310 μm respectivamente.

Esses pesquisadores realizaram ensaios com as respectivas resinas em colunas empacotadas. O efeito das variáveis diâmetro da partícula, velocidade de escoamento do fluido e comprimento de coluna, foi avaliado tendo como resposta a eficiência da coluna. Uma maior eficiência foi verificada para valores menores de velocidade e diâmetro da resina, enquanto que comprimentos maiores da coluna favorecem o aumento da eficiência.

2.7.2. Isoterma de Freundlich

A isoterma de Freundlich corresponde a adsorção em sítios não uniformes. Nesse caso o calor de adsorção frequentemente diminui com o aumento da cobertura na superfície. A falta de uniformidade, todavia, pode existir previamente nos diferentes sítios de adsorção ou ser causada pelas forças repulsivas entre átomos ou moléculas adsorvidas. Especialmente no caso de a ligação entre a superfície e o adsorbato ser parcialmente iônico, as repulsões podem se tornar grandes, diminuindo notadamente o calor de adsorção em coberturas mais elevadas (MOORE, 1976). A Equação 2.3 descreve matematicamente esta isoterma.

$$q^* = K_f C^{*nf} \quad (2.3)$$

onde K_f é a constante do isoterma de Freundlich e nf é um índice desta isoterma.

Segundo GOSLING *et al.* (1989), esta isoterma é bastante utilizada para descrever adsorção de antibióticos, como pode ser observado na apresentação de um processo para adsorção de novobiocina e estreptomicina apresentado por BAILEY & OLLIS (1986) ou

mesmo no trabalho de KIRKBY *et al.* (1986), que também utiliza esta isoterma para adsorção de CPC em resina Amberlite XAD-2. Neste trabalho foi verificado que um baixo valor de pH favorece a adsorção. Os valores das constantes para o pH 7,0 foram de: K_f de 1,99 (mg/ml)^(1-nf) e nf de 0,75 enquanto que para o pH 3,0; K_f de 12,06 (mg/ml)^(1-nf) e nf de 0,90. O valor de difusividade efetiva utilizado pelo autor foi de $2,0 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$ para resinas com diâmetro variando entre 40 e 50 μm .

2.7.3 Outras isotermas utilizadas para estudos de adsorção de CPC em resinas

HICKETIER & BUCHHOLZ (1990), realizaram estudo cinético e de equilíbrio para adsorção de Na-CPC (sal de sódio) em três adsorventes macroporosos do tipo poliestireno sendo: Diaion HP-20 produzida pela Mitsubishi Kasei, Japão, Amberlite XAD-4 e Amberlite XAD-1180 produzida pela Rohm & Haas, Estados Unidos e uma resina trocadora de íons IRA-68 (Rohm & Haas). Esses pesquisadores utilizaram o modelo de adsorção em multicamadas de Brunauer, Emmett e Teller (BET). A Equação 2.4 descreve a quantidade adsorvida em função da concentração da solução em equilíbrio.

$$\frac{q}{C_M} = \frac{a \cdot C^* [1 - (nc + 1)b^{nc} \cdot C^{*nc} + nc \cdot b^{nc+1} \cdot C^{*nc+1}]}{(1 + b \cdot C^*) [1 + (a - b)C^* - a \cdot b^{nc} \cdot C^{*nc+1}]} \quad (2.4)$$

onde: nc é o número de camadas; a é o coeficiente de equilíbrio (relação entre adsorção e dessorção para a monocamada); b é o coeficiente de equilíbrio para todas as camadas; C_M é a quantidade adsorvida relacionada com a massa total de adsorvente para um completo recobrimento em monocamada (seria equivalente a q_m).

Os pesquisadores verificaram que para a resina XAD-1180 um valor de nc de 3 é que melhor ajusta o modelo proposto aos dados experimentais; para as resinas XAD-4 e HP-20 nc de 2 proporciona melhor ajuste enquanto que para a resina IRA-68 uma adsorção em monocamada (nc igual a 1), representa melhor o equilíbrio de adsorção de CPC nesta resina. Trabalhando-se com altos valores de concentração de CPC em solução (em torno de 30g/l) um valor de nc = 3 é o que melhor ajusta o modelo aos dados experimentais para a

resina HP-20. A Tabela 2.2 apresenta os resultados obtidos para os coeficientes da isoterma estudada.

Tabela 2.2 - Coeficientes da isoterma de BET para adsorção de CPC (HICKETIER & BUCHHOLZ, 1990).

Resina HP-20				
nc	a	b	C_M	fator de correlação
1	0,36	-	85,0	0,284
2	0,72	0,06	53,8	0,988
3	0,22	0,00002	102,7	0,072
Resina Ambertlite XAD-4				
nc	a	b	C_M	fator de correlação
1	0,88	-	98,3	0,014
2	0,70	0,05	80,3	0,244
3	0,74	0,03	83,7	0,272
Resina Ambelite XAD-1180				
nc	a	b	C_M	fator de correlação
1	0,22	-	82,3	0,068
2	0,42	0,03	54,0	0,084
3	0,63	0,03	45,9	0,112
Resina Amberlite IRA-68				
nc	a	b	C_M	fator de correlação
1	0,05	-	190,7	2,315
2	0,11	0,23	46,2	0,203
3	0,43	0,15	26,7	0,080

Os estudos com as resinas não específicas (poliestireno) foram realizados a pH 2,5 enquanto que os ensaios com a trocadora de íons foram realizados a pH de 3,6 os experimentos foram realizados a 20°C. De acordo com os resultados a adsorção para CPC em resina de troca iônica pode ser também representada pelo modelo de Langmuir enquanto que para as outra resinas a previsão de formação de multicamadas pelo Isoterma de BET representa melhor os dados experimentais. De acordo com a forma que ocorrem esses processos de adsorção é razoável prever que para o caso das resinas de poliestireno o processo possivelmente ocorra em multicamadas devido a forma como ocorre a atração da

CPC pelo sólido (forças de van der Waals) enquanto que a resina de troca iônica apresenta uma natureza de interação química, uma vez que este tipo de interação ocorre unicamente entre o sítio ativo e a molécula que se liga a ele.

CASILLAS *et al.* (1993), estudando a adsorção de CPC em resina Amberlite XAD-2 modificada (XAD-2-CH₂—CH₂—Br), verificou em seus estudos que a isoterma de adsorção, na faixa de concentração de equilíbrio entre 0,0 e 2,5 g/l, é do tipo linear (Equação 2.5).

$$q = q_m.C^* \quad (2.5)$$

Neste caso o valor de q_m foi de 0,150 g/l. Os ensaios foram realizados a temperatura de 20°C e pH de 2,8. O valor da difusividade efetiva encontrado para CPC neste tipo de resina foi em torno de $4,0 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$. Este valor é maior que o encontrado por KIRKBY *et al.* (1986), possivelmente por esta forma de resina apresentar um diâmetro de poro superior ao da XAD-2.

Com relação aos trabalhos verificados na literatura com respeito a extração e purificação de CPC. Pode-se verificar que não é apresentado um processo de extração e purificação para CPC que seja um padrão estabelecido comercialmente. Alguns processos apresentados não fornecem muitos dados a respeito do processo descrito. Vários estudos são realizados ainda para diferentes resinas poliméricas e trocadoras de íons. Esses estudos de adsorção e equilíbrio não são apresentados de forma conclusiva, pois para cada caso busca-se aplicar isotermas que melhor se ajustem e expliquem o processo de adsorção. Muitas variáveis tais como pH, força iônica e temperatura também não tem valores específicos apresentados como sendo os mais viáveis. Com relação ao processo de purificação a maior parte dos trabalhos desenvolvidos visa fornecer dados para operação em colunas empacotadas. Não se encontra também dados e discussões mais profundas a respeito da influência do meio de cultura nesses processos de separação. Estudos referentes a extração por solvente ou modificação enzimática apresentam-se de forma rara e também sem resultados e conclusões que indiquem sua viabilidade ou as torne comercialmente atrativas.

2.8 Processo CARE

A idéia inicial deste processo foi apresentada por PUNGO *et al.* (1987), que o desenvolveu baseando-se na cromatografia por afinidade (Continuous Affinity-Recycle Extraction - CARE). Este processo consiste basicamente de dois reatores tipo CSTR interligados por reciclo. O primeiro reator recebe continuamente material a ser purificado. Neste estágio ocorre a adsorção do composto. O segundo reator é alimentado continuamente com eluente. Neste estágio ocorre a eluição do composto desejado. A Figura 2.9 ilustra o sistema CARE utilizado em estudos como processo alternativo para purificação de produtos biotecnológicos.

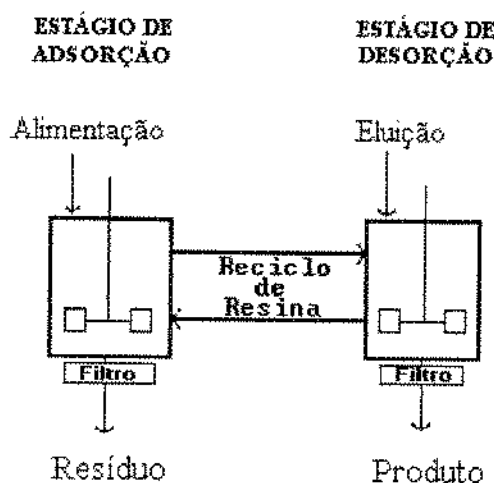


Figura 2.9 - Esquema do processo CARE.

GORDON *et al.* (1990), ressaltam como principal característica a possibilidade de se purificar, concentrar e clarificar o material proveniente da fermentação mantendo-se alto rendimento de recuperação. A utilização deste processo proporcionaria a eliminação de etapas de pré-purificação. O sistema foi avaliado para a recuperação e isolamento da enzima β -galactosidase produzida por *Escherichia coli*, usando PABTG-agarose como suporte.

Este sistema pode ser previamente avaliado propondo-se um modelo matemático que o descreva. Na sequência, simulações em computador proporcionam respostas que podem ser maximizadas através da análise de superfície de resposta, estabelecendo faixas ótimas de operação. Por se tratar de um processo multivariável, a proposta de estratégia de

controle clássico do sistema foi estudada. A implementação de controle neste sistema é extremamente necessária para sua operação em regime permanente mantendo-se algumas respostas a níveis estabelecidos (RODRIGUES, 1992).

Com relação a extração e purificação de CPC, nenhum processo de adsorção alternativo tem sido explorado até o momento. A utilização do processo CARE como forma alternativa de purificação de CPC foi estudada neste trabalho, uma vez que se propôs um modelo matemático que descreve a adsorção e dessorção deste composto em resina comercialmente utilizada para este fim.

Os estudos cinéticos de adsorção de CPC apresentados na literatura ainda não são conclusivos. Com relação à cinética de eluição não foi verificado na literatura um trabalho sobre este item. Estudos sobre a temperatura de operação, não tem sido amplamente divulgado na literatura, mesmo para processo convencional em coluna.

A necessidade de se conhecer o comportamento das cinéticas de adsorção e dessorção, motivou a realização de ensaios experimentais que propiciassem a determinação dos parâmetros cinéticos envolvidos. Foi avaliado também o efeito da temperatura na adsorção e dessorção, definindo-se a temperatura de operação do processo.

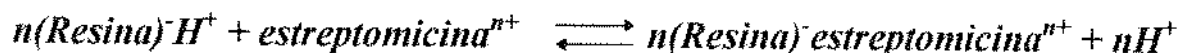
CAPÍTULO 3

MODELAGEM MATEMÁTICA

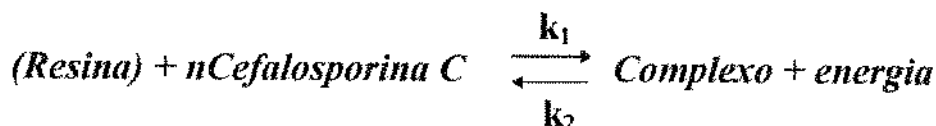
Para se estudar o processo de purificação proposto é necessário que se conheça o comportamento cinético das etapas de adsorção e dessorção de CPC em resina. Este capítulo apresenta a proposta de um modelo empírico da adsorção de CPC em resina Amberlite XAD-2. Com a obtenção das isotermas de equilíbrio determinou-se as constantes cinéticas intrínsecas para cada condição de temperatura e porcentagem de eluente consideradas. Isto foi possível mediante a resolução do modelo matemático que decreve a adsorção em tanque agitado, sendo considerados nestes modelos a difusividade efetiva (D_{ef}) de CPC no interior dos poros e coeficiente de resistência à película externa (k_s). Com o conhecimento da cinética de adsorção e dessorção e o processo de purificação definido, pôde-se apresentar toda a modelagem matemática envolvida na descrição do problema. A discretização utilizada nas equações que descrevem o processo de difusão encontram-se apresentadas no Apêndice A. Alguns métodos como Runge-Kutta Gill de 4ª ordem e passo variável, e os códigos LSODE (HINDMARSH, 1980) e DASSL (PETZOLD, 1989) foram testados para o problema de adsorção em tanque agitado utilizado determinação das constantes cinéticas, D_{ef} e k_s . Para a integração das equações que descrevem o processo estudado, utilizou-se o LSODE por ser computacionalmente mais rápido que o Runge-Kutta de 4ª ordem e mais simples de ser aplicado que o DASSL.

3.1 Cinética de adsorção

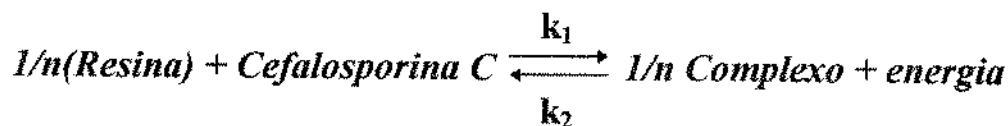
Se a adsorção fosse baseada na troca iônica, uma expressão para o equilíbrio poderia ser proposta de modo similar à apresentada por BAILEY & OLLIS (1986), para a adsorção de estreptomicina em resina trocadora de cátions:



Para estudos de adsorção de CPC em resina não funcionalizada de poliestireno, propôs-se um mecanismo bastante simples. O princípio deste mecanismo tem como base a adsorção da CPC pelas moléculas de benzeno constituintes da estrutura da resina:



ou:



Esta proposta supõe a possibilidade de mais de uma molécula de CPC estar sendo adsorvida (ou atraída) pela molécula de benzeno. Trata-se portanto de um processo de adsorção física com liberação de energia. Isto pode ser verificado através do trabalho realizado por CHAUBAL *et al.* (1995), onde foi verificado que a adsorção de CPC em adsorvente aromático neutro Amberlite XAD-16 ocorre com entalpia de -4,1 Kcal/mol, que caracteriza o processo como sendo exotérmico, característico de adsorção física. ADDO-YOBO *et al.* (1988) apud CHAUBAL *et al.* (1995), estudando a adsorção de aminoácidos na resina XAD-2 - também um adsorvente aromático neutro - encontrou valores de entalpia similares.

O modelo matemático cinético que possa representar simplificadamente a proposta apresentada, pode ser descrito como:

$$\frac{\partial q}{\partial t} = k_1 C (q_m - q)^{1/n} - k_2 q^{1/n} \quad (3.1)$$

Para este caso tem-se $n > 1$, k_1 e k_2 constantes cinéticas intrínsecas, q concentração de antibiótico adsorvido na resina e q_m é a máxima capacidade de adsorção apresentada pelo adsorvente. No equilíbrio esta equação pode ser reescrita fornecendo a Equação 3.2, que se refere à isoterma que representa o mecanismo proposto.

$$q^* = \frac{q_m C^{*n}}{K_D^n + C^{*n}} \quad (3.2)$$

onde K_D é a relação entre k_2 e k_1 , q^* e C^* são valores de concentração no equilíbrio. Para uma condição onde se trabalhe na faixa de $C^{*n} \ll K_D^n$, a Equação 3.2 aproxima-se à forma da isoterma de Freundlich, conforme Equação 3.3.

$$q^* = Q_m C^{*n} \quad (3.3)$$

sendo $Q_m \sim q_m/K_D^n$.

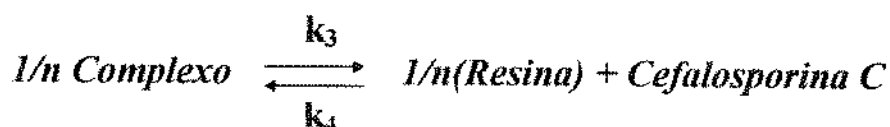
Neste caso valores de n superiores à unidade ($n > 1$), indicariam a descrição de uma isoterma não favorável. Ao se ajustar expressões a esta isoterma, possivelmente o valor de n deve ser menor que a unidade, quando houver favorecimento da adsorção. Isto quer dizer que o valor desta constante para este caso em particular não está associado ao número de moléculas adsorvidas, mas trata-se tão somente só, de uma constante empírica da isoterma de Freundlich.

Para n unitário a proposta apresentada indica que uma molécula de benzeno adsorve apenas uma molécula de CPC. Neste caso há formação de monocamada, que vem a

coincidir com uma das suposições da isoterma de Langmuir. De fato, a Equação 3.1, sugerida pela proposta, passa ser a própria isoterma de Langmuir.

Quando o processo de adsorção se encontra em equilíbrio, este pode ser deslocado novamente no sentido de desfavorecimento da adsorção mediante a alterações das condições de operação, tais como; mudança de temperatura ou alteração da composição do meio por adição de compostos com característica físico-química específica. A introdução de compostos específicos pode promover dessorção de CPC adsorvida, estabelecendo um novo equilíbrio ou proporcionando uma dessorção que ocorra irreversivelmente.

A proposta que descreve a dessorção é similar ao processo descrito para a adsorção, sendo:



O modelo matemático para a cinética de dessorção é representado pela Equação 3.4:

$$\frac{\partial q}{\partial t} = -k_3 q^{1/n} + k_4 C (q_m - q)^{1/n} \quad (3.4)$$

Quando $k_3 \gg k_4$, tem-se a descrição do processo de dessorção como sendo irreversível. Isso possivelmente deve ocorrer a partir de uma dada concentração de eluente adicionado ao meio.

3.2 Modelagem matemática para adsorção em tanque agitado

Considerando um volume V_s de adsorvente colocado em contato com um volume V_l de líquido com CPC na concentração inicial C_0 , em um frasco perfeitamente agitado, o soluto difunde no sólido e é adsorvido no interior e na superfície das partículas de resina.

Para a formulação das equações diferenciais que descrevem o processo, foram feitas algumas hipóteses:

- a. A partícula do adsorvente é esférica;
- b. A difusividade de CPC no interior das partículas é a efetiva;
- c. O processo de difusão é unidirecional em r ;
- d. O sistema é isotérmico.

Essas considerações foram feitas para uma simplificação do modelo. A Equação 3.5 descreve o processo de adsorção em tanque agitado operando em batelada:

$$\frac{\partial C_b}{\partial t} = -\frac{3}{R} \frac{V_s}{V_l} k_s (C_b - C_s) \quad (3.5)$$

A condição inicial que satisfaz a Equação 3.5 é:

$$t = 0 \rightarrow C_b = C_o \quad (3.6)$$

O balanço material na partícula para a adsorção no interior dos poros fornece a seguinte expressão matemática:

$$\varepsilon_p \frac{\partial C_i}{\partial t} = D_{ef} \varepsilon_p \left(\frac{\partial^2 C_i}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial C_i}{\partial r} \right) - (1 - \varepsilon_p) \frac{\partial q_i}{\partial t} \quad (3.7)$$

Com a consideração que não ocorre difusão superficial da espécie adsorvida (a transferência de massa ocorre apenas na direção radial), o balanço para a quantidade adsorvida é a própria expressão de balanço entre o acúmulo e o consumo (similar a Equação 3.1), sendo:

$$\frac{\partial q_i}{\partial t} = k_1 C_i (q_m - q_i)^{1/n} - k_2 q_i^{1/n} \quad (3.8)$$

As condições inicial e a de contorno para a equação que descreve o processo difusivo no interior das partículas de resina são respectivamente:

$$t = 0 \rightarrow C_i = q_i = 0 \quad (3.9)$$

$$r = R \rightarrow \frac{\partial C_i}{\partial r} = \frac{k_s}{\varepsilon_p D_{ef}} (C_b - C_s) \quad (3.10)$$

$$r = 0 \rightarrow \frac{\partial C_i}{\partial r} = 0 \quad (3.11)$$

A equação de difusão no interior das partículas foi discretizada e resolvida pelo método da colocação ortogonal (VILLADSEN & MICHELSEN, 1978), onde a condição de contorno referente à resistência pelicular foi utilizada como um ponto de colocação, essa discretização encontra-se apresentada no Apêndice A. Foram testados os métodos: método Runge-Kutta Gill de 4ª ordem e passo variável, e as subrotina LSODE e DASSL para a resolução do sistema de equações diferenciais no tempo. O método dos poliedros flexíveis (HIMMELBLAU, 1972), juntamente com a resolução numérica do sistema de equações diferenciais, foi utilizado para se otimizar a difusividade efetiva (D_{ef}), coeficiente de película (k_s) e constante cinética k_1 . A busca desses valores é feita procurando-se diminuir a diferença da soma dos erros ao quadrado Φ , construído com valores de concentração no tanque agitado simulados e os obtidos experimentalmente (Equação 3.12).

$$\Phi = \sum_1^N (C_b - C_{exp})^2 \quad (3.12)$$

A obtenção dos parâmetros k_3 e k_4 foi feita seguindo-se a mesma metodologia numérica apresentada neste item. Após uma completa adsorção onde já se verificava o equilíbrio uma quantidade de eluente é adicionada e o processo de dessorção é verificado experimentalmente. Os valores de concentração, no tanque agitado, no interior da resina e a quantidade de CPC adsorvida (no interior da resina) são utilizados como condição inicial e de contorno. Matematicamente a Equação 3.8 é substituída pela 3.4, e para este caso são fixados os valores de D_{ef} e k_5 obtidos anteriormente e a busca se dá apenas para as constantes k_3 e k_4 .

Quando os valores de Φ_i , dos vértices do simplex e seus valores médios $\overline{\Phi_i}$, satisfizerem a inigualdade apresentada pela Equação 3.13, a otimização é finalizada.

$$\left(\frac{\sum_{i=1}^m (\Phi_i - \overline{\Phi_i})^2}{m+1} \right)^{1/2} < e \quad (3.13)$$

sendo que m é o número de parâmetros a serem otimizados e e é o parâmetro de convergência que para o caso foi assumido como sendo 10^{-5} .

3.3 Modelagem matemática para processo contínuo de adsorção-dessorção

A modelagem e simulação do processo (Figura 3.1) escolhido para estudar a purificação de CPC, foi efetuada objetivando um melhor conhecimento de sua dinâmica, das variáveis que podem ser manipuladas e das faixas de operação que otimizem respostas obtidas como a porcentagem de recuperação (%RC), fator de purificação (FP) e fator de concentração (FC).

Utilizou-se a proposta de modelo desenvolvido por RODRIGUES (1992), onde no entanto foi considerado para o processo, efeitos de difusão intraparticular de CPC no interior das partículas de resina e resistência à película externa. A presença de contaminantes inertes na alimentação de CPC no 1º estágio também foi considerada. Estes

contaminantes foram considerados com uma quantificação arbitrária, sendo definidos como açúcares e sais inorgânicos presentes em solução. Esta consideração foi feita para que se pudesse avaliar FP em termos da dinâmica de operação do processo CARE. No modelo apresentado, a cinética de adsorção e dessorção não tem seus parâmetros alterados com a presença destes contaminantes. Assim, foram utilizadas as correlações apresentadas nos capítulos 5 e 6, para estimativa das constantes cinéticas. O modelo ainda prevê portanto o perfil da concentração de eluente em cada estágio, sendo necessário para o cálculo de cada uma das constantes cinéticas envolvidas.

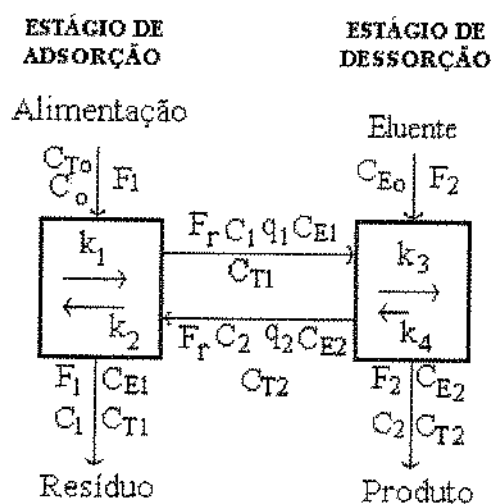


Figura 3.1-Esquema do processo CARE (Continuous Adsorption Recycle Extraction) proposto para purificação de CPC.

Com balanço de massa nas fases sólida e líquida para os dois reatores operando com reciclo, e considerando as cinéticas propostas para a adsorção e dessorção tem-se um sistema de equações diferenciais que foi resolvido pelo LSODE, sendo que para o modelo matemático que descreve a difusão de CPC no interior do sólido foi aplicado o método da colocação ortogonal similarmente à forma que foi aplicada no item 3.2 anterior.

O sistema de equações diferenciais que visa descrever o processo é apresentado a seguir para cada um dos estágios e fases.

1º Estágio:

- para cefalosporina C:

-interior da partícula esférica:

$$\varepsilon_p \frac{\partial C_{il}}{\partial t} = D_{efl} \varepsilon_p \left(\frac{\partial^2 C_{il}}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial C_{il}}{\partial r} \right) - (1 - \varepsilon_p) \frac{\partial q_{il}}{\partial t} \quad (3.13)$$

$$\frac{\partial q_{il}}{\partial t} = k_1 C_{il} (q_{m1} - q_{il})^{1/n_1} - k_2 q_{il}^{1/n_1} \quad (3.14)$$

Condição inicial:

$$t = 0 \rightarrow q_{il} = C_{il} = 0$$

Condições de contorno:

$$r = 0 \rightarrow \frac{\partial C_{il}}{\partial r} = 0$$

$$r = R \rightarrow \frac{\partial C_{il}}{\partial r} = \frac{k_{s1}}{\varepsilon_p D_{efl}} (C_1 - C_{s1}) \quad (3.15)$$

sendo:

ε_p : porosidade da resina;

C_{il} : concentração de soluto nos poros na fase líquida;

C_{s1} : concentração na superfície do sólido no 1º estágio;

C_1 : concentração no seio do fluido no 1º estágio;

q_{il} : quantidade adsorvida na partícula presente no 1º estágio ao longo da posição r ;

D_{efl} : difusividade efetiva da CPC no interior dos poros nas condições do 1º estágio;

k_{s1} : coeficiente de resistência a transferência de massa nas condições do 1º estágio;

- k_1 : constante cinética intrínseca (sentido de favorecimento da adsorção);
 k_2 : constante cinética intrínseca (sentido inverso à adsorção);
 q_{m1} : máxima capacidade de adsorção propiciada pelas condições do 1º estágio;
 n_1 : coeficiente cinético do modelo proposto nas condições do 1º estágio

- fase líquida:

$$\frac{dC_1}{dt} = \frac{C_0 - C_1}{\tau_1} + \frac{\varepsilon_r \psi}{\tau_1} (C_2 - C_1) + [-k_1 \bar{C}_1 (q_{m1} - \bar{q}_1)^{1/n_1} + k_2 \bar{q}_1^{1/n_1}] \frac{(1 - \varepsilon_r)}{\varepsilon_r} \quad (3.16)$$

onde:

- C_0 : concentração de CPC na alimentação;
 C_2 : concentração de CPC no seio do fluido no 2º estágio;

- fase sólida:

$$\frac{d\bar{q}_1}{dt} = \frac{\varepsilon_r \psi}{\tau_1} (\bar{q}_2 - \bar{q}_1) - [-k_1 \bar{C}_1 (q_{m1} - \bar{q}_1)^{1/n_1} + k_2 \bar{q}_1^{1/n_1}] \quad (3.17)$$

onde :

- $\varepsilon_r = V_l / V_T$: fração líquida no tanque agitado;
 V_l : volume da fase líquida presente no tanque agitado;
 V_T : volume útil total no tanque agitado (líquido e resina);
 $\psi = F_r / F_1$: (razão de reciclo);
 F_1 : vazão de alimentação do 1º estágio;
 F_r : vazão de reciclo;

$\tau_1 = V_1 / F_1$: (tempo de residência no 1º estágio);

$\bar{q}_1$: quantidade média de CPC adsorvida no 1º estágio;

$\bar{q}_2$: quantidade média de CPC adsorvida no 2º estágio.

$\bar{q}_1$, $\bar{q}_2$ e $\bar{C}_1$ são valores médios calculados pelos pesos da quadratura Radau - Equações 3.18 e 3.19;-quando se tem contorno na superfície do sólido- ou Gauss (quadratura Gaussiana)- Equação 3.20 ;-quando não é considerado algum contorno na superfície (VILLADSEN & MICHELSEN, 1978, RICE & DO, 1994).

$$\bar{q}_1 = w_0 \cdot q_{j(r=1)} + \sum_{j=1}^N q_j w_j \quad (3.18)$$

$$\bar{C}_1 = w_0 \cdot C_{j(r=1)} + \sum_{j=1}^N C_j w_j \quad (3.19)$$

$$\bar{q}_1 = \sum_{j=1}^N q_j w_j \quad (3.20)$$

com:

N: número de pontos de colocação

w_j : pesos da quadratura, Radau (Equação 3.18, 3.19) ou Gauss (Equação 3.20).

O cálculo de $\bar{C}_1$ pode ser feito facilmente utilizando-se o princípio da Equação 3.19. O valor de $\bar{q}_1$ foi obtido utilizando-se a Equação 3.18, $\bar{q}_2$ também é calculado similarmente a $\bar{q}_1$, onde foi considerado um equilíbrio na superfície pois se admitiu nesta modelagem, que a velocidade de adsorção é muito rápida, ou seja a escala de tempo na superfície é muito menor que a escala de tempo da difusão no seio do fluido. Em situações em que essa consideração não possa ser feita ou ainda que não seja razoável, o valor médio da

quantidade adsorvida no interior da partícula pode ser calculado pela quadratura Gaussiana conforme apresentado pela Equação 3.20.

- *para o eluente (etanol):*

$$\frac{dC_{E1}}{dt} = \frac{-C_{E1}}{\tau_1} + \frac{\varepsilon_r \psi}{\tau_1} (C_{E2} - C_{E1}) \quad (3.21)$$

onde:

C_{E1} : concentração de etanol no seio do fluido no 1º estágio;

C_{E2} : concentração de etanol no seio do fluido no 2º estágio;

- *para o contaminante inerte:*

$$\frac{dC_{T1}}{dt} = \frac{C_{T0} - C_{T1}}{\tau_1} + \frac{\varepsilon_r \psi}{\tau_1} (C_{T2} - C_{T1}) \quad (3.22)$$

onde:

C_{T0} : concentração de contaminante na alimentação do 1º estágio;

C_{T1} : concentração de contaminante no seio do fluido no 1º estágio;

C_{T2} : concentração de contaminante no seio do fluido no 2º estágio.

2º Estágio:

- *para cefalosporina C:*

-interior da partícula esférica:

$$\varepsilon_p \frac{\partial C_{il}}{\partial t} = D_{eff} \varepsilon_p \left(\frac{\partial^2 C_{il}}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial C_{il}}{\partial r} \right) - (1 - \varepsilon_p) \frac{\partial q_{il}}{\partial t} \quad (3.23)$$

$$\frac{\partial q_{i2}}{\partial t} = k_4 C_{i2} (qm_2 - q_{i2})^{1/n_2} - k_3 q_{i2}^{1/n_2} \quad (3.24)$$

Condição inicial:

$$t = 0 \rightarrow q_{i2} = C_{i2} = 0$$

Condições de contorno:

$$r = 0 \rightarrow \frac{\partial C_{i1}}{\partial r} = 0$$

$$r = R \rightarrow \frac{\partial C_{i2}}{\partial r} = \frac{k_{s2}}{\varepsilon_p D_{ef2}} (C_2 - C_{s2}) \quad (3.25)$$

sendo:

C_{i2} : Concentração de soluto nos poros na fase líquida neste 2º estágio;

C_{s2} : Concentração na superfície do sólido no 2º estágio;

C_2 : Concentração no seio do fluido;

q_{i2} : Quantidade adsorvida na partícula presente no 2º estágio ao longo da posição r .

D_{ef2} : Difusividade efetiva da CPC no interior dos poros nas condições do 2º estágio;

k_{s2} : Coeficiente de resistência a transferência de massa nas condições do 2º estágio.

k_3 : constante cinética intrínseca (sentido inverso à adsorção);

k_4 : constante cinética intrínseca (sentido de favorecimento da adsorção);

qm_2 : máxima capacidade de adsorção propiciada pelas condições do 2º estágio;

n_2 : coeficiente cinético do modelo proposto nas condições do 2º estágio

- fase líquida:

$$\frac{dC_2}{dt} = \frac{-C_2}{\tau_2} + \frac{\varepsilon_r \psi_2}{\tau_2} (C_2 - C_1) + [-k_4 \bar{C}_2 (qm_2 - \bar{q}_2)^{1/n_2} + k_3 \bar{q}_2^{1/n_2}] \frac{(1 - \varepsilon_r)}{\varepsilon_r} \quad (3.26)$$

- fase sólida:

$$\frac{d\bar{q}_2}{dt} = \frac{\varepsilon_r \psi_2}{\tau_2} (\bar{q}_1 - \bar{q}_2) - [-k_4 \bar{C}_2 (qm_2 - \bar{q}_2)^{1/n_2} + k_3 \bar{q}_2^{1/n_2}] \quad (3.27)$$

onde :

$\psi_2 = F_r/F_2$: (razão de reciclo);

F_2 : vazão de alimentação do 2º estágio;

F_r : vazão de reciclo;

$\tau_2 = V_2 / F_2$: (tempo de residência no 2º estágio);

V_2 : volume de líquido no 2º estágio.

Analogamente o valor de $\bar{C}_2$ e $\bar{q}_2$ são calculados similarmente com auxílio dos pesos da quadratura Radau - conforme Equações 3.19, onde permanece a condição de equilíbrio na superfície da partícula.

- para o eluente (etanol):

$$\frac{dC_{E2}}{dt} = \frac{C_{E0} - C_{E2}}{\tau_2} + \frac{\varepsilon_r \psi_2}{\tau_2} (C_{E1} - C_{E2}) \quad (3.28)$$

onde:

C_{E0} : concentração de etanol na alimentação do 2º estágio;

- para o contaminante inerte:

$$\frac{dC_{T2}}{dt} = - \frac{C_{T2}}{\tau_2} + \frac{\varepsilon_r \psi_2}{\tau_1} (C_{T1} - C_{T2}) \quad (3.29)$$

O modelo descrito, representa um processo multivariável, onde devem ser conhecidos os parâmetros cinéticos de adsorção e dessorção. Para um estudo conveniente acerca das condições de operação é necessário que se tenha uma idéia dos valores de vazões (F_1 , F_2 e F_r), as quais o sistema possa ser submetido onde, posteriormente através de estudo de otimização essas possam ser bem definidas.

Informações a respeito do tempo necessário para que a adsorção se processe por completo levando ao equilíbrio e do tempo em que ocorra completa dessorção da CPC podem fornecer um caminho inicial para a simulação do sistema. Visando utilizar adequadamente essas informações experimentais, definiu-se ainda para o processo CARE, aqui estudado, parâmetros como tempo de residência hidráulico para o primeiro (θ_{h1} - Equação 3.30) e segundo (θ_{h2} - Equação 3.31) estágios, e tempo de residência de sólidos também para primeiro (θ_{s1} - Equação 3.32) e segundo (θ_{s2} - Equação 3.33) estágios.

$$\theta_{h1} = \frac{V_1}{F_1 + F_r \varepsilon_r} \quad (3.30)$$

$$\theta_{h2} = \frac{V_2}{F_2 + F_r \varepsilon_r} \quad (3.31)$$

$$\theta_{s1} = \frac{V_1}{F_r \varepsilon_r} \quad (3.32)$$

$$\theta_{s2} = \frac{V_2}{F_r \varepsilon_r} \quad (3.33)$$

A definição de tempo de residência hidráulico envolve a relação entre o volume total de líquido e a taxa global de alimentação do sistema, podendo ser, associada de maneira mais conveniente que o tempo de residência τ , ao tempo de adsorção e dessorção obtida experimentalmente. Com relação ao tempo de residência dos sólidos conforme pode ser

observado através das Equações 3.32 e 3.33, sua relação refere-se à quantidade de resina no tanque agitado pela taxa de retirada de resina deste sistema. Os valores das vazões (F_1 , F_2 e F_r), ficam portanto dependentes do tempo de residência hidráulico e de sólidos previamente estabelecidos para um dado volume de operação em cada um dos tanques agitados.

O tempo de residência e a razão de reciclo adotados nas equações podem ser relacionados com o tempo de residência hidráulico e de sólidos de acordo com as Equações 3.34, 3.35, 3.36 e 3.37.

$$\tau_1 = \frac{\theta_{s1} \theta_{n1}}{\theta_{s1} - \theta_{n1}} \quad (3.34)$$

$$\tau_2 = \frac{\theta_{s2} \theta_{n2}}{\theta_{s2} - \theta_{n2}} \quad (3.35)$$

$$\psi_1 = \left(\frac{\theta_{n1}}{\theta_{s1} - \theta_{n1}} \right) \frac{1}{\varepsilon_r} \quad (3.36)$$

$$\psi_2 = \left(\frac{\theta_{n2}}{\theta_{s2} - \theta_{n2}} \right) \frac{1}{\varepsilon_r} \quad (3.37)$$

Para os estudos baseados nas simulações, foi considerado tanques agitados com volumes iguais de líquido, consequentemente o valor do tempo de residência dos sólidos é o mesmo para ambos os estágios.

O conjunto de equações diferenciais pode ser avaliado no estado estacionário, onde são obtidos valores de C_1 e C_2 , para determinadas condições de operação possibilitando avaliar a performance do processo tendo como respostas alguns parâmetros tais como,

$$\%RC = 100 \frac{C_2 F_2}{C_o F_1} \quad (3.38)$$

$$FC = \frac{C_2}{C_o} \quad (3.39)$$

$$FP = \frac{C_2}{C_o} \frac{C_{To}}{C_{T2}} \quad (3.40)$$

A modelagem e simulação para este processo é de primordial importância para o estudo de otimização das variáveis de operação que maximizem esses fatores. Essas variáveis uma vez otimizadas e definidas possibilitam a implementação deste processo em escala experimental, o que seria muito difícil sem este prévio estudo relacionado a modelagem e simulação.

CAPÍTULO 4

MATERIAIS E MÉTODOS

Apresenta-se neste capítulo, os materiais utilizados e a metodologia envolvida na determinação experimental dos parâmetros do modelo cinético proposto. A definição de pH em 3,65 para a solução de CPC foi baseada no trabalho de KIRKBY *et al.* (1986), que verificou que para baixos valores de pH há um favorecimento da adsorção de CPC em resina Amberlite XAD-2. Foram obtidas curvas de calibração da concentração em função da absorbância, lida na região ultra violeta (UV). Essa calibração foi feita com e sem etanol (eluente) em solução. A respeito da temperatura adotou-se como referência a de 25°C. No entanto por se tratar de adsorção física, com ligações tipo forças de van der Waals, propôs-se estudar ainda isotermas de adsorção e curvas cinéticas a temperaturas de 15°C e 10°C.

4.1 Material

a. Cefalosporina C

A cefalosporina C utilizada no estudo cinético de adsorção é fornecida na forma de sal de zinco (Zn_2H_2O -CPC- Sigma Chemical Co-Estados Unidos da América).

b. Resina

Os estudos cinéticos de adsorção CPC foram feitos com um adsorvente polimérico, a resina Amberlite XAD-2, por ser não funcional, adsorvendo CPC através atração do tipo forças de van der Waals.

4.2 Classificação granulométrica, determinação da massa e do diâmetro médio das partículas

O adsorvente foi classificado segundo o método Tyler/Mesh de peneiras. A resina é fornecida com partículas de tamanho variando entre 20 e 60 mesh. Após a classificação granulométrica escolheu-se trabalhar com partículas de 48 mesh ou 0,297mm de diâmetro, por se apresentar em maior quantidade no lote fornecido.

4.3 Purificação da resina

Na resina Amberlite XAD-2, existem monômeros remanescentes do seu processo de fabricação. Esses ficam aderidos no interior dos poros das partículas, interferindo na determinação da concentração de CPC através de medida de absorbância na região ultravioleta. Essas partículas foram então tratadas, extraíndo-se esses monômeros com auxílio de um extrator Soxhlet, onde metanol foi utilizado como solvente. Após a extração dos monômeros das partículas, efetuou-se uma lavagem com água destilada, por várias vezes buscando retirar resíduos de metanol e por fim lavagem com tampão de ácido fórmico (pH de 3,65), com o qual foram preparadas as soluções contendo CPC utilizada nos estudos.

4.4 Escolha da solução tampão

Adotou-se um valor baixo de pH visto que a adsorção de CPC é favorecida nesta condição. Tomando-se como base o trabalho de PERRIN (1963), onde foram apresentados tampões de fraca força iônica ($I = 0,01$) que podem ser utilizados para determinação de pK por espectrofotometria, escolheu-se o tampão de ácido fórmico com pH de 3,65 na realização dos estudos de adsorção.

4.5 Curva de calibração da absorbância no espectrofotômetro em função da concentração.

Utilizou-se um espectrofotômetro para leitura na faixa ultra violeta (UV), da Micronal modelo B-382 para a determinação da concentração de CPC nos experimentos. Três valores de comprimento de ondas foram analisados a várias concentrações de CPC em solução, sendo a de 263, 260 e 242 nm. A Tabela 4.1 apresenta a resposta da absorbância em seu respectivo comprimento de onda, para cada amostra de concentração de CPC.

Tabela 4.1 - Resposta da Absorbância a determinado comprimento de onda para cada valor de concentração de CPC.

Concentração 10^2 (g/l)	ABS ($\lambda=263$ nm)	ABS ($\lambda=260$ nm)	ABS ($\lambda=242$ nm)
6,67	1,107	1,071	0,796
6,25	1,041	1,000	0,745
4,76	0,803	0,776	0,590
3,85	0,651	0,624	0,476
3,57	0,589	0,563	0,426
3,22	0,554	0,527	0,408
2,78	0,481	0,454	0,347
2,44	0,432	0,407	0,314
1,97	0,331	0,320	0,254
1,41	0,252	0,244	0,188

Como pode ser observado, quanto menor o comprimento de onda maior a possibilidade de se avaliar a concentração de CPC a valores superiores a $6,25 \cdot 10^{-2}$ g/l, sem se ultrapassar 1 da escala do equipamento. No entanto a limitação para o comprimento de onda de 242 nm deverá ser percebida quando se trabalhar com concentrações inferiores a $1,4 \cdot 10^{-2}$ g/l, pois fornece valores imprecisos de leitura. Decidiu-se portanto trabalhar com leitura UV a λ de 260 nm que apresenta um pouco mais de flexibilidade que UV a λ de 263 nm quando se trabalha a concentrações em torno de $6,0 \cdot 10^{-2}$ g/l e também é uma faixa utilizada na literatura.

A construção da curva de calibração de CPC em função da absorbância lida no espectrofotômetro foi feita utilizando-se os dados da Tabela 4.1 onde foi ampliada a concentração de CPC padrão até 2,0 g/l. A representação gráfica dos valores obtidos de absorbância para cada concentração são apresentados na Figura 4.1.

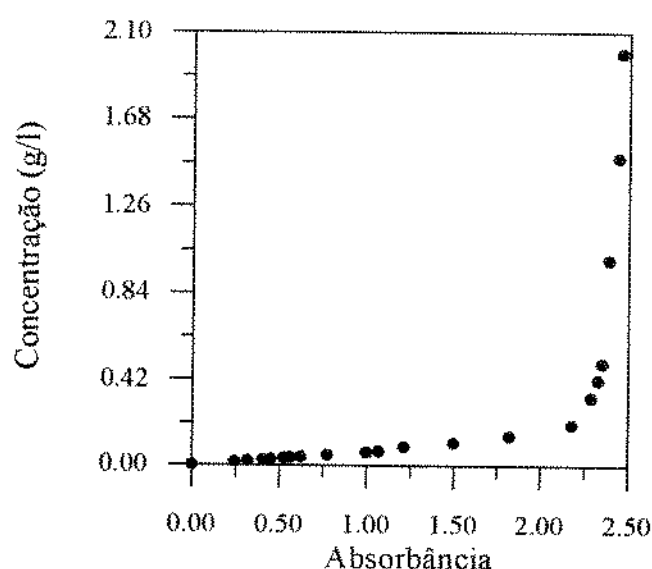


Figura 4.1 - Variação da Absorbância lida no espectrofotômetro, em função da concentração de CPC em tampão ácido fórmico a pH de 3,65.

Verificou-se que a linearidade é válida para valores de concentração de até $6,67 \cdot 10^{-2}$ g/l. Acima deste valor dividiu-se a curva em outros dois intervalos nos quais foram feitos ajustes não lineares. A parte linear da curva de calibração pode ser observada na Figura 4.2, onde foi graficada a concentração de CPC em função da absorbância observada. A Equação 4.1, descreve este comportamento linear, sendo utilizada na determinação da concentração de CPC em g/l, durante os experimentos.

$$C = (6,28 \cdot 10^{-2}) \cdot \text{ABS} - 5,85 \cdot 10^{-4} \quad (4.1)$$
$$r^2 = 0,999$$

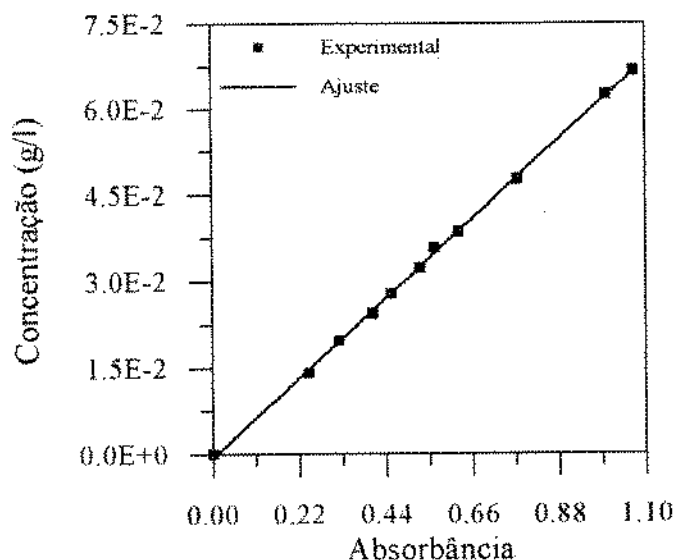


Figura 4.2 - Curva de calibração para CPC (sal de zinco) em solução tampão de ácido fórmico a pH de 3,65 para leitura de absorbância em espectrofotômetro na faixa UV a λ de 260 nm.

A parte não linear pode ser dividida em duas outras curvas, sendo que a primeira está representada através da Figura 4.3, para uma faixa de concentração de $9,1 \cdot 10^{-2}$ g/l a $2,0 \cdot 10^{-1}$ g/l, enquanto que a segunda curva, representada pela Figura 4.4 a faixa de concentração vai de $3,33 \cdot 10^{-1}$ g/l a $2,0$ g/l. Cada uma das Figuras apresenta o modelo de equação que melhor se ajusta aos dados.

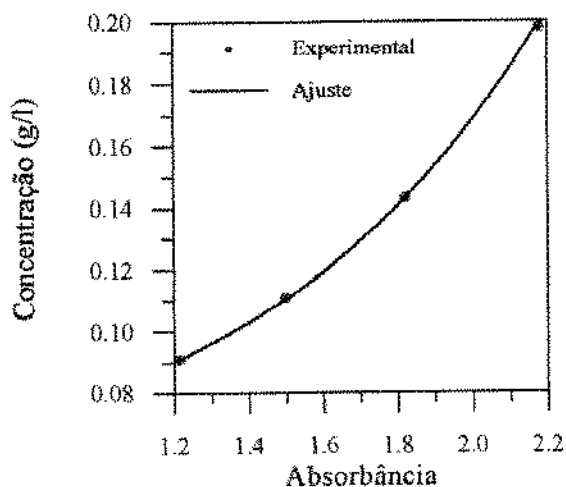


Figura 4.3 - Curva de calibração não linear para: $9,1 \cdot 10^{-2} < C < 2,0 \cdot 10^{-1}$ g/l. Modelo: $C = 4,83 \cdot 10^{-2} + \exp[-4,737 + 1,3077 \cdot \text{ABS}]$; $r^2 = 0,999$.

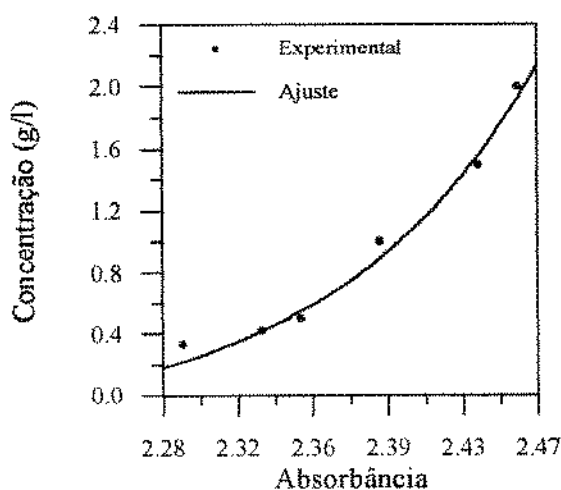


Figura 4.4 - Curva de calibração não linear para: $3,33 \cdot 10^{-1} < C < 2,0$ g/l. Modelo: $C = -1,99 \cdot 10^{-1} + \exp[-22,7 + 9,534 \cdot \text{ABS}]$; $r^2 = 0,988$.

Conforme foi apresentado na revisão bibliográfica a eluição de CPC de carvão ativo ou adsorventes aromáticos neutros como é o caso da resina Amberlite XAD-2, pode ser feita por solventes orgânicos como: acetona, metanol e etanol. Neste trabalho foi escolhido etanol para se fazer a eluição de CPC da resina. Para estudo do processo CARE é necessário que se conheça a relação de equilíbrio de adsorção de CPC em solução contendo etanol uma vez que a operação deste processo permite que no 1º estágio possa ocorrer quantias variadas do eluente proveniente do 2º estágio. Assim fez-se necessário observar o comportamento da leitura de absorvância com concentração CPC contendo etanol em solução tampão. Essa calibração está apresentada na Figura 4.5 e foi necessária para a determinação da concentração de CPC durante a realização de ensaios experimentais para determinação de isotermas de equilíbrio.

A Figura 4.5 apresenta os resultados para calibração da concentração de CPC contendo 0,5% e 2,5% de etanol juntamente com a solução em espectrofotômetro na faixa UV a λ de 260 nm..

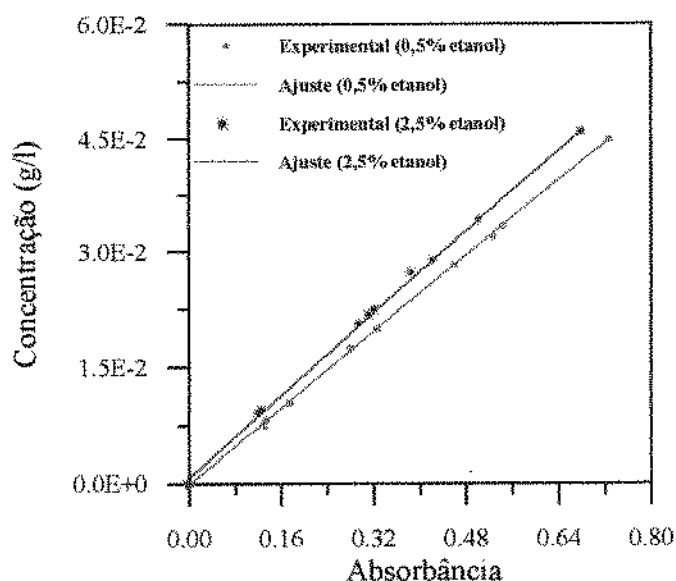


Figura 4.5 - Curva de calibração para CPC em tampão, com 0,5% e 2,5% de etanol em solução. Leitura em espectrofotômetro na faixa UV a λ de 260 nm.

Estas calibrações possibilitam portanto a determinação da concentração de CPC em soluções sem etanol e com a presença de 0,5% ou 2,5% de etanol. Os ajustes obtidos para 0,5% e 2,5% de etanol em solução são apresentados pelas Equações 4.2 e 4.3 respectivamente.

$$C = 6,1903.10^{-2} - 12,875.10^{-5}.ABS \quad (4.2)$$
$$r^2 = 0,999$$

$$C = 7,2286.10^{-4} + 6,675.10^{-2}.ABS \quad (4.3)$$
$$r^2 = 0,999$$

4.6. Experimentos de adsorção e dessorção em tanque agitado

Experimentos de adsorção em tanque agitado operando em batelada foram necessários para verificar o comportamento da adsorção com o tempo, fornecendo dados a respeito do tempo em que se leva para atingir o equilíbrio. O comportamento da adsorção em três temperaturas estabelecidas sendo a 10°C, 15°C e 25°C e a forma como ocorre a adsorção na presença de etanol, também pôde ser verificado com este experimento. Foi possível também estabelecer a concentração mínima de etanol a 25°C que possibilite a completa dessorção de CPC. A Figura 4.6 apresenta de modo esquemático o sistema utilizado para experimentos de adsorção em batelada em tanque encamisado para controle de temperatura e agitado mecanicamente. O volume total de líquido utilizado nos experimentos foi de 30 ml. Foram realizados ensaios utilizando-se diferentes valores de massa de resina, sendo de 0,82; 0,86; 1,21 e 2,40 g.

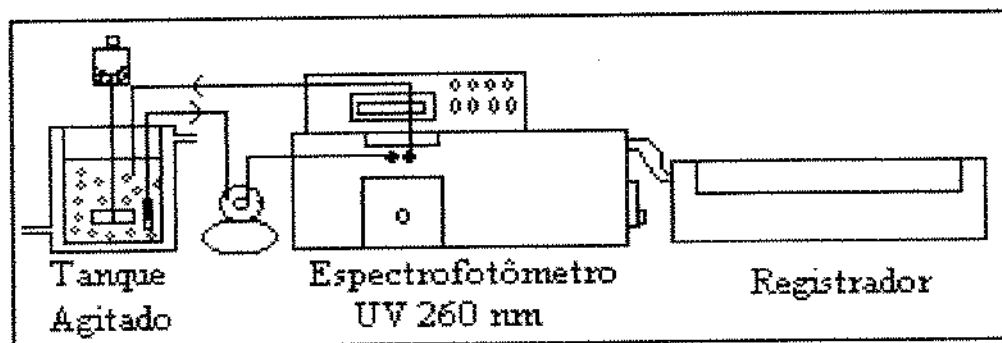


Figura 4.6 - Esquema do equipamento utilizado nos experimentos para adsorção em batelada.

A variação da concentração de CPC no tanque agitado foi registrada continuamente com recirculação da fase líquida a uma vazão de operação de 2,1 ml/min, com a leitura do valor de absorvância no espectrofotômetro. O volume morto do sistema de recirculação foi de cerca de 1,5 ml. O sistema possui um filtro que impede a circulação de resina juntamente com a solução. Os dados experimentais juntamente com as isotermas de equilíbrio e a modelagem matemática para adsorção em tanque agitado foram utilizados na obtenção de parâmetros cinéticos intrínsecos como k_1 , k_2 , k_3 , k_4 , de valores da difusividade efetiva de CPC em solução (D_{ef}) e do coeficiente de resistência à transferência de massa externa (k_s).

4.7 Experimentos para determinação das isotermas de equilíbrio

Com a determinação do tempo de equilíbrio foi possível obter dados que podem ser representados pelo modelo proposto ou modelos de Langmuir ou Freundlich. A sequência de passos utilizados nos experimentos de equilíbrio de adsorção foi a seguinte:

1. Distribui-se quantidades iguais de resina (0,25 g) nos frascos de vidro;
2. Para cada frasco foram adicionadas diferentes concentrações de CPC (5 ml);
3. Os frascos foram mantidos sob agitação nas temperaturas de 10°C, 15°C e 25°C até o tempo de equilíbrio verificado no item anterior;
4. O valor da concentração da CPC em equilíbrio foi determinado por medida da absorvância 260 nm da fase líquida de cada frasco, com auxílio das curvas de calibração;
5. Com o valor da concentração de CPC em equilíbrio e sua concentração inicial pôde-se obter a quantidade de CPC adsorvida em função da quantidade de adsorvente conforme a Equação 4.4.

$$q^* = \frac{(C_o - C^*)}{m_{res}} V_l$$

(4.4)

- com:
- q^* : quantidade de CPC adsorvida (g/g);
 - C^* : concentração de CPC na fase líquida em equilíbrio com a quantidade adsorvida (g/l);
 - m_{res} : massa de resina (g);
 - V_l : volume de solução utilizada (l).

Os valores de q^* e C^* assim obtidos permitiram que fossem determinados as constantes das isotermas que melhor se ajustou aos dados experimentais. Aplicou-se essa metodologia para se determinar isoterma de adsorção para soluções de CPC a 10°C, 15°C e 25°C e porcentagem de etanol seguindo as condições apresentadas na Tabela 4.2

Tabela 4.2 - Condições utilizadas na determinação das isotermas de adsorção de CPC em resina Amberlite XAD-2 a pH de 3,65.

Temperatura (°C)	Concentração de etanol (%)
25,0	0
25,0	1,5
25,0	2,5
15,0	1,5
10,0	0
10,0	0,5
10,0	1,5
10,0	2,5

Ressalta-se que para cada experimento de adsorção em tanque agitado e em frascos, as soluções e resinas foram previamente acondicionadas nas respectivas temperaturas antes do contato.

CAPÍTULO 5

RESULTADOS EXPERIMENTAIS

Neste capítulo são apresentados os resultados dos experimentos de adsorção em tanque agitado com controle de temperatura. Esses dados permitiram uma análise do comportamento do processo de adsorção indicando a melhor faixa de temperatura para se processar a adsorção de CPC, e a melhor temperatura e porcentagem de etanol que favoreça o processo de dessorção. Essas informações direcionaram o levantamento das isotermas de equilíbrio em condições especificadas de temperatura e fração de etanol em solução tampão, fornecendo dados à simulação e otimização do processo CARE.

5.1 Adsorção de CPC em tanque agitado

Inicialmente foram realizados experimentos de adsorção de CPC em resina Amberlite XAD-2, operando em tanque agitado com controle de temperatura a 25°C. A Figura 5.1, mostra o comportamento da variação da concentração de CPC em tanque agitado.

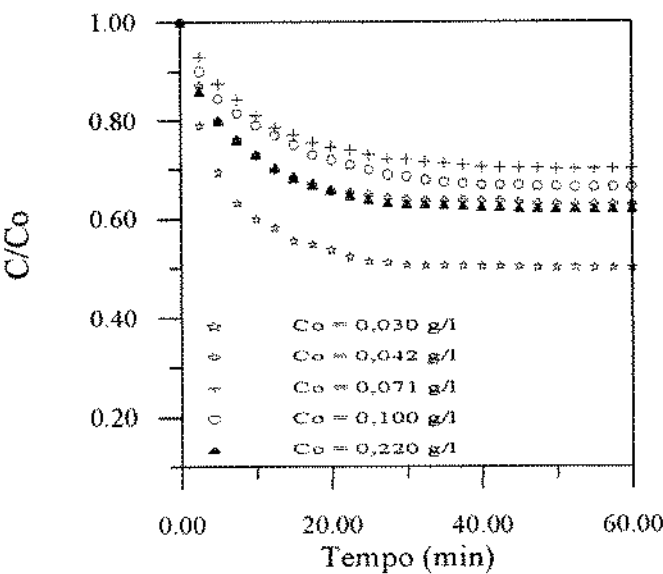


Figura 5.1 - Adsorção de CPC em tanque agitado.
Tampão de ácido fórmico a pH 3,65 e temperatura de 25°C.

Conforme pode ser observado na Figura 5.1, a partir de 40 minutos de adsorção já é verificado o equilíbrio, onde não há mais variação da concentração em solução. Esta informação foi necessária ao estudo experimental para a classificação das isotermas e também como dado referente ao tempo de residência hidráulico utilizado nas simulações do processo CARE.

Como já mencionado, para estudo do processo CARE é necessário que se conheça o comportamento cinético de adsorção na presença de etanol (eluente) na solução, como também seja conhecido o valor mínimo que permita uma completa eluição. Foram feitos estudos de adsorção de CPC em solução tampão contendo concentração de etanol de 1,5%, 2,0%, 2,5% e 5%. Os resultados obtidos são apresentados na Figura 5.2.

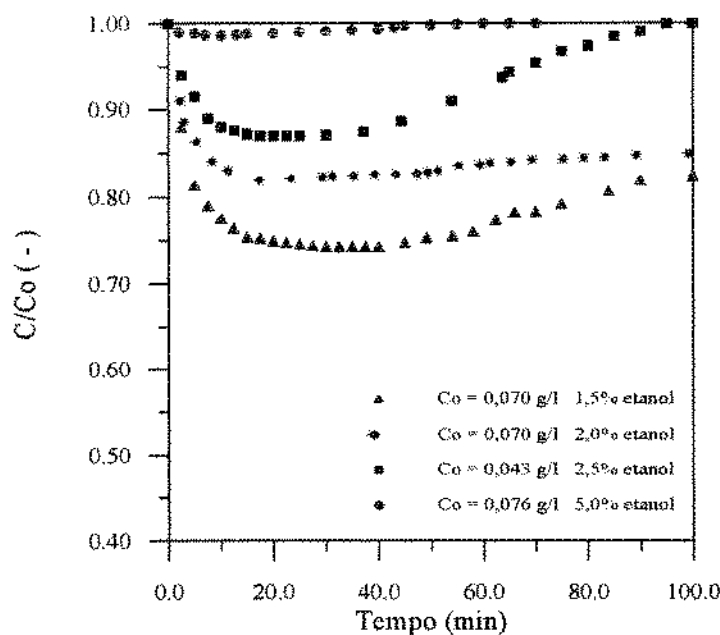


Figura 5.2 - Comportamento da adsorção de CPC com etanol em solução a um pH de 3,65 e temperatura de 25°C.

Como pode ser observado à medida que se aumenta a concentração de etanol em solução, a adsorção torna-se desfavorável, onde no primeiro intervalo de tempo observado (até 25 minutos), a quantidade de CPC adsorvida diminui com o aumento da concentração de etanol. Para todos os casos apresentados foi verificado que a presença de etanol faz com

que diminua o tempo em que as moléculas de CPC permanecem adsorvidas na resina. Para soluções contendo 1,5% e 2,0% de etanol em solução, verifica-se que há uma tendência em se atingir um equilíbrio a partir de 30 minutos de contato da resina com a solução. Este equilíbrio é atingido após 60 minutos, sendo mais lento que os 40 minutos obtidos numa solução sem etanol (Figura 5.1).

A solução contendo 2,5% de etanol, tem sua adsorção desfavorecida a partir dos 25 minutos de contato, onde a partir deste tempo é verificado que a toda CPC adsorvida retorna gradualmente ao meio líquido. Para solução contendo 5,0% de etanol, este tempo de adsorção foi de cerca de 15 minutos. Essas informações são igualmente importantes na determinação das isotermas de equilíbrio, onde devem ser estudadas para fornecer dados às operações de adsorção processadas dentro deste intervalo de tempo.

De acordo com a Figura 5.2, verificou-se que a 2,5% de etanol em solução, não é possível adsorver baixas concentrações de CPC na resina. No entanto, isso ocorre em duas etapas, sendo a primeira com baixa quantidade adsorvida e uma segunda etapa onde o processo de dessorção ocorre lentamente perfazendo um total de 100 minutos. A presença de etanol em solução, deve alterar as propriedades termodinâmicas do meio desfavorecendo a adsorção de CPC, onde o etanol é adsorvido. Este processo pode ser melhor representado através da relação de Frenkel apud DROUGUETT (1983), citado na revisão bibliográfica (capítulo 2. - Equação 2.1).

$$\tau_{ads} = \tau_o \exp(Q / RT) \quad (2.1)$$

Embora seja uma relação aplicada para adsorção de gases, esta expressão ilustra a influência do calor de adsorção no tempo de retenção das moléculas adsorvidas pelo adsorvente a uma dada temperatura. A medida que este calor de adsorção diminui o tempo de retenção também diminui.

Com essas informações foi estudado a eluição de CPC após ser adsorvida pela resina e já se encontrar em equilíbrio. Efetuou-se a adsorção de 0,071 g/l de solução de CPC conforme apresentado na Figura 5.1. Após se atingir o equilíbrio foi injetada no tanque agitado, 2ml de solução tampão-etanol. Esta solução resultante apresentou 3,8% de etanol. O comportamento do processo de eluição foi acompanhado com o auxílio do registrador.

Após o ensaio o registrador foi “recalibrado” com uma solução de mesma porcentagem de etanol (3,8%) em solução tampão, podendo ser corrigida a diferença notada pela pequena interferência na absorbância com a presença do etanol. A diferença entre o branco sem etanol e o branco com 3,8% de etanol foi de 0,0194 na e absorbância no espectrofotômetro. O resultado obtido na dessorção pode ser observado na Figura 5.3.

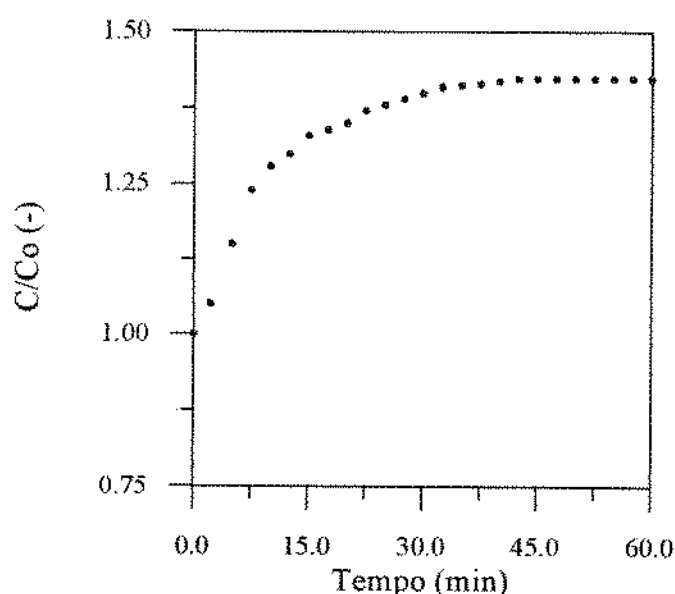


Figura 5.3 - Dessorção de CPC em resina Amberlite XAD-2
Processo em tanque agitado a temperatura de 25°C.

Esse resultado indica que o tempo total para a eluição é de 45 minutos, i.e., praticamente o mesmo tempo que se leva para atingir o equilíbrio de adsorção. Mais da metade da quantidade total adsorvida (cerca de 67% do total) foi dessorvida em 10 minutos enquanto que o restante levou cerca de 35 minutos para estar completamente eluído em solução. Isso possivelmente pode ser explicado mais uma vez por alteração do equilíbrio termodinâmico da solução. Naturalmente essas hipóteses não apresentam constatações experimentais ou citações da literatura, são apenas suposições baseadas no fenômeno de adsorção física e no conhecimento de que esta adsorção ocorre com desprendimento de energia, sendo desfavorecida com o aumento da temperatura no meio ou intersticialmente na superfície e nos poros da resina.

Por se tratar de adsorção física sabe-se que a diminuição da temperatura favorece a adsorção. Esta informação foi importante para o estudo do processo CARE para purificação de CPC, uma vez que no 1º estágio vão estar presentes quantias de eluente que podem desfavorecer a adsorção neste estágio. Assim, uma alternativa para compensar essa perda de adsorção seria diminuir a temperatura. Buscando avaliar essa possibilidade, foram feitos ensaios de adsorção em tanque agitado com CPC em solução tampão contendo 1,5% de etanol nas temperaturas de 10°C e 15°C tendo como parâmetro para comparação a temperatura de 25°C. Os resultados podem ser observados na Figura 5.4.

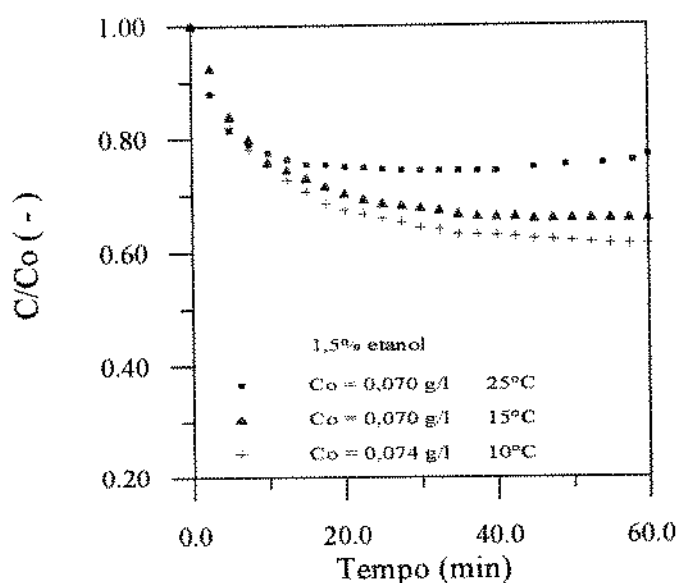


Figura 5.4 - Efeito da temperatura na adsorção de CPC em solução tampão a pH = 3,65, contendo 1,5% de etanol.

O efeito da temperatura na adsorção de CPC pode ser notado no tempo requerido para o equilíbrio, que para temperaturas de 15°C e 10°C foi em torno de 50 minutos, sendo que a adsorção é favorecida na operação de menor temperatura. Este abaixamento da temperatura favorece a adsorção quantitativamente e de maneira mais estável uma vez que a presença de etanol a baixas temperaturas não diminui o tempo que as moléculas permanecem adsorvidas, i.e., favorece a permanência de um equilíbrio por um tempo maior. As curvas cinéticas nas temperaturas de 10°C e 15°C foram monitoradas por um período de 140 minutos. A Figura 5.5 apresenta o efeito do etanol em solução a uma temperatura de 10°C.

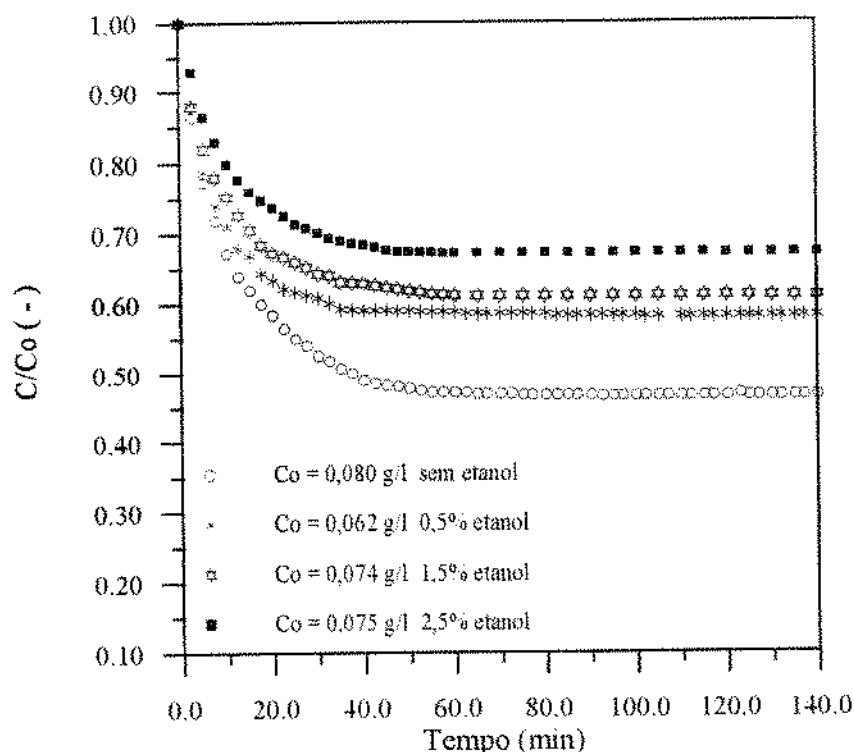


Figura 5.5 - Efeito da concentração de etanol em solução tampão a pH 3,65 na adsorção de CPC a uma temperatura de 10°C.

A uma temperatura de 10°C mesmo com 2,5% de etanol em solução é verificado que ocorre uma adsorção satisfatória de CPC, equiparável a verificada para adsorção a 25 °C sem etanol na solução (Figura 5.1) e com concentração próxima a aqui apresentada (Figura 5.5). Com relação ao tempo para se atingir o equilíbrio, este é associado à alterações da difusividade, provocada pelo abaixamento da temperatura de operação. Esses fatores são melhor apresentados no capítulo 6, que trata da simulação do modelo de adsorção em tanque agitado para obtenção de parâmetros e das constantes cinéticas intrínsecas.

5.2 Isotermas de equilíbrio

As isotermas foram obtidas através dos testes de equilíbrio em frascos agitados com concentração inicial de CPC e massa de resina conhecidas. No final de cada teste, após se atingir o equilíbrio, a quantidade de CPC adsorvida em resina pôde ser calculada de acordo com a Equação 4.4.

$$q^* = \frac{(C_o - C^*)}{m_{res}} V_l$$

(4.4)

A massa de resina, m_{res} , utilizada nestes testes foi de 0,25g e o volume V_l de solução de 5 ml.

5.2.1 Isotermas de equilíbrio a 25°C

Os resultados da isoterma para uma solução de CPC em tampão de ácido fórmico a pH 3,65 e temperatura de 25°C encontram-se apresentados na Tabela 5.1.

Tabela 5.1 - Resultados experimentais utilizados na determinação das isotermas de equilíbrio a 25°C.

$C_o \cdot 10^2$ (g/l)	$C^* \cdot 10^2$ (g/l)	$q^* \cdot 10^2$ (gCPC/g _{res})
0,0	0,0	0,0
8,47	4,30	0,0900
4,52	2,70	0,0400
3,34	1,58	0,0383
2,39	1,56	0,0180
1,70	1,07	0,0138
183,0	100,00	1,81
138,0	68,0	1,52
92,5	43,0	1,08
52,8	24,3	0,62
38,9	18,0	0,46

Com os dados apresentados na Tabela 5.1, foi possível avaliar as isotermas propostas para adsorção de CPC a baixas concentrações, tais como modelos de Langmuir (Equação 5.1), Freundlich (Equação 5.2) e proposta apresentada neste trabalho (Equação 5.3).

$$q^* = \frac{q_m C^*}{K_L + C^*} \quad (5.1)$$

$$q^* = K_f C^{*nf} \quad (5.2)$$

$$q^* = \frac{q_m C^{*n}}{K_D^n + C^{*n}} \quad (5.3)$$

Cada uma dessas equações pode ser linearizada, sendo os parâmetros de cada modelo determinados desta forma. A Equação 5.4 representa a linearização do modelo de Freundlich enquanto que a Equação 5.5 a linearização do modelo proposto, que assume a forma linearizada do modelo de Langmuir quando $n = 1$.

$$\ln q^* = \ln K_f + nf \ln C^* \quad (5.4)$$

$$\frac{1}{q^*} = \frac{1}{q_m} + \frac{K_D^n}{q_m} \frac{1}{C^{*n}} \quad (5.5)$$

A forma linearizada da Equação 5.5 não permite, no entanto, a estimativa de todos os parâmetros sendo portanto obtidos por regressão não-linear da Equação 5.3 aos dados experimentais. Foram averiguados possíveis ajustes da Equação 5.5 impondo-se valores para n , que para o modelo proposto indica o número de camadas adsorvidas sendo os resultados estão apresentados na Tabela 5.2. Os resultados para o modelo de Langmuir também foram obtidos por regressão não linear dos dados, visto que a forma linearizada não forneceu valores com significado físico. A Equação 5.4 permitiu obter por linearização

logaritmica os coeficientes do modelo de Freudlich, o resultado obtido para $nf > 1$ indica uma isoterma não favorável na faixa de concentração de CPC estudada (baixa concentração).

Tabela 5.2 - Valores das constantes das isotermas obtidos pelos ensaios de equilíbrio de adsorção de CPC em resina Amberlite XAD-2 a 25°C.

Modelo proposto (ajuste não linear)			
qm (g/g)	K _D (g/l)	n (-)	r ²
0,026	0,55	1,39	0,999
Modelo proposto linearizado com n=2			
qm (g/g)	K _D (g/l)	r ²	
0,017	0,31	0,984	
Modelo de Langmuir (ajuste não linear)			
qm (g/g)	K _L (g/l)	r ²	
0,046	1,46	0,996	
Modelo de Freundlich (ajuste linear)			
K _r (g/l) ^(1-nf)	nf	r ²	
0,0246	1,10	0,992	

O método de linearização tipo *Lineweaver-Burk* foi aplicado satisfatoriamente para o modelo proposto impondo-se um valor de n como sendo 2, que de acordo com a proposta indicaria formação de dupla camada de adsorção, a Figura 5.6 representa a linearização obtida.

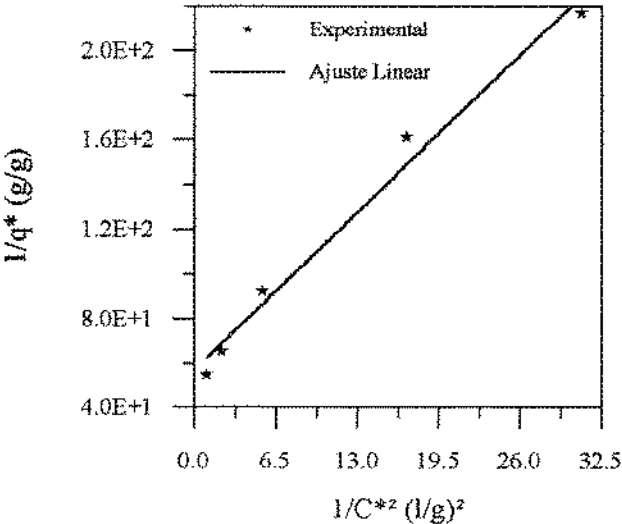


Figura 5.6 -Ajuste linear da isoterma proposta (Equação 5.7) aos dados experimentais, com n=2. Temperatura de 25°C.

Quando se compara os valores de q_m obtidos pelo modelo de Langmuir e o modelo proposto verifica-se que este indica uma maior capacidade de adsorção que a proposta. No entanto o coeficiente K_1 do modelo de Langmuir indica que o processo de adsorção deve ocorrer no sentido de desfavorecimento da adsorção. Esse modelo prevê adsorção em monocamada em superfícies regulares e isso possivelmente não deve ocorrer na realidade. O gráfico da Figura 5.7 mostra uma leve tendência a uma isoterma em S onde há uma alteração da quantidade adsorvida a partir de um dado valor de concentração na solução. Esta característica foi observada nos estudos de adsorção em tanque agitado onde para concentrações iniciais de 0,10 g/l e 0,22 g/l foi verificado um aumento da adsorção. VOSER (1982), cita a capacidade de adsorção deste tipo de resina aumenta com o aumento da concentração do produto em solução.

A Figura 5.7 apresenta o ajuste do modelo com parâmetros obtidos por regressão não-linear dos dados experimentais. Os valores desses parâmetros foram adotados para as simulações dos experimentos em tanque agitado e na obtenção de modelos utilizados na simulação e otimização do processo CARE.

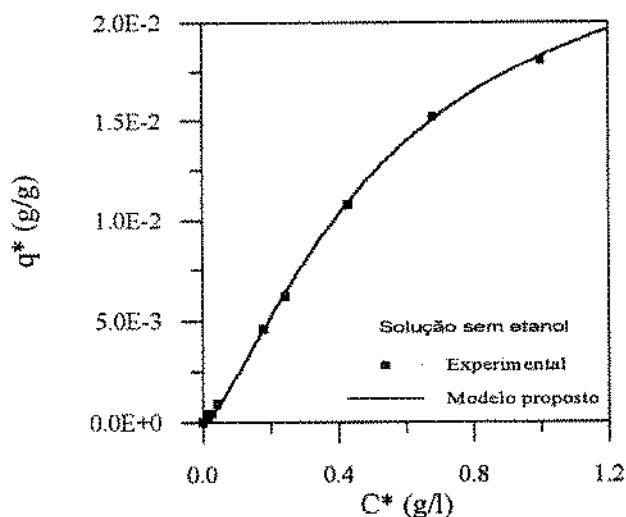


Figura 5.7 -Isoterma de adsorção de CPC em Amberlite XAD-2 a 25°C.

Solução tampão a pH 3,6. Parâmetros do modelo:

$$q_m = 0,026 \text{ g/g}; K_D = 0,55; n=1,39.$$

A principal observação que pode ser feita com relação à Figura 5.7, no que se refere a forma sigmoide da isoterma, é com relação ao modelo proposto que representa a

curvatura do S com $n > 1$. O grau desta curvatura aumenta com o valor de n . Segundo GILLES *et al.* (1960), esta forma de isoterma indica uma adsorção em setores, uma vez que há competição de moléculas do solvente. No caso tampão de ácido fórmico, pelos sítios do adsorvente. Essa isoterma sigmoide confirma a fraca interação das forças de adsorção (adsorção física).

Ainda na temperatura de 25°C foi feita a classificação das isotermas com a presença de etanol em solução. A Tabela 5.3 apresenta os resultados de equilíbrio obtidos para 1,5% de etanol em solução.

Tabela 5.3 - Resultados experimentais utilizados na determinação das isotermas de equilíbrio a 25°C e 1,5% de etanol em solução.

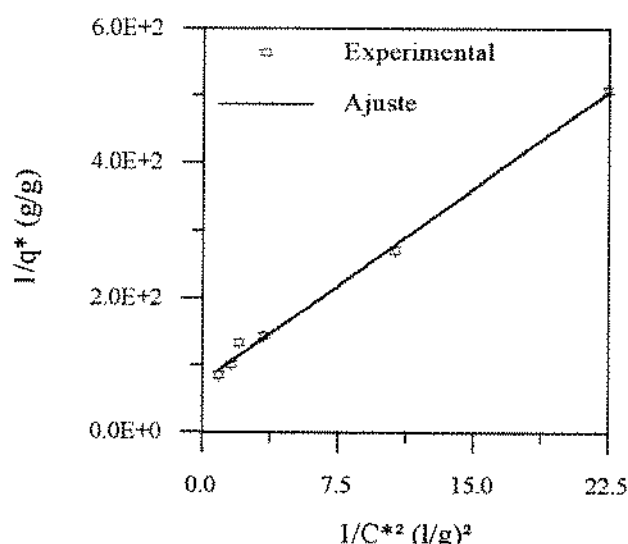
$C_o \cdot 10^2$ (g/l)	$C^* \cdot 10^2$ (g/l)	$q^* \cdot 10^2$ (gCPC/g _{res})
0,0	0,0	0,0
163,0	105,0	1,2
127,1	78,5	1,0
105,0	68,9	0,75
88,0	54,0	0,7
57,2	42,1	0,31
48,6	30,6	0,37
30,8	21,1	0,20
7,8	5,13	0,055
6,2	4,65	0,031
4,8	2,95	0,038
2,1	1,54	0,011

Os dados do parâmetros das isotermas apresentados na Tabela 5.4 foram obtidos num período de 35 min de adsorção.

Tabela 5.4 - Valores das constantes das isotermas obtidos pelos ensaios de equilíbrio de adsorção de CPC em resina Amberlite XAD-2 a 25°C e solução contendo 1,5% de etanol.

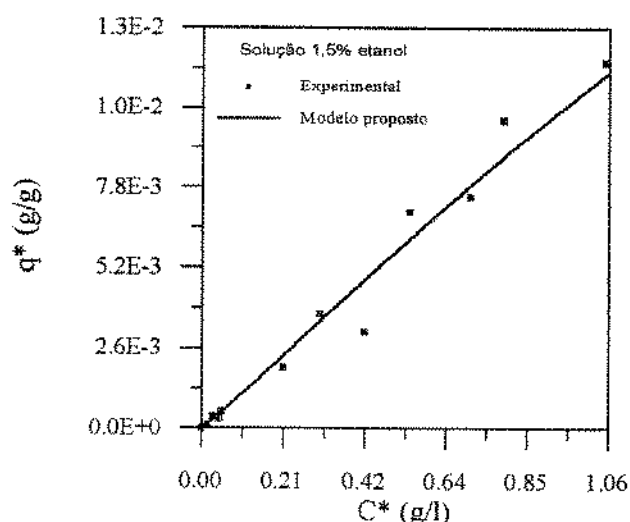
Modelo proposto (ajuste não linear)			
qm (g/g)	K _D (g/l)	n (-)	r ²
0,069	4,51	1,08	0,972
Modelo proposto linearizado com n =2			
qm (g/g)	K _D (g/l)	r ²	
0,013	0,5	0,942	
Modelo de Freundlich (ajuste linear)			
K _f (g/l) ^(1-nf)	nf	r ²	
0,011	1,07	0,990	

O modelo de Langmuir não se ajustou aos dados experimentais obtidos, sendo que o melhor ajuste foi o proposto pela isoterma de Freundlich. Os parâmetros do modelo proposto por sua vez são uma boa aproximação da proposta de Freundlich. O ajuste linear do modelo proposto foi possível com a imposição de n como sendo 2. A Figura 5.8 apresenta esta linearização.



**Figura 5.8 - Linearização do modelo proposto com a imposição de $n=2$.
Dados experimentais a 25°C e 1,5% de etanol em solução.**

A Figura 5.9 apresenta o ajuste não linear da isoterma do modelo proposto.



**Figura 5.9 -Isoterma de adsorção de CPC em Amberlite XAD-2 a 25°C.
Solução tampão com 1,5% de etanol em solução a pH 3,6.
Parâmetros do modelo: $q_m=0,069 \text{ g/g}$; $K_D=4,51 \text{ g/l}$; $n=1,08$.**

Como pode ser observado pelos dados obtidos, a presença de 1,5% de etanol em solução altera substancialmente o processo de adsorção, onde o parâmetro n do modelo proposto indica uma isoterma próxima da linear, o alto valor da constante K_D representa uma isoterma desfavorável e o aumento de q_m em comparação com a isoterma sem etanol indica maior competição pelos sítios ativos. O valor de $nf > 1$ (isoterma de Freundlich), também é uma indicação de se estar trabalhando com isoterma desfavorável para os baixos valores de concentração utilizadas.

A última isoterma a 25°C foi estudada na presença de 2,5% de etanol. Com a informação de que sobre esta condição, foi verificado a ocorrência de adsorção de CPC (10%), sendo mantida por um período em torno de 25 min (Figura 5.2), realizou-se ensaio de equilíbrio durante este período de tempo. Os dados experimentais de equilíbrio estão apresentados na Tabela 5.5. Esta informação é necessária para os estudos em que se trabalhe com curtos períodos de tempo para adsorção.

Tabela 5.5 - Resultados experimentais utilizados na determinação das isotermas de equilíbrio a 25°C e 2,5% de etanol em solução.

$C_o \cdot 10^2$ (g/l)	$C^* \cdot 10^2$ (g/l)	$q^* \cdot 10^2$ (g _{CPC} /g _{res})
0,0	0,0	0,0
163,1	138,3	0,516
119,4	100,0	0,4
105,0	70,5	0,22
81,2	33,4	0,151
19,4	16,6	0,05
7,3	6,04	0,026
8,1	6,63	0,03
4,0	3,4	0,012
2,6	2,14	0,01

Os resultados obtidos para cada isoterma são apresentados na Tabela 5.6. O método de linearização tipo *Lineweaver-Burk* aplicado ao modelo de Langmuir proporcionou um bom ajuste aos dados experimentais. A isoterma de Freundlich e o modelo proposto com seus parâmetros ajustados por método não linear foram os que forneceram melhor ajuste aos dados experimentais.

Tabela 5.6 - Valores das constantes das isotermas obtidos pelos ensaios de equilíbrio de adsorção de CPC em resina Amberlite XAD-2 a 25°C e solução contendo 2,5% de etanol.

Modelo proposto (ajuste não linear)			
qm (g/g)	K _D (g/l)	n (-)	r ²
0,082	21,35	0,99	0,988
Modelo proposto linearizado com n=1 (Modelo de Langmuir)			
qm (g/g)	K _D (g/l)	r ²	
0,0048	1,1	0,970	
Modelo proposto linearizado com n=2			
qm (g/g)	K _D (g/l)	r ²	
0,012	1,59	0,924	
Modelo de Freundlich (ajuste linear)			
K _F (g/l) ^(1-nf)	nf	r ²	
0,0036	0,96	0,995	

O modelo proposto ao ter seus coeficientes calculados pela linearização descreve o próprio modelo de Langmuir (n=1) para este teste de equilíbrio. Esta linearização que fornece coeficientes desta isoterma é apresentada na Figura 5.10.

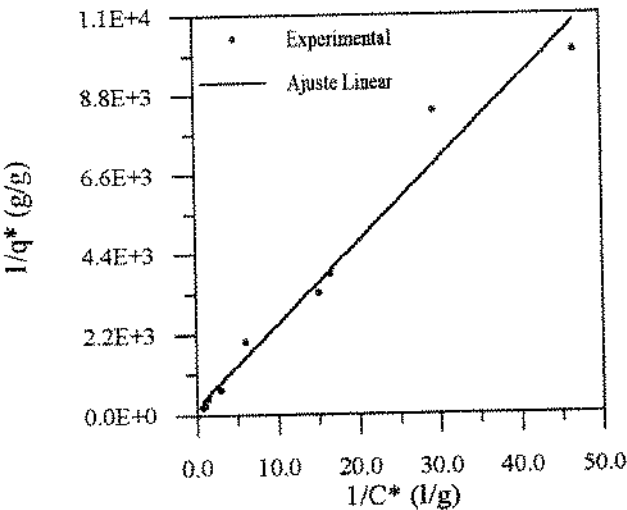


Figura 5.10 - Linearização dos dados de equilíbrio para modelo de Langmuir.

Temperatura de 25°C e 2,5% de etanol em solução.

O modelo que melhor representa esta isoterma é o de Freundlich. Seu ajuste apresentou-se tão significativo que ambos os outros dois modelos, de Langmuir e o

proposto podem ser matematicamente simplificados reduzindo-se a isoterma de Freundlich. Nos estudos de simulação de adsorção em batelada e para o sistema CARE é importante que sejam conhecidos os parâmetros do modelo proposto, uma vez que este pode interpretar os dois principais modelos da literatura corrente. Pode também ser convenientemente aplicado na descrição matemática desses processos com base nos parâmetros intrínsecos. A Figura 5.11 apresenta o ajuste do modelo proposto aos dados experimentais.

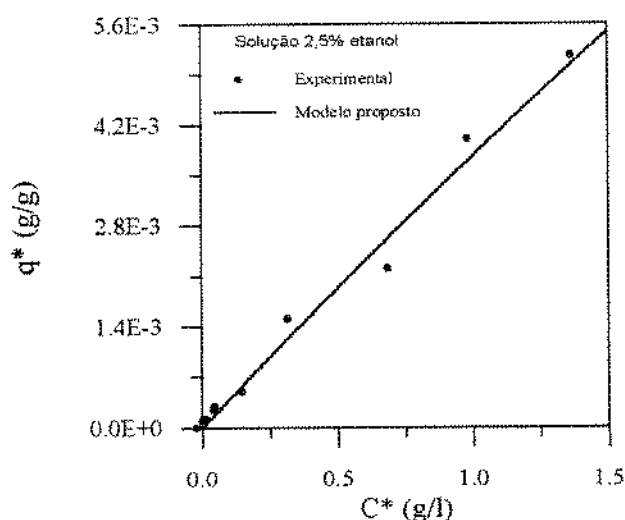


Figura 5.11 - Isoterma de adsorção de CPC em Amberlite XAD-2 a 25°C.

Solução tampão com 2,5% etanol em solução a pH de 3,6. Parâmetros do modelo:

$$q_m=0,082 \text{ g/g} ; K_D=21,35 \text{ g/l}; n=0,99.$$

Como pode ser observado pela Figura 5.11 e pelos valores dos expoentes tanto do modelo de Freundlich como o modelo proposto que se aproximam da unidade, esta isoterma na verdade comporta-se linearmente. Uma análise conjunta com o resultado apresentado na Figura 5.2 indica que com uma porcentagem de etanol de 2,5% em solução é possível processar eluição completa de CPC na faixa de concentração de até $4,3 \cdot 10^{-2}$ g/l.

5.2.2 Isoterma de equilíbrio a 15°C

Como foi observado um aumento da adsorção quando se diminui a temperatura, foi estudado a isoterma de equilíbrio a 15°C na presença de 1,5% de etanol. Os dados de equilíbrio para a construção da isoterma encontram-se apresentados na Tabela 5.7.

Tabela 5.7 - Resultados experimentais utilizados na determinação da isoterma de equilíbrio a 15°C e 1,5% de etanol em solução.

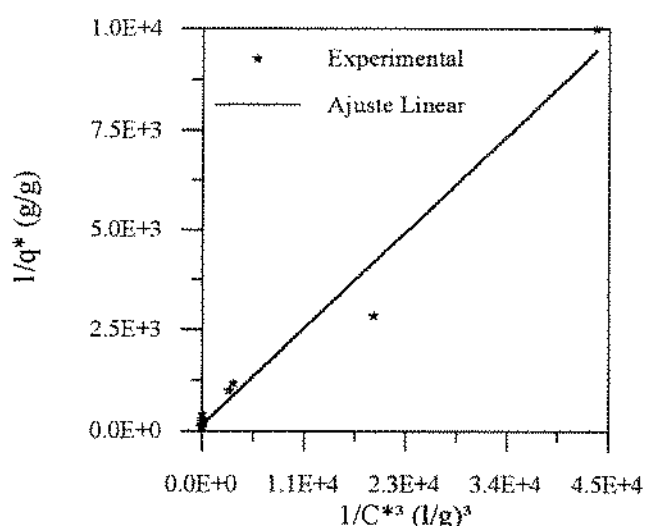
$C_e \cdot 10^2$ (g/l)	$C^* \cdot 10^2$ (g/l)	$q^* \cdot 10^2$ (g _{CPC} /g _{res})
0,0	0	0
211,3	140,0	1,45
179,3	115,0	1,32
119,3	73,0	0,95
81,2	51,5	0,72
58,5	34,1	0,50
47,8	31,0	0,35
36,9	25,1	0,24
10,7	6,6	0,085
11,8	7,0	0,10
5,45	3,8	0,035
3,32	2,8	0,010

Dos modelos testados apenas o proposto e o de Freundlich se ajustaram aos dados experimentais. Para o modelo proposto a linearização proporcionou ajuste aos dados experimentais fixando-se valores para n como sendo 3, 4 e 5. A Tabela 5.8 apresenta os coeficientes obtidos para os modelos.

Tabela 5.8 - Parâmetros das isotermas estudadas para adsorção de CPC a 15°C com 1,5% de etanol em solução.

Modelo proposto (ajuste não linear)			
qm (g/g)	K _D (g/l)	n (-)	r ²
0,041	2,36	1,08	0,987
Modelo proposto linearizado com n=3			
qm (g/g)	K _D (g/l)	r ²	
0,014	0,52	0,956	
Modelo de proposto linearizado com n=4			
qm (g/g)	K _D (g/l)	r ²	
0,013	0,50	0,915	
Modelo de proposto linearizado com n=5			
qm (g/g)	K _D (g/l)	r ²	
0,013	0,49	0,876	
Modelo de Freundlich (ajuste linear)			
K _f (g/l) ^(1-nf)	nf	r ²	
0,013	1,14	0,976	

O coeficiente $n_f > 1$, do modelo de Freundlich indica uma adsorção como sendo não favorável. O modelo proposto não se ajustou bem aos dados experimentais para valores de n unitário (modelo de Langmuir) ou igual a 2. Melhores ajustes foram verificados com valores de n como sendo: 3; 4; ou 5. A Figura 5.12 mostra o ajuste dos dados ao modelo usando $n = 3$.



**Figura 5.12 - Dados de equilíbrio de CPC a 15°C e 1,5% de etanol em solução.
Ajuste linear do modelo proposto fixando $n=3$.**

Na Figura 5.13 é apresentado o ajuste do modelo por regressão não linear, sendo o melhor resultado apresentado para esta situação.

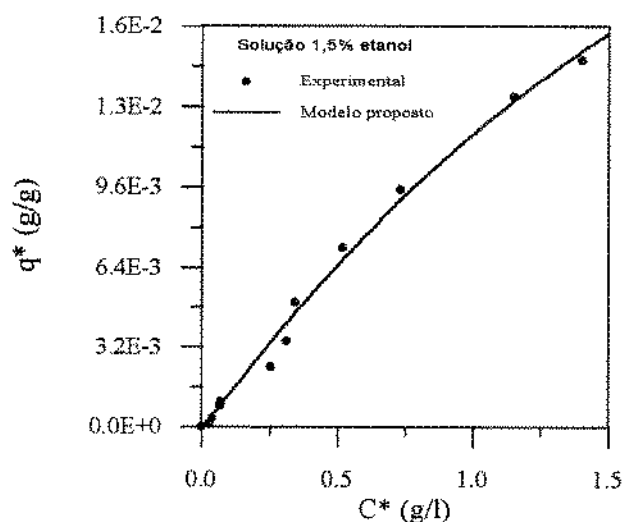


Figura 5.13 - Isoterma de adsorção de CPC em Amberlite XAD-2 a 15°C.

Solução tampão com 1,5% de etanol em solução a pH 3,6. Parâmetros do modelo:

$$q_m=0,041 \text{ g/g} ; K_D=2,36 \text{ g/l} ; n=1,08.$$

Os dados experimentais para essa isoterma comportam-se sensivelmente como uma curva sigmoideal. Novamente foi verificado que para $n > 1$, o grau desta curvatura aumenta, isto indica o porque de bons ajustes com n superiores a 1. O valor de K_D obtido por regressão não linear é relativamente alto indicando um não favorecimento da adsorção.

5.2.3 Isotermas de equilíbrio a 10°C

A obtenção das isotermas a 10°C a várias porcentagens de etanol foi realizada. O primeiro conjunto a ser analisado refere-se a adsorção sem a presença de etanol, realizada a 10°C. A Tabela 5.9 apresenta os dados experimentais de equilíbrio obtidos.

Tabela 5.9 - Resultados experimentais utilizados na determinação da isoterma de equilíbrio a 10°C sem etanol em solução.

$C_e \cdot 10^2$ (g/l)	$C^* \cdot 10^2$ (g/l)	$q^* \cdot 10^2$ (g _{CPC} /g _{res})
0,0	0,0	0,0
189,4	111,0	1,61
154,7	82,0	1,49
148,4	78,6	1,434
121,5	59,3	1,277
106,6	48,2	1,2
65,9	29,4	0,75
25,7	11,5	0,291
16,9	7,3	0,197
14,5	5,2	0,192
8,0	3,1	0,1
2,8	1,4	0,029

O modelo proposto e o de Freundlich se ajustaram aos dados experimentais. Não foi verificado ajuste do modelo de Langmuir. Para o modelo proposto a linearização proporcionou ajuste aos dados experimentais fixando-se um valor para n como sendo 2. A Tabela 5.10 apresenta os coeficientes obtidos para os modelos. O valor de $nf > 1$, do modelo de Freundlich indica uma isoterma favorável e os valores de n obtidos por ajuste não linear e linear para o modelo proposto indicam a tendência ou formação de mais camadas de adsorção.

Tabela 5.10 - Parâmetros das isotermas estudadas para adsorção de CPC a 10°C sem etanol em solução.

Modelo proposto (ajuste não linear)			
qm (g/g)	K _D (g/l)	n (-)	r ²
0,021	0,40	1,20	0,995
Modelo de proposto linearizado com n=2			
qm (g/g)	K _D (g/l)	r ²	
0,017	0,33	0,996	
Modelo de Freundlich (ajuste linear)			
K _f (g/l) ^(1-nf)	nf	r ²	
0,019	0,88	0,988	

A Figura 5.14 apresenta o ajuste linear do modelo proposto impondo-se um valor para n como sendo 2. Uma melhor análise dos parâmetros calculados por esse método poderia ser feita se houvesse mais pontos experimentais.

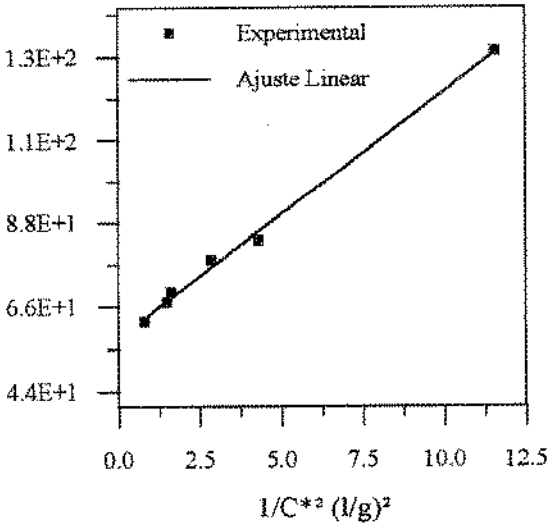


Figura 5.14 - Ajuste linear do modelo proposto para dados de equilíbrio de adsorção de CPC em solução tampão sem a presença de etanol. Temperatura de 10°C.

Os dados obtidos pelo ajuste não linear apresentaram uma melhor correlação com os dados experimentais, como mostra a Figura 5.15.

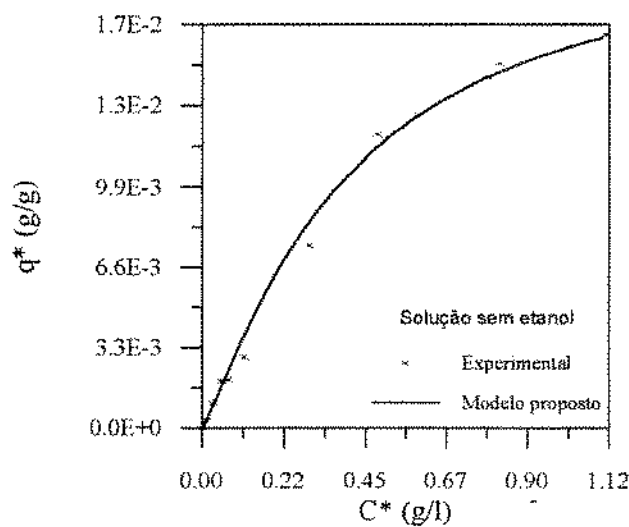


Figura 5.15 - Isotherma de adsorção de CPC em Amberlite XAD-2 a 10°C. Solução tampão a pH 3,6. Parâmetros do modelo: $q_m=0,021$ g/g ; $K_D=0,40$ g/l; $n=1,20$. Ajuste não linear.

Comparando com os valores obtidos a 25°C pode-se dizer que na temperatura de 10°C há uma melhora na adsorção visto que K_D aqui obtido possui um valor menor que o obtido a 25°C. Os valores de q_m e n menores indicam que pode haver uma competição entre as moléculas de CPC e de tampão pelos sítios de adsorção na resina.

O segundo conjunto a ser analisado refere-se a adsorção de CPC com 0,5% de etanol, realizada na temperatura de 10°C. A Tabela 5.11 apresenta os dados experimentais de equilíbrio obtidos.

Tabela 5.11 - Resultados experimentais utilizados na determinação da isoterma de equilíbrio a 10°C com 0,5% de etanol em solução.

$C_o \cdot 10^2$ (g/l)	$C^* \cdot 10^2$ (g/l)	$q^* \cdot 10^2$ (gCPC/g _{res})
0,0	0,0	0,0
140,1	87,0	1,09
84,8	48,0	0,756
46,4	23,0	0,48
15,6	11,0	0,095
6,7	5,0	0,035
6,4	4,0	0,05
2,7	2,0	0,014
2,0	1,4	0,012
163,3	100,0	1,3
107,2	60,0	0,969
133,3	7,0	0,13
22,7	10,0	0,26
4,4	3,0	0,028

Foi possível ajustar os dados experimentais aos modelos de Freundlich e proposto, sendo que este apresentou melhor correlação. A Tabela 5.12 apresenta os coeficientes obtidos neste estudo.

Tabela 5.12 - Parâmetros das isotermas estudadas para adsorção de CPC a 10°C com 0,5% de etanol em solução.

Modelo proposto (ajuste não linear)			
qm (g/g)	K _D (g/l)	n (-)	r ²
0,022	0,74	1,17	0,992
Modelo de proposto linearizado com n=2			
qm (g/g)	K _D (g/l)	r ²	
0,014	0,40	0,961	
Modelo de Freundlich (ajuste linear)			
K _f (g/l) ^(1-nf)	nf	r ²	
0,017	1,42	0,977	

A Figura 5.16 apresenta o ajuste não-linear do modelo proposto aos dados experimentais. O modelo de Freundlich apresenta $nf > 1$, que classificaria como uma isoterma não favorável. Mesmo trabalhando a uma temperatura reduzida, pode-se verificar que a presença de etanol em solução influencia consideravelmente o valor de K_D , sendo que as outras constantes sofreram pouca alteração quando comparadas com os valores da isoterma a 10°C sem a presença de etanol.

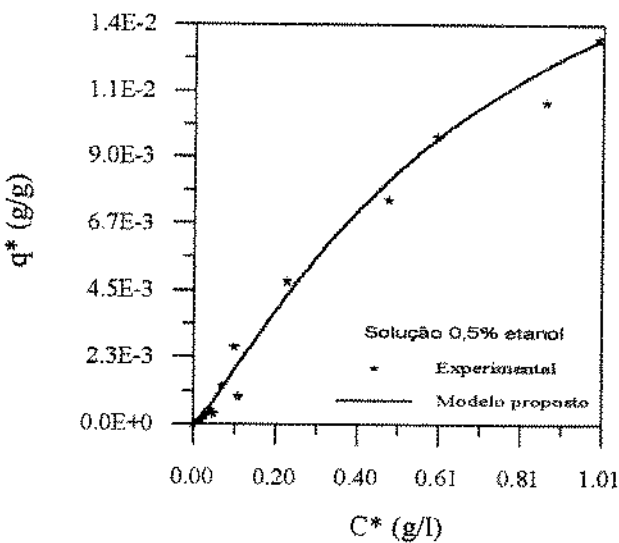


Figura 5.16 - Isoterma de adsorção de CPC em Amberlite XAD-2 a 10°C.

Solução tampão/0,5% etanol a pH 3,6. Parâmetros do modelo:

$q_m=0,022\text{ g/g}$; $K_D=0,74\text{ g/l}$; $n=1,17$.

A terceira isoterma a 10°C analisada refere-se a presença de 1,5% de etanol em solução. A Tabela 5.13 apresenta os dados experimentais de equilíbrio.

Tabela 5.13 - Resultados experimentais utilizados na determinação da isoterma de equilíbrio a 10°C com 1,5% de etanol em solução.

$C_o \cdot 10^2$ (g/l)	$C^* \cdot 10^2$ (g/l)	$q^* \cdot 10^2$ (g _{CPC} /g _{res})
0,0	0,0	0,0
199,5	135,0	1,324
169,1	111,2	1,19
118,7	72,4	0,95
105,6	63,2	0,87
81,6	47,5	0,7
64,3	35,1	0,6
44,6	24,6	0,41
26,8	14,7	0,25
11,0	6,12	0,1
6,6	3,7	0,059
2,1	1,14	0,02

O modelos de Langmuir (modelo proposto com n=1), Freundlich e proposto, apresentam um bom ajuste aos dados experimentais. Na Tabela 5.14 podem ser observados os valores dos parâmetros obtidos.

Tabela 5.14 - Parâmetros das isotermas estudadas para adsorção de CPC a 10°C com 1,5% de etanol em solução.

Modelo proposto (ajuste não linear)			
qm (g/g)	K _D (g/l)	n (-)	r ²
0,021	0,87	1,11	0,999
Modelo de Langmuir			
qm (g/g)	K _D (g/l)	r ²	
0,028	1,62	0,999	
Modelo de Freundlich (ajuste linear)			
K _F (g/l) ^(1-nf)	nf		r ²
0,013	0,90		0,995

A Figura 5.17 apresenta o ajuste linear do modelo proposto com n=1, isto é, o próprio modelo de Langmuir, onde uma boa correlação foi obtida.

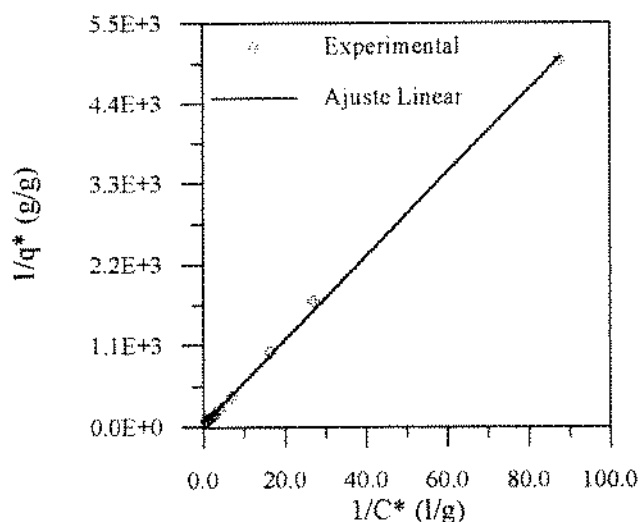


Figura 5.17 - Ajuste linear do modelo de Langmuir (modelo proposto, $n=1$), para dados de equilíbrio de adsorção de CPC em Amberlite XAD-2. Solução com 1,5% de etanol a 10°C.

O modelo proposto com os parâmetros obtidos por ajuste não linear tem seu comportamento ilustrado através da Figura 5.18.

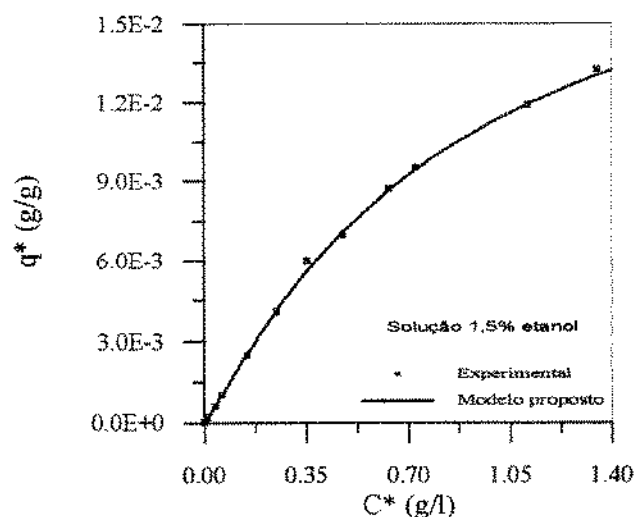


Figura 5.18 - Isotherma de adsorção de CPC em Amberlite XAD-2 a 10°C. Solução tampão com 1,5% de etanol a pH 3,6. Parâmetros do modelo: $q_m=0,021$ g/g ; $K_D=0,87$ g/l; $n=1,11$.

Continuando os estudos de isoterma de adsorção a 10°C, a Tabela 5.15 apresenta os resultados de equilíbrio obtidos em uma solução contendo 2,5% de etanol em solução.

Tabela 5.15 - Resultados experimentais utilizados na determinação da isoterma de equilíbrio a 10°C com 2,5% de etanol em solução.

$C_e \cdot 10^2$ (g/l)	$C^* \cdot 10^2$ (g/l)	$q^* \cdot 10^2$ (g _{CPC} /g _{res})
0,0	0,0	0,0
187,0	131,6	1,137
133,1	90,	0,89
98,4	69,7	0,59
81,8	51,2	0,63
67,1	43,1	0,493
51,0	33,9	0,351
27,1	17,6	0,195
10,8	7,1	0,075
10,7	6,8	0,081
4,5	3,0	0,031
2,6	1,9	0,015

O modelos de Freundlich e proposto, apresentam um bom ajuste aos dados experimentais. Os valores dos parâmetros obtidos podem ser observados na Tabela 5.16. O modelo proposto pode ter seus parâmetros ajustado de forma linear impondo-se um valor de n como sendo 2. Os modelos de ordem superior e o modelo de Langmuir não apresentaram bons ajustes aos dados experimentais.

Tabela 5.16 - Parâmetros das isotermas estudadas para adsorção de CPC a 10°C com 2,5% de etanol em solução.

Modelo proposto (ajuste não linear)			
qm (g/g)	K _D (g/l)	n (-)	r ²
0,025	1,63	1,05	0,983
Modelo de proposto linearizado com n=2			
qm (g/g)	K _D (g/l)	r ²	
0,013	0,56	0,995	
Modelo de Freundlich (ajuste linear)			
K _f (g/l) ^(1-nf)	nf	r ²	
0,010	1,0	0,995	

O modelo proposto ajustado linearmente fixando-se o valor de n como sendo 2, tem a apresentação deste ajuste na Figura 5.19.

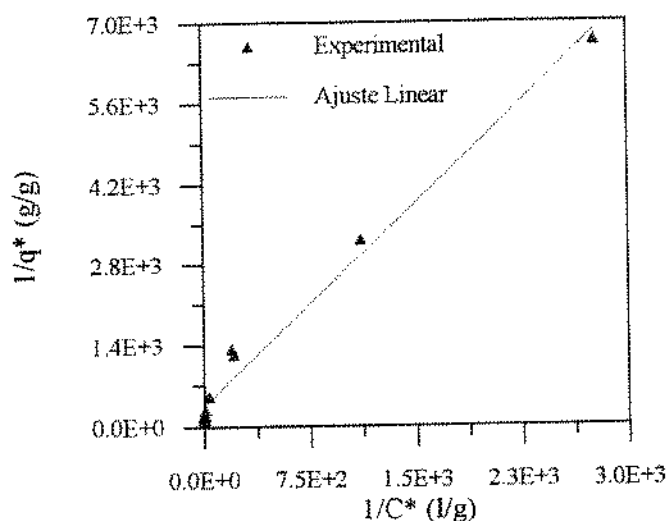


Figura 5.19 - Ajuste linear do modelo proposto com $n=2$.

Dados de equilíbrio a 10°C e 2,5% de etanol presente na solução.

Por ser genérico e facilmente descrito na modelagem matemática tanto do processo de adsorção em batelada como no processo CARE, foi necessário averiguá-lo em todas as isotermas estudadas. Ao se admitir um valor inteiro para o coeficiente n , admiti-se que o modelo de adsorção descrito como uma reação química, representa satisfatoriamente a hipótese de n moléculas de CPC estarem sendo adsorvidas em cada sítio contendo uma molécula de benzeno. No entanto se considera esta proposta com a representação de um modelo empírico e é razoável que o valor de n também seja estimado, não sendo necessariamente inteiro. Para esta última isoterma estudada a Figura 5.20 ilustra a representação deste modelo com os valores dos parâmetros da isoterma sendo determinados por regressão não linear dos dados experimentais.

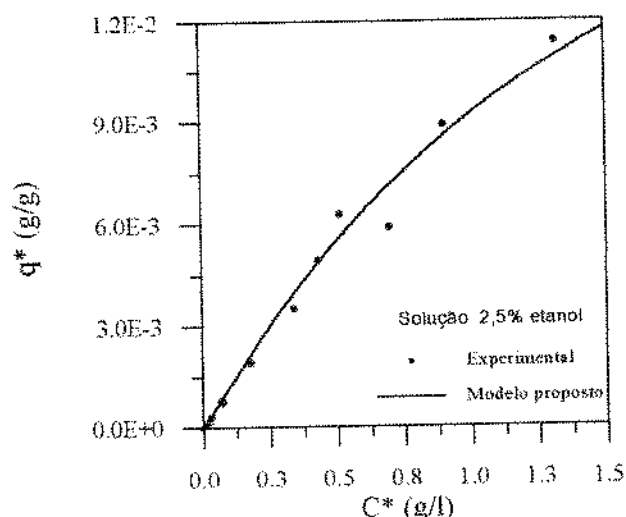


Figura 5.20 -Isoterma de adsorção de CPC em Amberlite XAD-2 a 10°C.

Solução tampão com 2,5% de etanol a pH 3,6. Parâmetros do modelo:

$$q_m=0,025 \text{ g/g} ; K_D=1,63 \text{ g/l}; n=1,05.$$

Mesmo a presença de 2,5% de etanol em solução não impede que ocorra adsorção de CPC à temperatura de 10°C e isto pode ser observado pelo valor da constante K_D aqui obtida. Embora tenha um alto valor, este ainda é muito inferior ao obtido a 25°C, onde há uma indicação de um sistema de adsorção não favorável.

Em todas as situações estudadas, para n fixo, foi verificado que a máxima capacidade de adsorção, q_m diminui e a constante de equilíbrio, K_D aumenta com o acréscimo da concentração de etanol em solução. Isto no entanto, não foi verificado para os resultados obtidos por regressão não linear. Neste caso, ambas as constantes aumentam com o aumento da concentração de etanol. A 25°C, para valor extremo da concentração de etanol, K_D aumenta substancialmente sendo que a isoterma do modelo proposto aproxima-se do modelo de Freundlich com valor de n superior a unidade. Na temperatura de 10°C o comportamento de q_m foi mais regular, permanecendo em torno de 0,021 g_{cpc}/g_{res}. Neste caso o modelo proposto é o que descreve mais adequadamente o equilíbrio de adsorção, embora a 2,5% de etanol e a baixas concentrações de CPC, o modelo proposto se aproxima da isoterma de Freundlich.

Assim, as constantes da isoterma de equilíbrio do modelo proposto (K_D , q_m e n), puderam ser correlacionadas com a temperatura e a concentração de etanol em solução, representando genericamente o comportamento da isoterma em uma situação específica. Os

modelos que representam essas correlações são descritos através da Equação 5.9; para estimativa de K_D , Equação 5.10; para estimativa de n e Equação 5.11; para estimativa de q_m .

$$K_D = 12,69 \cdot 10^{10} \cdot \exp\{-10,9/[0,01987 \cdot (T+\Delta T)]\} \tag{5.9}$$

$$\Delta T = \alpha \cdot \% \text{etanol}$$

com: α (constante de proporcionalidade)=1
 $r^2 = 0,987$

$$n = 1,021 \cdot \exp\{-1,960 + 0,383 \cdot t(^{\circ}\text{C}) - 1,053 \cdot \% \text{etanol}\} \tag{5.10}$$

$r^2 = 0,970$

$$q_m = 4,17 \cdot 10^{-3} \cdot t(^{\circ}\text{C}) \cdot \exp\{-0,9236/(\% \text{etanol} + 0,688)\} \tag{5.11}$$

$r^2 = 0,964$

O parâmetro K_D , é estimado em função da temperatura T em K. Essas correlações são empíricas embora a que descreva o comportamento de K_D seja similar a de Arrhenius, onde foi introduzido no termo referente a temperatura um acréscimo diretamente proporcional à porcentagem de etanol. A Figura 5.21 mostra a representação gráfica destes modelos obtidos nos experimentos de equilíbrio para classificação das isotermas, a temperatura e porcentagem de etanol variadas.

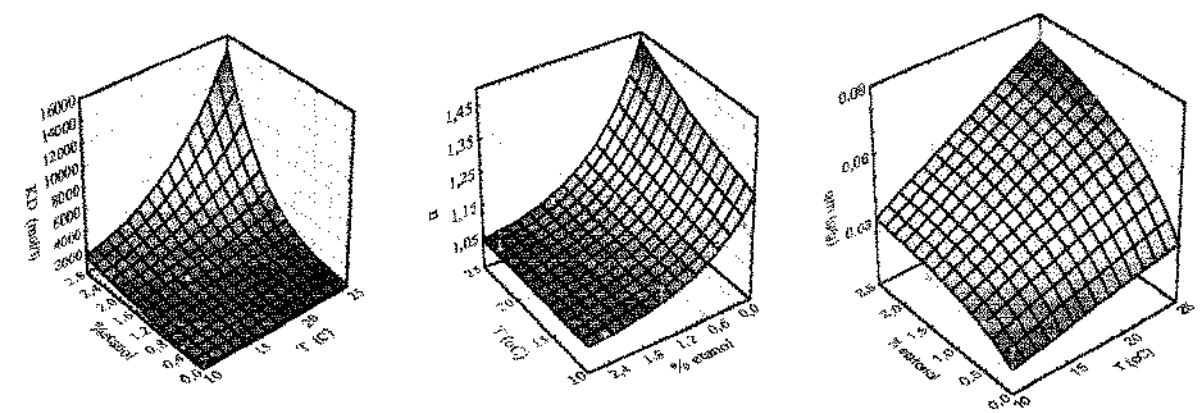


Figura 5.21 - Comportamento das constantes da isoterma proposta (K_D , n e q_m), em função da temperatura e da porcentagem de etanol presente no meio.

Estas expressões foram utilizadas nas simulações do processo CARE, dentro da faixa de concentração e temperatura em que foi proposto o estudo e representam, dependendo da concentração de etanol em solução, o modelo mais adequado de equilíbrio de adsorção. Nas condições de maior concentração de etanol, o modelo cinético proposto, comporta-se adequadamente como a isoterma de Freundlich.

Com relação aos parâmetros da isoterma do modelo proposto, deve-se procurar operar o processo CARE em condições tais que proporcionem menores concentrações de etanol no estágio de adsorção e maiores concentrações deste eluente no estágio de eluição. A temperatura no 1º estágio deve ser de 10°C e a no 2º estágio de 25°. Uma diminuição de K_D e n foi verificada a temperatura mais baixa, o que indica uma melhora na cinética de adsorção no 1º estágio do processo.

CAPÍTULO 6

SIMULAÇÃO DO PROCESSO DE ADSORÇÃO DE CEFALOSPORINA C EM TANQUE AGITADO.

Com o conhecimento das isotermas e os dados experimentais de adsorção em tanque agitado, foi possível, mediante a modelagem matemática deste processo em batelada, obter valores dos parâmetros cinéticos intrínsecos (k_1 e k_2) e parâmetros de transporte de massa como difusividade efetiva (D_{ef}) e coeficiente de resistência pelicular (k_s), para três temperaturas estudadas (10°C, 15°C e 25°C), a diferentes concentrações iniciais de CPC e de etanol. Esses parâmetros cinéticos puderam ser correlacionados para cada temperatura com a concentração inicial de CPC e concentração de etanol utilizado como eluente.

6.1 Obtenção de parâmetros cinéticos e de transporte.

Foram efetuados experimentos de adsorção de CPC em partículas esféricas macroporosas da resina Amberlite XAD-2. O modelo matemático do processo de adsorção em tanque agitado foi descrito no capítulo 3, item 3.2. Essas equações são novamente apresentadas, seguindo-se a numeração do capítulo 3.

A difusão da CPC no interior dos poros das partículas, Equação 3.7:

$$\varepsilon_p \frac{\partial C_i}{\partial t} = D_{ef} \varepsilon_p \left(\frac{\partial^2 C_i}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial C_i}{\partial r} \right) - (1 - \varepsilon_p) \frac{\partial q_i}{\partial t} \quad (3.7)$$

Modelo proposto para adsorção de CPC, Equação 3.8:

$$\frac{\partial q_i}{\partial t} = k_1 C_i (q_m - q_i)^{1/n} - k_2 q_i^{1/n} \quad (3.8)$$

As condições iniciais e de contorno:

$$t = 0 \rightarrow C_i = q_i = 0 \quad (3.9)$$

$$r = R \rightarrow \frac{\partial C_i}{\partial r} = \frac{k_s}{\varepsilon_p D_{ef}} (C_b - C_s) \quad (3.10)$$

$$r = 0 \rightarrow \frac{\partial C_i}{\partial r} = 0 \quad (3.11)$$

Balanço de massa para o tanque agitado:

$$\frac{\partial C_b}{\partial t} = -\frac{3}{R} \frac{V_s}{V_l} k_s (C_b - C_s) \quad (3.5)$$

A condição inicial :

$$t = 0 \rightarrow C_b = C_o \quad (3.6)$$

Dados: $\varepsilon_p = 0,42$ (dado fornecido pela ROHM & HAAS, 1989)

$R = 0,149$ mm

O Apêndice A, apresenta a discretização da Equação de difusão no interior das partículas com a qual foi possível aplicar o método da colocação ortogonal (VILLADSEN & MICHELSEN, 1978), onde a condição de contorno referente à resistência pelicular (Equação 6.6), foi utilizada como um ponto de colocação. Foram testados os métodos: Runge-Kutta Gill de 4ª ordem e passo variável, e os códigos LSODE e DASSL para a resolução do sistema de equações diferenciais no tempo. O método DASSL mostrou-se mais robusto que o Runge-Kutta e o LSODE, pois a cinética proposta apresenta uma alta velocidade de adsorção quando comparada com a difusão interna, devido a este fato, a integração do modelo nos primeiros instantes fornece valores negativos para a concentração de CPC no interior dos poros e o pacote DASSL tem como opção de execução, considerar

este comportamento. O tempo de amostragem obtido por leitura do perfil registrado foi de 2,5 minutos, no entanto as integrações foram feitas de minuto em minuto, havendo portanto a necessidade de se interpolar os valores experimentais no intervalo de 2,5 minutos. Três pontos de colocação foram suficientes para a estabilidade no interior da partícula, para a maioria dos casos valores para α e β (coeficiente do polinômio ortogonal de Jacobi), foram 0 (zero) e 1 respectivamente, no entanto em alguns casos uma melhor estabilidade foi verificada quando se assumia um valor de $\beta=2$.

Otimizou-se valores de difusividade efetiva (D_{ef}), coeficiente de película (k_s) e constante cinética k_1 , a partir da solução numérica do sistema apresentado comparando-se esses resultados com aos valores experimentais. O método utilizado nesta otimização foi o dos poliedros flexíveis (HIMMELBLAU, 1972).

Os resultados das simulações para adsorção a 25°C em solução tampão sem a presença de etanol são apresentados na Figura 6.1.

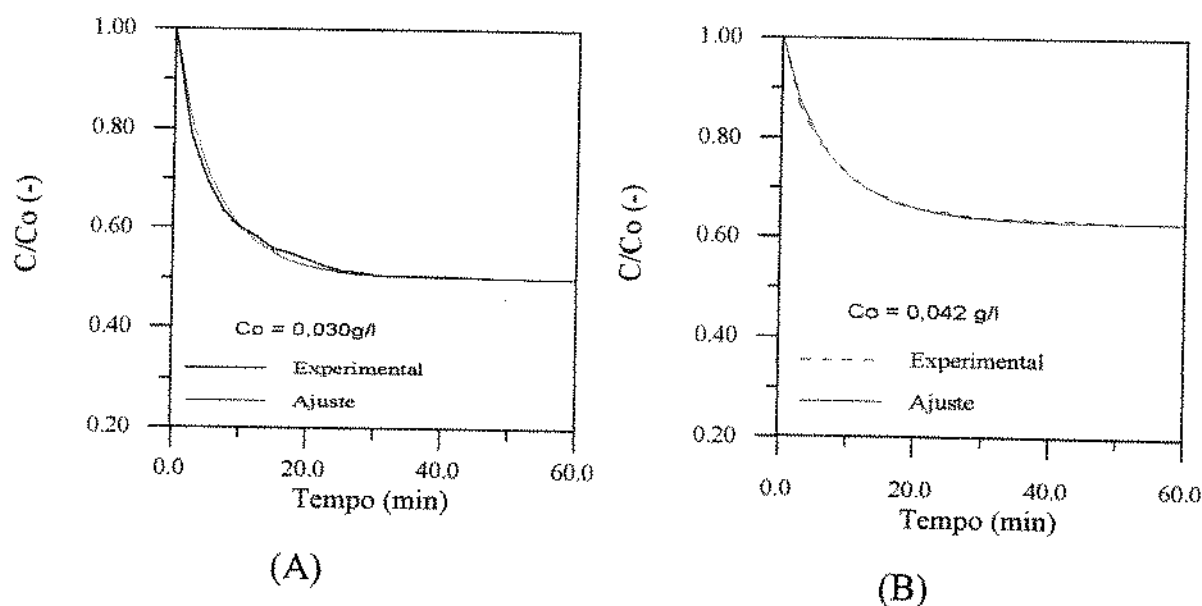


Figura 6.1 - Adsorção de CPC em tanque agitado a 25°C. Resina Amberlite XAD-2, solução tampão a pH 3,65 e vários valores de concentração inicial de CPC.

(A): $C_0=0,03\text{g/l}$; (B): $C_0=0,042\text{g/l}$; (C): $C_0=0,071\text{g/l}$; (D): $C_0=0,10\text{g/l}$; (E): $C_0=0,22\text{g/l}$.

Continua

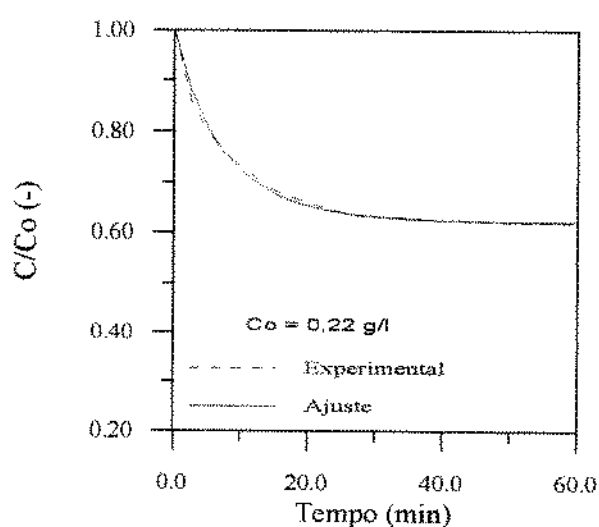
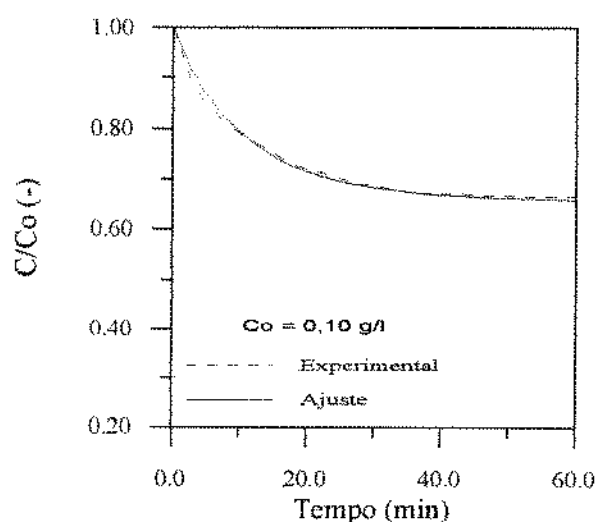
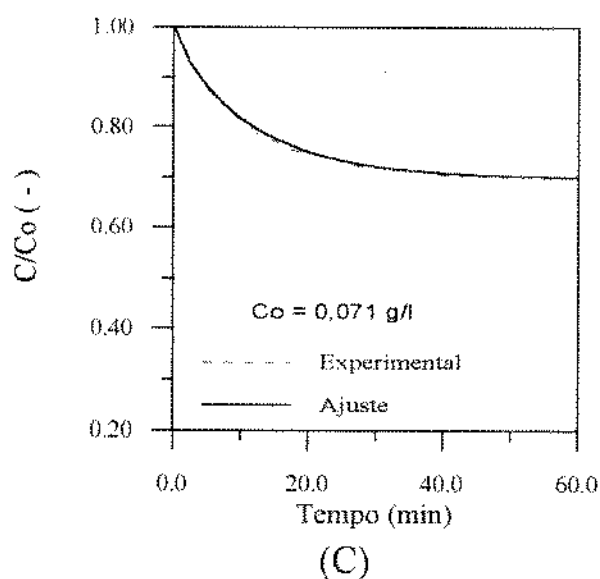


Figura 6.1 - Adsorção de CPC em tanque agitado a 25°C. Resina Amberlite XAD-2, solução tampão a pH 3,65 e vários valores de concentração inicial de CPC. (A): $C_o=0,03\text{g/l}$; (B): $C_o=0,042\text{g/l}$; (C): $C_o=0,071\text{g/l}$; (D): $C_o=0,10\text{g/l}$; (E): $C_o=0,22\text{g/l}$. Continuação

Um bom ajuste entre os resultados simulados e os experimentais pode ser verificado. A Tabela 6.1 apresenta os resultados otimizados para os valores de k_1 , D_{ef} e k_s . O valor de

k_2 foi obtido diretamente da relação $K_D = k_2/k_1$. O número de Biot foi calculado pela expressão $Bi = k_s R/D_{ef}$, conforme descrito no Apêndice A.

Tabela 6.1 - Resultados obtidos para simulação de adsorção de CPC a diferentes valores de Co , em tanque agitado a 25°C em tampão a pH 3,65 sem a presença de etanol.

Com $K_D = 0,55 \text{ g/l}$, $q_m = 0,0262 \text{ g}_{CPC}/\text{g}_{res}$ e $n = 1,39$ da isoterma de equilíbrio.

$Co \cdot 10^2$ (g/l)	$D_{ef} \cdot 10^6$ (cm ² /s)	$k_1 [(g/l)^{-1 \cdot n}]$ 1/min]	$k_2 [(g/l)^{(n-1) \cdot n}]$ 1/min]	$k_s \cdot 10^3$ (cm/s)	Bi (-)
3,0	2,13	0,141	0,077	20,0	142,1
4,0	2,13	0,190	0,103	23,0	162,4
7,1	2,14	0,177	0,097	63,0	438,6
10,0	2,10	0,177	0,097	67,0	475,4
22,0	2,13	0,315	0,173	63,0	440,7

Durante as simulações verificou-se que a difusividade efetiva (D_{ef}) e o coeficiente de resistência pelicular (k_s), não tinham forte influencia no ajuste das curvas cinéticas. Isto pode ser melhor observado pelos resultados obtidos onde D_{ef} não apresentou variações que permitam relacioná-las com Co . O coeficiente k_s passou a ter um valor superior com o aumento de Co . Os valores obtidos para Bi , mostram que o processo ocorreu praticamente sem resistência extraparticular, esta é uma condição esperada quando se realiza estudo cinético em tanque agitado. Os parâmetros cinéticos foram os mais afetados com o aumento de Co . Esta característica pode estar associada à diminuição das interações que ocorrem entre as moléculas de CPC e as de solvente pelos sitios da resina. A medida que se aumenta a concentração de CPC no meio, esta diminuição de interação desloca o equilíbrio para a direita e facilita a adsorção em multicamadas.

As simulações para adsorção a 25°C em solução tampão contendo etanol são apresentadas na Figura 6.2 juntamente com os valores experimentais dessas adsorções.

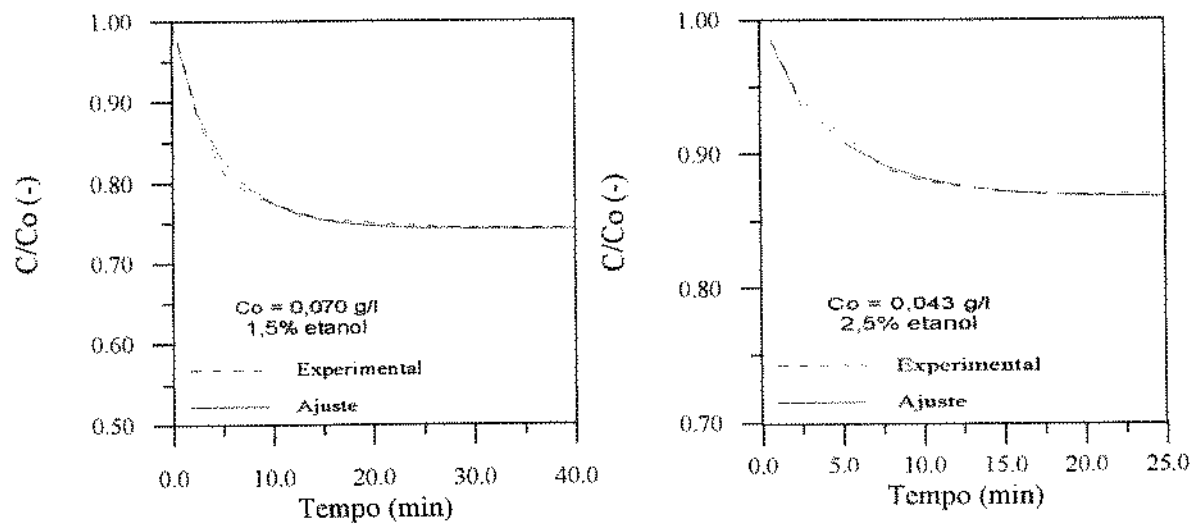


Figura 6.2 - Adsorção de CPC em tanque agitado a 25°C. Resina Amberlite XAD-2.
Tampão com etanol presente na solução a pH 3,65.

Os valores obtidos forneceram um bom ajuste do modelo aos dados experimentais. Os resultados das constantes cinéticas (k_1 e k_2) da difusividade efetiva D_{ef} e coeficiente de resistência pelicular k_s juntamente com o número de Biot estão apresentados na Tabela 6.2.

Tabela 6.2 - Dados para adsorção de CPC em tanque agitado a 25°C em tampão a pH 3,65 com etanol em solução.

$Co \cdot 10^2$ (g/l)	etanol (%)	$q_m \cdot 10^2$ (g_{cpc}/g_{res})	K_D (g/l)	n (-)	$D_{ef} \cdot 10^6$ (cm^2/s)	k_1 [(g/l) ^{-1/n} l/min]	k_2 [(g/l) ^{(n-1)/n} l/min]	$k_s \cdot 10^{-3}$ (cm/s)	Bi (-)
4,3	2,5	8,17	21,35	0,99	2,12	0,010	0,210	35,0	241,5
7,0	1,5	6,87	4,51	1,08	2,12	0,049	0,219	29,0	201,7

Os dados para os coeficientes n, K_D e q_m foram obtidos através de experimentos de equilíbrio, conforme apresentado no item 5.2.1 do capítulo 5. De acordo com os resultados apresentados na Tabela 6.2, pode-se verificar a forte diminuição da constante k_1 com o

aumento da porcentagem de etanol, enquanto que k_2 praticamente não se altera. Isso indica que a presença de etanol altera o calor de adsorção envolvido no processo.

Um dos experimentos de adsorção foi aproveitado para se efetuar a etapa de eluição em tanque agitado operando em batelada. Uma prévia adsorção de CPC foi realizada com uma concentração inicial de 0,071 g/l. Esta adsorção teve seu ajuste obtido e pode ser observada na Figura 6.1-C. Após atingir o equilíbrio, adicionou-se 2 ml de uma solução tampão a 50% de etanol no frasco, perfazendo um total de 26 ml de solução com 3,8% de etanol. A variação da concentração no frasco foi acompanhada através do registrador acoplado ao leitor.

Com o resultado obtido no experimento de eluição, pôde-se considerar $k_3 \gg k_4$, conforme Equação 3.4, proposta para descrever a dessorção. Isso indica a irreversibilidade do processo. A obtenção do parâmetro k_3 foi feita por resolução numérica do modelo proposto otimizando-se este coeficiente com auxílio dos poliedros flexíveis. Os valores de equilíbrio para a concentração no tanque agitado, concentração no interior da resina e a quantidade de CPC adsorvida (no interior da resina) calculados para o processo de adsorção foram utilizados como condição inicial e de contorno. Os valores de D_{ef} e k_s foram considerados os mesmos obtidos na simulação de adsorção. O modelo matemático que descreve o processo de eluição em tanque agitado está apresentado a seguir, sendo similar ao apresentado para o processo de adsorção.

$$\varepsilon_p \frac{\partial C_i}{\partial t} = D_{ef} \varepsilon_p \left(\frac{\partial^2 C_i}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial C_i}{\partial r} \right) - (1 - \varepsilon_p) \frac{\partial q_i}{\partial r} \quad (6.1)$$

O valor para a constante n de 1,03, foi calculado de acordo com a correlação representada pela Equação 5.10, a 25°C e 2,5% de etanol.

$$\frac{\partial q_i}{\partial t} = - k_3 q_i^{1/1,03} \quad (6.2)$$

com: $k_3 \gg k_4$

As condições iniciais e as de contorno são:

$$t = 0; \quad \rightarrow C_i = 5,0 \cdot 10^{-2} \text{ g/l}$$

$$\rightarrow q_i = 9,07 \cdot 10^{-4} \text{ g}_{\text{CPC}}/\text{g}_{\text{res}} \quad (6.4)$$

$$r = R \rightarrow \frac{\partial C_i}{\partial r} = \frac{k_s}{\varepsilon_p D_{\text{ef}}} (C_b - C_s) \quad (6.5)$$

$$r = 0 \rightarrow \frac{\partial C_i}{\partial r} = 0 \quad (6.6)$$

O balanço de massa que descreve a variação da concentração de CPC no seio do fluido (C_b) no tanque agitado é:

$$\frac{\partial C_b}{\partial t} = - \frac{3}{R} \frac{V_s}{V_l} k_s (C_b - C_s) \quad (6.7)$$

com:

$$D_{\text{ef}} = 2,14 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$$

$$k_s = 6,3 \cdot 10^{-2} \text{ cm/s}$$

$$V_l = 26,0 \text{ ml}$$

$$V_s = 1,09 \text{ ml}$$

A condição inicial que satisfaz esta Equação 6.7 é:

$$t = 0 \rightarrow C_b = C_o = 5,0 \cdot 10^{-2} \text{ g/l} \quad (6.8)$$

O valor obtido para k_3 foi de $9,3 \cdot 10^{-2} [(\text{g/l})^{(n-1)/n} \text{ l/min}]$, fornecendo um bom ajuste aos dados experimentais. A Figura 6.3 apresenta os dados experimentais para a eluição com seu respectivo ajuste.

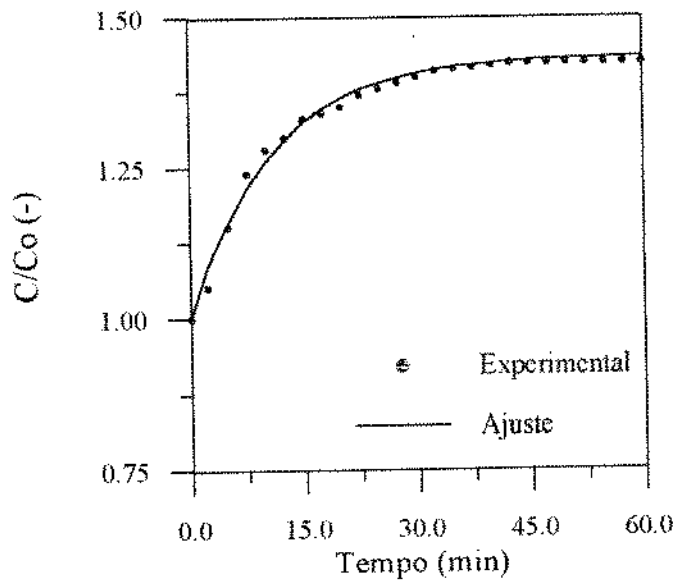


Figura 6.3 - Dessorção de CPC em tanque agitado a 25°C. Resina Amberlite XAD-2, solução tampão e 3,8% de etanol como eluente. pH da solução de 3,65.

Simulações para obtenção de parâmetros cinéticos intrínsecos e de transporte foram efetuadas para temperaturas de 15°C e 10°C. A Tabela 6.3 apresenta os resultados que forneceram melhor ajuste aos dados experimentais.

Tabela 6.3 -Valores de k_1 , k_2 , D_{ef} e k_s obtidos das simulações nas temperaturas de 10°C e 15°C. Processo em tanque agitado com os respectivos parâmetros das isothermas utilizadas nas simulações.

$C_o.10^2$ (g/l)	T (°C)	etanol (%)	qm. 10^2 gCPC/gres	K_D (g/l)	n (-)	D_{ef} $.10^6$ (cm ² /s)	k_1 [(g/l) ^{-1/n}] 1/min]	k_2 [(g/l) ^{(n-1)/n}] 1/min]	$k_s.10^3$ (cm/s)	Bi (-)
6,2	10	0,5	2,17	0,74	1,17	0,78	0,907	0,669	2,3	45,0
7,4	10	1,5	2,24	0,93	1,11	0,80	0,111	0,103	0,7	13,6
7,5	10	2,5	2,46	1,63	1,05	0,83	0,068	0,111	2,3	41,4
8,0	10	0,0	2,07	0,40	1,20	0,80	4,051	1,610	1,0	18,4
7,0	15	1,5	4,14	2,36	1,08	0,82	0,069	0,164	3,5	63,0

A diminuição da temperatura proporciona um aumento de k_1 , sendo isto esperado uma vez que se trata de uma adsorção física exotérmica. Esta diminuição de temperatura proporciona um aumento da força de interação entre as moléculas de benzeno que constituem a resina e as moléculas de CPC. Os valores de D_{ef} e k_s diminuíram com esta diminuição de temperatura, uma vez que são fortemente influenciados pela viscosidade do

fluido que decresce com a diminuição da temperatura. A difusividade efetiva, por estar relacionada com a velocidade dos choques moleculares, tem seu valor reduzido na proporção direta em que esses choques diminuem com o abaixamento da temperatura.

As Figuras 6.4 e 6.5 apresentam os resultados das simulações onde foram ajustados os valores de k_1 , D_{ef} e k_s aos dados experimentais nas temperaturas de 15°C e 10°C respectivamente.

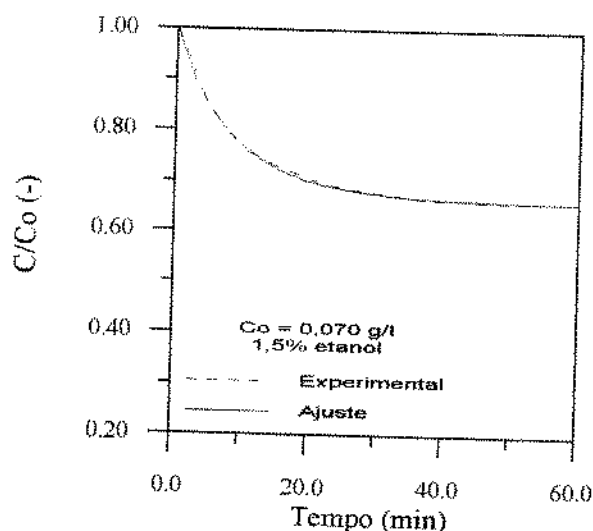
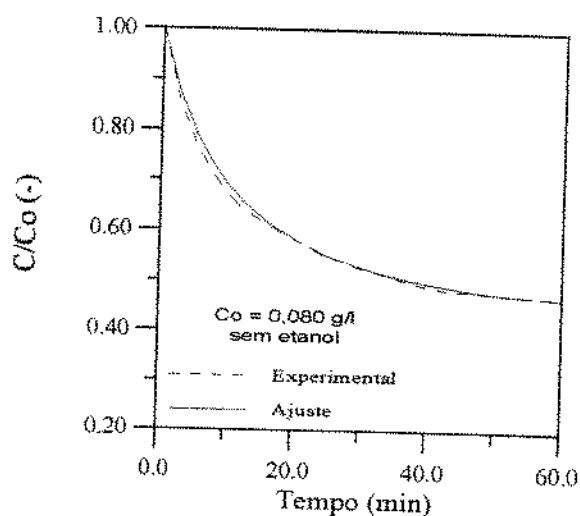
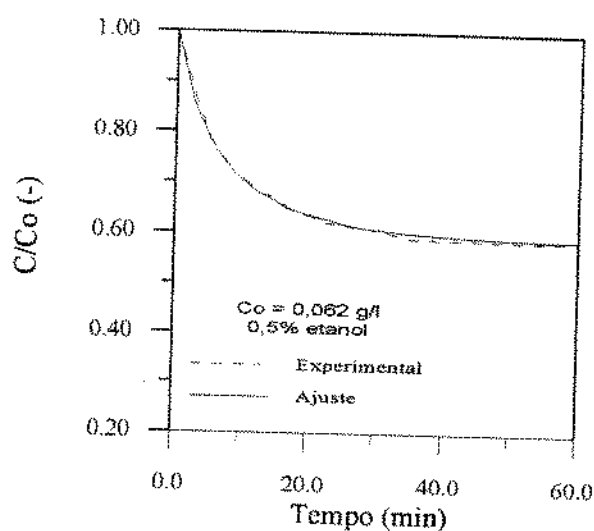


Figura 6.4 - Adsorção de CPC em tanque agitado a 15°C. Resina Amberlite XAD-2, solução tampão com etanol em solução a pH 3,65.



(A)



(B)

Figura 6.5 - Adsorção de CPC em tanque agitado a 10°C. Resina Amberlite XAD-2, solução tampão com e sem etanol em solução a pH 3,65. (A): sem etanol; (B): 0,5% etanol; (C): 1,5% etanol; D: 2,5% etanol. Continua

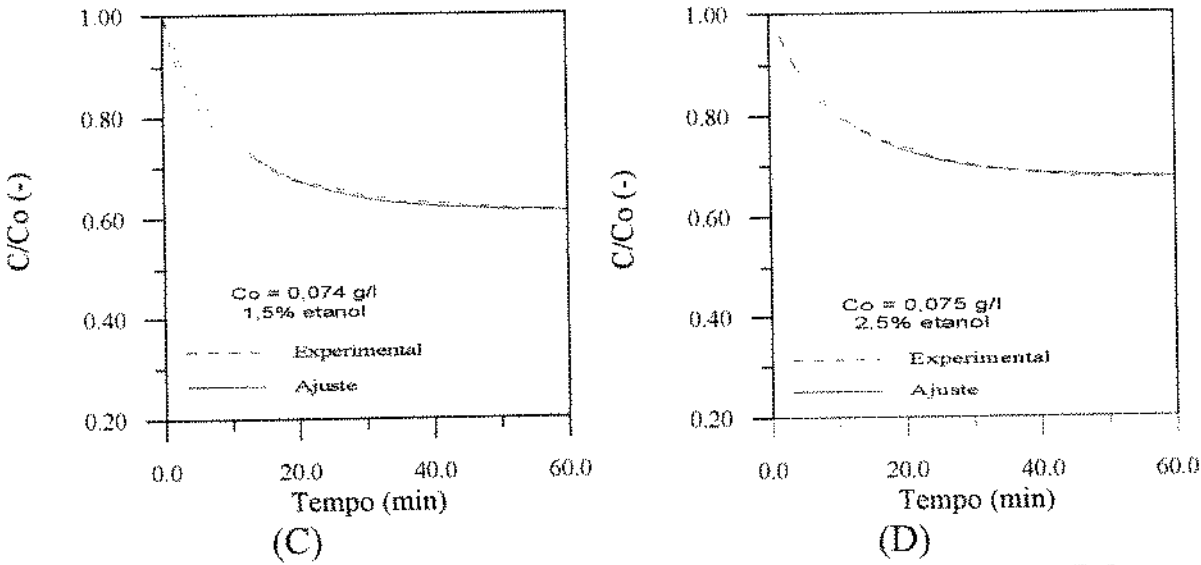


Figura 6.5 - Adsorção de CPC em tanque agitado a 10°C. Resina Amberlite XAD-2, solução tampão com e sem etanol em solução a pH 3,65. (A): sem etanol; (B): 0,5%etanol;(C): 1,5% etanol; D: 2,5% etanol. Continuação

Os resultados gerais obtidos para cada uma das situações de temperatura, porcentagem de etanol e concentração inicial no meio foram apresentados na Tabela 6.4. Esta tabela fornece para cada situação os respectivos valores das constantes cinéticas obtidas através das isotermas de equilíbrio onde foram utilizados dados do modelo empírico proposto.

Tabela 6.4 -Dados gerais das simulações de adsorção de CPC em tanque agitado.

Co.10 ² (g/l)	T (°C)	etanol (%)	qm.10 ² g _{CPC} /g _{res}	K _D (g/l)	n (-)	D _{ef} ·10 ⁶ (cm ² /s)	k ₁ [(g/l) ^{-1/n} · 1/min]	k ₂ [(g/l) ^{(n-1)/n} · 1/min]	k _s .10 ³ (cm/s)	Bi (-)
3,0	25	0,0	2,62	0,55	1,39	2,13	0,141	0,077	20,0	142,1
4,0	25	0,0	2,62	0,55	1,39	2,13	0,190	0,103	23,0	162,4
7,1	25	0,0	2,62	0,55	1,39	2,14	0,177	0,097	63,0	440,9
10,0	25	0,0	2,62	0,55	1,39	2,10	0,177	0,097	67,0	470,8
22,0	25	0,0	2,62	0,55	1,39	2,13	0,315	0,173	75,0	522,9
6,2	10	0,5	2,17	0,74	1,17	0,78	0,907	0,669	2,3	45,0
7,4	10	1,5	2,24	0,93	1,11	0,80	0,111	0,103	0,7	13,6
7,5	10	2,5	2,46	1,63	1,05	0,83	0,068	0,111	2,3	41,4
8,0	10	0,0	2,07	0,40	1,20	0,80	4,051	1,610	1,0	18,4
4,3	25	2,5	8,17	21,35	0,99	2,12	0,010	0,210	35,0	241,5
7,0	25	1,5	6,87	4,51	1,08	2,12	0,049	0,219	29,0	201,7
7,0	15	1,5	4,14	2,36	1,08	0,82	0,069	0,164	3,5	63,0

O conjunto de dados referentes aos parâmetros cinéticos intrínsecos, possibilitou a elaboração de correlações que viessem a estimar valores para as constantes k_1 e k_2 em cada uma das temperaturas de cada estágio em que foi proposto o estudo do processo CARE aplicado para purificação de CPC. A Figura 6.6 apresenta o comportamento de k_1 em função da porcentagem de etanol e da concentração inicial de CPC no meio, a temperaturas de 10°C e 25°C, que foram estudadas para adsorção e dessorção respectivamente no processo CARE. Como pode ser observado, o favorecimento do processo de adsorção à uma dada de temperatura, ocorre a medida que se trabalhe com uma concentração inicial de CPC maior e menor porcentagem de etanol no meio. O comportamento desta constante para cada uma das temperaturas estudadas fornece indicações iniciais a respeito do comportamento cinético de adsorção durante o estudo do processo CARE. Para o primeiro estágio (adsorção a 10°C), será possível trabalhar com concentrações iniciais maiores e menores porcentagens de etanol o que proporcionaria valores de k_1 maiores tornando este estágio mais eficiente, sendo que a principal influência deve ficar por conta da concentração de CPC presente no meio.

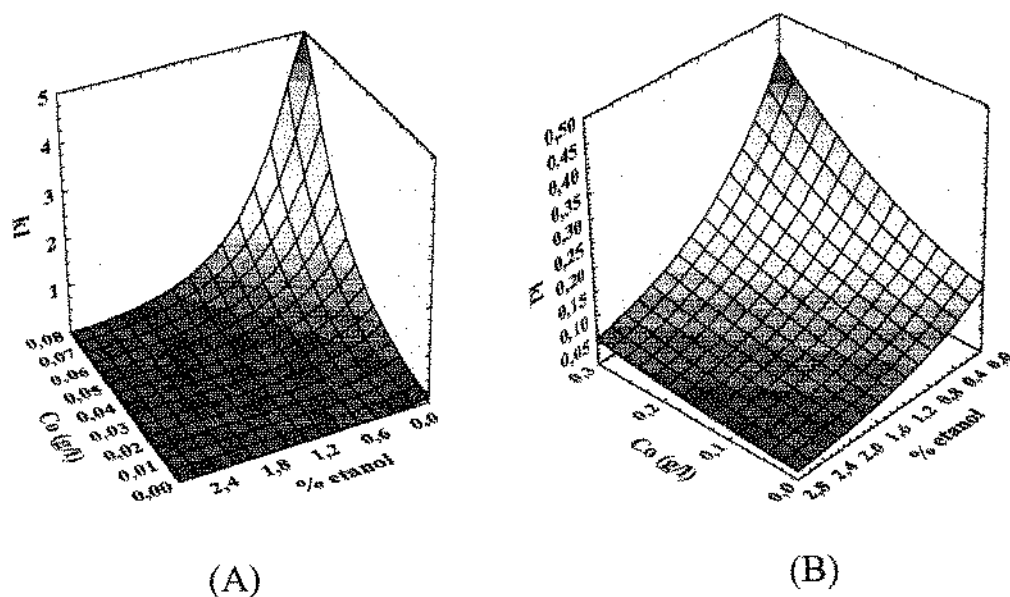


Figura 6.6 - Comportamento de k_1 em função da concentração inicial e concentração de etanol a duas condições de temperatura. (A): $T=10^\circ\text{C}$; (B): $T=25^\circ\text{C}$.

As correlações empíricas que proporcionam os cálculos de k_1 em função da concentração inicial e da porcentagem de etanol para as temperaturas de 10°C e 25°C são apresentadas respectivamente pelas Equações 6.9 e 6.10.

$$k_1(10^\circ\text{C}) = 4,36 \cdot \exp\{-1,71 + 20,5 \cdot C_0 - 2,26 \cdot \% \text{etanol}\} \quad (6.9)$$

$$r^2 = 0,990$$

$$k_1(25^\circ\text{C}) = 0,12 \cdot \exp\{4,5 \cdot 10^{-2} + 3,74 \cdot C_0 - 0,92 \cdot \% \text{etanol}\} \quad (6.10)$$

$$r^2 = 0,972$$

A Figura 6.7 apresenta o comportamento de k_2 para as temperaturas de 10°C e 25°C. Para ambas temperaturas o valor de k_2 é fortemente influenciado pela presença de etanol, sendo que a concentração de CPC presente no meio é mais sentida no estágio de eluição. Sua relação com essas duas variáveis está intimamente relacionada à constante de dissociação K_D estudada do capítulo 5, no que se refere às isotermas de equilíbrio. A 10°C o valor de K_D praticamente não se altera a medida que se varia a porcentagem de etanol, no entanto o valor de k_1 sofre alterações com a mudança da proporção de etanol na solução que é compensada proporcionalmente pela alteração de k_2 , mantendo-se constante K_D nesta temperatura.

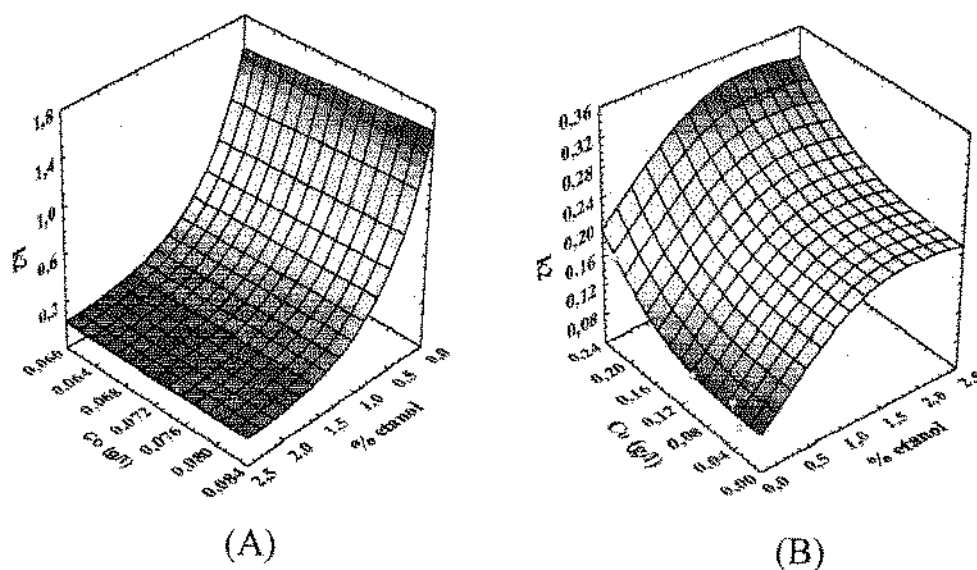


Figura 6.7 - Comportamento de k_2 em função da concentração inicial e concentração de etanol a duas condições de temperatura. A: $T=10^\circ\text{C}$; B: $T=25^\circ\text{C}$.

A 25°C o valor de K_D aumenta drasticamente com o aumento da presença de etanol em solução. A constante k_1 diminui com aumento de etanol em solução e esta diminuição é compensada com o aumento de k_2 , mantendo a proporcionalidade de aumento de K_D com o acréscimo da concentração de etanol em solução.

As correlações empíricas que apresentam o comportamento de k_2 em função da concentração inicial de CPC e da porcentagem de etanol em solução são expressas através da Equação 6.11 para a temperatura de 10°C e Equação 6.12 para a temperatura de 25°C.

$$k_2(10^\circ\text{C}) = 1,90.\exp\{-0,39 + 2,87.C_0 - 1,66.\%\text{etanol}\} \quad (6.11)$$

$$r^2 = 0,995$$

$$k_2(25^\circ\text{C}) = 8,97.10^{-2} + \frac{0,90.\%\text{etanol}}{7,82 + \%\text{etanol}^{2,63} + 7,82.C_0^{3,0}} \quad (6.12)$$

$$r^2 = 0,983$$

Os métodos utilizados nas simulações apresentaram-se bastante eficientes, onde devem ser ressaltados os métodos de integração LSODE mais rápido que o Runge-Kutta de 4ª ordem. O DASSL apresentou-se como mais robusto embora tenha uma listagem e opções de trabalho bastante extensas. O método dos poliedros flexíveis utilizados para a otimização dos parâmetros é um método de simples aplicação, no entanto um pouco lento sendo que houve necessidade de se impor limites para os parâmetros a serem estimados e as estimativas iniciais, acabaram ficando bem próximas dos valores de convergência.

CAPÍTULO 7

SIMULAÇÃO DO PROCESSO CARE PARA PURIFICAÇÃO DE CEFALOSPORINA C

O processo CARE proposto para purificação de CPC foi simulado com resolução numérica do sistema de equações diferenciais pelo LSODE. Essa simulação teve por objetivo verificar o comportamento da concentração de CPC, contaminante e porcentagem de etanol na saída de cada estágio, onde foram assumidos valores para tempo de residência hidráulico em cada estágio e tempo de residência de sólidos. Com os valores de parâmetros obtidos no estado estacionário pôde-se calcular respostas tais como porcentagem de recuperação, fator de purificação e fator de concentração. Estas primeiras simulações foram úteis para fornecer informações a respeito da faixa de valores em que se deveria estudar as variáveis a serem otimizadas. Foi estudado ainda, a dinâmica do processo mediante a perturbações nas variáveis após se atingir o estado estacionário.

7.1 Simulação do processo.

O processo CARE para purificação de CPC foi inicialmente simulado, buscando-se informações a respeito de sua dinâmica no estado estacionário e transiente. Essa simulação inicial forneceu indicação sobre os valores de θ_{h1} , θ_{h2} , θ_s e ϵ possíveis de serem estudados na otimização do processo mediante a respostas fornecidas de %RC, FP e FC. Escolheu-se valores arbitrários para a fração de líquidos em cada estágio (ϵ_i), volumes (iguais para ambos os estágios), concentração inicial de CPC (C_0) e de contaminantes (C_{T0}) na alimentação do 1º estágio, concentração de etanol (%) na alimentação do 2º estágio. Os valores para difusividade efetiva e coeficiente de resistência a transferência de massa no 1º e 2º estágios foram considerados dentro da faixa de valores obtidos nos estudos de adsorção em batelada a 10°C e 25°C, que também forneceram indicações a respeito do tempo de residência hidráulico (θ_{h1} e θ_{h2}) para cada um desses estágios. A escolha do valor do tempo

de residência dos sólidos (θ_s), foi feita sabendo-se que é maior que o tempo de residência hidráulico. Por se considerar operação a volumes iguais nos dois reatores, o tempo de residência dos sólidos é o mesmo para cada estágio e foi considerado como sendo 5 vezes o maior tempo de residência hidráulico (θ_{h1}). Os valores de entrada do programa para simulação do processo encontram-se apresentados na Tabela 7.1.

Tabela 7.1 - Valores utilizados na simulação do processo CARE para purificação de CPC.

$C_0 = 4,2 \cdot 10^{-1} \text{ g/l}$
7% etanol (v/v)-(C _{ET0})
$C_{T0} = 20,0 \text{ g/l}$
$D_{ef1} = 8,3 \cdot 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$
$k_{s1} = 7,3 \cdot 10^{-4} \text{ cm/s}$
$D_{ef2} = 2,1 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$
$k_{s2} = 2,0 \cdot 10^{-3} \text{ cm/s}$
$\varepsilon_r = 0,675$
$V_1 = 500 \text{ ml}$
$V_2 = 500 \text{ ml}$
$\theta_{h1} = 50 \text{ min}$
$\theta_{h2} = 45 \text{ min}$
$\theta_{s1} = \theta_{s2} = 250 \text{ min}$

1: primeiro estágio

2: segundo estágio

Algumas relações apresentadas no capítulo 3 foram rearranjadas possibilitando o cálculo das vazões de operação conforme apresentado nas Equações 7.1, 7.2 e 7.3.

$$F_r = \frac{V_1}{\theta_s \varepsilon_r} \quad (7.1)$$

$$F_1 = \frac{V_1}{\theta h_1} - \frac{V_1}{\theta s} \quad (7.2)$$

$$F_2 = \frac{V_2}{\theta h_2} - \frac{V_2}{\theta s} \quad (7.3)$$

Foi possível também calcular tempos de residência e razão entre vazões conforme apresentado nas equações 7.4, 7.5, 7.6, 7.7 e 7.8.

$$\frac{1}{\tau_1} = \frac{1}{\theta h_1} - \frac{1}{\theta s} \quad (7.4)$$

$$\frac{1}{\tau_2} = \frac{1}{\theta h_2} - \frac{1}{\theta s} \quad (7.5)$$

$$\psi_1 = \left(\frac{\theta h_1}{\theta s_1 - \theta h_1} \right) \frac{1}{\varepsilon_r} \quad (7.6)$$

$$\psi_2 = \left(\frac{\theta h_2}{\theta s_2 - \theta h_2} \right) \frac{1}{\varepsilon_r} \quad (7.7)$$

$$\gamma = \frac{F_2}{F_1} \quad (7.8)$$

A Tabela 7.2 apresenta os valores calculados a partir de dados de entrada encontrados na Tabela 7.1.

Tabela 7.2 - Valores de operação obtidos a partir de tempo de residência hidráulico e de sólidos.

$F_1 = 8,0 \text{ ml/min}$
$F_2 = 9,11 \text{ ml/min}$
$F_7 = 2,96 \text{ ml/min}$
$\psi_1 = 0,37$
$\psi_2 = 0,33$
$\tau_1 = 62,50 \text{ min}$
$\tau_2 = 54,88 \text{ min}$
$\gamma = 1,14$
$Bi_1 = 13,06$
$Bi_2 = 14,14$

1: primeiro estágio

2: segundo estágio

As condições iniciais para a integração das equações no tempo são:

Para CPC na fase líquida:

$$C_1 = C_2 = 0$$

Para CPC na fase sólida:

$$\overline{q}_1 = \overline{q}_2 = 0$$

Para o etanol:

$$C_{E1} = C_{E2} = 0$$

Para o contaminante inerte:

$$C_{T1} = C_{T2} = 0$$

Com os dados da Tabela 7.1 e as correlações para obtenção dos parâmetros cinéticos, o processo pôde ser simulado, onde essas constantes foram calculadas ao longo do processo até o regime permanente. O perfil de concentração de CPC na saída de cada estágio pode ser observado através da Figura 7.1.

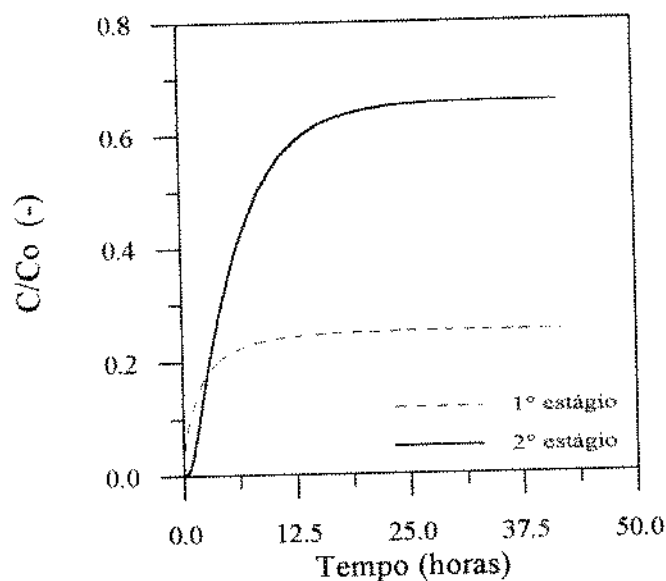


Figura 7.1 - Perfil de concentração de CPC na saída de cada estágio do processo.

Pode-se verificar que a etapa de eluição (2º estágio), atinge o regime permanente após as 25 horas embora a vazão de operação deste estágio seja maior que a do 1º estágio. Isto indica que para essas condições de operação o efeito cinético de dessorção é mais pronunciado que o de adsorção. Com essas condições de operação adotadas ainda há perdas significativas de CPC no 1º estágio. Os resultados podem ser avaliados em termos da porcentagem de recuperação, Equação 3.38, e fator de concentração, Equação 3.39.

$$\%RC = 100 \frac{C_2 F_2}{C_o F_1} \quad (3.38)$$

$$FC = \frac{C_2}{C_o} \quad (3.39)$$

Para este caso estudado tem-se:

$$\%RC = 74,9$$

$$FC = 0,66$$

A porcentagem de recuperação (%RC), apresentou um bom resultado, tendo seu valor prejudicado pela pequena eficiência obtida na concentração (FC). O baixo valor para o fator de concentração pode estar associado à capacidade de adsorção da resina ou ainda devido a própria conformação de dois estágios do processo. De acordo com GORDON *et al.* (1990), quando se aumenta o número de estágios para o processo proposto, acrescentando um estágio intermediário de lavagem pode-se aumentar o fator de concentração.

A avaliação do perfil da porcentagem de etanol na saída de cada estágio foi grafada e é apresentada na Figura 7.2. Como pode ser observado a porcentagem de etanol para o 2º estágio está acima de 5%, que garantiria a completa eluição da CPC, no entanto, é possível que dentro das condições de operação aqui estudadas, uma quantidade de material eluído retorne ao 1º estágio.

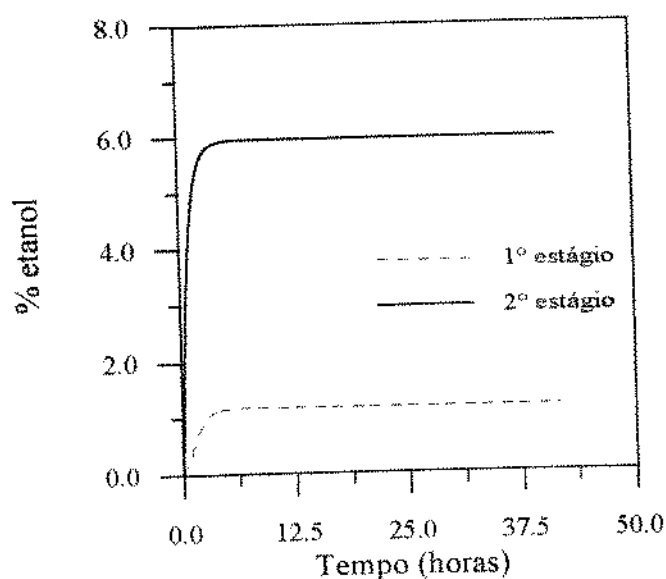


Figura 7.2 - Perfil da porcentagem de etanol em cada estágio.

Outro parâmetro útil para a análise do processo é o fator de purificação, FP. Este fator é calculado pela Equação 3.40, onde é importante que se conheça a concentração de contaminantes inicial na alimentação do 1º estágio e na saída do 2º estágio. O perfil de concentração de contaminantes no transcorrer do processo até o regime permanente é apresentado na Figura 7.3.

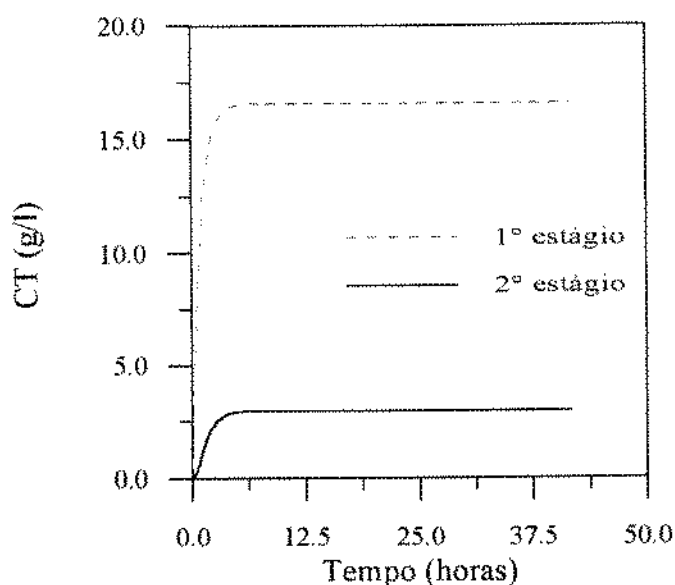


Figura 7.3 - Perfil de contaminantes na saída de cada estágio.

$$FP = \frac{C_2 C_{T0}}{C_0 C_{T2}} \quad (3.40)$$

O fator de purificação assim calculado foi de 4,4. Isso indica que para essas condições de operação, o produto foi purificado mais de quatro vezes com relação a presença inicial de contaminantes.

Para ambos os estágios foram calculados ao longo do tempo as constantes cinéticas k_1 , k_2 (1º estágio), k_3 , k_4 (2º estágio). A Figura 7.4 representa o comportamento de cada uma com o tempo. A presença de etanol acima de 1% no primeiro estágio não influencia negativamente o processo de adsorção devido a operação à temperatura de 10°C, enquanto que a alta concentração de etanol (em excesso) no segundo estágio favorece o processo de dessorção irreversível a 25°C.

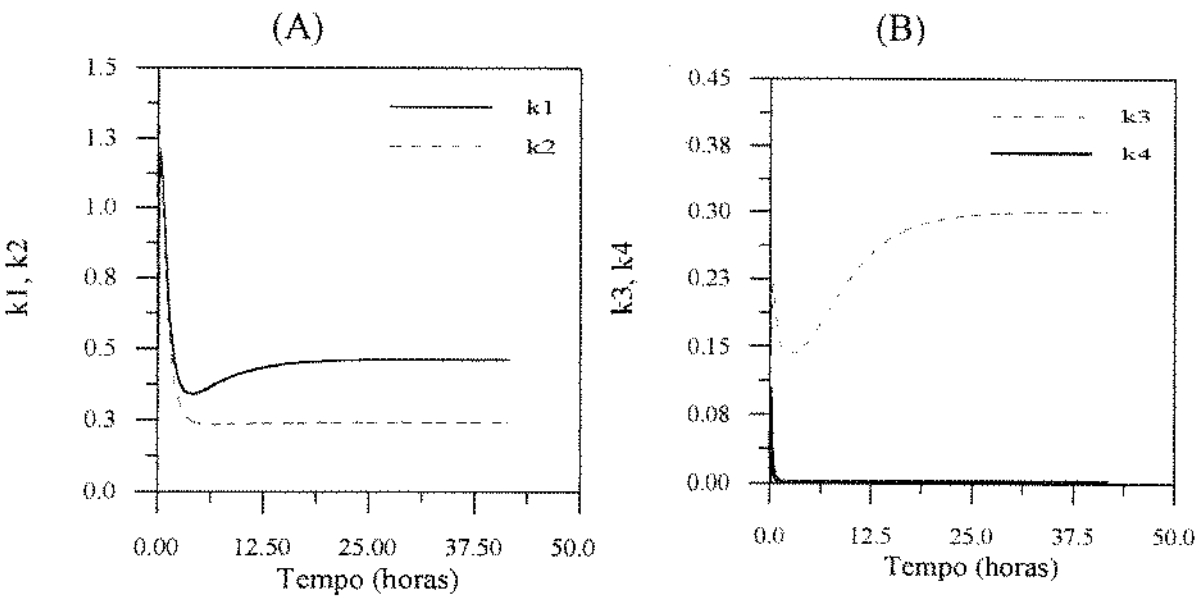


Figura 7.4 - Variação das constantes cinéticas para o 1º estágio (A) e 2º estágio (B).
(k_1 e k_4 sentido de favorecimento de adsorção;
 k_2 e k_3 sentido de desfavorecimento da adsorção).

As constantes, q_m e do modelo proposto n foram calculadas continuamente para ambos os estágios e tem suas representações na Figura 7.5.

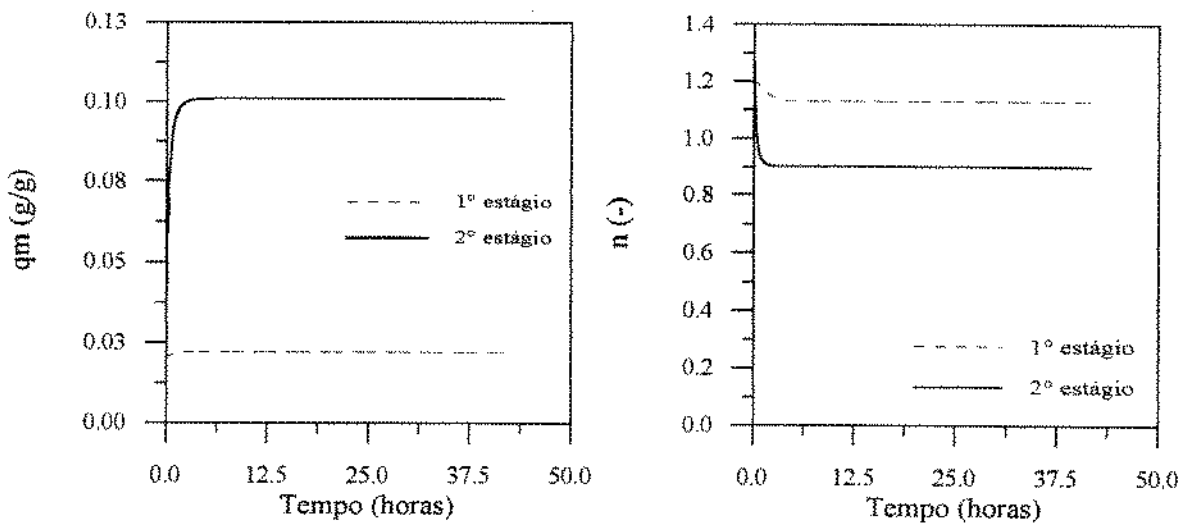


Figura 7.5 - Comportamento de q_m e n para os estágios de adsorção e dessorção do processo CARE para purificação de CPC.

O valor de q_m obtido para o segundo estágio é alto devido à presença de etanol em solução, conforme apresentado no capítulo 5, que é diretamente dependente da porcentagem de etanol na solução.

Os perfis de concentração da fase líquida e da quantidade adsorvida no interior das partículas de resina foram calculados em função do tempo e da posição radial r para ambos os estágios. A Figura 7.6 representa o perfil de concentração de CPC na fase líquida para o 1º e 2º estágio, enquanto que a Figura 7.7 mostra o comportamento da quantidade adsorvida no 1º e 2º estágio.

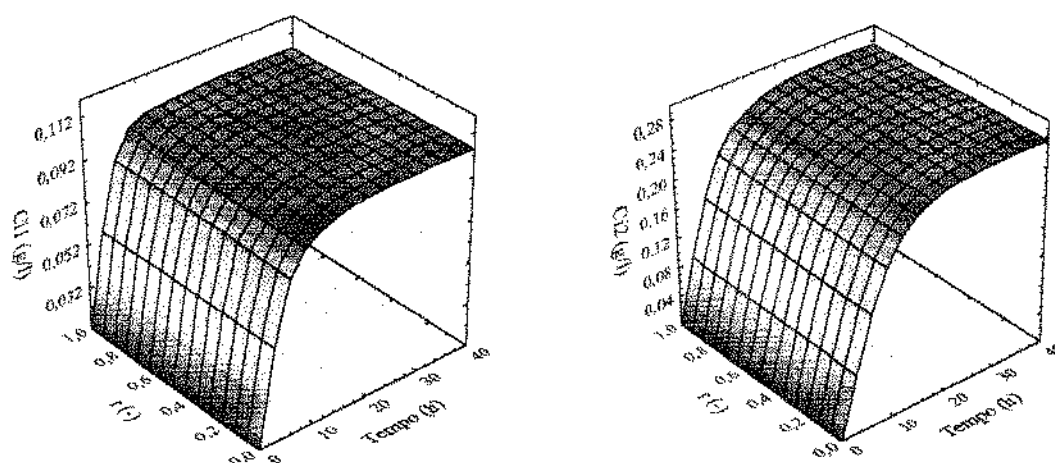


Figura 7.6 - Perfil de concentração de CPC (fase líquida) no interior dos poros das partículas (1: primeiro estágio; 2: segundo estágio).

O perfil de concentração no interior das partículas em ambos os estágios é praticamente constante com o raio. Verifica-se ainda uma menor concentração ao longo da posição r para as partículas do 1º estágio em comparação com o estágio de dessorção. A Figura 7.7, mostra uma maior quantidade adsorvida ao longo de r , justamente no estágio de adsorção justificando a menor quantidade na fase líquida enquanto que, devido à eluição, há uma menor quantidade adsorvida no 2º estágio proporcionando maior quantidade na fase líquida no interior das partículas.

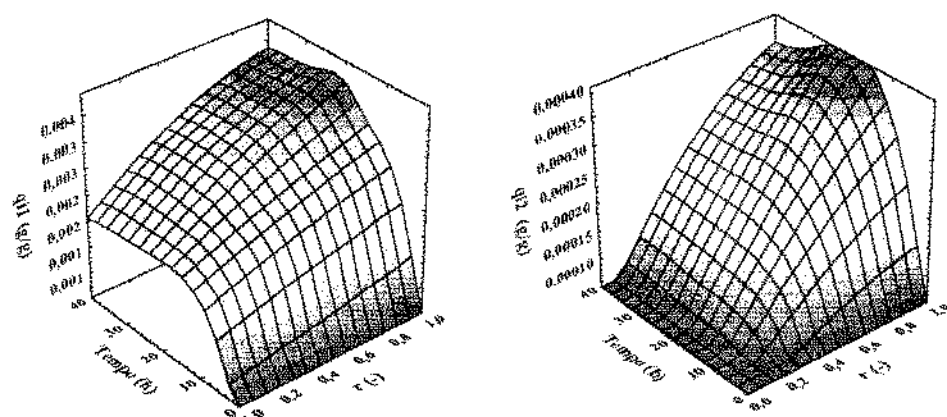


Figura 7.7 - Perfil de concentração da quantidade adsorvida no interior das partículas (1: primeiro estágio; 2: segundo estágio).

Para ambos os estágios, após as 20 horas o perfil da quantidade adsorvida mostra uma irregularidade. Isto ocorreu possivelmente à pequena variação das constantes k_1 (1º estágio) e k_2 (2º estágio) neste intervalo de tempo, gerando uma instabilidade numérica durante a execução do programa. O efeito da eluição no 2º estágio torna-se bastante evidente no perfil da quantidade adsorvida, que vai para zero no centro da partícula. A quantidade adsorvida no 1º estágio não tende a zero caracterizando a adsorção satisfatória deste estágio.

7.2 Dinâmica do processo para purificação de CPC.

O comportamento dinâmico do processo foi estudado com o objetivo de se conhecer o comportamento das concentrações na saída do 1º e 2º estágios mediante a perturbações provocadas no sistema. As informações obtidas no estudo dinâmico possibilitam a escolha da variável que possa ser manipulada em um eventual estudo de controle deste processo.

Os parâmetros operacionais considerados para este estudo foram: a vazão de alimentação no 1º estágio (F_1), vazão de alimentação do 2º estágio (F_2) e vazão de reciclo (F_r), que estão diretamente relacionadas com o tempo de residência hidráulico no 1º estágio (θ_{h1}), tempo de residência hidráulico no 2º estágio (θ_{h2}) e tempo de residência de sólidos (θ_s) respectivamente. Por influenciarem os parâmetros cinéticos, foi avaliado o efeito da variação da concentração inicial de CPC na entrada do 1º estágio e variação da porcentagem de etanol na entrada do 2º estágio. Foram efetuadas perturbações da ordem de 20% acima dos valores das vazões, Tabela 7.2 e dos valores de C_0 e C_{ET0} apresentados na Tabela 7.1.

Os resultados obtidos são apresentados na forma adimensional das concentrações para o 1º e 2º estágios mediante a relação entre a concentração com o tempo após a perturbação e a concentração no estado estacionário antes da perturbação (C/C_e). As Figuras 7.8, 7.9, 7.10, 7.11 e 7.12 apresentam o resultado para a perturbação em F_1 , F_2 , F_r , C_0 e C_{ET0} respectivamente. Os resultados obtido para perturbações em F_r (Figura 7.10) e C_{ET0} (Figura 7.12) mostram um comportamento não linear do sistema, enquanto que as respostas apresentadas pelas perturbações em F_1 , F_2 e C_0 (Figuras 7.8, 7.9 e 7.11) apresentam respostas de sistemas de 1ª ordem, sendo mais fáceis serem manipuladas para o controle do processo.

As perturbações em F_2 , F_r e C_{ET0} apresentam respostas dinâmicas para C_2 , em torno de 9 horas, sendo mais rápidas que as respostas para F_1 e C_0 que se aproxima de 17 horas. No entanto somente a resposta à perturbação em F_2 apresenta uma linearidade indicando que esta variável possa ser convenientemente manipulada para controle do processo. RODRIGUES (1992) estudando o controle deste processo para purificação de enzimas, também verificou que a variável F_2 é a mais adequada para controle do processo.

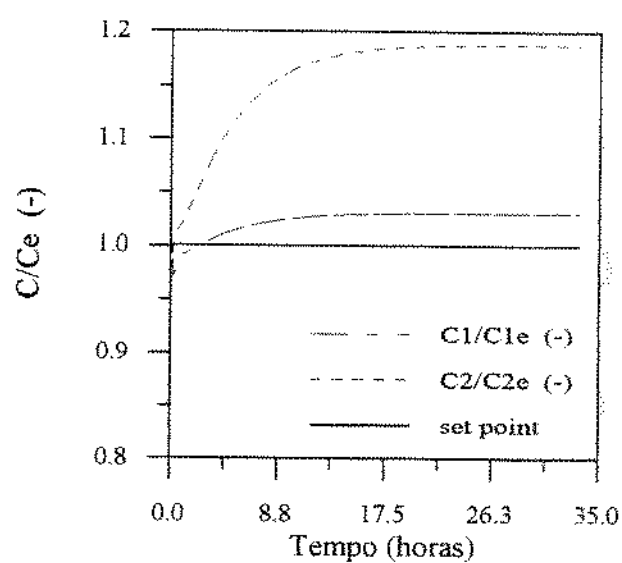


Figura 7.8 - Comportamento dinâmico para uma perturbação de 20% acima do valor de referência em F_1 .

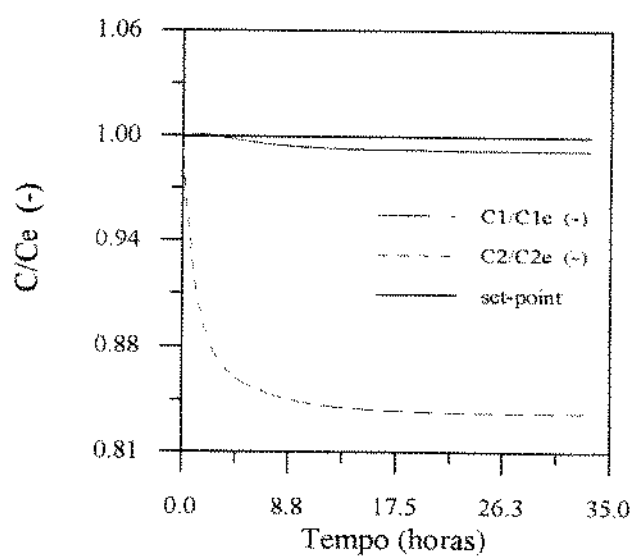


Figura 7.9 - Comportamento dinâmico para uma perturbação 20% acima do valor de referência em F_2 .

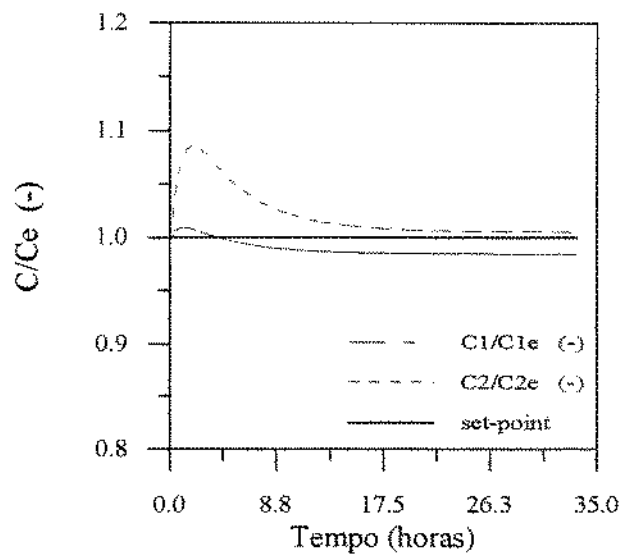


Figura 7.10 - Comportamento dinâmico para uma perturbação 20% acima do valor de referência em F_{pr} .

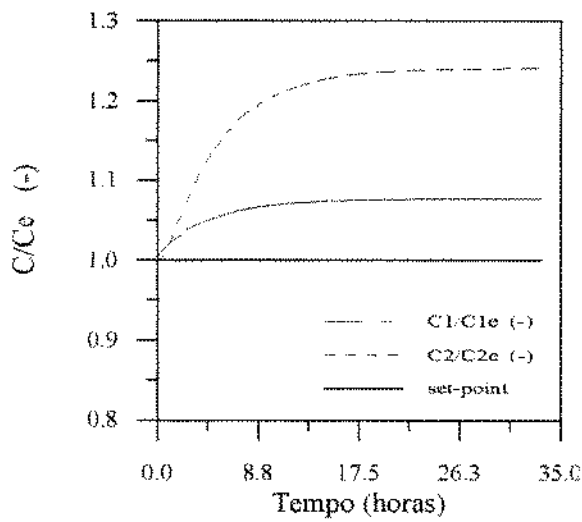


Figura 7.11 - Comportamento dinâmico para uma perturbação 20% acima do valor de referência em C_o .

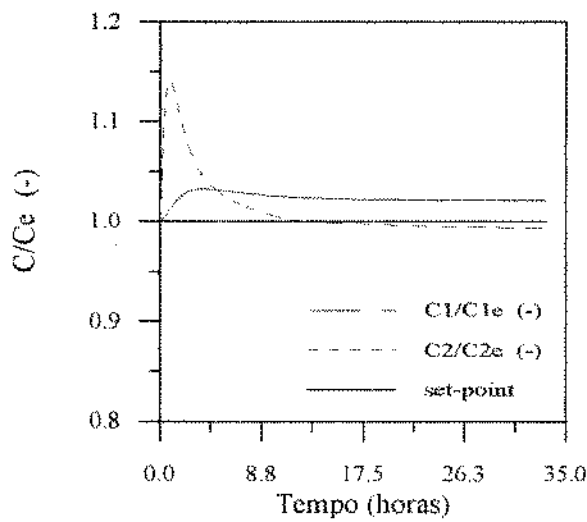


Figura 7.12 - Comportamento dinâmico para uma perturbação 20% acima do valor de referência da concentração de etanol na alimentação do 2º estágio.

Para perturbações em F_r e C_{ET0} (Figuras 7.10 e 7.12), verifica-se que concentração de CPC na saída do segundo estágio (C_2), praticamente retorna ao valor em que se encontrava no regime permanente. O aumento da concentração de etanol na entrada desfavorece a adsorção no primeiro estágio proporcionando uma menor quantidade de CPC carregada na resina para o segundo estágio e perdas na saída do primeiro, como pode ser verificado pelo aumento de C_1 através da Figura 7.12.

Informações experimentais sobre o comportamento cinético de adsorção são de extrema importância para a simulação do processo, bem como para fornecer informações iniciais a respeito da ordem de grandeza das vazões e condições de operação. A simulação deste processo multivariável é portanto necessária para que se possa avaliar adequadamente as condições de operação do processo. Sem isso a realização de experimentos para a obtenção de dados a respeito do comportamento do processo seria bastante exaustiva. As simulações em computador são portanto imprescindíveis ao estudo da dinâmica e consequente proposta de uma estratégia de controle que permita a operação deste processo no estado estacionário mantendo constantes as faixas das respostas %RC, FC e FP previamente estabelecidas a partir de dados do regime estacionário.

O ajuste do modelo matemático do processo CARE, proposto para purificação de CPC, deve ser feito com auxílio de experimentos, sendo que as condições de operação, devem ser as mesmas utilizadas nas simulações. Esses experimentos devem ser realizados com soluções de CPC (sal de zinco) em tampão a pH 3,6. O monitoramento da concentração na saída do 2º estágio permite traçar seu comportamento com o tempo. Estes resultados podem ser comparados com os obtidos através das simulações sendo que os parâmetros, tais como: fração líquida nos reatores, constantes cinéticas e parâmetros de transporte podem ser avaliados no ajuste do modelo.

Uma vez validado o modelo, pode-se realizar ensaios experimentais com caldo proveniente de etapa fermentativa com prévia filtração e ajuste de pH em 3,6. As condições de operação devem ser as mesmas utilizadas nas simulações e validação do modelo. O monitoramento da concentração na saída do 2º deve ser feito com dosagem de CPC em HPLC. Com esses experimentos pode-se avaliar os possíveis desvios dos parâmetros cinéticos obtidos a partir de CPC comercial.

CAPÍTULO 8

OTIMIZAÇÃO DO PROCESSO CARE PARA PURIFICAÇÃO DE CEFALOSPORINA C

Foi estudada a influência das seis variáveis independentes no processo: vazões de alimentação de cada estágio e vazão de reciclo (F_1 , F_2 e F_r); sendo melhor representadas pelo tempos de residência hidráulico e de sólidos (θ_{h1} , θ_{h2} e θ_s); fração líquida nos tanques agitados (ϵ_r), e concentrações inicial de CPC (C_0) no 1º estágio e de etanol na alimentação do 2º estágio (C_{ET0}). O valor dessas variáveis se reflete diretamente nas respostas (variáveis dependentes) obtidas nas simulações do processo tais como; porcentagem de recuperação (%RC), fator de purificação (FP) e fator de concentração (FC).

O processo CARE para purificação de CPC foi ainda otimizado por análise de superfície de resposta, onde foram obtidas faixas que maximizam as respostas de %RC, FP e FC obtidas, buscando uma eficiência deste processo dentro das limitações cinéticas do estudo de purificação de CPC por adsorção em resina Amberlite XAD-2.

8.1 Estudo do processo por análise de superfície de resposta

A análise de superfície de resposta é uma técnica de planejamento experimental baseada no método de planejamento fatorial. RODRIGUES (1992), utilizou um planejamento fatorial completo de 2 níveis para avaliar a influência de 7 variáveis do processo CARE para purificação de enzimas (2^7), totalizando 128 ensaios simulados. Com a seleção das variáveis por este método, pode-se realizar planejamentos experimentais do tipo $2^n +$ estrela que forneceram modelos de 1ª e 2ª ordem, possibilitando determinar as faixas ótimas para operação do processo.

Nesta etapa do trabalho foi realizado procedimento similar ao apresentado por RODRIGUES (1992). Realizou-se portanto um planejamento fatorial completo onde foram avaliados modelos de 1ª e 2ª ordem. Esse planejamento indicou as variáveis estatisticamente significativas nas respostas do processo (%RC, FP e FC).

Um planejamento fatorial completo para as 6 variáveis estudadas que forneçam modelos de 2ª ordem deve apresentar um número de ensaios como sendo:

$2^6 + 1 \text{ (ponto central)} + 12 \text{ (estrela)} = 77 \text{ ensaios}$

As variáveis independentes do processo tem seu valor escolhido em dois níveis, sendo codificados como positivo (+) negativo (-). Estes níveis foram escolhidos baseados nos valores utilizados na simulação dinâmica do processo apresentado no capítulo 7. A expansão desses níveis, para níveis extremos ($\pm\alpha$), permitiu a elaboração de ensaios para modelo de 2ª ordem.

Os níveis das variáveis estudas são apresentados na Tabela 8.1 e a Tabela 8.2 mostra a matriz de planejamento utilizada, onde já se encontram apresentadas as respostas obtidas em cada simulação programada. O modelo de 1ª ordem foi obtido para cada resposta estudada nos ensaios de 1 a 65 da Tabela 8.2. Esses resultados fornecem também os efeitos de cada variável nas respostas, sendo que nesses modelos (1ª ordem), foram incluídas as variáveis menos relevantes.

Tabela 8.1 - Níveis das variáveis assumidas no estudo de aplicação do método de planejamento fatorial completo.

Variável	Níveis assumidos				
	- α	(-1)	0	(+1)	+ α
θ_{h_1} (min)	26.2	41.6	50.0	58.4	73.8
θ_{h_2} (min)	5.0*	20.0	35.0	50.0	77.5
θ_s (min)	71.7	187.0	250.0	313.0	428.3
e_r (-)	0.41	0.58	0.68	0.77	0.94
Co (g/l)	0.04**	0.26	0.42	0.58	0.87
C _{ETO} (%)	3.20	4.52	5.25	6.00	7.34

$\alpha = (2^6)^{1/4} = 2,83$

* - $\alpha = 2,0$; ** - $\alpha = 2,38$ (Valores sem sentido se $\alpha = 2,83$)

Tabela 8.2 - Matriz de planejamento utilizada no estudo de otimização do processo, com as respostas para %RC, FP e FC. (Continua)

Ensaio	θh_1 (min)	θh_2 (min)	θs (min)	ε_r (-)	Co (g/l)	C_{ET0} (%)	%RC	FP	FC
1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	73,4	3,6	0,3
2	+1	-1	-1	-1	-1	-1	76,3	2,6	0,2
3	-1	+1	-1	-1	-1	-1	65,3	3,8	0,8
4	+1	+1	-1	-1	-1	-1	69,4	2,8	0,6
5	-1	-1	+1	-1	-1	-1	70,4	5,6	0,3
6	+1	-1	+1	-1	-1	-1	73,4	4,1	0,2
7	-1	+1	+1	-1	-1	-1	66,1	5,8	0,8
8	+1	+1	+1	-1	-1	-1	69,0	4,3	0,6
9	-1	-1	-1	+1	-1	-1	66,3	3,	0,2
10	+1	-1	-1	+1	-1	-1	69,6	2,4	0,2
11	-1	+1	-1	+1	-1	-1	61,7	3,6	0,8
12	+1	+1	-1	+1	-1	-1	65,5	2,6	0,5
13	-1	-1	+1	+1	-1	-1	62,1	5,0	0,3
14	+1	-1	+1	+1	-1	-1	65,7	3,7	0,2
15	-1	+1	+1	+1	-1	-1	59,4	5,2	0,7
16	+1	+1	+1	+1	-1	-1	63,2	3,9	0,5
17	-1	-1	-1	-1	+1	-1	82,7	4,1	0,4
18	+1	-1	-1	-1	+1	-1	84,3	2,9	0,2
19	-1	+1	-1	-1	+1	-1	79,8	4,6	1,0
20	+1	+1	-1	-1	+1	-1	81,5	3,3	0,7
21	-1	-1	+1	-1	+1	-1	80,7	6,4	0,4
22	+1	-1	+1	-1	+1	-1	82,1	4,6	0,2
23	-1	+1	+1	-1	+1	-1	79,3	6,9	1,0
24	+1	+1	+1	-1	+1	-1	80,8	5,0	0,7
25	-1	-1	-1	+1	+1	-1	78,0	3,8	0,3
26	+1	-1	-1	+1	+1	-1	80,1	2,8	0,2
27	-1	+1	-1	+1	+1	-1	76,0	4,4	1,0
28	+1	+1	-1	+1	+1	-1	78,0	3,1	0,6
29	-1	-1	+1	+1	+1	-1	74,7	6,0	0,3
30	+1	-1	+1	+1	+1	-1	77,5	4,4	0,2
31	-1	+1	+1	+1	+1	-1	73,3	6,4	0,9
32	+1	+1	+1	+1	+1	-1	76,1	4,7	0,6
33	-1	-1	-1	-1	-1	+1	73,2	3,6	0,3
34	+1	-1	-1	-1	-1	+1	75,6	2,6	0,2
35	-1	+1	-1	-1	-1	+1	68,8	4,0	0,9
36	+1	+1	-1	-1	-1	+1	71,2	2,9	0,6
37	-1	-1	+1	-1	-1	+1	70,3	5,6	0,3
38	+1	-1	+1	-1	-1	+1	72,9	4,1	0,2
39	-1	+1	+1	-1	-1	+1	67,8	5,9	0,8
40	+1	+1	+1	-1	-1	+1	70,6	4,4	0,6
41	-1	-1	-1	+1	-1	+1	65,2	3,2	0,3
42	+1	-1	-1	+1	-1	+1	68,1	2,4	0,2
43	-1	+1	-1	+1	-1	+1	62,3	3,6	0,8
44	+1	+1	-1	+1	-1	+1	65,4	2,6	0,5
45	-1	-1	+1	+1	-1	+1	61,5	4,9	0,3
46	+1	-1	+1	+1	-1	+1	64,6	3,7	0,2
47	-1	+1	+1	+1	-1	+1	59,8	5,2	0,7
48	+1	+1	+1	+1	-1	+1	63,0	3,9	0,5
49	-1	-1	-1	-1	+1	+1	82,6	4,1	0,4
50	+1	-1	-1	-1	+1	+1	83,9	2,9	0,2

Tabela 8.2 - Matriz de planejamento utilizada no estudo de otimização do processo, com as respostas para %RC, FP e FC. (Continuação)

Ensaio	θh_1 (min)	θh_2 (min)	θs (min)	ε_r (-)	Co (g/l)	C_{ET0} (%)	%RC	FP	FC
51	-1	+1	-1	-1	+1	+1	81,3	4,7	1,0
52	+1	+1	-1	-1	+1	+1	82,3	3,3	0,7
53	-1	-1	+1	-1	+1	+1	80,9	6,4	0,4
54	+1	-1	+1	-1	+1	+1	82,4	4,7	0,3
55	-1	+1	+1	-1	+1	+1	80,1	7,0	1,0
56	+1	+1	+1	-1	+1	+1	81,6	5,1	0,7
57	-1	-1	-1	+1	+1	+1	77,5	3,8	0,3
58	+1	-1	-1	+1	+1	+1	79,0	2,8	0,2
59	-1	+1	-1	+1	+1	+1	76,2	4,4	1,0
60	+1	+1	-1	+1	+1	+1	77,9	3,1	0,6
61	-1	-1	+1	+1	+1	+1	74,5	5,9	0,3
62	+1	-1	+1	+1	+1	+1	76,9	4,4	0,2
63	-1	+1	+1	+1	+1	+1	73,5	6,4	0,9
64	+1	+1	+1	+1	+1	+1	76,1	4,7	0,6
65	0	0	0	0	0	0	75,5	4,3	0,5
66	-2,8	0	0	0	0	0	71,1	7,8	1,0
67	+2,8	0	0	0	0	0	77,9	2,9	0,3
68	0	-2,0	0	0	0	0	77,4	3,9	0,1
69	0	+2,8	0	0	0	0	72,9	5,0	1,3
70	0	0	-2,8	0	0	0	77,7	1,4	0,3
71	0	0	+2,8	0	0	0	72,5	6,7	0,5
72	0	0	0	-2,8	0	0	81,1	4,6	0,5
73	0	0	0	+2,8	0	0	56,2	3,2	0,4
74	0	0	0	0	-2,4	0	42,3	2,4	0,3
75	0	0	0	0	+2,8	0	84,3	4,8	0,6
76	0	0	0	0	0	-2,8	74,6	4,2	0,5
77	0	0	0	0	0	+2,8	75,1	4,2	0,5

- Resultados obtidos para o fator de concentração (FC)

Os ensaios de 1 a 64 (sem o ponto central) forneceram os efeitos de cada variável na resposta FC do processo. A Tabela 8.3 apresenta o efeito das variáveis em FC.

Tabela 8.3 - Resultados dos efeitos principais e de interaçõesna resposta FC

Média	0,488073						
θh_1 (L)	0,20454	$\theta h_1 \times \varepsilon_r$	0,014062	ε_r (Q)	-0,008522	$\theta s \times \varepsilon_r$	-0,002812
θh_1 (Q)	0,040228	$\theta h_1 \times Co$	-0,025937	Co (L)	0,093740	$\theta s \times Co$	-0,002813
θh_2 (L)	0,482508	$\theta h_1 \times C_{ET0}$	-0,004063	Co (Q)	-0,021816	$\theta s \times C_{ET0}$	-0,003438
θh_2 (Q)	0,034950	$\theta h_2 \times \theta s$	-0,018438	C_{ET0} (L)	0,005250	$\varepsilon_r \times Co$	0,008438
θs (L)	0,011771	$\theta h_2 \times \varepsilon_r$	-0,013438	C_{ET0} (Q)	0,001478	$\varepsilon_r \times C_{ET0}$	0,003438
θs (Q)	-0,019772	$\theta h_2 \times Co$	0,045313	$\theta h_1 \times \theta h_2$	-0,096562	Co $\times C_{ET0}$	-0,003438
ε_r (L)	-0,046564	$\theta h_2 \times C_{ET0}$	0,002187	$\theta h_1 \times \theta s$	0,014063		

L: linear; Q:quadrático

Os efeitos obtidos podem ser observados através da Figura 8.1.

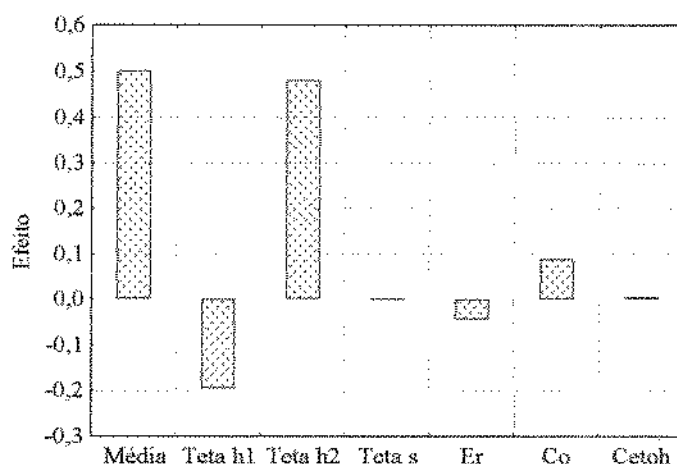


Figura 8.1 - Efeito das variáveis obtidas pelo planejamento fatorial na resposta FC.

Os efeitos apresentados foram calculados pelo software Statistica versão 5.0. O programa forneceu a indicação das variáveis que influenciam o processo sendo elas: θh_1 , θh_2 , ε_r e Co, pois o limite de confiança de 95% dessas variáveis não inclui o zero segundo cálculos do programa. No entanto pode-se observar na Figura 8.2 que o parâmetro ε_r na realidade não parece ter grande efeito na resposta FC, juntamente com θs e C_{ETb} . Esses resultados podem ser constatados através dos modelos empíricos de 1ª e 2ª ordem que são apresentados na sequência.

Com os dados obtidos nos ensaios de 1 a 65, foi ajustado por regressão não linear o modelo de 1ª ordem contendo todas as variáveis consideradas. A Equação 8.1 representa este modelo.

$$FC = 0,501 - 0,097.\theta h_1 + 0,241.\theta h_2 - 1,56.10^{-4}\theta s - 0,022.\varepsilon_r + 0,045.Co \quad (8.1)$$

A análise estatística para o modelo linear foi obtida a partir dos dados apresentados na Tabela 8.4.

Tabela 8.4 - Análise da variância para ajuste do modelo linear para FC. p:número de parâmetros do modelo ; n:número de ensaios; m:números distintos.

	Soma quadrática (SQ)	Graus de liberdade	Média quadrática (MQ)
Regressão	4,4773	6 (p-1)	0,746
Resíduo	0,2213	58 (n-p)	0,004
Falta de ajuste	0,2213	58 (m-p)	0,004
Total (SQ _{regressão} +SQ _{resíduo})	4,6986	64	

Para todas as análises de variância feitas para cada modelo nas respectivas respostas estudadas tem-se que os ensaios realizados referem-se à simulações em computador não existindo portanto o erro puro, assim o resíduo é igual a falta de ajuste. O número distinto m, também é igual ao número de ensaios, n.

Coeficiente de correlação = 0,9529 (= SQ_{regressão}/SQ_{total})

Teste F calculado: F_{6,58} = 186,55 (= MQ_{regressão}/MQ_{resíduo})

Teste F tabelado = 2,25 (95% de confiança)

De acordo com os resultados obtidos pelo teste F, os ensaios são bem representados pelo modelo de 1ª ordem, embora a correlação obtida não tenha sido muito boa. Um modelo completo, de 2ª ordem foi ajustado através das simulações de 1 a 77 apresentadas na Tabela 8.2. A Equação 8.2 contendo todas as variáveis consideradas apresenta este modelo.

FC = 0,488 - 0,102.θh₁ + 0,241.θh₂ + 0,006.θs - 0,023.ε_r + 0,047.Co +
0,020.θh₁² + 0,017.θh₂² - 0,01.θs² - 0,011.Co² - 0,048.θh₁.θh₂ +
0,007.θh₁.θs + 0,007.θh₁.ε_r - 0,013. θh₁.Co - 0,009.θh₂.θs -
0,007.θh₂.ε_r + 0,023.θh₂.Co (8.2)

A análise estatística para o modelo de 2ª ordem foi obtida a partir dos dados apresentados na Tabela 8.5.

Tabela 8.5 - Análise da variância para ajuste do modelo de 2ª ordem para FC. p:número de parâmetros do modelo ; n:número de ensaios; m:números distintos.

	Soma quadrática (SQ)	Graus de liberdade	Média quadrática (MQ)
Regressão	5,895	27 (p-1)	0,218
Resíduo	0,0335	49 (n-p)	0,0007
Falta de ajuste	0,0335	49 (m-p)	0,0007
Total (SQ _{regressão} +SQ _{resíduo})	5,9287	76	

Coeficiente de correlação = 0,9943 (= SQ_{regressão}/SQ_{total})

Teste F calculado: F_{27,49} = 311,43 (= MQ_{regressão}/MQ_{resíduo})

Teste F tabelado = 1,74 (95% de confiança)

Em ambos os modelos o teste F calculado foi muito superior ao tabelado. O modelo de 2ª ordem todavia fornece um coeficiente de correlação superior, representando melhor os dados simulados, devido ao número de parâmetros e informações nele contido.

Nas Figuras 8.2, 8.3, 8.4, 8.5 e 8.6 são apresentadas as superfícies geradas pelo modelo de 2ª ordem e representam a influência de cada variável considerada nas respostas.

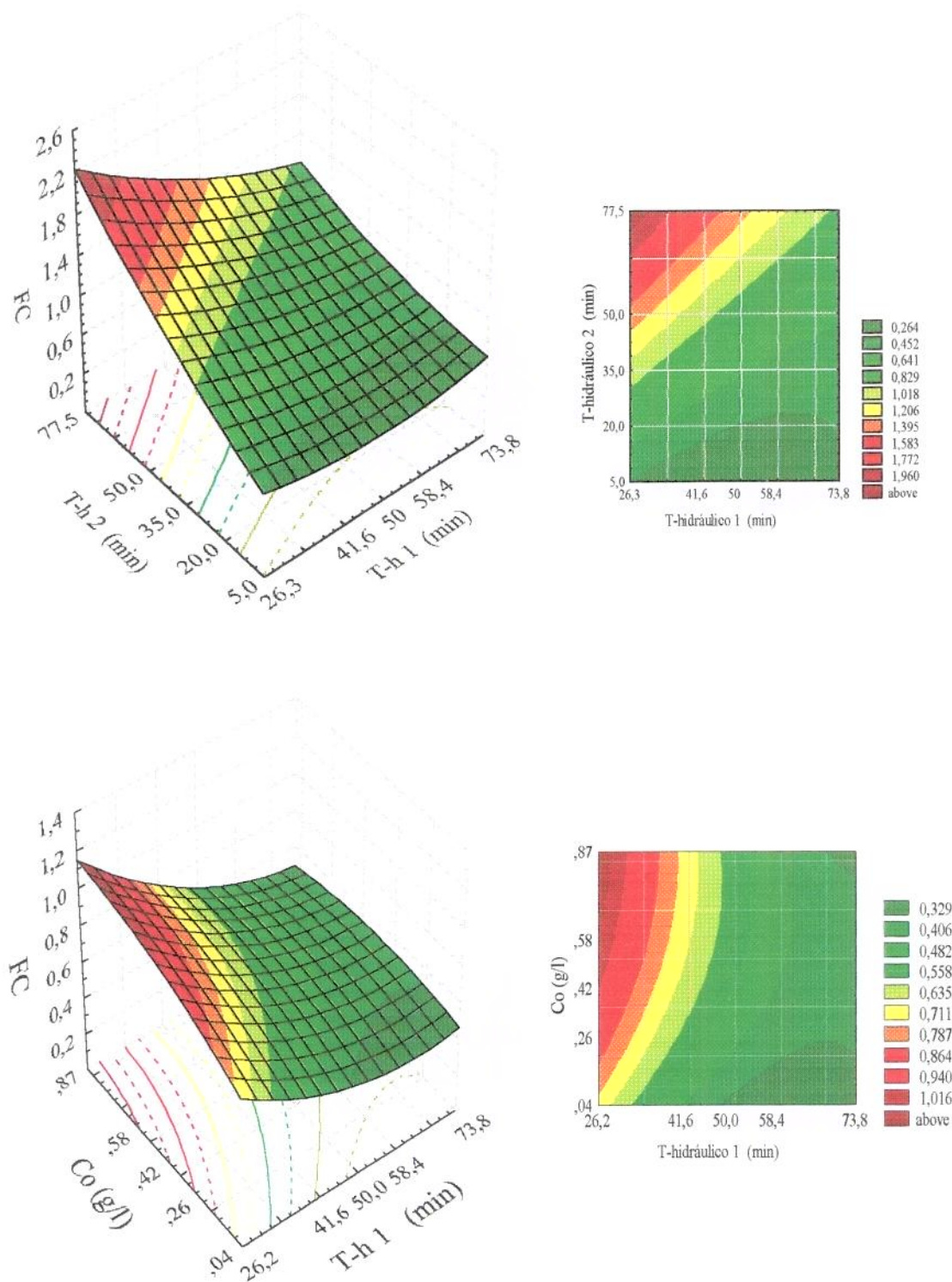


Figura 8.2 - Superfície de FC em função de θ_{h1} , θ_{h2} e Co para $\varepsilon_r = 0,68$, $\theta_s = 250$ min e $C_{Eto} = 5,25$. (Continua)

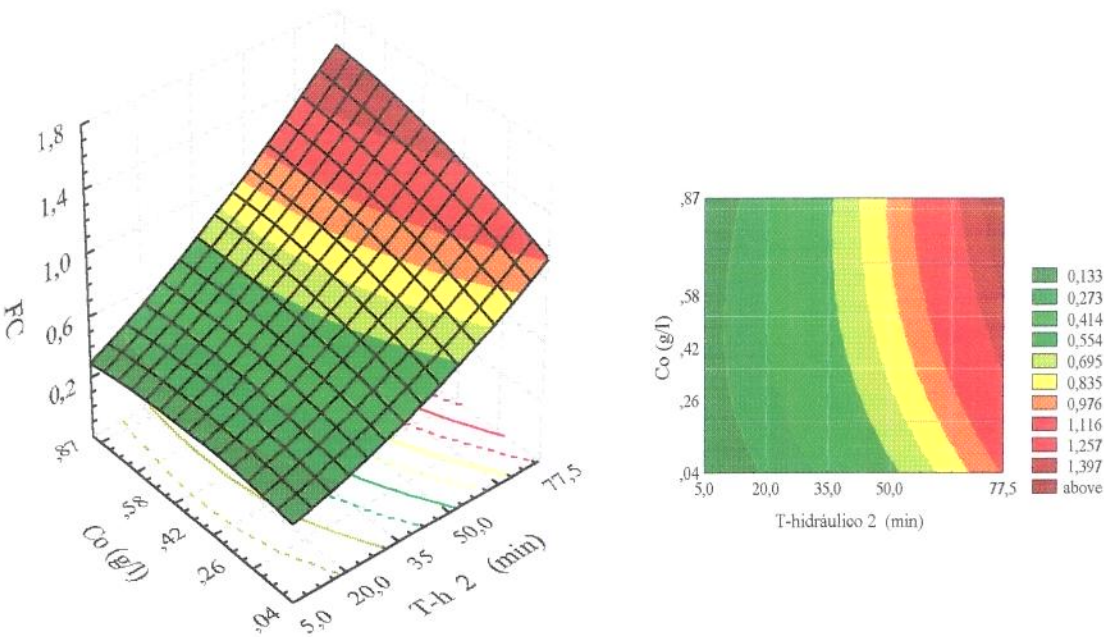


Figura 8.2 - Superfície de FC em função de θ_{h1} , θ_{h2} e Co para $\varepsilon_r = 0,68$, $\theta_s = 250$ min e $C_{ET0} = 5,25$. (Continuação)

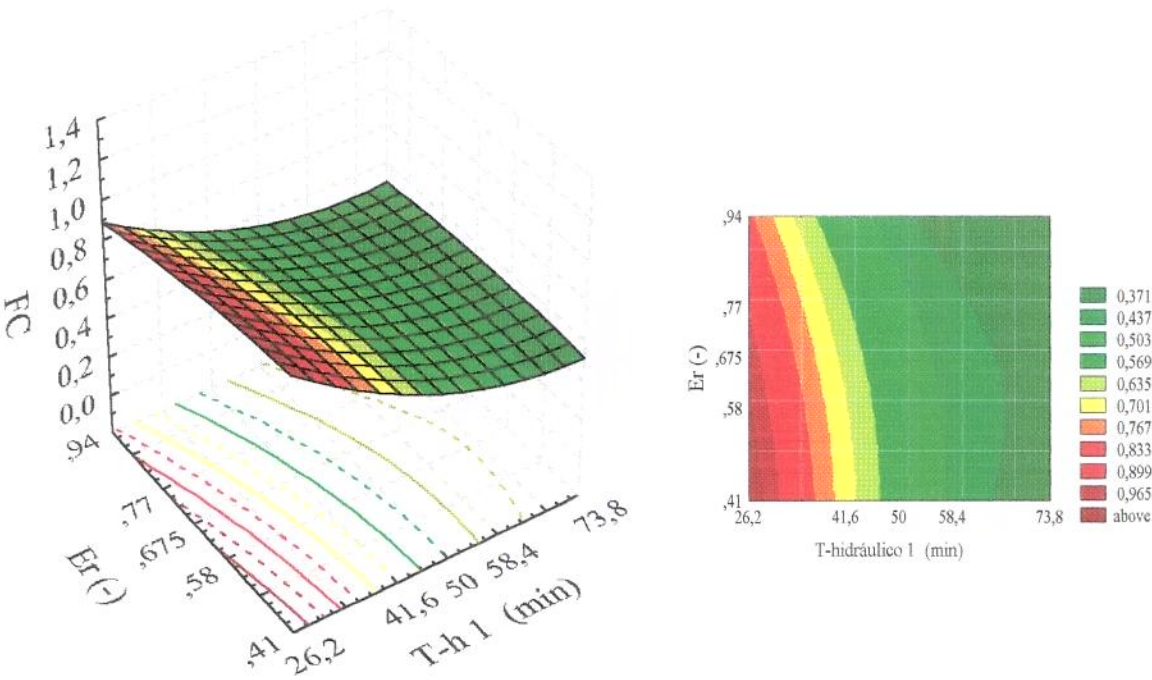
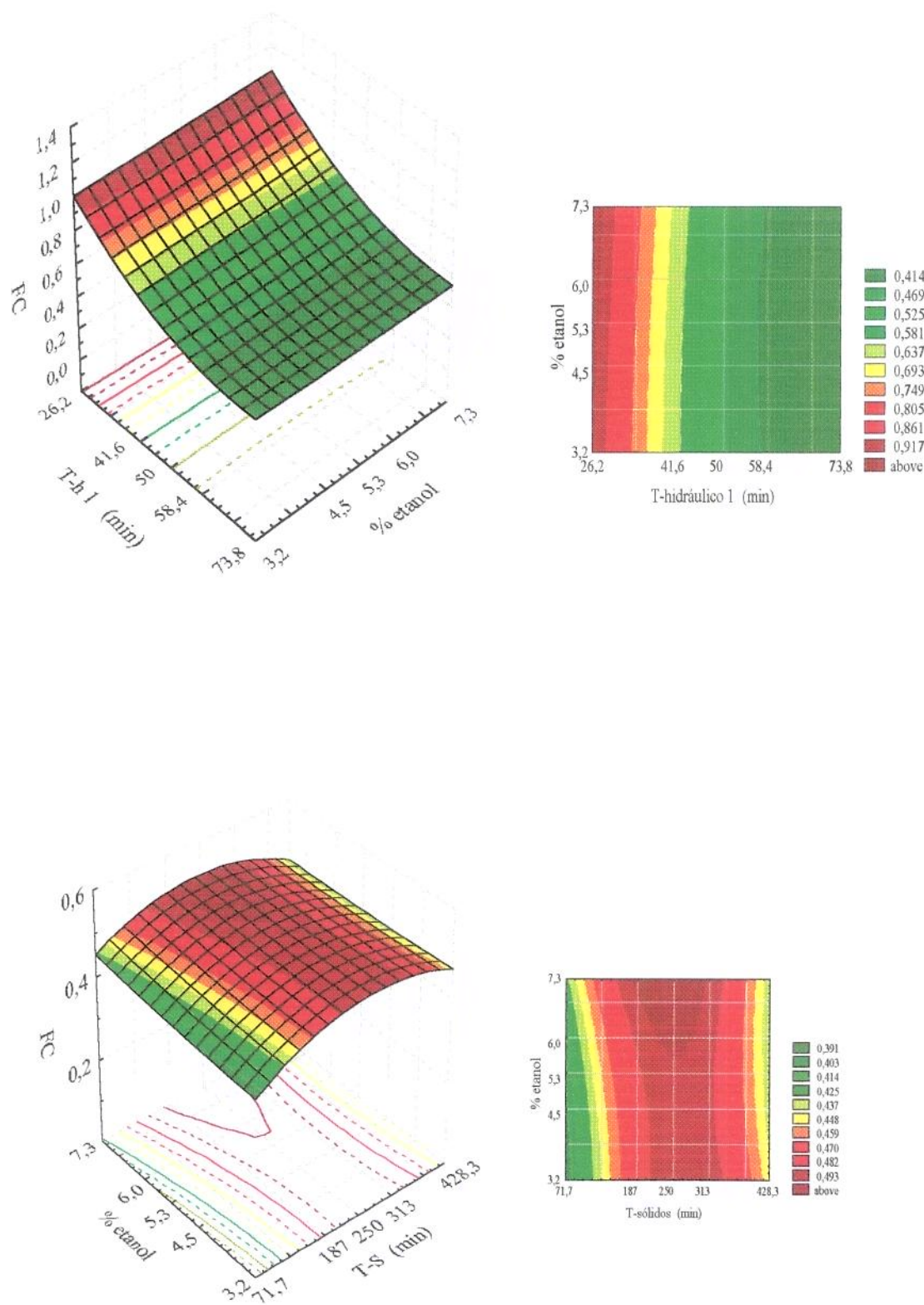


Figura 8.3 - Superfície de FC em função de θ_{h1} , C_{ET0} , θ_s e ε_r para $\theta_{h2} = 35,0$ min e $Co = 0,42$ g/l. (Continua)



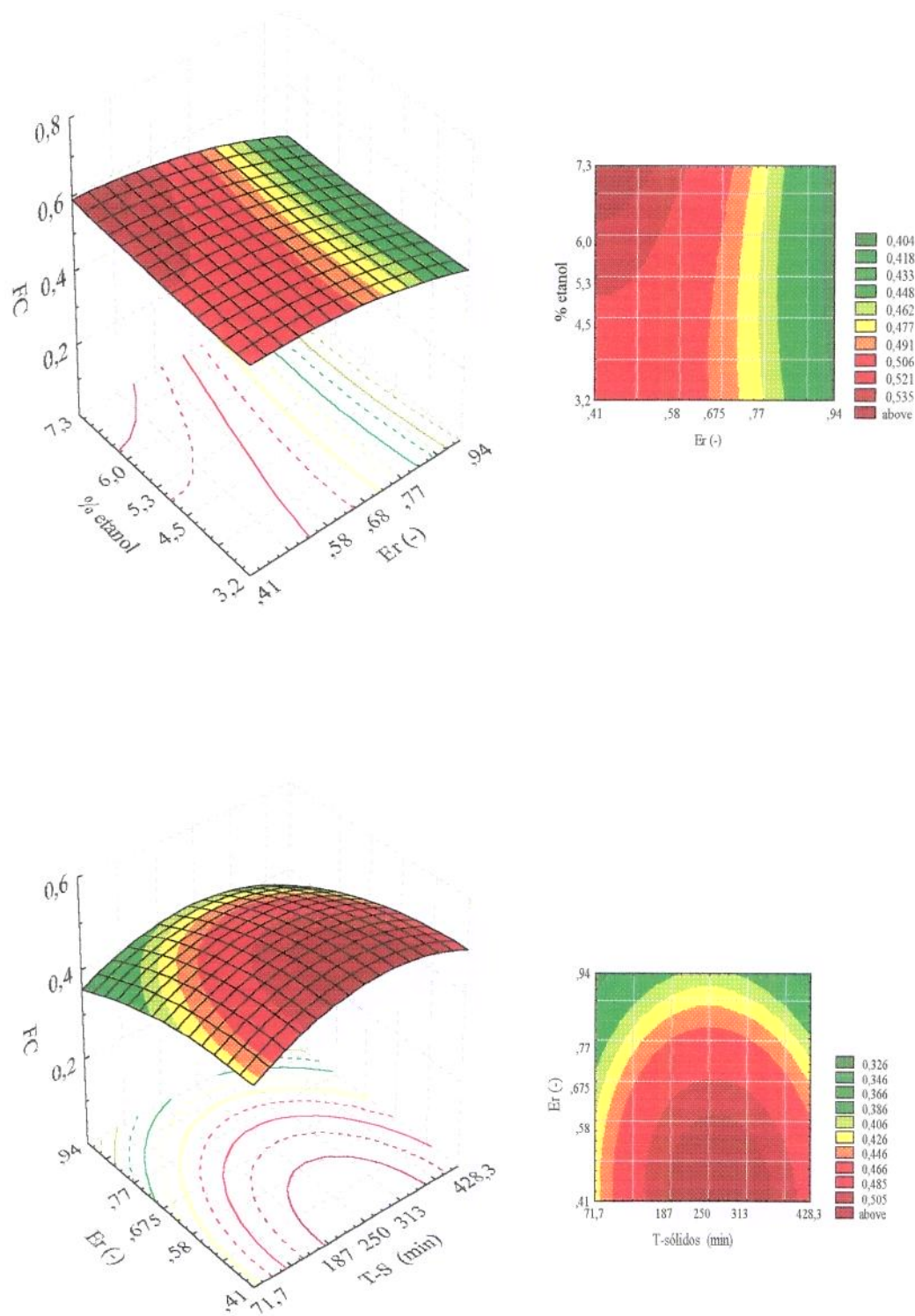


Figura 8.4 - Superfície de FC em função de θh_1 , C_{ET0} , θs e ϵ_r para $\theta h_2 = 35,0$ min e $C_o = 0,42$ g/l. (Continua)

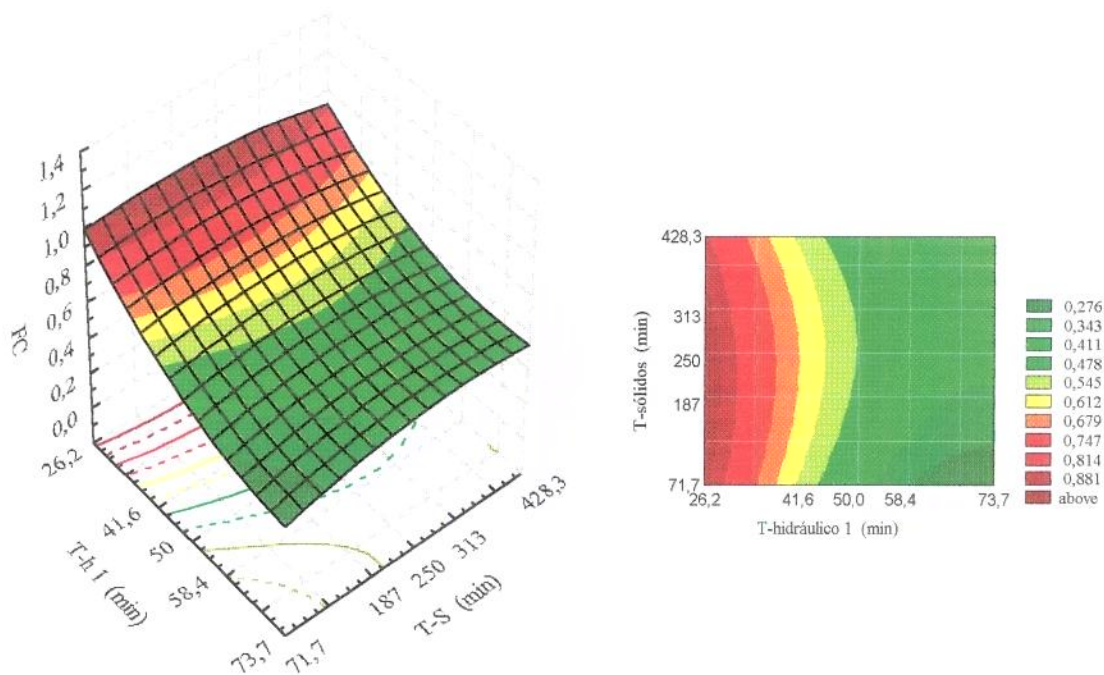


Figura 8.4 - Superfície de FC em função de θh_1 , C_{ET0} , θs e ε_r para $\theta h_2 = 35,0$ min e $Co = 0,42$ g/l. (Continuação)

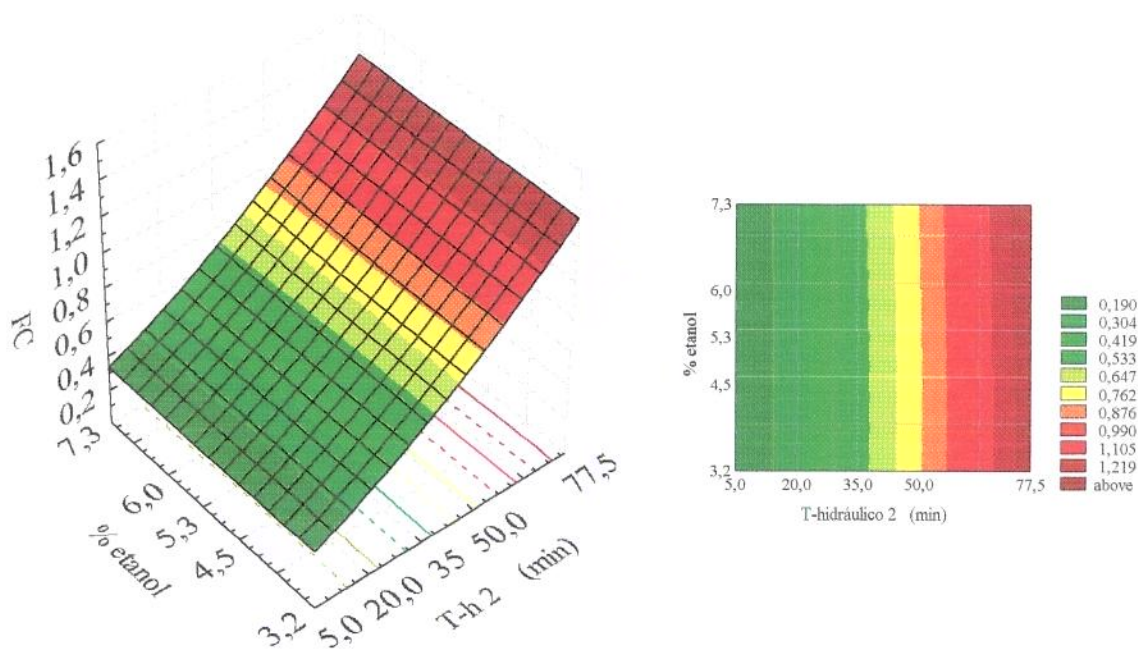


Figura 8.4 - Superfície de FC em função de θh_2 , θs , C_{ET0} e ε_r para $Co = 0,42$ g/l, e $\theta h_1 = 50,0$ min. (Continua)

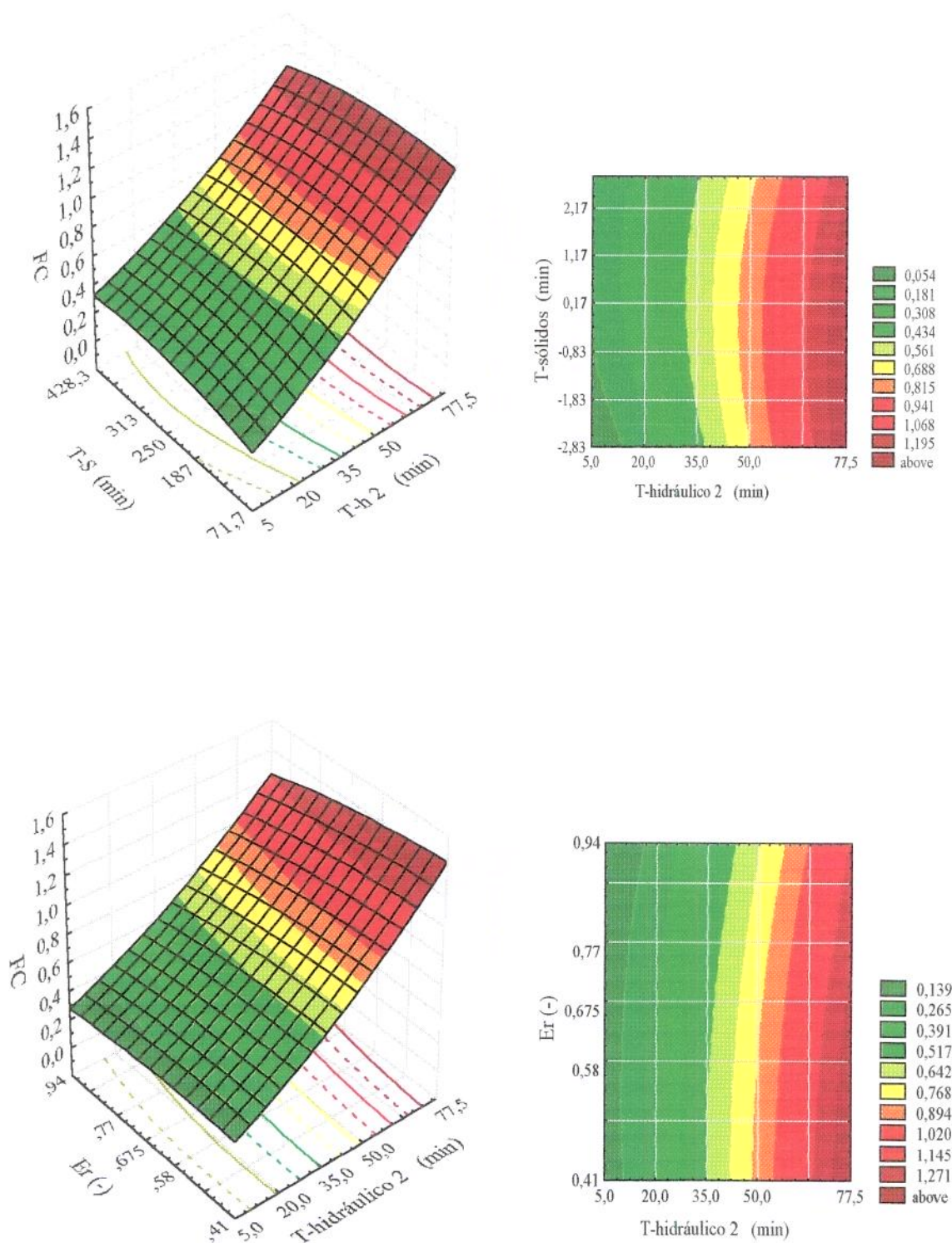


Figura 8.4 - Superfície de FC em função de θh_2 , θs , C_{ET0} e ϵ_r para $C_0 = 0,42$ g/l, e $\theta h_1 = 50,0$ min. (Continuação)

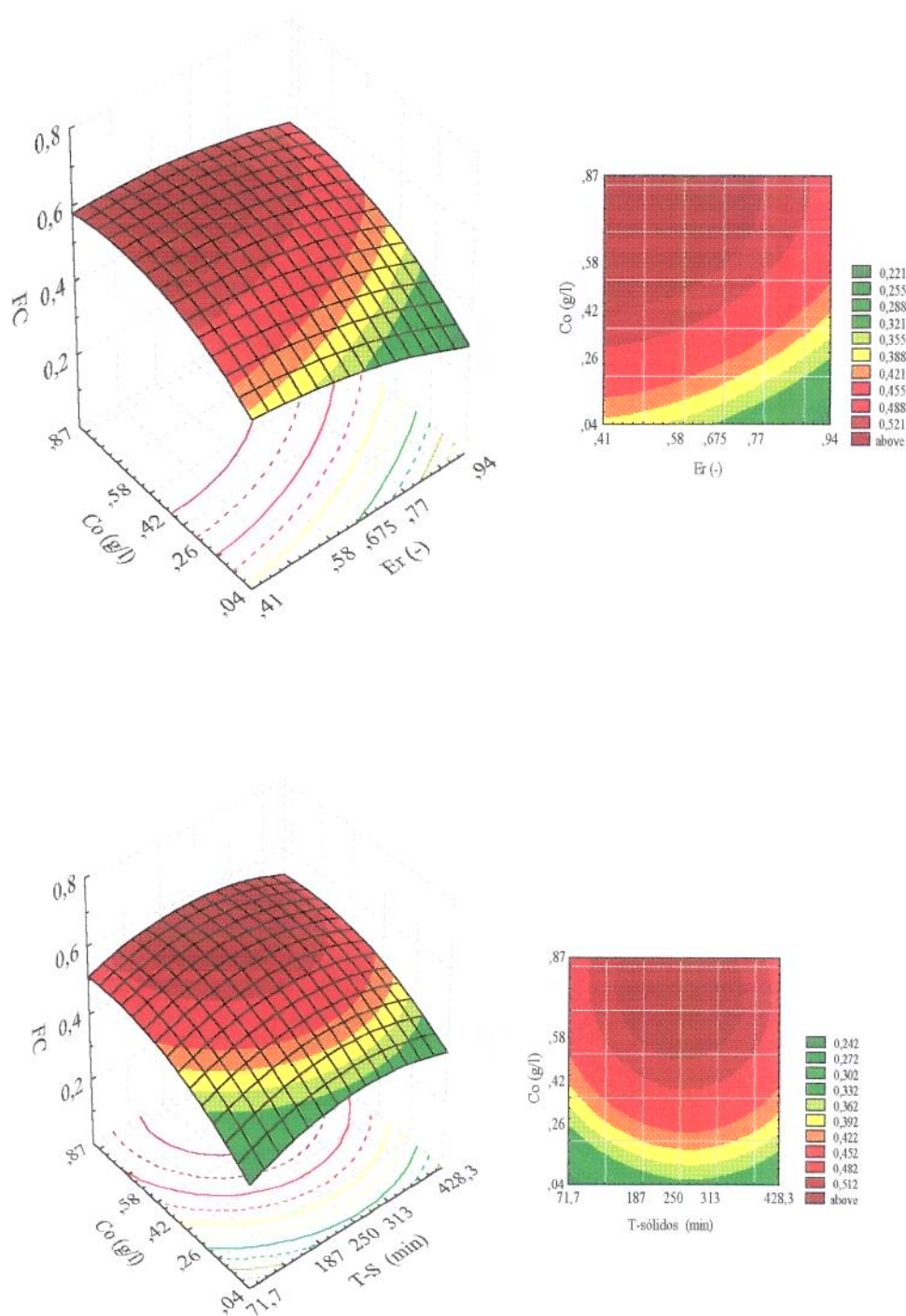


Figura 8.5 - Superfície de FC em função de θ_s , ϵ_r e C_o para $\theta_{h1} = 50,0$ min, $\theta_{h2} = 35,0$ min $C_{ET0} = 5,25\%$.

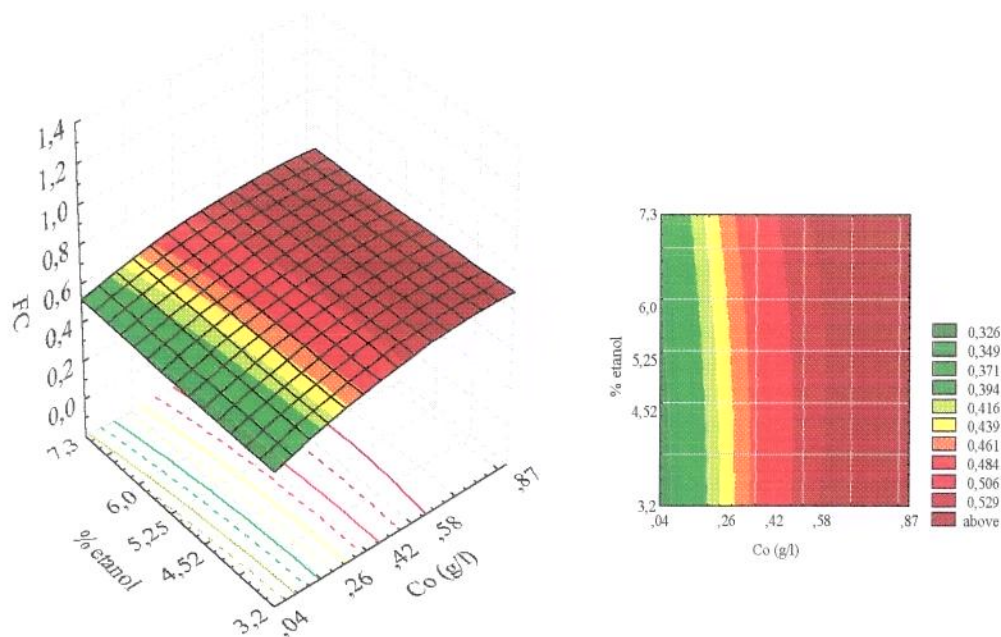


Figura 8.6 - Superfície de FC em função de C_{ET0} e Co para $\theta h_1 = 50,0$ min, $\theta h_2 = 35,0$ min, $\theta s, 250,0$ min e $\epsilon_r = 0,68$

Observando as superfícies de resposta obtidas para FC (Figuras 8.2 a 8.6) verificou-se que os principais efeitos foram proporcionados por θh_1 , θh_2 , Co e ϵ_r . Praticamente não se verifica grandes variações de FC quando é representado em função de C_{ET0} e θs , conforme apresentado na Figura 8.3. Nesta figura também são apresentadas pequenas variações com C_{ET0} e ϵ_r , θs e ϵ_r o que indica um efeito menor por parte de ϵ_r . A influência de Co pode ser analisada quando se compara o comportamento de FC em função desta variável com outras consideradas sem efeito como por exemplo; o observado na superfície representada pela Figura 8.6 com Co e C_{ET0} e na Figura 8.5 com Co e θs e Co e ϵ_r , onde se verifica pequenas variações de FC com essas variáveis.

Dentro da faixa estudada verificou-se portanto que valores ótimos para FC ocorrem essencialmente quando se trabalha com alto valor de tempo de residência hidráulico no 2º estágio (θh_2 de 77,5 min) e baixo tempo de residência hidráulico do 1º estágio (θh_1 de 26,2 min), mantendo as outras variáveis consideradas com os valores correspondentes ao ponto central. Há no entanto uma faixa de operação que pode ser considerada onde FC mantenha valores ótimos. A Tabela 8.16 apresenta esta faixa de operação e condições ótimas. Ressalta-se que os valores das outras variáveis podem ser considerados como os assumidos como ponto central do estudo.

Tabela 8.6 - Faixa de operação do sistema que otimizam o fator de concentração FC.

θh_1 (min)	26,2 - 41,6
θh_2 (min)	50,0 - 77,5
Co (g/l)	0,26 - 0,87
ϵ_r	0,41 - 0,68

Com relação a ϵ_r , na prática verifica-se que um valor baixo (0,41) dificultaria a operação do sistema que na verdade se aproxima de um leito fixo, um valor razoável realmente seria em torno de 0,68.

Mesmo com a otimização do processo dentro das variáveis consideradas, verifica-se dificuldades em se conseguir um alto valor para o fator de concentração com o processo CARE configurado em dois estágios. Possivelmente uma configuração diferente ou com resina que apresente melhor performance cinética para adsorção, possa ser obtido uma melhor capacidade de concentrar a CPC.

- Resultados obtidos para o fator de purificação (FP)

Os ensaios de 1 a 64 (sem o ponto central) forneceram os efeitos de cada variável na resposta FP do processo. A Tabela 8.7, apresenta o efeito das variáveis no fator de purificação FP.

Tabela 8.7 - Resultados dos efeitos principais e de interaçõesna resposta FP

Média	4,20534						
θh_1 (L)	-1,40103	$\theta h_1 \times \epsilon_r$	0,07625	ϵ_r (Q)	-0,07544	$\theta s \times \epsilon_r$	-0,11625
θh_1 (Q)	0,29206	$\theta h_1 \times Co$	-0,14875	Co (L)	0,74455	$\theta s \times Co$	0,15500
θh_2 (L)	0,35535	$\theta h_1 \times C_{ETo}$	-0,01125	Co (Q)	-0,18517	$\theta s \times C_{ETo}$	-0,00125
θh_2 (Q)	0,06383	$\theta h_2 \times \theta s$	-0,01125	C_{ETo} (L)	0,01783	$\epsilon_r \times Co$	0,05188
θs (L)	1,79015	$\theta h_2 \times \epsilon_r$	0,00063	C_{ETo} (Q)	0,00831	$\epsilon_r \times C_{ETo}$	-0,03063
θs (Q)	-0,03044	$\theta h_2 \times Co$	0,10063	$\theta h_1 \times \theta h_2$	-0,07250	Co $\times C_{ETo}$	0,00562
ϵ_r (L)	-0,38812	$\theta h_2 \times C_{ETo}$	0,03312	$\theta h_1 \times \theta s$	-0,23688		

L: linear; Q:quadrático

Os efeitos obtidos para FP podem ser observados na Figura 8.7.

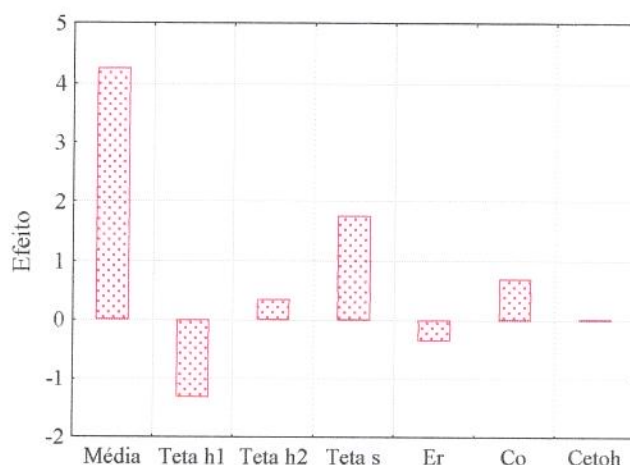


Figura 8.7 - Efeito das variáveis em FP, obtidas pelo planejamento fatorial

O método do planejamento fatorial forneceu os principais efeitos para a resposta do processo FP, sendo elas: θ_{h1} , θ_{h2} , θ_s , ϵ_r e Co.

Os dados obtidos nas simulações de 1 a 65, proporcionaram um ajuste por regressão não linear do modelo de 1ª ordem representado pela Equação 8.3. Este modelo considera mesmo a variável C_{ET0} , fornecida como não influente para o fator de purificação (FP), dentro das faixas de valores consideradas no estudo.

$$FP = 4,247 - 0,662.\theta_{h1} + 0,177.\theta_{h2} + 0,886.\theta_s - 0,179.\epsilon_r + 0,345.Co \quad (8.3)$$

A análise estatística obtida para o modelo de 1ª ordem foi obtida a partir dos dados apresentados na Tabela 8.8.

Tabela 8.8 - Análise da variância para ajuste do modelo linear para FP. p:número de parâmetros do modelo ; n:número de ensaios; m:números distintos.

	Soma quadrática (SQ)	Graus de liberdade	Média quadrática (MQ)
Regressão	90,06	6 (p-1)	15,01
Resíduo	2,36	58 (n-p)	0,04
Falta de ajuste	2,36	58 (m-p)	0,04
Total (SQ _{regressão} +SQ _{resíduo})	92,42	64	

Coeficiente de correlação = 0,9745 (= SQ_{regressão}/SQ_{total})

Teste F calculado: F_{6,58} = 378,51 (= MQ_{regressão}/MQ_{resíduo})

Teste F tabelado = 2,25 (95% de confiança)

De acordo com os resultados obtidos pelo teste F, os ensaios são bem representados pelo modelo de 1ª ordem, o coeficiente de correlação também forneceu uma indicação do bom ajuste proporcionado pelo modelo.

Um modelo completo, de 2ª ordem foi ajustado a partir dos dados obtidos com as simulações de 1 a 77 (Tabela 8.2). A Equação 8.4 contendo todas as variáveis consideradas apresenta este modelo.

$$\begin{aligned} \text{FP} = & 4,205 - 0,701.\theta h_1 + 0,178.\theta h_2 + 0,895.\theta s - 0,194.\epsilon_r + 0,372.Co + \\ & 0,146.\theta h_1^2 - 0,093.Co^2 - 0,036.\theta h_1.\theta h_2 + 0,118.\theta h_1.\theta s + 0,0381.\theta h_1.\epsilon_r - \\ & 0,074.\theta h_1.Co + 0,050.\theta h_2.Co - 0,058.\theta s.\epsilon_r + 0,078.\theta s.Co \end{aligned} \tag{8.4}$$

A análise estatística para o modelo de 2ª de FP foi obtida a partir dos dados apresentados na Tabela 8.9

Tabela 8.9 - Análise da variância para ajuste do modelo de 2ª ordem para FP. p:número de parâmetros do modelo ; n:número de ensaios; m:números distintos.

	Soma quadrática (SQ)	Graus de liberdade	Média quadrática (MQ)
Regressão	125,132	27 (p-1)	4,635
Resíduo	0,916	49 (n-p)	0,019
Falta de ajuste	0,916	49 (m-p)	0,019
Total (SQ _{regressão} +SQ _{resíduo})	126,048	76	

Coefficiente de correlação = 0,9927 (= SQ_{regressão}/SQ_{total})

Teste F calculado: F_{27,49} = 243,95(= MQ_{regressão}/MQ_{resíduo})

Teste F tabelado = 1,74(95% de confiança)

O modelo de 2ª ordem apresentou um coeficiente de correlação superior ao de 1ª ordem representando melhor os dados simulados. Isto ocorre devido ao número de parâmetros e informações nele contido ser maior do que o modelo linear.

As Figuras 8.8, 8.9 e 8.10 apresentam as superfícies geradas pelo modelo de 2ª ordem em função das variáveis considerada na resposta de FP.

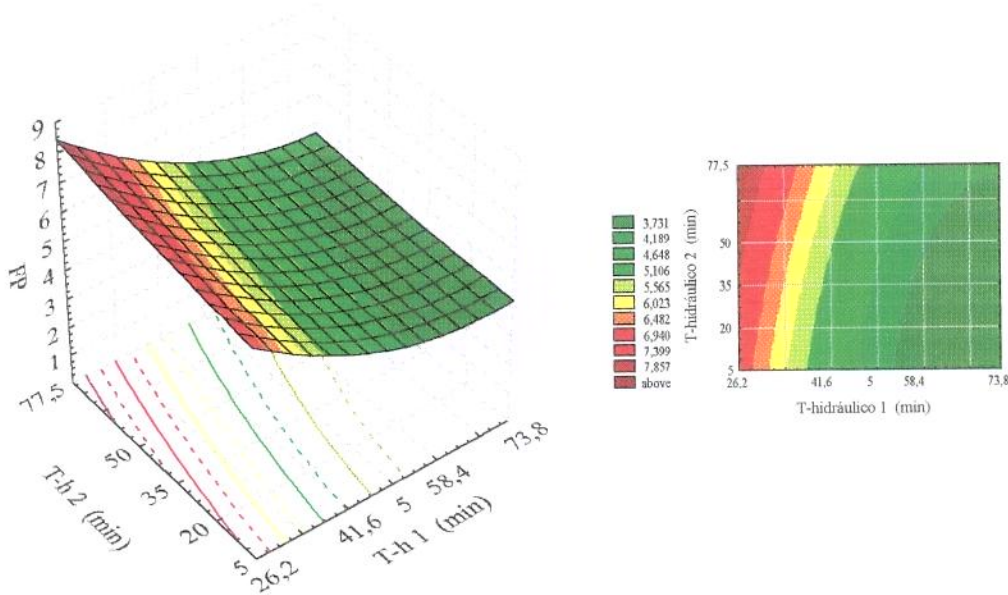


Figura 8.8 - Superfícies de resposta de FP em função das variáveis θ_{h1} , θ_{h2} , θ_s e Co . (Continua)

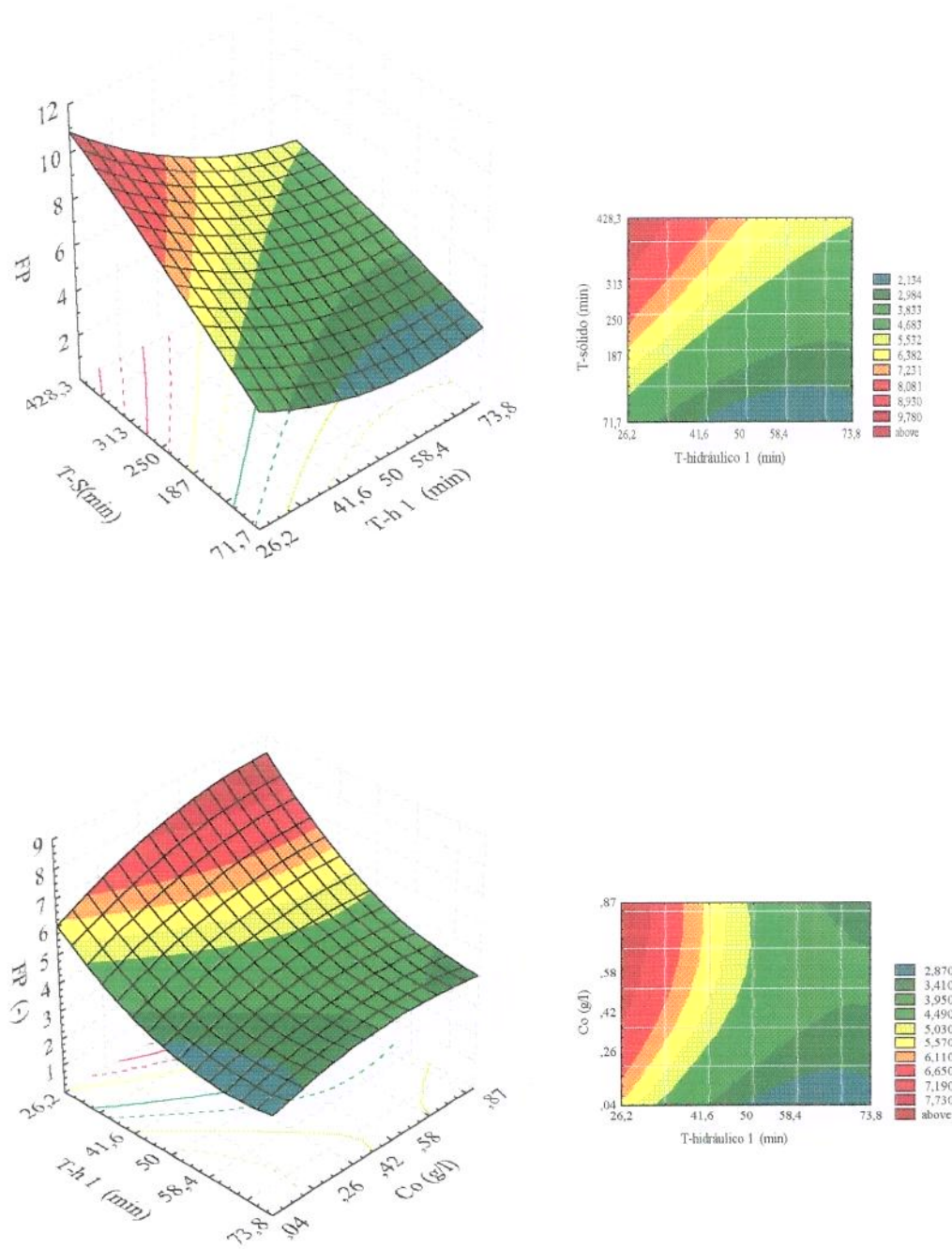


Figura 8.8 - Superfícies de resposta de FP em função das variáveis θ_{h1} , θ_{h2} , θ_s e Co . (Continua)

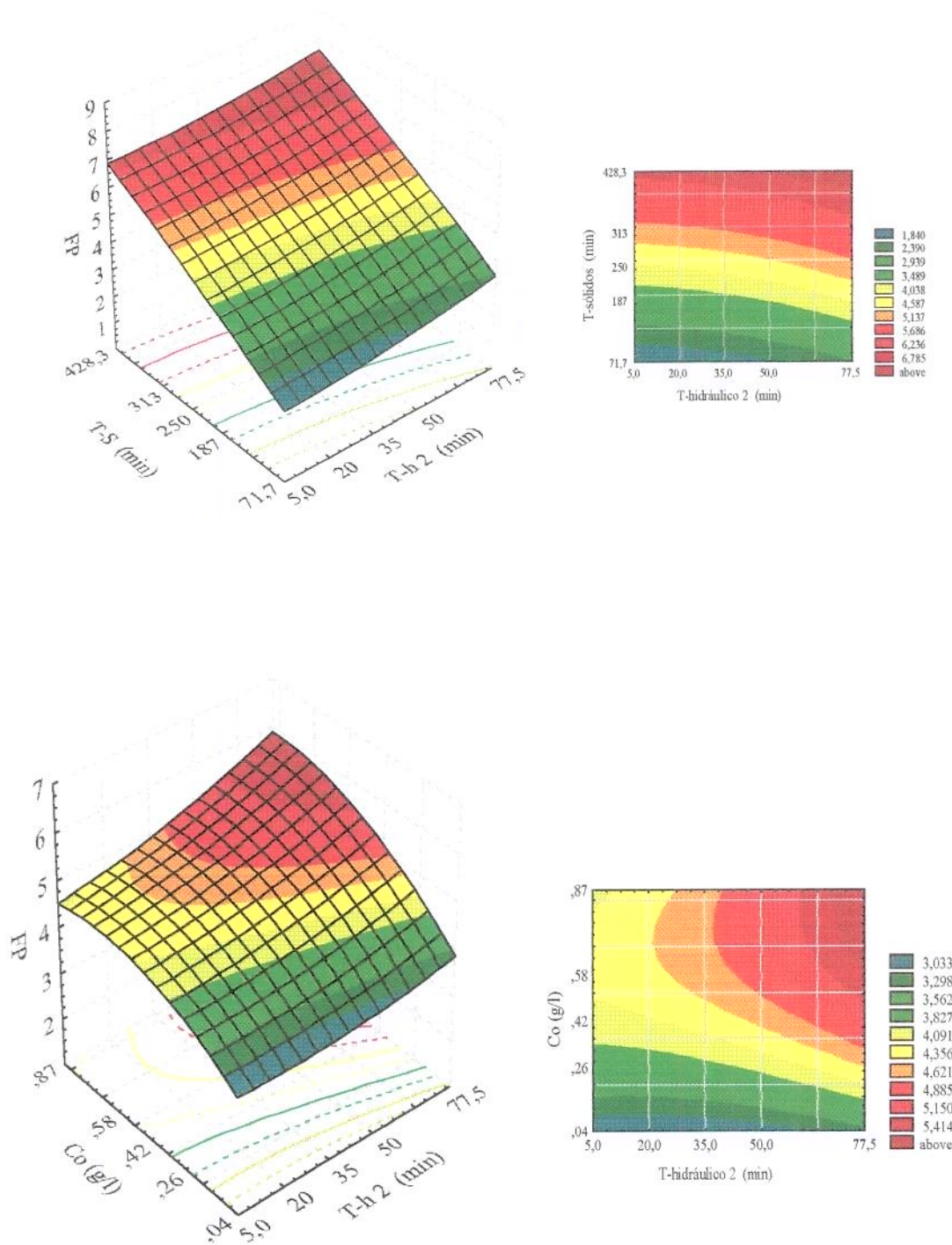


Figura 8.8 - Superfícies de resposta de FP em função das variáveis θ_{h1} , θ_{h2} , θ_s e Co. (Continua)

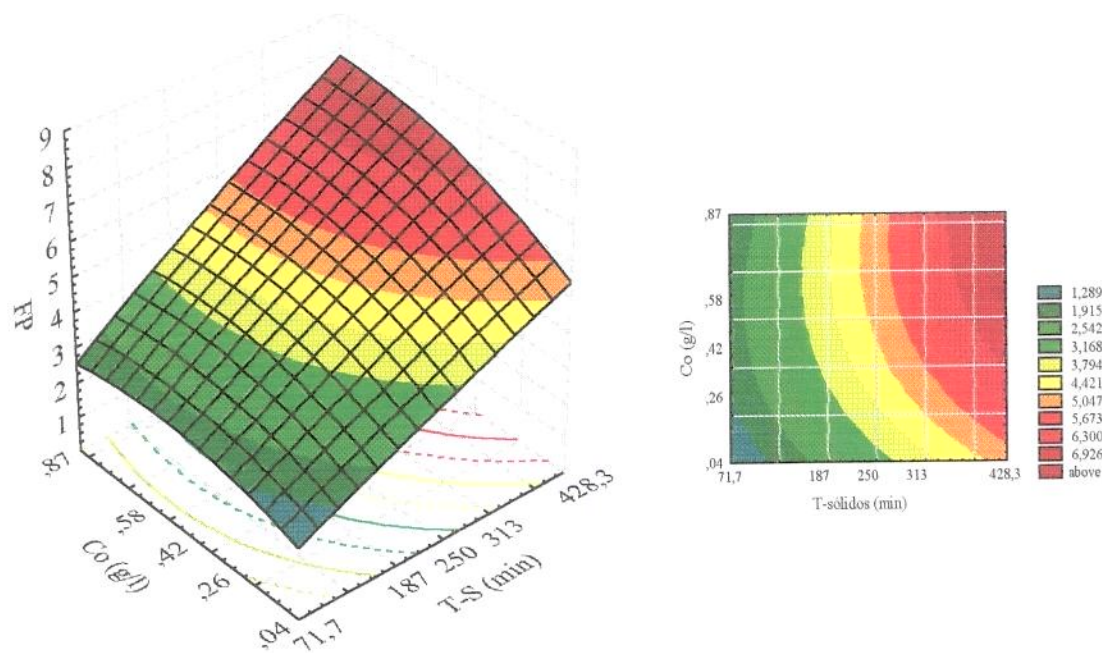


Figura 8.8 - Superfícies de resposta de FP em função das variáveis θ_{h1} , θ_{h2} , θ_s e Co . (Continuação)

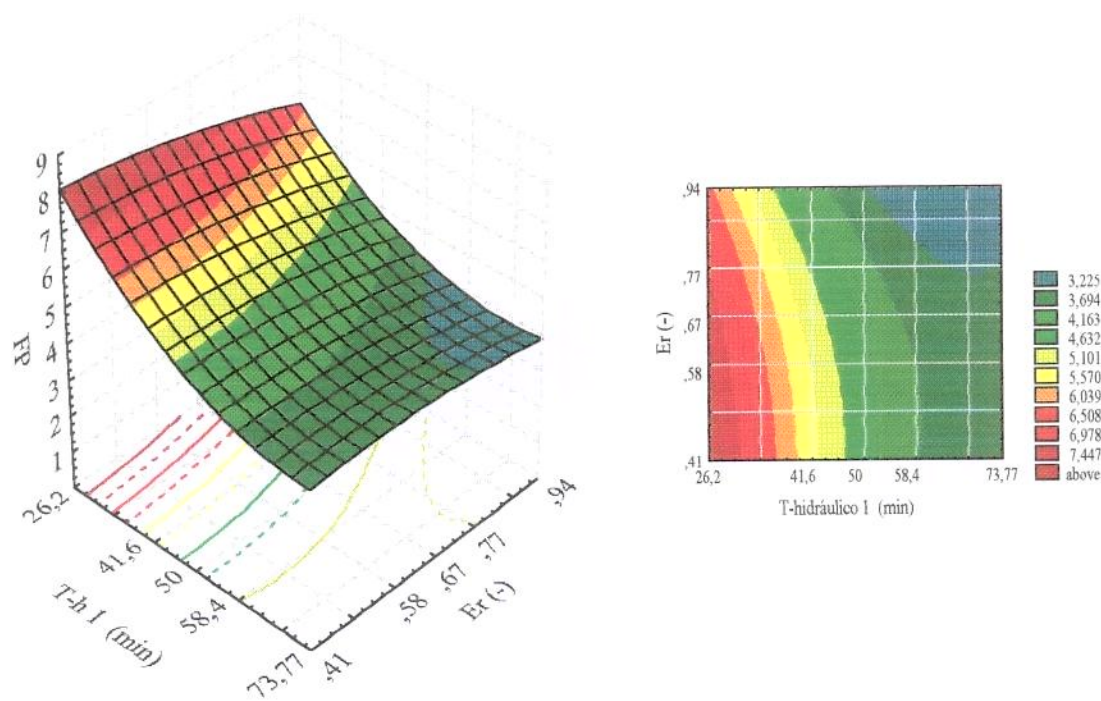


Figura 8.9 - Superfícies de resposta de FP em função das variáveis θ_{h1} e ϵ_r , θ_{h2} e ϵ_r , θ_s e ϵ_r e Co e ϵ_r . (Continua)

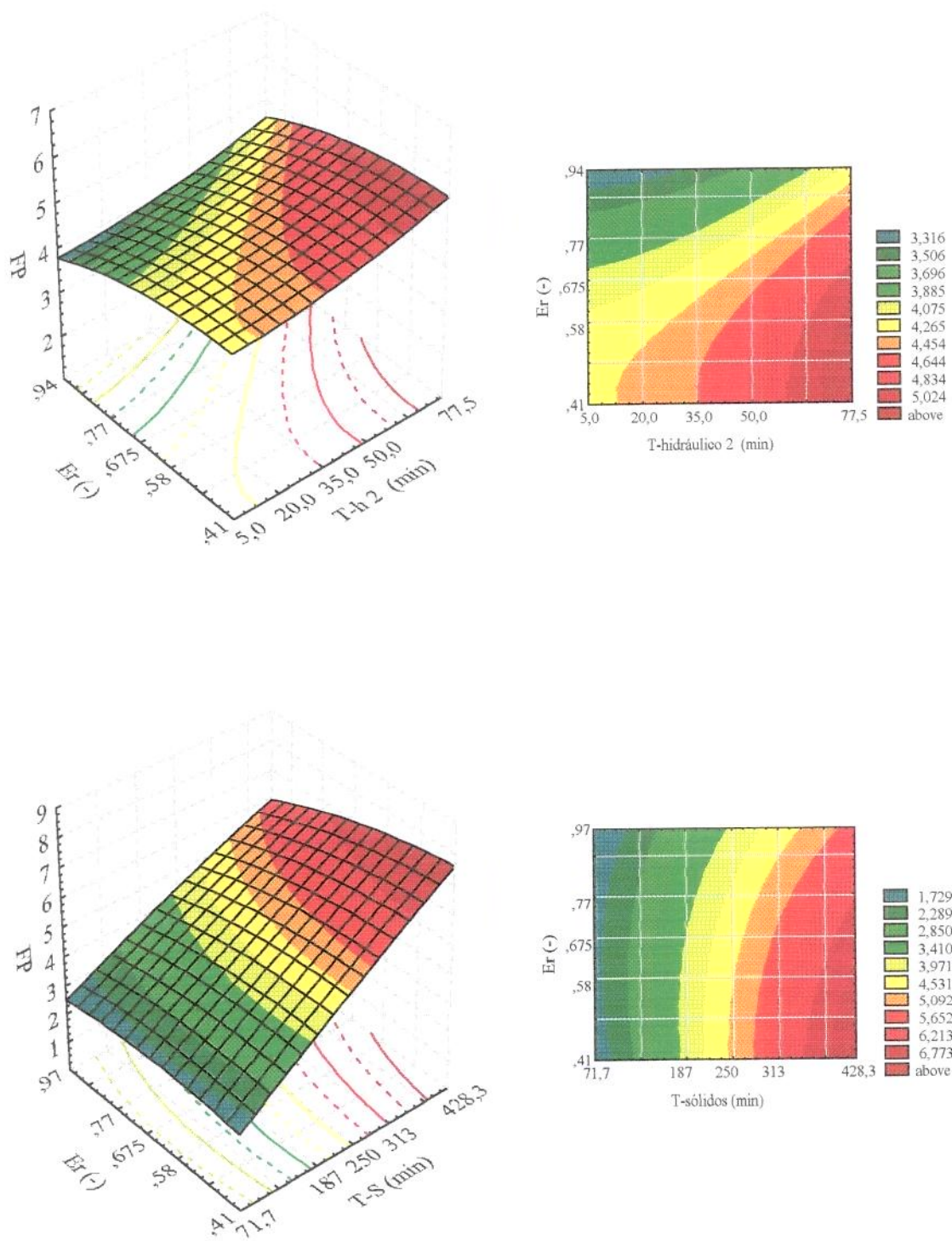


Figura 8.9 - Superfícies de resposta de FP em função das variáveis θ_{h1} e ϵ_r , θ_{h2} e ϵ_r , θ_s e ϵ_r e Co e ϵ_r . (Continua)

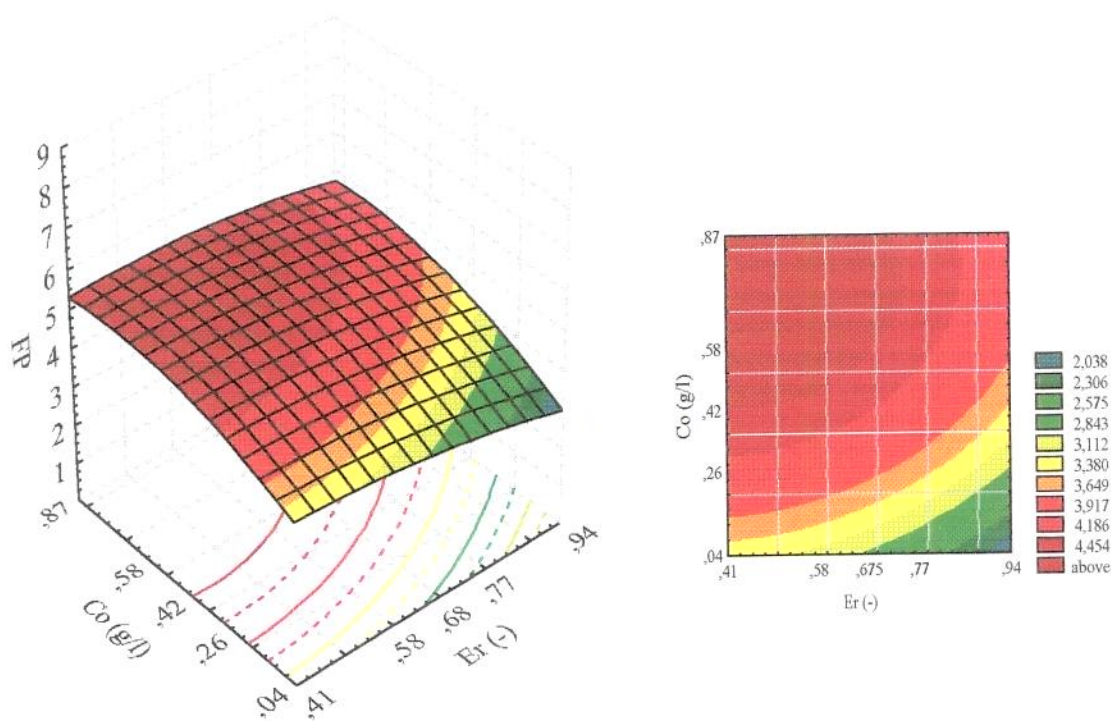


Figura 8.9 - Superfícies de resposta de FP em função das variáveis θ_{h1} e ϵ_r , θ_{h2} e ϵ_r , θ_s e ϵ_r e Co e ϵ_r . (Continuação)

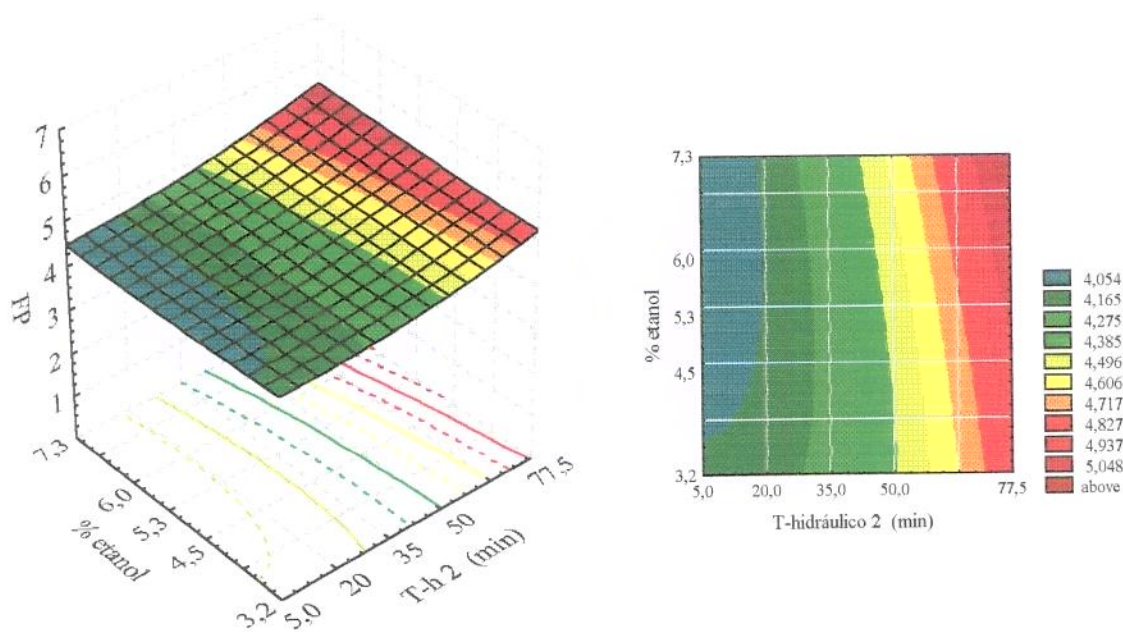


Figura 8.10 - Superfícies de resposta de FP em função das variáveis θ_{h1} e C_{ET0} , ϵ_r e C_{ET0} , θ_{h2} e C_{ET0} , θ_s e C_{ET0} e Co e C_{ET0} . (Continua)

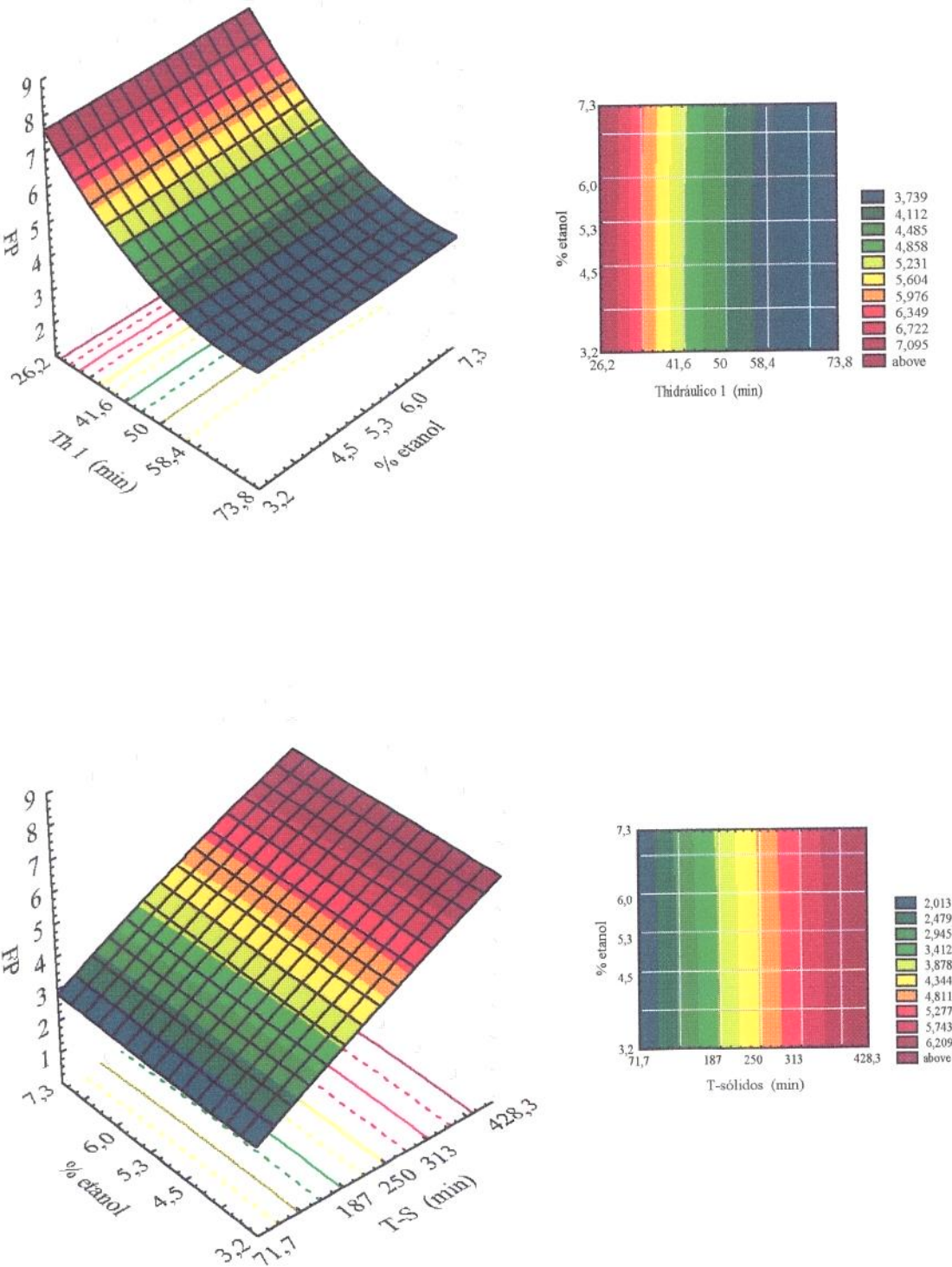


Figura 8.10 - Superfícies de resposta de FP em função das variáveis θ_{h1} e C_{ET0} , ϵ_r e C_{ET0} , θ_{h2} e C_{ET0} , θ_s e C_{ET0} e Co e C_{ET0} . (Continua)

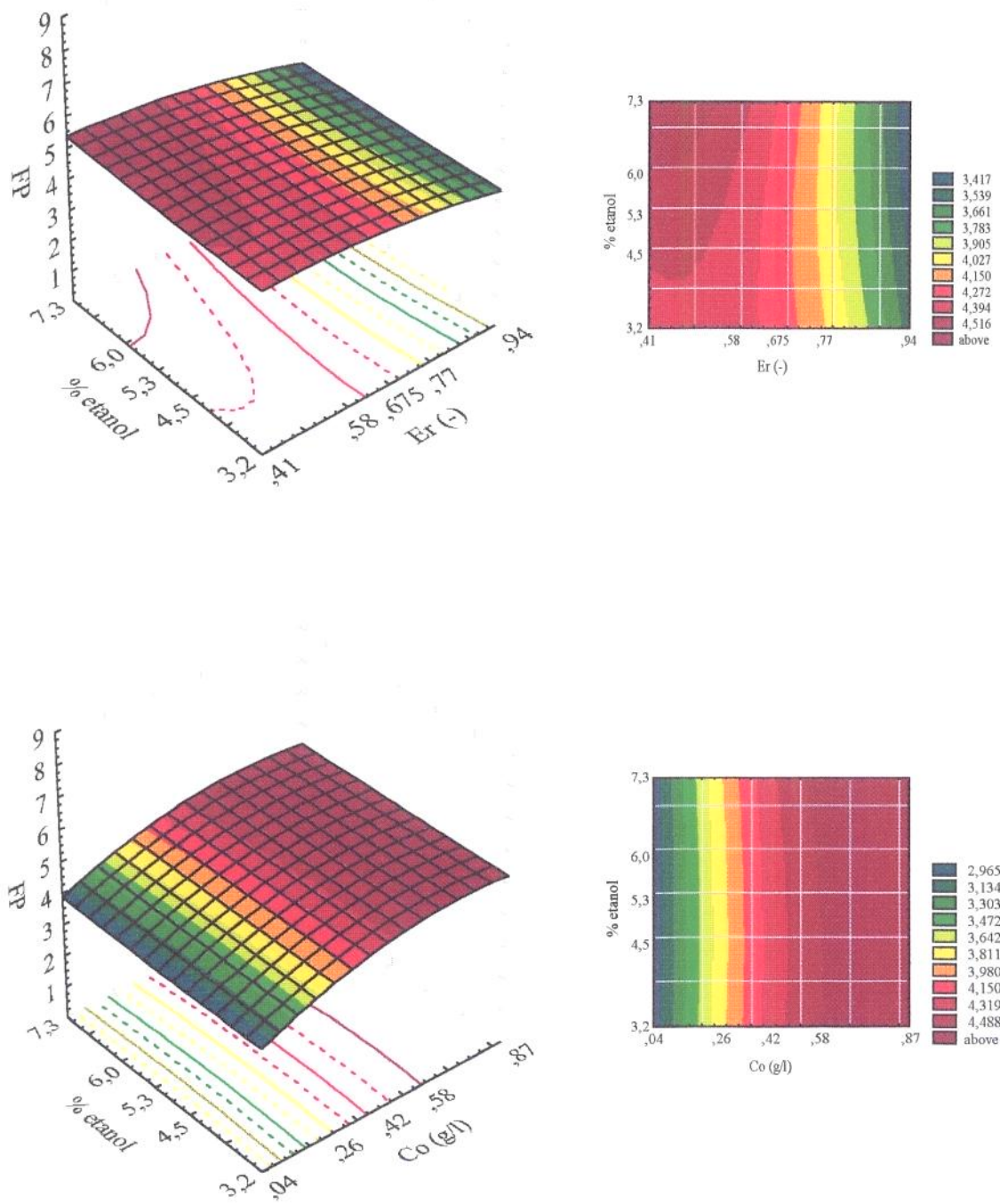


Figura 8.10 - Superfícies de resposta de FP em função das variáveis θ_{h1} e C_{ET0} , ϵ_r e C_{ET0} , θ_{h2} e C_{ET0} , θ_s e C_{ET0} e Co e C_{ET0} . (Continua)

Observando as superfícies apresentadas na Figura 8.8 pode-se verificar que as variáveis θ_{h1} , θ_s e C_o tem forte influência na resposta do fator de purificação (FP), sendo que o tempo de residência hidráulico do 2º estágio tem um efeito menos considerável que as outras variáveis. A Figura 8.9 confronta o efeito da variável ϵ_r com as apresentadas anteriormente e novamente as variáveis θ_{h1} , θ_s e C_o tem maior efeito na resposta que ϵ_r , se assemelhando com o efeito proporcionado pelo aumento θ_{h2} . A Figura 8.10 mostra claramente que C_{ET0} não exerce influência no fator de purificação dentro da faixa estudada. As superfícies apresentadas na Figura 8.10 reafirmam o forte efeito de θ_{h1} e θ_s seguido de um efeito menor por parte de C_o e pequenos efeitos de θ_{h2} e ϵ_r . Os efeitos obtidos no planejamento fatorial (Figura 8.7), coincidiram pelos verificados no planejamento estrela, onde a faixa de estudo foi ampliada.

As Figuras 8.8, 8.9 e 8.10 indicam portanto, que a maximização de FP ocorre quando se trabalhe com o mais alto θ_s , menor θ_{h1} e maior C_o da faixa estudada. Para as outras variáveis θ_{h2} pode ser considerado de 50,0 minutos e ϵ_r 0,68 sendo que C_{ET0} poderia ser assumido como o referente ao ponto central, isto é, 5,3%. A Tabela 8.14 apresenta a faixa ótima de operação que tende a maximizar o fator de purificação.

Tabela 8.14 - Faixa de operação do sistema que otimizam o fator de concentração FP.

θ_{h1} (min)	26,2 - 41,6
θ_s (min)	313,0 - 428,3
θ_{h2} (min)	35,0 - 77,5
C_o (g/l)	0,26 - 0,87
ϵ_r	0,41 - 0,77

O processo CARE estudado para purificação de CPC pode portanto fornecer um produto purificado superior a 10 vezes ao seu valor de entrada onde foi assumida uma concentração de contaminantes de 20 g/l na alimentação do 1º estágio. Esta concentração de contaminantes na saída do 2º estágio será menor a medida que se trabalhe com alto FP e mínimo possível de FC.

- Resultados obtidos para a porcentagem de recuperação (%RC)

A análise dos efeitos feita pelo planejamento fatorial (simulações de 1 a 64), indicou as variáveis θ_{h1} , θ_{h2} , θ_s , ϵ_r e Co , como as que influenciam diretamente a eficiência do processo de recuperação. A Tabela 8.10 apresenta o efeito das variáveis na porcentagem de recuperação (RC).

Tabela 8.10 - Resultados dos efeitos principais e de interações na resposta %RC

Média	75,03811						
θ_{h1} (L)	2,46333	$\theta_{h1} \times \epsilon_r$	0,31375	ϵ_r (Q)	-1,42808	$\theta_s \times \epsilon_r$	-0,67812
θ_{h1} (Q)	0,02817	$\theta_{h1} \times Co$	-0,64063	Co (L)	12,71511	$\theta_s \times Co$	0,21375
θ_{h2} (L)	-2,60179	$\theta_{h1} \times C_{ETo}$	-0,22813	Co (Q)	-3,31125	$\theta_s \times C_{ETo}$	0,00125
θ_{h2} (Q)	0,54260	$\theta_{h2} \times \theta_s$	0,69500	C_{ETo} (L)	0,16786	$\epsilon_r \times Co$	0,91375
θ_s (L)	-2,06587	$\theta_{h2} \times \epsilon_r$	0,50750	C_{ETo} (Q)	0,11567	$\epsilon_r \times C_{ETo}$	-0,52375
θ_s (Q)	0,17317	$\theta_{h2} \times Co$	1,12812	$\theta_{h1} \times \theta_{h2}$	0,07813	$Co \times C_{ETo}$	-0,05313
ϵ_r (L)	-6,54523	$\theta_{h2} \times C_{ETo}$	0,67812	$\theta_{h1} \times \theta_s$	0,11375		

L: linear; Q:quadrático

Os efeitos obtidos (variáveis estatisticamente significativas), podem ser observados graficamente através da Figura .8.11

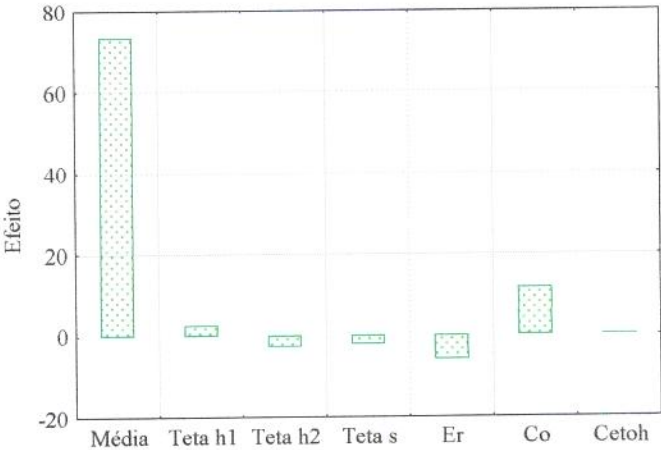


Figura 8.11 - Efeito das variáveis na %RC, obtidas pelo planejamento fatorial

Observando a Figura 8.11 pode-se verificar que os maiores efeitos estão associados às variáveis Co e ϵ_r , quando comparadas com o efeito médio.

As simulações de 1 a 65, Tabela 8.1, proporcionaram um ajuste por regressão não linear do modelo de 1ª ordem representado pela Equação 8.5. Este modelo considera todas as variáveis consideradas no estudo.

$$\begin{aligned} \%RC = & 73,329 + 1,239.\theta h_1 - 1,314.\theta h_2 - 1,063.\theta s - 2,988.\epsilon_r + \\ & 5,852.Co \end{aligned}$$

(8.5)

A análise estatística obtida para o modelo de 1ª ordem foi obtida a partir dos dados apresentados na Tabela 8.11.

Tabela 8.11 - Análise da variância para ajuste do modelo linear para %RC. p:número de parâmetros do modelo ; n:número de ensaios; m:números distintos

	Soma quadrática (SQ)	Graus de liberdade	Média quadrática (MQ)
Regressão	3044,4	6 (p-1)	507,4
Resíduo	94,0	58 (n-p)	1,62
Falta de ajuste	94,0	58 (m-p)	1,62
Total (SQ _{regressão} +SQ _{resíduo})	3138,4	64	

Coeficiente de correlação = 0,9701 (= SQ_{regressão}/SQ_{total})

Teste F calculado: F_{6,58} = 313,2 (= MQ_{regressão}/MQ_{resíduo})

Teste F tabelado = 2,25 (95% de confiança)

Os ensaios são bem representados pelo modelo de 1ª ordem, sendo isto verificado pelo teste F. O coeficiente de correlação também forneceu uma indicação do bom ajuste proporcionado pelo modelo.

Um modelo completo, de 2ª ordem foi ajustado a partir dos dados obtidos com as simulações de 1 a 77 (Tabela 8.2). A Equação 8.6 contendo todas as variáveis consideradas apresenta este modelo.

$$\begin{aligned} \%RC = & 75,038 + 1,232.\theta h_1 - 1,301.\theta h_2 - 1,033.\theta s - 3,273.\varepsilon_r + \\ & 6,358.Co - 0,714.\varepsilon_r^2 - 1,656.Co^2 + 0,564.\theta h_2.Co + \\ & 0,457.\varepsilon_r.Co \end{aligned} \tag{8.6}$$

A análise estatística para o modelo de 2ª ordem que representa RC foi obtida a partir dos dados apresentados na Tabela 8.12.

Tabela 8.12 - Análise da variância para ajuste do modelo de 2ª ordem para %RC. p:número de parâmetros do modelo ; n:número de ensaios; m:números distintos

	Soma quadrática (SQ)	Graus de liberdade	Média quadrática (MQ)
Regressão	4485,739	27 (p-1)	166,14
Resíduo	147,800	49 (n-p)	3,02
Falta de ajuste	147,800	49 (m-p)	3,02
Total (SQ _{regressão} +SQ _{resíduo})	4633,540	76	

Coeficiente de correlação = 0,968 (= SQ_{regressão}/SQ_{total})

Teste F calculado: F_{27,49} = 55,1 (= MQ_{regressão}/MQ_{resíduo})

Teste F tabelado = 1,74 (95% de confiança)

O modelo de 2ª ordem apresentou um coeficiente de correlação inferior ao de 1ª ordem. Com relação ao teste F o calculado ainda foi bem superior ao tabelado indicando que os ensaios também são bem representados pelo modelo de 2ª ordem.

As Figuras 8.12, 8.13 e 8.14 apresentam as superfícies geradas pelo modelo de 2ª ordem em função das variáveis considerada na resposta de RC.

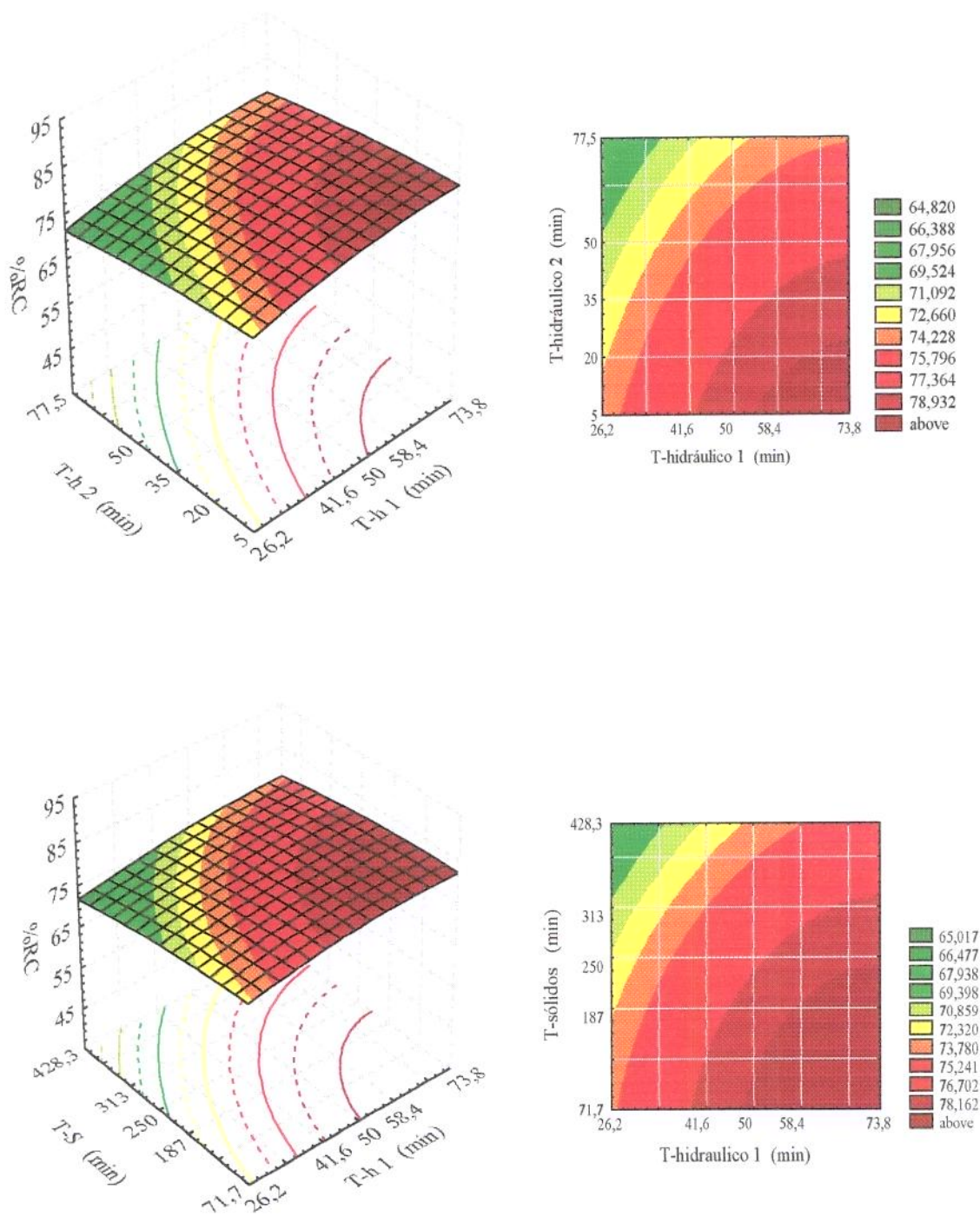


Figura 8.12 - Superfícies de resposta para %RC em função de θ_{h1} e θ_{h2} , θ_{h1} e θ_s , θ_{h1} e C_{ET0} , θ_{h2} e C_{ET0} e θ_{h2} e θ_s . (Continua)

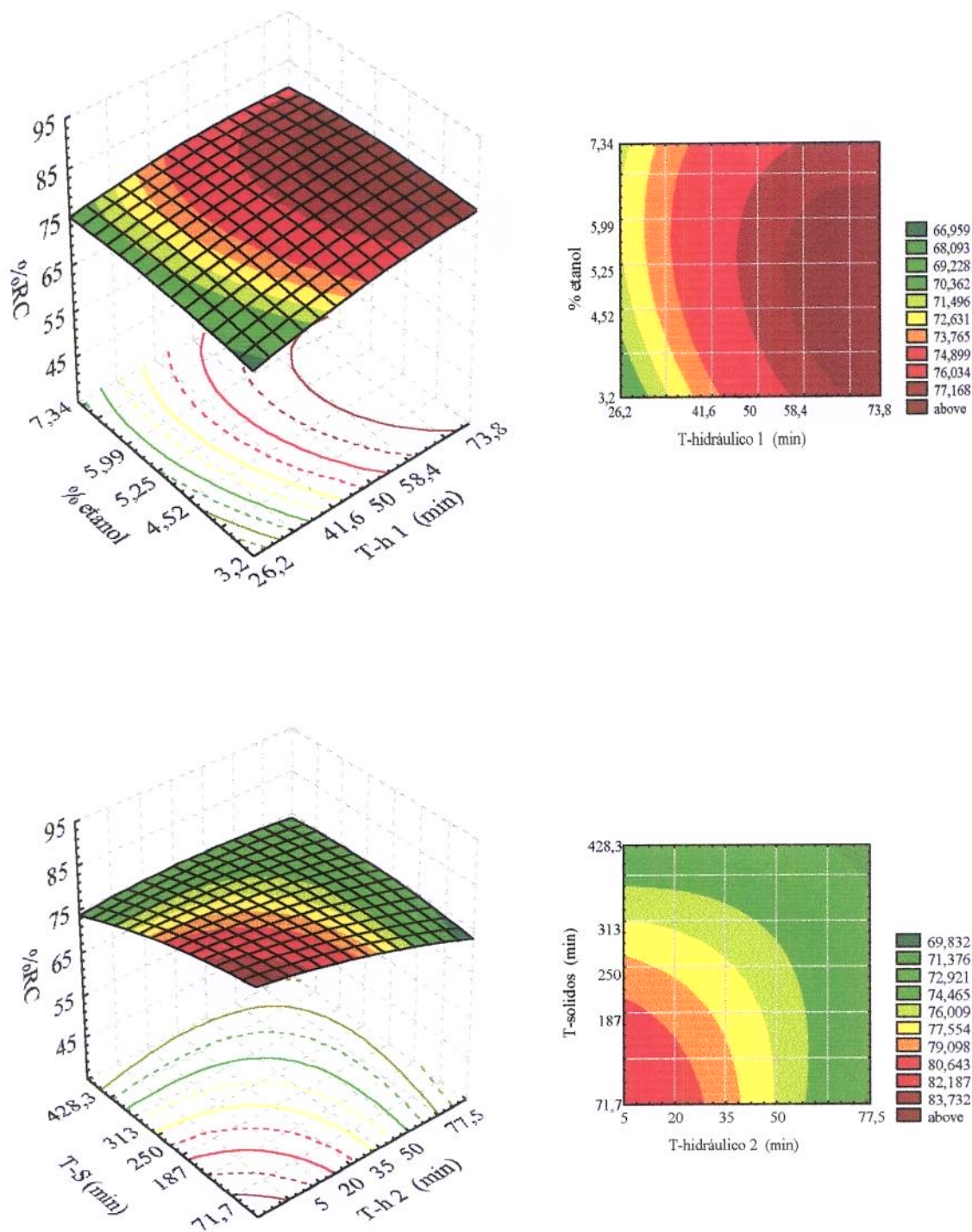


Figura 8.12 - Superfícies de resposta para %RC em função de θ_{h1} e θ_{h2} , θ_{h1} e θ_s , θ_{h1} e C_{ET0} , θ_{h2} e C_{ET0} e θ_{h2} e θ_s . (Continua)

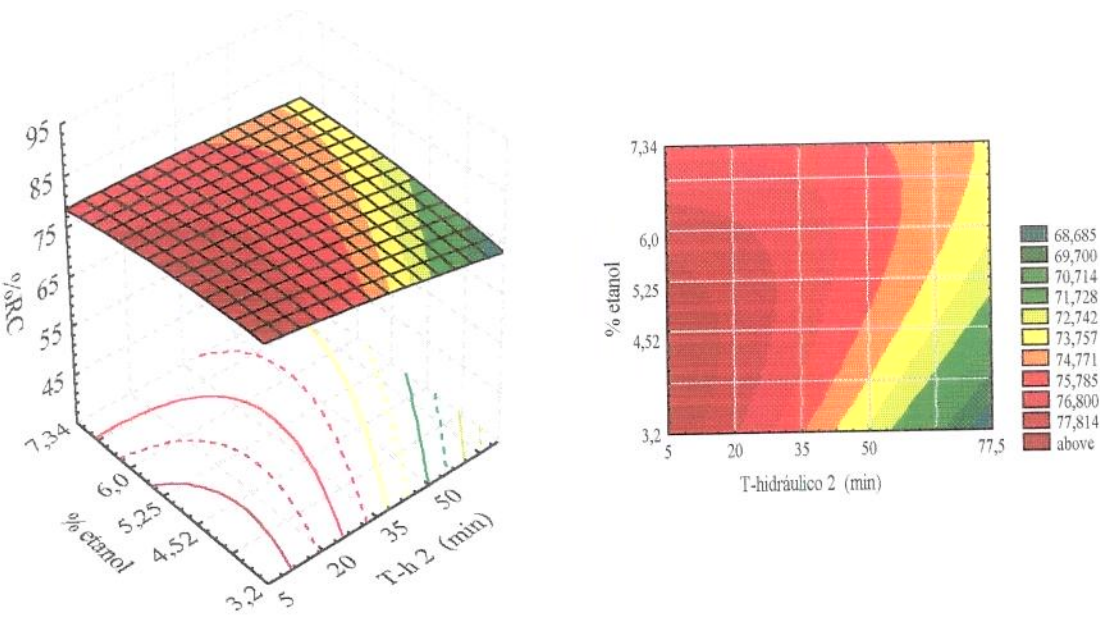


Figura 8.12 - Superfícies de resposta para %RC em função de θ_{h1} e θ_{h2} , θ_{h1} e θ_s , θ_{h1} e C_{ET0} , θ_{h2} e C_{ET0} e θ_{h2} e θ_s . (Continuação)

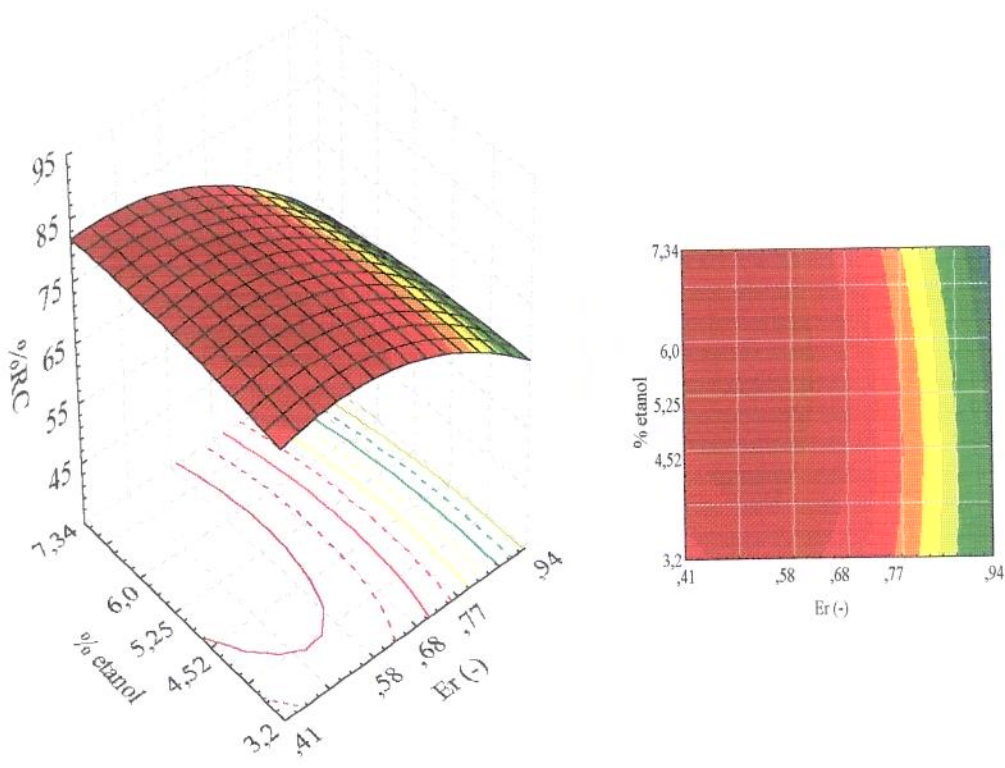


Figura 8.13 - Superfícies de resposta para %RC em função de θ_s e C_{ET0} , ϵ_r e C_{ET0} e C_o e C_{ET0} . (Continua)

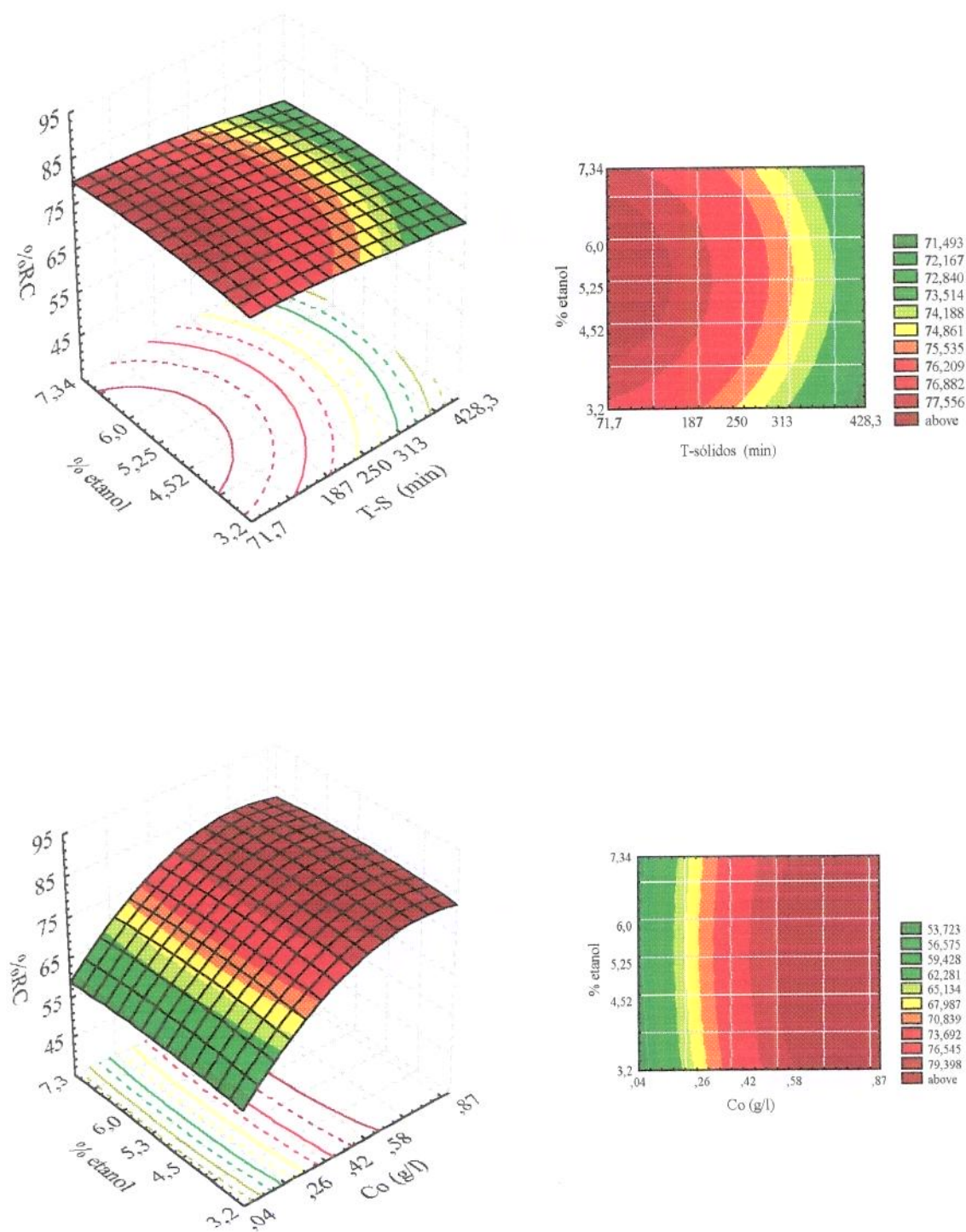


Figura 8.13 - Superfícies de resposta para %RC em função de θ_s e C_{ET0} , ε_r e C_{ET0} e Co e C_{ET0} . (Continuação)

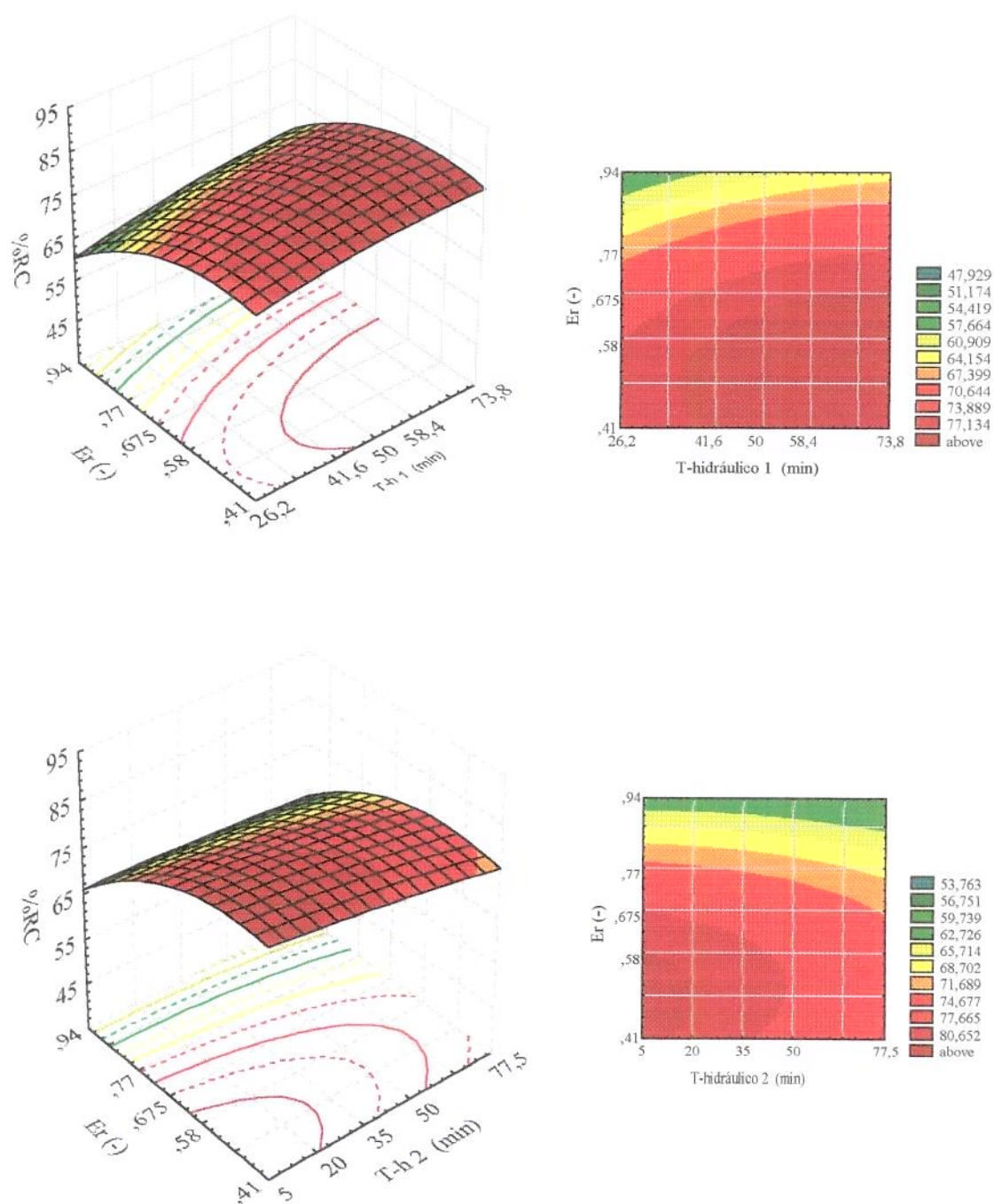


Figura 8.14 - Superfícies de resposta para %RC em função de $\theta h_1 - \varepsilon_r$, $\theta h_2 - \varepsilon_r$, $\theta s - \varepsilon_r$, $\theta h_1 - Co$, $\theta h_2 - Co$, $\theta s - Co$ e $\varepsilon_r - Co$. (Continua)

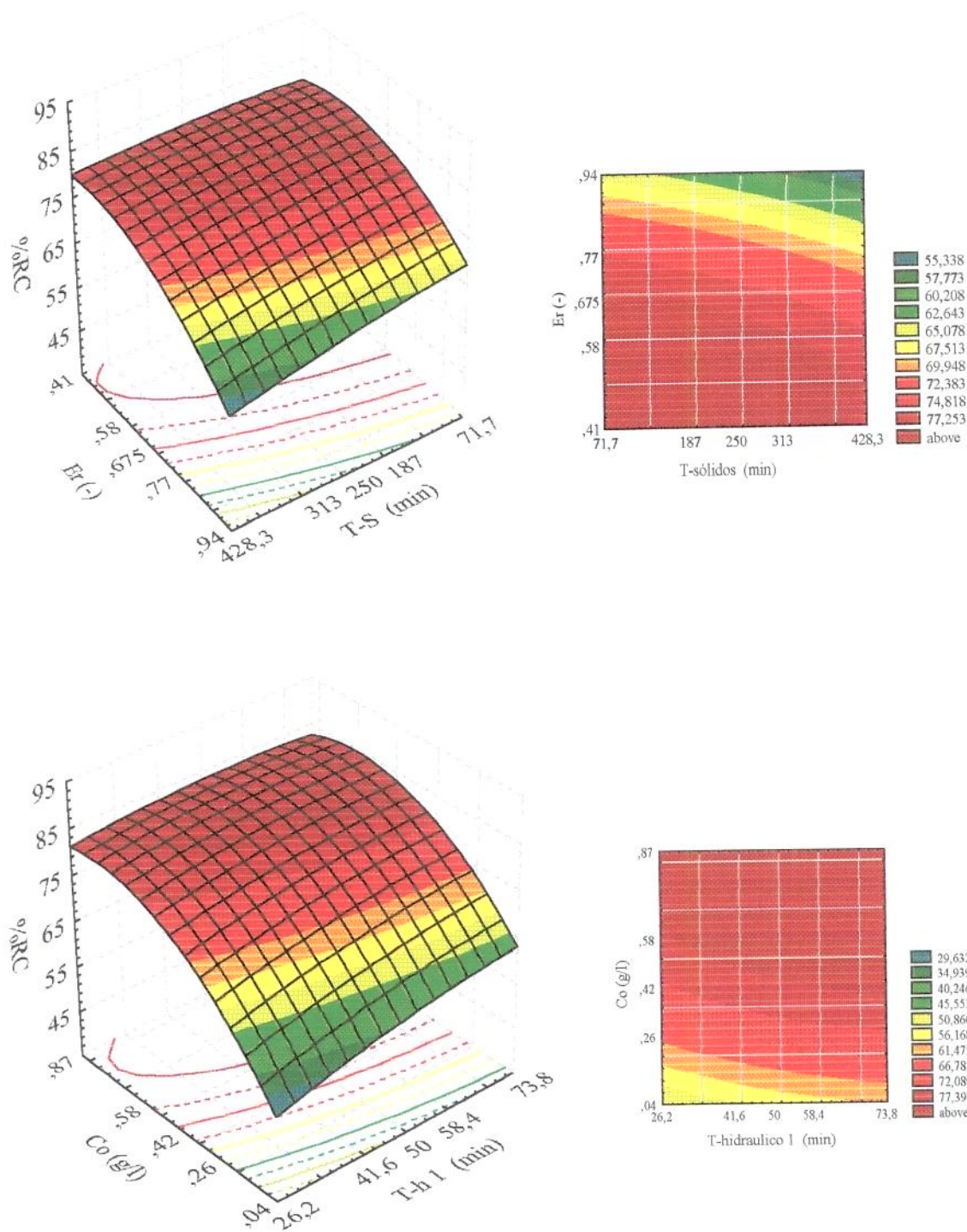


Figura 8.14 - Superfícies de resposta para %RC em função de $\theta h_1 - \epsilon_r$, $\theta h_2 - \epsilon_r$, $\theta s - \epsilon_r$, $\theta h_1 - Co$, $\theta h_2 - Co$, $\theta s - Co$ e $\epsilon_r - Co$. (Continua)

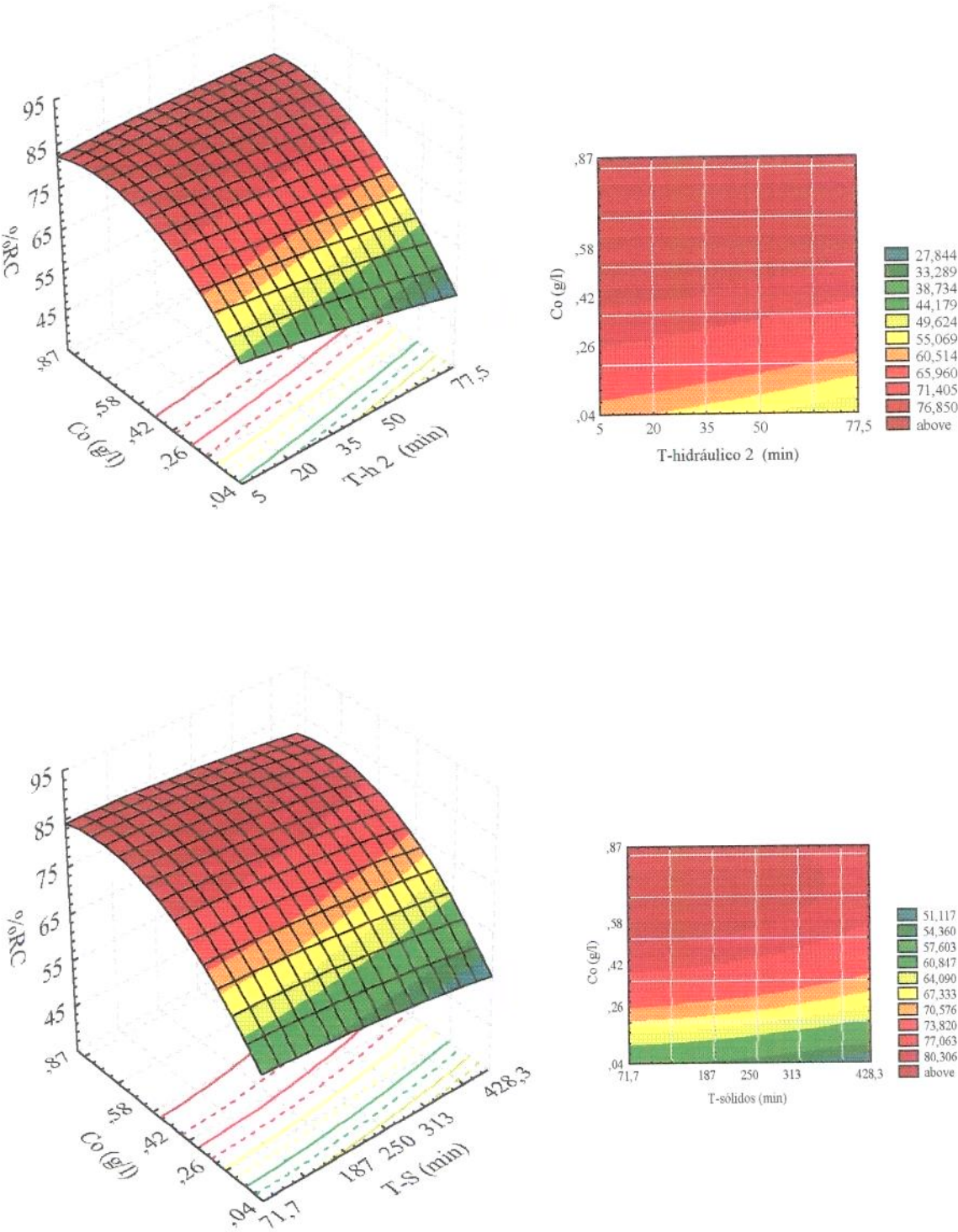


Figura 8.14 - Superfícies de resposta para %RC em função de $\theta h_1 - \varepsilon_r$, $\theta h_2 - \varepsilon_r$, $\theta s - \varepsilon_r$, $\theta h_1 - Co$, $\theta h_2 - Co$, $\theta s - Co$ e $\varepsilon_r - Co$. (Continua)

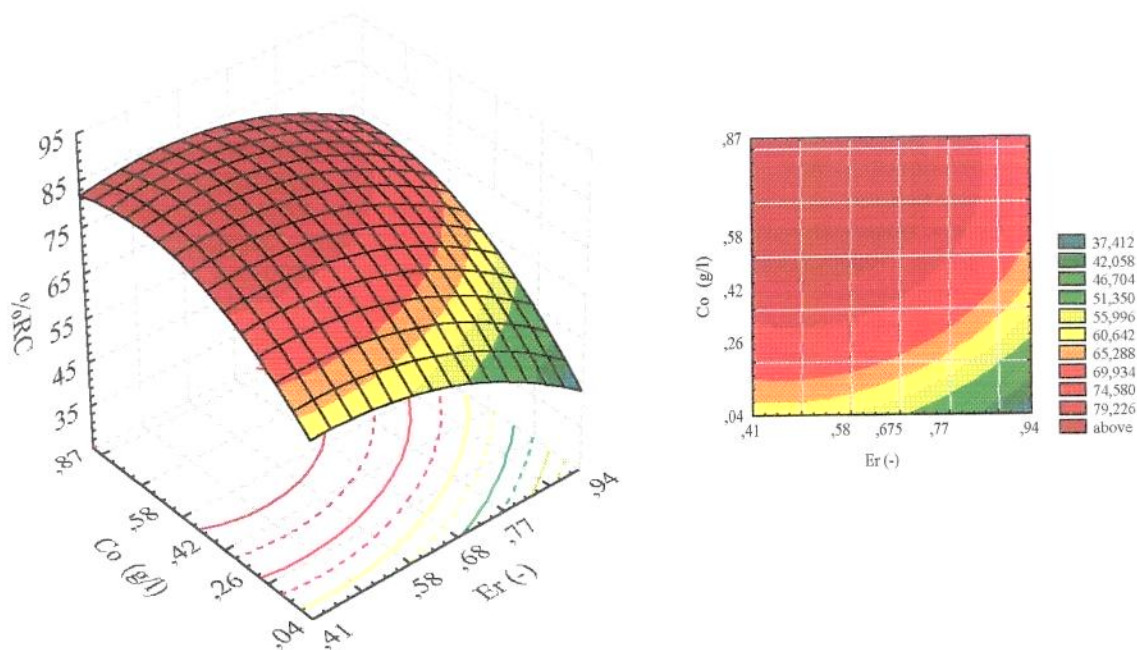


Figura 8.14 - Superfícies de resposta para %RC em função de $\theta_{h_1} - \varepsilon_r$, $\theta_{h_2} - \varepsilon_r$, $\theta_s - \varepsilon_r$, $\theta_{h_1} - Co$, $\theta_{h_2} - Co$, $\theta_s - Co$ e $\varepsilon_r - Co$. (Continua)

Com as superfícies de resposta apresentadas através das figuras 8.12, 8.13 e 8.14, constata-se que os principais efeitos ocorrem quando se associam as variáveis ε_r e Co a quaisquer outras, indicando que ε_r e Co são as que afetam diretamente a eficiência de recuperação quando se trabalha com as outras variáveis em torno do ponto central. A Tabela 8.13, apresenta as faixas de operação para as variáveis que proporcionam um rendimento de recuperação otimizado.

Tabela 8.13 - Faixa de operação do sistema que otimizam a porcentagem de recuperação, %RC

θ_{h_1} (min)	41,6 - 73,8
θ_s (min)	77,7 - 313,0
θ_{h_2} (min)	5,0 - 35,0
Co (g/l)	0,26 - 0,87
ε_r	0,41 - 0,68

A faixa de operação para as variáveis apresentadas na Tabela 8.13 poderia ser menor principalmente para as variáveis θ_{h1} e θ_s , onde a variável θ_{h1} seria restrita, aproximando-se dos valores máximos estudados (+1 e $+\alpha$) e a variável θ_s teria sua restrição mais próxima aos valores mínimos estudados (-1 e $-\alpha$). Essas faixas no entanto embora mantivessem a maximização de %RC proporcionariam uma diminuição de FC e FP. Desta forma procurando minimizar esse efeito alternado foi apresentada na Tabela 8.13 faixas que possam proporcionar a maximização de todas as respostas do processo analisadas. Essa maximização pode ocorrer na prática quando se trabalhe com as variáveis nos valores apresentados na Tabela 8.14.

Tabela 8.14 - Valores ótimos para operação do sistema que maximizam FC, FP e %RC.

θ_{h1} (min)	41,6
θ_s (min)	313,0
θ_{h2} (min)	35,0
C_o (g/l)	0,87
ϵ_r	0,68

Trabalhar com ϵ_r em torno de 0,41, significa estar operando um processo em leito fixo. Assim o valor de ϵ_r , apresentado na Tabela 8.1, foi escolhido como o mínimo capaz de ser reproduzido em reatores de tanque agitado. Alimentação com C_o superior a 0,87, favorece o rendimento e a purificação do processo, uma vez que seu aumento influencia favoravelmente a cinética de adsorção.

Os resultados da análise estatística feito para a porcentagem de recuperação (%RC) e as superfícies de resposta apresentadas indicam que um modelo de 1ª ordem representaria bem a avaliação deste parâmetro. Este modelo poderia ainda ser constituído sem a presença da variável C_{ETD} , tornando-o ainda mais simples.

O processo CARE estudado para purificação de cefalosporina C, pode facilmente alcançar rendimento acima 80% dentro das faixas de operação estudadas, sem provocar grandes quedas no fator de purificação. A Tabela 8.15 apresenta os resultados comparativos

entre os valores de FC, FP e %RC calculados pelos modelos de 1ª ordem e os simulados. Utilizou-se para esta comparação os valores das variáveis apresentados na Tabela 8.14.

Tabela 8.15 - Resultados comparativos para FP, FC e %RC calculados pelo modelo de 1ª ordem e simulados.

Parâmetro	Simulado	Calculado (modelo de 1ª ordem)	Desvio (%)
FC	0,67	0,72	7,5
FP	6,84	6,77	-1,0
%RC	82,1	87,6	6,7

Os desvios apresentados podem ser considerados pequenos, uma vez que se trabalhe com modelos empíricos e não fenomenológicos, além de se tratar de um processo multivariável. Com relação aos resultados pode-se dizer que esta configuração do processo CARE operando nas faixas pré estabelecidas, não favorece a concentração do produto, sendo que a purificação pode atingir níveis superiores a 6,8, sem causar grandes prejuízos na porcentagem de recuperação, pois na faixa de valores das variáveis estudadas, já se trabalha dentro da faixa ótima para %RC. Assim uma maximização de FP e FC com θ_{h1} de 26,2 min, θ_{h2} de 77,5 min, θ_s de 428,3 min, ε_r de 0,68 e C_o de 0,87, forneceria: - FP de 10,0; FC de 1,6 a um rendimento de 79,7%, não sendo portanto drasticamente afetado.

Do estudo realizado, verifica-se a potencialidade de se aplicar o processo para purificação de CPC. Podendo-se obter portanto, um produto mais puro e com alto grau de recuperação, através de um processo que permite uma operação com uma relação volume de meio por volume de resina, muito superior aos processos em leito fixo.

CAPÍTULO 9

CONCLUSÕES

Os processos de separação e purificação de cefalosporina C (CPC) apresentados na literatura ocorrem tradicionalmente por adsorção em colunas recheadas com resinas especificamente selecionadas para esse fim. Alguns trabalhos revistos, apresentam estudos referentes a adsorção em coluna de leito fixo, isothermas de adsorção, determinação de parâmetros de transporte como a difusividade efetiva (D_{ef}) e o coeficiente de transferência de massa k_s , e referência sobre condições de adsorção como pH. Nenhum trabalho revisado apresenta dados cinéticos e nem mesmo referência às condições de operação para cada uma das etapas de separação e purificação sugeridos. A temperatura não tem sido um parâmetro avaliado nos estudos de adsorção em coluna ou em tanque agitado. Processos alternativos para a purificação de CPC não são apresentados na literatura até o presente momento.

Propôs-se um modelo cinético capaz de descrever o processo de adsorção. Este modelo no equilíbrio representa a isoterma de adsorção e prima por ser genérico, isto é, ora descreve as isothermas como de Langmuir ora as descreve como isothermas de Freundlich. Os dados de equilíbrio obtidos nas temperaturas de 25°C, 15°C e 10°C e apresentaram bom ajuste ao modelo proposto e permitiram a elaboração de correlações empíricas que estimam as constantes apresentadas pelo modelo. Foram propostos ainda, modelos empíricos para a estimativa de parâmetros cinéticos intrínsecos. Estes modelos foram elaborados com base nos resultados dos estudos cinéticos de adsorção em tanque agitado e são correlacionados com a concentração de CPC e a concentração de eluente (etanol), nas temperaturas de 25° e 10°C.

Foi verificado que a partir de 3,8% de etanol em solução o processo de dessorção é irreversível a 25°C. A presença de etanol em solução diminui a força de adsorção entre as moléculas de CPC e o anel benzeno presente na resina, desfavorecendo a adsorção. Para o processo CARE, no entanto, este desfavorecimento é compensado pela diminuição da temperatura no 1º estágio (de adsorção).

Neste trabalho propôs-se a purificação de CPC através de um processo alternativo desenvolvido para purificação de enzimas, o processo CARE. Por se tratar de um processo multivariável foi necessário que os estudos fossem realizados inicialmente através de simulações em computador com prévia modelagem do processo. Neste modelo matemático, estão envolvidas as cinéticas de adsorção e dessorção e parâmetros de transporte como coeficiente de resistência pelicular (k_s) e difusividade efetiva (D_{ef}).

Através de ensaios de adsorção, verificou-se que a 10°C uma maior quantidade de CPC é adsorvida na resina. Esta diminuição de temperatura altera substancialmente os parâmetros cinéticos e de transporte, principalmente a D_{ef} que sofre uma queda. Assim definiu-se a operação do processo CARE, em duas temperaturas, sendo que na etapa de adsorção (1º estágio) ela deva ser de 10°C e na etapa de dessorção de 25°C.

Com os dados cinéticos, parâmetros de transporte e informações a respeito do tempo de residência hidráulico, obtidos através dos experimentos de adsorção em tanque agitado, pode-se estabelecer faixas de estudo para o processo CARE, sendo possível efetuar simulações em computador.

Nesta configuração do sistema (duplo estágio), condições de operação e cinéticas características, não permitem a obtenção de um produto mais concentrado, superior a 2 vezes seu valor de entrada na alimentação. Este baixo índice obtido para FC, pode estar associado principalmente ao fato de que a resina Amberlite XAD-2 não tem como característica uma alta capacidade de adsorção. Uma simulação típica fornece %RC em 79,7%, FP de 10,0 e FC de 1,6. Esses resultados indicam a viabilidade de se aplicar o processo para purificação de CPC, em uma etapa em que seja necessário trabalhar com uma resina não-funcional do tipo polimérica para adsorção. A ausência de dados conclusivos na literatura, impossibilita confrontar o processo proposto com o convencional em leito fixo.

Com relação aos métodos empregados na tese conclui-se que a colocação ortogonal é conveniente para a solução das equações que descrevem a difusão intraparticular. Os métodos de Runge-Kutta Gill 4ª ordem e passo variável, LSODE e DASSL foram aplicados nos estudos de adsorção em batelada em tanque agitado. O método DASSL mostrou-se mais robusto evitando problemas como resultados negativos no interior das partículas nos primeiros instantes de integração. O método LSODE apresenta uma forma de aplicação mais simples que o DASSL sendo mais rápido na execução que o Runge-Kutta Gill. As simulações do processo CARE, foram feitas utilizando-se o integrador LSODE, onde foram

tomados curtos intervalos de tempo na amostragem. O método dos poliedros flexíveis utilizado na otimização dos parâmetros cinéticos e de transporte mostrou-se lento, além de ser necessário assumir valores iniciais praticamente próximos aos otimizados. Um método de busca alternativo deve ser avaliado onde apresente melhor precisão e ajuste para valores inicializados não necessariamente tão próximos aos valores finais obtidos.

A otimização do processo por análise de superfície de resposta foi utilizada para o estabelecimento das faixas ótimas de operação do processo CARE, bem como propor correlações empíricas que permitem estimar as respostas de interesse no processo em função das variáveis de operação.

CAPÍTULO 10

SUGESTÕES

A primeira sugestão para continuidade do trabalho refere-se ao ajuste do modelo matemático do processo CARE de purificação de CPC. Este ajuste deve ser feito com auxílio de experimentos, operando nas condições apresentadas nesta tese. Esses experimentos seriam feitos inicialmente com soluções de CPC (sal de zinco) preparadas em tampão a pH 3,6. Na sequência, uma vez validado o modelo, pode-se realizar experimentos com caldo bruto filtrado e pH ajustado em 3,6, onde na saída do 2º estágio do processo a concentração deve ser dosada em HPLC, durante intervalos de tempo definidos. Estes experimentos a partir de caldo bruto seriam importantes para a avaliação prática do grau de pureza em que se obtém o produto.

A carência de dados cinéticos de adsorção obtidas a partir de soluções contendo material filtrado proveniente de fermentação, incita estudos que possam avaliar estes parâmetros para diferentes resinas em várias etapas do processo de separação e purificação. Com aquisição destes dados e reunidos aos existentes para soluções comerciais, seria possível, propor simulações e controle via redes neurais do processo CARE e em colunas de leito fixo. Estes estudos possibilitariam por sua vez, uma avaliação econômica dos processos, tendo grande impacto nas decisões a respeito da implementação em escala piloto e industrial do processo de purificação de CPC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADDO-YOBO, F.Y.A.A.; SLATER, N.K.H.; KENNEY, C.N. Measurement of heats of adsorption of amino acids on amberlite XAD-2 by HPLC technique. Chem. Eng. J., 39: B9-B16, 1988.
- BAILEY, J.E. & OLLIS, D.F. Biochemical Engineering Fundamentals. New York, McGraw-Hill, 1986.
- BJURSTROM, E. Biotechnology fermentation and downstream processing. Chem. Eng., 92: 126-158, 1985
- BOOTHROYD, B. Recovery of antibiotics using column extraction methods. bioactive microbial products 3 - Downstream Processing. J.D. Stowell, P.J. Bailey and D.J. Winstanley Eds. Academic Press: 59-75, 1986.
- CASILLAS, J.L.; MARTINEZ, M.; ADDO-YOBO, F.; ARACIL, J. Modelling of the adsorption of cephalosporin C on modified resins in a stirred tank. Chem. Eng. J., 52: B71-B75, 1993.
- CHAUBAL, M.V.; PAYNE, G.F.; REYNOLDS C.H.; ALBRIGHT, R.L. Equilibria for the adsorption of antibiotics onto neutral polymeric sorbents: experimental and modeling studies. Biotechnol. Bioeng., 47: 215-226, 1995
- CRUEGER, W. & CRUEGER, A. Biotechnology: A Textbook of Industrial Microbiology Sunderland, Sinauer Associates Inc., cap. 13, 1984.
- DROUGUETT, S. E. Elementos de Catalisis Heterogenea. Washington, D.C. Editora Eva V. Chesneau, 1983

- FIROUZTALE, E.; MAIKNER, K.C.; DEISSLER, K.C.; Validation of theoretical model for adsorption using cephalosporin C and polymeric reversed-phase resins. J.Chromatogr. A **658**: 361-370, 1994.
- GHOSH, A.C.; BORA, M. M.; DUTTA,N.N. Developments in liquid membrane separation of beta-lactam antibiotics. Biosep, **6**, 91-105, 1996.
- GHOSH, A.C.; MATHUR,R.K.; DUTTA,N.N. Extraction and purification of cephalosporin antibiotics. Advances in Biochemical Engineering, **56**: 111-145, 1997.
- GILES, C.H.; MacEWAN, T.H.; NAKHWA, S.N.; SMITH, D.M. Studies in adsorption. Part XI. A system of classification of solution adsorption isotherms, and its use in diagnosis of adsorption mechanisms and in measurement of specific surface areas of solids. J. Chem. Soc., **6M**, 3973-3993, 1960.
- GORDON, N.D.; TSUJIMURA, H.; COONEY, C.L. Optimization and simulation of continuous affinity-recycle extraction (care). Biosep. **1**: 9-21, 1990.
- GOSLING, I.S.; COOK, D.; FRY, M.D.M. The role of adsorption isotherms in the design of chromatographic separations for downstream processing. Chem Eng. Res. Des., **67**:232-242, 1989
- HINDMARSH, A.C. LSODE and LSODI, Two new initial value ordinary defferential equation solvers. Acm-signum newsletter, **15**, no. 4: 10-11, 1980
- HICKETIER, M.; BUCHHOLZ, K. Investigations on cephalosporin C adsorption kinetics and equilibria. App. Microbiol. Biotech. **32**: 680-685,1990.
- HIMMELBLAU, D.M. Applied Nonlinear Programming McGraw Hill, New York, 1972.
- HANO, T.; MATSUMOTO M.; OHTAKE, T.; HORI, F. Reactive extraction of cephalosporin C. J.Chem Eng Japan, **25**: 293-297, 1992.

- KASTNER, G. S. & GÖLKER, C. Product Recovery in Biotechnology. Basic Biotechnology, editado por P. Präve, V. Faust, W. Sittig, D.A. Sukatsch, VCH-Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1989.
- KIRKBY, N.F.; SLATER, N.K.H.; WEISENBERGER, K.H.; ADDO-YOBO, F.; DOULIA, D. An HPLC technique for parameter estimation for reversed-phase chromatography: A case study on cephalosporin C. Chem. Eng. Science, **41**: 2005-2016, 1986.
- MOORE, W.J. Físico Química. São Paulo. Edgard Blücher, 1976.
- NARA, K.; KATAMOTO, K.; OHTA, K. Method for separating cephalosporins. U.S Patent, no. 4 535-155. 1985.
- NEWTON, G.G.F. & ABRAHAM, E.P. Isolation of cephalosporin C, a penicillin-like antibiotic containing D- α -aminoadipic acid. Bioch., **62**: 651-665, 1956.
- PELCZAR, M.; REID, R.; CHAN, E.C.S. Microbiologia. Trad. Manoel A. M. Pereira e Maria R.S. Borges, São Paulo, McGraw-Hill do Brasil, 1980.
- PERRIN, D. D., Buffers of low ionic strength for spectrophotometric pK determination Aust. J. Chemical **16**, 1963.
- PETZOLD, L.R. Backward differentiation formulas implicit differential systems. Lawrence Livermore National Laboratory, Livermore C.A., 1989.
- PIROTTA, M. Amberlite ER-180 - A new styrene divinylbenzene adsorbent specifically designed for industrial chromatography and particularly for the extraction of cephalosporin C. Die Angewandte Makromolekulare Chemie, **109/110**: 197-214, 1982.

- PUNGOR, E.; AFEYAN, N.B.; GORDON, N.F.; COONEY, C.L. Continuous affinity-recycle extractions: A model protein separations technique. Biotechnol., 5: 604-608, 1987.
- RICE, R.G. & DO, D.D. Applied Mathematics and Modeling for Chemical Engineers. New York, John Wiley & Sons, 1994.
- RODRIGUES, M. I. Modelagem, Simulação e Controle de um Processo Contínuo de Purificação de Enzimas. Campinas, FEA/UNICAMP, 1993. (Tese de Doutorado).
- ROHM & HAAS COMPANY Separation technologies. (Catálogo técnico) Philadelphia, 1989.
- RUTHVEN, D.M. Principles of adsorption and adsorption -process. New York, Wiley, 1984.
- SMITH, A. Cephalosporins. Comprehensive Biotechnology, editado por Murray Moo-Young, Pergamom Press, Oxford, 3: 1985.
- SMITH, J.M. Chemical Engineering Kinetics. New York, McGaw-Hill, 1978.
- VILLADSEN, J., MICHELSEN, M.L. Solution of differential equation models by polynomial approximations, Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1978.
- TOMASZ, A. The mecanism of the irreversible antimicrobial effects of penicillins: how the beta-lactam antibiotics kill and lyse bacteria. Ann. Rev. Microbial, 33: 113-137, 1979.
- VOSER, W. Isolation of hydrophilic fermentation products by adsorption chromatography. J. Chem. Tech. Biotechnol, 32: 109,118, 1982.

- YANG, W.Y.; LIN, C.D.; CHU, I.M.; LEE, C.J. Extraction of cephalosporin C from whole broth and separation of desacetyl cephalosporin C by aqueous two-phase partition. Biotechnol. and Bioeng., 43: 439-455, 1994.

APÊNDICE A

Esse apêndice apresenta a discretização matemática do modelo que descreve a difusão da cefalosporina C nos poros da resina Amberlite XAD-2, Equação A.1. Essa discretização é feita para a aplicação do método de colocação ortogonal (VILLADSEN & MICHELSEN, 1978).

$$\varepsilon_p \frac{\partial C_i}{\partial t} = D_{ef} \varepsilon_p \left(\frac{\partial^2 C_i}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial C_i}{\partial r} \right) - (1 - \varepsilon_p) \frac{\partial q_i}{\partial t} \quad (A.1)$$

Considerando que não há difusão da fase adsorvida, o balanço para a quantidade adsorvida é a própria expressão de balanço entre o acúmulo e o consumo, conforme descrito pela Equação A.2:

$$\frac{\partial q_i}{\partial t} = k_1 C_i (q_m - q_i)^{1/n} - k_2 q_i^{1/n} \quad (A.2)$$

As condições inicial e a de contorno para as equações são:

$$t = 0 \rightarrow C_i = q_i = 0$$

$$r = R \rightarrow \frac{\partial C_i}{\partial r} = \frac{k_s}{\varepsilon_p D_{ef}} (C_b - C_s)$$

$$r = 0 \rightarrow \frac{\partial C_i}{\partial r} = 0$$

A discretização foi feita em termos da variável r , considerando:

$$x = r/R \quad (\text{A.3})$$

$$u = (x)^2 \quad (\text{A.4})$$

As derivadas parciais passam a apresentar uma nova forma conforme descrito pelas equações A.5 e A.6.

$$\frac{\partial C_i}{\partial x} = \frac{\partial C_i}{\partial u} \cdot \frac{\partial u}{\partial x} = \frac{\partial C_i}{\partial u} \cdot 2 \cdot x = 2 \cdot \sqrt{u} \cdot \frac{\partial C_i}{\partial u} \quad (\text{A.5})$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 C_i}{\partial x^2} &= \frac{\partial}{\partial x} \left[\frac{\partial C_i}{\partial x} \right] = \frac{\partial}{\partial x} \left[2 \cdot \sqrt{u} \cdot \frac{\partial C_i}{\partial u} \right] = 2 \cdot \frac{\partial}{\partial u} \left[\sqrt{u} \cdot \frac{\partial C_i}{\partial u} \right] \cdot \frac{\partial u}{\partial x} = \\ &= 2 \cdot \frac{\partial C_i}{\partial u} + 4 \cdot u \cdot \frac{\partial^2 C_i}{\partial u^2} \end{aligned} \quad (\text{A.6})$$

A Equação A.1 é rearranjada assumindo a forma da Equação A.7.

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = \frac{D_{ef}}{R^2} \left(4 \cdot u \cdot \frac{\partial^2 C_i}{\partial u^2} + 6 \cdot \frac{\partial C_i}{\partial u} \right) - \frac{(1 - \varepsilon_p)}{\varepsilon_p} \frac{\partial q_i}{\partial t} \quad (\text{A.7})$$

Aplicando colocação teremos:

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = \frac{D_{ef}}{R^2} \left[4 \cdot u_1 \cdot \sum_{j=1}^{N+1} B_{ij} + 6 \cdot \sum_{j=1}^{N+1} A_{ij} \right] \cdot C_j - \frac{(1 - \varepsilon_p)}{\varepsilon_p} \frac{\partial q_i}{\partial t} \quad (A.8)$$

onde N: número de pontos de colocação

Fazendo:

$$\sum_{j=1}^{N+1} G_{ij} \cdot C_j = \left[4 \cdot u_1 \cdot \sum_{j=1}^{N+1} B_{ij} + 6 \cdot \sum_{j=1}^{N+1} A_{ij} \right] \cdot C_j \quad (A.9)$$

Tem-se para $i = 1, 2, \dots, N$:

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = \frac{D_{ef}}{R^2} \left[\sum_{j=1}^{N+1} G_{i,j} \cdot C_j + G_{i,N+1} \cdot C_{N+1} \right] - \frac{(1 - \varepsilon_p)}{\varepsilon_p} \frac{\partial q_i}{\partial t} \quad (A.10)$$

Onde N+1 é a concentração na superfície e este ponto (N+1) é a obtido pela própria condição de contorno na superfície da partícula. Rearranjando esta Equação em termos do adimensional x tem-se

$$\frac{\partial C_i(x,t)}{\partial x} \Big|_{x=1} = \frac{k_s \cdot R}{\varepsilon_p D_{ef}} (C_b - C_s) \quad (A.11)$$

Definindo o número de Biot pela Equação A.12

$$Bi = \frac{k_s \cdot R}{D_{ef}} \quad (A.12)$$

A condição de contorno na superfície (Equação A.11), pode ainda ser descrita em relação ao adimensional u conforme é apresentado pela Equação A.13.

$$\frac{\partial C_i(u,t)}{\partial u} \Big|_{u=1} = \frac{Bi}{2 \cdot \varepsilon_p} (C_b - C_s) \quad (A.13)$$

Aplicando colocação nesta condição tem-se:

$$\sum_{j=1}^{N+1} A_{N+1,j} \cdot C_j = \frac{0,5 \cdot Bi}{\varepsilon_p} \cdot [C_b - C_{N+1}] \quad (A.14)$$

Desta maneira pôde-se explicitar C_{N+1} em termos da matriz de colocação como é apresentado pela Equação A.15.

$$C_{N+1} = \frac{\frac{0,5 \cdot Bi \cdot C_b}{\varepsilon_p} - \sum_{j=1}^N A_{N+1,j} \cdot C_j}{A_{N+1,N+1} + 0,5 \cdot Bi / \varepsilon_p} \quad (A.15)$$