

Modelagem, Simulação e Controle de um Processo Contínuo de Purificação de Enzimas

05/92

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ENGENHARIA DE
ALIMENTOS

MODELAGEM, SIMULAÇÃO E CONTROLE DE UM
PROCESSO CONTÍNUO DE PURIFICAÇÃO DE
ENZIMAS

Rauca

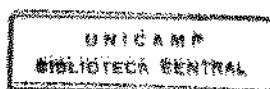
*Este exemplar corresponde a re-
dação final da tese defendida por
Maria Isabel Rodrigues e Aprovada
pela Comissão julgadora em 14.02.93*

Maria Isabel Rodrigues
Engenheira de Alimentos, FEA, 1985
Mestre Eng. Alimentos, FEA, 1989

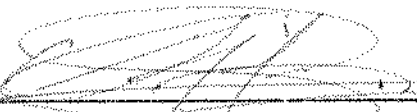
[Assinatura]
Orientador: Prof. Dr. Francisco Maugeri Filho
Co-orientador: Prof. Dr. Rubens Maciel Filho

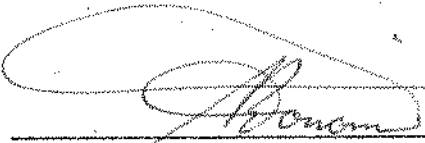
Tese apresentada à Faculdade de En-
genharia de Alimentos da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção
do título de Doutor em Engenharia de
Alimentos


CAMPINAS
1993

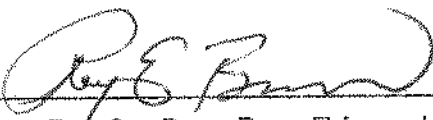



BANCA EXAMINADORA

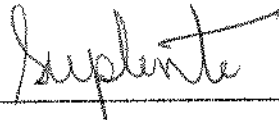

Prof. Dr. Francisco Maugeri Filho
(orientador)

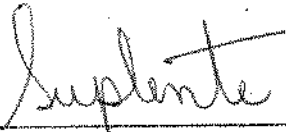

Prof. Dr. Antonio M. F. L. J. Bonomi
(membro)


Profa. Dra. Maria Regina Wolf Maciel
(membro)


Prof. Dr. Roy Edward Bruns
(membro)


Prof. Dr. Saul Gonçalves D'Avila
(membro)


Prof. Dr. Celso Lellis Bueno Netto
(membro)


Prof. Dr. Enrique Ortega Rodriguez
(membro)

Campinas, 17 de fevereiro de 1993

Dedico este trabalho:

Aos meus pais, Orlando (in memoriam) e Terezinha, exemplos de garra, luta e perseverança, tão intensos quanto o afeto, amor e respeito pelas pessoas.

Ao meu marido Francisco, pelo companheirismo no trabalho e em casa, apoio e carinho em todos os momentos.

À minha filha Marina, pelo brilho dos seus olhos e um sorriso que nos alimenta a alma.

Agradecimentos

- Aos Professores Dr. Francisco Maugeri Filho e Dr. Rubens Maciel Filho pela dedicada orientação, incentivo, confiança, apoio constante em todos os momentos e principalmente pelo prazer que eles transmitem na realização desta tarefa.
- Ao Professor Dr. Claudio Zaror pela colaboração no início deste trabalho, pela atenção e amizade.
- Ao Professor Dr. Roy Bruns pela colaboração e incentivo na realização do capítulo de otimização.
- À Professora Dra. Maria Regina Wolf Maciel pela dedicada correção da tese e apoio constante.
- Aos colegas do Departamento, Míriam, Florência, Ortega, Viotto, Fernando e Vivaldo pelo incentivo, apoio, compreensão e amizade.
- À Fátima, Jaime e Márcio pela amizade e companheirismo.
- À CAPES, pelo auxílio financeiro, para realização de parte deste trabalho na Universidade de Reading, durante o período de dezembro/89 a julho/90.
- À Maria Conceição Romualdo pelo paciente trabalho de digitação e impressão desta tese.
- À Associação Brasileira de Indústria de Alimentos (ABIA), pela edição das cópias desta tese.

Índice Geral

Nomenclatura	v
Resumo	vi
Summary	viii
I – Introdução	1
I.1 - Contexto do Problema	1
I.2 - Organização da Tese e Objetivos	3
II – Revisão Bibliográfica	5
II.1 - Introdução	5
II.2 - Processos de Purificação	7
II.2.1 - Remoção dos Insolúveis	10
II.2.1.1 - Centrifugação	12
II.2.1.2 - Técnicas de Filtração	12
II.2.1.3 - Sedimentação	16
II.2.2 - Separação Primária	16
II.2.2.1 - Extração por Solventes	17
II.2.2.2 - Extração usando sistemas de 2 fases aquosas	17
II.2.2.3 - Precipitação	18
II.2.3 - Métodos de Purificação	19

II.3 - Modelagem, Simulação e Controle de Processos.....	26
II.4 - Conclusão	31
III – Modelagem Matemática de um Processo Contínuo de Purificação de Enzimas.....	32
III.1 - Introdução	32
III.2 - Descrição do Processo e Desenvolvimento do Modelo.....	33
III.3 - Conclusão.....	42
IV – Análise do Comportamento do Processo no Estado Estacionário.....	44
IV.1 - Introdução.....	44
IV.2 - Modelo no Estado Estacionário.....	44
IV.3 - Análise Paramétrica do Processo	47
IV.4 - Análise da Sensibilidade dos Parâmetros	59
IV.5 - Conclusão	61
V – Análise do Comportamento Dinâmico do Processo..	63
V.1 - Introdução	63
V.2 - Estudo Dinâmico e Escolha da variável manipulável para o processo	64
V.3 - Conclusão	71

VI – Estrutura e “design” dos tipos de controles para o processo de purificação de enzimas.....	73
VI.1 - Introdução.....	73
VI.2 - Estratégia de controle “feedback”	78
VI.2.1 - Determinação dos parâmetros do controlador	83
VI.2.2 - Resultados do controle “feedback” com lei de controle PI e PID	94
VI.2.3 - Resultados da influência do atraso (“time delay”) na atuação do controle “feedback”	108
VI.3 - Estratégia de controle não convencional “feedback - feedforward”	113
VI.4 - Conclusão	128
VII – Estudo da Otimização do Processo	129
VII.1 - Introdução	129
VII.2 - Planejamento Experimental por Análise de Superfície de Resposta.....	131
VII.3 - Conclusão	160
VIII – Conclusões.....	161
IX – Perspectivas para futuros trabalhos	166
X – Referências Bibliográficas	167

Anexo A	– Resolução do sistema de equações algébricas para o estado do estudo estacionário (capítulo IV).....	177
Anexo B	– Fluxograma do Programa para simulações do estado transiente e controle “feedback”	187
Anexo C	– Resolução do sistema de equações algébricas para determinar a equação $F_{2EE(i)} = f(F_{1(i)}, C_{o(i)}, C_{2SP}, \text{parâmetros do processo})$ utilizado no controle “feedback-feedforward”	189
Anexo D	– Fluxograma do Programa para simulações com controle não-convencional “feedback-feedforward”	195
Anexo E	– Resolução do sistema de equações algébricas no estado estacionário para obtenção dos valores de C_1, q_1, C_2 e q_2 que são usados nos cálculos de rendimento e produtividade para o estudo da otimização do processo	197

Nomenclatura

C_o	=	Concentração de enzimas (a ser purificada) na alimentação do estágio de adsorção, (mol/l)
C_1	=	Concentração de enzima livre no estágio de adsorção, (mol/l)
C_2	=	Concentração de enzima livre no estágio de desorção, (mol/l)
C_{2SP}	=	Concentração de enzima livre no valor estacionário como set-point, (mol/l)
E_i	=	Erro no intervalo de amostragem no instante t , (mol/l)
F_1	=	Vazão de alimentação no estágio de adsorção, (l/h)
F_2	=	Vazão de alimentação no estágio de desorção, (l/h)
F_r	=	Vazão de reciclo, (l/h)
FC	=	Fator de concentração, (adimensional)
$ITAE$	=	"Integral time weightd absolute error", (mol.h/l)
k_1	=	Constante cinética no estágio de adsorção, (l/mol.h)
k_2	=	Constante cinética no estágio de adsorção, (1/h)
k_3	=	Constante cinética no estágio de adsorção, (1/h)
K_c	=	Ganho proporcional do controlador, (l ² /mol.h)
K_{cr}	=	Ganho proporcional crítico do controlador, (l ² /mol.h)
P_{cr}	=	Período crítico de oscilação, (h)
$PROD$	=	Produtividade do processo, (mol/l.h)
q_1	=	Concentração de enzima ligada no estágio de adsorção, (mol/l)
q_2	=	Concentração de enzima ligada no estágio de desorção, (mol/l)
q_m	=	Capacidade máxima de adsorção do gel, (mol/l)
r_c	=	Velocidade de reação da enzima livre, (mol/l.h)
r_g	=	Velocidade de reação da enzima adsorvida, (mol/l.h)
$REND$	=	Rendimento do processo, (%)
S	=	Fator de sensibilidade dos parâmetros, (adimensional)
T	=	Intervalo de amostragem, (h)
V_1	=	Volume total no reator de adsorção, (l)
V_2	=	Volume total no reator de desorção, (l)
V_l	=	Volume líquido no reator, (l)
V_s	=	Volume de gel no reator, (l)
ε	=	Porosidade do gel (volume líquido/volume total), (adimensional)
γ	=	Razão entre as vazões F_1/F_2 , (adimensional)
ψ	=	Razão entre as vazões F_r/F_1 , (adimensional)
τ_1	=	Tempo de residência no estágio de adsorção, (h)
τ_2	=	Tempo de residência no estágio de desorção, (h)
τ_I	=	Tempo integral ou "reset time", (h)
τ_D	=	Tempo derivativo, (h)

Resumo

Neste trabalho é considerado um processo contínuo de purificação de enzimas baseado no princípio da cromatografia por afinidade constituído de um estágio de adsorção e outro de desorção interligados, ambos do tipo CSTR, com reciclo da resina. O processo foi modelado matematicamente através dos balanços de massa e equações cinéticas (modelo determinístico) obtendo-se um sistema de equações diferenciais ordinárias (E.D.O.), com resolução numérica por Runge-Kutta 4ª ordem para o estado transiente e resolução analítica para estudos no estado estacionário. Com o intuito de verificar a influência dos parâmetros operacionais e cinéticos no rendimento e produtividade do processo, foi realizado um estudo de análise paramétrica com cálculo do fator de sensibilidade dos parâmetros nas condições de estado estacionário. A dinâmica do processo foi estudada através de simulações no estado transiente, permitindo a escolha da vazão de alimentação no segundo estágio (F_2), como a melhor variável manipulável. O controle do processo foi considerado utilizando-se controladores clássicos do tipo “feedback” com leis de controle PI (proporcional-integral) e PID (proporcional-integral-derivativo). Ambos mostraram-se bastante eficientes mesmo com significantes atrasos na medida da variável que se deseja controlar. Posteriormente, uma estratégia de controle não convencional do tipo “feedback-feedforward” foi desenvolvida e analisada, permitindo uma operação mais robusta com relação aos atrasos na análise, sem prejuízo da performance do processo. Através da metodologia de planejamento experimental e análise da superfície de resposta foi investigada a otimização do sistema, sendo possível então estabelecer faixas de operação das variáveis do processo visando a maximização do rendimento e da produtividade dentro das limitações operacionais.

Summary

The CARE (Continuous Adsorption Recycling Extraction) system, studied in this work, is a continuous enzyme purification process, which consists of two well mixed reactors with solid adsorber recycle, containing one adsorbing stage (1st reactor) and one desorbing stage (2nd reactor). A mathematical model based on fundamental mass balances and adsorption kinetics has been developed (deterministic model). A set of ordinary differential equations numerically integrated using the 4th order Runge-Kutta's method, was obtained. The parametric analysis and parameters sensitivity studies were performed considering steady state behavior. The appropriate manipulated variable, the flow rate at the 2nd stage, was determined from the dynamic responses of the system, so that the control structure could be defined. Firstly, classical PI (proportional-integral) and PID (proportional-integral-derivative) feedback control strategies were studied. Both of them showed good performance even when considerable time-delays in the on line analysis of the control variable were considered. Later, the non-conventional feedback - feedforward control strategy was also studied and showed a very robust operation since higher time-delays were successfully managed, without affecting the performance of the system. The optimization of the process, based on the maximization of both recovery yield and productivity, was carried out using the response surface analysis method, so that the optimal ranges for the different variables could be determined.

I – Introdução

I.1 - Contexto do Problema

Segundo SPALDING (1991), os equipamentos para os processos de separação e purificação movimentam mundialmente um mercado anual de 1 bilhão de dólares aproximadamente sendo que estas etapas (separação e purificação) podem representar até 90% do custo final de um produto obtido na fermentação. As vendas desses equipamentos aumentaram em 20% na última década e devem continuar a crescer 20 a 25% por ano. Para 1995 estima-se que o mercado deve atingir 2,5 bilhões de dólares. Por outro lado, espera-se que o mercado de bioprodutos no ano 2000 estará ao redor de 40 - 100 bilhões de dólares (HARIRI, 1989).

As enzimas obtidas através de processos de fermentação em larga escala são responsáveis por uma grande faixa de vendas neste mercado, já que algumas aplicações industriais estão bastante desenvolvidas. A figura 1.1 apresenta a distribuição de vendas das enzimas nas indústrias (FALCH, 1991). A utilização de proteases em detergentes caseiros é ainda o mercado mais importante.

Os benefícios da engenharia genética, os progressos na tecnologia dos processos, automação, controle e desenvolvimento de sistemas especialistas são ferramentas que permitem a otimização e estabilidade do rendimento e da produtividade de um processo, com vistas à viabilização de um produto no mercado.

O controle de processos na área de engenharia química tem sido utilizado há muitos anos. No entanto, somente nos últimos quinze anos a engenharia bioquímica tem explorado com sucesso este potencial nos processos de fermentação.

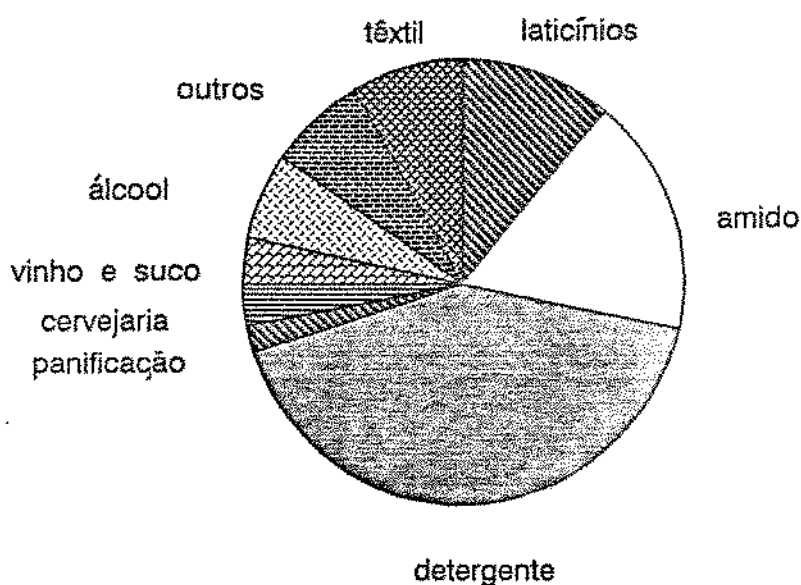


Figura 1.1 – Distribuição de vendas de enzimas nas indústrias (FALCH, 1991).

Atualmente a preocupação com a escolha do método mais conveniente (economicamente e tecnologicamente) para a separação e purificação dos bioprodutos despertaram nos pesquisadores o interesse na etapa pós-fermentação. Entretanto, o estudo do controle das etapas de separação e purificação com potencial em escala industrial ainda é uma área a ser explorada, com poucos trabalhos publicados.

I.2 - Organização da tese e objetivos

Tendo em vista os fatores anteriormente mencionados, neste trabalho procurou-se estudar e compreender o comportamento no estado estacionário e dinâmico para explorar o uso de controle de processos na etapa de purificação de enzimas.

No capítulo II é apresentada a revisão da literatura visando condensar as informações publicadas relevantes ao desenvolvimento deste trabalho e escolher um processo contínuo de purificação de enzimas ou proteínas com potencial de uso em escala industrial.

Uma vez escolhido o processo é possível desenvolver uma modelagem matemática através dos balanços de massa e modelo cinético das reações (modelo determinístico), obtendo-se um sistema de equações diferenciais ordinárias (veja capítulo III).

Quando os termos de acúmulo são iguais a zero obtém-se um sistema de equações algébricas, com resolução analítica, representando o sistema no estado estacionário. Assim, no capítulo IV o objetivo foi analisar a influência da variação dos parâmetros operacionais e cinéticos no rendimento e produtividade do processo.

O estudo no estado transiente, capítulo V, possibilita a compreensão do comportamento dinâmico do processo e principalmente a escolha da variável manipulada mais adequada para a implementação de estratégias de controle.

O capítulo VI tem como objetivos principais verificar as possibilidades de implementação de estratégias de controle clássico “feedback” e não-convencional do tipo “feedback-feedforward”. Além disso, é importante também considerar os atrasos na atuação do controle devido à necessidade de análise “on-line” da variável que deseja-se controlar, mantendo-a no valor do “set-point” estabelecido frente às perturbações que possam ocorrer.

Finalmente, o capítulo VII apresenta um estudo da otimização do sistema, para determinação das faixas ótimas de operação dos vários parâmetros do processo, através da metodologia de planejamento experimental e análise da superfície de resposta, permitindo obter informações quanto à definição dos valores de “set-point” objetivando operação em alta performance.

II – Revisão Bibliográfica

II.1 – Introdução

O avanço da Engenharia Bioquímica nos últimos anos tem proporcionado a obtenção de uma vasta gama de produtos obtidos através dos processos de fermentação. A necessidade econômica de minimizar os custos para tornar um produto comercialmente viável, tem levado os pesquisadores a estudos com objetivos de melhorar o rendimento e a produtividade dos processos. Por outro lado, a engenharia genética, via manipulação dos microorganismos, tem contribuído muito neste mesmo intento. No entanto, a viabilidade de um processo pode ficar totalmente comprometida na etapa de separação e concentração do produto. Isto pode ocorrer não só devido às características degenerativas em que o produto pode ser submetido, como também à escolha inadequada de um processo de separação.

Em 1986, BAILEY e OLLIS afirmaram que o desafio dos próximos anos seria não só saber selecionar as melhores combinações de substrato, enzima ou microrganismo e processo de fermentação, mas também o melhor processo de recuperação de um dado produto.

Na área de Biotecnologia os processos de separação, recuperação e purificação do produto (“downstream processing”) são muitas vezes referidos como sendo a “outra metade” do processo, sendo que a primeira metade logicamente é a etapa de fermentação. Esta divisão do processo em duas metades pode provocar enganos.

Isto porque, a área de separação de uma planta de biotecnologia pode ser muito cara, dependendo do produto e sua finalidade, podendo envolver mais da metade da planta em termos de espaço, capital e custos de operação (BJURSTROM, 1985 e KNIGHT, 1989a). A figura 2.1 apresenta um fluxograma que resume as diferentes opções e áreas que compõem a etapa de separação de um produto obtido por processos biotecnológicos.

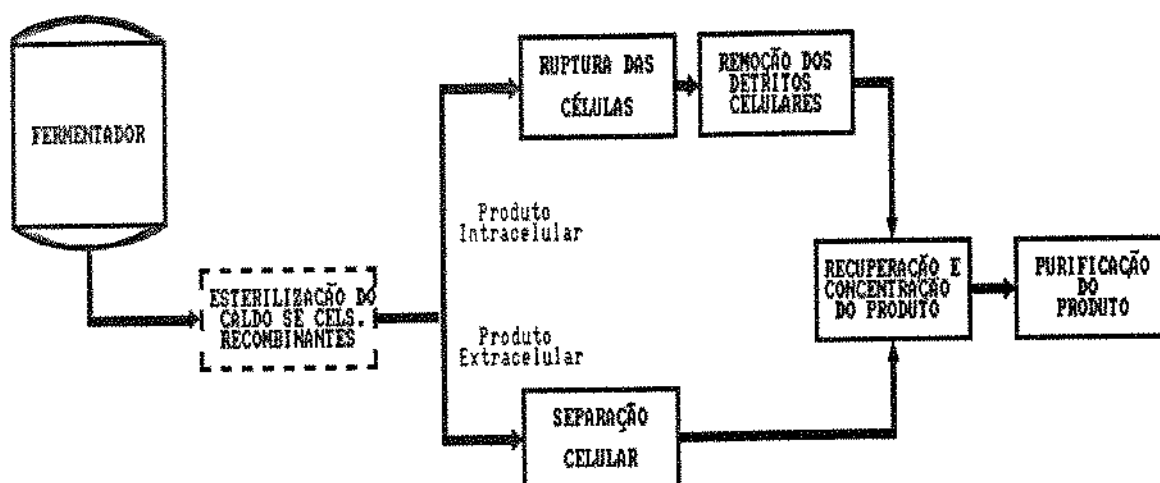


Figura 2.1 – Fluxograma de uma planta típica de um processo biotecnológico.

Neste capítulo são apresentadas e discutidas as técnicas de separação e purificação mais usuais, assim como suas aplicações e limitações. Uma revisão sobre

modelagem, simulação e controle de processos biotecnológicos relacionados com esse trabalho também foi realizada. Pretende-se com isso, verificar quais são as inovações e tendências das pesquisas desenvolvidas nesta área nos últimos anos.

II.2 - Processos de Purificação

O caldo de fermentação é uma mistura aquosa bastante complexa, contendo células, produtos extracelulares solúveis, produtos intracelulares, substratos não convertidos e outros subprodutos.

As técnicas de separação dependem das características iniciais do caldo de fermentação (viscosidade, concentração do produto, impurezas, etc.), localização do produto (intracelular ou extracelular), tamanho, cargas, solubilidade, concentração do produto final e condições de embalagem (produto cristalizado, líquido concentrado, solução bruta ou em pó), como também a escala do processo e o valor do produto (BAILEY e OLLIS, 1986). Todo produto obtido por fermentação requer uma etapa de recuperação. Alguns produtos biológicos exigem muito pouca purificação enquanto outros demandam quantidades extensivas. A tabela 2.1 apresenta técnicas usadas para recuperação, purificação ou ambas (BJURSTROM, 1985).

Tabela 2.1 – Técnicas de separação comumente usadas para recuperação e/ou purificação

Técnicas de Separação	Recuperação	Purificação
Ruptura celular	×	
Centrifugação	×	
Filtração rotativa à vácuo	×	
Ultrafiltração	×	×
Precipitação	×	×
Cromatografia		×

A sequência típica de operações para se obter um produto altamente purificado a partir do caldo de fermentação é a seguinte:

1. Remoção dos Insolúveis: filtração e centrifugação são as operações unitárias mais usadas nesta etapa, quase não ocorrendo concentração do produto ou melhoramento de sua qualidade.
2. Separação Primária: Extração por solvente, adsorção, precipitação e ultrafiltração são os mais conhecidos. Nesta etapa a concentração do produto desejado aumenta consideravelmente e substâncias de polaridade distintas são

separadas do produto.

3. Purificação: Precipitação fracionada, cromatografia, eletroforese e adsorção podem ser usadas nesta etapa. Estas técnicas são altamente seletivas para o produto, ocorrendo a remoção de impurezas com funcionalidade química e propriedades físicas semelhantes ao produto.
4. Separação final do produto: Esta etapa depende da forma em que o produto será comercializado no mercado. Processos de cristalização, centrifugação e secagem (atomização, liofilização ou remoção por solvente orgânico) são etapas que podem ser usadas para obtenção do produto seco.

Evidentemente essas 4 etapas vão ser usadas de acordo com o tipo de produto, concentração e pureza desejadas. A tabela 2.2 é um exemplo típico para obtenção de produtos farmacêuticos mostrando a concentração (g/l) e pureza relativa (%) do produto desde a etapa de fermentação e as etapas de recuperação do produto (remoção de sólidos, separação primária, purificação e cristalização) (BELTER *et alii*, 1988).

Tabela 2.2 – Processamento de Produtos Farmacêuticos Típicos

Etapas	Produto		
	Processo Típico	Concentração (g/l)	Pureza (%)
Produção	Fermentação	0,1 - 5	0,1 - 1,0
Remoção dos insolúveis	Filtração	1,0 - 5	0,2 - 2,0
Separação Primária	Extração	5 - 50	1 - 10
Purificação	Cromatografia	50-200	50 - 80
Preparação Final	Cristalização	50 - 200	90 - 100

O objetivo principal na escolha da melhor estratégia de purificação é obter máximo rendimento com máxima pureza a custos minimizados. Para isso, é necessário reduzir ao mínimo o número de etapas envolvidas (HARRIS, 1989).

II.2.1 - Remoção dos Insolúveis

As partículas (celulares e moleculares) podem ser separadas segundo suas propriedades físico-químicas tais como: tamanho, densidade, solubilidade e difusivi-

dade. A figura 2.2 apresenta métodos de separação baseados nestas características versus tamanho da partícula. Por exemplo, as partículas na faixa de 0,3 a 10 mm podem ser separadas por filtração, centrifugação e/ou sedimentação.

A escolha entre filtração (batelada, contínua à vácuo, fluxo contra-corrente, etc.), centrifugação (rotor vertical ou horizontal) ou sedimentação/coagulação dependem das condições do caldo de fermentação (temperatura, pH, força iônica), componentes em suspensão (células, polímeros, cátions polivalentes, presença de outras partículas), e finalmente do estado do produto desejado.

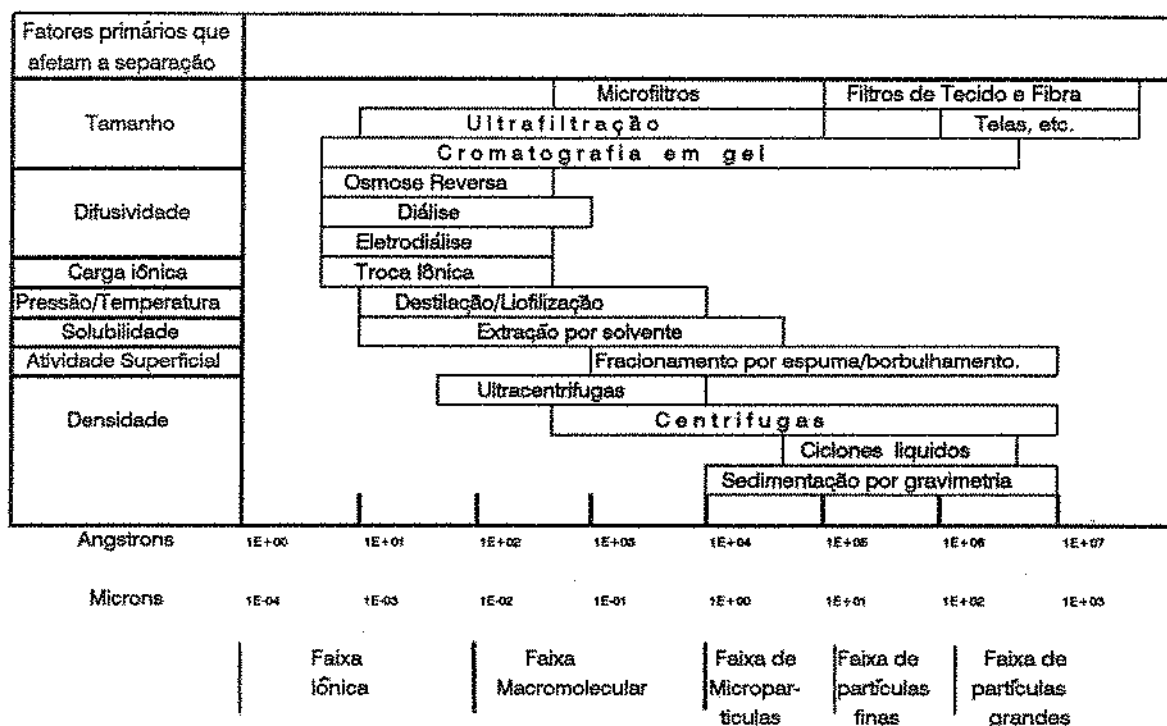


Figura 2.2 – Métodos de separação baseados nas características físico-químicas das partículas (CHERYAN, 1986).

II.2.1.1 - Centrifugação

A centrifugação pode ser usada quando o material não for facilmente filtrado. Os equipamentos de centrifugação são relativamente mais caros que o de filtração, no entanto, para partículas pequenas, onde agentes filtrantes não são efetivos este processo será mais eficiente.

A centrifugação baseia-se na diferença de densidade entre os sólidos e o meio em que estes estão dispersos, no diâmetro das partículas e viscosidade do líquido.

As centrífugas industriais geralmente são de fluxo contínuo. Quanto menor o tempo de residência no rotor, maior será a capacidade de processamento e mais econômico será o processo. Leveduras têm sido recuperadas por centrifugação há bastante tempo com bons resultados. Entretanto, bactérias que são 10 vezes menores que leveduras têm sua capacidade de centrifugação reduzida em 100 vezes implicando em centrífugas muito mais dispendiosas. As células animais e vegetais apresentam também dificuldade devido às suas fragilidades estruturais, desintegrando-se facilmente ao passar pelo rotor da centrífuga.

II.2.1.2 - Técnicas de Filtração

Filtração é uma técnica que tem sido largamente usada tanto na remoção de insolúveis como também na separação primária de produtos biológicos. Conseqüentemente muitas técnicas tem sido desenvolvidas nesta área. Os métodos de filtração

tradicionalmente usados nos bioprocessos incluem os filtros prensas e vários tipos de filtros com tambor rotatório à vácuo.

O filtro prensa opera em batelada, trabalhando sob pressão. O baixo custo e o fácil manuseio do equipamento são suas principais vantagens. Tem sido usado para remoção de microrganismos a partir dos caldos de fermentação com produtos extracelulares e na recuperação de precipitados protéicos. É uma técnica lenta que necessita de limpeza dos filtros a cada novo ciclo de operação.

Os filtros com tambor rotatório à vácuo operam continuamente e são comumente usados para recuperar leveduras e micélios (fabricação de antibióticos, por exemplo) a partir do caldo de fermentação.

A tecnologia de filtração utilizando sistemas com membranas é a área que mais tem se desenvolvido nos últimos anos, especialmente para processos biológicos. As três técnicas de filtração com membrana são: microfiltração, ultrafiltração e osmose reversa, e são classificadas de acordo com o tamanho da partícula.

Microfiltração: compreende a faixa de maior porosidade podendo reter partículas de até $0,1 \mu m$. É muito usada nos bioprocessos para esterilização de meios sensíveis ao calor, bem como na entrada de ar nas fermentações aeróbicas e para reter microrganismos nas saídas dos gases provenientes da fermentação. Este tipo de filtração não retém proteínas dissolvidas.

Ultrafiltração: largamente usada na separação de produtos biológicos,

compreendendo faixa de porosidade menor que da microfiltração são capazes de reter proteínas dissolvidas com baixos pesos moleculares (McDONOGH *et alii*, 1992). Assim a ultrafiltração é útil não só para concentração do produto (devido à remoção dos solventes) como também para purificação devido à remoção de impurezas de baixo peso molecular. Um problema que se apresenta usualmente é a queda da vazão com o tempo do processo, devido ao acúmulo de proteína na superfície da membrana (concentração/polarização). Uma alternativa para amenizar este efeito é a utilização de sistemas de contra-fluxo a cada intervalo de tempo, para prolongar ao máximo o uso do equipamento, até que haja realmente necessidade de limpeza.

Osmose Reversa: também conhecida como hiperfiltração. É o nível mais alto de filtração possível retendo não somente proteínas como também sais e pequenas moléculas orgânicas (peso molecular na faixa de centenas). Esta técnica tem sido mais usada na purificação de água.

Das três técnicas citadas a ultrafiltração é a que tem atingido maior impacto na separação dos processos biotecnológicos.

Uma ilustração bastante interessante de como o tamanho da partícula pode afetar economicamente a recuperação de células via centrifugação versus ultrafiltração foi apresentada por BJURSTROM (1985). A figura 2.3 mostra que o custo total da separação utilizando-se centrifugação é mais fortemente afetada pelo tamanho da partícula do que para ultrafiltração. Nota-se ainda que com o aumento do tamanho da partícula os custos da separação via centrifugação são reduzidos

enquanto que para ultrafiltração os custos são menos dependentes do tamanho. O ponto de cruzamento está na faixa de 1-2 μm (ao redor do tamanho da *Escherichia coli*). Esta comparação de custos embora interessante nem sempre é o parâmetro para decisão entre uma ou outra técnica de separação. Isto porque, existem outros fatores não-econômicos que afetam significativamente a escolha de um equipamento incluindo as seguintes considerações: compatibilidade com facilidades existentes, compatibilidade com o processo global e grau de pureza do produto.

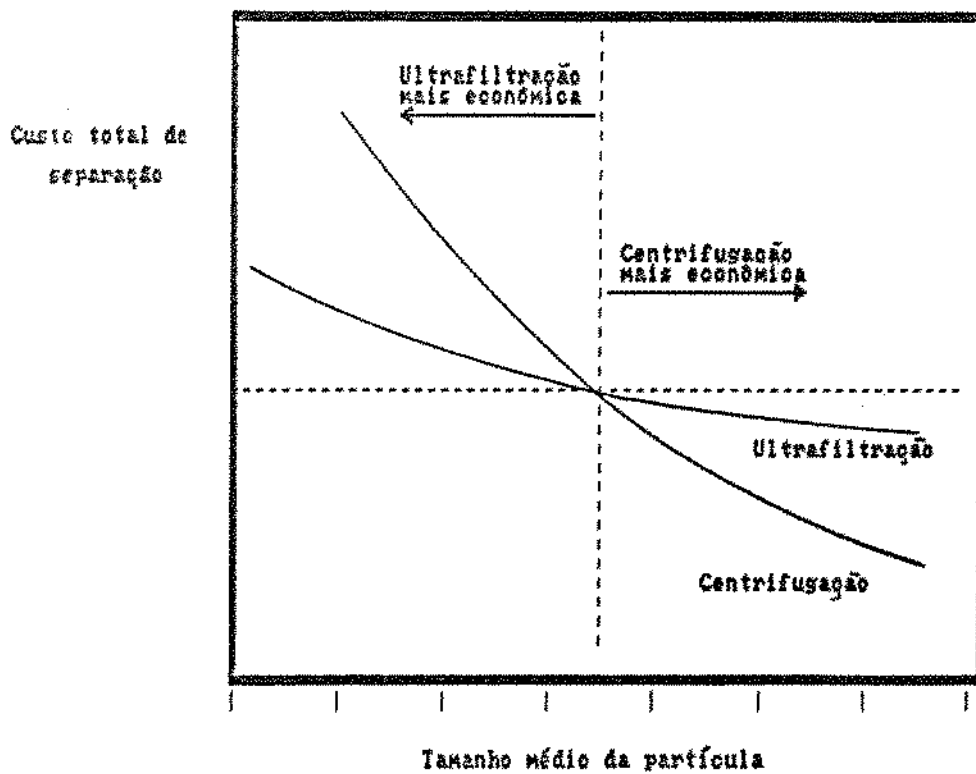


Figura 2.3 – Comparação dos custos de separação em função do tamanho médio da partícula para centrifugação e ultrafiltração. (BJURSTROM, 1985)

II.2.1.3 - Sedimentação

A recuperação de biomassa por sedimentação é possível quando as células tendem a agregar-se (coagulação) ou formar flocos com ajuda de cátions polivalentes ou polímeros extracelulares. O processo de sedimentação gravitacional é bastante simples e barato, porém lento e limitado.

II.2.2 - Separação Primária

Nesta etapa o objetivo principal é separar o produto da solução diluída, produzindo uma solução mais concentrada removendo o máximo possível a quantidade de água.

Muitos processos para obtenção de proteínas terapêuticas (por exemplo anticorpos monoclonais e produtos de células animais) possuem uma baixa concentração de produto ao final da fermentação, ao redor de 1 a 100 mg/litro. Assim, no primeiro estágio de purificação a proteína precisa ser concentrada de 10 - 50 vezes para que o volume a ser processado nos estágios posteriores seja reduzido. Portanto, a separação primária é bastante importante a nível de processo industrial nas considerações de aumento de escala. Há várias técnicas disponíveis, sendo a ultrafiltração uma das preferidas.

II.2.2.1 - Extração por Solventes

Muitas enzimas, proteínas e antibióticos têm excelentes solubilidades e estabilidade em solvente orgânicos. Vários estágios de extração aquosa e solvente alternados podem oferecer um produto concentrado e purificado.

Há vários tipos de processos de extração desenvolvidos, entre os quais:

- extração em batelada
- extração multi-estágios
- extração diferencial
- extração fracionada com uma fase estacionária
- extração fracionada com 2 fases móveis

II.2.2.2 - Extração usando sistema de 2 fases aquosas

Esta técnica, não seletiva o suficiente para promover alta pureza, é bastante similar a de extração por solventes orgânicos, no entanto, nas duas fases o componente principal é a água na presença de sais e polímeros solúveis. Diferenciam-se dos solventes não polares por apresentarem baixas tensões superficiais e constantes dielétricas na interface evitando a desnaturação de enzimas.

O sistema mais largamente estudado até hoje é composto de polietileno glicol (PEG) e dextrana. A maior dificuldade para tornar a extração de duas fases aquosas comercialmente viável, usando-se sistemas PEG-dextrana, é o custo da dextrana (\$100 a 600 dólares/kg). SIKDAR *et alii* (1991) substituíram a dextrana por maltodextrina (\$ 1 a 2,5 dólares/kg) obtendo uma pobre resolução e um coeficiente de partição da proteína nada atrativo. Outros sistemas como PEG/sais (fosfato ou sulfato) também têm sido bastante pesquisados (TJERNELD e JOHANSSON, 1990 e KOPPERSCHLAGER e BIRKENMEIER, 1990), apresentando resultados interessantes.

A técnica de extração em sistemas de 2 fases aquosas oferece várias vantagens como: processamento em larga escala, alto rendimento, atinge o equilíbrio rapidamente, fácil aumento de escala, reutilização do solvente e possibilita um processamento contínuo (KULA, 1990).

Os estudos a nível de laboratório e planta piloto estão bastante desenvolvidos e aplicação em larga escala já foi citada (KIM *et alii*, 1988).

II.2.2.3 - Precipitação

A precipitação com sais neutros tais como o sulfato de amônia, solventes orgânicos, ou outros agentes para separação e purificação de proteínas é um dos métodos mais antigos e conhecidos e ainda usado para proteínas. Entretanto a purificação obtida é mínima, adicionando-se ainda um agente estranho que deverá

ser eliminado ou recuperado posteriormente. Normalmente esta técnica é ineficiente resultando baixos rendimentos. Além disso, o uso de solventes em larga escala é indesejável onerando bastante o processo (ASENJO e PATRICK, 1990).

II.2.3 - Métodos de Purificação

Na etapa anterior (separação primária) o volume já deve ter sido razoavelmente reduzido e a concentração de enzimas deve estar ao redor de 50 a 70 g/l podendo-se então escolher uma das técnicas de cromatografia para purificação.

LAURENT (1982) apresenta um quadro contendo diferentes técnicas de separação e purificação de enzimas, segundo suas propriedades globais (figura 2.4)

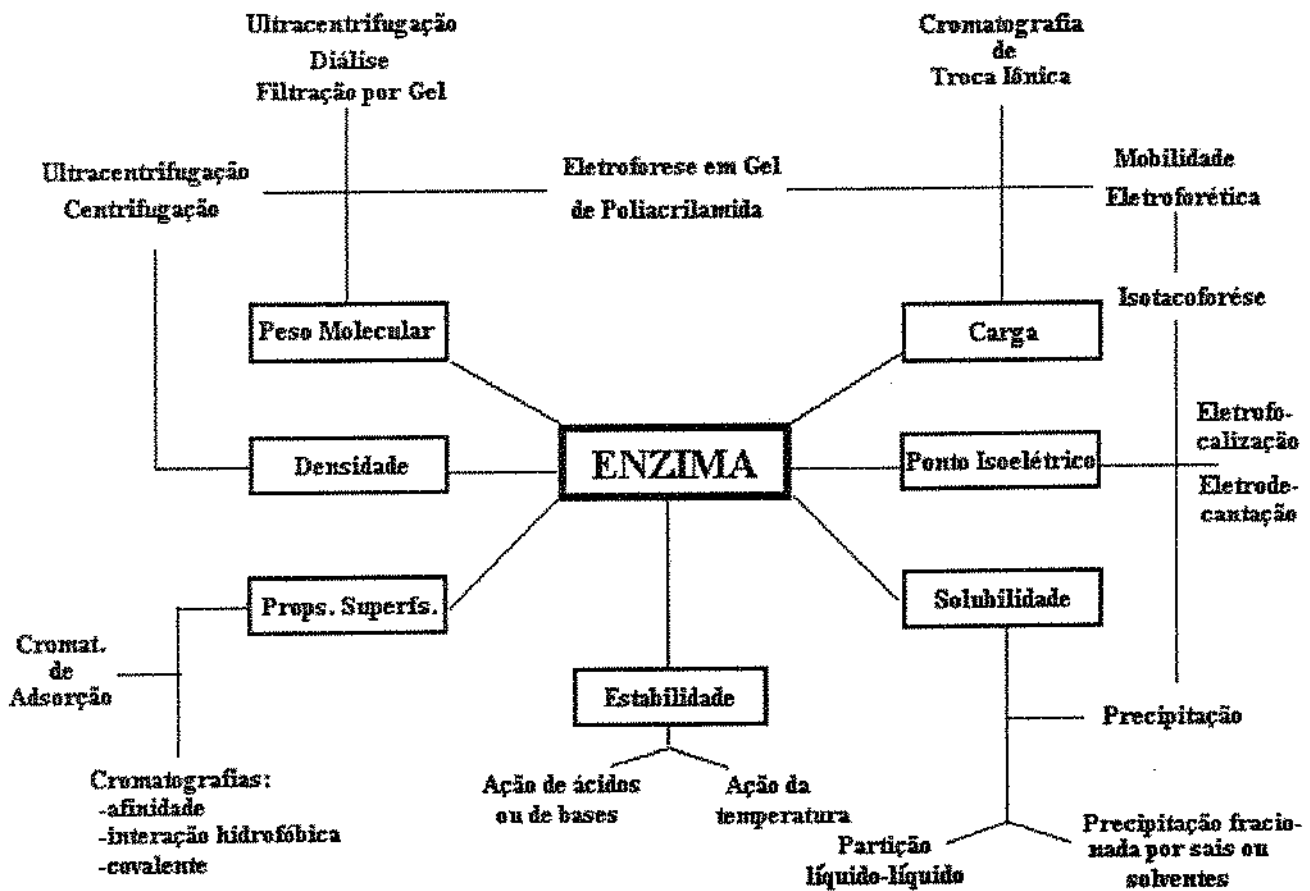


Figura 2.4 – Diferentes técnicas de separação e purificação de enzimas segundo suas propriedades globais.

Algumas dessas técnicas usadas tanto para separação ou purificação já foram descritas anteriormente. Neste item o enfoque é o uso das técnicas de cromatografia usadas para purificação de enzimas. A tabela 2.3 apresenta diferentes alternativas para o uso da técnica de cromatografia em larga escala (ASENJO e PATRICK,

1990). A escolha é feita frequentemente de forma empírica com ensaios em escala de laboratório.

Tabela 2.3 – Métodos cromatográficos para purificação de proteínas em larga-escala

Propriedades Físico-Químicas	Operação	Característica	Uso
Forças de Van der Waals pontes H Polaridade Momento Dipolar	Adsorção	Boa para alta resolução e velocidade, boa capacidade	sorção a partir do caldo bruto de fermentação, fracionamento
Carga (curva de titulação)	Troca-Iônica	alta resolução, alta velocidade, alta capacidade.	sorção inicial, fracionamento
Hidrofobicidade na superfície	Interação hidrofóbica	boa resolução, velocidade e capacidade pode ser alta	fracionamento parcial
Afinidade Biológica	Cromatografia por afinidade	excelente resolução, alta velocidade e alta capacidade	fracionamento, adsorção a partir do caldo bruto
Ponto Isoelétrico	Cromatografia de focalização	altíssima resolução alta velocidade e altíssima capacidade (limitada pelo tamanho)	fracionamento, adsorção a partir do caldo bruto de fermentação
Peso Molecular	Filtração por gel	resolução moderada, baixa capacidade excelente para desalinização	desalinização, polimento final, remoção de solvente
Interações hidrofóbicas e hidrofílicas	Cromatografia líquida de fase reversa	excelente resolução, capacidade intermediária	fracionamento

Para obtenção da enzima pura, o ideal seria usar somente um estágio, no entanto na maioria das vezes 2, 3 ou até 4 etapas são necessárias. Várias técnicas de cromatografia podem ser usadas em série (por exemplo: troca iônica, interação hidrofóbica e cromatografia de afinidade) para obtenção da pureza final desejada. Segundo HARAKAS (citado por KNIGHT, 1989b) a chave para redução dos custos é limitar o número de estágios do processo global e conseguir o máximo de recuperação em cada etapa. Por exemplo, se três ou mais etapas forem usadas cada uma recuperando 80% da atividade biológica, no final a recuperação será menor que 50%, dobrando o custos do produto.

Entre as várias técnicas de cromatografia disponíveis, a de troca iônica, afinidade e filtração por gel, são as mais usadas hoje em dia com aplicação em larga escala. Outra técnica que tem apresentado bons resultados recentemente é a cromatografia líquida de alta performance (HPLC). Na realidade, não é propriamente uma técnica de separação, mas sim um método especial de cromatografia com a finalidade de reduzir o tempo de operação e melhorar a eficiência da separação.

Não há regras pré-estabelecidas para determinar quais técnicas devem ser usadas para uma dada separação e purificação, no entanto, a experiência mostra que (BJURSTROM, 1985): cromatografia de troca iônica pode ser usada em qualquer etapa do processo, mas é mais frequentemente empregada como uma técnica inicial, já que é capaz de reter uma grande quantidade de proteínas. Cromatografia de

afinidade pode ser usada em qualquer estágio, mas é mais particularmente eficiente quando concentrações baixas de produto estiverem presentes em grandes volumes de solução contendo muitos contaminantes. Filtração em gel é mais adequada para o estágio final de purificação, se poucos contaminantes estiverem presentes e se o volume do processo não for muito grande.

SCOPES (1981) relata que a **cromatografia de troca iônica** foi a mais usada naqueles últimos 20 anos e ROE (1989) acredita que ela ainda é a mais comumente utilizada. Isto ocorre devido a facilidade de manuseio, aumento de escala, larga aplicabilidade, flexibilidade e baixo custo em comparação a outros métodos. Este método tem sido utilizado há vários anos em escala industrial para purificação de água. Os trabalhos de pesquisa mais recentes têm dado enfoque à etapa de eluição da proteína. YAMAMOTO *et alii* (1987, 1988 e 1992) apresentam a eluição em gradiente linear e em degrau como método mais vantajoso do que a tradicional eluição isocrática.

Cromatografia de permeação em gel é uma técnica usada para separar moléculas de diferentes tamanhos. É conhecida também por outros termos como filtração em gel e cromatografia de exclusão. É baseada no princípio de que pequenas partículas penetram na estrutura dos poros do gel (fase estacionária) muito mais facilmente do que as moléculas de maior tamanho. Assim, o tempo de retenção das pequenas moléculas no interior da coluna é maior do que as moléculas de maior porte. Este tipo de cromatografia tem sido usada em larga escala para operações de desalinização de albumina do soro sanguíneo como último passo da purificação da

albumina e também na de insulina (WANKAT, 1988).

A técnica de **cromatografia por afinidade** baseia-se na especificidade química natural de alguns biopolímeros. A purificação é atingida devido a interação específica entre um agente imobilizante e um componente na fase líquida, sendo altamente seletiva. O adsorvente consiste de 2 partes: um suporte e um ligante. O suporte é covalentemente ou ionicamente ligado ao ligante mas não reage com o soluto. Exemplos de tipos de interação biológica usadas nos sistemas de afinidade estão resumidos na tabela 2.4.

Tabela 2.4 – Exemplos de ligante/proteína na cromatografia por afinidade

Proteína	Natureza do ligante
Enzima	Substrato da enzima
	Inibidor da enzima
	Coenzima
Anticorpo	Antígeno
Antígeno	Anticorpo monoclonal
Hormônio	Receptor

Esta técnica, devido ao alto grau de especificidade, oferece uma extração eficiente de um determinado produto a partir de uma mistura complexa que é típica dos processos bioquímicos. Por causa desta característica, este método tem se tornado o mais largamente usado nos últimos 20 anos para purificação de proteínas, obtendo-se um produto de alta pureza e um bom rendimento global (CHEN, 1990). No entanto, algumas desvantagens como dificuldade de operação em larga escala, alto custo, dificuldade no aumento de escala e operação contínua (JANSON, 1984) têm levado muitos pesquisadores na última década a desenvolverem novas tecnologias baseadas na cromatografia por afinidade para solucionar ou amenizar estes problemas. Algumas dessas técnicas com grandes perspectivas de aplicação são:

- precipitação por afinidade: proposta recentemente por JENDRISAK, SENTAD, MATTIASSON, PEARSON *et alii* e Van DAM *et alii* (citado por CHEN, 1990).
- cromatografia de fluxo radial com suporte de celulose modificada: HUANG *et alii* (1988) e SAXENA e DUNN (1989).
- cromatografia por afinidade associada a ultrafiltração: HERAK e MERRILL (citado por SHI e SADANA, 1991).
- extração contínua com reciclo utilizando-se o princípio de cromatografia por afinidade (PUNGOR *et alii*, 1987).

Este último método, foi inicialmente aplicado na purificação de β -galactosidase produzida por fermentação de *Escherichia coli*, usando ligante PABTG (p-aminobenzyl 1-thio- β -D-galactopyranoside) e gel de agarose. O processo é constituído de dois reatores interligados, sendo que no primeiro estágio ocorre a etapa de adsorção do produto a ser purificado e no segundo estágio a desorção. O processo é contínuo, não exige etapas preliminares de separação e purificação e possui grande potencial de aplicação industrial. Levando-se em consideração estas características singulares deste processo, o mesmo foi escolhido para a realização do trabalho de modelagem, simulação e controle desenvolvido nesta tese. A descrição do sistema é apresentada mais detalhadamente no item .

II.3 - Modelagem, Simulação e Controle de Processos Bioquímicos

A modelagem matemática dos processos fermentativos e de purificação, baseada nos balanços fundamentais de massa e reações cinéticas (modelos determinísticos) têm sido alvo de interesse de muitos pesquisadores na última década. Pode-se praticamente afirmar que experimentos baseados na tentativa e erro utilizando-se planta piloto ou escala de laboratório para melhorar a performance do processo já estão ultrapassados. Este fato se deve principalmente a algumas características singulares dos bioprocessos: matéria prima muito cara, tempo longo de processamento, muitos parâmetros a serem estudados (pH, temperatura, composição do meio de fermentação), condições operacionais (batelada, batelada-alimentada, contínuo) e análises complexas e caras. Assim, as simulações em computador através dos mo-

delos têm se tornando um método eficiente e econômico para otimização, aumento de escala e definição de estratégias de controle. Segundo BERNINGER *et alii* (1991) os modelos não substituem os experimentos práticos, podendo, no entanto, reduzir consideravelmente o número deles.

A modelagem e simulação dos processos cromatográficos de adsorção em coluna de leito empacotado e reator batelada têm sido estudada por vários autores como CHASE (1984a), COWAN *et alii* (1986), ARVE e LIAPIS (1988), HORSTMAN e CHASE (1989), AFEYAN *et alii* (1989), GORDON *et alii* (1990) e BERNINGER *et alii* (1991).

Com o objetivo de tornar o desenvolvimento de bioprocessos menos arte e mais ciência, PETRIDES *et alii* (1989) desenvolveram um "software" chamado Simulador de Bioprocessos que foi testado na produção de hormônios de crescimento de porcos (pGH). Foi demonstrado que a partir de dados de laboratório e planta piloto, é possível elaborar um modelo de fluxograma com a escolha dos equipamentos (desde fermentadores até colunas de cromatografia), avaliar economicamente o processo e definir prioridades para melhorar a performance do mesmo.

O avanço nas técnicas de controle e automação de processos de fermentação tem sido muito grande nos últimos anos, no entanto, na literatura praticamente não há citações referentes ao controle das etapas de recuperação e purificação (com potencial de uso em larga escala) com exceção aos equipamentos de análise cromatográfica.

Os processos fermentativos envolvem uma interação complexa entre o microrganismo e seu ambiente. O controle “feedback” é necessário porque, em processos reais, há variações na qualidade do inóculo e matéria prima, como também perturbações inesperadas que podem acarretar desvios na performance do processo. Estratégias de controle são elaboradas para manipular variáveis macroscópicas (ex. concentração, vazão) e não os parâmetros intracelulares que afetam diretamente a regulação do metabolismo (ex. concentração de ATP) (O' CONNOR *et alii*, 1992).

Segundo CHATTAWAY e STEPHANOPOULOS (1989) e HENSON e SEBORG (1992) o controle e monitoração dos bioreatores são seriamente dificultados por dois fatores. O primeiro é a falta de biosensores com boa resolução para medidas “on-line” de biomassa, substrato ou produto. O segundo é a falta de modelos adequados que descrevam toda a complexidade dos processos bioquímicos, e que consideram a não-linearidade do sistema, e a variação dos parâmetros com o tempo.

O desenvolvimento de biosensores que atenda aos requisitos (alta especificidade, alta sensibilidade, miniaturização e multifuncionalidade) necessários para um bom controle de processos tem merecido muita atenção. WATANABE *et alii* (1991) desenvolveram biosensores para determinação simultânea de sacarose e glicose, lactose e glicose, e amido e glucose. OGBOMO *et alii* (1990) e LUDI *et alii* (1990) acreditam que a combinação da técnica FIA (“Flow injection analysis”) com colunas com enzimas imobilizadas será em breve uma alternativa muito promissora para aplicação em controle “on-line”, devido a sua versatilidade, simplicidade e flexibilidade. Os princípios de detecção com emprego de FIA são espectrofotometria,

fluorimetria, espectrofotometria de massa, absorção atômica, emissão de chama, índice de refração, calorimetria e várias técnicas eletroquímicas. Uma das vantagens do uso desta técnica é que ela não é afetada pela esterilização, como são os biosensores.

A estratégia de controle adaptativo para o controle de fermentação tem sido bastante utilizada devido a duas razões principais: os processos de fermentação envolvem organismos vivos com um comportamento dinâmico fortemente não-linear e não-estacionário e a falta de biosensores baratos capazes de fornecer medidas dos parâmetros "on-line". VIGIÉ *et alii* (1990) utilizaram esta ferramenta para controle de fermentação alcoólica contínua em reatores multiestágios. LEE *et alii* (1991) desenvolveram um algoritmo de controle adaptativo para manter a concentração de oxigênio dissolvido em níveis otimizados. A dinâmica de resposta do eletrodo, devido ao atraso ("time-delay"), foi considerado neste trabalho. O controle adaptativo tem sido utilizado também nos processos de tratamento de resíduos (RENARD *et alii*, 1991).

Controle ótimo foi usado no processo de fermentação para produção de penicilina (BREUSEGEM, e BASTIN, 1990) e leveduras (PARK e RAMIREZ, 1990).

PEREZ *et alii* (1989) desenvolveram um algoritmo de controle não-convencional do tipo "feedback-feedforward" para a produção de pectinase com bons resultados.

Até pouco tempo os Sistemas Especialistas eram usados apenas para o pla-

nejamento e escolha do melhor "design" de um determinado processo. No entanto, trabalhos recentes mostram que esta técnica tem um grande potencial de uso no controle "on-line" e supervisão (detecta e identifica irregularidades) dos processos. COONEY *et alii* (1988) e HITZMANN (1992) desenvolveram sistemas especialistas para processos fermentativos com os objetivos de controle e supervisão chamados de IFCONS (Intelligent Fermentation Control System) e SUPERVISOR, respectivamente.

ASENJO e MAUGERI (1991) desenvolveram um Sistema Especialista para purificação de proteínas com o objetivo de selecionar as etapas de separação, dando ao usuário um número de alternativas que podem ser escolhidas a partir das características das proteínas e operações unitárias.

KENNEY (1990) desenvolveu um equipamento baseado na coluna de cromatografia por afinidade para purificação da proteína A de anticorpos monoclonais, controlado "on-line" por um sistema especialista.

A partir de modelos "input/output" de cromatografia de eluição preparativa, FREY (1991) fez várias simulações elaborando uma estratégia de controle "feedback" com o objetivo de purificação de biomoléculas em escala industrial.

II.4 - Conclusão

Neste capítulo foram apresentadas as técnicas mais usuais para separação e purificação de enzimas e/ou proteínas, bem como os trabalhos de modelagem, simulação e controle dos processos biotecnológicos. Pelos inúmeros trabalhos publicados nos últimos cinco anos, verificou-se um interesse crescente nos estudos de modelagem, simulação e controle dos processos fermentativos.

Através da revisão da literatura, ficou patente a carência de estudos da modelagem, simulação e controle dos processos posteriores à fermentação. Particularmente, isto se verifica para o processo de extração contínua que faz uso da técnica de cromatografia por afinidade (PUNGOR *et alii.*, 1987) com grande potencial de uso em escala industrial e com possibilidades de implementação do controle do processo. Isto justifica a escolha deste processo neste trabalho. Desta forma, é necessário inicialmente a modelagem do processo através dos balanços de massa e equações cinéticas (modelo determinístico), o qual é apresentada no capítulo a seguir.

III – Modelagem Matemática de um Processo Contínuo de Purificação de Enzimas

III.1 - Introdução

Um dos elementos chaves para se obter sucesso na escolha de uma estratégia de controle é uma boa compreensão do processo a ser controlado, através da análise do seu comportamento dinâmico. Portanto, uma modelagem matemática que represente o melhor possível o processo é uma ferramenta importante possibilitando a realização de simulações em computador.

Estas simulações podem determinar a sensibilidade dos parâmetros através de uma análise paramétrica no estado estacionário, e uma análise da dinâmica do sistema no estado transiente fornece informações para o "design" de uma estratégia de controle. Através do modelo é possível, ainda, realizar um estudo de otimização, estabelecendo-se condições de operação para manter otimizado o rendimento do processo com prejuízo mínimo da produtividade.

Os modelos matemáticos podem ser classificados em dois grupos: modelos determinísticos e probabilísticos. Os modelos determinísticos são obtidos a partir dos balanços fundamentais de massa, momento e energia, enquanto que os probabilísticos através de dados experimentais e tratamento estatístico. No modelo determinístico, cada parâmetro está associado a variável do processo, enquanto que no modelo probabilístico as variáveis ou parâmetros usados para descrever a relação en-

trada/saída não são precisamente conhecidas (HIMMELBLAU & BISCHOFF, 1968 e HIMMELBLAU, 1970). Na construção do modelo probabilístico (ou empírico) é necessário que o equipamento já esteja em funcionamento para realização de vários ensaios de forma que o tratamento de dados e análise estatística sejam realizados. Em contraste, a obtenção de resultados qualitativos importantes para a análise do sistema a partir do modelo determinístico não está condicionada aos experimentos práticos, possibilitando uma exploração e conhecimento prévio do processo a ser instalado através das simulações em computador. Este fato é especialmente vantajoso para processos caracteristicamente onerosos. Por este motivo, a modelagem do processo de purificação de enzimas foi desenvolvida através do modelo determinístico.

III.2 - Descrição e Modelagem do Processo

Neste trabalho um processo de purificação contínuo com reciclo baseado na cromatografia por afinidade (adsorção/desorção) – CARE: “continuous adsorption recycle extraction” foi escolhido para todo o estudo da tese por apresentar duas características singulares:

- o sistema pode ser operado continuamente no estado estacionário (desde que se proponha uma estratégia de controle adequada)
- não necessita de estágios de pré-purificação que comprometem drasticamente o rendimento dos processos convencionais.

O processo desenvolvido por PUNGOR *et alii* (1987) esquematicamente representado na figura 3.1 consta de dois reatores, um de adsorção e outro de desorção com reciclo do suporte. O reator de adsorção é alimentado a partir do fermentador contendo a enzima a ser purificada e seus contaminantes. Neste estágio, a enzima é ligada ao suporte sendo reciclada ao 2º estágio onde ocorre a desorção com tampão. Os dois reatores são bem agitados e o adsorvente permanece nos reatores devido a presença de um filtro macroporoso.

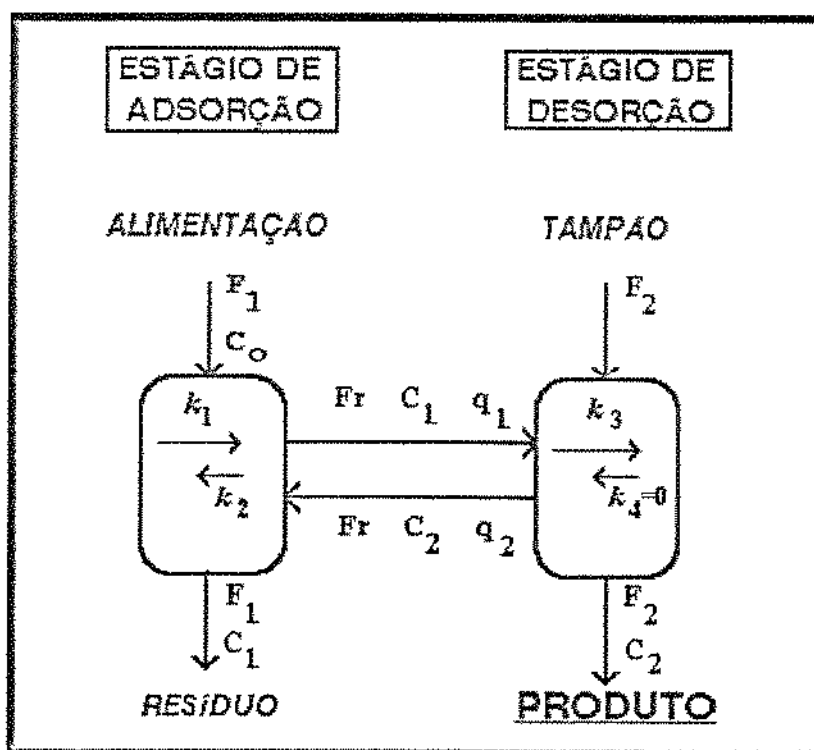
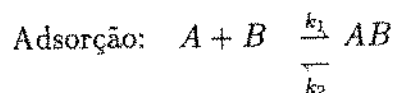


Figura 3.1 – Esquema do processo contínuo de purificação por afinidade cromatográfica com reciclo de gel.

O processo de adsorção é descrito como uma reação reversível de 2ª ordem e o estágio de desorção como irreversível de 1ª ordem (CHASE, 1984 b):



onde A , B e AB são a enzima a ser adsorvida, adsorvente e enzima adsorvida, respectivamente.

As constantes cinéticas (k_1 , k_2 e k_3) representam não somente as constantes cinéticas de adsorção intrínseca, como também incluem a contribuição à resistência externa e interna à transferência de massa. Assim, estes efeitos estão agregados num único coeficiente que pode ser determinado experimentalmente em laboratório (CHASE, 1984 a). Esta aproximação apesar de uma descrição física menos rigorosa torna a formulação matemática mais tratável. Por outro lado, alguns experimentos mostraram que para este processo, limitações de transferências de massa exterior podem ser negligenciadas sem perda de precisão (PUNGOR *et alii*, 1987), já que as proteínas de alto peso molecular, são na maior parte adsorvidas nos sítios ativos localizados na superfície do gel, dificultando sua difusão dentro deste (HARSA *et alii*, 1990).

Qualquer efeito térmico associado com adsorção e desorção foi negligenciado já que o processo transcorre em condições isotérmicas.

Assim, um modelo determinístico baseado nos balanços fundamentais de massa foi desenvolvido através da formulação matemática fenomenológica do processo, (RODRIGUES *et alii*, 1992a). Uma das vantagens deste tipo de modelagem é que cada parâmetro possui um significado físico.

Definindo-se inicialmente:

$$\gamma = \frac{F_1}{F_2} \quad (3.1)$$

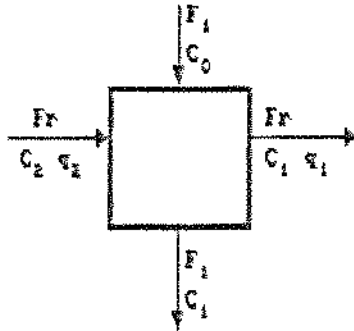
$$\psi = \frac{F_r}{F_1} \quad (3.2)$$

$$\tau_1 = \frac{V_l}{F_1} \quad (3.3)$$

$$\tau_2 = \frac{V_l}{F_2} \quad (3.4)$$

$$\varepsilon = \frac{V_l}{V_l + V_s} \quad (3.5)$$

Estágio de Adsorção:



$$C_1 + B = \frac{k_1}{k_2} q_1 \quad (3.6)$$

$$B = q_m - q_1 \quad (3.7)$$

$$r_c = -r_q = k_2 q_1 - k_1 C_1 (q_m - q_1) \quad (3.8)$$

- Balanço de massa na fase líquida:

$$V_l \frac{dC_1}{dt} = (F_1 \cdot C_0 + F_r \cdot C_2) - (F_1 C_1 + F_r C_1) + r_c \cdot V_l \quad (3.9)$$

$$\frac{dC_1}{dt} = \frac{F_1}{V_l} (C_0 - C_1) + \frac{F_r}{V_l} (C_2 - C_1) + (k_2 q_1 - k_1 C_1 (q_m - q_1)) \quad (3.10)$$

$$\frac{dC_1}{dt} = \frac{C_0 - C_1}{\tau_1} + \frac{\psi}{\tau_1} (C_2 - C_1) + (k_2 q_1 - k_1 C_1 (q_m - q_1)) \quad (3.11)$$

Transformando todos os termos nas mesmas unidades dimensionais tem-se:

$$\frac{dC_1}{dt} = \frac{C_o - C_1}{\tau_1} + \frac{\psi \cdot \varepsilon}{\tau_1} (C_2 - C_1) + (k_2 q_1 - k_1 C_1 (q_m - q_1)) \cdot \left(\frac{1 - \varepsilon}{\varepsilon} \right) \quad (3.12)$$

- Balanço de massa na fase sólida:

$$V_s \frac{dq_1}{dt} = (F_1 + F_r q_2) - (F_1 + F_r q_1) + r_q \cdot V_s \quad (3.13)$$

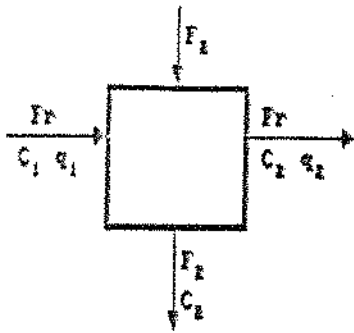
$$\frac{dq_1}{dt} = \frac{F_r}{V_s} (q_2 - q_1) + (k_1 C_1 (q_m - q_1) - k_2 q_1) \quad (3.14)$$

$$\frac{dq_1}{dt} = \frac{\psi \cdot F_1}{V_1} \cdot \left(\frac{\varepsilon}{1 - \varepsilon} \right) (q_2 - q_1) + (k_1 C_1 (q_m - q_1) - k_2 q_1) \quad (3.15)$$

Escrevendo todos os termos nas mesmas unidades dimensionais chega-se a:

$$\frac{dq_1}{dt} = \frac{\psi \cdot \varepsilon}{\tau_1} (q_2 - q_1) + [k_1 C_1 (q_m - q_1) - k_2 q_1] \quad (3.16)$$

Estágio de Desorção:



$$q_2 \xrightarrow{k_3} C_2 + B \quad (3.17)$$

$$B = q_m - q_2 \quad (3.18)$$

$$r_c = -r_q = k_3 q_2 \quad (3.19)$$

- Balanço de massa na fase líquida:

$$V_l \frac{dC_2}{dt} = F_r C_1 - (F_2 C_2 + F_r C_2) + r_c V_l \quad (3.20)$$

$$\frac{dC_2}{dt} = \frac{F_r}{V_l} (C_1 - C_2) - \frac{F_2 C_2}{V_l} + k_3 q_2 \quad (3.21)$$

$$\frac{dC_2}{dt} = \frac{F_1 \cdot \psi \cdot \epsilon}{V_l} (C_1 - C_2) - \frac{F_1}{\gamma \cdot V_e} \cdot C_2 + k_3 q_2 \quad (3.22)$$

Transformando todos os termos nas mesmas unidades dimensionais pode-se escrever:

$$\frac{dC_2}{dt} = \frac{\psi \cdot \varepsilon}{\tau_1} (C_1 - C_2) - \frac{C_2}{\gamma \cdot \tau_1} + k_3 q_2 \left(\frac{1 - \varepsilon}{\varepsilon} \right) \quad (3.23)$$

- Balanço de massa na fase sólida:

$$V_s \frac{dq_2}{dt} = (F_2 + F_r q_1) - (F_2 + F_r q_2) + r_q V_s \quad (3.24)$$

$$\frac{dq_2}{dt} = \frac{F_r}{V_s} (q_1 - q_2) - k_3 q_2 \quad (3.25)$$

$$\frac{dq_2}{dt} = \frac{\psi \cdot F_1}{V_l} \cdot \frac{\varepsilon}{1 - \varepsilon} (q_1 - q_2) - k_3 q_2 \quad (3.26)$$

e em termos das mesmas unidades dimensionais tem-se:

$$\frac{dq_2}{dt} = \frac{\psi \cdot \varepsilon}{\tau_1} (q_1 - q_2) - k_3 q_2 \quad (3.27)$$

Fazendo-se um balanço global do sistema a partir da Figura 3.1, considerando-se pseudo-estado estacionário tem-se ainda:

$$F_1 \cdot C_o = F_1 C_1 + F_2 C_2 \quad (3.28)$$

$$F_1 \cdot (C_o - C_1) = F_2 C_2 = \frac{F_1}{\gamma} C_2 \quad (3.29)$$

$$C_2 = \gamma(C_o - C_1) \quad (3.30)$$

Resumindo-se, as 4 equações diferenciais ordinárias que representam o processo são:

$$\frac{dC_1}{dt} = \frac{C_o - C_1}{\tau_1} + \frac{\psi \cdot \varepsilon}{\tau_1} (C_2 - C_1) + (k_2 q_1 - k_1 C_1 (q_m - q_1)) \left(\frac{1 - \varepsilon}{\varepsilon} \right) \quad (3.12)$$

$$\frac{dq_1}{dt} = \frac{\psi \cdot \varepsilon}{\tau_1} (q_2 - q_1) + \left[k_1 C_1 (q_m - q_1) - k_2 q_1 \right] \quad (3.16)$$

$$\frac{dC_2}{dt} = \frac{\psi \cdot \varepsilon}{\tau_1} (C_1 - C_2) - \frac{C_2}{\gamma \cdot \tau_1} + k_3 q_2 \left(\frac{1 - \varepsilon}{\varepsilon} \right) \quad (3.23)$$

$$\frac{dq_2}{dt} = \frac{\psi \cdot \varepsilon}{\tau_1} (q_1 - q_2) - k_3 q_2 \quad (3.27)$$

Os valores iniciais para integração pelo método de Runge-Kutta 4ª ordem são (tabela 4.2):

$$\text{para } t = 0 \left\{ \begin{array}{l} C_1 = 8,399.10^{-7} \text{ mol/l} \\ q_1 = 3,111.10^{-4} \text{ mol/l} \\ C_2 = 5,008.10^{-5} \text{ mol/l} \\ q_2 = 1,866.10^{-8} \text{ mol/l} \end{array} \right.$$

O passo de integração usado nas simulações foi:

$$h = 1.10^{-4}$$

III.3 - Conclusão

Através dos balanços fundamentais de massa e equações cinéticas, foi possível obter um modelo determinístico, representado pelo sistema de equações diferenciais ordinárias (EDO) para o componente proteína na fase líquida e gel nos estágios de adsorção e desorção. O modelo do processo desenvolvido neste capítulo será utilizado no restante do trabalho.

Para o estado estacionário os termos de acúmulo são iguais a zero, obtendo-se um sistema de equações algébricas não-lineares desenvolvido no capítulo IV, o que possibilita uma análise paramétrica e verificação da influência das variáveis de operação nos valores de rendimento, produtividade e fator de concentração.

No capítulo V o sistema de EDO foi resolvido numericamente, usando-se algoritmo baseado no método Runge-Kutta de 4ª ordem, possibilitando um estudo dinâmico do processo e a escolha da variável manipulável mais adequada para implementação da estratégia de controle.

IV – Análise do Comportamento do Processo no Estado Estacionário

IV.1 - Introdução

Nos processos químicos e bioquímicos o conhecimento prévio de como os parâmetros operacionais e cinéticos influenciam os valores de rendimento e produtividade é de grande importância para a melhora da performance e otimização do processo, na definição das faixas adequadas de operação do sistema e estudos de aumento de escala. Além disso, os resultados dos novos valores no estado estacionário são necessários para as simulações no estado transiente.

Neste capítulo, o objetivo foi realizar uma análise paramétrica do processo e consequente cálculo do fator de sensibilidade para cada parâmetro e sua influência no rendimento, produtividade e fator de concentração.

IV.2 - Modelo no Estado Estacionário

Sabendo-se que no estado estacionário os termos de acúmulo das equações 3.12, 3.16, 3.23 e 3.27 ($\frac{dC_1}{dt}$, $\frac{dq_1}{dt}$, $\frac{dC_2}{dt}$ e $\frac{dq_2}{dt}$) são iguais a zero, obteve-se um sistema de equações algébricas não-lineares com solução analítica desenvolvida no Anexo 1. Assim as quatro 4 equações resultam:

$$a.C_1^2 + bC_1 + d = 0 \quad (4.1)$$

onde:

$$a = [k_1 \cdot \varepsilon(1 + \varepsilon\psi + \varepsilon\psi\gamma)] / (1 + \varepsilon\psi\gamma) \quad (4.2)$$

$$b = \{ [(1 + \psi\varepsilon + \psi\varepsilon\gamma)(k_3\psi\varepsilon^2 + k_2\psi\varepsilon^2 + k_2k_3\tau_1 \cdot \varepsilon)] + k_1k_3q_m\tau_1\psi\varepsilon(1 - \varepsilon) \}$$

$$- [C_o k_1 ((\psi\varepsilon^2)(\gamma\varepsilon\psi + k_3\tau_1\gamma + 1) + k_3\varepsilon\tau_1)] / [\psi\varepsilon + k_3\tau_1)(\gamma\psi\varepsilon + 1)] \quad (4.3)$$

$$d = [(-C_o\psi\varepsilon^2(k_3 + k_2)) - (C_o k_2 k_3 \tau_1 \varepsilon)] / (\psi\varepsilon + k_3\tau_1) \quad (4.4)$$

$$C_1 = \frac{-b \pm \sqrt{b^2 - 4ad}}{2a} \quad (4.5)$$

$$q_1 = \frac{(k_1 q_m C_1)(\psi\varepsilon + k_3\tau_1)}{\psi\varepsilon(k_3 + k_2 + k_1 C_1) + k_3\tau_1(k_2 + k_1 C_1)} \quad (4.6)$$

$$q_2 = q_1 \left(\frac{\psi \varepsilon}{\psi \varepsilon + k_3 \tau_1} \right) \quad (4.7)$$

$$C_2 = \frac{\psi \cdot \varepsilon \cdot \gamma}{\gamma \psi \varepsilon + 1} \cdot C_1 + \frac{k_3 \gamma \tau_1 \psi (1 - \varepsilon)}{(\psi \varepsilon + k_3 \tau_1)(\gamma \psi \varepsilon + 1)} \cdot q_1 \quad (4.8)$$

e ainda a equação 3.21 proveniente do balanço global externo do sistema para confirmar o valor de C_2 :

$$C_2 = \gamma(C_o - C_1)$$

Obtendo-se os valores de C_1, q_1, C_2 e q_2 pode-se calcular o rendimento (REND), a produtividade (PROD) e o fator de concentração do produto (FC) definidos como:

$$\text{REND} = \frac{F_2 \cdot C_2}{F_1 \cdot C_o} \cdot 100 \quad (4.9)$$

$$\text{PROD} = \frac{F_2 \cdot C_2}{V_1 + V_2} \quad (4.10)$$

$$FC = \frac{C_2}{C_o} \quad (4.11)$$

IV.3 - Análise paramétrica do processo

O objetivo da análise paramétrica é verificar os efeitos que ocorrem nos valores de concentrações de enzima livre no estágio de adsorção (C_1) e desorção (C_2), concentrações de enzima adsorvida no estágio de adsorção (q_1) e desorção (q_2), produtividade, rendimento e fator de concentração, perturbando-se os parâmetros de entrada como vazões (F_1, F_2 e F_r), concentração inicial de enzima (C_o), porosidade (ε) e constantes cinéticas (k_1, k_3 e q_m).

Os parâmetros operacionais (F_1, F_2, F_r, V_1, V_2 e ε) usados nas simulações foram obtidos do artigo de PUNGOR *et alii* (1987), que apresenta o processo "CARE". No entanto, neste trabalho, não foi apresentado um estudo cinético do processo, não sendo portanto, fornecidos as constantes cinéticas k_1, k_2, k_3 e q_m . Assim, para a realização das simulações utilizou-se os dados cinéticos de CHASE (1984,a) e COWAN *et alii* (1986) para purificação de lisosima em gel de sepharose e ligante Cibacron Blue. Esses valores obtidos da literatura usados como parâmetros básicos ou de referência estão apresentados na tabela 4.1.

Tabela 4.1 – Parâmetros operacionais e cinéticos utilizados como referência.

C_o	$=$	$7,1 \cdot 10^{-6}$	(mol/l)
F_1	$=$	$0,400$	(l/h)
F_2	$=$	$0,050$	(l/h)
F_r	$=$	$0,0015$	(l/h)
V_1	$=$	$0,100$	(l)
V_2	$=$	$0,100$	(l)
τ_1	$=$	$0,25$	(h)
τ_2	$=$	$2,00$	(h)
k_1	$=$	$1 \cdot 10^6$	$(l/mol.h)$
k_2	$=$	$1,8$	$(1/h)$
k_3	$=$	$1 \cdot 10^3$	$(1/h)$
k_4	$=$	0	
q_m	$=$	$1 \cdot 10^{-3}$	(mol/l)
ε	$=$	$0,4$	

Utilizando-se os dados de referência acima e as equações 4.2 a 4.11 obtiveram os valores de $C_1, q_1, C_2, q_2, \text{REND, PROD}$ e FC (tabela 4.2).

Tabela 4.2 – Resultados obtidos utilizando-se os dados de referência da tabela 4.1

C_1	$= 8,399.10^{-7}$	(mol/l)
q_1	$= 3,111.10^{-4}$	(mol/l)
C_2	$= 5,008.10^{-5}$	(mol/l)
q_2	$= 1,866.10^{-8}$	(mol/l)
REND	$= 88,17$	$(\%)$
PROD	$= 1,252.10^{-5}$	$(mol/l.h)$
FC	$= 7,05$	

A partir desses valores (tabela 4.1 e 4.2) considerados como referência para todo o estudo, várias simulações foram realizadas para cada parâmetro do processo, através de uma planilha de cálculo. Com o intuito de exemplificar a sistemática de cálculos, a tabela 4.3 apresenta as novas condições de estado estacionário variando-se a concentração de enzima (C_o) na alimentação do estágio de adsorção, ao redor do valor de referência.

Tabela 4.3 – Exemplo de planilha de cálculo para simulação no estado estacionário, sendo a concentração de enzima na alimentação do estágio de adsorção (C_o) a variável estudada.

C_o (mol/l)	C_1 (mol/l)	C_2 (mol/l)	q_1 (mol/l)	q_2 (mol/l)	REND (%)	PROD (mol/l.h)	FC
$1,0 \cdot 10^{-7}$	$8,500 \cdot 10^{-9}$	$7,320 \cdot 10^{-7}$	$4,549 \cdot 10^{-6}$	$2,730 \cdot 10^{-10}$	91,50	$1,830 \cdot 10^{-7}$	7,3
$5,0 \cdot 10^{-7}$	$4,322 \cdot 10^{-8}$	$3,654 \cdot 10^{-6}$	$2,271 \cdot 10^{-5}$	$1,363 \cdot 10^{-9}$	91,36	$9,136 \cdot 10^{-7}$	7,3
$1,0 \cdot 10^{-6}$	$8,831 \cdot 10^{-8}$	$7,294 \cdot 10^{-6}$	$4,533 \cdot 10^{-5}$	$2,719 \cdot 10^{-9}$	91,17	$1,823 \cdot 10^{-6}$	7,3
$5,3 \cdot 10^{-6}$	$5,748 \cdot 10^{-7}$	$3,800 \cdot 10^{-5}$	$2,361 \cdot 10^{-4}$	$1,416 \cdot 10^{-8}$	89,21	$9,500 \cdot 10^{-6}$	7,1
$7,1 \cdot 10^{-6}$	$8,399 \cdot 10^{-7}$	$5,008 \cdot 10^{-5}$	$3,111 \cdot 10^{-4}$	$1,866 \cdot 10^{-8}$	88,17	$1,252 \cdot 10^{-5}$	7,1
$8,9 \cdot 10^{-6}$	$1,157 \cdot 10^{-6}$	$6,175 \cdot 10^{-5}$	$3,834 \cdot 10^{-4}$	$2,301 \cdot 10^{-8}$	86,97	$1,544 \cdot 10^{-5}$	7,0
$1,0 \cdot 10^{-5}$	$1,390 \cdot 10^{-6}$	$6,888 \cdot 10^{-5}$	$4,277 \cdot 10^{-4}$	$2,566 \cdot 10^{-8}$	86,10	$1,722 \cdot 10^{-5}$	6,9
$5,0 \cdot 10^{-5}$	$3,065 \cdot 10^{-5}$	$1,548 \cdot 10^{-4}$	$9,428 \cdot 10^{-4}$	$5,656 \cdot 10^{-8}$	38,70	$3,870 \cdot 10^{-5}$	3,1
$1,0 \cdot 10^{-4}$	$7,431 \cdot 10^{-5}$	$1,655 \cdot 10^{-4}$	$9,771 \cdot 10^{-4}$	$5,862 \cdot 10^{-8}$	20,69	$4,136 \cdot 10^{-5}$	1,7

As figuras 4.1a e 4.1b apresentam o efeito da variação da concentração inicial de enzima (C_o) na alimentação do estágio de adsorção. Na faixa de $1 \cdot 10^{-7}$ a $1 \cdot 10^{-5}$ (mol/l) os valores de C_1 , q_1 , C_2 , q_2 , rendimento, produtividade e fator de concentração sofrem pequenas alterações. No entanto, um aumento de $1 \cdot 10^{-5}$ a $5 \cdot 10^{-5}$ (mol/l) provoca uma queda brusca no rendimento, de 86,1 a 38,7%, não compensando o ganho na produtividade ($1,72 \cdot 10^{-5}$ a $3,87 \cdot 10^{-5}$ mol/l.h). Isto indica que todo adsorvente foi ocupado pela enzima e conseqüentemente a concentração de en-

zima livre na saída do estágio de adsorção (C_1) aumenta drasticamente como pode ser observado. Portanto, há um limite de saturação que depende da quantidade de adsorvente disponível no reator e da concentração de enzima a ser adsorvida.

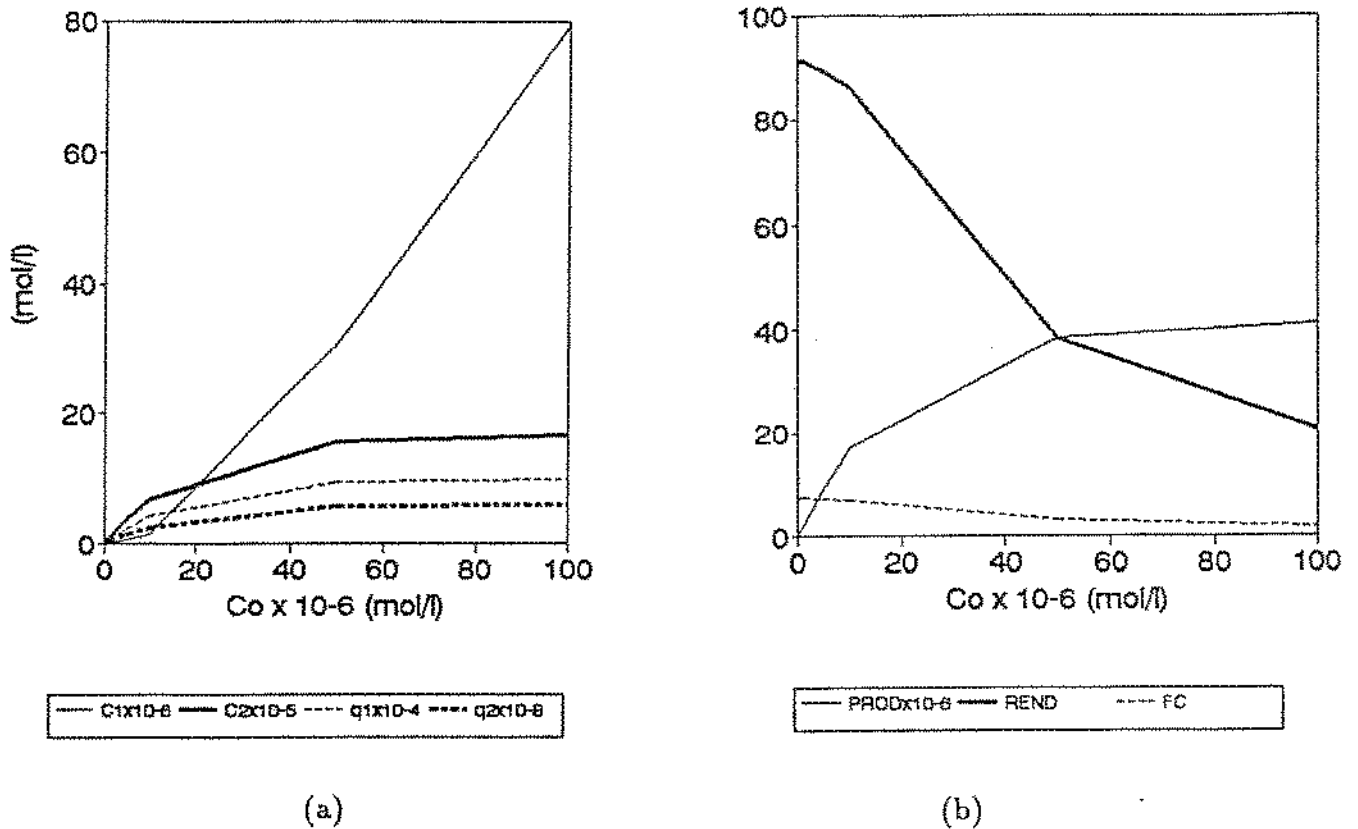


Figura 4.1 – Efeito da variação da concentração inicial de enzima na alimentação (C_0)

A variação do tempo de residência no estágio de adsorção (τ_1) através da manipulação da vazão de alimentação (F_1) apresenta um comportamento que já era previsto (figuras 4.2 a e 4.2 b). O aumento do tempo de residência no 1º estágio

promove um maior tempo de contato entre a enzima e o adsorvente aumentando o rendimento. Por outro lado a produtividade, o fator de concentração e os valores de C_1, q_1, C_2 e q_2 diminuem.

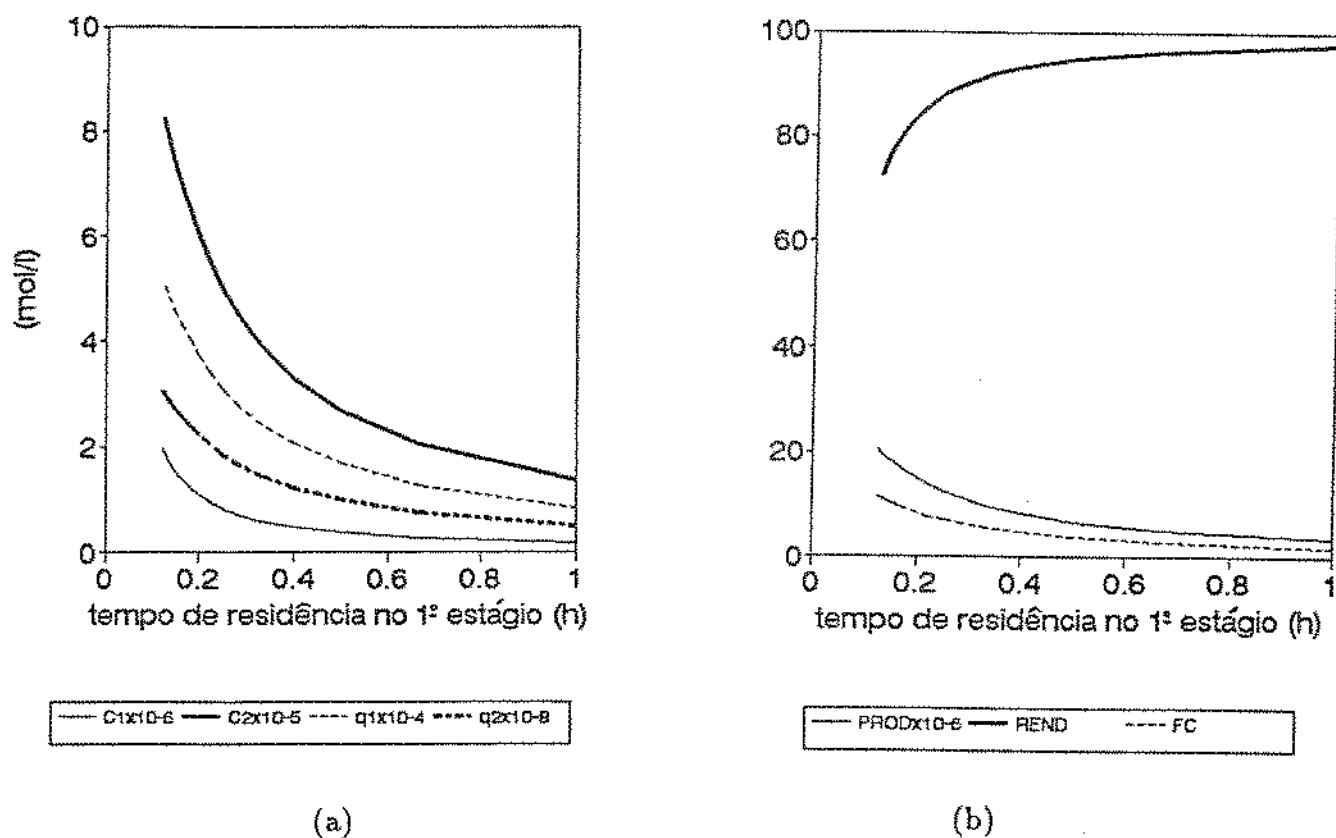
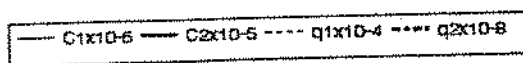
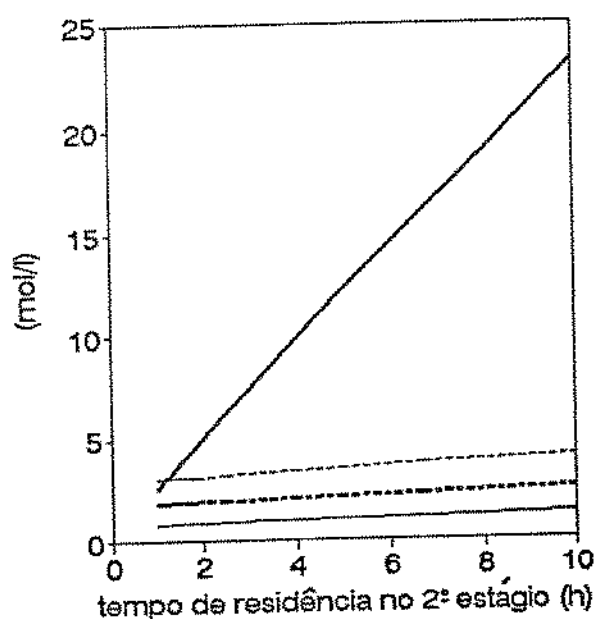


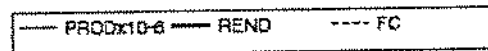
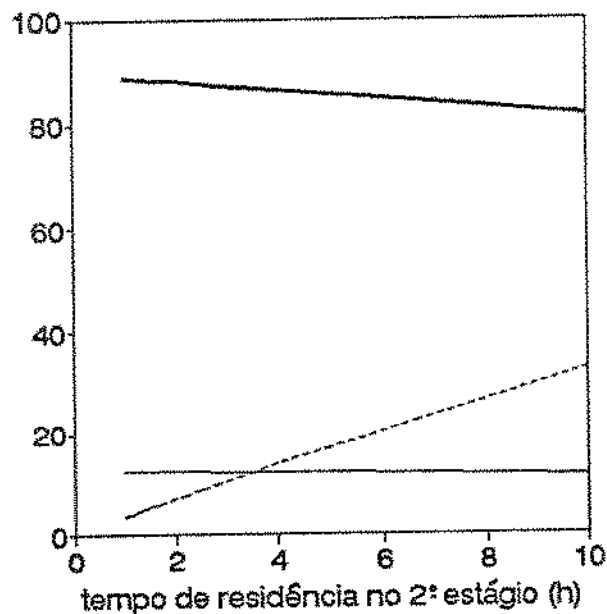
Figura 4.2 – Efeito da variação do tempo de residência no 1º estágio (τ_1).

As figuras 4.3 a e 4.3 b mostram o comportamento do processo com o aumento do tempo de residência no estágio de desorção (τ_2) através da manipulação da vazão de eluente (F_2). Os valores de C_1, q_1 e q_2 permanecem praticamente cons-

tantes, no entanto C_2 aumenta consideravelmente. O rendimento e a produtividade apresentam uma queda muito pouco significativa. Este resultado pode ser explicado pela dependência dos mesmos em função da relação $F_2 \times C_2$. A diminuição de F_2 (aumento de τ_2) provoca o aumento de C_2 e o produto ($F_2 \times C_2$) permanecem praticamente constante. O fator de concentração aumenta com o aumento do tempo de residência já que apresenta uma relação diretamente proporcional ao aumento de C_2 .



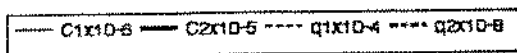
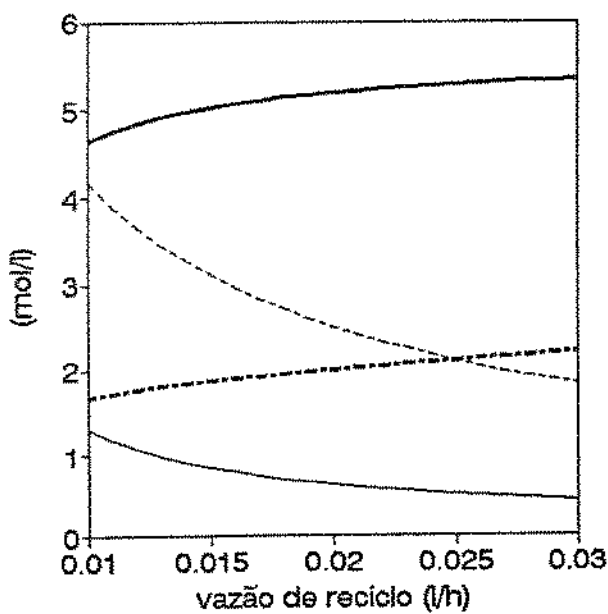
(a)



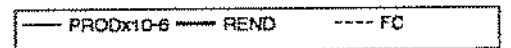
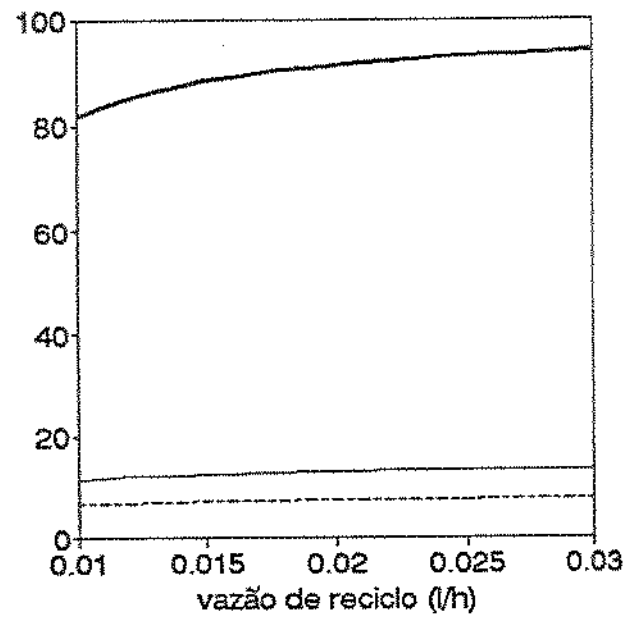
(b)

Figura 4.3 - Efeito da variação do tempo de residência no 2º estágio (τ_2)

As figuras 4.4 a e 4.4 b apresentam o efeito da variação da taxa de reciclo (F_r). Observa-se que o aumento da taxa de reciclo provoca um ligeiro aumento no rendimento e mantém a produtividade e o fator de concentração a níveis constantes. Há um pequeno aumento no valor de C_2 e q_2 , e diminuição de C_1 e q_1 . É relevante lembrar que o aumento de F_r , embora benéfico, tem uma restrição operacional que é o arraste de contaminantes para o estágio de desorção, diminuindo portanto a pureza do produto.



(a)



(b)

Figura 4.4 - Efeito da variação da vazão de reciclo (F_r)

A porosidade foi estudada numa faixa entre 0,4 e 0,8 como pode ser observado nas figuras 4.5 a e 4.5 b. O aumento da porosidade apresenta uma queda no rendimento, produtividade e fator de concentração de forma mais acentuada para ϵ entre 0,6 e 0,8, provocados pelo aumento de C_1 e diminuição de C_2 , devido à diminuição de adsorvente disponível no sistema. Valores de porosidade abaixo de 0,4 inviabilizariam operacionalmente o processo.

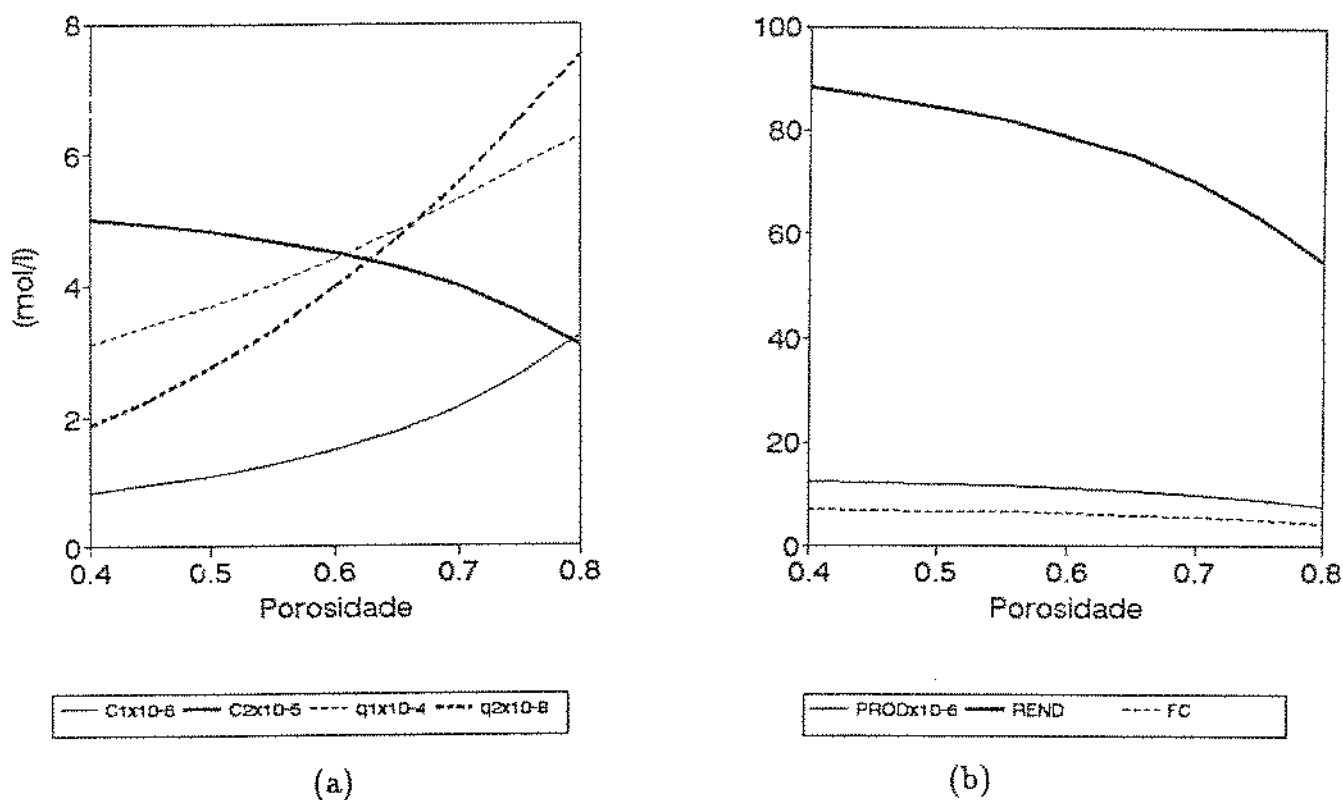
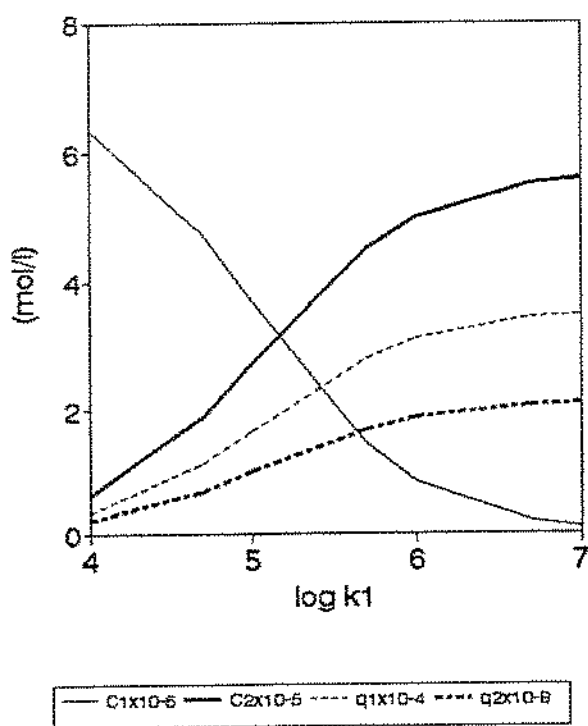


Figura 4.5 – Efeito da variação da porosidade (ϵ)

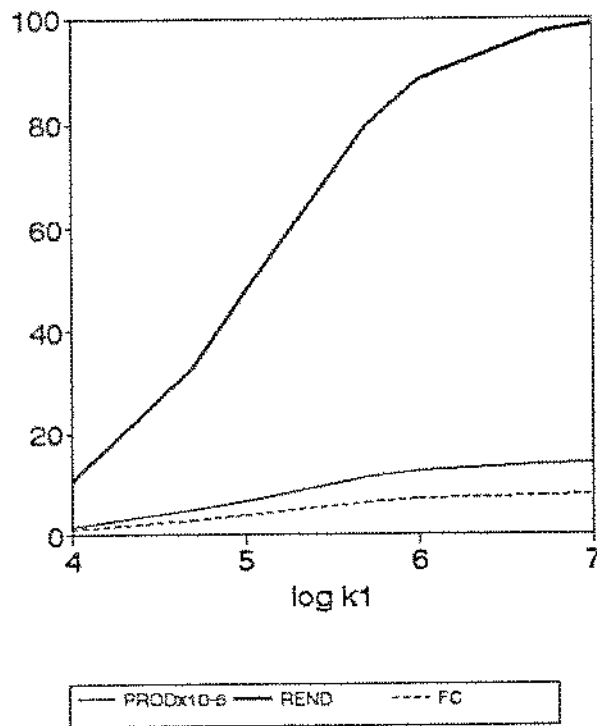
Os parâmetros cinéticos (k_1 , k_3 e q_m) desde que mantidas as condições de pH, temperatura e força iônica constantes, teoricamente não devem se alterar com o tempo, já que são resultantes da interação entre adsorvato/adsorvente. No entanto,

várias simulações foram realizadas para verificar a influência desses parâmetros no rendimento e produtividade do processo.

Analisando-se as figuras 4.6 a, 4.6 b, 4.7 a e 4.7 b nota-se que o rendimento é afetado drasticamente com a diminuição de k_1 . No entanto, valores de k_3 de 1 a 1.10^{-5} não afetam os valores de rendimento e produtividade. Isto ocorre já que a reação de desorção é instantânea sendo a etapa limitante do processo a adsorção entre a enzima e o adsorvente.

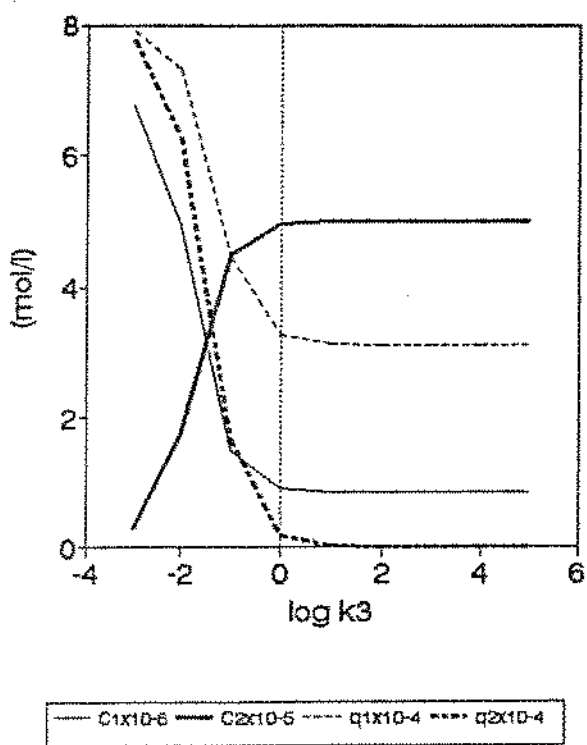


(a)

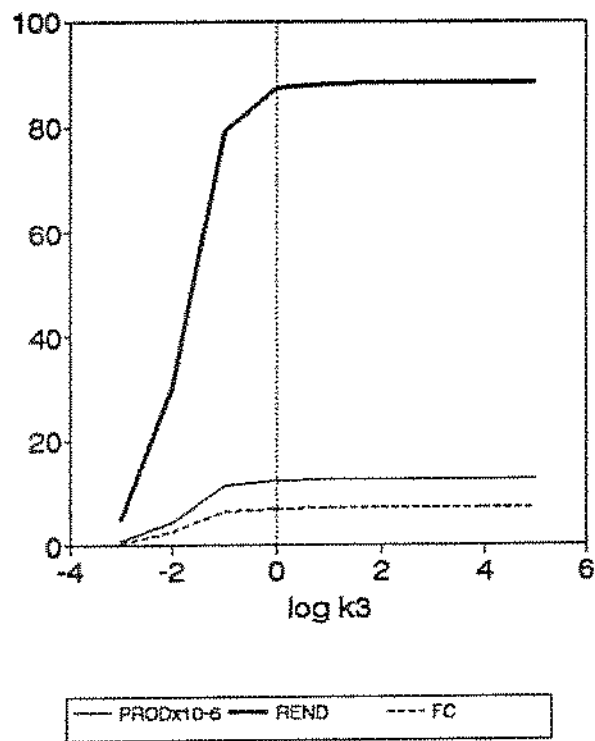


(b)

Figura 4.6 – Efeito da variação da constante cinética k_1



(a)



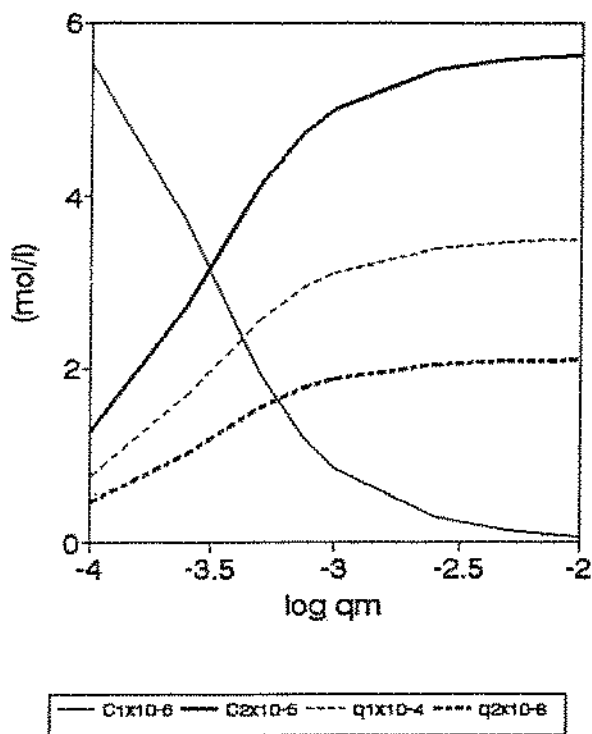
(b)

Figura 4.7 – Efeito da variação da constante cinética k_3

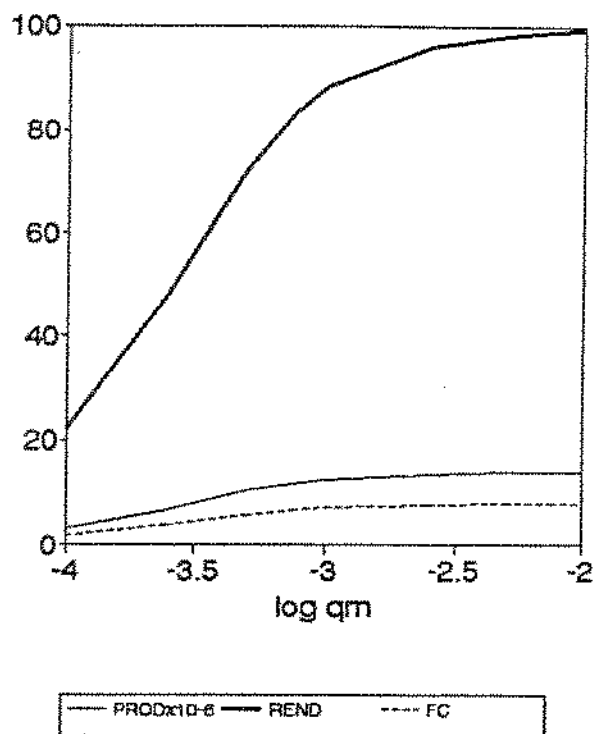
A capacidade máxima de adsorção do adsorvente (q_m) afeta consideravelmente o rendimento para valores de q_m abaixo de $1 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$ e a produtividade menos acentuadamente como pode ser observado nas figuras 4.8 a e 4.8 b.

As simulações realizadas para k_1, k_3 e q_m mostram que o sistema adsorvato/adsorvente deve ser escolhido com muito cuidado para que se obtenha a melhor

“performance” do processo. As escolhas do adsorvente e das condições de operação devem levar em consideração estes fatos, ou seja, favorecer os aumentos de k_1 e q_m , principalmente.



(a)



(b)

Figura 4.8 – Efeito da capacidade máxima de adsorção do adsorvente (q_m)

IV.4 - Análise da Sensibilidade dos Parâmetros

Uma etapa posterior às simulações realizadas no estado estacionário é a de quantificar a influência de cada parâmetro de entrada ($C_o, \tau_1, \tau_2, F_r, \varepsilon, k_1, k_3$ e q_m) nos parâmetros de saída ($C_1, q_1, C_2, q_2, \text{REND}, \text{PROD}$ e FC).

O fator de sensibilidade (S) foi calculado como a razão entre a variação em porcentagem dos parâmetros de saída e a variação em porcentagem dos parâmetros de entrada. Este fator indica o ganho no estado estacionário, definindo-se como:

$$S = \frac{100 \left[\frac{\text{valor obtido da variável de saída} - \text{valor da variável de saída nas condições de referência}}{\text{valor da variável de saída nas condições de referência}} \right]}{100 \left[\frac{\text{valor alterado (25\%) da variável de entrada} - \text{valor da variável de entrada nas condições de referência}}{\text{valor da variável de entrada nas condições de referência}} \right]} \quad (4.12)$$

Exemplificando para $S = \Delta C_1 / \Delta C_o$ tem-se:

$$S_{\left[\frac{\Delta C_1}{\Delta C_o}\right]} = \frac{100 \cdot \left[\frac{11,570 \cdot 10^{-7} - 8,399 \cdot 10^{-7}}{8,399 \cdot 10^{-7}} \right]}{100 \cdot \left[\frac{8,875 \cdot 10^{-6} - 7,1 \cdot 10^{-6}}{7,1 \cdot 10^{-6}} \right]} = 1,510$$

Para este caso, os valores ΔC_1 e ΔC_o foram extraídos da tabela 4.3 e o valor superior foi 25% acima do valor estabelecido como referência (tabela 4.1).

Efetuaram-se, desta forma, os cálculos em regime permanente das variáveis de saída, para cada variável de entrada, alterada em 25% acima do valor de referência.

Os resultados expostos na tabela 4.4 mostram que, com exceção do rendimento e fator de concentração, os valores de saída são fortemente afetados pela concentração de enzima na alimentação (C_o). O tempo de residência no estágio de adsorção (τ_1) tem razoável influência em todos os parâmetros de saída, porém muito pouco no valor de rendimento. O tempo de residência no estágio de desorção tem uma forte influência na concentração de produto (C_2) e no fator de concentração (FC). A vazão de reciclo do gel (F_r) afeta principalmente a concentração de proteína em ambas as fases no estágio de adsorção (C_1 e q_1).

A porosidade (ε) apresenta uma influência mais acentuada em C_1 , q_1 e q_2 e é praticamente insignificante para os demais. As constantes cinéticas k_1 e q_m apresentam importância mais relevante na concentração de enzima livre no estágio de adsorção (C_1), enquanto que a constante k_3 afeta apenas a concentração de enzima adsorvida no estágio de adsorção (q_2). Os parâmetros cinéticos não têm forte influência na performance do processo, provavelmente pelo fato de que, sobre estas condições estabelecidas, o tempo de residência em ambos os reatores é suficiente para que se atinja o equilíbrio.

Tabela 4.4 - Resultados da Análise de Sensibilidade

saída entrada	C_1	q_1	C_2	q_2	REND	PROD	FC
C_o	1,51	0,93	0,93	0,93	- 0,04	0,93	- 0,05
τ_1	- 0,94	- 0,70	- 0,70	- 0,70	0,13	- 0,70	- 0,70
τ_2	0,13	0,09	0,98	0,09	- 0,02	- 0,02	0,98
F_r	- 0,82	- 0,62	0,11	0,22	0,11	0,11	0,11
ε	1,19	0,73	- 0,16	1,91	- 0,16	- 0,16	- 0,16
k_1	- 0,69	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09
k_3	0	0	0	- 0,80	0	0	0
q_m	- 0,94	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13

IV.5 - Conclusão

Com os resultados obtidos no estudo do estado estacionário pode-se avaliar a influência de cada parâmetro nos valores de rendimento, produtividade e fator de concentração. Verificou-se que o aumento da concentração de enzima a ser purificada (C_o) provoca um aumento substancial na produtividade, enquanto que, o rendimento e o fator de concentração caem sensivelmente. A diminuição do tempo de residência no primeiro estágio (τ_1) promove um aumento na produtividade e fator

de concentração e uma queda acentuada no rendimento para tempos de residência inferiores a 0,4h. A variação do tempo de residência no segundo estágio (τ_2) praticamente não afeta o rendimento e a produtividade, mas seu aumento provoca um aumento drástico no fator de concentração. O aumento da vazão de reciclo (F_r) é responsável por ligeiros aumentos no rendimento, produtividade e fator de concentração, no entanto, sua variação é operacionalmente limitada. O rendimento é fortemente afetado pela porosidade (ε) diminuindo com o aumento da mesma devido a menor disponibilidade de resina nos reatores, pouco influenciando a produtividade e o fator de concentração. As constantes cinéticas k_1 e q_m apresentam o mesmo perfil de comportamento. Evidentemente, o aumento das mesmas melhora o rendimento, a produtividade e o fator de concentração. No entanto, o aumento da constante cinética de desorção (k_3) acima de 1 (h^{-1}) não afeta os valores de rendimento, produtividade e fator de concentração, mostrando ser instantâneo o fenômeno da desorção.

No capítulo seguinte são apresentados os resultados do estudo transiente com o objetivo de verificar o comportamento do processo frente a diferentes perturbações que possam ocorrer. Além de conhecer a dinâmica do processo, é possível ainda determinar qual será a melhor variável manipulável para definir estratégias de controle adequadas.

V – Análise do Comportamento Dinâmico do Processo

V.1 - Introdução

Em um processo contínuo onde se deseja manter constantes as condições operacionais e conseqüentemente a concentração do produto a ser purificado é importante saber como ele se comporta frente às perturbações ou distúrbâncias no sistema. Outra informação importante obtida do estudo dinâmico é qual variável manipulável é a mais conveniente para o controle do processo, ou seja qual delas fornece uma resposta mais rápida quando se desvia das condições de equilíbrio.

Os parâmetros mais importantes a serem estudados que podem desviar o processo de seu regime permanente são: a concentração de enzimas na alimentação (C_o), a vazão de entrada no 1º estágio (F_1), no 2º estágio (F_2) e a vazão de reciclo (F_r). Assim, foram feitas perturbações do tipo degrau na ordem de 20% acima dos valores de base utilizados em todo estudo (tabela 4.1). Com os resultados serão avaliados os valores da constante do tempo (τ_p) para a variável que se deseja controlar (C_2), com o intuito de determinar a variável manipulável mais adequada para o controle do processo.

V.2 - Estudo Dinâmico e Escolha da Variável Manipulável para o Controle do Processo

Para se obter os valores de C_1, q_1, C_2 e q_2 em função do tempo é necessário resolver simultaneamente as 4 equações diferenciais ordinárias (equações 3.5, 3.9 3.14 e 3.18) apresentadas no capítulo III. O método numérico Runge-Kutta 4ª ordem foi escolhido por apresentar bastante precisão para resolução deste tipo de sistema de E.D.O.. O algoritmo do método de Runge-Kutta 4ª ordem clássico é:

$$y_{i+1} = y_i + \left[\frac{1}{6}(K_1 + 2K_2 + 2K_3 + K_4) \right] h \quad (5.1)$$

onde:

$$K_1 = f(x_i, y_i) \quad (5.2)$$

$$K_2 = f\left(x_i + \frac{1}{2}h, y_i + \frac{1}{2}hK_1\right) \quad (5.3)$$

$$K_3 = f\left(x_i + \frac{1}{2}h, y_i + \frac{1}{2}hK_2\right) \quad (5.4)$$

$$K_4 = f(x_i + h, y_i + hK_3) \quad (5.5)$$

h é o incremento ou passo da variável tempo e x_i, y_i os valores das variáveis no tempo t_i . Para a resolução das equações é necessário conhecer o ponto inicial, que neste caso é o ponto imediatamente anterior ao da perturbação, ou seja, os pontos do regime permanente (tabela 4.2). Portanto, no instante exato da perturbação tem-se $t = 0$ e as variáveis iguais aos seus valores no regime permanente.

Um programa em Pascal (Turbo Pascal, versão 5.5, Borland) foi desenvolvido para as simulações no estado transiente. No Anexo B é apresentado seu diagrama de blocos.

Os resultados obtidos estão apresentados na forma adimensional em função do tempo nas figuras 5.1 a 5.4. O cálculo dos valores adimensionais para C_1, q_1, C_2 e q_2 foi definido (por exemplo para C_1) como sendo:

$$C_{1_{adim}} = \frac{C_{1_{(ti)}} - C_{1_{(t=0)}}}{C_{1_{(EE)}} - C_{1_{(t=0)}}} \quad (5.6)$$

onde:

$C_{1_{(ti)}}$ = valor de C_1 no instante t_i

$C_{1_{(t=0)}}$ = valor de C_1 nas condições do estado estacionário.

$C_{1_{(EE)}}$ = valor de C_1 na nova condição de estado estacionário após sofrer uma perturbação em C_o, F_1, F_2 ou F_7

Para ilustrar a forma de obtenção dos resultados obtidos no estudo do estado transiente a tabela 5.1 apresenta os valores obtidos para uma perturbação degrau na vazão de alimentação (F_1) 20% acima do seu valor de referência.

Tabela 5.1 – Resultados da simulação em estado transiente para uma perturbação na vazão de alimentação (F_1) 20% acima do seu valor de referência.

Tempo (h)	C_1 (mol/l)	C_1 adim	q_1 (mol/l)	q_1 adim	C_2 (mol/l)	C_2 adim	q_2 (mol/l)	q_2 adim
0	$8,399.10^{-7}$	0	$3,111.10^{-4}$	0	$5,008.10^{-5}$	0	$1,866.10^{-8}$	0
2,5	$8,742.10^{-7}$	0,16	$3,187.10^{-4}$	0,15	$5,066.10^{-5}$	0,07	$1,915.10^{-8}$	0,16
5,0	$8,996.10^{-7}$	0,28	$3,251.10^{-4}$	0,28	$5,164.10^{-5}$	0,20	$1,954.10^{-8}$	0,30
7,5	$9,215.10^{-7}$	0,39	$3,306.10^{-4}$	0,39	$5,259.10^{-5}$	0,31	$1,986.10^{-8}$	0,40
10,0	$9,404.10^{-7}$	0,48	$3,352.10^{-4}$	0,49	$5,342.10^{-5}$	0,42	$2,014.10^{-8}$	0,58
12,5	$9,566.10^{-7}$	0,56	$3,391.10^{-4}$	0,56	$5,413.10^{-5}$	0,51	$2,038.10^{-8}$	0,50
15,0	$9,704.10^{-7}$	0,62	$3,424.10^{-4}$	0,63	$5,473.10^{-5}$	0,58	$2,058.10^{-8}$	0,64
17,5	$9,823.10^{-7}$	0,68	$3,452.10^{-4}$	0,69	$5,525.10^{-5}$	0,65	$2,075.10^{-8}$	0,70
20,0	$9,924.10^{-7}$	0,73	$3,476.10^{-4}$	0,74	$5,568.10^{-5}$	0,70	$2,089.10^{-8}$	0,75
22,5	$1,001.10^{-6}$	0,77	$3,496.10^{-4}$	0,78	$5,605.10^{-5}$	0,75	$2,101.10^{-8}$	0,79
25,0	$1,008.10^{-6}$	0,80	$3,513.10^{-4}$	0,81	$5,636.10^{-5}$	0,79	$2,111.10^{-8}$	0,82
27,5	$1,015.10^{-6}$	0,83	$3,528.10^{-4}$	0,84	$5,663.10^{-5}$	0,82	$2,120.10^{-8}$	0,85
30,0	$1,020.10^{-6}$	0,86	$3,540.10^{-4}$	0,86	$5,685.10^{-5}$	0,85	$2,127.10^{-8}$	0,88
32,5	$1,025.10^{-6}$	0,88	$3,550.10^{-4}$	0,89	$5,704.10^{-5}$	0,87	$2,134.10^{-8}$	0,90
35,0	$1,028.10^{-6}$	0,90	$3,559.10^{-4}$	0,90	$5,720.10^{-5}$	0,89	$2,139.10^{-8}$	0,92
37,5	$1,032.10^{-6}$	0,91	$3,567.10^{-4}$	0,92	$5,734.10^{-5}$	0,91	$2,143.10^{-8}$	0,93
40,0	$1,034.10^{-6}$	0,92	$3,573.10^{-4}$	0,93	$5,745.10^{-5}$	0,92	$2,147.10^{-8}$	0,94
42,5	$1,037.10^{-6}$	0,94	$3,578.10^{-4}$	0,94	$5,755.10^{-5}$	0,93	$2,150.10^{-8}$	0,95
45,0	$1,039.10^{-6}$	0,95	$3,583.10^{-4}$	0,95	$5,763.10^{-5}$	0,94	$2,153.10^{-8}$	0,96
47,5	$1,040.10^{-6}$	0,95	$3,586.10^{-4}$	0,96	$5,770.10^{-5}$	0,95	$2,155.10^{-8}$	0,97
50,0	$1,042.10^{-6}$	0,96	$3,590.10^{-4}$	0,97	$5,776.10^{-5}$	0,96	$2,157.10^{-8}$	0,98
52,5	$1,043.10^{-6}$	0,97	$3,592.10^{-4}$	0,97	$5,781.10^{-5}$	0,97	$2,159.10^{-8}$	0,98
55,0	$1,044.10^{-6}$	0,97	$3,595.10^{-4}$	0,98	$5,785.10^{-5}$	0,97	$2,160.10^{-8}$	0,99
EE*	$1,050.10^{-6}$	1,00	$3,607.10^{-4}$	1,00	$5,808.10^{-5}$	1,00	$2,164.10^{-8}$	1,00

*Valores de estado estacionário para F_1 20% acima do seu valor de referência, obtidos através da planilha de cálculo do estudo do estado estacionário (Capítulo IV).

Analisando-se as figuras 5.1, 5.2 e 5.3 correspondentes às perturbações em C_o , F_1 e F_2 observamos curvas de resposta típicas de um sistema de 1ª ordem. Por outro lado, os resultados obtidos devido à perturbação na vazão de reciclo F_r (figura 5.4) apresentaram curvas que vêm demonstrar a não-linearidade do sistema.

Perturbações nas variáveis C_o e F_1 levam C_1 , q_1 , C_2 e q_2 a apresentarem qualitativamente o mesmo comportamento dinâmico. No entanto, para perturbações em F_2 e F_r a resposta dinâmica de C_2 é muito mais rápida atingindo ao redor de 80% do seu novo valor de estado estacionário em 3 horas para o caso de F_2 .

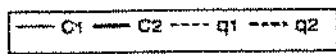
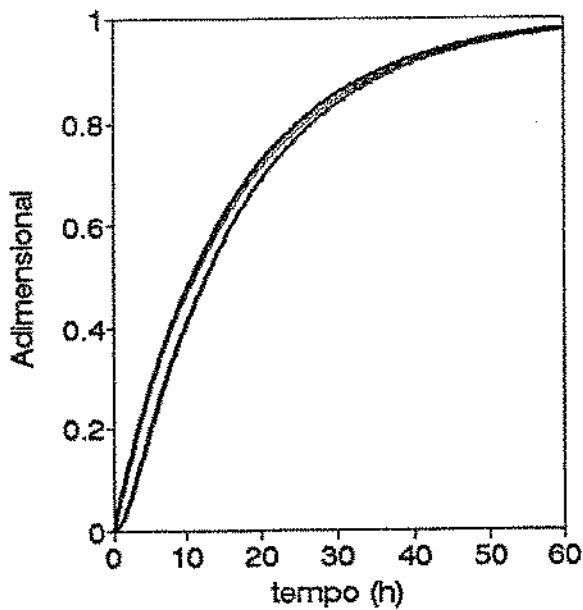


Figura 5.1 – Comportamento dinâmico para uma perturbação em C_o 20% acima do valor de referência

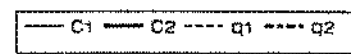
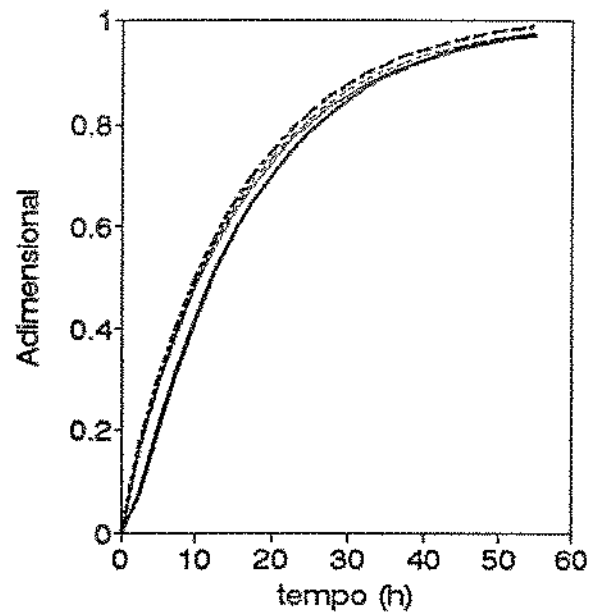


Figura 5.2 – Comportamento dinâmico para uma perturbação em F_1 20% acima do valor de referência

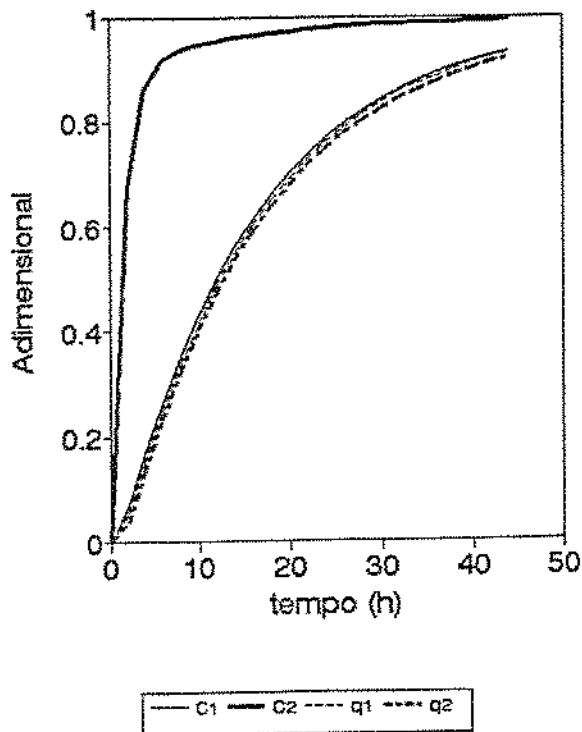


Figura 5.3 – Comportamento dinâmico para uma perturbação em F_2 20% acima do valor de referência

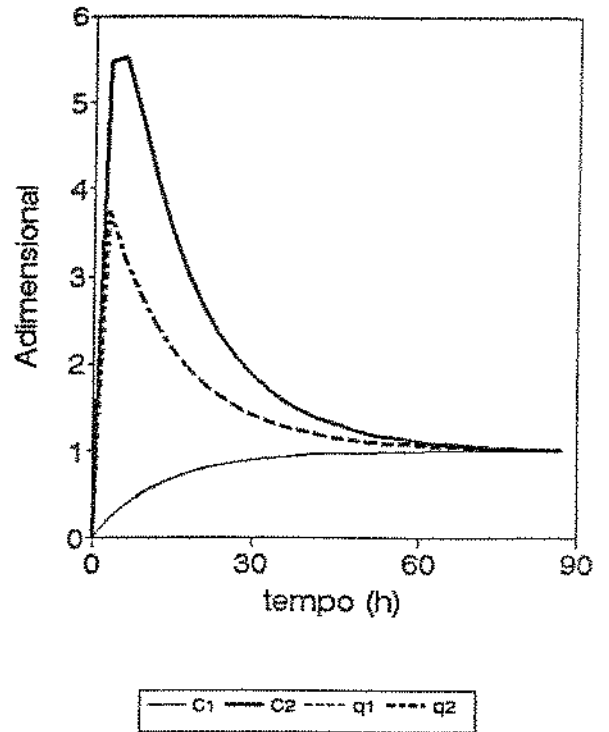


Figura 5.4 – Comportamento dinâmico para uma perturbação em F_r 20% acima do valor de referência

A partir das respostas obtidas nas simulações é possível determinar as constantes do tempo (τ_p) que indicarão qual das variáveis possíveis de serem manipuladas (F_1, F_2, F_r) é a mais adequada para o controle do processo. Primeiramente pode-se descartar a vazão de reciclo (F_r) nesta seleção, pois sua vazão é muito baixa, além de apresentar uma resposta não-linear à perturbação que nela possa ocorrer. Con-

sequentemente, uma bomba que ofereça um fluxo constante deve ser instalada neste ponto de operação do processo.

A constante do tempo de um processo é definida como a medida do tempo necessário para que o processo se ajuste às perturbações nos valores de entrada. A mesma é determinada quando a resposta da variável de saída atingir 63,2% do seu valor final (STEPHANOPOULOS, 1984).

A tabela 5.2 indica que a nova condição de estado estacionário para a variável a ser controlada C_2 (enzima purificada) é atingida mais rapidamente pela perturbação em F_2 com valor de τ_p igual a 2,3 h. Portanto a vazão no estágio de desorção (F_2) foi escolhida como sendo a variável manipulável mais adequada para o controle do processo.

Tabela 5.2 – Valores de constantes do tempo (τ_p) em horas obtidos através das figuras 5.2 e 5.3 para perturbações em F_1 e F_2

Perturbações	C_1	q_1	C_2	q_2
F_1	15	15	18	15
F_2	20	21	2,3	22

Como pode ser constatado pelas figuras 5.1, 5.2, 5.3 e 5.4 apresentadas, a dinâmica do processo é bastante lenta, atingindo uma nova condição de estado

estacionário após 60 horas do instante que sofreu uma perturbação. Para elucidar este comportamento, fez-se um estudo da dinâmica do sistema desconsiderando-se a reação nos dois estágios ($r_c = r_q = 0$). Assim as equações 3.5 e 3.14 modificadas para este estudo são:

$$\frac{dC_1}{dt} = \frac{(C_o - C_1)}{\tau_1} + \frac{\psi(C_2 - C_1)}{\tau_1} \quad (5.7)$$

$$\frac{dC_2}{dt} = \frac{\psi}{\tau_1}(C_1 - C_2) - \frac{C_2}{\gamma\tau_1} \quad (5.8)$$

Uma perturbação do tipo degrau de 20% acima do valor de referência em F_1 foi realizada e os valores de C_1 e C_2 obtidos estão apresentados na figura. A nova condição de regime permanente é atingida aproximadamente após 1 hora para C_1 e 8 horas para C_2 . Os tempos de residência nos estágios de adsorção e desorção são 0,25 e 2 horas respectivamente. Este resultado indica que a etapa limitante do sistema não é a sua hidrodinâmica, mas sim devido aos fenômenos de adsorção do processo.

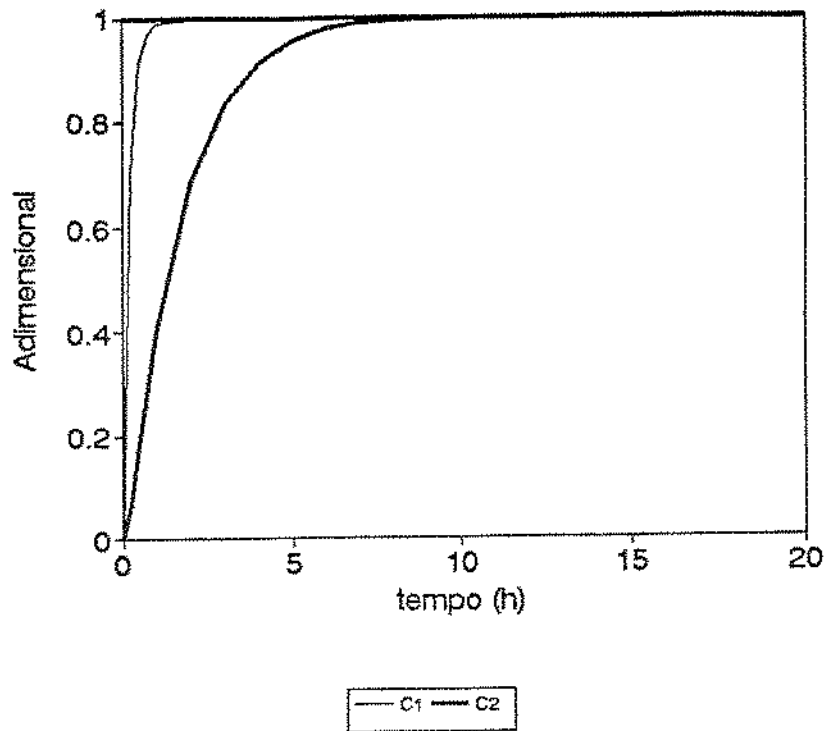


Figura 5.5 - Comportamento dinâmico do processo para uma perturbação em F_1 desconsiderando-se as reações nos estágios de adsorção e desorção.

V.2 - Conclusão

Neste capítulo foi possível analisar o comportamento dinâmico do processo frente às perturbações que possam ocorrer levando-o para uma nova condição de estado estacionário. Analisando-se os perfis de resposta em função do tempo para as perturbações em F_1 , C_o e F_2 , verificam-se respostas típicas de um sistema de 1ª ordem e a não-linearidade é observada na resposta da perturbação em F_r .

Observa-se ainda que, quantitativamente, F_1 e C_o apresentam o mesmo comportamento dinâmico. No cálculo da constante de tempo (τ_p) fica claro que a resposta do sistema frente a uma perturbação é muito mais rápida para a vazão de alimentação no segundo estágio (aproximadamente 8 vezes menor) do que para a vazão no primeiro estágio. Portanto, a vazão de alimentação F_2 , foi escolhida como sendo a variável manipulável mais adequada para a implementação do controle do processo, sendo este o objetivo de estudo no capítulo a seguir.

VI – Estrutura e “Design” de Controladores para o Processo de Purificação de Enzimas

VI.1 - Introdução

Durante as últimas décadas as indústrias de processos têm se tornado cada vez mais complexas melhorando os padrões de qualidade, diversificando a produção e reduzindo custos devido à competitividade do mercado. Conseqüentemente nos últimos anos, sistemas de automação e controle têm sido relevantes tanto para o “design” de uma planta, como também para sua operação.

A maioria das plantas industriais são formadas por várias unidades de processamento (tanques, bombas, trocadores de calor, destiladores, reatores, etc.) que interagem entre si de forma a converter a matéria prima em produto final. Estas operações precisam estar projetadas de forma a manter os níveis desejados de qualidade do produto, custos e segurança, mesmo quando houver perturbações que possam ocorrer durante o processamento. Para estes objetivos serem garantidos, a operação de uma planta necessita ser continuamente monitorada e controlada. Assim, são necessários dispositivos de medidas (sensores), atuadores (válvulas, bombas,...) computadores e controladores, os quais juntamente com os projetistas e operadores constituem o sistema de controle de um processo.

A teoria e prática de controle de processos exigem conhecimentos multidisciplinares necessitando um trabalho conjunto entre engenheiros de controle, enge-

nheiros de processos, estatísticos e gerentes de plantas.

Pode-se classificar em quatro grandes classes a necessidade do controle de um processo:

- a - Suprimir influência de perturbações externas: é o objetivo mais comum de um controlador. O mecanismo de controle precisa ser introduzido para fazer mudanças apropriadas cancelando um impacto negativo que uma perturbação possa causar na operação da planta.
- b - Assegurar a estabilidade: muitos processos industriais são instáveis e alguns tipos de controle são necessários para conseguir a estabilidade de operação na presença de perturbações externas que tendem a colocar o sistema longe do ponto desejado.
- c - Otimizar a performance: as condições de operação e os projetos do equipamento e do controlador são selecionados de forma que os custos sejam minimizados ou os ganhos maximizados mantendo a operação da planta otimizada. Considerando-se que as condições que afetam a operação de uma planta tendem a mudar com o tempo, é claro que novas condições de operação devem ser necessárias para garantir os objetivos econômicos. Isto requer construções de modelos matemáticos aproximados e análise dos dados dos processos para determinar pontos de operação ótimos. Os computadores modernos são usados para auxiliar nestas questões, porém este item ainda é um grande desafio já que a definição das funções objetivas não é trivial.

d - Guiar o processo para um novo “set-point” para uso em controle supervísório.

Para se elaborar uma estratégia de controle adequada, uma série de questões devem ser analisadas durante o projeto:

- quais são os objetivos de controle que deverão ser satisfeitos, isto é, quais variáveis entre as possíveis, deverão ser controladas nos valores desejados
- quais são as perturbações ou distúrbâncias esperadas e seus impactos
- quais são os fenômenos físicos e químicos levados em consideração no processo a ser controlado
- quais variáveis de saída (“outputs”) e entrada (“inputs”) deverão ser medidas
- considerações sobre as dificuldades de medidas, inclusive se serão primárias ou secundárias.
- quais variáveis manipuláveis deverão ser usadas. Esta é uma questão crítica, pois algumas variáveis manipuláveis possuem um efeito direto, rápido e forte nos “outputs” controláveis embora outras não tenham. Além disso, algumas são manipuladas mais facilmente que outras na prática.
- qual é a melhor configuração da malha de controle
- qual é a melhor ou mais conveniente estrutura de controle

As respostas a estas questões não são simples e exigem uma análise bastante cuidadosa. A formação do problema de controle pode ser feita pelas seguintes etapas:

1. definição e classificação das variáveis do processo:

– entrada (“input”) – manipuláveis ou ajustáveis: se os valores podem ser ajustados por um operador ou mecanismo de controle

– distúrbância e/ou perturbações: se os valores não são o resultado de um ajuste por um operador ou sistema de controle.

– saída (“output”) – mensuráveis: medidas diretas

– não mensuráveis: se não for possível medi-las diretamente.

2. definição dos objetivos de controle: aliviar a influência de perturbações externas, garantir a estabilidade e otimizar a performance do processo.

Além dessas, é necessário o desenvolvimento do modelo matemático do processo usando-se os balanços fundamentais de massa, energia e momento gerando os modelos determinísticos, embora modelos empíricos também possam ser empregados com sucesso em alguns casos.

É muito importante, como ressaltado anteriormente (capítulo II, II e IV), o estudo do comportamento dinâmico e estacionário do processo, quando é possível realizar a verificação da sensibilidade do sistema (compromisso entre “quantidade de variação” e resposta do sistema).

É necessário ainda, proceder com uma seleção adequada das variáveis manipuláveis que é sem dúvida uma etapa de primordial importância.

A seleção da configuração de controle ou seja, a definição da estrutura de informação que é usada para “conectar” as medidas disponíveis às variáveis manipuláveis é outra etapa importante. A configuração pode ser do tipo SISO (“single input-single output”) ou MIMO (“multiple input-multiple output”). A escolha adequada não é trivial, especialmente para sistemas multivariáveis.

A definição do tipo de controle é normalmente feita entre as opções: “feedback”, “feedforward”, inferencial, híbridos (ex. “feedback/feedforward”). A escolha do melhor tipo de controle depende da análise do comportamento do sistema quando operado em malha fechada.

Para completar a formulação do problema de controle deve-se considerar o projeto do controlador que, globalmente pode ser dividido em:

- a – Clássico ou convencional
 - Derivativo (D)
 - Proporcional (P)
 - Proporcional Derivativo (PD)
 - Integral (I)
 - Proporcional Integral (PI)
 - Proporcional Integral Derivativo (PID)

- b – Avançado
 - Adaptativo
 - Preditivo

O controle clássico ou convencional é ainda muito utilizado na prática, embora o controle avançado tenha merecido muita atenção nos trabalhos mais recentes. O controle avançado, desde que bem programado, tem a grande vantagem de “aprender” com o sistema em evolução e alterar os parâmetros do controlador sem a intervenção direta de um operador. No entanto, sua implementação em termos de custos é bastante superior quando comparado ao convencional. Assim, a opção pelo avançado só deve ser feita quando o controle clássico falhar.

Neste capítulo será estudado a viabilidade da implementação do controle clássico “feedback” e não-convencional “feedback-feedforward” e as considerações sobre atrasos que possam ocorrer na análise da variável que deseja-se controlar.

VI.2 - Estratégia de Controle “Feedback”

Nesta etapa do trabalho foram realizadas simulações de controle baseadas na teoria clássica ou convencional ou seja utilizando-se estrutura SISO e controle tipo “feedback” com lei de controle PI (proporcional - integral) e PID (proporcional-integral-derivativo), visando analisar a performance desses controladores no processo de purificação e enzimas.

O controle “feedback” (Figura 6.1) é constituído basicamente de uma malha de controle baseada na medida da variável saída (que se deseja controlar) “on-line”, a qual é comparada com o valor desejado (“set-point”). A diferença entre o valor medido e o desejado é transformado em uma ação corretiva através da ação de

controle (controlador) que altera o valor da variável manipulável, para restabelecer um erro igual a zero, ou mínimo possível.

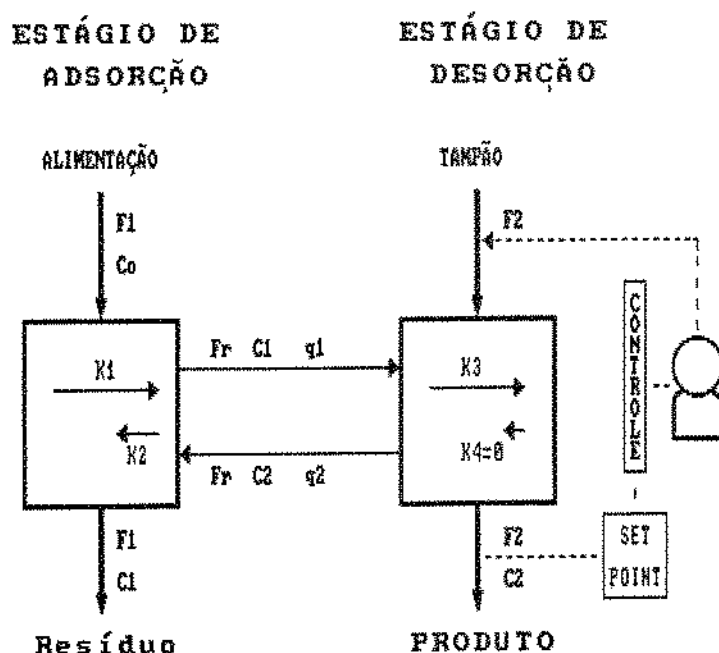


Figura 6.1 – Esquema do controle feedback

Como foi descrito no item anterior é necessário elucidar uma série de questões para formular a estrutura do controle. Assim, analisando-se o processo de purificação descrito no capítulo III pode-se definir:

- Objetivo do controle: manter o valor da concentração da enzima purificada (C_2) a níveis constantes (valor do “set-point” desejado) na presença de perturbações, garantindo a estabilidade do processo e minimização da concentração de enzima na saída do estágio de adsorção (C_1).

- variáveis de entrada: F_1, F_2 e C_o
- variáveis de saída: C_1 e C_2
- parâmetros constantes: $\varepsilon, V_1, V_2, k_1, k_2, k_3$ e q_m
- perturbações: F_1, F_r , e C_o
- variável a ser controlada: C_2
- variável manipulável: F_2 (definida no capítulo V)
- variáveis medidas:
 - controle “feedback”: C_2
 - controle “feedback-feedforward”: C_2, C_o, F_1 e F_r
- modelo matemático que representa o processo: equações 3.12, 3.16, 3.23 e 3.27.
- estudo do comportamento no estado estacionário e dinâmico para escolha da variável manipulável mais adequada: capítulos IV e V respectivamente.
- configuração de controle: SISO (“single input - single output”) - manter a concentração de saída C_2 manipulando apenas a malha da vazão de eluente F_2
- leis de controle: PI e PID

As leis de controle PI e PID foram escolhidas para o estudo da implementação do controlador já que com a ação apenas proporcional, o sistema de controle é capaz de deter a subida da variável controlada deslocando-a a um novo valor

de regime estabelecido. A diferença entre esse novo valor de regime estabelecido e o valor original é chamada de desvio permanente (“offset”). A ação integral elimina o desvio permanente e a variável controlada retorna finalmente ao valor original. A principal desvantagem da ação integral é a presença de um comportamento mais oscilatório. A adição da ação derivativa à ação PI promove uma melhora sensível na resposta. A subida da variável controlada é detida com maior rapidez, e a mesma é trazida de volta ao valor original mais rapidamente, com menor oscilação.

Inicialmente escolheu-se a lei de controle PI para os estudos de simulações, por ser a mais recomendada quando deseja-se controlar o sistema manipulando-se a vazão (LUYBEN, 1971). No entanto, a lei de controle PID também foi implementada para verificar se ela poderia oferecer alguma contribuição superior ao controle PI. O sinal de atuação de ambas as leis está relacionado com o erro (desvio em relação ao “set-point”) pelas seguintes equações:

– lei de controle PI:

$$F_{2i} = F_{2i-1} + K_c \left(1 + \frac{T}{\tau_I} \right) E_i - K_c \cdot E_{i-1} \quad (6.1)$$

– lei de controle PID:

$$F_{2,i} = F_{2,i-1} + \left[K_c \cdot \left(1 + \frac{T}{\tau_I} + \frac{\tau_D}{T} \right) \cdot E_i \right] - \left[K_c \left(1 + \frac{2\tau_D}{T} \right) \cdot E_{i-1} \right] + \left[K_c \cdot \frac{\tau_D}{T} \cdot E_{i-2} \right] \quad (6.2)$$

onde:

$F_{2,i}$ = vazão de eluente no estágio de desorção no instante t
(variável manipulável)

$F_{2,i-1}$ = vazão de eluente no estágio de desorção no instante $t - 1$

K_c = ganho proporcional do controlador

τ_I = tempo integral ou “reset time”

τ_D = tempo derivativo

T = intervalo de amostragem

E_i = erro no instante t ($E_i = C_{2,i} - C_{2,sp}$)

$C_{2,sp}$ = valor de C_2 no “set-point”

E_{i-1} = erro no instante $t - 1$

$$E_{i-2} = \text{erro no instante } t - 2$$

Uma análise dimensional da equação 6.1 leva à determinação da unidade de K_c igual a:

$$K_c = \left[\frac{l^2}{mol \cdot h} \right]$$

sendo F_2 em l/h , T , τ_I e τ_D em horas e E_i em mol/l .

VI.2.1 - Determinação dos Parâmetros do Controlador

Várias técnicas de ajuste dos parâmetros de controle (K_c , τ_I e τ_D) estão disponíveis. Neste trabalho usou-se a técnica de ZIEGLER-NICHOLS (1942) que consiste em encontrar um ganho crítico (K_{cr}), ou seja encontrar o valor do ganho no qual a malha de controle está no “limite de estabilidade” usando controlador proporcional em “feedback”, sendo P_{cr} o período de oscilação resultante (minutos/ciclo). Uma vez determinado K_{cr} e P_{cr} pode-se calcular os parâmetros K_c , τ_I e τ_D através das relações apresentadas na Tabela 6.1. Apesar dessa técnica ser já muito conhecida é interessante a sua aplicação devido a simplicidade de implementação e também por facilitar o entendimento dinâmico do processo. Além do mais não existe hoje ainda nenhuma técnica definitiva disponível para o ajuste desses controladores embora alguns avanços foram obtidos com o Métodos dos Intervalos apresentado por BARBOSA JR. (1992).

Tabela 6.1 - Relação de ajuste dos parâmetros de controle pela técnica de Ziegler-Nichols

Parâmetros do controlador	P	PI	PID
K_c	$K_{cr}/2, 0$	$K_{cr}/2, 2$	$k_{cr}/1, 7$
τ_I	—	$P_{cr}/1, 2$	$P_{cr}/2, 0$
τ_D	—	—	$P_{cr}/8, 0$

O anexo B apresenta o fluxograma do programa desenvolvido para o estudo no estado transiente adaptado para as simulações com controle, tendo sido adicionado a lei de controle PI (equação 6.1) e PID (equação 6.2).

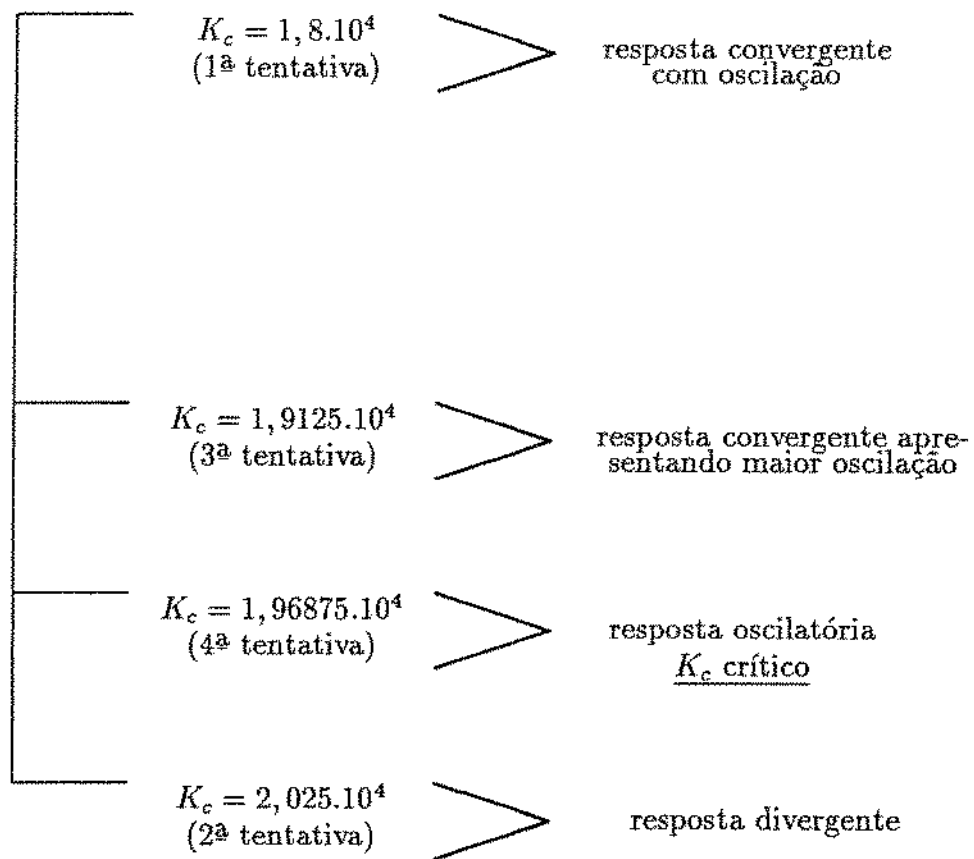
Para a determinação dos parâmetros K_c e τ_I foram feitas perturbações do tipo degrau no valor do “set-point” (C_{2SP}) com o objetivo de obter nova condição desejada (2% superior).

Os valores de K_c foram estimados até atingir uma resposta oscilatória de C_{2SP} e τ_I foi considerado muito grande ($1/\tau_I = 0$) obtendo-se uma lei de controle proporcional como propõe a técnica de Ziegler-Nichols.

O tempo de amostragem (T) “on-line” foi estabelecido como sendo igual a 0,2h, ou seja a cada intervalo de 12 minutos uma “amostra era retirada” e o valor

de C_2 comparado ao do "set-point" (C_{2SP}).

Esquemáticamente a determinação do K_c crítico foi obtida através da estimativa dos valores da seguinte forma:

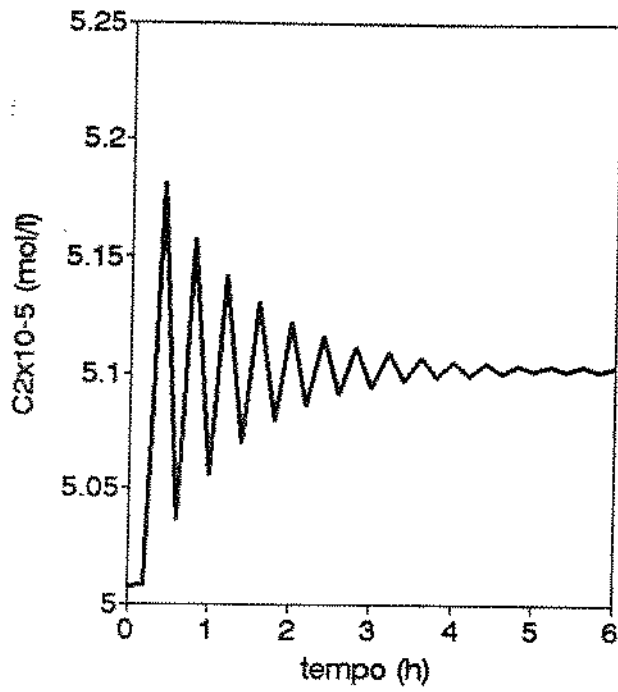


Os resultados apresentados na figura 6.2 a, b, c e d mostram que para um $K_c = 1,8 \cdot 10^4$ a resposta de C_{2SP} é convergente com o tempo, sendo que após 5 horas o novo valor de C_{2SP} desejado ($5,108 \cdot 10^{-5} \text{ mol/l}$) é atingido. Testou-se então um valor de $K_c = 2,025 \cdot 10^4$ (figura 6.2 d) apresentando uma falta de controle total, distanciando-se cada vez mais do valor desejado. Um valor intermediário entre os dois testados ($K_c = 1,9125 \cdot 10^4$) apresenta uma convergência no valor do C_{2SP} com uma oscilação mais acentuada (Figura 6.2b) que a obtida para o $K_c = 1,8 \cdot 10^4$. Com um valor intermediário entre $1,9125 \cdot 10^4$ a $2,025 \cdot 10^4$ ou seja, $K_c = 1,96875 \cdot 10^4$ a resposta oscilatória desejada foi obtida como mostra a figura 6.2c, sendo este o valor de K_c crítico (K_{cr}), e o período de oscilação (P_{cr}) igual a $0,4h$.

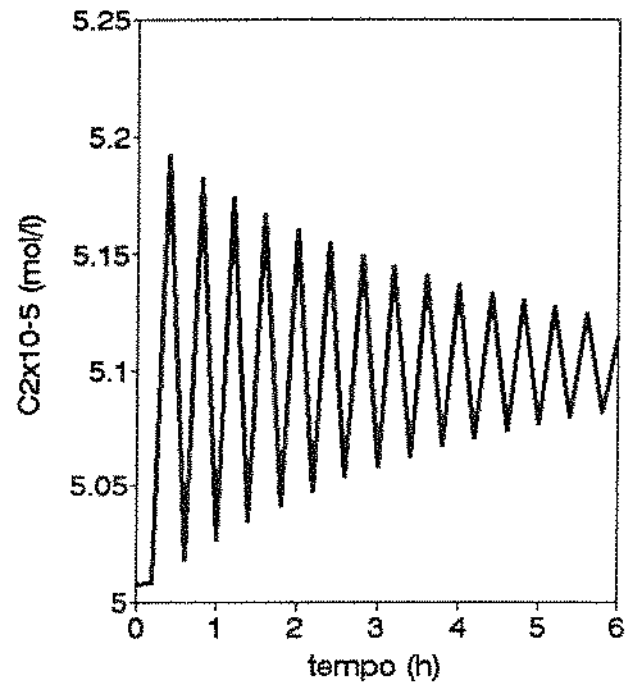
A tabela 6.2 apresenta os parâmetros K_c e τ_I para a lei de controle PI e K_c, τ_I e τ_D para lei de controle PID.

Tabela 6.2 - Resultados dos parâmetros obtidos para lei de controle PI e PID utilizando a técnica de Ziegler-Nichols.

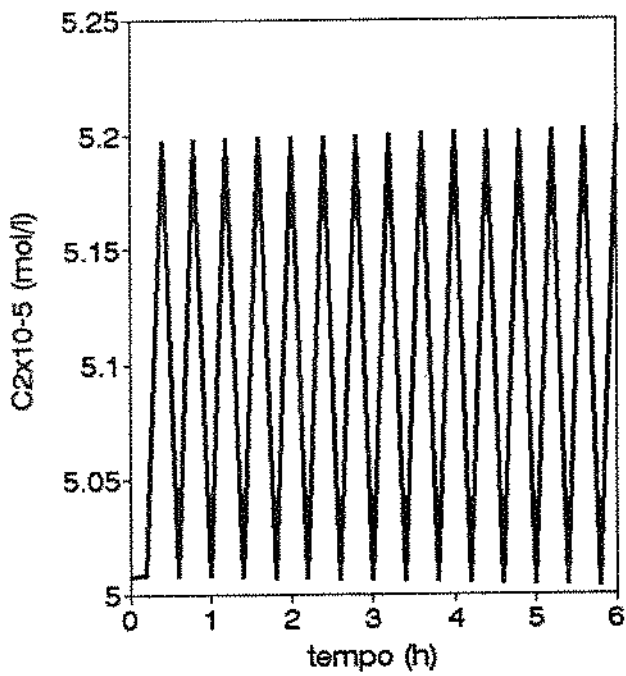
	PI	PID
$K_c(l^2/mol \cdot h)$	$0,895 \cdot 10^4$	$1,158 \cdot 10^4$
$\tau_I(h)$	0,33	0,20
$\tau_D(h)$	—	0,05



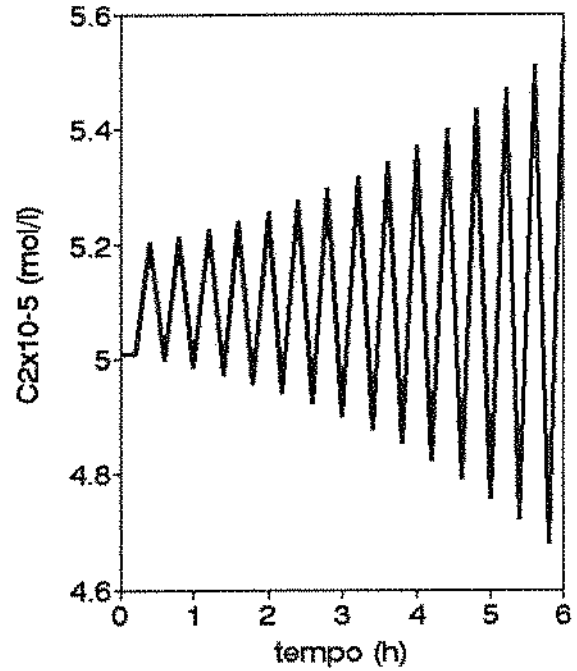
(a)



(b)



(c)



(d)

Figura 6.2 - Determinação do K_{cr} e P_{cr} utilizando a técnica de Ziegler-Nichols. (a) $K_c = 1,8 \cdot 10^4$, (b) $K_c = 1,9125 \cdot 10^4$, (c) $K_c = 1,96875 \cdot 10^4$ e (d) $K_c = 2,025 \cdot 10^4$.

Foram realizadas simulações com perturbações do tipo degrau em F_1 (20% acima do valor de referência) para testar a eficiência dos conjuntos de parâmetros dos controles PI e PID. A figura 6.3 mostra que o processo apresenta um bom controle para o controlador PI e uma falta de controle total para o PID.

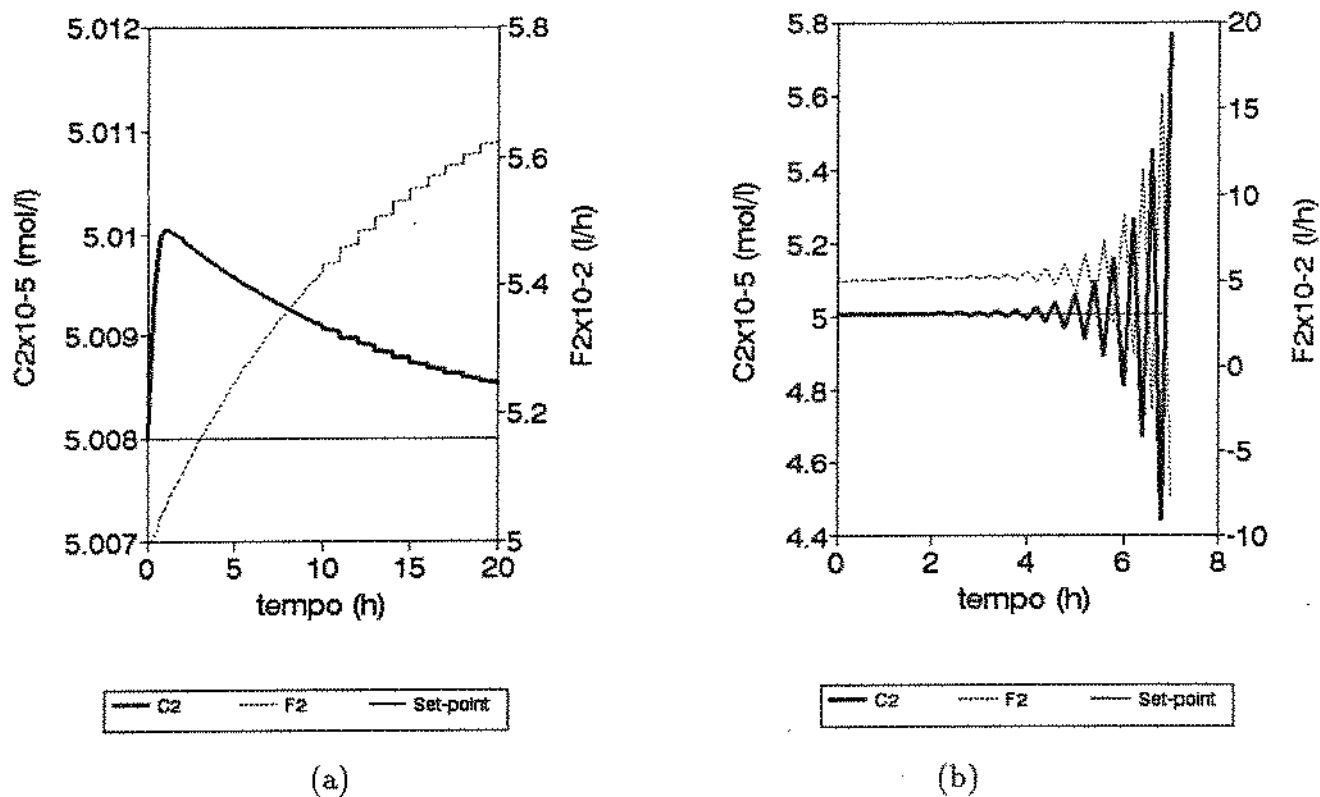


Figura 6.3 – Simulações com controle PI (a) e PID (b) para uma perturbação na vazão de alimentação (F_1) 20% acima do valor de referência.

Este resultado não significa que a implementação do controlador PID deva ser descartada, pois os ajustes de Ziegler-Nichols devem ser considerados como primeiras tentativas e não como valores fixos. Uma nova série de simulações foi pla-

nejada com o intuito de determinar um conjunto adequado de parâmetros para o controlador PID. A primeira tentativa foi determinar um novo valor de K_c crítico adicionando um atraso na atuação do controle de 7,2 minutos. Valores de K_c menores ao determinado anteriormente foram testados para tentar diminuir a sobre-elevação e oscilação da resposta.

A figura 6.4 apresenta os resultados para uma perturbação degrau no valor do "set-point" (C_{2SP} 2% maior) indicando um K_c crítico igual a $0,2 \cdot 10^4 \text{ l}^2/\text{mol.h}$ e período de 2,8 horas.

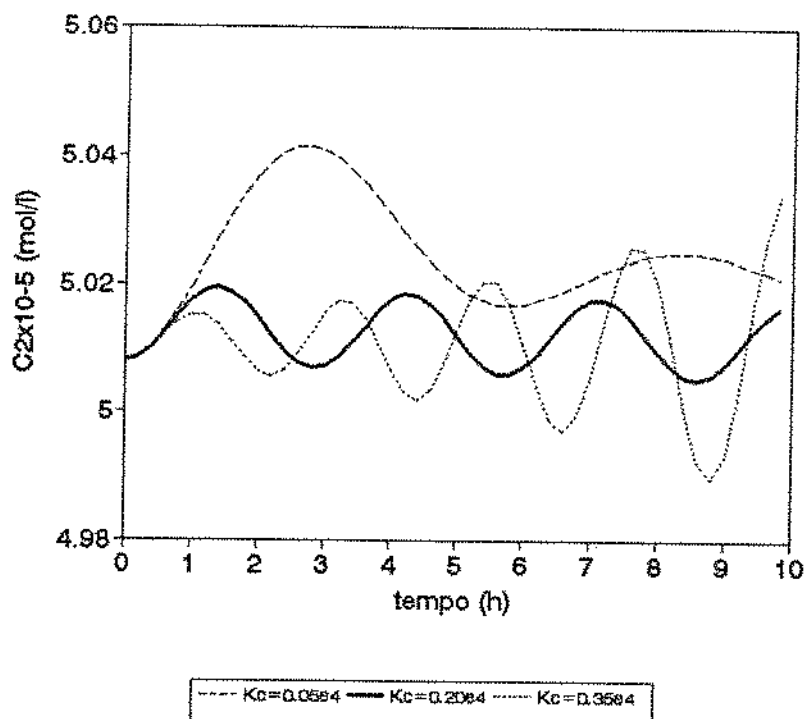


Figura 6.4 – Determinação de um K_{cr} e P_{cr} com um atraso de 7,2 minutos na atuação do controlador.

Assim, um novo conjunto de parâmetros foi obtido usando-se as relações de Ziegler-Nichols:

$$\begin{aligned}K_c &= 0,118 \cdot 10^4 \text{ l}^2/\text{mol}\cdot\text{h} \\ \tau_I &= 1,4 \text{ h} \\ \tau_D &= 0,35 \text{ h}\end{aligned}$$

Uma perturbação degrau na vazão de alimentação F_1 (20% maior), sem e com atraso de 7,2 minutos na atuação do controlador foi usada para testar este novo conjunto de parâmetros. A análise da figura 6.5 mostra que com estes novos parâmetros o controle PID foi eficiente e o desvio em relação ao "set-point" não ultrapassou 1%.

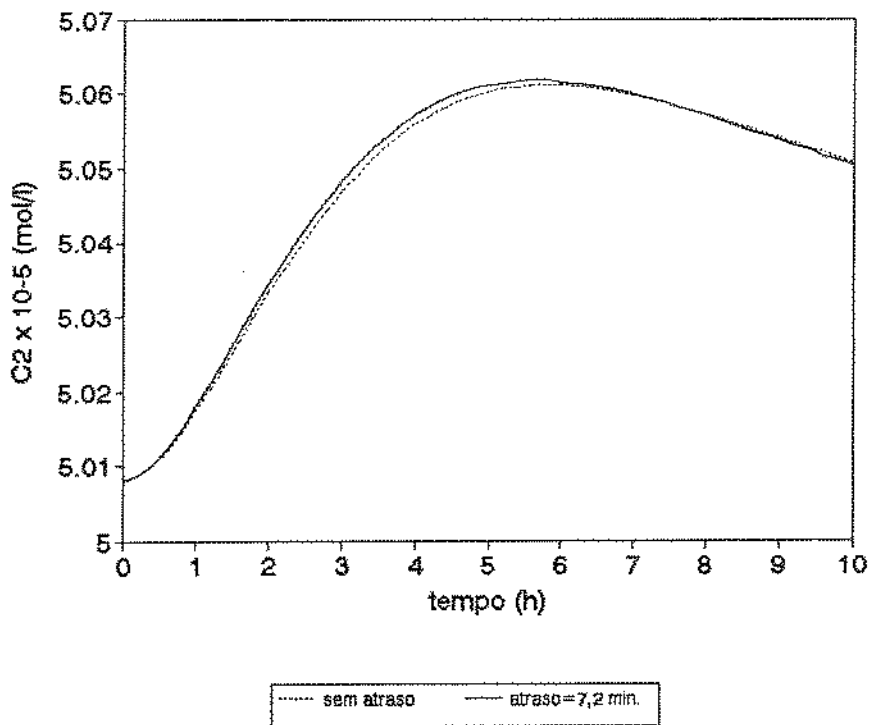


Figura 6.5 – Simulação para testar novos parâmetros PID ($K_c = 0,118 \cdot 10^4$ $l^2/mol.h$, $\tau_I = 1,4$ h e $\tau_D = 0,35$ h) para uma perturbação em F_1 20% acima do valor de referência.

Tendo-se como base estes parâmetros testou-se novos valores com o objetivo de diminuir o desvio em relação ao “set-point” e aumentar a velocidade de resposta. Decidiu-se por manter τ_I constante alterando-se os valores de K_c e τ_D (tabela 6.3), perturbando-se o sistema na vazão de alimentação F_1 (20% maior). O termo τ_D por ser antecipativo apresenta uma resposta muito rápida podendo destabilizar o

processo, por isso valores menores foram testados, e para o ganho proporcional valores um pouco superiores.

Tabela 6.3 – Novos conjuntos de parâmetros testados para lei de controle PID

Simulação	K_c	τ_I	τ_D
1	$0,3 \cdot 10^4$	1,4	0,05
2	$0,3 \cdot 10^4$	1,4	0,35
3	$0,5 \cdot 10^4$	1,4	0,05
4	$0,5 \cdot 10^4$	1,4	0,35

A figura 6.6 apresenta os resultados destas simulações mostrando que para $K_c = 0,5 \cdot 10^4$ e $\tau_D = 0,35$ o sistema não é controlado. Os parâmetros usados nas simulações 1 e 2, $K_c = 0,3 \cdot 10^4$ e $\tau_D = 0,05$ e $0,35$ respectivamente, controlam o sistema (desvio máximo de 0,4% em relação ao “set-point”) e apresentam o mesmo perfil de comportamento. A simulação com $K_c = 0,5 \cdot 10^4$ e $\tau_D = 0,05$ foi mais eficiente no controle apresentando um desvio máximo de 0,24%. Portanto, para todas as simulações com lei de controle PID os parâmetros do controlador usados foram:

$$\begin{aligned}
 K_c &= 0,5 \cdot 10^4 \text{ l}^2/\text{mol}\cdot\text{h} \\
 \tau_I &= 1,4 \text{ h} \\
 \tau_D &= 0,05 \text{ h}
 \end{aligned}$$

No entanto, outro conjunto de parâmetros poderia ter sido determinado, apresentando também bons resultados no controle.

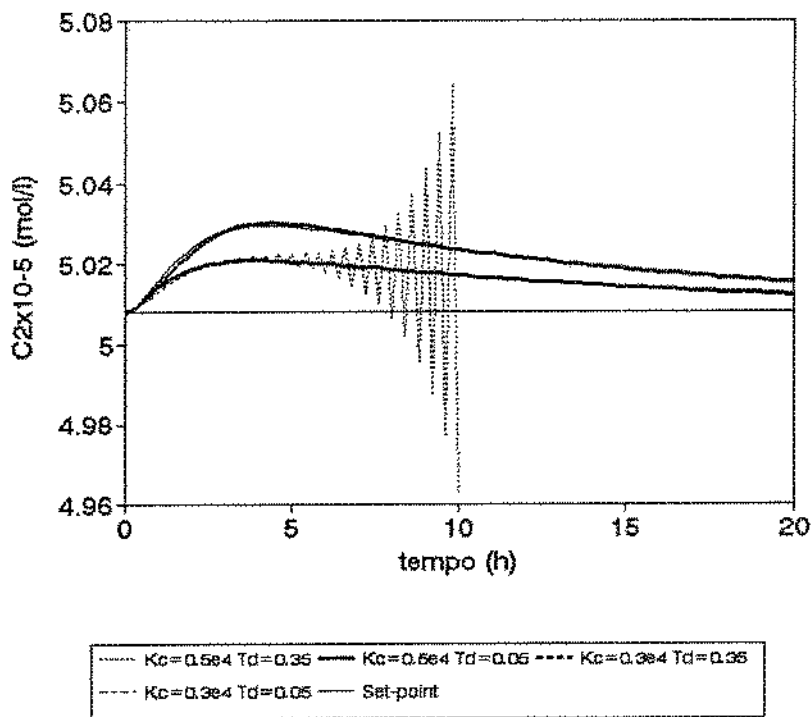


Figura 6.6 – Simulações para a escolha de um conjunto de parâmetros para o controlador PID, perturbando-se o sistema na vazão de alimentação (F_1 20% maior).

O estudo da determinação dos parâmetros para os controladores PI e PID mostram que a técnica de Ziegler-Nichols foi eficiente para determinação dos parâmetros da lei PI, apresentando-se inadequada para determinação do conjunto de parâmetros da lei PID. No entanto, foi possível determinar empiricamente valores que tornaram o controlador PID viável para o controle do processo. Estes resultados são interessantes indicando que nem sempre uma técnica de determinação de parâmetros é válida tal que a mesma possa descartar o uso de uma lei de controle. Também deve ser ressaltado que existe a necessidade de novas metodologias de ajuste dos valores dos parâmetros do controlador quando o uso de teoria clássica de controle for suficiente.

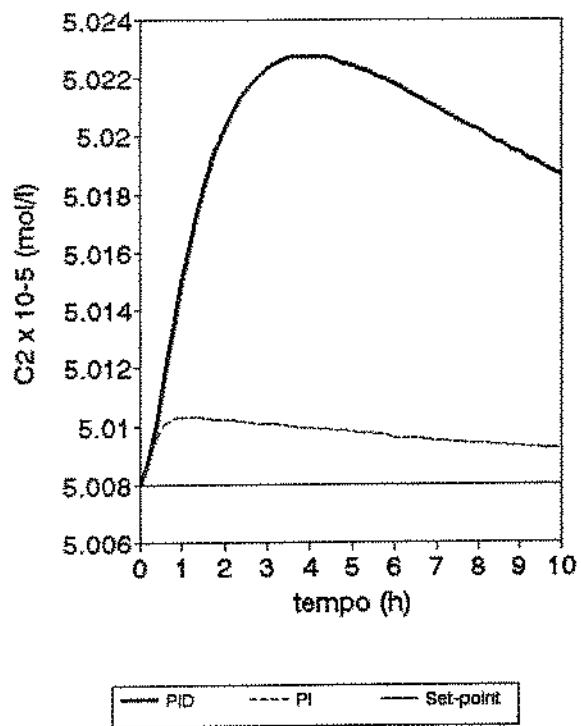
VI.2.2 - Resultados do Controle Feedback com Lei de Controle PI e PID

Esta etapa do trabalho tem como objetivo estudar a performance dos controladores PI e PID frente a várias perturbações que podem ocorrer no processo em regime permanente. As simulações realizadas com os parâmetros dos controladores determinados no item anterior foram as seguintes:

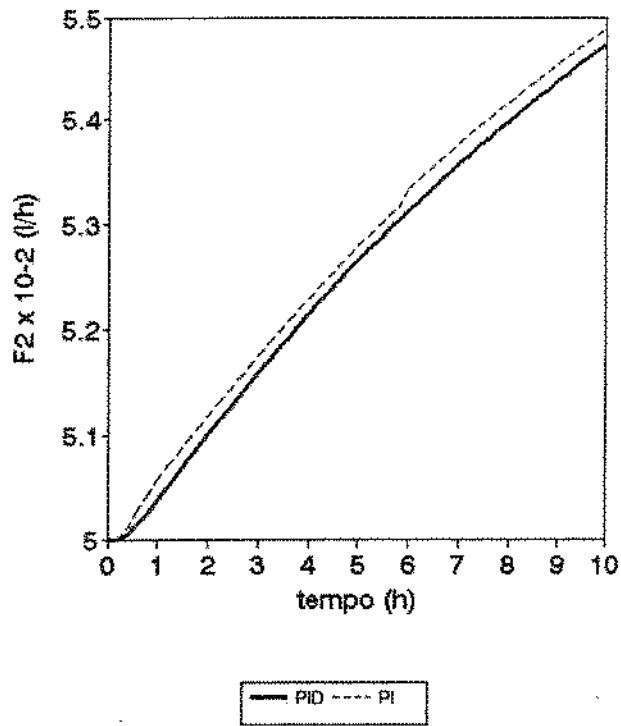
- perturbação degrau 20% acima do valor de referência na concentração de enzima no estágio de adsorção (C_o), já que num processo real esta pode variar dependendo da evolução da etapa anterior à purificação, ou seja a fermentação.
- perturbação degrau 20% acima do valor de referência nas vazões alimentação no estágio de adsorção (F_1) e de reciclo (F_r)

- perturbação degrau 20% abaixo do valor de referência no valor da capacidade máxima de adsorção (q_m). Embora seja um parâmetro cinético teoricamente constante, e não uma variável operacional, é interessante de ser analisado, já que na prática ele pode diminuir após um determinado período de utilização.
- mudança no valor do “set-point” (C_{2SP}) 4% maior e menor que o de referência, pois o fator de concentração ou especificação do produto podem variar de acordo com as exigências de mercado.

As figuras 6.7a e 6.7b apresentam respectivamente o comportamento da variável controlada (C_2) e da variável manipulável (F_2) para a perturbação em C_o . Verifica-se que o desvio máximo em relação ao “set-point” é de 0,04% para o controlador PI e 0,3% para o PID, retornando gradativamente ao valor de “set-point” estipulado (C_{2SP}) através da manipulação da vazão F_2 .



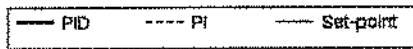
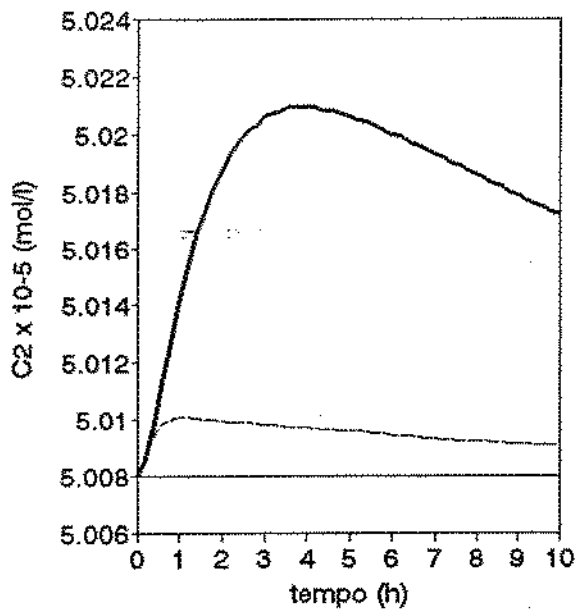
(a)



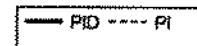
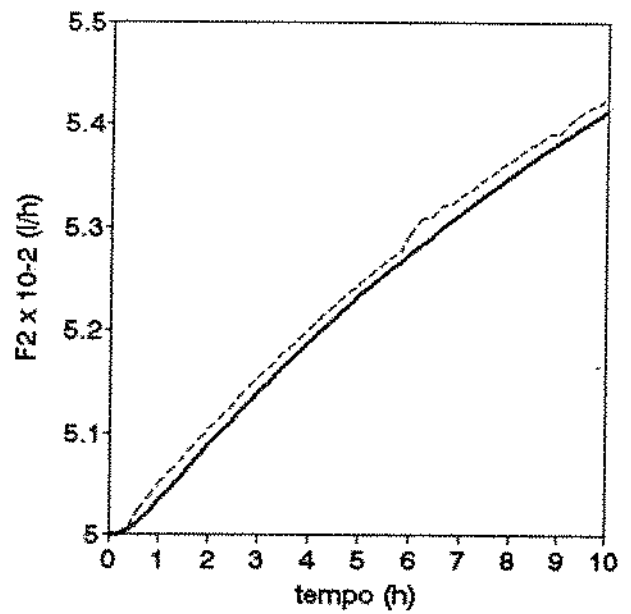
(b)

Figura 6.7 – Simulação com controle PI e PID para uma perturbação na variável C_0 , 20% acima do valor de referência.

A análise das figuras 6.8a e 6.8b mostra que a atuação do controle provocado pela perturbação em F_1 apresenta o mesmo tipo de comportamento obtido para C_o , com desvios máximos de 0,04% e 0,26% para PI e PID respectivamente. Esta semelhança no comportamento do controle para perturbações em F_1 e C_o já era prevista, já que ambos apresentaram o mesmo comportamento no estudo dinâmico.



(a)



(b)

Figura 6.8 – Simulação com controle PI e PID para uma perturbação na variável F_1 20% acima do valor de referência.

A perturbação provocada em F_r (figuras 6.9a e 6.9b) que poderia apresentar maior dificuldade no controle devido à interação desta variável nos dois estágios, apresentou um controle bastante satisfatório com desvios máximos de 1,9 e 2,4% em relação ao “set-point” para PI e PID respectivamente. Embora a concentração de C_2 varie rapidamente antes da primeira amostragem, logo em seguida nas próximas três amostragens a variável manipulável F_2 é acionada, controlando o sistema em aproximadamente 1 hora para o controlador PI. O controlador PID necessita de 4 horas para que C_2 retorne ao valor estabelecido (C_{2SP}) apresentando um “offset” de 0,15% em relação ao C_{2SP} .

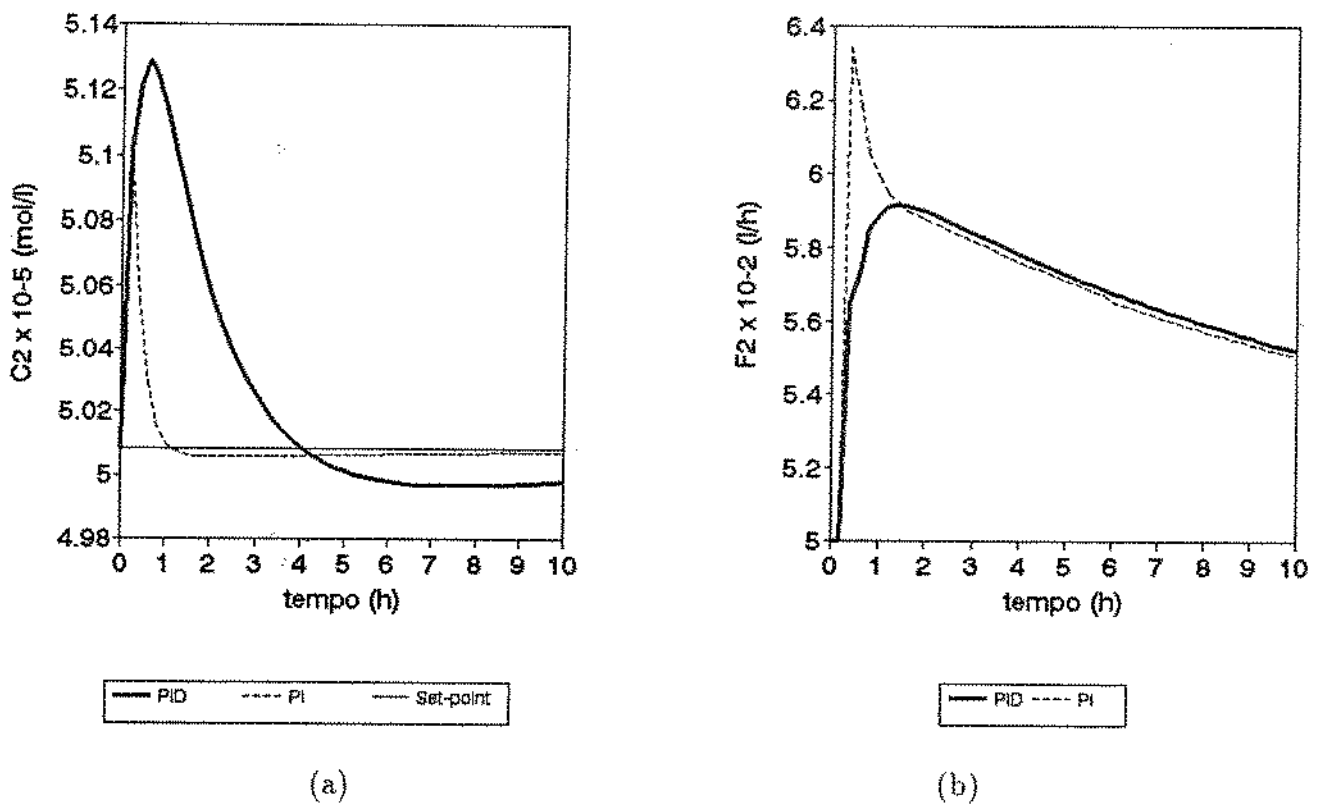


Figura 6.9 – Simulação com controle PI e PID para uma perturbação na variável F_r 20% acima do valor de referência.

A atuação do controle na perturbação em q_m (figuras 6.10a e 6.10b) é muito eficiente apresentando um desvio em relação ao $C_{2,SP}$ de 0,006 e 0,04% para PI e PID respectivamente que pode ser considerado desprezível.

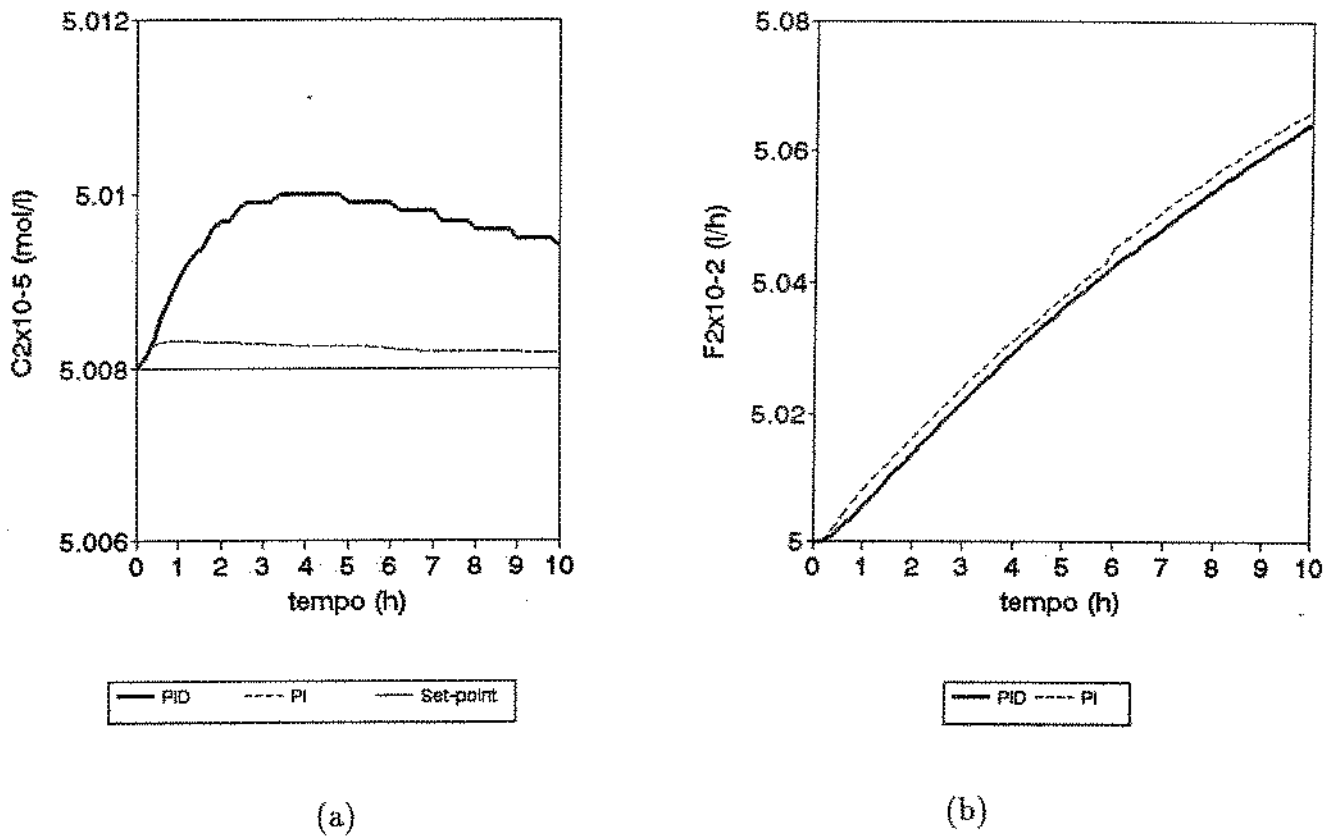
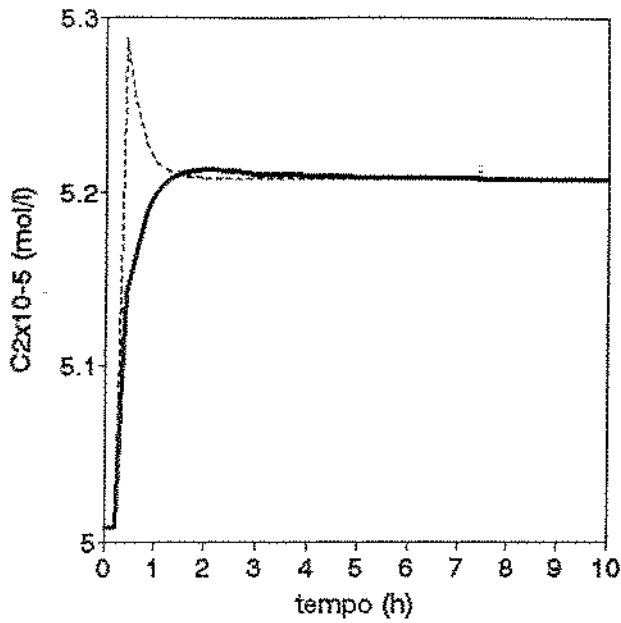


Figura 6.10 – Simulação com controle PI e PID para uma perturbação na variável q_m 20% abaixo do valor de referência.

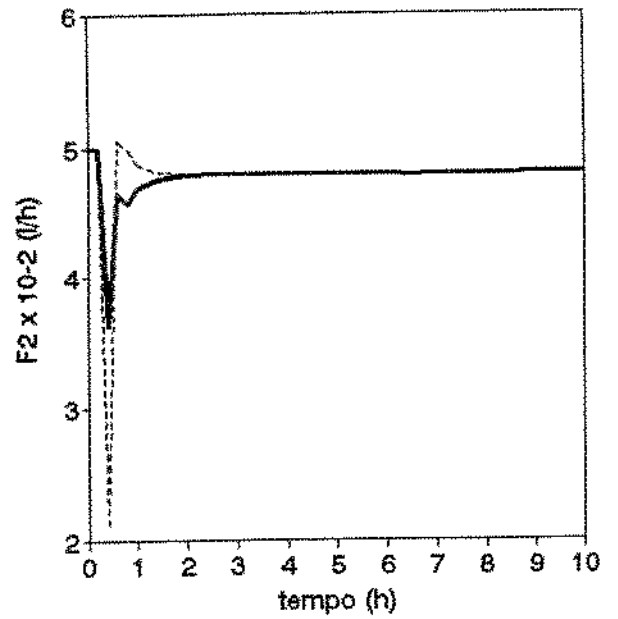
As figuras 6.11a, 6.11b e 6.12a, 6.12b apresentam os resultados das simulações na mudança do valor do “set-point” de $5,008 \cdot 10^{-5}$ mol/l para $5,208 \cdot 10^{-5}$

e $4,808.10^{-5} \text{ mol/l}$ respectivamente. Em ambos os casos os novos valores de “set-point” são atingidos em menos de 2 horas. O controlador PID apresenta uma resposta suave a esta alteração, enquanto que o PI se afasta muito bruscamente do C_{2SP} atingindo até um valor superior ao desejado nos primeiros 30 minutos retornando rapidamente ao novo valor estipulado.



— PID - - - PI

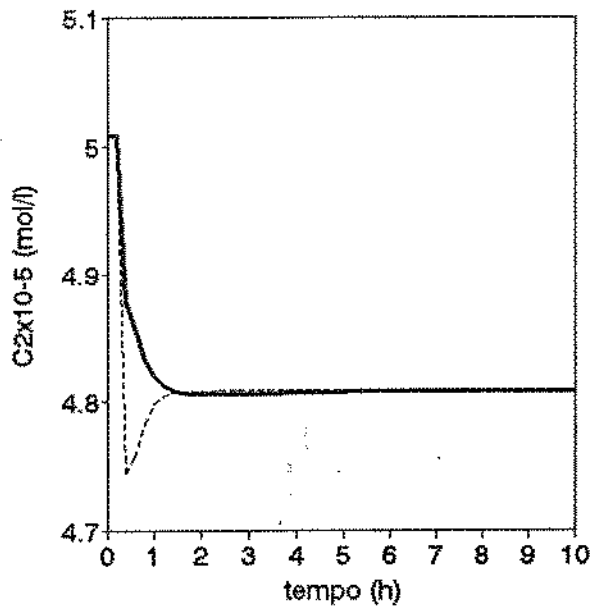
(a)



— PID - - - PI

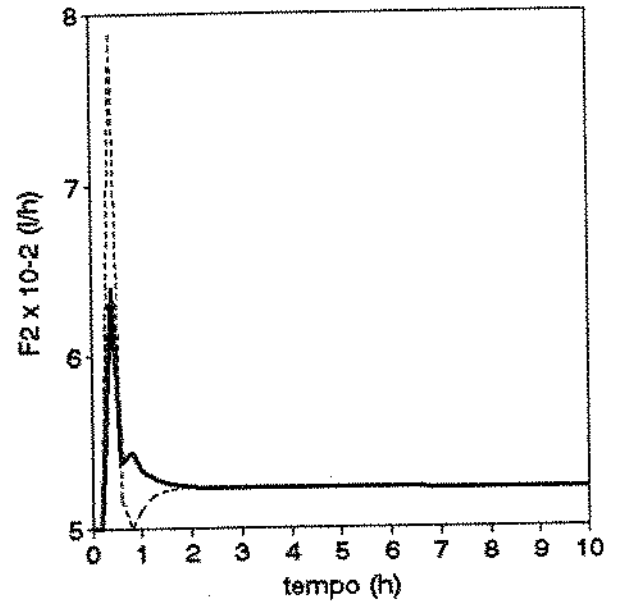
(b)

Figura 6.11 - Simulação com controle PI e PID para uma mudança no valor de C_{2SP} 4% acima do valor de referência ($5,208 \cdot 10^{-5} \text{ mol/l}$).



— PID - - - PI

(a)



— PID - - - PI

(b)

Figura 6.12 - Simulação com controle PI e PID para uma mudança no valor de C_{2SP} 4% abaixo do valor de referência ($4,808 \cdot 10^{-5} \text{ mol/l}$).

Em todas as perturbações realizadas com controle, o tempo de simulação do processo foi igual a 10hs pois esse tempo é suficiente para verificar que o sistema tende a voltar ao "set-point" desejado. Com o intuito de verificar a presença ou não do desvio permanente ("offset") em relação ao "set-point" desejado, simulou-se perturbações em F_1 e F_r (20% acima do valor de referência) por um período de 70 horas. A análise das figuras 6.13 e 6.14 mostra que o valor do "set-point" é atingido não apresentando "offset" em nenhum tipo de controlador e perturbação. Embora a resposta ao controle seja lenta, é relevante lembrar que os desvios máximos não ultrapassam 0,26 e 2,4% para perturbações em F_1 e F_r , respectivamente.

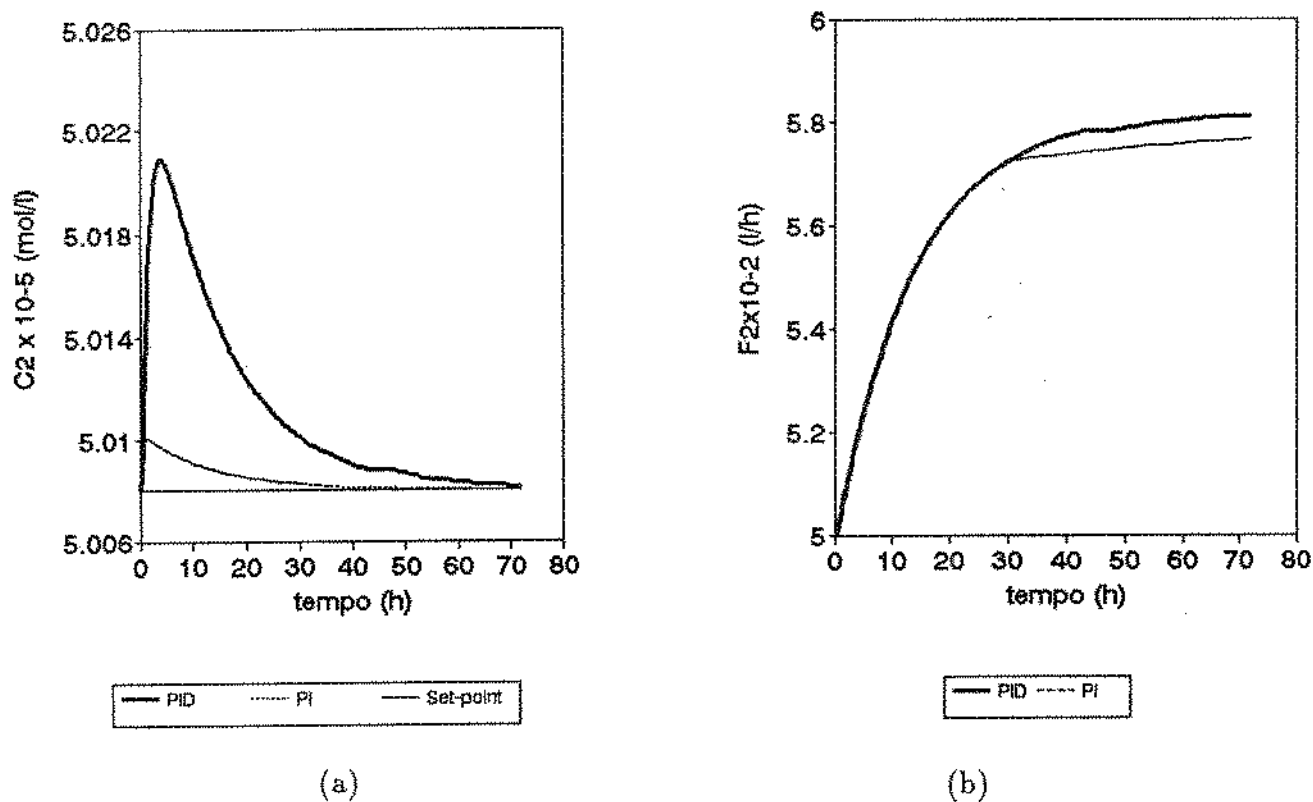
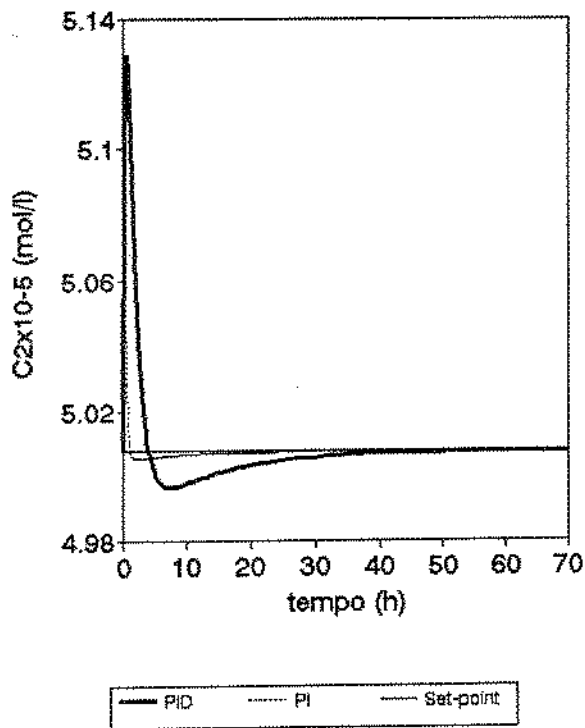
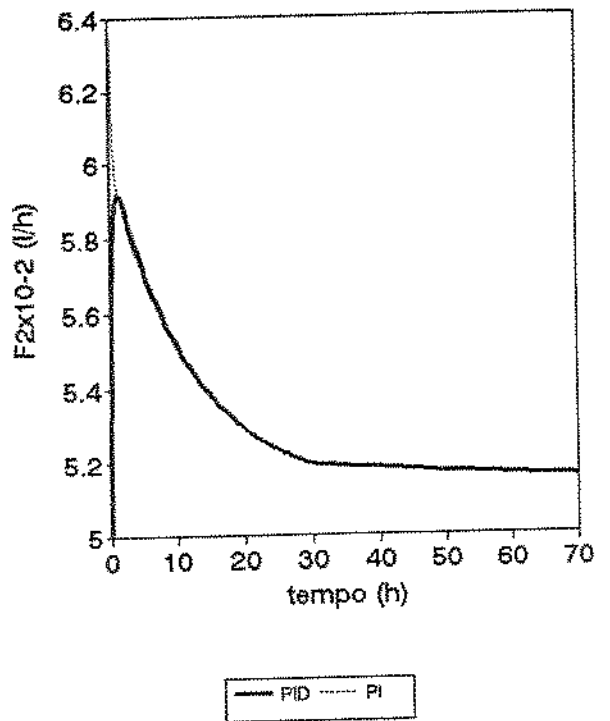


Figura 6.13 – Simulação com controle PI e PID para uma perturbação na variável F_1 20% acima do valor de referência por um período de 70 horas.



(a)



(b)

Figura 6.14 – Simulação com controle PI e PID para uma perturbação na variável F_r , 20% acima do valor de referência por um período de 70 horas.

Para melhor visualização da performance do controle convencional estudado nesta etapa do trabalho, colocou-se no mesmo gráfico os resultados obtidos das simulações sem controle e com controle PI e PID. A figura 6.15 (perturbação em F_1) mostra que tanto o controle PI como PID foram muito eficientes não apresentando desvio significativo do valor do “set-point”. No entanto, sem controle o sistema é deslocado para uma nova condição de estado estacionário com um desvio de 16% do “set-point” requerido. Os resultados da perturbação em F_r (figura 6.16) mostram

que o controle também foi eficaz, embora apresente um desvio um pouco ao descrito anteriormente (23,4%), retornando ao “set-point” rapidamente. No entanto, sem controle o sistema foge completamente às condições desejadas. Considerou-se desnecessário a apresentação dos gráficos de comparação sem e com controle para as perturbações em C_o e q_m já que o comportamento é muito semelhante ao verificado com a variável F_1 .

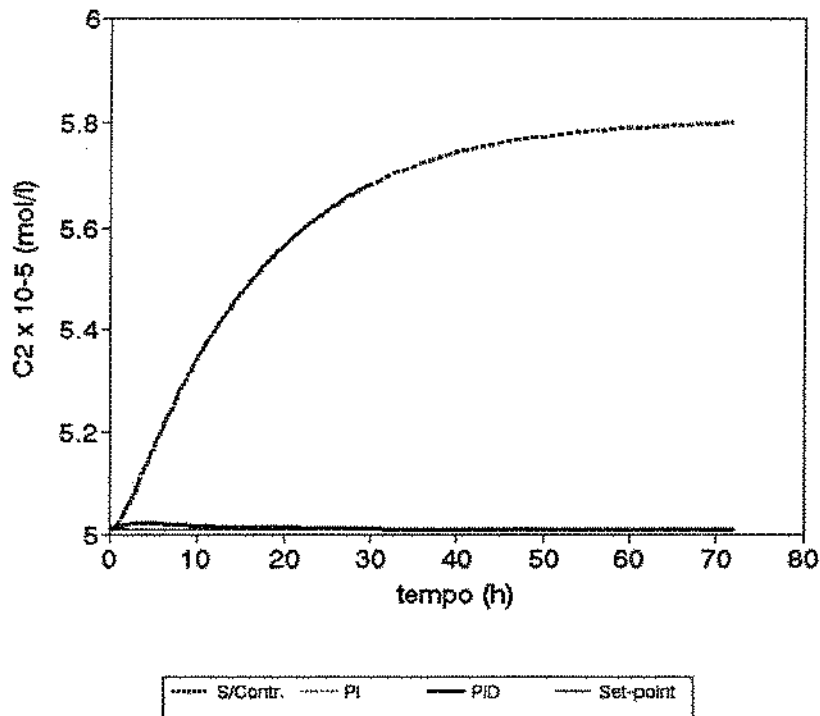


Figura 6.15 – Resultados das simulações sem controle e com controle PI e PID para uma perturbação na variável F_1 20% acima do valor de referência.

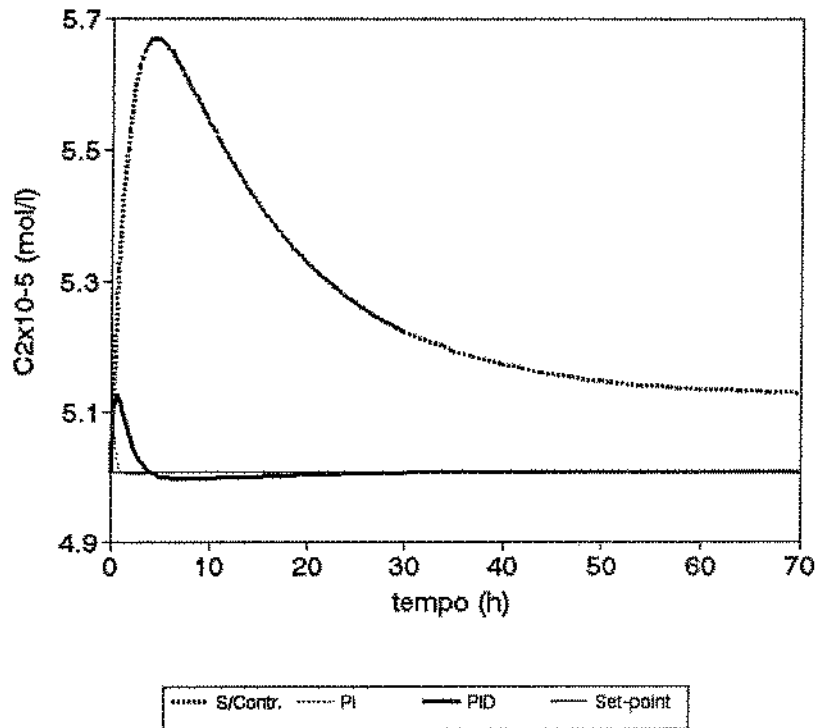


Figura 6.16 – Resultados das simulações sem controle e com controle PI e PID para uma perturbação em F , 20% acima do valor de referência.

Com o objetivo de comparar as leis de controle PI e PID usou-se um dos critérios disponíveis para avaliar a resposta do sistema aos parâmetros de controle ajustados. Entre os mais frequentemente utilizados escolheu-se o “integral of the time weighted absolute error” (ITAE) que representa a somatória da área da curva de desvio da variável controlada em relação ao “set-point” (Figura 6.17). Quanto menor o valor de ITAE, menor é o desvio e a oscilação da resposta indicando uma melhor performance do controle.

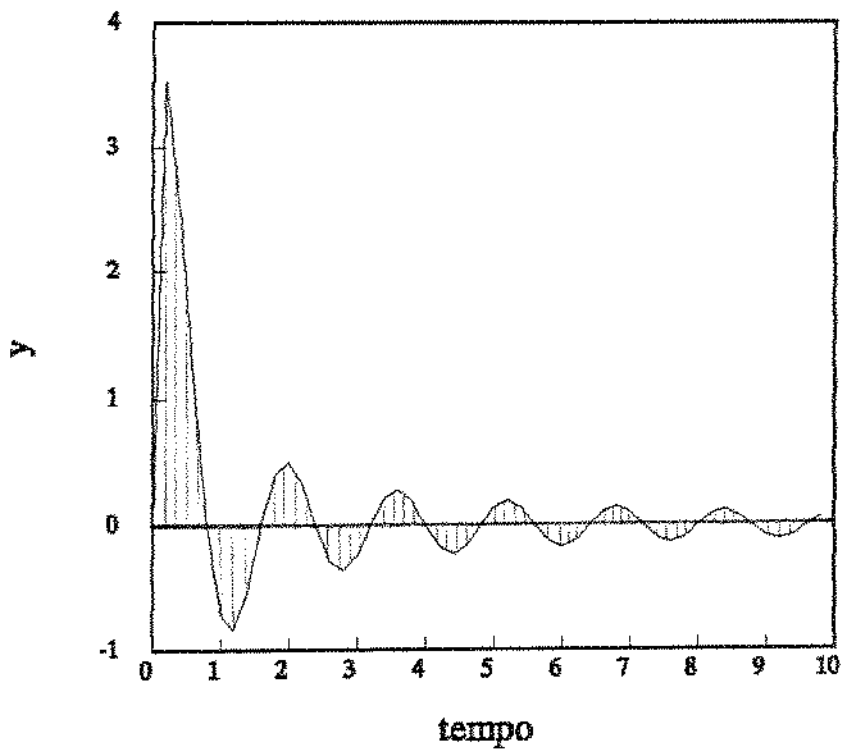


Figura 6.17 – Determinação do valor de ITAE integrando-se a área devido ao desvio da variável controlada em relação ao “set-point”.

Assim, ITAE pode ser definido como:

$$\text{ITAE} = \int_0^{\infty} t |E(t)| dt \quad (6.3)$$

onde $E(t) = C_{2_{SP}}(t) - C_2(t)$

A tabela 6.4 apresenta os valores de ITAE calculados para as diversas simulações de controle e os desvios máximos da variável controlada em relação ao “set-point”. Como já era previsto pela análise das figuras comparativas com controle PI e PID, a performance do controlador PI foi mais eficiente, apresentando valores de ITAE as redor de 10 vezes menor que para o controlador PID indicando um menor desvio em relação ao “set-point”.

Tabela 6.4 – Comparação entre os valores de ITAE e desvios máximos da variável controlada para lei de controle PI e PID durante um período de 10 horas na ação do controle.

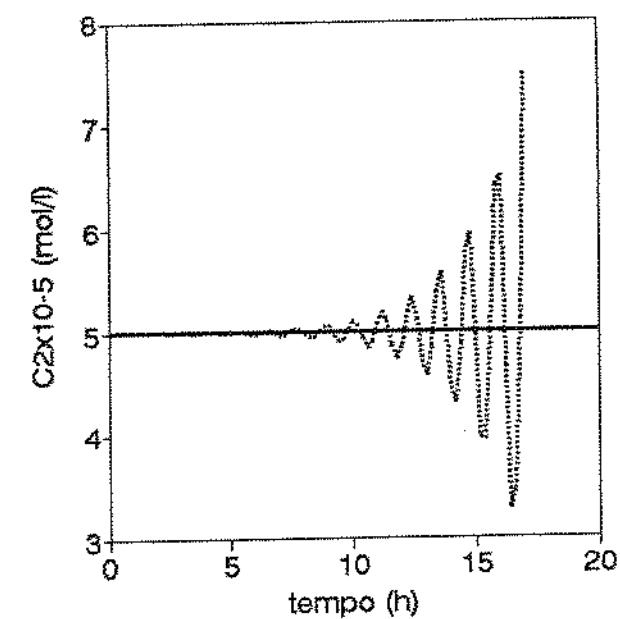
Perturbações	ITAE		$[(C_2 - C_{2_{SP}})/C_{2_{SP}}] \times 100$	
	PI	PID	PI	PID
$F_1(20\% >)$	$6,74 \cdot 10^{-3}$	$54,7 \cdot 10^{-3}$	0,04	0,26
$C_0(20\% >)$	$7,74 \cdot 10^{-3}$	$62,7 \cdot 10^{-3}$	0,05	0,30
$F_r(20\% >)$	$8,70 \cdot 10^{-3}$	$68,2 \cdot 10^{-3}$	1,86	2,40
$q_m(20\% <)$	$0,02 \cdot 10^{-3}$	$14,7 \cdot 10^{-3}$	- 0,01	- 0,07

VI.2.3 - Resultados da influência do atraso (“Time delay”) na atuação do controle “feedback”

Como foi descrito anteriormente, a cada 12 minutos simulava-se uma amostragem com análise “on-line” resultando uma resposta imediata para a comparação com o valor do “set-point” estipulado. No entanto, é evidente que são necessários alguns minutos para execução da análise, mesmo considerando-se um sistema “on-line” com um analisador eficiente como um HPLC (cromatografia líquida de alta performance). Este tempo necessário para a análise resulta num atraso constante entre o período de amostragem e a ação do controlador. Assim, é relevante quantificar qual o nível de atraso, no qual os controladores PI e PID ainda proporcionam um bom controle.

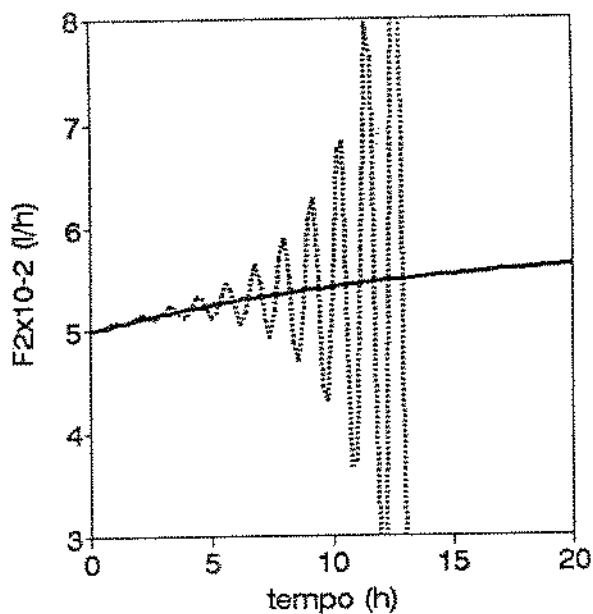
Foram realizadas simulações com atraso de 0, 4,8, 7,2, 9,6, 12 e 27 minutos para perturbações em F_1 e F_r e mudança no valor do “set-point”.

As figuras 6.18, 6.19 e 6.20 apresentam os resultados obtidos nas simulações de F_1 , F_r e C_{2SP} respectivamente, para o controlador PI. Como pode se observar para as três variáveis estudadas, o controle PI ainda é eficiente quando a ação do controlador atrasa em 7,2 minutos. Entretanto, se a análise da amostragem retardar sua atuação em 9,6 minutos o processo perde completamente o controle desviando-se cada vez mais do valor do “set-point” desejado. Esse desvio é observado mais rapidamente quando a perturbação ocorre na vazão de reciclo (F_r) fazendo com que a variável manipulável (F_2) atinja valores negativos, o que operacionalmente é impossível.



— TD=0 — TD=4,8 min. - - - TD=7,2 min. TD=9,6 min.

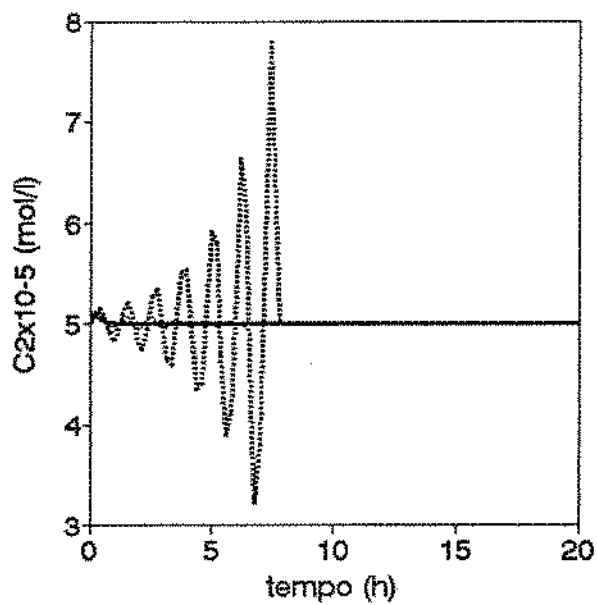
(a)



— TD=0 — TD=4,8 min. - - - TD=7,2 min. TD=9,6 min.

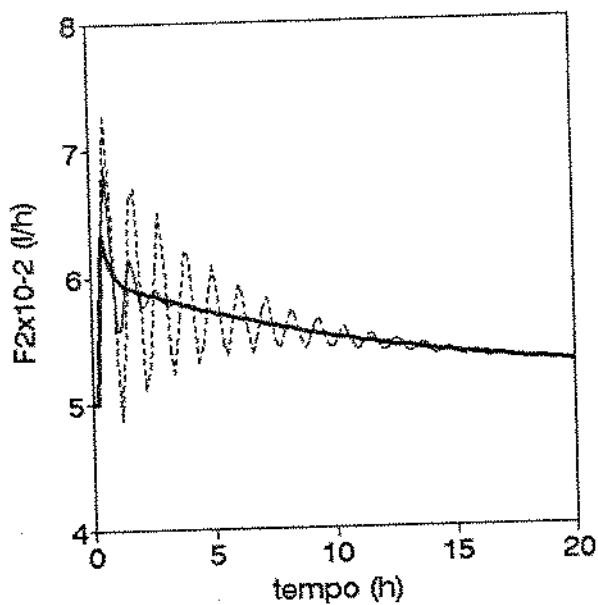
(b)

Figura 6.18 – Estudo do atraso (TD) na performance do controlador PI para uma perturbação em F_1 20% acima do valor de referência.



— TD=0 — TD=4,8 min. - - - TD=7,2 min. TD=9,6 min.

(a)



— TD=0 — TD=4,8 min. - - - TD=7,2 min.

(b)

Figura 6.19 – Estudo do atraso (TD) na performance do controlador PI para uma perturbação em F_2 20% acima do valor de referência.

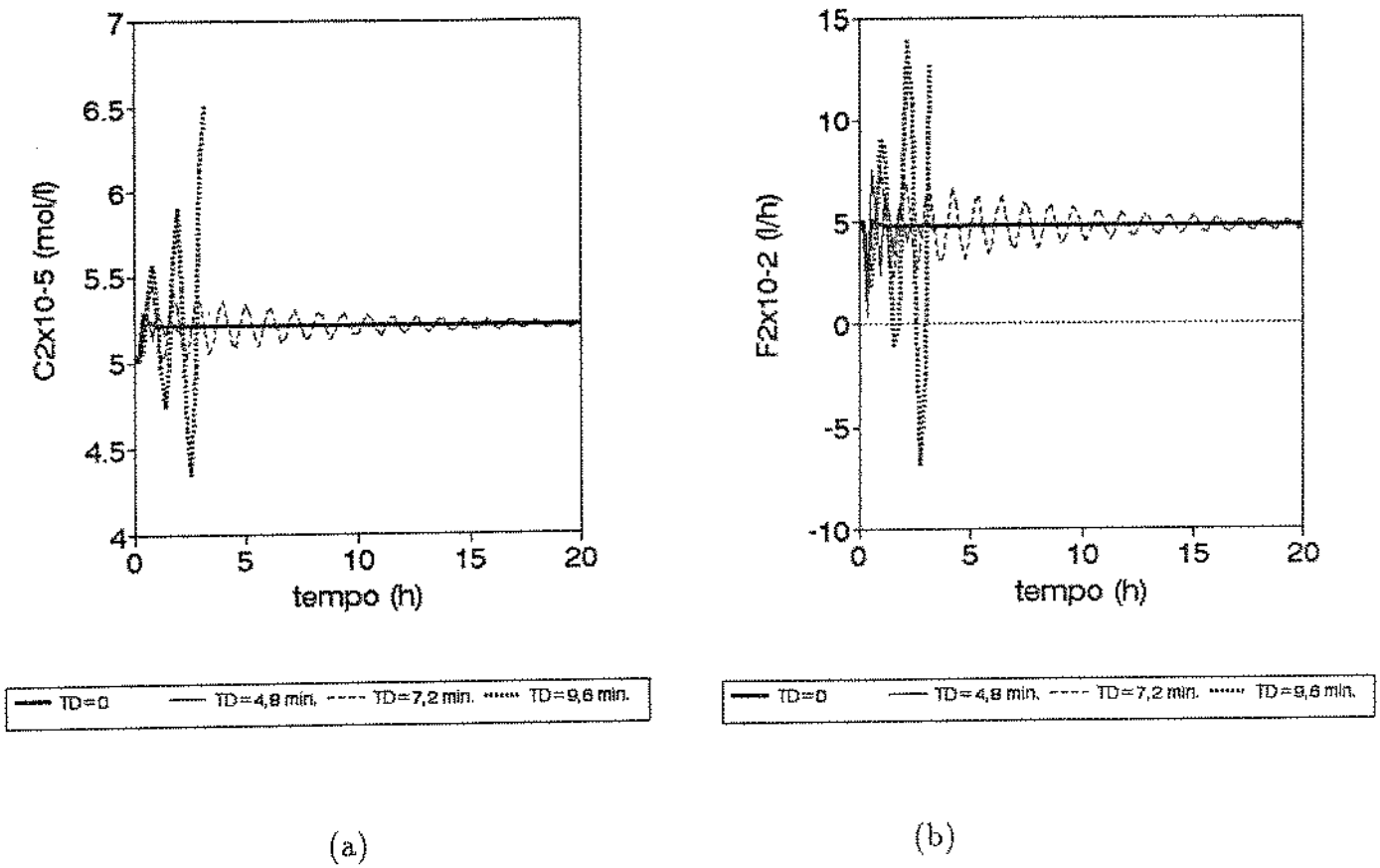
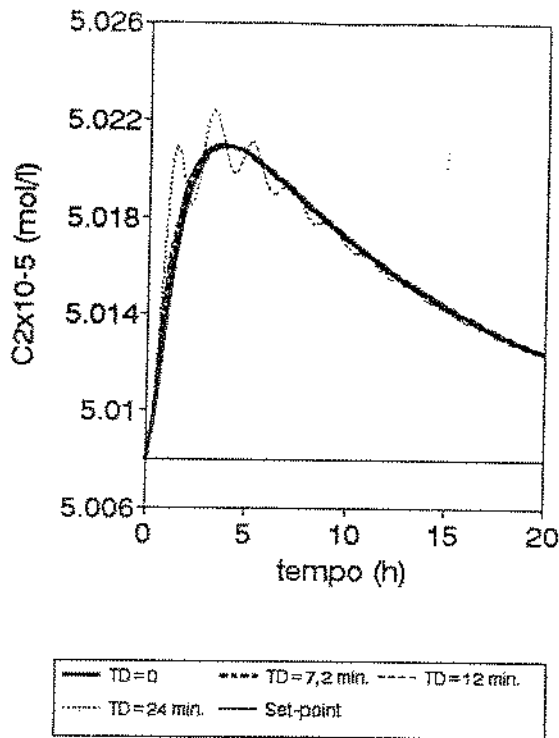


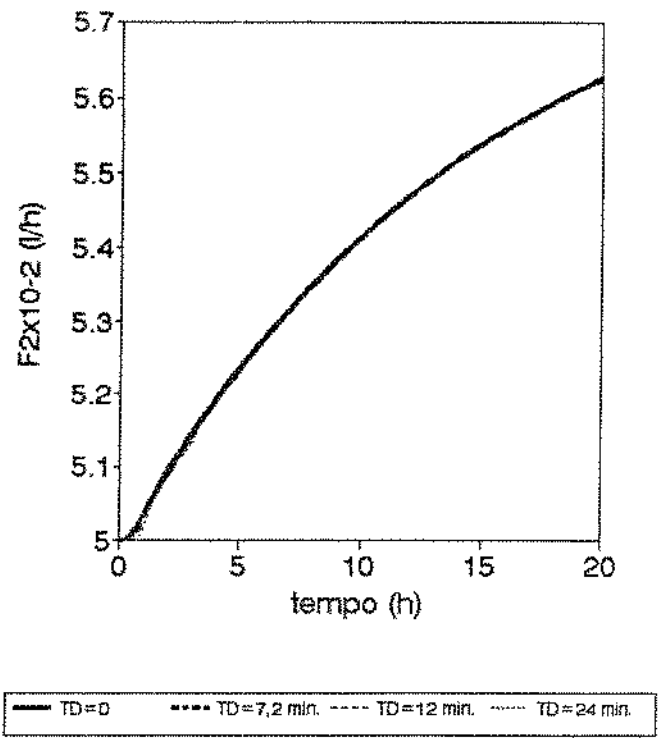
Figura 6.20 – Estudo do atraso (TD) na performance do controlador PI para uma mudança no valor de C_{2SP} 4% acima do valor de referência.

Os resultados das simulações para o controlador PID estão apresentados nas figuras 6.21, 6.22 e 6.23 para perturbações em F_1 , F_r e C_{2SP} , respectivamente. Em todos os casos um atraso de até 12 minutos na ação do controlador, ou seja o equivalente a um tempo de amostragem, não apresenta nenhum problema no controle do processo. No caso da perturbação em F_1 o perfil da variável controlada é o mesmo tanto para uma ação imediata como um atraso de até 12 minutos. Para perturbação em F_r o desvio aumenta um pouco com o aumento do atraso na análise mas retorna igualmente para o valor desejado. O mesmo comportamento ocorre

quando se deseja mudar o “set-point” para um valor 4% acima do valor de referência. Para as três variáveis estudadas um atraso de 24 minutos provoca uma oscilação na variável controlada, principalmente quando se deseja mudar o valor do “set-point” (RODRIGUES *et alii*, 1992 b).

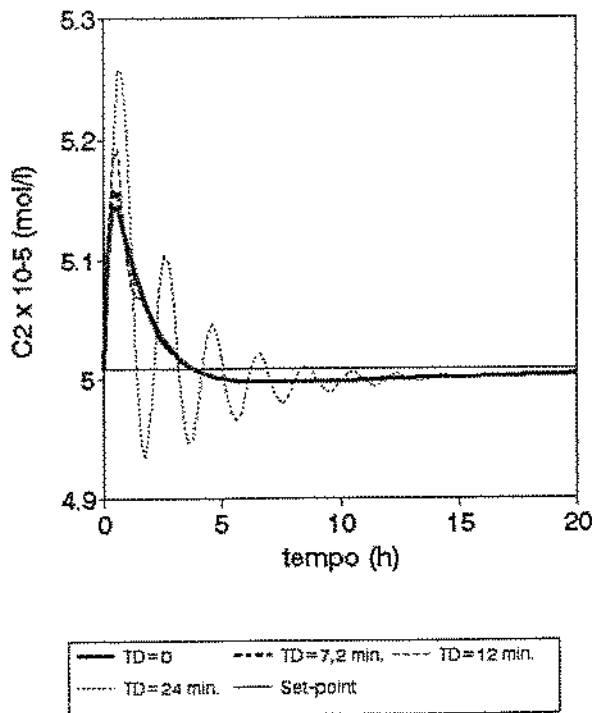


(a)

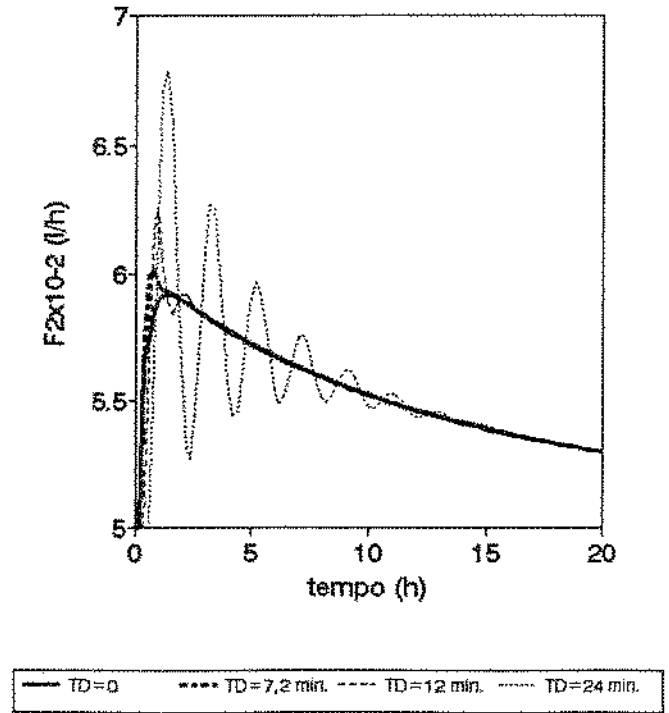


(b)

Figura 6.21 - Estudo do atraso (TD) na performance do controlador PID para uma perturbação em F_1 20% acima do valor de referência.

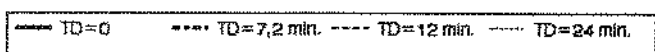
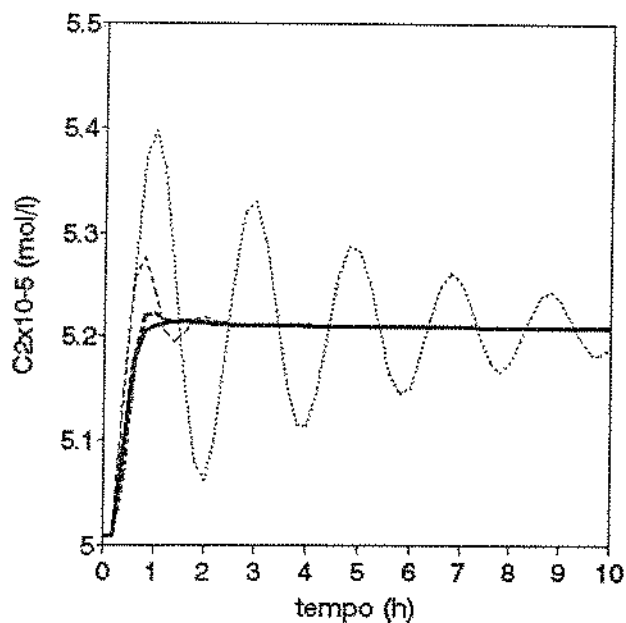


(a)

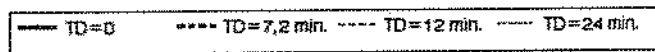
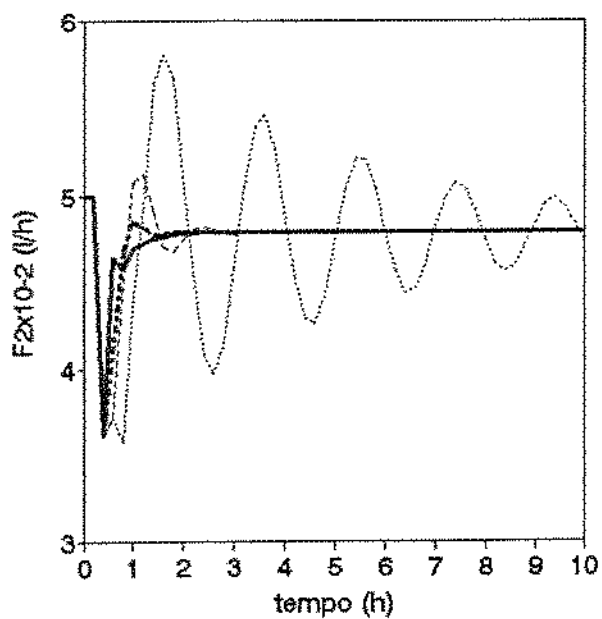


(b)

Figura 6.22 - Estudo do atraso (TD) na performance do controlador PID para uma perturbação em F_1 20% acima do valor de referência.



(a)



(b)

Figura 6.23 – Estudo do atraso (TD) na performance do controlador PID para uma mudança no valor de C_{2SP} 4% acima do valor de referência.

VI.3 - Estratégia de controle não-convencional “feedback-feedforward”

A limitação dos controladores do tipo “feedback” está associada com o fato do mesmo atuar somente depois de detectado um desvio na variável “output” medida quando comparada com o “set-point”. Desta forma, a atuação ocorre somente após o sistema ter evoluído para um estado não desejado, sendo que o tempo mínimo

para o restabelecimento das condições desejadas será função da constante de tempo do sistema e da qualidade e natureza das medidas.

A técnica de controle feedforward surgiu com uma filosofia de que poderia superar aparentemente a limitação dos outros controladores. O controle “feedforward” tem como princípio básico detectar as perturbações que agem no processo e fazer as mudanças nas variáveis manipuláveis de forma que as variáveis “output” permaneçam no valor desejado. Portanto, o controle age de uma maneira antecipativa ao invés de compensatória (como no “feedback”), sendo o “set-point” relativo à perturbação e não à variável que deseja-se controlar.

O controle do tipo “feedforward” é considerado o controle perfeito na teoria, porém na prática não é possível de ser obtido, já que exige um modelo ideal do processo (representando perfeitamente o sistema) que nem sempre é possível de ser conseguido. Além disso, em processos com muitos “inputs” deve-se medir todos ou pelo menos os mais importantes, conduzindo a problemas práticos na sua implementação.

A tabela 6.5 (STEPHANOPOULOS, 1984) apresenta resumidamente as vantagens e desvantagens dos controles “feedback” e “feedforward”.

Tabela 6.5 – Vantagens e desvantagens do controle “feedforward” e “feedback”.

Vantagens		Desvantagens
“Feedforward”		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Age antes da planta sofrer as conseqüências de uma perturbação 2. Atua convenientemente para processos que têm grandes atrasos 3. Potencialmente não causa instabilidade 		<ol style="list-style-type: none"> 1. Necessita identificar todas as perturbações possíveis e medi-las diretamente 2. Sensível às variações dos parâmetros do processo. Não consegue superar problemas internos 3. O modelo precisa ser exato
“Feedback”		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Não precisa identificar ou medir nenhuma perturbação 2. Modelo não precisa ser muito exato 3. É eficiente quando ocorre mudanças internas no sistema 		<ol style="list-style-type: none"> 1. Age somente depois que o sistema sofreu as conseqüências de estar fora do “set-point” 2. Não é conveniente para processos lentos ou com grandes atrasos 3. Pode causar instabilidade na resposta de malhas fechadas

Uma configuração de controle bastante interessante que tem sido estudada é a combinação dos dois tipos de controle “feedback” e “feedforward” podendo

fornecer a associação dos benefícios de cada uma das estratégias (figura 6.24), ou seja, qualquer desvio causado pelas possíveis falhas associadas ao controle “feedforward” será corrigido pela ação do controlador “feedback”.

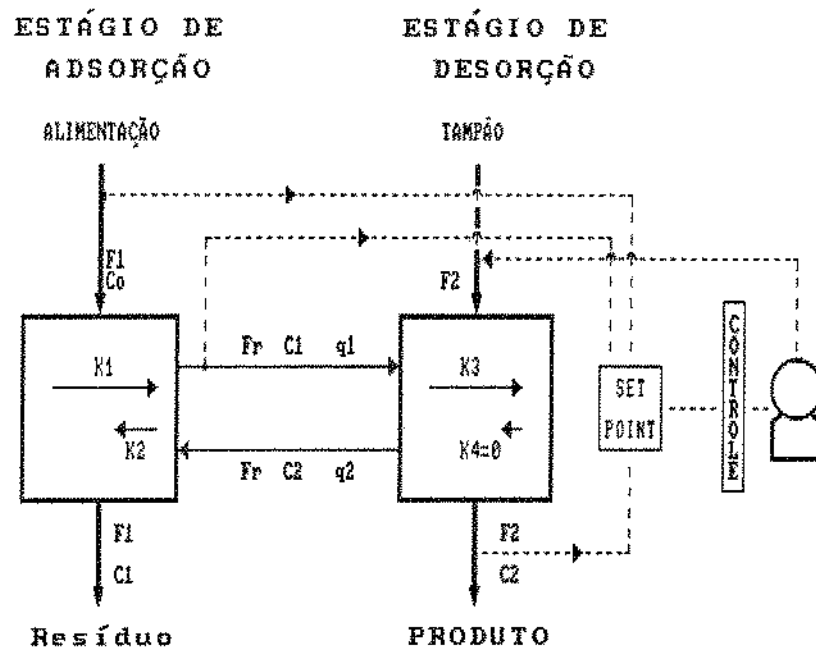


Figura 6.24 – Esquema da estratégia de controle “feedback – feedforward” (FB-FF).

Considerando-se que é possível medir as perturbações ou distúrbâncias que ocorreu em F_1, C_o e F_r “on-line”, a estratégia de controle FB-FF pode ser implementada baseando-se no modelo do estado estacionário. O novo valor no estado estacionário da variável manipulável ($F_{2_{EE}}$) pode ser previsto através das equações 3.12, 3.16, 3.23 e 3.27 com seus termos derivativos iguais a zero, mantendo-se o valor de C_2 igual ao do “set-point” ($C_{2_{SP}}$) ou seja:

$$F_{2EE(i)} = f(F_{1(i)}, C_{o(i)}, F_{\tau(i)}, \text{parâmetros do processo})$$

A resolução analítica para esse sistema de equações algébricas se encontra no anexo C.

A lei de controle PID precisa ser modificada para incorporar o elemento “feedforward”:

na $(i - 1)$ ésima amostragem:

$$F_{2(i-1)} = F_{2EE(i-1)} + K_c \left[E_{(i-1)} + \left(\frac{T}{\tau_I} + \frac{\tau_D}{T} \right) \cdot \sum_{k=0}^{(i-1)} E_{(k)} - \frac{2\tau_D}{T} \cdot \sum_{k=0}^{(i-2)} E_{(k)} + \frac{\tau_D}{T} \cdot \sum_{k=0}^{(i-3)} E_{(k)} \right] \quad (6.4)$$

na i ésima amostragem:

$$F_{2(i)} = F_{2EE(i)} + K_c \left[E_i + \left(\frac{T}{\tau_I} + \frac{\tau_D}{T} \right) \cdot \sum_{k=0}^i E_{(k)} - \frac{2\tau_D}{T} \cdot \sum_{k=0}^{(i-1)} E_{(k)} + \frac{\tau_D}{T} \cdot \sum_{k=0}^{(i-2)} E_{(k)} \right] \quad (6.5)$$

Assim, subtraindo as equações (6.5) e (6.4) tem-se a lei de controle PID FB-FF:

$$F_{2(i)} = \left[F_{2EE(i)} - F_{2EE(i-1)} \right] + F_{2(i-1)} + \left[K_c \left(1 + \frac{T}{\tau_I} + \frac{\tau_D}{T} \right) \cdot E_i \right] - \left[K_c \left(1 + 2 \frac{\tau_D}{T} \right) \cdot E_{i-1} \right] + \left[K_c \cdot \frac{\tau_D}{T} \cdot E_{i-2} \right] \quad (6.6)$$

A ação do controle “feedforward” ocorrerá devido às variações na vazão de alimentação (F_1), concentração de enzimas na alimentação (C_o) e vazão de reciclo (F_r) através do cálculo do novo valor de F_{2EE} a cada intervalo de amostragem para manter C_2 no valor do “set-point”, enquanto que a malha do “feedback” se responsabiliza pelos desvios devido aos erros do modelo e perturbações não mensuráveis (vazão de reciclo e mudança nas propriedades do gel).

Os parâmetros do controlador PID são os mesmos usados nas simulações com controle somente “feedback” ($K_c = 0,5 \cdot 10^4 \text{ l}^2/\text{mol} \cdot \text{h}$, $\tau_I = 1,4 \text{ h}$ e $\tau_D = 0,05 \text{ h}$).

Com o intuito de verificar a eficiência da atuação do “feedforward” na estrutura de controle “feedback”- “feedforward” fez-se várias simulações considerando-se uma ação instantânea do mesmo e atrasos de 3,6 9 e 12 minutos já que na prática qualquer alteração que ocorra nas variáveis F_1 , C_o e F_r levará um determinado tempo não só para ser detectada como também para o processo do cálculo do novo valor

de F_{2EE} .

A figura 6.25 apresenta os resultados das simulação FB-FF com atrasos de 0, 3, 6, 9 e 12 minutos na atuação do “feedforward” para uma perturbação degrau em F_1 20% acima do seu valor de referência. No mesmo gráfico colocou-se resultados da simulação com controle somente “feedback” sem atraso para efeitos de comparação. A estratégia de controle FB-FF mostrou-se ser muito mais eficiente do que somente a de “feedback”, desviando-se muito pouco do valor do “set-point” mesmo para um atraso de 12 minutos na atuação da malha de “feedforward”.

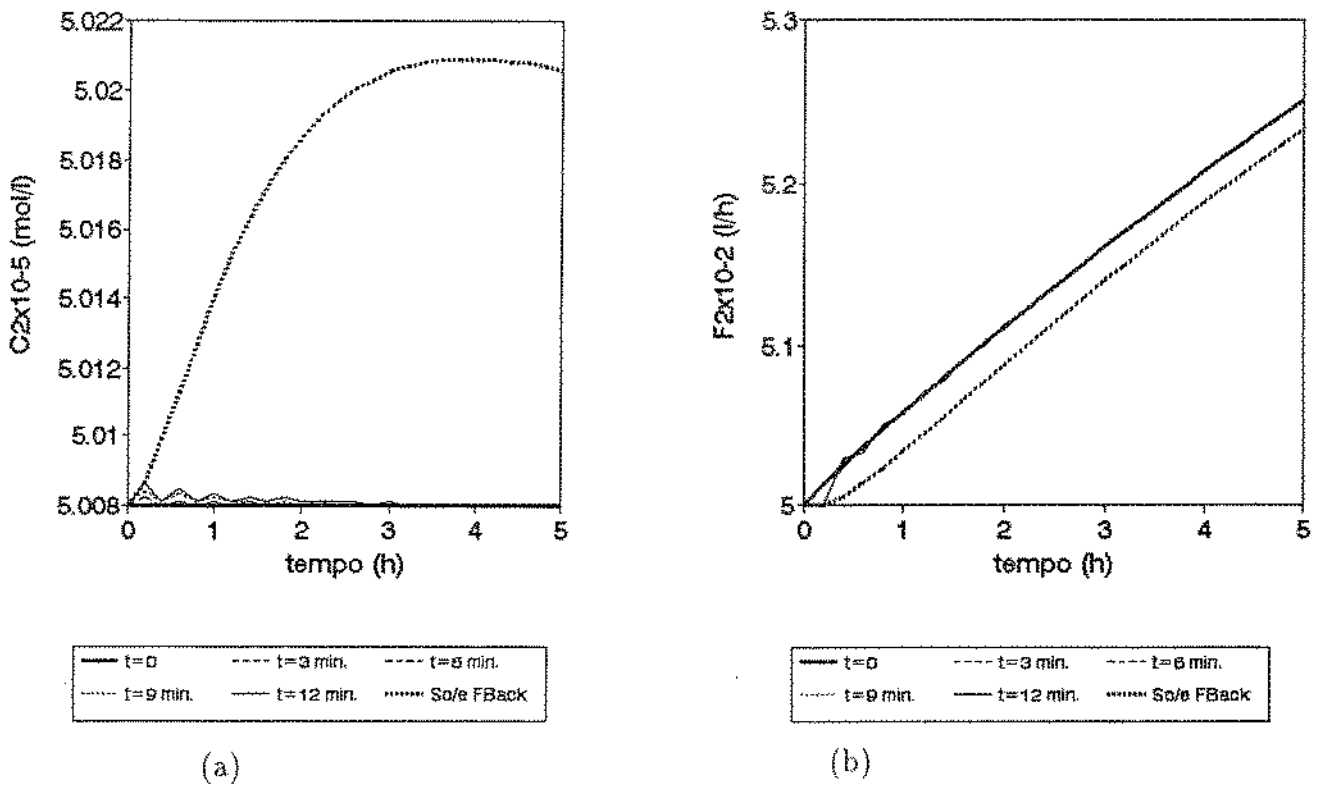


Figura 6.25 – Estudo da eficiência da contribuição da malha “feedforward” no controle FB-FF e comparação com controle somente “feedback” sem atraso para uma perturbação em F_1 20% acima do valor de referência.

Como era de se esperar, devido aos resultados do estudo dinâmico e controle “feedback”, o mesmo comportamento que ocorreu na perturbação em F_1 foi verificado para a perturbação degrau em C_o , 20% acima do seu valor de referência (Figura 6.26).

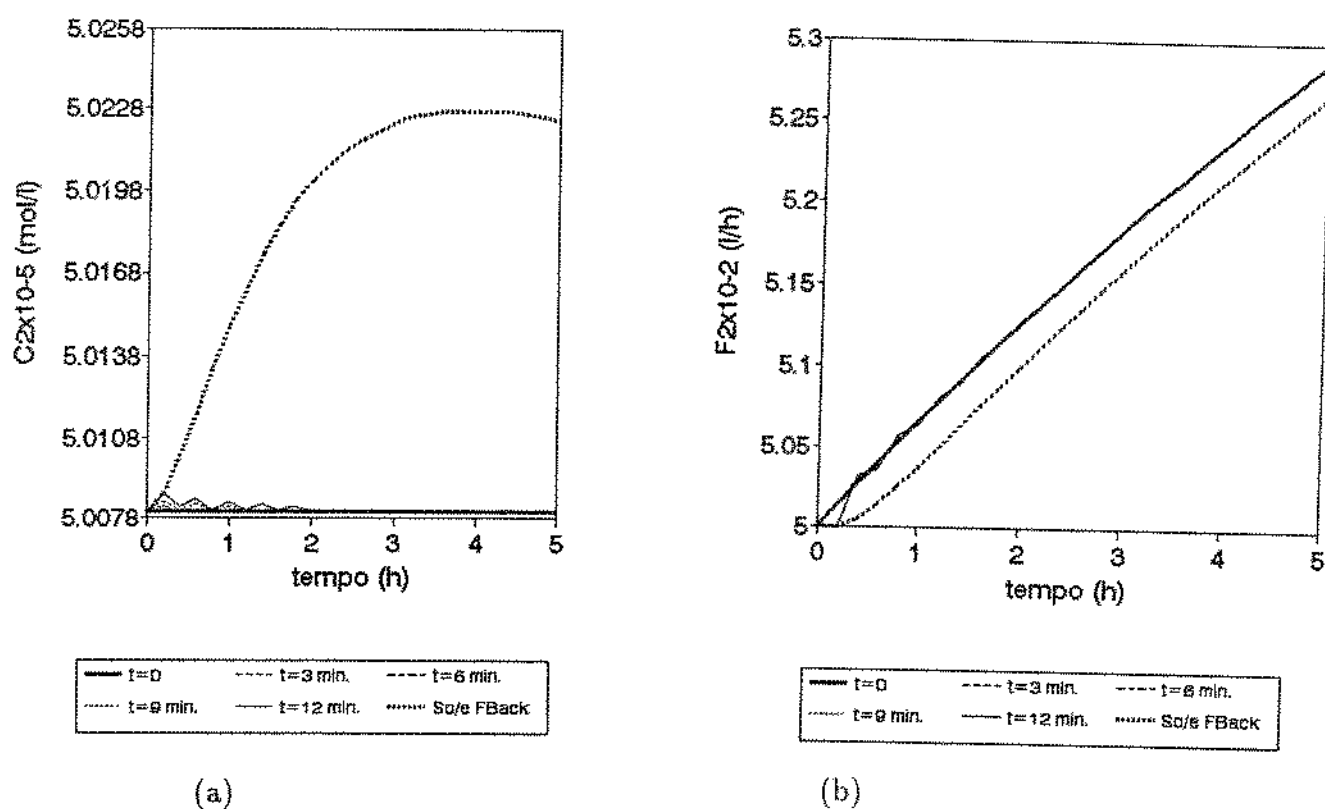
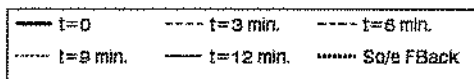
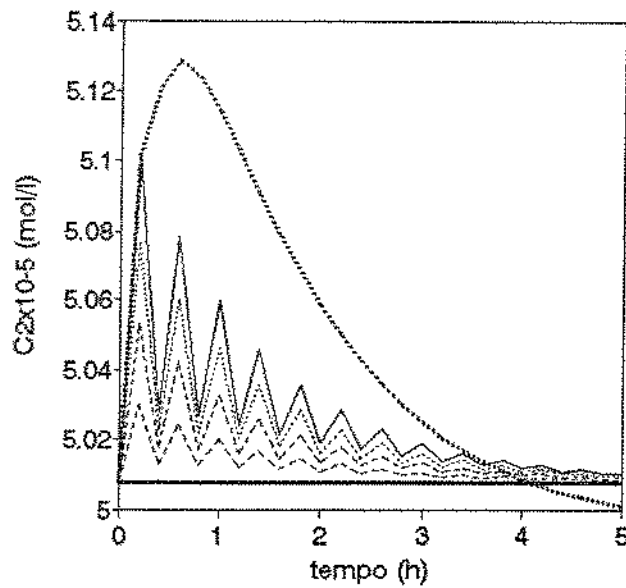
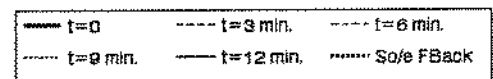
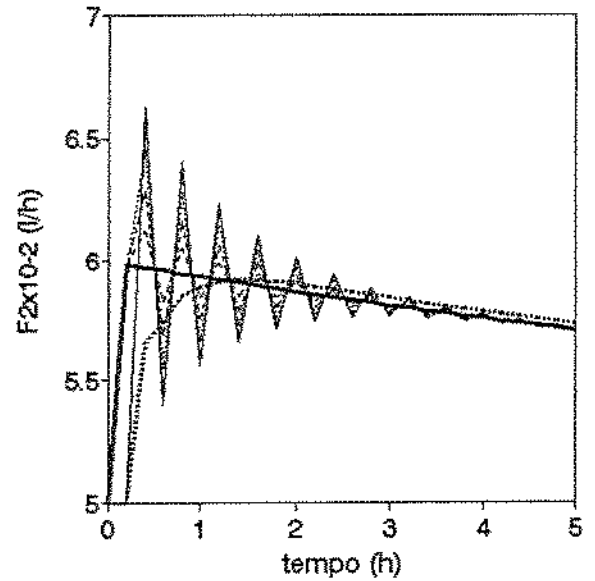


Figura 6.26 – Estudo da eficiência da contribuição da malha “feedforward” no controle FBFF e comparação com controle somente “feedback” sem atraso para uma perturbação em C_o , 20% acima do valor de referência.

A figura 6.27 apresenta os resultados obtidos para uma perturbação em F_r , 20% acima do seu valor de referência. Embora a estratégia de controle FB-FF seja mais eficiente que o controle “feedback” a perturbação em F_r provoca uma oscilação maior no sistema, quando comparado com as perturbações em F_1 e F_o . Isto aparentemente deve-se ao fato de que esta variável interage entre os dois reatores, apresentando um comportamento dinâmico não-linear observado no capítulo anterior. Este resultado reflete-se inclusive na atuação da variável manipulável (F_2) que ao invés de caminhar suavemente para um outro valor de vazão como mostram as figuras 6.25b e 6.26b, oscila acentuadamente no início, aumentando e diminuindo a vazão (figura 6.27 b), atenuando-se à medida que C_2 se aproxima do “set-point” (6.27a).



(a)



(b)

Figura 6.27 – Estudo da eficiência da contribuição da malha “feedforward” no controle FB-FF e comparação com controle somente “feedback” para uma perturbação em F_r , 20% acima do valor de referência.

O incremento da estratégia não convencional FB-FF foi muito mais eficiente que um controle convencional “feedback”, mesmo para um atraso de 12 minutos na atuação da malha do “feedforward”. No entanto, é interessante verificar o quanto de atraso na malha “feedback” da estratégia FB-FF poderia ser permitido para a

análise “on-line” da variável C_2 . Assim, estudou-se um atraso de 6 minutos na atuação da malha “feedforward” e 12, 24 e 36 minutos na malha “feedback” da estratégia FB-FF para perturbações do tipo degrau em F_1 e F_r , 20% acima do valor de referência.

Esta escolha de 6 minutos de atraso na atuação da malha “feedforward” foi feita levando em consideração a possibilidade da presença de outros contaminantes que poderiam influenciar na análise de C_o , exigindo uma análise mais seletiva. Portanto, um analisador “on-line” tipo HPLC pode ser necessário nesta malha de controle. Segundo PAPAMICHEL (1990) este tempo é suficiente para análise em HPLC com finalidade em monitoração. As alterações que possam ocorrer nas vazões F_1 e F_r são medidas quase instantâneas. No caso da análise de C_2 , o tempo gasto na análise poderia ser mais longo, através de uma técnica menos sofisticada.

As figuras 6.28, 6.29 e 6.30 apresentam os resultados para as perturbações em F_1 com atraso de 12, 24 e 36 minutos respectivamente na malha “feedback”. Atrasos de 6 minutos da malha “feedforward” e até 24 minutos na malha “feedback” não apresentam praticamente nenhum desvio significativo em relação ao “set-point”, sendo que a variável manipulável F_2 caminha suavemente para um novo valor afim de manter o valor de “set-point” desejado. No entanto um atraso de 36 minutos na atuação da malha “feedback” descontrola totalmente o sistema logo na primeira hora resultando até em valores negativos na variável manipulável F_2 .

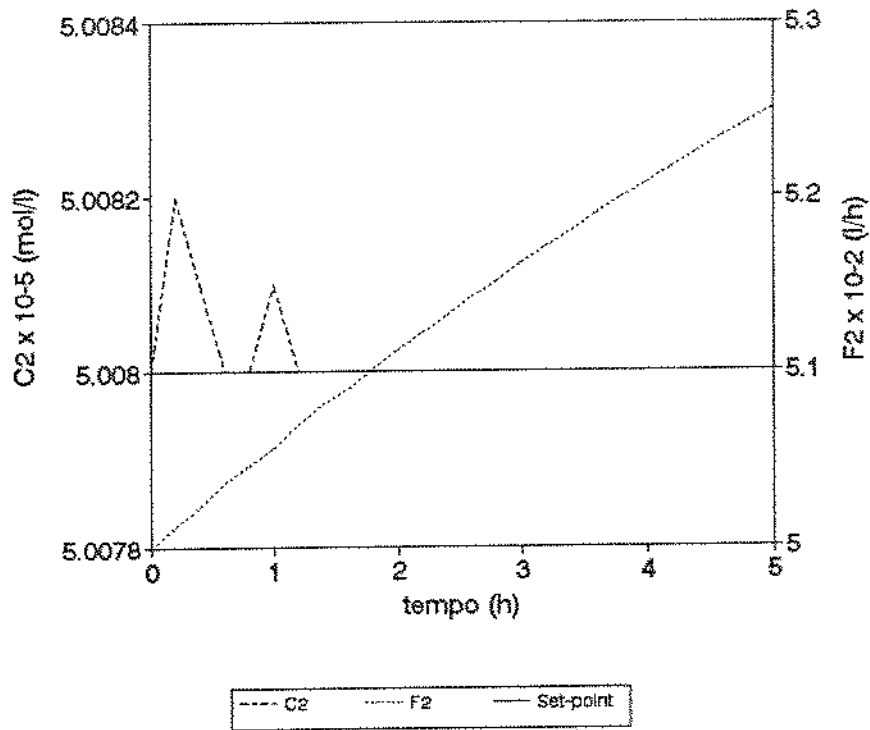


Figura 6.28 – Simulação para uma perturbação degrau em F_1 considerando-se um atraso de 6 minutos na malha “feedforward” e 12 minutos na malha “feedback” da estratégia de controle FB-FF.

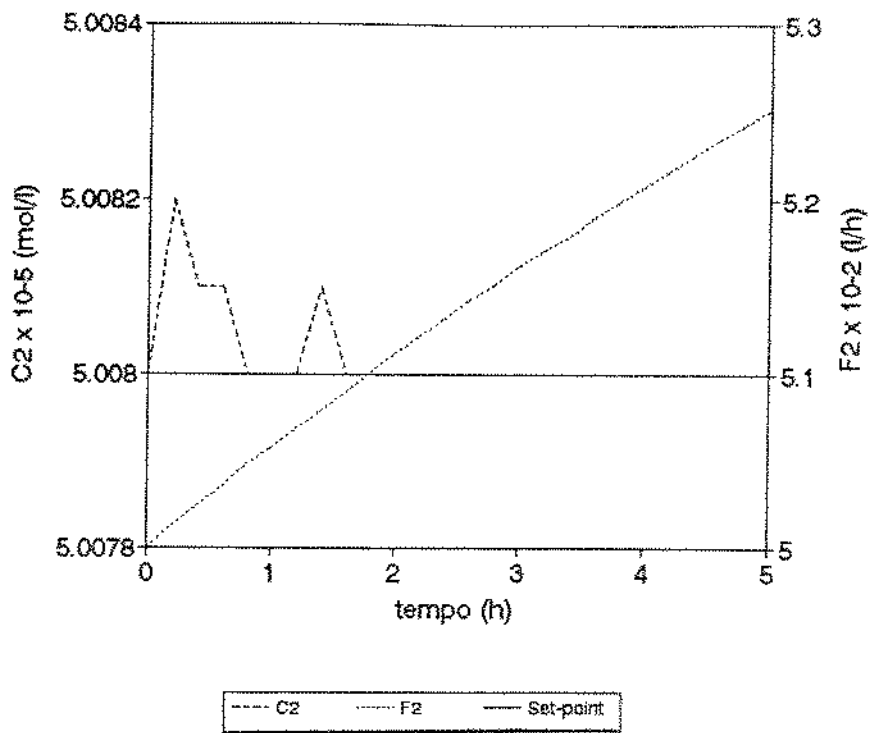


Figura 6.29 – Simulação para uma perturbação degrau em F_1 considerando-se um atraso de 6 minutos na malha “feedforward” e 24 minutos na malha “feedback” da estratégia de controle FB-FF.

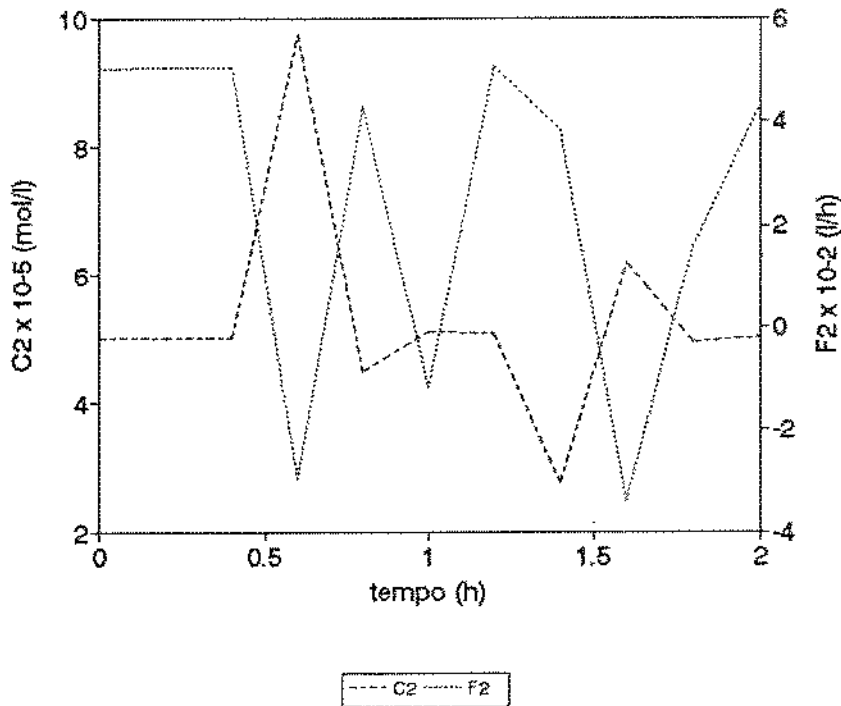


Figura 6.30 – Simulação para uma perturbação degrau em F_1 considerando-se um atraso de 6 minutos na malha “feedforward” e 36 minutos na malha “feedback” da estratégia de controle FB-FF.

Para a perturbação em F_r (figuras 6.31, 6.32 e 6.33) um desvio um pouco maior é observado, embora não atinja a 1%. Como em F_1 , um atraso de 24 minutos na análise de C_2 e conseqüentemente na atuação da malha “feedback” ainda é permitido. Após 6 horas de atuação do controle FB-FF o sistema volta a condição de operação estabelecida (“set-point”), manipulando-se a vazão F_2 . No entanto, para 36 minutos de atraso o sistema perde o controle, afastando-se completamente do valor do “set-point” desejado.

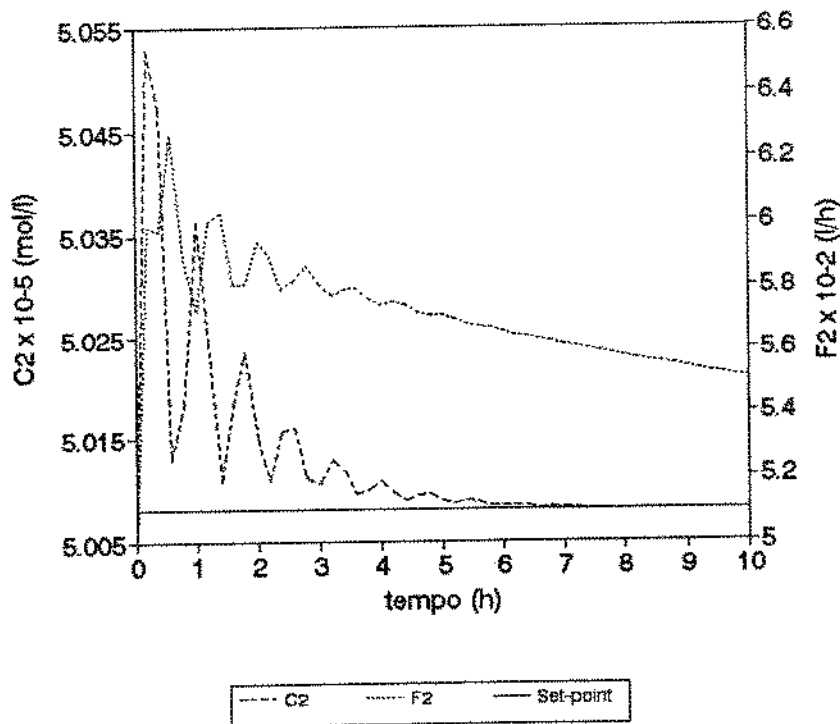


Figura 6.31 – Simulação para uma perturbação degrau em F_r , considerando-se um atraso de 6 minutos na malha “feedforward” e 12 minutos na malha “feedback” da estratégia de controle FB-FF.

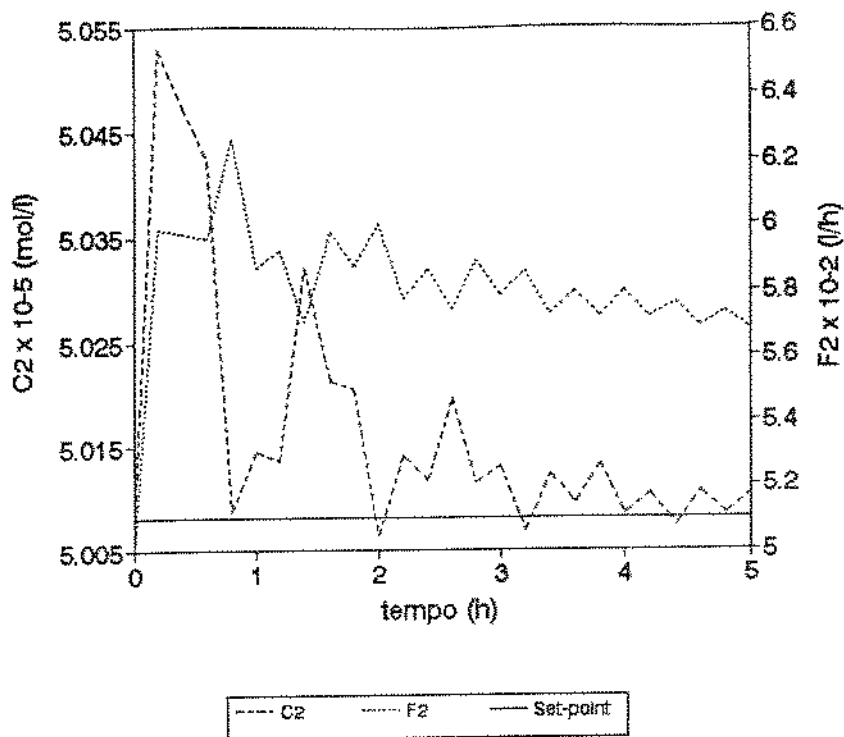


Figura 6.32 – Simulação para uma perturbação degrau em F_1 , considerando-se um atraso de 6 minutos na malha “feedforward” e 24 minutos na malha “feedback” da estratégia de controle FB-FF.

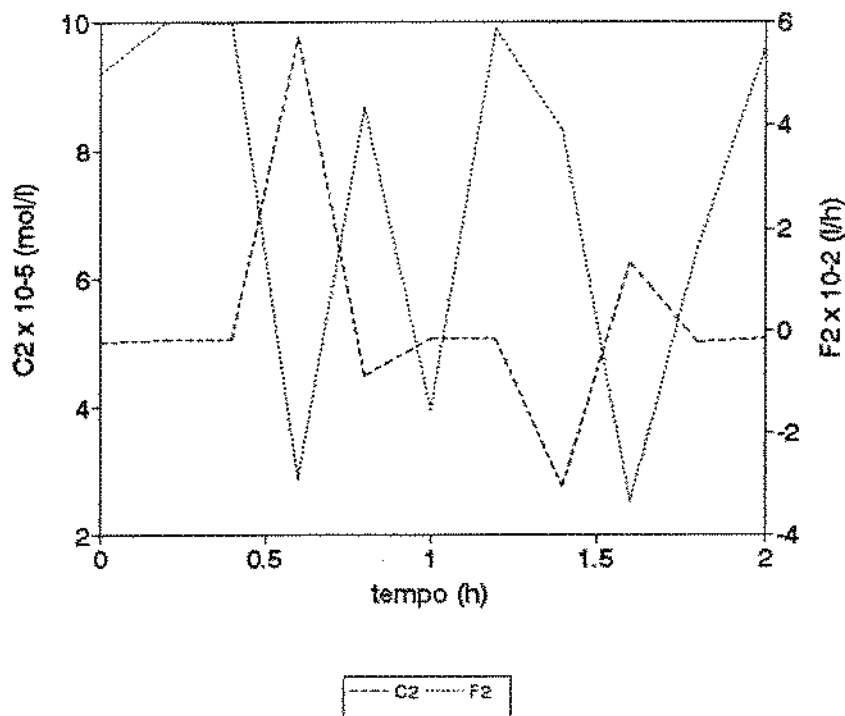


Figura 6.33 – Simulação para uma perturbação degrau em F_1 , considerando-se um atraso de 6 minutos na malha “feedforward” e 36 minutos na malha “feedback” da estratégia de controle FB-FF.

VI.4 – Conclusão

A técnica de Ziegler-Nichols para determinação dos parâmetros do controlador PI foi bastante eficaz e totalmente inadequada para o PID. No entanto, foi possível encontrar um conjunto de parâmetros para a lei PID que apresentasse um controle geral do processo ainda melhor que o PI, principalmente quando há necessidade de atrasos na atuação do controle devido ao tempo de análise “on-line” da variável controlada C_2 . O controlador PID permite um atraso de até 12 minutos enquanto que o PI perde a estabilidade com atrasos superiores a 8 minutos. Isto indica que nem sempre a falha de uma técnica de determinação de parâmetros implica em descartar uma lei de controle.

A estratégia de controle não convencional do tipo “feedback - feedforward” apresentou excelentes resultados e, como era previsto, é mais eficiente quando comparado ao controle “feedback”. Mesmo com atraso de 6 minutos na atuação do “feedforward” e 24 minutos de atraso na análise de C_2 o desvio em relação ao “set-point” é insignificante.

Este resultado é importante mostrando que o uso do controle “feedback”-“feedforward” permite um tempo de análise de 12 minutos a mais que o controle “feedback”. Na verdade, este tipo de informação pode ser muito útil na escolha de um analisador que não seja tão rápido, mas bem menos oneroso.

VII – Estudo da Otimização do Processo

VII.1 - Introdução

Na maioria dos processos químicos e bioquímicos a necessidade de obter altos rendimentos acabam sempre comprometendo a produtividade. Atualmente a imposição de minimizar os custos tem levado os engenheiros de processos a analisar previamente às implantações dos sistemas, com o objetivo de determinar faixas de operação que continuem garantindo um bom rendimento sem grandes prejuízos na produtividade, situação esta imprescindível para a viabilidade de um determinado processo. Um outro parâmetro importante a ser estudado é o fator de concentração do produto a ser purificado. Porém, neste trabalho o enfoque foi dado para os efeitos no rendimento e a produtividade.

Em processos multivariáveis, onde a importância de cada variável deve ser determinada, a otimização é uma ferramenta útil de trabalho para melhor compreensão do sistema, verificando-se o efeito de cada variável operacional no rendimento e produtividade.

Entre os métodos de otimização disponíveis estão aqueles baseados em planejamento experimental e os mais conhecidos são o simplex, planejamento fatorial e análise de superfície de resposta. O método simplex e suas derivações são mais convenientes para ensaios rápidos, como análises químicas, já que as condições experimentais nas quais deve ser realizado o ensaio seguinte dependem da resposta do

ensaio anterior.

A análise de Superfície de Resposta tem como base o método de planejamento fatorial e consiste num grupo de técnicas usadas para o estudo empírico das relações entre uma ou mais respostas medidas analiticamente (por exemplo rendimento e produtividade) e um número de variáveis de entrada que possam ser controladas (como F_1 , F_2 , F_r , C_o , ε , V_1 e V_2). Segundo BOX *et alii* (1979) estas técnicas são usadas para elucidar as seguintes questões:

- como uma resposta é afetada sobre uma região de interesse por um dado conjunto de variáveis de entrada
- quais conjuntos de variáveis de entrada resultarão num produto dentro das especificações desejadas
- quais os valores das variáveis de entrada que levarão ao melhor valor para uma resposta específica e como é a superfície de resposta próxima a este ponto.

Para aplicar o método de análise de superfície de resposta é necessário primeiramente programar ensaios através de um planejamento fatorial. Este método consiste em se selecionar um número fixo de níveis para cada um dos fatores ou variáveis de entrada e então executar experimentos com todas as possíveis combinações. Como primeira etapa é usual um planejamento fatorial com 2 níveis (nível - 1 e nível + 1) para cada variável. Assim para " n " variáveis envolvidas no estudo, o número de experimentos que deve ser realizado para investigar todas as combinações

possíveis é igual a 2^n . Para estimativa do erro experimental associada aos ensaios, são realizados 3 ensaios nas condições correspondentes às intermediárias entre os 2 níveis atribuídos a cada variável (nível 0 ou Ponto Central).

Com os resultados obtidos do planejamento é possível calcular os efeitos principais e de interação das variáveis sobre as respostas, determinar quais são os efeitos mais significativos e ajustar empiricamente um modelo linear ou de 1ª ordem, correlacionando-se as variáveis e as respostas.

Se o modelo de 1ª ordem não apresentar uma boa correlação com os dados experimentais é possível complementar o planejamento fatorial inicial realizando-se mais $2n$ ensaios segundo configuração “estrela” (KHURI e CORNELL, 1987) para obter um modelo quadrático ou de 2ª ordem.

VII.2 - Planejamento Experimental por Análise de Superfície de Resposta

Com o objetivo de avaliar a influência das 7 variáveis do processo de purificação ($\varepsilon, C_o, F_1, F_2, F_r, V_1$, e V_2), nas respostas de rendimento e produtividade foi realizado um planejamento fatorial de 2 níveis (2^7) totalizando 128 ensaios simulados. As respostas de rendimento e produtividade foram obtidas através das equações do modelo (3.12, 3.16, 3.23, 3.27, 4.9 e 4.10) com os termos de acúmulo iguais a zero. Nos capítulos anteriores o estudo realizado foi através do modelo considerando-se volumes iguais para os 2 reatores. Neste capítulo modificou-se o modelo de forma que os reatores pudessem ser diferentes já que se deseja estudar

esses dois parâmetros independentemente na otimização do processo. A resolução analítica para essas equações considerando-se os volumes distintos está apresentada no Anexo E.

É relevante citar que neste trabalho decidiu-se por realizar um fatorial completo já que as respostas (rendimento e produtividade) foram obtidas através das simulações em computador. No entanto, se os experimentos fossem realizados em laboratório uma opção mais adequada seria um planejamento fatorial fracionário numa primeira etapa, metodologia esta amplamente discutida por BOX *et alii* (1978), KHURI e CORNEL (1987) e BOX e DRAPER (1987).

A tabela 7.1 apresenta os valores nos níveis inferiores (-1) e superiores (+1) usados nas simulações para as 7 variáveis. Os valores das constantes cinéticas são os mesmos (referência) usados nos capítulos anteriores (tabela 4.1).

Tabela 7.1 - Níveis dos fatores estudados

	Nível inferior (-1)	Nível superior (+1)	Ponto central (0)
ε	0,4	0,6	0,50
F_r	0,01125	0,01875	0,015
C_o	$3,55 \cdot 10^{-6}$	$10,65 \cdot 10^{-6}$	$7,1 \cdot 10^{-6}$
F_1	0,3	0,5	0,40
F_2	0,0375	0,0625	0,05
V_1	0,075	0,125	0,10
V_2	0,075	0,125	0,10

A tabela 7.2 apresenta as condições experimentais para realização das simulações na forma de variáveis codificadas e as respostas obtidas (rendimento e

produtividade).

O fatorial completo (2^7) fornece 7 efeitos principais, 120 efeitos de interação (21 de 2ª ordem, 35 de 3ª ordem, 35 de 4ª ordem, 21 de 5ª ordem, 7 de 6ª ordem e 1 de 7ª ordem) e um efeito global médio, ou seja os 128 ensaios podem ser usados para dar estimativas independentes dos 128 efeitos.

A partir dos resultados obtidos da tabela 7.2 foram calculados os 128 efeitos para cada resposta através do programa FATORIAL (SCARMINIO & BRUNS, 1989) que tem como princípio o algoritmo de Yates (BOX *et alii*, 1978). A tabela 7.3 apresenta os efeitos para o rendimento e a tabela 7.4 para a produtividade.

Tabela 7.2 - Planejamento Fatorial Completo e Respostas em Rendimento (%) e Produtividade (mol/l.h)

Experi- mentos	ϵ	F _r	C _o	F ₁	V ₁	F ₂	V ₂	Rendi- mento	Produti- vidade
1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	90.10	0,640.10 ⁵
2	+1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	83.81	0,595.10 ⁵
3	-1	+1	-1	-1	-1	-1	-1	93.64	0,665.10 ⁵
4	+1	+1	-1	-1	-1	-1	-1	89.21	0,633.10 ⁵
5	-1	-1	+1	-1	-1	-1	-1	85.56	1,822.10 ⁵
6	+1	-1	+1	-1	-1	-1	-1	72.77	1,550.10 ⁵
7	-1	+1	+1	-1	-1	-1	-1	91.89	1,957.10 ⁵
8	+1	+1	+1	-1	-1	-1	-1	84.17	1,793.10 ⁵
9	-1	-1	-1	+1	-1	-1	-1	83.07	0,983.10 ⁵
10	+1	-1	-1	+1	-1	-1	-1	72.86	0,862.10 ⁵
11	-1	+1	-1	+1	-1	-1	-1	89.15	1,055.10 ⁵
12	+1	+1	-1	+1	-1	-1	-1	81.66	0,966.10 ⁵
13	-1	-1	+1	+1	-1	-1	-1	70.93	2,518.10 ⁵
14	+1	-1	+1	+1	-1	-1	-1	52.63	1,869.10 ⁵
15	-1	+1	+1	+1	-1	-1	-1	83.85	2,977.10 ⁵
16	+1	+1	+1	+1	-1	-1	-1	68.80	2,442.10 ⁵
17	-1	-1	-1	-1	+1	-1	-1	90.21	0,480.10 ⁵
18	+1	-1	-1	-1	+1	-1	-1	84.05	0,448.10 ⁵
19	-1	+1	-1	-1	+1	-1	-1	93.76	0,499.10 ⁵
20	+1	+1	-1	-1	+1	-1	-1	89.50	0,477.10 ⁵
21	-1	-1	+1	+1	-1	-1	-1		
22	+1	-1	+1	+1	-1	-1	-1		
23	-1	+1	+1	+1	-1	-1	-1		
24	+1	+1	+1	+1	-1	-1	-1		
25	-1	-1	-1	+1	-1	-1	-1		
26	+1	-1	-1	+1	-1	-1	-1		
27	-1	+1	-1	+1	-1	-1	-1		
28	+1	+1	-1	+1	-1	-1	-1		
29	-1	-1	+1	+1	-1	-1	-1		
30	+1	-1	+1	+1	-1	-1	-1		
31	-1	+1	+1	+1	-1	-1	-1		
32	+1	+1	+1	+1	-1	-1	-1		
33	-1	-1	-1	-1	+1	+1	-1		
34	+1	-1	-1	-1	+1	+1	-1		
35	-1	+1	-1	-1	+1	+1	-1		
36	+1	+1	-1	-1	+1	+1	-1		
37	-1	-1	+1	-1	+1	+1	-1		
38	+1	-1	+1	-1	+1	+1	-1		
39	-1	+1	+1	-1	+1	+1	-1		
40	+1	+1	+1	-1	+1	+1	-1		

Continuação da Tabela 7.2

Experi- mentos	ϵ	F_1	C_0	F_1	V_1	F_2	V_2	Rendi- mento	Produ- tividade	Experi- mentos	ϵ	F_1	C_0	F_2	V_1	E_1	V_2	Rendi- mento	Produ- tividade
41	-1	-1	-1	+1	-1	+1	-1	83,82	$0,992 \cdot 10^5$	61	-1	+1	+1	-1	+1	+1	-1	72,70	$1,936 \cdot 10^5$
42	+1	-1	-1	+1	-1	+1	-1	74,47	$0,881 \cdot 10^5$	62	+1	+1	+1	+1	+1	+1	-1	56,40	$1,475 \cdot 10^5$
43	-1	+1	-1	+1	-1	+1	-1	89,91	$1,064 \cdot 10^5$	63	-1	+1	+1	+1	+1	+1	-1	85,56	$2,278 \cdot 10^5$
44	+1	+1	-1	+1	-1	+1	-1	83,40	$0,989 \cdot 10^5$	64	+1	+1	+1	+1	+1	+1	-1	72,77	$1,938 \cdot 10^5$
45	-1	-1	+1	+1	-1	+1	-1	72,52	$2,575 \cdot 10^4$	65	-1	-1	-1	-1	-1	-1	+1	90,10	$0,480 \cdot 10^5$
46	+1	-1	+1	+1	-1	+1	-1	55,18	$1,959 \cdot 10^5$	66	+1	-1	-1	-1	-1	-1	+1	83,81	$0,446 \cdot 10^5$
47	-1	+1	+1	+1	-1	+1	-1	85,92	$3,029 \cdot 10^5$	67	-1	-1	-1	-1	-1	-1	+1	93,64	$0,499 \cdot 10^5$
48	+1	+1	+1	+1	-1	+1	-1	72,34	$2,568 \cdot 10^5$	68	+1	-1	-1	-1	-1	-1	+1	89,21	$0,475 \cdot 10^5$
49	-1	-1	-1	-1	+1	+1	-1	98,65	$0,483 \cdot 10^5$	69	-1	-1	+1	-1	-1	-1	+1	85,56	$1,367 \cdot 10^5$
50	+1	-1	-1	-1	+1	+1	-1	85,07	$0,453 \cdot 10^5$	70	+1	-1	+1	-1	-1	-1	+1	72,77	$1,163 \cdot 10^5$
51	-1	+1	-1	-1	+1	+1	-1	94,19	$0,502 \cdot 10^5$	71	-1	+1	+1	-1	-1	-1	+1	91,89	$1,468 \cdot 10^5$
52	+1	+1	-1	-1	+1	+1	-1	98,52	$0,482 \cdot 10^5$	72	+1	+1	+1	-1	-1	-1	+1	84,17	$1,345 \cdot 10^5$
53	-1	-1	+1	-1	+1	+1	-1	86,55	$1,383 \cdot 10^5$	73	-1	-1	-1	+1	-1	-1	+1	83,07	$0,757 \cdot 10^5$
54	+1	-1	+1	-1	+1	+1	-1	75,19	$1,201 \cdot 10^5$	74	+1	-1	-1	-1	-1	-1	+1	72,86	$0,646 \cdot 10^5$
55	-1	+1	+1	-1	+1	+1	-1	92,71	$1,481 \cdot 10^5$	75	-1	+1	+1	-1	-1	-1	+1	89,15	$0,791 \cdot 10^5$
56	+1	+1	+1	-1	+1	+1	-1	86,47	$1,381 \cdot 10^5$	76	+1	+1	+1	-1	-1	-1	+1	81,66	$0,725 \cdot 10^5$
57	-1	-1	-1	+1	+1	+1	-1	83,99	$0,745 \cdot 10^5$	77	-1	-1	+1	+1	-1	-1	+1	70,93	$1,889 \cdot 10^5$
58	+1	-1	-1	+1	+1	+1	-1	74,79	$0,664 \cdot 10^5$	78	+1	-1	+1	-1	-1	-1	+1	52,64	$1,401 \cdot 10^5$
59	-1	+1	-1	+1	+1	+1	-1	90,10	$0,789 \cdot 10^5$	79	-1	+1	+1	-1	-1	-1	+1	83,85	$2,232 \cdot 10^5$
60	+1	+1	-1	+1	+1	+1	-1	83,81	$0,744 \cdot 10^5$	80	+1	+1	+1	-1	-1	-1	+1	68,80	$1,832 \cdot 10^5$

Continuação da Tabela 7.2.

Experi- mento	ϵ	F_1	C_0	F_1	V_1	F_2	V_2	Rendi- mento	Produ- tividade	Experi- mento	ϵ	F_3	C_0	F_1	V_1	F_2	V_2	Rendi- mento	Produ- tividade
81	-1	-1	-1	-1	+1	-1	+1	50,21	$0,334 \cdot 10^5$	105	-1	-1	-1	+1	-1	+1	+1	83,82	$0,744 \cdot 10^5$
82	+1	-1	-1	-1	+1	-1	+1	84,05	$0,358 \cdot 10^5$	106	+1	-1	-1	+1	-1	+1	+1	74,47	$0,661 \cdot 10^5$
83	-1	+1	-1	-1	+1	-1	+1	93,76	$0,399 \cdot 10^5$	107	-1	+1	-1	+1	-1	+1	+1	89,91	$0,798 \cdot 10^5$
84	+1	+1	-1	-1	+1	-1	+1	89,50	$0,381 \cdot 10^5$	108	+1	+1	-1	+1	-1	+1	+1	83,40	$0,740 \cdot 10^5$
85	-1	-1	+1	-1	+1	-1	+1	85,70	$1,095 \cdot 10^5$	109	-1	-1	+1	+1	-1	+1	+1	72,52	$1,931 \cdot 10^5$
86	+1	-1	+1	-1	+1	-1	+1	73,04	$0,933 \cdot 10^5$	110	+1	+1	+1	+1	-1	+1	+1	55,18	$1,469 \cdot 10^5$
87	-1	+1	+1	-1	+1	-1	+1	92,04	$1,176 \cdot 10^5$	111	-1	+1	+1	+1	-1	+1	+1	85,33	$2,272 \cdot 10^5$
88	+1	+1	+1	-1	+1	-1	+1	84,53	$1,080 \cdot 10^5$	112	+1	+1	+1	+1	-1	+1	+1	72,34	$1,926 \cdot 10^5$
89	-1	-1	-1	+1	+1	-1	+1	83,24	$0,591 \cdot 10^5$	113	-1	-1	-1	+1	+1	+1	+1	90,65	$0,386 \cdot 10^5$
90	+1	-1	-1	+1	+1	-1	+1	73,19	$0,520 \cdot 10^5$	114	+1	-1	-1	+1	+1	+1	+1	85,07	$0,362 \cdot 10^5$
91	-1	+1	-1	+1	+1	-1	+1	89,35	$0,634 \cdot 10^5$	115	-1	+1	-1	+1	+1	+1	+1	94,20	$0,401 \cdot 10^5$
92	+1	+1	-1	+1	+1	-1	+1	82,10	$0,583 \cdot 10^5$	116	+1	+1	-1	+1	+1	+1	+1	90,52	$0,386 \cdot 10^5$
93	-1	-1	+1	+1	+1	-1	+1	71,11	$1,515 \cdot 10^5$	117	-1	-1	+1	+1	+1	+1	+1	86,55	$1,106 \cdot 10^5$
94	+1	-1	+1	+1	+1	-1	+1	52,84	$1,126 \cdot 10^5$	118	+1	+1	-1	+1	+1	+1	+1	75,19	$0,961 \cdot 10^5$
95	-1	+1	+1	+1	+1	-1	+1	84,10	$1,791 \cdot 10^5$	119	-1	+1	+1	+1	+1	+1	+1	92,71	$1,185 \cdot 10^5$
96	+1	+1	+1	+1	+1	-1	+1	69,23	$1,475 \cdot 10^5$	120	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1	86,47	$1,105 \cdot 10^5$
97	-1	-1	-1	-1	-1	+1	+1	90,54	$0,482 \cdot 10^5$	121	-1	-1	-1	+1	+1	+1	+1	83,99	$0,596 \cdot 10^5$
98	+1	-1	-1	-1	-1	+1	+1	84,84	$0,452 \cdot 10^5$	122	+1	-1	-1	+1	+1	+1	+1	74,79	$0,531 \cdot 10^5$
99	-1	+1	-1	-1	-1	+1	+1	94,08	$0,501 \cdot 10^5$	123	-1	+1	-1	+1	+1	+1	+1	90,10	$0,640 \cdot 10^5$
100	+1	+1	-1	-1	-1	+1	+1	90,25	$0,481 \cdot 10^5$	124	+1	+1	-1	+1	+1	+1	+1	83,81	$0,598 \cdot 10^5$
101	-1	-1	+1	+1	-1	+1	+1	86,41	$1,980 \cdot 10^5$	125	-1	-1	+1	+1	+1	+1	+1	72,70	$1,549 \cdot 10^5$
102	+1	-1	+1	+1	-1	+1	+1	74,93	$1,197 \cdot 10^5$	126	+1	-1	+1	+1	+1	+1	+1	55,40	$1,180 \cdot 10^5$
103	-1	+1	+1	-1	-1	+1	+1	92,57	$1,479 \cdot 10^5$	127	-1	+1	+1	+1	+1	+1	+1	85,56	$1,822 \cdot 10^5$
104	+1	+1	+1	-1	-1	+1	+1	86,14	$1,376 \cdot 10^5$	128	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1	72,77	$1,550 \cdot 10^5$

Tabela 7.3 – Resultados dos efeitos principais e de interação para as 7 variáveis do processo, tendo como resposta o rendimento (%) ($\varepsilon = 1$, $F_r = 2$, $C_o = 3$, $F_1 = 4$, $V_1 = 5$, $F_2 = 6$ e $V_2 = 7$)

Efeito Global Médio	81,71	Efeitos de 3ª ordem		Efeitos de 4ª ordem		Efeitos de 5ª ordem		
Efeitos Principais		123	0,53	1234	-0,27	12345	0,00	
		124	-0,04	1235	0,01	12346	0,06	
		125	0,02	1236	0,06	12347	0,00	
		126	0,08	1237	0,00	12356	0,00	
	1	-9,67	127	0,00	1245	0,01	12357	0,00
	2	8,91	134	-0,76	1246	0,08	12367	0,00
	3	-8,67	135	-0,01	1247	0,00	12456	0,00
4	-10,65	136	0,16	1256	0,00	12457	0,00	
5	0,24	137	0,00	1257	0,00	12467	0,00	
6	1,41	145	0,00	1267	0,00	12567	0,00	
7	0,00	146	0,07	1345	-0,01	12567	0,00	
Efeitos de 2ª ordem		147	0,00	1346	-0,01	13457	0,00	
		156	0,00	1347	0,00	13467	0,00	
		157	0,00	1356	0,00	13567	0,00	
	12	1,71	167	0,00	1357	0,00	14567	0,00
	13	-3,03	234	0,75	1367	0,00	23456	0,00
	14	-2,41	235	0,01	1456	0,00	23457	0,00
	15	0,08	236	0,02	1457	0,00	23467	0,00
	16	0,54	237	0,00	1467	0,00	23567	0,00
	17	0,00	245	0,02	1567	0,00	24567	0,00
	23	2,91	246	0,09	2345	0,01	34567	0,00
	24	2,26	247	0,00	2346	0,07	Efeitos de 6ª ordem	
	25	0,03	256	0,00	2347	0,00	123456	0,00
	26	0,04	257	0,00	2356	0,00	123457	0,00
	27	0,00	267	0,00	2357	0,00	123467	0,00
	34	-3,43	345	-0,01	2367	0,00	123567	0,00
	35	0,01	346	0,10	2456	0,00	124567	0,00
	36	0,44	347	0,00	2457	0,00	134567	0,00
37	0,00	356	0,00	2467	0,00	234567	0,00	
45	0,03	357	0,00	2567	0,00	Efeito de 7ª ordem	0,00	
46	0,34	367	0,00	3456	0,00			
47	0,00	456	0,00	3457	0,00			
56	0,00	457	0,00	3467	0,00			
57	0,00	467	0,00	3567	0,00			
67	0,00	567	0,00	4567	0,00			

Tabela 7.4 - Resultados dos efeitos principais e de interação para as 7 variáveis do processo, tendo como resposta a produtividade (mol/l.h) ($\varepsilon = 1$, $F_r = 2$, $C_o = 3$, $F_1 = 4$, $V_1 = 5$, $F_2 = 6$ e $V_2 = 7$)

Efeito Global Médio		Efeitos de 3ª ordem		Efeitos de 4ª ordem		Efeitos de 5ª ordem	
	$1,1511.10^{-5}$	123	$0,0089.10^{-5}$	1234	$0,0138.10^{-5}$	12345	$-0,0113.10^{-5}$
Efeitos Principais		124	$0,0152.10^{-5}$	1235	$0,0115.10^{-5}$	12346	$0,0132.10^{-5}$
		125	$0,0081.10^{-5}$	1236	$-0,0119.10^{-5}$	12347	$0,0128.10^{-5}$
1	$-0,1607.10^{-5}$	126	$0,0093.10^{-5}$	1237	$0,0129.10^{-5}$	12356	$0,0102.10^{-5}$
2	$0,1487.10^{-5}$	127	$-0,0165.10^{-5}$	1245	$-0,0141.10^{-5}$	12357	$0,0143.10^{-5}$
3	$1,0507.10^{-5}$	134	$-0,0714.10^{-5}$	1246	$0,0157.10^{-5}$	12367	$-0,0140.10^{-5}$
4	$0,3906.10^{-5}$	135	$0,0034.10^{-5}$	1247	$0,0099.10^{-5}$	12456	$-0,0107.10^{-5}$
5	$-0,3022.10^{-5}$	136	$0,0192.10^{-5}$	1256	$0,0126.10^{-5}$	12457	$0,0136.10^{-5}$
6	$0,0358.10^{-5}$	137	$0,0272.10^{-5}$	1257	$0,0122.10^{-5}$	12467	$-0,0134.10^{-5}$
7	$-0,2815.10^{-5}$	145	$0,0236.10^{-5}$	1267	$0,0117.10^{-5}$	12567	$0,0129.10^{-5}$
Efeitos de 2ª ordem		146	$-0,0096.10^{-5}$	1345	$0,0179.10^{-5}$	13456	$-0,0135.10^{-5}$
		147	$-0,0008.10^{-5}$	1346	$-0,0085.10^{-5}$	13457	$0,0086.10^{-5}$
12	$0,0155.10^{-5}$	156	$-0,0149.10^{-5}$	1347	$-0,0063.10^{-5}$	13467	$-0,0107.10^{-5}$
13	$-0,1112.10^{-5}$	157	$0,0162.10^{-5}$	1356	$-0,0121.10^{-5}$	13567	$-0,0111.10^{-5}$
14	$-0,0933.10^{-5}$	167	$0,0093.10^{-5}$	1357	$-0,0168.10^{-5}$	14567	$0,0114.10^{-5}$
15	$0,0131.10^{-5}$	234	$0,0674.10^{-5}$	1367	$0,0120.10^{-5}$	23456	$-0,0131.10^{-5}$
16	$0,0197.10^{-5}$	235	$-0,0007.10^{-5}$	1456	$0,0109.10^{-5}$	23457	$-0,0097.10^{-5}$
17	$0,0363.10^{-5}$	236	$-0,0126.10^{-5}$	1457	$0,0102.10^{-5}$	23467	$0,0111.10^{-5}$
23	$0,1044.10^{-5}$	237	$-0,0252.10^{-5}$	1467	$-0,0133.10^{-5}$	23567	$0,0104.10^{-5}$
24	$0,0871.10^{-5}$	245	$-0,0231.10^{-5}$	1567	$-0,0134.10^{-5}$	24567	$-0,0104.10^{-5}$
25	$-0,0089.10^{-5}$	246	$0,0156.10^{-5}$	2345	$-0,0180.10^{-5}$	34567	$0,0139.10^{-5}$
26	$-0,0101.10^{-5}$	247	$0,0005.10^{-5}$	2346	$0,0131.10^{-5}$	Efeitos de 6ª ordem	
27	$-0,0337.10^{-5}$	256	$0,0126.10^{-5}$	2347	$0,0058.10^{-5}$	123456	$-0,0130.10^{-5}$
34	$0,1257.10^{-5}$	257	$0,0164.10^{-5}$	2356	$0,0103.10^{-5}$	123457	$-0,0130.10^{-5}$
35	$-0,1452.10^{-5}$	267	$-0,0114.10^{-5}$	2357	$0,0173.10^{-5}$	123467	$0,0110.10^{-5}$
36	$0,0306.10^{-5}$	345	$-0,0070.10^{-5}$	2367	$-0,0138.10^{-5}$	123567	$0,0105.10^{-5}$
37	$-0,1228.10^{-5}$	346	$-0,0023.10^{-5}$	2456	$-0,0107.10^{-5}$	124567	$-0,0104.10^{-5}$
45	$-0,0377.10^{-5}$	347	$-0,0317.10^{-5}$	2457	$-0,0114.10^{-5}$	134567	$0,0138.10^{-5}$
46	$-0,0012.10^{-5}$	356	$-0,0136.10^{-5}$	2467	$0,0134.10^{-5}$	234567	$-0,0128.10^{-5}$
47	$-0,0632.10^{-5}$	357	$0,0205.10^{-5}$	2567	$0,0128.10^{-5}$	Efeito de 7ª ordem	
56	$-0,0170.10^{-5}$	367	$0,0105.10^{-5}$	3456	$0,0127.10^{-5}$		$-0,0127.10^{-5}$
57	$0,0629.10^{-5}$	456	$0,0098.10^{-5}$	3457	$0,0149.10^{-5}$		
67	$0,0071.10^{-5}$	457	$0,0257.10^{-5}$	3467	$-0,0115.10^{-5}$		
		467	$-0,0143.10^{-5}$	3467	$-0,0107.10^{-5}$		
		567	$-0,0129.10^{-5}$	4567	$0,0116.10^{-5}$		

O critério usado para eliminar os parâmetros menos significativos consiste na comparação do valor do coeficiente de um determinado parâmetro com o valor do erro experimental associado ao mesmo. Se o valor deste erro experimental for próximo ao valor do coeficiente do parâmetro, então este parâmetro não é significativo e pode ser desprezado. Os cálculos do erro padrão na média e nos efeitos são obtidos quando os ensaios são realizados em duplicatas. Neste trabalho este procedimento não é possível, já que os resultados são obtidos do modelo do processo. Assim, já que o objetivo deste capítulo é avaliar quais das 7 variáveis são mais importantes para o rendimento e produtividade usou-se um critério de comparação entre o resultado dos efeitos principais em relação ao efeito global médio para cada resposta, escolhendo-se as 4 variáveis com influência mais relevantes nas respostas do sistema.

Analisando-se as tabelas 7.3 e 7.4 verificou-se que a mudança na porosidade no valor 0,3 a 0,7 provoca um decréscimo de 9,67% no rendimento e $0,1607 \cdot 10^{-5} \text{ mol/l.h}$ na produtividade. Este decréscimo no rendimento se deve ao fato de que a quantidade de resina disponível no sistema foi reduzida em 33,3%. O aumento da vazão de reciclo provocou um acréscimo de 8,91% no rendimento e de $0,1487 \cdot 10^{-5} \text{ mol/l.h}$ na produtividade. Os aumentos na concentração de enzima e vazão de alimentação no estágio de adsorção provocam um decréscimo no rendimento e por outro lado um acréscimo nos valores de produtividade. Os volumes dos reatores não apresentam efeitos principais significativos para o rendimento, no entanto foram mais significativos para a produtividade. A vazão de alimentação

no estágio de desorção não é significativa para nenhuma das respostas do sistema, podendo ser considerada inerte. Os efeitos de interação de 2ª ordem que mostraram ser significativos são aqueles dos quais os efeitos principais são os mais importantes.

Assim, analisando-se os resultados em relação às médias de rendimento e produtividade obtidos, é possível decidir quais variáveis são mais importantes para cada tipo de resposta. Conclui-se que para o rendimento as quatro variáveis mais significativas são ε , F_r , C_o e F_1 , enquanto que para a produtividade são as variáveis C_o , F_1 , V_1 e V_2 .

A segunda etapa foi realizar dois planejamentos experimentais 2^4+ estrela para rendimento em função de ε , F_r , C_o e F_1 mantendo $V_1 = V_2 = 0,075$ l e $0,0625$ l/h e outro para a produtividade em função de C_o , F_1 , V_1 e V_2 mantendo $\varepsilon = 0,8$, $F_r = 0,01875$ l e $F_2 = 0,0625$ l/h). As condições experimentais para realização das simulações na forma de variáveis codificadas e as respostas obtidas em rendimento e produtividade estão apresentadas nas tabelas 7.5 e 7.6 respectivamente

Tabela 7.5 – Planejamento experimental 2⁴ estrela e resposta (rendimento) variando-se porosidade (ε), vazão de reciclo (F_r) concentração de enzima na alimentação (C_o) e vazão no 1^o estágio (F_1), mantendo-se $V_1 = V_2 = 0,075$ e $F_2 = 0,0625$ l/h

Ensaio	ε	F_r	C_o	F_1	Rendimento (%)
1	-1	-1	-1	-1	90,54
2	+1	-1	-1	-1	84,84
3	-1	+1	-1	-1	94,08
4	+1	+1	-1	-1	90,25
5	-1	-1	+1	-1	86,41
6	+1	-1	+1	-1	74,93
7	-1	+1	+1	-1	92,57
8	+1	+1	+1	-1	86,14
9	-1	-1	-1	+1	83,82
10	+1	-1	-1	+1	74,47
11	-1	+1	-1	+1	89,91
12	+1	+1	-1	+1	83,40
13	-1	-1	+1	+1	72,52
14	+1	-1	+1	+1	55,18
15	-1	+1	+1	+1	85,32
16	+1	+1	+1	+1	72,34
17	-2	0	0	0	90,67
18	+2	0	0	0	70,77
19	0	-2	0	0	68,47
20	0	+2	0	0	89,98
21	0	0	-1,5*	0	88,89
22	0	0	+2,0	0	76,04
23	0	0	0	-2	93,41
24	0	0	0	+2	75,46

*O valor correspondente a -2 seria impossível praticamente (C_o negativo).

Tabela 7.6 – Planejamento experimental 2⁴ estudo e resposta (produtividade) variando-se concentração de enzima na alimentação (C_o), vazão no 1^o estágio (F_1) e volume dos reatores (V_1 e V_2), mantendo-se $\varepsilon = 0,8$, $F_r = 0,01875$ l/h e $F_2 = 0,0625$ l/h

Ensaio	C_o	F_1	V_1	V_2	Produtividade (mol/l.h)
1	-1	-1	-1	-1	0,5589.10 ⁻⁵
2	+1	-1	-1	-1	1,3590.10 ⁻⁵
3	-1	+1	-1	-1	0,7753.10 ⁻⁵
4	+1	+1	-1	-1	1,5580.10 ⁻⁵
5	-1	-1	+1	-1	0,4224.10 ⁻⁵
6	+1	-1	+1	-1	1,0270.10 ⁻⁵
7	-1	+1	+1	-1	0,5881.10 ⁻⁵
8	+1	+1	+1	-1	1,1780.10 ⁻⁵
9	-1	-1	-1	+1	0,4192.10 ⁻⁵
10	+1	-1	-1	+1	1,0190.10 ⁻⁵
11	-1	+1	-1	+1	0,5815.10 ⁻⁵
12	+1	+1	-1	+1	1,1690.10 ⁻⁵
13	-1	-1	+1	+1	0,3380.10 ⁻⁵
14	+1	-1	-1	+1	0,8220.10 ⁻⁵
15	-1	+1	+1	+1	0,4705.10 ⁻⁵
16	+1	+1	+1	+1	0,9427.10 ⁻⁵
17	-1,5*	0	0	0	0,2709.10 ⁻⁵
18	+2,0	0	0	0	1,2600.10 ⁻⁵
19	0	-2	0	0	0,5883.10 ⁻⁵
20	0	+2	0	0	1,0140.10 ⁻⁵
21	0	0	-2	0	1,1630.10 ⁻⁵
22	0	0	+2	0	0,7150.10 ⁻⁵
23	0	0	0	-2	1,1840.10 ⁻⁵
24	0	0	0	+2	0,7106.10 ⁻⁵

*O valor correspondente a - 2 seria impossível praticamente (C_o negativo).

Com os dados relativos aos ensaios 1 a 16 da tabela 7.5 foi possível através do programa TREND (SCARMINIO & BRUNS, 1989) realizar uma regressão multilinear obtendo-se um modelo de 1ª ordem (equação 7.1). Para o ajuste de um modelo de 2ª ordem (equação 7.2) através de uma regressão não linear adiciona-se os resultados dos ensaios 17 a 24. Assim os modelos de 1ª ordem e 2ª ordem que relacionam o rendimento em função da porosidade, vazão de reciclo, concentração de enzima na alimentação e vazão no 1º estágio são (RODRIGUES *et. alii*, 1992c):

– Modelo de 1ª ordem:

$$\text{REND} = 82,18 - 4,73\varepsilon + 4,76F_r - 3,97C_o - 4,95F_1 \quad (7.1)$$

– Modelo de 2ª ordem:

$$\begin{aligned} \text{REND} = & 80,42 - 4,73\varepsilon + 4,76F_r - 4,14C_o - 4,95F_1 \\ & + 0,0934\varepsilon^2 - 0,2804F_r^2 + 1,0088C_o^2 + 1,0221F_1^2 \\ & + 0,88325\varepsilon \cdot F_r - 1,4275\varepsilon \cdot C_o - 1,1712\varepsilon \cdot F_1 \\ & + 1,46F_r \cdot C_o + 1,1663F_r \cdot F_1 - 1,6612C_o \cdot F_1 \end{aligned} \quad (7.2)$$

O mesmo procedimento foi usado para obtenção dos modelos de 1ª e 2ª ordem (equações 7.3 e 7.4 respectivamente) que relacionaram a produtividade em função da concentração de enzima na alimentação, vazão no 1º estágio, e volumes dos reatores de adsorção e desorção utilizando-se os resultados da tabela 7.6.

– Modelo de 1ª ordem:

$$\begin{aligned} \text{PROD} = & 8,3274 \cdot 10^{-6} + 2,9744 \cdot 10^{-6} \cdot C_o + 0,8954 \cdot 10^{-6} \cdot F_1 \\ & - 1,0613 \cdot 10^{-6} V_1 - 1,1048 \cdot 10^{-6} V_2 \end{aligned} \quad (7.3)$$

– Modelo de 2ª ordem:

$$\begin{aligned} \text{PROD} = & 8,5818 \cdot 10^{-6} + 3,0839 \cdot 10^{-6} C_o + 0,8954 \cdot 10^{-6} F_1 - 1,0613 \cdot 10^{-6} V_1 - 1,1048 \cdot 10^{-6} V_2 \\ & - 0,5542 \cdot 10^{-6} C_o^2 - 0,15 \cdot 10^{-6} F_1^2 + 0,1936 \cdot 10^{-6} V_1^2 + 0,2144 \cdot 10^{-6} V_2^2 \\ & - 0,0351 \cdot 10^{-6} C_o \cdot F_1 - 0,3871 \cdot 10^{-6} \cdot C_o V_1 - 0,3961 \cdot 10^{-6} C_o V_2 \\ & - 0,0986 \cdot 10^{-6} F_1 V_1 - 0,1041 \cdot 10^{-6} F_1 V_2 + 0,2626 \cdot 10^{-6} V_1 V_2 \end{aligned} \quad (7.4)$$

O procedimento para verificar a validade dos modelos tem como princípio básico os critérios estatísticos de coeficiente de correlação e o teste F . O coeficiente de correlação é um parâmetro estatístico que compara a variância dos valores das respostas previstos pelo modelo proposto com a variância da própria população de pontos experimentais. Quando o valor do coeficiente é 1, a correlação entre os valores previstos pelo modelo e os valores experimentais é perfeita e quando o valor do coeficiente é zero, não existe correlação. A análise de valores intermediários não pode ser expressa de forma tão simples, mas em termos qualitativos, quanto mais próximo da unidade estiver o valor do coeficiente de correlação, melhor será o ajuste do modelo aos dados experimentais (BOX *et alii*, 1978).

O teste F de significância é usualmente utilizado para verificar se o modelo explica uma quantidade significativa da variação nos dados experimentais, comparando-se o valor estimado para F a partir dos resultados experimentais como o valor tabelado para uma distribuição de referência $F_{\alpha, p-1, N-p}$. O fundamento do teste consiste em verificar se a hipótese nula é válida, em outras palavras, se as modificações introduzidas nas condições experimentais não tiveram nenhum efeito nos resultados obtidos e a variação nos valores deste resultados foi devida exclusivamente à fatores aleatórios. Resumidamente o teste F pode ser definido como:

$$F = \frac{MSQR}{MSQE} = \frac{SQR/(p-1)}{SQE/(N-p)} \quad (7.5)$$

onde:

- MSQR = média da soma dos quadrados devido à regressão (modelo ajustado)
- MSQE = média da soma dos quadrados devido ao erro (desvio)
- SQR = soma dos quadrados devido à regressão
- SQE = soma dos quadrados devido ao erro
- $(p-1)$ = graus de liberdade associado a SQR
- $(N-p)$ = graus de liberdade associada a SQE

Assim, se o valor F calculado pela equação 7.5 for superior ao $F_{\alpha, p-1, N-p}$ tabelado, então a hipótese nula é rejeitada a um nível α de significância e podemos afirmar que a quantidade de variação devido ao modelo é significativamente maior que a variação não explicada e o modelo é considerado válido (KHURI e CORNELL, 1987).

Os resultados da análise de variância para os modelos de 1ª e 2ª ordem para rendimento e produtividade estão apresentados nas tabelas 7.7 e 7.8 respectivamente. Os valores do teste F calculados foram bem superiores aos tabelados tanto para o modelo de 1ª ordem como 2ª ordem para o rendimento e a produtividade a um nível de confiança de 99%. Portanto, as regressões são mais significativas que os desvios e ambos os modelos são válidos, com coeficientes de correlação elevados.

CORNELL (1981) apresenta uma metodologia chamada de “Teste de Preferência entre Modelos” para a escolha do modelo mais adequado. O teste de comparação entre os modelos em termos da qualidade do ajuste de cada um é baseado na soma dos quadrados dos erros associados a cada modelo, ou seja:

$$F = \frac{(SQE_{\text{reduzido}} - SQE_{\text{completo}})/r}{SQE_{\text{completo}}/(N - p)} \quad (7.6)$$

onde:

- SQE_{reduzido} = soma do quadrado dos erros do modelo reduzido (caso linear)
- SQE_{completo} = soma dos quadrados do erro do modelo completo (caso quadrático)
- N = nº de ensaios - 1
- p = nº de termos do modelo completo
- r = diferença entre nº de termos do modelo completo e o nº de termos do modelo reduzido

- para o rendimento:

$$F = \frac{(217,59 - 14,36)/10}{14,36/(23 - 15)} \quad (7.7)$$

$$F = 11,32$$

- para a produtividade:

$$F = \frac{(16,43 \cdot 10^{-12} - 0,64 \cdot 10^{-12})/10}{0,64 \cdot 10^{-12}/(23 - 15)} \quad (7.8)$$

$$F = 19,74$$

O valor de F tabelado ($F_{\alpha,r,N-p}$) para este teste de referência a um nível de confiança de 99% é igual a 5,81. Portanto tanto para o rendimento ($F = 11,32$) como para a produtividade ($F = 19,74$) o modelo de 2ª ordem é preferível.

Tabela 7.7 – Resultados da análise de regressão para o Rendimento

Fonte de variação	Soma dos Quadrados		Média da Soma dos Quadrados		Grau de Liberdade		Teste F*	
	Modelo de 1ª ordem	Modelo de 2ª ordem	Modelo de 1ª ordem	Modelo de 2ª ordem	Modelo de 1ª ordem	Modelo de 2ª ordem	Modelo de 1ª ordem	Modelo de 2ª ordem
Devido a Regressão (Modelo Ajustado)	2017,47	2220,70	504,37	158,62	4	14	44,04	99,42
Devido ao Erro (Desvios)	217,59	14,36	11,45	1,60	19	9	—	—
Total	2235,05	2235,05	—	—	23	23	—	—
Qualidade de Ajuste (R^2)	0,9026	0,9936	—	—	—	—	—	—
Coefficiente de Correlação (R)	0,9501	0,9968	—	—	—	—	—	—

*F tabelado para 99% de confiança $F_{0,99,4,19} = 4,5$ e $F_{0,99,14,9} = 5,0$

Tabela 7.8 – Resultados da análise de regressão para a Produtividade

Fonte de variação	Soma dos Quadrados		Média da Soma dos Quadrados		Grau de Liberdade		Teste F*	
	Modelo de 1ª ordem	Modelo de 2ª ordem	Modelo de 1ª ordem	Modelo de 2ª ordem	Modelo de 1ª ordem	Modelo de 2ª ordem	Modelo de 1ª ordem	Modelo de 2ª ordem
Devido a Regressão (Modelo Ajustado)	$272,33 \cdot 10^{-12}$	$288,12 \cdot 10^{-12}$	$68,08 \cdot 10^{-12}$	$20,58 \cdot 10^{-12}$	4	14	78,72	289,86
Devido ao Erro (Desvios)	$16,43 \cdot 10^{-12}$	$0,64 \cdot 10^{-12}$	$0,86 \cdot 10^{-12}$	$0,07 \cdot 10^{-12}$	19	9	—	—
Total	$288,76 \cdot 10^{-12}$	$288,76 \cdot 10^{-12}$	—	—	23	23	—	—
Qualidade de Ajuste (R^2)	0,9431	0,9978	—	—	—	—	—	—
Coefficiente de Correlação (R)	0,9711	0,9989	—	—	—	—	—	—

*F tabelado para 99% de confiança $F_{0,99,4,19} = 4,5$ e $F_{0,99,14,9} = 5,0$

Uma vez estabelecidos os modelos de 2º ordem para o rendimento em função de ϵ , F_r , C_o e F_1 e para a produtividade em função de C_o , F_1 , V_1 e V_2 é possível criar superfícies que representam a influência das variáveis nas respostas. É relevante lembrar que os valores das variáveis nas equações 7.2 e 7.4 para obtenção do rendimento e produtividade devem ser devidamente escalonados (-2 a $+2$).

Nas figuras 7.1, 7.2 e 7.3 estudam-se os efeitos da porosidade e da vazão de reciclo no rendimento, para valores fixos de C_o e F_1 .

A figura 7.1 representa o efeito da porosidade e da vazão de reciclo no rendimento para uma vazão de alimentação (F_1) igual a $0,4$ l/h (nível 0) e com uma concentração de enzima (C_o) de $7,1 \cdot 10^{-6}$ mol/l (nível 0). Verifica-se que o rendimento é bastante sensível à mudança na porosidade quando F_r é baixo e em menor intensidade para valores altos de F_r . Diminuindo-se a concentração de C_o para $3,55 \cdot 10^{-6}$ mol/l (nível -1) e F_1 igual a $0,3$ l/h (nível -1) o rendimento praticamente não é afetado pelo aumento na porosidade (diminuição da quantidade de resina para altas vazões de reciclo (figura 7.2), diminuindo à medida que se aumenta a porosidade e se diminui a vazão de reciclo. A figura 7.3 apresenta o mesmo estudo para C_o igual a $0,7 \cdot 10^{-6}$ mol/l (nível -1,8) e F_1 igual a $0,22$ l/h (nível -1,8). Neste caso para altas vazões de reciclo o rendimento chega a aumentar com o aumento da porosidade, no entanto, com a diminuição da vazão de reciclo o rendimento decresce para valores de porosidade superiores a $0,4$. A partir dos resultados obtidos nas figuras 7.1, 7.2 e 7.3, pode-se tirar uma primeira constatação que seria o efeito benéfico do aumento de F_r , indicando que valores altos desta variável compensam a menor quantidade de

resina no sistema (ε alto), dando origem a rendimentos altos, para quaisquer valores de C_o e F_1 , dentro da faixa estudada.

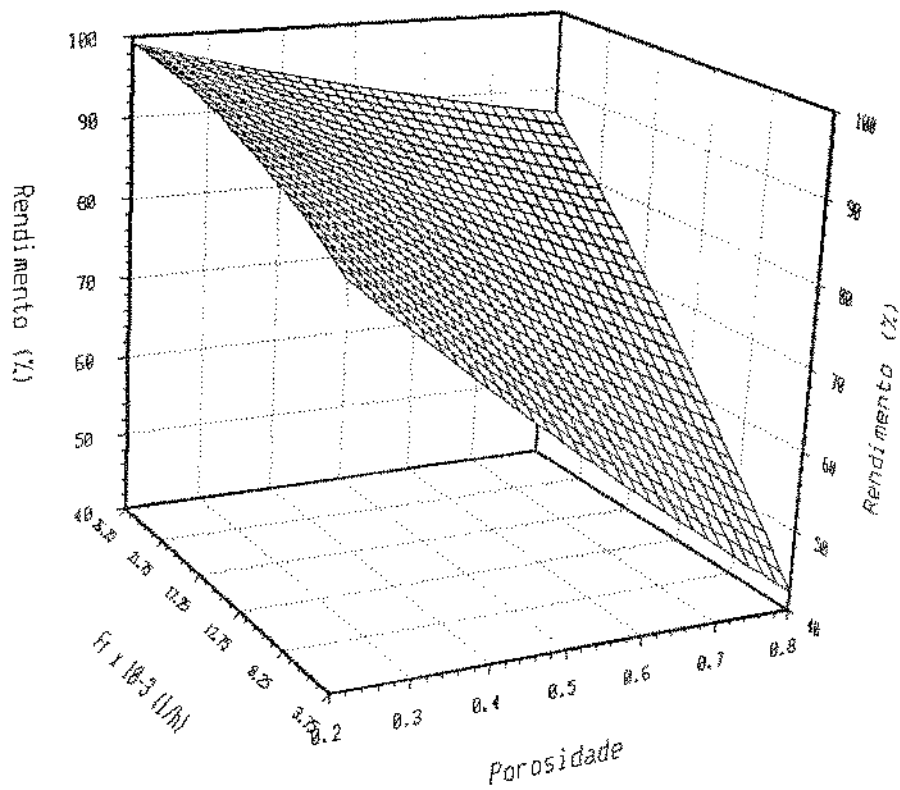


Figura 7.1 - Efeitos da porosidade e vazão de reciclo no rendimento para $C_o = 7,1 \cdot 10^{-6}$ mol/l e $F_1 = 0,4$ l/h

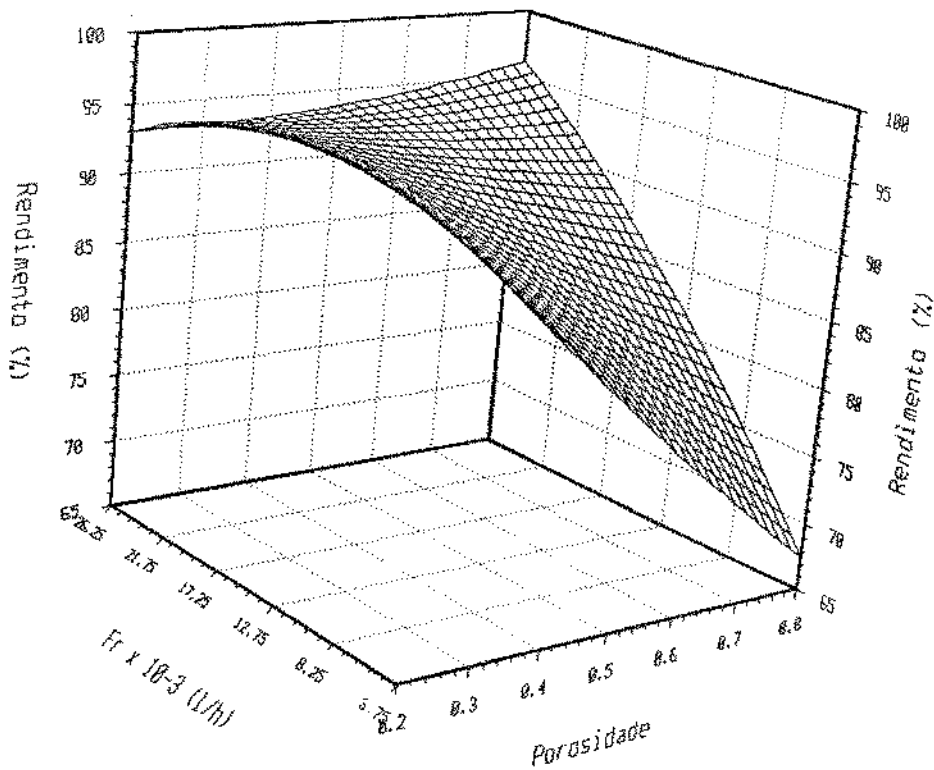


Figura 7.2 - Efeitos da porosidade e vazão de reciclo no rendimento para $C_o = 3,55 \cdot 10^{-6}$ mol/l e $F_1 = 0,3$ l/h

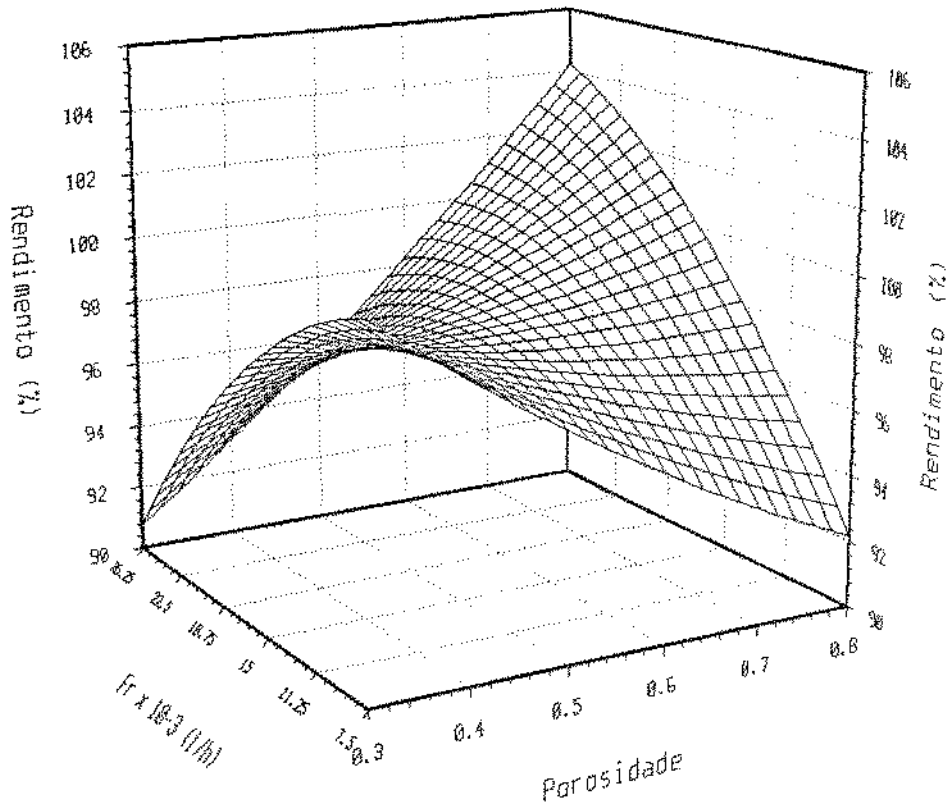


Figura 7.3 – Efeitos da porosidade e vazão de reciclo no rendimento para $C_o = 0,7 \cdot 10^{-6} \text{ mol/l}$ e $F_1 = 0,22 \text{ l/h}$

Nas Figuras 7.4, 7.5 e 7.6 estudam-se os efeitos da vazão de alimentação (F_1) e da concentração de enzima (C_o) no rendimento para valores fixos de ε e F_r . O mesmo perfil de comportamento é observado nas 3 figuras indicando que os melhores pontos de operação estão nas extremidades com exceção para C_o alto ($12,3 \cdot 10^{-6} \text{ mol/l}$) e F_1 alto ($0,58 \text{ l/h}$) onde o rendimento é o mais baixo ao redor de 75%. Observa-se ainda que os aumentos da porosidade e vazão de reciclo deslocam as superfícies de respostas para rendimentos mais elevados provavelmente porque a diminuição do gel é compensada com o aumento da vazão de reciclo. Os valores próximos ou um pouco superiores a 100% apresentados nas figuras 7.3 e 7.6, impossível de serem obtidos na prática, são provavelmente falhas do método que não

representa com exatidão o processo nos valores extremos de operação.

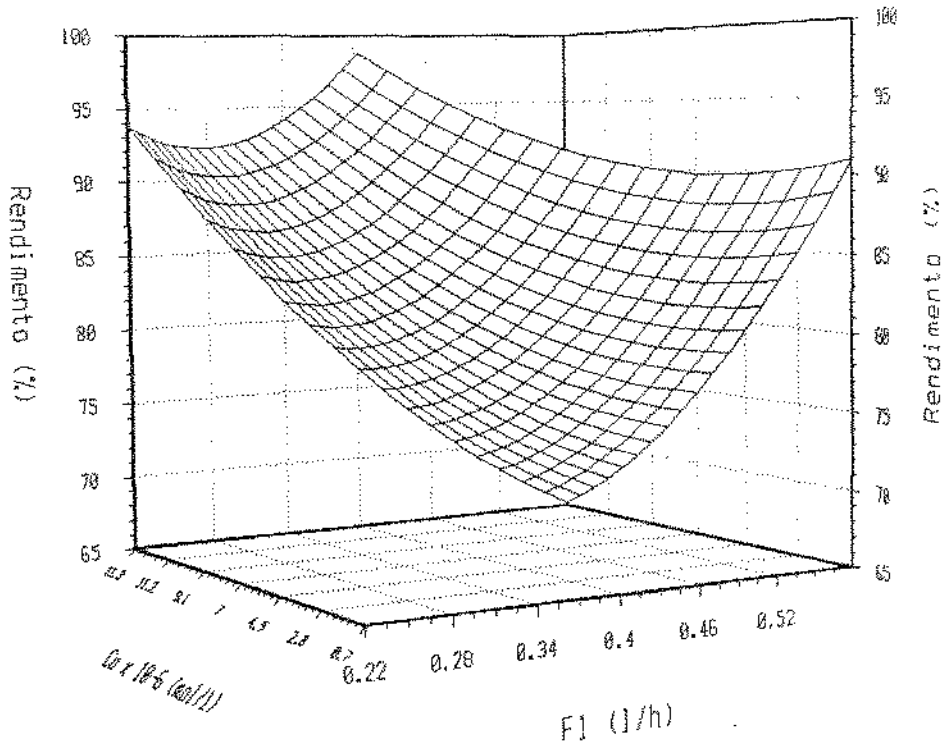


Figura 7.4 - Efeitos de F_1 e C_o no rendimento para $\varepsilon = 0,5$ e $F_r = 0,015$ l/h.

As figuras 7.4, 7.5 e 7.6 complementam os resultados anteriores no sentido de que, uma vez trabalhando-se idealmente para o sistema com ε e F_r altos (figura 7.6), C_o deve ser alto se F_1 for baixo e vice-versa, ou então, C_o e F_1 devem ser baixos. Neste último caso, a produtividade certamente será afetada. Valores altos de C_o e F_1 resultam em perda considerável no rendimento.

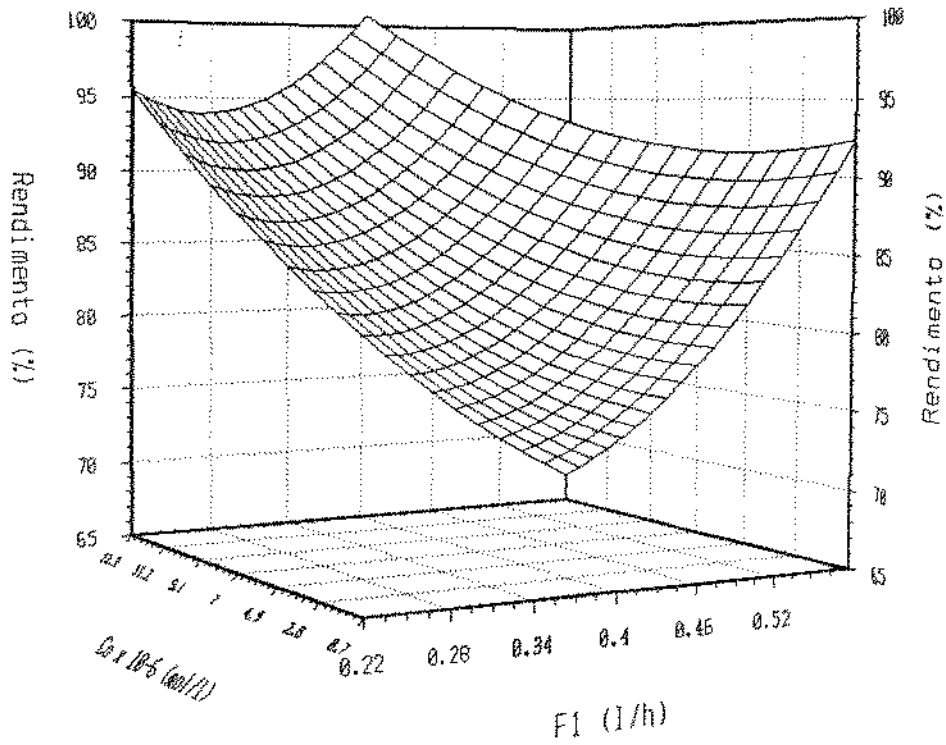


Figura 7.5 - Efeitos de F_1 e C_0 no rendimento para $\epsilon = 0,65$ e $F_r = 0,02063$ l/h.

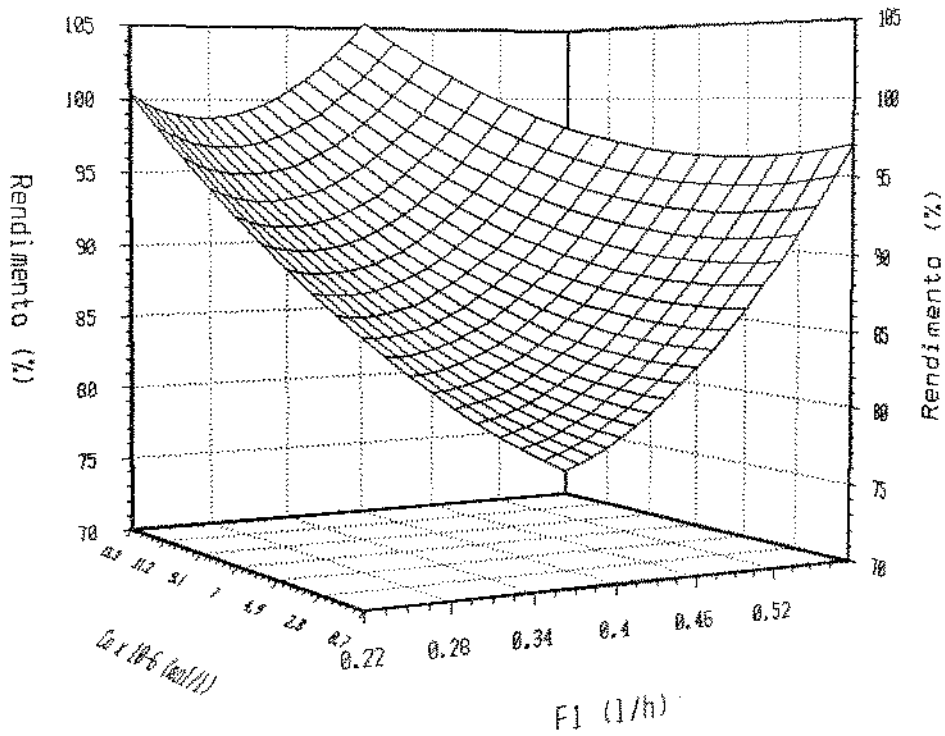


Figura 7.6 - Efeitos de F_1 e C_0 no rendimento para $\epsilon = 0,8$ e $F_r = 0,02625$ l/h.

As figuras 7.7, 7.8 e 7.9 estudam os efeitos de F_1 e C_o na produtividade para V_1 e V_2 constantes. A produtividade aumenta consideravelmente com o aumento de C_o mas é pouco influenciada pela variação de F_1 . Nas três figuras nota-se o mesmo perfil de resposta, observando-se que a diminuição dos volumes dos reatores acarreta em um aumento na produtividade, como era de se esperar. A produtividade é favorecida para altos valores de F_1 e C_o , no entanto, esta condição é prejudicial ao rendimento como visto anteriormente. Portanto, as condições de compromisso seriam C_o alto e F_1 baixo, tendo em vista que a perda de produtividade é mínima nestas condições.

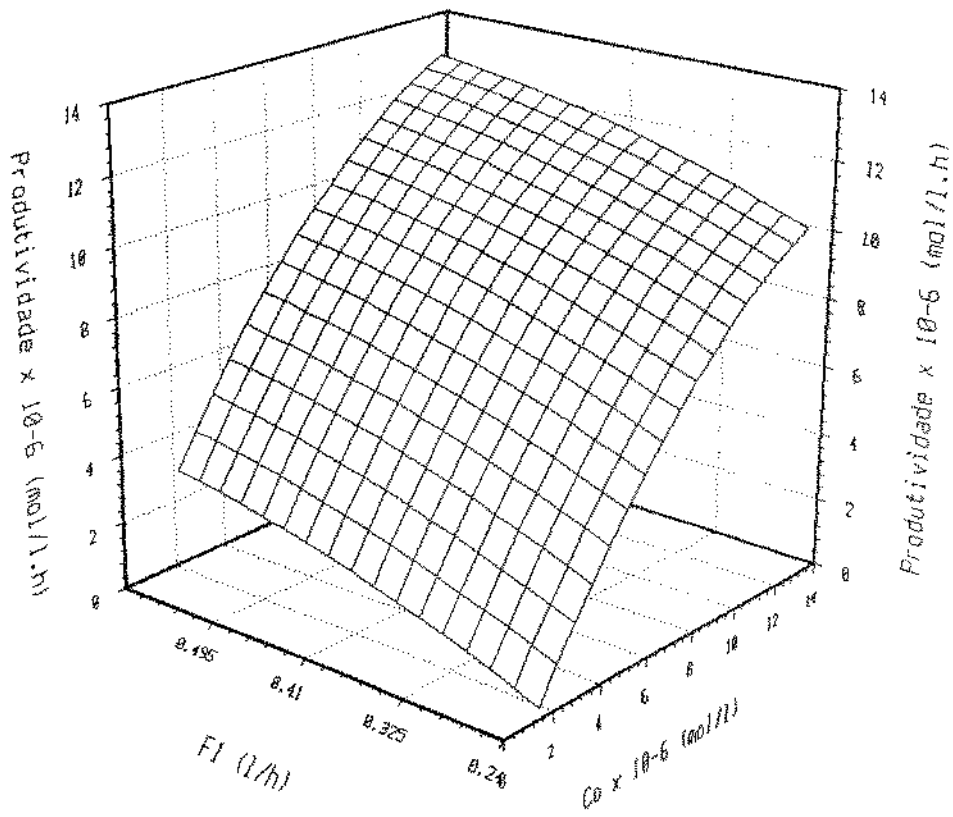


Figura 7.7 – Efeitos de C_0 e F_1 na produtividade para $V_1 = 0,1 l$ e $V_2 = 0,1 l$

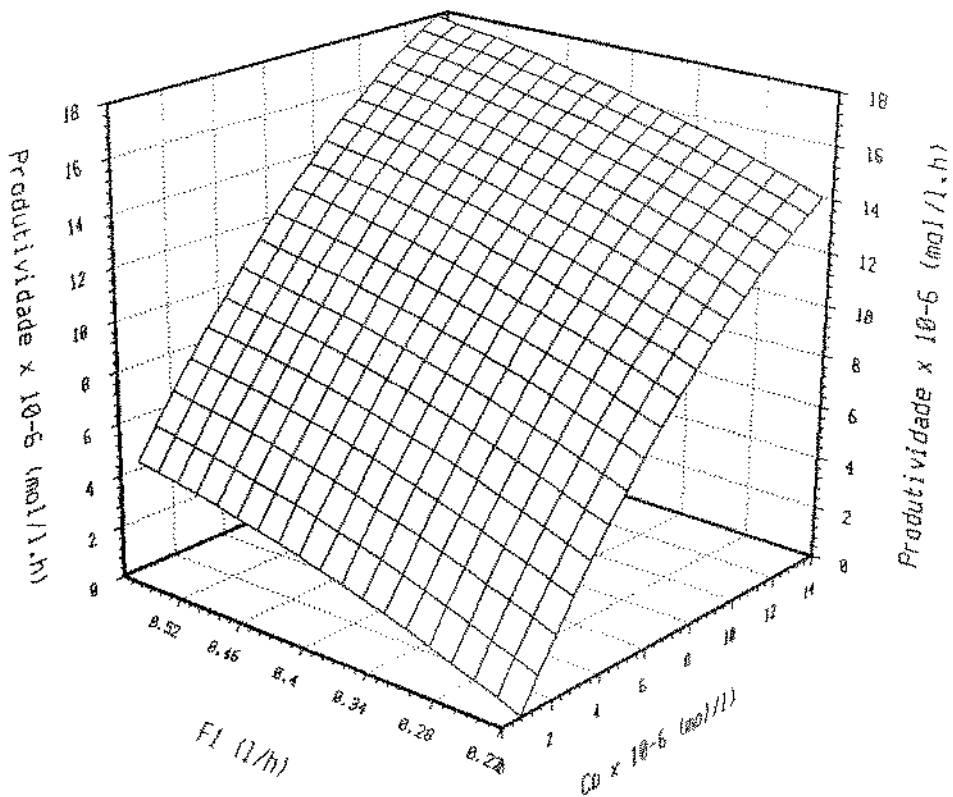


Figura 7.8 – Efeitos de C_0 e F_1 na produtividade para $V_1 = 0,075 l$ e $V_2 = 0,075 l$

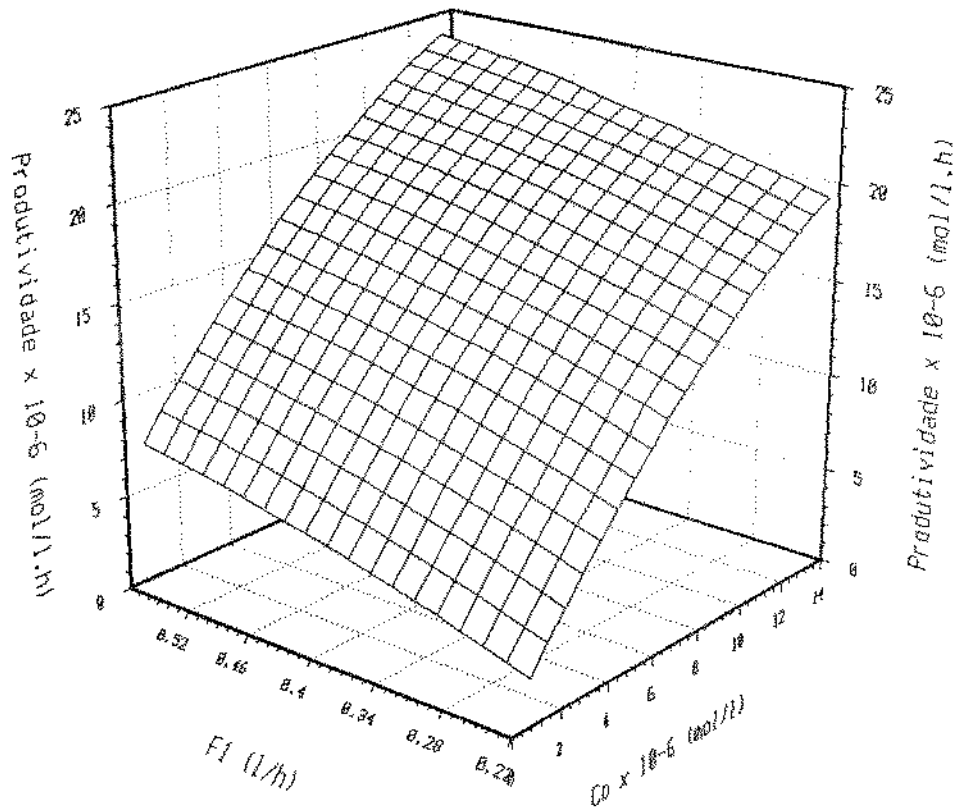


Figura 7.9 – Efeitos de C_0 e F_1 na produtividade para $V_1 = 0,05 \text{ l}$ e $V_2 = 0,05 \text{ l}$

O efeito da variação dos volumes dos reatores na produtividade mantendo C_0 e F_1 em três condições distintas pode ser observado nas figuras 7.10, 7.11 e 7.12. Nota-se que a produtividade aumenta significativamente com a diminuição dos volumes e que os aumentos de C_0 e F_1 colocam os perfis de resposta a níveis consideravelmente mais elevados. Deve-se, portanto operar o sistema com baixos tempos de residência e com reatores de volumes iguais.

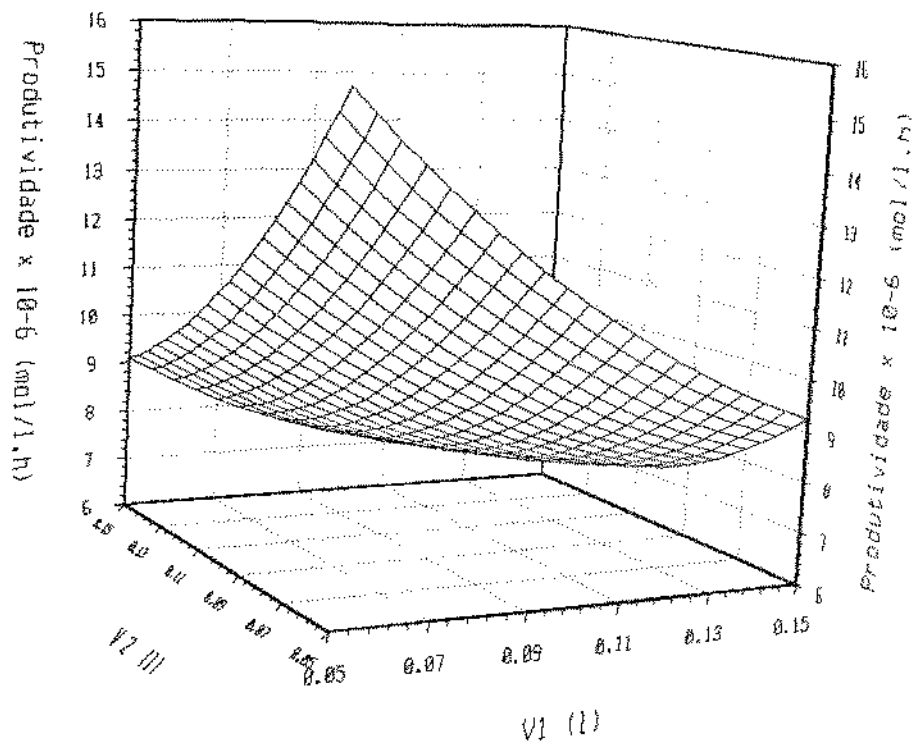


Figura 7.10 - Efeitos de V_1 e V_2 na produtividade para $C_0 = 7,1 \cdot 10^{-6} \text{ mol/l}$ e $F_1 = 0,4 \text{ l/h}$

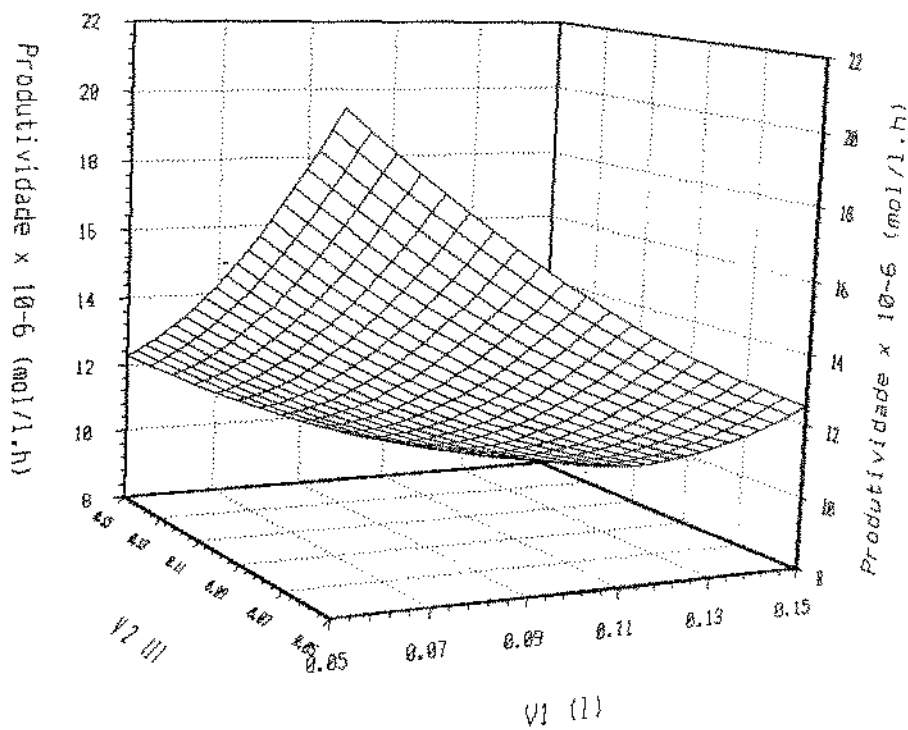


Figura 7.11 - Efeitos de V_1 e V_2 na produtividade para $C_0 = 10,65 \cdot 10^{-6} \text{ mol/l}$ e $F_1 = 0,5 \text{ l/h}$

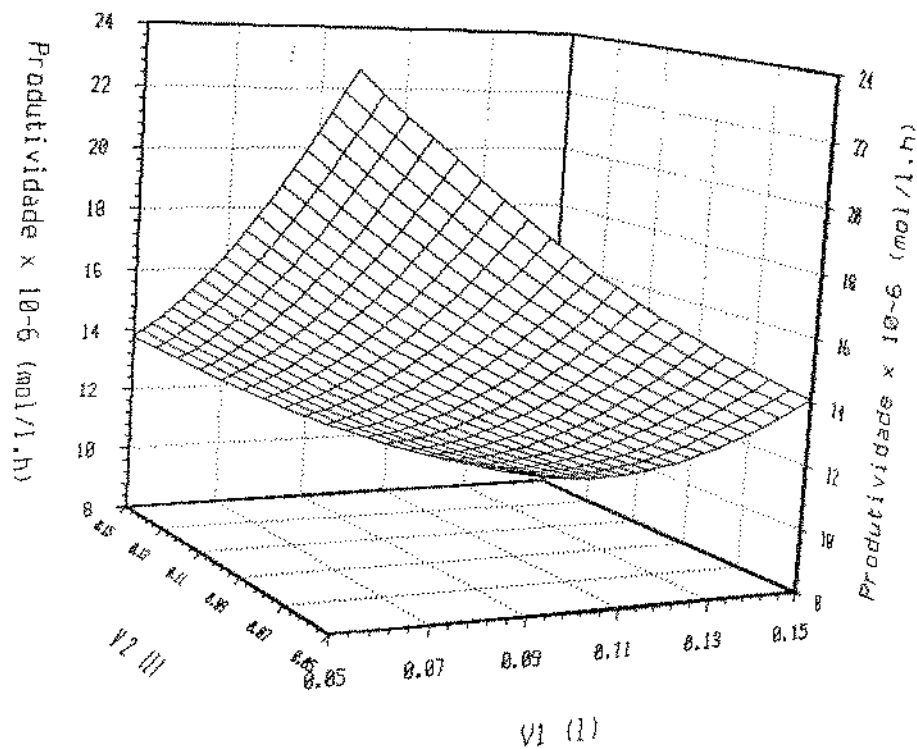


Figura 7.12- Efeitos de V_1 e V_2 na produtividade para $C_o = 13,49 \cdot 10^{-6} \text{ mol/l}$ e $F_1 = 0,58 \text{ l/h}$

Conclui-se então que desejando-se trabalhar com valores de porosidade mais altos que são praticamente mais viáveis deve-se operar o sistema com maiores vazões de reciclo e concentração de enzima, e baixas vazões de alimentação e volumes dos reatores, proporcionando menores tempos de residência. Visando a maximização do rendimento, com perdas mínimas na produtividade, a tabela 7.9 apresenta a faixa de valores que proporcionam uma melhor condição de operação do sistema.

Tabela 7.9 – Faixa de valores de operação do sistema para maximização do rendimento e produtividade

ε	0,7-0,8
F_r	0,025 – 0,026 l/h
C_o	$12.10^{-6} - 13.10^{-6} \text{ mol/l}$
τ_1	0,2 – 0,3 h
τ_2	0,8 – 1,1 h

VII.3 - Conclusão

O método de planejamento experimental e superfície de resposta mostraram-se ser uma ferramenta útil na otimização de um processo onde muitas variáveis estão em jogo. Pode-se constatar no processo de purificação de enzimas considerado as variáveis mais significativas para o rendimento ($\varepsilon, F_r, C_o, F_1$) e produtividade (C_o, F_1, V_1, V_2). O conhecimento das características e limitações do processo foram considerados na interpretação e análise final dos resultados, determinando-se as faixas ótimas de operação do sistema para a maximização do rendimento, evitando prejuízos maiores na produtividade. Estes novos valores estabelecidos podem ser utilizados nas estratégias de controle estudadas levando o processo a um novo “set-point” otimizado.

VIII – Conclusões

Através da revisão bibliográfica foi possível constatar que o controle de processos fermentativos tem merecido muita atenção nos últimos anos. No entanto, há uma carência de trabalhos sobre controle na etapa seguinte à fermentação, ou seja, separação e purificação do produto obtido.

O modelo matemático desenvolvido através dos balanços de massa e equações cinéticas (modelo determinístico) fornece importantes informações sobre o comportamento do processo no estado estacionário e dinâmico, além de ser uma ferramenta útil e rápida para estudar e definir as melhores estratégias de controle. O modelo é matematicamente tratável, podendo ser utilizado para outras enzimas e proteínas mudando-se as constantes cinéticas (k_1, k_2, k_3 e q_m) e pode ser estendido a outros processos semelhantes. O método de solução utilizado mostrou-se bastante robusto com alto desempenho. O sistema de equações algébricas no estado estacionário foi resolvido analiticamente e para o estado transiente utilizou-se solução numérica através do algoritmo de Runge-Kutta de 4ª ordem.

Através do estudo no estado estacionário foi possível verificar quais parâmetros (cinéticos e operacionais) do processo influenciaram mais fortemente o rendimento, produtividade e fator de concentração. O aumento da concentração de enzima a ser purificada (C_o) aumenta a produtividade, mas provoca quedas no rendimento e fator de concentração. A diminuição do tempo de residência no primeiro estágio (τ_1) traz benefícios para a produtividade e fator de concentração com

consequente queda no rendimento. A alteração do tempo de residência no segundo estágio (τ_2) pouco afeta o rendimento ou a produtividade, mas, sua diminuição é drástica para o fator de concentração. Tanto o rendimento, como a produtividade e o fator de concentração são positivamente afetados pelo aumento da vazão de reciclo da resina (F_r), porém este aumento é limitado operacionalmente. O rendimento é fortemente afetado pela porosidade (ε) diminuindo com o aumento da mesma devido a menor disponibilidade de resina nos reatores, pouco influenciando a produtividade e o fator de concentração. O aumento das constantes cinéticas k_1 e q_m melhoram consideravelmente o rendimento, a produtividade e o fator de concentração. No entanto, o aumento da constante cinética de adsorção (k_3) acima de $1(h^{-1})$ não afeta em nada os valores de rendimento, produtividade e fator de concentração, mostrando ser instantâneo o fenômeno de desorção.

As simulações no estado dinâmico foram responsáveis pela escolha da variável manipulável mais adequada para o controle do processo, assim como para se ter uma indicação da estrutura de controle. Através de perturbações do tipo degrau nas vazões de alimentação nos estágios de adsorção (F_1) e desorção (F_2) foi possível se calcularem as respectivas constantes do tempo, 18 horas para F_1 e 2,3 horas para F_2 em relação à variável controlada indicando que o sistema restabelece o equilíbrio muito mais rapidamente com a manipulação de F_2 (aproximadamente oito vezes menor). Pode-se concluir que a dinâmica do processo é lenta devido às reações cinéticas, principalmente no estágio de adsorção.

Nos estudos de controle do sistema a técnica de Ziegler-Nichols para deter-

minação do controlador PI foi eficaz, porém mostrou-se inadequada para o conjunto de parâmetros da lei PID que precisou ser determinado através de simulações. Este resultado indica que nem sempre uma técnica de determinação de parâmetros é válida a ponto de se desconsiderar uma lei de controle. Também está claro a necessidade de desenvolvimento de métodos mais robustos para a determinação dos parâmetros do controlador quando a teoria clássica de controle é utilizada.

Dentro das condições estudadas, a concentração do produto (C_2) é efetivamente controlada usando-se controle convencional "feedback" com lei de controle PI e PID, sendo a vazão do eluente (F_2) a variável manipulável mais adequada. De forma geral, a performance do controlador PID foi melhor, permitindo um atraso na atuação do controle de até 12 minutos (tempo que pode ser necessário na análise "online" de C_2), enquanto o controlador PI perde a estabilidade com atrasos superiores a 8 minutos.

A estratégia de controle não convencional do tipo "feedback-feedforward" apresentou excelentes resultados, e como era previsto é mais eficiente comparado ao controle "feedback". Mesmo com um atraso de 6 minutos na atuação do "feedforward" e 24 minutos de atraso na análise de C_2 o desvio em relação ao "set-point" é insignificante. Este resultado é importante, mostrando que o uso do controle "feedback-feedforward" permite um tempo de análise de 12 minutos a mais que o controle "feedback". Na verdade, este tipo de informação pode ser muito útil na escolha de um analisador que não seja tão rápido, mas menos oneroso.

O método de planejamento experimental e superfície de resposta mostraram-se uma ferramenta útil na otimização de um processo onde muitas variáveis devem ser consideradas. Através dele pode-se detectar as variáveis mais significativas para o rendimento (ϵ , F_r , C_o e F_1) e produtividade (C_o , F_1 , V_1 , e V_2). O conhecimento das características e limitações do processo foram igualmente utilizados na interpretação e análise final dos resultados. Foi possível definir as faixas ótimas de operação do sistema para a maximização do rendimento, evitando prejuízos maiores na produtividade. Desejando-se trabalhar com faixas de porosidade entre 0,7 e 0,8, a vazão de reciclo deve estar entre 0,025 e 0,026 l/h, a concentração de enzima na alimentação entre $12 \cdot 10^{-6}$ e $13 \cdot 10^{-6}$ mol/l, o tempo de residência no estágio de adsorção entre 0,2 a 0,3 h e no de desorção entre 0,8 e 1,1h. O uso desta técnica é interessante pois não existem problemas relacionados com a variação das restrições e tão pouco de valores iniciais e de convergência.

A metodologia empregada neste trabalho, tendo em conta um processo biotecnológico, iniciando-se com a localização de um problema na literatura com inegável importância industrial, passando pela modelagem do sistema, seleção dos parâmetros cinéticos e operacionais, estudos paramétrico e da sensibilidade das variáveis, estudo do comportamento dinâmico do processo, as diferentes propostas de estrutura de controle e os estudos de otimização que inclusive apresentam um potencial para a definição de "set-point" ótimos mostrou ser uma ferramenta valiosa para compreensão e análise das potencialidades do processo. Deve se ressaltar ainda, que a metodologia proposta possui um enfoque generalizado, podendo ser aplicada

a outros processos químicos, biotecnológicos e correlatos.

Enfim, o trabalho de simulação em computador não dispensa de forma alguma os experimentos práticos, mas evita que ensaios desnecessários sejam realizados, além de fornecer um conhecimento muito mais profundo do processo e possibilitar a elaboração de uma estratégia de controle resultando numa maior segurança na instalação de sistemas onde o custo é a palavra chave que pode tornar um produto comercialmente viável.

IX – Perspectivas para Futuros Trabalhos

Levando-se em consideração a experiência adquirida neste trabalho e os algoritmos desenvolvidos, tem-se como proposta para a continuidade do trabalho o seguinte:

- Aplicar o algoritmo desenvolvido neste trabalho num estudo experimental a nível de laboratório.
- Desenvolver um estudo semelhante para processos de extração em 2 fases aquosas, que tem grande potencial de uso em escala industrial e pode ser operado continuamente.
- Estudar uma estratégia de controle adaptativo onde se leva em consideração a possibilidade de variação dos parâmetros cinéticos com o tempo (perda na capacidade máxima de adsorção do gel, por exemplo).
- Estudar uma estratégia de controle ótimo de forma que a função objetivo seja manter o rendimento a níveis elevados sem maiores prejuízos na produtividade, utilizando-se os novos valores dos parâmetros do processo, obtidos através da otimização por superfície de resposta.

X – Referências Bibliográficas

1. AFEYAN, N.B.; GORDON, N.F.; COONEY, C.L. Mathematical modeling of the continuous affinity recycle extraction purification technique. *J. Chromatography*, 478:1-19, 1989.
2. ARVE, B.H. & LIAPIS, A.I. Modelling and analysis of elution stage of biospecific adsorption in finite bath. *Biotech. Bioeng.*, 31:240-249, 1988.
3. ASENJO, J.A. & PATRICK, I. Large Scale Protein Purification. In: Harris, E.L.V. & Angal, S. Protein purification applications - A practical approach. IRL Press, 1990.
4. ASENJO, J.A. & MAUGERI, F. An Expert System for selection and synthesis of protein purification processes. In: Sirdar, S.; Todd, P. & Bier, M. *Frontiers in Bioprocessing II*. Acs Books, Washington, 1991.
5. BAILEY, J.E. & OLLIS, D.F. *Biochemical engineering fundamentals*. 2ª ed. N. York, McGraw-Hill, 1986 cap.11, p. 729-796.
6. BARBOSA JR., V.P. *Controle e Estruturas de Controle Ótimo* - Tese de mestrado - FEQ - Unicamp, 1992.
7. BELTER, P.A.; CUSSLER, E.L.; HU, W-S. *Bioseparations downstream processing for biotechnology*. 1ª ed. New York, John Wiley & Sons, 1988. 368p.
8. BERNINGER, J.A.; WHITLEY, R.D.; ZHANG, X.; WANG, N.H.L. A versatile model for simulation of reaction and nonequilibrium dynamics in mul-

- ticomponent fixed-bed adsorption processes. *Computers Chem. Eng.* 15 (11):749-768, 1991.
9. BOX, G.E.P.; HUNTER, W.G.; HUNTER, J.S. *Statistics for experimenters - an introduction to design, data analysis, and model building.* Wiley Series in Probability and Mathematical Statistics, 1978.
 10. BOX, G.E.P. & DRAPER, N.R. *Empirical model building and response surfaces.* Wiley Series in Probability and Mathematical Statistics, 1987.
 11. BREUSEGEM, V.V. & BASTIN, B. Optimal control of biomass growth in a mixed culture. *Biotech. Bioeng.*, 35:349-355, 1990.
 12. BJURSTROM, E. Biotechnology. *Chem. Eng.*, 92:126-158, 1985
 13. CHASE, H.A. Prediction of the performance of preparative affinity chromatography. *J. Chromat.*, 297:179-202, 1984a.
 14. CHASE, H.A. Affinity separations utilising immobilised monoclonal antibodies - a new tool for the biochemical engineer. *Chem. Eng. Science* 39:1099-1125, 1984b.
 15. CHATTAWAY, T. & STEPHANOPOULOS, G.N. An adaptative state estimator for detecting contaminants in bioreactors. *Biotech. Bioeng.*, 34:647-659, 1989.
 16. CHEN, J-P Review - Novel affinity-based processes for protein purification. *J. Ferm. Bioeng.*, 70(3):199-209, 1990.

17. CHERYAN, M. Ultrafiltration Handbook. Technomic Publishing Co, Inc, 1986.
18. COONEY, C.L.; O'CONNOR, G.; RIERA, F.S. 8th International Biotechnology Symposium, Paris, France, July, 1988.
19. CORNELL, J.A. *Experiments with mixtures - design, models and the analysis of mixture data.* Wiley Series in Probability and Mathematical Statistics, 1981.
20. COWAN, G.H.; GOSLING, I.S.; LAWS, J.F.; SWEETHENHAM, W.P. Physical and mathematical modelling to aid scale-up of liquid chromatography. *J. Chromat.*, 363:37-56, 1986.
21. FALCH, E.A. Industrial enzymes - developments in production and application *Biotech. Adv.* 9:643-658, 1991.
22. FREY, D.D. Feedback regulation in preparative elution chromatography. *Biotech. Prog.* 7:213-224, 1991.
23. GORDON, N.F.; TSUJIMURA, H.; COONEY, C.L. Optimization and simulation of continuous affinity - recycle extraction (CARE). *Bioseparations*, 1:9-21, 1990.
24. HARIRI, M.H. Bioseparations: design and engineering of partitioning systems. *Bio/Technology*, 7:686-688, July, 1989.

25. HARRIS, E.L.V. Purification Strategy. In: Harris, E.L.V. & Angal, S. Protein purification methods - *A practical approach* 1st ed. Oxford, IRL Press, 1989 p. 51-64.
26. HARSA, S.; PYLE, D.L.; ZAROR, C.A. Adsorption of polygalacturonase in CM - Sephadex gels. In: Pyle, D.L. *Separations for Biotechnology II* Elsevier, 1990.
27. HENSON, M.A. & SEBORG, D.E. Nonlinear control strategies for continuous fermenters. *Chem. Eng. Science*, 47(4):821-835, 1992.
28. HIMMELBLAU, D. M. & BISCHOFF, K.B. *Process Analysis and Simulation: deterministic systems*. John Wiley & Sons, 1968.
29. HIMMELBLAU, D. M. *Process Analysis by statistical methods*. John Wiley & Sons, 1970.
30. HITZMANN, B.; LUBBERT, A.; SCHUGERL, K. An expert system approach for the control of a bioprocess. I: knowledge representation and processing *Biotech. Bioeng.*, 39:33-43, 1992.
31. HORSTMANN, B.J. & CHASE, M.A. Modelling the affinity adsorption of immunoglobulin G to protein A immobilised to agarose matrices. *Chem. Eng. Res. Des.*, 67:243-254, May 1989.
32. HUANG, S.H.; ROY, S.; HOU, K.C.; TSAO, G.T. Scaling-up of affinity chromatography by radial-flow cartridges. *Biotechnol. Prog.*, 4:159-165, 1988.

33. JANSON, J.C. Large scale affinity purification-state of the art and future prospects. *Trends Biotech.*, 2:31-38, 1984.
34. KENNEY, A.C. Automation in protein purification; the use of expert systems for control of process chromatography. *Bioprocess Technol.*, 9:603-616, 1990.
35. KHURI, A.I. & CORNELL, J.A. *Response surface design and analysis*. Marcel Dekker. Ed., ASQC Quality Press, N.Y., 1987.
36. KIM, C.Y.; BREWER, J.W.; BROTHERS, C.E; FARVER, T.F.; LEE, E.K. Recovery of extracellular enzyme from fermentation broth by aqueous two phase systems. 3rd Congress of North America, Toronto, 5-10 June 1988.
37. KNIGHT, P. Chromatography: 1989 Report. *Bio/Technology*, 7:243-249, March, 1989a.
38. KNIGHT, P. Downstream processing. *Bio/Technology*, 7(8):777-782, August, 1989b.
39. KOPPERSCHLAGER, G. & BIRKENMEIER, G. Affinity partitioning and extraction of proteins. *Bioseparations*, 1:235-254, 1990.
40. KULA, M-R. Trends and future prospects of aqueous two - phase extraction. *Bioseparations*, 1:181-189, 1990.
41. LAURENT, J. Les méthodes de purification d'enzymes: In: Durand, G. &

- Monsan, P. *Les enzymes - Production et utilisations industrielles.* Gauthier-Villars, 1982.
42. LEE, S.C.; HWANG, Y.B.; CHANG, H.N.; CHANG, Y.K. Adaptive control of dissolved oxygen concentration in a bioreactor. *Biotech. Bioeng.*, *37*:597-607, 1991.
43. LUDI, H.; GARN, M.B.; BATAILLARD, P.; WIDMER, H.M. Flow injection analysis and biosensors: applications for biotechnology and environmental control. *J. Biotech.*, *14*:71-79, 1990.
44. LUYBEN, W. L. *Process Modelling, Simulation and Control for Chemical Engineers.* McGraw-Hill, New York, 1971.
45. McDONOGH, R.M.; BAUSER, H.; STROH, N.; CHMIEL, H. Separation efficiency of membranes in biotechnology: an experimental and mathematical study of flux control. *Chem. Eng. Science*, *47*(1):271-279, 1992.
46. O'CONNOR, G.M.; SANCHEZ-RIERA, F.; COONEY, C.L. Design and evaluation of control strategies for high cell density fermentations *Biotech. Bioeng.*, *39*:293-304, 1992.
47. OGBOMO, I.; PRINZING, U.; SCHMIDT, H.L. Prerequisites for the on-line control of microbial processes by flow injection analysis. *J. Biotech.*, *14*:63-70, 1990.
48. PARK, S. & RAMIREZ, W.F. Optimal regulatory control of bioreactor

- nutrient concentration incorporating system identification. *Chem. Eng. Science*, 45(12):3467-3481, 1990.
49. PEREZ, J.R.; PYLE, D.L.; ROCKEY, J.S; ZAROR, C.A. Modelling and control of polygacturonase production from *Kluyveromyces marxianus*. In: *Computer applications in fermentation technology*, Elsevier, London, p. 355-359, 1989.
50. PETRIDES, D.; COONEY, C.L.; EVANS, L. B.; FIELD, R.P; SNOSWELL, M. Bioprocess simulation: an integrated approach to process development. *Computers Chem. Eng.*, 13(4/5):553-561, 1989.
51. PUNGOR, E.; AFEYAN, N.B.; GORDON, N.F; COONEY, C.L. Continuous affinity - recycle extraction: a novel protein separation technique. *Bio/Technology*, 5:604-608, 1987.
52. RENARD, P.; BREUSEGEM, V.V.; NGUYEN, M.T.; NAVEAU, H.; NYNS, E.J. Implementation of an adaptative controller for the startup and steady state running of a biomethanation process operated in the CSTR mode. *Biotech. Bioeng.*, 38:805-812, 1991.
53. RODRIGUES, M.I; ZAROR, C.A.; MAUGERI, F.; ASENJO, J.A. Dynamic modelling, simulation and control of continuous adsorption recycle extraction. *Chem. Eng. Science*, 47(1):263-269, 1992a.
54. RODRIGUES, M.I.; MACIEL-FILHO, R.; MAUGERI, F. Estruturas de controle de processos de separação de proteínas. Em: 9º CONGRESSO BRA-

SILEIRO DE ENGENHARIA QUÍMICA, Salvador, Bahia, 8-11 Set. 1992b
Anais p. 517-528, vol.2.

55. RODRIGUES, M.I.; MACIEL-FILHO, R.; MAUGERI, F. Optimization of a process of enzyme purification by surface response analysis. Aceito para publicação na revista Food Control, 1992c.
56. ROE, S. Separation based on structure. In: Harris, E.L.V. & Angals, S. *Proteins purification methods: a practical approach*. IRL Press, p. 200-215, 1989.
57. SAXENA, V. & DUNN, M. Solving scale-up radial flow chromatography. *Bio/Technology*, 7:250-255, March, 1989.
58. SCARMINIO, I.S. & BRUNS, R.E. An adaptation of ARTHUR for Micro-computer. *Trends Anal. Chem.*, 8:326-327, 1989.
59. SCOPES, R. K. Quantitative studies of ion-exchange and affinity elution chromatography of enzymes. *Analytical Biochemistry*, 114:8-18, 1981.
60. SHI, D. & SADANA, A. Biseparation using affinity techniques. *J. Biotech*, 19:83-98, 1991.
61. SIKDAR, S.K.; COLE, K.D.; STEWART, R.M.; SZLAG, D.C.; TODD, P.; CABEZAS, H. Aqueous two-phase extraction in bioseparations: an assessment. *Bio/Technology*, 9:253-256, March, 1991.

62. SPALDING, B.J. Downstream processing: Key to slashing production costs 100 fold. *Bio/Technology*, 9:229-234, March, 1991.
63. STEPHANOPOULOS, G. *Chemical process control: An introduction to theory and practice*. Prentice. Hall, 696p. 1984.
64. TJERNELD, F. & JOHANSSON, G. Aqueous two-phase system for biotechnical use. *Bioseparations*, 1:255-263, 1990.
65. VIGIÉ, P.; GOMA, G.; RENAUD, P.Y; CHAMILOTHORIS, B.D; POURCIEL, J.B. Adaptative predictive control of a multistage fermentation process. *Biotech. Bioeng.*, 35:217-223, 1990.
66. WANKAT, P.C. Large-Scale Chromatography. In: Rousseau, R. W. *Handbook of separation process technology*. Wiley - Interscience Publication, 1988.
67. WATANABE, E.; TAKAGI, M.; TAKEI, S.; HOSHI, M.; SHU-GUI, C. Development of biosensors for the simultaneous determination of sucrose and glucose, lactose and glucose, and starch and glucose. *Biotech. Bioeng.*, 38:99-103, 1991.
68. YAMAMOTO, S.; NOMURA, M.; SANO, Y. Adsorption Chromatography of Proteins: determination of optimum conditions. *AICHE Journal, Sep.*, 33(9):1426-1434, 1987.
69. YAMAMOTO, S.; NANISHI, K.; MATSUNO, R. *Ion - Exchange Chromatography of Proteins*. Marcel Dekker, Inc, 1988.

70. YAMAMOTO, S; NOMURA, M.; SANO, Y. Stepwise elution chromatography as a method for both purification and concentration of proteins. *Chem. Eng. Science*, 47(1):185-188, 1992.
71. ZIEGLER, J.G. & NICHOLS, N.B. Optimum settings for automatic controllers. *Transactions ASME*, 64, p. 759, 1942.

ANEXO A

Resolução do Sistema de Equações Algébricas para o
Estudo do Estado Estacionário (Capítulo IV)

No estado estacionário os termos de acúmulo das equações 3.12, 3.16, 3.23 e 3.27, $\left(\frac{dC_1}{dt}, \frac{dq_1}{dt}, \frac{dC_2}{dt} \text{ e } \frac{dq_2}{dt}\right)$ são iguais a zero, resultando num sistema de equações algébricas não-lineares (equações 3.12 e 3.16) com a seguinte resolução analítica:

1 – A partir da equação 3.27 é possível relacionar $q_2 = f(q_1)$:

$$\frac{\psi\varepsilon}{\tau_1}(q_1 - q_2) - k_3q_2 = 0 \quad (\text{A.1})$$

$$\frac{\psi\varepsilon}{\tau_1}q_1 = \frac{\psi\varepsilon q_2}{\tau_1} + k_3q_2 = q_2\left(\frac{\psi\varepsilon}{\tau_1} + k_3\right) \quad (\text{A.2})$$

$$q_2 = q_1\left(\frac{\psi \cdot \varepsilon}{\psi\varepsilon + \tau_1 k_3}\right) \quad (\text{A.3})$$

2 – A partir da equação 3.23 é possível relacionar $C_2 = f(C_1, q_1)$:

$$\frac{\psi\varepsilon}{\tau_1}C_1 - \frac{\psi\varepsilon}{\tau_1}C_2 - \frac{C_2}{\gamma\tau_1} + k_3q_2\left(\frac{1-\varepsilon}{\varepsilon}\right) = 0 \quad (\text{A.4})$$

Substituindo $q_2 = f(q_1)$ (equação A.3):

$$C_2\left(\frac{\gamma\psi\varepsilon + 1}{\gamma\tau_1}\right) = \frac{\psi\varepsilon}{\tau_1}C_1 + k_3q_1\left(\frac{\psi(1-\varepsilon)}{\psi\varepsilon + k_3\tau_1}\right) \quad (\text{A.5})$$

$$C_2 = \frac{\psi \cdot \varepsilon \cdot C_1}{\tau_1} \left(\frac{\gamma \tau_1}{\gamma \psi \varepsilon + 1} \right) + k_3 q_1 \left(\frac{\psi(1-\varepsilon)}{\psi \varepsilon + k_3 \tau_1} \right) \left(\frac{\gamma \tau_1}{\gamma \psi \varepsilon + 1} \right) \quad (\text{A.6})$$

$$C_2 = \frac{\psi \varepsilon \gamma}{\gamma \psi \varepsilon + 1} \cdot C_1 + \frac{k_3 \gamma \tau_1 \psi (1 - \varepsilon)}{(\psi \varepsilon + k_3 \tau_1)(\gamma \psi \varepsilon + 1)} \cdot q_1 \quad (\text{A.7})$$

$$C_2 = LC_1 + Mq_1 \quad (\text{A.8})$$

onde:

$$L = \frac{\psi \varepsilon \gamma}{\gamma \psi \varepsilon + 1} \quad M = \frac{k_3 \gamma \tau_1 \psi (1 - \varepsilon)}{(\psi \varepsilon + k_3 \tau_1)(\gamma \psi \varepsilon + 1)}$$

3 - A partir da equação 3.16 é possível relacionar $q_1 = f(C_1)$:

$$\frac{\psi \varepsilon}{\tau_1} (q_2 - q_1) + \left[k_1 C_1 (q_m - q_1) - k_2 q_1 \right] = 0 \quad (\text{A.9})$$

substituindo $q_2 = f(q_1)$ (equação A.3):

$$\frac{\psi \cdot \varepsilon \cdot q_1}{\tau_1} \left(\frac{\psi \cdot \varepsilon}{\psi \varepsilon + k_3 \tau_1} \right) - \frac{\psi \varepsilon}{\tau_1} q_1 + k_1 C_1 q_m - k_1 C_1 q_1 - k_2 q_1 = 0 \quad (\text{A.10})$$

$$q_1 \left(\frac{\psi^2 \varepsilon^2 - \psi^2 \varepsilon^2 - k_3 \tau_1 \psi \varepsilon - k_2 \psi \varepsilon \tau_1 - k_2 k_3 \tau_1^2}{\tau_1 (\psi \varepsilon + k_3 \tau_1)} \right) + k_1 C_1 q_m - k_1 C_1 q_1 = 0 \quad (\text{A.11})$$

$$q_1 \left(\frac{-\psi \varepsilon k_3 - \psi \varepsilon k_2 - k_2 k_3 \tau_1}{(\psi \varepsilon + k_3 \tau_1)} \right) + k_1 C_1 q_m - k_1 C_1 q_1 = 0 \quad (\text{A.12})$$

fazendo:

$$N = -\frac{\psi \varepsilon k_3 - \psi \varepsilon k_2 - k_2 k_3 \tau_1}{(\psi \varepsilon + k_3 \tau_1)} \quad (\text{A.13})$$

$$q_1 N + k_1 q_m C_1 - k_1 q_1 C_1 = 0 \quad (\text{A.14})$$

$$q_1 = \frac{-k_1 q_m C_1}{(N - k_1 C_1)} \quad (\text{A.15})$$

4 - A partir da equação 3.12 é possível relacionar $C_1 = f(q_1)$:

$$\frac{(C_o - C_1)}{\tau_1} + \frac{\psi \varepsilon}{\tau_1} (C_2 - C_1) + (k_2 q_1 - k_1 C_1 (q_m - q_1)) \left(\frac{1 - \varepsilon}{\varepsilon} \right) = 0 \quad (\text{A.16})$$

$$\begin{aligned} \frac{C_o}{\tau_1} - \frac{C_1}{\tau_1} + \frac{\psi \varepsilon}{\tau_1} C_2 - \frac{\psi \varepsilon}{\tau_1} C_1 + k_2 q_1 \left(\frac{1 - \varepsilon}{\varepsilon} \right) - k_1 C_1 q_m \left(\frac{1 - \varepsilon}{\varepsilon} \right) \\ + k_1 C_1 q_1 \left(\frac{1 - \varepsilon}{\varepsilon} \right) = 0 \end{aligned} \quad (\text{A.17})$$

substituindo $C_2 = f(C_1, q_1)$ (equação A.8):

$$-C_1 \left[\frac{1}{\tau_1} + \frac{\psi \varepsilon}{\tau_1} + k_1 q_m \left(\frac{1-\varepsilon}{\varepsilon} \right) \right] + C_1 q_1 k_1 \left(\frac{1-\varepsilon}{\varepsilon} \right) + k_2 q_1 \left(\frac{1-\varepsilon}{\varepsilon} \right) + \frac{C_o}{\tau_1} + \frac{\psi \varepsilon}{\tau_1} (LC_1 + M q_1) = 0 \quad (\text{A.18})$$

fazendo:

$$W = \frac{\varepsilon + \psi \varepsilon^2 + k_1 q_m \tau_1 (1-\varepsilon)}{\tau_1 \varepsilon} \quad (\text{A.19})$$

multiplicando a equação por $(\varepsilon \tau_1)$:

$$-C_1 W \varepsilon \tau_1 + C_1 q_1 k_1 \tau_1 (1-\varepsilon) + \psi \varepsilon^2 L C_1 + \psi \varepsilon^2 M q_1 + k_2 q_1 \tau_1 (1-\varepsilon) + C_o \varepsilon = 0 \quad (\text{A.20})$$

substituindo $q_1 = f(C_1)$ (equação A.15)

$$-C_1 W \varepsilon \tau_1 + C_1 k_1 \tau_1 (1-\varepsilon) \left(-\frac{k_1 q_m C_1}{N - k_1 C_1} \right) + \psi \varepsilon^2 L C_1 + \psi \varepsilon^2 M \left(\frac{-k_1 q_m C_1}{(N - k_1 C_1)} \right) + k_2 (1-\varepsilon) \tau_1 \left(\frac{-k_1 q_m C_1}{(N - k_1 C_1)} \right) + C_o \varepsilon = 0 \quad (\text{A.21})$$

multiplicando a equação por $(N - k_1 C_1)$:

$$-C_1 W \varepsilon \tau_1 (N - k_1 C_1) + C_1 k_1 \tau_1 (1 - \varepsilon) (-k_1 q_m C_1) + \psi \varepsilon^2 L C_1 (N - k_1 C_1) +$$

$$\psi \varepsilon^2 M (-k_1 q_m C_1) + k_2 (1 - \varepsilon) \tau_1 (-k_1 q_m C_1) + C_o \varepsilon (N - k_1 C_1) = 0 \quad (\text{A.22})$$

$$C_1^2 (\varepsilon \tau_1 k_1 W - k_1^2 \tau_1 q_m (1 - \varepsilon) - \psi \varepsilon^2 k_1 L) + C_1 (-\varepsilon \tau_1 W N + \psi \varepsilon^2 L N - \psi \varepsilon^2 k_1 q_m M -$$

$$-k_1 k_2 q_m \tau_1 (1 - \varepsilon) - C_o \varepsilon k_1) + C_o \varepsilon N = 0 \quad (\text{A.23})$$

assim:

$$a C_1^2 + b C_1 + d = 0 \quad (\text{A.24})$$

onde:

$$a = \varepsilon \tau_1 k_1 W - k_1^2 \tau_1 q_m (1 - \varepsilon) - \psi \varepsilon^2 k_1 L \quad (\text{A.25})$$

$$b = -\varepsilon \tau_1 W N + \psi \varepsilon^2 L N - \psi \varepsilon^2 k_1 q_m M - k_1 k_2 q_m \tau_1 (1 - \varepsilon) - C_o \varepsilon k_1 \quad (\text{A.26})$$

$$d = C_o \varepsilon N \quad (\text{A.27})$$

substituindo W e L no termo a :

$$a = \varepsilon \tau_1 k_1 \left(\frac{\varepsilon + \psi \varepsilon^2 + k_1 q_m \tau_1 (1 - \varepsilon)}{\tau_1 \varepsilon} \right) - \left(k_1^2 \tau_1 q_m (1 - \varepsilon) \right) - \left(\psi \varepsilon^2 k_1 \frac{\psi \varepsilon \gamma}{\gamma \psi \varepsilon + 1} \right) \quad (\text{A.28})$$

$$a = k_1 \varepsilon + k_1 \psi \varepsilon^2 + k_1^2 q_m \tau_1 (1 - \varepsilon) - k_1^2 q_m \tau_1 (1 - \varepsilon) - \frac{\psi^2 \varepsilon^3 \gamma k_1}{(\gamma \psi \varepsilon + 1)} \quad (\text{A.29})$$

$$a = \frac{(\gamma \psi \varepsilon + 1)(k_1 \varepsilon) + (\gamma \psi \varepsilon + 1)(k_1 \psi \varepsilon^2) - \psi^2 \varepsilon^3 \gamma k_1}{(\gamma \psi \varepsilon + 1)} \quad (\text{A.30})$$

$$a = \frac{\gamma \psi \varepsilon^2 k_1 + k_1 \varepsilon + k_1 \psi \varepsilon^2}{(\gamma \psi \varepsilon + 1)} \quad (\text{A.31})$$

$$a = \frac{k_1 \varepsilon (\gamma \psi \varepsilon + \varepsilon \psi + 1)}{(\gamma \psi \varepsilon + 1)} \quad (\text{A.32})$$

substituindo W, L, M, N no termo b :

$$b = -\varepsilon \tau_1 \left(\frac{\varepsilon + \psi \varepsilon^2 + k_1 q_m \tau_1 (1 - \varepsilon)}{\varepsilon \tau_1} \right) \cdot \left(\frac{-\psi \varepsilon k_3 - k_2 \psi \varepsilon - k_2 k_3 \tau_1}{\psi \varepsilon + k_3 \tau_1} \right) + \psi \varepsilon^2 \left(\frac{\psi \varepsilon \gamma}{\gamma \psi \varepsilon + 1} \right)$$

$$\left(\frac{-\psi \varepsilon k_3 - k_2 \psi \varepsilon - k_2 k_3 \tau_1}{\psi \varepsilon + k_3 \tau_1} \right) - \psi \varepsilon^2 k_1 q_m \left(\frac{k_3 \gamma \tau_1 \psi (1 - \varepsilon)}{(\psi \varepsilon + k_3 \tau_1)(\gamma \psi \varepsilon + 1)} \right) - \quad (\text{A.33})$$

$$k_1 k_2 q_m \tau_1 (1 - \varepsilon) - C_o \varepsilon k_1 \quad (\text{A.34})$$

$$b = - \left(\frac{-\psi \varepsilon^2 k_3 - \psi \varepsilon^2 k_2 - k_2 k_3 \varepsilon \tau_1 - \psi^2 \varepsilon^3 k_3 - k_2 \psi^2 \varepsilon^3 - k_2 k_3 \tau_1 \psi \varepsilon^2 -}{(\psi \varepsilon + k_3 \tau_1)} \right. \\ \left. \frac{-k_1 q_m \tau_1 \psi \varepsilon k_3 (1 - \varepsilon) - k_1 k_2 q_m \tau_1 \psi \varepsilon (1 - \varepsilon) - k_1 k_2 k_3 q_m \tau_1^2 (1 - \varepsilon)}{(\psi \varepsilon + k_3 \tau_1)} \right) \\ + \left(\frac{-\psi^3 \varepsilon^4 \gamma k_3 - \psi^3 \varepsilon^4 \gamma k_2 - \psi^2 \varepsilon^3 \gamma \tau_1 k_2 k_3}{(\gamma \psi \varepsilon + 1)(\psi \varepsilon + k_3 \tau_1)} \right) - \left(\frac{k_1 k_3 q_m \tau_1 \gamma \varepsilon^2 \psi^2 (1 - \varepsilon)}{(\psi \varepsilon + k_3 \tau_1)(\gamma \psi \varepsilon + 1)} \right) -$$

$$k_1 k_2 q_m \tau_1 (1 - \varepsilon) - C_o \varepsilon k_1 \quad (\text{A.35})$$

rearranjando-se a equação tem-se:

$$b = \frac{k_3 \psi \varepsilon^2 (\psi \varepsilon \gamma + 1 + \psi \varepsilon) + k_2 \psi \varepsilon^2 (1 + \psi \varepsilon \gamma + \psi \varepsilon) + k_2 k_3 \tau_1 \varepsilon (\psi \gamma \varepsilon + 1 + \psi \varepsilon) +}{(\psi \varepsilon + k_3 \tau_1)(\gamma \psi \varepsilon + 1)} \\ + \frac{k_1 k_3 q_m \tau_1 \psi \varepsilon (1 - \varepsilon) + C_o k_1 (\gamma \psi^2 \varepsilon^3 + k_3 \tau_1 \gamma \psi \varepsilon^2 + \psi \varepsilon^2 + k_3 \varepsilon \tau_1)}{(\psi \varepsilon + k_3 \tau_1)(\gamma \psi \varepsilon + 1)} \quad (\text{A.36})$$

$$b = \frac{(1 + \psi \varepsilon + \psi \varepsilon \gamma)(k_3 \psi \varepsilon^2 + k_2 \psi \varepsilon^2 + k_2 k_3 \tau_1 \varepsilon) + k_1 k_3 q_m \tau_1 \psi \varepsilon (1 - \varepsilon) -}{(\psi \varepsilon + k_3 \tau_1)(\gamma \psi \varepsilon + 1)}$$

$$\frac{-C_o k_1 \left[(\psi \varepsilon^2)(\gamma \varepsilon \psi + k_3 \tau_1 \gamma + 1) + k_3 \varepsilon \tau_1 \right]}{(\psi \varepsilon + k_3 \tau_1)(\gamma \psi \varepsilon + 1)} \quad (\text{A.37})$$

substituindo N no termo d :

$$d = C_o \varepsilon \left(- \frac{\psi \varepsilon k_3 - k_2 \psi \varepsilon - k_2 k_3 \tau_1}{\psi \varepsilon + k_3 \tau_1} \right) \quad (\text{A.38})$$

$$d = \frac{-C_o \psi \varepsilon^2 (k_3 + k_2) - C_o k_2 k_3 \tau_1 \varepsilon}{(\psi \varepsilon + k_3 \tau_1)} \quad (\text{A.39})$$

Assim,

uma

vez estabelecidos os parâmetros operacionais ($C_o, F_1, F_2, F_r, V_1, V_2$ e ε) e cinéticos (k_1, k_2, k_3 e q_m) do processo, é possível que sejam determinados C_1, q_1, C_2 e q_2 e conseqüentemente o rendimento e a produtividade. Resumidamente, o resultado da solução analítica e a seqüência para a realização dos cálculos é a seguinte:

$$aC_1^2 + bC_1 + d = 0$$

onde:

$$a = \left[k_1 \varepsilon (1 + \varepsilon \psi + \varepsilon \psi \gamma) \right] / (1 + \varepsilon \psi \gamma)$$

$$b = \left\{ \left[(1 + \psi \varepsilon + \psi \varepsilon \gamma) (k_3 \psi \varepsilon^2 + k_2 \psi \varepsilon^2 + k_2 k_3 \tau_1 \varepsilon) \right] \right.$$

$$\left. + (k_1 k_3 q_m \tau_1 \psi \varepsilon (1 - \varepsilon)) - \left[C_o k_1 ((\psi \varepsilon^2)(\gamma \varepsilon \psi + k_3 \tau_1 \gamma + 1) + k_3 \varepsilon \tau_1) \right] \right\}$$

$$/\left[(\psi\varepsilon + k_3\tau_1)(\gamma\psi\varepsilon + 1)\right]$$

$$d = \left[(-C_o\psi\varepsilon^2(k_3 + k_2)) - (C_o k_2 k_3 \tau_1 \varepsilon)\right] / (\psi\varepsilon + k_3\tau_1)$$

$$C_1 = (-b + \sqrt{b^2 - 4ad}) / 2a$$

$$q_1 = \frac{(k_1 q_m C_1)(\psi\varepsilon + k_3\tau_1)}{\psi\varepsilon(k_3 + k_2 + k_1 C_1) + k_3\tau_1(k_2 + k_1 C_1)}$$

$$q_2 = q_1 \left(\frac{\psi\varepsilon}{\psi\varepsilon + k_3\tau_1} \right)$$

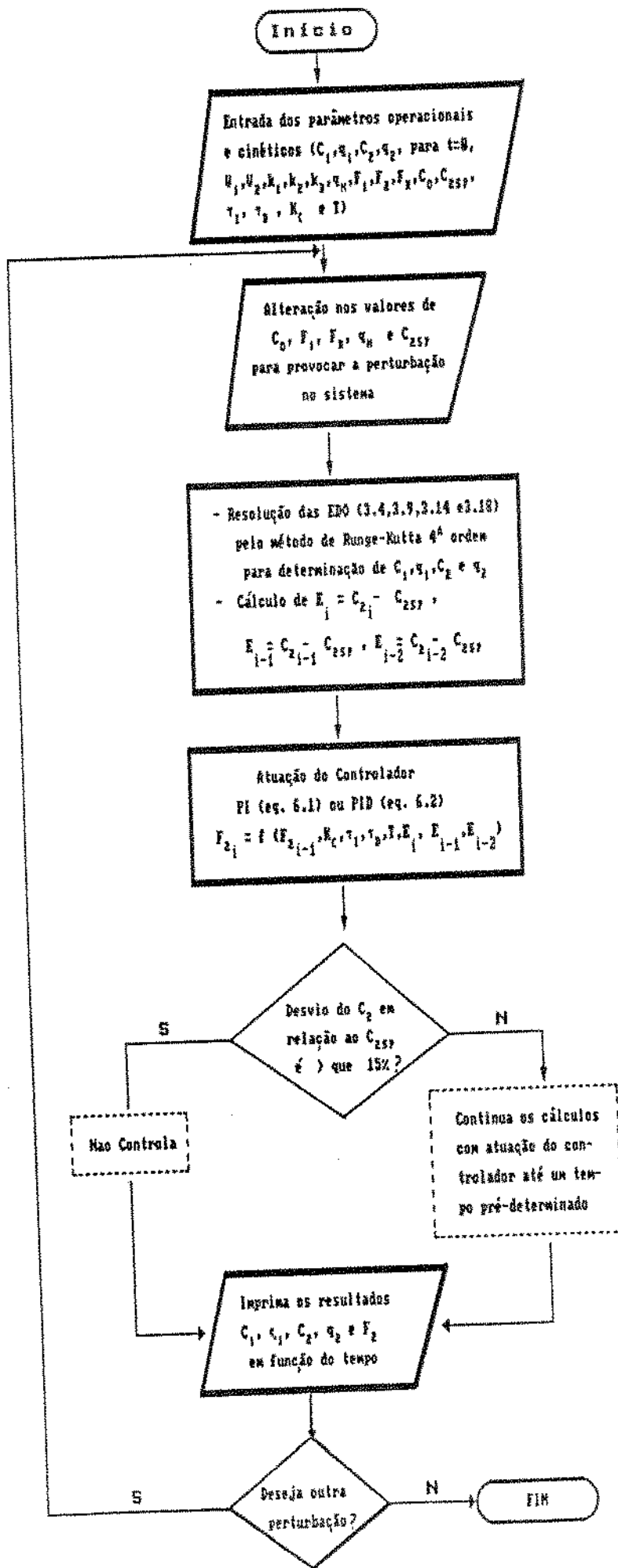
$$C_2 = \frac{\psi\varepsilon\gamma}{\gamma\psi\varepsilon + 1} C_1 + \frac{k_3\gamma\tau_1\psi(1 - \varepsilon)}{(\psi\varepsilon + k_3\tau_1)(\gamma\psi\varepsilon + 1)} \cdot q_1$$

e ainda do balanço global externo:

$$C_2 = \gamma(C_o - C_1)$$

ANEXO B

Fluxograma do Programa para Simulações do Estado
Transiente e Controle “Feedback”



ANEXO C

Resolução do Sistema de Equações Algébricas para
Determinar a Equação

$$F_{2EE(i)} = f(F_{1(i)}, C_{o(i)}, C_{2SP}, \text{parâmetros de processo})$$

Utilizada no Controle “Feedback - Feedforward”

A partir das equações do estado transiente 3.4, 3.9, 3.14 e 3.18 com os termos de acúmulo iguais a zero e substituindo $C_2 = C_{2SP}$ e $F_2 = F_{2EE}$ é possível determinar uma equação para F_2 nas condições de estado estacionário que preveja qual deve ser o novo valor do F_2 para que se mantenha C_2 no set-point caso o processo sofra uma perturbação. Esta equação corresponde à contribuição “feedforward” no controle “feedback-feedforward”.

Assim as 4 equações que devem ser trabalhadas para determinação de F_{2EE} são:

$$\frac{dC_1}{dt} = 0 = \frac{F_1}{V_1}(C_o - C_1) + \frac{F_r}{V_1} \cdot \varepsilon(C_{2SP} - C_1) + (k_2q_1 - k_1C_1(q_m - q_1))\left(\frac{1-\varepsilon}{\varepsilon}\right) \quad (C.1)$$

$$\frac{dq_1}{dt} = 0 = \frac{F_r \cdot \varepsilon(q_2 - q_1)}{V_1} + (k_1C_1(q_m - q_1) - k_2q_1) \quad (C.2)$$

$$\frac{dC_2}{dt} = 0 = \frac{F_r \cdot \varepsilon}{V_1}(C_1 - C_{2SP}) - \frac{F_2}{V_1}C_{2SP} + k_3q_2\left(\frac{1-\varepsilon}{\varepsilon}\right) \quad (C.3)$$

$$\frac{dq_2}{dt} = 0 = \frac{F_r \cdot \varepsilon}{V_1}(q_1 - q_2) - k_3q_2 \quad (C.4)$$

1 - A partir da equação C.4 é possível relacionar $q_2 = f(q_1)$:

$$\frac{F_r \cdot \varepsilon(q_1 - q_2)}{V_1} = k_3q_2 \quad (C.5)$$

$$k_3 q_2 V_l + F_r \varepsilon q_2 = F_r \varepsilon q_1 \quad (\text{C.6})$$

$$q_2 = \frac{F_r \cdot \varepsilon}{(V_l k_3 + F_r \varepsilon)} \cdot q_1 \quad (\text{C.7})$$

2 - A partir da equação C.2 é possível relacionar $q_1 = f(C_1)$:

$$\frac{F_r}{V_l} \cdot \varepsilon q_2 - \frac{F_r}{V_l} \cdot \varepsilon q_1 + k_1 C_1 q_m - k_1 C_1 q_1 - k_2 q_1 = 0 \quad (\text{C.8})$$

substituindo $q_2 = f(q_1)$ da equação C.7:

$$\frac{F_r}{V_l} \varepsilon \cdot \left(\frac{F_r \cdot \varepsilon}{k_3 V_l + F_r \varepsilon} \cdot q_1 \right) - \frac{F_r}{V_l} \varepsilon q_1 + k_1 C_1 q_m - k_1 C_1 q_1 - k_2 q_1 = 0 \quad (\text{C.9})$$

$$q_1 \left(\frac{F_r^2 \cdot \varepsilon^2}{V_l (k_3 V_l + F_r \varepsilon)} - \frac{F_r \varepsilon}{V_l} - k_2 - k_1 C_1 \right) = -k_1 q_m C_1 \quad (\text{C.10})$$

fazendo $P = \frac{F_r^2 \cdot \varepsilon^2}{V_l (k_3 V_l + F_r \varepsilon)} - \frac{F_r \varepsilon}{V_l} - k_2$

$$q_1 (P - k_1 C_1) = -k_1 q_m C_1 \quad (\text{C.11})$$

$$q_1 = -\frac{k_1 q_m C_1}{P - k_1 C_1} \quad (\text{C.12})$$

3 - A partir da equação C.1 é possível determinar C_1 :

$$\begin{aligned} \frac{F_1}{V_l} \cdot C_o - \frac{F_1 C_1}{V_l} + \frac{F_r \cdot \varepsilon \cdot C_{2SP}}{V_l} - \frac{F_r \cdot \varepsilon}{V_l} \cdot C_1 + k_2 q_1 \left(\frac{1 - \varepsilon}{\varepsilon} \right) \\ - k_1 C_1 q_m \left(\frac{1 - \varepsilon}{\varepsilon} \right) + k_1 C_1 q_1 \left(\frac{1 - \varepsilon}{\varepsilon} \right) = 0 \end{aligned} \quad (\text{C.13})$$

substituindo $q_1 = f(C_1)$

$$\begin{aligned} -\frac{F_1 C_1}{V_l} - \frac{F_r \varepsilon}{V_l} C_1 - k_1 q_m \left(\frac{1 - \varepsilon}{\varepsilon} \right) C_1 - \frac{k_2 k_1 q_m C_1}{P - k_1 C_1} \left(\frac{1 - \varepsilon}{\varepsilon} \right) \\ - \frac{k_1^2 q_m C_1^2}{P - k_1 C_1} \left(\frac{1 - \varepsilon}{\varepsilon} \right) = -\frac{F_1 C_o}{V_l} - \frac{F_r \varepsilon}{V_l} \cdot C_{2SP} \end{aligned} \quad (\text{C.14})$$

fazendo $Q = -\frac{F_1 C_o}{V_l} - \frac{F_r \varepsilon}{V_l} \cdot C_{2SP}$

$$\begin{aligned} -C_1 \left(\frac{F_1}{V_l} + \frac{F_r \varepsilon}{V_l} + k_1 q_m \left(\frac{1 - \varepsilon}{\varepsilon} \right) \right) - \frac{k_2 k_1 q_m C_1}{P - k_1 C_1} \left(\frac{1 - \varepsilon}{\varepsilon} \right) \\ - \frac{k_1^2 q_m C_1^2}{P - k_1 C_1} \left(\frac{1 - \varepsilon}{\varepsilon} \right) = Q \end{aligned} \quad (\text{C.15})$$

fazendo $R = \frac{F_1 + F_2 \varepsilon}{V_l} + k_1 q_m \left(\frac{1 - \varepsilon}{\varepsilon} \right)$ e multiplicando a equação por $(P - k_1 C_1)$:

$$-C_1 R P + C_1^2 R k_1 - k_2 k_1 q_m C_1 \left(\frac{1 - \varepsilon}{\varepsilon} \right) - k_1^2 q_m C_1^2 \left(\frac{1 - \varepsilon}{\varepsilon} \right)$$

$$-Q P + Q k_1 C_1 = 0 \quad (\text{C.16})$$

$$C_1^2 \left(R k_1 - k_1^2 q_m \left(\frac{1 - \varepsilon}{\varepsilon} \right) \right) + C_1 \left(-R P - k_2 k_1 q_m \left(\frac{1 - \varepsilon}{\varepsilon} \right) + Q k_1 \right) - Q P = 0 \quad (\text{C.17})$$

$$\text{fazendo } a = R k_1 - k_1^2 q_m \left(\frac{1 - \varepsilon}{\varepsilon} \right)$$

$$b = -R P - k_2 k_1 q_m \left(\frac{1 - \varepsilon}{\varepsilon} \right) + Q k_1$$

$$d = Q P$$

$$a C_1^2 + b C_1 + d = 0 \quad (\text{C.18})$$

$$C_1 = \frac{-b + \sqrt{b^2 - 4ad}}{2a} \quad (\text{C.19})$$

4 - A partir da equação C.3 é possível determinar $F_{2EE} = f(C_1, q_1)$

$$\frac{F_r \cdot \varepsilon}{V_l} \cdot (C_1 - C_{2SP}) - \frac{F_{2EE}}{V_l} C_{2SP} + k_3 q_2 \left(\frac{1 - \varepsilon}{\varepsilon} \right) = 0 \quad (\text{C.20})$$

substituindo $q_2 = f(q_1)$

$$\frac{F_{2EE} C_{2SP}}{V_l} = \frac{F_r \varepsilon}{V_l} (C_1 - C_{2SP}) + k_3 \left(\frac{1 - \varepsilon}{\varepsilon} \right) \cdot \frac{F_r \varepsilon}{(k_3 V_L + F_r \cdot \varepsilon)} \cdot q_1 \quad (\text{C.21})$$

$$F_{2EE} = \frac{F_r \varepsilon}{C_{2SP}} (C_1 - C_{2SP}) + \frac{k_3}{C_{2SP}} \left(\frac{1 - \varepsilon}{\varepsilon} \right) \cdot \frac{V_l F_r \cdot \varepsilon}{(k_3 V_L + F_r \cdot \varepsilon)} \cdot q_1 \quad (\text{C.22})$$

Assim o procedimento para determinar F_{2EE} para manter $C_2 = C_{2SP}$ é o seguinte:

1º) determinar a, b, d , e conseqüentemente C_1 (C.19)

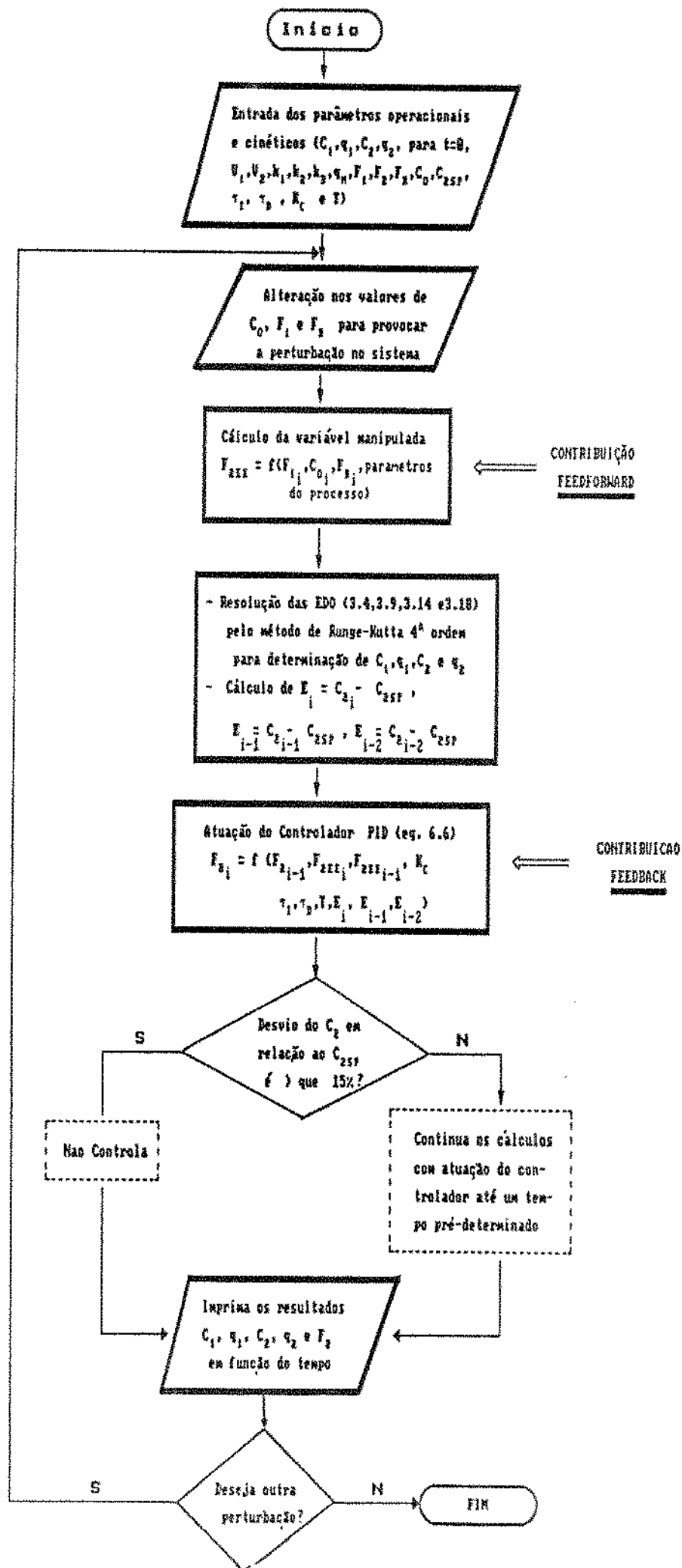
2º) determinar q_1 (C.12)

3º) determinar q_2 (C.7)

4º) determinar F_{2EE} (C.22)

ANEXO D

**Fluxograma do Programa para Simulações Com Controle
Não-Convencional “Feedback – Feedforward”**



ANEXO E

Resolução do Sistema de Equações Algébricas no Estado Estacionário para Obtenção dos Valores de C_1 , q_1 , C_2 e q_2 que são Usados nos Cálculos de Rendimento e Produtividade para o Estudo da Otimização do Processo

Neste anexo utilizou-se as mesmas equações do Anexo A (3.12, 3.16, 3.23, e 3.27) modificadas quanto aos volumes dos reatores, já que no estudo da otimização do processo decidiu-se estudar esses parâmetros distintamente. Assim, as equações são modificadas para:

$$\frac{dC_1}{dt} = 0 = \frac{(C_o - C_1)}{\tau_1} + \frac{\psi\varepsilon}{\tau_1}(C_2 - C_1) + (k_2q_1 - k_1C_1(q_m - q_1))\left(\frac{1-\varepsilon}{\varepsilon}\right) \quad (\text{E.1})$$

$$\frac{dq_1}{dt} = 0 = \frac{\psi\varepsilon}{\tau_1}(q_2 - q_1) + (k_1C_1(q_m - q_1) - k_2q_1) \quad (\text{E.2})$$

$$\frac{dC_2}{dt} = 0 = \frac{\psi\gamma\varepsilon}{\tau_2}(C_2 - C_1) - \frac{C_2}{\tau_2} + k_3q_2\left(\frac{1-\varepsilon}{\varepsilon}\right) \quad (\text{E.3})$$

$$\frac{dq_2}{dt} = 0 = \frac{\psi\gamma\varepsilon}{\tau_2}(q_1 - q_2) - k_3q_2 \quad (\text{E.4})$$

1 - A partir da equação E.4 é possível relacionar $q_2 = f(q_1)$:

$$\frac{\psi\gamma\varepsilon}{\tau_2}(q_1 - q_2) - k_3q_2 = 0 \quad (\text{E.5})$$

$$q_2\left(\frac{\psi\gamma\varepsilon + k_3\tau_2}{\tau_2}\right) = \frac{\psi\gamma\varepsilon}{\tau_2} \cdot q_1 \quad (\text{E.6})$$

$$q_2 = \left(\frac{\psi\gamma\varepsilon}{\tau_2} \cdot \frac{\tau_2}{\psi\gamma\varepsilon + k_3\tau_2} \right) \cdot q_1 \quad (\text{E.7})$$

$$q_2 = \left(\frac{\psi\gamma\varepsilon}{\psi\gamma\varepsilon + k_3\tau_2} \right) \cdot q_1 \quad (\text{E.8})$$

2 - A partir da equação E.3 é possível relacionar $C_2 = f(C_1, q_1)$:

$$\frac{\psi\gamma\varepsilon}{\tau_2}(C_1 - C_2) - \frac{C_2}{\tau_2} + k_3q_2\left(\frac{1-\varepsilon}{\varepsilon}\right) = 0 \quad (\text{E.9})$$

substituindo $q_2 = f(q_1)$ (eq. E.8):

$$C_2\left(\frac{\psi\gamma\varepsilon}{\tau_2} + \frac{1}{\tau_2}\right) - C_1\frac{\psi\gamma\varepsilon}{\tau_2} - k_3\left(\frac{\psi\gamma\varepsilon}{\psi\gamma\varepsilon + k_3\tau_2}\right)q_1\left(\frac{1-\varepsilon}{\varepsilon}\right) = 0 \quad (\text{E.10})$$

$$C_2\left(\frac{\psi\gamma\varepsilon + 1}{\tau_2}\right) = \frac{\psi\gamma\varepsilon}{\tau_2} \cdot C_1 + \frac{k_3\psi\gamma(1-\varepsilon)}{\psi\gamma\varepsilon + k_3\tau_2}q_1 \quad (\text{E.11})$$

$$C_2 = \frac{\psi\gamma\varepsilon}{\tau_2} \cdot \frac{\tau_2}{\psi\gamma\varepsilon + 1} \cdot C_1 + \frac{k_3\psi\gamma(1-\varepsilon)}{(\psi\gamma\varepsilon + k_3\tau_2)} \cdot \frac{\tau_2}{(\psi\gamma\varepsilon + 1)} \cdot q_1 \quad (\text{E.12})$$

$$C_2 = \frac{\psi\gamma\varepsilon}{\psi\gamma\varepsilon + 1} \cdot C_1 + \frac{k_3\psi\gamma\tau_2(1-\varepsilon)}{(\psi\gamma\varepsilon + k_3\tau_2)(\psi\gamma\varepsilon + 1)} \cdot q_1 \quad (\text{E.13})$$

fazendo:

$$L = \frac{\psi\gamma\varepsilon}{\psi\gamma\varepsilon + 1} \quad e \quad M = \frac{k_3\psi\gamma\tau_2(1 - \varepsilon)}{(\psi\gamma\varepsilon + k_3\tau_2)(\psi\gamma\varepsilon + 1)}$$

$$C_2 = L.C_1 + M.q_1 \quad (\text{E.14})$$

2 - A partir da equação E.2 é possível relacionar $q_1 = f(C_1)$:

$$\frac{\psi}{\tau_1}\varepsilon(q_2 - q_1) + (k_1C_1(q_m - q_1) - k_2q_1) = 0 \quad (\text{E.15})$$

substituindo-se $q_2 = f(q_1)$ (eq. E.8):

$$\left(\frac{\psi \cdot \varepsilon}{\tau_1}\right) \cdot \frac{(\psi\gamma\varepsilon)}{(\psi\gamma\varepsilon + k_3\tau_2)} \cdot q_1 - \frac{\psi\varepsilon}{\tau_1} \cdot q_1 + k_1C_1q_m - k_1C_1q_1 - k_2q_1 = 0 \quad (\text{E.16})$$

$$q_1 \left(\frac{\psi^2\varepsilon^2\gamma}{\tau_1(\psi\gamma\varepsilon + k_3\tau_2)} - \frac{\psi\varepsilon}{\tau_1} - k_2 \right) + k_1q_mC_1 - k_1q_1C_1 = 0 \quad (\text{E.17})$$

$$q_1 \left(\frac{\psi^2\varepsilon^2\gamma - \psi^2\varepsilon^2\gamma - k_3\tau_2\psi\varepsilon - k_2\tau_1\psi\gamma\varepsilon - k_2k_3\tau_1\tau_2}{\tau_1(\psi\gamma\varepsilon + k_3\tau_2)} \right) + k_1q_mC_1 - k_1q_1C_1 = 0 \quad (\text{E.18})$$

$$q_1 \left(\frac{-k_3\tau_2\psi\varepsilon - k_2\tau_1\psi\gamma\varepsilon - k_2k_3\tau_1\tau_2}{\tau_1(\psi\gamma\varepsilon + k_3\tau_2)} \right) + k_1q_mC_1 - k_1C_1q_1 = 0 \quad (\text{E.19})$$

fazendo

$$N = \frac{-k_3\tau_2\psi\varepsilon - k_2\tau_1\psi\gamma\varepsilon - k_2k_3\tau_1\tau_2}{\tau_1(\psi\gamma\varepsilon + k_3\tau_2)}$$

$$q_1N + k_1q_mC_1 - k_1C_1q_1 = 0 \quad (\text{E.20})$$

$$q_1(N - k_1C_1) = -k_1q_mC_1 \quad (\text{E.21})$$

$$q_1 = -\frac{k_1q_mC_1}{(N - k_1C_1)} \quad (\text{E.22})$$

4 - A partir da equação E.1 é possível relacionar $C_1 = f(q_1)$:

$$\frac{(C_o - C_1)}{\tau_1} + \frac{\psi\varepsilon}{\tau_1}(C_2 - C_1) + (k_2q_1 - k_1C_1(q_m - q_1)) \cdot \left(\frac{1-\varepsilon}{\varepsilon}\right) = 0 \quad (\text{E.23})$$

$$\frac{C_o}{\tau_1} - \frac{C_1}{\tau_1} + \frac{\psi\varepsilon}{\tau_1}C_2 - \frac{\psi\varepsilon}{\tau_1} \cdot C_1 + k_2q_1\left(\frac{1-\varepsilon}{\varepsilon}\right) - k_1C_1q_m\left(\frac{1-\varepsilon}{\varepsilon}\right)$$

$$+ k_1C_1q_1\left(\frac{1-\varepsilon}{\varepsilon}\right) = 0 \quad (\text{E.24})$$

Substituindo-se $C_2 = f(C_1, q_1)$ (equação E.14):

$$\begin{aligned}
& -C_1 \left(\frac{1}{\tau_1} + \frac{\psi \varepsilon}{\tau_1} + k_1 q_m \left(\frac{1-\varepsilon}{\varepsilon} \right) \right) + k_1 C_1 q_1 \left(\frac{1-\varepsilon}{\varepsilon} \right) + k_2 q_1 \left(\frac{1-\varepsilon}{\varepsilon} \right) \\
& + \frac{C_o}{\tau_1} + \frac{\psi \varepsilon}{\tau_1} (LC_1 + M q_1) = 0
\end{aligned} \tag{E.25}$$

$$\begin{aligned}
& -C_1 \left(\frac{\varepsilon + \psi \varepsilon^2 + k_1 q_m \tau_1 (1-\varepsilon)}{\tau_1 \varepsilon} \right) + C_1 q_1 k_1 \left(\frac{1-\varepsilon}{\varepsilon} \right) + k_2 q_1 \left(\frac{1-\varepsilon}{\varepsilon} \right) + \frac{C_o}{\tau_1} \\
& + \frac{\psi \varepsilon}{\tau_1} (LC_1 + M q_1) = 0
\end{aligned} \tag{E.26}$$

fazendo

$$W = \frac{\varepsilon + \psi \varepsilon^2 + k_1 q_m \tau_1 (1-\varepsilon)}{\tau_1 \varepsilon}$$

multiplicando a equação por $\varepsilon \tau_1$ tem-se:

$$-C_1 W \varepsilon \tau_1 + C_1 q_1 k_1 \tau_1 (1-\varepsilon) +$$

$$k_2 q_1 \tau_1 (1-\varepsilon) + C_o \varepsilon + \psi \varepsilon^2 LC_1 + \psi \varepsilon^2 M q_1 = 0 \tag{E.27}$$

substituindo-se $q_1 = f(C_1)$ (eq. E.22):

$$-C_1 W \varepsilon \tau_1 + C_1 k_1 \tau_1 (1-\varepsilon) \left(\frac{-k_1 q_m C_1}{N - k_1 C_1} \right) + k_2 \tau_1 (1-\varepsilon) \left(\frac{-k_1 q_m C_1}{N - k_1 C_1} \right)$$

$$+C_o\varepsilon + \psi\varepsilon^2LC_1 + \psi\varepsilon^2M\left(\frac{-k_1q_mC_1}{N - k_1C_1}\right) = 0 \quad (\text{E.28})$$

multiplicando por $(N - k_1C_1)$:

$$\begin{aligned} & -C_1W\varepsilon C_1(N - k_1C_1) + C_1k_1\tau_1(1 - \varepsilon)(-k_1q_mC_1) + \\ & + k_2\tau_1(1 - \varepsilon)(-k_1q_mC_1) + C_o\varepsilon(N - k_1C_1) + \psi\varepsilon^2LC_1(N - k_1C_1) + \\ & + \psi\varepsilon^2M(-k_1q_mC_1) = 0 \end{aligned} \quad (\text{E.29})$$

$$\begin{aligned} & -C_1\varepsilon\tau_1WN + C_1^2\varepsilon\tau_1k_1W - C_1^2k_1^2\tau_1q_m(1 - \varepsilon) - \\ & -C_1k_1k_2\tau_1q_m(1 - \varepsilon) + C_o\varepsilon N - C_1C_o\varepsilon k_1 + C_1\psi\varepsilon^2LN \\ & - C_1^2\psi\varepsilon^2Lk_1 - C_1\psi\varepsilon^2Mk_1q_m = 0 \end{aligned} \quad (\text{E.30})$$

$$\begin{aligned} & C_1^2(\varepsilon\tau_1k_1W - k_1^2\tau_1q_m(1 - \varepsilon) - \psi\varepsilon^2Lk_1) + \\ & C_1(-\varepsilon\tau_1WN - k_1k_2\tau_1q_m(1 - \varepsilon) - C_o\varepsilon k_1 + \psi\varepsilon^2LN - \psi\varepsilon^2Mk_1q_m) \\ & + C_o\varepsilon N = 0 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Fazendo - se } a &= \varepsilon\tau_1k_1W - k_1^2\tau_1q_m(1 - \varepsilon) - \psi\varepsilon^2Lk_1 \\ b &= -\varepsilon\tau_1WN - k_1k_2\tau_1q_m(1 - \varepsilon) - C_o\varepsilon k_1 \\ & \quad + \psi\varepsilon^2LN - \psi\varepsilon^2Mk_1q_m \\ d &= C_o\varepsilon N \end{aligned}$$

$$\text{tem - se : } \quad aC_1^2 + bC_1 + d = 0$$

substituindo-se W e L no termo a :

$$a = \varepsilon\tau_1 k_1 W - k_1^2 \tau_1 q_m (1 - \varepsilon) - \psi \varepsilon^2 L k_1 \quad (\text{E.31})$$

$$a = \varepsilon\tau_1 k_1 \left(\frac{\varepsilon + \psi \varepsilon^2 + k_1 q_m \tau_1 (1 - \varepsilon)}{\tau_1 \varepsilon} \right) - (k_1^2 \tau_1 q_m (1 - \varepsilon)) - \left(\frac{\psi \varepsilon^2 k_1 \psi \varepsilon \gamma}{(\gamma \psi \varepsilon - 1)} \right) \quad (\text{E.32})$$

$$a = k_1 \varepsilon + k_1 \psi \varepsilon^2 + k_1^2 q_m \tau_1 (1 - \varepsilon) - k_1^2 \tau_1 q_m (1 - \varepsilon) - \frac{\psi^2 \varepsilon^3 \gamma k_1}{(\gamma \psi \varepsilon - 1)} \quad (\text{E.33})$$

$$a = \frac{(\gamma \psi \varepsilon + 1)(k_1 \varepsilon) + (\gamma \psi \varepsilon + 1)(k_1 \psi \varepsilon^2) - \psi^2 \varepsilon^3 \gamma k_1}{(\gamma \psi \varepsilon + 1)} \quad (\text{E.34})$$

$$a = \frac{\gamma \psi \varepsilon^2 k_1 + k_1 \varepsilon + \gamma \psi^2 \varepsilon^3 k_1 + k_1 \psi \varepsilon^2 - \psi^2 \varepsilon^3 \gamma k_1}{(\gamma \psi \varepsilon + 1)} \quad (\text{E.35})$$

$$a = \frac{\gamma \psi \varepsilon^2 k_1 + k_1 \varepsilon + k_1 \psi \varepsilon^2}{(\gamma \psi \varepsilon + 1)} \quad (\text{E.36})$$

$$a = \frac{k_1 \varepsilon (1 + \varepsilon \psi + \varepsilon \psi \gamma)}{(\gamma \psi \varepsilon + 1)} \quad (\text{E.37})$$

substituindo-se W, N, L e M no termo b :

$$\begin{aligned}
 b &= -\varepsilon\tau_1 \left(\frac{\varepsilon + \psi\varepsilon^2 + k_1q_m\tau_1(1-\varepsilon)}{\varepsilon\tau_1} \right) \cdot \left(\frac{-k_3\tau_2\psi\varepsilon - k_2\tau_1\psi\gamma\varepsilon - k_2k_3\tau_1\tau_2}{\tau_1(\psi\gamma\varepsilon + k_3\tau_2)} \right) \\
 &-k_1k_2\tau_1q_m(1-\varepsilon) - C_o\varepsilon k_1 + \psi\varepsilon^2 \left(\frac{\psi\gamma\varepsilon}{\psi\gamma\varepsilon + 1} \right) \cdot \left(\frac{-k_3\tau_2\psi\varepsilon - k_2\tau_1\psi\gamma\varepsilon - k_2k_3\tau_1\tau_2}{\tau_1(\psi\gamma\varepsilon + k_3\tau_2)} \right) - \\
 &-\psi\varepsilon^2 k_1q_m \left(\frac{k_3\psi\gamma\tau_2(1-\varepsilon)}{(\psi\gamma\varepsilon + k_3\tau_2)(\psi\gamma\varepsilon + 1)} \right) \tag{E.38}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 b &= \frac{(\psi\varepsilon k_3\tau_2 + \psi\varepsilon^2\gamma k_2\tau_1 + k_2k_3\tau_1\tau_2\varepsilon + \psi^2\varepsilon^3k_3\tau_2 + \psi^2\varepsilon^3k_3\gamma k_2\tau_1 + k_2k_3\tau_1\tau_2\psi\varepsilon^2)}{\tau_1(\psi\gamma\varepsilon + k_3\tau_2)} \\
 &+ \frac{\psi\varepsilon k_1k_3q_m\tau_1\tau_2(1-\varepsilon) + \psi\varepsilon\gamma k_1k_2q_m\tau_1^2(1-\varepsilon) + k_1k_2k_3q_m\tau_1^2\tau_2(1-\varepsilon)}{\tau_1(\psi\gamma\varepsilon + k_3\tau_2)} \\
 &\left(\frac{\gamma\psi^3\varepsilon^4k_3\tau_2 - \gamma^2\psi^3\varepsilon^4k_2\tau_1 - \gamma\psi^2\varepsilon^3k_2k_3\tau_1\tau_2}{\tau_1(\psi\gamma\varepsilon + 1)(\psi\gamma\varepsilon + k_3\tau_2)} \right) - \frac{\gamma\psi^2\varepsilon^2q_mk_1k_3\tau_2(1-\varepsilon)}{(\psi\gamma\varepsilon + k_3\tau_2)(\psi\gamma\varepsilon + 1)} \\
 &-k_1k_2\tau_1q_m(1-\varepsilon) - C_o\varepsilon k_1 \tag{E.39}
 \end{aligned}$$

$$b = \frac{\psi\varepsilon^2k_3\tau_2 + \psi^2\gamma\varepsilon^3k_3\tau_2 + \psi\varepsilon^2\gamma k_2\tau_1 + \psi^2\gamma^2\varepsilon^3k_2k_3\tau_1 + k_2k_3\tau_1\tau_2\varepsilon + \psi\gamma\varepsilon^2k_2k_3\tau_1\tau_2}{\tau_1(\psi\gamma\varepsilon + 1)(\psi\gamma\varepsilon + k_3\tau_2)}$$

$$\begin{aligned}
& + \frac{\psi^2 \varepsilon^3 k_3 \tau_2 + \psi^3 \gamma \varepsilon^4 k_3 \tau_2 + \psi^2 \varepsilon^3 \gamma k_2 \tau_1 + \psi^3 \gamma^2 \varepsilon^4 k_2 \tau_1 + k_2 k_3 \tau_1 \tau_2 \psi \varepsilon^2 + \psi^2 \gamma \varepsilon^3 k_2 k_3 \tau_1 \tau_2}{\tau_1 (\psi \gamma \varepsilon + 1) (\psi \gamma \varepsilon + k_3 \tau_2)} \\
& + \frac{\psi \varepsilon k_1 k_3 q_m \tau_1 \tau_2 (1 - \varepsilon) + \psi^2 \gamma \varepsilon^2 k_1 k_3 q_m \tau_1 \tau_2 (1 - \varepsilon) + \psi \varepsilon \gamma k_1 k_2 q_m \tau_1^2 (1 - \varepsilon)}{\tau_1 (\psi \gamma \varepsilon + 1) (\psi \gamma \varepsilon + k_3 \tau_2)} \\
& \frac{\psi^2 \varepsilon^2 \gamma^2 k_1 k_2 q_m \tau_1^2 (1 - \varepsilon) + k_1 k_2 k_3 q_m \tau_1^2 \tau_2 (1 - \varepsilon) + \psi \gamma \varepsilon k_1 k_2 k_3 q_m \tau_1^2 \tau_2 (1 - \varepsilon) - \gamma \psi^3 \varepsilon^4 k_3 \tau_2 -}{\tau_1 (\psi \gamma \varepsilon + 1) (\psi \gamma \varepsilon + k_3 \tau_2)} \\
& \frac{\gamma^2 \psi^3 \varepsilon^4 k_2 \tau_1 - \gamma \psi^2 \varepsilon^2 k_2 k_3 \tau_1 \tau_2 - \psi^2 \gamma \varepsilon^2 q_m k_1 k_3 \tau_1 \tau_2 (1 - \varepsilon) - k_1 k_2 \tau_1 q_m (1 - \varepsilon)}{\tau_1 (\psi \gamma \varepsilon + 1) (\psi \gamma \varepsilon + k_3 \tau_2)}
\end{aligned}$$

$$\frac{\tau_1 (\psi \gamma \varepsilon + 1) (\psi \gamma \varepsilon + k_3 \tau_2) - C_o \varepsilon k_1 \tau_1 (\psi \gamma \varepsilon + 1) (\psi \gamma \varepsilon + k_3 \tau_2)}{\tau_1 (\psi \gamma \varepsilon + 1) (\psi \gamma \varepsilon + k_3 \tau_2)} \quad (E.40)$$

$$b = \frac{\psi \varepsilon^2 k_3 \tau_2 + \psi^2 \varepsilon^3 \gamma k_3 \tau_2 + \psi \varepsilon^2 \gamma k_2 \tau_1 + \psi^2 \varepsilon^3 \gamma^2 k_2 \tau_1 + \varepsilon k_2 k_3 \tau_1 \tau_2 + \psi \varepsilon^2 \gamma k_2 k_3 \tau_1 \tau_2 + \psi^2 \varepsilon^3 k_3 \tau_2}{\tau_1 (\psi \gamma \varepsilon + 1) (\psi \gamma \varepsilon + k_3 \tau_2)}$$

$$\frac{+ \psi^2 \varepsilon^3 \gamma k_2 \tau_1 + \psi \varepsilon^2 k_2 k_3 \tau_1 \tau_2 + \psi \varepsilon k_1 k_3 q_m \tau_1 \tau_2 (1 - \varepsilon) - \psi^2 \varepsilon^3 \gamma^2 k_1 \tau_1 C_o - \psi \varepsilon^2 \gamma k_1 k_3 \tau_1 \tau_2 C_o -}{\tau_1 (\psi \gamma \varepsilon + 1) (\psi \gamma \varepsilon + k_3 \tau_2)}$$

$$\frac{\psi \varepsilon^2 \gamma k_1 \tau_1 C_o - \varepsilon k_1 k_3 \tau_1 \tau_2 C_o}{\tau_1 (\psi \gamma \varepsilon + 1) (\psi \gamma \varepsilon + k_3 \tau_2)}$$

$$b = \frac{\psi \varepsilon \gamma (\psi \varepsilon^2 k_3 \tau_2 + \varepsilon k_2 \tau_1 + \psi \varepsilon^2 \gamma k_2 \tau_1 + \varepsilon k_2 k_3 \tau_1 \tau_2 + \psi \varepsilon^2 k_2 \tau_1)}{\tau_1 (\psi \gamma \varepsilon + 1) (\psi \gamma \varepsilon + k_3 \tau_2)}$$

$$\frac{+ \psi \varepsilon (\varepsilon k_3 \tau_2 + \psi \varepsilon^2 k_3 \tau_2 + \varepsilon k_2 k_3 \tau_1 \tau_2 + k_1 k_3 q_m \tau_1 \tau_2 (1 - \varepsilon))}{\tau_1 (\psi \gamma \varepsilon + 1) (\psi \gamma \varepsilon + k_3 \tau_2)}$$

$$\frac{+\varepsilon k_2 k_3 \tau_1 \tau_2 - C_o k_1 \tau_1 \varepsilon (\psi^2 \varepsilon^2 \gamma^2 + \psi \varepsilon \gamma k_3 \tau_2 + \psi \varepsilon \gamma + k_3 \tau_2)}{\tau_1 (\psi \gamma \varepsilon + 1) (\psi \gamma \varepsilon + k_3 \tau_2)} \quad (\text{E.41})$$

$$b = \frac{(\psi \gamma \varepsilon (\psi \varepsilon^2 (k_3 \tau_2 + \gamma k_2 \tau_1 + k_2 \tau_1) + \varepsilon k_2 \tau_1 (1 + k_3 \tau_2)))}{\tau_1 (\psi \gamma \varepsilon) (\psi \gamma \varepsilon + k_3 \tau_2)}$$

$$\frac{+\psi \varepsilon (\varepsilon k_3 \tau_2 (1 + \psi \varepsilon + k_2 \tau_1) + k_1 k_3 q_m \tau_1 \tau_2 (1 - \varepsilon))}{\tau_1 (\psi \gamma \varepsilon) (\psi \gamma \varepsilon + k_3 \tau_2)}$$

$$\frac{+(\varepsilon k_2 k_3 \tau_1 \tau_2) - (C_o k_1 \tau_1 \varepsilon (\psi \varepsilon \gamma (\psi \varepsilon \gamma + k_3 \tau_2 + 1) + k_3 \tau_2))}{\tau_1 (\psi \gamma \varepsilon) (\psi \gamma \varepsilon + k_3 \tau_2)} \quad (\text{E.42})$$

substituindo N no termo d :

$$d = C_o \varepsilon \frac{(-k_3 \tau_2 \psi \varepsilon - k_2 \tau_1 \psi \gamma \varepsilon - k_2 k_3 \tau_1 \tau_2)}{\tau_1 (\psi \gamma \varepsilon + k_3 \tau_2)} \quad (\text{E.43})$$

Assim, uma vez estabelecidos os parâmetros operacionais (C_o , F_1 , F_2 , F_r , V_1 , V_2 e ε) e cinéticos (k_1 , k_2 , k_3 e q_m) do processo, é possível determinar as concentrações C_1 , q_1 , C_2 e q_2 e conseqüentemente o rendimento e a produtividade. Resumidamente o resultado da solução analítica e a seqüência de cálculo para determinação de C_1 , q_1 , C_2 e q_2 é

$$aC_1^2 + bC_1 + d = 0$$

onde:

$$a = \left[k_1 \varepsilon (1 + \varepsilon \psi + \varepsilon \psi \gamma) \right] / (1 + \varepsilon \psi \gamma)$$

$$b = \left((\psi \varepsilon \gamma (\psi \varepsilon^2 (k_3 \tau_2 + \gamma k_2 \tau_1 + k_2 \tau_1) + \varepsilon k_2 \tau_1 (1 + k_3 \tau_2))) \right.$$

$$+ (\psi \varepsilon) \varepsilon k_3 \tau_2 (1 + \psi \varepsilon + k_2 \tau_1) + k_1 k_3 q_m \tau_1 \tau_2 (1 - \varepsilon))$$

$$\left. + \varepsilon (k_2 k_3 \tau_1 \tau_2) - (C_o k_1 \tau_1 \varepsilon (\psi \varepsilon \gamma (\psi \varepsilon \gamma + k_3 \tau_2 + 1) + k_3 \tau_2)) \right) /$$

$$/ (\tau_1 (\psi \gamma \varepsilon + 1) (\psi \gamma \varepsilon + k_3 \tau_2))$$

$$d = \frac{C_o \varepsilon (-k_3 \tau_2 \psi \varepsilon - k_2 \tau_1 \psi \gamma \varepsilon - k_2 k_3 \tau_1 \tau_2)}{\tau_1 (\psi \gamma \varepsilon + k_3 \tau_2)}$$

$$C_1 = (-b + \sqrt{b^2 - 4ad}) / 2a$$

$$q_1 = \frac{k_1 q_m \tau_1 (\psi \gamma \varepsilon + k_3 \tau_2) \cdot C_1}{\psi \gamma \varepsilon \tau_1 (k_2 + k_1 C_1) + k_3 \tau_2 (\psi \varepsilon + k_2 \tau_1 + k_1 C_1 \tau_1)}$$

$$q_2 = \frac{\psi \gamma \varepsilon}{\psi \gamma \varepsilon + k_3 \tau_2} \cdot q_1$$

$$C_2 = \frac{\psi \gamma \varepsilon \cdot C_1}{(\psi \gamma \varepsilon + 1)} + \frac{k_3 \psi \gamma \tau_2 (1 - \varepsilon) q_1}{(\psi \gamma \varepsilon + k_3 \tau_2) (\psi \gamma \varepsilon + 1)}$$

e ainda do balanço global externo:

$$C_2 = \gamma (C_o - C_1)$$