



**UNICAMP**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE ENGENHARIA QUÍMICA  
DEPARTAMENTO DE PROCESSOS BIOTECNOLÓGICOS**

**SEPARAÇÃO DOS ENANTIÔMEROS  
DO ANESTÉSICO CETAMINA POR  
CROMATOGRÁFIA CONTÍNUA  
EM LEITO MÓVEL SIMULADO**

**Doutorando: Marco Antônio Garcia dos Santos**

**Orientador: Cesar Costapinto Santana**

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Engenharia Química, no dia 02 de março de 2004, como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do Título de Doutor em Engenharia Química.

**UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL  
SEÇÃO CIRCULANTE**

UNIDADE	PC
Nº CHAMADA	7/11/unicamp
	Sa 59s
V	EX
TOMBO BC/	59055
PROC.	16-197-04
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	
Nº CPD	

CM00200940-2

Bibid: 317730

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA ÁREA DE ENGENHARIA - BAE - UNICAMP

Sa59s Santos, Marco Antônio Garcia dos  
Separação dos enantiômeros do anestésico cetamina  
por cromatografia contínua em leito móvel simulado /  
Marco Antônio Garcia dos Santos.--Campinas, SP: [s.n.],  
2004.

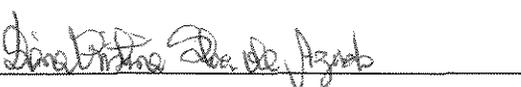
Orientador: Cesar Costapinto Santana.  
Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de  
Campinas, Faculdade de Engenharia Química.

1. Cromatografia contracorrente. 2. Cromatografia  
líquida. 3. Enantiômeros. 4. Quiralidade. I. Santana,  
Cesar Costapinto. II. Universidade Estadual de  
Campinas. Faculdade de Engenharia Química. III. Título.

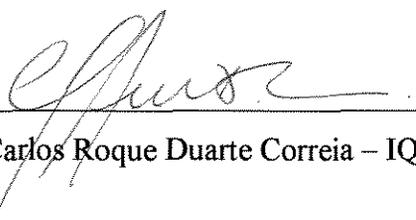
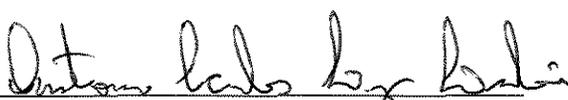
Tese de Doutorado defendida pelo engenheiro químico Marco Antônio Garcia dos Santos e aprovada em 02 de março de 2004 pela banca examinadora constituída pelos Doutores:



Prof. Dr. Cesar Costapinto Santana – FEQ/UNICAMP



Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Diana Cristina Silva Azevedo – UFC

  
Eng. Dr. Luis Tadeu Furlan – PETROBRÁS  
Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia – IQ/UNICAMP  
Prof. Dr. Antônio Carlos Luz Lisboa – FEQ/UNICAMP

Este exemplar corresponde à redação final da Tese de Doutorado em Engenharia Química defendida pelo engenheiro químico Marco Antônio Garcia dos Santos e aprovada pela comissão julgadora em 02 de março de 2004.



---

Orientador: Prof. Dr. Cesar Costapinto Santana

À minha querida mãe, Maria José, e à memória de  
meu querido pai, Antônio.

## AGRADECIMENTOS

- A Deus;
- À minha família, em especial a meu falecido pai, que me inculcou desde cedo o amor à ciência e à sabedoria (antes do amor ao dinheiro);
- À amada e companheira Isa, por todo o apoio e carinho;
- Ao professor Cesar, pela orientação e pela confiança;
- Aos órgãos de fomento FINEP, CNPq, CAPES e FAPESP, pelo indispensável apoio financeiro;
- Ao colega Vinicius, pela amizade e pelo apoio constante na busca de soluções para as adversidades do cotidiano do laboratório;
- Ao colega Elcimar, pela amizade e pelas valiosas dicas no início do trabalho;
- Aos colegas Marco Torres, Ivanildo e Carol, pela amizade e pela interação;
- Aos colegas Marcos Carpes e Ariel do IQ, pela constante cooperação e pela amizade;
- Às colegas Líbia e Mirela, pela amizade e convivência;
- Aos demais alunos, professores e funcionários do DPB;
- Ao professor Carlos Roque do IQ, pelo apoio e cooperação;
- Aos engenheiros Luís Furlan e Eduardo Coelho, pela paciente didática e cooperação;
- À professora Diana da Universidade Federal do Ceará, por gentilmente ceder o programa de simulação do processo LMS, e pela constante interação;
- Ao professor Lisboa, pelas valiosas dicas no exame de qualificação;
- A todos os professores e funcionários da FEQ que de alguma forma contribuíram para o andamento do trabalho;

- À Cristália Indústrias Farmacêuticas, pela gentileza no fornecimento abundante da matéria-prima para os experimentos;

- Ao grupo de trabalho da professora Carol Collins do IQ, por gentilmente ceder o equipamento para empacotar as colunas do LMS.

*Deus quer, o homem sonha, a obra nasce.*

Fernando Pessoa

## RESUMO

A grande maioria dos fármacos recentemente desenvolvidos provém de uma rota sintética que geralmente forma uma mistura racêmica, na qual dois isômeros quase idênticos denominados enantiômeros convivem na proporção de 50% cada um. Esses isômeros interagem de forma diferente com os receptores biológicos dos organismos, apresentando por isso diferentes atividades quando empregados como fármacos. Este fato, hoje em dia plenamente reconhecido, tem forçado a indústria farmacêutica a comercializar os enantiômeros puros em lugar da mistura racêmica, sempre que o composto em questão apresentar quiralidade. Isto tem intensificado a busca por novos e melhores métodos de separação enantiomérica. O *leito móvel simulado* (LMS) é um processo cromatográfico contínuo que tem sido aplicado com este fim, desde 1992. O processo consiste em simular o movimento do leito de adsorvente, de forma contracorrente ao movimento do líquido, através da troca periódica das posições das correntes de entrada e saída. Ao contrário dos sistemas tradicionais de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), o processo LMS é operado de forma contínua, sem prejuízo da pureza das correntes de saída. Estas consistem no *extrato*, rica no componente mais fortemente adsorvido, e no *refinado*, rica no componente mais fracamente adsorvido, sendo o processo particularmente adequado a separações binárias, como é o caso da separação de racêmicos. O presente trabalho teve por objetivo a separação enantiomérica do anestésico cetamina num sistema LMS em escala semipreparativa, empregando como fase estacionária o acetato de celulose microcristalino e como fase móvel e solvente o etanol anidro. As atividades iniciais envolveram o empacotamento das colunas, sua posterior caracterização com determinação das isotermas lineares de adsorção dos enantiômeros através de um sistema de análise de CLAE, e a calibração dos analisadores das correntes, que consistiam em um espectrofotômetro UV/VIS e um polarímetro. Em seguida, procedeu-se à realização de corridas experimentais sob 6 condições diferentes, nas quais a variável estudada consistiu na taxa de alimentação de racêmico em g/dia, numa tentativa de estabelecer os limites de aplicação das isotermas lineares, válidas somente para sistemas com baixas concentração. As correntes de saída foram analisadas através dos medidores em linha à unidade (UV/VIS e polarímetro ligados em série) e através do sistema de CLAE, contendo uma coluna de análise empacotada com a mesma fase estacionária empregada no LMS. Os resultados obtidos mostraram que as condições com as três menores taxas de alimentação de racêmico apresentaram elevados valores de pureza para o refinado (> 99,5%) e valores satisfatórios para o extrato (> 95%), enquanto que nas outras três corridas com os maiores valores de taxa de alimentação a pureza do refinado mostrou-se insuficiente (entre 60 e 70%) e a do extrato continuou satisfatória (> 92%). Desta forma ficou estabelecido o limite máximo da taxa de alimentação abaixo do qual as isotermas lineares são aplicáveis, e foi evidenciada a necessidade de determinação das isotermas não-lineares, válidas para sistemas concentrados. Esse estudo poderá ser efetuado em trabalhos futuros que poderão aumentar a produtividade da separação da cetamina no sistema LMS até níveis aceitáveis industrialmente.

**Palavras-chave:** Leito móvel simulado, separação enantiomérica, cromatografia contínua, cetamina.

## ABSTRACT

The great majority of the pharmaceuticals recently developed arise from a synthetic route which generally forms a racemic mixture, in which two almost identical isomers named enantiomers are together in the proportion of 50% each. These isomers interact by different manners with the biological receptors of living organisms and therefore present different activities when employed as pharmaceuticals. Due to this fact, fully recognized today, the pharmaceutical industry has been forced to market pure enantiomers instead of the racemic mixture whenever a chiral compound is involved. This has risen the search for new and improved methods of enantioseparation. The *simulated moving bed* (SMB) is a chromatographic process that has been employed with this aim, since 1992. The process consists in simulating the countercurrent movement of the adsorbent bed by switching the positions of the inlet and outlet streams. Unlike the traditional HPLC (High Performance Liquid Chromatography) systems, the SMB process operates continuously, without lowering the purity of the outlet streams. It produces two outlet streams, one rich in the more adsorbable component (extract stream), and the other rich in the less adsorbable one (raffinate stream), and is particularly adequate for binary separations, such as the case of racemates. The present work investigated the enantioseparation of the anesthetic ketamin in a SMB system at semipreparative-scale, employing microcrystalline cellulose triacetate as stationary phase and ethanol as mobile phase. The initial activities of the thesis work were the packing of the columns, their characterization through determination of linear adsorption isotherms for the enantiomers employing a HPLC system of analysis, and the calibration of the stream analyzers, which consisted of a spectrophotometric UV/VIS meter and a polarimeter. Experimental runs under 6 different conditions were carried out, in which the variable studied was the racemate throughput in grams/day, in an attempt to establish the limits of application of the linear isotherms, which are valid only for systems with low solute concentrations. The output streams were analyzed by the on-line meters (UV/VIS and polarimeter connected in series) and by the HPLC system, containing an analytical column packed with the same stationary phase employed in the SMB. The results obtained showed that the three conditions with the lowest racemate throughputs presented very good purity values for the raffinate (> 99.5%) and satisfactory values for the extract stream (> 95%), whereas in the other three runs with the highest throughputs, the raffinate purity was insufficient (between 60 and 70%) and the extract purity remained satisfactory (> 92%). These results have established the upper limit of throughput below which the linear isotherms are applicable, and the need of determining the non-linear isotherms, valid for concentrate systems, became evident. This study can be carried out in future works which can improve the productivity of ketamin enantioseparation in the SMB system up to acceptable levels in industry.

**Keywords:** Simulated moving bed, enantiomer separation, continuous chromatography, ketamin.

**SUMÁRIO**

<b>RESUMO</b>	xv
<b>ABSTRACT</b>	xvii
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b>	xxvii
<b>ÍNDICE DE TABELAS</b>	xli
<b>NOMENCLATURA</b>	xliv
<b>1. INTRODUÇÃO</b>	1
<b>2. OBJETIVOS</b>	5
<b>3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b>	
<b>3.1. O PROCESSO DE LEITO MÓVEL SIMULADO</b>	7
<b>3.2. PROJETO DAS CONDIÇÕES OPERACIONAIS DO PROCESSO LMS</b>	15
<b>3.3. OS PROCESSOS CROMATOGRÁFICOS NO CONTEXTO DA RESOLUÇÃO DE RACÊMICOS</b>	26
<b>3.4. MODELAGEM E SIMULAÇÃO DO PROCESSO LMS</b>	31
<u>3.4.1 RETROSPECTIVA DA LITERATURA</u>	31
<u>3.4.2. MODELAGEM DO PROCESSO</u>	33
3.4.2.1. BALANÇO DE MASSA DO COMPONENTE <i>i</i> EM UM ELEMENTO DE VOLUME DO LEITO	33
3.4.2.2. EQUAÇÃO CINÉTICA DE TRANSFERÊNCIA DE MASSA	37

3.4.2.3. EQUAÇÃO DA ISOTERMA DE EQUILÍBRIO	38
3.4.2.4. CONDIÇÕES DE CONTORNO	38
3.4.2.5. CONDIÇÕES INICIAIS	38
3.4.2.6. LIGAÇÕES ENTRE AS COLUNAS	38
<u>3.4.3. RESOLUÇÃO NUMÉRICA</u> <u>DAS EQUAÇÕES DO MODELO</u>	39
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS</b>	
<b>4.1. DESCRIÇÃO DA UNIDADE</b>	41
<b>4.2. SISTEMAS DE ANÁLISE</b>	49
<u>4.2.1. SISTEMA DE ANÁLISE EM LINHA</u>	50
<u>4.2.2. SISTEMA DE ANÁLISE POR CLAE</u>	54
<b>4.3. O ADSORVENTE</b>	55
<b>4.4. A MISTURA RACÊMICA</b>	57
<b>4.5. EMPACOTAMENTO DAS COLUNAS DA UNIDADE LMS</b>	58
<b>4.6. MEDIÇÃO DA POROSIDADE TOTAL DO LEITO</b>	59
<b>4.7. MEDIÇÃO DAS CONSTANTES DE HENRY</b> <b>DOS ENANTIÔMEROS (ISOTERMAS LINEARES)</b>	60
<b>4.8. MEDIÇÃO DO VOLUME MORTO ENTRE</b> <b>AS COLUNAS DA UNIDADE LMS</b>	60
<b>4.9. PROCEDIMENTO PARA SE PROJETER</b> <b>AS CONDIÇÕES OPERACIONAIS DA UNIDADE LMS,</b> <b>PARA SISTEMAS DESCRITOS POR</b> <b>ISOTERMAS LINEARES</b>	61

<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	
<b>5.1. CARACTERIZAÇÃO DO LEITO E ISOTERMAS LINEARES</b>	63
<b>5.2. DETERMINAÇÃO DAS CONDIÇÕES EXPERIMENTAIS DO LMS</b>	65
<b>5.3. RESULTADOS EXPERIMENTAIS</b>	69
<u>5.3.1. CONDIÇÃO 1</u>	69
5.3.1.1. SISTEMA DE ANÁLISE EM LINHA	69
5.3.1.2. SISTEMA DE ANÁLISE POR CLAE	74
5.3.1.3. PARÂMETROS DE DESEMPENHO	80
<u>5.3.2. CONDIÇÃO 2</u>	85
5.3.2.1. SISTEMA DE ANÁLISE EM LINHA	85
5.3.2.2. SISTEMA DE ANÁLISE POR CLAE	90
5.3.2.3. PARÂMETROS DE DESEMPENHO	94
<u>5.3.3. CONDIÇÃO 3</u>	95
5.3.3.1. SISTEMA DE ANÁLISE EM LINHA	96
5.3.3.2. SISTEMA DE ANÁLISE POR CLAE	100
5.3.3.3. PARÂMETROS DE DESEMPENHO	105
<u>5.3.4. CONDIÇÕES 4, 5 E 6</u>	106
<u>5.3.5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</u>	109
<b>5.4. SIMULAÇÃO COMPUTACIONAL</b>	121
<u>5.4.1. CONDIÇÃO 1</u>	122
<u>5.4.2. CONDIÇÃO 2</u>	125
<u>5.4.3. CONDIÇÃO 3</u>	128
<u>5.4.4. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</u>	132

**6. CONCLUSÕES E SUGESTÕES**

135

**7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

139

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 3.1</b> - Esquema de uma unidade de adsorção de operação contínua, com movimento real em contracorrente do sólido e do líquido, contendo quatro seções.	8
<b>Figura 3.2</b> – (a) Uma coluna cromatográfica e sua metáfora zoológica; (b) O separador gato - tartaruga contínuo.	9
<b>Figura 3.3</b> - Esquema de uma unidade de leito móvel simulado para a separação contínua por adsorção, com distribuição de seções 5 – 1– 3 – 3.	10
<b>Figura 3.4</b> - Esquema de uma unidade de leito móvel simulado para a separação contínua por adsorção, com distribuição de seções 3 – 3– 3 – 3.	11
<b>Figura 3.5</b> - Regiões do plano ( $m_2 - m_3$ ) com diferentes regimes de separação em termos da pureza das correntes de saída, para um sistema descrito pela isoterma linear com $H_A = 4,74$ e $H_B = 2,33$ .	22
<b>Figura 3.6</b> - Separação de uma mistura com dois componentes usando um dessorvente que não se adsorve na fase sólida. Regiões do plano ( $m_2, m_3$ ) com diferentes regimes de separação em termos da pureza das correntes de saída, para um sistema descrito pela isoterma não-estequiométrica competitiva de Langmuir.	25
<b>Figura 3.7</b> - Elemento de volume de uma coluna $k$ da unidade LMS.	34
<b>Figura 4.1</b> - Esquema da unidade de LMS do DPB.	42
<b>Figura 4.2</b> - Esquema do direcionamento do fluxo pelas válvulas multiposição. (a): corrente de entrada (alimentação ou dessorvente) sendo direcionada da bomba para a coluna 8. (b): Corrente de saída (refinado, extrato ou dessorvente) sendo retirada da coluna 3 e enviada para a bomba.	45
<b>Figura 4.3</b> - Nó entre a coluna ( $k - 1$ ) e a coluna $k$ . Cada um dos nós entre colunas da unidade tem um arranjo idêntico a esse, que se localiza abaixo de cada coluna.	46
<b>Figura 4.4</b> - Desenho da unidade LMS do DPB, operando na posição 1.	48
<b>Figura 4.5</b> – Fotografia da unidade LMS.	49
<b>Figura 4.6</b> – Curva de calibração do UV/VIS para soluções do composto quiral cetamina na forma de base, em solução de etanol anidro.	51
<b>Figura 4.7</b> – Curva de calibração do polarímetro para soluções do composto quiral cetamina na forma de base, em solução de etanol anidro.	52
<b>Figura 4.8</b> - Sistema de análise na posição A (analisa o refinado e descarta o extrato).	53

<b>Figura 4.9</b> - Sistema de análise na posição B (analisa o extrato e descarta o refinado).	54
<b>Figura 4.10</b> – Estrutura química da molécula de <i>MCTA</i> .	55
<b>Figura 4.11</b> – Estrutura química da cetamina.	57
<b>Figura 5.1</b> – Cromatograma de injeção da cetamina racêmica na coluna 6 do LMS; fase móvel etanol anidro, vazão 1mL/min, “loop” de 20µL, concentração da solução 2 g/L em etanol anidro.	64
<b>Figura 5.2</b> – Localização na região de completa separação no plano $m_2 - m_3$ dos pontos experimentais projetados para a separação enantiomérica da cetamina no LMS, segundo a Teoria do Equilíbrio.	68
<b>Figura 5.3</b> – Resposta do UV/VIS à passagem do extrato, na corrida experimental sob a condição 1.	69
<b>Figura 5.4</b> – Resposta do UV/VIS à passagem do refinado, na corrida experimental sob a condição 1.	70
<b>Figura 5.5</b> – Resposta do polarímetro à passagem do extrato, na corrida experimental sob a condição 1.	70
<b>Figura 5.6</b> – Resposta do polarímetro à passagem do refinado, na corrida experimental sob a condição 1.	71
<b>Figura 5.7</b> – Evolução das concentrações de R e S no extrato, na corrida experimental sob a condição 1.	72
<b>Figura 5.8</b> – Evolução das concentrações de R e S no refinado, na corrida experimental sob a condição 1.	72
<b>Figura 5.9</b> – Médias nos períodos das concentrações de R e S no extrato, na corrida experimental sob a condição 1.	73
<b>Figura 5.10</b> – Médias nos períodos das concentrações de R e S no refinado, na corrida experimental sob a condição 1.	73
<b>Figura 5.11</b> – Cromatograma de injeção da cetamina racêmica na coluna de análise empacotada com <i>MCTA</i> ; fase móvel etanol anidro, vazão 1mL/min, “loop” de 20µL, concentração da solução 1,5 g/L em etanol anidro.	75
<b>Figura 5.12</b> – Cromatograma de injeção da cetamina racêmica na coluna de análise empacotada com <i>MCTA</i> ; fase móvel etanol anidro, vazão 0,25 mL/min, “loop” de 20µL, concentração da solução 1,5 g/L em etanol anidro.	75
<b>Figura 5.13</b> – Cromatograma de injeção da corrente de saída de dessorvente	

- na coluna de análise empacotada com *MCTA*; fase móvel etanol anidro, vazão 1mL/min, “loop” de 20 $\mu$ L; condição experimental 1. 76
- Figura 5.14** – Cromatograma de injeção da corrente de extrato na coluna de análise empacotada com *MCTA*; condições como as da Figura 5.13; condição experimental 1. 77
- Figura 5.15** – Cromatograma de injeção da corrente de refinado na coluna de análise empacotada com *MCTA*; fase móvel etanol anidro, vazão 0,25 mL/min, “loop” de 20 $\mu$ L; condição experimental 1. 77
- Figura 5.16** – Cromatograma de injeção do enantiômero S padrão da cetamina na coluna de análise empacotada com *MCTA*, concentração 1,5 g/L em etanol, demais condições como as da Figura 5.15. 78
- Figura 5.17**– Perfil interno de concentrações na série de colunas do LMS; amostras coletadas no tempo equivalente a 25% de cada período do quarto ciclo de operação, corrida sob a condição 1. 79
- Figura 5.18** – Perfil interno de concentrações na série de colunas do LMS; amostras coletadas no tempo equivalente a 50% de cada período do quarto ciclo de operação, corrida sob a condição 1. 79
- Figura 5.19** – Perfil interno de concentrações na série de colunas do LMS; amostras coletadas no tempo equivalente a 75% de cada período do quarto ciclo de operação, corrida sob a condição 1. 80
- Figura 5.20** – Resposta do UV/VIS à passagem do extrato, na corrida experimental sob a condição 2. 86
- Figura 5.21** – Resposta do UV/VIS à passagem do refinado, na corrida experimental sob a condição 2. 86
- Figura 5.22** – Resposta do polarímetro à passagem do extrato, na corrida experimental sob a condição 2. 87
- Figura 5.23** – Resposta do polarímetro à passagem do refinado, na corrida experimental sob a condição 2. 87
- Figura 5.24** – Evolução das concentrações de R e S no extrato, na corrida experimental sob a condição 2. 88
- Figura 5.25** – Evolução das concentrações de R e S no refinado, na corrida experimental sob a condição 2. 88
- Figura 5.26** – Médias nos períodos das concentrações de R e S no extrato, na corrida experimental sob a condição 2. 89
- Figura 5.27** – Médias nos períodos das concentrações de R e S no refinado,

na corrida experimental sob a condição 2.	89
<b>Figura 5.28</b> - Cromatograma de injeção da corrente de saída de dessorvente na coluna de análise empacotada com <i>MCTA</i> ; fase móvel etanol anidro, vazão 1mL/min, “loop” de 20 $\mu$ L; condição experimental 2.	90
<b>Figura 5.29</b> – Cromatograma de injeção da corrente de extrato na coluna de análise empacotada com <i>MCTA</i> ; condições como as da Figura 5.28; condição experimental 2.	91
<b>Figura 5.30</b> – Cromatograma de injeção da corrente de refinado na coluna de análise empacotada com <i>MCTA</i> ; fase móvel etanol anidro, vazão 0,25 mL/min, “loop” de 20 $\mu$ L; condição experimental 2.	91
<b>Figura 5.31</b> – Perfil interno de concentrações na série de colunas do LMS; amostras coletadas no tempo equivalente a 25% de cada período do quarto ciclo de operação; corrida sob a condição 2.	92
<b>Figura 5.32</b> – Perfil interno de concentrações na série de colunas do LMS; amostras coletadas no tempo equivalente a 50% de cada período do quarto ciclo de operação; corrida sob a condição 2.	93
<b>Figura 5.33</b> – Perfil interno de concentrações na série de colunas do LMS; amostras coletadas no tempo equivalente a 75% de cada período do quarto ciclo de operação; corrida sob a condição 2.	93
<b>Figura 5.34</b> – Resposta do UV/VIS à passagem do extrato, na corrida experimental sob a condição 3.	96
<b>Figura 5.35</b> – Resposta do UV/VIS à passagem do refinado, na corrida experimental sob a condição 3.	97
<b>Figura 5.36</b> – Resposta do polarímetro à passagem do extrato, na corrida experimental sob a condição 3.	97
<b>Figura 5.37</b> – Resposta do polarímetro à passagem do refinado, na corrida experimental sob a condição 3.	98
<b>Figura 5.38</b> – Evolução das concentrações de R e S no extrato, na corrida experimental sob a condição 3.	98
<b>Figura 5.39</b> – Evolução das concentrações de R e S no refinado, na corrida experimental sob a condição 3.	99
<b>Figura 5.40</b> – Médias nos períodos das concentrações de R e S no extrato, na corrida experimental sob a condição 3.	99
<b>Figura 5.41</b> – Médias nos períodos das concentrações de R e S no refinado, na corrida experimental sob a condição 3.	100

- Figura 5.42** - Cromatograma de injeção da corrente de saída de dessorvente na coluna de análise empacotada com *MCTA*; fase móvel etanol anidro, vazão 1 mL/min, “loop” de 20  $\mu$ L; condição experimental 3. 101
- Figura 5.43** – Cromatograma de injeção da corrente de extrato na coluna de análise empacotada com *MCTA*; condições como as da Figura 5.42; condição experimental 3. 101
- Figura 5.44** – Cromatograma de injeção da corrente de refinado na coluna de análise empacotada com *MCTA*; fase móvel etanol anidro, vazão 0,25 mL/min, “loop” de 20  $\mu$ L; condição experimental 3. 102
- Figura 5.45** – Perfil interno de concentrações na série de colunas do LMS; amostras coletadas no primeiro ciclo de operação, no tempo correspondente a 50% dos períodos; corrida sob a condição 3. 103
- Figura 5.46** – Perfil interno de concentrações na série de colunas do LMS; amostras coletadas no segundo ciclo de operação, no tempo correspondente a 50% dos períodos; corrida sob a condição 3. 103
- Figura 5.47** – Perfil interno de concentrações na série de colunas do LMS; amostras coletadas no terceiro ciclo de operação, no tempo correspondente a 50% dos períodos; corrida sob a condição 3. 104
- Figura 5.48** – Perfil interno de concentrações na série de colunas do LMS; amostras coletadas no quarto ciclo de operação, no tempo correspondente a 50% dos períodos; corrida sob a condição 3. 104
- Figura 5.49** – Taxa de alimentação de racêmico nas seis condições experimentais testadas no LMS. 110
- Figura 5.50** – Pureza enantiomérica do extrato nas seis condições experimentais testadas no LMS, segundo o sistema de análise por CLAE. 110
- Figura 5.51** – Pureza enantiomérica do refinado nas seis condições experimentais testadas no LMS, segundo o sistema de análise por CLAE. 111
- Figura 5.52** – Localização na região de completa separação no plano  $m_2^* - m_3^*$  dos pontos experimentais projetados para a separação enantiomérica da cetamina no LMS, segundo a Teoria do Equilíbrio. 113
- Figura 5.53** – Regiões de completa separação para cada uma das colunas da unidade LMS, e localização dos pontos experimentais. 115
- Figura 5.54** – Consumo de dessorvente nas seis condições experimentais testadas no LMS. 117
- Figura 5.55** – Recuperação do enantiômero R na corrente de extrato nas seis condições experimentais testadas no LMS. 118

- Figura 5.56** – Recuperação do enantiômero S na corrente de refinado nas seis condições experimentais testadas no LMS. 118
- Figura 5.57** – Médias nos períodos das concentrações de R e S no extrato, para a condição experimental 1. Resultados simulados comparados aos experimentais. 123
- Figura 5.58** – Médias nos períodos das concentrações de R e S no refinado, para a condição experimental 1. Resultados simulados comparados aos experimentais. 123
- Figura 5.59** - Perfil interno de concentrações na série de colunas do LMS; amostras coletadas no tempo equivalente a 25% de cada período do quarto ciclo de operação. Resultados simulados comparados aos experimentais, para condição experimental 1. 124
- Figura 5.60** - Perfil interno de concentrações na série de colunas do LMS; amostras coletadas no tempo equivalente a 50% de cada período do quarto ciclo de operação. Resultados simulados comparados aos experimentais, para condição experimental 1. 124
- Figura 5.61** - Perfil interno de concentrações na série de colunas do LMS; amostras coletadas no tempo equivalente a 75% de cada período do quarto ciclo de operação. Resultados simulados comparados aos experimentais, para condição experimental 1. 125
- Figura 5.62** – Médias nos períodos das concentrações de R e S no extrato, para a condição experimental 2. Resultados simulados comparados aos experimentais. 126
- Figura 5.63** – Médias nos períodos das concentrações de R e S no refinado, para a condição experimental 2. Resultados simulados comparados aos experimentais. 126
- Figura 5.64** - Perfil interno de concentrações na série de colunas do LMS; amostras coletadas no tempo equivalente a 25% de cada período do quarto ciclo de operação. Resultados simulados comparados aos experimentais, para a condição 2. 127
- Figura 5.65** - Perfil interno de concentrações na série de colunas do LMS; amostras coletadas no tempo equivalente a 50% de cada período do quarto ciclo de operação. Resultados simulados comparados aos experimentais, para a condição 2. 127
- Figura 5.66** - Perfil interno de concentrações na série de colunas do LMS; amostras coletadas no tempo equivalente a 75% de cada período do quarto ciclo de operação. Resultados simulados comparados aos experimentais, para a condição 2. 128
- Figura 5.67** – Médias nos períodos das concentrações de R e S no extrato, para a condição experimental 3. Resultados simulados comparados aos experimentais. 129
- Figura 5.68** – Médias nos períodos das concentrações de R e S no refinado, para a condição experimental 3. Resultados simulados comparados aos experimentais. 129

**Figura 5.69** - Perfil interno de concentrações na série de colunas do LMS; amostras coletadas no tempo equivalente a 50% de cada período, ciclo 1. Resultados simulados comparados aos experimentais, para condição 3. 130

**Figura 5.70** - Perfil interno de concentrações na série de colunas do LMS; amostras coletadas no tempo equivalente a 50% de cada período, ciclo 2. Resultados simulados comparados aos experimentais, para a condição 3. 130

**Figura 5.71** - Perfil interno de concentrações na série de colunas do LMS; amostras coletadas no tempo equivalente a 50% de cada período, ciclo 3. Resultados simulados comparados aos experimentais, para a condição 3. 131

**Figura 5.72** - Perfil interno de concentrações na série de colunas do LMS; amostras coletadas no tempo equivalente a 50% de cada período, ciclo 4. Resultados simulados comparados aos experimentais, para a condição 3. 131

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 3.1</b> – Comparação entre a unidade LMS e a LMR correspondente.	15
<b>Tabela 3.2</b> – Possíveis benefícios do uso de enantiômeros puros nas aplicações farmacêuticas	27
<b>Tabela 3.3</b> – Alguns pares de enantiômeros com suas aplicações e diferenças de atividade biológica	28
<b>Tabela 3.4</b> – Classificação dos modelos empregados para a simulação do processo LMS.	32
<b>Tabela 5.1</b> – Tempos de retenção do inerte e porosidade total nas colunas do LMS; fase móvel etanol anidro, vazão 1mL/min, “loop” de 20 $\mu$ L, concentração da solução de inerte 1g/L em etanol anidro.	63
<b>Tabela 5.2</b> – Tempos de retenção, constantes de Henry dos enantiômeros e seletividade nas colunas do LMS; condições como as da Figura 5.1.	65
<b>Tabela 5.3</b> – Condições experimentais testadas no LMS.	66
<b>Tabela 5.4</b> – Vazões nas seções do LMS e parâmetros $m_i$ projetados.	67
<b>Tabela 5.5</b> – Pureza e excesso enantiomérico no quarto ciclo de operação do LMS, sob a condição 1.	82
<b>Tabela 5.6</b> – Recuperação dos enantiômeros nas correntes de extrato e refinado, no quarto ciclo de operação do LMS, sob a condição 1.	83
<b>Tabela 5.7</b> - Consumo total de dessorvente, taxa de alimentação de racêmico, produtividade por massa e por volume de fase estacionária, no quarto ciclo de operação do LMS, sob a condição 1.	85
<b>Tabela 5.8</b> – Pureza e excesso enantiomérico no quarto ciclo de operação do LMS, sob a condição 2.	94
<b>Tabela 5.9</b> – Recuperação dos enantiômeros nas correntes de extrato e refinado, no quarto ciclo de operação do LMS, sob a condição 2.	95
<b>Tabela 5.10</b> - Consumo total de dessorvente, taxa de alimentação de racêmico, produtividade por massa e por volume de fase estacionária, no quarto ciclo de operação do LMS, sob a condição 2.	95
<b>Tabela 5.11</b> – Pureza e excesso enantiomérico no quarto ciclo de operação do LMS, sob a condição 3.	105
<b>Tabela 5.12</b> – Recuperação dos enantiômeros nas correntes de extrato	

e refinado, no quarto ciclo de operação do LMS, sob a condição 3.	105
<b>Tabela 5.13</b> - Consumo total de dessorvente, taxa de alimentação de racêmico, produtividade por massa e por volume de fase estacionária, no quarto ciclo de operação do LMS, sob a condição 3.	106
<b>Tabela 5.14</b> – Pureza e excesso enantiomérico no quarto ciclo de operação do LMS, sob a condição 4.	106
<b>Tabela 5.15</b> – Pureza e excesso enantiomérico no quarto ciclo de operação do LMS, sob a condição 5.	107
<b>Tabela 5.16</b> – Pureza e excesso enantiomérico no quarto ciclo de operação do LMS, sob a condição 6.	107
<b>Tabela 5.17</b> – Recuperação dos enantiômeros nas correntes de extrato e refinado, no quarto ciclo de operação do LMS, sob a condição 4.	108
<b>Tabela 5.18</b> – Recuperação dos enantiômeros nas correntes de extrato e refinado, no quarto ciclo de operação do LMS, sob a condição 5.	108
<b>Tabela 5.19</b> – Recuperação dos enantiômeros na correntes de refinado, no quarto ciclo de operação do LMS, sob a condição 6.	108
<b>Tabela 5.20</b> - Consumo total de dessorvente, taxa de alimentação de racêmico, produtividade por massa e por volume de fase estacionária, no quarto ciclo de operação do LMS, sob as condições 4, 5 e 6.	109
<b>Tabela 5.21</b> – Comparação entre parâmetros de desempenho encontrados na literatura para o sistema LMS-MCTA e os do presente trabalho para a condição 3.	112
<b>Tabela 5.22</b> – Parâmetros para entrada no programa de simulação do LMS	122

## NOMENCLATURA

### Letras latinas

$A$  = componente mais fortemente adsorvido

$(A)_{int}$  = área intersticial,  $\text{cm}^2$

$(A)_{secc\tilde{a}o}$  = área da secção transversal da coluna,  $\text{cm}^2$

$(A)_{s\acute{o}lido}$  = área que o sólido atravessa na unidade LMR

$B$  = componente mais fracamente adsorvido

$Bi_m$  = número de Biot, adimensional

$CDess$  = consumo de dessorvente,  $\text{L}/(\text{g de rac\acute{e}mico})$

$c_F$  = concentração mássica de racémico na alimentação,  $\text{g}/\text{L}$

$c_i$  = concentração mássica de  $i$  na fase líquida, incluindo o líquido no interior dos poros,  $\text{g}/\text{L}$

$C_i$  = concentração mássica de  $i$  na fase líquida, excluindo o líquido no interior dos poros,  $\text{g}/\text{L}$

$c_T$  = soma das concentrações mássicas dos enantiômeros na fase líquida,  $\text{g}/\text{L}$

$D$  = denominação genérica para dessorvente e solvente

$D_{ent}$  = vazão volumétrica de entrada de dessorvente,  $\text{mL}/\text{min}$

$D_h$  = coeficiente de difusão no sólido homogêneo

$D_L$  = coeficiente de dispersão axial

$D_{saída}$  = vazão volumétrica de saída de dessorvente,  $\text{mL}/\text{min}$

$ee$  = excesso enantiomérico, adimensional

$Ex$  = vazão volumétrica da corrente de extrato,  $\text{mL}/\text{min}$

$F$  = vazão volumétrica de alimentação,  $\text{mL}/\text{min}$

$f_{ij}$  = diferença entre a vazão mássica de um dado componente  $i$  com o líquido  $(n_i)_L$  e a vazão mássica do mesmo com o sólido adsorvente  $(n_i)_S$ , em uma dada seção  $j$ ,  $\text{g}/\text{min}$

$H_i$  = constante de Henry do componente  $i$ , adimensional

$K_{hi}$  = constante de transferência de massa no interior do sólido homogêneo,  $(\text{min})^{-1}$

$K_i$  = constante de equilíbrio da adsorção do componente  $i$  (Equação 3.30),  $(\text{g}/\text{L})^{-1}$

$K'_i$  = constante de equilíbrio do componente  $i$  (Equação 3.45), adimensional

$k_f$  = coeficiente de transferência de massa no filme de líquido

$L_C$  = comprimento das colunas do LMS

$m_c^{FE}$  = massa de FE em uma coluna do LMS, g

$m_j$  = razão entre as vazões efetivas de líquido e de sólido na seção  $j$  da unidade LMS, adimensional

$m_j^*$  = razão entre as vazões efetivas de líquido e de sólido na seção  $j$  da unidade LMS, levando em consideração o volume morto entre as colunas; adimensional

$n_i$  = concentração mássica de  $i$  na fase sólida, excluindo os poros, g/L

$(n_i)^L$  = fluxo mássico de um dado componente  $i$  com o líquido, g/min

$(n_i)^S$  = fluxo mássico de um dado componente  $i$  com o sólido adsorvente, g/min

$P$  = pureza enantiomérica, adimensional

$Pe$  = número de Peclet, adimensional

$(Prod)_{por\ massa\ de\ FE}$  = produtividade do LMS por massa de FE, (g de rac./[dia . kg de FE])

$(Prod)_{por\ volume\ de\ FE}$  = produtividade do LMS por volume de FE, (g de rac./[dia . L de FE])

$\langle q_i \rangle$  = concentração média de  $i$  no sólido, incluindo os poros, g/L

$q_i^*$  = concentração média de  $i$  no sólido, incluindo os poros, em equilíbrio com a concentração  $C_i$  no seio do líquido, g/L

$Q$  = vazão de fase móvel no sistema CLAE, mL/min

$Q_j$  = vazão volumétrica de líquido na seção  $j$ , mL/min

$Q_S$  = vazão volumétrica de sólido incluindo os poros, mL/min

$Ref$  = vazão volumétrica da corrente de refinado

$Rec^i$  = recuperação do componente  $i$  na corrente enriquecida no mesmo

$RO$  = rotação ótica, graus

$R_p$  = raio da partícula de adsorvente

$t$  = coordenada temporal

$t^*$  = tempo de troca da unidade LMS, min

$t_0$  = tempo de residência do inerte no leito de adsorvente, min

$t_{total}$  = tempo de residência total (no leito e no volume morto), min

$t_{VM}$  = tempo de residência no volume morto do sistema CLAE, min

$t_i^R$  = tempo de retenção do enantiômero  $i$  na coluna, min

$(Taxa)_{Rac}$  = taxa de alimentação de racêmico, g/dia

$U_F$  = velocidade intersticial do líquido

$u_S$  = velocidade do sólido, cm/min

$V$  = volume total ocupado pelo leito na coluna, mL

$v$  = velocidade intersticial do líquido, cm/min

$V^D$  = volume morto entre duas colunas do LMS, mL

$z$  = coordenada axial

### Letras gregas

$\alpha$  = seletividade entre os enantiômeros, igual a  $H_R/H_S$  no presente trabalho.

$\beta = k_p t^*$ , na Equação (3.43).

$\varepsilon$  = porosidade intersticial, relacionada aos espaços vazios entre as partículas do leito, adimensional

$\varepsilon^* = \varepsilon + \varepsilon_p (1 - \varepsilon)$  = porosidade total do leito, relativa aos espaços vazios dos poros do adsorvente mais os espaços entre as partículas, adimensional

$\varepsilon_p$  = porosidade das partículas, relativa aos espaços vazios dos poros das partículas, adimensional

$\tau$  = coordenada adimensional de tempo

$\chi$  = coordenada axial adimensional

$\psi$  = razão entre as velocidades de líquido e de sólido (simbólica) numa coluna do LMS

$v$  = razão entre os volumes de sólido e líquido numa coluna do LMS

### Siglas e abreviações

*CLAE* = Cromatografia líquida de alta eficiência

*DPB* = Departamento de Processos Biotecnológicos

*EDO* = Equações diferenciais ordinárias

*EDP* = Equações diferenciais parciais

*Ex* = corrente de extrato

*FE* = fase estacionária

*FML* = força motriz linear

*LMR* = leito móvel real

*LMS* = leito móvel simulado

## 1. INTRODUÇÃO

Sabe-se que os dois isômeros presentes em uma mistura racêmica (enantiômeros, ou isômeros óticos) podem apresentar efeitos diferentes sobre o organismo humano. Como um exemplo pode-se citar o caso drástico da talidomida. No caso deste fármaco, comercializado originalmente como uma mistura racêmica, tem-se um enantiômero que efetivamente tem atividade como medicamento, e outro enantiômero que pode levar a problemas de má formação do feto, quando receitado a gestantes. O desconhecimento destas propriedades teve graves conseqüências na década de 1960, e a descoberta das diferentes atividades biológicas dos enantiômeros levou os órgãos regulamentadores da indústria farmacêutica a pressionar o setor no sentido da comercialização de produtos enantiomericamente puros. Além da talidomida, têm-se vários outros exemplos que ilustram a questão, dentre os quais pode-se citar o caso do lemoneno, em que um dos enantiômeros é responsável pelo aroma da laranja, e o outro, pelo aroma do limão, e o da vitamina C, em que um dos enantiômeros é antioxidante, enquanto que o outro praticamente não tem efeito em humanos (JUZA, MAZZOTTI, MORBIDELLI, 2000).

Para que uma molécula apresente dois isômeros óticos, basta que a mesma possua um *centro quiral*, que é um átomo de carbono ao qual se ligam quatro grupos diferentes. Diz-se então que a molécula é um *composto quiral*, ou que apresenta *quiralidade* (SOLOMONS, 1996). A maioria dos fármacos recentemente desenvolvidos apresenta pelo menos um centro quiral e é produto de uma longa seqüência de reações orgânicas que pode desde a primeira etapa resultar em mistura racêmica, consistindo em um vasto campo para aplicação das técnicas de separação enantiomérica (SCHULTE & STRUBE, 2001).

Os dois enantiômeros que constituem uma mistura racêmica são moléculas extremamente parecidas. São como a mão esquerda e a direita: quase iguais, uma é a imagem no espelho da outra, mas ao se juntar a palma de uma delas às costas da outra, não se consegue a superposição. Fisicamente, dois enantiômeros diferem apenas no efeito sobre a rotação da luz polarizada, e quimicamente, são idênticos, *exceto ao reagirem com outros compostos quirais*. Esta propriedade é que leva às diferenças de atividade farmacológica de dois enantiômeros; todos os aminoácidos, à exceção da glicina, são quirais, e os componentes essenciais da vida (proteínas, carboidratos e DNA) são construídos a partir de

unidades quirais. Por isso, receptores biológicos quirais interagem diferentemente com os dois enantiômeros de uma droga quiral (JUZA *et al.*, 2000).

A obtenção de produtos enantiomericamente puros pode ser feita através de síntese assimétrica, cristalização diastereoisomérica, ou através da separação dos dois isômeros por cromatografia. A separação dos dois enantiômeros, ou segundo o jargão da Química Orgânica, a *resolução da mistura racêmica*, é uma tarefa complexa, devido ao alto grau de semelhança entre os mesmos.

A separação de enantiômeros através da cromatografia tem evoluído muito devido ao recente desenvolvimento de *fases estacionárias quirais* de eficiência comprovada. Até recentemente, dentre as técnicas cromatográficas a mais utilizada para este fim tem sido a *cromatografia de eluição*. No entanto, esta técnica apresenta uma série de desvantagens, que se tornam mais incômodas na medida em que se aumenta a escala de produção. Necessita-se de grandes quantidades da fase estacionária quiral, de alto preço, utiliza-se grande volume da fase móvel, o que encarece o processo e ainda dilui muito o produto final, e trabalha-se de forma intermitente, em batelada (FRANCOTTE & RICHERT, 1997).

Uma forma alternativa de cromatografia cuja aplicação na separação de enantiômeros tem se expandido de forma acentuada nos últimos dez anos consiste na técnica do *leito móvel simulado (LMS)*. Este processo requer quantidades mais modestas de fase estacionária quiral, consome menos fase móvel e trabalha de forma contínua.

A *cetamina* [cloridrato de DL-2-(O-clorofenil)-2-(metilamino) ciclohexano] consiste em um anestésico quiral que tem se mostrado útil em procedimentos diagnósticos e cirurgias de curta duração que precisam de intensa analgesia, como a troca de curativos em grandes queimaduras (WANNMACHERL, 1998). A *S*-cetamina é cerca de quatro vezes mais potente em analgesia que a *R*-cetamina (YANAGIHARA *et al.*, 2000). Os efeitos da cetamina sobre o sistema nervoso central estão intimamente relacionados com a sua potente ação analgésica e com a indução de sonhos e alucinações como efeitos colaterais (SILVA, 1998), sendo estes atribuídos ao isômero *R* quando a droga é administrada sob a forma de racemato (NISHIZAWA *et al.*, 2000). Apesar da cetamina já ser comercializada na forma enantiomericamente pura, com separação obtida por cristalização diastereomérica, a resolução da cetamina racêmica por LMS consiste em um trabalho inédito, desenvolvido na presente Tese de Doutorado. A pesquisa foi direcionada no sentido da produção de

enantiômeros com grau de pureza acima de 90%. A medição dos parâmetros de equilíbrio de adsorção que determinam as condições operacionais do LMS restringiu-se às isotermas lineares, válidas somente para sistemas diluídos. A utilização destes parâmetros limitou a produtividade do processo LMS, para que pudessem ser atingidos os níveis desejados de pureza. A operação do LMS com altos valores de pureza e de produtividade só é factível depois de medidas as isotermas não-lineares, válidas para sistemas com altas concentrações, ficando este estudo como sugestão para trabalhos futuros.

## 2. OBJETIVOS

- Depois de montada a unidade LMS a partir de seus componentes, testar o funcionamento do sistema de atuação automática das válvulas multiposição;
- Caracterizar o leito de *MCTA* nas colunas, através de medidas de porosidade, e estudar o equilíbrio de adsorção dos enantiômeros da cetamina nessa fase estacionária, através da medição das isotermas lineares, válidas para sistemas com baixa concentração;
- Através da aplicação de metodologias da literatura projetar as condições operacionais do LMS que podem levar à separação dos enantiômeros da cetamina, usando os dados obtidos com a medição das isotermas lineares;
- Construir curvas de calibração para os dois medidores do sistema de análise em linha, através da utilização de soluções contendo quantidades conhecidas de cada enantiômero da cetamina;
- Efetuar corridas experimentais no sistema LMS sob diferentes condições operacionais, nas quais a principal variável estudada consistiu na taxa de alimentação de racêmico, em g/dia;
- Através do aumento da taxa de alimentação de racêmico, visando a maximização da produtividade do processo, identificar o limite de validade das isotermas lineares;
- Testar a precisão do sistema de análise em linha na caracterização das correntes de saída do LMS, através da comparação da pureza medida pelo mesmo com a pureza medida através de injeções de amostras das correntes em um sistema de análise por CLAE;
- Comparar os dados obtidos experimentalmente na operação do LMS com aqueles obtidos através do uso de um programa de simulação computacional do processo, que tem como dados de entrada, dentre outros, as vazões das correntes e os parâmetros do equilíbrio de adsorção (isotermas lineares).

### 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1. O PROCESSO DE LEITO MÓVEL SIMULADO

A compreensão do processo de *leito móvel simulado* (LMS) depende necessariamente da observação de um outro processo, o processo de *leito móvel real* (LMR). O processo de LMR é um processo cromatográfico no qual, ao contrário dos processos tradicionais de leito fixo, o sólido adsorvente se move em contracorrente ao líquido. A vantagem desse tipo de movimento está na sua propriedade de aumentar a força motriz da separação, como acontece em um trocador de calor, aumentando assim a eficiência de utilização do adsorvente (LERCH & RATKOWSKI, 1967).

Um esboço do processo LMR é mostrado na Figura 3.1 (MAZZOTTI, STORTI, MORBIDELLI, 1997a). A unidade é dividida em 4 seções, ou zonas, cada uma com um papel específico na separação. Considere-se uma mistura contendo um solvente inerte e dois componentes a serem separados: o componente com maior afinidade pelo adsorvente, *A*, coletado na corrente de *extrato*, e o componente com menor afinidade *B*, coletado na corrente de *refinado*. A separação é efetuada nas duas seções centrais, onde o componente *A* é levado para baixo, para a corrente de extrato, enquanto que o componente *B* é levado para cima, para a corrente de refinado. O dessorvente (*D*), que geralmente também exerce o papel de solvente, é alimentado na base da seção 1, de modo a dessorver o componente *A* e regenerar o sólido adsorvente, que é reciclado para o topo da seção 4. O componente *B* é adsorvido na seção 4, de forma a regenerar o dessorvente, que é reciclado para a base da unidade, onde é misturado à corrente de adsorvente fresco, e realimentado na seção 1.

A vantagem de se trabalhar com o sólido movendo-se em contracorrente ao líquido, ao invés de mantê-lo fixo, pode ser ilustrada pela Figura 3.2 (JUZA *et al.*, 2000). Na parte (a) desta figura, vê-se que a situação em um leito fixo que visa separar dois compostos é similar a uma corrida que tem por competidores um gato e uma tartaruga. O gato representa o componente que tem menor afinidade com o sólido adsorvente, e que por isso corre mais rápido. A tartaruga representa o componente com maior afinidade, e que por isso é mais lento. Pode-se otimizar a separação entre o gato e a tartaruga se a disputa se der sobre uma correia transportadora movendo-se no sentido oposto ao dos dois, com velocidade maior que a da tartaruga e menor que a do gato. A tartaruga é então jogada para

a esquerda, sendo arrastada pela correia, e o gato sai à direita, pois move-se mais rapidamente que a correia. Pode-se alimentar continuamente gatos e tartarugas no meio da correia; os primeiros sairão sempre à direita e as últimas sempre à esquerda.

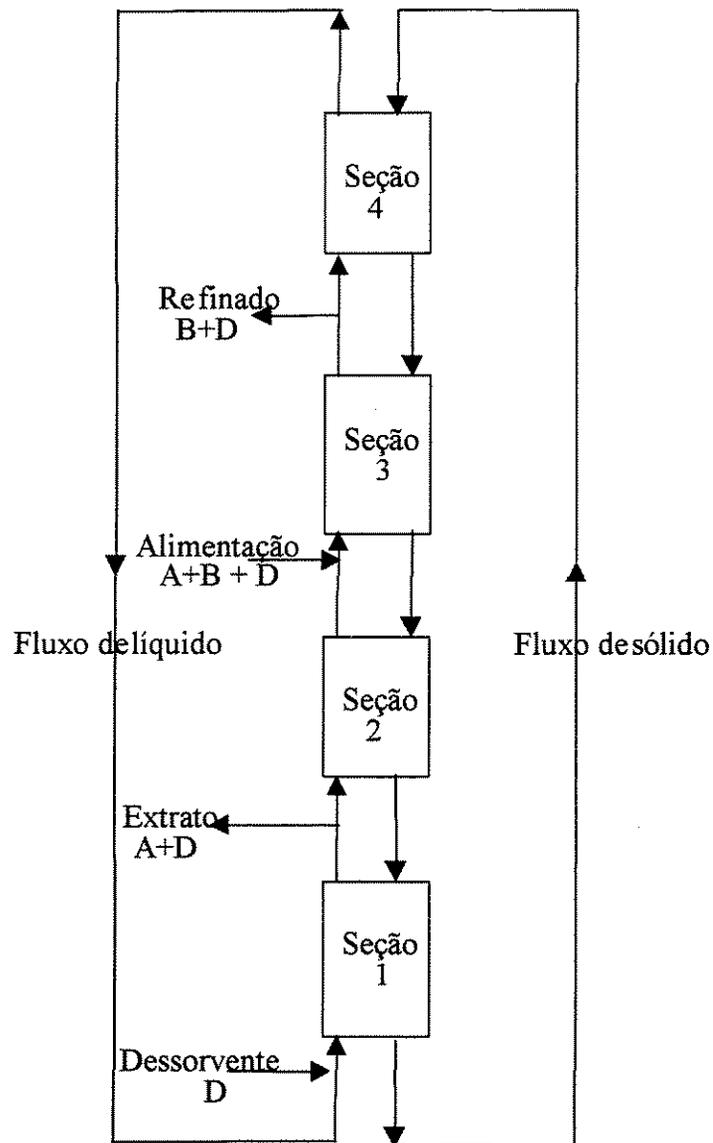


Figura 3.1 (MAZZOTTI *et al.*, 1997a) - Esquema de uma unidade de adsorção de operação contínua, com movimento real em contracorrente do sólido e do líquido, contendo quatro seções. É considerada a separação binária de um componente fortemente adsorvido *A* e de um componente fracamente adsorvido *B*.

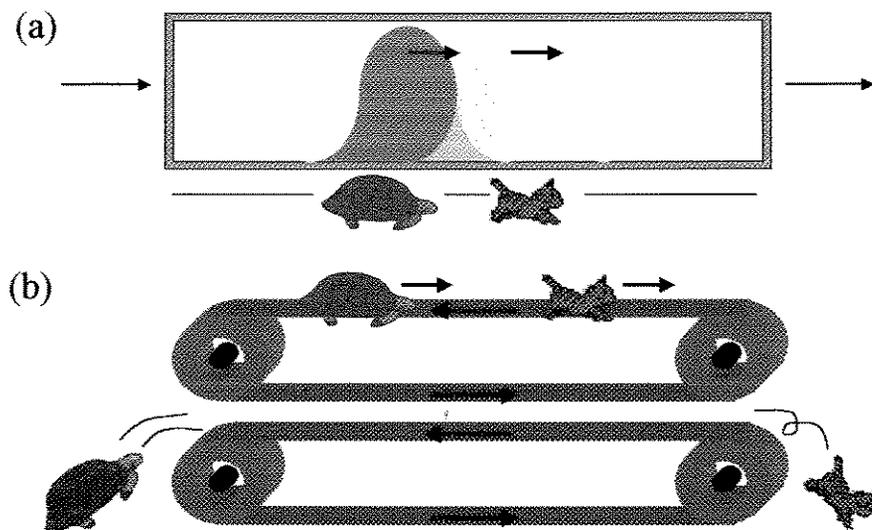


Figura 3.2 (JUZA *et al.*, 2000) – (a) Uma coluna cromatográfica e sua metáfora zoológica: a lenta tartaruga e a espécie mais fortemente retida *A* se movem mais vagarosamente que o veloz gato e a espécie mais fracamente retida *B*. (b) O separador gato - tartaruga contínuo. A velocidade da correia transportadora é oposta e intermediária às velocidades do gato e da tartaruga.

A configuração LMR não é um esquema eficiente de processo porque a movimentação do sólido muitas vezes não se dá na forma desejada. Para que se aproveitem as vantagens de um escoamento em contracorrente, que maximiza a força motriz da separação, é necessário que o sólido flua de forma ordenada, ou seja, num fluxo aproximadamente empistonado. No entanto, o sólido adsorvente pode consistir em um pó muito fino que tem a tendência de se agitar mais do que deveria, ocorrendo um desvio do tipo de fluxo que seria o ideal, desvio este conhecido por retromistura ("backmixing"). A movimentação do sólido também leva à erosão das partículas e a problemas de atrito (MAZZOTTI, PEDEFERRI, MORBIDELLI, 1996).

Para eliminar as dificuldades inerentes à movimentação do sólido, e ao mesmo tempo aproveitar as vantagens do escoamento em contracorrente, na prática costuma-se utilizar o *leito móvel simulado*, no qual os leitos de adsorvente são fixos, e o movimento do sólido é simulado através da troca periódica da posição de cada porta de entrada e saída da unidade na mesma direção do fluxo de líquido. Uma ilustração desse tipo de unidade é dado na Figura 3.3. Cada seção da unidade LMS é dividida em subseções (5-1-3-3 no exemplo

abaixo), de forma a imitar o movimento em contracorrente do sólido. Cada subseção corresponde a uma coluna cromatográfica (STORTI *et al.*, 1995).

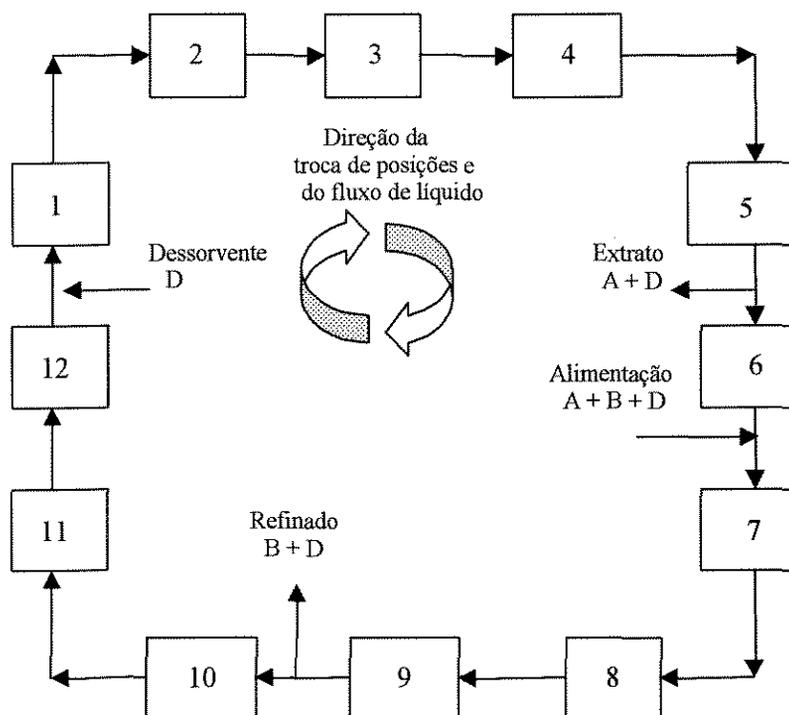


Figura 3.3 (STORTI *et al.*, 1995) - Esquema de uma unidade de LMS para a separação contínua por adsorção, com distribuição de seções 5 – 1 – 3 – 3.

Uma unidade LMS com outra configuração (3 – 3 – 3 – 3) é mostrada na Figura 3.4 (PAIS, LOUREIRO, RODRIGUES, 1997a). As portas utilizadas após uma troca de posição das correntes são mostradas pelas setas tracejadas.

O processo LMS foi originalmente desenvolvido pela UOP (“Universal Oil Products”) na década de 1950, e patenteada no início da década de 1960 sob o nome genérico de *Sorbex*, para a separação em larga escala de hidrocarbonetos em plantas com capacidade de produção de mais de 10000 toneladas de produto por ano. Até recentemente, aproximadamente 100 unidades *Sorbex* foram construídas e licenciadas para processar derivados de petróleo (JUZA *et al.*, 2000).

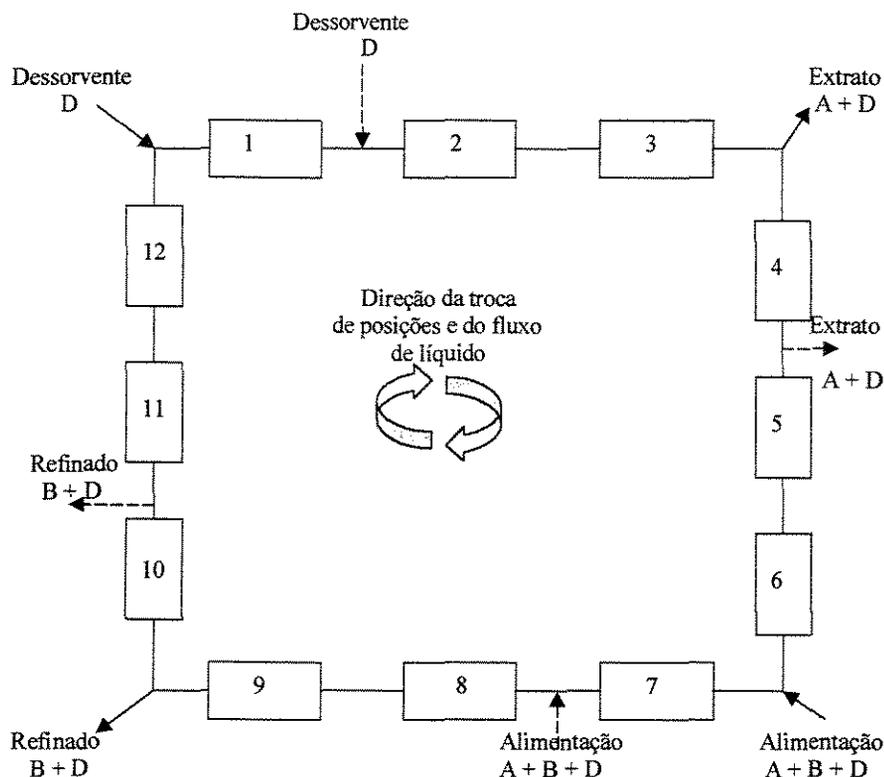


Figura 3.4 (PAIS *et al.*, 1997) - Esquema de uma unidade de LMS para a separação contínua por adsorção, com distribuição de seções 3 – 3– 3 – 3.

O processo LMS, em seus primórdios, não apresentava a estrutura de colunas em série como se viu nas configurações mostradas nas Figuras 3.3 e 3.4. As unidades *Sorbex* continham uma única coluna com várias portas de entrada e saída ao longo de seu comprimento, que permitiam a troca das posições das correntes. BARKER & DEEBLE (1973, 1975) introduziram a configuração de múltiplas colunas, fazendo a separação de uma mistura de 1, 1, 1 – tricloroetano e 1, 1, 2 – tricloro – 1,2,2- trifloroetano. Depois do trabalho desses autores, por quase duas décadas considerou-se a configuração com 12 colunas, empregada pelos mesmos, como necessária à correta simulação do movimento do leito, sendo repetida na maioria dos trabalhos. O mito só foi derrubado em 1992 (STORTI *et al.*), quando ficou demonstrado que a movimentação do leito pode ser simulada com sucesso em um conjunto contendo apenas 6 colunas, apresentando um arranjo mais simples de tubulações e válvulas que as configurações que contém mais subseções. Esses autores também inovaram em relação ao estado de agregação do sistema processado, que pela primeira vez consistiu em uma mistura gasosa, formada por *m* e *p*-xilenos. FISH, CARR, ARIS (1993) foram ainda mais além na redução do número de colunas, operando com

sucesso uma planta com apenas 4 portas, fazendo a separação de misturas de propileno e dimetil-eter.

Não só misturas binárias, formadas por dois solutos  $A$  e  $B$  mais um solvente  $D$  podem ser separadas pelo processo LMS, mas também misturas multicomponente. Ao processar uma alimentação multicomponente, uma unidade LMS distribui seus componentes nas correntes de extrato e de refinado de acordo com a afinidade dos mesmos pelo sólido adsorvente. A separação se dá de forma que os componentes com afinidade maior ou igual à do *componente-chave*, escolhido segundo os objetivos da separação, são coletados na corrente de extrato, e aqueles com afinidade menor, são coletados na corrente de refinado (MAZZOTTI, STORTI, MORBIDELLI, 1994).

A separação dos açúcares glicose e frutose por HASHIMOTO *et al.* (1983) estendeu a aplicação do processo a compostos solúveis em água, e atualmente o mesmo é empregado na produção industrial de vários mono e oligossacarídeos (SCHULTE & STRUBE, 2001).

A partir do início da década de 1990, o processo LMS foi adotado pelas indústrias farmacêutica e de aromas, passando a ser aplicado em separações de química fina. Dentre estas, a resolução de racêmicos, efetuada através do LMS pela primeira vez em 1992 por NEGAWA & SHOJI, abriu um novo e amplo leque de aplicações, que será abordado de forma detalhada na seção 3.3.

Devido à natureza contínua dos processos LMR, logo após a partida da unidade segue-se uma fase transiente, e depois desta o processo opera no regime estacionário. O processo LMS, em contraste, apresenta um regime estacionário *cíclico*, no qual o comportamento da unidade, dependente do tempo, se repete após a troca de posições ter completado um *ciclo*. Por isso, para se modelar o regime estacionário de uma unidade LMS, é necessário um modelo *dependente do tempo*, enquanto que para uma unidade LMR, um modelo *independente do tempo* é suficiente. Esta é uma das razões pelas quais costuma-se recorrer à unidade LMR para se modelar o estado estacionário cíclico da unidade LMS, valendo-se da equivalência entre os dois processos. Este recurso é mais freqüentemente explorado na etapa de projeto das condições operacionais da unidade LMS (MAZZOTTI *et al.*, 1997a).

O desempenho da unidade LMS é o mesmo da LMR desde que algumas regras quanto às condições operacionais sejam obedecidas. Uma delas se refere à velocidade relativa entre o sólido e o líquido, que deve ser a mesma nos dois tipos de processo, em cada uma das zonas. Como no LMR o sólido se movimenta no sentido contrário ao do líquido, e no LMS o sólido é estacionário, é necessário que a velocidade *do líquido* neste último seja maior que no primeiro, para que a velocidade *relativa* entre sólido e líquido seja a mesma nas duas unidades (PAIS *et al.*, 1997a). Equacionando:

$$(\text{Veloc. relativa sólido - líquido})_{LMS, \text{seção } j} = (\text{Veloc. relativa sólido - líquido})_{LMR, \text{seção } j}$$

$$(v_j)_{LMS} = (v_j)_{LMR} + (u_s) \quad (3.1)$$

onde  $v_j$  é a velocidade intersticial do líquido na seção  $j$

e  $u_s$  é a velocidade do sólido (só existe na unidade LMR).

Sabe-se que a velocidade do líquido multiplicada pela área que o mesmo atravessa resulta na vazão volumétrica de líquido. Esta área é a área intersticial, dada por:

$$(A)_{int} = (A)_{seção} \cdot \varepsilon \quad (3.2)$$

onde  $\varepsilon$  é a porosidade relacionada aos espaços vazios entre as partículas do leito (porosidade intersticial, ou porosidade do leito)

e  $(A)_{seção}$  é a área da seção transversal da coluna

A velocidade do sólido multiplicada pela área que o mesmo atravessa resulta na vazão volumétrica de sólido. Esta área é dada pela área da seção transversal da coluna multiplicada por  $(1 - \varepsilon)$ :

$$(A)_{sólido} = (A)_{seção} \cdot (1 - \varepsilon) \quad (3.3)$$

A vazão volumétrica de sólido  $Q_S$ , incluindo os poros no interior das partículas, é então dada por:

$$Q_S = u_s \cdot (A)_{seção} \cdot (1 - \varepsilon)$$

$$u_s = Q_S / [(A)_{seção} \cdot (1 - \varepsilon)] \quad (3.4)$$

Multiplicando-se a Equação (3.1) pela área intersticial, tem-se:

$$(Q_j)_{LMS} = (Q_j)_{LMR} + u_s \cdot (A)_{int} \quad (3.5)$$

onde  $(Q_j)_{LMS}$  é a vazão volumétrica de líquido na seção  $j$  do LMS

e  $(Q_j)_{LMR}$  é a vazão volumétrica de líquido na seção  $j$  do LMR.

Substituindo-se as Equações (3.2) e (3.4) na Equação (3.5), obtém-se:

$$(Q_j)_{LMS} = (Q_j)_{LMR} + \frac{\varepsilon}{(1-\varepsilon)} \cdot Q_S \quad (3.6)$$

Outra regra de equivalência entre o LMR e o LMS refere-se ao movimento do sólido. Na unidade LMR, as posições das entradas (alimentação, dessorvente) e das saídas (refinado, extrato) são fixas, e *o sólido se movimenta*. Na unidade LMS da Figura 3.2, *o sólido é fixo e as posições das entradas e das saídas se movimentam*. A troca de posições se dá periodicamente (aqui define-se o tempo de troca  $t^*$ ), na direção do escoamento do líquido, *simulando-se* assim o movimento do sólido.

Um observador que estivesse parado em um ponto de entrada ou saída de fluido na unidade LMR (por exemplo, na saída de refinado), veria o sólido se mover. Na unidade LMS, um observador não poderia estar *parado* na posição de saída de refinado, porque a mesma não é fixa. No entanto, se o observador se movesse junto com o ponto de saída do refinado, ou seja, acompanhando as mudanças de posição, *teria a impressão de que os leitos de sólido estariam se movendo, em contracorrente ao líquido*.

Nesse raciocínio, no tempo decorrido entre duas trocas de posições  $t^*$ , o volume de sólido que se “move” na unidade LMS corresponde ao volume de sólido contido em uma coluna. A razão entre este volume de sólido e o tempo  $t^*$  deve ser igual à vazão real de sólido que existe na unidade LMR:

$$\frac{V \cdot (1-\varepsilon)}{t^*} = Q_S \quad (3.7)$$

onde  $V$  é o volume da coluna.

As Equações (3.6) e (3.7) são as relações de equivalência entre as unidades LMR e LMS que devem ser obedecidas no projeto das condições operacionais do LMS. A Tabela 3.1 fornece uma comparação entre as duas unidades, mostrando as semelhanças e diferenças entre uma e outra (CHARTON & NICOUD, 1995).

Tabela 3.1 – Comparação entre a unidade LMS e a LMR correspondente (CHARTON & NICOUD, 1995).

LMR	LMS
Estado estacionário	Estado estacionário cíclico
Movimento real do sólido	Troca periódica dos pontos de coleta/injeção
$Q_S$	$t^* = [V.(1-\varepsilon)] / Q_S$
$(Q_j)_{LMR}$ $j = 1, 2, 3, 4$	$(Q_j)_{LMS} = (Q_j)_{LMR} + \frac{\varepsilon}{(1-\varepsilon)} \cdot Q_S$ $j = 1, 2, 3, 4$
Fluxos de dessorvente, alimentação, extrato, refinado	Fluxos de dessorvente, alimentação, extrato, refinado

### 3.2. PROJETO DAS CONDIÇÕES OPERACIONAIS DO PROCESSO LMS

Ao tentar dar partida em uma unidade LMS, o operador deparar-se-á necessariamente com uma série de questões. A primeira refere-se às vazões nas bombas. Supondo que se queira processar uma quantidade pré-determinada de material por dia, ou por hora, tem-se então a vazão na bomba de alimentação. Definida esta vazão, sobram ainda: a vazão de entrada de dessorvente, as vazões de extrato e de refinado, e a vazão de saída de dessorvente (no caso de LMS em malha aberta, como será mostrado posteriormente). Como fixar estas vazões? Qual a proporção entre as mesmas? Quais critérios devem ser seguidos para fixá-las?

Outra questão surgirá ainda: qual o tempo de troca das posições das correntes de fluido na unidade?

A resposta para estas questões tem sido fornecida pela *Teoria do Equilíbrio*. Tal teoria fornece, a partir de um modelo matemático simplificado, cada um dos parâmetros de operação em questão, a partir dos dados de equilíbrio do sistema (isotermas), e das concentrações na alimentação (no caso de isotermas não-lineares, como será exposto posteriormente).

A Teoria do Equilíbrio é uma estratégia de projeto das condições operacionais do LMS que recorre à equivalência entre o mesmo e o processo LMR, dada pelas Equações (3.6) e (3.7). Aplica-se um balanço material simplificado para cada componente  $i$  em uma dada seção  $j$  da unidade LMR, e por meio das referidas equações de equivalência, pode-se estender as conclusões geradas para a unidade LMS.

As simplificações assumidas pela Teoria do Equilíbrio são as seguintes (RHEE, ARIS, AMUNDSON\*):

1. A vazão volumétrica de cada fase e a porosidade da fase sólida são constantes;
2. O efeito da dispersão axial e da resistência à transferência de massa são desprezíveis;
3. O equilíbrio termodinâmico é atingido em *todos os pontos da coluna*, em todos os instantes;
4. O processo de adsorção é isotérmico.

Dentre os modelos comumente utilizados para representar processos cromatográficos, o da Teoria do Equilíbrio corresponde ao modelo dito *ideal*, devido às simplificações 2 e 3 acima (GUIOCHON, 2002).

\* RHEE, H. K.; ARIS, R.; AMUNDSON, N. R. apud STORTI, G.; MASI, M.; CARRÀ, S.; MORBIDELLI, M. – Optimal design of countercurrent adsorption separation processes involving nonlinear equilibria. *Chem. Eng. Sci.*, **44**, 1329, 1989.

A compreensão do método começa com a definição do parâmetro  $f_{ij}$ , que corresponde à diferença entre o fluxo mássico efetivo de um dado componente  $i$  com o líquido  $(n_i)^L$  e o fluxo mássico efetivo do mesmo com o sólido adsorvente  $(n_i)^S$ , em uma dada seção  $j$  da unidade LMR:

$$f_{i,j} = (n_i)_j^L - (n_i)_j^S \quad (3.8)$$

A simplificação 3 da Teoria do Equilíbrio, relativa ao estabelecimento do equilíbrio termodinâmico *em todos os pontos da secção transversal da coluna*, considera que a concentração de cada componente  $i$  na fase líquida é sempre a mesma, independente da localização. Seja no seio da fase líquida, ou em pontos adjacentes à superfície externa da partícula, ou no líquido localizado no interior dos poros, considera-se que a concentração de  $i$  em uma dada seção  $j$  da unidade, na fase líquida, é a mesma  $c_{ij}$ . A mesma consideração é válida também para a fase sólida, na qual a concentração de  $i$  é dada por  $n_{ij}$ , independente da localização. Além disso, considera-se que estas duas concentrações se encontram em equilíbrio termodinâmico, e portanto podem ser relacionadas através da isoterma de equilíbrio.

Sendo assim, o parâmetro  $f_{ij}$  pode ser escrito como:

$$f_{ij} = c_{ij} \cdot (Q_j)_{ef} - n_{ij} \cdot (Q_S)_{ef} \quad (3.9)$$

onde  $(Q_j)_{ef}$  e  $(Q_S)_{ef}$  são as vazões efetivas de líquido e de sólido na seção  $j$  da unidade LMR.

A definição de uma vazão efetiva para o líquido leva em conta que uma fração do mesmo se encontra no interior dos poros do adsorvente, sendo transportada pelas partículas.

Na seção  $j$ , tem-se então:

$$(Q_j)_{ef} = Q_j - Q_S \cdot \varepsilon_p \quad (3.10)$$

onde  $\varepsilon_p$  é a porosidade das partículas de adsorvente.

A definição de uma vazão efetiva  $(Q_S)_{ef}$  para o sólido leva em conta a sua porosidade, ou seja, é descontado o volume de vazios dentro do mesmo:

$$(Q_S)_{ef} = Q_S \cdot (1 - \varepsilon_p) \quad (3.11)$$

Inserindo-se as Equações (3.10) e (3.11) na Equação (3.9), obtém-se:

$$f_{ij} = c_{ij} \cdot (Q_j - Q_S \cdot \varepsilon_p) - n_{ij} \cdot [Q_S \cdot (1 - \varepsilon_p)] \quad (3.12)$$

Definindo-se o parâmetro  $m_j$ , como a razão entre as vazões efetivas de líquido e de sólido na seção  $j$  da unidade LMR, tem-se:

$$m_j = \frac{Q_j - Q_S \cdot \varepsilon_p}{Q_S \cdot (1 - \varepsilon_p)} \quad (3.13)$$

Combinando-se as Equações (3.12) e (3.13) obtém-se:

$$f_{ij} = Q_S \cdot (1 - \varepsilon_p) \cdot [c_{ij} \cdot m_j - n_{ij}] \quad (3.14)$$

É fácil de se compreender que se  $f_{ij}$  for maior que zero, na seção  $j$  o componente  $i$  tem um deslocamento para cima, acompanhando o líquido, e se  $f_{ij}$  for menor que zero, seu deslocamento é para baixo, acompanhando o sólido.

Como  $Q_S > 0$  e  $(1 - \varepsilon_p) > 0$ , e a análise do sinal de  $f_{ij}$  se restringe à análise do sinal do termo entre colchetes. Então, para que  $i$  se desloque para cima, tem-se:

$$f_{ij} > 0 \Rightarrow [c_{ij} \cdot m_j - n_{ij}] > 0 \Rightarrow m_j > \frac{n_{ij}}{c_{ij}} \quad (3.15)$$

E para que  $i$  se desloque para baixo:

$$f_{ij} < 0 \Rightarrow [c_{ij} \cdot m_j - n_{ij}] < 0 \Rightarrow m_j < \frac{n_{ij}}{c_{ij}} \quad (3.16)$$

Observando-se a unidade LMR mostrada na Figura 3.1, em função do papel que cada uma das seções da unidade deve exercer na separação, pode-se dizer, para cada componente em cada seção, qual deve ser a direção que o mesmo deve tomar, ou seja, se deve subir acompanhando o líquido ou se deve descer, acompanhando o sólido.

## Seção 1

A seção 1 é a única da unidade na qual o componente mais fortemente adsorvido  $A$  deve subir com o líquido, para ser extraído na corrente de extrato, entre as seções 1 e 2, e também para que ocorra a regeneração do adsorvente, que é reciclado para o topo da seção 4. Quanto ao componente fracamente adsorvido  $B$ , em princípio este deve se encontrar em uma quantidade muito pequena nesta seção, para não poluir a corrente de extrato, devendo ser arrastado pelo sólido na seção 4. Aplica-se então a Inequação (3.15) para o componente  $A$ :

$$m_1 > \frac{n_{A1}}{c_{A1}} \quad (3.17)$$

## Seção 2

Na seção 2, o componente  $A$  deve descer com o sólido, rumo à seção 1, onde é dessorvido para sair na corrente de extrato. Por sua vez, o componente  $B$  deve subir com o líquido, rumo à saída do refinado, entre as seções 3 e 4. Tem-se então:

$$m_2 < \frac{n_{A2}}{c_{A2}} \quad \text{e} \quad m_2 > \frac{n_{B2}}{c_{B2}}$$

Combinando-se as duas Inequações acima, obtém-se:

$$\frac{n_{B2}}{c_{B2}} < m_2 < \frac{n_{A2}}{c_{A2}} \quad (3.18)$$

## Seção 3

Na seção 3, o componente  $A$  deve descer com o sólido, sendo adsorvido a partir do ponto de injeção da alimentação, entre as seções 2 e 3, e o componente  $B$  deve subir com o líquido, para ser retirado na corrente de refinado, entre as seções 3 e 4. As exigências quanto à direção que cada componente deve tomar são então idênticas às da seção 2, levando a:

$$\frac{n_{B3}}{c_{B3}} < m_3 < \frac{n_{A3}}{c_{A3}} \quad (3.19)$$

## Seção 4

A seção 4 é a única da unidade na qual o componente fracamente adsorvido  $B$  deve descer com o sólido, para que ocorra a regeneração do dessorvente, que é reciclado para a base da seção 1. Quanto ao componente  $A$ , este também deve descer com o sólido. Tem-se então:

$$m_4 < \frac{n_{B4}}{c_{B4}} \quad \text{e} \quad m_4 < \frac{n_{A4}}{c_{A4}}$$

Como o componente  $B$  é mais fracamente adsorvido que  $A$ , se a primeira inEquação acima for atendida, a segunda também será, podendo-se então omiti-la:

$$m_4 < \frac{n_{B4}}{c_{B4}} \quad (3.20)$$

A Teoria do Equilíbrio considera que as concentrações  $c_{ij}$  e  $n_{ij}$  são concentrações em equilíbrio termodinâmico, seguindo portanto a equação da isoterma de equilíbrio. Se a adsorção seguir a lei de Henry, ou seja, se a isoterma for linear (válido para soluções diluídas), tem-se:

$$n_i = H_i \cdot c_i \quad (3.21)$$

Substituindo-se a Equação (3.21) nas Inequações (3.17) - (3.20), obtém-se:

$$m_1 > H_A \quad (3.22)$$

$$H_B < m_2 < H_A \quad (3.23)$$

$$H_B < m_3 < H_A \quad (3.24)$$

$$m_4 < H_B \quad (3.25)$$

Vale lembrar que as condições acima foram desenvolvidas para a unidade LMR. No entanto, são válidas também para a unidade LMS, desde que as regras de equivalência dadas pelas Equações (3.6) e (3.7) sejam seguidas. Combinando estas duas equações, mais a Equação (3.13), que define o parâmetro  $m_j$ , obtém-se para uma unidade LMS:

$$m_j = \frac{Q_j^{LMS} \cdot t^* - V \cdot \varepsilon^*}{V \cdot (1 - \varepsilon^*)} \quad (3.26)$$

onde  $t^*$  é o tempo de troca das posições das correntes da unidade LMS,

e  $\varepsilon^*$  é a porosidade total do leito, relativa aos espaços vazios dos poros do adsorvente mais os espaços entre as partículas, dada por:  $\varepsilon^* = \varepsilon + \varepsilon_p \cdot (1 - \varepsilon)$ .

As condições (3.22) - (3.25) definem uma região no espaço de quatro dimensões cujas coordenadas são os parâmetros  $m_1, m_2, m_3, m_4$ , e cujos pontos representam condições operacionais correspondentes à completa *separação dos componentes A e B*, significando que na corrente de refinado só se encontra *dessorvente + B*, e na corrente de extrato só se encontra *dessorvente + A*, ou seja, a pureza de ambas as correntes é de 100%. As purezas das correntes são definidas por:

$$P_{Ex} = \frac{100 \cdot (c_A)_{Ex}}{(c_A)_{Ex} + (c_B)_{Ex}} \quad (3.27)$$

$$P_{Ref} = \frac{100 \cdot (c_B)_{Ref}}{(c_A)_{Ref} + (c_B)_{Ref}} \quad (3.28)$$

É válido lembrar que estas condições não dependem da composição da alimentação. Como as isotermas de equilíbrio lineares se aplicam somente quando as espécies presentes se apresentam muito diluídas, a exigência de condições de diluição infinita está implícita nas condições (3.22) - (3.25).

Considerando-se as seções 2 e 3 da unidade LMR, que exercem um papel fundamental na separação, vê-se na Figura 3.1 que se a alimentação injetada entre estas duas zonas se movimentar para cima, rumo à zona 3, então  $m_3 > m_2$  e as condições (3.23) e (3.24) podem ser agrupadas em uma só:

$$H_B < m_2 < m_3 < H_A \quad (3.29)$$

As condições expressas na Inequação (3.29) definem a projeção da região de completa separação, contida em um espaço de quatro dimensões, sobre o plano  $(m_2, m_3)$ . A Figura 3.5 mostra um exemplo desse diagrama, conhecido como *gráfico do triângulo*, para um sistema descrito pela isoterma linear, com  $H_A = 4,74$  e  $H_B = 2,33$ . É válido ressaltar que

o gráfico mostrado nesta figura só tem alguma validade se não forem desrespeitadas as condições (3.22) e (3.25).

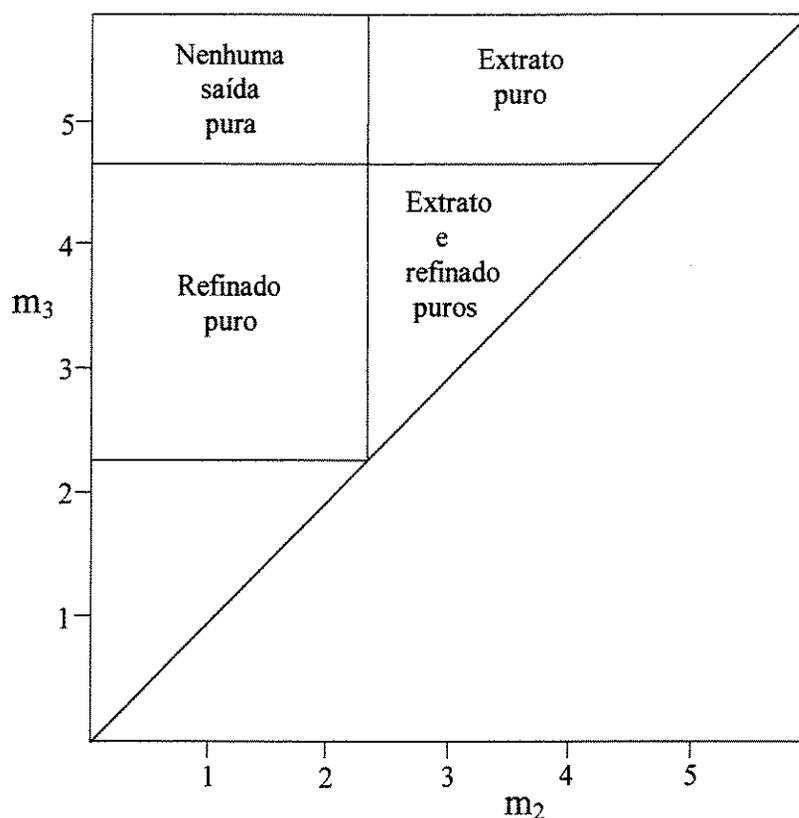


Figura 3.5 - Regiões do plano ( $m_2 - m_3$ ) com diferentes regimes de separação em termos da pureza das correntes de saída, para um sistema descrito pela isoterma linear com  $H_A = 4,74$  e  $H_B = 2,33$ .

Estes resultados mostram que, com base na teoria do equilíbrio e considerando a isoterma linear (de Henry), se as vazões  $m_1$  e  $m_4$  satisfizerem as restrições (3.22) e (3.25), pode-se prever o desempenho da unidade LMS (ou LMR) com base na posição que o ponto determinado pelas condições operacionais ocupa no plano ( $m_2, m_3$ ).

Quando se tem uma mistura que não atende às condições de diluição necessárias para se aplicar a isoterma linear (de Henry), deve-se aplicar outro modelo de isoterma. A aplicabilidade da Equação (3.21) é limitada, porque a mesma não considera a presença de dois fenômenos (STORTI *et al.*, 1993):

1. *A competição entre os componentes da mistura pelos sítios de adsorção.* Na Equação (3.21), vê-se que as concentrações dos demais componentes da mistura não influenciam no equilíbrio de adsorção do componente  $i$ , simplificação esta que advém da suposição de que as concentrações de soluto na mistura são muito baixas;
2. *A saturação do adsorvente.* Os sítios de adsorção em um dado adsorvente não são infinitos em número. Quando todos eles estiverem ocupados, o adsorvente estará saturado, e por mais concentrada que seja a mistura, a concentração de equilíbrio no sólido não mais aumentará. Para levar em consideração este fenômeno, na equação do modelo  $n_i$  deve tender a um limite finito quando  $c_i$  tende ao infinito, e esta característica não está presente na Equação (3.21).

Para que a produtividade do processo LMS atinja os patamares exigidos na escala preparativa, é necessário que se trabalhe com altas concentrações na alimentação, o que pode fazer com que os dois fenômenos citados adquiram importância, devendo ser levados em consideração. Para isso, deve-se estudar em profundidade o comportamento do sistema cromatográfico quando submetido a altas concentrações dos solutos  $A$  e  $B$  juntos, o que pode ser feito através de testes já protocolados na literatura (SEIDEL-MORGENSTERN & GUIOCHON, 1993; GUIOCHON, SHIRAZI, KATTI, 1994; PAIS, LOUREIRO, RODRIGUES, 1998; JAMES *et al.*, 1999; LISEC, HUGO, SEIDEL-MORGENSTERN, 2001; MIHLBACHLER *et al.*, 2002), culminando no cálculo de parâmetros característicos de isotermas não-lineares, mais apropriadas ao caso.

Um modelo que tem apresentado grande aplicabilidade consiste na *isoterma não-estequiométrica competitiva de Langmuir* (MAZZOTTI *et al.*, 1997a):

$$n_i = \frac{H_i \cdot c_i}{1 + K_A \cdot c_A + K_B \cdot c_B} \quad (3.30)$$

É interessante observar que a Equação (3.30), no caso em que as concentrações  $c_A$  e  $c_B$  são muito baixas, ou seja, o sistema é diluído, reduz-se a  $n_i = H_i \cdot c_i$ , que corresponde à Equação (3.21).

No caso de isotermas não lineares como exemplificado pela Equação (3.30), vê-se que não se pode explicitar a razão  $n_i/c_i$ , de forma a substituí-la nas condições (3.17) - (3.20), como foi feito no caso que seguia a Lei de Henry. A obtenção de equações como as

(3.22) – (3.25), definindo a região de completa separação, não é automática, e envolve desenvolvimentos matemáticos de considerável complexidade. A definição da região de completa separação depende sempre do modelo de isoterma proposto, e são vários os tipos encontrados na literatura, dos quais as Equações (3.21) e (3.30) são meros exemplos. Vários pesquisadores têm abordado o tema, empregando diversos modelos de isotermas não-lineares (STORTI *et al.*, 1989; STORTI *et al.*, 1993; MAZZOTTI, STORTI, MORBIDELLI, 1994; STORTI *et al.*, 1995; MAZZOTTI, STORTI, MORBIDELLI, 1996; MAZZOTTI *et al.*, 1997a,b; PAIS *et al.*, 1997a,b; PAIS *et al.*, 1998; CHIANG, 1998; FRANCOTTE *et al.*, 1998; GENTILINI *et al.*, 1998; HEUER *et al.*, 1998; JUZA *et al.*, 1998; MIGLIORINI, MAZZOTTI, MORBIDELLI, 1998; AZEVEDO, PAIS, RODRIGUES, 1999; MIGLIORINI *et al.*, 1999; PEDEFERRI *et al.*, 1999; KHATTABI *et al.*, 2000; MIGLIORINI *et al.*, 2000; MIHLBACHLER *et al.*, 2001; KASPEREIT *et al.*, 2002; MIHLBACHLER *et al.*, 2002).

Para uma mistura binária com solutos  $A$  e  $B$ , cuja adsorção tem comportamento descrito pela Equação (3.30), e que contém um solvente que não é adsorvido no adsorvente, as Inequações que definem a região de completa separação são dadas por (MIGLIORINI *et al.*, 1998):

$$H_A < m_1 < \infty \quad (3.31)$$

$$m_{2,\min}(m_2, m_3) < m_2 < m_3 < m_{3,\max}(m_2, m_3) \quad (3.32)$$

$$\frac{-\varepsilon_p}{1-\varepsilon_p} < m_4 < m_{4,\max}(m_2, m_3) =$$

$$\frac{1}{2} \{ H_B + m_3 + K_B \cdot (c_B)_F \cdot (m_3 - m_2) - \sqrt{[H_B + m_3 + K_B \cdot (c_B)_F \cdot (m_3 - m_2)]^2 - 4H_B m_3} \} \quad (3.33)$$

onde o subscrito  $F$  se refere às condições na corrente de alimentação.

Os limites de  $m_1$  e  $m_4$  são explícitos. No entanto, o limite inferior de  $m_1$  não depende de outras razões de fluxo, enquanto que o limite superior de  $m_4$  é uma função explícita de  $m_2$  e  $m_3$ .

Os limites de  $m_2$  e  $m_3$  são implícitos, mas não dependem de  $m_1$  e  $m_4$ . Por isso, como no caso das isotermas lineares, eles podem ser usados para definir a região de

completa separação no plano  $(m_2, m_3)$ . Para o caso de uma mistura composta pelos solutos  $A$  e  $B$  mais um solvente que não é adsorvido pelo adsorvente, a região de completa separação é mostrada na Figura 3.6 (MIGLIORINI *et al.*, 1998).

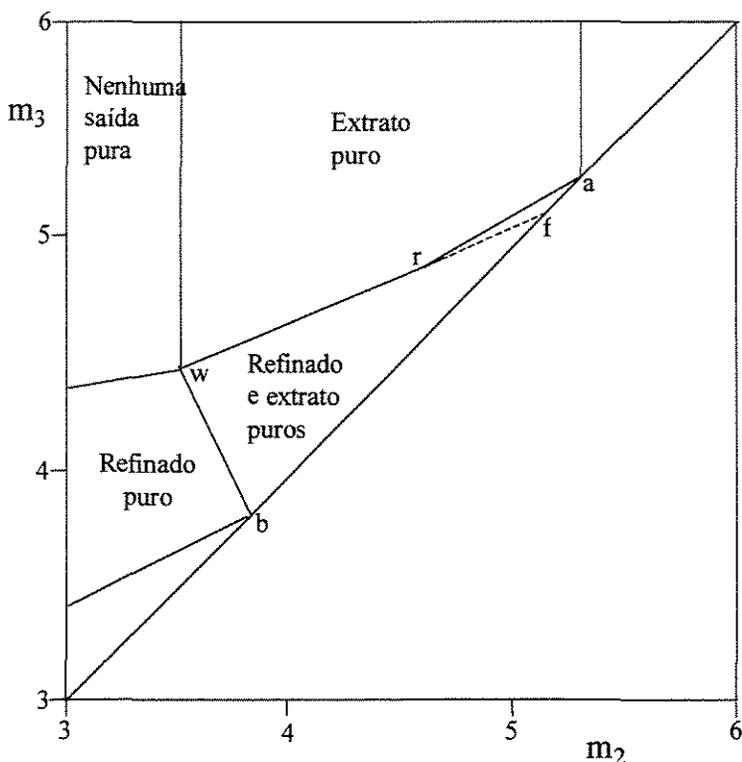


Figura 3.6 (MIGLIORINI *et al.*, 1998) - Separação de uma mistura com dois componentes usando um dessorvente que não se adsorve na fase sólida. Regiões do plano  $(m_2, m_3)$  com diferentes regimes de separação em termos da pureza das correntes de saída, para um sistema descrito pela isoterma não-estequiométrica competitiva de Langmuir (Equação (3.31)):  $H_A = 5,3$ ,  $H_B = 3,85$ ,  $K_A = 0,0321$  mL/mg,  $K_B = 0,0175$  mL/mg,  $(c_A)_F = (c_B)_F = 5$  mg/mL. Observação: A região de total separação (extrato e refinado puros) corresponde à região de forma triangular formada pelos pontos  $a - b - w$ .

A construção do gráfico com a região de completa separação permite a escolha de um ponto  $(m_2, m_3)$  que, a partir de considerações a respeito do balanço material na unidade LMS, leva à determinação das condições operacionais adequadas da unidade, ou seja, as vazões em cada uma das bombas e o tempo de troca das correntes. Um procedimento para a determinação destes parâmetros a partir de um ponto  $(m_2, m_3)$  será proposto na seção 4.9.

Um fator merecedor de atenção no projeto das condições operacionais do LMS consiste na existência de volumes mortos nas linhas da unidade. A influência deste

parâmetro é justamente mais pronunciada em processos em pequena escala, nos quais as tubulações e conexões apresentam um volume que pode ser da mesma ordem de grandeza do volume das colunas. A presença considerável de volumes mortos nas tubulações e conexões entre as colunas tem o efeito de aumentar o tempo de retenção dos compostos no sistema formado pela coluna em si mais o volume morto até a próxima coluna da série, e também de causar um espalhamento das bandas cromatográficas devido a um efeito adicional de retromistura (“backmixing”), prejudicando a separação. O primeiro efeito citado pode ser devidamente levado em consideração através da definição da razão de fluxos generalizada  $m_j^*$ , que nada mais é que uma correção em  $m_j$  para que o aumento no tempo de retenção dos compostos devido ao volume morto entre as colunas seja considerado (MIGLIORINI *et al.*, 1998; PEDEFERRI *et al.*, 1999):

$$m_j^* = (Q_j t^* - V \cdot \varepsilon - V^D_j) / [V \cdot (1 - \varepsilon)] \quad (3.34)$$

onde  $V^D_j$  é o volume morto na seção  $j$  da unidade LMS, obtido dividindo-se o volume morto total na seção  $j$  pelo número de colunas na mesma.

Para se levar em conta a influência dos volumes mortos, basta substituir  $m_i$  por  $m_i^*$  em cada uma das restrições dadas pelas Equações (3.22) – (3.25), para o caso de isoterma linear, ou em (3.31) – (3.33), para o caso de isoterma não-linear descrita pela Equação (3.30). O gráfico que define a região de completa separação continua o mesmo, mas uma vez escolhido um ponto no interior da mesma, emprega-se a Equação (3.34) no cálculo das condições operacionais, ao invés da Equação (3.26). É válido observar que a Equação (3.34) se reduz à Equação (3.26) no caso em que  $V^D_j = 0$ .

### 3.3. OS PROCESSOS CROMATOGRÁFICOS NO CONTEXTO DA RESOLUÇÃO DE RACÊMICOS

Como foi dito na Introdução, os enantiômeros (isômeros óticos) de uma mistura racêmica costumam interagir de forma diferente com os receptores biológicos, fato que os leva a apresentar diferentes características quando empregados como fármacos. Por isso, os órgãos regulamentadores da indústria farmacêutica têm pressionado os laboratórios de produção a comercializar produtos enantiomericamente puros, em lugar das misturas racêmicas. De fato, a comercialização de enantiômeros puros apresenta uma série de

vantagens sobre a comercialização do racêmico, como mostra a Tabela 3.2 (CHING - JOE, 2002).

Tabela 3.2 – Possíveis benefícios do uso de enantiômeros puros nas aplicações farmacêuticas (CHING - JOE, 2002).

<b>Propriedades do fármaco quiral</b>	<b>Possíveis vantagens do fármaco enantiomericamente puro</b>
Apenas um dos enantiômeros é ativo	Redução da dose e da carga no metabolismo
Um dos enantiômeros é tóxico	Restrições menos rígidas na dosagem, ampliação do uso da droga
Enantiômeros têm diferentes propriedades farmacocinéticas	Melhor controle da cinética e da dosagem
Enantiômeros são metabolizados a diferentes taxas em uma mesma pessoa	Redução da variabilidade da resposta dos pacientes
Enantiômeros são metabolizados a diferentes taxas na população	Redução da variabilidade da resposta dos pacientes Maior confiança na padronização da dosagem
Um dos enantiômeros tem tendência de intromissão em rotas de desintoxicação	Redução nas interações com outras drogas comuns
Um enantiômero é agonista, o outro é antagonista	Aumento da atividade e redução na dosagem
Enantiômeros variam no espectro de ação farmacológica e especificidade de tecido	Aumento de especificidade e redução de efeitos colaterais

As diferenças de atividade biológica de alguns pares ou grupos de enantiômeros são mostradas na Tabela 3.3 (CHING - JOE, 2002).

Tabela 3.3 – Alguns pares de enantiômeros com suas aplicações e diferenças de atividade biológica (CHING - JOE, 2002).

<b>Enantiômero</b>	<b>Propriedade biológica</b>
(S) – asparagina	Amargo
(R) – asparagina	Doce
(S) – glutamato	Realçador de sabor
(R) – glutamato	Sem sabor
(S, S) – aspartame	Adoçante de alta intensidade com poucas calorias
Outros enantiômeros (do aspartame)	Adoçantes menos intensos
(S) – carvona	Alcaravia
(R) – carvona	Menta
(S) – dopa	Agente anti-Parkinson
(R) – dopa	Sérios efeitos colaterais
(S) – alpha – metil - dopa	Agente anti-hipertensão
(R) - alpha – metil - dopa	Sem atividade anti-hipertensão
(S) – propanolol, (S) – atenolol, (S) – metropolol	Bloqueadores beta (anti-hipertensão)
(R) - enantiômeros	Sem atividade como bloqueadores beta
(2R, 3S) – propoxifeno	Agente analgésico
(2S, 3R) – propoxifeno	Inibidor da tosse
(S) – cetamina	Anestésico
(R) – cetamina	Agente alucinógeno
(S, S) – etambutol	Atividade antituberculose
(R, R) - etambutol	Degeneração do nervo ótico (cegueira)

Os enantiômeros puros podem ser obtidos na reação de formação dos mesmos, através da *síntese enantiosseletiva*, na qual um dos enantiômeros é formado preferencialmente, ou através de sua *separação (resolução) a partir da mistura racêmica*. Quando se trabalha com um novo composto quiral, o desenvolvimento de rotas de síntese enantiosseletiva para o mesmo costuma ser um procedimento extremamente lento e caro, e que leva a baixos valores de seletividade para cada um dos enantiômeros (JUZA *et al.*, 2000).

Partindo da mistura racêmica, existem duas formas de se obter os enantiômeros puros: através de métodos de *derivatização diastereomérica*, ou através da *cromatografia*. O primeiro método envolve a reação dos enantiômeros presentes em uma mistura racêmica com um reagente que se encontra na forma enantiomericamente pura; tal composto reage de forma diferente com os enantiômeros da mistura, *formando dois compostos (diastereômeros) com diferentes propriedades como ponto de fusão, ponto de ebulição, solubilidade, e que por isso, ao contrário dos enantiômeros que constituam a mistura, podem ser separados por métodos convencionais*.

Um reagente muito comum na resolução de compostos ácidos na forma racêmica são as aminas, que se encontram disponíveis na forma enantiomericamente pura a partir de fontes naturais. Exemplos são a (-)quinina e a (-)estricnina. As aminas reagem com os enantiômeros ácidos, formando sais diastereoméricos que apresentam diferentes solubilidades e que podem ser separados por uma cuidadosa cristalização (SOLOMONS, 1996).

Os métodos de resolução por derivatização diastereomérica requerem a presença de grupos funcionais adequados nos enantiômeros, e também quantidades suficientes dos reagentes enantiomericamente puros. Além disso, após a reação com o agente de resolução, os enantiômeros devem retornar à sua forma original, o que significa mais uma etapa reacional (PRYDE, 1989).

O segundo método de resolução, por cromatografia, envolve o contato da mistura racêmica com uma *fase estacionária quiral*, com *centros quirais* capazes de discriminar entre os enantiômeros. Dentre as três vias citadas para se obter os enantiômeros puros, os métodos cromatográficos são os de desenvolvimento mais recente. As primeiras aplicações começaram no final da década de 60, com os hoje tradicionais sistemas de *Cromatografia*

*Líquida de Alta Eficiência (CLAE)*, que operam em batelada, a partir de injeções de amostras nas colunas empacotadas com a fase estacionária quirais. A gama de resoluções obtidas foi se expandindo, acompanhando o salto tecnológico dado pelos sistemas de CLAE na época, com a modernização dos equipamentos típicos destes sistemas, como bombas, injetores e detetores, e os progressos no desenvolvimento das fases estacionárias quirais, com um melhor entendimento dos mecanismos de reconhecimento que possibilitavam a separação (PRYDE, 1989).

Desde as primeiras aplicações dos sistemas CLAE na resolução de racêmicos, o desenvolvimento das fases estacionárias quirais tem sido intenso. Atualmente conta-se com uma ampla variedade de materiais disponíveis comercialmente, que diferem entre si na sua estrutura, na forma com que se dá o reconhecimento quiral, na profundidade com que se conhece os mecanismos de reconhecimento, nas propriedades mecânicas, no custo, etc (PIRKLE & POCHAPSKY, 1987; PIRKLE & POCHAPSKY, 1988; PRYDE, 1989; JUZA *et al.*, 2000).

No entanto, apesar de apresentar vantagens em relação aos métodos mais antigos de obtenção dos enantiômeros puros (síntese enantioseletiva e derivatização diastereomérica), devido à sua simplicidade de operação e sua flexibilidade, os sistemas de CLAE tradicionais também apresentam fatores negativos: o leito de adsorvente não é integralmente aproveitado, fazendo necessária a utilização de grandes quantidades do mesmo, o que encarece a operação; necessita-se também de grandes volumes de dessorvente, o que também encarece a operação e ainda resulta em uma diluição indesejável dos produtos; e a operação é descontínua, em batelada, o que torna o processo difícil de ser integrado a processos contínuos (CHING *et al.*, 1993).

A aplicação do processo cromatográfico de LMS à resolução de quirais foi uma forma de superar todas estas desvantagens associadas aos processos descontínuos de CLAE. A primeira resolução de racêmicos por LMS foi efetuada por NEGAWA & SHOJI (1992). Estes pesquisadores compararam o desempenho do LMS com o de um processo CLAE convencional utilizado para o mesmo fim, e concluíram que o LMS apresenta, ao mesmo tempo e em alto grau, maior produtividade em relação à quantidade de adsorvente empregada, menor consumo de dessorvente, e maior concentração do produto na corrente de saída, tudo isso sem prejuízo da pureza enantiomérica, e operando de forma contínua.

O trabalho pioneiro de NEGAWA & SHOJI (1992) estimulou vários outros grupos de pesquisa a aplicar o LMS na resolução de quirais, e os resultados positivos foram se confirmando (CHING *et al.*, 1993; KÜSTERS, GERBER, ANTIA, 1995; LIM *et al.*, 1995; MAZZOTTI, PEDEFERRI, MORBIDELLI, 1996; CAVOY *et al.*, 1997; GUEST, 1997; FRANCOTTE & RICHERT, 1997; MAZZOTTI, STORTI, MORBIDELLI, 1997a, b; PAIS *et al.*, 1997 a, b; FRANCOTTE *et al.*, 1998; HEUER *et al.*, 1998; JUZA *et al.*, 1998; MIGLIORINI *et al.*, 1998; PAIS *et al.*, 1998; AZEVEDO *et al.*, 1999; MIGLIORINI, *et al.*, 1999; MILLER *et al.*, 1999; NAGAMATZU, MURAZUMI, MAKINO, 1999; PEDEFERRI *et al.*, 1999; BIRESSI *et al.*, 2000; KHATTABI *et al.*, 2000; LUDEMANN-HOMBOURGER, BAILLY, NICOUD, 2000; ZENONI *et al.*, 2000; HAAG *et al.*, 2001, MIHLBACHLER *et al.* 2002).

O processo LMS tem atraído atenção considerável de várias companhias farmacêuticas, e muitas delas têm planos de adquirir unidades para incorporar à suas plantas de fabricação. Em particular, duas companhias, a *UCB Pharma*, na Bélgica, e a *Daicel Chemical*, no Japão, têm operado unidades LMS desde 1998, com capacidade para produzir muitas toneladas por ano de enantiômeros puros (JUZA *et al.*, 2000).

As unidades LMS, montadas para efetivar a resolução de racêmicos, assim como aquelas montadas para realizar outros tipos de separação envolvendo produtos farmacêuticos, mesmo quando operadas com fins comerciais, apresentam escalas bem menores que as unidades que fazem o processamento de derivados de petróleo, e ainda algumas modificações consideráveis de projeto (JUZA *et al.*, 2000).

### 3.4. MODELAGEM E SIMULAÇÃO DO PROCESSO LMS

#### 3.4.1 RETROSPECTIVA DA LITERATURA

As vias que se têm utilizado para modelar e simular matematicamente o processo LMS podem ser classificadas de acordo com os seguintes critérios (RUTHVEN & CHING, 1989):

1. Se o sistema LMS é representado em termos de um processo adsorptivo com um fluxo *real* em contracorrente do sólido e do líquido (leito móvel real, LMR),

processo este que equivaleria ao processo LMS, ou se a modelagem é feita de forma direta, através da simulação da troca de posições característica do LMR;

2. Se os elementos do leito são representados por um modelo de fluxo contínuo (fluxo empistonado ou fluxo com dispersão axial), ou por uma cascata de células de mistura;
3. Se os modelos são tratados de acordo com a Teoria do Equilíbrio ou se as resistências à transferência de massa são levadas em consideração, geralmente através do modelo da *força motriz linear (FML)*.

Pode-se resumir a classificação em relação aos critérios 1 e 2 acima, na Tabela 3.4:

Tabela 3.4 – Classificação dos modelos empregados para a simulação do processo LMS (RUTHVEN & CHING, 1989).

<b>Representação do sistema</b>	(a) Contracorrente real equivalente (LMR)		(b) LMS (simulação direta das trocas de posição)	
<b>Representação dos elementos do leito</b>	(a.1) Contínuo	(a.2) Células de mistura	(b.1) Contínuo	(b.2) Células de mistura

Cada um dos quatro modelos acima (a.1, a.2, b.1, b.2) pode ainda ser classificado quanto à consideração de que o equilíbrio é atingido (I) ou através da inclusão de uma expressão da taxa para levar em conta a resistência à transferência de massa (II). Vale lembrar ainda que, no caso do modelo de fluxo contínuo, considerações devem ser feitas sobre o regime de fluxo, se é empistonado (mais simples), ou se há dispersão axial (mais complexo).

Vários dos trabalhos publicados sobre modelagem do sistema LMS podem ser classificados na categoria a.1.I, que inclui o método de projeto das condições operacionais que se vale da Teoria do Equilíbrio, descrito na seção 3.2 (STORTI *et al.*, 1989; STORTI *et al.*, 1992; STORTI *et al.*, 1993; STORTI *et al.*, 1995; MAZZOTTI *et al.*, 1994; KÜSTERS

*et al.*, 1995; MAZZOTTI *et al.*, 1996; MAZZOTTI *et al.*, 1997a,b; FRANCOFFE *et al.*, 1998; PEDEFERRI *et al.*, 1999; MIGLIORINI *et al.*, 1998; MIGLIORINI *et al.*, 2000; STRUBE *et al.*, 1997; BIRESSI *et al.*, 2000; CHIANG, 1998; MIGLIORINI *et al.*, 1999; MIGLIORINI *et al.*, 2000; MIHLBACHLER *et al.*, 2001; KASPEREIT *et al.*, 2002).

Modelos do tipo a.1.II, que consideram de alguma forma a resistência à transferência de massa, têm sido empregados com menor frequência (HASHIMOTO *et al.*, 1983; HASHIMOTO *et al.*, 1987; STORTI *et al.*, 1989; PAIS *et al.*, 1997 a, b; STRUBE *et al.*, 1997; AZEVEDO *et al.*, 1999).

Menos frequentes também têm sido os modelos que, recorrendo ainda à equivalência entre LMR e LMS, utilizam ao mesmo tempo o conceito de células de mistura. Considerando a resistência à transferência de massa, tem-se o trabalho de CHARTON & NICOUD (1995), LUDEMANN-HOUMBURGER *et al.* (2000), e BIRESSI *et al.* (2000).

Modelos que simulam de forma direta a troca de posição das correntes, sem recorrer à equivalência entre o LMR e o LMS também têm sido desenvolvidos. Considerando fluxo contínuo e resistência à transferência de massa, tem-se as publicações de HASHIMOTO *et al.* (1983), HASHIMOTO *et al.* (1987), YUN *et al.* (1997), PAIS *et al.* (1998), , MIGLIORINI *et al.* (1999), MIGLIORINI *et al.* (2000), HAAG *et al.* (2001).

No presente trabalho, o modelo adotado (AZEVEDO, D. C. S., 2001) para representar o processo LMS se classifica na categoria b.1.II com consideração da dispersão axial, segundo os critérios acima. A estratégia de modelagem consiste em utilizar de forma acoplada uma equação diferencial parcial, resultante do balanço de massa global (englobando fases líquida e sólida) para o componente  $i$  em um elemento de volume de uma coluna  $k$  da unidade LMS, uma equação diferencial parcial que representa a cinética de transferência de massa, e uma isoterma de equilíbrio.

### 3.4.2. MODELAGEM DO PROCESSO

#### 3.4.2.1. BALANÇO DE MASSA DO COMPONENTE $i$ EM UM ELEMENTO DE VOLUME DO LEITO

O balanço de massa é feito no elemento de volume mostrado na Figura 3.7. Ambas as fases são consideradas no balanço, que é feito para um componente  $i$  do sistema.

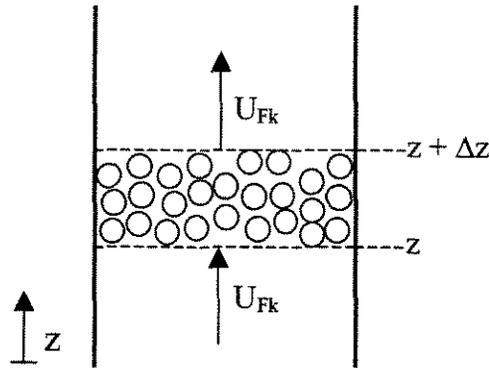


Figura 3.7 - Elemento de volume de uma coluna  $k$  da unidade LMS

Para efeito de simplificação, várias hipóteses são assumidas na construção do modelo, as quais são listadas abaixo:

1. *A coluna é unidimensional.* Esta consideração implica na uniformidade no sentido radial, ou seja, todas as propriedades físicas, assim como as concentrações de cada componente, são constantes em uma dada seção transversal do leito. Desta forma, as equações do balanço de massa terão duas variáveis independentes, o tempo  $t$  e a coordenada axial  $z$ . A consideração desta hipótese é muito comum na abordagem de sistemas com uma dimensão claramente predominante, como é o caso das colunas da unidade LMS do presente trabalho, nas quais o comprimento é 21 vezes maior que o diâmetro externo.

2. *A fase líquida é incompressível.* Com esta consideração, a massa específica da fase móvel fica constante, assim como a vazão e a velocidade da mesma ao longo da coluna. A incompressibilidade da fase líquida também é uma consideração muito comum nos balanços de massa.

3. *O sistema é isotérmico.* Em princípio, balanços de energia deveriam acompanhar os balanços de massa, sendo incluídos no sistema de equações. No entanto, na prática fenômenos térmicos associados à migração dos componentes através do leito parecem ser muito reduzidos e não têm mostrado efeito detectável (GUIOCHON, 1994). Por isso, equações representativas do balanço de energia não estarão presentes no sistema.

4. *A fase sólida será considerada homogênea*, ou seja, um valor médio de concentração  $\langle q \rangle_i$  englobará tanto a massa do soluto  $i$  adsorvida sobre o sólido (superfície externa da partícula e parede dos poros) quanto a massa de  $i$  na fase líquida presente no interior dos poros das partículas. Esta concentração será dada pela razão entre essa massa total de  $i$  no sólido e o volume de sólido *incluindo os poros*. A concentração do líquido ( $C_i$ ) será dada pela razão entre a massa de  $i$  presente na fase líquida (excluindo a fase líquida que preenche os poros do sólido) e o volume de líquido *nos interstícios entre as partículas*.

5. *O coeficiente de dispersão axial é considerado constante*. Já foi mostrado que a dependência com a pressão do coeficiente de dispersão axial em líquidos é desprezível. É considerado também que este parâmetro não depende da concentração de soluto, o que é verdade para compostos com peso molecular moderado, na faixa de concentrações normalmente usadas em cromatografia líquida, que raramente excedem 5% em peso (GUIOCHON, 1994).

A equação básica do balanço de massa do componente  $i$  no elemento de volume da Figura 3.7 é dada por:

$$(Acúmulo)_i = (\text{fluxo de } i)_{\text{entrada}} - (\text{fluxo de } i)_{\text{saida}} \quad (3.35)$$

#### Termo de acúmulo

O termo de acúmulo é dado pela soma de dois termos, o acúmulo na fase líquida e o acúmulo na fase sólida:

$$(Acúmulo)_i = (Acúmulo \text{ na fase líquida})_i + (Acúmulo \text{ na fase sólida})_i$$

Considerando que os volumes de líquido e de sólido no elemento de volume mostrado na Figura 3.7 são dados respectivamente por  $((A)_{\text{seção}} \cdot \varepsilon \cdot \Delta z)$  e  $[(A)_{\text{seção}} \cdot (1 - \varepsilon) \cdot \Delta z]$ , tem-se:

$$(Acúmulo)_i = \frac{\partial [C_{ik} \cdot ((A)_{\text{seção}} \cdot \varepsilon \cdot \Delta z)]}{\partial t} + \frac{\partial [\langle q \rangle_{ik} \cdot ((A)_{\text{seção}} \cdot (1 - \varepsilon) \cdot \Delta z)]}{\partial t} \quad (3.36)$$

O componente  $i$  se movimenta através do elemento de volume mostrado na Figura 3.7 de duas formas: com o movimento convectivo do líquido e com a dispersão axial. Cada um destes termos será abordado separadamente na montagem do balanço.

### Movimento convectivo do líquido

O termo convectivo é dado pela concentração de  $i$  multiplicada pela vazão da fase líquida, sendo esta última dada pela velocidade intersticial do líquido  $U_{Fk}$  multiplicada pela área intersticial, que por sua vez é dada por  $((A)_{secção} \cdot \varepsilon)$ :

$$\text{Entrada de } i \text{ por convecção} = (U_{Fk})_z \cdot ((A)_{secção} \cdot \varepsilon) \cdot (C_{ik})_z \quad (3.37)$$

$$\text{Saída de } i \text{ por convecção} = (U_{Fk})_{z+\Delta z} \cdot ((A)_{secção} \cdot \varepsilon) \cdot (C_{ik})_{z+\Delta z} \quad (3.38)$$

### Dispersão axial

O conceito da dispersão axial engloba dois fenômenos, a saber: a difusão molecular no sentido oposto ao sinal do gradiente de concentrações, e a não-homogeneidade do fluxo, ou seja, a difusão turbilhonar. Ambos os fenômenos são representados no coeficiente de dispersão axial  $D_L$ . Desta forma, tem-se:

$$\text{Entrada de } i \text{ por dispersão axial} = -D_L \cdot \left(\frac{\partial C_{ik}}{\partial z}\right)_z \cdot (A)_{secção} \cdot \varepsilon \quad (3.39)$$

$$\text{Saída de } i \text{ por dispersão axial} = -D_L \cdot \left(\frac{\partial C_{ij}}{\partial z}\right)_{z+\Delta z} \cdot (A)_{secção} \cdot \varepsilon \quad (3.40)$$

### Equação final do balanço

Substituindo-se as Equações (3.36) – (3.40) na Equação (3.35), tem-se:

$$\begin{aligned} & \frac{\partial [C_{ik} \cdot ((A)_{secção} \cdot \varepsilon \cdot \Delta z)]}{\partial t} + \frac{\partial [q >_{ik} \cdot ((A)_{secção} \cdot (1 - \varepsilon) \cdot \Delta z)]}{\partial t} = \\ & = (A)_{secção} \cdot \varepsilon \cdot [(U_{Fk})_z \cdot (C_{ik})_z - (U_{Fk})_{z+\Delta z} \cdot (C_{ik})_{z+\Delta z}] + \\ & + D_L \cdot (A)_{secção} \cdot \varepsilon \cdot \left[ \left(\frac{\partial C_{ik}}{\partial z}\right)_{z+\Delta z} - \left(\frac{\partial C_{ik}}{\partial z}\right)_z \right] \end{aligned}$$

Sabendo que segundo a consideração de número 2  $(U_{Fk})_{z+\Delta z} = (U_{Fk})_z$ , dividindo-se os termos da equação acima por  $((A)_{secção} \cdot \varepsilon \cdot \Delta z)$  e fazendo  $\Delta z \rightarrow 0$ , obtém-se:

$$\frac{\partial C_{ik}}{\partial t} + \frac{(1-\varepsilon)}{\varepsilon} \cdot \frac{\partial \langle q \rangle_{ik}}{\partial t} = D_L \cdot \frac{\partial^2 C_{ik}}{\partial z^2} - U_{Fk} \cdot \frac{\partial C_{ij}}{\partial z} \quad (3.41)$$

A equação acima pode ser colocada na forma adimensional através da inserção na mesma dos parâmetros  $t/t^* = \tau$ ,  $z/L_C = \chi$ ,  $Pe_k = \frac{U_{Fk} \cdot L_C}{D_L}$  e  $\psi_k = \frac{U_{Fk} \cdot t^*}{L_C}$ , resultando em:

$$\frac{\partial C_{i,k}}{\partial \tau} + v \frac{\partial \langle q \rangle_{i,k}}{\partial \tau} = \frac{\psi_k}{Pe_k} \frac{\partial^2 C_{i,k}}{\partial \chi^2} - \psi_k \frac{\partial C_{i,k}}{\partial \chi} \quad (3.42)$$

Onde  $v = \frac{1-\varepsilon}{\varepsilon}$ , correspondendo à razão entre os volumes de sólido e líquido em uma coluna  $k$ .

#### 3.4.2.2. EQUAÇÃO CINÉTICA DE TRANSFERÊNCIA DE MASSA

A equação cinética de transferência de massa segue o modelo da *força motriz linear no filme sólido* (GUIOCHON, 1994), segundo o qual a taxa de variação da concentração  $\langle q \rangle_{i,k}$  no sólido é proporcional à diferença entre esta mesma concentração e a concentração que *estaria* em equilíbrio com a concentração no seio da fase líquida, ou seja:

$$\frac{\partial \langle q \rangle_{i,k}}{\partial \tau} = \beta_i \frac{Bi_{m_k}}{5 + Bi_{m_k}} (q_{i,k}^* - \langle q \rangle_{i,k}) \quad (3.43)$$

onde  $q_{i,k}^*$  é a concentração no sólido em equilíbrio com a concentração no seio do líquido, sendo essas duas grandezas relacionadas pela isoterma de equilíbrio;

$\beta_i = k_{hi} t^*$ , sendo  $k_{hi}$  a constante de transferência de massa no interior do sólido homogêneo ( $=15D_{hi}/R_P^2$ , onde  $D_{hi}$  é o coeficiente de difusão no sólido homogêneo e  $R_P$  é o raio da partícula);

$Bi_{m_k}$  é o número adimensional de Biot, dado por:

$$Bi_{m_k} = \frac{k_f \cdot R_P}{D_{hi}} \quad (3.44)$$

onde  $k_f$  é o coeficiente de transferência de massa no filme de líquido que envolve a partícula de sólido.

## 3.4.2.3. EQUAÇÃO DA ISOTERMA DE EQUILÍBRIO

Considera-se que a isoterma de equilíbrio é linear, sendo dada por:

$$q_{i,k}^* = K'_i C_{i,k} \quad (3.45)$$

onde a constante  $K'_i$  não corresponde à constante de Henry dada na Equação (2.21), devido à diferença entre as definições de  $n_i$  e  $q_i$ . Na verdade, a relação entre as duas é dada por:

$$K'_i = H_i \cdot (1 - \varepsilon_p) + \varepsilon_p \quad (3.46)$$

## 3.4.2.4. CONDIÇÕES DE CONTORNO

As condições de contorno na entrada e na saída da coluna são dadas respectivamente por:

$$C_{i,k}^{ent} = C_{i,k}(0, \tau) - \frac{1}{Pe_k} \frac{\partial C_{i,k}}{\partial \chi} \quad (3.47)$$

$$\frac{\partial C_{i,k}}{\partial \chi}(1, \tau) = 0 \quad (3.48)$$

## 3.4.2.5. CONDIÇÕES INICIAIS

As condições iniciais são dadas por:

$$C_{i,k}(\chi, 0) = C_{i,k}^o(\chi) \quad (3.49)$$

$$\langle q \rangle_{i,k}(\chi, 0) = \langle q \rangle_{i,k}^o(\chi) \quad (3.50)$$

## 3.4.2.6. LIGAÇÕES ENTRE AS COLUNAS

A concentração na entrada de uma coluna  $k$ , à exceção das colunas antes das quais entram a alimentação de racêmico ou de dessorvente, é dada por:

$$C_{i,k}^{ent} = C_{i,k-1}(1, \tau) \quad (3.51)$$

No caso da coluna  $k$  antes da qual entra a alimentação de racêmico, tem-se:

$$C_{i,k}^{ent} = \frac{Q_F \cdot C_{i,F} + Q_2 \cdot C_{i,k-1}(1, \tau)}{Q_3} \quad (3.52)$$

No caso da coluna  $k$  antes da qual entra a corrente de entrada de dessorvente, é preciso que se faça uma observação quanto à modelagem do processo, que foi feita para uma unidade LMS operando em malha *fechada*. Neste caso, tem-se então, para esta coluna:

$$C_{i,k}^{ent} = \frac{Q_4 C_{i,k-1}(1, \tau)}{Q_1} \quad (3.53)$$

O fato do programa computacional ter sido desenvolvido para uma unidade em malha *fechada*, diferente da configuração da unidade LMS na qual foram realizadas as corridas experimentais, tornou necessárias algumas adaptações nos valores das vazões das correntes, de forma a determinar as condições operacionais para malha fechada que fossem equivalentes às condições do sistema em malha aberta. Apesar das diferenças significativas de projeto, em termos de vazões de correntes a diferença se restringe ao nó entre a última e a primeira coluna da série.

Na unidade em malha fechada, existe a *vazão de reciclo*, que consiste na vazão da seção 4; em relação a esta seção, as unidades em malha fechada e aberta serão equivalentes se a vazão de saída de dessorvente nesta última for igual à vazão de reciclo da primeira; desta forma, a seção 4 terá a mesma vazão de líquido em ambas as configurações. No caso da vazão de *entrada de dessorvente*, as duas unidades serão equivalentes se este parâmetro para a malha fechada for igual à diferença entre entrada e saída de dessorvente para a malha aberta; assim, a vazão de líquido na seção 1 será a mesma em ambas as unidades.

As Equações (3.51) – (3.53) são válidas para todo valor de  $k$ , à exceção de  $k = 1$ ; nesse caso,  $(k-1)$  é fixado como o número total de colunas da série.

### 3.4.3. RESOLUÇÃO NUMÉRICA DAS EQUAÇÕES DO MODELO

Essa etapa do trabalho foi realizada com a adaptação de um programa computacional elaborado por AZEVEDO (2001).

Para um sistema LMS com 8 colunas, o número total de equações diferenciais a serem resolvidas é  $(2 \text{ equações}) \cdot (2 \text{ componentes}) \cdot (8 \text{ colunas}) = 32$ . Elas são integradas simultaneamente até a chegada de cada momento de troca das posições das correntes, em que estas últimas são realocadas uma coluna à frente, e a posição de cada coluna é atualizada em termos da posição em relação às correntes de entrada e saída.

O sistema de equações diferenciais parciais (EDP) obtido foi resolvido pela subrotina de domínio público PDECOL (MADSEN & SINOVEC, 1979), que implementa métodos de colocação de elementos finitos para a discretização espacial. O sistema de EDP é então reduzido a um sistema de equações diferenciais ordinárias (EDO) de valor inicial, que por sua vez é resolvido com um integrador de tempo proveniente de GEARIB (HINDMARSH, 1976). Cada coluna foi dividida em 30 elementos com 2 pontos de colocação cada, com tolerância ao erro e passo de tempo ambos de  $10^{-9}$ . O tempo necessário para execução do programa para quatro ciclos de operação foi de aproximadamente 9h em um processador Intel Pentium III de 866 MHz e de 4h em um processador Intel Pentium IV de 2,4 GHz.

A resolução do sistema de equações resultante do modelo proposto fornece dados de concentração de cada um dos dois enantiômeros em função do tempo e da posição axial ao longo da série de colunas. Através da plotagem dos valores de concentração em função do tempo nos pontos de retirada de extrato e refinado, obtém-se a simulação dos históricos dessas duas correntes ao longo da corrida, permitindo a comparação com os resultados experimentais. A escolha de instantes determinados entre cada troca de posição de correntes em um dado ciclo, por sua vez, permite a plotagem dos valores de concentração em função da posição ao longo da série de colunas, gerando a simulação do perfil interno de concentrações, que também pode ser comparado com os resultados experimentais.

## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1. DESCRIÇÃO DA UNIDADE

A unidade LMS montada nas dependências do Departamento de Processos Biotecnológicos (DPB) contém oito colunas em aço inox, com 0,77 cm de diâmetro interno e 0,95 cm (3/8") de diâmetro externo, com comprimento de 20 cm. As conexões no topo e na base das mesmas são reduções que as unem às tubulações do sistema, estas com diâmetro externo de 0,6 mm (1/16"). No interior dessas conexões se localizam elementos filtrantes de aço sinterizado, com diâmetro de poros de 10  $\mu\text{m}$ , responsáveis pela retenção do adsorvente. As colunas resistem a pressões elevadas, que chegaram a 250  $\text{kgf/cm}^2$  nos testes efetuados, e são ligadas em série.

O esquema da unidade é mostrado na Figura 4.1. Como se vê, cada seção é composta por duas colunas. Em contraste com as unidades mostradas anteriormente nas Figuras 3.3 e 3.4, na unidade do DPB a malha formada pelas colunas é aberta, ou seja, o dessorvente tem *entrada e saída*, sendo reciclado fora da malha. As duas formas de operação, malha fechada (Figuras 3.3 e 3.4) e malha aberta (Figura 4.1) em princípio têm desempenhos iguais, mas apresentam diferenças significativas de projeto. Uma unidade em malha fechada requer uma *bomba de reciclo*, para manter o líquido circulando dentro do circuito. Na malha aberta, tem-se uma bomba a menos, mas uma corrente de saída a mais, que é a saída de dessorvente, inexistente na malha fechada. Isso implica em mais uma válvula multiposição, como será explicado a seguir.

Em ambas as configurações, malha fechada e aberta, pode-se aproveitar a economia de dessorvente típica do processo LMS. Em ambas, se bem operadas, *à saída da última coluna da série não deve haver a presença de nenhum soluto*, o que depende do cuidado na escolha do valor de  $m_4$  (no caso de isotermas lineares, deve-se obedecer à restrição (3.25)). A diferença reside apenas na forma de redirecionar o dessorvente poupado na saída da última coluna. Na configuração em malha fechada, esta corrente é bombeada diretamente para a entrada da primeira coluna pela bomba de reciclo, e na malha aberta, a corrente pode retornar para o mesmo frasco que alimenta a bomba de entrada de dessorvente. Independente da configuração deve-se obedecer à restrição feita para o parâmetro  $m_4$ .

As válvulas multiposição, adquiridas da *Valco Instruments*, são responsáveis pelas trocas de posição das correntes de entrada e saída da unidade. Particularmente, as válvulas adquiridas para a unidade têm 12 + 1 posições. Isso significa que um fluxo que entra na válvula pode tomar 12 rumos diferentes, ou seja, pode direcionar-se para 12 tubulações diferentes, *uma de cada vez*, dependendo da posição em que se encontra ajustada a engrenagem no interior da válvula. Também podem fazer o contrário, receber fluxos procedentes de 12 diferentes pontos (ou seja, tubulações diferentes), *um de cada vez*, também dependendo da posição das engrenagens, e destiná-lo sempre para a mesma tubulação de saída. No entanto, não se utilizam na unidade as 12 posições das válvulas, mas somente 8, já que a unidade possui 8 colunas. As quatro posições que sobram podem ser utilizadas no futuro, com o acoplamento de mais quatro colunas, ou seja, uma coluna a mais por seção.

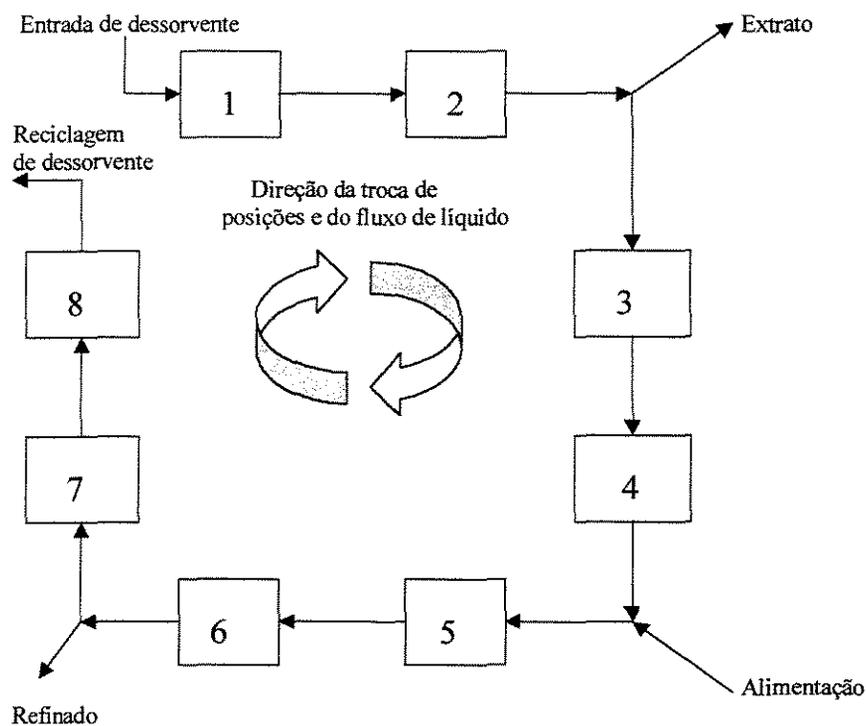


Figura 4.1 - Esquema da unidade de LMS do DPB.

Considere-se a entrada da alimentação na Figura 4.1. Na posição em que se encontra a unidade na figura, a alimentação está entrando entre as colunas 4 e 5. Depois de um certo tempo  $t^*$ , que é o *tempo de troca*, quer-se que a alimentação passe a entrar no

ponto entre as colunas 5 e 6; decorrido mais um intervalo de tempo  $t^*$ , quer-se que a alimentação entre no ponto entre as colunas 6 e 7, e assim sucessivamente. Esta troca de posições acontece *ao mesmo tempo com todas as correntes*, ou seja, alimentação, refinado, entrada de dessorvente, saída de dessorvente, e extrato, no mesmo sentido para todas elas, que é o sentido do fluxo de líquido.

Serão abordadas em primeiro lugar as correntes de entrada, ou seja, alimentação e entrada de dessorvente. O trajeto da alimentação é o seguinte: a bomba puxa o líquido do recipiente de origem, o mesmo passa por um degaseificador antes de entrar na bomba, para que seja retirado o gás dissolvido, e depois da bomba, segue para uma válvula multiposição que contém acopladas nove tubulações, uma de entrada e oito de saída. Esta válvula é atuada eletricamente, e pode-se escolher o destino do fluxo, dentre oito possibilidades. Cada possibilidade corresponde a um nó entre as colunas, e desta forma pode-se fazer a troca de posições da alimentação.

A troca de posições da entrada de dessorvente é realizada da mesma forma que para a alimentação, só que através de outra bomba, e outra válvula multiposição.

Considerando-se agora as correntes de saída, ou seja, refinado, extrato, e saída de dessorvente. O refinado pode sair de oito posições diferentes, ou seja, de oito nós diferentes, situados entre as oito colunas. Cada nó possui uma tubulação que o liga a uma válvula multiposição, que pode então receber corrente de refinado de oito nós diferentes, um de cada vez. Depois da válvula, o destino da corrente de refinado é sempre o mesmo, independente do nó de origem: segue para a bomba, que manda o líquido para o sistema de análise, para medir a pureza da corrente, e verificar se a unidade LMS está operando da forma que se deseja.

Para a corrente de extrato, dá-se o mesmo que para a corrente de refinado, só que através de outra bomba e outra válvula.

Com a corrente de saída de dessorvente, dá-se quase a mesma coisa, com a diferença que, depois de uma válvula multiposição, a corrente vai direto para um frasco de coleta, sem passar por bomba.

Considerando-se então as cinco correntes, ou seja, entrada e saída de dessorvente, alimentação, extrato e refinado, tem-se cinco válvulas multiposição na unidade. À exceção

da saída de dessorvente, cada uma destas correntes requer uma bomba, contabilizando então quatro bombas na unidade.

As bombas são de CLAE, da *Shimadzu*, modelo *LC – 6AD*. Possuem em sua parte frontal um visor que indica o fluxo de líquido bombeado, a pressão na descarga, a pressão máxima e a pressão mínima. Pode-se fixar a pressão máxima de modo que, se a pressão na descarga exceder o valor fixado, a bomba pára de funcionar, por motivos de segurança. A bomba opera com vazões de até 20 mL/min, e com pressões na descarga de até 500 kgf/cm<sup>2</sup> (1 kgf/cm<sup>2</sup> = 0,98 bar = 14,2 psi = 0,97 atm).

O degaseificador também é da *Shimadzu*, de modelo *DGU – 14*. Este aparelho remove o gás dissolvido nas correntes de entrada da bomba, de forma contínua, prevenindo assim a formação de bolhas no interior da bomba, o que levaria a problemas de funcionamento da mesma. O degaseificador tem quatro linhas, e pode tratar ao mesmo tempo, quatro correntes de líquido, de forma independente.

As válvulas multiposição são atuadas eletricamente, e seus atuadores são ligados a um computador por meio de uma placa de aquisição de dados. O controle de cada válvula é realizado de forma automatizada por meio de um programa computacional desenvolvido através do aplicativo *LabView*. O programa permite também o ajuste do tempo de troca em cada válvula. Desta forma, a operação da unidade se dá de forma automática, uma vez escolhidos os parâmetros de operação.

Um esquema que ilustra a forma pela qual se dá o direcionamento dos fluxos no interior das válvulas multiposição é mostrado na Figura 4.2.

O projetista de uma unidade LMS deve dedicar muito de sua atenção aos nós de corrente existentes entre as colunas. Como foi explicado acima, cada um deles deve ter tubulações para cinco linhas, ou seja, alimentação, entrada e saída de dessorvente, refinado e extrato, o que requer um complicado arranjo de conexões. A forma como se fez este arranjo na unidade é mostrado na Figura 4.3, com as dimensões nominais das peças constituintes, assim como o fornecedor de cada uma delas.

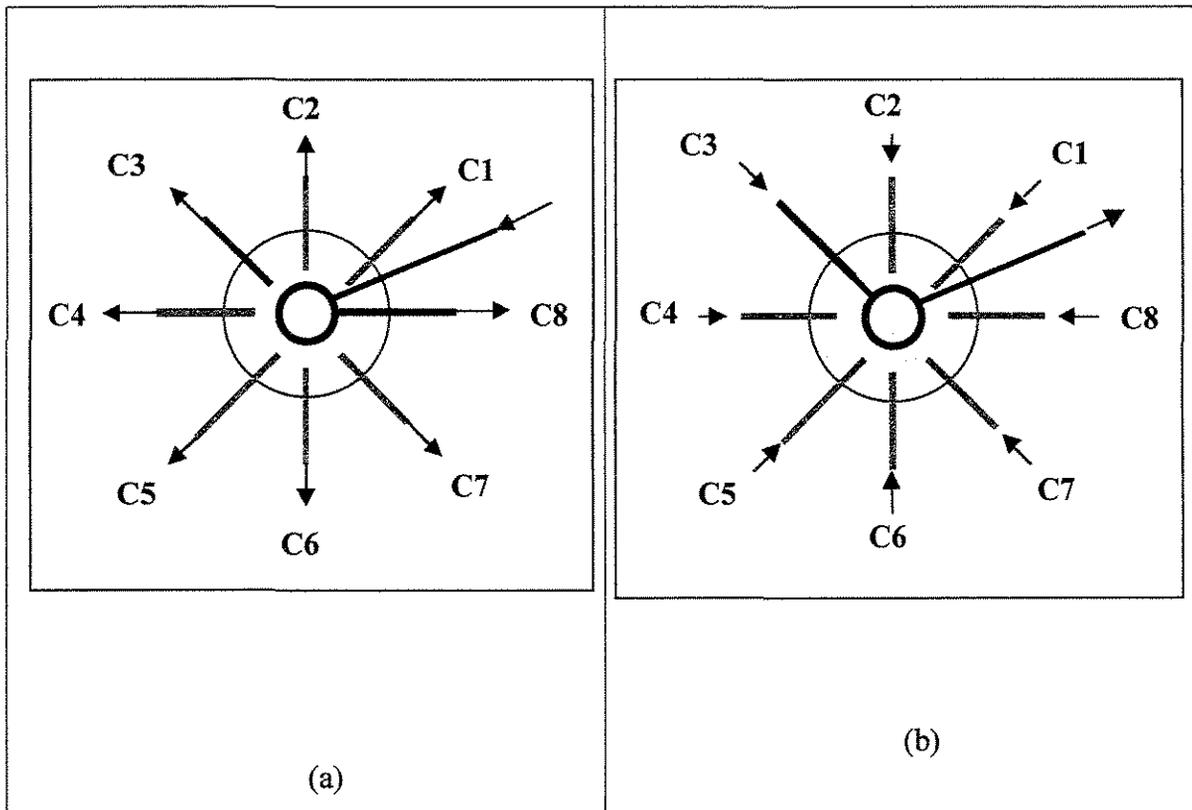


Figura 4.2 - Esquema do direcionamento do fluxo pelas válvulas multiposição. (a): corrente de entrada (alimentação ou dessorvente) sendo direcionada da bomba para a coluna 8. (b): Corrente de saída (refinado, extrato ou dessorvente) sendo retirada da coluna 3 e enviada para a bomba.

## Conjunto de direcionamento de fluxo

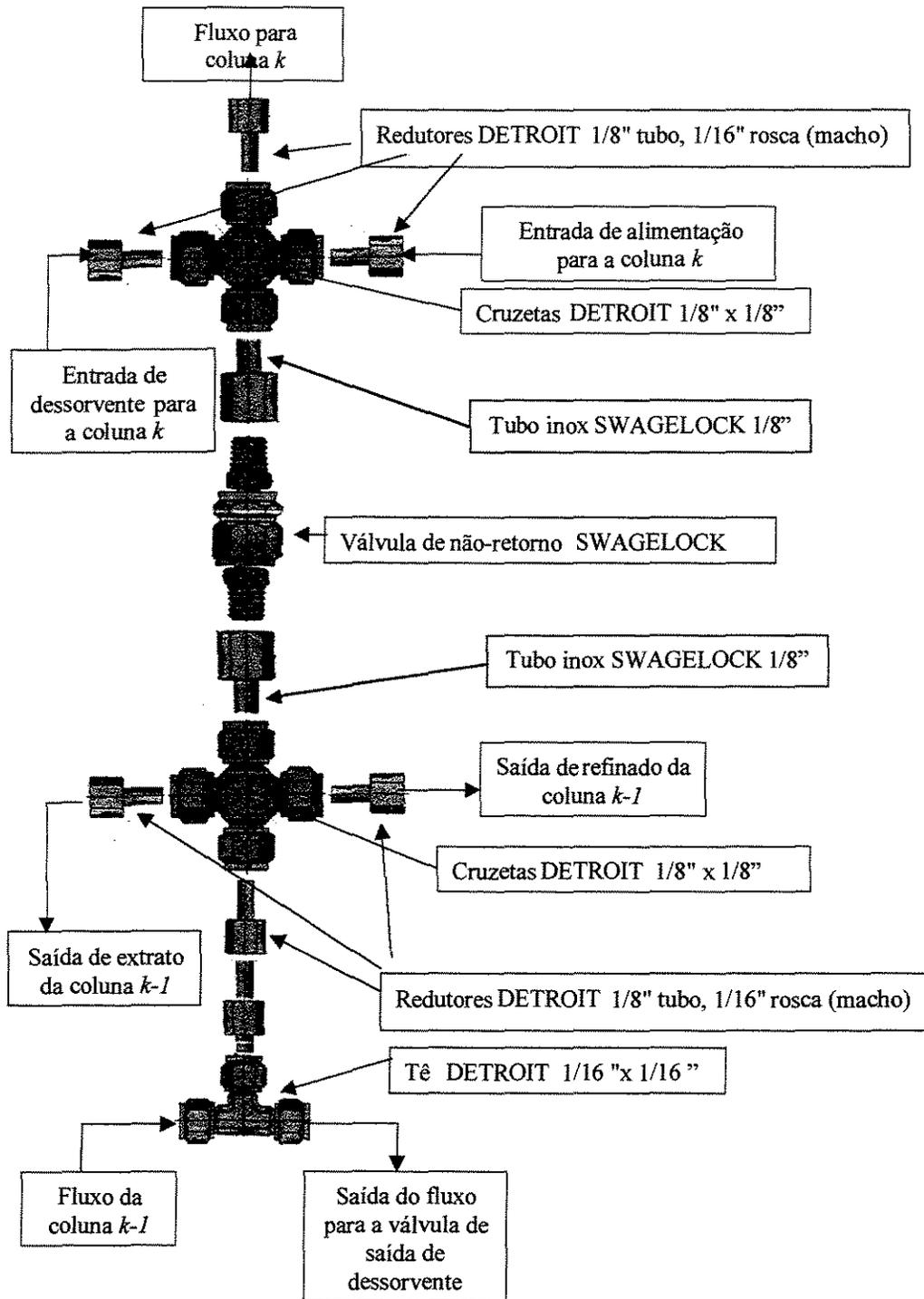


Figura 4.3 - Nó entre a coluna ( $k - 1$ ) e a coluna  $k$ . Cada um dos nós entre colunas da unidade tem um arranjo idêntico a esse, que se localiza abaixo de cada coluna.

A unidade pode operar em oito posições diferentes, pois contém oito colunas. Convencionou-se denominar de posição 1 a posição na qual a entrada de dessorvente se dá na coluna 1, posição 2 quando o dessorvente entra na coluna 2, e assim por diante. Desta forma, na Figura 4.1 tem-se a unidade operando na posição 1. O intervalo de tempo entre duas trocas de posição é denominado *período*, sendo que depois de 8 trocas de posição a partir do início da operação do LMS, ou seja, depois de 8 *períodos*, diz-se que a operação da unidade completou 1 *ciclo*, e as correntes retornaram às posições que ocupavam no início.

A unidade possui também uma válvula de amostragem de 6 portas e 2 posições, atuada eletricamente, também adquirida da *Valco Instruments*, conectada ao topo de uma das colunas, que visa a coleta de amostras para a determinação do perfil interno de concentrações na série de colunas. A válvula contém acoplada a uma de suas passagens um “loop” de 200  $\mu\text{L}$ , através do qual o fluxo passa quando esta passagem se encontra aberta. No momento em que se deseja fazer a coleta, atua-se manualmente na válvula para se fazer a mudança de posição, o fluido deixa de passar por dentro do “loop”, e o conteúdo do mesmo é aspirado através de uma seringa, e armazenado para análise posterior, para determinação das concentrações de cada enantiômero. As amostras coletadas na medida em que ocorre o rodízio de posições das correntes, apesar de provirem fisicamente sempre do mesmo ponto, na verdade representam cada um dos nós entre colunas mostrados na Figura 4.1, já que a função das colunas adjacentes ao ponto de coleta varia de acordo com a troca de posições das correntes. A análise dessas amostras leva à determinação de um perfil interno de concentrações dos enantiômeros R e S, o que ilustra a dinâmica da separação na série de colunas.

Um desenho da unidade, mostrando as colunas, as conexões entre elas, as válvulas multiposição, as bombas e o sistema de análise é mostrado na Figura 4.4. Nesta figura, a unidade opera na posição 1. A Figura 4.5 mostra uma fotografia da unidade.

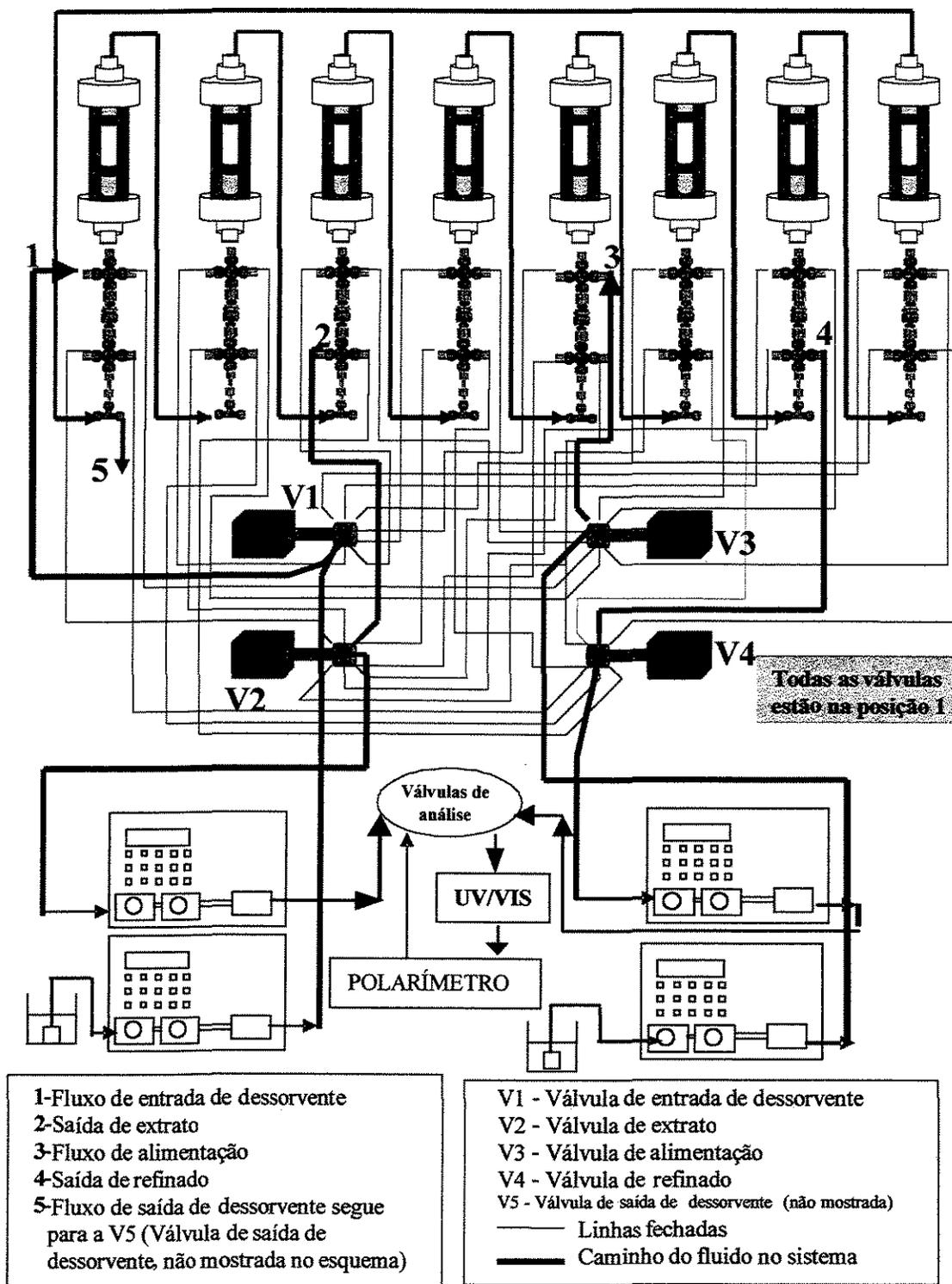


Figura 4.4 - Desenho da unidade LMS do DPB, operando na posição 1. As tubulações utilizadas nesta posição estão representadas pelas linhas mais grossas, em negrito. As linhas mais finas representam tubulações que não são utilizadas nesta posição.



Figura 4.5 – Fotografia da unidade LMS

#### 4.2. SISTEMAS DE ANÁLISE

Para testar o desempenho da unidade LMS, é preciso medir as proporções entre as concentrações de cada enantiômero nas correntes de extrato e de refinado. O refinado deve estar enriquecido no componente menos retido, e o extrato, no componente mais retido. A corrente de saída de dessorvente não deve conter nenhum dos dois enantiômeros em quantidade apreciável, para que possa ser reutilizada como corrente de entrada de dessorvente.

A medição das proporções entre os enantiômeros nas correntes de saída foi efetuada através de dois sistemas de análise: (1) o *sistema em linha*, composto por um aparelho espectrofotométrico UV/VIS e um polarímetro ligados em série e acoplados ao ponto de saída das correntes do LMS, e (2) o *sistema CLAE*, que empregava uma coluna empacotada com a mesma fase estacionária (*MCTA*), no qual eram injetadas amostras das correntes de saída do LMS, para determinação das proporções entre os enantiômeros, medidas a partir dos cromatogramas obtidos.

#### 4.2.1. SISTEMA DE ANÁLISE EM LINHA

O sistema de análise em linha consiste em um detetor espectrofotométrico de radiação ultravioleta/visível (UV/VIS), que fornece a concentração total  $c_T$  da corrente, ou seja, a concentração de (R + S), e um polarímetro, que fornece a diferença entre a concentração de R e a de S na corrente. Estes dois medidores são conectados em série, sendo que a corrente a ser analisada passa primeiramente pelo UV/VIS e em seguida pelo polarímetro.

O detetor espectrofotométrico de UV/VIS foi adquirido da *Shimadzu*, é do modelo *SPD-10Avp* e utiliza uma lâmpada de deutério como fonte de luz. Os resultados das análises podem ser lidos em computador.

O polarímetro foi adquirido da *Jasco Corporation*, de modelo *P-1010*, e faz a medição da rotação óptica de substâncias opticamente ativas. Os dados resultantes da análise também podem ser lidos em computador.

Ambos os medidores são dotados de células de fluxo que permitem a passagem contínua das amostras através dos mesmos.

O processamento dos sinais obtidos pelo UV/VIS e pelo polarímetro requer a solução do seguinte sistema de equações lineares (ZENONI *et al.*, 2000):

$$\text{Sinal}_{UVVIS}(t) = a.[c_R(t) + c_S(t)] \quad (4.1)$$

$$\text{Sinal}_{POL}(t + \Delta t) = b.[c_R(t) - c_S(t)] \quad (4.2)$$

onde  $a$  e  $b$  são constantes a serem determinadas através da calibração destes dois equipamentos. As incógnitas do sistema são as concentrações dos enantiômeros  $c_R$  e  $c_S$ .

Cada composto a ser analisado requer duas curvas de calibração, uma para o UV/VIS e outra para o polarímetro, sendo a aplicação das mesmas restrita ao composto em questão.

A calibração do sistema de análise foi feita para soluções em etanol anidro do composto quiral cetamina na forma de base.

Para a calibração do UV/VIS, soluções com diferentes valores de concentração total  $c_T$  ( $c_R + c_S$ ) foram preparadas. A passagem de cada solução pelo medidor gerava uma resposta em tensão (*volts*), o valor era anotado, e cada par (*tensão*,  $c_T$ ) gerava um ponto na

curva de calibração. Observou-se que a resposta do UV/VIS era linear para concentrações de até 6 g/L, e que a partir deste valor, a voltagem praticamente não se alterava com o aumento da concentração. Como já se sabia de antemão que as concentrações totais nas correntes de saída nos experimentos no LMS seriam inferiores a 3 g/L, esta foi a faixa de pontos utilizada na regressão linear que gerou a equação de calibração, empregada no tratamento dos dados. O gráfico resultante da calibração do UV/VIS na faixa de concentrações citada é mostrado na Figura 4.6, com a equação resultante da regressão linear.

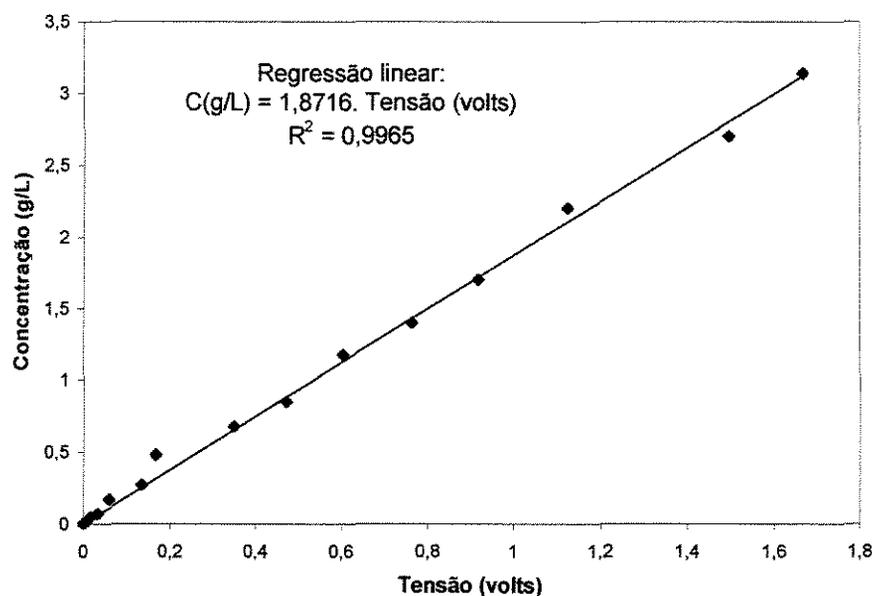


Figura 4.6 – Curva de calibração do UV/VIS para soluções do composto quiral cetamina na forma de base, em solução de etanol anidro.

Para a calibração do polarímetro, soluções de cetamina na forma de base com diferentes valores de  $(c_R - c_S)$  foram preparadas a partir dos enantiômeros R e S na forma pura. A passagem de cada solução pelo medidor gerava um valor de rotação ótica  $RO$  em graus, o valor era anotado, e cada par  $(RO, [c_R - c_S])$  gerava um ponto na curva de calibração. Como era esperado, observou-se que duas amostras com diferentes valores de  $c_T$ , mas com o mesmo valor de  $(c_R - c_S)$  geravam a mesma resposta no polarímetro. A curva de calibração do polarímetro é mostrada na Figura 4.7.

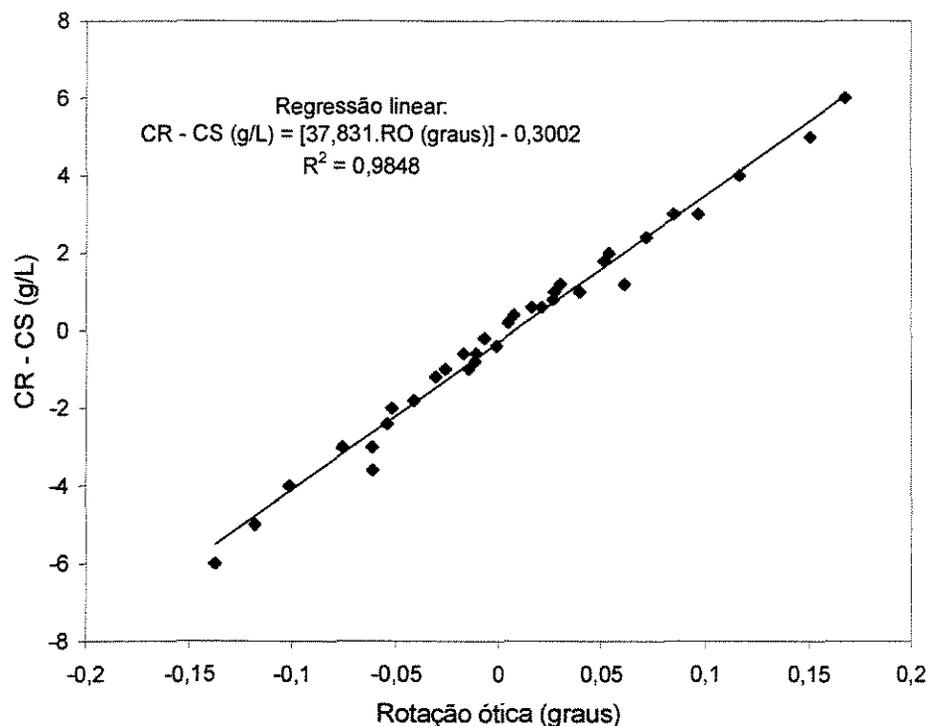


Figura 4.7 – Curva de calibração do polarímetro para soluções do composto quiral cetamina na forma de base, em solução de etanol anidro.

Observando-se a Figura 4.7 vê-se para o caso da cetamina que quando o enantiômero R se encontra em excesso, a rotação ótica é positiva e quando o S é predominante, a rotação ótica é negativa.

As concentrações  $c_R$  e  $c_S$  são funções do tempo. Na verdade, um elemento de fluido que atinge o UV/VIS em um tempo  $t$ , atingirá o polarímetro somente no tempo  $t + \Delta t$ , sendo  $\Delta t$  o tempo que a corrente leva para atravessar o volume da tubulação que interliga os dois equipamentos, sendo calculado pela divisão deste volume pela vazão da corrente.

O sistema de análise tem a função de analisar *duas correntes (extrato e refinado)*, mas tanto o aparelho de UV/VIS quanto o polarímetro só podem analisar *uma corrente de cada vez*. Por isso, as corridas experimentais deverão ser feitas sempre em duplicata, *para que se possa analisar o extrato em uma corrida e depois o refinado em outra*, ou vice-versa (ZENONI *et al.*, 2000).

O revezamento das correntes de refinado e extrato no sistema de análise é possível através de um arranjo de três válvulas de duas posições. Este arranjo pode enviar o refinado para o sistema de análise ao mesmo tempo em que descarta o extrato (posição A) ou enviar o extrato para o sistema de análise ao mesmo tempo em que descarta o refinado (posição B).

O arranjo de válvulas do sistema de análise é mostrado na posição A na Figura 4.8 e na posição B na Figura 4.9.

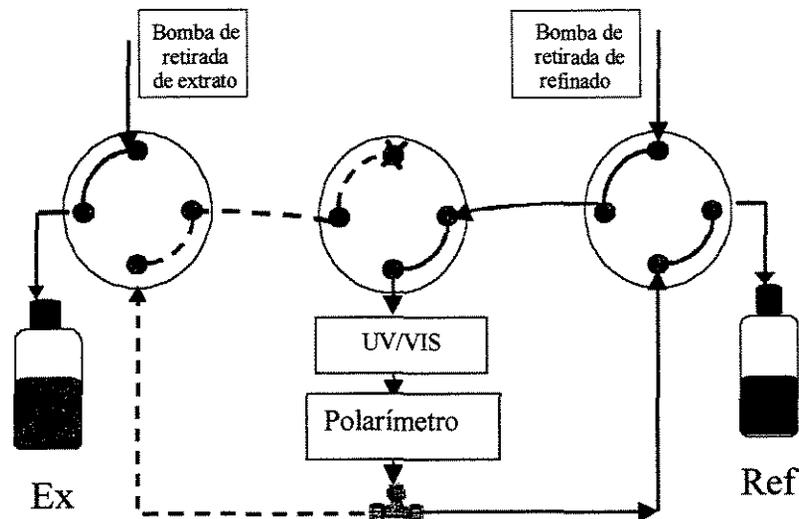


Figura 4.8 - Sistema de análise na posição A (analisa o refinado e descarta o extrato).

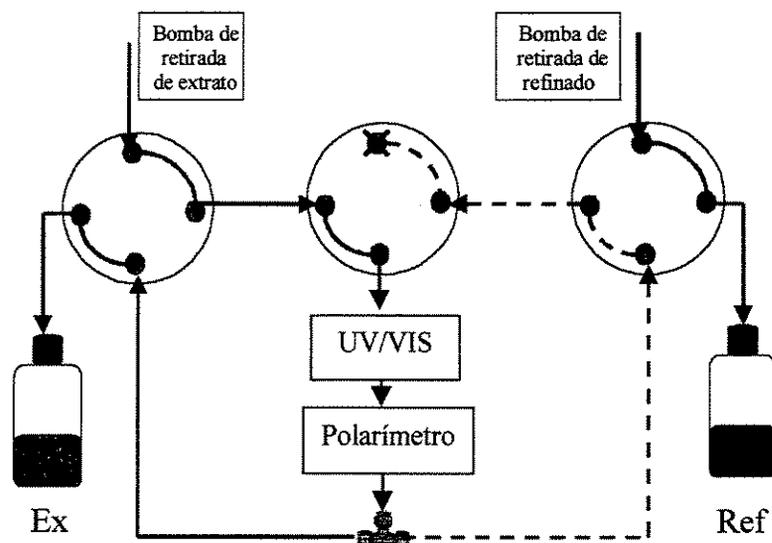


Figura 4.9 - Sistema de análise na posição B (analisa o extrato e descarta o refinado).

#### 4.2.2. SISTEMA DE ANÁLISE POR CLAE

A análise das correntes por CLAE constitui uma forma segura e rápida de se avaliar a pureza das correntes. Em contraste com a resposta do sistema de análise em linha, que fornece valores de concentração dos enantiômeros *em função do tempo de corrida*, a análise por CLAE fornece a *concentração relativa média de cada enantiômero, no intervalo de tempo em que foi feita a coleta da amostra injetada*. Por exemplo, se foi coletada uma dada corrente durante todo o quarto ciclo de operação da unidade LMS, e do volume coletado tirou-se uma alíquota para injeção no CLAE, o resultado da análise representará a média de concentrações relativas dos enantiômeros nesse quarto ciclo.

Como foi dito, a injeção de uma dada amostra no sistema CLAE fornece de início apenas as *concentrações relativas*, ou seja, a *porcentagem* representativa da presença de cada enantiômero. Esse valor é calculado através da razão entre a área do pico relativo a cada enantiômero e a área total, dada pela soma das áreas dos dois picos. A injeção de uma amostra não leva a valores absolutos de concentração. No entanto, pode-se ter uma estimativa dos valores de concentração absoluta através da comparação quantitativa entre as áreas dos picos obtidos da injeção de uma amostra de concentração desconhecida com as áreas obtidas ao se injetar uma solução preparada, com concentrações conhecidas. O

cálculo matemático para a comparação envolve uma regra de três simples. Esse procedimento foi utilizado na determinação das concentrações de cada enantiômero nas amostras coletadas para determinação dos perfis internos de concentração do LMS.

O sistema de análise por CLAE contém uma coluna de 20 cm de comprimento e 0,46 cm de diâmetro interno (diâmetro nominal do tubo  $\frac{1}{4}$ ”), preenchida com *MCTA*. À exceção da coluna cromatográfica, os equipamentos que compõem o sistema são todos da Shimadzu, a saber: uma bomba modelo *LC10AS*, um espectrofotômetro UV/VIS modelo *SPD 10AV*, e um integrador modelo *C-R6A*, que fornece os cromatogramas na forma impressa. A fase móvel empregada foi o etanol anidro.

### 4.3. O ADSORVENTE

O adsorvente adquirido consiste no acetato de celulose microcristalino, conhecido na literatura pela sigla *MCTA*, que vem do termo em inglês “Microcrystalline Cellulose Tri-Acetate”. Escolheu-se este adsorvente devido ao seu baixo custo, em comparação com outras fases estacionárias quirais, e à sua relativamente ampla aplicabilidade.

O *MCTA* é um material que resulta da acetilação heterogênea da celulose microcristalina, ou seja, da reação sem a dissolução da mesma. A reação conduzida em condições heterogêneas preserva grande parte da estrutura microcristalina que existia na celulose (FRANCOTTE *et al.*, 1985). A Figura 4.10 mostra a estrutura de sua molécula.

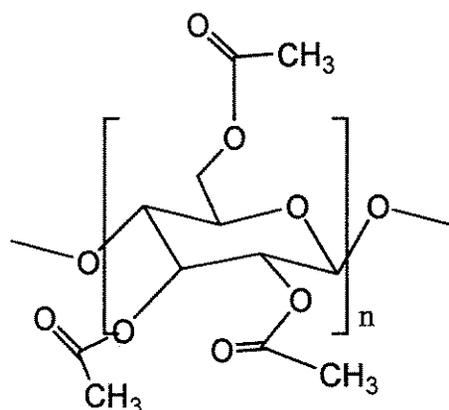


Figura 4.10 – Estrutura química da molécula de *MCTA*

As evidências colhidas por FRANCOTTE *et al.* (1985) indicaram que a estrutura terciária do *MCTA* é fundamental para a discriminação entre os enantiômeros. Estudos de microscopia eletrônica mostraram que apesar da acetilação da celulose microcristalina alterar um pouco sua estrutura tridimensional, muito da organização inicial é preservada. O recozimento do *MCTA*, que aumenta o grau de organização da estrutura cristalina, prejudica a discriminação entre os enantiômeros, indicando que são justamente as imperfeições da estrutura cristalina, ou seja, cavidades na mesma, as responsáveis pelos sítios de adsorção enantioselectiva. Tal hipótese introduz o conceito de “cavidades quirais” ao mecanismo de reconhecimento quiral desta fase estacionária. O tamanho e a forma da molécula, mais que a presença de grupos funcionais específicos, seriam decisivos na separabilidade de uma dada mistura racêmica.

Na verdade, a hipótese de que o reconhecimento quiral se dá por meio da inclusão dos enantiômeros nas cavidades quirais não se encontra seguramente comprovada. SHIBATA, OKAMOTO, ISHII (1986) contestaram, a partir de medidas de difração em raio X, a importância da cristalinidade do *MCTA* nos mecanismos de reconhecimento quiral, concluindo, a partir da análise dos resultados, que a cristalinidade reduz a adsorvidade e prejudica a resolução ótica.

As incertezas a respeito dos mecanismos de reconhecimento quiral no *MCTA* fazem com que as predições a respeito do desempenho do mesmo na resolução de uma dada mistura racêmica sejam baseadas em considerações de caráter empírico. Sabe-se apenas que há uma forte probabilidade de um racêmico ser separado no *MCTA* se o mesmo tiver um anel aromático ou não aromático próximo ao centro quiral, se o mesmo tiver um átomo assimétrico em uma estrutura cíclica rígida, e/ou se o mesmo tiver um ou muitos eixos de simetria do tipo  $C_2$ . Grupos carboxila, hidroxila ou não necessariamente próximos ao centro assimétrico exercem um efeito adverso na resolução. Geralmente, consegue-se melhorar a separação se estes grupos forem convertidos nos correspondentes ésters, carbamatos, amidas (ISAKSSON *et al.*, 1990).

Diversas misturas racêmicas foram separadas através do uso do *MCTA*, por vários pesquisadores. Usando sistemas CLAE tradicionais, ou seja, operando em batelada, destacam-se os trabalhos de LINDNER & MANNSCHRECK (1980); BLASCHKE, KREFT, MARKGREF (1983); KOLLER, RIMBÖCK, MANNSCHRECK (1983); FRANCOTTE *et al.* (1985); BLASCHKE (1986); ROUSSEL *et al.* (1989); ISAKSSON *et*

*al.* (1990). Empregando *MCTA* no sistema de LMS, destacam-se CHING *et al.* (1993); LIM *et al.* (1995); PAIS *et al.* (1998); PEDEFERRI *et al.* (1999); ZENONI *et al.* (2000).

O *MCTA* adquirido para a unidade LMS descrita na seção 3.1 apresenta tamanhos de partícula na faixa 15 – 25  $\mu\text{m}$ .

#### 4.4. A MISTURA RACÊMICA

A *cetamina* [cloridrato de DL-2-(O-clorofenil)-2-(metilamino) ciclohexano] é uma droga que tem rápida ação sobre o sistema nervoso central (WANNMACHERL, 1998) e que induz anestesia dissociativa, isto é, estado de sedação e amnésia durante o qual o paciente, embora possa parecer desperto, está dissociado do ambiente (YANAGIHARA *et al.*, 2000; KOPOLKOVAS, 1995). Este fármaco tem se mostrado útil em procedimentos diagnósticos e cirurgias superficiais de curta duração que precisam de intensa analgesia, como a troca de curativos em grandes queimaduras (WANNMACHERL, 1998).

Os enantiômeros da *cetamina* apresentam efeitos diferentes. A *S*-*cetamina* é cerca de quatro vezes mais potente em analgesia que a *R*-*cetamina* (YANAGIHARA *et al.*, 2000). Os efeitos da *cetamina* sobre o sistema nervoso central estão intimamente relacionados com a sua potente ação analgésica e com a indução de sonhos e alucinações como efeitos colaterais (SILVA, 1998), sendo estes atribuídos ao isômero *R* quando a droga é administrada sob a forma de racemato (NISHIZAWA *et al.*, 2000). A Figura 4.11 apresenta a estrutura química da *cetamina*.

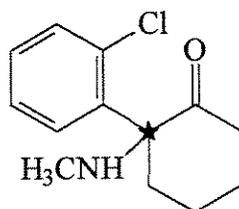


Figura 4.11 – Estrutura química da *cetamina*. O símbolo (★) representa o centro de quiralidade da molécula.

A cetamina utilizada neste trabalho foi gentilmente fornecida pela Cristália Indústrias Farmacêuticas (Itapira, SP) tanto na forma de mistura racêmica quanto na forma de enantiômeros puros.

#### 4.5. EMPACOTAMENTO DAS COLUNAS DA UNIDADE LMS

Antes de ser alocado nas colunas para formar o leito cromatográfico, o *MCTA* deve passar por um processo de inchaço das partículas, realizado através da ebulição do mesmo em etanol, na proporção 100 g de *MCTA* para 500 mL de etanol, durante 30 minutos, em um sistema de refluxo. Depois deste tratamento, espera-se a formação de duas fases, o sólido decantado e o líquido sobrenadante, contendo este último as partículas com a faixa de menores diâmetros em suspensão. Este sobrenadante é então retirado por cuidadosa sucção, para que a perda de carga no leito seja reduzida devido à ausência dessas partículas menores (NICLOUD, 1993). Convencionou-se fixar em 3 horas o tempo de decantação até a retirada do sobrenadante, o volume do mesmo foi medido e um volume correspondente de etanol foi adicionado ao decantado, para a manutenção da proporção inicial entre o *MCTA* e o etanol.

O empacotamento das colunas foi feito através de um sistema que continha um reservatório para a pasta de adsorvente, em cuja extremidade inferior era acoplada a coluna. A junção entre a coluna e o reservatório permitia a passagem do *MCTA*, que era pressionado a partir da extremidade superior deste último por um fluxo de metanol proporcionado por uma bomba da *Isco* modelo 260D que operava com pressão constante, fixada em 2000 psi (aproximadamente 140 kgf/cm<sup>2</sup>). A manutenção da pressão pela bomba é feita através do ajuste da vazão de acordo com a perda de carga oferecida: no início do empacotamento, quando a pasta ainda não tinha sofrido compactação, a vazão necessária para gerar a pressão desejada ficava por volta de 90 mL/min; na medida em que o leito ia sofrendo compactação, a resistência ao fluxo aumentava, e vazões cada vez menores eram suficientes para produzir a pressão de 2000 psi. A vazão de metanol diminuía gradativamente, e o fluxo era interrompido ao atingir 2,5 mL/min. Neste ponto, a compactação do leito chegava a um grau que fornecia o valor desejado de porosidade, por volta de 0,55 (PEDEFERRI *et al.*, 1999).

#### 4.6. MEDIÇÃO DA POROSIDADE TOTAL DO LEITO

A determinação da porosidade total das colunas empacotadas com o *MCTA* é feita através da injeção em cada uma delas, acopladas ao sistema de CLAE descrito na seção 3.2.1, de um pulso de 1,3,5 - tri - tert - butilbenzeno . Este composto não interage com a fase estacionária (KOLLER *et al.*, 1983), suas moléculas são pequenas o suficiente para penetrar nos poros das partículas, e o tempo que o mesmo leva para atravessar o leito é diretamente proporcional à sua porosidade total (PEDEFERRI *et al.*, 1999). A relação é:

$$\varepsilon^* = \frac{t_0 \cdot Q}{V} \quad (4.3)$$

onde  $\varepsilon^*$  é a porosidade total do leito, ou seja, a fração de vazios referente aos espaços entre as partículas e aos poros do adsorvente, já definida na seção 3.2;

$t_0$  é o tempo de residência do inerte no leito de adsorvente;

$Q$  é a vazão da fase móvel (etanol);

$V$  é o volume total do leito (sólido + espaços vazios).

É válido destacar que o tempo de residência do inerte  $t_0$  na Equação (4.3) refere-se ao tempo que o mesmo leva para atravessar *somente o leito de adsorvente*; por isso, o tempo gasto nas tubulações, conexões e válvulas antes e depois do leito, ou seja, *o tempo de residência no volume morto*, deve ser descontado do tempo de residência total. Tem-se então:

$$t_0 = t_{total} - t_{VM} \quad (4.4)$$

onde  $t_{total}$  é o tempo de residência total (no leito e no volume morto);

$t_{VM}$  é o tempo de residência no volume morto.

A medição do tempo de residência no volume morto é feita através do seguinte artifício: remove-se a coluna do sistema, mantendo toda a tubulação, válvulas e conexões responsáveis pela presença de volume morto, e repete-se a injeção do inerte; o tempo de retenção do pico resultante refere-se ao tempo que o inerte leva no volume morto.

#### 4.7. MEDIÇÃO DAS CONSTANTES DE HENRY DOS ENANTIÔMEROS (ISOTERMAS LINEARES)

Como foi visto na seção 3.2, para se projetar as condições operacionais da unidade LMS, é necessário conhecer os parâmetros das isotermas do sistema. Como uma primeira aproximação, pode-se medir os parâmetros das isotermas lineares, válidas para sistemas diluídos. Estes parâmetros consistem nas constantes de Henry, que podem ser obtidas pela seguinte fórmula (PEDEFERRI *et al.*, 1999):

$$H_i = \frac{(t_i^R - t_0)}{t_0} \cdot \frac{\varepsilon^*}{1 - \varepsilon^*} \quad (4.5)$$

onde  $t_i^R$  é o tempo de retenção do enantiômero  $i$  na coluna.

O tempo  $t_i^R$  é medido através da injeção de um pulso do racêmico em cada uma das oito colunas empacotada com o *MCTA*, empregadas no LMS. Ao se injetar a amostra, a mesma atravessa o leito, e se os enantiômeros da mistura apresentarem diferentes afinidades pelo adsorvente, sairão da coluna em tempos diferentes, passarão pelo medidor espectrofotométrico UV/VIS em tempos diferentes, e gerarão um cromatograma com dois picos, com áreas praticamente iguais, indicando a presença de dois compostos que apresentam a mesma concentração na amostra. Os tempos  $t_i^R$  são os tempos relativos a cada um destes dois picos.

#### 4.8. MEDIÇÃO DO VOLUME MORTO ENTRE AS COLUNAS DA UNIDADE LMS

O volume morto entre as colunas da unidade LMS consiste basicamente no volume percorrido pelo fluido ao atravessar o sistema de conexões mostrado na Figura 4.3, mais o tubo que sai do topo da coluna anterior. A medição foi feita acoplando esse conjunto ao sistema CLAE, e fazendo-se uma injeção do inerte 1,3,5 - tri - tert - butilbenzeno, o mesmo usado na medição da porosidade do leito de *MCTA*. A partir do tempo de retenção do inerte pode-se calcular o volume morto, com base na vazão de fase móvel fixada na bomba do CLAE.

#### 4.9. PROCEDIMENTO PARA SE PROJETER AS CONDIÇÕES OPERACIONAIS DA UNIDADE LMS, PARA SISTEMAS DESCRITOS POR ISOTERMAS LINEARES

Para que a unidade opere de forma a obter a separação dos enantiômeros, é preciso escolher condições operacionais (vazões das correntes e tempo de troca) que respeitem às restrições (3.17) – (3.20). Se for considerado que a concentração de soluto nas colunas é baixa o suficiente para que se possa considerar o sistema como descrito pelas isotermas lineares, as restrições (3.17) – (3.20) podem ser representadas pelas restrições (3.22) – (3.25), que envolvem as constantes de Henry dos enantiômeros, que são parâmetros de fácil medição.

Além das restrições necessárias à separação, outras devem ser obedecidas, de aspecto físico e prático. O tempo de troca nas válvulas não deve ser muito baixo, para não causar o rápido desgaste dos rotores das mesmas, o que diminuiria seu tempo de vida útil. Convencionou-se fixar um limite inferior de 10 min no tempo de troca. Por outro lado, as vazões das correntes não podem ser muito elevadas, para que a perda de carga no sistema seja baixa e a pressão máxima na série de colunas fique bem abaixo da pressão empregada no empacotamento das mesmas (140 bar), evitando assim uma compressão adicional do leito.

Um possível procedimento para a obtenção das condições experimentais é mostrado a seguir.

1. Arbitra-se um valor para o tempo de troca (superior a 10 min);
2. Com o valor arbitrado para o tempo de troca, calcula-se  $Q_1$  (vazão de entrada de dessorvente) e  $Q_4$  (vazão de saída de dessorvente) que satisfaçam às restrições (3.22) e (3.25), respectivamente.

3. Respeitando-se a equação do balanço de massa global na unidade LMS, dada por:

$$D_{ent} + F = Ex + Ref + D_{saida} \quad (4.6)$$

Onde  $D_{ent}$ ,  $F$ ,  $Ex$ ,  $Ref$  e  $D_{saida}$  são as vazões das correntes de entrada de dessorvente, alimentação, extrato, refinado e saída de dessorvente, respectivamente.

Arbitra-se valores para  $F$ ,  $Ex$  e  $Ref$ . Um valor inicial para o valor de  $F$  pode ser  $1/5$  de  $D_{ent}$ . Quanto aos valores de  $Ex$  e  $Ref$ , sabe-se que a primeira costuma ser maior que a última.

4. Uma vez escolhidos valores para  $F$ ,  $Ex$  e  $Ref$ , calcula-se  $Q_2$  e  $Q_3$  a partir das seguintes relações, que podem ser entendidas através da observação do esquema da unidade LMS, mostrado na Figura 4.1:

$$Q_2 = Q_1 - Ex \quad (4.7)$$

$$Q_3 = Q_2 + F \quad (4.8)$$

5. Com os valores de  $Q_2$  e  $Q_3$ , calcula-se  $m_2$  e  $m_3$ , respectivamente, e verifica-se se as condições (4.23) e (4.24) foram respeitadas. Se não, é necessário voltar para a etapa 3, escolhendo-se novos valores de  $F$ ,  $Ex$ , e  $Ref$ .

Para um projeto mais rigoroso, pode-se aplicar a Equação (3.34), que leva em consideração a presença do volume morto nas linhas, no lugar da Equação (3.26). O procedimento é similar ao que foi mostrado aqui. A única etapa adicional consistiria na medição do volume morto  $V_j^D$ , e no lugar de  $m_j$  seria empregado  $m_j^*$ .

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1. CARACTERIZAÇÃO DO LEITO E ISOTERMAS LINEARES

Após o empacotamento das colunas, realizado conforme o procedimento descrito na seção 4.5, cada uma delas foi acoplada ao sistema CLAE descrito na seção 4.2.2 para medidas de caracterização do leito, através de injeções do inerte 1,3,5 - tri - tert - butilbenzeno, e para determinação das isotermas lineares, através de injeções de uma solução de cetamina racêmica.

As injeções de inerte, de acordo com a Equação 4.3, levaram à determinação da porosidade total do leito em cada coluna. Os tempos de retenção do inerte e os valores medidos de porosidade são mostrados na Tabela 5.1.

Tabela 5.1 – Tempos de retenção do inerte e porosidade total nas colunas do LMS; fase móvel etanol anidro, vazão 1mL/min, “loop” de 20 $\mu$ L, concentração da solução de inerte 1g/L em etanol anidro.

Coluna	$t_0$ (min)	$\varepsilon^*$
1	5,998	0,606
2	5,988	0,605
3	6,160	0,620
4	6,530	0,660
5	6,390	0,650
6	6,260	0,630
7	6,415	0,650
8	6,420	0,650

A média dos valores de porosidade foi de 0,634 e o desvio padrão foi de 0,02. Da coluna 2, que tem o menor valor de porosidade, para a coluna 4, que tem o maior valor, a porosidade variou 9,1%.

As injeções da cetamina racêmica levaram à determinação das constantes de Henry, de acordo com a Equação (4.5). O cromatograma de injeção da coluna 6, cujo valor de porosidade mais se aproximou da média do conjunto, é mostrado na Figura 5.1. Os picos correspondentes a cada enantiômero são apontados no cromatograma, sendo que a identificação dos mesmos foi feita com base na comparação dos tempos de retenção com aqueles obtidos ao se injetar soluções dos enantiômeros na forma padrão, sob as mesmas condições. Como se vê, no caso da cetamina separada em *MCTA*, o refinado deve ser rico no enantiômero S (menos retido), enquanto que o extrato deve ser rico no enantiômero R (mais retido).

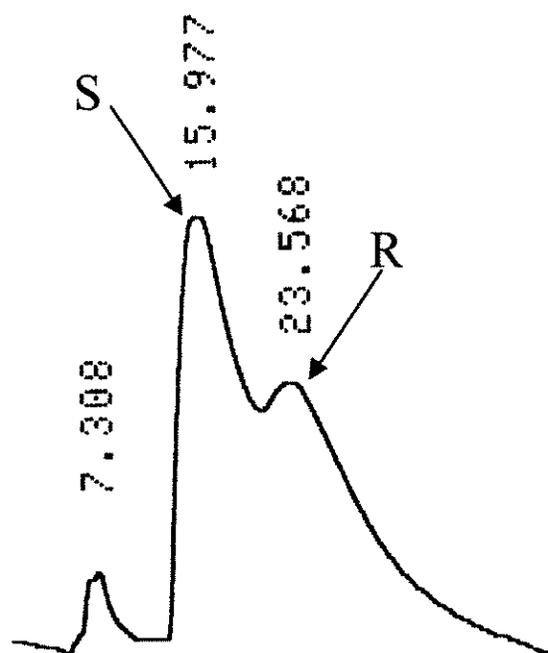


Figura 5.1 – Cromatograma de injeção da cetamina racêmica na coluna 6 do LMS; fase móvel etanol anidro, vazão 1mL/min, “loop” de 20 $\mu$ L, concentração da solução 2 g/L em etanol anidro.

Os tempos de retenção e as constantes de Henry dos enantiômeros, assim como os valores de seletividade ( $\alpha$ ), dados por  $H_R/H_S$ , são mostrados na Tabela 5.2.

Tabela 5.2 – Tempos de retenção, constantes de Henry dos enantiômeros e seletividade nas colunas do LMS; condições como as da Figura 5.1.

Coluna	$t_R^R$ (min)	$t_S^R$ (min)	$H_R$	$H_S$	$\alpha$
1	21,600	12,867	4,25	1,87	2,27
2	22,392	13,405	4,20	1,90	2,21
3	23,732	14,360	4,65	2,17	2,14
4	23,413	14,220	5,02	2,29	2,19
5	23,913	15,575	5,09	2,67	1,91
6	23,568	15,977	4,71	2,64	1,78
7	24,040	15,533	5,10	2,64	1,93
8	23,460	15,000	4,93	2,48	1,99

A média de  $H_R$  foi 4,74, com um desvio padrão de 0,34. Do menor valor (4,20, da coluna 2) para o maior (5,10, da coluna 7), a variação foi de 21,4%. A média de  $H_S$  foi 2,33, com um desvio padrão de 0,31. Do menor valor (1,87, da coluna 1) para o maior (2,67, da coluna 7), a variação foi de 42,8%. A seletividade média foi 2,05, com desvio padrão de 0,16. Do menor valor (1,78, da coluna 6) para o maior (2,27, da coluna 1), a variação foi de 27,5%.

## 5.2. DETERMINAÇÃO DAS CONDIÇÕES EXPERIMENTAIS DO LMS

As vazões das correntes do LMS, assim como o tempo de troca, foram calculadas de acordo com a metodologia descrita na seção 4.9. Os critérios para escolha de valores de concentração da alimentação que não violassem a suposição de linearidade da isoterma tiveram que ser baseados no bom senso e na observação da literatura (PEDEFERRI *et al.*, 1999; MILLER *et al.*, 1999), pois da Equação (3.26), que define os parâmetros  $m_i$ , e da Equação (4.5), do cálculo de  $H_i$ , vê-se que esse parâmetro não é levado em consideração nas inequações de projeto (3.22) – (3.25), da seção 3.2.

Substituindo-se as médias das constantes de Henry, mostradas na seção anterior, nas Inequações (3.22) – (3.25), tem-se que os parâmetros  $m_i$  devem obedecer às seguintes restrições:

$$m_1 > 4,74 \quad (5.1)$$

$$2,33 < m_2 < 4,74 \quad (5.2)$$

$$2,33 < m_3 < 4,74 \quad (5.3)$$

$$m_4 < 2,33 \quad (5.4)$$

Obedecendo-se aos critérios acima, seis conjuntos de condições experimentais foram definidos, sendo que em quatro deles apenas a concentração da alimentação foi variada, para testar a extensão da validade da hipótese de linearidade da isoterma. As vazões das correntes, o tempo de troca e a concentração da alimentação para as condições experimentais testadas são mostrados na Tabela 5.3. Vê-se que entre as condições 1, 2, 5 e 6, o único parâmetro a variar foi a concentração da alimentação.

Tabela 5.3 – Condições experimentais testadas no LMS.

Condição experimental	Vazões das correntes (mL/min)					Tempo de troca (min)	$c_F$
	<i>Ex</i>	<i>Ref</i>	<i>F</i>	<i>D<sub>Ent</sub></i>	<i>D<sub>S</sub></i>		
1	0,47	0,43	0,18	1,1	0,38	25	1,5
2	0,47	0,43	0,18	1,1	0,38	25	2,5
3	0,44	0,39	0,1	1,1	0,37	25	5
4	0,32	0,31	0,15	0,85	0,37	30	5
5	0,47	0,43	0,18	1,1	0,38	25	5
6	0,47	0,43	0,18	1,1	0,38	25	10

Os parâmetros  $m_i$  referentes a cada condição experimental, assim como as vazões em cada uma das quatro seções da unidade, são mostrados na Tabela 5.4. Nota-se que todos os valores de  $m_i$  obedecem com folga às restrições (5.1) – (5.4).

Tabela 5.4 – Vazões nas seções do LMS e parâmetros  $m_i$  projetados.

Condição experimental	Vazões nas seções do LMS (mL/min)				Parâmetros $m_i$			
	$Q_1$	$Q_2$	$Q_3$	$Q_4$	$m_1$	$m_2$	$m_3$	$m_4$
1, 2, 5 e 6	1,1	0,63	0,81	0,38	6,33	2,89	4,21	1,06
3	1,1	0,66	0,76	0,37	6,33	3,1	3,9	0,98
4	0,85	0,53	0,68	0,37	5,74	2,93	4,25	1,52

As restrições (5.2) e (5.3) podem ser agrupadas em uma só, dada por:

$$2,33 < m_2 < m_3 < 4,74 \quad (5.5)$$

A região delimitada pela condição acima define no plano  $m_2 - m_3$  a área de completa separação dos enantiômeros da cetamina no sistema LMS para condições diluídas, já mostrada na Figura 3.5 como ilustração do método de projeto. Os pontos que representam as condições experimentais da Tabela 5.4 são mostrados na Figura 5.2.

As condições experimentais 4, 5 e 6 não apresentaram bons resultados de separação. Observando-se a Tabela 5.3, vê-se que essas três condições são as que possuem maiores concentrações na alimentação, sugerindo que as mesmas foram altas o suficiente para extrapolar os limites que possibilitam o sucesso na aplicação das isoterms lineares ao projeto das condições experimentais. Na condição experimental 3, em que a concentração da alimentação foi a mesma das condições frustradas 4 e 5, observou-se boa separação; esta constatação, paradoxal à primeira vista, é esclarecida ao observar-se o reduzido valor de *vazão* da alimentação nessa condição experimental. Assim, constatou-se que a variável decisiva no sucesso da aplicação das isoterms lineares ao projeto das condições experimentais do LMS não é simplesmente a *concentração da alimentação*, mas sim a *taxa*

de alimentação de racêmico, dada em quantidade de racêmico processada por unidade de tempo. Este último parâmetro é calculado pela multiplicação da concentração pela vazão da alimentação, relacionando-se diretamente à produtividade do processo, parâmetro que será definido mais adiante.

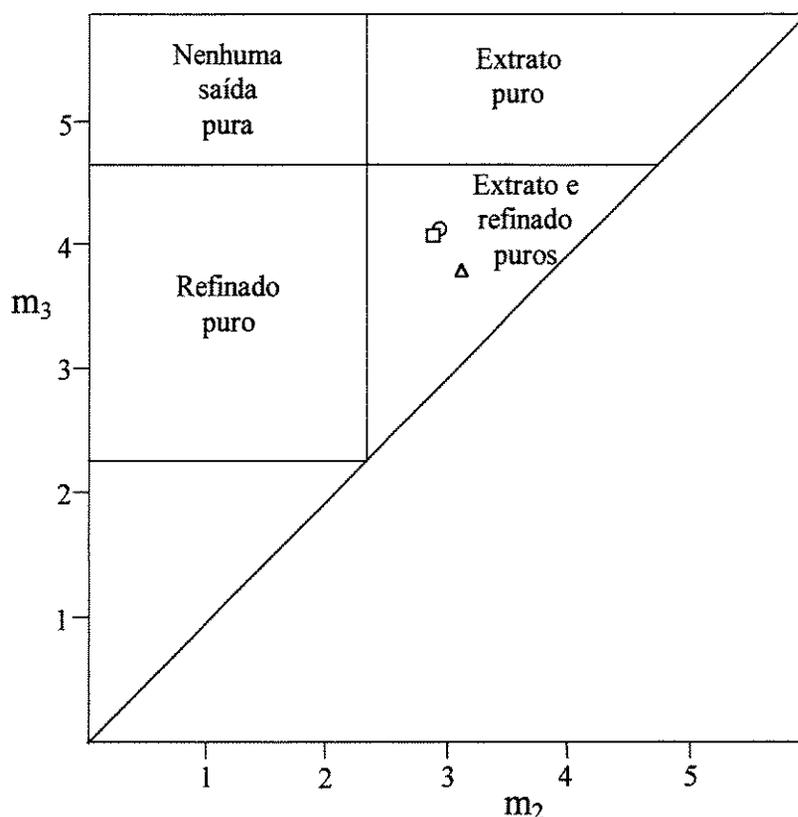


Figura 5.2 – Localização na região de completa separação no plano  $m_2 - m_3$  dos pontos experimentais projetados para a separação enantiomérica da cetamina no LMS, segundo a Teoria do Equilíbrio.  $\circ$  - condição 4;  $\square$  - condições 1, 2, 5 e 6;  $\Delta$  - condição 3.

Nas condições 1 e 2 também se obteve boa separação enantiomérica. Os resultados destas mais os da condição 3 serão apresentados em primeiro lugar, de forma separada. Em seguida, serão apresentados de forma resumida os resultados das corridas sob as condições 4, 5 e 6, em que não se obteve separação satisfatória. Na parte de análise e discussão dos resultados, a influência das particularidades de cada uma das seis condições experimentais sobre o desempenho do processo será estudada, na busca pelo estabelecimento de possíveis relações de causa e efeito.

### 5.3. RESULTADOS EXPERIMENTAIS

Basicamente, os resultados das corridas experimentais se dividem em dois tipos, a saber, aqueles oriundos do sistema de análise em linha composto pelo conjunto (UV/VIS + polarímetro) e aqueles oriundos da análise das correntes pelo sistema de CLAE. A apresentação dos mesmos será feita primeiramente na forma visual, com gráficos (oriundos do sistema em linha) e cromatogramas (oriundos do sistema CLAE), mostrados em seções separadas; em seguida, em outra seção os resultados serão mostrados na forma de números, sendo feita a apresentação de parâmetros de desempenho cujo cálculo pode combinar resultados de ambos os sistemas de análise.

#### 5.3.1. CONDIÇÃO 1

A duração de todas as corridas experimentais foi de 4 ciclos de operação. No caso da condição 1, cada ciclo durava 200 min, o que levou a corridas de 13h20min.

##### 5.3.1.1. SISTEMA DE ANÁLISE EM LINHA

A resposta do UV/VIS à passagem das correntes de extrato e refinado é mostrada nas Figuras 5.3 e 5.4, respectivamente.

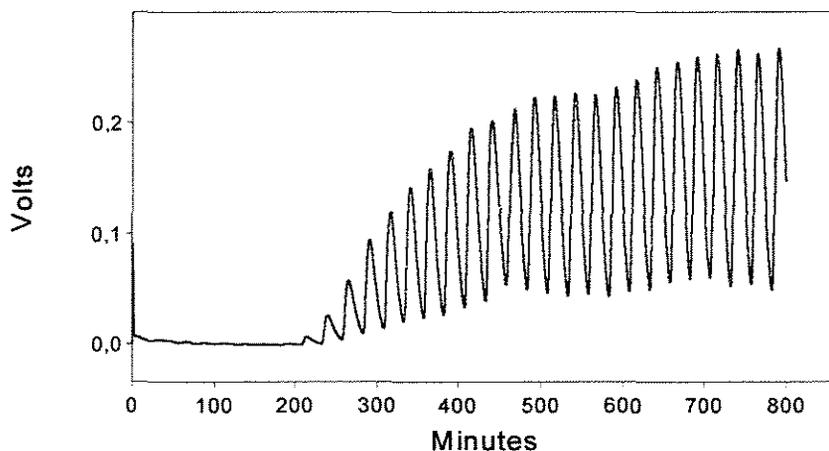


Figura 5.3 – Resposta do UV/VIS à passagem do extrato, na corrida experimental sob a condição 1.

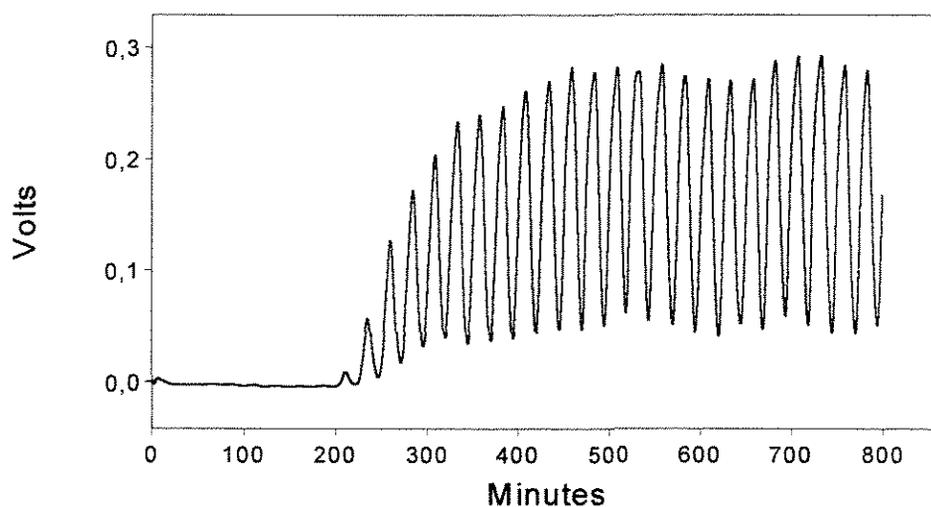


Figura 5.4 – Resposta do UV/VIS à passagem do refinado, na corrida experimental sob a condição 1.

A resposta do polarímetro à passagem das correntes de extrato e refinado é mostrada nas Figuras 5.5 e 5.6, respectivamente.

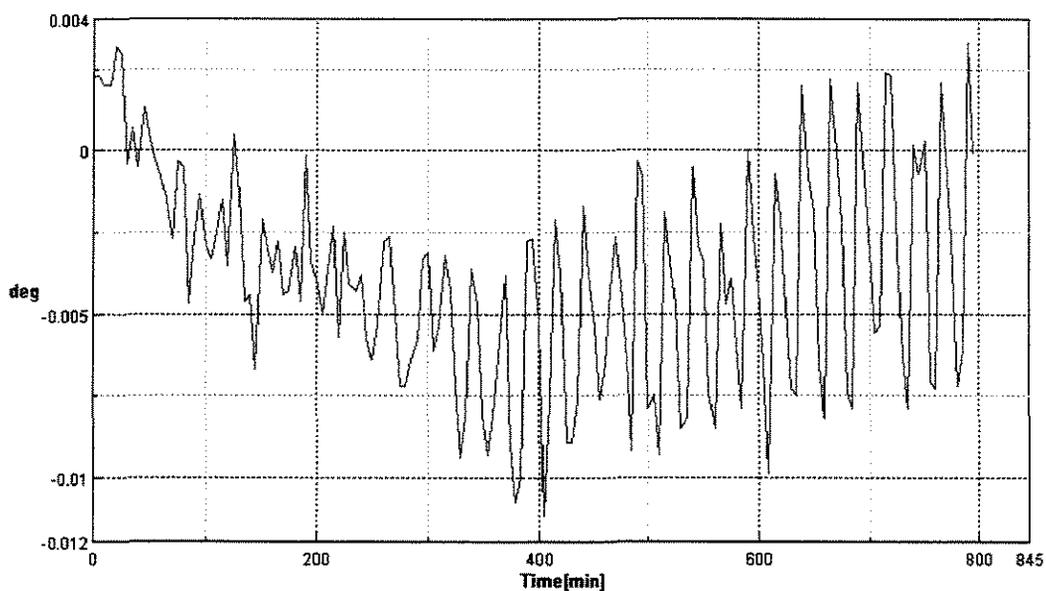


Figura 5.5 – Resposta do polarímetro à passagem do extrato, na corrida experimental sob a condição 1.

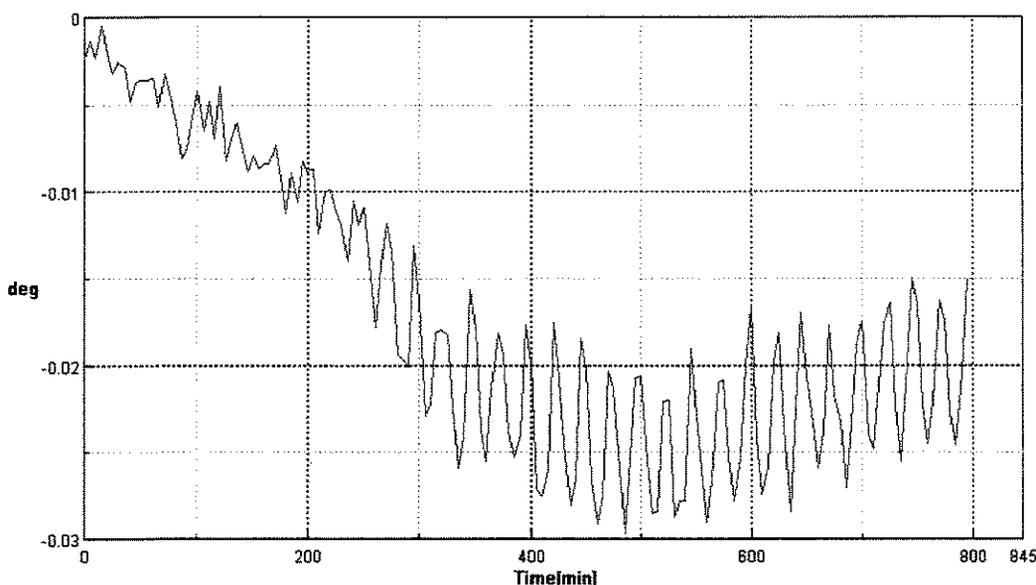


Figura 5.6 – Resposta do polarímetro à passagem do refinado, na corrida experimental sob a condição 1.

A observação das Figuras 5.5 e 5.6 revela que as mesmas prenunciam um certo grau de separação enantiomérica, pois na primeira o sinal desce somente até  $-0,005$  graus na média e no final sobe ficando positivo, enquanto que na última o sinal chega até  $-0,025$  graus, ficando por volta de  $-0,02$  no final. Um enriquecimento do extrato no enantiômero R deveria levar a um sinal positivo de rotação ótica, o que não ocorreu desde o início muito provavelmente devido à baixa concentração de soluto na corrente.

Através das curvas de calibração construídas, mostradas nas Figuras 4.6 e 4.7, pode-se processar os sinais provenientes do UV/VIS e do polarímetro para cada uma das correntes, conforme descrito na seção 4.2.1, e calcular as concentrações de cada enantiômero, em cada corrente. O tratamento matemático dos sinais, que envolve a resolução de um sistema de 2 equações e 2 incógnitas, dado por equações do tipo (4.1) e (4.2), foi feito através de planilhas Excell. Os resultados para o extrato e para o refinado são mostrados nas Figuras 5.7 e 5.8, respectivamente.

Com os dados que originaram os gráficos dessas duas figuras, pode-se calcular médias das concentrações de R e S em cada intervalo de tempo entre duas trocas de posição das correntes (denominado *período*), de forma a atenuar a amplitude das flutuações. O

resultado desse processo numérico é mostrado nas Figuras 5.9 e 5.10 para as correntes de extrato e refinado, respectivamente.

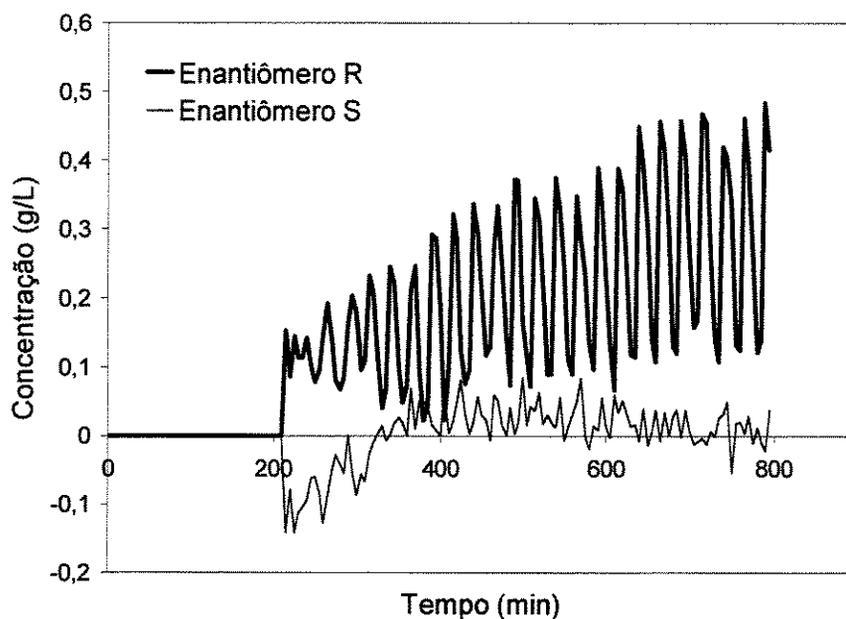


Figura 5.7 – Evolução das concentrações de R e S no extrato, na corrida experimental sob a condição 1.

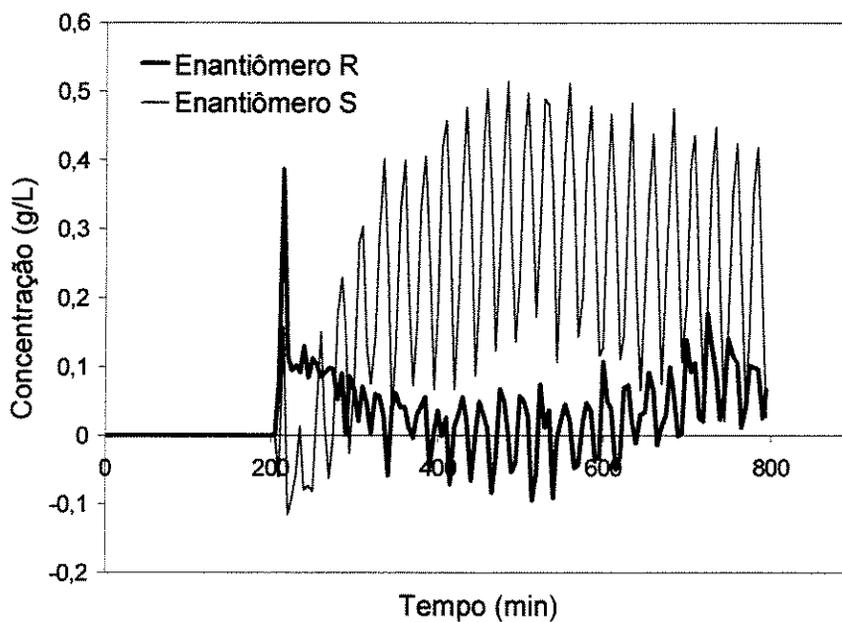


Figura 5.8 – Evolução das concentrações de R e S no refinado, na corrida experimental sob a condição 1.

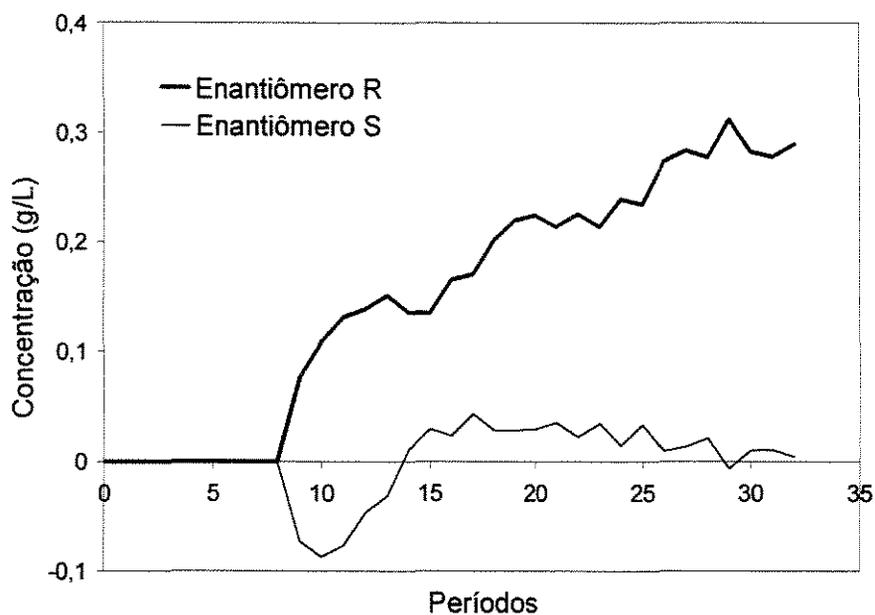


Figura 5.9 – Médias nos períodos das concentrações de R e S no extrato, na corrida experimental sob a condição 1.

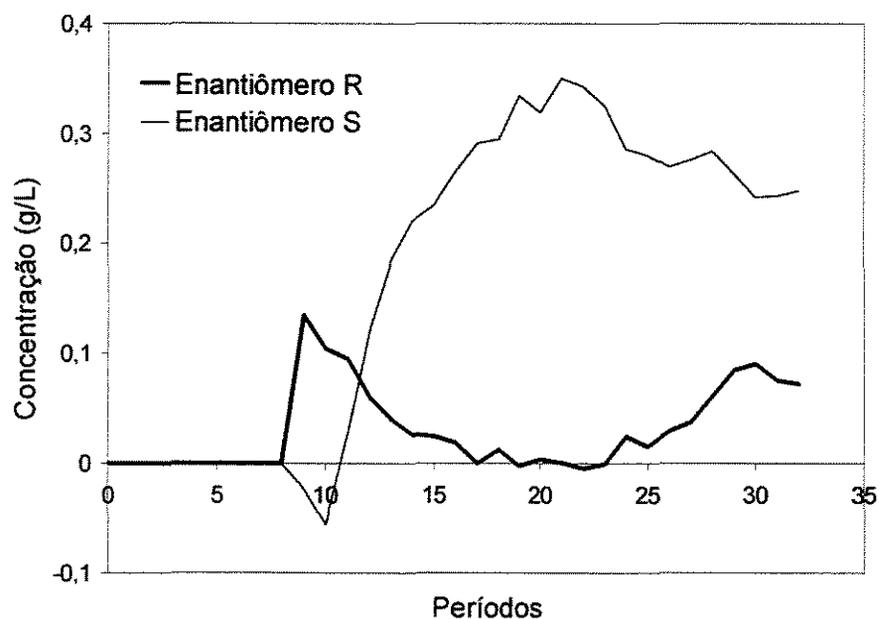


Figura 5.10 – Médias nos períodos das concentrações de R e S no refinado, na corrida experimental sob a condição 1.

### 5.3.1.2. SISTEMA DE ANÁLISE POR CLAE

Nas análises por CLAE, a vazão de fase móvel empregada variou de acordo com a amostra analisada. A detecção do pico relativo à contaminação enantiomérica do refinado (contaminação esta que correspondia à presença do enantiômero R) exigiu uma vazão baixa de fase móvel (0,25 mL/min) tornando demoradas as análises para esta corrente (cerca de 40 min). No caso da análise das amostras coletadas para determinação do perfil interno de concentrações, também se utilizou essa vazão de fase móvel. No caso da corrente de extrato, a detecção da contaminação enantiomérica (relativa à presença do enantiômero S) pôde ser detectada sem problemas a uma vazão maior de fase móvel, de 1 mL/min, fazendo com os testes fossem mais rápidos (cerca de 10 min). No caso da corrente de saída de dessorvente, na qual a presença considerável de qualquer enantiômero significaria uma contaminação, os testes também puderam ser feitos a 1 mL/min.

A Figura 5.11 apresenta o cromatograma de injeção de uma solução da cetamina racêmica na coluna analítica empacotada com *MCTA*, a uma vazão de fase móvel de 1 mL/min. Os tempos de retenção dos enantiômeros serviram de base para a identificação dos mesmos na análise das amostras de extrato e de saída de dessorvente, cujas injeções foram feitas com a mesma vazão de fase móvel.

A Figura 5.12 apresenta o cromatograma de injeção de uma solução da cetamina racêmica na coluna analítica, a uma vazão de fase móvel de 0,25 mL/min. Os tempos de retenção dos enantiômeros serviram de base para a identificação dos mesmos na análise das amostras de refinado e na análise das amostras coletadas para determinação do perfil interno. No caso destas últimas, as áreas dos picos, resultantes da injeção de uma solução com concentração conhecida, serviram de base para a determinação de valores absolutos de concentração, conforme descrito na seção 4.2.2.

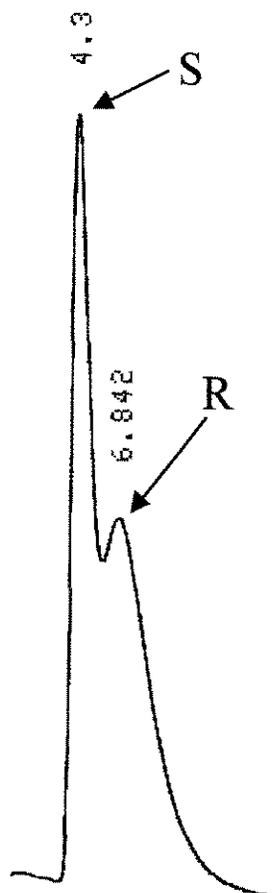


Figura 5.11 – Cromatograma de injeção da cetamina racêmica na coluna de análise empacotada com *MCTA*; fase móvel etanol anidro, vazão 1mL/min, “loop” de 20 $\mu$ L, concentração da solução 1,5 g/L em etanol anidro.

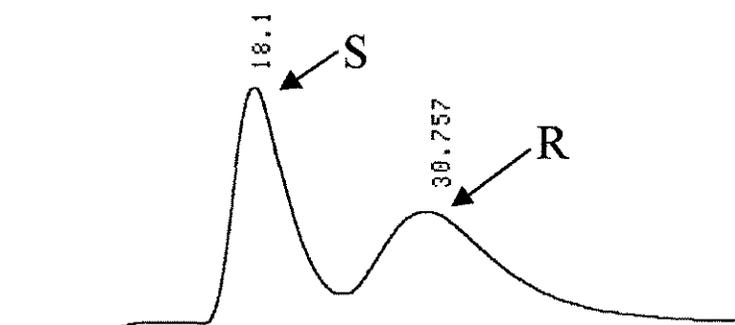


Figura 5.12 – Cromatograma de injeção da cetamina racêmica na coluna de análise empacotada com *MCTA*; fase móvel etanol anidro, vazão 0,25 mL/min, “loop” de 20 $\mu$ L, concentração da solução 1,5 g/L em etanol anidro.

Para a análise em CLAE, coletou-se o volume de cada corrente em recipientes separados para cada ciclo. Desta forma, ao final da corrida tinha-se 12 amostras para análise, quatro de cada corrente. As amostras procedentes do primeiro ciclo não apresentaram quantidades apreciáveis de soluto, como se pode prever a partir da observação dos primeiros 200 min da resposta do UV/VIS, nas Figuras 5.3 e 5.4. Serão apresentados os cromatogramas de injeção das amostras coletadas durante o quarto ciclo de operação.

A Figura 5.13 apresenta o cromatograma de injeção da corrente de saída de dessorvente. Observa-se que nenhum pico com tempo de retenção comparável ao dos enantiômeros da Figura 5.11 foi detectado.

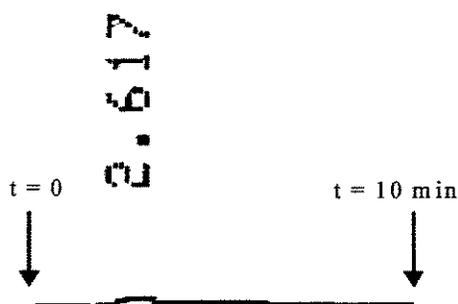


Figura 5.13 – Cromatograma de injeção da corrente de saída de dessorvente na coluna de análise empacotada com *MCTA*; fase móvel etanol anidro, vazão 1mL/min, “loop” de 20 $\mu$ L; condição experimental 1.

Os cromatogramas de injeção das correntes de extrato e refinado são mostrados nas Figuras 5.14 e 5.15, respectivamente. Na Figura 5.14, o pico relativo ao enantiômero R pode ser identificado através da comparação do tempo de retenção com o que foi obtido no cromatograma de injeção da cetamina racêmica sob a mesma vazão de fase móvel, mostrado na Figura 5.11. Observa-se a presença exclusiva do enantiômero R nessa corrente. De forma análoga, na Figura 5.15 o único pico registrado é identificado como sendo o do enantiômero S através da comparação do tempo de retenção do mesmo com o tempo de retenção do primeiro pico da Figura 5.12. A julgar pelos cromatogramas das Figuras 5.14 e 5.15, ambas as correntes apresentaram pureza de 100%.

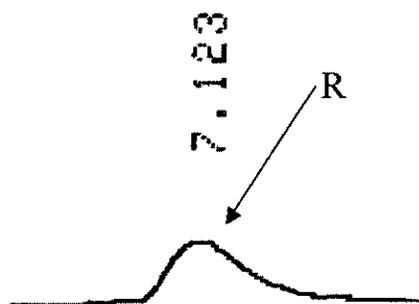


Figura 5.14 – Cromatograma de injeção da corrente de extrato na coluna de análise empacotada com *MCTA*; condições como as da Figura 5.13; condição experimental 1.

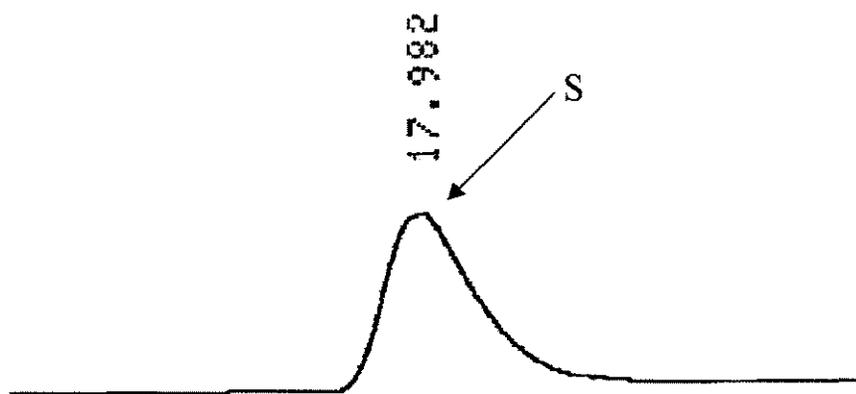


Figura 5.15 – Cromatograma de injeção da corrente de refinado na coluna de análise empacotada com *MCTA*; fase móvel etanol anidro, vazão 0,25 mL/min, “loop” de 20 $\mu$ L; condição experimental 1.

Para se confirmar a alta pureza enantiomérica da corrente de refinado, foi feita no sistema CLAE uma injeção de uma solução do enantiômero S na forma padrão, sob as mesmas condições experimentais da Figura 5.15. O cromatograma resultante é mostrado na Figura 5.16. Comparando-se esta última com a Figura 5.12, pode-se observar na mesma a presença de uma pequena quantidade do enantiômero R, que não chegou a ser detectado no cromatograma da corrente de refinado, dado na Figura 5.15.

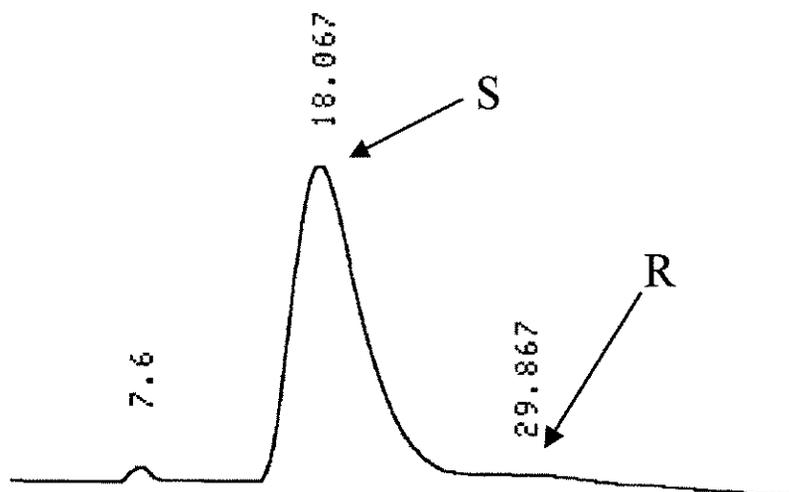


Figura 5.16 – Cromatograma de injeção do enantiômero S padrão da cetamina na coluna de análise empacotada com *MCTA*, concentração 1,5 g/L em etanol, demais condições como as da Figura 5.15.

A válvula de amostragem instalada na tubulação entre as colunas 1 e 2 permitiu a coleta de amostras procedentes do interior da série, conforme descrito na seção 3.1. A coleta foi feita no último ciclo de operação, nos tempos correspondentes a 25, 50 e 75% de cada período. O método de determinação das concentrações dos enantiômeros em cada amostra foi descrito na seção 4.2.2. Os gráficos resultantes são mostrados nas Figuras 5.17 – 5.19.

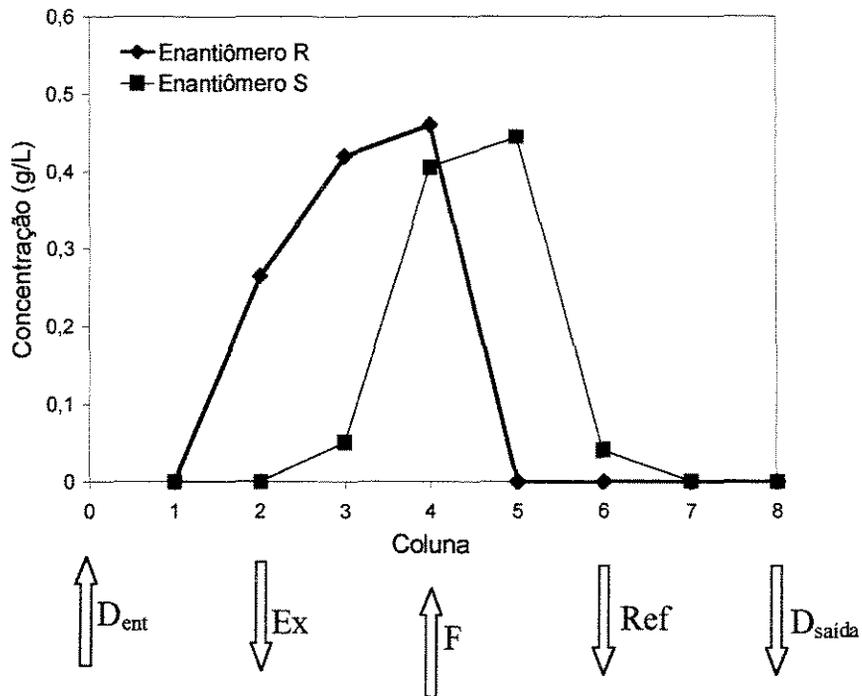


Figura 5.17 – Perfil interno de concentrações na série de colunas do LMS; amostras coletadas no tempo equivalente a 25% de cada período do quarto ciclo de operação, corrida sob a condição 1.

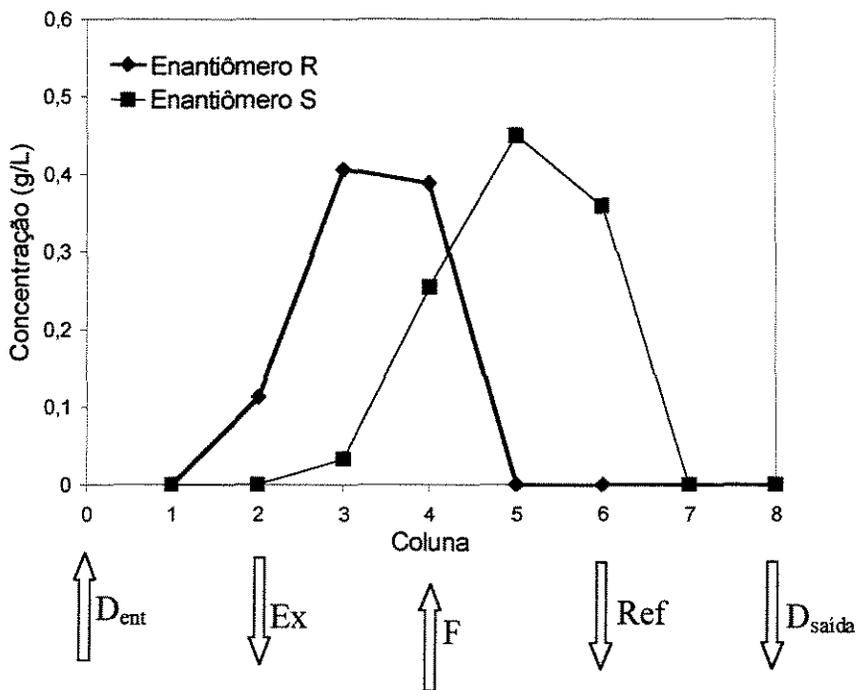


Figura 5.18 – Perfil interno de concentrações na série de colunas do LMS; amostras coletadas no tempo equivalente a 50% de cada período do quarto ciclo de operação, corrida sob a condição 1.

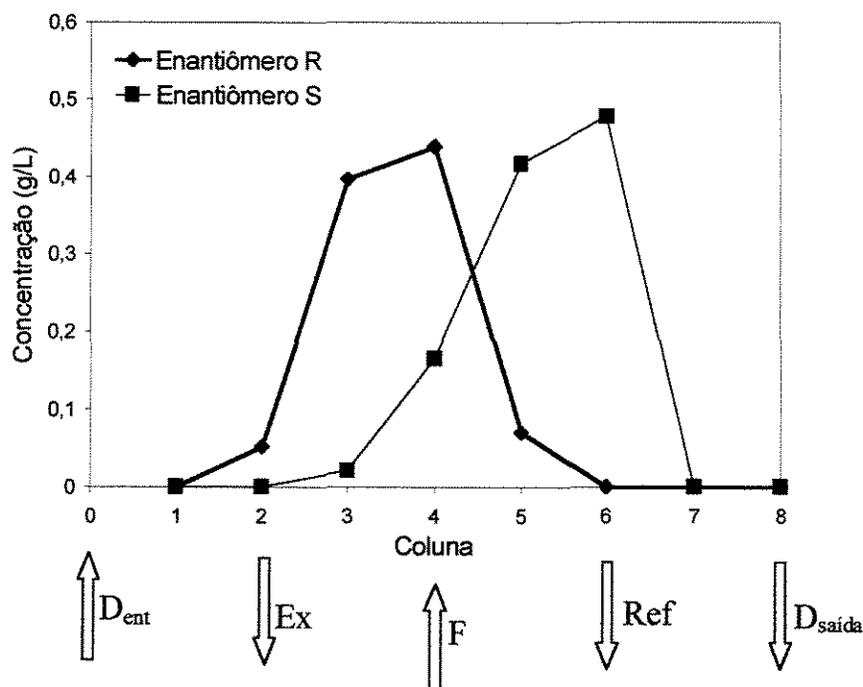


Figura 5.19 – Perfil interno de concentrações na série de colunas do LMS; amostras coletadas no tempo equivalente a 75% de cada período do quarto ciclo de operação, corrida sob a condição 1.

As Figuras 5.17 – 5.19 confirmam a pureza da corrente de refinado, evidenciada pela ausência do enantiômero R no ponto de retirada desta corrente, logo após a coluna 6. Por outro lado, logo após a coluna 2 no ponto de retirada do extrato, pode haver a presença do enantiômero S. Esta observação entra em choque com o resultado da análise da corrente de extrato por CLAE, mostrada na Figura 5.14, na qual não se observa a presença do contaminante S. Muito provavelmente, a amostra representativa da corrente do extrato apresentou uma quantidade muito pequena do contaminante S que não foi detectada na análise por CLAE, padronizada com vazão de fase móvel de 1 mL/min para esta corrente; as análises para determinação do perfil interno foram padronizadas com 0,25 mL/min, condição que pode ter feito com que se revelasse o pico referente ao enantiômero S nas amostras referentes à coluna 3.

### 5.3.1.3. PARÂMETROS DE DESEMPENHO

O primeiro parâmetro de desempenho a ser analisado, já definido nas Equações (3.27) e (3.28), consiste na pureza enantiomérica das correntes de extrato e refinado. Tal

parâmetro, amplamente utilizado na literatura referente à separação de quirais, apresenta uma peculiaridade que pode fazer com que o mesmo transmita uma falsa impressão do desempenho do processo. Por sua definição, a pureza enantiomérica só pode variar dentro da faixa de 50 a 100%, sendo que o limite inferior corresponde à mistura racêmica ( $c_A = c_B$  nas Equações (3.27) e (3.28)), e o superior correspondente ao enantiômero puro ( $c_B = 0$  na Equação (3.27) e  $c_A = 0$  na Equação (3.28)). Isso significa que um processo de separação enantiomérica absolutamente ineficiente, que sequer altere a composição do racêmico, no final apresentará resultados de 50% de pureza, dando a impressão (errônea) de que se atingiu 50% do objetivo de separação.

Por isso, é conveniente fazer uso de um outro parâmetro de separação, que evita a possibilidade de julgamentos confusos como o descrito acima. Consiste no *excesso enantiomérico* (*ee*), que no caso do sistema cetamina – MCTA, é dado pelas Equações (5.6) e (5.7) para as correntes de extrato e refinado, respectivamente:

$$ee_{Ex} = \frac{100 \cdot [(c_R)_{Ex} - (c_S)_{Ex}]}{(c_R)_{Ex} + (c_S)_{Ex}} \quad (5.6)$$

$$ee_{Ref} = \frac{100 \cdot [(c_S)_{Ref} - (c_R)_{Ref}]}{(c_R)_{Ref} + (c_S)_{Ref}} \quad (5.7)$$

Como se vê pelas equações acima, o excesso enantiomérico varia de 0 a 100%, limites correspondentes à mistura racêmica e ao enantiômero puro, respectivamente. Este parâmetro é capaz de evidenciar com maior clareza possíveis deficiências no desempenho de um processo de separação enantiomérica.

No caso da análise por CLAE, a obtenção dos parâmetros de pureza e excesso enantiomérico para cada amostra injetada era direta, pois os parâmetros  $c_A$  e  $c_B$  nas Equações (3.27) e (3.28) e  $c_R$  e  $c_S$  nas Equações (5.6) e (5.7) podiam ser diretamente substituídos pelos valores das áreas dos picos dos enantiômeros R (mais retido) e S (menos retido), respectivamente, em cada cromatograma obtido. Tais valores eram prontamente fornecidos pelo integrador de áreas ao final da análise de cada amostra.

No caso dos resultados fornecidos pelo sistema de análise em linha, devido à tendência oscilatória observada nos sinais, era necessário escolher um conjunto de dados relativos a um certo intervalo de tempo da corrida experimental, e calcular as médias dos

valores de  $c_R$  e  $c_S$  para então substituir nas Equações (3.27), (3.28), (5.6) e (5.7). Para que se possam comparar os valores dos parâmetros calculados com aqueles obtidos através do sistema CLAE, serão apresentados os valores relativos às médias de concentrações no intervalo de tempo do quarto ciclo de operação.

O conjunto dos valores de pureza e excesso enantiomérico calculados segundo a metodologia descrita nos dois parágrafos anteriores, relativos ao quarto ciclo de operação do LMS, é mostrado na Tabela 5.5.

Tabela 5.5 – Pureza e excesso enantiomérico no quarto ciclo de operação do LMS, sob a condição 1.

	Pureza enantiomérica (%)		Excesso enantiomérico (%)	
	Extrato	Refinado	Extrato	Refinado
<b>Sistema (UV/VIS + polarímetro)</b>	95,8	81,9	91,6	63,8
<b>Sistema CLAE</b>	>99,5	>99,5	>99,5	>99,5

Outro parâmetro que avalia o desempenho da operação do LMS consiste na recuperação de cada enantiômero nas correntes. No caso do extrato, a recuperação é dada pela razão entre a vazão mássica do enantiômero mais retido (no presente caso, o R) nesta corrente e a vazão mássica do mesmo enantiômero na alimentação; no caso do refinado, é dada pela razão entre a vazão mássica do enantiômero menos retido (no presente caso, o S) nesta corrente e a vazão mássica do mesmo enantiômero na alimentação. Desta forma, a recuperação (de R) no extrato depende não só da pureza desta corrente, mas também da pureza do refinado; se esta última apresentar baixa pureza, conterà quantidade significativa do enantiômero R, que no caso ideal deveria estar saindo na primeira. E a recuperação (de S) no refinado também depende da pureza do extrato, pois se esta última apresentar baixa pureza, levará consigo uma quantidade significativa do enantiômero S, que deveria estar saindo na primeira.

A recuperação de R no extrato e a recuperação de S no refinado podem ser dadas pelas Equações (5.8) e (5.9), respectivamente:

$$(Rec)_{Ex}^R = \frac{(c_R)_{Ex} \cdot Ex}{(c_R)_F \cdot F} \quad (5.8)$$

$$(Rec)_{Ref}^S = \frac{(c_S)_{Ref} \cdot Ref}{(c_S)_F \cdot F} \quad (5.9)$$

Como se vê nas duas equações acima, a estimativa de valores de recuperação nas correntes depende de valores *absolutos* de concentração. No caso dos resultados provenientes do sistema de análise em linha, tais valores eram prontamente obtidos, bastando que se calculasse a média num intervalo de tempo, como feito no cálculo de pureza e excesso enantioméricos. Por outro lado, os resultados obtidos através do sistema CLAE, na forma de *razões* entre concentrações dos enantiômeros, para serem empregados no cálculo das recuperações tiveram que ser associados aos valores de concentração total média calculados através do sistema de análise em linha (mais especificamente, pelo UV/VIS). A multiplicação destes últimos pelos valores de pureza enantiomérica medidos no sistema CLAE fornecia uma estimativa da concentração dos enantiômeros em cada corrente, que podia então ser utilizada nas Equações (5.8) e (5.9).

As recuperações de R no extrato e de S no refinado, estimadas através dos dois métodos descritos acima, são mostradas na Tabela 5.6.

Tabela 5.6 – Recuperação dos enantiômeros nas correntes de extrato e refinado, no quarto ciclo de operação do LMS, sob a condição 1.

	$(Rec)_{Ex}^R$ (%)	$(Rec)_{Ref}^S$ (%)
<b>Método</b> $(c_R + c_S)_{UV/VIS} \cdot (Pureza)_{CLAE}$	101,2	102,2
<b>Método <math>c_R</math> ou <math>c_S</math> do sistema</b> <b>de análise em linha</b>	97,0	83,7

Outro parâmetro de importância consiste no *consumo total de dessorvente por quantidade de racêmico processada* ( $CD_{ess}$ ), que fornece uma estimativa do quanto se

economiza de dessorvente ao se optar pelo processo LMS em lugar da separação pelo processo descontínuo de CLAE, na mesma escala. O cálculo deste parâmetro abrange também o solvente usado para solubilizar o racêmico, que também consiste em etanol anidro, sendo dado por:

$$CD_{Dess} = \frac{(D_{Ent} + F - D_{Saída})}{F \cdot (c_T)_F} \quad (5.10)$$

Na equação acima, a subtração de  $D_{Saída}$  no numerador foi feita considerando-se que a análise desta corrente, mostrada na Figura 5.13, indicou a ausência de quantidades consideráveis dos enantiômeros, podendo a mesma ser reciclada para o mesmo frasco que alimenta a corrente  $D_{Ent}$ .

A *produtividade (Prod)* do processo LMS é dada pela *taxa de racêmico processada por quantidade total de fase estacionária utilizada*, podendo esta última ser dada em massa ou em volume. No primeiro caso, o cálculo é feito dividindo-se a *taxa de alimentação de racêmico* ( $(Taxa)_{Rac}$ ), dada em g/dia, pela massa total de fase estacionária em quilogramas, e no segundo caso, dividindo-se a taxa de alimentação de racêmico pelo volume total de fase estacionária em litros.

O cálculo da taxa de alimentação de racêmico é simples, bastando multiplicar a concentração pela vazão da alimentação, ambos em unidades coerentes. A quantidade total de fase estacionária utilizada, quando em massa, requer o peso do adsorvente que preenche as colunas, e quando em volume, requer o conhecimento da porosidade intersticial do leito e das dimensões da coluna. No primeiro caso, na etapa de empacotamento das colunas, retirou-se a fase estacionária de uma delas, que foi secada e pesada, fornecendo um valor de  $m_C^{FE} = 5,55$  g. No segundo caso, a porosidade do leito foi calculada através de:

$$\varepsilon = \frac{(\varepsilon^* - \varepsilon_p)}{(1 - \varepsilon_p)} \quad (5.11)$$

Sendo  $\varepsilon^* = 0,634$  (média das 8 colunas) e  $\varepsilon_p = 0,44$  (SILVA JR, 2003), tem-se que  $\varepsilon = 0,346$ .

A produtividade do processo, por massa e por volume de fase estacionária, é calculada pelas Equações (5.12) e (5.13), respectivamente:

$$(Prod)_{Por\ massa\ de\ FE} = \frac{(Taxa)_{Rac}}{(8.m_C^{FE})} \quad (5.12)$$

$$(Prod)_{Por\ volume\ de\ FE} = \frac{(Taxa)_{Rac}}{[8.V.(1 - \varepsilon)]} \quad (5.13)$$

Os parâmetros consumo total de dessorvente, taxa de alimentação de racêmico, produtividade por massa e por volume de fase estacionária são dados na Tabela 5.7.

Tabela 5.7 - Consumo total de dessorvente, taxa de alimentação de racêmico, produtividade por massa e por volume de fase estacionária, no quarto ciclo de operação do LMS, sob a condição 1.

$CD_{ess}$ (L/g de rac.)	$(Taxa)_{Rac}$ (g de rac./dia)	$(Prod)_{por\ massa\ de\ FE}$ (g de rac./[dia . kg de FE])	$(Prod)_{por\ volume\ de\ FE}$ (g de rac./[dia . L de FE])
3,3	0,39	8,8	8,0

### 5.3.2. CONDIÇÃO 2

Como se viu na seção 5.2, da condição 1 para a condição 2 apenas a concentração da alimentação foi alterada, sendo aumentada de 1,5 para 2,5 g/L. O motivo desse aumento foi a expectativa de se aumentar a taxa de alimentação de racêmico e a produtividade, sem prejuízo da pureza das correntes.

#### 5.3.2.1. SISTEMA DE ANÁLISE EM LINHA

A resposta do UV/VIS à passagem das correntes de extrato e refinado é mostrada nas Figuras 5.20 e 5.21, respectivamente.

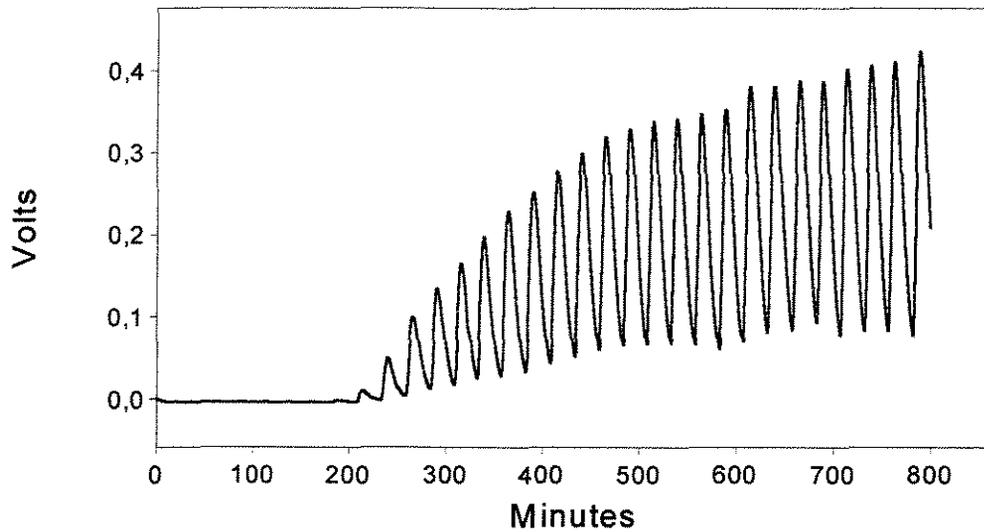


Figura 5.20 – Resposta do UV/VIS à passagem do extrato, na corrida experimental sob a condição 2.

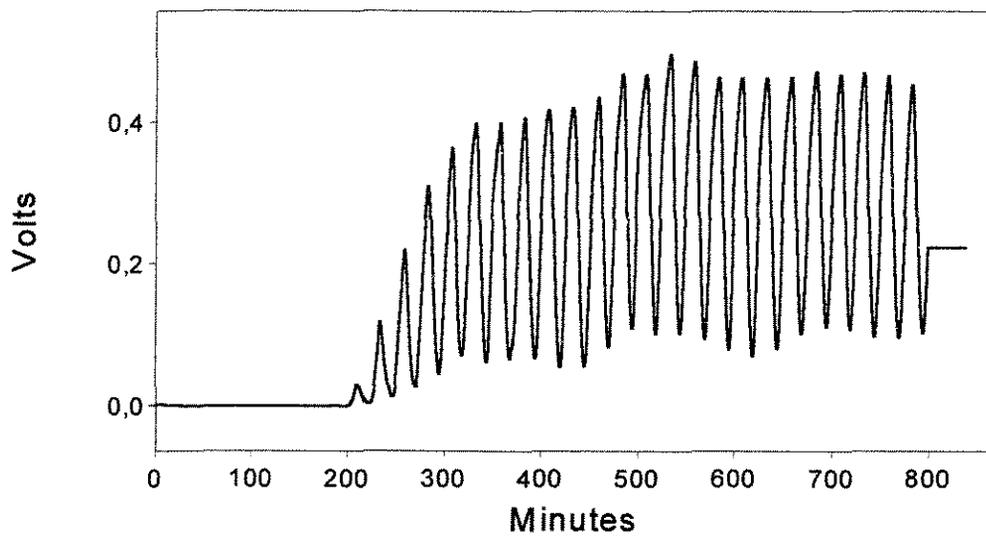


Figura 5.21 – Resposta do UV/VIS à passagem do refinado, na corrida experimental sob a condição 2.

A resposta do polarímetro à passagem das correntes de extrato e refinado é mostrada nas Figuras 5.22 e 5.23, respectivamente.

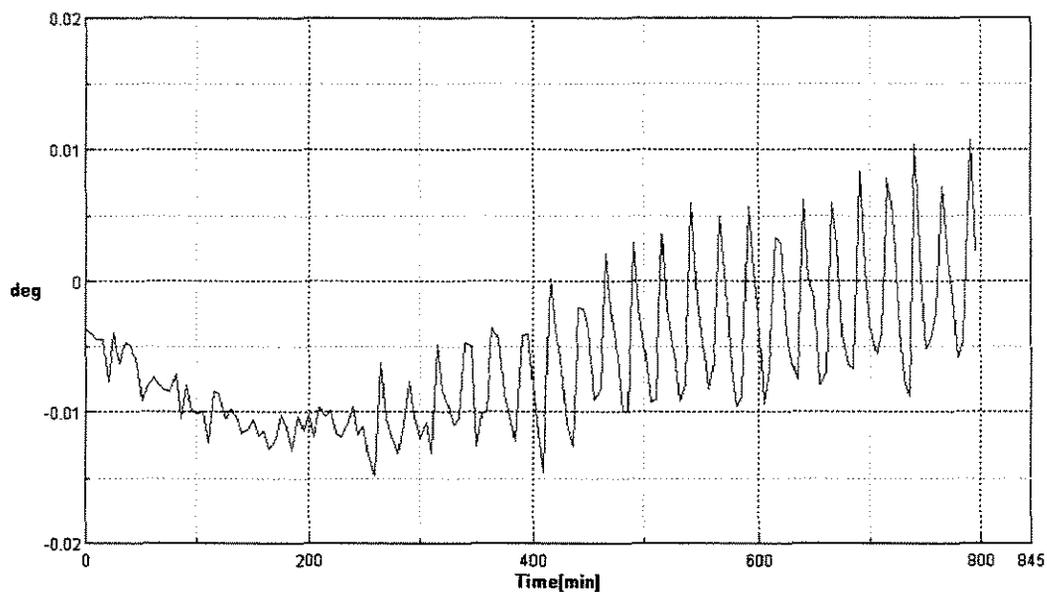


Figura 5.22 – Resposta do polarímetro à passagem do extrato, na corrida experimental sob a condição 2.

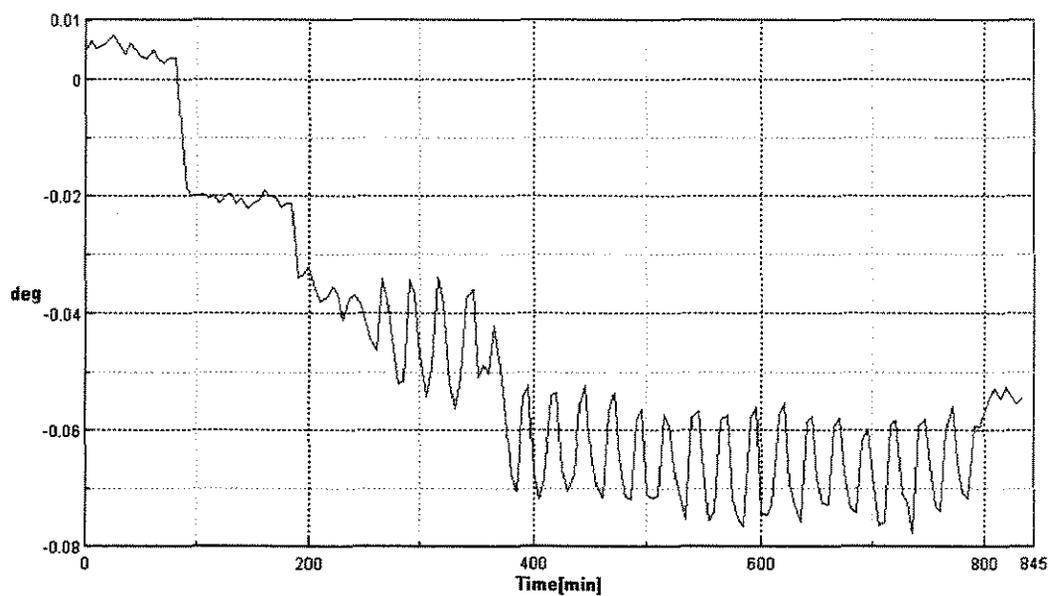


Figura 5.23 – Resposta do polarímetro à passagem do refinado, na corrida experimental sob a condição 2.

A comparação entre as Figuras 5.22 e 5.23 sugere a separação dos enantiômeros nas correntes, pois na primeira a rotação ótica mostra uma tendência clara de crescimento positivo, enquanto que na segunda se estabiliza por volta de  $-0,07$  graus.

As concentrações de R e S nas correntes de extrato e refinado, obtidas através do tratamento matemático dos dados das Figuras 5.20 – 5.23, são mostradas nas Figuras 5.24 e 5.25, respectivamente.

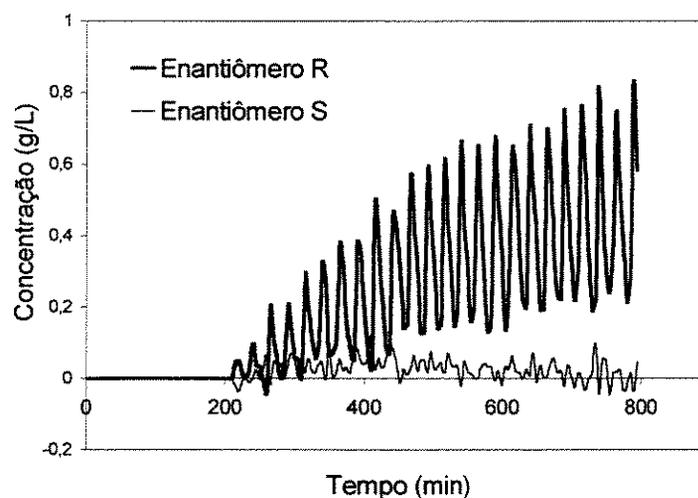


Figura 5.24 – Evolução das concentrações de R e S no extrato, na corrida experimental sob a condição 2.

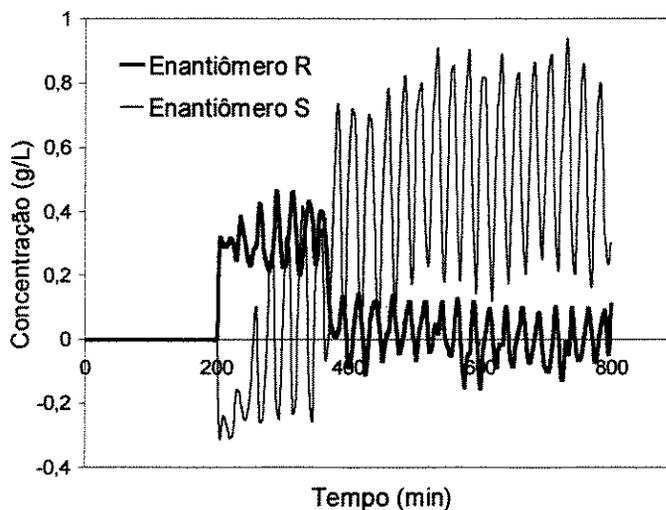


Figura 5.25 – Evolução das concentrações de R e S no refinado, na corrida experimental sob a condição 2.

As médias das concentrações em cada período de operação são mostradas nas Figuras 5.26 e 5.27 para as correntes de extrato e refinado, respectivamente.

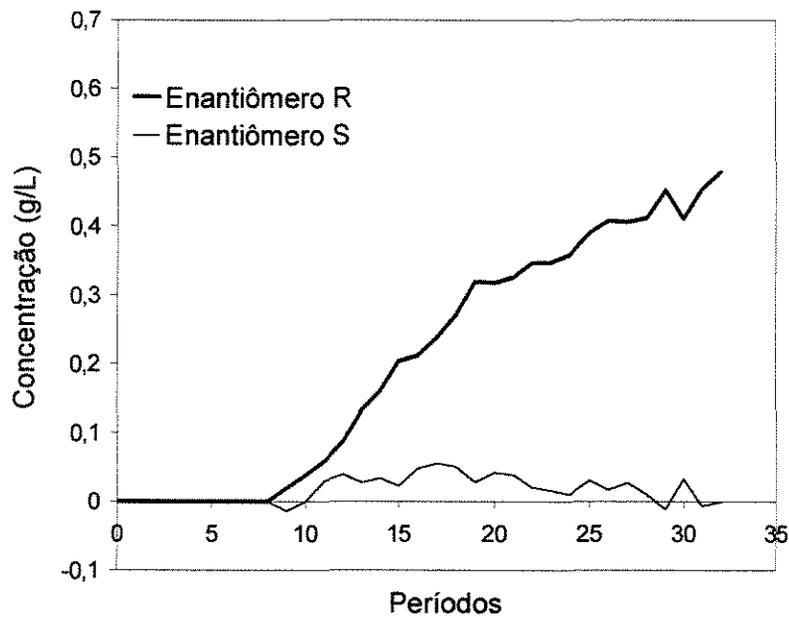


Figura 5.26 – Médias nos períodos das concentrações de R e S no extrato, na corrida experimental sob a condição 2.

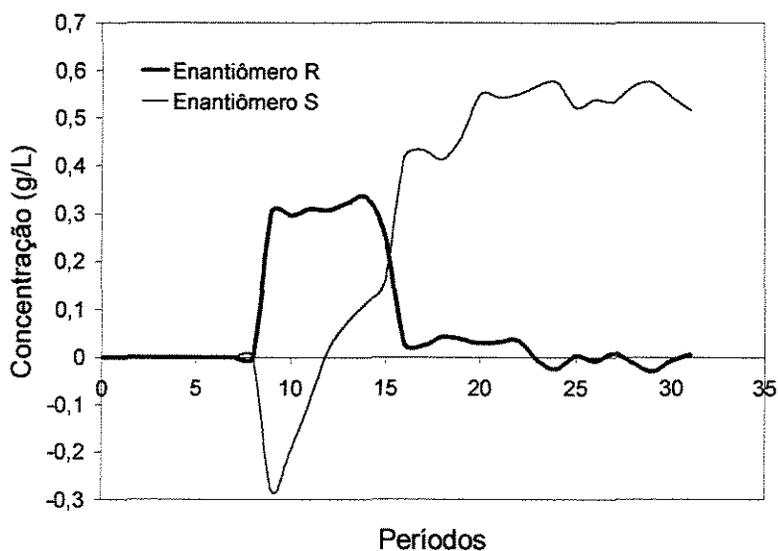


Figura 5.27 – Médias nos períodos das concentrações de R e S no refinado, na corrida experimental sob a condição 2.

## 5.3.2.2. SISTEMA DE ANÁLISE POR CLAE

A análise pelo sistema CLAE das amostras coletadas nas corridas sob a condição 2 foi feita da mesma forma que para as condições 1, e o critério de seleção dos cromatogramas será o mesmo, sendo apresentados os provenientes do quarto ciclo de operação. As injeções das amostras das correntes de saída de dessorvente e extrato foram realizadas com vazão de fase móvel de 1mL/min, devendo os tempos de retenção ser comparados aos da Figura 5.11, enquanto que as injeções das amostras de refinado foram realizadas a 0,25 mL/min, devendo os tempos de retenção ser comparados aos da Figura 5.12.

O cromatograma de injeção da amostra da corrente de saída de dessorvente é mostrado na Figura 5.28. Observa-se mais uma vez a ausência de picos relativos aos enantiômeros.



Figura 5.28 - Cromatograma de injeção da corrente de saída de dessorvente na coluna de análise empacotada com *MCTA*; fase móvel etanol anidro, vazão 1mL/min, “loop” de 20 $\mu$ L; condição experimental 2.

O cromatograma de injeção da amostra da corrente de extrato é mostrado na Figura 5.29. Observa-se que ao contrário da Figura 5.14, que apresenta o cromatograma desta corrente na corrida sob a condição 1, desta vez foi detectado um pico relativo ao enantiômero S, que significa contaminação enantiomérica.

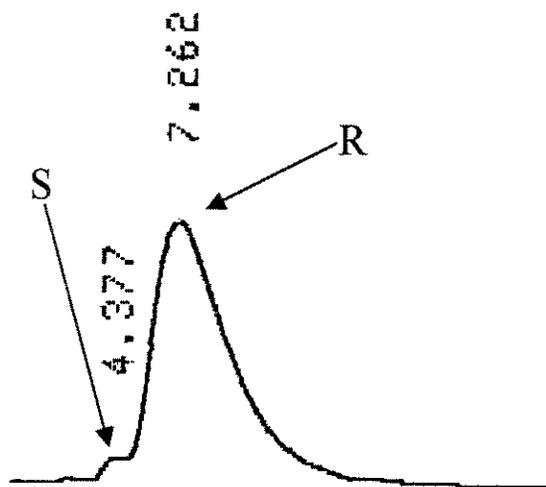


Figura 5.29 – Cromatograma de injeção da corrente de extrato na coluna de análise empacotada com *MCTA*; condições como as da Figura 5.28; condição experimental 2.

O cromatograma de injeção da amostra da corrente de refinado é mostrado na Figura 5.30. Observa-se mais uma vez para esta corrente a ausência do pico relativo ao enantiômero R.

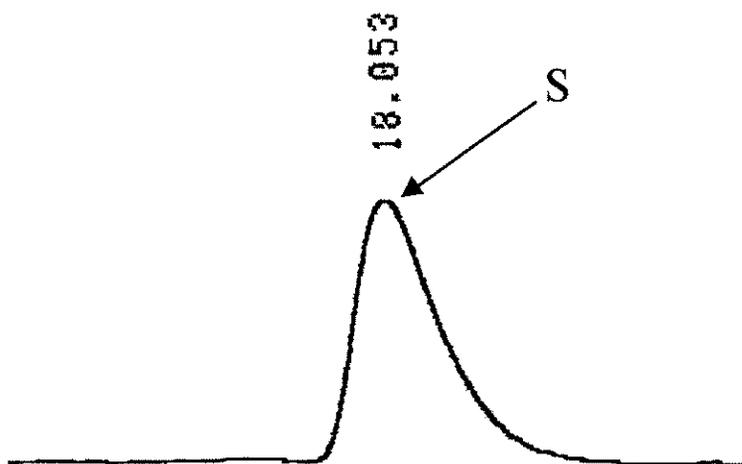


Figura 5.30 – Cromatograma de injeção da corrente de refinado na coluna de análise empacotada com *MCTA*; fase móvel etanol anidro, vazão 0,25 mL/min, “loop” de 20 $\mu$ L; condição experimental 2.

Os gráficos de perfil interno, resultantes da análise por CLAE das amostras coletadas através da válvula de amostragem instalada no topo da coluna 1, são mostrados nas Figuras 5.31, 5.32 e 5.33, para coletas realizadas nos tempos correspondentes a 25, 50 e 75% de cada período, respectivamente.

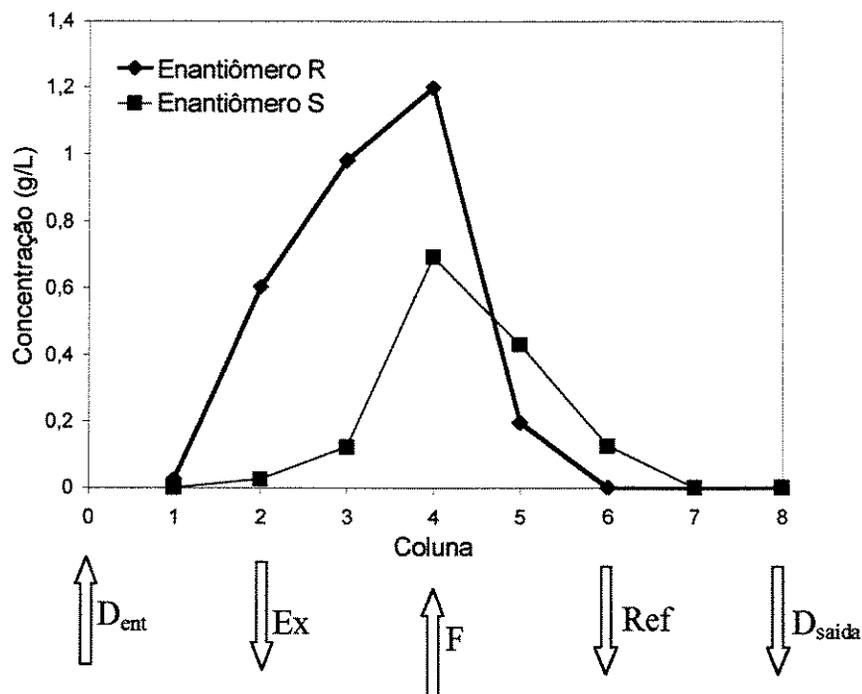


Figura 5.31 – Perfil interno de concentrações na série de colunas do LMS; amostras coletadas no tempo equivalente a 25% de cada período do quarto ciclo de operação; corrida sob a condição 2.

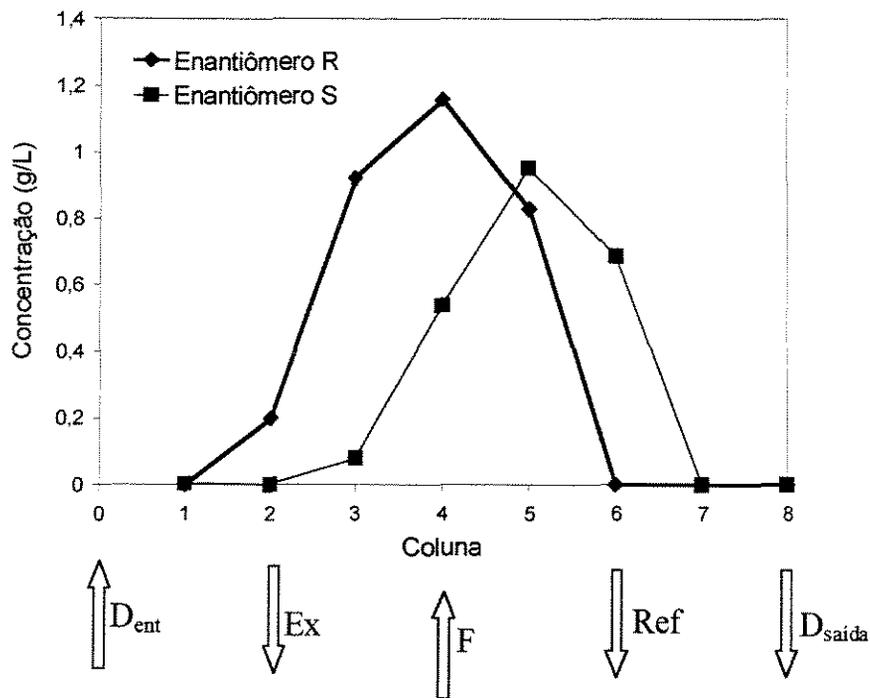


Figura 5.32 – Perfil interno de concentrações na série de colunas do LMS; amostras coletadas no tempo equivalente a 50% de cada período do quarto ciclo de operação; corrida sob a condição 2.

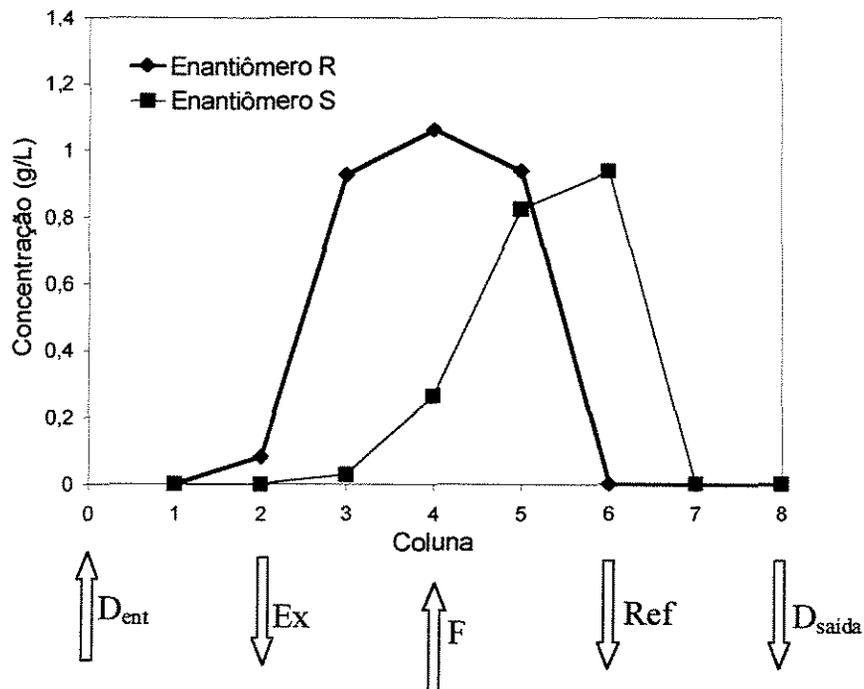


Figura 5.33 – Perfil interno de concentrações na série de colunas do LMS; amostras coletadas no tempo equivalente a 75% de cada período do quarto ciclo de operação; corrida sob a condição 2.

Da análise das Figuras 5.31 – 5.33, pode-se tecer observações relacionadas à pureza das correntes. No ponto de retirada do extrato, logo após a coluna 2, vê-se nos três gráficos a presença de uma pequena quantidade do enantiômero S, que equivale à impureza observada na Figura 5.29. Já no ponto de retirada do refinado, logo após a coluna 6, em nenhum dos três gráficos se observa a presença do enantiômero R, fato este coerente com a alta pureza medida para esta corrente, evidenciada pela Figura 5.30.

### 5.3.2.3. PARÂMETROS DE DESEMPENHO

Os parâmetros de desempenho para a condição 2 foram calculados seguindo a mesma metodologia descrita na seção 5.3.1.3.

Os valores de pureza e excesso enantiomérico, de acordo com os dois sistemas de análise, são mostrados na Tabela 5.8.

Tabela 5.8 – Pureza e excesso enantiomérico no quarto ciclo de operação do LMS, sob a condição 2.

	Pureza enantiomérica (%)		Excesso enantiomérico (%)	
	Extrato	Refinado	Extrato	Refinado
<b>Sistema (UV/VIS + polarímetro)</b>	97,1	99,8	94,2	99,7
<b>Sistema CLAE</b>	97,7	>99,5	95,4	>99,5

As recuperações de R no extrato e de S no refinado, estimadas através dos dois métodos descritos na seção 5.3.1.3, são mostradas na Tabela 5.9.

Tabela 5.9 – Recuperação dos enantiômeros nas correntes de extrato e refinado, no quarto ciclo de operação do LMS, sob a condição 2.

	$(Rec)^R_{Ex}$ (%)	$(Rec)^S_{Ref}$ (%)
<b>Método</b> $(c_R + c_S)_{UV/VIS} \cdot (Pureza)_{CLAE}$	89,3	101,6
<b>Método <math>c_R</math> ou <math>c_S</math> do sistema de análise em linha</b>	88,8	101,9

Os parâmetros consumo total de dessorvente, taxa de alimentação de racêmico, produtividade por massa e por volume de fase estacionária são dados na Tabela 5.10.

Tabela 5.10 - Consumo total de dessorvente, taxa de alimentação de racêmico, produtividade por massa e por volume de fase estacionária, no quarto ciclo de operação do LMS, sob a condição 2.

$CD_{ess}$ (L/g de rac.)	$(Taxa)_{Rac}$ (g de rac./dia)	$(Prod)_{por\ massa\ de\ FE}$ (g de rac./[dia . kg de FE])	$(Prod)_{por\ volume\ de\ FE}$ (g de rac./[dia . L de FE])
2,0	0,648	14,6	13,3

### 5.3.3. CONDIÇÃO 3

Observando-se a Figura 5.2, vê-se que o ponto representativo da condição 3 é o que mais se aproxima da reta  $m_3 = m_2$ , que corresponde às condições operacionais imaginárias nas quais a vazão da alimentação é nula. É fácil de se entender que quanto mais próxima for a localização de um ponto em relação a esta reta, menor será a vazão da alimentação. O projeto da condição operacional 3 levou em consideração o fato de que a interseção da reta  $m_3 = m_2$  com a região triangular de completa separação é sempre a mesma, independente do modelo de isoterma que descreve o sistema. Portanto, em regiões próximas a esta reta, é maior a probabilidade de que as isotermas lineares representem adequadamente o processo cromatográfico, e assim testou-se um aumento na concentração da alimentação, a saber, até 5 g/L, concentração que nas condições 4 e 5 resultou em desempenho insatisfatório na separação. No final das contas, a utilização da condição 3

levou a um ganho em concentração e a uma perda em vazão da alimentação, continuando a taxa de alimentação de racêmico em g/dia praticamente no mesmo valor da condição 2, como será mostrado.

### 5.3.3.1. SISTEMA DE ANÁLISE EM LINHA

A resposta do UV/VIS à passagem das correntes de extrato e refinado é mostrada nas Figuras 5.34 e 5.35, respectivamente.

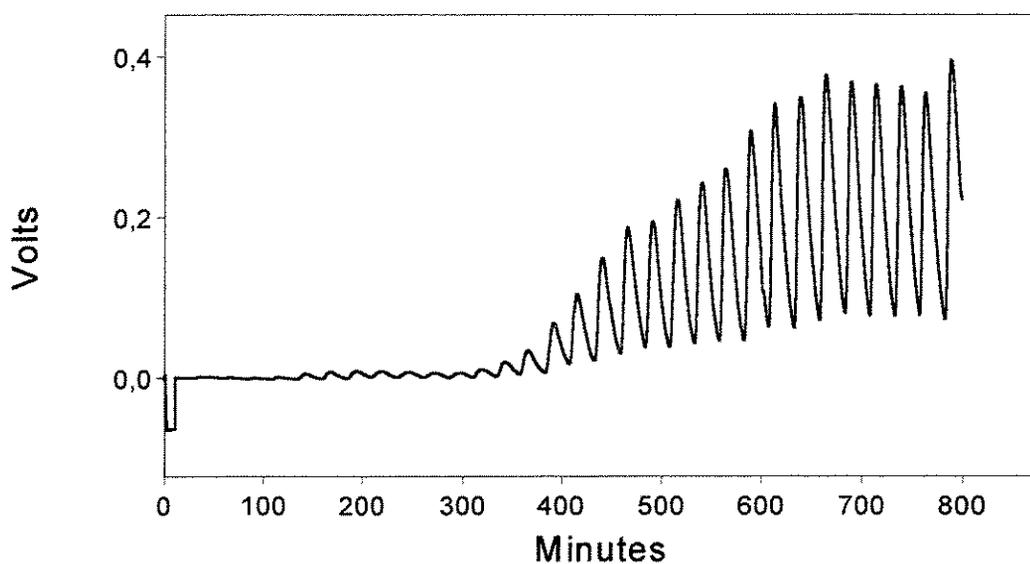


Figura 5.34 – Resposta do UV/VIS à passagem do extrato, na corrida experimental sob a condição 3.

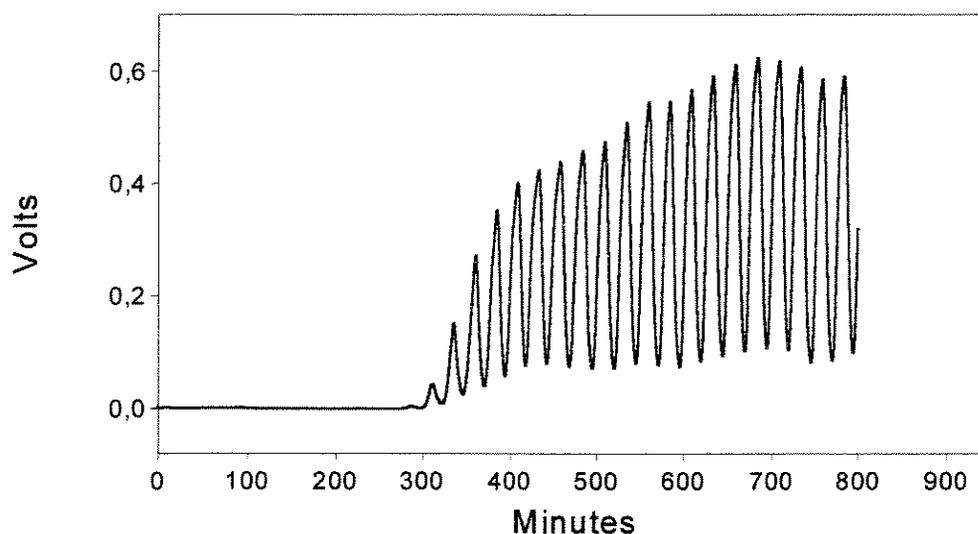


Figura 5.35 – Resposta do UV/VIS à passagem do refinado, na corrida experimental sob a condição 3.

A resposta do polarímetro à passagem das correntes de extrato e refinado é mostrada nas Figuras 5.36 e 5.37, respectivamente.

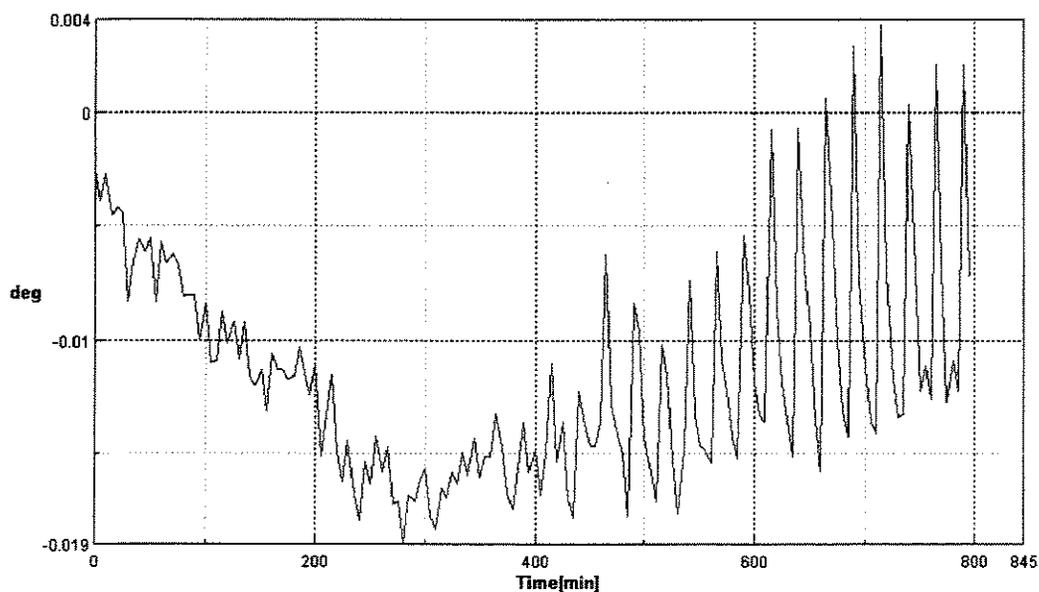


Figura 5.36 – Resposta do polarímetro à passagem do extrato, na corrida experimental sob a condição 3.

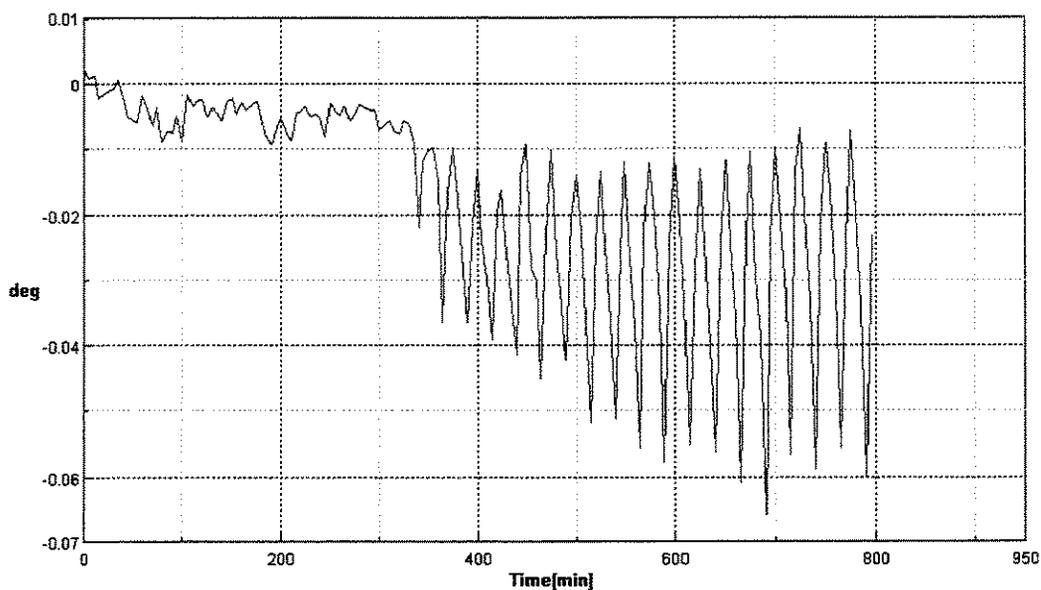


Figura 5.37 – Resposta do polarímetro à passagem do refinado, na corrida experimental sob a condição 3.

As concentrações de R e S nas correntes de extrato e refinado, obtidas através do tratamento matemático dos dados das Figuras 5.34 – 5.37, são mostradas nas Figuras 5.38 e 5.39, respectivamente.

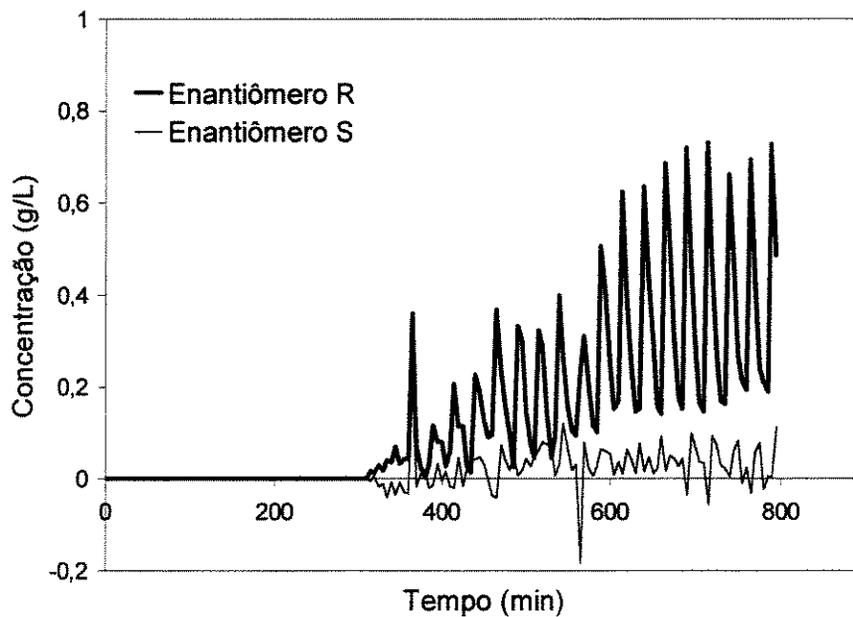


Figura 5.38 – Evolução das concentrações de R e S no extrato, na corrida experimental sob a condição 3.

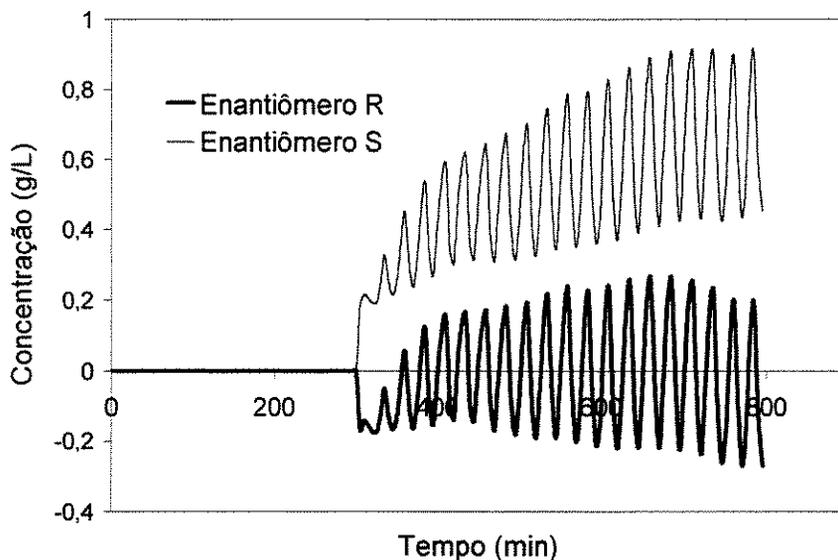


Figura 5.39 – Evolução das concentrações de R e S no refinado, na corrida experimental sob a condição 3.

As médias das concentrações em cada período de operação são mostradas nas Figuras 5.40 e 5.41 para as correntes de extrato e refinado, respectivamente.

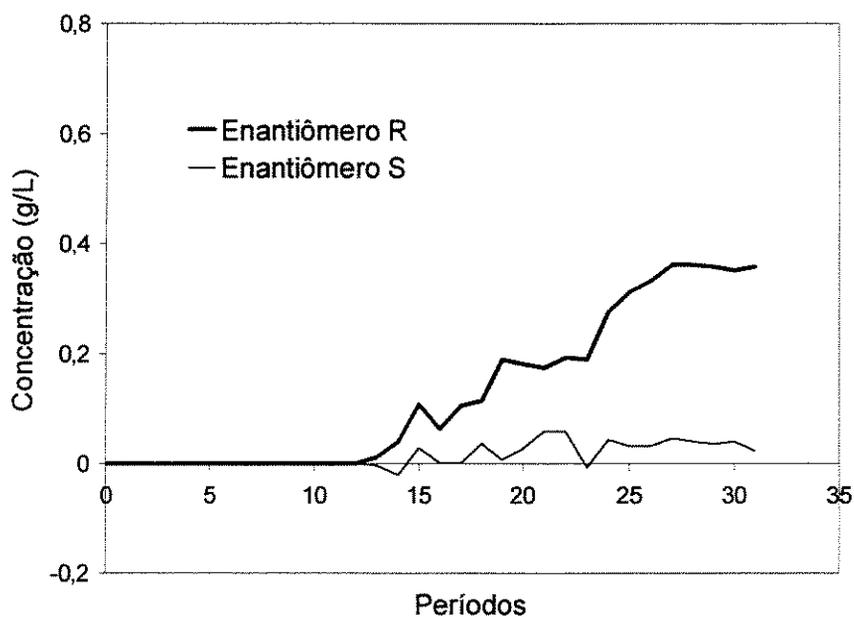


Figura 5.40 – Médias nos períodos das concentrações de R e S no extrato, na corrida experimental sob a condição 3.

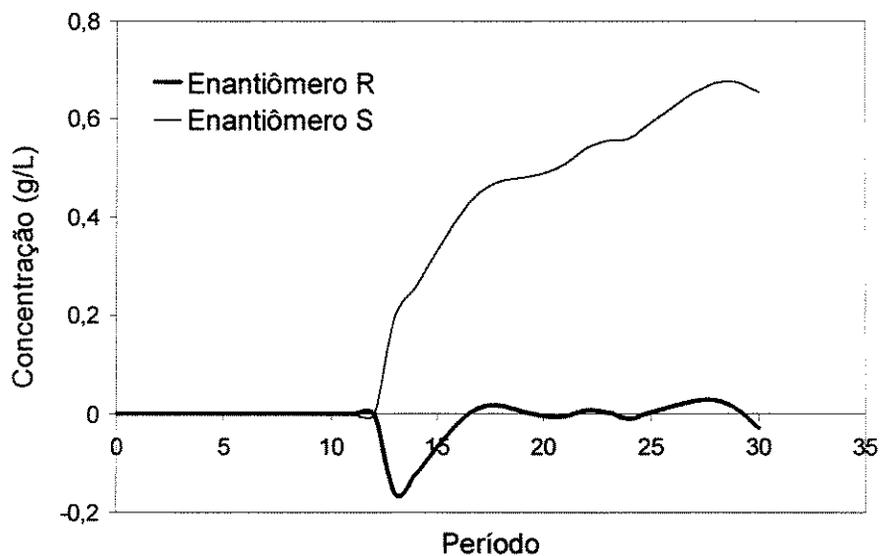


Figura 5.41 – Médias nos períodos das concentrações de R e S no refinado, na corrida experimental sob a condição 3.

#### 5.3.3.2. SISTEMA DE ANÁLISE POR CLAE

A análise pelo sistema CLAE das amostras coletadas nas corridas sob a condição 3 foi feita da mesma forma que para as condições anteriores, e novamente serão apresentados os cromatogramas provenientes do quarto ciclo de operação. A escolha das vazões de fase móvel nas análises de cada corrente também seguiu os critérios estabelecidos anteriormente.

O cromatograma de injeção da amostra da corrente de saída de dessorvente é mostrado na Figura 5.42. Observa-se mais uma vez a ausência de picos relativos aos enantiômeros.



Figura 5.42 - Cromatograma de injeção da corrente de saída de dessorvente na coluna de análise empacotada com *MCTA*; fase móvel etanol anidro, vazão 1mL/min, “loop” de 20 $\mu$ L; condição experimental 3.

O cromatograma de injeção da amostra da corrente de extrato é mostrado na Figura 5.43.

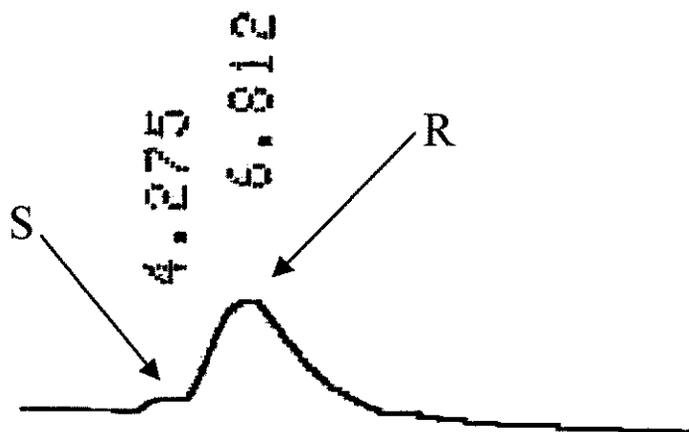


Figura 5.43 – Cromatograma de injeção da corrente de extrato na coluna de análise empacotada com *MCTA*; condições como as da Figura 4.42; condição experimental 3.

O cromatograma de injeção da amostra da corrente de refinado é mostrado na Figura 5.44. Observa-se mais uma vez para esta corrente a ausência do pico relativo ao enantiômero R.

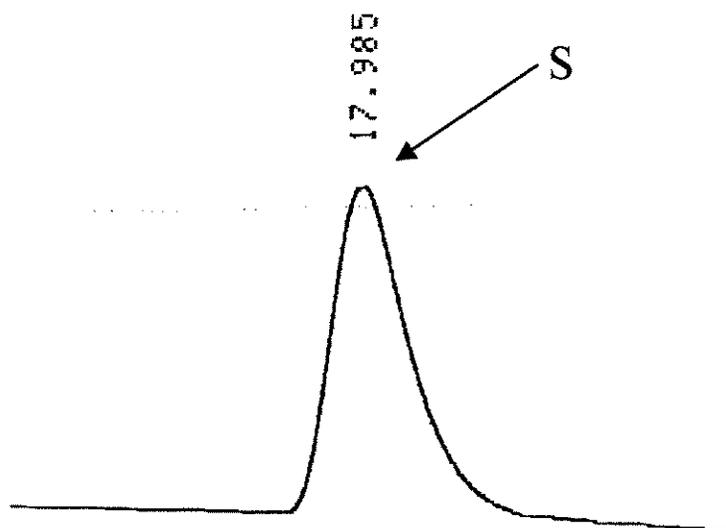


Figura 5.44 – Cromatograma de injeção da corrente de refinado na coluna de análise empacotada com *MCTA*; fase móvel etanol anidro, vazão 0,25 mL/min, “loop” de 20 $\mu$ L; condição experimental 3.

Na corrida sob a condição 3, a coleta das amostras para determinação do perfil interno foi feita de forma diferente das corridas anteriores. Optou-se por fazer a coleta somente a um tempo de 50% dos períodos, e em contrapartida, coletar em todos os 4 ciclos de operação. Assim pôde-se visualizar a evolução das bandas cromatográficas ao longo do experimento.

Os perfis internos de concentração para os ciclos de 1 a 4 são mostrados nas Figuras 5.45 a 5.48, respectivamente.

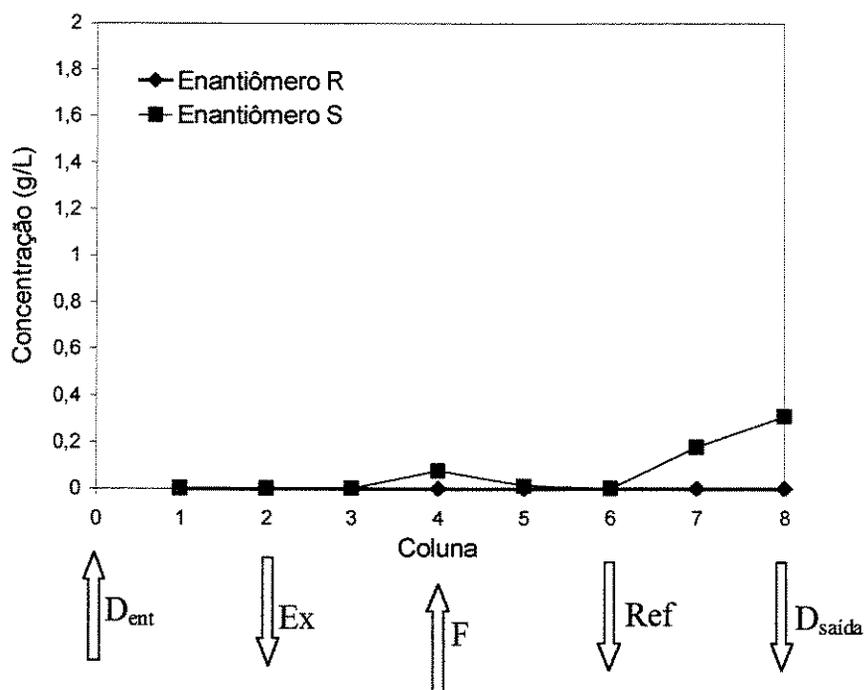


Figura 5.45 – Perfil interno de concentrações na série de colunas do LMS; amostras coletadas no primeiro ciclo de operação, no tempo correspondente a 50% dos períodos; corrida sob a condição 3.

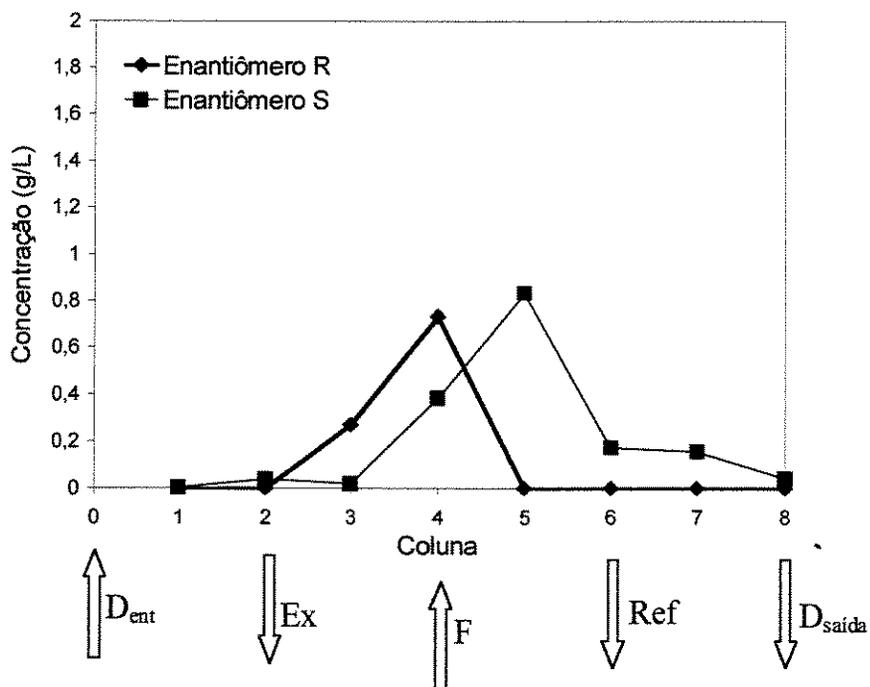


Figura 5.46 – Perfil interno de concentrações na série de colunas do LMS; amostras coletadas no segundo ciclo de operação, no tempo correspondente a 50% dos períodos; corrida sob a condição 3.

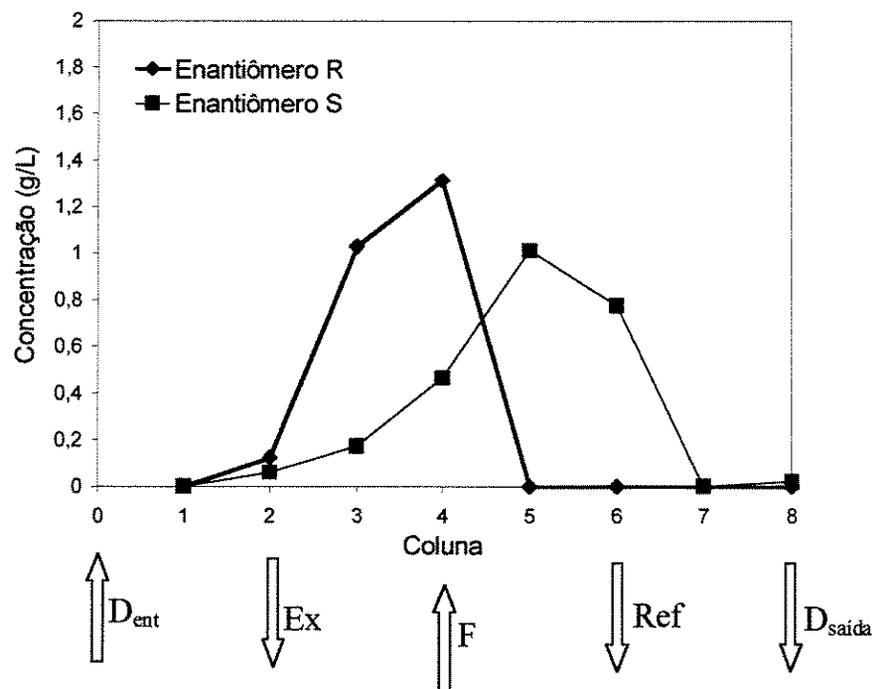


Figura 5.47 – Perfil interno de concentrações na série de colunas do LMS; amostras coletadas no terceiro ciclo de operação, no tempo correspondente a 50% dos períodos; corrida sob a condição 3.

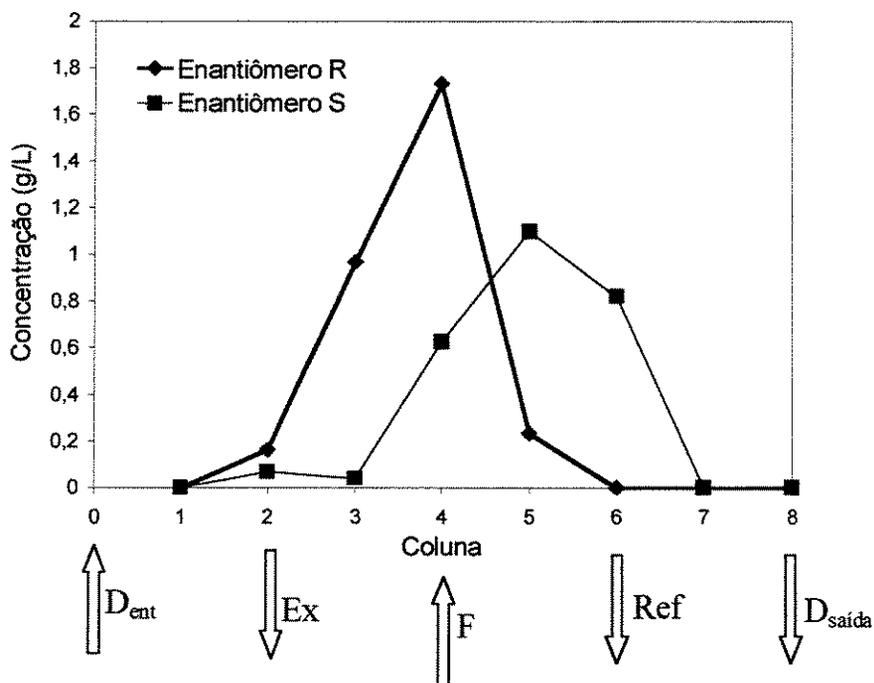


Figura 5.48 – Perfil interno de concentrações na série de colunas do LMS; amostras coletadas no quarto ciclo de operação, no tempo correspondente a 50% dos períodos; corrida sob a condição 3.

## 5.3.3.3. PARÂMETROS DE DESEMPENHO

Os parâmetros de desempenho para a condição 3 foram calculados seguindo a mesma metodologia descrita na seção 5.3.1.3.

Os valores de pureza e excesso enantiomérico, de acordo com os dois sistemas de análise, são mostrados na Tabela 5.11.

Tabela 5.11 – Pureza e excesso enantiomérico no quarto ciclo de operação do LMS, sob a condição 3.

	Pureza enantiomérica (%)		Excesso enantiomérico (%)	
	Extrato	Refinado	Extrato	Refinado
<b>Sistema (UV/VIS + polarímetro)</b>	90,7	99,7	81,4	99,4
<b>Sistema CLAE</b>	95,7	>99,5	91,4	>99,5

As recuperações de R no extrato e de S no refinado, estimadas através dos dois métodos descritos na seção 5.3.1.3, são mostradas na Tabela 5.12.

Tabela 5.12 – Recuperação dos enantiômeros nas correntes de extrato e refinado, no quarto ciclo de operação do LMS, sob a condição 3.

	$(Rec)^R_{Ex}$ (%)	$(Rec)^S_{Ref}$ (%)
<b>Método</b> $(c_R + c_S)_{UV/VIS}$ - <b>(Pureza)</b> <sub>CLAE</sub>	64,6	101,1
<b>Método <math>c_R</math> ou <math>c_S</math> do sistema de análise em linha</b>	61,2	100,8

Os parâmetros consumo total de dessorvente, taxa de alimentação de racêmico, produtividade por massa e por volume de fase estacionária são dados na Tabela 5.13.

Tabela 5.13 - Consumo total de dessorvente, taxa de alimentação de racêmico, produtividade por massa e por volume de fase estacionária, no quarto ciclo de operação do LMS, sob a condição 3.

$CD_{ess}$ (L/g de rac.)	$(Taxa)_{Rac}$ (g de rac./dia)	$(Prod)_{por\ massa\ de\ FE}$ (g de rac./[dia . kg de FE])	$(Prod)_{por\ volume\ de\ FE}$ (g de rac./[dia . L de FE])
1,66	0,72	16,2	14,8

#### 5.3.4. CONDIÇÕES 4, 5 E 6

Os resultados referentes às corridas sob as condições 4, 5 e 6 serão apresentados na forma de tabelas contendo os parâmetros de desempenho. Os gráficos e cromatogramas que geraram esses parâmetros serão omitidos, em prol da economia de texto.

Os resultados de pureza e excesso enantiomérico para as condições 4, 5 e 6 são apresentados nas Tabelas 5.14, 5.15 e 5.16, respectivamente. Sob a condição 6, que teve a maior taxa de alimentação de racêmico, a observação da quase completa ineficiência na separação da corrente de refinado fez com que se abdicasse de repetir a corrida para análise do extrato no sistema de análise em linha. Por isso, para esta condição não foi possível calcular os parâmetros que dependem dos resultados da análise do extrato em linha.

Tabela 5.14 – Pureza e excesso enantiomérico no quarto ciclo de operação do LMS, sob a condição 4.

	Pureza enantiomérica (%)		Excesso enantiomérico (%)	
	Extrato	Refinado	Extrato	Refinado
Sistema (UV/VIS + polarímetro)	85,3	80,3	70,6	60,6
Sistema CLAE	94,9	69,8	90,4	39,5

Tabela 5.15 – Pureza e excesso enantiomérico no quarto ciclo de operação do LMS, sob a condição 5.

	Pureza enantiomérica (%)		Excesso enantiomérico (%)	
	Extrato	Refinado	Extrato	Refinado
<b>Sistema (UV/VIS + polarímetro)</b>	86,9	76,2	73,8	52,4
<b>Sistema CLAE</b>	96,0	69,2	91,9	38,4

Tabela 5.16 – Pureza e excesso enantiomérico no quarto ciclo de operação do LMS, sob a condição 6.

	Pureza enantiomérica (%)		Excesso enantiomérico (%)	
	Extrato	Refinado	Extrato	Refinado
<b>Sistema (UV/VIS + polarímetro)</b>	–	56,9	–	13,7
<b>Sistema CLAE</b>	92,9	60,2	85,8	20,4

As recuperações de R no extrato e de S no refinado são mostradas nas Tabelas 5.17, 5.18 e 5.19 para as corridas sob condições 4, 5 e 6, respectivamente.

Os parâmetros consumo total de dessorvente, taxa de alimentação de racêmico, produtividade por massa e por volume de FE são dados na Tabela 5.20 para as condições 4, 5 e 6.

Tabela 5.17 – Recuperação dos enantiômeros nas correntes de extrato e refinado, no quarto ciclo de operação do LMS, sob a condição 4.

	$(Rec)^R_{Ex} (\%)$	$(Rec)^S_{Ref} (\%)$
<b>Método</b> $(c_R + c_S)_{UV/VIS} \cdot (Pureza)_{CLAE}$	48,5	93,0
<b>Método <math>c_R</math> ou <math>c_S</math> do sistema de análise em linha</b>	43,6	104,2

Tabela 5.18 – Recuperação dos enantiômeros nas correntes de extrato e refinado, no quarto ciclo de operação do LMS, sob a condição 5.

	$(Rec)^R_{Ex} (\%)$	$(Rec)^S_{Ref} (\%)$
<b>Método</b> $(c_R + c_S)_{UV/VIS} \cdot (Pureza)_{CLAE}$	59,1	99,0
<b>Método <math>c_R</math> ou <math>c_S</math> do sistema de análise em linha</b>	53,5	109,0

Tabela 5.19 – Recuperação dos enantiômeros na correntes de refinado, no quarto ciclo de operação do LMS, sob a condição 6.

	$(Rec)^S_{Ref} (\%)$
<b>Método</b> $(c_R + c_S)_{UV/VIS} \cdot (Pureza)_{CLAE}$	87,5
<b>Método <math>c_R</math> ou <math>c_S</math> do sistema de análise em linha</b>	82,6

Tabela 5.20 - Consumo total de dessorvente, taxa de alimentação de racêmico, produtividade por massa e por volume de fase estacionária, no quarto ciclo de operação do LMS, sob as condições 4, 5 e 6.

Condição experimental	$CD_{ess}$ (L/g de rac.)	$(Taxa)_{Rac}$ (g de rac./dia)	$(Prod)_{por\ massa\ de\ FE}$ (g de rac./[dia . kg de FE])	$(Prod)_{por\ volume\ de\ FE}$ (g de rac./[dia . L de FE])
4	0,84	1,08	24,3	22,2
5	1,0	1,296	29,2	26,6
6	0,5	2,59	58,3	53,1

### 5.3.5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

As diferenças no desempenho de cada uma das seis condições experimentais testadas podem ser mais facilmente visualizadas através da apresentação gráfica de alguns poucos parâmetros, mostrados anteriormente na forma de tabela.

A Figura 5.49 mostra a taxa de alimentação de racêmico em cada uma das condições experimentais. Julgou-se desnecessário apresentar um gráfico similar para a produtividade devido ao fato de que a tendência de variação desses dois parâmetros é a mesma, visto que este último é igual ao primeiro dividido por um termo constante, como se viu nas Equações (5.12) - (5.13). No entanto é válido observar que conclusões a respeito das limitações nos valores de *taxa de alimentação* que podem levar a boas separações, ou seja, a respeito da validade das isotermas lineares, se aplicam somente ao caso da separação da cetamina no sistema LMS estudado. As mesmas conclusões quando aplicadas aos valores correspondentes de *produtividade*, parâmetro de desempenho dado pelo processamento de racêmico *por quantidade de FE* (massa ou volume), são de abrangência bem mais ampla, podendo ser aplicadas à separação por LMS da cetamina em MCTA, em qualquer planta, e em qualquer escala.

As Figuras 5.50 e 5.51 mostram a pureza enantiomérica do extrato e do refinado em cada uma das condições experimentais, segundo o sistema de análise por CLAE, que transmitiu maior segurança que o sistema de análise em linha na medição deste parâmetro. Gráficos similares não foram apresentados para o excesso enantiomérico porque a despeito

das diferenças numéricas entre esses dois parâmetros, a tendência de variação dos dois é a mesma.

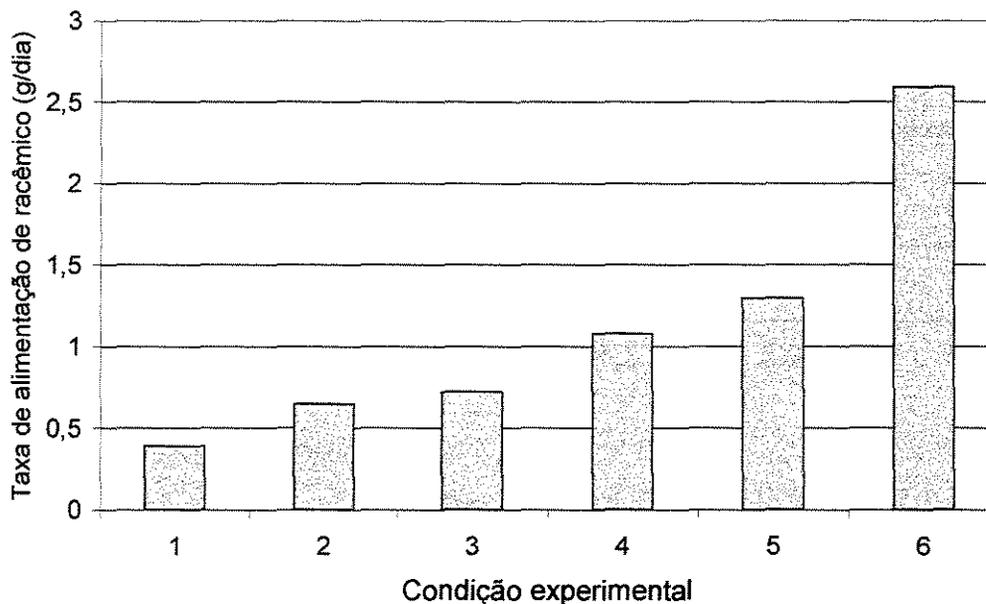


Figura 5.49 – Taxa de alimentação de racêmico nas seis condições experimentais testadas no LMS.

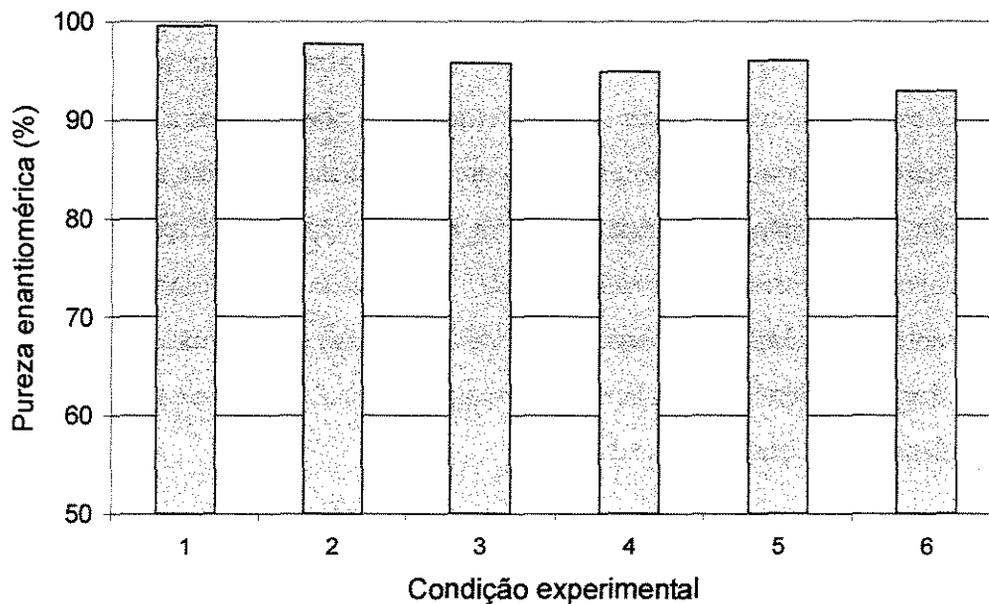


Figura 5.50 – Pureza enantiomérica do extrato nas seis condições experimentais testadas no LMS, segundo o sistema de análise por CLAE.

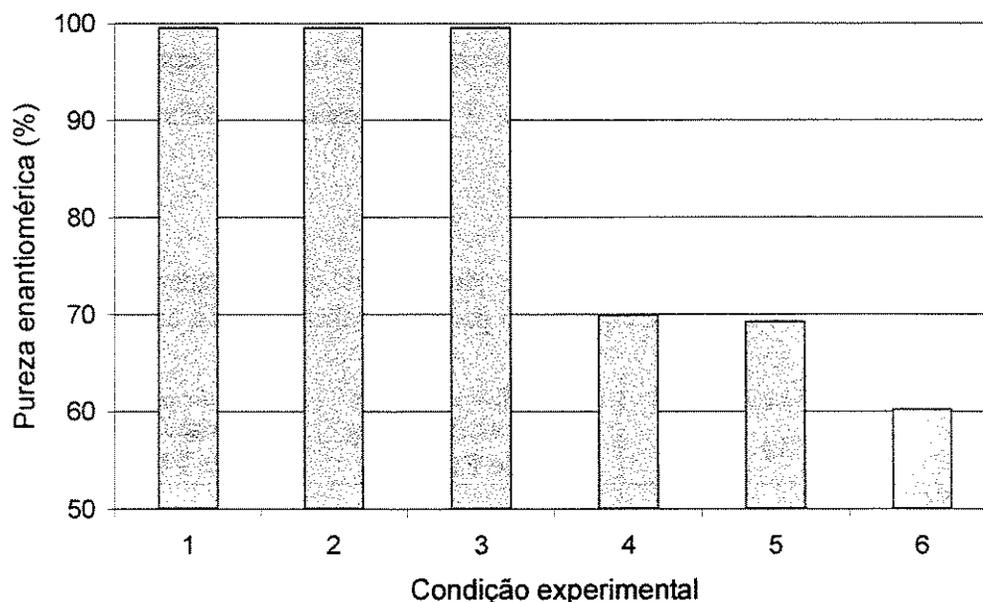


Figura 5.51 – Pureza enantiomérica do refinado nas seis condições experimentais testadas no LMS, segundo o sistema de análise por CLAE.

A observação das Figuras 5.49, 5.50 e 5.51 leva diretamente a algumas constatações:

1. Da condição 3 para a condição 4, e daí em diante, o aumento da taxa de alimentação de racêmico teve influência fortemente negativa sobre a corrente de refinado, inviabilizando as condições 4, 5 e 6.

2. A corrente de extrato, apesar de se mostrar mais insensível ao aumento da taxa de alimentação, mantendo-se sua pureza acima de 90% em todas as corridas, somente na condição 1 apresentou pureza acima de 99,5%, enquanto que o refinado exibiu esse patamar nas condições 1, 2 e 3.

3. A condição 3 pode ser classificada como a melhor dentre as seis testadas, por apresentar o maior valor de taxa de alimentação de racêmico capaz de levar a resultados satisfatórios de pureza para ambas as correntes.

A queda brusca na pureza do refinado da condição 3 para a condição 4 sugere que as condições de diluição no sistema que satisfazem à descrição simplista das isotermas lineares são ultrapassadas a partir de um valor de taxa de alimentação de racêmico que se situa no intervalo de 0,72 a 1,08 g/dia, valores estes que correspondem a produtividades de 16,2 a 24,3 g de rac./(dia . kg de FE).

A Tabela 5.21 apresenta alguns parâmetros de desempenho obtidos por outros pesquisadores que também empregaram o sistema LMS - *MCTA* à separação de racêmicos. Os parâmetros obtidos para a condição 3 do presente trabalho são apresentados conjuntamente, para efeito de comparação.

Tabela 5.21 – Comparação entre parâmetros de desempenho encontrados na literatura para o sistema LMS-*MCTA* e os do presente trabalho para a condição 3.

Referência	P <sub>Ex</sub> (%)	P <sub>Ref</sub> (%)	(Prod) <sub>por massa de FE</sub> (g de rac./[dia . kg de FE])	(Prod) <sub>por volume de FE</sub> (g de rac./[dia . L de FE])	CD <sub>ess</sub> (L/g de rac.)
CHING <i>et al.</i> , 1993	90,09	93,68	245,5	224,3*	0,29
PAIS <i>et al.</i> , 1998	90,0	91,6	56,9*	52	0,4
PEDEFERRI <i>et al.</i> , 1999	98,6	98,8	4,37*	4,0*	5,33**
Presente trabalho (condição 3)	95,7	>99,5	16,2	14,8	1,66

\* Valores não fornecidos explicitamente pelos autores, mas calculados no presente trabalho a partir da consideração de que o *MCTA* empacotado apresenta aproximadamente sempre a mesma relação massa/volume.

\*\* Valor não fornecido explicitamente pelos autores, mas calculado no presente trabalho através da Equação 5.10.

A observação da Tabela 5.21 sugere que para o sistema LMS - *MCTA* altos valores de pureza, próximos de 100%, só podem vir acompanhados de baixa produtividade e alto consumo de dessorvente. Por outro lado, no presente trabalho a elevação da produtividade para valores acima de 16 g de rac./[dia . kg de FE) levou a valores insuficientes de pureza (abaixo de 70%), enquanto que no trabalho de PAIS *et al.* (1998), em que isotermas competitivas não-lineares foram medidas e aplicadas ao projeto, uma produtividade consideravelmente mais alta foi obtida junto a um valor aceitável de pureza das correntes (acima de 90%). O baixo valor de produtividade e o alto valor de consumo de dessorvente do trabalho de PEDEFERRI *et al.* (1999) em que se aplicaram isotermas lineares ao

projeto, reforçam a tese de que a medição de isothermas mais adequadas a sistemas concentrados é indispensável à melhoria do processo LMS em termos econômicos. No trabalho de CHING *et al.* (1993), em que se observaram os maiores valores de produtividade e o menor de consumo de dessorvente, não se informa qual o tipo de isoterma empregado no projeto das condições operacionais.

Um esclarecimento sobre as peculiaridades apresentadas pela pureza das correntes de extrato e refinado não pode ser buscado na Figura 5.2, que mostra a localização dos pontos experimentais na região de completa separação no plano  $m_2 - m_3$ . Segundo a mesma, os pontos experimentais se situam em posições centrais da área na qual refinado e extrato são puros. A medição do volume morto das tubulações entre cada par de colunas da unidade de LMS, levando a um valor de 1,5 mL (aproximadamente 16% do volume total ocupado pelo leito em cada coluna) permitiu o cálculo dos parâmetros  $m_j^*$ , que levam em conta o aumento no tempo de retenção real dos compostos devido à presença deste parâmetro. A localização dos pontos ( $m_2^*$ ,  $m_3^*$ ) que representam cada condição experimental na região de completa separação é mostrada na Figura 5.52.

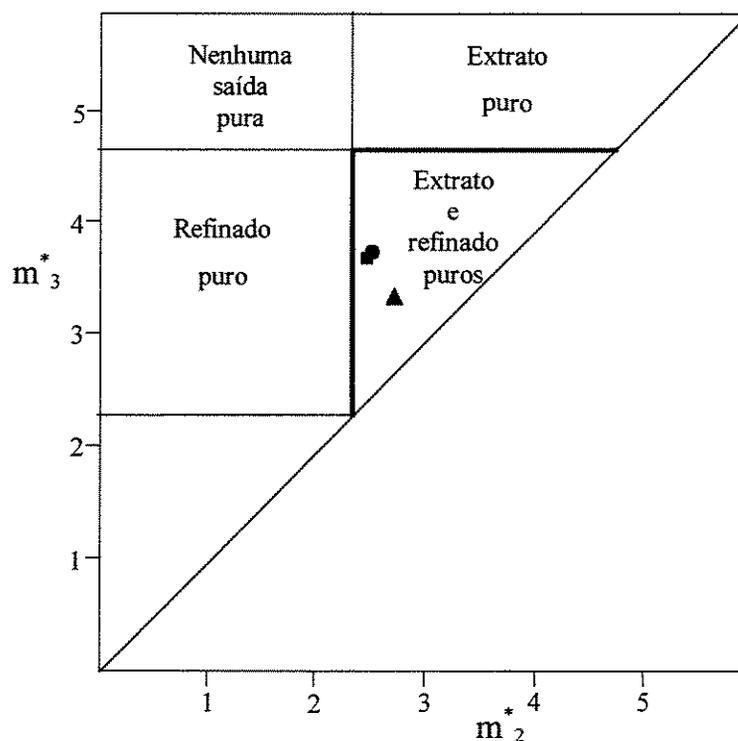


Figura 5.52 – Localização na região de completa separação no plano  $m_2^* - m_3^*$  dos pontos experimentais projetados para a separação enantiomérica da cetamina no LMS, segundo a Teoria do Equilíbrio. ● - condição 4; ■ - condições 1, 2, 5 e 6; ▲ - condição 3.

Fazendo-se a comparação entre as Figuras 5.2 e 5.52, vê-se nesta última que a consideração do volume morto no projeto das condições experimentais deslocou os pontos das posições centrais que ocupavam na primeira para posições mais periféricas na região de completa separação, já próximas da fronteira com a região na qual só o refinado é puro. Esta observação pode explicar o fato da corrente de extrato, em contraste com o refinado, não ter apresentado valores de pureza acima de 99,5% nas corridas 2 e 3, de reduzida taxa de alimentação de racêmico. O acoplamento de um medidor de fluxo para monitorar as vazões das correntes de saída da unidade indicou a existência de flutuações que, alterando as vazões das seções 2 e 3, podem fazer com que os pontos indicados na Figura 4.52 se desloquem para fora da região de completa separação, caindo na região em que só a corrente de refinado é pura.

Na verdade, a importância efetiva da consideração do volume morto no projeto das condições operacionais não pôde ser comprovada, uma vez que todos os pontos escolhidos situaram-se no interior do triângulo de completa separação, levando-se ou não em conta o volume morto no cálculo dos  $m_i$ . Em outras palavras, para uma dada condição operacional projetada, uma vez calculados os parâmetros  $m_i$  e  $m_i^*$  para a mesma, viu-se que ambos os pontos  $(m_2, m_3)$  e  $(m_2^*, m_3^*)$  respeitavam as restrições impostas pelo método de projeto para que se tivesse pureza de 100% em ambas as correntes refinado e extrato. No entanto, a comparação entre as Figuras 5.2 e 5.52 mostra um deslocamento considerável dos pontos ao se levar em conta o volume morto, mostrando que o mesmo é de fato relevante comparado ao volume das colunas. Por isso, apesar de que se pode fazer uma correção no projeto das condições operacionais para levar em consideração a presença desse parâmetro, não se recomenda a utilização de colunas no sistema LMS com dimensões menores que as utilizadas no presente trabalho.

Uma hipótese que poderia explicar a má qualidade da corrente de refinado nas corridas experimentais 4, 5 e 6 reside na heterogeneidade das constantes de Henry das colunas, mostradas na Tabela 5.2. MIHLBACHLER *et al.* (2001) demonstraram matematicamente que mesmo suaves diferenças de porosidade (que levam a diferentes constantes de Henry) podem apresentar impacto fortemente negativo na separação binária por LMS, principalmente sob regime não-linear. Esses autores recomendam a construção do triângulo de completa separação para cada uma das colunas da série, e que sejam

escolhidos pontos no interior da área comum a todos eles, ao invés de simplesmente traçar um só gráfico com valores médios das constantes de Henry.

O esboço das regiões de completa separação para cada coluna, a área comum a todas elas, a área resultante da utilização de valores médios de  $H_i$ , e os pontos que representam as condições experimentais, levando em consideração o volume morto ou desconsiderando o mesmo, são mostrados na Figura 5.53.

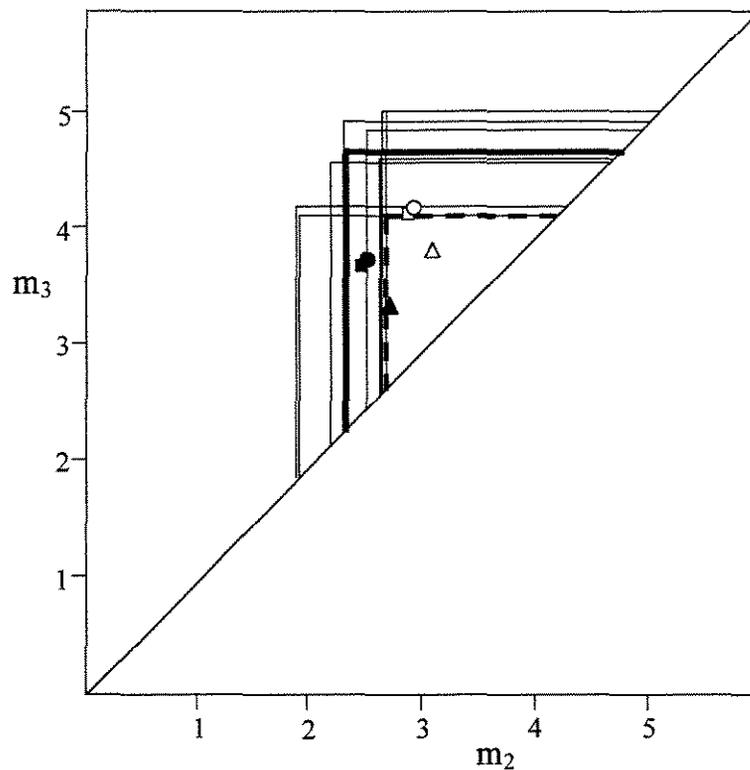


Figura 5.53 – Regiões de completa separação para cada uma das colunas da unidade LMS, e localização dos pontos experimentais. Triângulos com traçado fino: regiões construídas a partir dos  $H_i$  de cada coluna; triângulo em negrito: região construída a partir das médias de  $H_i$ ; triângulo tracejado: área de interseção dos triângulos das colunas; ●, ■, ▲: pontos experimentais considerando o volume morto, representados como na Figura 5.52; ○, □, Δ: pontos experimentais desconsiderando o volume morto, representados como na Figura 5.2.

A observação da Figura 5.53 mostra que apenas o ponto que representa a condição 3 sem a consideração do volume morto se encontra rigorosamente no interior da área de interseção dos triângulos de cada coluna. Todos os demais, considerando ou não a presença do volume morto, ainda que se encontrem no interior do triângulo da média, se encontram

fora ou na fronteira do triângulo de interseção. No entanto, os bons resultados obtidos sob as condições 1 e 2 indicam que a localização do ponto experimental no interior do triângulo de interseção não foi crucial para a separação e perde em importância para a taxa de alimentação de racêmico.

De fato, tomem-se as condições 2, 5 e 6. A condição 2, de taxa de alimentação muito parecida à da condição 3, apesar de apresentar no gráfico uma localização pior que a da condição 3 (principalmente se o volume morto for considerado no projeto) apresentou desempenho de separação praticamente idêntico ao desta última. No entanto, nesse mesmo ponto do gráfico, o simples aumento da concentração da alimentação de 2,5 para 5 (condição 5) e depois para 10 g/L (condição 6), multiplicando-se a taxa de alimentação por 2 e 4 respectivamente, bastou para inviabilizar as corridas, mesmo sem ter havido mudança de posição no gráfico.

Apesar de ter perdido em importância para a taxa de alimentação de racêmico na capacidade de influenciar o desempenho da separação, a heterogeneidade do leito nas colunas é um parâmetro que deve ser minimizado a todo custo, dada a diferença considerável entre as áreas do triângulo das médias dos valores de Henry e do triângulo de interseção. Num caso ideal em que as constantes de Henry de cada enantiômero fossem iguais para todas as colunas, esse dois triângulos seriam coincidentes. Quanto maior a heterogeneidade do leito nas colunas, menor será o triângulo de interseção, o que pode restringir muito a liberdade para se escolher a condição experimental, se for seguida a recomendação de MIHLBACHLER *et al.* (2001).

A Figura 5.54 mostra o consumo de dessorvente em cada condição experimental. Nota-se que, grosso modo, quanto maior a taxa de alimentação de racêmico, menor o consumo de dessorvente, dado em litros por grama de racêmico processado. Os testes pelo sistema CLAE indicaram a ausência de quantidades significativas dos enantiômeros na corrente de saída de dessorvente nas corridas efetuadas sob todas as condições experimentais, incluindo as condições 4, 5 e 6, o que permitiu que se subtraísse a vazão desta corrente no numerador da Equação (5.10), tornando efetiva uma das vantagens do processo LMS quando comparado à CLAE em escala preparativa: a economia de fase móvel.

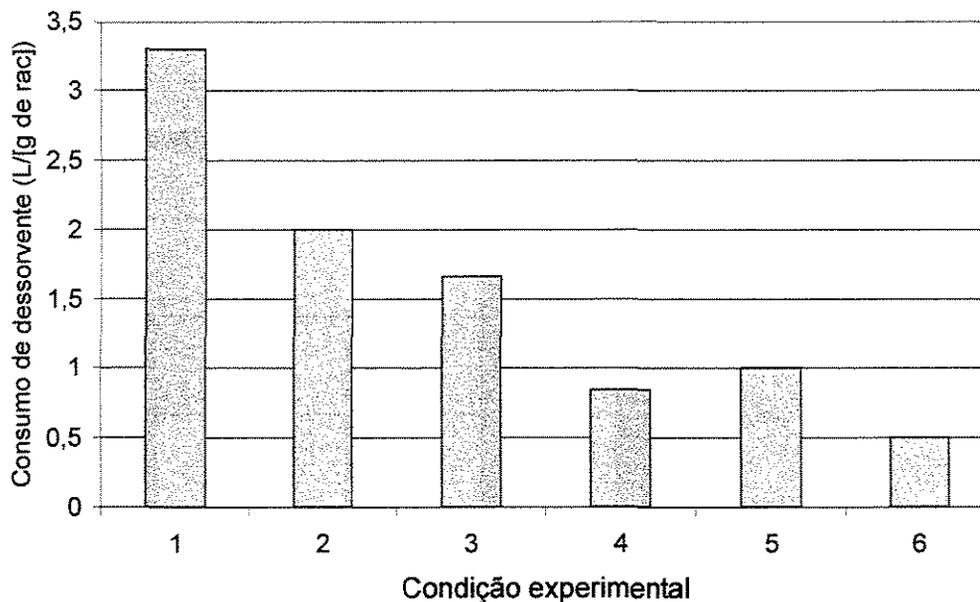


Figura 5.54 – Consumo de dessorvente nas seis condições experimentais testadas no LMS.

As Figuras 5.55 e 5.56 mostram as recuperações de R no extrato e de S no refinado, respectivamente, nas condições experimentais testadas. Sob a condição 6, os resultados ruins obtidos para a corrente de refinado fizeram com que se desistisse de repetir a corrida para análise do extrato no sistema em linha, como era de costume. Por isso, para esta condição não se pôde avaliar as concentrações no extrato, o que impossibilitou o cálculo da recuperação nesta corrente.

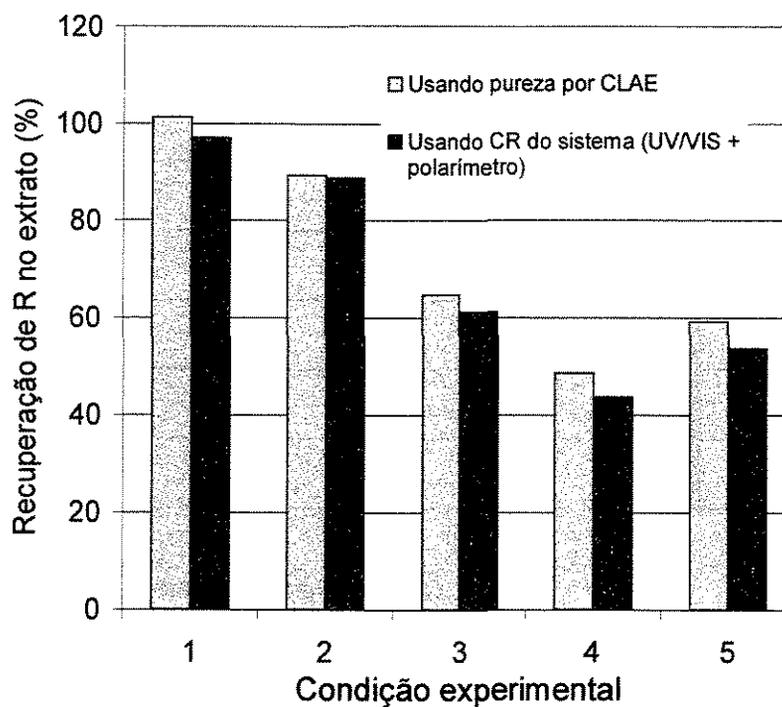


Figura 5.55 – Recuperação do enantiômero R na corrente de extrato nas seis condições experimentais testadas no LMS.

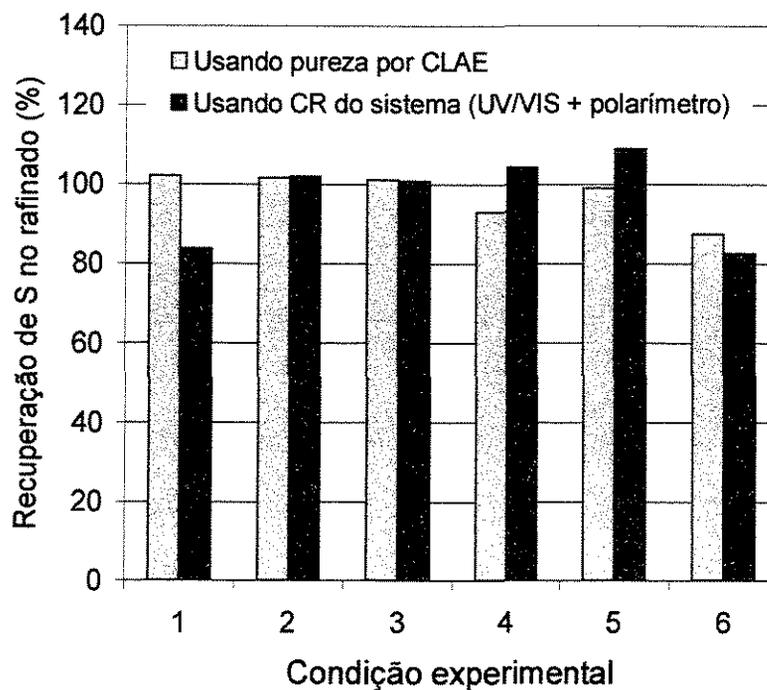


Figura 5.56 – Recuperação do enantiômero S na corrente de refinado nas seis condições experimentais testadas no LMS.

Uma rápida observação das Figuras 5.55 e 5.56 é suficiente para flagrar uma deficiência na medição do parâmetro recuperação: a presença de valores acima de 100%, sem significado físico, principalmente para a corrente de refinado. Observando-se as Equações (5.8) e (5.9), e admitindo-se que os erros nas grandezas do denominador são insignificantes (constatou-se que as bombas das correntes de entrada trabalham com alta precisão, e os erros no preparo das soluções de alimentação também são pequenos), a culpa pela imprecisão no cálculo de recuperação cai sobre a concentração e a vazão das correntes de saída. Aqui, vale a pena estender-se um pouco nas considerações sobre estas duas variáveis.

De fato, o medidor de fluxo que monitorou a vazão das correntes de saída indicou a existência de flutuações que podem ter feito com que as vazões das mesmas tenham ficado um pouco diferentes dos valores desejados. As bombas responsáveis pelo controle da vazão das correntes de saída, projetadas para impulsionar fluidos com pressão atmosférica na sucção, tinham dificuldade em efetuar a tarefa, devido ao fato das correntes chegarem pressurizadas à entrada das mesmas. A bomba de extrato, devido à alta pressão com que a corrente entrava em sua sucção, tinha tendência de liberar vazões muito maiores que a fixada em seu painel. Foi necessário acoplar uma válvula de alívio à descarga da mesma, para oferecer à corrente uma resistência ao fluxo comparável à resistência oferecida pelas seis colunas que se tem à frente no nó da corrente de extrato, e fixar no painel valores de vazão quase no limite inferior de operação da bomba. À medida que o sistema LMS mudava de posição, e a pressão em cada seção da unidade mudava devido às diferenças de porosidade entre as colunas, a vazão de extrato variava (aumentava enquanto diminuía a vazão de saída de dessorvente, e vice-versa), tornando necessárias constantes intervenções no ajuste da pressão oferecida pela válvula de alívio. A rotina era a seguinte: lia-se a vazão da corrente no fluxímetro; comparava-se o valor lido com o valor desejado; se fosse consideravelmente maior que o desejado, apertava-se a válvula de alívio para oferecer maior resistência ao fluxo; se fosse consideravelmente menor, afrouxava-se a válvula.

Desta forma, o controle da vazão de extrato exigiu atenção constante do operador, e na verdade foi efetuado mais pela válvula de alívio que pela bomba. Cogitaram-se hipóteses sobre a inutilidade desta última no processo. No caso da corrente de refinado, a tendência era oposta, e foi preciso fixar no painel um valor de vazão maior que o desejado.

No entanto, para esta corrente não se detectou flutuações de vazão apreciáveis como se viu no extrato.

Um mecanismo mais apurado de controle das vazões de saída do LMS, que emprega um sistema típico de controle de processos em lugar das bombas, com um medidor de vazão enviando sinais para um microcomputador, que compara o sinal com o valor desejado e por sua vez gera um sinal que vai para uma válvula controladora de vazão, foi mostrado por CAVOY *et al.* (1997). A implementação de um sistema similar ao processo LMS do DPB representaria uma melhoria significativa, e ainda liberaria duas bombas de alta pressão que poderiam ser empregadas num novo sistema CLAE para o laboratório.

A flutuação das vazões de saída da unidade devido a diferenças de perda de carga entre as colunas é mais um motivo para que se tente minimizar a heterogeneidade do leito nas mesmas.

A outra possível fonte de erro no cálculo das recuperações consistiu nas concentrações dos enantiômeros nas correntes. A determinação destes parâmetros, como descrito anteriormente na seção 3.2.1, envolveu o processamento de sinais provenientes do medidor UV/VIS e do polarímetro através das curvas de calibração construídas para a cetamina. Assim, a precisão no cálculo depende do bom funcionamento desses dois medidores.

As figuras que mostram os gráficos provenientes do polarímetro indicam uma tendência quase geral de queda do sinal no início da corrida experimental, antes mesmo que o UV/VIS, equipamento mais sensível que o primeiro e projetado para detectar traços de impurezas em amostras nos sistemas CLAE, detectasse a presença de soluto. Vale informar que a cada vez que se iniciava uma corrida experimental, as colunas do LMS se encontravam equilibradas com o solvente etanol anidro, e os sinais dos medidores eram zerados. Devido a esse comportamento do polarímetro, no cálculo das concentrações o sinal do mesmo foi artificialmente considerado como zero até o momento em que o UV/VIS indicasse a presença de soluto, e a partir daí somou-se ao sinal do polarímetro o valor em módulo da queda apresentada até então. Desta forma, foi possível a construção dos gráficos de concentração das correntes, ainda que com algumas inconsistências, como picos de concentração com valores negativos.

Apesar das incertezas na determinação da recuperação, algumas observações podem ser tecidas sobre as Figuras 5.55 e 5.56. Foi dito que a recuperação no extrato depende da pureza do refinado, e vice-versa. De fato, constata-se que a recuperação no refinado, que variou pouco de uma corrida para outra, reflete a estabilidade na pureza da corrente de extrato, mostrada na Figura 5.50. Por outro lado, o comportamento mostrado pelo refinado, cuja pureza se manteve praticamente constante nas condições 1, 2 e 3, caindo bruscamente da condição 3 para a 4, não encontrou reflexo na recuperação do extrato, que caiu gradualmente a partir da condição 1.

#### 5.4. SIMULAÇÃO COMPUTACIONAL

A simulação computacional das corridas experimentais através do modelo proposto na seção 3.4 foi possível graças à utilização de parâmetros que descrevem a hidrodinâmica e os fenômenos de transferência de massa no sistema cetamina – *MCTA* – etanol anidro, medidos por SILVA JR. (2003). O algoritmo que resolveu o intrincado sistema de equações diferenciais parciais que descreve a troca de posições das correntes típica do LMS foi desenvolvido por AZEVEDO, D. C. S. (2001).

Como dados de entrada do programa, tem-se a lista abaixo:

- Vazões das correntes;
- Tempo de troca;
- Concentrações de cada enantiômero na alimentação;
- Constantes de Henry de cada enantiômero;
- Coeficientes de transferência de massa no interior das partículas, para cada enantiômero;
- Números de Peclet e Biot;
- Porosidade do leito;
- Diâmetro interno e altura da coluna;
- Número total de colunas e configuração (número de colunas em cada seção);
- Número total de ciclos da corrida.

Os parâmetros calculados para entrada no programa que ainda não apareceram em tabelas anteriores são mostrados na Tabela 5.22. Os valores são válidos para as condições 1, 2 e 3, que foram simuladas computacionalmente. O número de ciclos utilizado foi 4, o mesmo das corridas experimentais.

Tabela 5.22 – Parâmetros para entrada no programa de simulação do LMS

$Pe_k$	$k_{hi} (min^{-1})$		$K_i$		$Bi$	$\varepsilon$
	Enantiômero R	Enantiômero S	Enantiômero R	Enantiômero S		
1000	1,51	5,12	3,094	1,745	494	0,346

#### 5.4.1. CONDIÇÃO 1

As Figuras 5.57 e 5.58 mostram as médias nos períodos das concentrações de R e S obtidas através da simulação computacional para as correntes de extrato e refinado, respectivamente, para a condição 1. Os dados experimentais são mostrados conjuntamente, para efeito de comparação.

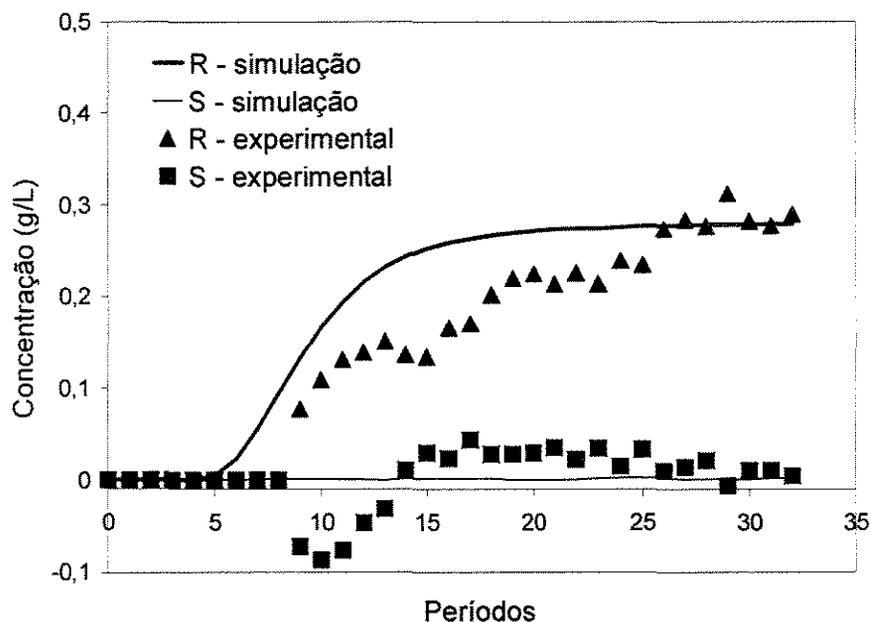


Figura 5.57 – Médias nos períodos das concentrações de R e S no extrato, para a condição experimental 1. Resultados simulados comparados aos experimentais.

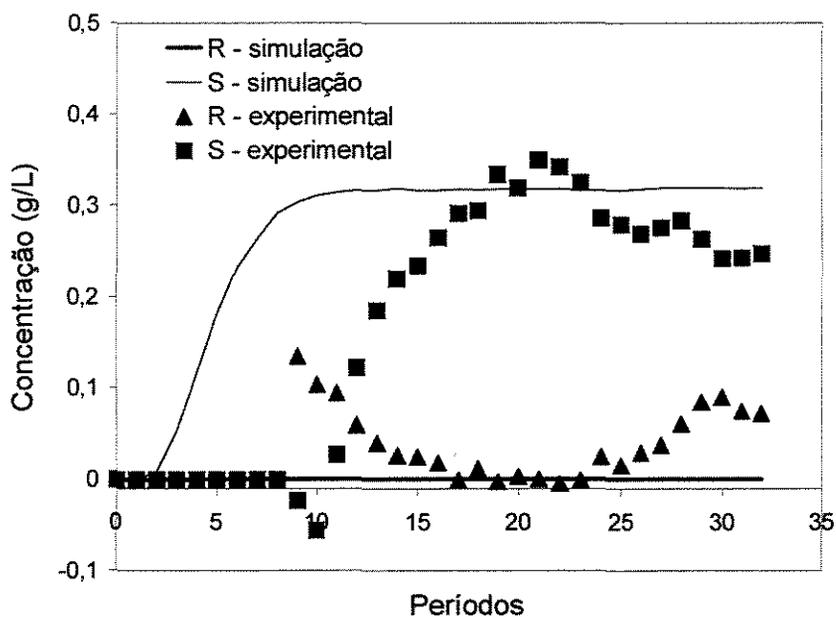


Figura 5.58 – Médias nos períodos das concentrações de R e S no refinado, para a condição experimental 1. Resultados simulados comparados aos experimentais.

As Figuras 5.59, 5.60 e 5.61 mostram os perfis internos resultantes da simulação para os instantes de 25, 50 e 75% dos períodos, respectivamente. Os dados experimentais são mostrados conjuntamente, para efeito de comparação.

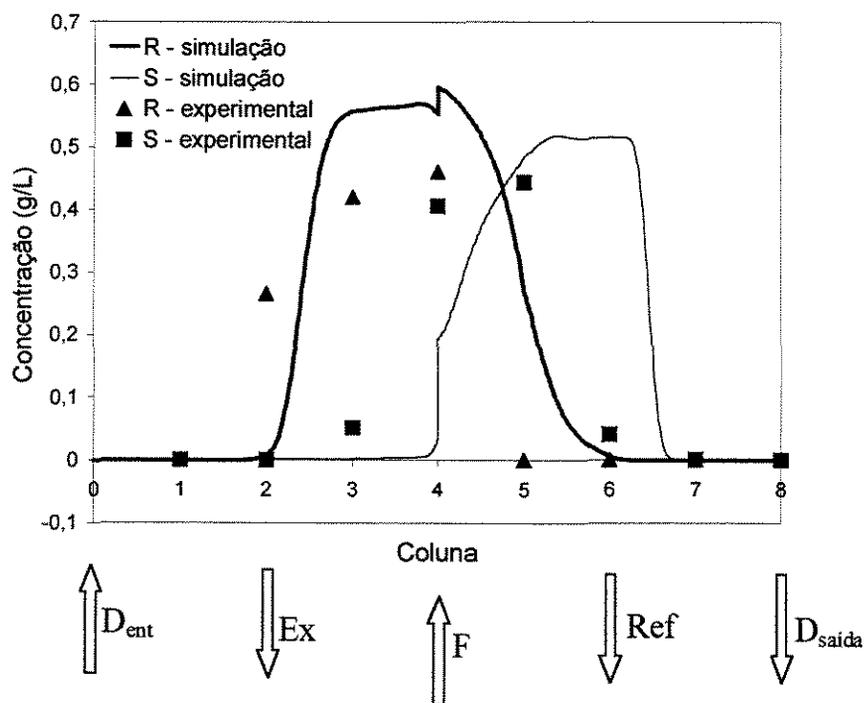


Figura 5.59 - Perfil interno de concentrações na série de colunas do LMS; amostras coletadas no tempo equivalente a 25% de cada período do quarto ciclo de operação. Resultados simulados comparados aos experimentais, para condição experimental 1.

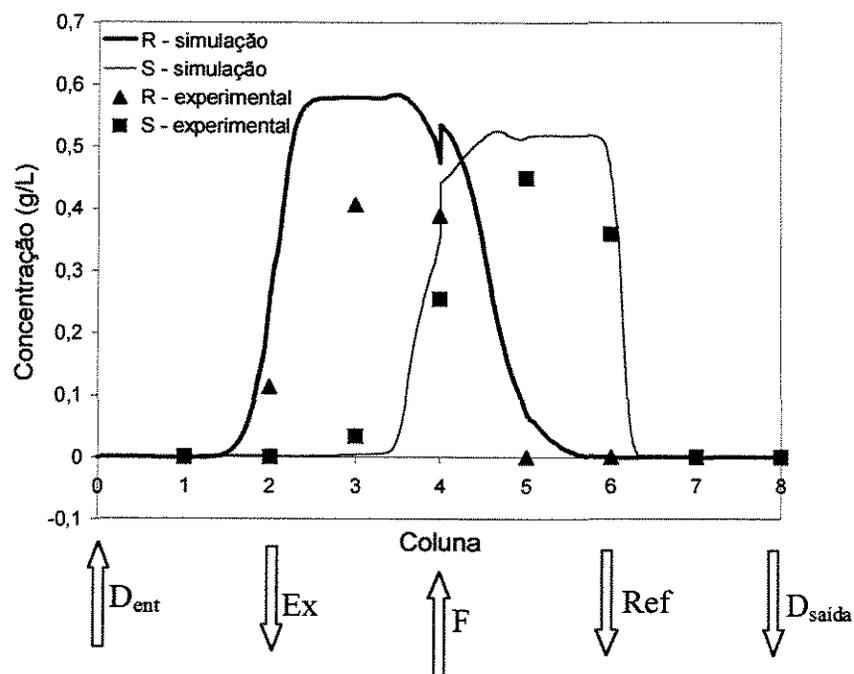


Figura 5.60 - Perfil interno de concentrações na série de colunas do LMS; amostras coletadas no tempo equivalente a 50% de cada período do quarto ciclo de operação. Resultados simulados comparados aos experimentais, para condição experimental 1.

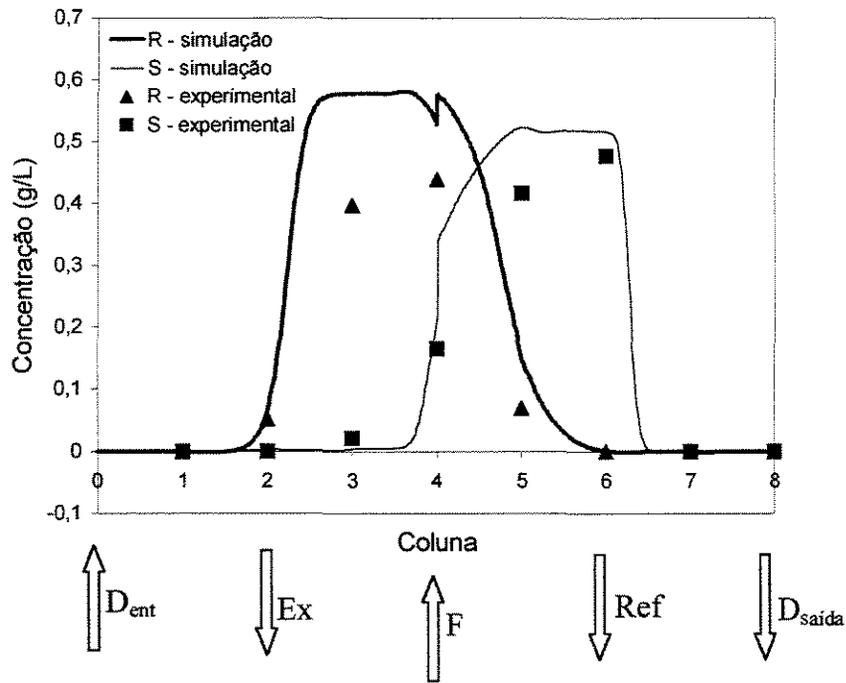


Figura 5.61 - Perfil interno de concentrações na série de colunas do LMS; amostras coletadas no tempo equivalente a 75% de cada período do quarto ciclo de operação. Resultados simulados comparados aos experimentais, para condição experimental 1.

#### 5.4.2. CONDIÇÃO 2

As Figuras 5.62 e 5.63 mostram as médias nos períodos das concentrações de R e S obtidas através da simulação computacional para as correntes de extrato e refinado, respectivamente, para a condição 2. Os dados experimentais são mostrados conjuntamente, para efeito de comparação.

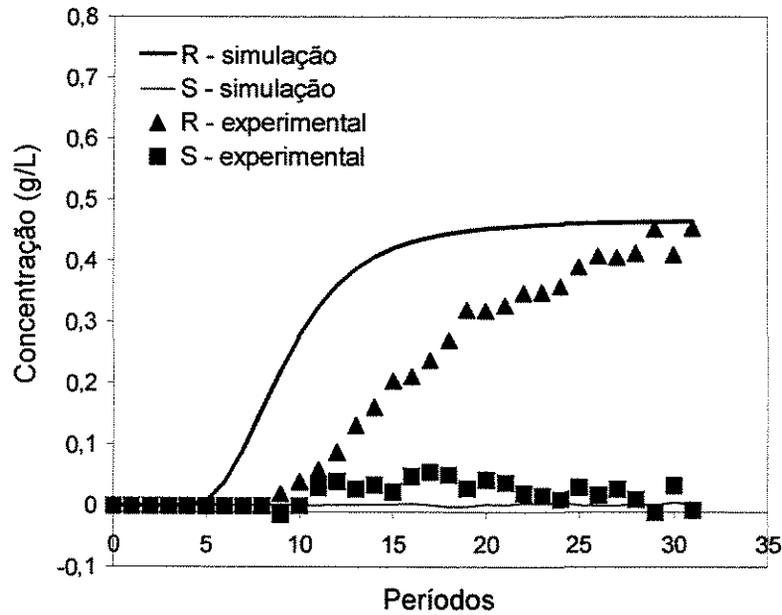


Figura 5.62 – Médias nos períodos das concentrações de R e S no extrato, para a condição experimental 2. Resultados simulados comparados aos experimentais.

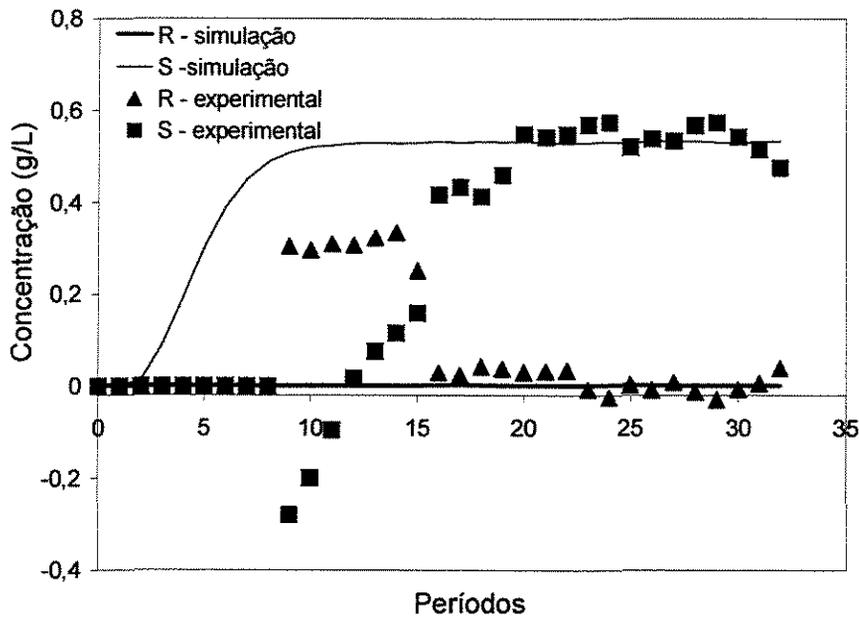


Figura 5.63 – Médias nos períodos das concentrações de R e S no refinado, para a condição experimental 2. Resultados simulados comparados aos experimentais.

As Figuras 5.64, 5.65 e 5.66 mostram os perfis internos resultantes da simulação para os instantes de 25, 50 e 75% dos períodos, respectivamente. Os dados experimentais são mostrados conjuntamente, para efeito de comparação.

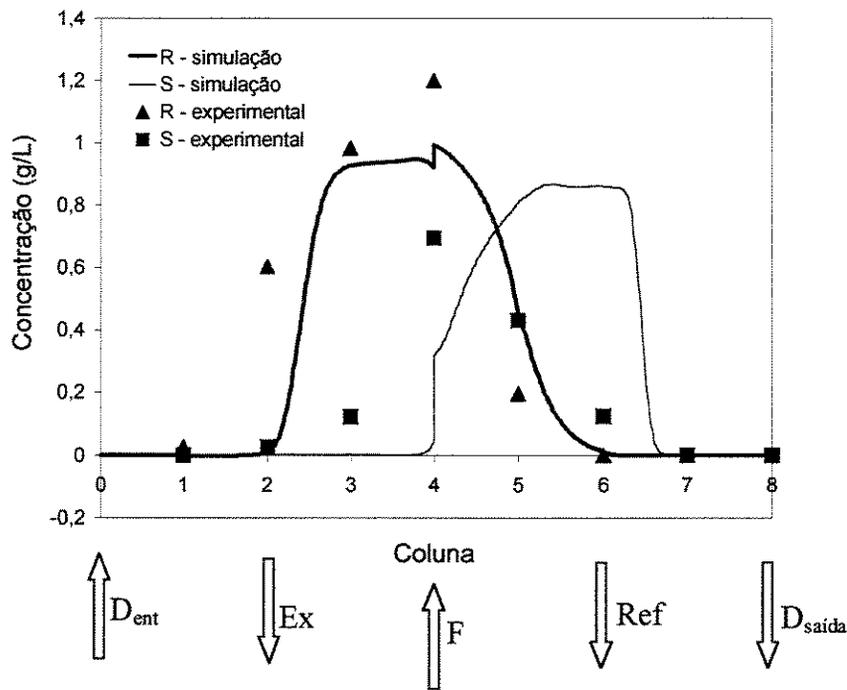


Figura 5.64 - Perfil interno de concentrações na série de colunas do LMS; amostras coletadas no tempo equivalente a 25% de cada período do quarto ciclo de operação. Resultados simulados comparados aos experimentais, para a condição 2.

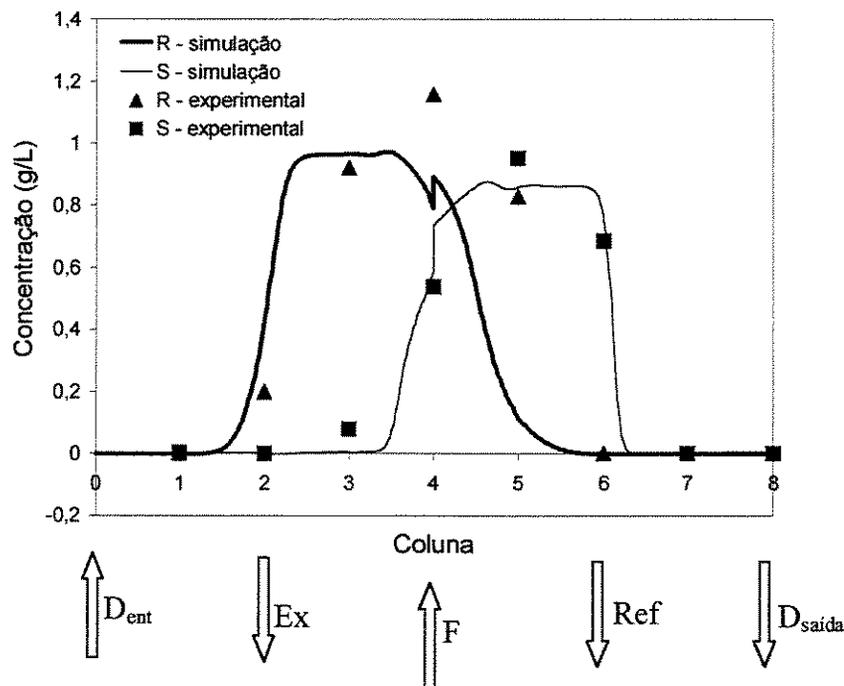


Figura 5.65 - Perfil interno de concentrações na série de colunas do LMS; amostras coletadas no tempo equivalente a 50% de cada período do quarto ciclo de operação. Resultados simulados comparados aos experimentais, para a condição 2.

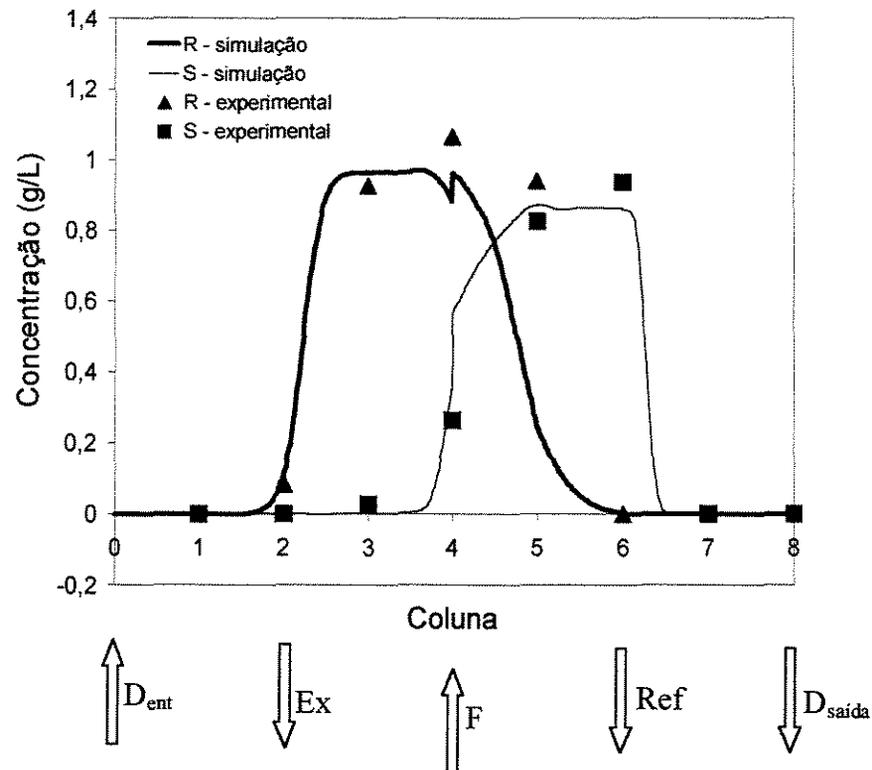


Figura 5.66 - Perfil interno de concentrações na série de colunas do LMS; amostras coletadas no tempo equivalente a 75% de cada período do quarto ciclo de operação. Resultados simulados comparados aos experimentais, para a condição 2.

### 5.4.3. CONDIÇÃO 3

As Figuras 5.67 e 5.68 mostram a média nos períodos das concentrações de R e S obtidas através da simulação computacional para as correntes de extrato e refinado, respectivamente, para a condição 3. Os dados experimentais são mostrados conjuntamente, para efeito de comparação.

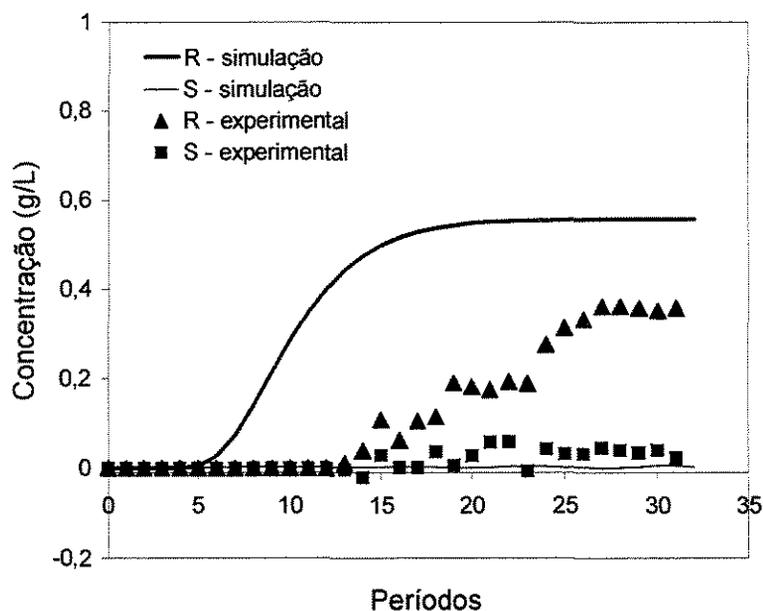


Figura 5.67 – Médias nos períodos das concentrações de R e S no extrato, para a condição experimental 3. Resultados simulados comparados aos experimentais.

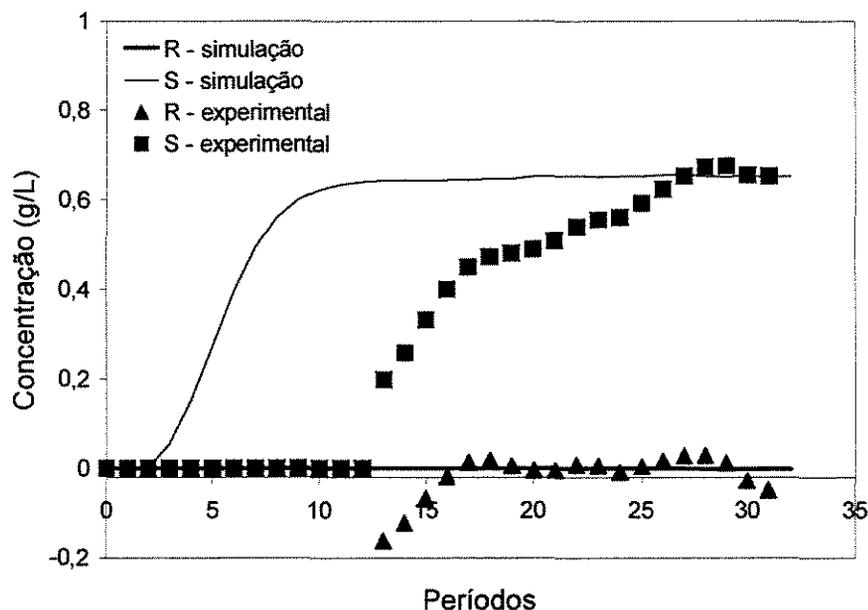


Figura 5.68 – Médias nos períodos das concentrações de R e S no refinado, para a condição experimental 3. Resultados simulados comparados aos experimentais.

As Figuras 5.69 – 5.72 apresentam os perfis internos resultantes da simulação computacional para os instantes de 50%, para os ciclos 1, 2, 3 e 4, respectivamente. Os dados experimentais são mostrados conjuntamente, para efeito de comparação.

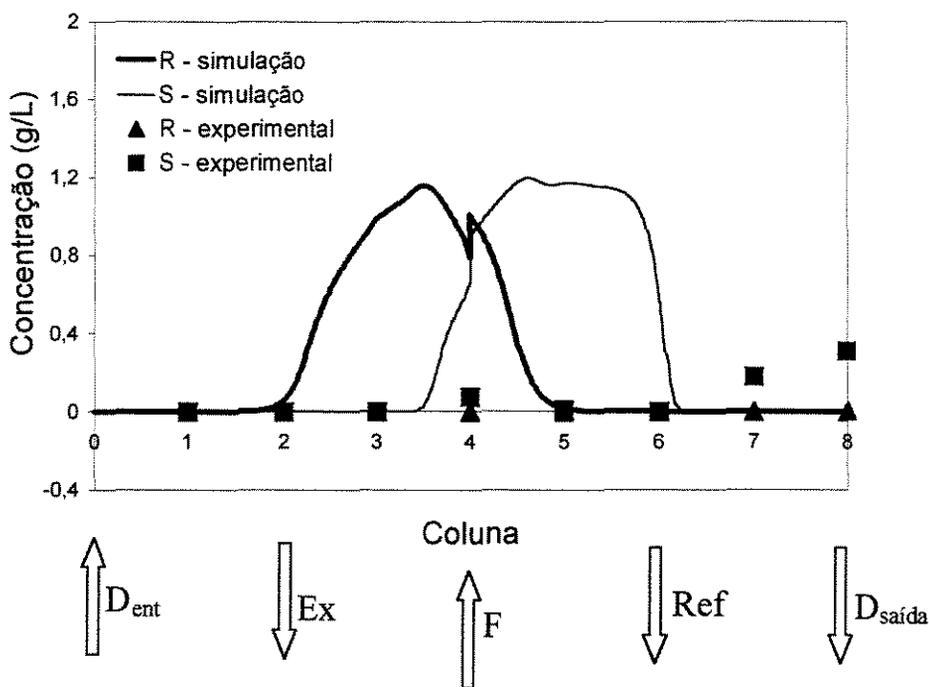


Figura 5.69 - Perfil interno de concentrações na série de colunas do LMS; amostras coletadas no tempo equivalente a 50% de cada período, ciclo 1. Resultados simulados comparados aos experimentais, para condição 3.

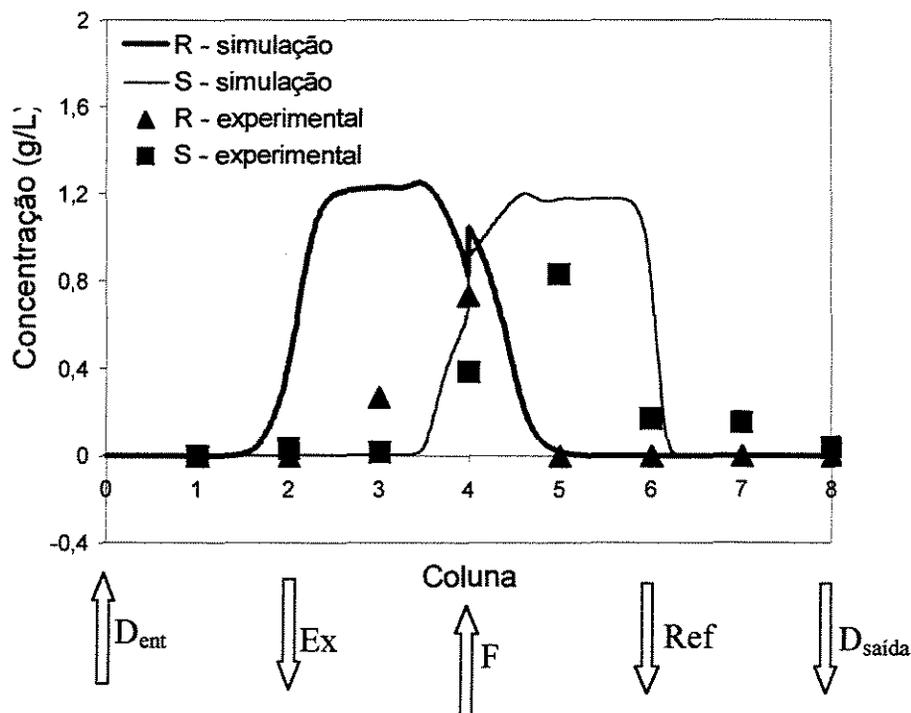


Figura 5.70 - Perfil interno de concentrações na série de colunas do LMS; amostras coletadas no tempo equivalente a 50% de cada período, ciclo 2. Resultados simulados comparados aos experimentais, para a condição 3.

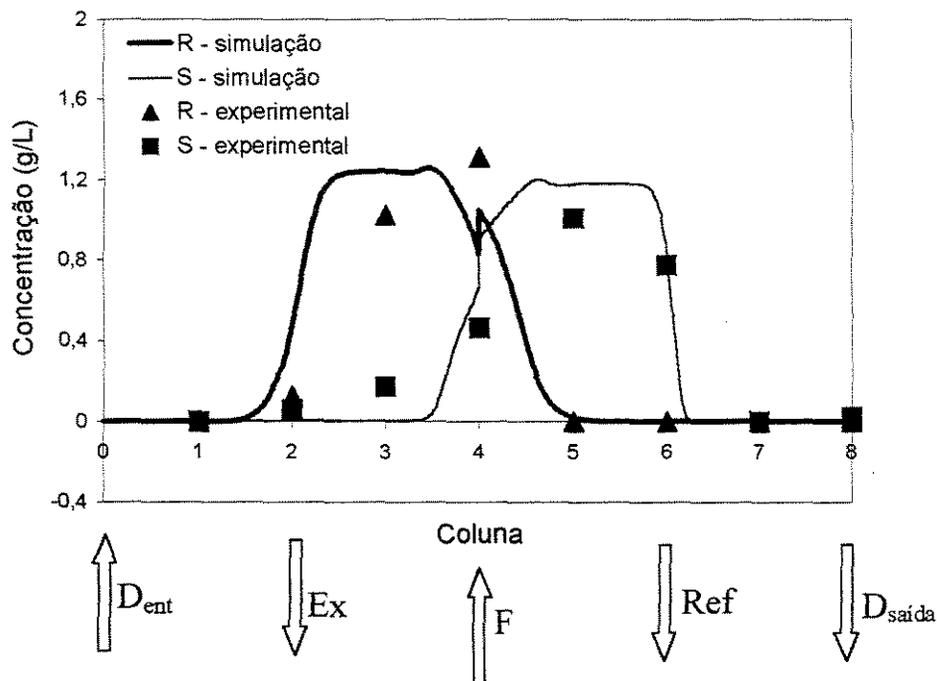


Figura 5.71 - Perfil interno de concentrações na série de colunas do LMS; amostras coletadas no tempo equivalente a 50% de cada período, ciclo 3. Resultados simulados comparados aos experimentais, para a condição 3.

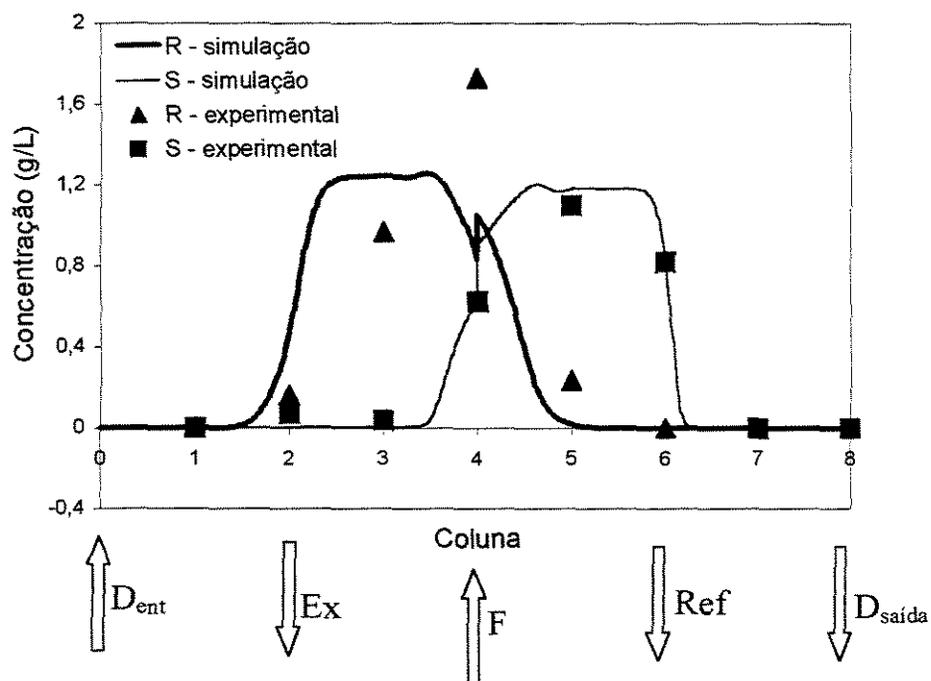


Figura 5.72 - Perfil interno de concentrações na série de colunas do LMS; amostras coletadas no tempo equivalente a 50% de cada período, ciclo 4. Resultados simulados comparados aos experimentais, para a condição 3.

#### 5.4.4. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A partir da observação das Figuras 5.57, 5.58, 5.62, 5.63, 5.67 e 5.68, que mostram a comparação dos resultados da simulação com os resultados experimentais para as correntes de extrato e de refinado, pode-se de pronto tecer duas observações:

1. Na fase transiente dos gráficos, em que se tem a maior variação com o tempo dos valores médios de concentração nos períodos, praticamente não há concordância entre os dados simulados e os experimentais, principalmente para o enantiômero predominante em uma dada corrente.

2. A partir do momento em que os sinais começam a mostrar tendência de estabilização, no geral a concordância dos valores simulados com os experimentais é satisfatória. As exceções são as correntes de refinado da condição 1 e extrato da condição 3.

A discordância entre valores simulados e experimentais nas fases inicial e/ou intermediária das corridas pode ser explicada por dois fatos distintos, que podem atuar de forma conjunta. Um deles é a presença de volumes mortos na unidade LMS, não considerada no modelo matemático desenvolvido. De fato, a presença de conexões e tubulações entre as colunas, as válvulas multiposição através das quais passam as correntes, as tubulações antes da sucção das bombas, o degaseificador, tudo isso contribui para fazer com que os solutos tenham que percorrer um volume maior que o volume de vazios do leito, que é o único considerado pelo modelo matemático. O resultado é um atraso dos valores de concentração experimentais em relação aos valores simulados, principalmente para o enantiômero predominante na corrente. O outro fato é o estado de maior diluição em que se encontram as correntes nas fases inicial e intermediária das corridas, o que faz com que as flutuações aleatórias e a tendência de queda do sinal do polarímetro (já citada na seção 5.3.5) tenham importância maior que na fase final da corrida, quando a elevação das concentrações minimiza a influência desses fatores.

A maior vulnerabilidade dos sinais a baixas concentrações pode explicar a discordância entre os valores simulados e experimentais para o refinado da condição 1, que apresentou o menor valor de taxa de alimentação de racêmico. A propósito, a queda na concentração de S e o aumento na concentração de R observada experimentalmente no final da corrida para essa corrente nessa condição, levando a crer em uma diminuição da pureza, não encontraram reflexo nos testes em CLAE, efetuados para amostras procedentes do

último ciclo de operação. Isso reforça a hipótese da maior importância dos ruídos do sinal do polarímetro para valores baixos de concentração.

O efeito da presença dos volumes mortos do sistema LMS pode explicar a discordância entre os valores simulados e experimentais para o extrato da condição 3. A baixa vazão da corrente de alimentação para esta condição experimental pode ter feito com que o soluto tenha se detido no sistema LMS mais que nas outras corridas; por isso, talvez a estabilização da concentração do enantiômero predominante no extrato (o R) não tenha sido atingida, ao contrário dos demais casos.

Sobre os gráficos do perfil interno de concentrações pode-se também notar algumas tendências em comum, principalmente entre as condições 1 e 2, para as quais foi usado o mesmo método de coleta das amostras que geraram os pontos experimentais. A banda cromatográfica experimental do enantiômero S apresenta uma defasagem em relação à banda simulada nos instantes de 25% dos períodos, como se pode ver nas Figuras 5.59 e 5.64. Nos instantes de 50 e 75% dos períodos, para este mesmo enantiômero a concordância dos valores simulados com os experimentais é boa. Para o enantiômero R, a concordância dos valores simulados com os experimentais mostrou-se satisfatória, não havendo uma defasagem como se viu na banda do S a 25% dos períodos.

O perfil interno da condição 3 apresenta a peculiaridade da coleta por ciclos, sempre a 50% dos períodos. A defasagem dos valores de concentração experimentais em relação aos simulados nas fases inicial e/ou intermediária das corridas, já comentada anteriormente na discussão dos gráficos simulados das correntes de extrato e refinado, pode ser observada nos perfis dos ciclos 1 e 2, nas Figuras 5.69 e 5.70, respectivamente. Nota-se nestas figuras que de no geral os pontos experimentais são sempre inferiores aos resultados da simulação. Nas Figuras 5.71 e 5.72 vê-se que para os ciclos 3 e 4 os valores experimentais se equiparam aos simulados, chegando até a mostrar-se superiores em dois pontos da concentração do R.

## 6. CONCLUSÕES E SUGESTÕES

Os testes efetuados mostraram de forma particular que a separação enantiomérica da cetamina racêmica é factível no sistema LMS empregado, e de forma geral que o processo LMS se presta muito bem à tarefa de separação binária, uma vez selecionada uma fase estacionária que discrimine satisfatoriamente dois solutos de uma mistura.

A aplicação das isotermas lineares no método da Teoria do Equilíbrio para o projeto das condições operacionais do LMS mostrou que pode levar a um bom desempenho de separação, mas leva a sérias limitações de produtividade. De fato, era de se esperar que a representatividade das isotermas lineares, que pressupõem a diluição infinita dos solutos, começasse a falhar a partir de um certo valor de processamento de racêmico que levaria a condições não-lineares no sistema LMS, fazendo com que as condições operacionais projetadas não pudessem mais levar a níveis satisfatórios de separação.

Esse valor limite de processamento de racêmico abaixo do qual as isotermas lineares representaram corretamente o sistema situou-se no intervalo de 0,72 a 1,08 g/dia, valores estes que correspondem a produtividades de 16,2 a 24,3 g de rac./(dia . kg de FE).

Segundo o artigo de revisão de SCHULTE & STRUBE (2001) esses valores de produtividade são aceitáveis, mas somente na condição de primeiros testes que um grupo de pesquisa efetua com a tecnologia de LMS aplicada à separação enantiomérica. Considerando por outro lado o conjunto de parâmetros que avaliam o desempenho do LMS, os resultados obtidos foram bons, como mostra a comparação com o trabalho de outros autores que empregaram o processo à separação de racêmicos utilizando *MCTA*, mostrada na Tabela 5.21.

A condição 3 pode ser classificada como a melhor dentre as seis testadas, por apresentar o maior valor de processamento de racêmico, a maior produtividade e o menor consumo de dessorvente, sendo capaz ainda de levar a bons resultados de pureza para ambas as correntes.

A análise da influência dos parâmetros volume morto das linhas e heterogeneidade das colunas mostrou que os mesmos perderam em importância para o processamento de racêmico sobre o desempenho da separação. No entanto, ambos apresentaram magnitude considerável e é aconselhável que seu efeito seja minimizado, no primeiro caso evitando a

utilização de colunas com dimensões menores que as do presente trabalho e no segundo caso através de um rigor maior no empacotamento das mesmas.

O ponto fraco da unidade LMS consistiu no controle das vazões de saída, que flutuaram consideravelmente. Para contornar esse problema, recomenda-se mais uma vez a minimização da heterogeneidade do leito, reempacotando as colunas cujas porosidades se encontram mais longe da média. A redução da perda de carga média seja através do aumento do diâmetro das colunas ou através do aumento do tamanho das partículas da FE também é desejável, pois permitiria trabalhar com maiores vazões na unidade, o que faria com que as flutuações nas mesmas perdessem importância relativa. A sugestão para eliminação definitiva do ponto fraco é a mudança do projeto de forma que o controle das vazões de saída seja feita através de válvulas atuadoras em lugar das bombas de CLAE, como visto no trabalho de *CAVOY et al.* (1997).

O sistema de análise em linha mostrou deficiências na determinação exata das concentrações nas correntes, principalmente no período transiente de operação, em que as concentrações eram menores. No entanto, para monitorar as corridas, dando uma idéia instantânea do desempenho das mesmas, o sistema mostrou-se muito útil. Talvez a utilização de maiores valores de processamento de racêmico levando a concentrações maiores nas correntes de saída poderia eliminar os problemas encontrados, gerando sinais mais intensos no polarímetro, o que reduziria a importância dos ruídos apresentados pelo mesmo. Para a determinação mais exata das purezas das correntes, a análise por CLAE transmitiu maior segurança, devendo sempre complementar a análise feita pelo sistema em linha.

A comparação dos dados obtidos através da simulação computacional com aqueles obtidos experimentalmente mostrou que o modelo matemático desenvolvido representou suficientemente bem o processo LMS. O algoritmo desenvolvido para resolução do sistema de EDP também mostrou-se eficaz. A concordância dos valores simulados com os experimentais mostra ainda que as constantes de transferência de massa e de dispersão axial, que foram usadas no cálculo dos dados de entrada do programa, foram medidas corretamente.

Como sugestões para trabalhos futuros, tem-se:

1. A medição de isotermas competitivas não-lineares dos enantiômeros da cetamina que representem corretamente a adsorção dos mesmos em *MCTA* até concentrações de pelo menos 50 g/L de racêmico, e a aplicação das equações ao projeto das condições operacionais do LMS;

2. O estudo e elaboração de um projeto que substitua as bombas de extrato e refinado por um sistema automatizado de controle de vazões através de válvulas atuadoras, aplicação do novo sistema LMS à separação de racêmicos de interesse, e utilização das bombas descartadas do LMS para montagem e operação de um sistema CLAE.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AZEVEDO, D. C. S. – “Separation/reaction in simulated moving bed. Application to the production of industrial sugars”. Porto - Portugal, 2001. Tese de Doutorado, Universidade do Porto.
- AZEVEDO, D. C. S.; PAIS, L. S.; RODRIGUES, A. E. – “Enantiomers separation by simulated moving bed chromatography. Non-instantaneous equilibrium at the solid-fluid interface”. *J. Chromatogr. A*, **865**, 187 – 200, 1999.
- BARKER, P. E. & DEEBLE, R. E. – “Production scale organic mixture separation using a new sequential chromatographic machine” – *Anal. Chem.*, **45**, 1121, 1973.
- BARKER, P. E. & DEEBLE, R. E. – “Sequential chromatographic equipment for the separation of a wide range of organic mixtures” - *Chromatographic* **8** (2), 67 – 79, 1975.
- BIRESSI, G.; QUATTRINI, F.; JUZA, M.; MAZZOTTI, M.; SCHURIG, V.; MORBIDELLI, M. – “Gas chromatographic simulated moving bed separation of the enantiomers of the inhalation anesthetic enflurane” – *Chem. Eng. Sci.*, **55**, 4537 – 4547, 2000.
- BLASCHKE, G. – “Chromatographic resolution of chiral drugs on polyamides and cellulose triacetate” – *J. Liq. Chromatogr.*, **9**(2&3), 341 – 368, 1986.
- BLASCHKE, G.; KRAFT, H. P.; MARKGRAPH, H. – “Vergleich von optischen aktiven Polyamiden mit Cellulosetriacetat”. *Chem. Ber.*, **116**, 3611 – 3617, 1983.
- CAVOY, E.; DELTENT, M. F.; LEHOUCQ, S.; MIGGIANO, D. – “Laboratory- developed simulated moving bed for chiral drug separations. Design of the system and separation of Tramadol enantiomers”. *J. Chromatogr. A*, **769**, 49 – 57, 1997.
- CHARTON, F. & NICOUD, R. M. – “Complete design of a simulated moving bed”. *J. Chromatogr. A*, **702**, 97 – 112, 1995.
- CHIANG, A. S. T. – “Equilibrium theory for simulated moving bed adsorption processes”. – *AIChE J.*, **44**, n<sup>o</sup> 11, 2431 – 2441, 1998.
- CHING, C. B.; LIM, B. G.; LEE, E. J. D.; NG, S. C. – “Preparative resolution of praziquantel enantiomers by simulated counter-current chromatography. *J. Chromatogr.*, **634**, 215 – 219, 1993.

- CHING – JOE, I. – “Process development of enantioselective 3-oxo-ester reductions by baker’s yeast”. Delft, The Netherlands, 2002. Tese de Doutorado, Delft University of Technology.
- FISH, B. B.; CARR, R. W.; ARIS, R. – “Design and performance of a simulated moving-bed separator” – *AIChE J.*, **39** (11), 1783 – 1790, 1993.
- FRANCOTTE, E. R. & RICHERT, P. - "Applications of simulated moving bed to the separation of the enantiomers of chiral drugs". *J. Chromatogr. A*, **769**, 101 – 107, 1997.
- FRANCOTTE, E.; RICHERT, P.; MAZZOTTI, M.; MORBIDELLI, M. – “Simulated moving bed chromatography resolution of a chiral antitussive”. *J. Chromatogr. A*, **796**, 239 – 248, 1998.
- FRANCOTTE, E.; WOLF, R. M.; LOHMANN, D.; MUELLER, R. – “Chromatographic resolution of racemates on chiral stationary phases. I. Influence of the supramolecular structure of cellulose triacetate”. *J. Chromatogr.*, **347**, 25 – 37, 1985.
- GENTILINI, A.; MIGLIORINI, C.; MAZZOTTI, M.; MORBIDELLI, M. – “Optimal design of simulated moving beds for non-linear chromatographic separations – II. Bi-Langmuir isotherm” . *J. Chromatogr. A*, **805**, 37 - 44, 1998.
- GUEST, D. W. – “Evaluation of simulated moving bed chromatography for pharmaceutical process development”. *J. Chromatogr. A*, **760**, 159 – 162, 1997.
- GUIOCHON, G. – “Preparative liquid chromatography.” *J. Chromatogr. A*, **965**, 129 – 161, 2002.
- GUIOCHON, G. – “Fundamentals of Preparative and Liquid Chromatography”, 1.<sup>st</sup> edition, USA, Academic Press, 1994, 27.
- GUIOCHON, G.; SHIRAZI, S. G.; KATTI, A. M. – “Fundamentals of preparative and nonlinear chromatography”. Academic Press, Boston, MA, 81 – 83, 1994.
- HAAG, J.; VANDE WOUWER, A.; LEHOUCQ, S.; SAUCEZ, P. – “Modeling and simulation of a SMB chromatographic process designed for enantioseparation”. *Control Eng. Practice*, **9**, 921-928, 2001.
- HASHIMOTO, K.; ADACHI, S.; NOUJIMA, H.; MARUYAMA, H. – “Models for the separation of glucose/fructose mixture using a simulated moving-bed adsorber”. *J. Chem. Eng. Jpn.*, **16**, 400 – 406, 1983.
- HASHIMOTO, K.; YAMADA, M.; SHIRAI, Y.; ADACHI, S. – “Continuous separation of glucose-salts mixture with nonlinear and linear adsorption isotherms by using a simulated moving-bed adsorber”. *J. Chem. Eng. Jpn.*, **20**

(4), 405 – 410, 1987.

- HEUER, C.; KÜSTERS, E.; PLATTNER, T.; SEIDEL-MORGENSTERN, A. – “Design of the simulated moving bed process based on adsorption isotherm measurements using a perturbation method.” *J. Chromatogr. A*, **827**, 175 – 191, 1998.
- HINDMARSH, A. – “Preliminary documentation of GEARIB – Solution of implicit systems of ordinary differential equations with banded Jacobian”. *Report UCID-30130*, Lawrence Livermore Laboratory, 1976.
- ISAKSSON, R.; ERLANDSSON, P.; HANSSON, L.; HOLMBERG, A.; BERNER, S. – “Triacetylcellulose as chiral stationary phase for high performance liquid chromatography”. *J. Chromatogr.*, **498**, 257 – 280, 1990.
- JAMES, F.; SEPÚLVEDA, M.; CHARTON, F.; QUIÑONES, I.; GUIOCHON, G. - “Determination of binary competitive equilibrium isotherms from the individual chromatographic band profiles”. *Chem. Engi. Sci.*, **54**, 1677 – 1696, 1999.
- JUZA, M.; GIOVANNI, O.; BIRESSI, G.; SCHURIG, V.; MAZZOTTI, M.; MORBIDELLI, M. – “Continuous enantiomer separation of the volatile inhalation anesthetic enflurane with a gas chromatographic simulated moving bed unit”. *J. Chromatogr. A*, **813**, 333 – 347, 1998.
- JUZA, M.; MAZZOTTI, M.; MORBIDELLI, M. - "Simulated moving bed and its application to chirotechnology". *Trends in Biotechnol.*, **18**, 108 - 118, 2000.
- KASPEREIT, M.; JANDERA, P.; SKAVRADA, M.; SEIDEL-MORGENSTERN, A. – “Impact of adsorption isotherm parameters on the performance of enantioseparation using simulated moving bed chromatography”. *J. Chromatogr. A*, **944**, 249 – 262, 2002.
- KHATTABI, S.; CHERRAK, D. E.; MIHLBACHLER, K; GUIOCHON, G. – “Enantioseparation of 1 – phenyl - 1 – propanol by simulated moving bed under linear and nonlinear conditions”. - *J. Chromatogr. A*, **893**, 307 – 319, 2000.
- KOPOLKOVAS, A. – Dicionário terapêutico. Editora Guanabara, Rio de Janeiro – RJ, 1994 – 1995.
- KOLLER, H.; RIMBOCK, K. H.; MANNSCHRECK, A. – “High pressure liquid chromatography on triacetylcellulose. Characterization of a sorbent for the separation of enantiomers”. *J. Chromatogr.*, **282**, 89 – 94, 1983.
- KÜSTERS, E.; GERBER, G.; ANTIA, F. D. – “Enantioseparation of a chiral epoxide by simulated moving bed chromatography using Chiralcel – OD”. *Chromatographia*, **40**, nº 7/8, 387 – 393, 1995.

- LISEC, O.; HUGO, P.; SEIDEL-MORGENSTERN, A. – “Frontal analysis method to determine competitive adsorption isotherms”. *J. Chromatogr. A*, **908**, 19 - 34, 2001.
- LERCH, R. G. & RATKOWSKI, D. A. – “Optimal allocation of adsorbent in stagewise adsorption operations”. *Ind. Eng. Chem. Fundam.*, **6**, 308 – 310, 1967.
- LIM, B. G.; CHING, C. B.; TAN, R. B. H.; NG, S. C. – “Recovery of (-)-praziquantel from racemic mixtures by continuous chromatography and crystallisation. *Chem. Eng. Sci.*, **50**, n° 14, 2289 – 2298, 1995.
- LINDNER, K. R. & MANNSCHRECK, A. – “Separation of enantiomers by high - performance liquid chromatography on triacetylcellulose”. *J. Chromatogr. A*, **193**, 308 – 310, 1980.
- LUDEMANN-HOMBOURGER, O.; BAILLY, M.; NICOUD, R. M. – “Design of a simulated moving bed: optimal particle size of the stationary phase”. *Sep. Sci. & Technol.*, **35** (9), 1285 – 1305, 2000.
- MADSEN, N. K. & SINCOVEC, R.F. – “PDECOL: General collocation software for partial differential equations”. *ACM Trans. Math. Software*, **5**, 326 – 351, 1979.
- MAZZOTTI, M.; PEDEFERRI, M. P.; MORBIDELLI, M. – “Design of optimal and robust operating conditions for chiral separations using simulated moving beds”. In: *Proceedings of the Chiral Europe '96 Symposium*, Spring Innovations Limited, Stockport, UK, P. 103 – 112, 1996.
- MAZZOTTI, M.; STORTI, G.; MORBIDELLI, M. – “Countercurrent adsorption separation processes: 2. Multicomponent systems”. *AIChE J.*, **40**, n° 11, 1825 – 1842, 1994.
- MAZZOTTI, M.; STORTI, S.; MORBIDELLI, M. – “Robust design of countercurrent adsorption separation: 3. Nonstoichiometric systems”. *AIChE J.*, **42**, N.° 10, 2784 – 2796, 1996.
- MAZZOTTI, M.; STORTI, G.; MORBIDELLI, M. - "Optimal operation of simulated moving beds for nonlinear chromatographic separations". *J. Chromatogr. A*, **769**, 3 - 24, 1997a.
- MAZZOTTI, M.; STORTI, G.; MORBIDELLI, M. – “Robust design of countercurrent adsorption separation processes: 4. Desorbent in the feed” - *AIChE J.*, **43**, n° 1, 64 – 72, 1997b.
- MIGLIORINI, C.; MAZZOTTI, M.; MORBIDELLI, M. – “Continuous chromatographic separation through simulated moving beds under linear and nonlinear conditions.” - *J. Chromatogr. A*, **827**, 161 – 173, 1998.

- MIGLIORINI, C.; MAZZOTTI, M.; MORBIDELLI, M. – “Simulated moving bed units with extra column dead volume”. – *AIChE J.*, **45**, n° 7, 1411 – 1421, 1999.
- MIGLIORINI, C.; MAZZOTTI, M.; MORBIDELLI, M. – “Design of simulated moving bed multicomponent separations: Langmuir systems”. *Sep. & Purif. Technol.*, **20**, 79 – 96, 2000.
- MIHLBACHLER, K.; FRICKE, J.; YUN, T.; SEIDEL-MORGENSTERN, A.; SCHMIDT-TRAUB, H.; GUIOCHON, G. – “Effect of the homogeneity of the column set on the performance of a simulated moving bed unit. I. Theory”. *J. Chromatogr. A*, **908**, 49 – 70, 2001.
- MIHLBACHLER, K.; JUPKE, A.; SEIDEL-MORGENSTERN, A.; SCHMIDT-TRAUB, H.; GUIOCHON, G. – “Effect of the homogeneity of the column set on the performance of a simulated moving bed unit. II. Experimental study”. *J. Chromatogr. A*, **944**, 3 - 22, 2002.
- MIHLBACHLER, K.; KACZMARSKI, K.; SEIDEL-MORGENSTERN, A.; GUIOCHON, G. – “Measurement and modeling of the equilibrium behavior of the Tröger's base enantiomers on a amylose-based chiral stationary phase”. *J. Chromatogr. A*, **955**, 35 – 52, 2002.
- MILLER, L.; ORIHUELA, C.; FRONEK, R.; HONDA, D.; DAPREMONT, O. – “Chromatographic resolution of the enantiomers of a pharmaceutical intermediate from the milligram to the kilogram scale”. – *J. Chromatogr. A*, **849**, 309 – 317, 1999.
- NAGAMATSU, S.; MURAZUMI, K. MAKINO, S. – “Chiral separation of a pharmaceutical intermediate by a simulated moving bed process.” - *J. Chromatogr. A*, **832**, 55 – 65, 1999.
- NEGAWA, M. & SHOJI, F. – “Optical resolution by simulated moving-bed adsorption technology”. *J. Chromatogr.*, **590**, 113 – 117, 1992.
- NICOUD, R. M. - "A packing procedure for high flow rate and high stability columns using cellulose triacetate". *LC - GC Int.*, **6**, 636 - 637, 1993.
- NISHIZAWA, N.; NAKAO, S.; NAGATA, A.; HIROSE, T.; MASUZAWA, M., SHINGU, K. – “The effect of ketamine isomers on both mice behavioral responses and c-Fos expression in the posterior cingulate and retrosplenial cortices”. *Brain Research*, **857**, 188 – 192, 2000.
- PAIS, L. S.; LOUREIRO, J. M.; RODRIGUES, A. E. - "Separation of 1,1 - bi - naphthol enantiomers by continuous chromatography in simulated moving bed". *Chem. Eng. Sci.*, **52**, n.º 2, 245 - 257, 1997a.
- PAIS, L. S.; LOUREIRO, J. M.; RODRIGUES, A. E. – “Modeling, simulation and operation of a simulated moving bed for continuous chromatographic

- separation of 1,1 - bi - naphthol enantiomers". *J Chromatogr. A*, **769**, 25 – 35, 1997b.
- PAIS, L. S.; LOUREIRO, J. M.; RODRIGUES, A. E. – "Separation of enantiomers of a chiral epoxide by simulated moving bed chromatography". *J. Chromatogr. A*, **827**, 215 – 233, 1998.
- PEDEFERRI, M. P.; ZENONI, G.; MAZZOTTI, M.; MORBIDELLI, M. - "Experimental analysis of a chiral separation through simulated moving bed chromatography". *Chem. Eng. Sci.*, **54**, 3735 - 3748, 1999.
- PRYDE, A. – "Chiral liquid chromatography: past and present". In: LOUGH, W. J. - "*Chiral Liquid Chromatography*". Glasgow and London, Blackie and Son Ltd., 1989, P. 23 – 35.
- PIRKLE, W. H. & POCHAPSKY, T. C. – "Chiral stationary phases for the direct LC separation of enantiomers". *Adv. in Chromatogr.*, **27**, 73 – 127, 1987.
- PIRKLE, W. H. & POCHAPSKY, T. C. – "Considerations of chiral recognition relevant to the liquid chromatographic separation of enantiomers" – *Chem. Rev.*, **89**, n° 2, 347 – 362, 1988.
- ROUSSEL, C.; STEIN, J. L.; BEAUVAIS, F.; CHEMLAL, A. – "Example of concentration dependence of elution order in the resolution of enantiomers on microcrystalline triacetylellulose chiral stationary phase". *J. Chromatogr.*, **462**, 95 – 103, 1989.
- RUTHVEN, D. M & CHING, C. B. – "Counter-current and simulated counter-current adsorption separation processes". *Chem. Eng. Sci.*, **44**, (5), 1011 – 1038, 1989.
- SCHULTE, M. & STRUBE, J. – "Preparative enantioseparation by simulated moving bed chromatography". *J. Chromatogr. A*, **906**, 339 – 416, 2001.
- SEIDEL-MORGENSTERN, A. & GUIOCHON, G. – "Modelling of the competitive isotherms and the chromatographic separation of two enantiomers". *Chem. Eng. Sci.*, **48**, (15), 2787 – 2797, 1993.
- SHIBATA, T.; OKAMOTO, I.; ISHII, K. – "Chromatographic optimal resolution on polyssaccharides and their derivatives". *J. Liq. Chromatogr.*, **9**(2&3), 313 – 340, 1986.
- SILVA JR., I. J. – Estudo cinético e de equilíbrio na separação cromatográfica dos enantiômeros da cetamina em triacetato de celulose microcristalina. Campinas, 2003. Tese de Doutorado, UNICAMP.
- SILVA, P. – Farmacologia. Editora Guanabara Koogan, 5.<sup>a</sup> edição, Rio de Janeiro – RJ, 1998.

- SOLOMONS, T. W. G. – “Organic Chemistry”, 6<sup>th</sup> edition, USA, John Wiley and Sons, 164 - 204, 1996.
- STORTI, G.; MASI, M.; CARRÀ, S.; MORBIDELLI, M. – Optimal design of countercurrent adsorption separation processes involving nonlinear equilibria. *Chem. Eng. Sci.*, **44**, 1329, 1989.
- STORTI, G.; MAZZOTTI, M.; FURLAN, L. T.; MORBIDELLI, M.; CARRÀ, S. – “Performance of a six-port simulated moving bed pilot plant for vapor phase adsorption separations” – *Sep. Sci. & Technol.*, **27** (14), 1889 – 1916, 1992.
- STORTI, G.; MAZZOTTI, M.; MORBIDELLI, M.; CARRÀ, S. – “Robust design of binary countercurrent adsorption separation process, *AIChE J.*, **39**, 471 – 492, 1993.
- STORTI, G.; BACIOCCHI, R.; MAZZOTTI, M.; MORBIDELLI, M. – “Design of optimal operating conditions of simulated moving bed adsorptive separation units”. *Ind. Eng. Chem. Res.*, **34**, 288 – 301, 1995.
- STRUBE, J.; ALTENHÖNER, U.; MEURER, M.; SCHMIDT-TRAUB, H.; SCHULTE, M. – “Dynamic simulation of simulated moving-bed chromatography processes for the optimization of chiral separations”. *J. Chromatogr. A*, **769**, 81-92, 1997.
- ZENONI, G.; PEDEFERRI, M.; MAZZOTTI, M.; MORBIDELLI, M. – “On-line monitoring of enantiomer concentration in chiral simulated moving bed chromatography”. *J. Chromatogr. A*, **888**, 73 – 83, 2000.
- WANNACHERL, F. F. D. – Farmacologia clínica – fundamentos da terapêutica racional. Editora Guanabara, 12.<sup>a</sup> edição, Rio de Janeiro – RJ, 1998.
- YANAGIHARA, Y.; OHTANI, M.; KARIYA, S.; UCHINO, K.; AOYAMA, T.; YAMAMURA, Y.; IGA, T. – “Stereoselective high-performance liquid chromatographic determination of ketamine and its active metabolic, norketamine, in human plasma”. *J. Chromatogr. B*, **746**, 227 – 231, 2000.
- YUN, T.; ZHONG, G.; GUIOCHON, G. – “Simulated moving bed under linear conditions: experimental vs. calculates results”. *AIChE J.*, **43** (4), 935 – 945, 1997.