

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA

**MODELO MATEMÁTICO DO PROCESSO DE
PURIFICAÇÃO DO ÁCIDO CLAVULÂNICO POR
TROCA IÔNICA EM COLUNA DE LEITO FIXO**

Maressa Fabiano Cuel

São Carlos – SP

2009

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA

**MODELO MATEMÁTICO DO PROCESSO DE
PURIFICAÇÃO DO ÁCIDO CLAVULÂNICO POR
TROCA IÔNICA EM COLUNA DE LEITO FIXO**

Maressa Fabiano Cuel

Tese de Doutorado apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Engenharia Química
da Universidade Federal de São Carlos como
parte dos requisitos necessários à obtenção
do título de Doutor em Engenharia Química.

Orientador: Dr. Wu Hong Kwong

Co-orientador: Dr. Marlei Barboza Pasotto

São Carlos – SP

2009

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da
Biblioteca Comunitária/UFSCar**

C965mm

Cuel, Maressa Fabiano.

Modelo matemático do processo de purificação do ácido clavulânico por troca iônica em coluna de leito fixo / Maressa Fabiano Cuel. -- São Carlos : UFSCar, 2009.
140 f.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2009.

1. Reatores químicos (Engenharia química). 2. Ácido clavulânico. 3. Modelagem matemática. 4. Adsorção. 5. Métodos numéricos. I. Título.

CDD: 660.283 (20^a)

MEMBROS DA BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO DE **MARESSA FABIANO CUEL**, APRESENTADA AO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS EM **04** DE AGOSTO DE 2009.

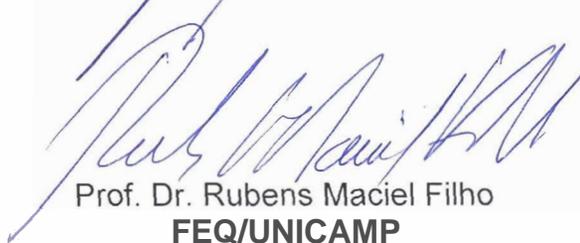
BANCA EXAMINADORA:



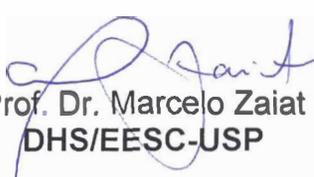
Prof. Dr. Wu Hong Kwong
orientador, PPG-EQ/UFSCar



Prof. Dr. Marlei Barboza Pasotto
co-orientador, PPG-EQ/UFSCar



Prof. Dr. Rubens Maciel Filho
FEQ/UNICAMP



Prof. Dr. Marcelo Zaiat
DHS/EESC-USP



Prof. Dr. Nivaldo Aparecido Corrêa
DHS/EESC-USP

A Deus e à minha Família

Agradecimentos

Agradeço;

Em primeiro lugar a Deus.

Ao Prof. Dr. Wu Hong Kwong pela excelente orientação, pelas discussões e sugestões durante a realização do trabalho e paciência em me orientar.

Ao Prof. Dr. Marlei Barboza pela grande ajuda e boa vontade em fornecer dados, conhecimentos e suas sugestões e discussões, que foram de extrema importância para o desenvolvimento desta tese.

Ao meu marido Eduardo pelo amor, paciência e compreensão em todos os momentos.

Aos meus queridos pais, Sebastião e Regina; e ao meu querido irmão Guilherme, pela ajuda, incentivo e amor. A minha avó Judith por tudo o que faz e o que fez para minha criação, educação e formação moral.

Ao Doutorando Clóvis S. Silva pela atenção e colaboração dada no decorrer dos estudos. A aluna de graduação Verônica O. Barreto que contribuiu para a realização deste trabalho.

Ao Conselho Nacional de Pesquisa e Tecnologia - CNPq, pela bolsa de pesquisa concedida.

Por fim, a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

RESUMO	i
ABSTRACT	ii
LISTA DE TABELAS	iii
LISTA DE FIGURAS	v
NOMENCLATURA	ix
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	5
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	8
3.1 Ácido clavulânico	8
3.2 Teoria de Adsorção	10
3.2.1 Isotermas de Adsorção	13
3.2.2 Fatores que Influenciam e controlam a Adsorção	16
3.2.3 Adsorção por troca iônica na separação e purificação do AC	17
3.2.4 Adsorção em leito fixo	21
3.3 Métodos Numéricos	26
3.3.1 Modelos de adsorção em colunas de leito fixo	28
3.3.2 Método seqüência	31
3.4 Parâmetros do Modelo	33

3.4.1 Coeficiente de Dispersão Axial em Colunas de Leito Fixo	33
3.4.2 Transferência de massa em coluna de leito fixo	35
3.4.2.1 Transferência de massa entre as fases líquida e sólida	35
3.5 Considerações Finais	38
4. PARTE EXPERIMENTAL	41
4.1 Materiais	42
4.2 Métodos	43
4.2.1 Etapa de separação por membranas	43
4.2.2 Separação pelo sistema de duas fases aquosas	44
4.2.3 Preparação dos S DFA	44
4.2.4 Etapa de adsorção em coluna de leito de troca iônica	45
4.2.5 Tratamento da resina	46
4.2.6 Determinação da concentração de Ácido Clavulânico	46
4.2.7 Determinação da Concentração de aminoácidos	46
4.3 Procedimento experimental	47
4.3.1 Etapa de separação primária	47
4.3.2 Etapa de extração em duas fases aquosas	48
4.4 Adsorção do ácido clavulânico provindo da etapa de extração	49
4.4.1 Coluna de leito fixo	49

5. PARTE NUMÉRICA: MODELAGEM MATEMÁTICA E FORMULAÇÃO NUMÉRICA

	51
5.1 Modelo Cinético	52
5.1.1 Cinética de Adsorção	52
5.2 Formulação do modelo matemático para a adsorção em tanque agitado	53
5.3 Formulação do modelo matemático para adsorção em leito fixo	55
5.4 Procedimento de Cálculos	59
5.4.1 Determinação do Coeficiente Binário de Difusão, D_{AB}	59
5.4.2 Estimativa inicial do coeficiente de transferência de massa, k_f	60
5.4.3 Estimativa inicial do coeficiente de dispersão axial, D	62
5.4.4 Estimativa inicial da constante de degradação pelos sítios da resina, K	62
5.5 Metodologia de solução das equações do modelo	63
5.5.1 Metodologia de resolução aplicada ao modelo que descreve o processo de adsorção em tanque agitado	65
5.5.2 Metodologia de resolução aplicada ao modelo que descreve o processo de adsorção em leito fixo	68
5.5.2.1 Método de diferenças finitas (MDF)	68
5.5.2.2 Método da Seqüência (MS)	71
6. RESULTADOS E DISCUSSÕES: SIMULAÇÃO DO PROCESSO DE PURIFICAÇÃO DO AC EM COLUNA DE LEITO FIXO COM CALDO SEM ULTRAFILTRAR	77
6.1 Condições utilizadas na resolução do modelo	78
6.1.1 Estimação dos parâmetros do modelo e simulação	79
6.2 Procedimento de cálculos	80

6.2.1	Determinação do Coeficiente Binário de Difusão, D_{AB}	80
6.2.2	Estimativa do coeficiente de transferência de massa, k_f	81
6.2.3	Estimativa do coeficiente de dispersão axial, D	81
6.2.4	Estimativa da constante de degradação pelos sítios da resina, K	82
6.3	Resultados e Discussões	83
6.3.1	Método de Diferenças	83
6.3.1.1	Coeficiente de resistência à transferência de massa, k_f	85
6.3.1.2	Dispersão axial, D	86
6.3.1.3	Constante de degradação no sítio da resina, K	86
6.3.1.4	Análise de sensibilidade dos parâmetros	88
6.3.1.5	Efeito do coeficiente, k_f	88
6.3.1.6	Efeito da dispersão axial, D	91
6.3.1.7	Efeito da degradação pelos sítios da resina, K	93
6.3.2	Método da Sequência	97
6.4	Conclusões	99
7.	RESULTADOS E DISCUSSÕES: SIMULAÇÃO DO PROCESSO DE PURIFICAÇÃO DO AC POR TROCA IÔNICA EM COLUNA DE LEITO FIXO COM CALDO ULTRAFILTRADO E EXTRAÇÃO ATRAVÉS DOS SISTEMAS DE DUAS FASES AQUOSAS	101
7.1	Condições utilizadas na resolução do modelo	102
7.1.1	Processo de adsorção em tanque agitado	102
7.1.1.1	Estimação dos parâmetros do modelo e simulação	104
7.1.2	Processo de adsorção em coluna de leito fixo	109
7.2	Conclusões	115

8. RESULTADOS E DISCUSSÕES: INFLUÊNCIA DOS AMINOÁCIDOS NA RE-EXTRAÇÃO POR TROCA IÔNICA DE ÁCIDO CLAVULÂNICO EXTRAÍDO POR SISTEMAS DE DUAS FASES AQUOSAS E SIMULAÇÃO DO PROCESSO DE PURIFICAÇÃO DO AC	116
8.1 Resultados obtidos para a extração do ácido clavulânico nos SDFA com PEG 600	117
8.2 Condições utilizadas na resolução do modelo	121
8.2.1 Processo de adsorção em tanque agitado	121
8.2.2 Estimação dos parâmetros do modelo e simulação	123
8.3 Processo de adsorção em coluna de leito fixo	126
8.4 Conclusões	130
9. CONCLUSÕES FINAIS	131
10. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	133

Resumo

O ácido clavulânico (AC) é um antibiótico beta-lactâmico produzido industrialmente por culturas submersas da bactéria filamentosa *Streptomyces clavuligerus*. Devido a esta importância, alguns trabalhos sobre purificação do ácido clavulânico vêm sendo desenvolvidos no DEQ-UFSCar. Como seqüência natural desses trabalhos, surgiu a necessidade de um conhecimento maior do processo de adsorção do AC por meio da modelagem matemática a incorporação do fenômeno de degradação do AC nos sítios da resina, através de uma reação de primeira ordem. Como dentre as principais moléculas que se encontram no caldo fermentado destacam-se os aminoácidos, tornou-se imprescindível para o desenvolvimento do processo avaliar a purificação em termos dos aminoácidos presentes durante o processo de purificação. Alguns destes aminoácidos, como por exemplo, as tirosinas apresentam propriedades físico-químicas próximas à do ácido clavulânico. O processo de adsorção em batelada pode ser simulado através de um modelo matemático, obtendo-se parâmetros cinéticos e de transporte envolvidos na adsorção. Uma modelagem matemática do processo de purificação do ácido clavulânico em coluna de leito fixo foi desenvolvida para obter a curva de ruptura. A modelagem permitiu a determinação de vários parâmetros importantes do processo tais como parâmetros de transporte e as constantes cinéticas intrínsecas de adsorção. Análise de sensibilidade demonstrou que a coeficiente de transferência de massa exerce forte influência nos resultados do modelo. Pela simulação do processo foi possível concluir que o processo é limitado tanto pela etapa de degradação durante a adsorção quanto pela transferência de massa, indicando que ambos devem ser levados em conta na análise do processo deste tipo de processo em coluna de leito fixo. E, também, verificou-se a degradação do AC nos sítios da resina é um fator que não permite que a curva de ruptura não atinja o valor de C/C_0 igual a 1 o que explica o baixo rendimento do processo do AC durante o processo de adsorção. Este trabalho teve também como finalidade aplicar o método da seqüência na resolução das equações diferenciais parciais que representam o modelo matemático que descreve a adsorção de AC na resina Amberlite IRA-400 e compará-lo com o método de diferenças finitas que é mais comumente utilizado. A aplicação da metodologia proposta ao processo de purificação do ácido clavulânico em coluna recheada mostrou seu bom desempenho, cuja curva de ruptura é bem próxima da curva de ruptura obtida pelo método de diferenças finitas, mostrando, assim, a eficiência da metodologia proposta.

Abstract

Clavulanic acid (CA) is a β -lactam antibiotic produced industrially by submerged cultures of the filamentous bacterium *Streptomyces clavuligerus*. Due to its importance, several studies on the purification of clavulanic acid have been conducted at the Department of Chemical Engineering of the Federal University of São Carlos – DEQ-UFSCar. As a natural sequence of these works, a need has been identified for greater knowledge about the CA adsorption process by mathematically modeling the incorporation of the phenomenon of CA degradation in the sites of resin through a first order reaction. Because amino acids stand out among the principal molecules that are found in fermented broth, it has become imperative for the development of the process to evaluate purification in terms of the amino acids present during the purification process. Some of these amino acids, e.g., tyrosines, present physicochemical properties similar to those of clavulanic acid. The process of batch absorption can be simulated by a mathematical model, providing kinetic and transport parameters involved in absorption. A mathematical model of the clavulanic acid purification process in a fixed-bed absorption column was developed to determine the rupture curve. The modeling allowed for the determination of several important process parameters, such as transport parameters and the intrinsic kinetic constants of absorption. A sensitivity analysis demonstrated that the mass transfer coefficient strongly influences the results of the model. The simulation of the process led to the conclusion that the process is limited both by the degradation stage during absorption and by the mass transfer, indicating that both factors must be taken into account in the analysis of this type of process in a fixed-bed column. It was also found that the degradation of CA in the resin sites is a factor that does not allow the rupture curve to reach the value of C/C_0 equal to 1, which explains the low yield of the CA process during absorption. This work also aimed to apply the sequencing method to solve the partial differential equations that represent the mathematical model which describes the adsorption of CA in Amberlite IRA-400 resin and to compare it with the finite difference method which is more commonly employed. The application of the proposed methodology in the clavulanic acid purification process in a packed column showed a good performance, with a rupture curve very similar to that obtained by the finite difference method, thus demonstrating the efficiency of the proposed method.

Lista de Tabelas

Tabela 3.1: Principais diferenças entre a adsorção física e adsorção química	13
Tabela 3.2: Correlações empíricas para o coeficiente de dispersão axial	34
Tabela 5.1: Correlações para o cálculo do coeficiente de transferência de massa (k_f) em leito empacotado	61
Tabela 5.2: Correlações empíricas para o coeficiente de dispersão axial	62
Tabela 6.1: Experimentos realizados com diferentes vazões	78
Tabela 6.2: Parâmetros utilizados na validação do modelo matemático para levantamento da curva de ruptura	79
Tabela 6.3: Valores médios e estimados de k_f e o número de Reynolds obtido em cada experimento	81
Tabela 6.4: Valores obtidos para o coeficiente de dispersão axial	82
Tabela 6.5: Valores das variáveis de processo utilizada nas simulações	83
Tabela 7.1: Parâmetros da isoterma de equilíbrio segundo modelo de Langmuir para diferentes temperaturas	103
Tabela 7.2: Parâmetros utilizados na validação do modelo matemático	103
Tabela 7.3: Parâmetro estimado e de literatura em diversas temperaturas	105

Tabela 7.4: Parâmetros estimados e de literatura em diversas temperaturas.	108
Tabela 7.5: Experimentos realizados com diferentes temperaturas.	110
Tabela 7.6: Parâmetros utilizados na validação do modelo matemático para levantamento da curva de ruptura	110
Tabela 7.7: Representa os valores estimados para os parâmetros k_f e da D	111
Tabela 7.8: Parâmetros estimados e de literatura em diversas temperaturas	113
Tabela 8.1: Resultados experimentais obtidos da extração do ácido clavulânico com PEG 600, para a resina Amberlite IRA-400	118
Tabela 8.2: Fatores de concentração F_c para diferentes vazões de alimentação	119
Tabela 8.3: Parâmetros da isoterma de equilíbrio segundo modelo de Langmuir para diferentes temperaturas	122
Tabela 8.4: Parâmetros utilizados na validação do modelo matemático	122
Tabela 8.5: Parâmetros estimados utilizados nas simulações	124
Tabela 8.6: Experimentos realizados com diferentes vazões	126
Tabela 8.7: Parâmetros utilizados na validação do modelo matemático para levantamento da curva de ruptura	127
Tabela 8.8: Representa os valores médios e estimados para os parâmetros k_f e da D	128

Lista de Figuras

Figura 3.1: Estrutura química do ácido clavulânico (AC)	9
Figura 3.2: (a) Perfis de concentração e (b) Curva de ruptura para adsorção em leito fixo	24
Figura 4.1: Esquema do aparato experimental	42
Figura 4.2: Esquema do sistema de ultrafiltração utilizado nos experimentos. 1. Bomba peristáltica; 2. manômetro; 3. Membrana.	48
Figura 4.3: Fluxograma da metodologia experimental	49
Figura 6.1: Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina Amberlite IRA 400 (Q = 5,2 mL/min)	84
Figura 6.2: Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina Amberlite IRA 400 (Q = 6,5 mL/min)	84
Figura 6.3: Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina Amberlite IRA 400 (Q = 7,7 mL/min)	85
Figura 6.4: Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina Amberlite IRA, variando o parâmetro $k_f \pm 10\% \text{ cm.s}^{-1}$ e $k_f \pm 50\% \text{ cm.s}^{-1}$ (Q = 5,2 mL/min)	89
Figura 6.5: Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina Amberlite IRA, variando o parâmetro $k_f \pm 10\% \text{ cm.s}^{-1}$ e $k_f \pm 50\% \text{ cm.s}^{-1}$ (Q = 6,5 mL/min)	89

- Figura 6.6:** Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina Amberlite IRA, variando o parâmetro $k_f \pm 10\% \text{ cm.s}^{-1}$ e $k_f \pm 50\% \text{ cm.s}^{-1}$ ($Q = 7,7 \text{ mL/min}$) 90
- Figura 6.7:** Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina Amberlite IRA, variando o parâmetro $D \pm 10\% \text{ cm.s}^{-1}$ e $D \pm 50\% \text{ cm.s}^{-1}$ ($Q = 5,2 \text{ mL/min}$) 92
- Figura 6.8:** Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina Amberlite IRA, variando o parâmetro $D \pm 10\% \text{ cm.s}^{-1}$ e $D \pm 50\% \text{ cm.s}^{-1}$ ($Q = 6,5 \text{ mL/min}$) 92
- Figura 6.9:** Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina Amberlite IRA, variando o parâmetro $D \pm 10\% \text{ cm.s}^{-1}$ e $D \pm 50\% \text{ cm.s}^{-1}$ ($Q = 7,7 \text{ mL/min}$) 93
- Figura 6.10:** Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina Amberlite IRA, variando o parâmetro $K \pm 10\% \text{ cm.s}^{-1}$ e $K \pm 50\% \text{ cm.s}^{-1}$ ($Q = 5,2 \text{ mL/min}$) 94
- Figura 6.11:** Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina Amberlite IRA, variando o parâmetro $K \pm 10\% \text{ cm.s}^{-1}$ e $K \pm 50\% \text{ cm.s}^{-1}$ ($Q = 6,5 \text{ mL/min}$) 95
- Figura 6.12:** Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina Amberlite IRA, variando o parâmetro $K \pm 10\% \text{ cm.s}^{-1}$ e $K \pm 50\% \text{ cm.s}^{-1}$ ($Q = 7,7 \text{ mL/min}$) 95
- Figura 6.13:** Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina Amberlite IRA, linha contínua ($K=0$) e linha tracejada ($K= 0,8 \times 10^{-3}$) ($Q = 6,5 \text{ mL/min}$). 96
- Figura 6.14:** Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina Amberlite IRA, linha contínua ($K=0$) e linha tracejada ($K= 0,8 \times 10^{-3}$) ($Q = 7,7 \text{ mL/min}$). 96
- Figura 6.15:** Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina Amberlite IRA 400 ($Q = 5,2 \text{ mL/min}$) pelo MS e MDF 97

Figura 6.16: Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina Amberlite IRA 400 (Q = 6,5 mL/min) pelo MS e MDF	98
Figura 6.17: Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina Amberlite IRA 400 (Q = 7, mL/min) pelo MS e MDF	98
Figura 7.1: Dados experimentais e simulados da cinética de adsorção do AC na resina Amberlite IRA 400	109
Figura 7.2: Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina Amberlite IRA 400 (10°C)	114
Figura 7.3: Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina Amberlite IRA 400 (20°C)	114
Figura 7.4: Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina Amberlite IRA 400 (30°C)	115
Figura 8.1: Concentração de AC e pH na saída do leito fixo, 20°C	118
Figura 8.2: Gráfico para coluna, 20°C, com vazão de alimentação de 5 mL por minuto	120
Figura 8.3: Gráfico para coluna, 20°C, com vazão de alimentação de 7,5 mL por minuto	120
Figura 8.4: Dados experimentais e simulados da cinética de adsorção do AC na resina Amberlite IRA 400	125
Figura 8.5: Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina Amberlite IRA 400 (Q = 5 mL/min)	129

Figura 8.6: Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina Amberlite IRA 400 ($Q = 7,5$ mL/min)

Nomenclatura

A é a área da seção transversal do reator, (cm²).

Bi é o número de Biot, adimensional

C^* é a concentração de equilíbrio na fase fluida, (g) (L)⁻¹

C_0 é a concentração inicial do efluente a tratar, (g) (L)⁻¹

C_d é a concentração de adsorvato na fase líquida, (g) (L)⁻¹

C_{d_0} é a concentração inicial, (g) (L)⁻¹

C_{din} é a concentração de alimentação no leito, (g) (L)⁻¹

C_p é a concentração adsorvato nos poros da partícula, (g) (L)⁻¹

C_{ACtopo} é a concentração de ácido clavulânico na fase topo, (g) (L)⁻¹

$C_{ACfundo}$ é a concentração de ácido clavulânico na fase fundo, (g) (L)⁻¹

$C_{d\ exp}$ é a concentração de adsorvato experimental, (g) (L)⁻¹

d_p é o diâmetro da partícula, (cm)

D é o coeficiente de dispersão axial, (cm)² (s)⁻¹

D_{AB} é o coeficiente binário de difusão entre a água e o ácido clavulânico, (cm)².(s)⁻¹

D_p é o coeficiente de difusividade efetiva do AC nos microporos da resina, (cm)² (s)⁻¹

FC é o fator de concentração

K_f é a constante da isoterma de Freundlich

k_I é a constante cinética intrínseca de adsorção, (mL) (g)⁻¹ (s)⁻¹

k_f é o coeficiente global de transferência de massa, (cm) (s)⁻¹

K_D é a constante de equilíbrio de Langmuir, (g) (mL)⁻¹

K é a constante de degradação nos poros da resina, (s)⁻¹

K_p é a coeficiente de partição

L é o comprimento do leito, (cm)

M_B é a massa molecular do solvente, (g).(mol)

q^* é a concentração de equilíbrio da fase estacionária, $(g_{AC})(g_{res})^{-1}$

q_m é a capacidade máxima de adsorção da coluna, $(g_{AC})(g_{res})^{-1}$

q_i é a concentração de antibiótico adsorvido em sítio específico da resina, $(g_{AC})(g_{res})^{-1}$

q é a capacidade de adsorção em leito fixo $(mg).(g)^{-1}$

Q é a vazão do efluente $(mL.min^{-1})$

v_s é a velocidade superficial do líquido, $(cm) (s)^{-1}$

V é o volume do leito (ml)

V_s volume do adsorvente, (mL)

V_I volume de solução de AC com concentração inicial C_o , (mL)

V_A é o volume molar do soluto, $(cm)^3.(mol)$

r é a distância radial, (cm)

r_p é o raio da partícula, (cm)

Re é o número de Reynolds, adimensional

Sh é o número de Sherwood, adimensional

Sc é o número de Schmidt, adimensional

t é o tempo, (s)

t_t é o tempo estequiométrico

T é a temperatura, (K)

z é a distância axial, (cm)

Letras gregas

ε é a porosidade, adimensional

ε_p é a porosidade da resina, adimensional

ρ é a densidade da resina, (g) (L)⁻¹

μ_L é a viscosidade do solvente nas condições de temperatura e pressão do sistema, (cP)

ϕ é o módulo de Thiele, adimensional

ϕ_1 é o fator de associação do solvente (2,6 para a água), adimensional

η é o fator de efetividade, adimensional

1 INTRODUÇÃO

Um grande número de bactérias patogênicas resistentes aos antibióticos beta-lactâmicos, tais como penicilinas e cefalosporinas, devem sua resistência e capacidade de inativação desses antibióticos à produção de enzimas beta-lactamases. Essas enzimas são capazes de catalisar a hidrólise de moléculas que contêm o anel beta-lactâmico (Brown et al., 1976). O ácido clavulânico (AC), um potente inibidor dessas enzimas, é também um antibiótico beta-lactâmico produzido industrialmente por culturas submersas da bactéria filamentosa *Streptomyces clavuligerus*. Esse antibiótico representa a tendência de estratégia terapêutica, sendo usado em conjunto com derivados da penicilina, como por exemplo, a amoxicilina, no produto farmacêutico Clavulin® (Mayer et al., 1996).

Os processos de separação e purificação de ácido clavulânico (AC) a partir de caldo fermentado envolvem uma série de etapas dentre as quais se destaca a troca iônica. O ácido clavulânico não possui nenhum grupo fortemente hidrofóbico e apresenta velocidades de degradação elevadas em regiões básicas, pH acima de 7,5; e também em regiões ácidas, com pH abaixo de 4,5 (Haginaka et al., 1981; Haginaka et al., 1985; Roubos et al., 2002; Bersanetti et al., 2005). Isto, ocasiona baixos rendimentos de recuperação durante os processos de purificação quando comparados a outros compostos beta-lactâmicos (Mayer et al., 1997).

A resina de troca iônica tem se mostrado ser a técnica mais simples a ser utilizada para a purificação do AC (Mayer et al., 1997; Barboza et al., 2002; Almeida et al., 2003, Barboza et al., 2003) e a operação de adsorção em leito fixo é a que tem fornecido melhores resultados

quanto à purificação e concentração. No entanto, os resultados apresentados na literatura, a respeito da adsorção por troca iônica, têm indicado aos pesquisadores que é possível ocorrer a degradação do AC nos sítios da resina trocadora de íons, causando perdas, que somadas às perdas por degradação na fase líquida, diminuem o rendimento deste processo. Com isso, o entendimento e a determinação dos fatores que realmente prejudicam a eficiência do processo, são de extrema importância para a otimização e projeto destas unidades de separação e purificação. Este fato torna crucial a realização de estudos para buscar alternativas que promovam melhor rendimento para o processo.

Os trabalhos iniciados no DEQ-UFSCar, abordaram aspectos sobre o uso de duas resinas de troca aniônica, a Amberlite IRA 400 Cl e a Streamline QXL, para a purificação do AC extraído através de um sistema de duas fases aquosas (SDFA) composto por PEG e fosfato. Concluiu-se que a primeira resina é capaz de proporcionar um grau de purificação para o composto, no entanto a segunda necessita de um procedimento que permita a precipitação dos sais de fosfato antes do processo de re-extração, uma vez que em ensaios anteriores a este projeto Barreto et al. (2008) mostrou que o fosfato compete com o AC pelos sítios da resina. Em estudos preliminares revelam que a Streamline QXL é capaz de adsorver o AC em solução simples, sem o SDFA. Vale lembrar que, para a resina aniônica Amberlite IRA 400 Cl, todos os aspectos cinéticos, de transferência de massa e termodinâmicos durante a adsorção foram estudados (Barboza et al., 2002a, Barboza et al, 2002b e Barboza et al, 2003), bem como os processos em leito fixo e processo contínuo de separação (Almeida et al, 2003). No entanto, tem-se verificado o baixo rendimento do processo que pode ocorrer por degradação do AC durante o processo de adsorção, possivelmente devido ao ataque dos sítios ativos do material polimérico (poliestireno com ligações cruzadas de divinil benzeno e grupo iônico funcional de amônia quaternária) à molécula de AC. Como foi verificado por Mayer et

al. (1996) a curva de ruptura não atinge o valor de C/C_0 de 1 devido à degradação do AC nos sítios da resina.

Os estudos experimentais se completam com a utilização da modelagem matemática, pois é uma importante ferramenta de engenharia que pode contribuir com a elucidação de problemas inerentes aos processos químicos, estabelecendo uma relação funcional entre as variáveis do processo. Desta forma, através da modelagem pode-se prever e interpretar o comportamento do sistema, realizar projetos em escala real, simular o comportamento do sistema em diferentes condições de operação e auxiliar na implementação de técnicas de otimização e controle de estratégias de desenvolvimento (Gombert & Nielsen, 2000).

Barboza et al. (2002a) desenvolveram um modelo matemático do processo de separação do ácido clavulânico, incluindo a cinética de adsorção em batelada, os dados de equilíbrio e as limitações impostas pela transferência de massa. A simulação para o processo em batelada em tanque agitado descreveu bem o comportamento do processo de adsorção do AC na resina de troca iônica IRA-400-Cl. Mostrando que o modelo foi adequado para o processo.

Almeida (2003) estudou a purificação do AC produzido por fermentação utilizando o processo contínuo de adsorção. Através da modelagem matemática e da simulação do processo em batelada determinou parâmetros cinéticos e de transporte utilizando o método dos mínimos quadrados. Com a modelagem e a simulação do processo contínuo, proposto por Barboza (1998), verificou o desempenho do processo na purificação de AC. As equações diferenciais parciais do modelo foram reduzidas a equações diferenciais ordinárias através do método de colocação ortogonal, e o conjunto de equações diferenciais ordinárias foi resolvido pelo método de Runge-Kutta de 4ª ordem.

Quando um problema é completamente posto em termos quantitativos, um apropriado método matemático para solução é procurado, o qual relaciona as variáveis dependentes com

uma ou mais variáveis independentes. O resultado final deve ser uma fórmula matemática elementar ou uma solução numérica retratada como uma ordem de números (Rice & Do, 1995). Geralmente, a solução analítica das equações dos modelos matemáticos que representam a coluna de adsorção é difícil de se obter devido a complexidade das equações da operação no regime dinâmico. Vários métodos numéricos são usados para transformar as equações diferenciais parciais em equações diferenciais ordinárias ou sistemas de equações algébricas para simulação numérica; alguns deles são: método de diferenças finitas, método de elementos finitos e método da colocação ortogonal (Santacesaria et al., 1982, Srivastava & Joseph, 1984, Gu et al., 1990, Gu et al., 1993, Strube et al., 1997, Kaczmariski & Antos, 1996, Kaczmariski et al., 1997).

Portanto, este trabalho surgiu com a necessidade de um conhecimento maior do processo de adsorção do AC e de incorporar o fenômeno de degradação do AC nos sítios da resina, através de uma reação de primeira ordem incorporada ao modelo matemático que descreveu a adsorção em coluna de leito fixo e tanque agitado. Este trabalho teve também como finalidade aplicar o método da seqüência (Renou et al., 2003) na resolução das equações diferenciais parciais que representam o modelo matemático que descreve a adsorção de AC na resina Amberlite IRA-400 e compará-lo com o método de diferenças finitas que é mais comumente utilizado.

Além disso, dentre as principais moléculas que se encontram no caldo fermentado destacam-se os aminoácidos que apresentam propriedades físico-químicas próximas à do ácido clavulânico. E, portanto, considera-se de suma importância avaliar a purificação em termos dos aminoácidos presentes no caldo.

2 OBJETIVOS

OBJETIVOS GERAIS

Este trabalho teve como foco estudar o processo de purificação do ácido clavulânico por troca iônica em coluna de leito fixo, desenvolvido no Departamento de Engenharia Química – UFSCar, aplicando modelos matemáticos para descrever este processo. E, também, estudar a extração do AC por Sistemas de duas fases aquosas (SDFA) utilizando PEG e conjugado com adsorção por troca iônica, com a resina IRA-400, em escala de bancada.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Incorporar ao modelo matemático que descreve o processo de purificação do AC em tanque agitado e coluna de leito fixo o fenômeno de degradação do AC nos sítios da resina, através de uma reação de primeira ordem.

Aplicar o método da seqüência (MS) na resolução das equações diferenciais parciais que representam o modelo matemático que descreve a adsorção de AC na resina Amberlite IRA-400 em leito fixo e compará-lo com o método de diferenças finitas que é mais comumente utilizado.

Avaliar a purificação em termos dos aminoácidos presentes durante o processo de purificação.

Este trabalho é dividido em cinco capítulos. No capítulo III é apresentada uma revisão bibliográfica na qual são abordados temas como ácido clavulânico, adsorção, tratamento de dados de equilíbrio, projeto de colunas de leito fixo, coeficiente de transferência de massa e uma sucinta revisão de trabalhos desenvolvidos para representar a dinâmica de uma coluna de leito fixo por meio de modelagem matemática. E também, os trabalhos desenvolvidos que aplicaram o método da seqüência na resolução de equações diferenciais parciais.

No capítulo IV, denominado parte experimental, é apresentada a parte experimental desenvolvida neste trabalho, isto é, os materiais e métodos aplicados durante os experimentos. Os experimentos de extração do AC foram realizados através do sistema de duas fases aquosas (SDFA) composto por polietileno glicol (PEG 600) e fosfato de potássio conjugado com adsorção por troca iônica, em escala de bancada.

No capítulo V, denominado modelagem matemática e formulação numérica, são apresentados os modelos utilizados neste trabalho para representar a dinâmica da purificação de ácido clavulânico com resina de troca iônica em coluna de leito fixo e em tanque agitado, bem como a forma empregada para resolver tais modelos.

No capítulo VI são apresentados os resultados e as discussões referentes à modelagem matemática do processo de purificação do ácido clavulânico em coluna de leito fixo. A parte experimental realizada por Mendes (2004) foi feita com caldo sem ultrafiltrar para obter a curva de ruptura.

No capítulo VII são apresentados os resultados e as discussões referentes à modelagem matemática do processo de purificação do ácido clavulânico em coluna de leito fixo e em tanque agitado. A parte experimental realizada por Barreto (2003) foi feita com caldo ultrafiltrado para obter a curva de ruptura, onde se integrou a adsorção por troca iônica para a re-extração do AC extraído pelo sistema de duas fases aquosas (ATPS).

No capítulo VIII além são dos resultados e das discussões referentes à modelagem matemática do processo de adsorção em tanque agitado e do processo de adsorção em coluna de leito fixo, é apresentado um estudo experimental utilizando o etanol na fase PEG como agente promotor da precipitação do sal fosfato na extração/re-extração do AC por extração por sistemas de duas fases aquosas (SDFA) com PEG e conjugado com adsorção por troca iônica na etapa de re-extração, e também a separação dos aminoácidos presentes em maior concentração no caldo ultrafiltrado.

Finalmente, no capítulo IX são apresentadas as conclusões e as sugestões inerentes a este trabalho.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A revisão da literatura, apresentada e discutida a seguir, constitui-se em síntese da bibliografia que subsidiou a delimitação do tema da pesquisa e o referencial teórico para a construção do percurso metodológico, análise e discussão dos resultados obtidos.

3.1 Ácido Clavulânico

O ácido clavulânico (AC) é um antibiótico beta-lactâmico produzido por culturas submersas da bactéria filamentosa *Streptomyces clavuligerus*. A principal característica do AC é ser um potente inibidor de enzimas beta-lactamases. Essas enzimas são capazes de catalisar a hidrólise de antibióticos como a penicilina e a cefalosporina.

Esse inibidor representa uma nova tendência de estratégia terapêutica, sendo usado em conjunto com penicilinas semi-sintéticas, como por exemplo, tem-se no Brasil o produto farmacêutico Clavulin®, que é uma combinação de AC com o antibiótico amoxicilina.

O AC possui a seguinte estrutura química:

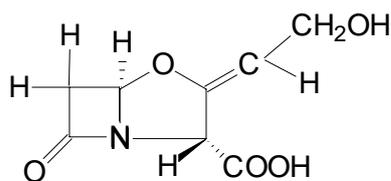


Figura 3.1: Estrutura química do ácido clavulânico (AC) (Reading e Cole, 1977).

Assim como outros compostos beta-lactâmicos, o ácido clavulânico é quimicamente instável principalmente em altas temperaturas e valores de pH maiores que 7 e menores que 5; fazendo com que seu processo de produção e separação tenha baixos rendimentos (Bersanetti et al, 2005). No entanto, a redução do pH é necessária tanto para proporcionar a precipitação de solúveis quanto para auxiliar a etapa posterior de extração líquido-líquido por solvente orgânico, e isto deu origem a estudos que mostraram que o pH 6,2 proporciona um equilíbrio favorável entre rendimento e degradação (Hirata, 2003).

O processo de separação e purificação do AC a partir do meio fermentativo envolve uma série de etapas dentre as quais se destacam; a filtração e centrifugação do meio para separação dos sólidos e células presentes, seguindo-se de um processo de extração para posterior purificação do antibiótico por técnicas cromatográficas tal como a que utiliza os princípios de troca iônica (Mayer et al., 1996 e Almeida., 2003).

A separação dos sólidos e células presentes é precedida pelo abaixamento do pH a valores em torno de 3 para proporcionar a precipitação de proteínas e sólidos solúveis. Na seqüência a solução resultante é centrifugada e finalmente filtrada por membranas de 0,45µm em sistema filtrante a vácuo (Almeida, 2003). Dos estudos de cinética de degradação realizados por Bersanetti et al. (2005) é fato que operações que tenham um tempo de residência longo e sob condições extremas de pH proporcionam uma perda por degradação do AC. No entanto, a redução do pH é necessária tanto para proporcionar a precipitação de solúveis quanto para auxiliar a etapa posterior de extração líquido-líquido por solvente orgânico.

Silva et. al. (2007) realizaram trabalhos cujo objetivo foi analisar o comportamento do fluxo de permeado em filtrações tangenciais com membranas de microfiltração (MF) com 0,2 μm de tamanho de corte e área de 0,36m² e membranas de ultrafiltração (UF) com 50kDa e 3kDa de tamanho de corte e área de 0,11m². Os estudos foram realizados a diferentes valores de pressão transmembrana (P_{TM}), temperatura e velocidade de escoamento. Dos resultados experimentais da MF, os autores verificaram que é conveniente trabalhar com maiores velocidades e menores P_{TM} . Com relação à UF, verificou-se que o aumento da P_{TM} não promove um aumento proporcional do fluxo. Nesses estudos os autores puderam definir as melhores condições de trabalho para a MF sendo: P_{TM} de 98 kPa a temperatura de 11°C e vazão de alimentação de 21,6 L.h⁻¹. Para as UF, estabeleceram a temperatura de 11°C, vazão de alimentação de 21,6 L.h⁻¹, enquanto que a P_{TM} recomendada não deve exceder a 80 kPa.

3.2 Teoria da Adsorção

Adsorção é uma operação unitária em que componentes de uma fase fluida, chamado de adsorvato, são transferidos para a superfície de uma fase sólida (adsorvente), originando uma transferência de massa da fase fluida para a superfície do sólido. Nesse processo as moléculas presentes na fase fluida são atraídas para a zona interfacial devido à existência de forças atrativas não compensadas na superfície do adsorvente (Ruthven, 1984). Usualmente o adsorvente é composto de micropartículas que são empacotadas em um leito fixo por onde passa a fase fluida continuamente até que não haja mais transferência de massa. Uma vez que o adsorvato concentra-se na superfície do adsorvente, quanto maior for esta superfície, maior

será a eficiência da adsorção. Por isso, geralmente os adsorventes são sólidos com partículas porosas.

A seqüência de etapas individuais do mecanismo de adsorção em sólidos porosos é a seguinte:

- Transporte das moléculas do fluido para a superfície externa do sólido;
- Movimento das moléculas do fluido através da interface, e adsorção nos sítios superficiais externos;
- Migração das moléculas do fluido nos poros, e;
- Interação das moléculas do fluido com os sítios disponíveis na superfície interna, ligando os poros e espaços capilares do sólido.

A primeira etapa pode ser afetada pela concentração do fluido e pela agitação. Portanto, um aumento da concentração do fluido pode acelerar a difusão da solução para a superfície do sólido. A segunda etapa é dependente da natureza das moléculas do fluido e a terceira etapa é geralmente considerada a etapa determinante, especialmente no caso de adsorventes microporosos (Soares, 1998).

Dependendo da força das ligações que ocorrem entre as moléculas que estão sendo adsorvidas e o adsorvente, a adsorção pode ocorrer tanto por mecanismos físicos como por mecanismos químicos (Foust, 1980).

No caso em que a adsorção envolve as forças de van der Waals o processo é chamado de adsorção física, essas forças são de intensidade fraca ou moderada. A adsorção física ocorre quando forças intermoleculares de atração das moléculas do fluido e da superfície do sólido são maiores que as forças de atração entre as moléculas do fluido. As moléculas do

fluido aderem-se à superfície do sólido e o equilíbrio é estabelecido entre o fluido adsorvido e o restante que permaneceu na fase líquida (Foust et al., 1982; Ruthven, 1997).

A adsorção química ocorre quando formam-se ligações químicas entre o adsorvente e o adsorbato. Essa ligação ocorre pela troca ou compartilhamento de elétrons com elementos químicos ligados à superfície do sólido. O adsorbato sofre uma mudança química e é geralmente dissociado em fragmentos independentes, formando radicais e átomos ligados ao adsorvente (Ciola, 1981; Ruthven, 1997). Na tabela 3.1, as principais diferenças entre adsorção física e química são apresentadas:

Na adsorção por troca iônica a fase estacionária é altamente carregada, sendo que solutos com cargas de sinais contrários a esta são seletivamente adsorvidos da fase móvel. Os solutos adsorvidos podem ser subseqüentes eluídos, por deslocamento com outros íons, com o mesmo tipo de carga, porém com maior força de interação com a fase estacionária. Diferentes graus de afinidade de eletrostática entre o trocador e os íons da fase móvel regem este tipo de adsorção. A diferença de afinidade entre os íons da fase móvel e a matriz é devido a diferenças de carga, sendo possível controlá-la utilizando fatores como pH e a força iônica. (Collins et al., 1995).

Tabela 3.1: Principais diferenças entre a adsorção física e adsorção química.

Adsorção Física	Adsorção Química
Causada por forças de <i>van der Waals</i>	Causada por forças eletrostáticas e ligações covalentes
Não há transferência de elétrons	Há transferência de elétrons
Calor de adsorção: 2 - 6 Kcal/mol	Calor de adsorção: 10-200 Kcal/mol
Fenômeno geral para qualquer espécie	Fenômeno específico e seletivo
A camada adsorvida pode ser removida por aplicação de vácuo à temperatura de adsorção	A camada adsorvida só é removida por aplicação de vácuo e aquecimento a temperatura acima da de adsorção.
Formação de multicamada abaixo da temperatura crítica	Somente há formação de monocamadas
Acontece somente abaixo da temperatura crítica	Acontece também a altas temperaturas
Lenta ou rápida	Instantânea
Adsorvente quase não é afetado	Adsorvente altamente modificado na superfície

Fonte: Coutinho et al. (2001).

3.2.1 Isotermas de Adsorção

O estudo de um processo de adsorção requer conhecer os dados de equilíbrio e a velocidade com que esta se alcança. As isotermas de adsorção em fase líquida são representadas por curvas de concentração do soluto na fase sólida, em função da concentração do soluto na fase fluida, em uma determinada temperatura. As isotermas são sem dúvida, a maneira mais conveniente para se especificar o equilíbrio de adsorção e o seu tratamento teórico.

A forma das isotermas também é a primeira ferramenta experimental para conhecer o tipo de interação entre o adsorbato e o adsorvente. Os estudos de adsorção em condições estáticas se complementam com estudos de cinética de adsorção para determinar a resistência à transferência de massa e o coeficiente efetivo da difusão, assim como estudos de adsorção em coluna (Roostaei et al., 2004).

A adsorção de uma substância, presente em uma fase, na superfície de outra fase em um sistema específico leva a uma distribuição definida termodinamicamente desta substância entre as fases quando o sistema atinge o equilíbrio, ou seja, quando não ocorre mais adsorção. Uma maneira comum de descrever essa distribuição é expressar a quantidade de substância adsorvida por quantidade de adsorvente como uma função da concentração de adsorbato em solução. Uma expressão desse tipo é denominada isoterma de adsorção.

Os modelos mais comuns usados para representar o equilíbrio nos processos de adsorção são as isotermas de Langmuir e Freundlich. A maior vantagem desses modelos é a simplicidade deles; entretanto, ambos falham em predizer diversos fatores importantes, tais como pH e força iônica. Quando os parâmetros dos modelos são obtidos baseados em um determinado experimento sob condições fixadas, os mesmos não podem dar uma predição exata para outras condições.

Segundo Chen e Yiacoumi (1997) a adsorção dos íons metálicos aumenta drasticamente numa pequena faixa. Assim, os parâmetros das equações empíricas obtidos em experimentos num determinado pH, não podem ser usados para calcular o equilíbrio de sorção em um pH diferente. Equações empíricas falham ao predizer exatamente o equilíbrio de adsorção sobre forças iônicas variáveis. Adicionalmente, os modelos empíricos não podem dar um entendimento fundamental da adsorção dos íons.

A isoterma de Langmuir é um modelo teórico cuja expressão matemática fundamenta-se nas seguintes hipóteses:

- I. Todos os sítios do sólido têm a mesma atividade de adsorção;
- II. Não existe interação entre as moléculas adsorvidas;
- III. Toda adsorção segue o mesmo mecanismo, e cada adsorvente complexo tem a mesma estrutura;
- IV. A extensão da adsorção não é mais que a formação de uma camada monomolecular sobre a superfície do adsorvente.

A isoterma de Langmuir é expressa pela equação (3.1):

$$q^* = \frac{q_{\max} k_D C^*}{1 + k_D C^*} \quad (3.1)$$

Em que q^* é a concentração de equilíbrio da fase estacionária, C^* é a concentração de equilíbrio na fase fluida, q_{\max} é a capacidade máxima de adsorção da coluna e k_D é a razão entre a constante cinética de adsorção e a constante cinética de dessorção.

As constantes da isoterma de Langmuir têm significado físico, sendo que k_D representa a razão entre a adsorção e a dessorção, sendo que elevados valores deste parâmetro indicam forte afinidade do íon pelos sítios do material, enquanto que o parâmetro q_{\max} representa o número total de sítios disponíveis no material adsorvente.

A isoterma de Freundlich corresponde à adsorção em sítios não uniformes. Nesse caso o calor de adsorção frequentemente diminui com o aumento da cobertura na superfície. A falta de uniformidade pode existir previamente nos diferentes sítios de adsorção ou ser causada pelas forças repulsivas entre átomos ou moléculas adsorvidas. Devido à sua

simplicidade é uma das equações mais usadas para correlação de dados de adsorção. A equação matemática (2.2) descreve esta isoterma:

$$q^* = K_f C^{*nf} \quad (3.2)$$

Na equação K_f é a constante da isoterma de Freundlich e nf é o índice desta isoterma.

3.2.2 Fatores que Influenciam e controlam a Adsorção

O processo de adsorção depende de vários fatores, os quais incluem: natureza do adsorvente, adsorbato e as condições de adsorção (Salame et al., 2003; Ania et al., 2002).

As características dos adsorventes incluem:

- Área superficial;
- Distribuição do tamanho dos poros;
- Conteúdo de cinzas;
- Densidade;
- Tipo de grupos funcionais presentes na superfície.

A natureza do adsorbato depende da:

- Polaridade;
- Hidrofobicidade;
- Tamanho da molécula;
- Solubilidade: grupos polares diminuem a adsorção;

- Acidez ou basicidade, determinado pela natureza do grupo funcional presente (Salame et al., 2003).

As condições de contorno incluem a:

- Temperatura: geralmente a adsorção é exotérmica;
- Polaridade do solvente, quando aplicável;
- Velocidade de agitação: dispersão de partículas homogêneas;
- Relação sólido-líquido: quanto mais alta maior a taxa de adsorção;
- Tamanho das partículas: quanto menor o tamanho maior a superfície de contato;
- Concentração inicial: taxa é proporcional à concentração inicial usada porque modifica o coeficiente de difusão;
- Ionização: geralmente adversa à adsorção por sólidos hidrofóbicos. Materiais altamente ionizados são fracamente adsorvidos, baixos pHs favorecem a adsorção de ácidos orgânicos enquanto que pHs altos favorecem a adsorção de bases orgânicas;
- E a presença de outras espécies competindo pelos sítios de adsorção.

3.2.3 Adsorção por troca iônica na separação e purificação do AC

Atualmente, a adsorção é aplicada em processos de purificação e separação, apresentando-se como uma alternativa importante e economicamente viável em muitos casos.

Nos processos de purificação geralmente utiliza-se uma coluna de leito fixo empacotada com adsorvente para remover a umidade de uma corrente gasosa, ou ainda

remover impurezas de uma corrente líquida, como por exemplo, de um efluente industrial. Quando os componentes a serem adsorvidos estão presentes em baixas concentrações e possuem baixo valor agregado geralmente não são recuperados.

A separação de misturas em duas ou mais correntes, enriquecidas com espécies as quais deseja-se recuperar é uma aplicação mais recente dos processos adsorptivos e que vem desenvolvendo-se muito nos últimos anos devido à capacidade destes processos realizarem separações importantes em situações onde a destilação convencional se revela ineficiente ou onerosa.

Poucos são os trabalhos apresentados na literatura para a separação e purificação do AC por adsorção. Destacam-se a seguir alguns resultados que mostram a viabilidade da aplicação da adsorção por troca iônica na separação/purificação do AC.

Mayer et al. (1996) mostrou que existe uma fraca interação entre o AC e a superfície apolar das resinas Amberlite XAD-4 e XAD-2, não sendo possível, desta maneira, recuperar AC por adsorção não específica. Assim, um novo sistema com base na formação de um par iônico foi desenvolvido. Nesse sistema as resinas XAD foram testadas em combinação com sais de amônio quaternário possuindo diferentes polaridades e formando pares iônicos com grupo ácido da molécula de AC. Para se comparar o desempenho desse sistema foram feitos testes com uma tradicional resina de troca iônica Amberlite IRA-400. Os autores constataram que o uso da cromatografia com formação de par iônico é uma alternativa viável e eficiente na purificação de AC. Este artigo é um dos poucos que apresenta resultados tais como rendimento, e fatores de concentração e purificação. Os autores chegaram a um fator de concentração de 2,0 e fator de purificação de 1,64 e os rendimentos não passaram de 65% para adsorção de AC proveniente de fermentação utilizando a resina IRA-400 em leito fixo. A principal desvantagem do sistema que utiliza a formação do par iônico é a presença do próprio sal de amônio quaternário na solução eluída tendo que ser separado do AC na seqüência.

A resina de troca iônica Amberlite IRA-400 foi utilizada por Almeida (2003) em seu estudo de um processo contínuo de purificação de AC por adsorção, utilizando dois reatores de mistura (CSTR) com reciclo da resina. Este trabalho buscou obter condições de operação que maximizassem o rendimento e os fatores de concentração (FC) e purificação (FP). Obteve-se um rendimento de até 90%, maior que os dados encontrados na literatura. Entretanto, quando comparado com o processo em leito fixo, com a mesma resina, o processo contínuo apresentou FC e FP menores, sendo os máximos encontrados de 0,28 e 1,57, respectivamente.

No caso de processos biotecnológicos o processo de adsorção cromatográfica em leito fixo é mais comumente utilizado (Ward, 1991). O leito fixo constitui-se simplesmente de uma coluna preenchida com material adsorvente.

Conclui-se que a troca iônica tem se mostrado com a técnica mais simples a ser utilizada para a purificação do AC (Mayer et al., 1997; Almeida et al., 2003) e a operação de adsorção em leito fixo é a que tem fornecido melhores rendimentos; no entanto tem sido verificado que ocorre a degradação do AC enquanto este se encontra adsorvido no sítio da resina trocadora de íons, causando perdas que diminuem o rendimento, tornando crucial a realização de estudos para buscar alternativas que promovam melhor rendimento para o processo.

Barboza et al. (2002a) realizaram experimentos de adsorção do AC proveniente do caldo de fermentação utilizando uma resina de troca iônica Amberlite IRA 400. Analisaram o efeito do pH na fase de equilíbrio da adsorção e da temperatura; considerando pH de 6,2 e 4 observaram que a redução do pH ocasionou um aumento na capacidade de adsorção e na afinidade de adsorção.

Os autores desenvolveram um modelo matemático do processo de separação do ácido clavulânico, incluindo a cinética de adsorção em batelada, os dados de equilíbrio e as

limitações impostas pela transferência de massa. A simulação para o processo em batelada em tanque agitado descreveu bem o comportamento do processo de adsorção do AC na resina de troca iônica IRA-400-Cl.

A patente INPI PI0704995-1 descreve o processo para a extração e purificação de ácido clavulânico (AC), os seus sais e ésteres, compreende cultivar o microorganismo *Streptomyces clavuligerus* ATCC 27064 em processo operando em batelada alimentada ou na forma contínua com reciclo celular utilizando membranas de microfiltração com tamanho de poro 0,2 ou 0,1 micra. Ao final dos cultivos os pHs dos caldos são ajustados em 6,2 sendo os mesmos resfriados a temperaturas entre 10°C e 20°C, seguido de passagem por membranas de microfiltração, os permeados desta etapa sendo utilizados nos processos de ultrafiltração para isolar o AC do produto. O permeado da ultrafiltração, que contém AC, é extraído por um sistema de duas fases aquosas constituído por PEG de massa molecular entre 400 e 600 e sal de fosfato. A fase topo que contém PEG e AC é feita passar em uma coluna de adsorção contendo resina macroporosa.

Brites et al. (2005) compararam dois métodos diferentes de extração do ácido clavulânico do caldo de fermentação, à saber, a extração por solvente orgânico e o sistema de duas fases aquosas (SDFa). Os métodos foram comparados utilizando o coeficiente de partição, fator de concentração e de purificação e de rendimento.

Os autores observaram que os melhores resultados para o solvente orgânico foram para pH igual a 2, com constante de ionização de 2,25; e o melhor solvente em termos de coeficiente de partição n-butanol. Para o SDFa o melhor coeficiente de partição ficou com o PEG 600 e com relação aos fatores de purificação os melhores resultados foram para o n-butanol.

Barreto (2008) integrou duas etapas de extração e purificação aplicadas para o ácido clavulânico sendo a extração através dos sistemas de duas fases aquosas e a re-extração por adsorção de troca iônica. Os autores realizaram experimentos de extração do ácido

clavulânico pelos SDFAs e a partir da fase leve contendo a maior parte do ácido clavulânico, e experimentos utilizando-se a adsorção por troca iônica para averiguar a possibilidade de se extrair o AC desta fase.

Barboza et al. (2009) realizaram um estudo do processo de adsorção em tanque agitado utilizando o etanol na fase PEG como agente promotor da precipitação do sal fosfato na extração/re-extração do AC por extração por sistemas de duas fases aquosas (SDFAs) com PEG e conjugado com adsorção por troca iônica na etapa de re-extração, e também a separação dos aminoácidos presentes em maior concentração no caldo ultrafiltrado.

Os trabalhos iniciados no DEQ-UFSCar, abordaram aspectos sobre o uso de duas resinas de troca aniônica, a Amberlite IRA 400 Cl e a Streamline QXL, para a purificação do AC extraído através de um sistema de duas fases aquosas (SDFAs) composto por PEG e fosfato. Concluiu-se que a primeira resina é capaz de proporcionar um grau de purificação para o composto, no entanto a segunda necessita de um procedimento que permita a precipitação dos sais de fosfato antes do processo de re-extração, uma vez que em ensaios anteriores a este projeto Barreto et al. (2008) mostrou que o fosfato compete com o AC pelos sítios da resina. Em estudos preliminares revelam que a Streamline QXL é capaz de adsorver o AC em solução simples, sem o SDFAs.

3.2.4 Adsorção em leito fixo

Um processo de adsorção em leito fixo pode ser visualizado como propagação de ondas de concentração duma espécie química *i* numa coluna empacotada com partículas de

adsorvente (Dias e Rodrigues, 2004). Os processos de adsorção em leito fixo são usados industrialmente com diferentes objetivos [1]:

- i) purificação de efluentes;
- ii) recuperação de solutos e
- iii) separação de componentes duma mistura.

Os primeiros relatos sobre adsorção foram feitas no século XVIII, mas é recente o desenvolvimento de tecnologias para aplicação destes fenômenos em processos industriais, como purificação e separação de produtos.

De acordo com Homem (2001), o desenvolvimento desta operação foi realizado tomando-se como base a utilização de leitos fixos e fluidizados, colocando-se um sólido adsorvente em contato com uma alimentação fluida.

O projeto de uma coluna de leito fixo é um tanto complexo, verificando-se, assim, a importância dos modelos matemáticos no projeto de processos químicos, pois estes reduzem os custos de implantação de tais operações. A validação dos modelos pode ser realizada por meio de levantamento de dados experimentais em escala laboratorial, e também se podem utilizar modelos fenomenológicos para projeto e otimização de processos em escala industrial (Silva et al., 2002).

Os estudos de adsorção em condições estáticas se complementam, com estudos de adsorção em leito fixo. Através do estudo em leito fixo podem ser determinados parâmetros como: tamanho do sistema, tempo de contato e velocidade de adsorção.

Uma coluna de leito fixo possui um tempo de trabalho determinado pela sua capacidade de adsorver contaminante, de tal forma que a saída do efluente cumpra-se com uns

níveis permitidos de concentração. Este tempo de trabalho pode ser expresso mediante a denominada curva de “Breakthrough” ou curva de ruptura.

O “Breakpoint” é muito definido em alguns casos, porém em outros não. O tempo para atingir o “Breakpoint” geralmente diminui com uma diminuição do comprimento do leito, um aumento do tamanho de partícula do adsorvente, um aumento da vazão através da camada e um aumento da concentração inicial de contaminante (Bretschneider e Kurfurst, 1987). A curva de ruptura apresenta a forma de um S.

Na adsorção em colunas de leito fixo, as concentrações na fase fluida e sólida variam com o tempo e também com a posição no interior do leito. Inicialmente, a maior parte da transferência de massa ocorre próxima a entrada do leito, onde o fluido entra em contato com o adsorvente. Se o sólido não contém adsorbato no começo, a concentração no fluido cai exponencialmente para zero antes do final do leito. Este perfil de concentração é mostrado pela curva t_1 na Figura 3.2 (a), onde C/C_0 é a concentração do fluido relativa a alimentação. Após alguns minutos, o sólido perto da entrada é saturado, e a maior transferência de massa ocorre a uma distância maior da entrada. A região onde há uma maior mudança na concentração é chamada de zona de transferência de massa, e os limites estão geralmente entre valores de 0,95 até 0,05 de C/C_0 . Com o tempo a zona de transferência de massa move-se até o final do leito, como mostra os perfis t_3 e t_4 (McCABE et al., 1993).

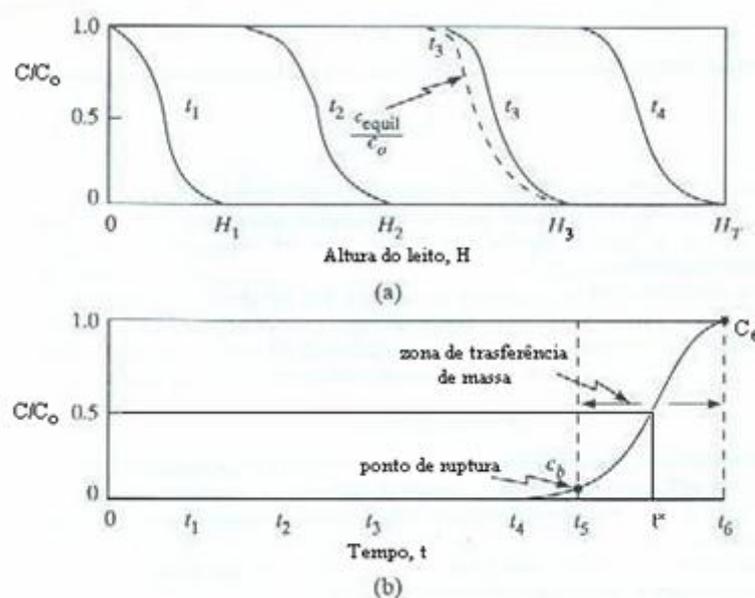


Figura 3.2: (a) Perfis de concentração e (b) Curva de ruptura para adsorção em leito fixo.

Os perfis apresentados na Figura 3.2 (a) podem prever a curva de concentração do fluido deixando o leito em função tempo, obtendo assim a curva de ruptura mostrada na Figura 3.2 (b). No tempo t_1 , t_2 e t_3 , a saída da concentração é praticamente zero. Quando a concentração atinge o ponto de ruptura a alimentação interrompida. O ponto de ruptura geralmente ocorre com a concentração relativa de 0,05 ou 0,10 (McCABE et al., 1993).

Depois de decorrido um intervalo de tempo, o adsorvente torna-se saturado e a maior parte de transferência de massa ocorre dentro do leito. Se a adsorção for mantida após o ponto de ruptura, a concentração cresce rapidamente até chegar à região perto de C/C_0 igual a 1, e a partir daí a concentração começa a decrescer. Pelo balanço material, pode se mostrar que a área entre a curva e a linha C/C_0 igual a 1 é proporcional ao total de soluto adsorvido se todo o leito estiver em equilíbrio com a alimentação. A quantidade adsorvida é também proporcional à área retangular a esquerda da linha tracejada de t^* , o tempo de adsorção ideal para uma curva de ruptura vertical. Para uma curva simétrica, t^* representa o tempo em que C/C_0 é 0,5. O comportamento da adsorção ao longo do leito e o efeito das variáveis do processo em t^* podem ser obtidos por um balanço de massa (McCABE et al., 1993).

A posição da curva de ruptura ao longo do eixo do tempo, geralmente, depende da capacidade da coluna co respeito à concentração de alimentação e a taxa de fluxo. A curva de ruptura na condição ideal pode ser considerada uma função degrau para separações favoráveis, isto é, há um salto simultâneo da concentração do efluente de zero para a concentração de alimentação no momento em que a capacidade da coluna é alcançada (Aksu e Gönen, 2003).

Para calcular a capacidade máxima adsorvida, define-se o tempo estequiométrico, como o tempo equivalente para que um degrau de concentração na entrada da coluna apareça como um degrau da saída da mesma. O tempo estequiométrico é obtido experimentalmente através dos dados da curva de ruptura. A partir do tempo estequiométrico é calculado o valor da capacidade de adsorção de leito fixo pela equação (3.3).

O tempo estequiométrico é calculado pela equação (3.3) (Soares, 2001):

$$t_t = \int_0^{\infty} \left(1 - \frac{C}{C_o}\right) dt \quad (3.3)$$

Para calcular a quantidade máxima adsorvida é necessário fazer um balanço de massa: (mols adsorvidos no sólido) = (mols totais retidos na coluna) – (mols na fase aquosa dentro da coluna)

$$qV(1 - \varepsilon) = QC_o t_t - \varepsilon C_o V \quad (3.4)$$

$$q = \frac{QC_o t_t}{V(1 - \varepsilon)} - \frac{\varepsilon C_o}{(1 - \varepsilon)} \quad (3.5)$$

Onde: q é a capacidade de adsorção em leito fixo (mg.g^{-1}); Q é a vazão do efluente (ml.min^{-1}); C_0 é a concentração inicial do efluente a tratar (mg.L^{-1}); ε é a porosidade e V é o volume do leito (ml) e t_i e o tempo estequiométrico.

3.3 Métodos numéricos

A modelagem matemática é uma importante ferramenta de engenharia que pode contribuir com a elucidação de problemas inerentes aos processos químicos, pois ela estabelece uma relação funcional entre as variáveis do processo. Desta forma, através da modelagem pode-se prever e interpretar o comportamento do sistema, realizar projetos em escala real, simular o comportamento do sistema em diferentes condições de operação e auxiliar na implementação de técnicas de otimização e controle de estratégias de desenvolvimento (Gombert e Nielsen, 2000).

Com o aumento da popularidade e da capacidade de cálculo dos computadores, a solução numérica de problemas de engenharia desenvolveu-se enormemente, ingressando de forma definitiva no campo de engenharia. A face mais visível dessa revolução tecnológica é o enorme número de simuladores comerciais de processo, disponíveis nas mais diversas áreas, voltados para diversos objetivos. Isto hoje é uma realidade graças ao desenvolvimento de computadores de alta velocidade e de grande capacidade de armazenamento. A grande aceitação dos modelos numéricos, pela comunidade interessada na solução destes problemas, explica – se pela grande versatilidade e relativa simplicidade de aplicação destas técnicas.

A solução de um determinado problema pode ser obtida, fundamentalmente, de três formas: métodos analíticos, métodos numéricos e experimentos em laboratório. Geralmente, a

solução analítica das equações dos modelos matemáticos que representam a coluna de adsorção é difícil de obter devido à complexidade da operação dinâmica.

O método analítico tem a desvantagem de ser aplicado apenas a problemas cujas hipóteses simplificativas o desviam demasiadamente do fenômeno físico real. Além disso, é aplicado, normalmente, a geometrias simples, de condições de contorno simples. Obviamente que as soluções analíticas não são descartadas na totalidade e uma das suas importantes aplicações é exatamente para validar casos limites de modelos numéricos. Uma vantagem significativa é a obtenção da solução de forma fechada, requerendo baixíssimos tempos de computação (Peruzzo, 2003).

A experimentação em laboratório tem como vantagem tratar com a configuração real, mas pode ser de alto custo e muitas vezes não pode ser realizada, por questões de segurança, ou pela dificuldade de reprodução das condições reais.

A experimentação numérica, por sua vez, praticamente não apresenta restrições, podendo resolver problemas com complicadas condições de contorno, definidos em geometrias arbitrárias e apresentando resultados com uma rapidez fantástica. Os dados obtidos devem ser, entretanto, confiáveis. Por isto é importante salientar que não possui validade uma metodologia numérica que não foi criteriosamente testada, via comparações com soluções já existentes ou via experimentação em laboratório (Maliska, 1995). Existem vários métodos numéricos tradicionais empregados para aproximar equações diferenciais parciais em equações diferenciais ordinárias para simulação numérica. Alguns deles são: método das diferenças finitas (MDF), método dos elementos finitos (MEF), método da colocação ortogonal (MCO), e o método da colocação em elementos finitos (Santacesaria et al., 1982, Srivastava e Joseph 1984, Gu et al., 1990, Gu et al., 1993, Strube et al., 1997, Kaczmariski e Antos, 1996, Kaczmariski et al., 1997). Cada método possui suas vantagens e

desvantagens cabendo ao pesquisador escolher o que melhor poderá representar a solução de seu problema.

3.3.1 Modelos de adsorção em colunas de leito fixo

Várias características da dinâmica de adsorção em colunas de leito fixo fazem a tarefa de modelagem e simulação particularmente difícil. Estas incluem não linearidades nas isotermas de equilíbrio de adsorção, efeitos de interferência devido à competição do soluto por sítios adsorventes, resistência à transferência de massa entre a fase fluida e a fase sólida e fenômeno de dispersão fluidodinâmica (Kaczmarski et al., 1997).

Um modelo geral da adsorção em leito fixo envolve a escrita de:

- i) Equações de conservação (massa, energia, quantidade de movimento e carga elétrica);
- ii) Lei de equilíbrio de adsorção na interface fluido/sólido;
- iii) Leis cinéticas de transporte (massa/calor) e/ou reação;
- iv) Leis constitutivas (equação de gases ideais) e
- v) Condições iniciais e fronteira.

Segundo Rodrigues e Dias (2004), um modelo é uma relação entre saídas e entradas (condições da alimentação, parâmetros de projeto, parâmetros ajustáveis da coluna de adsorção). A sua finalidade é permitir o *scale-up* de experiências de laboratório até ao processo industrial, prever o comportamento dinâmico da coluna e otimizar as condições operatórias. Uma estratégia de modelização consiste em começar com modelos simples para

retirar deles informação válida mesmo para modelos complexos que servirão para obter parâmetros de projeto úteis e sua dependência de condições operatórias.

Liao e Shiau (2000) formularam e resolveram analiticamente através da separação de variáveis um modelo que descreve as etapas de adsorção em coluna de leito fixo, considerando o sistema com dispersão axial e uma isoterma de adsorção linear. A solução analítica foi capaz de prever o comportamento dinâmico da coluna de leito fixo com carvão ativo para remover fenol de soluções aquosas.

Lv et al. (2008) apresentaram um modelo homogêneo difusivo com duas fases para simular a curva de ruptura do processo de adsorção do íon Pb^{+2} em uma coluna de leito fixo, considerando isoterma de Langmuir. Foram estimados três importantes parâmetros para o modelo: o coeficiente de dispersão axial, o coeficiente de transferência de massa e o coeficiente de difusividade efetiva. A técnica de discretização utilizada foi o método de colocação ortogonal, que foi capaz de prever os resultados experimentais, e a análise de sensibilidade revelou que o coeficiente de dispersão axial exerce um baixo impacto no comportamento da curva de ruptura, enquanto que a magnitude do coeficiente de transferência de massa afetou o ponto inicial da curva de ruptura e o coeficiente de difusividade efetiva teve um papel dominante no comportamento do modelo.

Ko et al. (2001) aplicaram o modelo de difusão filme-poro para a adsorção de dois íons de metais pesados (cobre e cádmio) usando como adsorvente carvão de osso em colunas de adsorção em leito fixo. Esse modelo assume que a fase sólida consiste de um emaranhado de pequenos poros, e assim o adsorvato difunde do seio da fase fluida para dentro dos poros e a adsorção ocorre na superfície interna do adsorvente. As três variáveis ajustadas neste modelo foram: o coeficiente de transferência de massa (k_f), a difusividade efetiva nos poros (D_p) e a capacidade de sorção do leito (q_{max}). O coeficiente de transferência de massa externo foi estimado através de correlações presentes na literatura, a difusividade efetiva

através do ajuste do modelo aos dados da curva de ruptura experimental e a capacidade de adsorção do adsorvente foi determinada a partir de dados de equilíbrio em batelada. Os autores realizaram uma análise de sensibilidade para determinar a influência dos parâmetros no modelo e encontraram que a capacidade de adsorção governa o tempo de ruptura na coluna enquanto a difusividade efetiva controla a inclinação da curva de ruptura. Entretanto, a curva de ruptura não foi afetada significativamente pelo coeficiente de transferência de massa no filme na análise dos parâmetros. A pouca influência da resistência à transferência de massa no filme externo verificada por Ko et al. (2001) provavelmente deveu-se ao fato do sistema estar sujeito a uma alta taxa de fluxo.

Barboza et al. (2002a) desenvolveram um modelo matemático do processo de separação do ácido clavulânico, incluindo a cinética de adsorção em batelada, os dados de equilíbrio e as limitações impostas pela transferência de massa. A simulação para o processo em batelada em tanque agitado descreveu bem o comportamento do processo de adsorção do AC na resina de troca iônica IRA-400-Cl. Mostrando que o modelo foi adequado para o processo.

Almeida (2003) estudou a purificação do AC produzido por fermentação utilizando o processo contínuo de adsorção. Através da modelagem matemática e da simulação do processo em batelada determinou parâmetros cinéticos e de transporte utilizando o método dos mínimos quadrados. Com a modelagem e a simulação do processo contínuo, proposto por Barboza (1998), verificou-se o desempenho do processo na purificação de AC. As equações diferenciais parciais do modelo foram reduzidas a equações diferenciais ordinárias através do método de colocação ortogonal, e o conjunto de equações diferenciais ordinárias foi resolvido pelo método de Runge-Kutta de 4ª ordem.

Pela simulação do processo concluiu-se que o processo é limitado tanto pela etapa de adsorção quanto pela transferência de massa. Os valores de D_p são influenciados pela

concentração inicial do AC, mesmo fato foi observado por Mayer et al. (1997). As simulações, tanto para o processo contínuo como para o processo em batelada em tanque agitado, descreveram bem o comportamento do processo de adsorção do AC na resina de troca iônica IRA-400-Cl. Mostrando que os modelos foram adequados para o processo.

García-Glez et al. (1998) empregaram a adsorção por troca iônica na determinação de cefamicinas semi-sintéticas, como a cefoxitina, o cefemetazol e o cefeminox presentes no soro sanguíneo humano e na urina.

Brown et al. (1983) utilizaram resinas não iônicas XAD-2 e XAD-4 como alternativa ao uso do carvão ativado. Também ressaltaram a necessidade de utilização de resina aniônica para a purificação da cefamicina C, citando a resina QAE-Sephadex (comercializada pela Pharmacia UK Ltda, GE) ou Dowex-1 (vendida pela Bio-Rad Laboratories Limited) que contém amônio quaternário como trocador aniônico.

3.3.2 Método da Seqüência (MS)

O MS se baseia na separação dos fenômenos físicos (convecção, difusão e reação), sendo a ordem que os três fenômenos aparecem na seqüência é motivada pela importância de cada um deles com relação aos outros e cada fenômeno é resolvido sucessivamente em cada intervalo tempo. Para cada subsistema, a solução se torna condição inicial do próximo subsistema.

Renou et al. (2003) realizaram um estudo comparativo da solução da equação de convecção-dispersão-reação de um reator tubular pelo método da seqüência (MS) com a solução exata para o caso de alta difusão no reator e com as soluções pelo método das

diferenças finitas para variados números de Peclet (número que relaciona o fenômeno convectivo com o difusivo). Os resultados obtidos para uma malha de 500 nodos (aumentando o número de nodos, mais preciso fica o resultado, porém maior será o esforço computacional), indicam que tanto o método das diferenças finitas quanto o método das seqüências, conseguem capturar o comportamento do reator, mas o método das diferenças finitas é incapaz de obter exatidão quando o padrão de escoamento se aproxima do empistonado, e o método das seqüências apresenta somente desvios logo na entrada do reator, obtendo resultados precisos quando mais se afasta da entrada. O MS forneceu resultados em tempos menores de solução comparada com o método de diferenças finitas, além de proporcionar estabilidade de execução aos cálculos, facilidade de uso e menor tempo computacional.

Cuel et al. (2006) em estudos de simulação dinâmica de um reator anaeróbio horizontal de leito fixo para tratamento de águas residuárias considerando modelos homogêneos e heterogêneos, respectivamente, verificaram que o tempo computacional gasto pelo método MS nas simulações foi muito menor do que pelo método MDF. Esse é um dado importante em aplicações em tempo real, pois o tempo necessário para o cálculo das ações de controle deve ser compatível com o tempo de amostragem do sistema de controle.

Kwong et al. (2006) apresentou uma metodologia para resolver problemas do tipo convecção-difusão-transporte em sistemas de leito fixo em regime transiente, em que as equações da fase líquida são resolvidas pelo método da seqüência e as equações da fase sólida, pelo método da colocação ortogonal e aplicaram na simulação dinâmica do processo de purificação do ácido clavulânico em coluna recheada para obter a curva de ruptura.

A metodologia foi aplicada na simulação dinâmica do processo de purificação do AC em coluna recheada para obtenção da curva de ruptura. Os resultados foram próximos dos resultados obtidos método de colocação ortogonal, mostrando, assim a eficiência da metodologia proposta.

Cuel et al. (2009) aplicaram o MS para solucionar um modelo linear de uma coluna de adsorção, considerando no sistema a convecção e a transferência de massa. Em cada espaço de tempo, a convecção e a transferência de massa são resolvidas sucessivamente na malha da coluna. Os resultados obtidos pelo MS foram comparados com o MDF, mostrando que o MS foi capaz de prever a curva de ruptura.

3.4 Parâmetros do Modelo

O modelo matemático desenvolvido para colunas de adsorção em leito fixo faz uso de parâmetros tais como o coeficiente global de transferência de massa, o coeficiente de dispersão axial, os parâmetros das isotermas de Langmuir ou Freundlich, a geometria da coluna, a vazão de alimentação entre outros. Alguns destes parâmetros são de fácil determinação como os geométricos ou os de alimentação; porém, o coeficiente global de transferência de massa e o coeficiente de dispersão axial podem ser de difícil avaliação.

3.4.1 Coeficiente de Dispersão Axial em Colunas de Leito Fixo

Quando um fluido passa através de um leito empacotado existe a tendência de ocorrer uma mistura axial. Tal mistura é indesejável em processos de separação, pois reduz a eficiência do mesmo. Geralmente, nos modelos que representam a dinâmica de uma coluna de leito fixo, os efeitos de todos os mecanismos que contribuem para a mistura axial estão

concentrados em um único parâmetro, o coeficiente de dispersão axial (D). Quando se assume “plug flow” ideal este parâmetro pode ser negligenciado (Ruthven, 1984).

Se a adsorção dentro da partícula é suficientemente forte e rápida, o perfil de concentração através da partícula torna-se assimétrico, e isto pode conduzir a uma contribuição adicional significativa para a dispersão axial aumentar diretamente o transporte no adsorvente. Este efeito é somente importante a baixos números de Reynolds, pois em altos valores de Reynolds existe turbulência suficiente para assegurar uma concentração limite uniforme ao redor de cada partícula. A contribuição para o coeficiente de dispersão axial da difusão intrapartícula depende da difusividade efetiva intrapartícula e da magnitude do gradiente de concentração. Os efeitos tornam-se mais significantes quando toda adsorção ocorre do lado de fora da partícula como no estágio inicial de adsorção (Ruthven, 1984).

O coeficiente de dispersão axial em sistemas de adsorção em colunas de leito fixo pode ser estimado através de correlações empíricas. A seguir são apresentadas na Tabela 3.2 algumas correlações para este parâmetro.

Tabela 3.2: Correlações empíricas para o coeficiente de dispersão axial (D).

Correlação	Ref.
$D = 0,44D_{AB} + 0,83v_s d_p$	Lv et al. (2008)
$D = \left(\frac{d_p \varepsilon v_s}{1 - \varepsilon_p} \right)^{1/6} v_s d_p$	Cremasco et al. (2001)
$D = \frac{\varepsilon v_s d_p}{0,22 + 0,0011Re^{0,48}}$	Cremasco et al. (2001)

Onde: D é o coeficiente de dispersão axial, D_{AB} é difusividade molecular, v_s é a velocidade superficial, d_p é o diâmetro da partícula, ε é a porosidade, ε_p é a porosidade da partícula, Re é o número de Reynolds.

3.4.2 Transferência de massa em coluna de leito fixo

Nos processos de adsorção, a transferência de massa envolve uma fase fluida e uma fase estacionária denominada adsorvente. Na adsorção a transferência de massa ocorre da fase fluida para a fase estacionária.

3.4.2.1 Transferência de massa entre as fases líquida e sólida.

Normalmente, as partículas de adsorvente são empacotadas em uma coluna formando um leito adsorvente, onde ocorre a transferência de massa entre as fases fluida e a sólida. A distribuição de um componente nas fases fluida e sólida é obtida através de um balanço de massa na coluna. Negligenciando a dispersão radial ao longo da coluna temos apenas duas variáveis independentes, o tempo (t) e o comprimento da coluna (z).

Considerando um elemento de volume $A_s \Delta z$ em uma coluna de adsorção, o balanço de massa é representado pela seguinte equação:

$$[\text{entrada}] - [\text{saída}] = [\text{acúmulo}] \quad (3.6)$$

O fluxo de massa que entra no elemento de volume $A_s \Delta z$ é dado pela seguinte equação:

$$N_z = \varepsilon A_s \left(v_s C - D \frac{\partial C}{\partial z} \right) \Big|_{z,t} \quad (3.7)$$

O fluxo de massa que sai do elemento de volume $A_s \Delta z$ é dado pela seguinte equação:

$$N_{z+\Delta z} = \varepsilon A_s \left(v_s C - D \frac{\partial C}{\partial z} \right) \Big|_{z+\Delta z,t} \quad (3.8)$$

O termo de acúmulo de massa no elemento de volume $A_s \Delta z$ é dado pela seguinte equação:

$$\text{Acúmulo} = A_s \Delta z \left(\varepsilon \frac{\partial C}{\partial t} + \rho \frac{\partial q}{\partial t} \right) \Big|_{z,t} \quad (3.9)$$

Substituindo as equações (3.7), (3.8), e (3.9) na equação (3.6), tem-se:

$$\varepsilon A_s \left(v_s C - D \frac{\partial C}{\partial z} \right) \Big|_{z,t} - \varepsilon A_s \left(v_s C - D \frac{\partial C}{\partial z} \right) \Big|_{z+\Delta z,t} = A_s \Delta z \left(\varepsilon \frac{\partial C}{\partial t} + \rho \frac{\partial q}{\partial t} \right) \Big|_{z,t} \quad (3.10)$$

A equação pode ser reescrita da seguinte forma:

$$\left. \frac{\partial C}{\partial t} \right|_{z,t} + \frac{\rho}{\varepsilon} \left. \frac{\partial q}{\partial t} \right|_{z,t} = \frac{D \left. \frac{\partial C}{\partial z} \right|_{z+\Delta z,t} - D \left. \frac{\partial C}{\partial z} \right|_{z,t}}{\Delta z} - \frac{v_s C|_{z+\Delta z,t} - v_s C|_{z,t}}{\Delta z} \quad (3.11)$$

Considerando que a velocidade superficial (v_s) e o coeficiente de dispersão axial (D) são constantes ao longo da coluna, e fazendo Δz tendendo a zero, a equação (3.11) torna-se:

$$\frac{\partial C}{\partial t} + v \frac{\partial C}{\partial z} + \rho \frac{1}{\varepsilon} \frac{\partial q}{\partial t} - D \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} = 0 \quad (3.12)$$

A equação (3.12) é uma equação diferencial parcial de segunda ordem. O primeiro termo representa o acúmulo do componente na fase fluida, o segundo termo representa a transferência de massa na coluna devido aos efeitos convectivos, o terceiro termo representa o acúmulo do componente na fase sólida e o quarto termo representa a transferência de massa devido aos efeitos de dispersão axial.

Nos processos de adsorção em leito fixo a resistência à transferência de massa no filme líquido externo e a difusão interna afetam a taxa de adsorção em colunas de leito fixo. Neste processo a resistência à difusão do adsorvato no filme externo é uma etapa freqüentemente presente. A resistência no filme externo é influenciada por condições hidrodinâmicas do sistema, como por exemplo, a vazão volumétrica (Rutheven, 1984; Brosillon, 2001; Ko et al., 2001).

A camada hidrodinâmica é usualmente definida como a distância do objeto sólido até onde a velocidade é igual a 99% da velocidade do líquido no seio do reator. Similarmente, a espessura da camada ao redor da partícula de transferência de massa é definida como a distância do objeto sólido para onde a concentração de reagente alcance 99% da concentração no seio do fluido.

O coeficiente de transferência de massa no filme externo (k_f) é definido como o inverso da resistência à transferência de massa experimentada pelo soluto para se mover do seio da fase fluida, através da camada limite da superfície (filme externo) para a superfície adsorvente. Logo, um aumento no valor de k_f promove um decréscimo na resistência à transferência de massa.

A resistência à transferência de massa na fase líquida pode ser minimizada pelo aumento da velocidade superficial (v_s), representada pela equação (3.13), enquanto que a difusão na fase sólida pode ser parcialmente superada pelo decréscimo do tamanho da partícula.

$$v_s = \frac{Q}{A} \quad (3.13)$$

onde:

Q é a vazão volumétrica de líquido, (mL)/(min)

A é a área da seção transversal do reator, (cm²).

3.5 Considerações Finais

A revisão bibliográfica mostrou que existem poucos trabalhos apresentados na literatura para a separação/purificação do AC por adsorção e para modelagem matemática que descreva a adsorção de ácido clavulânico em coluna de leito fixo.

Os trabalhos iniciados no DEQ-UFSCar, abordaram aspectos sobre a possibilidade de se utilizarem duas resinas polimérica de troca aniônica, a Amberlite IRA 400 Cl e a

Streamline QXL, para a purificação do AC. Concluiu-se que a primeira resina é capaz de proporcionar um grau de purificação para o composto. No entanto, a segunda necessita de um procedimento que permita a precipitação dos sais de fosfato antes do processo de re-extração, uma vez que em ensaios anteriores a este projeto (Barreto, 2008) este se mostrou competitivo em relação ao AC, tomando seu lugar no momento de adsorção na resina, e ressaltando-se que estudos anteriores revelam que a Streamline QXL é capaz de adsorver o AC em solução simples, sem o SDFa. Vale lembrar que, para a IRA-400, todos os aspectos cinéticos, de transferência de massa e termodinâmicos durante a adsorção foram estudados (Barboza et al., 2002a, Barboza et al., 2002b e Barboza et al., 2003), bem como os processos em leito fixo e processo contínuo de separação (Almeida, 2003). No entanto, tem-se verificado o baixo rendimento do processo que pode ocorrer por degradação do AC durante o processo de adsorção, possivelmente devido ao ataque dos sítios ativos do material polimérico (poliestireno com ligações cruzadas de divinil benzeno e grupo iônico funcional de amônia quaternária) à molécula de AC.

Portanto, este trabalho surgiu com a necessidade de um conhecimento maior do processo de adsorção do AC e de incorporar o fenômeno de degradação do AC nos sítios da resina, através de uma reação de primeira ordem incorporada ao modelo matemático que descreve a adsorção do AC em tanque agitado e coluna de leito fixo. Como foi verificado por Mayer et al. (1996) a curva de ruptura não atinge o valor de C/C_0 de 1 devido à degradação do AC nos sítios da resina.

As principais moléculas que se encontram no caldo fermentado destacam-se os aminoácidos. Alguns destes aminoácidos, como por exemplo, as tirosinas apresentam propriedades físico-químicas próximas à do ácido clavulânico. Portanto, avaliar a purificação em termos dos aminoácidos presentes durante o processo de purificação, torna-se imprescindível para o desenvolvimento do processo.

Este trabalho teve também como finalidade aplicar o método da seqüência (Renou et al., 2003) na resolução das equações diferenciais parciais que representam o modelo matemático que descreve a adsorção de AC na resina Amberlite IRA-400 e compará-lo com o método de diferenças finitas que é mais comumente utilizado.

4 PARTE EXPERIMENTAL

Neste capítulo será apresentada a parte experimental realizada neste trabalho. Os experimentos de re-extração do AC através do sistema de duas fases aquosas (SDFA) composto por polietileno glicol (PEG 600) e fosfato de potássio foram realizados em colunas de leito fixo Pharmacia modelo SE-10-50, com 10 mm de diâmetro e Pharmacia XK-16, com 15 mm de diâmetro interno e com 265 mm de altura de leito empacotado, tendo a resina de troca iônica Amberlite IRA 400 Cl da Rohm and Haas como material adsorvente.

O sistema de duas fases aquosas (ATPS) composto por polietilenoglicol (PEG) e um sal vem sendo cada vez mais utilizado como etapa intermediária na extração de biomoléculas de baixo peso molecular, este fato se deve alto rendimento, purificação parcial da biomolécula, além de proporcionar um sistema contínuo de extração e redução de custo (Simon e Gautam, 2004).

A integração dos processos de extração utilizando sistemas de duas fases aquosas e a adsorção por troca iônica surge como uma ótima alternativa no desenvolvimento de processos de separação e purificação. Esta integração pode permitir a operação conjunta de cada unidade através de um processo contínuo.

O fluxograma ilustrado na Figura 4.1 apresenta o resumo da seqüência operacional utilizada neste capítulo, a qual foi composta por uma parcela experimental e uma parcela numérica; a primeira inclui a obtenção de parâmetros a partir de dados experimentais e a obtenção dos dados de validação do modelo; a segunda etapa envolve o desenvolvimento do modelo matemático de adsorção em colunas de leito fixo e sua solução numérica.

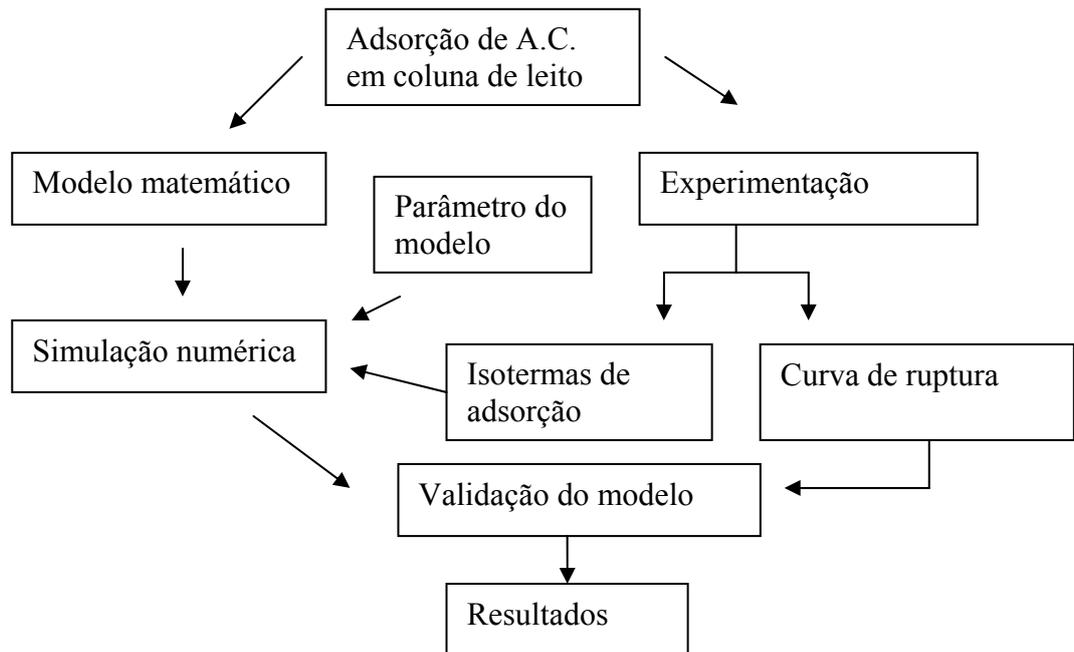


Figura 4.1: Fluxograma da metodologia experimental e numérica.

4.1 Materiais

Na etapa de extração foram utilizados:

- frascos.
- agitador de vortex.

Na etapa de adsorção por troca iônica foram utilizados:

- coluna modelo Pharmacia XK-16
- resina de troca iônica Amberlite IRA 400 (Rohm & Haas).
- bombas peristálticas.
- cromatógrafo de fase líquida líquida de alto desempenho (HPLC).
- balanças.

- medidor de pH de bancada.

Para a separação dos compostos foi utilizado um sistema cromatográfico Waters Co. composto por:

- Sistema de bombeamento (2 Bombas HPLC W515).
- Injetor automático com refrigeração (W717).
- Módulo de controle de temperatura da Waters Co.
- Detector de UV (W486).

As condições de operação dos equipamentos são listadas a seguir:

- Temperatura do injetor: 4°C.
- Temperatura de separação: 36°C.
- Detecção dos compostos: $\lambda=254$ nm.

4.2 Métodos

4.2.1 Etapa de separação por membranas

Ácido clavulânico foi produzido por fermentação em meio contendo glicerol como fonte de carbono e Samprosoy 90NB[®] como fonte de nitrogênio (Rosa et al., 2005) nos laboratórios de Engenharia Bioquímica do DEQ-UFSCar por alunos de Pós que estudam sua produção.

A filtração do caldo fermentado foi realizada por duas etapas quais sejam (Silva et al. 2007):

- a) Microfiltração: Membrana modelo CFP-2-E-3X2MA com 0,2 μm de tamanho do poro fornecida pela Amersham Biosciences;
- b) Ultrafiltração: Membranas com 3kDa (modelo UFP-3-E-3MA) de tamanho de poro fornecido pela Amersham Biosciences, ambas de polisulfona.

Para as etapas de estudo de extração líquido-líquido o valor do pH do caldo ultrafiltrado foi ajustado para 6,2

4.2.2 Separação pelo sistema de duas fases aquosas (SDFA)

Foram realizadas extrações de AC através dos sistemas de duas fases aquosas composto por polietileno glicol (PEG) de massa molecular 600 e fosfato de potássio, de acordo com a seguinte composição: 15 % PEG e 17% fosfato (Barreto, 2008).

4.2.3 Preparação dos SDFA

A relação 15% massa de PEG/ 17% massa de Fosfato foi encontrada no Diagrama de Fases (Zaslavsky, 1995), e a partir destes valores calcularam-se as massas necessárias para a formação do SDFA, juntamente com a massa de caldo ultrafiltrado para a extração do AC. À solução de AC foram adicionados os aminoácidos Tirosina, Lisina, Histidina e Prolina, por serem estes os que estão

presentes no caldo fermentado. Esta adição se fez necessária para facilitar a análise quantitativa, visto que em baixas concentrações, a metodologia utilizada não é precisa, podendo mascarar os resultados.

4.2.4 Etapa de adsorção em coluna de troca iônica

Os experimentos de re-extração foram realizados em colunas de leito fixo modelo Pharmacia XK-16, com 15 mm de diâmetro interno e com 265 mm de altura de leito empacotado, tendo a resina de troca iônica Amberlite IRA 400 Cl da Rohm and Haas como material adsorvente.

A etapa de eluição ou dessorção foi feita com solução de cloreto de sódio NaCl com a concentração de 5% (Almeida, 2003).

O adsorbato foi, portanto a fase topo do SDFA (contendo PEG + Ácido Clavulânico + aminoácidos como componentes principais) acrescida de etanol na proporção 1,8:1 para precipitação dos sais de fosfato que também encontram-se nesta fase e podem competir com o AC pelos sítios da resina.

A mistura fase topo + etanol foi deixada por 5 minutos em repouso em frasco Erlenmeyer. Após a sedimentação dos sais o sobrenadante foi filtrado a vácuo com membrana de PVDF (0,45 μ m).

4.2.5 Tratamento da resina

A resina Amberlite IRA-400 foi tratada passando-se uma solução de cloreto de sódio (NaCl) com concentração 5% (m/m) pela coluna, em um volume equivalente a três vezes o volume de leito empacotado, e, em seguida, a passagem de água Milli-Q para retirada do excesso de íons cloreto.

Após a utilização da resina, os procedimentos devem ser repetidos e a resina deve ser armazenada em solução de etanol com concentração 20% (m/m).

4.2.6 Determinação da concentração de Ácido Clavulânico

A concentração de ácido clavulânico foi determinada por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) segundo o método descrito por Foulstone e Reading (1982) com reação com imidazol, em um cromatógrafo com detector de fotodiodo (Waters 996 com PDA) utilizando uma coluna de fase reversa (C-18, μ -Bondapak. De 3,9x300 mm).

4.2.7 Determinação da Concentração de aminoácidos

As análises de aminoácido realizadas seguem o protocolo descrito pelo fabricante (Waters Co.), e compreendem a derivatização com o PITC (*phenylisothiocyanate*) e a separação dos produtos por meio da CLAE (cromatografia líquida de alta eficiência).

A derivatização dos aminoácidos seguem os seguintes passos:

- secagem da amostra com ar (ca. de 20 μ L)
- re-hidratação com 10 μ L de solução de etanol:água:triethylamine (2:2:1)
- agitação com vórtex e secagem da solução resultante
- adiciona-se 20 μ L de solução de derivatização composto por etanol:água:triethylamine: PITS (7:1:1:1)
- agitação com vórtex
- deixar reagir por 20 minutos antes da secagem com ar.

Feito isso, adicionam-se 500 μ L de tampão diluente.

4.3 Procedimento Experimental

4.3.1 Etapa de separação primária

O caldo proveniente da etapa de fermentação foi passado inicialmente pela membrana filtrante de microfiltração, seguida pela de ultrafiltração cujas misturas foram montadas conforme ilustração da Figura 4.2.

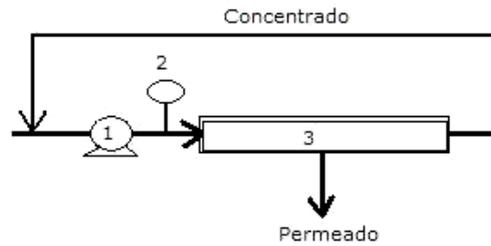


Figura 4.2: Esquema do sistema de ultrafiltração utilizado nos experimentos. 1. Bomba peristáltica; 2. manômetro; 3. Membrana.

A microfiltração e a ultrafiltração foram realizadas de acordo com as condições de operação, tais como pressão transmembrana, vazão e temperatura, estabelecidas por Silva et al. (2007).

4.3.2 Etapa de extração em duas fases aquosas

As extrações foram realizadas em sistemas de duas fases aquosas compostas por solução de PEG de massa molecular de 600g e água Milli-Q (50% m/m) e uma solução de sais de fosfato mono e di-básicos (respectivamente 16,97 e 13,03% m/m) também em água Milli-Q. Essas soluções foram complementadas com caldo de fermentação ultrafiltrado sendo acrescido dos aminoácidos Lisina, Prolina, Histidina (0,0052 g de cada um) e Tirosina (2ml de solução 2,5g/L), a fim de se obter no final da mistura PEG (15%) e fosfato (17%). Para cada um dos experimentos realizados, foi possível determinar o valor do coeficiente de partição que é definido pela equação (4.1).

$$K_p = \frac{C_{ACtopo}}{C_{ACfundo}} \quad (4.1)$$

onde: K_p é a constante de partição, C_{ACtopo} é a concentração de ácido clavulânico na fase topo, $C_{ACfundo}$ é a concentração de ácido clavulânico na fase fundo.

4.4 Adsorção do ácido clavulânico provindo da etapa de extração

4.4.1 Coluna de leito fixo

A adsorção do AC foi avaliada e estudada em processo de adsorção por troca iônica utilizando-se a resina trocadora de íons, Amberlite IRA-400, lembrando-se de que antes da etapa de re-extração do AC extraído pelo PEG foi adicionado álcool etílico à fase topo, em uma proporção volumétrica de 1,8:1 para precipitação do fosfato contido nesta fase, de acordo com o descrito anteriormente. O aparato experimental está representado no esquema simplificado da Figura 4.3.

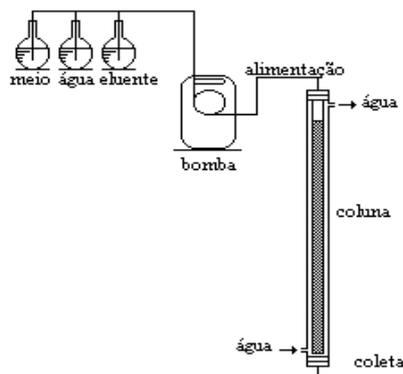


Figura 4.3: Esquema do aparato experimental de adsorção por troca iônica.

O equilíbrio térmico de 20°C nas colunas foi atingido com o auxílio de um banho termostatizado a elas acoplado. Após a saturação da coluna, esta foi lavada com água Milli-Q

para retirada do excesso de PEG e a eluição foi realizada com uma solução de NaCl 5% (m/v). Foram coletadas alíquotas do efluente da coluna, sendo as concentrações de ácido clavulânico e de PEG determinados conforme descrito anteriormente.

Ao término das análises e comparações, a capacidade de adsorção na resina foi avaliada a partir dos valores do fator de concentração (FC), rendimento (Y) e degradação (D), calculados conforme as equações (4.2), (4.3) e (4.4), a partir de amostras retiradas do efluente da coluna e analisadas no cromatógrafo.

$$FC = C_p / C_0 \quad (4.2)$$

$$Y = \sum C / C_0 \quad (4.3)$$

$$D = 1 - Y \quad (4.4)$$

Sendo que C_0 é a concentração inicial de AC e C_p é a máxima concentração no efluente da coluna.

5 PARTE NUMÉRICA: MODELAGEM MATEMÁTICA E FORMULAÇÃO NUMÉRICA

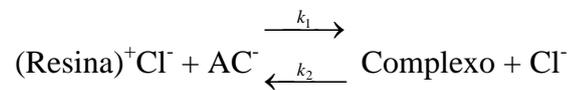
Neste capítulo apresenta-se a proposta de um modelo para a cinética de adsorção em batelada de ácido clavulânico (AC) na resina Amberlite IRA 400 e um modelo para a adsorção em leito fixo de AC na resina Amberlite IRA 400. O modelo matemático para adsorção em tanque agitado foi semelhante ao apresentado por Barboza et al. (2002), mas com uma modificação, pois na formulação foi considerado que o ácido clavulânico sofre degradação nos sítios da resina sendo representada por um modelo cinético de primeira ordem.

O modelo matemático que descreve a adsorção em leito fixo foi semelhante ao apresentado por Santacesaria et al. (1982), o qual consiste em duas equações de balanço material para cada componente, uma para a fase móvel que escoia através do leito de partículas e outra para o interior das partículas, mas com uma modificação, pois na formulação foi considerado que o ácido clavulânico sofre degradação nos sítios da resina sendo representada por um modelo cinético de primeira ordem.

5.1 Modelo Cinético

5.1.1 Cinética de Adsorção

A adsorção de ácido clavulânico na resina:



onde: Complexo = $(\text{Resina})^+\text{AC}^-$

A equação que descreve o modelo cinético intrínseco esta apresentada na equação (5.1).

$$r_q = k_1 C_p (q_m - q_i) - k_1 k_D q_i \quad (5.1)$$

onde k_1 é a constante cinética intrínseca, C_p é a concentração do antibiótico em solução em qualquer posição dentro da resina, q_i é a concentração de antibiótico adsorvido em um sítio específico da resina e q_m é a máxima capacidade de adsorção da resina. No equilíbrio de adsorção o modelo utilizado é a isoterma de Langmuir, representado pela equação (5.2).

$$q^* = \frac{q_m C^*}{k_D + C^*} \quad (5.2)$$

onde q^* é a concentração de equilíbrio na fase sólida, C^* é a correspondente concentração de equilíbrio na fase líquida, k_D é a constante cinética de dissociação, igual a $\frac{k_2}{k_1}$.

5.2 Formulação do modelo matemático para a adsorção em tanque agitado

O modelo matemático para adsorção em tanque agitado segue o procedimento apresentado por Barboza et al. (2002a). Considerando-se um reator agitado, um volume V_s do adsorvente está colocado em contato com um volume V_l de solução de AC com concentração inicial C_o . O soluto (AC) difunde nas partículas da resina e é adsorvido até o equilíbrio ser atingido. Na formulação do modelo assume-se que: as partículas são esféricas; a difusão de AC nas partículas sólidas segue a lei de Fick; a difusão ocorre apenas na direção do raio da partícula; a adsorção ocorre à temperatura constante. Assume-se também que o AC adsorvido está em equilíbrio com aquele presente no fluido em cada posição radial dentro da partícula. As equações de conservação e a condição inicial foram usadas para descrever a cinética de adsorção no AC nas partículas esféricas de raio R em sistema fechado em batelada.

$$\frac{dC_d}{dt} = -\frac{3 V_s}{R V_l} k_f (C_d - C_p) \quad (5.3)$$

A condição inicial que satisfaz a equação (5.3) é

$$t=0 \quad C_d = C_{d_o} \quad (5.4)$$

C_d é a concentração de adsorvato na fase líquida, (g) (L)⁻¹

C_{d_0} é a concentração inicial, (g) (L)⁻¹

C_p é a concentração adsorvato nos poros da partícula, (g) (L)⁻¹

k_f é o coeficiente global de transferência de massa, (cm) (s)⁻¹

t é o tempo, (s)

O balanço de massa diferencial dentro das partículas sólidas, onde ocorre a adsorção na superfície porosa é descrito pela equação (5.4).

$$\frac{\partial C_p(r,t)}{\partial t} = D_p \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial C_p(r,t)}{\partial r} \right) - r_d - \rho \frac{(1 - \varepsilon_p)}{\varepsilon_p} r_q \quad (5.5)$$

As expressões que descrevem a cinética de degradação e o modelo cinético intrínseco estão apresentadas nas equações (5.5) e (5.6).

$$r_d = KC_p(r,t) \quad (5.6)$$

$$r_q = k_1 C_p(q_m - q_i) - k_1 k_D q_i \quad (5.7)$$

A condição inicial representada pela equação (5.7) e as condições de contorno representada pelas equações (5.8) e (5.9) associadas à difusão no interior das partículas sólidas são:

$$C_p(r,0) = q_i = 0 \quad t = 0 \quad (5.8)$$

$$\text{BC1:} \quad \frac{\partial C_p(0,t)}{\partial r} = 0 \quad r = 0 \quad (5.9)$$

$$\text{BC2:} \quad -\frac{k_f}{\rho} (C_d(z,t) - C_p(r_p,t)) = D_p \frac{\partial C_p(r_p,t)}{\partial r} \quad r = r_p \quad (5.10)$$

onde

D_p é o coeficiente de difusividade efetiva do AC nos microporos da resina, $(\text{cm})^2 (\text{s})^{-1}$

K é a constante de degradação nos poros da resina, $(\text{s})^{-1}$

k_1 é a constante cinética intrínseca, $(\text{cm}) (\text{g})^{-1} (\text{s})^{-1}$

k_D constante de equilíbrio de Langmuir, $(\text{g}) (\text{L})^{-1}$

q_i é a concentração de antibiótico adsorvido em sítio específico da resina, $(\text{g}_{\text{AC}}/\text{g}_{\text{res}})$

q_m é a máxima capacidade de adsorção da resina, $(\text{g}_{\text{AC}}/\text{g}_{\text{res}})$

r é a distância radial, (cm)

r_p é o raio da partícula, (cm)

ε_p é a porosidade da resina, adimensional

ρ é a densidade da resina, $(\text{g}) (\text{L})^{-1}$

5.3 Formulação do modelo matemático para adsorção em leito fixo

O modelo matemático que descreve a adsorção em leito fixo segue o procedimento apresentado por Santacesaria et. al. (1982), consiste em duas equações de balanço material para cada componente, uma para a fase móvel que escoia através do leito de partículas e outra para o interior das partículas, mas com uma modificação, pois na formulação foi considerado que o ácido clavulânico sofra degradação nos sítios da resina sendo representada por um

modelo cinético de primeira ordem. O balanço de massa na fase líquida resulta nas seguintes equações:

$$\frac{\partial C_d(z,t)}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C_d(z,t)}{\partial z^2} - v_s \frac{\partial C_d(z,t)}{\partial z} - k_f \frac{3}{r_p} (C_d(z,t) - C_p(r_p,t)) \frac{(1-\varepsilon)}{\varepsilon} \quad (5.11)$$

A equação diferencial é submetida à seguinte condição inicial:

$$C_d(z,0) = C_{d0}(z) \quad t = 0 \quad (5.12)$$

Na solução das equações diferenciais são utilizadas as condições de contorno de Danckwertz:

Para $z = 0$:

O fluxo mássico total imediatamente antes da entrada é igual ao fluxo mássico total após a sua entrada no leito; matematicamente:

$$\text{BC1:} \quad v_s C_{din}(t) = v_s C_d(0,t) - D \frac{\partial C_d(0,t)}{\partial z} \quad (5.13)$$

Para $z = L$:

Na saída do leito, não há mais gradiente de concentração desta espécie; assim:

$$\text{BC2:} \quad \frac{\partial C_d(L,t)}{\partial z} = 0 \quad z = L \quad (5.14)$$

onde:

C_{din} é a concentração de alimentação no leito, (g) (L)⁻¹

D é o coeficiente de dispersão axial, (cm)² (s)⁻¹

L é o comprimento do leito, (cm)

v_s é a velocidade superficial do líquido, (cm) (s)⁻¹

z é a distância axial, (cm)

ε é a porosidade do leito, adimensional

O balanço de massa diferencial dentro das partículas sólidas, onde ocorre a adsorção na superfície porosa é descrito pela seguinte equação:

$$\frac{\partial C_p(r,t)}{\partial t} = D_p \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial C_p(r,t)}{\partial r} \right) - r_d - \rho \frac{(1 - \varepsilon_p)}{\varepsilon_p} r_q \quad (5.15)$$

As expressões que descrevem a cinética de degradação e o modelo cinético intrínseco estão apresentadas nas equações (5.15) e (5.16).

$$r_d = KC_p(r,t) \quad (5.16)$$

$$r_q = k_1 C_p(q_m - q_i) - k_1 k_D q_i \quad (5.17)$$

A condição inicial representada pela equação (5.17) e as condições de contorno descritas pelas equações (5.18) e (5.19) associadas à difusão no interior das partículas sólidas são:

$$C_p(r,0) = q_i = 0 \quad t = 0 \quad (5.18)$$

$$\text{BC1:} \quad \frac{\partial C_p(0,t)}{\partial r} = 0 \quad r = 0 \quad (5.19)$$

$$\text{BC2:} \quad -\frac{k_f}{\rho}(C_d(z,t) - C_p(r_p,t)) = D_p \frac{\partial C_p(r_p,t)}{\partial r} \quad r = r_p \quad (5.20)$$

A condição de contorno representada pela equação (5.19) indica que, na superfície da partícula, a velocidade de transferência de massa na fase líquida se iguala à velocidade de transferência de massa dentro da partícula. Se a resistência externa à transferência de massa for desprezível, a concentração na superfície da partícula seria igual a concentração no meio líquido. A magnitude relativa das resistências externa e interna pode ser expressa pelo número de Biot (Bi), o qual relaciona a velocidade de transporte de massa na camada líquida estagnada ao redor da biopartícula com a velocidade de difusão intraparticular:

$$Bi = \frac{k_f r_p}{D_p} \quad (5.21)$$

Várias correlações são apresentadas na literatura para a estimativa de k_f . Dois outros números adimensionais de grande importância para a avaliação dos processos de transferência de massa combinado com as reações é o módulo de Thiele (ϕ) e o fator de efetividade (η), os quais são definidos pelas equações (5.21) e (5.22), tal como utilizado por Barboza et al., 2002a

$$\phi = \frac{r_p}{3} \sqrt{\frac{k_R}{D_p}} \quad (5.22)$$

sendo $k_R = k_1(k_D + 1)$

$$\eta = \frac{1}{\varphi} \left(\frac{1}{\tanh(3\varphi)} - \frac{1}{3\varphi} \right) \quad (5.23)$$

Quando Bi for muito grande, isto é, quando a velocidade de transferência no filme externo for grande, o segundo termo dessa expressão será próximo à unidade e o fator de efetividade só dependerá do módulo de Thiele. Neste caso, apenas a resistência intraparticular influenciará o fator de efetividade e, conseqüentemente, a velocidade global de reação.

A resistência à transferência de massa na fase líquida pode ser minimizada pelo aumento da velocidade superficial (v_s), representada pela equação (5.23), enquanto que a difusão na fase sólida pode ser parcialmente superada pelo decréscimo do tamanho da partícula.

$$v_s = \frac{Q}{A} \quad (5.24)$$

onde:

Q é a vazão volumétrica de líquido, (mL)/(min)

A é a área da seção transversal do reator, (cm²)

5.4 Procedimento de cálculos

5.4.1 Determinação do coeficiente binário de difusão, D_{AB}

Para predizer o valor do coeficiente binário de difusão entre a água e o ácido clavulânico, foi utilizada a correlação de Wilke-Chang (Reid et al., 1987):

$$D_{AB} = \frac{7,4 \times 10^{-8} (\phi_1 M_B)^{\frac{1}{2}} T}{\mu_L V_A^{0,6}} \quad (5.25)$$

onde:

D_{AB} é o coeficiente binário de difusão, (cm)².(s)

ϕ_1 é o fator de associação do solvente, adimensional

M_B é a massa molecular do solvente, (g).(mol)

T é a temperatura, (K)

μ_L é a viscosidade do solvente nas condições de temperatura e pressão do sistema, (cP)

V_A é o volume molar do soluto, (cm)³.(mol)

5.4.2 Estimativa do coeficiente de transferência de massa, k_f

Usualmente, em sistemas de adsorção de leito fixo, o valor do coeficiente de transferência de massa no filme externo é estimado através de correlações empíricas. O valor de k_f é, geralmente, correlacionado em função das propriedades físicas do líquido, da velocidade superficial e características geométricas das biopartículas. Neste trabalho, o valor de k_f foi obtido através de três correlações empíricas (Tabela 5.1), onde estimou-se um valor médio ($\overline{k_f}$) para este parâmetro. Diversas correlações empíricas, como indicada na Tabela (5.1) têm sido propostas para a estimativa do coeficiente de transferência de massa (k_f) de líquidos em leitos empacotados.

Tabela 5.1: Correlações para o cálculo do coeficiente de transferência de massa (k_f) em leito empacotado.

Correlação	Validação	Referência
$Sh = \left(\frac{1,11}{\varepsilon}\right) Re^{0,3} Sc^{\frac{1}{3}}$	Re<10	Dwivedi e Upadhyay 1977
$Sh = \left(\frac{1,13}{\varepsilon}\right) Re^{0,21} Sc^{\frac{1}{3}}$	Re<10	Kumar e Upadhyay 1977
$Sh = 5,4 Re^{\frac{1}{3}} Sc^{\frac{1}{4}}$	0,04<Re<30	Wilson e Geankoplis 1966

Nestas expressões, Sh é o número de Sherwood que relacionada a transferência de massa por convecção com a transferência difusional na fase líquida, Sc é o número de Schmidt que relaciona as transferências de quantidade de movimento e massa, Re é o número de Reynolds. Essas grandezas adimensionais são definidas como:

$$Sh = \frac{k_f d_p}{D_{AB}} \quad (5.26)$$

$$Sc = \frac{\mu_L}{\rho D_{AB}} \quad (5.27)$$

$$Re = \frac{\rho v_s d_p}{\mu_L} \quad (5.28)$$

onde: d_p é o diâmetro da resina (cm), v_s é a velocidade superficial, (cm).(s)⁻¹

5.4.3 Estimativa do coeficiente de dispersão axial, D

O valor do coeficiente de dispersão axial (D) foi obtido através de três correlações empíricas, onde estimou-se um valor médio (\bar{D}) para este parâmetro. As correlações para o coeficiente de dispersão axial são apresentadas na Tabela 5.2.

Tabela 5.2: Correlações empíricas para o coeficiente de dispersão axial.

Correlação	Ref.
$D = 0,44D_{AB} + 0,83v_s d_p$	Lv et al. (2008)
$D = \left(\frac{d_p \varepsilon v_s}{1 - \varepsilon_p} \right)^{1/6} v_s d_p$	Cremasco et al. (2001)
$D = \frac{\varepsilon v_s d_p}{0,22 + 0,0011 \text{Re}^{0,48}}$	Cremasco et al. (2001)

5.4.4 Estimativa da constante de degradação pelos sítios da resina, K

O valor de K da estimativa inicial foi aquele tomado a partir dos dados de Bersanetti et al., (2005) para uma solução provinda de caldo fermentado a pH de 6,2 na temperatura de 10°C em fase líquida, neste caso um valor de $3,6 \times 10^{-6} \text{s}^{-1}$.

5.5 Metodologia de solução das equações do modelo

A solução dos modelos matemáticos foi através da aplicação de métodos numéricos. O programa computacional utilizado foi o MATLAB 6, e o comando utilizado foi o `fminsearch`, o qual calcula o ponto de mínimo de uma função de várias variáveis. Com este comando foi realizado a minimização da função objetivo e estimativa dos parâmetros.

Neste trabalho foram simulados três processos, à saber:

- processo de purificação do AC em coluna de leito fixo com caldo sem ultrafiltrar, utilizando os dados experimentais de Mendes (2004), que a partir dos dados experimentais foram estimados a constante de degradação nos poros da resina (K), o coeficiente de transferência de massa (k_f) e o coeficiente de dispersão axial (D).

- processo de purificação do AC por troca iônica em tanque agitado e em coluna de leito fixo com caldo ultrafiltrado e extração através do sistema de duas fases aquosas, utilizando os dados experimentais de Barreto (2008). A partir dos dados experimentais do processo de adsorção em tanque agitado foram estimados a constante de degradação nos poros da resina (K), o coeficiente de transferência de massa (k_f), coeficiente de difusividade efetiva do AC nos microporos da resina (D_p) e a constante cinética intrínseca (k_I). Os valores D_p , K e k_I foram utilizados na solução do modelo que descreve o processo de adsorção em leito fixo. Considerando os dados experimentais do processo de adsorção em leito fixo foram estimados o coeficiente de transferência de massa (k_f) e o coeficiente de dispersão axial (D).

- processo de purificação do AC por troca iônica em tanque agitado com caldo ultrafiltrado e extração através do sistema de duas fases aquosas, utilizando os dados experimentais de Barreto (2008). E, o estudo experimental realizado neste trabalho utilizando etanol na fase PEG como agente promotor do sal fosfato na extração AC em leito fixo considerando o SDFA. A partir dos dados experimentais do processo de adsorção em tanque agitado foram estimados a constante de degradação nos poros da resina (K), o coeficiente de transferência de massa (k_f), coeficiente de difusividade efetiva do AC nos microporos da resina (D_p) e a constante cinética intrínseca (k_I). Os valores D_p , K e k_I foram utilizados na solução do modelo que descreve o processo de adsorção em leito fixo. Considerando os dados experimentais do processo de adsorção em leito fixo foram estimados o coeficiente de transferência de massa (k_f) e o coeficiente de dispersão axial (D)

Para o modelo que descreve o processo de adsorção em tanque agitado foi utilizado o método de diferenças finitas (MDF). Para o modelo que descreve o processo de adsorção em leito fixo foi utilizado dois métodos numéricos, a saber:

- a) método de diferenças finitas (MDF) aplicado nas equações da fase líquida e da fase sólida;
- b) método da seqüência (MS) aplicado a fase móvel que escoia através do leito de partículas e método de diferenças finitas (MDF) para o interior das partículas.

5.5.1 Metodologia de resolução aplicada ao modelo que descreve o processo de adsorção em tanque agitado

A equação de difusão no interior das partículas pode ser discretizada e resolvida pelo método de diferenças finitas (MDF), o qual é utilizado para resolver problemas de valor de contorno ou de valor inicial, envolvendo equações diferenciais ordinárias ou parciais.

As equações foram discretizadas usando a aproximação espacial de diferenças finitas atrasada e central:

$$\frac{\partial C_d(z_i)}{\partial z} \approx \frac{C_d(z_i) - C_d(z_{i-1})}{(\Delta z)} \quad (5.29)$$

$$\frac{\partial^2 C_d(z_i)}{\partial z^2} \approx \frac{C_d(z_{i+1}) - 2C_d(z_i) + C_d(z_{i-1}))}{(\Delta z)^2} \quad (5.30)$$

A simulação é feita utilizando-se a equação (5.29), que é chamada de aproximação por diferença “atrasada” da derivada primeira de C_d , e a equação (5.30), que é chamada de aproximação por diferenças centrais da derivada segunda de C_d . Para o modelo que descreve o processo de adsorção em leito fixo é utilizada a aproximação por diferença “atrasada” para evitar altas oscilações no número de Peclet (Pe), o que ocorre por diferença central, como foi mostrado no trabalho de Renou *et al.* (2003). Para o modelo que descreve o processo de adsorção em tanque agitado não ocorre este problema.

Substituindo as equações (5.29) e (5.30) na equação (5.5) tem-se:

$$\frac{dC_{p_i}}{dt} = JC_{p_{i-1}} + OC_{p_i} + RC_{p_{i+1}} - H(C_{p_i}q_m - C_{p_i}q_i - k_1k_Dq_i) \quad (5.31)$$

Esta equação diferencial é resolvida simultaneamente com a equação que descreve a reação na superfície (equação (5.32)).

$$\frac{dq_i}{dt} = k_1(C_{p_i}q_m - C_{p_i}q_i - k_Dq_i) \quad (5.32)$$

De acordo com Horstmann e Chase (1989), assume-se para as condições de contorno do sistema, $i=1$ para o centro da partícula, $i=n$ para a superfície da partícula e para a fase líquida $i=n+1$:

No centro da partícula ($i=1$):

$$\frac{dC_{p_1}}{dt} = FC_{p_1} + GC_{p_2} - H(C_{p_1}q_m - C_{p_1}q_1 - k_1k_Dq_1) \quad (5.33)$$

Na superfície da partícula ($i=n$):

$$\frac{dC_{p_i}}{dt} = JC_{p_{i-1}} + \left(O - \frac{k_f dr}{D_e} R + R \right) C_{p_i} + \frac{k_f dr C_{d_{n+1}}}{D_e} R - H(C_{p_i}q_m - C_{p_n}q_n - k_1k_Dq_m) \quad (5.34)$$

$$\text{Onde: } F = -\frac{3 * D_p}{\Delta r^2} - K, \quad G = \frac{3 * D_p}{\Delta r^2}, \quad H = k_1 \rho \frac{(1 - \varepsilon_p)}{\varepsilon_p}, \quad J = -\frac{D_p}{r_i \Delta r} + \frac{D_p}{\Delta r^2}, \quad O = -\frac{2 * D_p}{\Delta r^2} \text{ e}$$

$$R = \frac{D_p}{r_i \Delta r} + \frac{D_p}{\Delta r^2}$$

Na fase líquida ($i=n+1$)

$$\frac{dC_{d_i}}{dt} = -ak_f(C_{d_i} - C_{p_n}) \quad (5.35)$$

onde $a = \frac{3 V_s}{R V_1}$

Por não possuir dados do coeficiente de difusividade efetiva do AC nos microporos da resina (D_p), da constante de degradação nos poros da resina (K), da constante cinética intrínseca (k_I) e do coeficiente de transferência de massa (k_f), foi necessário utilizar o comando "fminsearch" para minimizar a função objetivo da somatória dos mínimos quadrados e, assim, estimar esses parâmetros. O valor de K foi obtido utilizando como a estimativa os resultados obtidos por Bersanetti et al. (2005) para uma solução provinda de caldo fermentado a pH de 6,2 na temperatura de 10°C. Nas simulações efetuadas, o valor de k_f , obtido através de correlações (Tabela 5.1), para cada experimento foi utilizado como estimativa inicial para o ajuste da curva de ruptura.

O coeficiente de difusividade efetiva (D_p), a constante de degradação nos poros da resina (K) e a constante cinética intrínseca (k_I) foram posteriormente utilizados na solução do modelo que descreve o processo de adsorção em leito fixo.

5.5.2 Metodologia de resolução aplicada ao modelo que descreve o processo de adsorção em leito fixo

5.5.2.1 Método de diferenças finitas (MDF)

As soluções numéricas do modelo matemático dada pelas equações (5.10) – (5.19) foram determinadas usando o método de diferenças finitas (Finlayson, 1980). As equações das fases líquida e sólida foram discretizadas usando a aproximação espacial de diferenças finitas (equações (5.29) e (5.30)).

Resolução do Modelo Dinâmico da Fase Móvel

Substituindo as equações (5.29) e (5.30) nas equações (5.10)-(5.13) o seguinte sistema linear é obtido:

$$\begin{pmatrix} C_d'(\Delta z, t) \\ C_d'(2\Delta z, t) \\ \cdot \\ \cdot \\ C_d'(M\Delta z, t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} P & C & \cdot & \cdot & 0 \\ C & B & C & \cdot & 0 \\ 0 & C & B & C & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ 0 & 0 & \cdot & A & B + C \end{pmatrix} \begin{pmatrix} C_d(\Delta z, t) \\ C_d(2\Delta z, t) \\ \cdot \\ \cdot \\ C_d(M\Delta z, t) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} Q + k_f a C_p \\ k_f a C_p \\ \cdot \\ \cdot \\ k_f a C_p \end{pmatrix} \quad (5.36)$$

sendo $a = \frac{3}{r_p} \left(\frac{1 - \varepsilon}{\varepsilon} \right)$

A equação (6.8) pode ser reescrita da seguinte forma:

$$\frac{dC_d}{dt} = bC_d + c \quad (5.37)$$

$$\text{onde: } A = \frac{D}{h^2} + \frac{v_s}{2h}, \quad B = -\frac{2D}{h^2} - k_f a, \quad C = \frac{D}{h^2} - \frac{v_s}{2h}, \quad P = -\frac{v_s h}{D_a} A + A + B \quad \text{e} \quad Q = -\frac{v_s h}{D_a} C_{d_{in}} A.$$

A equação (5.37), de acordo com Smith (1985), pode ser resolvida por separação de variáveis apresentando a seguinte solução:

$$C_d(z, \Delta t) = -\frac{c}{b} + \left(C_d(z, 0) + \frac{c}{b} \right) \exp(bt) \quad (5.38)$$

Resolução do Modelo Dinâmico da Fase Sólida

Substituindo as equações (5.29) e (5.30) na equação (5.14) tem-se:

$$\frac{dC_{p_i}}{dt} = JC_{p_{i-1}} + OC_{p_i} + RC_{p_{i+1}} - H(C_{p_i} q_m - C_{p_i} q_i - k_1 k_D q_i) \quad (5.39)$$

Esta equação diferencial é resolvida simultaneamente com a equação que descreve a reação na superfície (equação (5.40)).

$$\frac{dq_i}{dt} = k_1 (C_{p_i} q_m - C_{p_i} q_i - k_D q_i) \quad (5.40)$$

As seguintes condições de contorno foram assumidas, com $i=1$ no centro da partícula e $i=n$ na superfície da partícula.

No centro da partícula:

$$\frac{dC_{p_1}}{dt} = FC_{p_1} + GC_{p_2} - H(C_{p_1}q_m - C_{p_1}q_1 - k_1k_Dq_1) \quad (5.41)$$

Na superfície da partícula:

$$\frac{dC_{p_n}}{dt} = CS_{p_{n-1}} + \left(O - \frac{k_f dr}{D_p} R + R \right) C_{p_n} + \frac{k_f dr C_d}{D_p} R - H(C_{p_n}q_m - C_{p_n}q_n - k_1k_Dq_m) \quad (5.42)$$

$$\text{Onde: } F = -\frac{3 * D_p}{\Delta r^2} - K, \quad G = \frac{3 * D_p}{\Delta r^2}, \quad H = k_1 \rho \frac{(1 - \varepsilon_p)}{\varepsilon_p}, \quad J = -\frac{D_p}{r_i \Delta r} + \frac{D_p}{\Delta r^2},$$

$$O = -\frac{2 * D_p}{\Delta r^2} - K \text{ e } R = \frac{D_p}{r_i \Delta r} + \frac{D_p}{\Delta r^2}$$

Os valores de C_d foram obtidos pela simulação do modelo matemático dada pelas equações (5.10)-(5.19), que foram resolvidas simultaneamente. As equações da fase líquida (equações (5.10)-(5.13)) foram resolvidas através da matriz de transição, e o método de Runge-Kutta de quarta ordem foi usado para integrar as equações da fase sólida (equações (5.14)-(5.19)).

Foi realizada a simulação do modelo considerando diversos pontos, observou-se que o número de pontos apropriados para a simulação do modelo heterogêneo foi de 120 pontos para a fase líquida e 50 pontos para a fase sólida. Esta quantidade de pontos foi suficiente, pois observou-se que com este número de pontos o sistema atingiu o estado permanente.

Por não possuir dados do coeficiente de dispersão axial (D) e do coeficiente de transferência de massa (k_f), foi necessário utilizar o comando "fminsearch" para minimizar a função objetivo da somatória dos mínimos quadrados e assim estimar estes coeficientes. Nas simulações efetuadas, o valor de k_f e da D , obtido através de correlações, para cada experimento foi utilizado como estimativa inicial para o ajuste da curva de ruptura.

5.5.2.2 Método da Sequência (MS)

As soluções numéricas do modelo matemático dada pelas equações (5.10)-(5.13) foram determinadas usando o método da sequência e as equações (5.14)-(5.19) pelo método de diferenças finitas, como descrito anteriormente.

O método da sequência se baseia na separação dos fenômenos físicos (convecção, difusão e reação), sendo que a ordem que os três fenômenos aparecem é motivada pela importância de cada um deles com relação aos outros, onde cada fenômeno é resolvido sucessivamente a cada espaço de tempo. É realizada a formulação das equações, condições de contorno e simulação de cada subsistema, onde para cada subsistema, a solução se torna condição inicial do outro. O processo é repetido até que todo intervalo de tempo seja completado. Na verdade, a cada etapa de tempo: (1) o conteúdo do reator é movido na direção da saída de acordo com a velocidade superficial, (2) a dispersão ocorre por todo o reator e (3) a reação ou transferência de massa ocorre em cada localização da malha.

Aplicação do método da seqüência na resolução das equações da fase líquida:

Matematicamente o método da seqüência pode ser descrito pelo seguinte algoritmo:

Para a coluna de adsorção, seja $C_{d_0}(z)$ o perfil inicial. Este perfil é usado como condição inicial do seguinte subsistema convectivo:

$$-v_s \frac{\partial C_d^*(z,t)}{\partial z} = \frac{\partial C_d^*}{\partial t} \quad (5.43)$$

$$C_d^*(0,t) = C_{d_{in}}(t) \quad (5.44)$$

$$C_d^*(z,t) = C_{d_0}(z) \quad (5.45)$$

onde $C_d^*(z,t)$ representa o estado variável associado a parte de convecção na simulação do problema. Em seguida, o perfil da solução da convecção é usado como condição inicial da difusão, tal que $C_{d\Delta t}^*(z,t) = C_{d_0}(z)$ para um espaço de tempo Δt :

$$\frac{\partial C_d^{**}(z,t)}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C_d^{**}}{\partial z^2} \quad (5.46)$$

$$\frac{\partial C_d^{**}}{\partial z} = 0 \quad (5.47)$$

$$\frac{\partial C_d^{**}(L,t)}{\partial z} = 0 \quad (5.48)$$

$$C_d^{**}(z,0) = C_{d\Delta t}^*(z) \quad (5.49)$$

onde $C_d^{**}(z,t)$ representa o estado variável associado a parte difusiva na simulação do problema. Em seguida, o perfil da solução da difusão é usado como condição inicial do subsistema de reação, tal que $C_{d\Delta t}^{**}(z) = C_d^*(z, \Delta t)$ para um espaço de tempo Δt :

$$\frac{\partial C_d(z,t)}{\partial t} = -k_f \frac{3}{r_p} (C_d(z,t) - C_p(r_p,t)) \frac{(1-\varepsilon)}{\varepsilon} \quad (5.50)$$

$$C_d(z,0) = C_{d\Delta t}^{**}(z) \quad (5.51)$$

A solução desta equação é a solução para a equação geral (5.10) para um espaço de tempo Δt .

A escolha da dimensão da malha determina a discretização do espaço e do tempo. São considerados para definir a malha do reator N subdomínios de dimensão Δz , num espaço de tempo Δt . Os seguintes valores são usados:

$$\Delta z = \frac{L}{N} \quad (5.52)$$

$$\Delta t = \frac{\Delta z}{V} \quad (5.53)$$

Esta aproximação implica numa malha uniforme.

A resolução do subsistema de convecção (equações (5.43)-(5.45)) é a parte mais simples do algoritmo do método da seqüência. A cada espaço de tempo as condições são movidas um passo para frente na malha, as saídas de concentrações são removidas e a

concentração na entrada do reator é colocada na posição um da malha. Isto é, o tempo varia com o comprimento do reator, como se observa na equação (5.53).

A resolução do subsistema de dispersão (equações (5.46)-(5.49)) é feita através do método de diferenças finitas. A discretização do subproblema leva ao seguinte sistema linear de ODE's:

$$\frac{\partial C_d^{**}(z,t)}{\partial t} = MC_d^{**}(z,t) \quad (5.54)$$

$$C_d^{**}(z,0) = C_{d\Delta t}^*(z) \quad (5.55)$$

onde M é a matriz NxN que contém a aproximação dos espaços derivados. Substituindo as equações (5.28) e (5.29) nas equações (5.45)-(5.48), tem-se:

Para $i=1$ em $z=0$ tem-se:

$$\frac{\partial C_d(z_1,t)}{\partial t} = D \left[\frac{C_d(z_2,t) - C_d(z_1,t)}{(\Delta z)^2} \right] \quad (5.56)$$

Para $i = 2 \dots N-1$ tem-se:

$$\frac{\partial C_d(z_i,t)}{\partial t} = D \left[\frac{C_d(z_{i+1},t) - 2C_d(z_i,t) + C_d(z_{i-1},t)}{(\Delta z)^2} \right] \quad (5.57)$$

Para $i=N$ em $z=L$, tem-se:

$$\frac{\partial C_d(z_N,t)}{\partial t} = D \left[\frac{C_d(z_{N-1},t) - C_d(z_n,t)}{(\Delta z)^2} \right] \quad (5.58)$$

Logo a partir das equações (5.56)-(5.58) o seguinte sistema linear é obtido:

$$\begin{pmatrix} C_d^{**}(\Delta z, t) \\ C_d^{**}(2\Delta z, t) \\ \cdot \\ \cdot \\ C_d^{**}(N\Delta z, t) \end{pmatrix} = \frac{D}{(\Delta z)^2} \begin{pmatrix} -1 & 1 & 0 & \cdot & \cdot & 0 \\ 1 & -2 & 1 & \cdot & \cdot & 0 \\ 0 & 1 & -2 & \cdot & \cdot & 0 \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ 0 & 0 & 0 & \cdot & \cdot & -1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} C_d^{**}(\Delta z, t) \\ C_d^{**}(2\Delta z, t) \\ \cdot \\ \cdot \\ C_d^{**}(N\Delta z, t) \end{pmatrix} \quad (5.59)$$

Este sistema linear para um dado Δt pode ser resolvido tal como:

$$C_d^{**}(z, \Delta t) = \exp\left(-\frac{DM\Delta t}{(\Delta z)^2}\right) C_d^{**}(z, 0) \quad (5.60)$$

Como o termo de transformação é linear este apresenta a seguinte solução analítica:

$$C_d^{**}(z, \Delta t) = (C_d^{**}(z, 0) - C_p(z, t, r_p)) \exp\left(-\frac{k_f a}{\varepsilon} \Delta t\right) + C_p(z, t, r_p) \quad (5.61)$$

Aplicação do método de diferenças finitas na resolução das equações da fase sólida

A equação de difusão no interior das partículas pode ser discretizada e resolvida pelo método de diferenças finitas (MDF), como foi mostrado anteriormente na metodologia de resolução aplicada ao modelo que descreve o processo de adsorção em tanque agitado

As equações foram discretizadas usando a aproximação espacial de diferenças finitas (equações (5.29) e (5.30))

Substituindo as equações (5.29) e (5.30) na equação (5.14) tem-se:

$$\frac{dC_{p_i}}{dt} = JC_{p_{i-1}} + OC_{p_i} + RC_{p_{i+1}} - H(C_{p_i}q_m - C_{p_i}q_i - k_1k_Dq_i) \quad (5.61)$$

Esta equação diferencial é resolvida simultaneamente com a equação que descreve a reação na superfície (equação (5.62)).

$$\frac{dq_i}{dt} = k_1(C_{p_i}q_m - C_{p_i}q_i - k_Dq_i) \quad (5.62)$$

No centro da partícula (i=1):

$$\frac{dC_{p_1}}{dt} = FC_{p_1} + GC_{p_2} - H(C_{p_1}q_m - C_{p_1}q_1 - k_1k_Dq_1) \quad (5.63)$$

Na superfície da partícula (i=n):

$$\frac{dC_{p_i}}{dt} = JC_{p_{i-1}} + \left(O - \frac{k_f dr}{D_p} R + R \right) C_{p_i} + \frac{k_f dr C_{d_{n+1}}}{D_p} R - H(C_{p_i}q_m - C_{p_n}q_n - k_1k_Dq_m) \quad (5.64)$$

$$\text{Onde: } F = -\frac{3^* D_p}{\Delta r^2} - K, \quad G = \frac{3^* D_p}{\Delta r^2}, \quad H = k_1 \rho \frac{(1 - \varepsilon_p)}{\varepsilon_p}, \quad J = -\frac{D_p}{r_i \Delta r} + \frac{D_p}{\Delta r^2}, \quad O = -\frac{2^* D_p}{\Delta r^2} \text{ e}$$

$$R = \frac{D_p}{r_i \Delta r} + \frac{D_p}{\Delta r^2}$$

6 RESULTADOS E DISCUSSÕES

SIMULAÇÃO DO PROCESSO DE PURIFICAÇÃO DO AC EM COLUNA DE LEITO FIXO COM CALDO SEM ULTRAFILTRAR

A partir dos dados experimentais obtidos por Mendes (2004) realizou-se a modelagem matemática do processo de purificação do ácido clavulânico em coluna de leito fixo. A parte experimental realizada por Mendes (2004) foi feita com caldo sem ultrafiltrar para obter a curva de ruptura. Para a obtenção dos parâmetros do processo foi aplicado para a solução das equações diferenciais parciais o método de diferenças finitas e o método da seqüência.

6.1 Condições utilizadas na resolução do modelo

Os dados experimentais da concentração relativa de AC em função do tempo de alimentação para os três experimentos são apresentados na Tabela 6.1. Esses dados foram obtidos do trabalho de Mendes (2004), as curvas de ruptura foram obtidas alimentando a coluna com solução de AC até a saturação da resina, utilizando um leito com altura de 10 cm e diâmetro de 1cm, uma temperatura de 10°C e um pH 6,2.

Tabela 6.1: Experimentos realizados com diferentes vazões.

Experimento	Q (mL/min)	v_s (cm/s)	C_0 (mg.L ⁻¹)
1	5,2	0,11	122
2	6,5	0,14	114
3	7,7	0,16	100

Os valores das constantes da isoterma de equilíbrio, constantes cinéticas e difusividade efetiva, foram obtidos de Barboza et al. (2002a); Barboza et al. (2002b) e Barboza et al. (2003) (Tabela 6.2). Nessa Tabela são apresentados os dados utilizados na simulação do modelo.

Tabela 6.2: Parâmetros utilizados na validação do modelo matemático para levantamento da curva de ruptura.

Parâmetro	Valor	Unidade
D_p	$6,0 \times 10^{-5}$	$\text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$
q_m	$11,4 \times 10^{-2}$	$\text{g}_{\text{AC}} \cdot \text{g}_{\text{res}}^{-1}$
K_D	$7,9 \times 10^{-2}$	$\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
L	10	cm
ε	0,4	-
ε_p	0,4	-
ρ_s	$1,2 \times 10^{-3}$	$\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
r_p	0,0645	cm
k_1	1,7	$\text{L} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$
μ_L	0,89	cP

6.1.1 Estimação dos parâmetros do modelo e simulação

Os parâmetros do modelo foram estimados pelo ajuste aos dados experimentais da purificação de AC em coluna recheada com resina polimérica de troca iônica Amberlite IRA 400. Os resultados computacionais foram obtidos do programa Matlab 6 e o método numérico utilizado foi o método de diferenças finitas. Os parâmetros K , D e k_f foram estimados pela minimização da função objetivo através da função “fminsearch”. A função objetivo, que é a soma dos mínimos quadrados, foi usada como critério de ajuste na rotina de otimização para

estimar os parâmetros e também para comparar o modelo simulado com os dados experimentais. Bonomi e Schmidell (2001) descrevem a função como:

$$\sum_{i=1}^n (C_{d \text{ exp}} - C_d)^2 = (C_{d \text{ exp}} - C_{d_1})^2 + (C_{d \text{ exp}} - C_{d_2})^2 + \dots + (C_{d \text{ exp}} - C_{d_n})^2 \quad (6.1)$$

onde:

$C_{d \text{ exp}}$ é a concentração de adsorvato experimental

C_d é a concentração de adsorvato obtido pelo modelo

n é o número de pontos analisados

Os valores de C_d foram obtidos pela simulação do modelo matemático dada pelas equações (5.10)-(5.13).

6.2 Procedimento de Cálculos

6.2.1 Determinação do Coeficiente Binário de Difusão, D_{AB}

Para prever o valor do coeficiente binário de difusão, foi utilizada a correlação de Wilke-Chang (Reid et al., 1987), representada pela equação (5.24). O valor obtido para o coeficiente binário de difusão foi de $7,0434 \times 10^{-6} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$.

6.2.2 Estimativa do coeficiente de transferência de massa, k_f

Neste trabalho, o valor de k_f foi obtido através de três correlações empíricas (Tabela 5.1), onde estimou-se um valor médio ($\overline{k_f}$) para este parâmetro. Os valores médios e estimados para este parâmetro para cada vazão estão apresentados na Tabela 6.3.

Tabela 6.3: Valores médios e estimados de k_f e o número de Reynolds obtido em cada experimento.

Experimento	Re	$\overline{k_f}$ (cm/s)	k_f (cm/s)
1	1,91	$1,9 \times 10^{-3}$	$1,85 \times 10^{-3}$
2	2,38	$2,0 \times 10^{-3}$	$2,9 \times 10^{-3}$
3	2,84	$2,1 \times 10^{-3}$	$3,5 \times 10^{-3}$

Nas simulações efetuadas, o valor de médio ($\overline{k_f}$), obtido através das correlações, para cada experimento foi utilizado como estimativa inicial para o ajuste da curva de ruptura.

6.2.3 Estimativa do coeficiente de dispersão axial, D

O valor do coeficiente de dispersão axial (D) foi obtido através de três correlações empíricas (Tabela 5.2), onde estimou-se um valor médio (\overline{D}) para este parâmetro. Os valores médios e estimados para este parâmetro para cada vazão estão apresentados na Tabela 6.4.

Tabela 6.4: Valores obtidos para o coeficiente de dispersão axial.

Experimento	\bar{D} (cm ² /s)	D (cm ² /s)
1	0,030	0,030
2	0,037	0,040
3	0,045	0,045

Nas simulações efetuadas, o valor de médio (\bar{D}), obtido através das correlações, para cada experimento foi utilizado como estimativa inicial para o ajuste da curva de ruptura.

6.2.4 Estimativa da constante de degradação pelos sítios da resina, K

O valor de K da estimativa inicial foi aquele tomado a partir dos dados de Bersanetti et al. (2005) para uma solução provinda de caldo fermentado a pH de 6,2 na temperatura de 10°C em fase líquida, neste caso um valor de $3,6 \times 10^{-6} \text{s}^{-1}$.

6.3 Resultados e Discussões

6.3.1 Método de Diferenças

Os resultados apresentados a seguir foram obtidos utilizando o método de diferenças finitas. A Tabela 6.5 apresenta os valores da constante de degradação (K), do coeficiente de transferência de massa (k_f) e do coeficiente de dispersão axial (D) e número de Biot (Bi) obtidos através do ajuste dos dados experimentais da adsorção do CA em coluna recheada com resina polimérica de troca iônica.

Tabela 6.5: Valores das variáveis de processo utilizada nas simulações.

Experimento	v_s (cm.s ⁻¹)	K (s ⁻¹)10 ³	k_f (cm.s ⁻¹) 10 ³	D (cm ² /s)	$Bi(-)$
1	0,11	1,5	1,9	0,029	1,9
2	0,14	0,8	2,9	0,040	3,1
3	0,16	0,3	3,5	0,045	3,8

As Figuras (6.1), (6.2) e (6.3) apresentam respectivamente os pontos experimentais da curva de ruptura (Mendes, 2004) e a respectiva solução do modelo heterogêneo, descrito pelas equações (5.10)-(5.19), para as vazões 5,2 mL/min, 6,5 mL/min e 7,7 mL/min. Como pode ser observado a curva de ruptura para o AC obtida experimentalmente e pelo modelo não atingiu o valor de C/C_0 igual a 1, tal como discutido por Mayer et al. (1996), isto reforça a hipótese

da degradação do AC quando adsorvido nos sítios da resina. Esta degradação é prevista no modelo proposto sendo que o parâmetro ajustado foi a constante de degradação do AC.

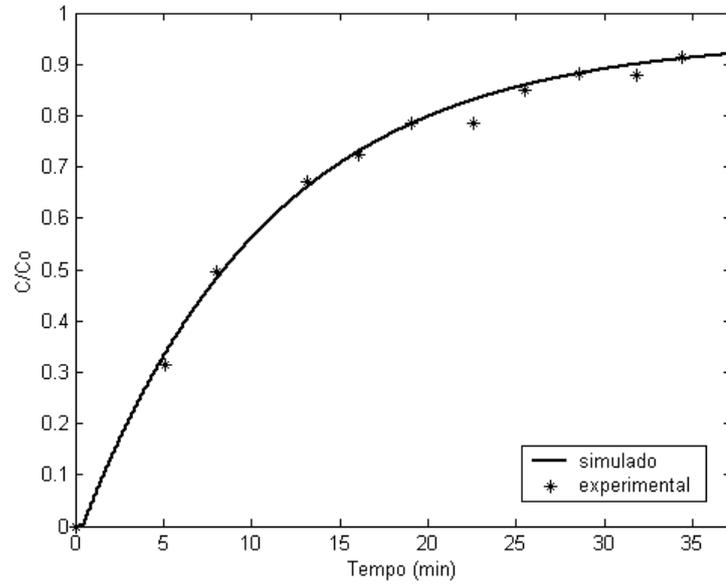


Figura 6.1: Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina Amberlite IRA 400 ($Q = 5,2$ mL/min).

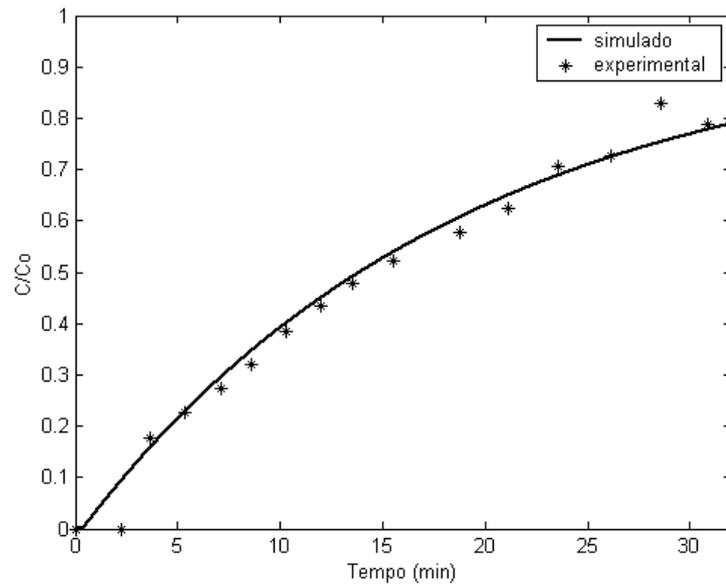


Figura 6.2: Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina Amberlite IRA 400 ($Q = 6,5$ mL/min).

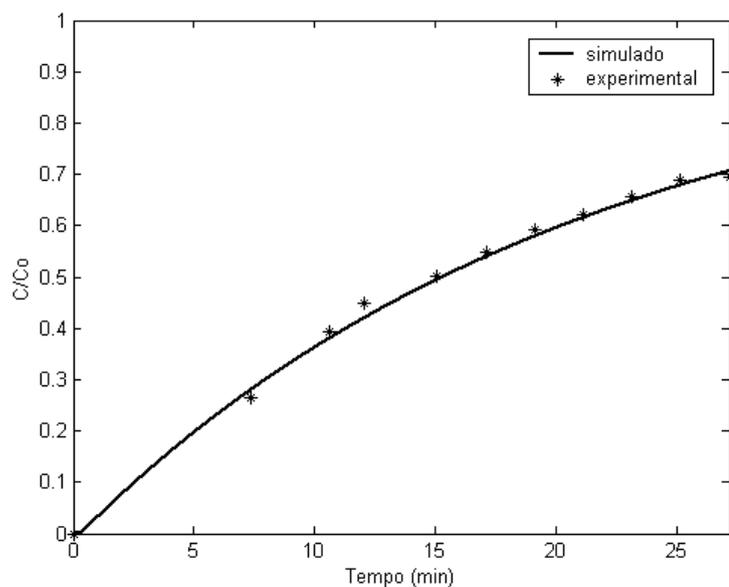


Figura 6.3: Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina Amberlite IRA 400 ($Q = 7,7$ mL/min).

O perfil obtido pelo modelo nos três experimentos representou adequadamente a adsorção do AC em coluna de leito fixo com a resina IRA 400, o que é observado nas Figuras 6.1, 6.2 e 6.3, pois o modelo apresentou um bom ajuste com relação aos dados experimentais.

6.3.1.1 Coeficiente de resistência à transferência de massa, k_f

Nas simulações efetuadas, o valor de $\overline{k_f}$ (Tabela 6.3) para cada experimento foi utilizado como estimativa inicial para o ajuste da curva de ruptura. Para as vazões de 5,2 mL/min, 6,5 mL/min e 7,7 mL/min o ajuste forneceu os seguintes valores para k_f : $1,85 \times 10^{-3}$ cm/s, $2,9 \times 10^{-3}$ cm/s e $3,5 \times 10^{-3}$ cm/s, respectivamente. Estes valores tiveram um desvio de 3% para o Experimento 1, 45% para o Experimento 2 e 67% para o Experimento 3,

em relação ao valor de $\overline{k_f}$, obtido através das correlações (Tabela 5.1). Isto pode ter ocorrido pelo fato de os parâmetros serem tirados de literatura e não obtidos experimentalmente.

6.3.1.2 Dispersão axial, D

Para a dispersão axial o valor de \overline{D} (Tabela 6.4) foi utilizado como estimativa inicial para o ajuste da curva de ruptura para cada experimento. Para as vazões de 5,2 mL/min, 6,5 mL/min e 7,7 mL/min o ajuste forneceu os seguintes valores para D : 0,03 cm²/s, 0,04 cm²/s e 0,045 cm²/s, respectivamente. Estes valores tiveram um desvio de 0% para o Experimento 1, 7,5% para o Experimento 2 e 0% para o Experimento 3, em relação ao valor de \overline{D} , obtido através das correlações (Tabela 6.4).

6.3.1.3 Constante de degradação no sítio da resina, K

Para as vazões de 5,2 mL/min, 6,5 mL/min e 7,7 mL/min o ajuste forneceu os seguintes valores para K : $1,5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, $0,8 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ e $0,3 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, respectivamente. Com relação aos valores finais da constante de degradação (K), para efeito de comparação Bersanetti et al. (2005) obtiveram o valor para a constante de degradação igual a $8,44 \times 10^{-7} \text{ 1/s}$ utilizando caldo fermentação a pH de 6,2 na temperatura de 10°C. Mendes et al. (2005), utilizando os dados experimentais de Barboza et al. (2002) obtiveram o valor igual a $5,44 \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$. Estes valores foram superiores aos apresentados por Bersanetti et al. (2005) e

por Mendes et al. (2005) para AC provindo de caldo fermentado a um valor de pH de 6,2 na temperatura de 10°C. Isto pode ser explicado em primeira instância pelo fato de que o valor do pH no micro ambiente de um trocador de íons não é o mesmo da solução. O efeito Donnan pode repelir ou atrair prótons na superfície da matriz. De maneira geral, o pH na matriz da resina é usualmente em torno de uma unidade maior do que no eluente para uma resina aniônica, que é o caso da Amberlite IRA400, e uma unidade menor para uma matriz catiônica. Além disso, por se ter um número de sítios ativos muito superior à quantidade de moléculas de AC em solução, este efeito catalítico se faz mais forte quando comparado ao efeito da catálise ácida ou básica nas moléculas de AC. Desta maneira, é passível de discussão que em processos onde a relação de sítios ativos para a troca iônica por número de moléculas de ácido clavulânico, o efeito da degradação é mais sentido. Ressalte-se que esta degradação está sendo apresentada para este tipo de resina, isto é, resina de base forte composta de poliestireno com ligações cruzadas de divinilbenzeno.

É importante notar que quando há menor resistência à transferência de massa externa, uma maior quantidade de ácido clavulânico se difundirá pelos poros da resina ocupando, pela troca de íons, os sítios adjacentes, diminuindo assim o ataque destes às moléculas de ácido clavulânico. Nos trabalhos realizados por Mayer et al. (1996), Barboza et al. (2002a) e Barboza et al. (2003), realizados em frascos sob agitação, onde a fração líquida era superior a 0,95; o efeito da degradação não foi notado.

6.3.1.4 Análise de sensibilidade dos parâmetros

Foi feita a análise de sensibilidade do coeficiente de transferência de massa (k_f), da constante de degradação (K) e do coeficiente de dispersão axial (D). Inicialmente, variou-se o coeficiente de transferência de massa ($\pm 10\%$ e $\pm 50\%$), e manteve-se constante os demais parâmetros. Em seguida, variou-se a constante de degradação ($\pm 10\%$ e $\pm 50\%$), e manteve-se constante os demais parâmetros, e finalmente, variou-se o coeficiente de dispersão axial ($\pm 10\%$ e $\pm 50\%$) e manteve-se constante os demais parâmetros. Esta metodologia permitiu, portanto, avaliar a influência de k_f , K e D no comportamento da coluna de adsorção.

A análise de sensibilidade foi utilizada para demonstrar o efeito de k_f , D e K no comportamento do modelo. As Tabelas 6.1, 6.2 e 6.5 apresentam os dados experimentais e os parâmetros básicos usados na análise.

6.3.1.5 Efeito do coeficiente, k_f

As Figuras 6.4, 6.5 e 6.6 mostram a curva de ruptura para os Experimentos 1, 2 e 3, respectivamente, obtido para diferentes valores de k_f . Os valores do coeficiente de transferência de massa variam de $0,1k_f$ até $0,5k_f$ enquanto que os demais parâmetros se mantiveram constantes.

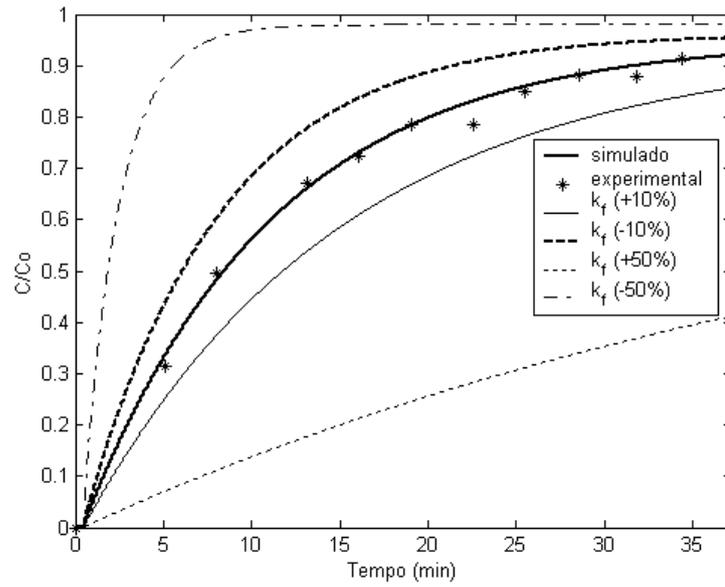


Figura 6.4: Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina Amberlite IRA, variando o parâmetro $k_f \pm 10\% \text{ cm.s}^{-1}$ e $k_f \pm 50\% \text{ cm.s}^{-1}$ ($Q = 5,2 \text{ mL/min}$).

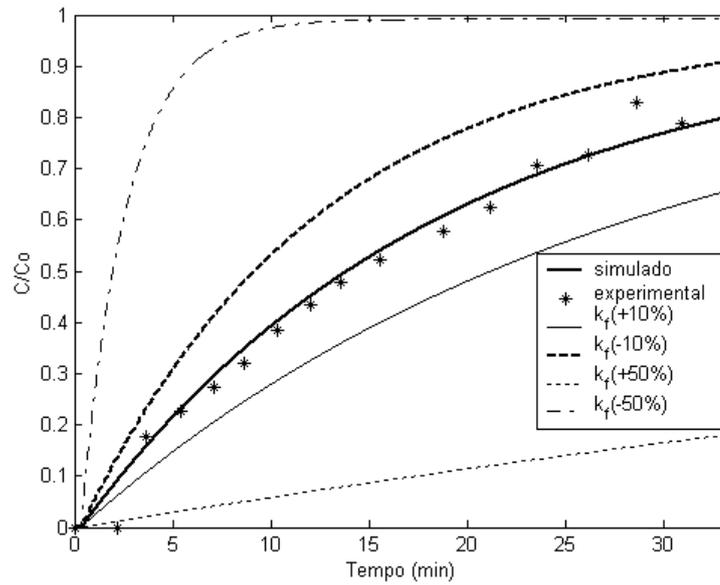


Figura 6.5: Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina Amberlite IRA, variando o parâmetro $k_f \pm 10\% \text{ cm.s}^{-1}$ e $k_f \pm 50\% \text{ cm.s}^{-1}$ ($Q = 6,5 \text{ mL/min}$).

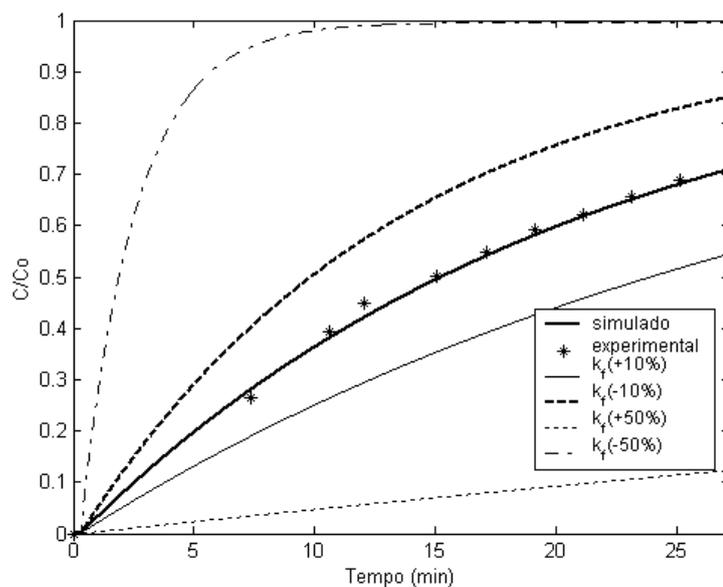


Figura 6.6: Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina Amberlite IRA, variando o parâmetro $k_f \pm 10\% \text{ cm.s}^{-1}$ e $k_f \pm 50\% \text{ cm.s}^{-1}$ ($Q = 7,7 \text{ mL/min}$).

Como pode ser observado, o coeficiente de transferência de massa afetou o comportamento da coluna de adsorção em todas as variações. Verifica-se que à medida que o valor de k_f aumenta, ocorre uma diminuição do valor final de C/C_0 em função do tempo, sendo que o valor de $C/C_0=1,0$, poderia ser atingido com um tempo maior de operação. Quando o valor do coeficiente de transferência de massa aumenta, ocorre uma diminuição da camada de líquido estagnada ao redor da partícula, decrescendo, assim, a resistência, à transferência de massa externa, ocorrendo uma aproximação do valor da concentração da interface sólido-líquido com o valor da concentração na fase líquida, passando, portanto, o processo a ser limitado pela adsorção e difusão.

De acordo com os resultados apresentados através das Figuras 6.4, 6.5 e 6.6 é possível verificar que a saturação para a coluna, ocorre com valores de k_f pequenos, o que diminuiria o contato do AC com a resina, diminuindo a adsorção não causando a degradação e, obviamente, a ineficiência do processo. Em conjunto com este fenômeno, deve ser destacado,

de acordo com a Figura 6.6, que à medida que se diminui o valor de k_f e também o tempo de residência na coluna de leito fixo, a degradação se faz menos presente. Estas informações fenomenológicas, obviamente, servem para demonstrar que os sítios da resina promovem a degradação do AC. Certamente uma das condições que se busca em um processo é justamente o aumento do k_f , conseqüentemente altos valores de Bi , a fim de se permitir que adsorção não tenha limitações quanto à transferência de massa. Neste estudo de caso é possível verificar através dos resultados obtidos para as curvas de ruptura, que há forte limitação no processo causada pela degradação nesta resina. Verifica-se que a saturação não é atingida apenas por haver uma limitação à transferência de massa externa, mas também pela taxa de degradação ser maior que a taxa de adsorção, e mesmo que se operasse o processo, durante a alimentação da coluna, por um tempo maior a saturação não seria verificada.

6.3.1.6 Efeito da dispersão axial, D

As Figuras 6.7, 6.8 e 6.9 mostram a curva de ruptura para os Experimentos 1, 2 e 3, respectivamente, obtido para diferentes valores de D . Os valores do coeficiente de dispersão axial variam de $0,1D$ até $0,5D$ enquanto que os demais parâmetros se mantiveram constantes. Como pode ser observado, comparando com k_f , o coeficiente de dispersão axial teve uma menor importância no comportamento da curva de ruptura, pois as curvas de ruptura fornecida pelas variações sofreram pequena alteração no final da curva.

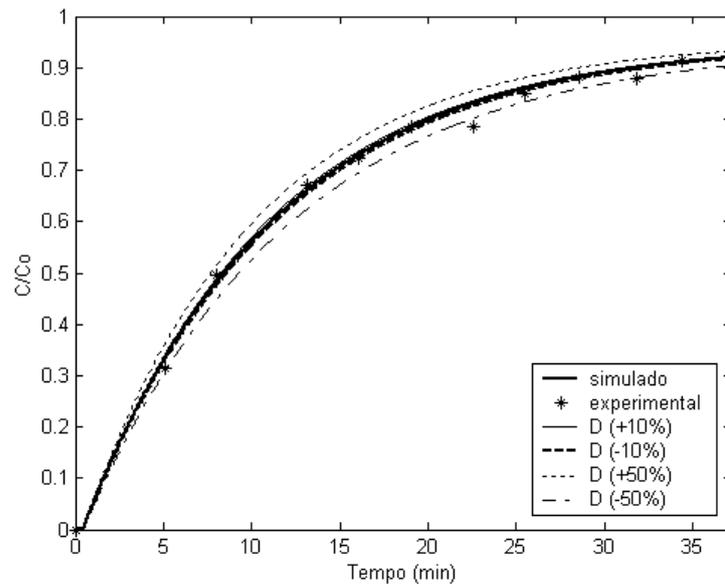


Figura 6.7: Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina Amberlite IRA, variando o parâmetro $D \pm 10\% \text{ cm.s}^{-1}$ e $D \pm 50\% \text{ cm.s}^{-1}$ ($Q = 5,2 \text{ mL/min}$).

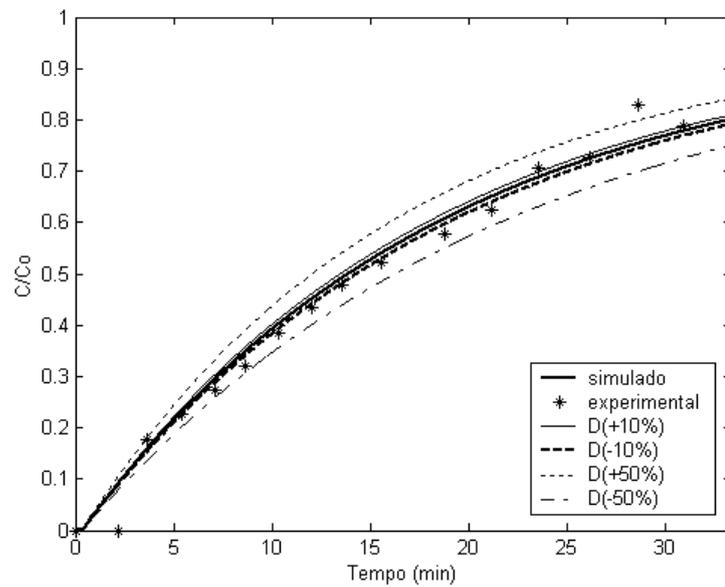


Figura 6.8: Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina Amberlite IRA, variando o parâmetro $D \pm 10\% \text{ cm.s}^{-1}$ e $D \pm 50\% \text{ cm.s}^{-1}$ ($Q = 6,5 \text{ mL/min}$).

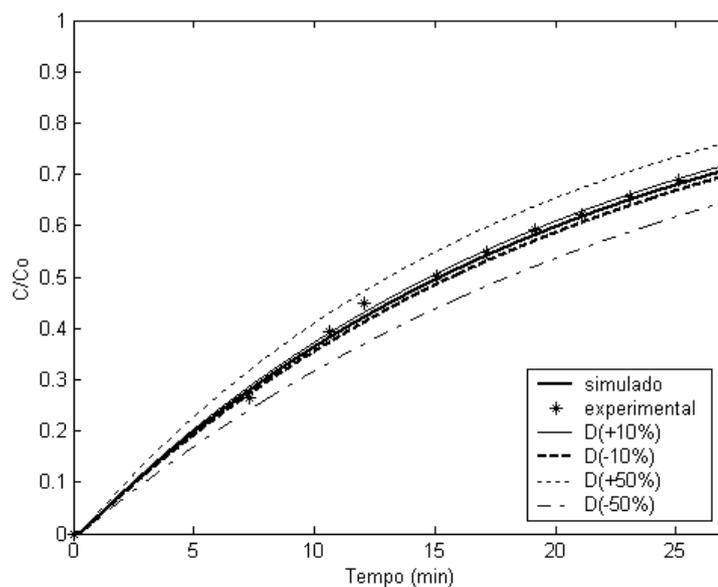


Figura 6.9: Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina Amberlite IRA, variando o parâmetro $D \pm 10\% \text{ cm.s}^{-1}$ e $D \pm 50\% \text{ cm.s}^{-1}$ ($Q = 7,7 \text{ mL/min}$).

6.3.1.7 Efeito da degradação pelos sítios da resina, K

O valor de K (Tabela 6.5) foi obtido utilizando como a estimativa inicial os resultados obtidos por Bersanetti et al. (2005) para uma solução provinda de caldo fermentado a pH de 6,2 na temperatura de 10°C . As Figuras 6.10, 6.11 e 6.12 mostram a curva de ruptura para os Experimentos 1, 2 e 3, respectivamente, obtido para diferentes valores de K . Como pode ser observado, comparando com k_f a constante de degradação teve uma menor importância no comportamento da curva de ruptura, pois as curvas de ruptura fornecida pelas variações sofreram pequena alteração no final da curva neste espaço de tempo. Mas como pode ser observado nas Figuras 6.13 e 6.14 quando tem-se um espaço de tempo maior verificou-se a importância da constante de degradação no sistema, pois quando este parâmetro foi

considerado nulo, o que seria viável pela análise de sensibilidade, observou-se que a curva de ruptura atingiu o valor de C/C_0 igual a 1. Desta forma, mostra-se o ataque dos sítios ativos do material polimérico à molécula de AC e explica o baixo rendimento do processo do AC durante o processo de adsorção.

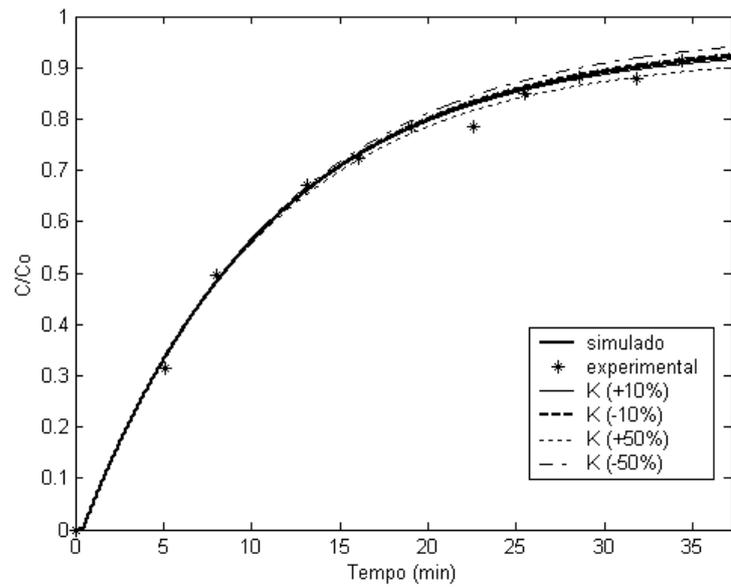


Figura 6.10: Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina

Amberlite IRA, variando o parâmetro $K \pm 10\% \text{ cm.s}^{-1}$ e $K \pm 50\% \text{ cm.s}^{-1}$ ($Q = 5,2 \text{ mL/min}$).

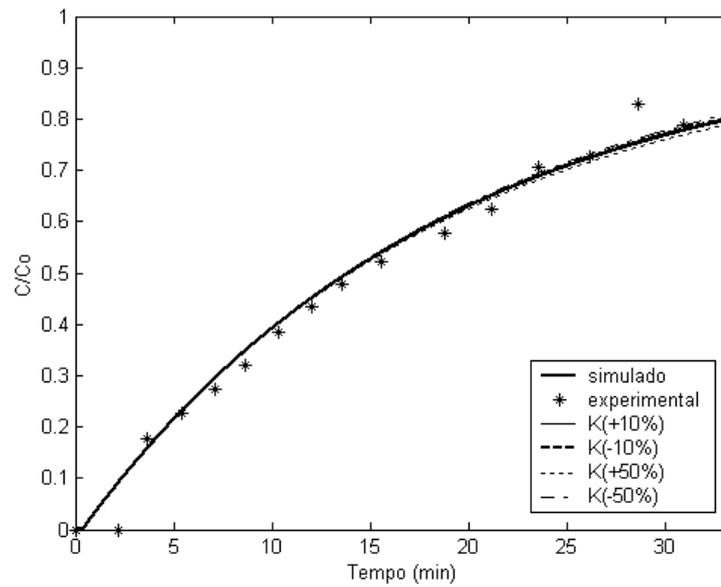


Figura 6.11: Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina

Amberlite IRA, variando o parâmetro $K \pm 10\% \text{ cm.s}^{-1}$ e $K \pm 50\% \text{ cm.s}^{-1}$ ($Q = 6,5 \text{ mL/min}$).

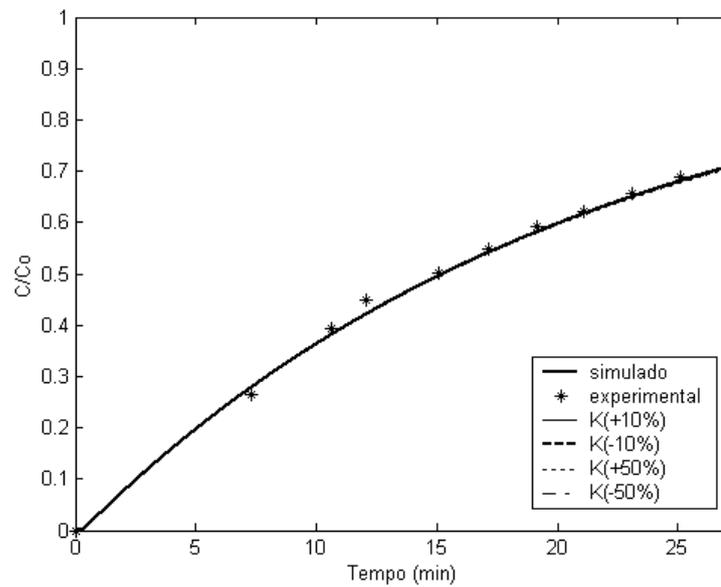


Figura 6.12: Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina

Amberlite IRA, variando o parâmetro $K \pm 10\% \text{ cm.s}^{-1}$ e $K \pm 50\% \text{ cm.s}^{-1}$ ($Q = 7,7 \text{ mL/min}$).

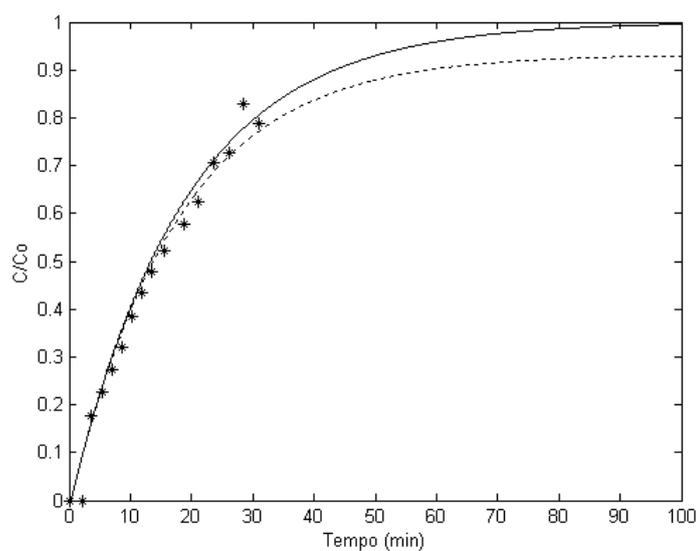


Figura 6.13: Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina Amberlite IRA, linha contínua ($K=0$) e linha tracejada ($K=0,8 \times 10^{-3}$) ($Q = 6,5 \text{ mL/min}$).

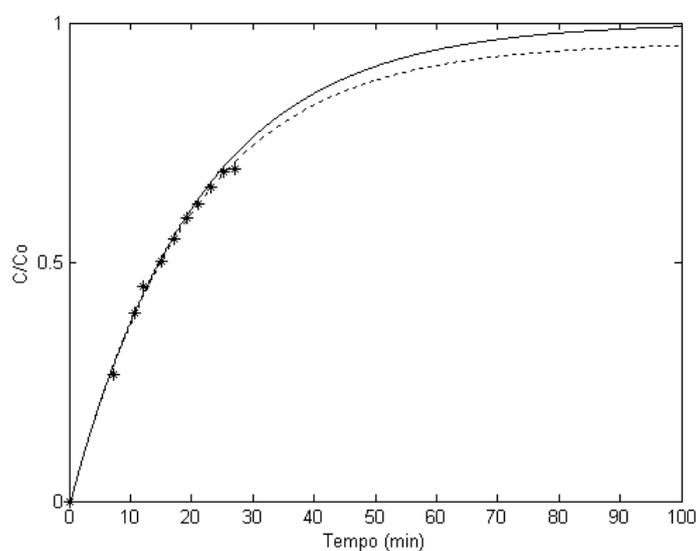


Figura 6.14: Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina Amberlite IRA, linha contínua ($K=0$) e linha tracejada ($K=0,8 \times 10^{-3}$) ($Q = 7,7 \text{ mL/min}$).

6.3.2 Método da Seqüência

O método da seqüência em conjunto com o método de diferenças finitas foi utilizado para simulação dinâmica de sistemas de leito fixo. As equações da fase líquida foram resolvidas pelo método da seqüência e as equações da fase sólida pelo método de diferenças finitas. A aplicação da metodologia proposta ao processo de purificação do ácido clavulânico em coluna recheada mostrou seu bom desempenho, cuja curva de ruptura é bem próxima da curva de ruptura obtida pelo método de diferenças finitas, mostrando, assim, a eficiência da metodologia proposta. Os resultados da simulação usando a metodologia proposta são mostrados nas Figuras (6.15), (6.16) e (6.17).

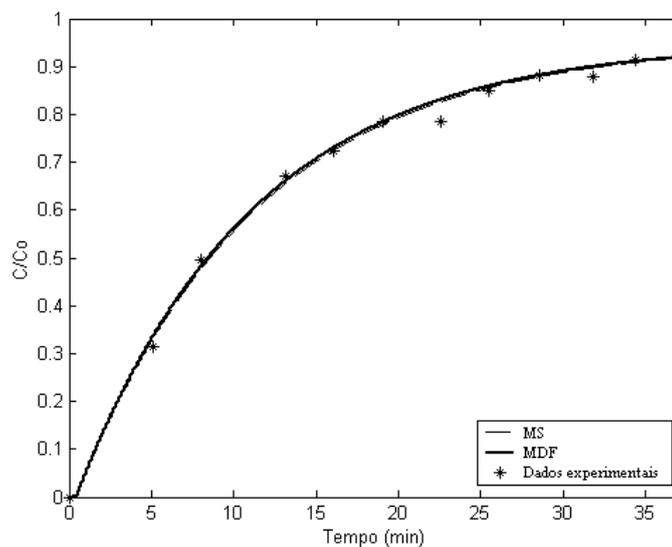


Figura 6.15: Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina Amberlite IRA 400 ($Q = 5,2 \text{ mL/min}$) pelo MS e MDF.

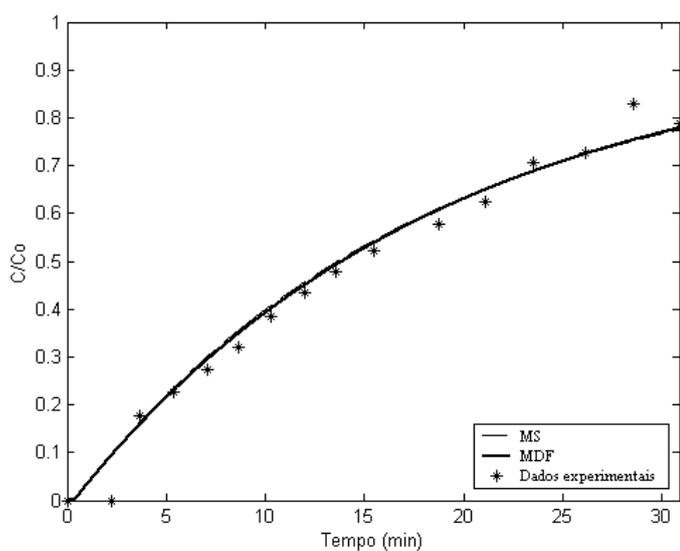


Figura 6.16: Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina Amberlite IRA 400 ($Q = 6,5 \text{ mL/min}$) pelo MS e MDF.

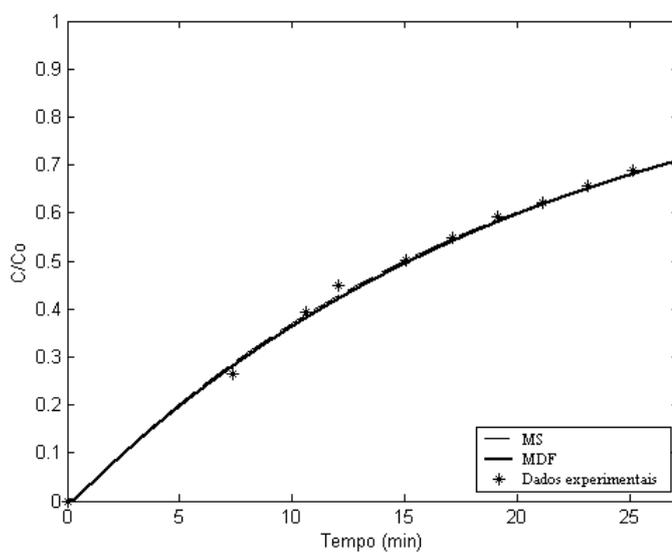


Figura 6.17: Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina Amberlite IRA 400 ($Q = 7, \text{ mL/min}$) pelo MS e MDF.

6.4 Conclusões

O modelo proposto representou adequadamente a adsorção do AC em coluna recheada com a resina Amberlite IRA400. A modelagem permitiu a determinação de três parâmetros importantes para o processo de adsorção, o coeficiente de transferência de massa (k_f), o coeficiente de dispersão axial (D) e a constante de degradação pelos sítios da resina (K). Análise de sensibilidade demonstrou que a coeficiente de transferência de massa exerce forte influência nos resultados do modelo. Pela simulação do processo foi possível concluir que o processo é limitado tanto pela etapa de degradação durante a adsorção quanto pela transferência de massa, indicando que ambos devem ser levados em conta na análise do processo deste tipo de processo em coluna de leito fixo.

Comparando com o coeficiente de transferência de massa (k_f) a constante de degradação teve uma menor importância no comportamento da curva de ruptura, pois as curvas de ruptura fornecida pelas variações sofreram pequena alteração no final da curva num determinado espaço de tempo. Mas num espaço de tempo maior verificou-se a importância da constante de degradação no sistema, pois quando este parâmetro foi considerado nulo, observou-se que a curva de ruptura atinge o valor de C/C_0 igual a 1. Desta forma, mostra-se que a degradação do AC nos sítios da resina é um fator que não permite que a curva de ruptura não atinja o valor de C/C_0 igual a 1 e explica o baixo rendimento do processo do AC durante o processo de adsorção.

A aplicação da metodologia utilizando o método de diferenças finitas em conjunto com o método da seqüência na resolução das equações que representam o processo de purificação do AC em coluna recheada mostrou seu bom desempenho, cuja curva de ruptura é

bem próxima da curva de ruptura obtida pelo método de diferenças finitas, mostrando, assim, a eficiência da metodologia proposta para solucionar problemas deste tipo.

7 RESULTADOS E DISCUSSÕES

SIMULAÇÃO DO PROCESSO DE PURIFICAÇÃO DO AC POR TROCA IÔNICA EM COLUNA DE LEITO FIXO COM CALDO ULTRAFILTRADO E EXTRAÇÃO ATRAVÉS DOS SISTEMAS DE DUAS FASES AQUOSAS

A partir dos dados experimentais obtidos por Silva et al. (2008) realizou-se a modelagem do processo de adsorção em tanque agitado e do processo de adsorção em coluna de leito fixo, onde se integrou a adsorção por troca iônica para a re-extração do AC extraído pelo sistema de duas fases aquosas (ATPS).

7.1 Condições utilizadas na resolução do modelo

Os dados experimentais da concentração relativa de AC em função do tempo de alimentação e ao estudo cinético de adsorção de AC com PEG 600 e fosfato na resina Amberlite IRA 400 foram obtidos do trabalho de Silva et al. (2008), que utilizou um sistema de duas fases aquosas composta por polietileno glicol (PEG) e fosfato de potássio para a purificação do AC. A fase de topo, rica em PEG, contendo o ácido clavulânico foi submetida à re-extração por adsorção de troca iônica com a resina Amberlite IRA-400Cl. O ácido clavulânico foi completamente extraído da fase PEG através deste processo. Além disso, foi possível obter uma purificação de 1,3 vez em relação ao fosfato presente nesta fase de topo. O rendimento do processo de adsorção em coluna de leito fixo foi de 81,6%. Para experimentos em tanque agitados o rendimento do ácido clavulânico foi de 66,9 a 74,59% e fator de purificação em relação ao PEG de 7,6 a 29,1.

7.1.1 Processo de adsorção em tanque agitado

Os dados experimentais relativo ao estudo cinético de adsorção de AC com PEG 600 e fosfato na resina Amberlite IRA 400 para os três experimentos realizados com diferentes temperaturas são apresentados na Tabela 7.1 (Silva et al., 2008). Na Tabela 7.2 são apresentados os dados utilizados na simulação do modelo.

Tabela 7.1: Parâmetros da isoterma de equilíbrio segundo modelo de Langmuir para diferentes temperaturas.

Temperatura (°C)	q_m (mg _{AC} /g _{res})	K_d (mg/L)	Co (mg/L)
10°C	0,127	5,53	82,6
20°C	0,139	8,56	86,4
30°C	0,149	9,45	87,1

Os estudos de adsorção e dessorção em batelada foram feitos conforme o método descrito por Barboza et al. (2002). Em um frasco de vidro de 200ml provido de agitação mecânica 200 rpm (impelidor turbina) foram adicionados 50g de resina e 100mL de fase topo do SFA contendo AC. Foram retiradas alíquotas em intervalos de tempo definidos durante a adsorção e para eluição do AC foi utilizada uma solução 5% de NaCl e a sua concentração foi analisada conforme descrito em métodos de análise de AC.

O método numérico para resolver as equações que representam o processo de batelada foi o método de diferenças finitas.

Tabela 7.2: Parâmetros utilizados na validação do modelo matemático.

Parâmetros	Valor	Unidades
ε_p	0,4	-
ρ_s	$1,2 \times 10^{-3}$	g.L ⁻¹
r_p	0,0645	cm
V_S	50	mL
V_I	100	mL

7.1.1.1 Estimação dos parâmetros do modelo e simulação

Por não possuir dados do coeficiente de difusividade efetiva do AC nos microporos da resina (D_p), da constante de degradação nos poros da resina (K), da constante cinética intrínseca (k_I) e do coeficiente de transferência de massa (k_f), foi necessário utilizar o comando "fminsearch" para minimizar a função objetivo da somatória dos mínimos quadrados e assim estimar estes parâmetros (equação (6.1)). Os resultados computacionais foram obtidos do programa Matlab 6 e o método numérico utilizado foi o método de diferenças finitas.

Os parâmetros do modelo heterogêneo (k_f , D_p , K e k_I) foram estimados pelo ajuste do modelo aos dados experimentais obtidos do estudo cinético de adsorção de AC no PEG 600, os quais são apresentados na Tabela 7.2. O valor de K foi obtido utilizando como a estimativa inicial os resultados obtidos por Bersanetti et al. (2005) para uma solução provinda de caldo fermentado a pH de 6,2 na temperatura de 10°C. Nas simulações efetuadas, os valores de k_f e de D_p foram obtidos utilizando como estimativa inicial os resultados obtidos por Barboza et al. (2002).

Com relação aos valores finais da constante de degradação (K), para efeito de comparação Bersanetti et al. (2005) obtiveram o valor para a constante de degradação igual a $8,44 \times 10^{-7}$ 1/s utilizando caldo fermentação a pH de 6,2 na temperatura de 10°C. Mendes et al. (2005), utilizando os dados experimentais de Barboza et al. (2002) obtiveram o valor igual a $5,44 \times 10^{-7}$ 1/s. No presente trabalho, os valores finais obtidos para K ficam na faixa de $1,5 \times 10^{-5}$ 1/s a $1,6 \times 10^{-5}$ 1/s. A Tabela 7.3 apresenta um resumo dos valores da constante de degradação obtidos nos trabalhos mencionados e os valores obtidos neste trabalho.

Tabela 7.3: Parâmetro estimado e de literatura em diversas temperaturas para a constante de degradação.

T(°C)	K (1/s)
Neste trabalho com os dados de Silva et al. (2008)	
10	$1,40 \times 10^{-5}$
20	$1,50 \times 10^{-5}$
30	$1,60 \times 10^{-5}$
Neste trabalho com os dados de Mendes (2004)	
10	$1,5 \times 10^{-3}$
10	8×10^{-4}
10	3×10^{-4}
Bersanetti et al. (2005)	
10	$8,44 \times 10^{-7}$
Mendes et al. (2005)	
10	$5,44 \times 10^{-7}$

Os resultados da Tabela 7.3 mostraram que os valores obtidos para a constante de degradação quando se utilizou os dados experimentais de Silva et al. (2008) foram superiores ao valor obtido por Bersanetti et al. (2005) para o AC. Isto pode ser explicado pelo fato de que o valor do pH no micro ambiente de um trocador de íons não ser o mesmo da solução utilizada. Comparando os valores obtidos para a constante de degradação do trabalho de Silva et al. (2008) com os valores obtidos para a constante de degradação quando se utilizou os dados experimentais de Mendes (2004) pode-se observar na Tabela 7.3 que os valores foram menores. Isto pode ser explicado pelo fato que quando se utilizou os dados experimentais de Mendes (2004) com caldo sem ultrafiltrar e a solução foi clarificada por

abaixamento de pH se estimou a constante de degradação utilizando dados do processo de adsorção em leito fixo e quando se estimou a constante de degradação utilizando os dados de Silva et al. (2008) os dados foram do processo de adsorção em tanque agitado considerando SDFA com PEG e fosfato.

Os resultados da Tabela 7.4 mostraram que o parâmetro cinético k_1 mostrou sensibilidade devido à variação da temperatura, um resultado já esperado em vista da variação da constante de equilíbrio com a temperatura. O parâmetro k_1 é visivelmente menor em altas temperaturas, provavelmente, pois o estado de agitação entre as moléculas aumenta e a dessorção é desfavorecida. Ainda com relação ao valor final da constante cinética de primeira ordem (k_1) para efeito de comparação, Barboza et al. (2002) obtiveram o valor para k_1 igual a 1,7 L/g.min durante o processo de adsorção em tanque agitado do AC na resina de troca iônica Amberlite IRA 400 utilizando caldo de fermentação a pH de 6,2 na temperatura de 10°C. No presente trabalho, os valores finais obtidos para k_1 ficam na faixa de 3,9 L/g.min e 4,5 L/g.min. Este parâmetro apresentou a mesma ordem de grandeza dos da literatura.

Observando a Tabela 7.4 vê-se que a concentração inicial de AC parece afetar os valores da difusividade efetiva (D_p). O mesmo fato foi observado por Mayer et al. (1997) e Almeida (2003). Também pode ser observado que valores da concentração inicial próximos resultam num mesmo valor para o coeficiente de difusividade efetiva, o mesmo fato foi mostrado por Almeida (2003).

Com relação aos valores finais dos coeficientes de transferência de massa no filme (k_f) e da difusividade efetiva (D_p), para efeito de comparação Barboza et. al. (2002) obtiveram os valores para o coeficiente de transferência de massa variando de $(5,3 \text{ a } 6,7) \times 10^{-2}$ cm/s e para o coeficiente de difusividade efetiva variando de $(0,09 \text{ a } 0,9) \times 10^{-4}$ cm²/s utilizando caldo fermentação a pH de 6,2 na temperatura de 10°C. No presente trabalho, os valores finais obtidos para o coeficiente de transferência de massa foram na faixa de $2,4 \times 10^{-3}$ cm/s a

$2,5 \times 10^{-3}$ cm/s e para o coeficiente de difusividade efetiva foram na faixa de $(5,2 \text{ a } 8,15) \times 10^{-4}$ cm²/s. Na análise do coeficiente de transferência de massa observa-se que os valores obtidos neste trabalho foram menores que os valores obtidos da literatura, assim nesta análise deve levar em conta que este parâmetro é afetado pelas propriedades físicas do líquido e pelas características geométricas das biopartículas, como a partícula utilizada foi a mesma, o que agravou este fato foram as propriedades físicas do líquido. Com relação a difusividade efetiva observa-se que os valores obtidos neste trabalho foram maiores que os valores obtidos da literatura, este fato pode ser explicado porque o PEG pode arrastar o AC no interior dos poros.

A Tabela 7.4 apresenta um resumo dos valores de difusividade efetiva, do coeficiente de transferência de massa, da constante cinética de primeira ordem obtido no trabalho mencionado e os valores obtidos neste trabalho.

Observa-se que os valores obtidos para o coeficiente de transferência de massa neste trabalho obtido com os dados experimentais de Silva et al. (2008) foram menores que os valores obtidos no trabalho de Barboza et al. (2002), isto pode ser explicado pelo fato de que os dados experimentais referentes ao trabalho de Silva et al. (2008) se refere ao caldo ultrafiltrado com PEG e fosfato, sendo mais viscoso quando comparado com os dados de Barboza et al. (2002) o qual se refere ao caldo sem ultrafiltrar, onde a solução foi clarificada por abaixamento de pH.

Com relação a dispersão axial esta depende da difusividade molecular, então fica claro porque com os dados de Silva et al. (2008) foram maiores do que com os dados de Mendes (2004), ou seja, Silva et al. (2008) utilizou PEG e no caso de Mendes (2004) água, como PEG tem massa molecular maior que a da água, tem-se a difusividade molecular maior.

Tabela 7.4: Parâmetros estimados e de literatura em diversas temperaturas.

T(°C)	C _o (mg/mL)	k _f ×10 ² (cm/s)	k ₁ × (L/g.min)	D _p ×10 ⁴ (cm ² /s)
Neste trabalho com dados de Silva et al. (2008)				
10	82,6	0,240	4,5	5,2
20	86,4	0,245	4,2	8,15
30	87,1	0,250	3,9	8,15
Barboza et al. (2002)				
10	105	5,3	1,7	0,90
10	937	6,7	1,7	0,87
10	1420	5,9	1,7	0,09

Foi realizada a simulação do modelo considerando diversos pontos, observou-se que o número de pontos apropriados para a simulação do modelo heterogêneo foi 600. Esta quantidade de pontos foi suficiente, pois observou-se que com este número de pontos o sistema atingiu o estado permanente. A integração no tempo foi realizada com o comando *ode23* do programa Matlab.

Observando a Figura 7.1 pode-se verificar que o modelo proposto apresentou um bom ajuste com relação aos dados experimentais (Silva et al., 2008). A Figura 7.1 apresenta os pontos experimentais e a respectiva solução do modelo matemático para a adsorção em tanque agitado, descrito pelas equações (5.3)-(5.9), para as temperaturas 10°C, 20°C e 30°C.

O coeficiente de difusividade efetiva (D_p), a constante de degradação nos poros da resina (K) e a constante cinética intrínseca (k_1) foram posteriormente utilizados na solução do modelo que descreve o processo de adsorção em leito fixo.

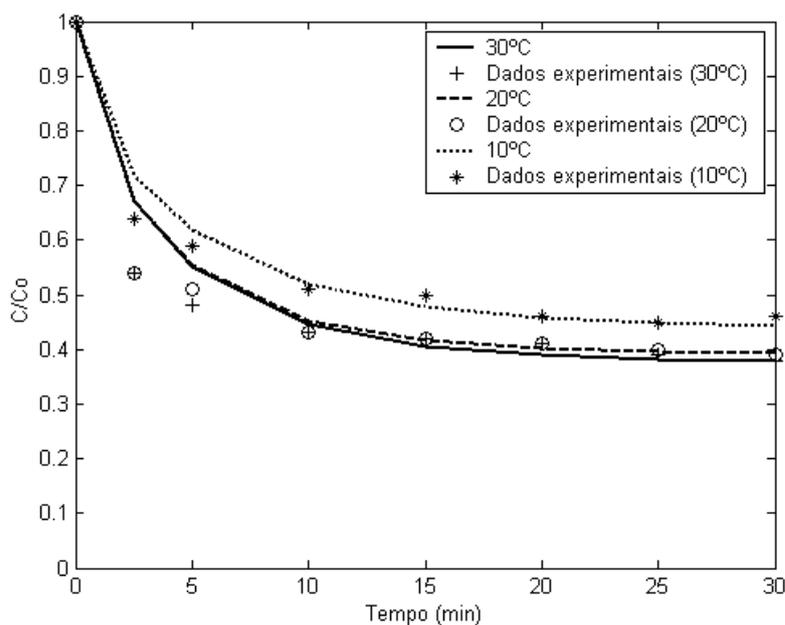


Figura 7.1: Dados experimentais e simulados da cinética de adsorção do AC na resina Amberlite IRA 400 em frasco agitado.

7.1.2 Processo de adsorção em coluna de leito fixo

Para a resolução do modelo que descreve o processo de adsorção em leito fixo, foi utilizado o método da seqüência aplicado a fase móvel que escoava através do leito de partículas e método de diferenças finitas para o interior das partículas. Como foi mostrado no capítulo 5 esta metodologia mostrou-se adequada para solucionar problemas deste tipo.

Os dados experimentais da concentração relativa de AC em função do tempo de alimentação para os três experimentos são apresentados na Tabela 7.5. As curvas de ruptura foram obtidas alimentando a coluna com solução de AC até a saturação da resina, utilizando um leito com altura de 40 cm e diâmetro de 1,6 cm, e um pH 6,2.

Tabela 7.5: Experimentos realizados com diferentes temperaturas.

Experimento	T (°C)	C_0 (mg.L⁻¹)
1	10	101,3
2	20	150,8
3	30	132,8

Na Tabela 7.6 são apresentados os dados utilizados na simulação do modelo. Os valores da constante cinética, da difusividade efetiva e da constante de degradação foram estimados no processo de adsorção em batelada como mostrado anteriormente.

Tabela 7.6: Parâmetros utilizados na validação do modelo matemático para levantamento da curva de ruptura.

Parâmetro	Valor	Unidade
Q	6,0	mL.min ⁻¹
v_s	0,05	cm.s ⁻¹
ε	0,4	-
ε_p	0,4	-
ρ_s	$1,2 \times 10^{-3}$	g.L ⁻¹
r_p	0,0645	cm

Por não possuir dados do coeficiente de dispersão axial (D) e do coeficiente de transferência de massa (k_f), foi necessário utilizar o comando "fminsearch" para minimizar a função objetivo da somatória dos mínimos quadrados e assim estimar estes coeficientes.

Tabela 7.7: Valores estimados para os parâmetros k_f e o valor estimado para o coeficiente de dispersão axial.

Experimento	T(°C)	$k_f \times 10^6$ (cm/s)	D (cm ² /s)
1	10	5,9	0,15
2	20	2,0	0,11
3	30	6,0	0,09

Nas simulações efetuadas, o valor de coeficientes de transferência de massa (k_f) e o da dispersão axial (D) foram obtidos utilizando como estimativa inicial os resultados obtidos na simulação do processo de purificação do AC em coluna de leito fixo com caldo sem ultrafiltrar. Para as temperaturas de 10°C, 20°C e 30°C o ajuste forneceu os seguintes valores para k_f : $5,9 \times 10^{-6}$ cm/s, 2×10^{-6} cm/s e 6×10^{-6} cm/s, respectivamente. Como pode ser observado o coeficiente de transferência de massa afetou o comportamento da coluna de adsorção, o que era esperado, pois verifica-se que à medida que o valor de k_f aumenta, ocorre uma diminuição do valor final de C/C_0 em função do tempo, sendo que o valor de $C/C_0=1,0$, poderia ser atingido com um tempo maior de operação. Quando o valor do coeficiente de transferência de massa aumenta, ocorre uma diminuição da camada de líquido estagnada ao redor da partícula, decrescendo, assim, a resistência, à transferência de massa externa, ocorrendo uma aproximação do valor da concentração da interface sólido-líquido com o valor da concentração na fase líquida, passando, portanto, o processo a ser limitado pela adsorção e difusão.

Com relação aos valores finais dos coeficientes de transferência de massa no filme (k_f) e ao coeficiente de dispersão axial (D), para efeito de comparação na simulação do processo de purificação em coluna de leito fixo com caldo sem ultrafiltrar foi obtido os seguintes

valores para o coeficiente de transferência de massa variando de $(1,9 \text{ a } 3,5) \times 10^{-3} \text{ cm/s}$ e para o coeficiente de dispersão axial variando de $(0,03 \text{ a } 0,045) \text{ cm}^2/\text{s}$ utilizando dados de Mendes (2004). Na simulação do processo de purificação em coluna de leito fixo com caldo ultrafiltrado e extração através do sistema de duas fases aquosas os valores finais obtidos para o coeficiente de transferência de massa foram na faixa de $2,0 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ a $6,0 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ e para o coeficiente de dispersão axial foram na faixa de $0,09 \text{ cm}^2/\text{s}$ a $0,15 \text{ cm}^2/\text{s}$. Na análise do coeficiente de transferência de massa observa-se que os valores obtidos neste trabalho foram menores que os valores obtidos da literatura, assim nesta análise deve levar em conta que este parâmetro é afetado pelas propriedades físicas do líquido e pela características geométricas das biopartículas, como utilizada foi a partícula foi a mesma o que agravou este fato foi as propriedades físicas do líquido. Com relação ao coeficiente de dispersão axial observa-se que os valores obtidos com caldo ultrafiltrado (Silva et al., 2008) foram maiores que os valores obtidos no trabalho com caldo sem ultrafiltrar (Mendes, 2004), este fato pode ser explicado pelo mesmo motivo do coeficiente de difusividade efetiva, isto é, por ter sido utilizado PEG como solvente.

A Tabela 7.8 apresenta um resumo dos valores do coeficiente de dispersão axial e do coeficiente de transferência de massa obtidos com caldo sem ultrafiltrar (Mendes, 2004) e os valores obtidos com caldo ultrafiltrado (Silva et al., 2008).

O perfil obtido pelo modelo nos três experimentos representou adequadamente a adsorção do AC em coluna recheada com a resina IRA 400, o que é observado nas Figuras 7.2, 7.3 e 7.4, pois o modelo apresentou um bom ajuste com relação aos dados experimentais.

Tabela 7.8: Parâmetros estimados e de literatura em diversas temperaturas.

$T(^{\circ}\text{C})$	Q (mL/min)	k_f (cm.s ⁻¹)	D (cm ² .s ⁻¹)
Neste trabalho com dados Silva et al. (2008)			
10	6,0	$5,9 \times 10^{-6}$	0,15
20	6,0	$2,0 \times 10^{-6}$	0,11
30	6,0	$6,0 \times 10^{-6}$	0,09
Neste trabalho com dados Mendes (2004)			
10	5,2	$1,9 \times 10^{-3}$	0,030
10	6,5	$2,9 \times 10^{-3}$	0,040
10	7,7	$3,5 \times 10^{-3}$	0,045

As Figuras 7.2, 7.3 e 7.4, respectivamente apresentam os pontos experimentais da curva de ruptura e a respectiva solução do modelo heterogêneo, descrito pelas equações (5.10)-(5.19), para as temperaturas 10°C, 20°C e 30°C. Como pode ser observado a curva de ruptura para o AC obtido pelo modelo não atingiu o valor de C/C_0 igual a 1, tal como discutido por Mayer et. al. (1996), isto ocorre devido à degradação do AC quando adsorvido nos sítios da resina. Esta degradação é prevista no modelo proposto.

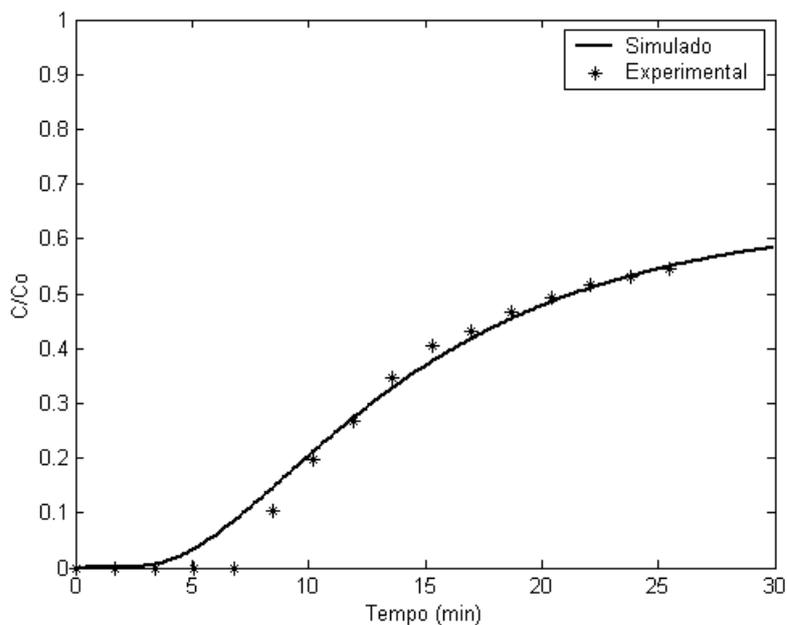


Figura 7.2: Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina Amberlite IRA 400 (10°C).

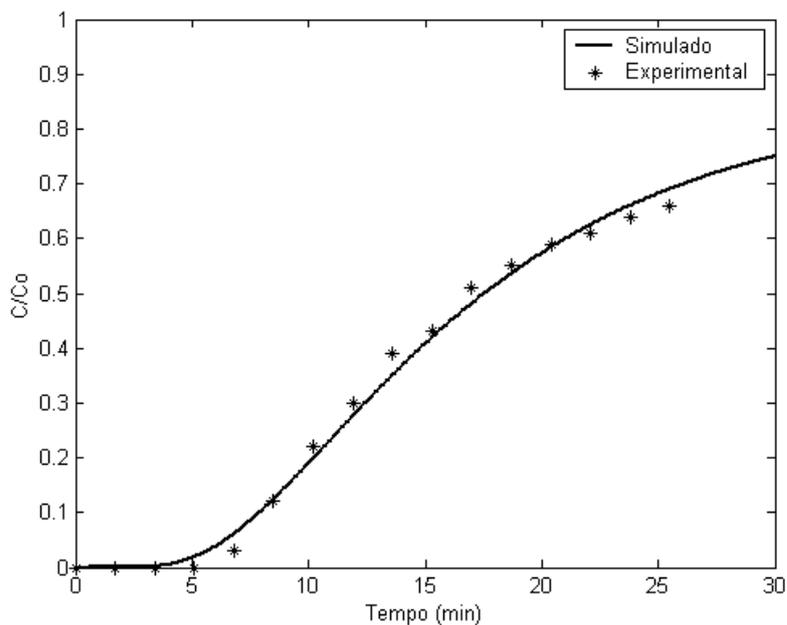


Figura 7.3: Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina Amberlite IRA 400 (20°C).

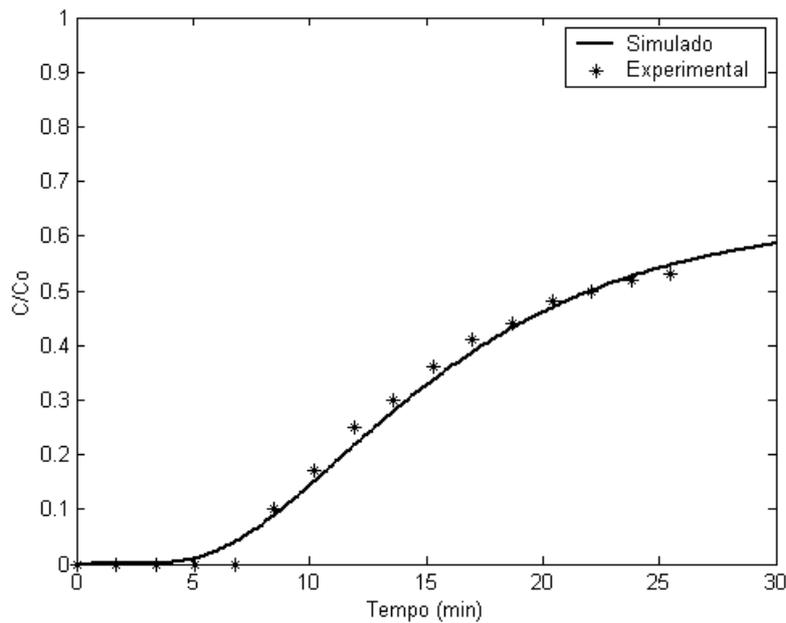


Figura 7.4: Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina Amberlite IRA 400 (30°C).

7.2 Conclusões

O modelo proposto representou adequadamente a adsorção do AC em tanque agitado e em coluna de leito fixo em coluna recheada com a resina Amberlite IRA400. A modelagem do processo de adsorção em tanque agitado permitiu a determinação de quatro parâmetros importantes para o processo de adsorção: D_p , K , k_1 , e o k_f . O coeficiente de difusividade efetiva (D_p), a constante de degradação nos poros da resina (K) e a constante cinética intrínseca (k_1) foram posteriormente utilizados na solução do modelo que descreve o processo de adsorção em leito fixo. A modelagem do processo de adsorção em coluna de leito fixo permitiu a determinação de dois parâmetros importantes para o processo de adsorção, o coeficiente de dispersão axial (D) e o coeficiente de transferência de massa (k_f).

8 RESULTADOS E DISCUSSÕES

INFLUÊNCIA DOS AMINOÁCIDOS NA RE-EXTRAÇÃO POR TROCA IÔNICA DE ÁCIDO CLAVULÂNICO EXTRAÍDO POR SISTEMAS DE DUAS FASES AQUOSAS E SIMULAÇÃO DO PROCESSO DE PURIFICAÇÃO DO AC

Neste capítulo, além do estudo da modelagem matemática do processo de adsorção em tanque agitado e do processo de adsorção em coluna de leito fixo, é apresentado um estudo experimental utilizando o etanol na fase PEG como agente promotor da precipitação do sal fosfato na extração/re-extração do AC por extração por sistemas de duas fases aquosas (SDFA) com PEG e conjugado com adsorção por troca iônica na etapa de re-extração, e também a separação dos aminoácidos presentes em maior concentração no caldo ultrafiltrado.

Inicialmente, verificou-se os melhores rendimentos em termos de separação entre o AC e os aminoácidos, avaliou-se, para a coluna de leito fixo, o efeito da vazão de alimentação, sendo que duas vazões foram utilizadas: 5mL/min e 7,5mL/min. A temperatura da coluna foi de 20°C, uma vez que os estudos anteriores mostraram ser esta temperatura a que proporciona melhores resultados para coluna de leito fixo (Silva et. al. 2008a).

Para a etapa de extração, a análise dos resultados foi feita a partir do cálculo do coeficiente de partição (equação (4.1)) enquanto que para a etapa de re-extração por troca iônica os resultados foram analisados em termos do fator de concentração (FC) da degradação (D) e do rendimento (Y) conforme as equações (4.2); (4.3) e (4.4).

Os dados cinéticos foram obtidos do trabalho de Barreto (2009). Os resultados para o AC e para os aminoácidos são mostrados a seguir.

8.1 Resultados obtidos para a extração do ácido clavulânico nos SDFA com PEG 600

Na Tabela 8.1 apresentam-se os valores de concentrações de AC na fase de topo, na fase de fundo e na fase de topo após a precipitação dos sais de fosfato com etanol, para os ensaios na coluna de leito fixo, realizados em duas velocidades de alimentação. Com os valores de concentrações de AC em cada fase, foi possível determinar o coeficiente de partição, equação 3.1, conforme apresentado na Tabela 8.1.

Tabela 8.1: Resultados experimentais obtidos da extração do ácido clavulânico com PEG 600, para a resina Amberlite IRA-400.

Ensaio	Vazão de alimentação (ml/min)	C_{amostra}	C_{ACfundo}	C_{ACtopo}	C_{ACetanol}	K_p (-)
		(mg/cm ³)	(mg/cm ³)	(mg/cm ³)	(mg/cm ³)	
1	5	754,2	40,6	332,2	105,9	8,2
2	7,5	871,4	33,8	351,3	160,8	10,4

A Figura 8.1 mostra os gráficos da variação da concentração de AC durante o procedimento experimental, com a coluna a 20°C, bem como a variação do pH, comparando-se as duas vazões de alimentação, 5mL/min e 7,5mL/min.

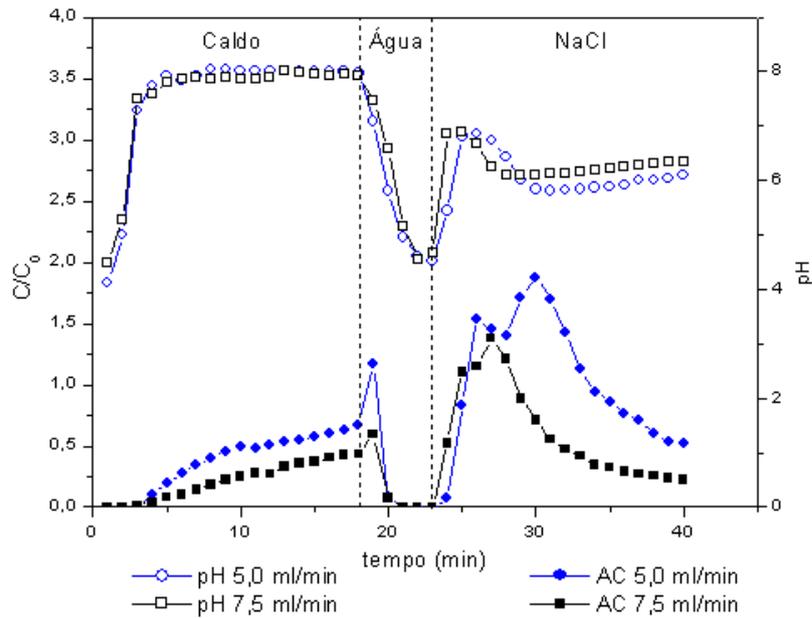


Figura 8.1: Concentração de AC e pH na saída do leito fixo, 20°C

Pela Figura 8.1 é possível observar que a menor vazão de alimentação proporciona maior fator de concentração, como mostra a Tabela 8.2. O pH manteve-se em torno de 6,2 durante a eluição com NaCl 5% m/v.

Tabela 8.2: Fatores de concentração FC para diferentes vazões de alimentação.

Q (ml/min)	FC	Y	D
5,0	1,9	59%	41%
7,5	1,4	61%	39%

A vazão menor proporciona maior fator de concentração e para ambas as velocidades o fator de concentração, FC foi maior que 1 isto indica que este procedimento permite se concentrar o AC.

Para as mesmas velocidades de alimentação foram medidas as concentrações de aminoácidos durante a alimentação e a eluição com NaCl 5% m/v. Os resultados são apresentados nas Figura 8.2 e 8.3.

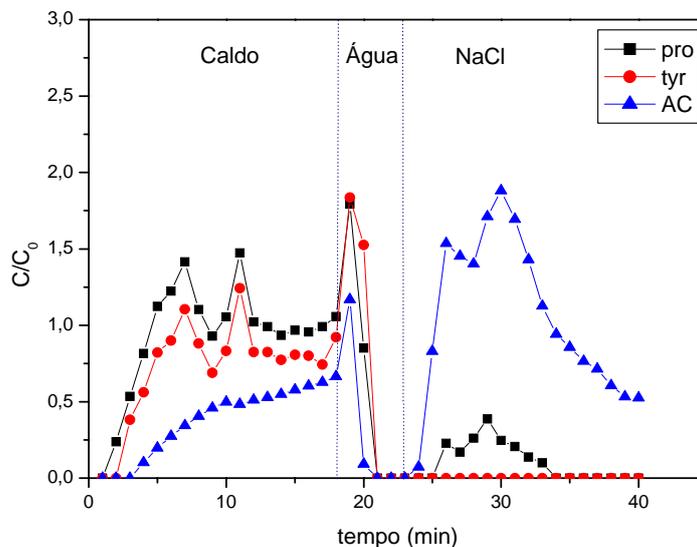


Figura 8.2: Gráfico para coluna, 20°C, com vazão de alimentação de 5 mL por minuto.

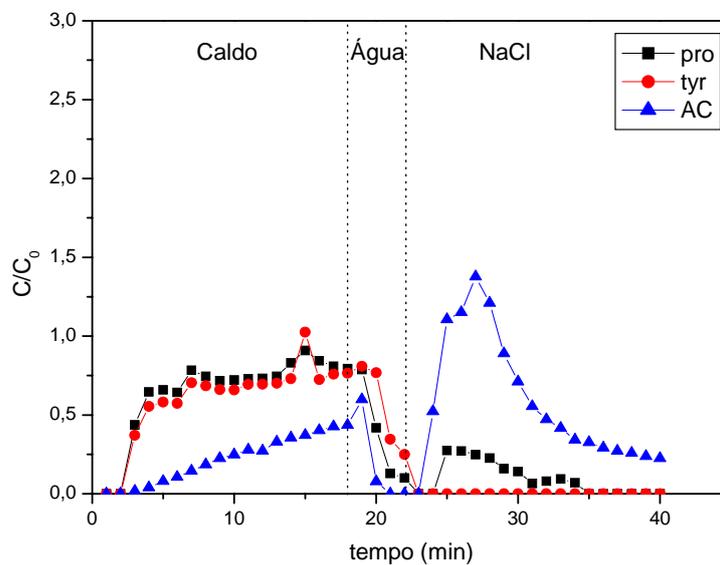


Figura 8.3: Gráfico para coluna, 20°C, com vazão de alimentação de 7,5 mL por minuto.

Observando-se os resultados apresentados nas Figuras 8.2 e 8.3 nota-se que para ambas as velocidades de alimentação foi possível separar com facilidade o AC e a tirosina. Já

para a prolina o tempo de saída é bastante próximo ao AC podendo, no entanto, serem separados. Além disso, para a prolina, é possível verificar uma significativa redução na saída da coluna em virtude de sua baixa afinidade à resina de troca iônica como pode ser demonstrados nos estudos cinéticos apresentados a seguir. Vale destacar que a lisina precipitou com a adição de etanol e a histidina não foi adsorvida pela resina.

8.2 Condições utilizadas na resolução do modelo

8.2.1 Processo de adsorção em tanque agitado

Os dados experimentais relacionados ao estudo cinético de adsorção de AC com PEG 600 e fosfato na resina Amberlite IRA 400, foram obtidos do trabalho de Barreto (2009), onde utilizaram o etanol na fase PEG como agente promotor da precipitação do sal fosfato na extração/re-extração do AC por extração por Sistemas de duas fases aquosas (SDFA).

Barreto (2009) realizaram os estudos cinéticos de troca iônica através de experimentos efetuados em tanque provido de agitação mecânica e controle de temperatura através de camisa e banho termostaticado. Todas as soluções tiveram suas temperaturas ajustadas para a temperatura do reator antes de serem inseridas.

Foram retiradas alíquotas em intervalos de tempo definidos durante as etapas de passagem da fase topo e eluição do AC com NaCl 5% (m/v) e a sua concentração foi analisada conforme descrito nos métodos. A relação entre a massa de resina e o volume de solução contendo AC (fase topo do SDFA + etanol, preparado conforme descrito nos métodos) foi sempre de 50g/100ml. Após a primeira

etapa (fase topo + etanol), foi realizada a retirada do excesso de PEG, lavando-se a resina com água deionizada (Milli-Q) e, a seguir, adicionaram-se 100ml de solução NaCl 5% (m/v) para a segunda etapa (eluição).

Os dados experimentais relativo ao estudo cinético de adsorção de AC com PEG 600 e fosfato na resina Amberlite IRA 400 estão apresentados na Tabela 8.3. Na Tabela 8.4 são apresentados os dados utilizados na simulação do modelo.

Tabela 8.3: Parâmetros da isoterma de equilíbrio segundo modelo de Langmuir para diferentes temperaturas.

Temperatura (°C)	q_m (mg _{AC} /g _{res})	K_d (mg/L)	C_0 (mg/L)
20°C	0,44	5,53	103,5

Tabela 8.4: Parâmetros utilizados na validação do modelo matemático.

Parâmetros	Valor	Unidades
ε_p	0,4	-
ρ_s	$1,2 \times 10^{-3}$	g.L ⁻¹
r_p	0,0645	cm
V_s	50	mL
V_1	100	mL

8.2.2 Estimação dos parâmetros do modelo e simulação

Por não possuir dados do coeficiente de difusividade efetiva do AC nos microporos da resina (D_p), da constante de degradação nos poros da resina (K), da constante cinética intrínseca (k_I) e do coeficiente de transferência de massa (k_f), foi necessário utilizar o comando "fminsearch" para minimizar a função objetivo da somatória dos mínimos quadrados e assim estimar estes parâmetros (equação (6.1)). Os resultados computacionais foram obtidos do programa Matlab 6 e o método numérico utilizado foi o método de diferenças finitas.

Os parâmetros do modelo heterogêneo (k_f , D_p , K e k_I) foram estimados pelo ajuste dos dados experimentais obtidos do estudo cinético de adsorção de AC com PEG 600 e fosfato na resina Amberlite IRA 400, os quais são apresentados na Tabela 8.5. O valor de K foi obtido utilizando como a estimativa inicial os resultados obtidos por Bersanetti et al. (2005) para uma solução provinda de caldo fermentado a pH de 6,2 na temperatura de 10°C. Nas simulações efetuadas, o valor de k_f foi obtido utilizando como estimativa inicial os resultados obtidos por Barboza et al. (2002).

Com relação aos valores finais dos coeficientes de transferência de massa no filme (k_f) e da difusividade efetiva (D_p), para efeito de comparação na simulação do processo de purificação em coluna de leito fixo com caldo ultrafiltrado por extração através do sistema de duas fases aquosas foram obtidos os seguintes valores para o coeficiente de transferência de massa variando de $(0,24 \text{ a } 0,25) \times 10^{-2}$ cm/s e para o coeficiente de difusividade efetiva variando de $(5,2 \text{ a } 8,15) \times 10^{-4}$ cm²/s utilizando dados de Silva et al. (2008). Na simulação do processo de purificação em coluna de leito fixo com caldo ultrafiltrado utilizando etanol na fase PEG como agente promotor da precipitação de fosfato na extração do AC os valores

finais obtidos para o coeficiente de transferência de massa foi de $1,3 \times 10^{-2}$ cm/s e para o coeficiente de difusividade efetiva foi de 17×10^4 cm²/s. Na análise do coeficiente de transferência de massa observa-se que os valores obtidos neste trabalho foram maiores que os valores obtidos na simulação do processo de purificação em tanque agitado com caldo ultrafiltrado e extração através dos sistemas de duas fases aquosas. Na Tabela 8.5 são apresentados os valores dos parâmetros estimados e de literatura.

Tabela 8.5: Parâmetros estimados e de literatura em diversas temperaturas.

T(°C)	C ₀ (mg/mL)	$k_f \times 10^2$ (cm/s)	$k_1 \times$ (L/g.min)	$D_p \times 10^4$ (cm ² /s)	$K \times 10^5$ (s ⁻¹)
Caldo ultrafiltrado com PEG+etanol (Barreto, 2009)					
20	103,5	1,3	3,9	17	1,60
Caldo ultrafiltrado com PEG+fosfato (Silva et al., 2008)					
10	82,6	0,24	4,5	5,2	1,40
20	86,4	0,245	4,2	8,15	1,50
30	87,1	0,250	3,9	8,15	1,60

A Figura 8.4 mostra o comportamento do AC durante a etapa de adsorção.

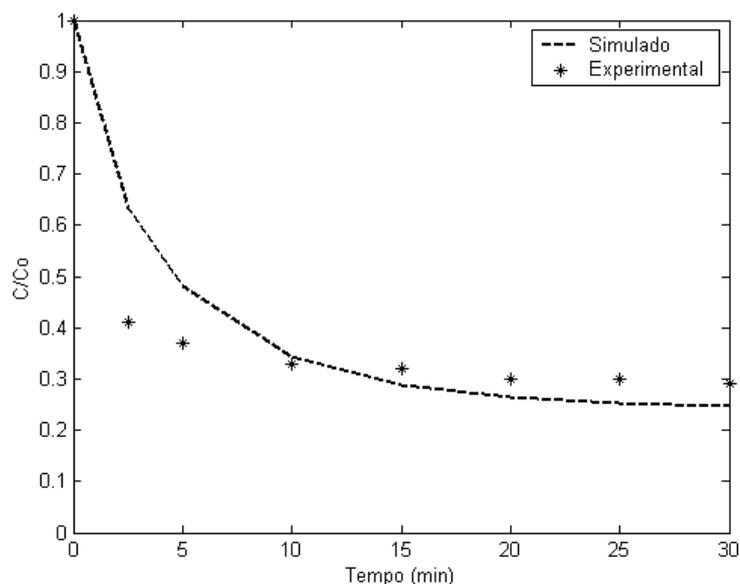


Figura 8.4: Dados experimentais e simulados da cinética de adsorção do AC na resina Amberlite IRA 400.

O método numérico para resolver as equações que representam o processo de batelada foi o método de diferenças finitas. Foi realizada a simulação do modelo considerando diversos pontos, observou-se que o número de pontos apropriados para a simulação do modelo heterogêneo foi 600. Esta quantidade de pontos foi suficiente, pois observou-se que com este número de pontos o sistema atingiu o estado permanente. A integração no tempo foi realizada com o comando *ode23* do programa Matlab.

Observando a Figura 8.4 pode-se verificar que o modelo proposto apresentou um bom ajuste com relação aos dados experimentais (Barreto, 2009). O coeficiente de difusividade efetiva (D_p), a constante de degradação nos poros da resina (K) e a constante cinética intrínseca (k_1) foram posteriormente utilizados na solução do modelo que descreve o processo de adsorção em leito fixo.

8.3 Processo de adsorção em coluna de leito fixo

Para a resolução do modelo que descreve o processo de adsorção em leito fixo foi utilizado o método da seqüência aplicado a fase móvel que escoava através do leito de partículas e método de diferenças finitas para o interior das partículas.

Os dados experimentais da concentração relativa de AC em função do tempo de alimentação para os dois experimentos são apresentados na Tabela 8.6. As curvas de ruptura foram obtidas alimentando a coluna com solução de AC até a saturação da resina, utilizando um leito com altura de 40 cm e diâmetro de 1.6 cm, e um pH 6,2.

Tabela 8.6: Experimentos realizados com diferentes vazões.

Experimento	Q (mL/min)	v_s (cm/s)	Co (mg.L ⁻¹)
1	5	0,04	332,2
2	7,5	0,06	351,3

Na Tabela 8.7 são apresentados os dados utilizados na simulação do modelo. Os valores da constante cinética, da difusividade efetiva e da constante de degradação foram estimados no processo de adsorção em batelada como mostrado anteriormente.

Tabela 8.7: Parâmetros utilizados na validação do modelo matemático para levantamento da curva de ruptura.

Parâmetro	Valor	Unidade
ε	0,4	-
ε_p	0,4	-
ρ_s	$1,2 \times 10^{-3}$	g.L^{-1}
r_p	0,0645	cm

Por não possuir dados do coeficiente de dispersão axial (D) e do coeficiente de transferência de massa (k_f), foi necessário utilizar o comando "fminsearch" para minimizar a função objetivo da somatória dos mínimos quadrados e assim estimar estes coeficientes. Nas simulações efetuadas, o valor estimado para k_f e para D , para cada experimento foi obtido utilizando como estimativa inicial para o ajuste da curva de ruptura, os valores obtidos na simulação do processo de purificação do AC em coluna de leito fixo e extração através dos sistemas de duas fases aquosas (Silva et al., 2008).

Com relação aos valores finais dos coeficientes de transferência de massa no filme (k_f) e ao coeficiente de dispersão axial (D), para efeito de comparação na simulação do processo de purificação em coluna de leito fixo com caldo ultrafiltrado foi obtido os seguintes valores para o coeficiente de transferência de massa variando de $(2,0 \text{ a } 5,9) \times 10^{-6}$ cm/s e para o coeficiente de dispersão axial variando de $(0,09 \text{ a } 0,15)$ cm²/s utilizando dados de Silva et al. (2008). Na simulação do processo de purificação em coluna de leito fixo com caldo ultrafiltrado (Barreto, 2009) os valores finais obtidos para o coeficiente de transferência de massa foram na faixa de $1,5 \times 10^{-6}$ cm/s a $5,0 \times 10^{-6}$ cm/s e para o coeficiente de dispersão axial foi igual a 0,15 cm²/s. Os resultados obtidos para caldo ultrafiltrado (PEG+etanol) foi da

mesma ordem de grandeza resultados obtidos na simulação do processo de purificação em coluna de leito fixo com caldo ultrafiltrado (PEG+fosfato).

Tabela 8.8: Parâmetros estimados e de literatura em diversas temperaturas.

$T(^{\circ}\text{C})$	Q (mL/min)	k_f (cm.s ⁻¹)	D (cm ² .s ⁻¹)
Caldo ultrafiltrado (PEG+fosfato) (Silva et al., 2008)			
10	6,0	$5,9 \times 10^{-6}$	0,15
20	6,0	$2,0 \times 10^{-6}$	0,11
30	6,0	$6,0 \times 10^{-6}$	0,09
Caldo ultrafiltrado (PEG+etanol)			
20	5	5×10^{-6}	0,15
20	7,5	$1,5 \times 10^{-6}$	0,15

Observa-se na Tabela 8.8 que os valores tanto para a constante de transferência de massa como para o coeficiente de dispersão axial foram de mesma ordem de magnitude dos valores obtidos quando se utilizou os dados de Silva et al. (2008). O perfil obtido pelo modelo nos dois experimentos representou adequadamente a adsorção do AC em coluna recheada com a resina IRA 400, o que é observado nas Figuras 8.5 e 8.6, pois o modelo apresentou um bom ajuste com relação aos dados experimentais.

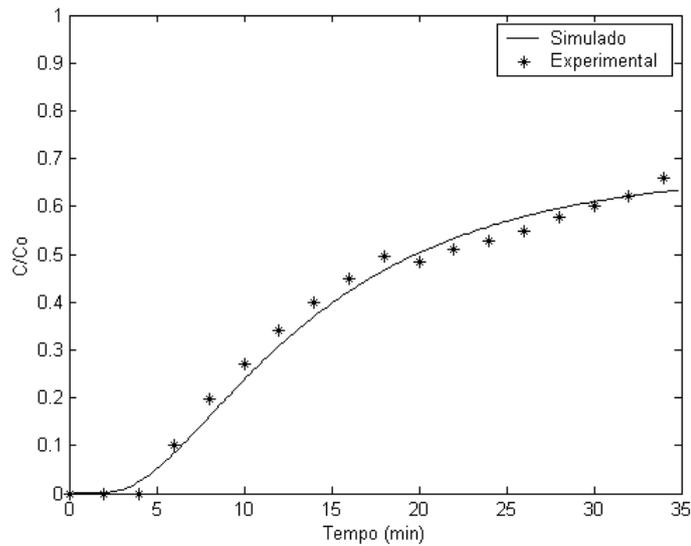


Figura 8.5: Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina Amberlite IRA 400 ($Q = 5 \text{ mL/min}$).

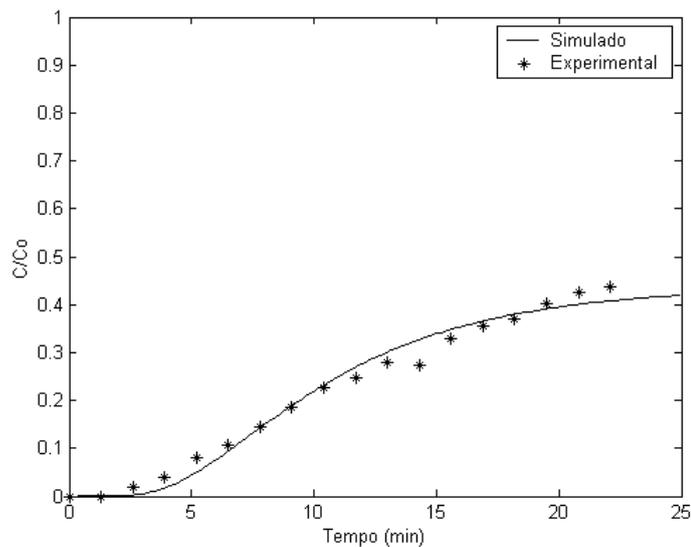


Figura 8.6: Curva de ruptura para o AC em coluna empacotada com resina Amberlite IRA 400 ($Q = 7,5 \text{ mL/min}$).

As Figuras (8.5) e (8.6), respectivamente, apresentam os pontos experimentais da curva de ruptura e a respectiva solução do modelo heterogêneo, descrito pelas equações (5.10)-(5.19), para as vazões 5 mL/min e 7,5 mL/min. Como pode ser observado a curva de

ruptura para o AC obtido pelo modelo não atingiu o valor de C/C_0 igual a 1, tal como discutido por Mayer et al. (1996), isto ocorre devido à degradação do AC quando adsorvido nos sítios da resina. Esta degradação é prevista no modelo proposto.

8.4 Conclusões

A partir dos resultados obtidos, conclui-se que, a resina separou o AC dos aminoácidos estudados. Observou-se que a utilização do etanol para precipitação dos sais de fosfato também inibe a degradação do mesmo.

O modelo proposto representou adequadamente a adsorção do AC em tanque agitado e em coluna de leito fixo em coluna recheada com a resina Amberlite IRA400. A modelagem do processo de adsorção em tanque agitado permitiu a determinação de quatro parâmetros importantes para o processo de adsorção, o coeficiente de difusividade efetiva do AC nos microporos da resina (D_p), a constante de degradação nos poros da resina (K), a constante cinética intrínseca (k_1) e o coeficiente de transferência de massa (k_f). O coeficiente de difusividade efetiva (D_p), a constante de degradação nos poros da resina (K) e a constante cinética intrínseca (k_1) foram posteriormente utilizados na solução do modelo que descreve o processo de adsorção em leito fixo.

A modelagem do processo de adsorção em coluna de leito fixo permitiu a determinação de dois parâmetros importantes para o processo de adsorção, o coeficiente de dispersão axial (D) e o coeficiente de transferência de massa (k_f).

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS E SUGESTÕES

As cinéticas de adsorção do AC na resina Amberlite IRA 400 foram bem representadas pelo modelo matemático proposto. A modelagem permitiu a determinação de vários parâmetros importantes do processo tais como parâmetros de transporte e as constantes cinéticas intrínsecas de adsorção.

Os modelos propostos representaram adequadamente a adsorção do AC em coluna recheada com a resina Amberlite IRA400. A modelagem permitiu a determinação de três parâmetros importantes para o processo de adsorção, o coeficiente de transferência de massa (k_f), o coeficiente de dispersão axial (D) e a constante de degradação pelos sítios da resina (K). Análise de sensibilidade demonstrou que a coeficiente de transferência de massa exerce forte influência nos resultados do modelo. Pela simulação do processo foi possível concluir que o processo é limitado tanto pela etapa de degradação durante a adsorção quanto pela transferência de massa, indicando que ambos devem ser levados em conta na análise do processo deste tipo de processo em coluna de leito fixo.

Comparando com o coeficiente de transferência de massa (k_f) a constante de degradação teve uma menor importância no comportamento da curva de ruptura, pois as curvas de ruptura fornecida pelas variações sofreram pequena alteração no final da curva num determinado espaço de tempo. Mas num espaço de tempo maior verificou-se a importância da constante de degradação no sistema, pois quando este parâmetro foi considerado nulo, observou-se que a curva de ruptura atinge o valor de C/C_0 igual a 1. Desta forma, mostra-se que a degradação do AC nos sítios da resina é um fator que não

permite que a curva de ruptura atinja o valor de C/C_0 igual a 1 e explica o baixo rendimento do processo do AC durante o processo de adsorção.

A aplicação da metodologia utilizando o método de diferenças finitas em conjunto com o método da seqüência na resolução das equações que representam o processo de purificação do AC em coluna recheada mostrou seu bom desempenho, cuja curva de ruptura é bem próxima da curva de ruptura obtida pelo método de diferenças finitas, mostrando, assim, a eficiência da metodologia proposta para solucionar problemas deste tipo.

As seguintes sugestões são dadas para elaboração de novos trabalhos:

- Testar modelos matemáticos utilizando diferentes materiais adsorventes e diferentes antibióticos;
- Testar outras isotermas de adsorção;
- Realizar a modelagem matemática e a simulação da adsorção e dessorção do processo de batelada, visando a obtenção de parâmetros cinéticos e de transporte de massa;
- Realizar a modelagem matemática dos processos em batelada e contínuo de adsorção de troca iônica;
- Aplicar o método da seqüência para resolver as equações diferenciais parciais envolvidas nos processos batelada e contínuo.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKSU, Z.; GONEN, F. Biosorption of phenol by immobilized activated sludge in a continuous packed bed: prediction of breakthrough curves. **Process Biochem.**, p. 1-16, 2003.
- ALMEIDA, R. M. R. G.; BARBOZA, M.; HOKKA, C. O. Continuous clavulanic acid adsorption process. **Applied Biochemistry and Biotechnology**, v. 105, p. 867-879, 2003.
- ALMEIDA, M. R. G. A. **Estudo da purificação do ácido clavulânico utilizando o processo contínuo de adsorção**. 2003. 165p. Tese (Doutorado em Engenharia Química) – Departamento de Engenharia Química, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2003.
- ANIA, C. O.; PARRA, J. B.; PIS, J. J. Effect of Texture and Surface Chemistry on Adsorptive Capacities of Activated Carbons for Phenolic Compounds Removal. **Fuel Processing Technology**, v. 77, p. 337-343, 2002.
- BARBOZA, M.; ALMEIDA, R. M. R. G.; HOKKA, C. O. Intrinsic kinetic parameters of clavulanic acid adsorption by ion-exchange chromatography. **Ind. Eng. Chem. Res.**, v. 41 (23), p. 5789-5793 2002a.
- BARBOZA, M.; ALMEIDA, R. M. R. G.; HOKKA, C. O. (2002b) Kinetic studies of clavulanic acid recovery by ion exchange chromatography. **Bioseparation**, v. 10, p 221-227, 2002b
- BARBOZA, M. **Estudo Cinético de adsorção, modelagem dinâmica e otimização de processo contínuo de purificação de cefalosporina C**. 1998. Tese (Doutorado em Engenharia Química) – Departamento de Engenharia de Alimentos, Universidade de Campinas, 1998.
- BARBOZA, M.; ALMEIDA, R. M. R. G.; HOKKA, C. O. Influence of temperature on the kinetics of adsorption and desorption of clavulanic acid by ionic exchange. **Biochem Eng J.**, v. 14, n.1, p. 19–26, 2003

- BARBOZA, M.; SILVA, C.; CUEL, M. F.; BARRETO, V.; HOKKA C.O. Separation of clavulanic acid from fermented broth of amino acids by an aqueous two-phase system and ion exchange adsorption. *New Biotechnology*, v. 25, n.1, 2009, p. S181. Abstracts of the 14th European Congress on Biotechnology, Spain, 2009.
- BARRETO, V. O. **Estudo da influência dos aminoácidos na re-extração por troca iônica de ácido clavulânico extraído por sistemas de duas fases aquosas.** Trabalho de graduação, DEQ-UFSCar, 2009 (impresso)
- BERSANETTI, P. A.; ALMEIDA, R. M. R. G.; BARBOZA, M.; ARAÚJO, M. L. G. C.; HOKKA, C. O. Kinetics studies on clavulanic acid degradation. **Biochemical Engineering Journal**, v. 23, p. 31-36, 2005.
- BONOMI, A.; SCHMIDELL, W. **Modelagem e simulação dos processos fermentativos. In. Biotecnologia Industrial.** Editado por W. Shimidell, U. Lima, E. Aquarone e W. Borzani. Edgard Blucher Ltda, 2001. São Paulo, v.2.
- BRETSCHNEIDER, B.; KURFURST, J. **Air Pollution control technology Amsterdam** Elseiver, 1987. p. 296.
- BRITES, L. M.; HIRATA, D. B.; BARBOZA, M.; HOKKA, C. O. Clavulanic acid extraction from cultivation medium by organic solvent and aqueous two phase system. In: XX CONGRESSO MERCOSUL DE ENGENHARIA QUÍMICA (EMPROMER), 2005, **Anais**, Costa Verde.
- BROSILLON, S.; MANERO, M. H.; FOUSSARD, J. N. Mass transfer in VOC adsorption on zeolite: Experimental and Theoretical breakthrough curves. **Environ. Sci. Technol.**, v. 35, p. 3571-3575, 2001.
- BROWN, A. G.; BUTTERWORTH, D.; COLE, M.; HANSCOMB, G.; HOOD, J. D.; READING, C. E. ROLINSON, G. N. Naturally Occurring β -Lactam Inhibitors with Antibacterial Activity. **The Journal of Antibiotics**, v. 29, p. 668-669, 1976.
- CHEN, J. P.; YIACOUMI, S. Biosorption of metal ions from aqueous solutions. **Separation Science and Technology**, v. 32, p. 51-69, 1997.

- CIOLA, R. **Fundamentos da catálise**. 1. ed., Editora Moderna, Editora da Universidade de São Paulo, SP, 1981.
- COLLINS, C. H.; BRAGA, G. L.; BONATO, P. S. **Introdução a métodos cromatográficos**. Editora Unicamp, Campinas, 1995.
- COUTINHO, B. M. F.; GOMES, S. A.; TEIXEIRA, G. V. Principais métodos de caracterização da porosidade de resinas a base de divinilbenzeno, **Química Nova**, v. 24, n. 6, p. 808-818, 2001.
- CREMASCO, M. A.; HRITZKO, B. J.; XIE, Y.; WANG, N. H. Parameters Estimation for amino acids adsorption in fixed bed by moment analysis. **Brazilian Journal Chemical Engineering**, v. 18, n. 6, 2001.
- CUEL, M. F.; KWONG, W. H.; ZAIAT, M.; FORESTI, E. Solution of a Horizontal Flow Anaerobic Immobilized Biomass (HAIB) Reactor for Wastewater Treatment by a Sequencing Method. In: THE SECOND INTERNATIONAL MEETING ON ENVIRONMENTAL BIOTECHNOLOGY AND ENGINEERING, 2006, Mexico City. **Anais** em CD-ROM of The Second International Meeting on Environmental Biotechnology and Engineering.
- CUEL, M. F.; BARBOZA, M.; HOKKA, C. O.; KWONG, W. H. A sequencing method applied to the solution of a linear model of an adsorption column. **Chemical Product and Process Modeling**, v. 4, n. 6, 2009.
- FINLAYSON, B. A. **Nonlinear Analysis in chemical engineering**. Chemical Engineering Series. 1 ed. USA. McGraw-Hill Inc, 1980.
- FOGLER, H. S. **Elements of chemical reaction engineering**. 1 ed. New Jersey. Prentice-Hall, Inc, 1986.
- FOULSTONE, M.; READING, C. Assay of amoxicillin and clavulanic acid, the components of augmentin in biological fluids with high-performance liquid chromatography. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.22, p. 753-762, 1982.
- FOUST, S. A.; WENZEL, A.; CLUMP, W. C.; MAUS, L.; ANDERSEM, B. L. **Princípios das Operações Unitárias**, 2 ed. LTC - Livros Técnicos e Científicos, Editora AS, RJ, 1982.

- FOUST, A. S.; WENZEL, L. A.; CLUMP, C. W.; MAUS, L.; ANDERSEN, L.B. **Principles of Unit Operations**. 2.ed. John Wiley & Sons, NY, 1980.
- GARCÍA-GLEZ, J. C.; MÉNDEZ, R.; MARTÍN-VILLACORTA, J. Quantitative determination of semisynthetic cephamycins in human serum and urine by ion-exchange, reversed-phase and ion-pair chromatography. **Journal of Chromatography A**, v. 812, p. 197–204, 1998.
- GOMBERT, A. K.; NIELSEN, J. Mathematical modeling of metabolism. *Current Opinion in Biotechnology*, v. 11, p. 180-186, 2000
- GU, T.; TSAI, G. J.; TSAO, G. T. New approach to a general nonlinear multicomponent chromatography model. **AICHE J.**, v. 36, p. 784-788, 1990.
- GU, T.; TRUEI, Y.; TSAI, G. J.; TSAO, G. T. Modeling nonlinear multicomponent chromatography. **Adv. In Biochem. Eng.**, v. 49, p. 45-71, 1993.
- HAGINAKA, J.; NAKAGAWA, T.; UNO, T. Stability of clavulanic acid in aqueous solutions. **Chem. Pharm. Bull.**, v.29, n. 11, p. 3334-3341, 1981.
- HAGINAKA, J.; YASSUDA, H.; UNO, T.; NAKAGAWA, T. Degradation of clavulanic acid in aqueous alkaline solution: Isolation and structural investigation of degradation products. **Chem. Pharm. Bull.**, v. 33, n. 1, p. 218-224, 1985.
- HIRATA, C. B. **Produção de ácido clavulânico em batelada alimentada por streptomyces clavuligerus e separação em sistema de duas fases**. 2003. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) – Departamento de Engenharia Química, Universidade Federal de São Carlos, 2003.
- HOMEM, E. M. **Remoção de chumbo, níquel e zinco em zeólita utilizando sistema de leite fluidizado**, 2001, Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) – Departamento de Engenharia Química, Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, 2001.
- HORSTMANN, B. J.; CHASE, H. A. Modeling the affinity adsorption of immunoglobulin G to protein immobilised to agarose matrices. **Chem. Eng. Res. Des.**, v. 67. p. 243-252, 1989.

- KACZMARSKI, K.; ANTOS, D. Fast finite difference method for solving multicomponent adsorption-chromatography models. **Comp. Chem. Eng.**, v. 20, p. 1271-1276, 1996.
- KACZMARSKI, K.; MAZZOTTI, M.; SORTI, G.; MORBIDELLI, M. Modeling fixed-bed adsorption columns through orthogonal collocation on moving finite elements. **Comp. Chem. Eng.**, v. 21, p. 641-660, 1997.
- KO, D. C. K.; PORTER, J. F.; McKAY, G. Film-pore diffusion model for the fixed bed sorption of copper and cadmium ions onto bone char. **Wat. Res.**, v.35, p. 3876-3886, 2001.
- KWONG, W. H.; BARBOZA, M.; HOKKA, C. O. Modelagem e simulação do processo de purificação do ácido clavulânico em coluna recheada pelo método da seqüência. In: XVII congresso brasileiro de engenharia química, 2006, Recife. XV COBEQ, 2006.
- LIAO, H. T.; SHIAU, C. Y. Analytical solution to an axial dispersion model for fixed-bed adsorber. **AIChE J.**, v. 46, p. 1168-1176, 2000.
- LV L.; ZHANG Y.; WANGC K.; RAYB A. K.; ZHAO X.S. Modeling of the adsorption breakthrough behaviors of Pb²⁺ in a fixed bed of ETS-10 adsorbent. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 325, p. 57-63, 2008.
- MALISKA, C. R. **Transferência de calor e Mecânica dos Fluidos Computacional: Fundamentos e coordenadas generalizadas**. LTC - Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos Editora S. A., 1995. 424p.
- MAYER, A. F.; DECKWER, W. D. Simultaneous production and decomposition of clavulanic acid during *Streptomyces clavuligerus* cultivation. **Appl. Microbiol. Biotechnol.**, v. 45, p. 41-46, 1996.
- MAYER, A. F.; HARTMANN, R.; DECKWER, W. D. Diffusivities of clavulanic acid in porous sorption systems with ion-pairing. **Chemical Engineering Science**, v. 52, n. 24, p. 4561-4568, 1997.
- MCCABE, W. L., SMITH, J. C., HARRIOT P. **Unit Operations of Chemical Engineering**. 5. ed., 1993.

- MENDES, M. T. A. G. **Estudo da adsorção cromatográfica de ácido clavulânico em coluna de leito fixo.** Departamento de Engenharia Química, 2004. Trabalho de graduação.
- MENDES, M.T.A.G.; PASOTTO, M. B.; KWONG, W. H.; HOKKA, C. O. Validação de modelo teórico para a purificação de ácido clavulânico em resina polimérica de troca iônica. In: 9TH INTERNATIONAL CHEMICAL ENGINEERING CONFERENCE. **Anais** em CD-ROM do Chempor, 2005.
- Patente INPI PI0704995-1. **Processo para a extração e purificação de ácido clavulânico, seus sais e ésteres.** 2007
- PERUZZO, L. C. **Influência de agentes auxiliares na adsorção de corantes de efluentes da indústria têxtil em colunas de leito fixo.** 2003. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) – Departamento de Engenharia Química, Universidade de Santa Catarina, 2003.
- READING, C.; COLE, M. Clavulanic Acid: A Beta-Lactamase Inhibiting Beta-Lactam From *Streptomyces Clavuligerus*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 11, n. 5, p. 852-857, 1977.
- REID, R. C.; PRAUSNITZ, J. M.; SHERWOOD, T. K. **The properties of gases and liquids.** 4 ed. McGraw-Hill, New York, 1987.
- RENOU, S; PERRIER, M; DOCHAIN, D; GENDRON, S. Solution of the Convection-Dispersion-Reaction Equation by Sequencing Method. **Computers & Chemical Engineering**, v. 27, p. 615-629, 2003.
- RICE, G. R. & DO, D. D. **Applied Mathematics and Modeling for Chemical Engineers.** 1° ed. John Wiley & Sons, Inc., 1995
- ROOSTAEI, N.; TEZE, F. H. Removal of phenol from aqueous solutions by adsorption. *Journal of Environmental Management*, v. 70, p. 157-164, 2004.
- RODRIGUES, A. E.; DIAS, M. M. Processos de adsorção em leito fixo: fundamentos, adsorbentes en la solución de algunos problemas ambientales. In: ADSORBENTES EN LA SOLUCIÓN DE ALGUNOS PROBLEMAS AMBIENTALES. 2004. Espanha. Ed. CYTED, Espanha, 2004. p. 1-14.

- ROSA, J. C.; BAPTISTA-NETO, A.; HOKKA, C. O.; BADINO, A. C. Influence of dissolved oxygen and shear conditions on clavulanic acid production by *Streptomyces clavuligerus*. **Bioprocess and Biosystems Engineering**, v. 27, p. 99-104, 2005
- ROUBOS, J. A.; KRABBEN, P.; BABUSKA, R., HEIJEN, J. J. Clavulanic acid degradation in *Streptomyces clavuligerus* fed-batch cultivations. **Biotechnol Prog**; v. 18, p. 451–457, 2002.
- RUTHVEN, D.M. **Principles of Adsorption and Adsorption Processes**. Wiley –Interscience Publication, New York :1984.
- RUTHVEN.M. D. **Encyclopedia of Separation Technology**. v. 1, p. 94-126, 1997.
- SALAME. I. I; BAANDORZ, J. T. Role of surface Chemistry in adsorption of phenol on activated carbons. **Journal of Colloids and Interface Science**, v. 264, p. 307-312, 2003.
- SANTACESARIA, E.; MORBIDELLI, M.; SERVIDA, A.; GIUSEPE, S.; CARRÁ, S. Separation of xylenes on Y zeolites 2. Breakthrough curves and their interpretation. **Ind. Chem. Proc. Desenv. Develop.**, v. 21, p. 446-451, 1982.
- SILVA, C. S.; BARRETO, V. O; CASELLA, T. S.; BARBOZA, M. Efeito da precipitação dos sais de fosfato da fase topo do sistema de duas fases aquosas na re-extração de ácido clavulânico extraído por troca iônica. In: CONGRESSO LATINO-AMERICANO DE CROMOTOGRÁFIA E TÉCNICAS RELACIONADAS COLACRO XII-2008, 2008, Florianópolis. COLACRO XII-2008, 2008.
- SOARES, J. L. **Remoção de Corantes Têxteis por Adsorção em Carvão Mineral Ativado com Alto Teor de Cinzas**. 1998. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) – Departamento de Engenharia Química, Universidade Federal de Santa Catarina, 1998.
- SOARES, A. G. **Adsorção de Gases em Carvão Ativado de Celulignina**. 2001. Tese (Doutorado em Engenharia Química) – Departamento de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, (2001).
- STEPHEN, J. A.; GAN, Q.; MATTHEWS, R.; JOHNSON, A. Mass transfer processes in the adsorption of basic dyes by peanut hulls. **Industrial Engineering Chemical Research**, v. 44, p. 1942-1949, 2005.

- SILVA, C. S.; CASTRO J. R. S. A.; JACINTO, J. S.; HOKKA, C. O.; BARBOZA, M. Aspectos Gerais da Microfiltração e Ultrafiltração na Separação de Acido Clavulânico de Caldos de Fermentação. In: SIMPÓSIO NACIONAL DE FERMENTAÇÃO - Sinaferm, Curitiba, 2007.
- SMITH, G. D. **Numerical solution of partial differential equation: finite difference methods**. 3 ed. Clarendon Press: Oxford University Press, New York, 1985.
- SRIVASTAVA, R. K.; JOSEPH, B. Simulation of packed-bed separation process using orthogonal collocation. **Comp.& Chem. Eng.**, v. 8, p. 43-50, 1984.
- STRUBE, J.; ALTENHONER, U.; MEURER, M.; SCHMIDT-TRAUB, H.; SCHULTE, M. Parameter estimation for the simulation of liquid chromatography. **J. Chromatogr.**, v. 769, p. 81-92, 1997.
- ZASLAVSKY, B. Y. **Aqueous Two Phase Partitioning: Physical Chemistry and Bioanalytical Applications**; Marcel Dekker: New York, 1995.
- WARD, O. P. Biochemical Separations. In: BIOPROCESSING. Van Nostrand Reinhold, New York, cap.4, p.55-72, 1991.