



CONTRIBUIÇÃO AO PROJETO QUÍMICO ENVOLVENDO A SEPARAÇÃO DE FÁRMACOS ENANTIOMÉRICOS EM LEITO MÓVEL SIMULADO

M. A. Cremasco

Faculdade de Engenharia Química - Universidade Estadual de Campinas
Rua Albert Einstein, 500 – CEP: 13.082-950 – Barão Geraldo – Campinas - SP – Brasil
Telefone: (19) 3521-3931 – Fax: (19) 3521-3922 – Email: cremasco@feq.unicamp.br

RESUMO: Apresenta-se neste trabalho uma contribuição ao projeto químico para a obtenção de fármacos enantioméricos, em particular à obtenção de (-)-(S)-verapamil, importante agente bloqueador de canais de cálcio, a partir da mistura racêmica no qual está presente, utilizando-se a técnica cromatográfica de Leito Móvel Simulado (LMS). A abordagem de projeto químico é feita por meio da combinação de duas atividades complementares e distintas: síntese e análise. A síntese trata da geração sistemática de fluxogramas que, neste trabalho, são as configurações possíveis de distribuição de colunas de adsorção nas zonas de transferência de massa, características do LMS, enquanto a análise refere-se à apreciação desses fluxogramas por meio de critérios relativos à avaliação técnica e econômica, sendo esta segundo análise de custos.

PALAVRAS-CHAVE: enantiômeros; separação; leito móvel simulado; projeto químico.

ABSTRACT: It is proposed a contribution to the enantioseparation design to obtain (-)-(S)-verapamil, a calcium channel blocker agent, from racemic mixture, using Simulated Moving Bed (SMB). The design approach is done by combining two complementary and distinct activities: synthesis and analysis. The synthesis is associated with systematic generation of flowsheets. In this work the synthesis is related with adsorption columns present in SMB mass transfer zones, while the analysis refers to the evaluation of these configurations by technical and economic considerations.

KEYWORDS: design; adsorption; enantioseparation, drugs, enantiomers; SMB.

1. INTRODUÇÃO

O Brasil situa-se entre as dez potências mundiais no setor químico. Por outro lado, o país apresenta histórico preocupante em sua balança comercial, verificando-se o crescimento explosivo no déficit de US\$ 1,5 bilhão em 1991 para pouco mais de US\$ 28 bilhões em 2012 (Cremasco, 2013).

Segundo dados apresentados por Vieira (2006), o valor agregado das exportações brasileiras concentra-se, majoritariamente, em produtos de baixa intensidade tecnológica, tais como celulose, têxteis, couros, sendo que as exportações com alto grau de tecnologia dos produtos respondem por menos de 10 % do seu

total. Dentre os produtos que envolvem alto grau de tecnologia, estão os fármacos. Todavia, a contribuição da indústria farmacêutica ocorrerá caso se invistam na inovação tecnológica de seus produtos e/ou processos por meio de melhoria de processos que conduzam à produção de fármacos de alto valor agregado, como é o caso de fármacos enantioméricos ou quirais (Cremasco, 2013).

Enantiômeros são compostos que apresentam a mesma fórmula molecular, mas que não se sobrepõem, sendo imagem especular do seu antípoda. A mistura equimolecular de dois enantiômeros denomina-se forma racêmica (ou mistura racêmica), sendo opticamente inativa, enquanto os pares de enantiômeros podem apresentar diferenças nas propriedades fisiológicas, conforme ilustra a Tabela 1.

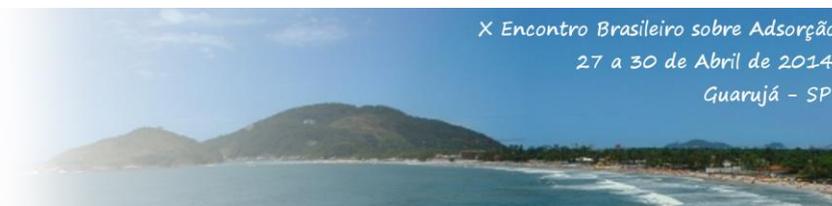


Tabela 1. Propriedades fisiológicas dos enantiômeros de alguns fármacos.

Fármaco	(-)-(S)-fármaco	(+)-(R)-fármaco
Morfina	Analgésico forte	Efeito mínimo
Cetamina	Analgésico forte	Analgésico fraco
Levodopa	Agranulocitose	Antiparkinsoniana
Verapamil	Antagonista de cálcio	Anticancerígeno

Existem vantagens em se ter enantiômeros puros quando comparados às suas misturas racêmicas, dentre elas: redução da dose e da carga no metabolismo; ampliação do uso do fármaco; melhor controle da cinética da dosagem; redução da variabilidade da resposta dos pacientes; maior confiança na padronização da dosagem; redução nas interações com outros fármacos de uso comum; aumento de especificidade e redução de efeitos colaterais (Cremasco, 2013).

1.1 Objetivo

Além da obtenção de enantiômeros, outro desafio tecnológico é o aumento de escala na produção de tais fármacos. Sob este aspecto, a técnica cromatográfica do Leito Móvel Simulado (LMS) insere-se no contexto da separação enantiomérica como uma contribuição promissora, pois também possibilitam separações que conduzem a purezas e graus de recuperação superiores a 99%.

Este artigo objetiva apresentar uma contribuição ao projeto químico envolvendo a separação de fármacos enantioméricos, tomando como estudo de caso a obtenção do (-)-(S)-verapamil, potente antagonista de cálcio, eficaz no tratamento de doenças cardiovasculares, tais como hipertensão, arritmias supraventriculares e angina pectoris, a partir da mistura racêmica do verapamil, 2-(3,4-dimetoxifenil)-5-[2-(3,4-dimetoxifenil) etil-metil-amino]-2-propan-2-il-pentanonitrila, empregando-se a técnica cromatográfica de adsorção em LMS. A abordagem de projeto químico é feita por meio da combinação de duas atividades complementares e distintas: *síntese* e *análise* (Perlingeiro, 2005). A síntese trata da geração sistemática de fluxogramas, os quais - neste trabalho - são as configurações possíveis da distribuição de colunas de adsorção nas zonas de transferência de massa, características do LMS, enquanto a análise refere-

se à apreciação desses fluxogramas (configurações), que será realizada por critérios relativos à avaliação técnica e econômica, sendo esta por meio da análise de custos.

2. APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA

A contribuição a que se pretende com este trabalho, dar-se-á segundo a avaliação de desempenho de uma unidade hipotética de LMS. Esta unidade será projetada para obter, pelo menos, 100 kg/ano de (-)-(S)-verapamil, com graus de pureza e de recuperação acima de 99,9 %. Assumir-se-á que a matéria prima está na forma de cloridrato de verapamil racêmico. Desta maneira, antes da obtenção do (-)-(S)-verapamil, torna-se necessária o processamento anterior visando a desprotonização da mistura racêmica. O fluxograma de blocos apresentado na Figura 1 ilustra o processo. Neste artigo intenta-se avaliar o projeto químico apenas do *separador* em Leito Móvel Simulado (LMS).

O sistema contínuo Leito Móvel Simulado refere-se a um conjunto de colunas cromatográficas de adsorção, cujo objetivo é a promoção do contato contracorrente entre as fases particulada (adsorvente) e líquida (fase móvel). A base de compreensão do princípio do funcionamento destes sistemas é a técnica Leito Móvel Verdadeiro (LMV), ilustrado na Figura 2. Na operação do LMV, os fluxos das fases líquida (fase móvel ou eluente ou solvente) e particulada estão em direções opostas e são continuamente reciclados. O líquido que deixa a zona IV é reciclado para a zona I, enquanto a fase particulada ao sair da zona I é reciclada para a zona IV. Nas zonas de transferência de massa (ZTM) II e III, os enantiômeros A e B movem-se em direções opostas. O componente menos retido, enantiômero A, que apresenta menor afinidade com o adsorvente, deve ser desorvido e transportado com a fase móvel, ao passo que o composto mais retido, enantiômero B, que apresenta maior afinidade com o adsorvente, deve ser adsorvido e transportado com o adsorvente. Considerando que nas ZTMs objetiva-se evitar a contaminação das correntes de extrato e de refinado, escreve-se que as ZTMs II e III correspondem às zonas de desorção de A e adsorção de B, respectivamente.

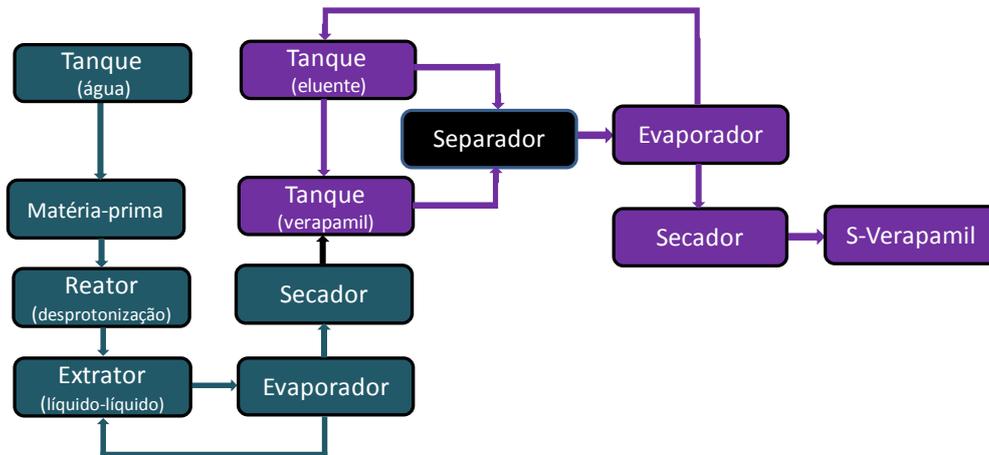


Figura 1. Fluxograma para a obtenção de (-)-(S)-verapamil a partir do cloridrato de verapamil.

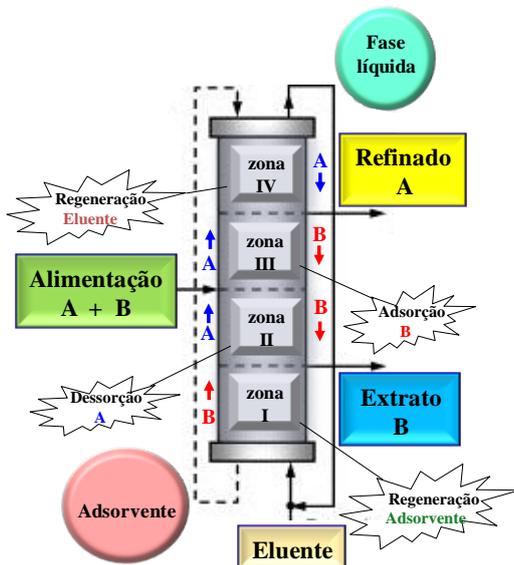


Figura 2. Diagrama esquemático de operação do sistema LMV.

Na ZTM IV, ambos os enantiômeros devem ser adsorvidos para regenerar o eluente que será reciclado para a primeira zona de transferência de massa. Como o enantiômero A é a espécie menos retida, as condições para a adsorção deste componente também possibilita a adsorção do enantiômero B. Por outro lado, a ZTM I caracteriza-se por ser a zona de regeneração do adsorvente, na qual A e B podem ser dessorvidos para obter uma fase particulada livre dessas espécies. Sendo o enantiômero B a espécie mais retida, a sua condição de dessorção permite também dessorver o enantiômero A.

A movimentação do adsorvente, por sua vez, pode conduzir à erosão mecânica das partículas e a problemas de atrito, inviabilizando a técnica do LMV. Uma alternativa para contornar esta situação é o emprego da técnica cromatográfica do Leito

Móvel Simulado (LMS), o qual consiste no arranjo de várias colunas de leito fixo (Figura 3) em que o contato em contracorrente entre as fases particulada (agora fase estacionária) e líquida é simulado por mudanças periódicas, t_s , das posições de entrada e saída na direção do fluxo do eluente.

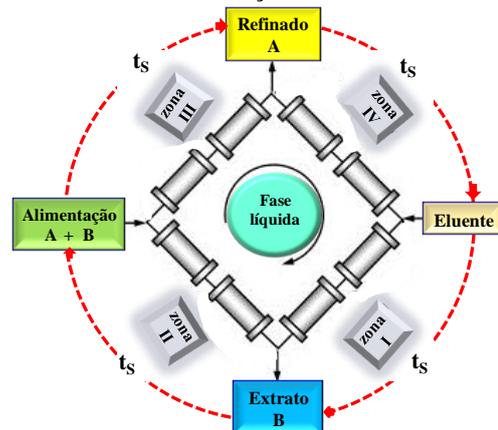


Figura 3. Esquema das quatro zonas de transferência de massa de uma unidade de LMS.

As variáveis de desempenho associadas ao LMS são caracterizadas – usualmente - pela pureza, recuperação, produção e produtividade dos enantiômeros, consumo de solvente (eluente), que estão apresentadas na Tabela 2. Nesta tabela, C_A^R e C_A^F são as concentrações de A no refinado e na alimentação; C_B^E e C_B^F são as concentrações de B no extrato e na alimentação; ρ_s é a concentração de empacotamento da coluna, V_{ads} é o volume da fase estacionária e f_0 é o fator anual de operação do LMS (aqui assumido como número de dias de operação/número total de dias na semana); F, D, R, E são as vazões volumétricas da alimentação, eluente, refinado e extrato, respectivamente.



Tabela 2. Variáveis de desempenho anual associadas à técnica do LMS.

Parâmetros	Refinado	Extrato
Pureza (%)	$P_A = \frac{C_A^R}{(C_A^R + C_B^R)} \times 100$	$P_B = \frac{C_B^E}{(C_A^E + C_B^E)} \times 100$
Recuperação (%)	$Y_A = \frac{C_A^E R}{C_A^F F} \times 100$	$Y_B = \frac{C_B^E E}{C_B^F F} \times 100$
Produção (kg/ano)	$PD_A = f_0 C_{A,F} Y_A F$	$PD_B = f_0 C_{B,F} Y_B F$
Produtividade (kg-ano ⁻¹ /kg ads.)	$PR_A = \frac{PD_A}{\rho_S V_{ads}}$	$PR_B = \frac{PD_B}{\rho_S V_{ads}}$
Consumo de solvente (L/kg)	$CS_A = \frac{(D+F)}{PD_A}$	$CS_B = \frac{(D+F)}{PD_B}$

Além dos critérios reportados na Tabela 2, existe aquele referente à queda de pressão ($-\Delta P$) nas colunas, considerando-se as velocidades da fase móvel nas zonas de transferência de massa, por meio da equação de Ergun (Cremasco, 2012),

$$(-\Delta P) = \sum_{j=1}^4 -\Delta P_j = \sum_{j=1}^4 \left[150 \left(\frac{\mu_D u_0}{d_p^2} \right) \psi^2 + 1,75 \left(\frac{\rho_D u_0^2}{d_p} \right) \psi \right] L_j$$

na qual u_0 é a velocidade intersticial da fase móvel na ZTM j assim como L_j representa o comprimento da ZTM j (com $j = I, II, III, IV$); μ_D e ρ_D são a viscosidade dinâmica e a massa específica da fase móvel; d_p é o diâmetro médio das partículas do adsorvente que compõe a fase estacionária; $\psi = (1 - \varepsilon)/\varepsilon$, em que ε é a fração de vazios da coluna de adsorção (ou porosidade do leito).

Tabela 3. Variáveis econômicas associadas ao desempenho do LMS (baseado em Lee *et al.*, 2006).

Custos	Expressões	Observações
Custo total	$CT = Cads + Cel + Ceq$	Em base anual
Custo do adsorvente	$Cads \left(\frac{R\$}{kg \text{ produto}} \right) = \frac{(R\$ ads/kg ads)}{(Tempo_{ads})(PR_i)}$	Tempo _{ads} – tempo de vida do adsorvente PR _i – produtividade do enantiômero i
Custo do eluente	$Cel \left(\frac{R\$}{kg \text{ produto}} \right) = CS_i \times \left(\frac{R\$ el}{Litro el} \right)$	CS _i – consumo do solvente com base no enantiômero i
Custo do equipamento	$Ceq \left(\frac{R\$}{kg \text{ produto}} \right) = \frac{n R\$ eq}{(Tempo_{Eq})(PD_i)}$	n – número de LMS Tempo _{Eq} – depreciação PD _i – produção do enantiômero i

Cada uma das dez configurações gera um conjunto de parâmetros operacionais: vazões volumétricas de alimentação (F), do eluente (D),

Recomenda-se que, na avaliação do desempenho da técnica do LMS, o aspecto econômico deve ser considerado. A Tabela 3 apresenta algumas variáveis econômicas que podem ser avaliadas. Tal avaliação é importante na medida em que produtividade e consumo de solvente são inversamente proporcionais entre si, além de considerar os custos envolvidos com o equipamento utilizado no processo de separação.

3. PROJETO DO LMS

Assume-se que o separador destacado na Figura 1 é um LMS caracterizado por apresentar quatro zonas de transferência de massa (ZTM), com seis colunas de adsorção. Sendo assim, um parâmetro crucial para o projeto do LMS é a sua configuração, ou seja: como será a alocação das colunas em cada ZTM? Existem dez possibilidades de configurações e, portanto, dez fluxogramas: 3-1-1-1; 1-3-1-1; 1-1-3-1; 1-1-1-3; 2-2-1-1; 2-1-2-1; 2-1-1-2; 1-1-2-2; 1-2-2-1 e 1-2-1-2. A configuração 3-1-1-1, por exemplo, significa que existem 3 colunas na ZTM I (entre a entrada da corrente do eluente e a saída da corrente do extrato), 1 coluna na ZTM II (entre saída da corrente do extrato e a alimentação da corrente da mistura racêmica), 1 coluna na ZTM III (entre a alimentação da corrente da mistura racêmica e a saída da corrente do refinado) e 1 coluna na ZTM IV (entre a saída da corrente do extrato e a entrada da corrente do eluente).

do refinado (R) e do extrato (E), além do impacto nas variáveis técnicas e econômicas de desempenho associadas à técnica do LMS, Tabelas



2 e 3, respectivamente. Cada configuração afeta tanto o processamento *upstream* (desprotonização do cloridrato de verapamil) quanto o *downstream*, este entendido como a disponibilização do (-)-(S)-verapamil na forma sólida. Nota-se, portanto, que apesar da aparente simplicidade do fluxograma apresentado na Figura 1, o projeto químico guarda relativa complexidade e traz a combinação de duas atividades complementares e distintas: síntese e análise (Perlingeiro, 2005). Lembrando que a síntese trata da geração sistemática de fluxogramas alternativos que, no presente estudo, são as dez configurações possíveis, enquanto a análise refere-se à avaliação desses fluxogramas (configurações), que será realizada por meio do emprego dos critérios apresentados nas Tabelas 2 e 3.

3.1 Estratégia operacional

Tendo em vista o até então apresentado, torna-se essencial a definição de uma estratégia operacional para obtenção das vazões citadas há pouco, que delineará o projeto químico em questão.

A primeira etapa da estratégia operacional está associada ao estudo da *viabilidade científica*, na qual se torna essencial o conhecimento de fundamentos associados ao processamento químico, tais como informações sobre parâmetros termodinâmicos e de transferência de massa. Esta etapa permite a avaliação do grau de separação dos enantiômeros antes do emprego da técnica de separação propriamente dita.

A segunda etapa da estratégia operacional corresponde ao estudo da *viabilidade tecnológica*, caracterizada pela eleição e avaliação técnica do LMS. Aqui, são eleitas as características das colunas, tais como diâmetro e comprimento da coluna, número de colunas e a configuração dessas colunas nas ZTMs. A *viabilidade tecnológica* é considerada por meio da análise dos critérios apresentados na Tabela 2.

Neste trabalho, assume-se que a concentração da mistura racêmica na alimentação é igual a 10 g/L e a temperatura de operação igual a 25 °C. Aqui, também, deve-se conhecer tanto a fase estacionária quiral (FEQ) quanto a fase móvel (eluyente). No presente trabalho, tomou-se como base um depósito de patente (Cremasco *et al.*, 2012) do qual elege-se a FEQ tris (3,5-dimetilfenilcarbamato) de amilose -

CHIRALPAK® AD e a fase móvel constituída de hexano/isopropanol/etanol/dietilamina.

A partir da definição das fases estacionária e móvel, constatou-se que a ordem de eluição dos enantiômeros de verapamil confere às moléculas (-)-(S)-verapamil e (+)-(R)-verapamil como sendo a menos retida e a mais retida. Dessa maneira e para efeito de projeto do LMS, o enantiômero (-)-(S)-verapamil corresponde à espécie A, enquanto o enantiômero (+)-(R)-verapamil, à espécie B.

Os parâmetros de projeto são: número de colunas, $N = 6$, diâmetro da coluna, $D = 10$ cm, comprimento da coluna, $L = 10$ cm, (Novasep, 2013); porosidade do leito, $\varepsilon = 0,40$, porosidade da partícula, $\varepsilon_p = 0,47$, diâmetro da partícula, $d_p = 20\mu$ (Perna, 2013); concentração de empacotamento da coluna, $\rho_s = 0,764$ g/cm³ (presente trabalho); coeficiente de partição (-)-(S)-verapamil, $k_{pA} = 6,35$, coeficiente de partição do R-verapamil, $k_{pB} = 8,56$ (Perna, 2013); viscosidade dinâmica do eluyente, $\mu_D = 0,38$ cP (Perna, 2013); massa específica do eluyente, $\rho_D = 0,672$ g/cm³ (presente trabalho); difusividade efetiva do (-)-(S)-verapamil, $D_{A,ef} = 1,53 \times 10^{-5}$ cm²/min, difusividade efetiva do (+)-(R)-verapamil, $D_{B,ef} = 1,08 \times 10^{-5}$ cm²/min (a partir do trabalho de Perna, 2013); coeficiente livre de difusão tanto para (-)-(S)-verapamil quanto para (+)-(R)-verapamil, $D_i = 8,90 \times 10^{-4}$ cm²/min (a partir da correlação de Siddiqui e Lucas, 1986); as estimativas do coeficiente convectivo de transferência de massa, k_f , e do coeficiente de dispersão axial, E_b , dependem dos valores da velocidade intersticial do eluyente, u_0 , em cada zona de transferência de massa. Neste trabalho empregou-se a correlação de Wilson e Geankoplis (1966) para a estimativa de k_f e a correlação de Athayle *et al.* (1992) para a estimativa de E_b .

3.2 Avaliação técnica do projeto

De posse do modelo das ondas estacionárias descrito em Cremasco (2011), foram fixados os graus de recuperação no refinado e no extrato iguais a 99,9 % para os enantiômeros, assim como atentou-se ao limite de queda de pressão no sistema até 10 MPa. Deste modo, obtiveram-se as condições operacionais do LMS, para cada uma das dez configurações possíveis neste trabalho, cujos resultados estão apresentados na Tabela 4. Ressalte-se que todas as dez configurações para o LMS conduzem à pureza de 99,9 % tanto para o



enantiômero A, (-)-(S)-verapamil, quanto para o enantiômero B, (+)-(R)-verapamil.

A partir das definições encontradas na Tabela 2 e considerando-se o fator anual de operação do LMS, $f_0 = 0,7$ (~5 dias por semana), pode-se obter a produção de A, a sua produtividade, o consumo de solvente e a queda de pressão total do sistema. Os resultados obtidos

estão contidos nas quatro últimas colunas da Tabela 4. Verifica-se, nesta tabela, que todas as configurações conduzem à queda de pressão inferior à 10 MPa e que as configurações 1-1-3-1 e 1-2-2-1 acarretam na produção de (-)-(S)-verapamil superior a 100 kg/ano. Ou seja, o projeto apresenta-se viável para ambas as configurações.

Tabela 4. Parâmetros operacionais e desempenho técnico do LMS para diversas configurações.

Configurações	F (mL/min)	D (mL/min)	R (mL/min)	E (mL/min)	PD _A (kg A/ano)	PR _A (kg-ano ⁻¹ /kg ads)	CS _A (L/kg A)	-ΔP (MPa)
1-1-1-3	30,65	39,99	32,78	37,87	56,33	15,65	659,15	0,153
1-1-3-1	56,17	81,98	66,32	71,83	103,23	28,67	703,39	0,300
3-1-1-1	31,68	40,20	35,08	36,81	58,22	16,17	648,96	0,171
1-3-1-1	43,12	61,20	47,19	57,13	79,24	22,01	691,95	0,218
2-2-1-1	41,17	54,96	45,36	50,77	75,66	21,02	667,82	0,217
1-2-1-2	40,26	55,19	42,94	52,51	73,99	20,55	678,06	0,204
1-1-2-2	49,43	69,10	55,38	63,15	90,84	25,23	685,80	0,257
2-1-1-2	31,30	39,43	33,79	36,94	57,52	15,98	646,27	0,163
2-1-2-1	50,70	68,64	59,03	60,31	93,17	25,88	673,24	0,275
1-2-2-1	59,24	87,23	67,68	78,79	108,87	30,24	707,11	0,304

3.3 Avaliação econômica do projeto

Por meio da inspeção da Tabela 4, verifica-se que a configuração 1-1-3-1 resulta em menor consumo de solvente e menor queda de pressão se comparada à configuração 1-2-2-1, e que esta apresenta maior produção e produtividade. A questão que surge é qual das duas configurações conduz a melhor *viabilidade econômica*.

A viabilidade econômica empregada neste trabalho baseia-se na análise de custos, adotada por Lee *et al.* (2006), Lee *et al.* (2008), Fattaneh *et al.* (2008), que utilizaram critérios análogos aos apresentados na Tabela 3. É importante frisar que esses autores consideram apenas os parâmetros relacionados ao LMS, não assumindo outros tipos de custos, tais como processamentos *upstream* e *downstream*, mão de obra (encargos e salários), utilidades, capital de giro etc. Assim, admitindo-se a formulação de custos apresentada na Tabela 3 apresenta-se a Tabela 5, na qual estão os valores para possibilitar a avaliação econômica em curso. De posse das Tabelas 3, 4 e 5 é possível calcular os custos envolvidos em cada configuração do LMS. Os resultados obtidos estão contidos na Tabela 6.

Observa-se, da Tabela 6, que a configuração 1-2-2-1 conduz ao menor valor para

o custo total para a obtenção do (-)-(S)-verapamil. Este valor advém dos menores custos com o adsorvente e da utilização do equipamento. Nota-se, nesta mesma tabela, a relação entre as configurações e o valor da vazão de alimentação, F, para cada configuração. O menor valor, 30,65 mL/min, refere-se à configuração 1-1-1-3 e o maior valor, 59,24 mL/min, está associado à configuração 1-2-2-1. A partir desta constatação é possível apresentar a Figura 4, na qual estão os resultados de custos em decorrência da vazão F.

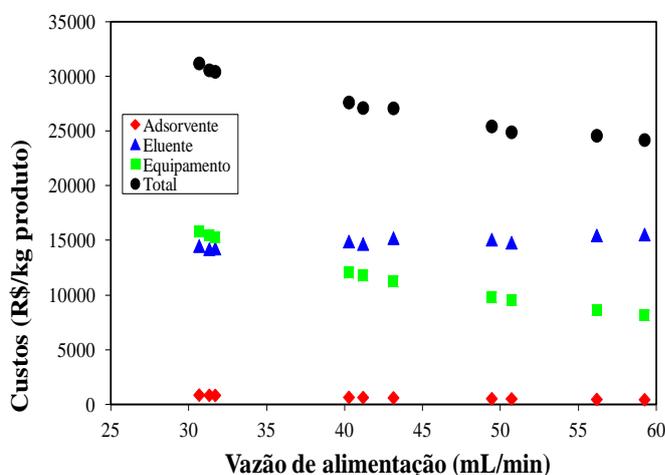


Figura 4. Avaliação de custos no projeto do LMS.



Tabela 5. Parâmetros econômicos para efeito de análise de custos.

Material	Valor (R\$)	Fonte
Adsorvente (R\$/grama)	55	Consulta própria (2013)
Tempo_{ads} (anos)	4	LEE <i>et al.</i> (2006)
Número de colunas (N)	6	Projeto
Eluente (R\$/Litro)	22,0	Consulta própria (2013)
*R\$ eq	$230.874 + 622.834D - 2.217D^2$	LEE <i>et al.</i> (2006) (D em cm)
Tempo_{Eq} (anos)	7	LEE <i>et al.</i> (2006)
Número de LMS (n)	1	Projeto

* $U_{2006} = 96.600 + 260.600D - 927.67D^2$ (valor do equipamento em 2006). A correção para 2013 foi feita considerando-se o mês de agosto: $R_{2013} = \omega U_{2006} (R_{2013}/U_{2013})(I_{2013}/I_{2006})$; $\omega = 1 + t$, com $t = 0,20$ (taxa de importação/frete/installação); $R_{2013}/U_{2013} = 2,39$ valor do dólar em 30/08/2013; I, índice de custo CEPCI, com $I_{2006} = 499,6$ e $I_{2013} = 564,7$.

Tabela 6. Custos envolvidos nas diversas configurações de LMS.

Configurações	F (mL/min)	Cads (R\$ ads/kg A)	Cel (R\$ el/kg A)	Ceq (R\$ eq/kg A)	CT (R\$/ kg A)
1-1-1-3	30,65	878,59	14.501,19	15.818,81	31.198,59
1-1-3-1	56,17	479,60	15.474,54	8.631,92	24.586,06
3-1-1-1	31,68	850,34	14.277,14	15.305,28	30.432,76
1-3-1-1	43,12	624,72	15.222,87	11.245,25	27.092,83
2-2-1-1	41,17	654,14	14.691,94	11.777,34	27.123,42
1-2-1-2	40,26	669,10	14.917,29	12.043,16	27.629,55
1-1-2-2	49,43	544,99	15.087,68	9.809,26	25.441,93
2-1-1-2	31,3	860,45	14.217,93	15.491,54	30.569,92
2-1-2-1	50,7	531,30	14.811,37	9.563,95	24.906,62
1-2-2-1	59,24	454,70	15.556,49	8.184,75	24.195,94

Observa-se, na Figura 4, que o custo total decresce com o aumento da vazão de alimentação devido principalmente à diminuição do valor de custo associado à utilização do equipamento. Isto se deve ao aumento da produção de (-)-(S)-verapamil com o aumento de F (veja a Tabela 4).

Ressalte-se que a configuração 1-2-2-1 privilegia a separação, pois as ZTMs II e III (veja a Figura 2) são aquelas em que os enantiômeros devem mover-se em direções opostas. A zona II é dedicada à dessorção do (-)-(S)-verapamil e a zona III à adsorção do (+)-(R)-verapamil. Em linhas gerais, a zona IV atua como uma região de regeneração do eluente, o qual é reciclado para a zona I, enquanto o adsorvente, regenerado e isento dos enantiômeros, retorna à zona IV.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Entendemos que este trabalho é a primeira etapa para o prosseguimento do projeto químico, agora direcionado para o processamento integral do (-)-(S)-verapamil a partir do cloridrato de verapamil. Exceto o dimensionamento do LMS, o restante dos equipamentos pode ser dimensionado de modo convencional, assim como proceder a análise econômica de todo o processamento utilizando-se, por exemplo, as informações contidas na obra de Peters *et al.* (2003).

Verificou-se a possibilidade de se obter altos graus de pureza e de recuperação do (-)-(S)-verapamil, como também a possibilidade de se obter altos graus de pureza e de recuperação do



(+)-(R)-verapamil. Apesar de o enantiômero R-(+) revelar menor potência antiarrítmica, a literatura reporta trabalhos que exibem sua ação antitumoral (Bernardi *et al.*, 2003), atuando como inibidor hepatocarcinogênico.

Apenas para se ter noção de valores, o padrão (HPLC) do enantiômero (-)-(S)-verapamil é cerca de 1.400 vezes mais caro do que o valor da mistura racêmica, enquanto o padrão (HPLC) do (+)-(R)-verapamil apresenta-se cerca de 900 vezes o valor do padrão da mistura racêmica (Sigma-Aldrich, 2013). Nota-se, claramente, o impacto da obtenção dos enantiômeros a partir da sua mistura racêmica tanto no aspecto econômico quanto no social, uma vez que permite o aumento de escala de produção de fármacos enantioméricos mais eficazes, com menos efeitos colaterais, se comparados às suas misturas racêmicas, permitindo, inclusive, a diminuição futura do preço do fármaco aos consumidores.

Sob este aspecto, e como escreveu Sen (2000), o bem estar das pessoas deve ser procurado independentemente do que elas possam gerar em termos econômicos. Ser livres de doenças ou do analfabetismo é relevante não só pelo que representa como crescimento ao capital humano e ao crescimento econômico, mas também pela vida das pessoas, da sua dignidade, felicidade e autoestima. Consideramos que este olhar social também deve ser observado ao se avaliar critérios de custos e benefícios para a definição de um Projeto Químico.

5. REFERÊNCIAS

ATHAYLE, A. M.; GIBBS, S. J.; LIGHTFOOT, E. N. Predictability of chromatographic protein separations: study of size-exclusion media with narrow particle size distributions. *J. Chrom. A*, v. 589, n. 1, p. 71-85, 1992.

BERNARDI, A.; JACQUES-SILVA, M. C.; LENZ, G. Abordagem molecular no desenvolvimento de fármacos anti-tumorais. *Infarma*, v. 15, n. 9-10, p. 61-63, 2003.

CREMASCO, M. A. Taxol separation in a Simulated Moving Bed. In: *Mass Transfer – Advanced Aspects*. Chapter 28. Edited by Hironori Nakajima. Rijeka: InTech Rijeka, Croatia, 2011.

CREMASCO, M. A. *Operações unitárias em sistemas particulados e fluidomecânicos*. São Paulo: Editora Blucher, 2012.

CREMASCO, M. A. A fronteira da indústria farmacêutica no Brasil: enantiômeros. *Ciência & Cultura*, ano 65, n. 3, p. 4-4, 2013.

CREMASCO, M. A.; PERNA, R. F.; SANTANA, C. C. *Processo de obtenção dos enantiômeros de verapamil em Leito Móvel Simulado convencional e não convencional*. Solicitação de Privilégio de Invenção – PI. Número do Processo: BR 10 2012 019046 0. Data de depósito: 31/07/2012.

FATTANEH, G.; CAULEY, S. F.; WANG, N.-H. L. Standing wave optimization of SMB using a hybrid simulated and genetic algorithm (SAGA). *Adsorption*, v. 14, p. 665-678, 2008.

LEE, K. B.; KASAT, R.; COX, G. B.; WANG, N.-H. L. Simulated Moving Bed multiobjective optimization using standing wave design and genetic algorithm. *AIChE*, v. 54, n. 11, p. 2885-2871, 2008

LEE, K. B.; MUN, S.; CAULEY, F.; COX, G. B.; WANG, N.-H. L. Optimal standing-wave design of nonlinear Simulated Moving Bed System for enantioseparation. *Ind. Eng. Chem. Res.*, v. 45, p. 739-752, 2006.

NOVASEP. Disponível em <http://www.novasep.com>. Acesso em 10 Ago 2013.

PERLINGEIRO, C. A. G. *Engenharia de processos*. São Paulo: Editora Blucher, 2005.

PERNA, R. F. *Separação cromatográfica dos enantiômeros do fármaco verapamil em processo contínuo multicolumnas*. Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, Tese de Doutorado, 2013.

PETERS, M. S.; TIMMERHAUS, K. D.; WEST, R. E. *Plant design and economics for chemical engineers*. 5th Ed. New York: McGraw-Hill, 2003.

SEN, A. The discipline of cost-benefit analysis. *J. Legal Studies*, v. 9, n. 2, p. 931- 952, 2000.

SIDDIQI, M. A.; LUCAS, K. Correlations for prediction of diffusion in liquids. *Can. J. Chem. Eng.*, v. 64, p. 839-843, 1986.

SIGMA-ALDRICH. Disponível em: www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma. Acesso em 24 Set 2013.

VIEIRA, E. Tempo de criar. *Indústria Brasileira, Sistema Indústria, Confederação Nacional da Indústria*, ano 6, n. 69, p. 17-21, 2006.

WILSON, E. J.; GEANKOPLIS, C. J. Liquid mass transfer at very low Reynolds number. *Ind. Eng. Chem. Fund.*, v. 5, n. 1, p. 9 - 14, 1966.