



Universidade de Aveiro Departamento de Química

Ano 2009/2011

**Isabel Maria
Azevedo Leitão**

**Dimensionamento de uma unidade de
paracetamol a partir do p-aminofenol**



Universidade de Aveiro Departamento de Química

Ano 2009/2011

**Isabel Maria
Azevedo Leitão**

**Dimensionamento de uma unidade de
paracetamol a partir do p-aminofenol**

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Engenharia Química, realizada sob a orientação científica da Eng.^a Susana Pereira, assistente convidada do Departamento de Química da Universidade de Aveiro e co-orientação do Professor Doutor Francisco Freitas, professor auxiliar do Departamento de Química da Universidade de Aveiro.

Aos meus pais, irmãos e namorado.

O júri

Presidente

Prof. Dr. Carlos Manuel Silva

Professor auxiliar do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Eng.º Rui Manuel Fonseca Andrade

Engenheiro de Processo, Departamento de Tecnologia, Engenharia de Processos e Desenvolvimento, CUF Químicos Industriais

Eng^a Susana Estela Faustino Malaquias Pereira

Assistente convidada do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Prof. Dr. Francisco Avelino da Silva Freitas

Professor auxiliar do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Agradecimentos

Agradeço à minha orientadora, Eng.^a Susana Pereira, pela orientação, disponibilidade, incentivo e simpatia que sempre demonstrou. Um muito obrigado.

Ao meu co-orientador, Professor Doutor Francisco Freitas, pela orientação e disponibilidade.

Aos meus pais e irmãos pelo apoio incondicional e por estarem sempre presentes ao longo da minha vida.

Ao João pelo carinho, compreensão, pelas palavras de incentivo e principalmente por me fazer sorrir mesmo nos momentos mais difíceis.

À Antonieta pela amizade e apoio ao longo deste trabalho.

Palavras-chave

Paracetamol, p-aminofenol, ácido acético, unidade industrial, dimensionamento, projecto, produção, viabilidade económica

Resumo

O presente trabalho tem como objectivo o projecto de uma unidade de produção de paracetamol a partir do p-aminofenol. Para o estudo detalhado do projecto foram realizados os balanços materiais e de energia para determinação de todas as correntes processuais e dimensionamento dos equipamentos envolvidos.

Estes cálculos foram efectuados para todos os equipamentos numa folha de cálculo, sendo posteriormente efectuada uma simulação apenas na secção de recuperação de ácido acético, dado este ser um subproduto de valor acrescentado.

Foi obtida a produção pretendida de 5.000 toneladas/ano de paracetamol com uma pureza superior a 98% e, adicionalmente, produz-se 2.085 toneladas/ano de ácido acético com uma pureza de 99%.

O projecto foi complementado com um diagrama de processo e instrumentação, para controlo e automatização da unidade fabril.

Atingidos os objectivos de produção pretendidos, foi efectuado um estudo de viabilidade económica para determinar a rentabilidade do projecto. Dos critérios analisados, valor actual líquido (VAL) e taxa interna de rentabilidade (TIR), obteve-se o VAL superior a zero e TIR superior à taxa de desconto, o que demonstra que o projecto proposto é, do ponto de vista financeiro, rentável.

Keywords

Paracetamol, p-aminophenol, acetic acid, industrial plant, design, project, production, economic feasibility

Abstract

The present work has as objective the project of a paracetamol production unit from p-aminophenol. For the detailed study of this project mass and energy balances were conducted for the determination of all process streams and equipment design.

These calculations were performed for all the equipment in a calculus worksheet. A detailed simulation of the recovery section of acetic acid was also carried out, since this is a high value subproduct.

The pretended production of 5.000 tons/year of paracetamol was obtained with a purity superior to 98% and are also produced 2.085 tons/year of acetic acid with a purity superior to 99%.

The project was complemented with a process and instrumentation diagram, for control and automatization of the manufacturing unit.

Attained the desired production, an economic feasibility study was conducted to determine the project's profitability. Of the analysed criteria, net present value (NPV) and the internal rate of return (IRR), a NPV superior to zero was obtained and a IRR superior to the discount rate, shows that the proposed project is, from a financial point of view, profitable.

Índice

Índice de Figuras	IV
Índice de Tabelas.....	VI
Nomenclatura.....	VII
1. Introdução ao Paracetamol: propriedades e importância	1
1.1. Paracetamol	1
1.2. História do paracetamol.....	2
1.3. Propriedades do paracetamol.....	5
1.4. Principais vias de produção de paracetamol	7
1.5. Estudo de mercado	12
1.5.1. China.....	13
1.5.2. Portugal	14
2. Processo de fabrico do paracetamol.....	15
2.1. Descrição do processo de fabrico de paracetamol	15
2.1.1. Balanço material.....	18
2.1.2. Balanço de energia	19
2.1.3. Reactor	19
<i>Balanços materiais</i>	20
<i>Balanços de energia</i>	20
2.1.4. Ponto de mistura	21
2.1.4.1. Cristalizador.....	22
<i>Balanços materiais</i>	22
<i>Balanços de energia</i>	23
2.1.4.2. Centrifugador	24
<i>Equipamento</i>	24
<i>Balanços materiais</i>	24
2.1.4.3. Secador.....	26
<i>Pré-aquecedor</i>	26
<i>Balanços materiais</i>	26
<i>Balanços de energia</i>	27
2.1.4.4. Extractor	28
<i>Balanços materiais</i>	28
2.1.4.5. Destilação	32
<i>Balanços materiais</i>	33
2.1.4.6. Permutador de calor	33
<i>Balanços materiais</i>	33
<i>Balanços de energia</i>	33

2.2.	Simulação em <i>ASPEN Plus</i> ®	34
2.2.1.	Extractor	34
2.2.2.	Coluna de destilação	35
2.2.3.	Permutador de calor	36
2.3.	Resultados dos balanços materiais	37
3.	Dimensionamento	39
3.1.	Reactor	39
3.1.1.	Coeficiente pelicular de transferência de calor – camisa	41
3.1.2.	Coeficiente pelicular de transferência de calor – tanque	42
3.1.3.	Área de transferência	45
3.2.	Cristalizador	46
3.2.1.	Coeficiente pelicular de transferência de calor – camisa	47
3.2.2.	Coeficiente pelicular de transferência de calor – tanque	48
3.2.3.	Área de transferência	49
3.3.	Secador	50
3.3.1.	Área de secagem constante	51
3.3.2.	Área de secagem decrescente	51
3.4.	Extractor	52
3.5.	Coluna de destilação	54
3.5.1.	Condensador	55
3.5.2.	Rebulidor	56
3.6.	Permutador de calor	56
3.7.	Resultados dos balanços de energia e dimensionamento	56
4.	Instrumentação e controlo	58
4.1.	Reactor	58
4.2.	Ponto de mistura	59
4.3.	Cristalizador	59
4.4.	Centrifugador	59
4.5.	Secador	59
4.6.	Extractor	61
4.7.	Coluna de destilação	61
4.8.	Permutador de calor	61
5.	Estudo de viabilidade económica	62
5.1.	Custos de equipamentos (CDE)	62
5.2.	Custo total de investimento (CTI)	62
5.3.	Custos de fabrico (C_{fabrico})	63
5.4.	Avaliação económica	65
6.	Conclusão	68

7. Bibliografia	69
Anexo A – Tabelas, figuras, equações auxiliares e dados	76
Anexo B – Cálculos auxiliares: balanços materiais e de energia	84
Anexo C – Dimensionamento.....	100
Anexo D – Estudo de viabilidade.....	104

Índice de Figuras

Figura 1 – Representação da estrutura do paracetamol em três dimensões.	1
Figura 2 – Fórmula de estrutura da: a) molécula de paracetamol ^{(1) (9) (11)} ; b) molécula de acetanilida ⁽¹¹⁾	2
Figura 3 – Fórmula de estrutura da molécula: a) N-(4-metoxifenil)-etanamida; b) N-(4-etoxifenil)-etanamida ^{(1) (11)}	3
Figura 4 – Representação sucinta das reacções de metabolise da fenacetina no organismo humano ⁽¹¹⁾	4
Figura 5 – Diagrama cronológico da história do paracetamol.	5
Figura 6 – Reacção de acetilação do p-aminofenol ⁽¹⁴⁾	7
Figura 7 – Representação das reacções químicas referentes à via 4-hdroxiacetofenona: a) obtenção da oxima; b) rearranjo de <i>Beckmann</i> ^{(18) (19)}	11
Figura 8 – Representação simplificada do mecanismo de rearranjo de <i>Beckmann</i> ⁽¹⁹⁾	11
Figura 9 – Esquema do processo de produção de paracetamol, enfatizando 3 pontos-chave. .	15
Figura 10 – Diagrama do processo de produção de paracetamol.	17
Figura 11 – Reacção química de hidrólise do anidrido acético a ácido acético.	20
Figura 12 – Centrifugador de parafuso e filtro ^{(37)-(e)}	24
Figura 13 – Dados de equilíbrio para o sistema ternário água-ácido acético-acetato de etilo, retirados do <i>software ASPEN Plus</i> ®.	31
Figura 14 – Diagrama da simulação da extracção líquido-líquido em <i>ASPEN Plus</i> ®.	35
Figura 15 – Diagrama da simulação da destilação em <i>ASPEN Plus</i> ®.	35
Figura 16 – Diagrama da simulação do permutador de calor em <i>ASPEN Plus</i> ®.	36
Figura 17 – Diagrama representativo da geometria e das várias dimensões significantes para o dimensionamento do reactor.	41
Figura 18 – Guia de selecção para agitadores ^{(45)-(b)}	43
Figura 19 – Tipos de turbinas: a) turbina de pás; b) turbina de pás angulares; c) turbina de hélice marinha ^{(45)-(b)}	43
Figura 20 – Número de bombagem em função do número de <i>Reynolds</i> , para agitadores de turbina de 3 pás de elevada eficiência (HE-3) ⁽⁵³⁾	44
Figura 21 – Número de potência em função do número de <i>Reynolds</i> , para agitadores de turbina de 3 pás de elevada eficiência (HE-3) ⁽⁵³⁾	44
Figura 22 – Agitadores de baixa rotação: a) pás; b) âncora; c) elicoidal ^{(45)-(b)}	46
Figura 23 – Diagrama representativo da geometria e das várias dimensões significantes para o dimensionamento do reactor.	47
Figura 24 – Dados de equilíbrio referentes à secagem do sólido ^{(42)-(d)}	50
Figura 25 – Efeito do rácio de velocidades das fases na capacidade da coluna de extracção líquido-líquido ⁽⁵⁵⁾	53
Figura 26 – Efeito da tensão superficial na altura do andar de equilíbrio ⁽⁵⁵⁾	54
Figura 27 – Diagrama de processo e instrumentação.	60
Figura 28 – Representação gráfica do VAL em função da taxa de desconto.	67
Figura A.1 – Representação gráfica da capacidade calorífica do vapor de água em função da temperatura ⁽⁷²⁾	81
Figura A.2 – Representação gráfica da capacidade calorífica do ar em função da temperatura ⁽⁷³⁾	82

Dimensionamento de uma unidade de paracetamol a partir do p-aminofenol

Figura A.3 – Carta psicrométrica ar/vapor de água a 1 atm ^{(42)-(c)}	83
Figura B.1 – Dados de equilíbrio para o sistema ternário água-ácido acético-acetato de etilo ⁽⁶⁵⁾	92
Figura B.2 – Procedimento de cálculo para a extracção líquido-líquido.....	93
Figura B.3 – Procedimento de cálculo geral para o projecto proposto.	97

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Propriedades e características do paracetamol.	6
Tabela 2 – Impurezas associadas ao paracetamol.	6
Tabela 3 – Comparação qualitativa de diferentes vias de produção de p-aminofenol/paracetamol ⁽⁴⁾	9
Tabela 4 – Comparação das diferentes vias de produção de paracetamol.	12
Tabela 5 – Temperaturas de operação do secador.	26
Tabela 6 – Resultados dos cálculos efectuados para as correntes do processo de produção de paracetamol.	38
Tabela 7 – Dados experimentais para determinação da curva de secagem ^{(42)-(d)}	50
Tabela 8 – Valores do espaçamento entre pratos em função do diâmetro da coluna ^{(42)-(a)}	55
Tabela 9 – Resultados dos cálculos efectuados para o reactor, cristalizador e secador.	57
Tabela 10 – Características do extractor, coluna de destilação e permutadores de calores.	57
Tabela 11 – Custos associados aos equipamentos ⁽⁵⁷⁾	62
Tabela 12 – Custos directos ⁽⁵⁸⁾	63
Tabela 13 – Custos indirectos ⁽⁵⁸⁾	63
Tabela 14 – Custos de produção do paracetamol ⁽⁵⁹⁾	64
Tabela 15 – Custos de fabrico do paracetamol.	65
Tabela 16 – Fluxos de caixa.	66
Tabela A.1 – Massas moleculares para as espécies químicas presentes.	76
Tabela A.2 – Constantes para cálculo de densidades (Eq. A.1 e Eq. A.2) ^{(37)-(a)}	76
Tabela A.3 – Constantes cálculo da equação de Arrhenius (Eq. B1.8) ⁽⁶⁴⁾	77
Tabela A.4 – Dados de equilíbrio líquido-líquido para a mistura água-acetato de etilo-ácido acético (fracções mássicas) ⁽⁶⁵⁾	77
Tabela A.5 – Valores de solubilidade de paracetamol em água e ácido acético ⁽⁶⁶⁾	77
Tabela A.6 – Constantes para cálculo das capacidades caloríficas (Eq. A.3 e Eq. A.4 para o paracetamol) e entalpias de formação à temperatura de referência (25°C) ^{(37)-(a) (67) (68) (69)}	77
Tabela A.7 – Constantes para cálculo da capacidade calorífica do p-aminofenol (a 25°C, Eq. A.4) e entalpia de formação à temperatura de referência (25°C) ^{(37)-(a)}	78
Tabela A.8 – Constantes para cálculo da viscosidade, condutividade térmica e entalpia de vaporização ^{(37)-(a)}	79
Tabela A.9 – Dados de equilíbrio para o sistema água-ácido acético-acetato de etilo ⁽⁷⁰⁾	80
Tabela A.10 – Dados de equilíbrio para o sistema água-ácido acético ⁽⁷¹⁾	80
Tabela B.1 – Dados das correntes 7, 8, 11 e 12 ⁽⁴³⁾	95
Tabela B.2 – Resultados dos cálculos efectuados para a primeira estimativa das correntes do processo de produção de paracetamol.	98
Tabela B.3 – Resultados dos cálculos efectuados para a primeira estimativa das correntes do processo de produção de paracetamol.	99
Tabela D.1 – Custo das matérias-primas, utilidades e vendas.	104

Nomenclatura

A – Área	m^2
$A_{seção\ recta}$ – Área de secção recta	m^2
C – Caudal mássico de fluido utilitário do cristalizador	kg/h
CC – Caudal mássico de fluido utilitário do condensador da coluna de destilação ou capital circulante	kg/h ou €
CD – Custos directos	€
CDE – Custos de equipamento	€
$C_{fabrico}$ – Custo de fabrico	€
CFC – Custos fixos de capital	€
CI – Custo indirecto	€
CP – Custos de produção	€
C_p – Capacidade calorífica	$kJ/mol.K$
\bar{C}_p – Capacidade calorífica média	$kJ/mol.K$
CR – Caudal mássico de fluido utilitário do reebulidor da coluna de destilação	Kg/h
CTI – Custo total de investimento	€
D – Diâmetro do agitador	m
D_C – Diâmetro da coluna de destilação	m
D_i – Diâmetro interno da camisa	m
D_{camisa} – Diâmetro da camisa	m
D_e – Diâmetro externo da camisa	m
D_{eq} – Diâmetro equivalente	m
D_E – Diâmetro do extractor	m
$DG_{fabrico}$ – Despesas de fabrico	€
D_H – Diâmetro hidráulico	m
D_t – Diâmetro do tanque	m
\hat{E} – Energia acumulada no sistema	kJ
E_a – Energia de activação	cal/mol
f_c – Factor correctivo	%
F – Caudal mássico	kg/h
F^{molar} – Caudal molar	mol/h
$F_{APAP,C}$ – Caudal mássico de paracetamol cristalizado	kg/h
g – aceleração da gravidade	m/s^2
$h_{R,c}$ – Coeficiente de transferência de calor pelicular para a camisa do reactor	$W/m^2.K$
$h_{R,cf}$ – Coeficiente de transferência de calor pelicular de sujidade para a camisa do reactor	$W/m^2.K$
$h_{R,t}$ – Coeficiente de transferência de calor pelicular para o tanque do reactor	$W/m^2.K$
$h_{C,c}$ – Coeficiente de transferência de calor pelicular para a camisa do cristalizador	$W/m^2.K$
$h_{C,cf}$ – Coeficiente de transferência de calor pelicular de sujidade para a camisa do cristalizador	$W/m^2.K$
$h_{C,t}$ – Coeficiente de transferência de calor pelicular para o tanque do cristalizador	$W/m^2.K$
H – Entalpia	kJ/mol
\mathcal{H} – Humidade	kg/kg

Dimensionamento de uma unidade de paracetamol a partir do p-aminofenol

$\mathcal{H}_{APAP,C}$ – Humidade crítica do paracetamol	kg/kg
$\mathcal{H}_{S,C}$ – Humidade crítica do fluido utilitário do secador	kg/kg
$\mathcal{H}_{S,exp}$ – Humidade absoluta dos dados experimentais para determinação da curva de secagem	kg/kg
\mathcal{H}_w – Humidade correspondente ao termómetro húmido do ar à entrada do secador	kg/kg
$\mathcal{H}_{w,exp}$ – Humidade correspondente à temperatura de termómetro húmido para os dados experimentais da secagem	kg/kg
HETS – Altura equivalente a um andar teórico	m
k – Coeficiente de transferência de massa ou constante cinética	kg/m^2h ou s^{-1}
k_0 – Factor pré-exponencial da Equação de <i>Arrhenius</i>	s^{-1}
k_f – Conductividade térmica	$W/m.K$
\bar{k}_f – Conductividade térmica média	$W/m.K$
L_a – Altura do agitador	m
L_t – Altura do tanque	m
m – massa	kg
M – Massa molecular	g/mol
\bar{M} – Massa molecular média	g/mol
n – Número de anos	$anos$
N – Número de rotações por unidade de tempo do agitador	rps
$N_{andares}$ – Número de andares	
N_i – Número de repetição de cada elemento	
N_p – Número de potência	
N_{Pr} – Número adimensional de <i>Prandtl</i>	
N_q – Número de bombagem	
N_{Re} – Número adimensional de <i>Reynolds</i>	
P – Caudal mássico de fluido utilitário do permutador de calor	kg/h
Pot – Potência	W
PRC – Período de recuperação de capital	$anos$
Q – Caudal volumétrico	m^3/h
\dot{Q} – Calor adicionado ou removido do sistema	kJ/h
R – Caudal mássico de fluido utilitário do reactor ou a constante dos gases ideais	kg/h ou $cal/mol.K$
r^{molar} – Velocidade de reacção molar	$mol/m^3.s$
Rz – Razão de mistura	
S – Caudal mássico de fluido utilitário do secador	kg/h
t – Tempo ou espaçamento entre pratos	h ou m
T – Temperatura	$^{\circ}C$ ou K
T_c – Temperatura crítica	$^{\circ}C$ ou K
TIR – Taxa interna de rentabilidade	$\%$
T_r – Temperatura reduzida	$^{\circ}C$ ou K
T_w – Temperatura do termómetro húmido do ar à entrada do secador	$^{\circ}C$
$T_{w,exp}$ – Temperatura do termómetro húmido dos dados experimentais da secagem	$^{\circ}C$
u – Velocidade de escoamento	m/s
U – Coeficiente global de transferência de calor	$W/m^2.K$
V – Volume	m^3

VAL – Valor actual líquido	€
x – Fracção mássica	
$x_{acetilação}$ – Conversão da reacção de acetilação	
$x_{hidrólise}$ – Conversão da reacção de hidrólise	
y – fracção mássica da fase de vapor	
\dot{W}_S – Trabalho exercido sobre ou pelo sistema	kJ/h
z – Altura da coluna de extracção ou destilação	m

Exponentes

n, k – Número de espécies químicas
<i>extracto</i> – Referência à corrente 6
<i>mistura</i> – Referência à mistura ternária dentro do extractor
<i>refinado</i> – Referência à corrente 5
<i>solução</i> – Referência à aproximação a dois componentes da corrente 4
<i>ternário</i> – Referência ao equilíbrio da mistura ternária no extractor

Índices

0 – Corrente de entrada
a – Referência aos produtos
A – Referência à reacção de acetilação
Ac_2O – Anidrido acético
APAP – Paracetamol
b – Referência aos reagentes
$CH_3COOCH_2CH_3$ – Acetato de etilo
CH_3COOH – Ácido acético
$C_6H_5NH_2$ – Anilina
<i>exp</i> – Referência aos dados experimentais para a secagem
E – Corrente de fluído utilitário de entrada
f – Inundação (<i>flooding</i>)
H_2O – Água
i – Componentes/espécies químicas
j – Correntes
PAP – P-aminofenol
<i>ref</i> – Indicação de estado de referência
S – Corrente de fluido utilitário de saída

Caracteres gregos

α – Relação entre a altura e diâmetro do tanque (reactor ou cristalizador)	
Γ – Caudal mássico de condensado	$kg/m.s$
δ – Solubilidade	g/g
Δ_{Ei} – Contribuição do elemento para a capacidade calorífica	
ΔC_p – Variação da capacidade calorífica	$kJ/mol.K$
ΔH – Variação da entalpia	kJ/mol
ΔH_C – Entalpia de cristalização	kJ/mol
ΔH_R – Entalpia de reacção	kJ/mol
ΔH_{vap} – Entalpia de vaporização	$J/kmol$
ΔT_{ml} – Média logarítmica da temperatura	$^{\circ}C$ ou K
ϑ_0 – Velocidade característica	m/s
μ – Viscosidade	$Pa.s$
$\bar{\mu}$ – Viscosidade média	$Pa.s$

Dimensionamento de uma unidade de paracetamol a partir do p-aminofenol

ρ – Massa volúmica	kg/m^3
$\bar{\rho}$ – Massa volúmica média	kg/m^3
σ – Tensão superficial	N/m ou $dyne/cm$
τ – Tempo de residência	min
v – Coeficiente estequiométrico	

1. Introdução ao Paracetamol: propriedades e importância

1.1. Paracetamol

O paracetamol, na sua aplicação mais comum, é conhecido por ser um medicamento de largo consumo a nível mundial, empregue no controlo da febre (antipirético) e da dor (analgésico) moderadas, sem apresentar significativas propriedades anti-inflamatórias ^{(1) (2) (3)}. Conjuntamente com estas propriedades farmacológicas, o facto de este composto químico ser bem tolerado pelo organismo humano (inclusive em crianças), nas doses aconselhadas e nas terapêuticas adequadas, e o facto de, industrialmente, ser de produção económica ⁽⁴⁾, tornaram o paracetamol num dos mais famosos e comercializados analgésicos do mercado, ultrapassando as formulações farmacêuticas com base no ácido acetil-salicílico (vulgarmente conhecido por aspirina), em termos de preferência médica ^{(2) (4)}.

Conhecido por várias designações (para além de paracetamol), tais como acetaminofeno, N-acetil-p-aminofenol, 4-acetaminofenol, 4-(acetilamino)-fenol, 4-(N-acetilamino)-fenol ⁽⁵⁾, APAP (de *acetyl-p-aminophenol*) ⁽⁶⁾ ou nomes de medicamentos (a serem mencionados posteriormente) dos quais é o principal componente, quer quantitativamente, quer qualitativamente, estas referências podem ser, no entanto, um pouco enganadoras em relação à sua classificação dentro dos padrões e regras da química orgânica e da IUPAC. Este composto é denominado de N-(4-hidroxifenil)-etanamida (designação IUPAC) ⁽⁷⁾, sendo clara a sua pertença à família das amidas. A sua fórmula química é $C_8H_9NO_2$ ^{(1) (2) (8) (9)}, apresentando-se de seguida, na Figura 1, a sua estrutura tridimensional. Farmacologicamente, o paracetamol pertence à classe dos anti-inflamatórios não esteróides, A.I.N.E. ^{(8) (9) (10)}, não obstante da sua falta de acção anti-inflamatória.

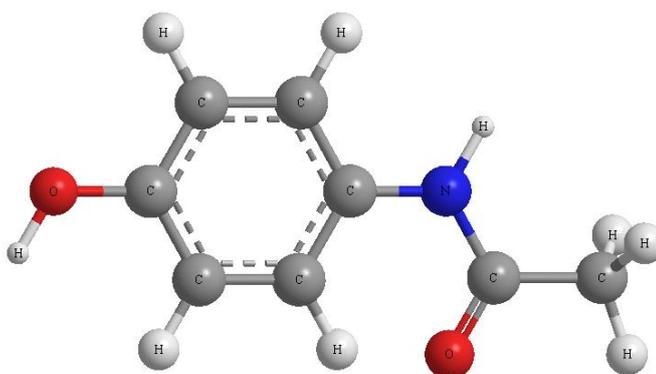


Figura 1 – Representação da estrutura do paracetamol em três dimensões.

1.2. História do paracetamol

À semelhança de outros percursos de descoberta “acidental” de compostos químicos aplicáveis na farmácia/medicina, como o da penicilina, a descoberta do paracetamol também teve os seus percalços.

As primeiras referências remontam a 1880, na Universidade de Estrasburgo ⁽¹¹⁾. No respectivo Departamento de Medicina Interna, o Professor *Kussmaul* instruiu dois dos seus assistentes a administrar naftaleno, como tratamento para ascaridíase (lombrigas intestinais). O resultado obtido com este tratamento não teve efeito significativo no seu objectivo principal, mas foi registada uma grande redução na febre do paciente. No seguimento do sucedido, foi descoberto um erro na farmácia, na qual tinha sido trocado naftaleno por acetanilida, tendo sido este último composto químico o que foi de facto dado ao paciente. Pela Figura 2, onde se encontra representada a acetanilida, é possível observar semelhanças estruturais com a molécula de paracetamol (também representada nesta figura), antecipando a possibilidade de ambos estes compostos partilharem propriedades farmacológicas semelhantes.

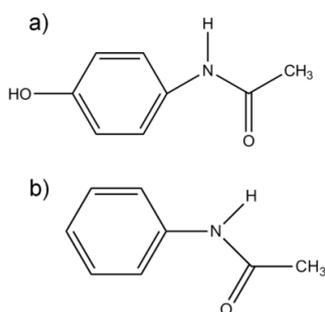


Figura 2 – Fórmula de estrutura da: a) molécula de paracetamol ^{(1) (9) (11)}; b) molécula de acetanilida ⁽¹¹⁾.

Uma vez descobertas e determinadas estas importantes características da acetanilida, esta foi colocada em produção. Nesta altura, o ácido salicílico e seus derivados eram os principais antipiréticos em uso, mas a sua produção industrial não era muito viável e, conseqüentemente, a sua viabilidade económica e comercial estava afectada ^{(1) (9)}. A necessidade de compostos químicos de síntese que se impunha, pela maior facilidade de produção industrial ficou sanada com a descoberta da acetanilida, entrando esta, como referido, em produção como fármaco no ano de 1886 ^{(1) (9)}. Embora sendo eficaz no combate da febre, a acetanilida apresentava um efeito secundário grave: a desactivação de parte da hemoglobina nos glóbulos vermelhos ⁽¹¹⁾.

No seguimento das publicações desta descoberta, químicos pertencentes à *Bayer*[®] fizeram alterações à molécula de acetanilida, tendo sido obtidos dois importantes derivados. Na

Figura 3, estão dispostos ambos estes compostos químicos, a N-(4-metoxifenil)-etanamida e a N-(4-etoxifenil)-etanamida, vulgarmente conhecida por fenacetina.

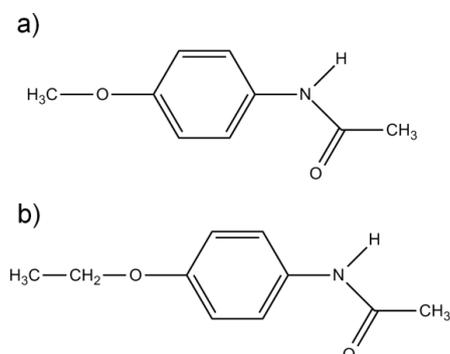


Figura 3 – Fórmula de estrutura da molécula: a) N-(4-metoxifenil)-etanamida; b) N-(4-etoxifenil)-etanamida
(1) (11)

Embora ambos estes compostos químicos apresentassem propriedades antipiréticas, a fenacetina era a menos tóxica (menos até que a própria acetanilida)⁽¹¹⁾. Foi posta em produção e colocada no mercado como *Phenacetin* (nome que tem tradução directa para fenacetina), sendo por esta designação que é mais conhecida. Este composto químico e as suas formulações farmacológicas datam de 1887^{(1) (9)}, e têm-se mantido no mercado até recentemente⁽¹¹⁾. Não obstante do seu sucesso e potencialidades, a fenacetina era condicionada devido a causar lesões nos rins, com uso prolongado.

Com a contínua investigação para encontrar melhores fármacos a partir da fenacetina, variadíssimas tentativas foram feitas, tendo sido a síntese do paracetamol, por *Joseph von Mering*, em 1893 uma delas⁽¹¹⁾. Neste composto químico, *Joseph von Mering* descobriu propriedades antipiréticas e analgésicas de acção quase imediata. No entanto, o paracetamol não foi viabilizado como fármaco por se ter assumido que possuiria os mesmos efeitos colaterais e indesejados da acetanilida (o que se veio a revelar falso, e comprovado décadas mais tarde). Mais recentemente, em 1985, estudos revelaram que o paracetamol poderia ter estado presente nos organismos dos doentes tratados com fenacetina^{(1) (9)} (tratamentos estes datados de 1887), e que poderia ter sido de facto o paracetamol o responsável pelo sucesso desta. Atendendo ao facto de que o paracetamol é o principal metabólito do processamento da fenacetina no organismo humano, sendo formado no tracto intestinal⁽¹¹⁾, é possível verificar que a fenacetina, indirectamente, partilha as mesmas propriedades do paracetamol, por via do próprio paracetamol.

No entanto, como referido, os efeitos consideravelmente tóxicos desta mantêm-se, e com significativas diferenças das do paracetamol. A explicação deste facto reside no metabólito minoritário que é formado no organismo, a partir da fenacetina. Na Figura 4 estão representadas, sucintamente, as duas reacções de metabólise da fenacetina no organismo humano, onde é possível ver a formação de um segundo metabólito, o ácido hidroxâmico.

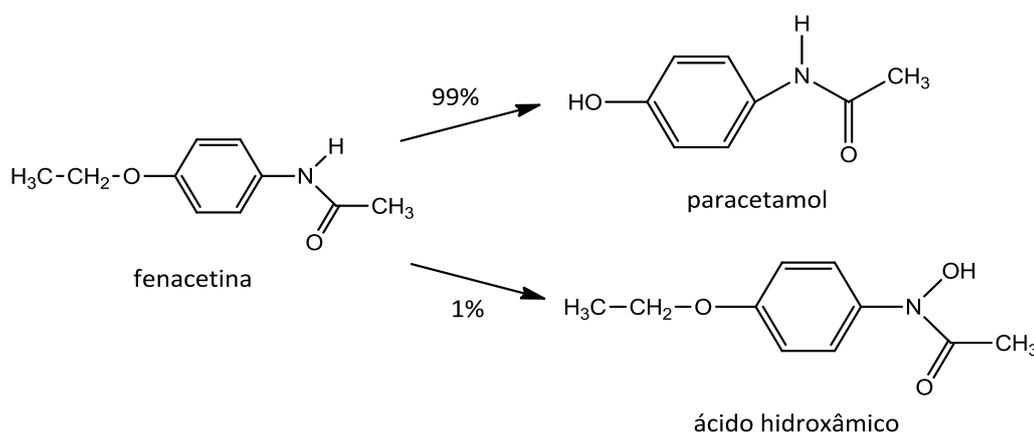


Figura 4 – Representação sucinta das reacções de metabólise da fenacetina no organismo humano ⁽¹¹⁾.

A formação do paracetamol ocorre por substituição do grupo etilo por um átomo de hidrogénio, ao passo que a formação do ácido hidroxâmico ocorre pela substituição do átomo de hidrogénio, ligado ao átomo de nitrogénio, por um grupo hidróxilo. Este ácido forma ligações fortes com iões metálicos ⁽¹¹⁾. A sua toxicidade pode estar ligada a este facto.

Na década de 1940-1950 o paracetamol volta a ser investigado. Em 1948, *Brodie e Axelrod* apresentaram vários trabalhos que suportavam as propriedades antipiréticas e analgésicas deste, e sua independência dos seus antecessores, fenacetina e acetanilida ^{(1) (9)}. Em 1953, o paracetamol é comercializado pela *Sterling-Winthrop Co.*, sendo considerado já preferencial à aspirina, devido, em outras, à sua tolerância em crianças e pacientes com úlceras, não obstante da sua toxicidade para o fígado, mas somente associado a uso crónico ⁽¹¹⁾. Na Figura 5 está presente um diagrama cronológico resumido da história do paracetamol.

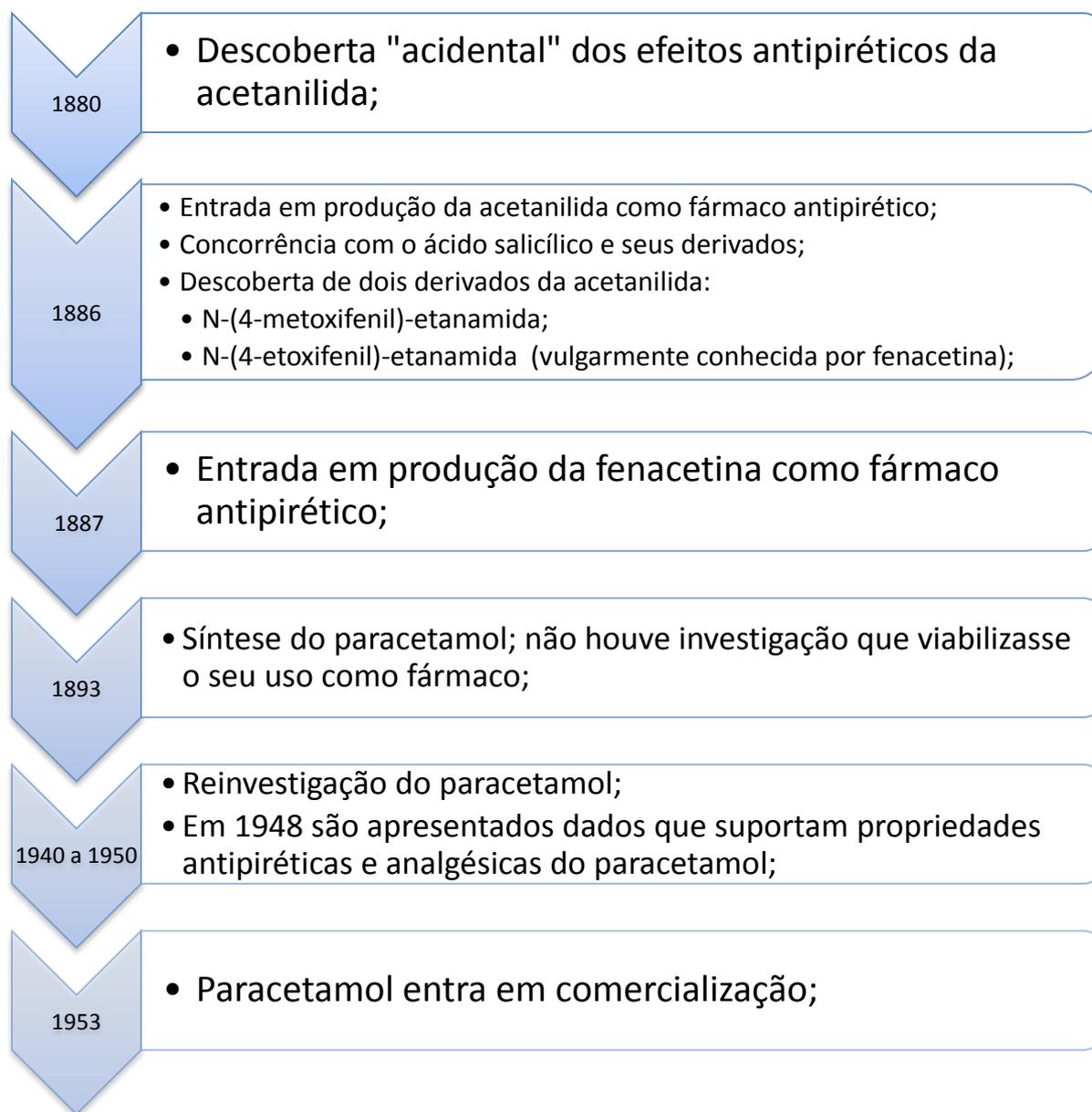


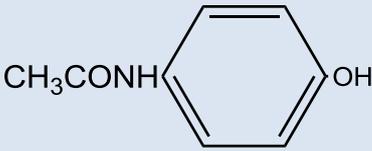
Figura 5 – Diagrama cronológico da história do paracetamol.

1.3. Propriedades do paracetamol

Na Tabela 1 estão presentes várias propriedades do paracetamol. No entanto, estão presentes dados que não são claramente referentes a uma substância ou composto químico puro. Este facto advém de ser bastante complicado obter paracetamol com 100% de pureza, independentemente dos vários processos de fabrico existentes (a serem mencionados posteriormente). Os dados referentes às impurezas que se encontram normalmente associadas ao paracetamol estão presentes na Tabela 2.

Não obstante disto, ressalva-se que a aplicação do paracetamol, quase exclusivamente farmacêutica, obriga a que o seu grau de pureza seja o mais elevado possível, o que resulta como um contra-balanço à menor pureza que o paracetamol pode ter devido à sua produção. Por isso mesmo os compostos químicos que aparecem como impurezas relevantes são poucos (três) e encontram-se em quantidades diminutas (ppm). A pequena variação da temperatura de fusão (amplitude de dois graus celsius) acaba por ser característica de uma substância pura.

Tabela 1 – Propriedades e características do paracetamol.

Fórmula de estrutura	 <p>(5) (9) (11)</p>
Fórmula molecular	$C_8H_9NO_2$ (5) (9) (11)
Ponto de fusão	169°C – 171°C (11) (12)
Solubilidade	1,1g _{paracetamol} /100g _{água} (a 25°C) (9) (13)
pH	5,5 – 6,5 (solução saturada) (12)
Índice de cor APHA*	15 (valor máximo) (12)
Aparência	Pó cristalino branco; (5) (9) (11) (12)
Odor	Não apresenta; (9) (12)
Estabilidade	É estável nas condições usuais de utilização e manuseamento; (9)
Decomposição	<ul style="list-style-type: none"> • Na presença de calor e água, decompõe-se, por hidrólise em p-aminofenol e ácido acético; (9) • A sua combustão pode originar monóxido de carbono, dióxido de carbono e óxidos de nitrogénio; (9)

*American Public Health Association

Tabela 2 – Impurezas associadas ao paracetamol.

Clorados	300ppm (valor máximo); (12)
Sulfatos	400ppm (valor máximo); (12)
Metais pesados	30ppm (valor máximo); (12)

1.4. Principais vias de produção de paracetamol

A designação de vias de produção tem por base o principal reagente inicial utilizado para o fabrico de paracetamol. Mediante este, o restante processo de produção irá diferir substancialmente. Estas duas principais vias de produção são: via p-aminofenol e via 4-hidroxiacetofenona.

Não sendo do âmbito deste trabalho a abordagem à produção destes dois principais reagentes, denota-se, no entanto, que existem extensos recursos e indústria para o fabrico de ambos. No caso do p-aminofenol, existe uma indústria dedicada à sua produção, sendo este obtido com recurso a compostos como fenol, nitrobenzeno ou cloro-nitrobenzeno, e a reacções de hidrogenação, nitrção, acetilação e redução, quer catalítica, quer electrolítica ⁽⁴⁾. Adicionalmente, é referido um recente método específico de produção de paracetamol, sem recurso ao p-aminofenol, utilizando a 4-hidroxiacetofenona hidrazina. Estes e outros dados, com maior ênfase na parte industrial, encontram-se na Tabela 3.

Como via estabelecida na indústria para produção de paracetamol, a utilização do p-aminofenol como reagente primário é largamente empregue. A sua aceitação prende-se com o facto de ser uma reacção química bastante linear, em termos de complexidade, compreendendo a acetilação do grupo amina do p-aminofenol, com recurso ao anidrido acético. A reacção entre ambos origina paracetamol e ácido acético, como se encontra na Figura 6.

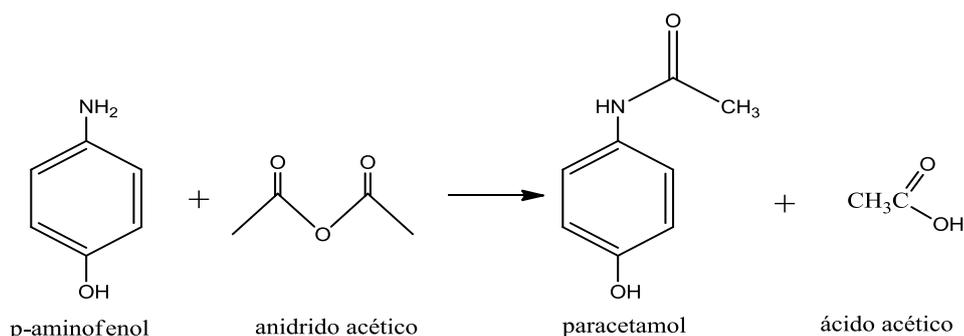


Figura 6 – Reacção de acetilação do p-aminofenol ⁽¹⁴⁾.

Dentro da diversa investigação feita em torno desta via, consegue-se saber que esta reacção química é possível de ser realizada nas mais variadas condições, como desde 10°C ⁽¹⁵⁾ até 95°C ⁽¹⁶⁾, com pressões moderadas, desde pressão atmosférica ⁽¹²⁾, até pressões de 70psig ⁽¹⁷⁾. Com esta flexibilidade e podendo atingir conversões de reagente superiores a 90% ⁽¹²⁾, antevê-se a sua proliferação como principal via de produção de paracetamol.

Não obstante da sua importância estabelecida como forma de produção de paracetamol, este apresenta algumas desvantagens. Um dos maiores problemas que esta via apresenta é a grande dependência na pureza do reagente (p-aminofenol), sendo necessário na maioria dos casos a utilização de p-aminofenol com elevado grau de pureza. Em termos reaccionais, existem outras questões pertinentes associadas a esta via, como a dificuldade da (específica) mono-acetilação do grupo amina, possibilidade de oligomerização do p-aminofenol, bem como a formação/inclusão de impurezas coradas, mesmo que vestigiais^{(18) (19)}.

A via com recurso à 4-hidroxiacetofenona (reagente principal) é um processo recente, mas que se apresenta como uma alternativa viável à principal via. Uma clara diferença para a via anterior é a utilização de um reagente inicial que não contém, à partida, o átomo de nitrogénio directamente ligado ao anel aromático, ou que este átomo seja ligado ao anel aromático nas fases iniciais de todo o processo reaccional. Pela Figura 7b é possível constatar que a última reacção química deste processo de produção é responsável por alterações significativas nas espécies intermediárias, com o propósito da obtenção de paracetamol.

Este método é realizado em dois passos, separados essencialmente pelas reacções químicas que decorrem em cada um deles. Ambas as reacções encontram-se presentes na Figura 7. O primeiro passo é a obtenção da 4-hidroxiacetofenona oxima, por transformação da 4-hidroxiacetofenona com um sal, normalmente ácido, de hidroxilamina, em meio básico. Com a reacção de neutralização que ocorre entre a parte ácida do sal de hidroxilamina (como sulfato de hidroxilamina), a hidroxilamina é libertada, ficando disponível para reagir^{(18) (19) (20) (21)}.

Uma importante consideração a ter em relação a esta primeira reacção química é o pH. Para evitar precipitação indesejada da cetona ou da cetoxima, é possível fazer ajustes da concentração de sal de hidroxilamina com o meio reaccional (alcalino), desde que se garanta quantidades de hidroxilamina (sem ser em forma de sal ácido) suficientes para a reacção com a cetona, de forma a não ultrapassar o valor de $\text{pH} = 7$ ⁽¹⁸⁾.

A segunda reacção química é mais complexa, tendo associada um maior número de considerações para a sua correcta condução. Esta reacção é denominada de rearranjo de *Beckmann*, e consiste no rearranjo de grupos funcionais da espécie química em questão^{(18) (19) (20) (21)}. Por esta via é possível atingir-se conversões de reagentes superiores a 90%⁽¹⁸⁾. Na Figura 8 está representada esta reacção, com base nesta via de produção de paracetamol.

Tabela 3 – Comparação qualitativa de diferentes vias de produção de p-aminofenol/paracetamol ⁽⁴⁾.

Processos	Via fenol	Via p-cloro nitrobenzeno	Via Nitrobenzeno		Via p-hidroxiacetofenona hidrazina
			Redução electrolítica	Redução catalítica	
Características					
Tipo de processo	Descontínuo	Descontínuo	Contínuo	Contínuo	Contínuo
Principais entradas	Fenol, nitrito de sódio, ácido sulfúrico, sulfato de amónia e anidrido acético	P-cloro nitrobenzeno, ferro em pó e anidrido acético	Nitrobenzeno, ácido sulfúrico, amónia e anidrido acético	Nitrobenzeno, hidrogénio, amónia e anidrido acético	p-hidroxiacetofenona hidrazina e anidrido acético
Catalisador	Não é necessário	Não é necessário	Não é necessário	Catalisador de platina (muito dispendioso, mas regenerável)	Desconhecida a sua existência
Conversão	Baixa	Baixa	Muito alta	Alta	Muito alta
Controlo da operação	Manual / Semi-automático	Manual / Semi-automático	Automático	Automático	Automático
Resíduos sólidos	Não existentes	Lamas de ferro	Não existentes	Não existentes	Não existentes
Efluentes líquidos	Presentes	Presentes	Presentes	Presentes	Presentes
Subprodutos	Ácido acético diluído	Ácido acético diluído e sais de sódio de p-nitrofenol	Ácido acético diluído e anilina	Ácido acético diluído e anilina	Desconhecidos
Utilidades	<ul style="list-style-type: none"> Vapor, energia e instalação de refrigeração; Consumo de gelo prevê-se alto; 	Vapor, energia e instalação de refrigeração	<ul style="list-style-type: none"> Vapor, energia e instalação de refrigeração; Consumo de vapor e electricidade prevê-se alto; 	Vapor, energia e instalação de refrigeração	Vapor, energia e instalação de refrigeração

(Tabela 3 – Continuação)

Riscos/Perigos	Compostos nitrados explodem mesmo a temperaturas moderadas	A hidrólise do p-clorobenzeno é extremamente exotérmica	Corrosão	Fogo e explosões devido a fugas de hidrogénio	Desconhecidos
Nível mínimo de investimento num plano MES*	145.074€**	145.074€**	4.352.220€**	4.352.220€**	43.522.200€**
Aquisição da tecnologia	Fácil	Fácil	Difícil	Difícil	Muito difícil
Custo de produção unitário	O mais alto das quatro vias	O segundo mais alto	O terceiro mais alto	O terceiro mais alto	O mais baixo das quatro vias
Vantagens	<ul style="list-style-type: none"> • De fácil operação; • De baixo investimento; • Fácil acesso à tecnologia; • Requisitos laborais menos exigentes; 	<ul style="list-style-type: none"> • De fácil operação; • De baixo investimento; • Fácil acesso à tecnologia; • Requisitos laborais menos exigentes; 	<ul style="list-style-type: none"> • Baixo custo de produção; • Processo contínuo; 	<ul style="list-style-type: none"> • Baixo custo de produção; • Processo contínuo; 	<ul style="list-style-type: none"> • Baixo custo de produção; • Processo contínuo;
Principais desvantagens	<ul style="list-style-type: none"> • Altos custos de produção; • Processo de produção descontínuo; • Emissões de H₂S; • Fenol não consumido é de difícil remoção dos efluentes; • Perigos de explosão; 	<ul style="list-style-type: none"> • Altos custos de produção; • Processo de produção descontínuo; • Problemas de corrosão; • Perigos de explosão; 	<ul style="list-style-type: none"> • Alto investimento de capital; • Requisitos laborais bastante exigentes; 	<ul style="list-style-type: none"> • Alto investimento de capital; • Requisitos laborais bastante exigentes; • Risco de fogo e de explosões; 	<ul style="list-style-type: none"> • Alto investimento de capital; • Requisitos laborais bastante exigentes; • Tecnologia não disponibilizada facilmente;

*MES: *manufacturing execution system*.

**Valor convertido de rupias (dado original da bibliografia) para euros, utilizando o câmbio em vigor do dia 18/11/2009 ⁽²²⁾.

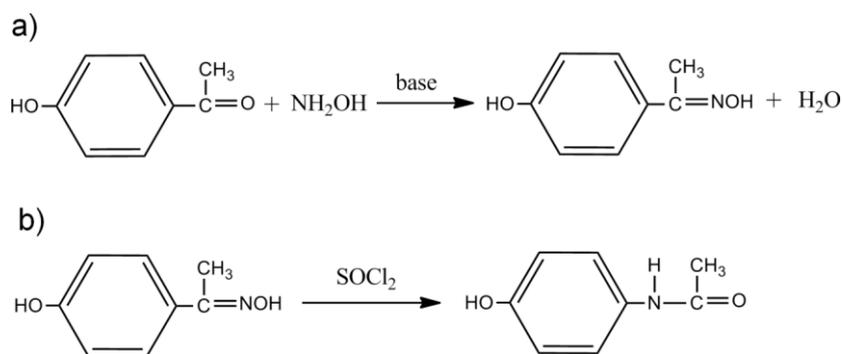


Figura 7 – Representação das reacções químicas referentes à via 4-hidroxiacetofenona: a) obtenção da oxima; b) rearranjo de *Beckmann*^{(18) (19)}.

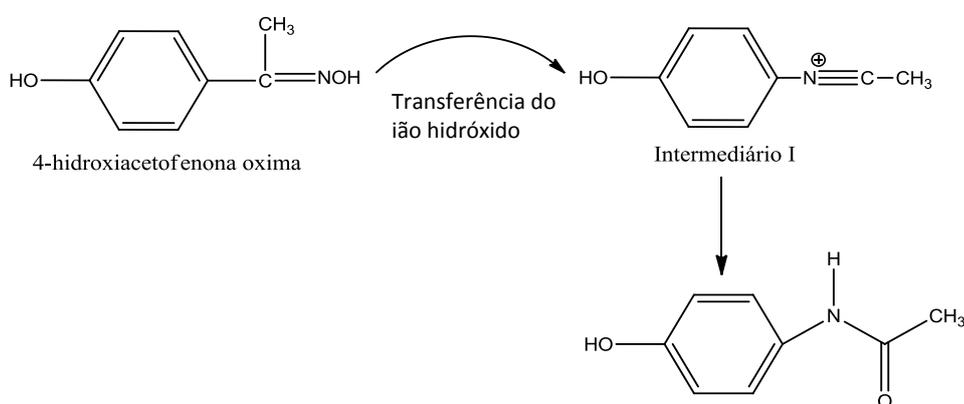


Figura 8 – Representação simplificada do mecanismo de rearranjo de *Beckmann*⁽¹⁹⁾.

É aceite como catalisador principal para esta reacção química o cloreto de tionilo dissolvido em dióxido de enxofre líquido^{(18) (19) (20) (21)}. Uma das considerações a ponderar para este segundo passo da via 4-hidroxiacetofenona é o solvente do catalisador. É possível ver que ambas as espécies químicas têm bastante afinidade, pela sua constituição, mas o solvente (SO₂) apresenta alguns problemas, dado ser tóxico e corrosivo. Devido a estes dois factos, torna-se mais problemática a sua utilização e manuseamento, bem como inviabiliza a utilização de alguns equipamentos, e encarece os que são utilizados^{(18) (19)}. Para este caso já se tem vindo a desenvolver alternativas para substituir o catalisador, e dessa forma, o próprio solvente, tendo sido investigada a utilização de esteres alcanoatos de alquilo como catalisadores^{(18) (19)}.

A segunda importante consideração é a formação de paracetamol clorado (3-cloro-4-hidroxiacetanilida) ou subprodutos oxidados de paracetamol. Para evitar a formação deste tipo de compostos, descobriu-se que a adição de uma fonte de iodo tinha a capacidade de diminuir, eliminando quase por completo, a existência destes subprodutos indesejados^{(18) (19) (20) (21)}. A escolha da fonte de iodo é feita com algum critério, já que se baseia no conjunto de

compostos alimentares aceites como, por exemplo, aditivos, e é normalmente utilizado o iodeto de potássio. Este apresenta um efeito funcional bastante grande, já que consegue ser efectivo na prevenção de aparecimento de subprodutos (indesejáveis) estando somente presente em 0,2% (percentagem mássica), comparativamente à massa de reagente (nesta segunda reacção química). Na Tabela 4 estão dispostos ambas as vias descritas anteriormente, de forma sucinta, possibilitando uma comparação mais expedita entre ambas.

Tabela 4 – Comparação das diferentes vias de produção de paracetamol.

	Via p-aminofenol	Via 4-hidroxiacetofenona
Passos	1 passo	2 passos
Principais reacções	Acetilação do p-aminofenol	<ul style="list-style-type: none"> • Formação de uma cetoxima (a partir da cetona correspondente); • Rearranjo de <i>Beckmann</i>;
Vantagens	<ul style="list-style-type: none"> • Flexibilidade processual; • Conversões altas; 	<ul style="list-style-type: none"> • Conversões muito altas; • Poucos subprodutos;
Desvantagens	<ul style="list-style-type: none"> • Maior quantidade de subprodutos; • Paracetamol obtido menos puro; 	<ul style="list-style-type: none"> • Rigidez processual; • Menos desenvolvimento e pesquisa específica desta via;

1.5. Estudo de mercado

Com uma projecção à escala mundial, o paracetamol tem uma forte expressão no volume de produção e negócios (vendas, procura, preços, etc.) relativo à produção não só de A.I.N.E.'s, mas de medicamentos no geral, devido à combinação de factores sócio-económicos, nomeadamente o baixo valor que o paracetamol tem devido à sua manufacturação e ao segmento de mercado onde está inserido (na forma de ingrediente activo e principal para formulações farmacológicas), relacionado com a larga produção existente e à competição de exportação entre várias empresas e países.

A nível mundial, estimou-se que a produção, em 2002, de paracetamol foi entre 75 a 80 mil toneladas por ano ^{(23) (24) (25)}, para o mercado de analgésicos, com um volume de negócios ascendendo aos 350 milhões de dólares (norte-americanos) ⁽²³⁾.

Em termos de países produtores, desde o início da manufacturação de carácter e capacidade industrial até aos dias de hoje tem havido algumas alterações. Inicialmente, a produção estava confinada aos Estados Unidos da América e a países europeus, como Inglaterra e a Alemanha ⁽⁴⁾. As empresas que detinham as maiores participações como produtoras de

paracetamol eram a *Hoechst Celanese Corp.* (E.U.A.), *Mallinckrodt* (E.U.A.), *Rhone Poulenc* (E.U.A.), *Sterling Organics* (R.U.) e *RTZ Chemicals* (R.U.)⁽⁴⁾.

No entanto, com as emergentes economias de países asiáticos, como a China e a Índia, que obtiveram esse novo estatuto económico devido à larga capacidade de produção e preços praticados, as posições do mercado global e o próprio mercado acabaram por sofrer alterações. Num espaço de duas décadas, com a crescente exportação a preços competitivos, a Índia e China, com especial destaque para a última mencionada, não só se estabeleceram como países dominantes no mercado do paracetamol⁽⁴⁾ ⁽²⁶⁾, como países europeus ligados à produção sucumbiram neste mercado devido à competição proveniente do continente asiático.

Com as alterações dentro do mercado global de produção e comércio do paracetamol, não só houveram alterações nos principais países produtores, mas também nas principais empresas. Das que foram mencionadas anteriormente, só a *Mallinckrodt* é que se mantém em actividade, mas não sem ter sofrido alterações, existindo agora como *Covidien Mallinckrodt*⁽²⁷⁾. Um exemplo bastante ilustrativo do efeito da competição é a empresa *Rhodia*⁽²⁸⁾. Esta empresa detinha até ao final de 2008 a maior unidade industrial europeia de produção de paracetamol⁽²⁹⁾, situada no sul de França, tendo esta cessado a sua actividade nesta área devido à competição por parte dos países asiáticos.

Com recurso à informação datada de 2008, estimou-se que o consumo anual de paracetamol tenha rondado as 115 mil toneladas, as quais 25% são consumidas na Europa. Com a procura existente a nível global, a taxa de crescimento desta procura é de sensivelmente 2% por ano⁽³⁰⁾.

1.5.1. China

Neste momento, a nível mundial, a China é o maior país produtor de paracetamol. Com os seus congéneres indianos, estes dois países têm a capacidade de produção de cerca de 115 mil toneladas por ano, o que corresponde a 70% da produção mundial⁽³¹⁾. Em termos de consumo mundial, as exportações deste país correspondem a 30% a 40% desse consumo⁽³²⁾. Com uma maioria da cota conjunta de produção, a China atinge assim o estatuto de maior produtor mundial, como país⁽³¹⁾.

A operar actualmente na China destacam-se quatro grandes empresas: *Anqiu Lu'an Pharmaceutical*, a *Hebei Jiheng (Group) Pharmacy*, *Rhodia Wuxi Pharmaceutical* e a *Zhejiang Conler Pharmaceutical*. Cada uma destas empresas tem uma capacidade anual de produção

superior a 7 mil toneladas⁽³³⁾. Destas quatro principais empresas produtoras de paracetamol, a *Anqiu Lu'an Pharmaceutical* é a que detém a maior expressão das exportações. Os principais destinos das exportações chinesas são a Ásia, África, Europa e os Estados Unidos da América⁽³⁴⁾.

No entanto, a produção chinesa não tem sido completamente bem sucedida no âmbito da exportação. No maior mercado de paracetamol, os Estados Unidos da América, continuam a favorecer as empresas e indústrias domésticas em detrimento da exportação chinesa⁽³³⁾. Outro factor que contribui para algum insucesso na exportação é devido ao sacrifício que é feito da qualidade em função da quantidade, devido à excessiva produção e devido à desactualização das suas unidades fabris⁽³⁵⁾.

O preço a que o paracetamol se comercializa, com proveniência chinesa é de cerca de 3€ por quilograma⁽²⁹⁾, sendo este dos valores mais baixos possíveis de encontrar no mercado até à data.

1.5.2. Portugal

Relativamente a Portugal, com recurso a informação recente datada de 2008, o volume de negócios gerados pela comercialização de paracetamol (já em graduação de nível farmacêutica) é de 35.892.326€, para uma venda de 24.081.604 embalagens de medicamentos associados ao paracetamol^{(36), (76)-(89)}.

Comercialmente é possível encontrar, a nível mundial, centenas de produtos relacionados com o paracetamol, nos quais este é o ou um dos principais ingredientes activos. A nível nacional, é possível encontrar dezenas de medicamentos. A título de exemplo, existem à venda, entre outros, os seguintes: *Panasorbe*®, *Panadol*®, *Ben-U-Ron*®, *Paracetamol Ratiopharm*®, *Lisopan 1000*®, *Paracetamol Brifarma*®, *Supofen*®, *Dafalgan*®, *Efferalgan Odis*®, *Paracetamol Labesfal*®, *Paracetamol Generis*®, *Parsel*®, *Tylenol*®, *Atralidon*®, *Anadin Paracetamol*®⁽³⁶⁾.

2. Processo de fabrico do paracetamol

A produção de paracetamol, a nível industrial, envolve dois processos principais: a reacção química e a purificação do produto proveniente desta mesma reacção química. Ambos os processos são dependentes de vários factores, que definem não só os dimensionamentos, possibilidades de operação e equipamentos (principais) a escolher, mas também necessidades secundárias, para um melhor processamento e aproveitamento de outras espécies químicas existentes dentro da produção de paracetamol. Na Figura 9, encontra-se um esquema da selecção do processo de produção de paracetamol, com ênfase nos pontos-chave.

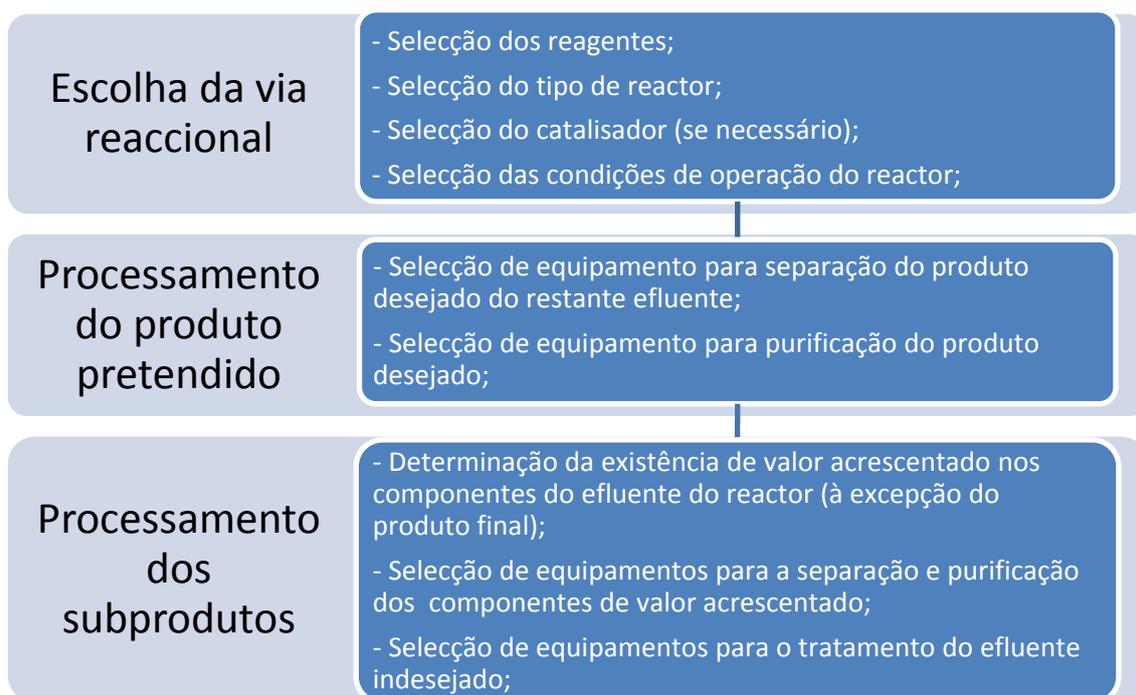


Figura 9 – Esquema do processo de produção de paracetamol, enfatizando 3 pontos-chave.

2.1. Descrição do processo de fabrico de paracetamol

O processo de fabrico de paracetamol escolhido foi baseado na patente intitulada *Process For The Preparation Of N-acetyl-P-aminophenol*, patente nº 4565890, registada nos Estados Unidos da América, em 1986. O objectivo do processo considerado é para uma produção anual de 5000toneladas/ano, considerando 8200h/ano de operação da unidade fabril, com uma pureza superior a 98%. Para o dimensionamento da linha de produção, que é apresentada de seguida, foi utilizada uma folha de cálculo que se encontra disponível em CD, onde foram implementados todos os balanços e equações considerados para o efeito. No Anexo B encontra-se esquematizado o procedimento de cálculo geral elaborado. Adicionalmente, foi utilizado o *software* de simulação

de processos unitários *ASPEN Plus*[®] (versão 7.2) para simulação da extracção líquido-líquido, da destilação e do permutador de calor presentes na instalação proposta.

O processo tem como reagentes p-aminofenol e anidrido acético, com obtenção de paracetamol e ácido acético. Em termos de impurezas, a mais relevante é a anilina. O processo comporta reacção química, seguida de uma cristalização que posteriormente segue para um estágio de centrifugação. Estas duas últimas operações são utilizadas para a separação física do paracetamol da mistura gerada no reactor, formando-se no final da última operação (centrifugação) duas correntes com fases distintas: uma sólida e uma líquida. Da corrente sólida é obtido paracetamol como produto final (pureza acima dos 98% em massa), com recurso a um secador. A corrente líquida é tratada com acetato de etilo, entrando num estágio de extracção seguido de destilação, para recuperação de ácido acético e recirculação do restante efluente, ou seja, o produto de cauda da coluna de destilação, para aumento do rendimento do processo global (diminuindo a perda de paracetamol e ácido acético). Na Figura 10 está o diagrama do processo de produção de paracetamol, onde estão presentes os equipamentos principais, as correntes materiais e de energia. O delineamento do processo proposto tem 7 equipamentos (respectivamente identificados com o nome), 16 correntes materiais, desenhadas a preto e identificadas de 0 a 13, com as restantes duas identificadas pela fórmula molecular da espécie química nela existente (já que são correntes consideradas puras) e 14 correntes materiais de fluidos utilitários, para aquecimento ou arrefecimento (conforme o equipamento em questão e sua operação), identificadas com a letra do respectivo equipamento a que se refere (por exemplo R de Reactor), e em índice, a letra E ou S, consoante ser entrada ou saída. As utilidades estão representadas a vermelho. As fracções mássicas, quando apresentadas em cálculos, tabelas ou figuras, foram determinadas pelo rácio entre o caudal do componente na respectiva corrente e o valor do caudal dessa mesma corrente.

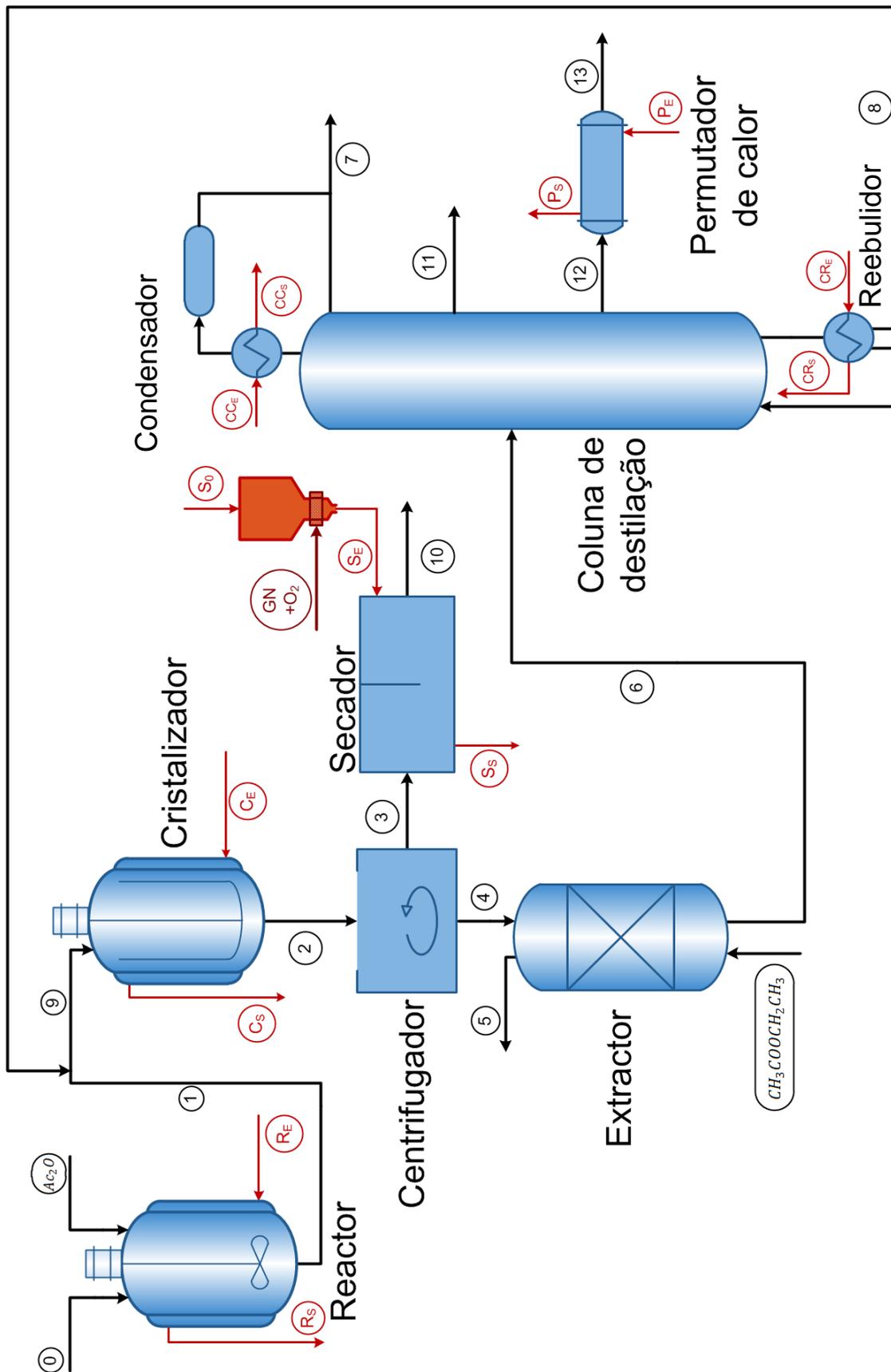


Figura 10 – Diagrama do processo de produção de paracetamol.

2.1.1. Balanço material

Relativamente às equações ou expressões utilizadas para o cálculo de todas as grandezas do sistema, estas foram deduzidas a partir das equações gerais de balanço de massa e energia. Na Equação 1 ^{(37)-(f)} está presente o conceito de balanço de massa geral, com termo de reacção, a um elemento de volume representativo do sistema (que se trata do volume necessário a que o processo em questão seja exequível no equipamento). De notar que o balanço material refere-se à quantidade de espécie química, ou seja, número de moles (Equações 1, 2 e 3). A aplicação deste balanço nos cálculos desenvolvidos foi feita em unidades de massa (kg), o que é conseguido pela multiplicação de qualquer termo em moles pela respectiva massa molecular (do componente puro ou ponderada, com as adequadas unidades).

$$\begin{bmatrix} \text{Caudal da} \\ \text{espécie } i \\ \text{à entrada} \\ \text{do elemento} \\ \text{de volume} \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} \text{Caudal da} \\ \text{espécie } i \\ \text{à saída} \\ \text{do elemento} \\ \text{de volume} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \text{Quantidade gerada} \\ \text{da espécie } i \\ \text{no elemento} \\ \text{de volume} \\ \text{por tempo} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \text{Acumulação da} \\ \text{espécie } i \\ \text{no elemento} \\ \text{de volume} \\ \text{por tempo} \end{bmatrix} \quad \text{Eq. 1}$$

O termo da reacção química refere-se à velocidade de reacção, dentro do elemento de volume (Equação 2).

$$\begin{bmatrix} \text{Quantidade gerada} \\ \text{da espécie } i \\ \text{no elemento} \\ \text{de volume} \\ \text{por tempo} \end{bmatrix} = r_i^{\text{molar}} \times V \quad \text{Eq. 2}$$

Convencionando que as entradas do sistema (elemento de volume) são positivas e as saídas são negativas, quer a nível material, quer a nível energético, o termo da quantidade gerada da espécie i pode ser negativo ou positivo, conforme seja reagente (que é consumido tornando-se numa saída do sistema) ou produto (que é gerado e, portanto, é uma entrada no sistema).

Atendendo ao funcionamento em estado estacionário, e devido à operação em contínuo do equipamento, o termo da acumulação da espécie i em função do tempo é nulo. Com as anteriores considerações, e substituindo com a nomenclatura utilizada e a Equação 2, obtém-se a Equação 3, particularizando-se a expressão para uma espécie química i .

$$F_{i,\text{entrada}}^{\text{molar}} - F_{i,\text{saída}}^{\text{molar}} + r_i^{\text{molar}} V = 0 \quad \text{Eq. 3}$$

2.1.2. Balanço de energia

Em termos de requisitos energéticos, estes são calculados com recurso ao balanço geral de energia ^{(37)-(f)}. Este balanço é apresentado na Equação 4, em unidades de caudal energético (unidade de energia por unidade de tempo).

$$\begin{bmatrix} \text{Quantidade} \\ \text{de energia} \\ \text{adicionada} \\ \text{por unidade} \\ \text{de tempo} \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} \text{Quantidade} \\ \text{de energia} \\ \text{removida} \\ \text{por unidade} \\ \text{de tempo} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \text{Acumulação} \\ \text{de energia} \\ \text{por unidade} \\ \text{de tempo} \end{bmatrix} \quad \text{Eq. 4}$$

Este balanço é aplicado a todo o elemento de volume representativo do sistema, contabilizando todas as espécies químicas presentes nos seus vários termos. Toda a adição ou remoção de energia pode ser proveniente da entrada ou saída de espécies químicas, bem como de aquecimento ou arrefecimento (por meio de camisa ou serpentinas) no elemento representativo do sistema.

Da Equação 4 obtém-se a Equação 5, que engloba também termos relacionados com o calor adicionado ou removido ao sistema ou trabalho exercido sobre ou pelo sistema. De notar que a convenção admitida para o balanço material (ponto 2.1.1.), relativamente a entradas e saídas mantém-se idêntica para balanços de energia ^{(37)-(f) (38)}.

$$\sum_{i=1}^n H_{i,entrada} F_{i,entrada}^{molar} - \sum_{j=1}^k H_{j,saída} F_{j,saída}^{molar} + \dot{Q} + \dot{W}_s = \frac{d\hat{E}}{dt} \quad \text{Eq. 5}$$

À semelhança do balanço de massa, o balanço de energia (Equações 4 e 5) também é convertido sempre de moles para quilograma.

2.1.3. Reactor

A alimentação do processo reaccional é feita com duas correntes: a que é denominada de 0 (Figura 10) é uma mistura de água e p-aminofenol (a aproximadamente 34% de p-aminofenol ⁽¹²⁾, em massa, com vestígios de anilina ⁽¹⁶⁾) e a segunda corrente, denominada de Ac_2O (Figura 10) contém anidrido acético (considerado puro). A anilina é uma impureza gerada no processo de fabrico de p-aminofenol, sendo a sua percentagem 2,51% (em massa) da quantidade de p-aminofenol existente ⁽¹⁶⁾. O reactor é um tanque agitado que opera em contínuo, a 95°C, sem catalisador, ⁽¹⁶⁾ considerando-se que a sua alimentação está a 25°C. As duas reacções químicas que ocorrem são a acetilação do p-aminofenol, por contacto com anidrido acético (em excesso a 3% ⁽¹²⁾, em termos molares), obtendo-se paracetamol, onde é possível obter uma conversão

(mássica) de 94%⁽¹²⁾ do reagente limitante (p-aminofenol⁽¹⁶⁾), com a formação de ácido acético como subproduto (Figura 6), e a hidrólise de anidrido acético a ácido acético, por reacção com a água presente na mistura reaccional. Nesta reacção, Figura 11, é obtida uma conversão de 100%, e é consumido o restante anidrido que não reagiu na reacção de acetilação.

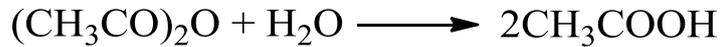


Figura 11 – Reacção química de hidrólise do anidrido acético a ácido acético.

Considerou-se o valor do tempo de residência de 45 minutos, o qual está dentro do intervalo de tempos de residência presente na bibliografia (2 a 60 minutos)⁽¹²⁾.

Balanços materiais

Dado que as reacções químicas ocorrem num tanque perfeitamente agitado, sem variação de parâmetros (concentração, temperatura, densidade, entre outros) espacialmente, o elemento de volume referido para a Equação 1 é extensível a todo o volume de reactor. Dentro das reacções químicas, a geração ou consumo de uma dada espécie química é determinada pelo reagente limitante, sua conversão e estequiometria da reacção. Conjugando a conversão do reagente limitante e respectiva estequiometria de reacção com a Equação 3, é possível obter as várias expressões a partir das quais se calculam os caudais de entrada e saída do reactor. As equações sem a notação de *molar* são consideradas de unidades mássicas de kg.

$$F_{PAP,1} = (1 - x_{acetilação})F_{PAP,0} \quad \text{Eq. 6}$$

$$F_{H_2O,1} = F_{H_2O,0} - F_{Ac_2O} \frac{M_{H_2O}}{M_{Ac_2O}} x_{hidrólise} + x_{hidrólise} \frac{M_{H_2O}}{M_{PAP}} x_{acetilação} F_{PAP,0} \quad \text{Eq. 7}$$

$$F_{C_6H_5NH_2,1} = F_{C_6H_5NH_2,0} \quad \text{Eq. 8}$$

$$F_{APAP,1} = F_{PAP,0} \frac{M_{APAP}}{M_{PAP}} x_{acetilação} \quad \text{Eq. 9}$$

$$F_{CH_3COOH,1} = F_{PAP,0} \frac{M_{CH_3COOH}}{M_{PAP}} x_{acetilação} (1 - 2x_{hidrólise}) + 2F_{Ac_2O} x_{hidrólise} \frac{M_{CH_3COOH}}{M_{Ac_2O}} \quad \text{Eq. 10}$$

Balanços de energia

Dado que a reacção de acetilação é endotérmica, é necessário o aquecimento das espécies químicas dentro do reactor. Isto implica, em termos de construção do equipamento a existência de um meio de aquecimento, providenciado pelo encamisamento que o reactor possui. Neste circula fluido de aquecimento, que fornece energia ao reactor. Em termos de cálculos, esta

situação estipula-se pelo desdobramento inicial de vários termos de energia agrupados numa soma de dois termos, de forma a contemplar as duas reacções químicas que ocorrem.

$$\dot{Q}_{reactor} = \dot{Q}_{sensível} + \Delta H_R \quad \text{Eq. 11}$$

Cada um dos termos apresentados na equação anterior é definido por expressões que são manipulações da Equação 5, para cada uma das reacções existentes e que são apresentadas de seguida. A manipulação realizada encontra-se desenvolvida no Anexo B. A existência de massas moleculares nas Equações 12 e 13 servem o propósito de conversão de unidades, dado que o cálculo é desenvolvido para unidades de mole, e os caudais mássicos existentes estão em kg.

$$\dot{Q}_{sensível} = \frac{F_{PAP,0}}{M_{PAP}} \int_{T_{ref}}^{T_{reacção}} C_{p,PAP} dT + \frac{F_{Ac_2O}}{M_{Ac_2O}} \int_{T_{ref}}^{T_{reacção}} C_{p,Ac_2O} dT + \frac{F_{H_2O,0}}{M_{H_2O}} \int_{T_{ref}}^{T_{reacção}} C_{p,H_2O} dT \quad \text{Eq. 12}$$

$$\Delta H_R = \frac{F_{PAP,0}}{M_{PAP}} x_{acetilação} \left(\Delta H_{R,T_{ref}} + \int_{T_{ref}}^{T_{reacção}} \Delta C_p dT \right) + \frac{F_{Ac_2O,A}}{M_{Ac_2O}} x_{hidrólise} \left(\Delta H_{R,T_{ref}} + \int_{T_{ref}}^{T_{reacção}} \Delta C_p dT \right) \quad \text{Eq. 13}$$

Ambas as equações têm termos específicos de cada, nomeadamente a entalpia de reacção ($\Delta H_{R,T_{ref}}$) e a variação das capacidades caloríficas (ΔC_p). Estes termos são calculados pelas Equações 14 e 15, com substituição dos respectivos coeficientes estequiométricos, de forma a que cada equação seja substituída correctamente na respectiva equação de balanço, conforme a reacção química.

$$\Delta H_{R,T_{ref}} \left(\frac{kJ}{mol_{reaglimitante}} \right) = \sum_{i=1}^n \nu_a H_a(T_{ref}) - \sum_{j=1}^k \nu_b H_b(T_{ref}) \quad \text{Eq. 14}$$

$$\Delta C_p \left(\frac{kJ}{mol_{reaglimitante} \cdot K} \right) = \sum_{i=1}^n \nu_a C_{p,a}(T_{ref}) - \sum_{j=1}^k \nu_b C_{p,b}(T_{ref}) \quad \text{Eq. 15}$$

A referência *reaglimitante* refere-se ao reagente limitante, conforme a reacção a ser considerada para aplicação da equação. As referências de *a* e *b* são, respectivamente, para produtos e reagentes, e *n* e *k* são para número de espécies químicas produtos e número de espécies químicas reagentes, respectivamente.

2.1.4. Ponto de mistura

Este ponto designa a intersecção de várias correntes, nomeadamente a corrente 1 com a 8, originando uma corrente de mistura 9. O cálculo das correntes neste ponto é baseado na conservação de massa, e é obtido a partir da Equação 1, considerando nulos os termo da

acumulação (dado o funcionamento em estado estacionário) e geração (dado não existir reacção química) da espécie i , extendido às várias espécies presentes nesta mistura. O balanço material global neste ponto de mistura é definido pela Equação 16.

$$F_9 = F_1 + F_8 \quad \text{Eq. 16}$$

Os balanços materiais aos componentes referidos anteriormente que são recirculados são descritos nas Equações 17 a 19.

$$F_{APAP,9} = F_{APAP,1} + F_{APAP,8} \quad \text{Eq. 17}$$

$$F_{CH_3COOH,9} = F_{CH_3COOH,1} + F_{CH_3COOH,8} \quad \text{Eq. 18}$$

$$F_{H_2O,9} = F_{H_2O,1} + F_{H_2O,8} \quad \text{Eq. 19}$$

As Equações 20 e 21 demonstram a conservação de massa no ponto de mistura, como já mencionado anteriormente.

$$F_{PAP,9} = F_{PAP,1} \quad \text{Eq. 20}$$

$$F_{C_6H_5NH_2,9} = F_{C_6H_5NH_2,1} \quad \text{Eq. 21}$$

2.1.4.1. Cristalizador

Obtido todo o paracetamol, por conjugação das correntes 1 e 8, é iniciado um processo de cristalização, utilizando a temperatura como força motriz neste processo, para posterior separação física do paracetamol da solução mãe. Isto é obtido por arrefecimento no cristalizador da corrente 9. A solubilidade na maioria dos casos aumenta com o aumento da temperatura e vice-versa ⁽³⁹⁾. Sendo esta a situação ⁽¹²⁾, para a obtenção das duas fases é, portanto, necessário a diminuição da temperatura, para valores onde se majore a quantidade de precipitado (paracetamol). A temperatura pretendida para a cristalização é de 20°C ⁽¹²⁾.

Balanços materiais

Em termos de balanço de massa, a conservação de massa (Equação 1) mantém-se sem alteração entre a entrada e a saída do cristalizador. No entanto, é feito o cálculo que determina a quantidade de paracetamol cristalizado, por meio da solubilidade deste na solução mãe. Foi considerada para efeitos de cálculo a solução mãe como sendo água e ácido acético. O contributo da anilina e do p-aminofenol foi desprezado dado estarem em quantidades pouco significativas comparativamente às restantes espécies químicas.

$$F_{H_2O,2} = F_{H_2O,9} \quad \text{Eq. 22}$$

$$F_{APAP,2} = F_{APAP,9} \quad \text{Eq. 23}$$

$$F_{PAP,2} = F_{PAP,9} \quad \text{Eq. 24}$$

$$F_{C_6H_5NH_2,2} = F_{C_6H_5NH_2,9} \quad \text{Eq. 25}$$

$$F_{CH_3COOH,2} = F_{CH_3COOH,9} \quad \text{Eq. 26}$$

As Equações 27 e 28 descrevem, com recurso à solubilidade do paracetamol em água e em ácido acético, a quantidade que se forma de paracetamol sólido, e a relação entre o paracetamol sólido formado e o que se mantém dissolvido. A Equação 27 é uma equação aproximada, uma vez que a contribuição da anilina e p-aminofenol na solubilidade do paracetamol foi desprezada, contabilizando apenas a água e ácido acético.

$$F_{APAPdissolvido,2} \cong \delta_{(APAP/H_2O)} \times F_{H_2O,2} + \delta_{(APAP/CH_3COOH)} \times F_{CH_3COOH,2} \quad \text{Eq. 27}$$

$$F_{APAPsólido,2} = F_{APAP,2} - F_{APAPdissolvido,2} \quad \text{Eq. 28}$$

Globalmente, o balanço material ao cristalizador obtém-se pela Equação 29.

$$F_2 = F_9 \quad \text{Eq. 29}$$

Balanços de energia

Para o processamento da mistura proveniente do reactor neste equipamento (cristalizador), é necessário a existência de um meio de arrefecimento. Atendendo às necessidades de processamento do fluido de alimentação, o cristalizador partilha as mesmas características do reactor em termos de construção. Desta forma, o meio de arrefecimento percorre o encamisamento do cristalizador. Em termos de balanço energético, este pode ser definido pela Equação 30 ⁽⁴⁰⁾. Para simplicidade de cálculos, foi admitido o valor médio de C_p entre a entrada e a saída do equipamento e desprezado o termo de energia associado à cristalização do paracetamol, devido à incerteza do valor da entalpia de cristalização ⁽⁴¹⁾.

$$\dot{Q}_{cristalizador} = \frac{F_2}{\bar{M}_2} \frac{(\bar{C}_{p,2} + \bar{C}_{p,9})}{2} (T_9 - T_2) + \Delta H_c \times F_{APAP,C}^1 \quad \text{Eq. 30}$$

¹ $\Delta H_c \times F_{APAP,C}$ – Termo de energia associado à cristalização do paracetamol corresponde a, aproximadamente 20% de $\dot{Q}_{cristalizador}$.

2.1.4.2. Centrifugador

Equipamento

A escolha do centrifugador baseou-se nos factores e características da mistura a ser processada. Trata-se de um equipamento que faz separação física de fases, concentrando a fase sólida por remoção da fase líquida. As características e escolha deste tipo de equipamentos prendem-se com a quantidade de humidade final, perda de sólidos e capacidade de processamento. Outro factor relevante é a possibilidade de aplicação de centrifugadores para químicos de qualidade farmacêutica. Atendendo a estes factores, conjugados com o requisito de operação em contínuo, a escolha recaiu sobre o centrifugador de parafuso com filtro ^{(37)-(e)}. Na Figura 12 está disposto este tipo de centrifugador.

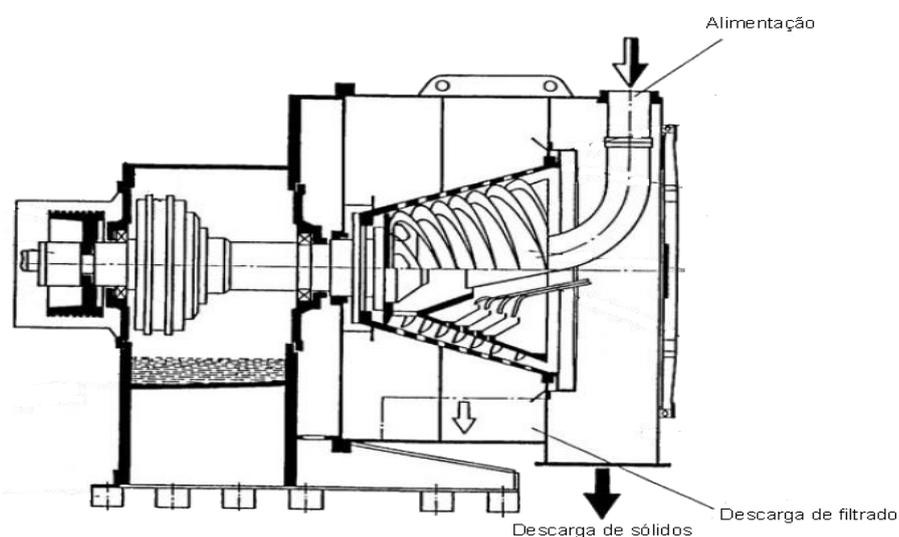


Figura 12 – Centrifugador de parafuso e filtro ^{(37)-(e)}.

Balances materiais

A corrente 2, proveniente do cristalizador, é submetida a um processo de centrifugação, no qual a fase sólida (paracetamol) fica retida no centrifugador por intermédio de um filtro, sendo posteriormente transferida para um secador (corrente 3) com uma humidade de 20% (definida como $kg_{solução}/kg_{APAPseco}$), enquanto que a fase líquida escoo livremente pelo filtro, originando a corrente 4 ^{(37)-(e)}. Em termos de balanço de massa, a conservação de massa mantém-se sem alteração entre a entrada e a saída do centrifugador. A corrente 2 (alimentação ao centrifugador) já se encontra determinada pelas equações apresentadas no ponto 2.1.4.1.. Globalmente, o balanço ao centrifugador é definido pela Equação 31.

$$F_2 = F_4 + F_3 \quad \text{Eq. 31}$$

Em termos da separação de fases existente, considera-se a quantidade de paracetamol existente calculada pela Equação 32.

$$F_{APAP,3} = F_{APAPsólido,3} + F_{APAPdissolvido,3} \quad \text{Eq. 32}$$

Para cálculo da humidade, considerando-se tudo o que permanece dentro da fase líquida, é necessário definir-se o que constitui esta fase. Considerando também a homogeneidade e conservação de massa entre a corrente 2 e 3, a humidade existente é definida como solução em cada uma das correntes mencionadas.

$$F_{solução,2} = F_{líquido,2} = F_{PAP,2} + F_{H_2O,2} + F_{C_6H_5NH_2,2} + F_{APAPdissolvido,2} + F_{CH_3COOH,2} \quad \text{Eq. 33}$$

Define-se a solução na corrente 3 como sendo referente à humidade existente no paracetamol pela Equação 34.

$$F_{solução,3} = \mathcal{H}_3 \times F_{APAPsólido,3} \quad \text{Eq. 34}$$

De notar que $\mathcal{H}_3 = 0,2Kg_{solução}/Kg_{APAPseco}$. Cada uma das espécies em solução (humidade) na corrente 3 é determinada pela Equação 35 (onde o índice i é referente a cada espécie presente).

$$F_{i,3} = F_{i,2} \times \frac{F_{solução,3}}{F_{solução,2}} \quad \text{Eq. 35}$$

Pela conservação de massa deste processo unitário, a Equação 36 é dada pela conjugação das Equações 33, 34 e 35.

$$F_{líquido,3} = F_{PAP,3} + F_{H_2O,3} + F_{C_6H_5NH_2,3} + F_{APAPdissolvido,3} + F_{CH_3COOH,3} \quad \text{Eq. 36}$$

O balanço material ao centrifugador e respectivas correntes de saída é apresentado pelas Equações 37 a 41.

$$F_{H_2O,2} = F_{H_2O,3} + F_{H_2O,4} \quad \text{Eq. 37}$$

$$F_{APAP,2} = F_{APAP,3} + F_{APAP,4} \quad \text{Eq. 38}$$

$$F_{PAP,2} = F_{PAP,3} + F_{PAP,4} \quad \text{Eq. 39}$$

$$F_{C_6H_5NH_2,2} = F_{C_6H_5NH_2,3} + F_{C_6H_5NH_2,4} \quad \text{Eq. 40}$$

$$F_{CH_3COOH,2} = F_{CH_3COOH,3} + F_{CH_3COOH,4} \quad \text{Eq. 41}$$

2.1.4.3. Secador

A alimentação ao secador encontra-se definida no ponto anterior. Neste processo unitário, considera-se que a secagem do paracetamol (húmido) produz paracetamol com humidade final seja $\mathcal{H}_{10} = 0,01 \text{ kg}_{\text{H}_2\text{O}}/\text{kg}_{\text{APAP}_{\text{seco}}}$. O processo de secagem também conduz à evaporação de todo o ácido acético e anilina.

Pré-aquecedor

O ar foi aquecido para o processo de secagem, num equipamento acoplado ao secador (ver Figura 10). Considerou-se que o ar está à temperatura $T_{S,0} = 25^\circ\text{C}$, com uma humidade relativa de 60%. Fazendo a leitura do valor referente a esta temperatura e humidade relativa (Anexo A, Figura A.3) obtém-se o valor de $\mathcal{H}_{S,0} = 0,012 \text{ kg}_{\text{H}_2\text{O}}/\text{kg}_{\text{ar}_{\text{seco}}}$. É conhecida a temperatura de saída do ar, $T_{S,E} = 100^\circ\text{C}$. A humidade de saída também é conhecida dado se tratar de um aquecimento ($\mathcal{H}_{S,E} = \mathcal{H}_{S,0}$). Pelas Equações 42 e 43 é possível calcular as entalpias das correntes S_0 e S_E ^{(42)-(c)}.

$$H_{S,0}(\text{kJKg}^{-1}) = 1,01T_{S,0} + (1,84T_{S,0} + 2501)\mathcal{H}_{S,0} \quad \text{Eq. 42}$$

$$H_{S,E}(\text{kJKg}^{-1}) = 1,01T_{S,E} + (1,84T_{S,E} + 2501)\mathcal{H}_{S,E} \quad \text{Eq. 43}$$

Embora o valor do caudal de ar seja necessário para o cálculo de energia consumida pelo pré-aquecedor, este só será calculado quando for realizado o balanço material ao secador. No entanto, a Equação 44 mantém-se válida para a obtenção do valor do consumo energético. O funcionamento do pré-aquecedor engloba a combustão de gás natural (em presença de oxigénio). Os cálculos referentes aos caudais de gás natural e de ar encontram-se presentes no Anexo B.

$$\dot{Q}_{\text{pré-aquecedor}} = F_{S,E} \times (H_{S,E} - H_{S,0}) \quad \text{Eq. 44}$$

Balanços materiais

As temperaturas de operação do secador que foram consideradas encontram-se na Tabela 5.

Tabela 5 – Temperaturas de operação do secador.

Temperatura	°C
$T_{S,E}$	100
$T_{S,S}^{(43)}$	70
T_3	20
$T_{10}^{(43)}$	70

Para o cálculo do caudal de ar, foi feito o balanço de massa ao secador, traduzido na Equação 47. As Equações 45 e 46 são as humidades necessárias ao cálculo do balanço de massa, Eq. 47. Para a resolução deste é também necessário o valor da humidade de saída do ar, $\mathcal{H}_{S,S} = 0,026 \text{ kg}_{H_2O}/\text{kg}_{ar\text{seco}}$ (Anexo A, Figura A.3).

$$\mathcal{H}_{H_2O,3} = \frac{F_{H_2O,3} \times \mathcal{H}_{solução,3}}{F_{solução,3}} \quad \text{Eq. 45}$$

$$\mathcal{H}_{CH_3COOH,3} = \frac{F_{CH_3COOH,3} \times \mathcal{H}_{solução,3}}{F_{solução,3}} \quad \text{Eq. 46}$$

$$\begin{aligned} (F_{APAPsólido,3} + F_{APAPdissolvido,3}) \times (\mathcal{H}_{H_2O,3} + \mathcal{H}_{CH_3COOH,3}) + F_{S,E} \times \mathcal{H}_{S,E} = \\ = F_{APAPsólido,10} \times \mathcal{H}_{10} + F_{S,E} \times \mathcal{H}_{S,S} \end{aligned} \quad \text{Eq. 47}$$

Os caudais das espécies químicas, presentes na corrente 10, são calculadas pelas Equações 48 a 50.

$$F_{H_2O,10} = \mathcal{H}_{10} \times F_{APAPsólido,10} \quad \text{Eq. 48}$$

$$F_{APAPsólido,10} = F_{APAP,3} \quad \text{Eq. 49}$$

$$F_{PAP,10} = F_{PAP,3} \quad \text{Eq. 50}$$

Balanços de energia

O balanço de energia global ao secador é uma conjugação de entalpias de cada um dos componentes com a conjugação de mudanças de fase. De lembrar que neste processo $F_{CH_3COOH, evaporado} = F_{CH_3COOH,3}$ e $F_{H_2O, evaporado} = F_{H_2O,3} - F_{H_2O,10}$. Como as quantidades de anilina e p-aminofenol existentes são diminutas em comparação com as restantes espécies químicas, não foram consideradas para os cálculos. Pela Equação 51 é calculada a quantidade de água que a corrente de ar já contém à entrada no secador.

$$F_{H_2O(vapor),E} = F_{S,E} \times \mathcal{H}_{S,E} \quad \text{Eq. 51}$$

As Equações 52 a 59 são referentes aos vários itens entálpicos considerados para o balanço energético global ^{(37)-(c)}.

$$\Delta H_{ar\text{seco}} = F_{S,E} \times \left(\frac{C_{pAr,E} + C_{pAr,S}}{2} \right) \times (T_{S,E} - T_{S,S}) \quad \text{Eq. 52}$$

$$\Delta H_{H_2O,vapor} = F_{H_2O(vapor),E} \times \left(\frac{C_{pH_2O(vapor),E} + C_{pH_2O(vapor),S}}{2} \right) \times (T_{S,E} - T_{S,S}) \quad \text{Eq. 53}$$

$$\Delta H_{CH_3COOH, evaporado} = F_{CH_3COOH, evaporado} \times \left(\frac{C_{pCH_3COOH(vapor),3} + C_{pCH_3COOH(vapor),S}}{2} \right) \times (T_{S,S} - T_3) \quad \text{Eq. 54}$$

$$\Delta H_{H_2O, evaporado} = F_{H_2O, evaporado} \times \left(\frac{C_{pH_2O(vapor),3} + C_{pH_2O(vapor),S}}{2} \right) \times (T_{S,S} - T_3) \quad \text{Eq. 55}$$

$$\Delta H_{evaporação, H_2O} = F_{H_2O, evaporado} \times \Delta H_{vap, H_2O} \quad \text{Eq. 56}$$

$$\Delta H_{evaporação, CH_3COOH} = F_{CH_3COOH, evaporado} \times \Delta H_{vap, CH_3COOH} \quad \text{Eq. 57}$$

$$\Delta H_{H_2O} = F_{H_2O, 10} \times \left(\frac{C_{pH_2O,3} + C_{pH_2O,10}}{2} \right) \times (T_{10} - T_3) \quad \text{Eq. 58}$$

$$\Delta H_{APAP} = F_{APAPsólido, 10} \times \left(\frac{C_{APAP,3} + C_{APAP,10}}{2} \right) (T_{10} - T_3) \quad \text{Eq. 59}$$

Pelas anteriores equações (Eq. 52 a 59), é possível obter a expressão conjugada das várias entalpias calculadas, sendo possível calcular quer o calor fornecido (Eq. 60), quer o calor consumido (Eq. 61). A conservação de energia está descrita pela Equação 62.

$$\dot{Q}_{secador, fornecido} = (\Delta H_{arseco} + \Delta H_{H_2O, vapor}) \quad \text{Eq. 60}$$

$$\dot{Q}_{secador, consumido} = (\Delta H_{H_2O, evaporado} + \Delta H_{CH_3COOH, evaporado} + \Delta H_{evaporação, H_2O} + \Delta H_{evaporação, CH_3COOH} + \Delta H_{H_2O} + \Delta H_{APAP}) \quad \text{Eq. 61}$$

$$\dot{Q}_{secador, fornecido} + \dot{Q}_{secador, consumido} = 0 \quad \text{Eq. 62}$$

2.1.4.4. Extractor

O processo de extracção é conduzido numa coluna de extracção a operar em contínuo e em contra-corrente ⁽⁴³⁾. O intuito da extracção líquido-líquido é a criação de uma fase orgânica rica em ácido acético cuja recuperação é facilmente conseguida no processo unitário seguinte, permitindo também a recirculação de espécies químicas com uma perda mínima do produto principal, paracetamol, de forma a maximizar a produção global ⁽⁴³⁾. A recuperação pretendida para o soluto (ácido acético) é de 99,9% e para o paracetamol é de 90% ⁽⁴³⁾. A primeira aproximação aos cálculos realizados para o extractor foram com base em dados de equilíbrio retirados de bibliografia consultada, que se encontra desenvolvida no Anexo B. Os seguintes pontos são referentes ao cálculo rectificativo com dados da simulação em *ASPEN Plus*®.

Balanços materiais

Os componentes da mistura líquida (corrente 4) são separados por contacto com um solvente (corrente $CH_3COOCH_2CH_3$). O solvente escolhido foi o acetato de etilo, dado não

formar azeótropo com o soluto (ácido acético), ter boa afinidade e diferença de ponto de ebulição para o soluto. Isto possibilita uma boa separação de componentes no processo seguinte, destilação^{(43) (42)-(b)}. A corrente de acetato de etilo foi calculada com recurso a valores presentes na bibliografia, utilizando-se uma razão de mistura entre esta corrente e a corrente 4⁽⁴³⁾.

$$Rz = 1,2 \times \frac{\rho_{CH_3COOCH_2CH_3}}{\rho_4} \quad \text{Eq. 63}$$

$$F_{CH_3COOCH_2CH_3} = Rz \times F_4 \quad \text{Eq. 64}$$

Conhecidas as correntes de alimentação e respectivos caudais de cada componente, o cálculo referente ao processo unitário de extracção líquido-líquido baseia-se no contacto entre espécies e seu equilíbrio. Conhecendo as condições de alimentação, pelo equilíbrio de fases e distribuição do soluto pela fase de extracto (corrente 6) e refinado (corrente 5), com os respectivos balanços de massa, obtêm-se os dados das correntes de saída da extracção. A Equação 65 mostra o balanço material global ao extractor.

$$F_4 + F_{CH_3COOCH_2CH_3} = F_5 + F_6 \quad \text{Eq. 65}$$

A anilina vestigial (impureza) e o p-aminofenol (reagente não convertido) que se encontram no sistema são eliminados na corrente 5 (corrente de refinado), existindo também uma perda de paracetamol de 10%, nesta corrente⁽⁴³⁾. Conhecidos estes dados referentes ao paracetamol, anilina e p-aminofenol, os restantes componentes são os únicos a serem considerados para o cálculo da extracção líquido-líquido. É necessário calcular as fracções de alimentação e mistura, e respectivos caudais, considerando a aproximação a três componentes, dados pelas Equações 66 e 67.

$$x_{CH_3COOH}^{solução} = \frac{F_{CH_3COOH,4}}{F_{CH_3COOH,4} + F_{H_2O,4}} \quad \text{Eq. 66}$$

$$x_{H_2O}^{solução} = \frac{F_{H_2O,4}}{F_{CH_3COOH,4} + F_{H_2O,4}} \quad \text{Eq. 67}$$

De notar que a Equação 68 é garantida pelo cálculo das fracções anterior, onde a notação *solução* refere-se à alimentação fornecida pela corrente 4, aproximando-se esta corrente como tendo somente duas espécies químicas: água e ácido acético.

$$x_{H_2O}^{solução} + x_{CH_3COOH}^{solução} = 1 \quad \text{Eq. 68}$$

A mistura de componentes dentro do equipamento é dada pelas Equações 69 a 71, considerando uma mistura ternária.

$$x_{CH_3COOH}^{mistura} = \frac{F_{CH_3COOH,4}}{F_{CH_3COOH,4} + F_{H_2O,4} + F_{CH_3COOCH_2CH_3}} \quad \text{Eq. 69}$$

$$x_{H_2O}^{mistura} = \frac{F_{H_2O,4}}{F_{CH_3COOH,4} + F_{H_2O,4} + F_{CH_3COOCH_2CH_3}} \quad \text{Eq. 70}$$

$$x_{CH_3COOCH_2CH_3}^{mistura} = \frac{F_{CH_3COOCH_2CH_3}}{F_{CH_3COOH,4} + F_{H_2O,4} + F_{CH_3COOCH_2CH_3}} \quad \text{Eq. 71}$$

Atendendo à aproximação de três componentes já mencionada, o somatório das três anteriores equações resulta sempre na unidade. Baseado no método gráfico de cálculo, Figura 13, são necessários os dados de equilíbrio, bem como a recta operatória de intersecção entre fases. Os cálculos são baseados na fase de refinado para determinação posterior da fase de extracto, dado que é sobre esta última que se tem a condição de recuperação de 99,9% de ácido acético da alimentação. Todo este cálculo referente a este processo unitário é realizado com recurso a um ciclo iterativo que se encontra no Anexo B, Figura B.2. Como primeira aproximação, dado que o valor inicial de soluto (ácido acético) no refinado é desconhecido, mas para a magnitude da recuperação tem de ser um valor muito baixo, considerou-se que seria $x_{CH_3COOH}^{refinado} = 0$. A referência de *ternário* denota que a variável em questão é uma qualquer fracção mássica para este equilíbrio ternário. Determina-se a recta (linha operatória) a partir do ponto de mistura de fases (Equações 69 a 71) e do ponto que define as condições da fase de refinado. Com essa linha operatória (Eq. 72) é feita a intersecção com os dados de equilíbrio referentes à fase de extracto, determinando-se assim as fracções existentes nesta fase.

$$x_{CH_3COOH}^{ternário} = \frac{x_{CH_3COOH}^{mistura} - x_{CH_3COOH}^{refinado}}{x_{H_2O}^{mistura} - x_{H_2O}^{refinado}} x_{H_2O}^{ternário} + x_{CH_3COOH}^{refinado} - \frac{x_{CH_3COOH}^{mistura} - x_{CH_3COOH}^{refinado}}{x_{H_2O}^{mistura} - x_{H_2O}^{refinado}} x_{H_2O}^{refinado} \quad \text{Eq. 72}$$

A intersecção da recta operatória com a linha de equilíbrio obtém-se quando $x_{CH_3COOH}^{ternário} = x_{CH_3COOH}^{extracto}$. Conjugando os dados de equilíbrio da fase de extracto (Eq. 73) com a anterior, obtém-se a relação pretendida na Equação 74.

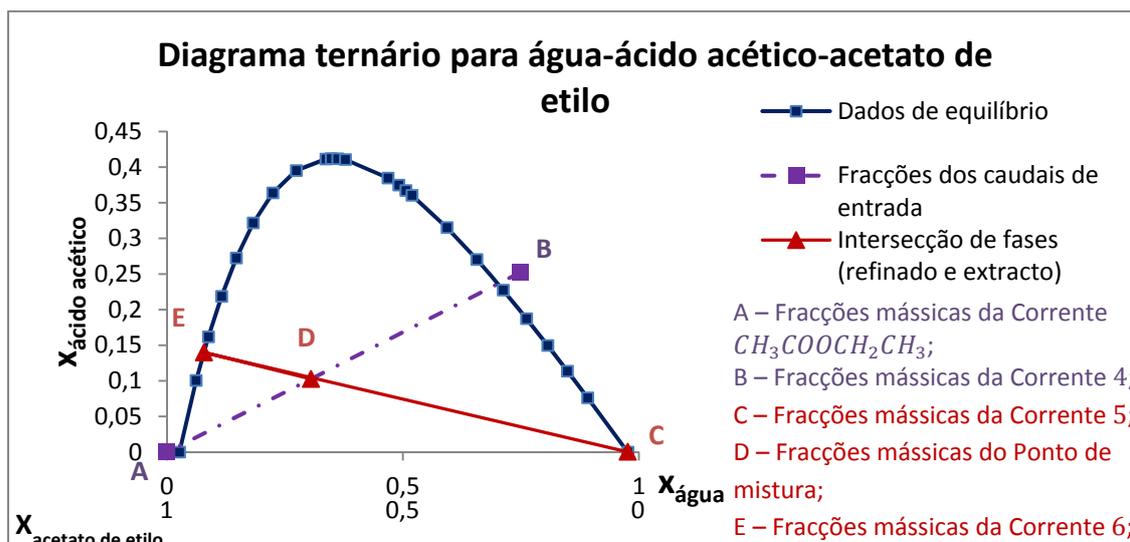


Figura 13 – Dados de equilíbrio para o sistema ternário água-ácido acético-acetato de etilo, retirados do software ASPEN Plus®.

$$x_{CH_3COOH}^{extracto} = -4,7653(x_{H_2O}^{extracto})^2 + 3,0241x_{H_2O}^{extracto} - 0,0709 \quad \text{Eq. 73}$$

$$-4,7653(x_{H_2O}^{extracto})^2 + \left(3,0241 - \frac{x_{CH_3COOH}^{mistura} - x_{CH_3COOH}^{refinado}}{x_{H_2O}^{mistura} - x_{H_2O}^{refinado}}\right)x_{H_2O}^{extracto} - 0,0709 - x_{CH_3COOH}^{refinado} + \frac{x_{CH_3COOH}^{mistura} - x_{CH_3COOH}^{refinado}}{x_{H_2O}^{mistura} - x_{H_2O}^{refinado}}x_{H_2O}^{refinado} = 0 \quad \text{Eq. 74}$$

É possível resolver esta equação de segundo grau com recurso à fórmula resolvente, considerando as Equações 75 a 77.

$$\left\{ \begin{array}{l} a = -4,7653 \\ b = \left(3,0241 - \frac{x_{CH_3COOH}^{mistura} - x_{CH_3COOH}^{refinado}}{x_{H_2O}^{mistura} - x_{H_2O}^{refinado}}\right) \end{array} \right. \quad \text{Eq. 75}$$

$$c = -0,0709 - x_{CH_3COOH}^{refinado} + \frac{x_{CH_3COOH}^{mistura} - x_{CH_3COOH}^{refinado}}{x_{H_2O}^{mistura} - x_{H_2O}^{refinado}}x_{H_2O}^{refinado} \quad \text{Eq. 76}$$

$$x_{H_2O}^{extracto} = \frac{-b + \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a} \quad \text{Eq. 77}$$

Resolvendo a Equação 77, que se encontra em função da fracção do soluto no refinado, obtém-se o correcto valor (estimado inicialmente) para a fracção de ácido acético no refinado. Para garantir a recuperação pretendida, é necessário uma condição extra (Eq. 87). Por meio de um ciclo iterativo, a Equação 87 consegue ser resolvida por alteração da estimativa inicial ($x_{CH_3COOH}^{refinado}$). Para tal é necessário realizar o cálculo dos respectivos caudais das correntes de saída

antes da resolução da condição presente na Eq. 87. As Equações 78 a 80 traduzem os balanços de massa à fase de refinado.

$$F_{H_2O,5} = x_{H_2O}^{refinado} \frac{(x_{H_2O}^{solução} - x_{H_2O}^{extracto}) \times (F_{H_2O,4} + F_{CH_3COOH,4}) - x_{H_2O}^{extracto} \times F_{CH_3COOCH_2CH_3}}{x_{H_2O}^{refinado} - x_{H_2O}^{extracto}} \quad \text{Eq. 78}$$

$$F_{CH_3COOH,5} = x_{CH_3COOH}^{refinado} \frac{(x_{CH_3COOH}^{solução} - x_{CH_3COOH}^{extracto}) \times (F_{H_2O,4} + F_{CH_3COOH,4}) - x_{CH_3COOH}^{extracto} \times F_{CH_3COOCH_2CH_3}}{x_{CH_3COOH}^{refinado} - x_{CH_3COOH}^{extracto}} \quad \text{Eq. 79}$$

$$F_{CH_3COOCH_2CH_3,5} = x_{CH_3COOCH_2CH_3}^{refinado} \frac{F_{CH_3COOCH_2CH_3} (1 - x_{CH_3COOCH_2CH_3}^{extracto}) - x_{CH_3COOCH_2CH_3}^{extracto} \times (F_{H_2O,4} + F_{CH_3COOH,4})}{x_{CH_3COOCH_2CH_3}^{refinado} - x_{CH_3COOCH_2CH_3}^{extracto}} \quad \text{Eq. 80}$$

Os valores das restantes correntes são calculados pelas Equações 81 a 86.

$$F_{H_2O,4} = F_{H_2O,5} + F_{H_2O,6} \quad \text{Eq. 81}$$

$$F_{APAP,4} = F_{APAP,5} + F_{APAP,6} \quad \text{Eq. 82}$$

$$F_{PAP,4} = F_{PAP,5} \quad \text{Eq. 83}$$

$$F_{C_6H_5NH_2,4} = F_{C_6H_5NH_2,5} \quad \text{Eq. 84}$$

$$F_{CH_3COOCH_2CH_3} = F_{CH_3COOCH_2CH_3,5} + F_{CH_3COOCH_2CH_3,6} \quad \text{Eq. 85}$$

$$F_{CH_3COOH,4} = F_{CH_3COOH,5} + F_{CH_3COOH,6} \quad \text{Eq. 86}$$

A condição mencionada anteriormente, que encerra o ciclo iterativo está traduzida na Eq. 87.

$$F_{CH_3COOH,6} - 0,999 \times F_{CH_3COOH,4} = 0 \quad \text{Eq. 87}$$

2.1.4.5. Destilação

No seguimento do processo unitário anterior, a destilação termina o ciclo de recuperação quer de paracetamol, quer de ácido acético concentrado. A mistura quaternária proveniente da extracção é destilada para uma recuperação de ácido acético concentrado⁽⁴³⁾ e para obtenção de um produto de cauda, corrente 8, que é recirculado, introduzindo-se esta corrente imediatamente antes da cristalização (ponto 2.1.4.1.), formando o ponto de mistura (ponto 2.1.4.). À semelhança do ponto 2.1.4.4., o cálculo desenvolvido para a destilação partiu de uma primeira aproximação baseada em dados bibliográficos consultados. Este desenvolvimento está presente no Anexo B.

Balanços materiais

Globalmente, o balanço material à coluna de destilação é dado pela Equação 88.

$$F_6 = F_8 + F_7 + F_{11} + F_{12} \quad \text{Eq. 88}$$

Para cada espécie química presente, os balanços materiais encontram-se nas Equações 89 a 92. Em termos de destilação, o paracetamol não é afectado por este processo, recolhendo-se na sua totalidade no produto de cauda (corrente 8) ⁽⁴³⁾.

$$F_{H_2O,6} = F_{H_2O,8} + F_{H_2O,7} + F_{H_2O,11} + F_{H_2O,12} \quad \text{Eq. 89}$$

$$F_{APAP,6} = F_{APAP,8} \quad \text{Eq. 90}$$

$$F_{CH_3COOCH_2CH_3,6} = F_{CH_3COOCH_2CH_3,7} + F_{CH_3COOCH_2CH_3,11} \quad \text{Eq. 91}$$

$$F_{CH_3COOH,6} = F_{CH_3COOH,8} + F_{CH_3COOH,7} + F_{CH_3COOH,11} + F_{CH_3COOH,12} \quad \text{Eq. 92}$$

2.1.4.6. Permutador de calor

Este equipamento é utilizado para o arrefecimento da corrente 12. Devido ao valor acrescentado do produto existente nesta corrente (ácido acético concentrado), pretende-se que a temperatura final deste produto não seja muito elevada, mas também não pode ser perto da temperatura ambiente para evitar a solidificação do ácido acético. A temperatura estipulada como final, para a corrente 13, é de 40°C.

Balanços materiais

Em termos de balanços materiais, não há alteração nenhuma efectuada sobre a corrente de entrada. A conservação de massa mantém-se com os caudais de entrada e saída, expressa na Equação 93.

$$F_{12} = F_{13} \quad \text{Eq. 93}$$

Balanços de energia

A energia envolvida neste processo de permuta de calor é dada pela Equação 94, que contabiliza a diferença de temperaturas do caudal alimentado.

$$\dot{Q}_{permutador} = F_{12} \times \left(\frac{\bar{c}_{p,12} + \bar{c}_{p,13}}{2} \right) \times (T_{12} - T_{13}) \quad \text{Eq. 94}$$

Para o caudal de entrada de fluido utilitário (P_E), é necessário calcular o caudal definindo para este efeito a temperatura. A temperatura foi escolhida como 25°C. Para o cálculo do caudal necessário, foi aplicada a Equação 95.

$$F_{P,E} = \frac{\dot{Q}_{permutador}}{\left(\frac{c_p(T_{P,S})+c_p(T_{P,E})}{2}\right) \times (T_{P,S}-T_{P,E})} \quad \text{Eq. 95}$$

2.2. Simulação em *ASPEN Plus*®

Os cálculos descritos no ponto 2.1 foram inicialmente resolvidos recorrendo a dados disponíveis na literatura consultada. Estes cálculos são confirmados e/ou rectificados utilizando uma simulação realizada em *ASPEN Plus*®, referente aos processos unitários de extracção líquido-líquido, destilação multicomponente e permuta de calor. As correntes 4 e $CH_3COOCH_2CH_3$ são o ponto de partida para a simulação realizada. A aproximação a três componentes (ácido acético, água e acetato de etilo) esteve presente no decurso de toda a simulação, tendo sido com este pressuposto que foi definido inicialmente as propriedades da simulação: componentes e modelo predictivo de propriedades (*UNIFAC*)⁽⁴⁴⁾. Os resultados obtidos na primeira estimativa de cálculos encontram-se presentes no Anexo B, Tabela B.2. Partindo desta folha de cálculo inicial, das correntes e aproximações mencionadas, foi elaborada a simulação que é descrita nos próximos pontos, e que dentro dos quais estão presentes as rectificações/confirmações efectuadas. Os resultados relativamente a simulação em *ASPEN Plus*® encontram-se no Anexo B.

2.2.1. Extractor

Referente à extracção líquido-líquido foi seleccionado o módulo *EXTRACT* (específico para extracção líquido-líquido) e foram definidas as respectivas correntes de entrada e saída do módulo. A definição das correntes partiu da mesma aproximação a três componentes: alimentação constituída por água e ácido acético, com a corrente adicional de solvente (acetato de etilo). O modelo para estimativa das propriedades escolhido foi *UNIF-LL* (*Unifac* líquido-líquido)⁽⁴⁴⁾, dado que é possível a definição dentro do módulo do modelo predictivo, caso seja necessário que este seja diferente do modelo definido inicialmente.

Na definição das propriedades do módulo referente à extracção foi necessário definir o número de andares e condições de operação. Com recurso à bibliografia, *Sathe* (43), e várias simulações, o número de andares foi determinado com sendo 7 (que verifica a recuperação pretendida de 99,9% de ácido acético), e as condições de operação definidas como as das correntes de entrada: 20°C e 1atm. As simulações realizadas tiveram o propósito de fornecer resultados a partir dos quais fosse possível corrigir os cálculos elaborados. A correcção efectuada foi a nível dos dados de equilíbrio para o sistema ternário considerado (água-ácido acético-acetato de etilo), que foram retirados deste *software* e aplicados na folha de cálculo. Desta forma

é possível obter paralelismo entre a folha de cálculo e a simulação em *ASPEN Plus*[®]. Esta alteração traduz-se na Equação 73, elaborada a partir dos dados retirados do *ASPEN Plus*[®]. Na Figura 14 encontra-se o diagrama elaborado para esta simulação.

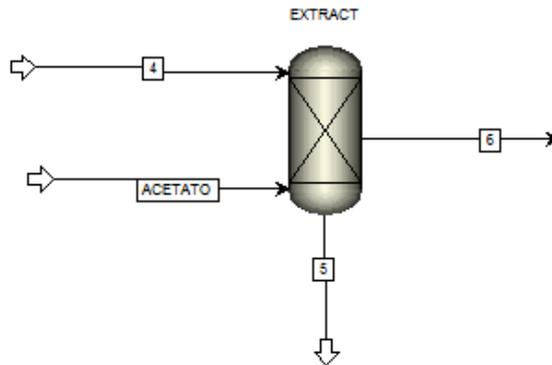


Figura 14 – Diagrama da simulação da extração líquido-líquido em *ASPEN Plus*[®].

2.2.2. Coluna de destilação

Para esta simulação, foi utilizada a corrente de saída do módulo *EXTRACT* como alimentação da destilação. Foi escolhido o módulo *RADFRAC* (módulo relativo à destilação multi-componente) e o modelo para estimativa de propriedades dos componentes foi o *UNIFAC*⁽⁴⁴⁾. As restantes correntes foram definidas como disposto na Figura 15, à semelhança do diagrama proposto (Figura 10).

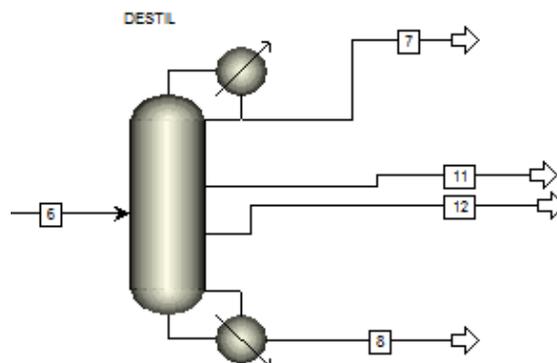


Figura 15 – Diagrama da simulação da destilação em *ASPEN Plus*[®].

No seguimento da bibliografia, *Sathe* (43), a simulação realizada consegue produzir os mesmos resultados qualitativos, mas não quantitativos. Desta forma, foi possível obter ácido acético concentrado a 99% na corrente 12 (e não a 65% como presente na fonte bibliográfica, *Sathe* (43)), anular a presença de acetato de etilo nesta corrente e na corrente 8, e minimizar a presença de ácido acético na corrente de topo (corrente 7). Para este efeito, foram efectuadas

várias simulações, a partir das quais se obtiveram os resultados pretendidos, por variação de número de andares, andares de saída das correntes laterais, andar de alimentação, caudais das correntes laterais e razão de refluxo. Como propriedades da coluna, foi definido o condensador como total, o reebulidor tipo *Kettle* e as fases admitidas vapor-líquido-líquido. Todas as correntes saem na fase líquida. Adicionalmente, para efeitos da simulação, a opção *Design Specs* foi utilizada, para se atingir o requisito de 0,99 de pureza (em massa) de ácido acético na corrente 12. Esta opção é utilizada em conjugação com outra opção, *Vary*, onde foi definido o intervalo de caudais possível para a corrente 8. O condensador é total e o reebulidor é parcial.

Os requisitos mencionados anteriormente são atingidos na simulação para o número de andares igual a 25 (que inclui o condensador e reebulidor), razão de refluxo igual a 2, alimentação à coluna inserida no andar 14, corrente saída lateral 11 sai do andar 11 e a corrente 12 sai do andar 24. Como correcção aos cálculos efectuados na folha de cálculo, a simulação referente à destilação multi-componente forneceu os dados de caudais/composições para este efeito. Conhecidas as composições da simulação, refinaram-se os cálculos elaborados para obter convergência entre a folha de cálculo e a simulação.

2.2.3. Permutador de calor

Na simulação referente a este processo unitário foi utilizado o módulo *HeatX*, para permuta de calor entre duas fases líquidas. Este módulo necessita de duas entradas e duas saídas: fluido a ser processado e fluido utilitário. Ao contrário de outros módulos utilizados na simulação em *ASPEN Plus®*, os fluidos utilitários neste módulo têm de ser forçosamente definidos por correntes materiais. Para obtenção da temperatura pretendida e, conseqüentemente, da área de transferência de calor (para além de outras grandezas como caudais e temperatura do fluido utilitário), é necessário realizar cálculos preliminares para definir as correntes e módulo da simulação. Na Figura 16 está o diagrama da simulação para o permutador de calor.

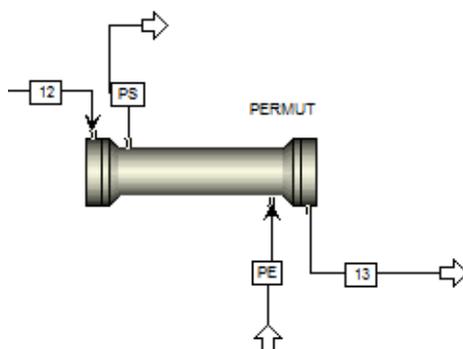


Figura 16 – Diagrama da simulação do permutador de calor em ASPEN Plus®.

Para o módulo *HeatX* foi definido nas propriedades o tipo de cálculo como sendo *Shortcut*, e dentro das especificações, foi escolhida a relativa à diferença entre a temperatura da saída de fluido quente e entrada de fluido frio, ficando definida para uma diferença de 15°C. Atendendo ao facto do valor de $F_{P,E}$ já ter sido calculado, e todas as temperaturas de operação também terem sido definidas, todos os parâmetros necessários para a simulação ficam definidos.

A simulação realizada, para o caso específico deste processo unitário, confirmou os cálculos elaborados, nomeadamente pelos valores do $\dot{Q}_{permutador}$ e $T_{P,S}$, não sendo necessário efectuar rectificações a este cálculo.

2.3. Resultados dos balanços materiais

Na tabela seguinte estão dispostos os resultados finais obtidos dos balanços materiais com as rectificações implementadas a partir da simulação realizada em *ASPEN Plus*®.

Tabela 6 – Resultados dos cálculos efectuados para as correntes do processo de produção de paracetamol.

Componentes(i) Correntes(j)	PAP		H ₂ O		C ₆ H ₅ NH ₂		Ac ₂ O		APAP		CH ₃ COOH		CH ₃ COOCH ₂ CH ₃		F _j (Kg/h)	T _j (°C)	ρ _j (Kg/m ³)
	x _{i,j}	F _{i,j} (Kg/h)	x _{i,j}	F _{i,j} (Kg/h)	x _{i,j}	F _{i,j} (Kg/h)	x _{i,j}	F _{i,j} (Kg/h)	x _{i,j}	F _{i,j} (Kg/h)	x _{i,j}	F _{i,j} (Kg/h)	x _{i,j}	F _{i,j} (Kg/h)			
Ac ₂ O							1	449							449	25	1.075
CH ₃ COOCH ₂ CH ₃													1	1.566	1.566	20	900
0	0,34	464	0,65	897	0,01	12									1.373	25	1.089
1	0,02	28	0,49	890	0,01	12			0,33	604	0,16	288			1.822	95	1.076
2	0,01	28	0,48	890	0,01	12			0,34	634	0,16	300			1.863	20	1.110
3	Trace	3	0,12	84	Trace	1			0,84	601	0,04	28			717	20	1.246
4	0,02	25	0,70	806	0,01	11			0,03	33	0,24	271			1.146	20	1.024
5	0,04	25	0,92	651	0,01	11			Trace	3	Trace	Trace	0,02	16	706	17,6	1.007
6			0,08	155					0,01	29	0,14	271	0,77	1.550	2.006	20,2	932
7			0,09	145							Trace	Trace	0,91	1.512	1.656	70,8	849
8			Trace	Trace					0,72	29	0,28	12			41	117,2	1.191
9	0,01	28	0,48	890	0,01	12			0,34	634	0,16	300			1.863	95,5	1.078
10	Trace	3	0,01	6					0,99	601					610	70	1.287
11			0,15	8							0,10	5	0,75	38	51	72,8	871
12			0,01	3							0,99	254			257	115,7	942
13			0,01	3							0,99	254			257	40	1.026
R															46	105/105*	
C															10.828	5/15*	
S _E			0,01	92											7.736	100	
S _S			0,02	170	Trace	1					Trace	28			7.844	70	
CC															81.553	25/35*	
CR															1.580	127/127*	
P															559	25/35*	

*Os valores de temperatura referem-se a entrada/saída dos fluidos utilitários.

3. Dimensionamento

Complementarmente aos balanços de massa e energia e simulações, foram realizados cálculos para o dimensionamento dos vários equipamentos existentes. O objectivo principal deste dimensionamento é a posterior avaliação económica do projecto proposto. A excepção para o dimensionamento é relativa ao centrifugador, dado que a avaliação económica para este tipo de equipamentos prende-se com a carga de sólidos a processar, que já se encontra determinada nos cálculos de balanços materiais realizados.

3.1. Reactor

O dimensionamento do reactor (determinação do seu volume) foi realizado com recurso à relação apresentada de seguida, por cálculo e soma das correntes 0 e Ac_2O como caudais volumétricos, conjugando na mesma equação o valor do tempo de residência, já conhecido.

$$\tau = \frac{V}{Q} \quad \text{Eq. 96}$$

O cálculo proveniente da Equação 96 fornece o valor do volume reaccional do reactor. Na Equação 97 está a expressão que contabiliza a margem de segurança para o volume de reactor final (50% de volume adicional).

$$V_{reactor,total} = 1,5 \times \tau \times Q \quad \text{Eq. 97}$$

A geometria do reactor considerada é a de um cilindro. É feita a aproximação da base e topo do reactor à geometria mais simples (dois círculos), dado o reactor ser copado (semi-esferas na sua construção real). Embora se conheça pelas equações anteriores o volume do reactor, não se conhece a área de transferência de calor que este tem. O meio de aquecimento é conseguido pela camisa do reactor, onde circula vapor de água. Atendendo a esta construção, é necessário calcular a área de transferência, calculando-se assim a relação altura diâmetro que o reactor pode ter, influenciada por esta área. Desta forma obtém-se o completo dimensionamento do reactor, em termos de balanços materiais, energéticos e geometria final.

Existem quatro factores principais na transferência de calor: resistência à transferência de calor no fluido de aquecimento, resistência pela superfície que separa os fluidos (parede do reactor/camisa), resistência dentro do fluido reaccional e resistência à transferência de calor devido à acumulação de sujidade (normalmente associada ao vapor de água).

Para o material de construção do reactor foi seleccionado aço inoxidável. Este material é muito comum neste tipo de aplicações, suportando corrosão por parte da mistura reaccional, por ser bom condutor térmico e também ser utilizado para aplicações farmacêuticas ^{(45)-(a)}. A boa condução térmica permite a aproximação da resistência da parede do reactor à transferência de calor a zero. Foi seleccionada a opção de camisa dado ser uma escolha considerada para aplicações farmacêuticas ⁽⁴⁶⁾, suporta as pressões (baixas) necessárias do fluido, mas também é a possibilidade menos dispendiosa de entre as restantes (como por exemplo, serpentinas), isto porque é o que tem a construção mais simples de todas ⁽⁴⁷⁾. Para além destes factos, na camisa existe menor tendência à incrustação de sujidade, é de fácil manutenção e limpeza, permitindo até a aplicação de fluidos viscosos ⁽⁴⁸⁾.

Conhecendo a construção do reactor, em termos da geometria da área de transferência, é possível realizar todo o cálculo que permita obter o valor da área propriamente dito. De notar que a área de transferência de calor é calculada para valores de volume de reactor dados pela Equação 96, e não considerando a margem de segurança (Eq. 97). Isto deve-se ao facto de que a margem de segurança não constitui volume reaccional, obtendo-se valores por excesso da área de transferência necessária.

A última consideração a ter é sobre a área obtida ser um valor viável para conjunção da geometria, tipo de reactor, e meio de aquecimento considerados. Para cilindros encamisados, com funcionamento tipo reactor de tanque perfeitamente agitado, as relações de altura/diâmetro podem variar de 1/1, 2/1 ou 4/1 ⁽⁴⁹⁾. Todo o cálculo elaborado nos seguintes três pontos é sujeito a um método numérico final que altera o rácio altura/diâmetro, de forma a que se obtenha uma relação altura/diâmetro que permita, sempre considerando a geometria cilíndrica, que o valor da área lateral do tanque (camisa) para a transferência de calor torne possível o reactor com todos os parâmetros necessários viável. Para tal, é recorrida à funcionalidade *Solver* presente no *software Microsoft Excel*[®]. Na Figura 17 está disposta a construção pretendida para o reactor.

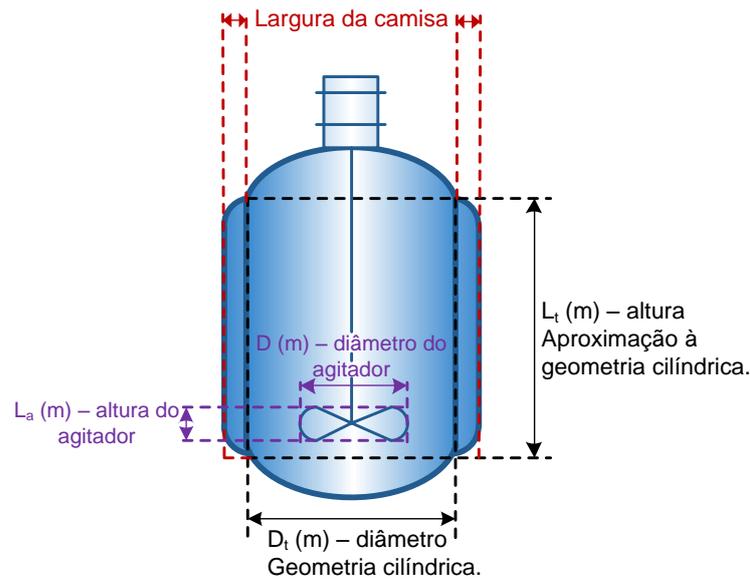


Figura 17 – Diagrama representativo da geometria e das várias dimensões significantes para o dimensionamento do reactor.

3.1.1. Coeficiente pelicular de transferência de calor – camisa

O fluido escolhido para aquecimento é o vapor (a 105°C e 120788Pa), dado ser uma possibilidade segura, de fácil controlo e económica ^{(50) (37)-(b)}. Para determinação da transferência de calor por este meio de aquecimento, é calculado o caudal de vapor necessário por meio da Equação 98.

$$F_{vapor} = \frac{\dot{Q}_{reactor}}{H_{evaporação}} \quad \text{Eq. 98}$$

A correlação aplicada para o vapor de água necessita que se conheça o caudal de condensado, que é obtido pelo caudal de vapor (Eq. 99), já que se considera que este condensa todo na camisa.

$$F_{condensado} = F_{vapor} \quad \text{Eq. 99}$$

Conhecido o caudal de condensado, calcula-se o $N_{Re,condensado}$ pelas Equações 100 e 101 ⁽⁵¹⁾.

$$\Gamma \left(\frac{kg}{m.s} \right) = \frac{F_{condensado}}{\pi D_t} \quad \text{Eq. 100}$$

$$N_{Re,condensado} = \frac{4\Gamma}{\mu_{condensado}} \quad \text{Eq. 101}$$

Com o valor do número de *Reynolds*, calcula-se o coeficiente de transferência de calor pelicular para o vapor de água pela seguinte correlação ⁽⁵¹⁾.

$$h_{R,c} \left(\frac{W}{m^2.K} \right) = \frac{0,0076 N_{Re,condensado}^{0,4}}{\left(\frac{\mu_{condensado}^2}{k_{f,condensado}^3 \times \rho_{condensado}^2 \times g} \right)^{\frac{1}{3}}} \quad \text{Eq. 102}$$

Associado ao meio de aquecimento contabiliza-se o factor de sujidade, comum para vapor de água. Este foi considerado como sendo $h_{R,cf} = 1500 \frac{W}{m^2.K}$ ^{(45)-(c)}.

3.1.2. Coeficiente pelicular de transferência de calor - tanque

O interior do reactor é mais complexo do que o interior da camisa, o que obriga à contabilização de outros factores para o cálculo da transferência de calor. Para além das propriedades da mistura reaccional, existe ainda o efeito do agitador, nomeadamente da sua geometria e velocidade de agitação. Por sua vez, estas propriedades estão ligadas às propriedades da mistura existente no interior do reactor.

Primeiramente é feita a escolha do tipo de agitador. Na Figura 18 encontram-se os dados, sob forma de gráfico, a partir dos quais foi feita a escolha da turbina, para agitador. De notar que, embora seja conhecido o caracter viscoso da mistura reaccional, tal não foi possível ser colocado nos cálculos por falta de referências bibliográficas relativamente à viscosidade da mistura entre água, ácido acético e paracetamol. Por este motivo, atendendo à viscosidade calculável da mistura, a escolha recai sobre o agitador tipo turbina, pelos valores de viscosidade muito baixos (ordem de 10^{-4}Ns/m^2) ⁽⁵²⁾ da mistura água e ácido acético (espécies químicas em quantidades relevantes). Na Figura 19 estão presentes os diferentes tipos de agitadores tipo turbina.

Para este tipo de agitador, existe uma gama de relações para diâmetro do agitador face ao diâmetro do tanque, entre 20% a 50% do diâmetro do tanque ⁽⁵³⁾. A mistura mais homogénea possível é obtida para valores do número de *Reynolds* em regime turbulento. Para a situação de agitação, o cálculo do número de *Reynolds* é dado pela Equação 103, onde *N* é o número de rotações por unidade de tempo do agitador e *D* o diâmetro do agitador ⁽⁵³⁾.

$$N_{Re} = \frac{\bar{\rho}_{mistura} N D^2}{\bar{\mu}_{mistura}} \quad \text{Eq. 103}$$

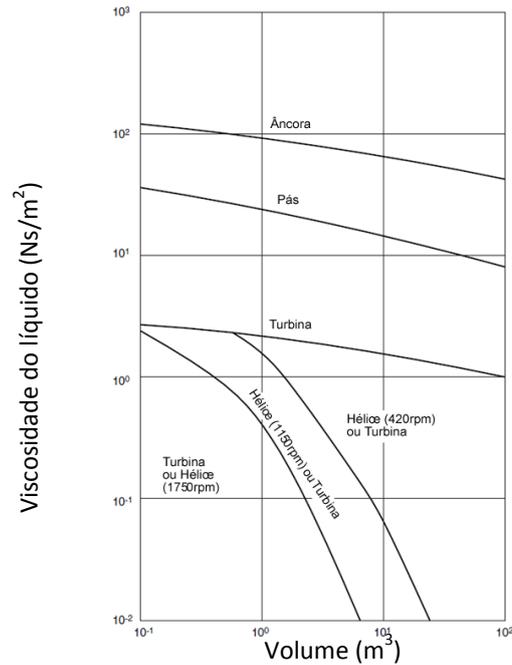


Figura 18 – Guia de selecção para agitadores ^{(45)-(b)}.

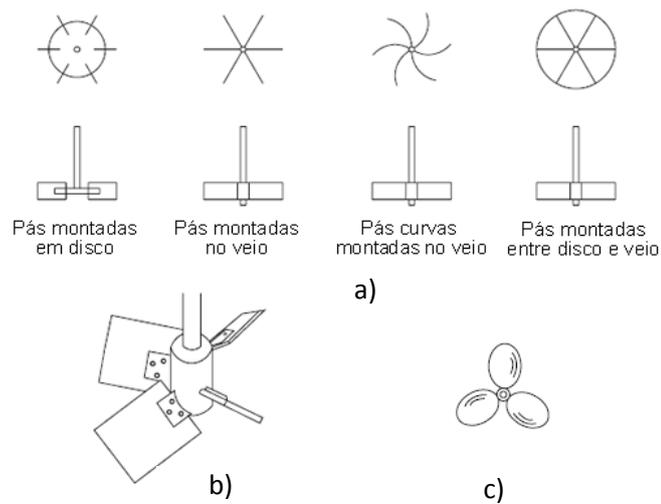


Figura 19 – Tipos de turbinas: a) turbina de pás; b) turbina de pás angulares; c) turbina de hélice marinha

^{(45)-(b)}

A densidade e viscosidade da mistura são valores médios ponderados. Da Figura 20 é retirado o valor de N_{Re} , quando se está na presença na zona do gráfico da não variação de N_q (número de bombagem) em função de N_{Re} , o que equivale a constatar que o regime de escoamento é turbulento. O número de bombagem relaciona o caudal volumétrico de alimentação com a rotação e diâmetro do agitador, como presente na Equação 104 ⁽⁵³⁾.

$$N_q = \frac{Q}{ND^3} \quad \text{Eq. 104}$$

Nesta situação de escoamento, a configuração do agitador é de três pás de elevada eficiência (Figura 19b) ⁽⁵³⁾. As diferentes curvas existentes são representativas do efeito de diferentes relações de diâmetro de agitador para o diâmetro do tanque.

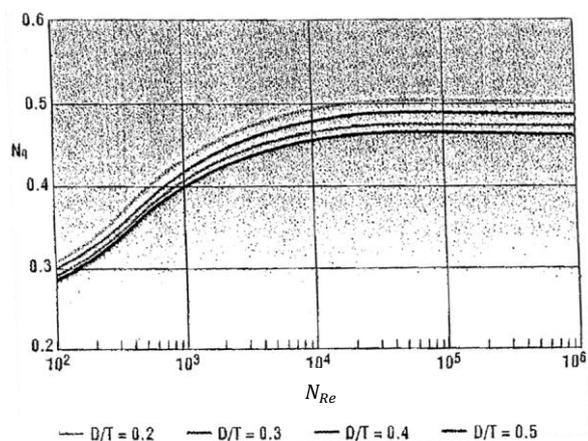


Figura 20 – Número de bombagem em função do número de *Reynolds*, para agitadores de turbina de 3 pás de elevada eficiência (HE-3) ⁽⁵³⁾.

O regime turbulento é obtido para $N_{Re} = 40.000$. Pela Equação 103, é possível calcular o valor da agitação N . Embora este valor não seja necessário para o cálculo do número de *Reynolds*, dado que este é retirado do gráfico (Figura 20), é utilizado para calcular a potência de agitador, por intermédio do número de potência, conjugando a Figura 21 e a Equação 105 ⁽⁵³⁾.

$$N_p = \frac{Pot}{\rho_{mistura} N^3 D^5} \quad \text{Eq. 105}$$

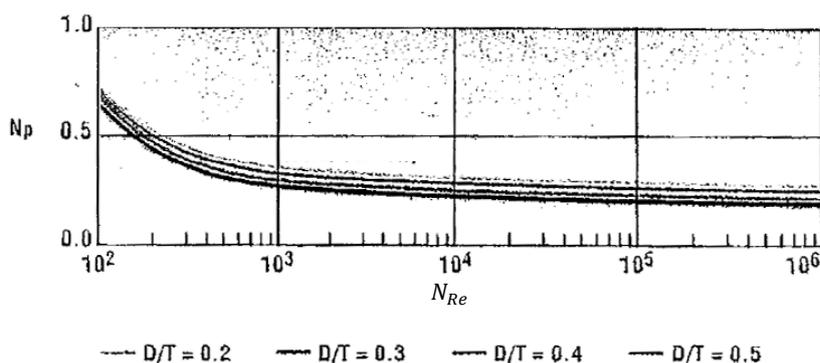


Figura 21 – Número de potência em função do número de *Reynolds*, para agitadores de turbina de 3 pás de elevada eficiência (HE-3) ⁽⁵³⁾.

Com o valor de N_{Re} , é possível calcular o valor do coeficiente de transferência de calor pelicular para o interior do reactor (secção do tanque) com a correlação seguinte ^{(37)-(e)}.

$$h_{R,t} \left(\frac{W}{m^2.K} \right) = \frac{0,54 \times \bar{k}_{f,mistura}}{D} (N_{Re})^{\frac{2}{3}} \left(\frac{\bar{c}_{p,mistura} \bar{\mu}_{mistura}}{\bar{k}_{f,mistura}} \right)^{\frac{1}{3}} \quad \text{Eq. 106}$$

A condutividade térmica e a capacidade calorífica são médias ponderadas para a mistura reaccional.

3.1.3. Área de transferência

O coeficiente global de transferência de calor é calculado com recurso à equação da combinação de resistências, Eq. 107.

$$\frac{1}{U} = \frac{1}{h_{R,c}} + \frac{1}{h_{R,cf}} + \frac{1}{h_{R,t}} \quad \text{Eq. 107}$$

Pela Equação 108, obtém-se a relação entre a área de transferência de calor (A), energia transferida e coeficiente global de transferência de calor (U)^{(45)-(c)}.

$$\dot{Q}_{reactor} = UA\Delta T_{ml} \quad \text{Eq. 108}$$

$$\Delta T_{ml} = \frac{(T_{fluidoquente,entrada} - T_{fluidofrio,saída}) - (T_{fluidoquente,saída} - T_{fluidofrio,entrada})}{\ln\left(\frac{T_{fluidoquente,entrada} - T_{fluidofrio,saída}}{T_{fluidoquente,saída} - T_{fluidofrio,entrada}}\right)} \quad \text{Eq. 109}$$

Substituindo com as correctas variáveis utilizadas na nomenclatura, obtém-se a Equação 110.

$$\Delta T_{ml} = \frac{(T_{R,E} - T_1) - (T_{R,S} - T_0)}{\ln\left(\frac{T_{R,E} - T_1}{T_{R,S} - T_0}\right)} \quad \text{Eq. 110}$$

Substituindo todos os valores, incluindo a média logarítmica da temperatura (calculada pela Equação 110), retira-se o valor da área de transferência a partir da Equação 108. Como referido anteriormente, a área final obtida é rectificadada atendendo à relação altura/diâmetro. A área de transferência é a área da parede do tanque. Esta é calculada pela Equação 112, contabilizando a relação altura/diâmetro.

$$\frac{L_t}{D_t} = \alpha \quad \text{Eq. 111}$$

Considere-se α como sendo igual às relações 1/1, 2/1 ou 4/1 inicialmente. No cálculo final obtém-se o resultado dentro destas relações.

$$A = 2\pi r_t \times L_t \Leftrightarrow A = \pi D_t \times L_t \Leftrightarrow A = \pi D_t^2 \alpha \quad \text{Eq. 112}$$

Conjugando as Equações 108 e 112, obtém-se a relação Eq. 113, que sendo resolvida para cálculo da sua raiz, resolve todo o cálculo de forma a que a área final seja em função da relação altura/diâmetro. No Anexo C encontra-se um diagrama representativo do cálculo elaborado para o dimensionamento do reactor.

$$\frac{\dot{Q}_{reactor}}{U\Delta T_{ml}} - \pi D_t^2 \alpha = 0 \quad \text{Eq. 113}$$

3.2. Cristalizador

A capacidade de processamento do cristalizador tem de ser adequada à capacidade de produção do reactor, atendendo à conservação de massa entre ambos os equipamentos. Com este facto, é obtido o volume do cristalizador como sendo igual ao do reactor. O factor de segurança aplicado também é idêntico ao do reactor.

$$V_{cristalizador} = V_{reactor} \quad \text{Eq. 114}$$

$$V_{cristalizador,total} = V_{reactor,total} \quad \text{Eq. 115}$$

A geometria do cristalizador é idêntica ao do reactor. Pretende-se atingir os 20°C para a mistura à saída do cristalizador. Para garantir a operação pretendida é necessário atender às particularidades deste processo unitário, embora ambos os equipamentos (reactor e cristalizador) partilharem de algumas características, como materiais de construção, construção do meio de aquecimento (camisa), cálculo do volume e contabilização da margem de segurança e as resistências à transferência de calor existentes. Por estes motivos, e por partilharem o mesmo tipo de funcionamento (tanques perfeitamente agitados), as considerações para este tipo de funcionamento aplicam-se ao cristalizador. Como referido, diferenças entre ambos os equipamentos existem, nomeadamente no fluido utilitário (água gelada) e tipo de agitador (âncora). Na Figura 22 estão representados vários tipos de agitadores que se inserem na categoria de agitadores de baixa rotação.

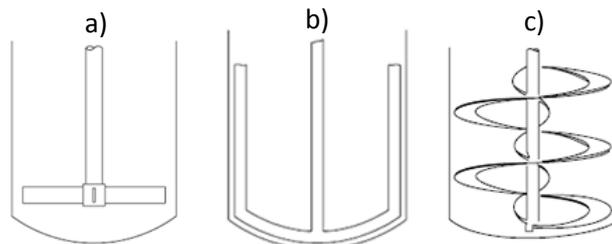


Figura 22 – Agitadores de baixa rotação: a) pás; b) âncora; c) elicoidal ^{(45)-(b)}.

Estas diferenças comportam alterações nas equações empregues, mas não na metodologia de cálculo (idêntica à do reactor), nomeadamente nas correlações empregues e considerações para o diâmetro de agitador. Na Figura 23 está patente o desenho proposto do cristalizador, admitindo uma geometria cilíndrica (aproximadamente).

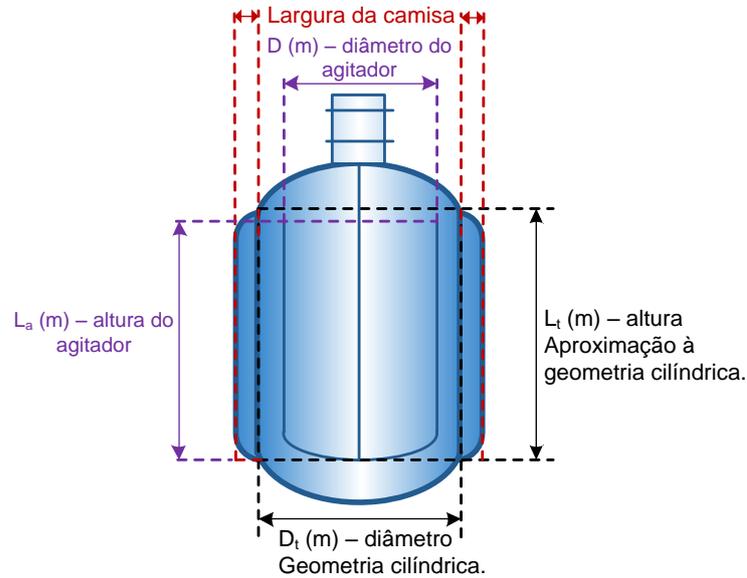


Figura 23 – Diagrama representativo da geometria e das várias dimensões significantes para o dimensionamento do reactor.

3.2.1. Coeficiente pelicular de transferência de calor – camisa

A troca de energia para o arrefecimento da alimentação ao cristalizador, providenciada pelo meio de arrefecimento, é obtida utilizando água gelada (5°C). O objectivo é ser atingida a temperatura de 20°C para a mistura que sai do cristalizador. Na determinação do caudal de água necessário para esta refrigeração, foi aplicada a Equação 116 (admitindo-se uma temperatura de saída do fluido de arrefecimento de 15°C)⁽⁴⁰⁾.

$$F_{C,E} = F_2 \frac{(\bar{c}_{p,9}T_9 - \bar{c}_{p,2}T_2)}{(c_{pfluido,S}T_{C,S} - c_{pfluido,E}T_{C,E})} \quad \text{Eq. 116}$$

Conhecido o caudal de água necessário para atingir a temperatura desejada para a mistura à saída do cristalizador, é necessário calcular o coeficiente pelicular de transferência de calor para a camisa. Este cálculo é feito com recurso a uma correlação, adequada para as condições presentes, que está dependente dos valores de N_{Re} e N_{Pr} . Para o valor de N_{Re} , este foi calculado com recurso às seguintes expressões, necessárias atendendo à geometria da camisa

existente e escoamento turbulento pretendido. Foi considerado um valor de diâmetro da camisa de $D_{camisa} = 0,1m$.

$$D_i = D_{camisa} \quad \text{Eq. 117}$$

$$D_e = D_t + 2D_{camisa} \quad \text{Eq. 118}$$

$$D_H = D_{eq} = D_e - D_i \quad \text{Eq. 119}$$

$$A_{seção\ recta} (m^2) = \frac{\pi D_H^2}{4} \quad \text{Eq. 120}$$

$$u \left(\frac{m}{s} \right) = \frac{F_{C,E}}{\rho_{C,E} \times A_{seção\ recta}} \quad \text{Eq. 121}$$

O número de *Reynolds* é definido pela Equação 122, para escoamento de fluidos em tubagem (aproximando-se a camisa do cristalizador a uma tubagem de escoamento).

$$N_{Re} = \frac{\bar{\rho}_{mistura} \times u \times D_H}{\bar{\mu}_{mistura}} \quad \text{Eq. 122}$$

Conhecido este valor, é aplicada a seguinte correlação para obtenção do valor do coeficiente pelicular de transferência de calor na camisa ⁽⁵¹⁾.

$$h_{C,c} \left(\frac{W}{m^2.K} \right) = \frac{0,0265 \times k_{fC,E}}{D_H} (N_{Re})^{0,8} \left(\frac{\bar{c}_{p,fluido} \bar{\mu}_{C,E}}{\bar{k}_{fC,E}} \right)^{0,3} \quad \text{Eq. 123}$$

Adicionalmente, foi também considerado o factor de sujidade para o fluido de arrefecimento, que é contabilizado pelo valor do seu coeficiente de transferência de calor, de $h_{C,cf} = 3000 \frac{W}{m^2.K}^{(45)-(c)}$.

3.2.2. Coeficiente pelicular de transferência de calor – tanque

Partilhando de semelhanças com o dimensionamento do reactor, o interior do cristalizador (tanque) requer a escolha de um agitador, velocidade de agitação, aplicando-se uma correlação adequada a estas escolhas, não esquecendo as propriedades da mistura que é processada. Com recurso à Figura 18, a escolha do agitador recairia sobre a turbina (idêntico ao reactor). No entanto, a escolha foi outra, com base no processo que ocorre no equipamento, a cristalização e não nas propriedades reológicas da mistura. Para evitar a cristalização amorfa do paracetamol ou a destruição dos cristais que se formam neste processo ⁽³⁹⁾, é escolhido um agitador que, por natureza do seu funcionamento, tem uma baixa velocidade de agitação. Desta

forma, a escolha recai sobre a âncora. Este tipo de agitador tem também outras características típicas para além da baixa velocidade de agitação, como a construção das pás, que percorrem a altura do tanque e o rácio entre o seu diâmetro e o diâmetro do tanque. Este rácio é normalmente entre 90% a 95% ^{(37)-(e)}.

Conhecido o tipo de agitador e seus parâmetros, é necessário conhecer o regime de escoamento dentro do tanque. Para uma óptima transferência de calor é pretendido um regime de escoamento turbulento. O valor para este tipo de escoamento, com base bibliográfica é de $N_{Re} = 10.000$ (Anexo C, Figura C.1) ^{(37)-(e)}. Com o valor do diâmetro do agitador e o valor de N_{Re} , foi escolhida a correlação adequada para cálculo do coeficiente pelicular de transferência de calor dentro do tanque ^{(37)-(e)}.

$$h_{C,t} \left(\frac{W}{m^2.K} \right) = \frac{0,36 \times \bar{k}_{f,mistura}}{D} (N_{Re})^{\frac{2}{3}} \left(\frac{\bar{c}_{p,mistura} \bar{\mu}_{mistura}}{\bar{k}_{f,mistura}} \right)^{\frac{1}{3}} \quad \text{Eq. 124}$$

3.2.3. Área de transferência

Para o cálculo final da área de transferência, foi calculado o coeficiente global de transferência de calor (Eq. 125), e substituídos os valores deste coeficiente e da temperatura (Eq. 126 ⁽⁴⁰⁾) na Equação 127.

$$\frac{1}{U} = \frac{1}{h_{C,c}} + \frac{1}{h_{C,cf}} + \frac{1}{h_{C,t}} \quad \text{Eq. 125}$$

$$\Delta T_{ml} = \frac{(T_{C,S}-T_1)-(T_{C,E}-T_2)}{\ln\left(\frac{T_{C,S}-T_1}{T_{C,E}-T_2}\right)} \quad \text{Eq. 126}$$

$$A(m^2) = \frac{\dot{Q}_{cristalizador}}{U \Delta T_{ml}} \quad \text{Eq. 127}$$

À semelhança do reactor, para finalizar o cálculo da área é necessária a resolução da Equação 128. Considere-se α como sendo inicialmente igual às relações 1/1, 2/1 ou 4/1. As Equações 111 e 112 mantêm a sua validade, com a substituição adequada dos valores referentes ao cristalizador. Com a conjugação destas duas equações e da Equação 127, obtém-se a equação final a ser resolvida para tornar o cálculo da área dependente da relação altura/diâmetro. O valor final aceite para α tem que se situar dentro da gama de valores inicialmente estipulados. No Anexo C encontra-se um diagrama representativo do cálculo elaborado para o dimensionamento do cristalizador.

$$\frac{\dot{Q}_{\text{cristalizador}}}{U\Delta T_{ml}} - \pi D_t^2 \alpha = 0 \quad \text{Eq. 128}$$

3.3. Secador

O secador seleccionado é um secador de contacto directo de tabuleiros, dado o processo de secagem ser por contacto directo entre o sólido húmido e o gás de secagem, que arrasta consigo o líquido que vaporiza neste processo, para fora do secador ^{(42)-(d)}. Para o dimensionamento da área de contacto necessária entre a fase sólida e a gasosa, foi necessário recorrer a dados de equilíbrio genéricos referenciados na bibliografia, dado que não existem dados bibliográficos para recurso. Estes dados estão na Tabela 7.

Tabela 7 – Dados experimentais para determinação da curva de secagem ^{(42)-(d)}.

Grandeza	Valor
$A_{exp} (m^2)$	2,3
$T_{exp} (^\circ C)$	96
$\mathcal{H}_{S,exp} \left(\frac{kg_{H_2O}}{kg_{ar seco}} \right)$	0,002

A curva de secagem característica deste sistema encontra-se na Figura 24. Os dados da zona não constante do gráfico encontram-se sob forma de equação, na Eq. 129.

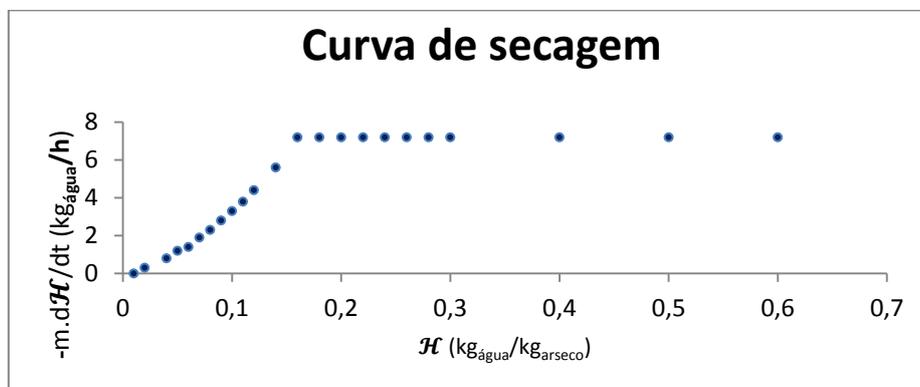


Figura 24 – Dados de equilíbrio referentes à secagem do sólido ^{(42)-(d)}.

$$\left(-m \frac{d\mathcal{H}}{dt}\right)_{exp} = 187,98(\mathcal{H}_{APAP,C})^2 + 15,156(\mathcal{H}_{APAP,C}) - 0,1123 \quad \text{Eq. 129}$$

A área de secagem do equipamento, Equação 130, é dada pela soma de duas áreas: a zona onde a secagem é constante e onde não é constante (decrecente), em termos de transferência de massa.

$$A_{Total} = A_{constante} + A_{decrecente} \quad \text{Eq. 130}$$

3.3.1. Área de secagem constante

Para o cálculo da área na zona de secagem constante, é feito o balanço de massa a um volume de controlo limitado pela zona de entrada do gás e saída do sólido e a zona correspondente às humidades críticas do gás e do sólido. O valor de $\mathcal{H}_{APAP,C}$ refere-se à humidade crítica do paracetamol quando a secagem se processa de forma constante e é retirado da Figura 24.

$$\mathcal{H}_{S,C} = \mathcal{H}_{S,E} + \frac{F_{APAPsólido,10}}{F_{S,E}} \times (\mathcal{H}_{APAP,C} - \mathcal{H}_{10}) \quad \text{Eq. 131}$$

Atendendo às condições de entrada do ar ($T_{S,E}$ e $\mathcal{H}_{S,E}$), é lido da carta psicrométrica (Anexo A, Figura A.3) o respectivo valor da temperatura de termómetro húmido (T_w) e da humidade (\mathcal{H}_w). Com a substituição do resultado da Equação 131 e de \mathcal{H}_w é feito o cálculo da área de secagem constante pela Equação 132 ^{(42)-(d)}.

$$A_{constante} = \frac{F_{S,E}}{k_{exp}} \times \ln \left(\frac{\mathcal{H}_w - \mathcal{H}_{S,C}}{\mathcal{H}_w - \mathcal{H}_{S,S}} \right) \quad \text{Eq. 132}$$

É necessário o cálculo do coeficiente de transferência de massa k_{exp} ^{(42)-(d)}, fornecido pela Equação 133. O dado da humidade de termómetro húmido tem de ser obtido para cálculo da constante de transferência de massa. Atendendo às condições experimentais (ver Tabela 7), é retirado da carta psicrométrica (Anexo A, Figura A.3) o valor da temperatura de termómetro húmido ($T_{w,exp}$) e humidade correspondente ($\mathcal{H}_{w,exp}$).

$$k_{exp} = \frac{\left(-m \frac{d\mathcal{H}}{dt}\right)_{exp}}{(\mathcal{H}_{w,exp} - \mathcal{H}_{S,exp})A_{exp}} \quad \text{Eq. 133}$$

Dado que se trata da zona de secagem constante, o numerador da Equação 133 é o valor constante, no eixo das ordenadas (Figura 24). Nesta situação, a variável k_{exp} também se torna num valor constante. Com substituição do valor de k_{exp} na Equação 132, calcula-se a área de secagem constante.

3.3.2. Área de secagem decrescente

A área de secagem decrescente é relativa à zona onde a transferência de massa diminui progressivamente. É calculada pela Equação 134 ^{(42)-(d)}.

$$A_{decrescente} = F_{S,E} \int_{\mathcal{H}_{S,E}}^{\mathcal{H}_{S,C}} \frac{d\mathcal{H}_{S,C}}{k_{exp}(\mathcal{H}_{w,exp} - \mathcal{H}_{exp})} \quad \text{Eq. 134}$$

Como há dependência do coeficiente de transferência de massa relativamente à humidade, é necessário obter uma expressão que relacione a humidade do sólido com o coeficiente. Com um novo balanço ao sólido, temos a Equação 135 para a zona de secagem decrescente.

$$\mathcal{H}_{APAP,C} = \mathcal{H}_3 - \frac{F_{S,E}}{F_{APAP,3}} \times (\mathcal{H}_{S,S} - \mathcal{H}_{S,C}) \quad \text{Eq. 135}$$

Substituindo a Equação 135 na Equação 129, com a substituição final na Equação 133, obtém-se a equação final do coeficiente de transferência de massa .

$$k_{exp} = \frac{187,98 \left(\mathcal{H}_3 - \frac{F_{S,E}}{F_{APAP,3}} \times (\mathcal{H}_{S,S} - \mathcal{H}_{S,C}) \right)^2 + 15,156 \left(\mathcal{H}_3 - \frac{F_{S,E}}{F_{APAP,3}} \times (\mathcal{H}_{S,S} - \mathcal{H}_{S,C}) \right) - 0,1123}{(\mathcal{H}_{w,exp} - \mathcal{H}_{exp}) A_{exp}} \quad \text{Eq. 136}$$

Substituindo a Equação 136 na Equação 134, obtém-se a equação final para cálculo da área de secagem decrescente. Atendendo à complexidade do integral e do *software* utilizado para resolução dos cálculos, foi escolhida o método de integração de *Simpson*⁽⁵⁴⁾. A área total de secagem, Eq. 130, é dada pela soma dos resultados das Equações 132 e 134.

3.4. Extractor

Este procedimento de cálculo interliga o diâmetro da coluna à altura do andar. Para o diâmetro da coluna, são conjugados as diferentes fases e seus caudais, bem como as respectivas tensões superficiais. Estes cálculos têm como base os três componentes maioritários. A coluna escolhida é a *Karr*⁽⁴³⁾. Para elaboração dos cálculos, atendendo à escolha da coluna, são definidas as fases contínua e dispersa: corrente 4 e corrente $CH_3COOCH_2CH_3$ respectivamente. A escolha recaiu sobre os caudais existentes de cada uma das correntes alimentadas, considerando-se a fase dispersa a que corresponde ao maior caudal (corrente $CH_3COOCH_2CH_3$)^{(37)-(d)}. Inicialmente é calculado o rácio dos caudais volumétricos entre as duas correntes de alimentação.

$$\frac{Q_{CH_3COOCH_2CH_3}}{Q_4} = \frac{F_{CH_3COOCH_2CH_3}}{F_{H_2O,4} + F_{CH_3COOH,4}} \times \frac{\rho_4}{\rho_{CH_3COOCH_2CH_3}} \quad \text{Eq. 137}$$

Na Figura 25 encontra-se a relação entre o rácio de correntes de alimentação e o seu efeito na capacidade da coluna. Resolvendo a equação anterior é possível retirar-se o valor da capacidade total da coluna de extracção líquido-líquido.

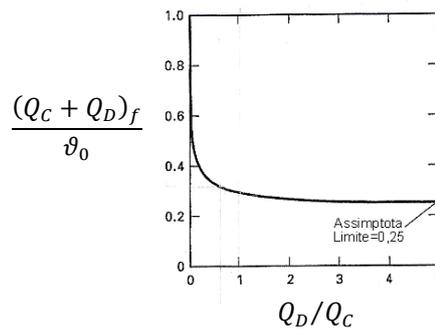


Figura 25 – Efeito do rácio de velocidades das fases na capacidade da coluna de extracção líquido-líquido

(55)

É necessário obter o valor da velocidade característica v_0 , que é calculável pela Equação 138. Na situação de uma coluna onde uma das fases é água, esta equação é um valor constante e é igual a 0,01⁽⁵⁵⁾.

$$\frac{\mu_4 \times \rho_4}{\sigma_4 \times (\rho_4 - \rho_{CH_3COOCH_2CH_3})} v_0 = 0,01 \quad \text{Eq. 138}$$

Calculado o valor de $(Q_4 + Q_{CH_3COOCH_2CH_3})_f$, é feita a correcção deste atendendo ao efeito de inundação da coluna, considerando 50% da carga da coluna.

$$(Q_4 + Q_{CH_3COOCH_2CH_3})_{f,50\%} = 0,50 \times (Q_4 + Q_{CH_3COOCH_2CH_3})_f \quad \text{Eq. 139}$$

Calcula-se o caudal total volumétrico, corrigido por um factor $f_C = 10\%$, para a obtenção do diâmetro da coluna que permita englobar os restantes componentes para além dos três principais já mencionados.

$$Q = \frac{F_{H_2O,A} + F_{CH_3COOH,A}}{\rho_4} + \frac{F_{CH_3COOCH_2CH_3}}{\rho_{CH_3COOCH_2CH_3}} \quad \text{Eq. 140}$$

$$Q_{total} = Q + f_C \times Q \quad \text{Eq. 141}$$

A área de secção recta e respectivo diâmetro são calculados pelas Equações 142 e 143.

$$A_{secção\text{recta}} = \frac{Q_{total}}{(Q_4 + Q_{CH_3COOCH_2CH_3})_{f,50\%}} \quad \text{Eq. 142}$$

$$D_E = \sqrt{\frac{4 \times A_{secção\text{recta}}}{\pi}} \quad \text{Eq. 143}$$

Para determinação da altura de um andar de equilíbrio, é necessário conhecer o diâmetro da coluna, calculado pela Equação 143. Com recurso à Figura 26, fez-se a regressão dos dados

presentes (Eq. 144). Determinando o valor da tensão superficial pela média aritmética das tensões superficiais das correntes 4 e $CH_3COOCH_2CH_3$, é possível determinar a altura do andar.

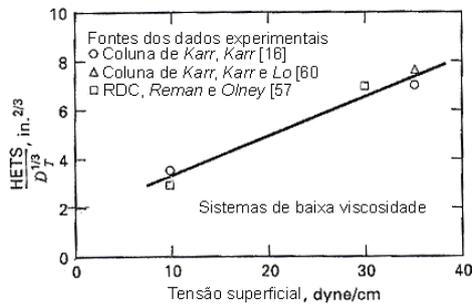


Figura 26 – Efeito da tensão superficial na altura do andar de equilíbrio ⁽⁵⁵⁾.

$$\frac{HETS}{D_E^{1/3}} = 0,16\sigma + 2 \quad \text{Eq. 144}$$

Com a Equação 144, é possível calcular a altura da coluna de extracção pela Equação 145. É feita a aproximação de que a altura do andar de equilíbrio seja a altura do andar real. O número de andares é um valor retirado da simulação.

$$z = N_{\text{andares}} \times HETS \quad \text{Eq. 145}$$

O volume do extractor é calculado pela conjugação da altura com a área de secção recta, Equações 142 e 145 respectivamente.

$$V_{\text{Extractor}} = A_{\text{secçãorecta}} \times z \quad \text{Eq. 146}$$

3.5. Coluna de destilação

O módulo utilizado (*RADFRAC*) contém opções relacionadas com o dimensionamento. As mais relevantes são o tipo de coluna (pratos ou enchimento) e o espaçamento entre andares. Para o tipo de coluna, devido ao funcionamento em termos de correntes laterais a serem retiradas na fase líquida, ficou definido como sendo por pratos ⁽⁵⁶⁾. Dentro do tipo de coluna, feita a escolha pela coluna de pratos, falta a definição do tipo de pratos. A escolha por pratos perfurados foi devido ao baixo custo que apresenta face às restantes opções ^{(42)-(a)}. A escolha do espaçamento entre andares está dependente do diâmetro da coluna. Existe uma relação entre estas duas medidas de uma coluna, expressa na Tabela 8.

Tabela 8 – Valores do espaçamento entre pratos em função do diâmetro da coluna ^{(42)-(a)}.

Diâmetro da coluna, D_C (m)	Espaçamento entre pratos, t (m)
-	0,15 (mínimo)
1 (ou menos)	0,50
1 – 3	0,60
3 – 4	0,75
4 – 8	0,90

Por escolha do espaçamento, verifica-se se o diâmetro fornecido pela simulação se enquadra no intervalo presente na Tabela 8. Obtida a convergência entre o espaçamento estipulado e o diâmetro obtido estar dentro do respectivo intervalo, considera-se este como o valor final para a altura do andar. Devido às especificações do *software*, que inclui no número de andares definido o condensador e reebulidor, é necessário corrigir o número de andares da coluna propriamente dita como subtraindo 2 andares a esse valor colocado na simulação. Com recurso às Equações 147 a 149, é possível determinar o volume da coluna (onde t é o espaçamento entre pratos, Tabela 8).

$$A_{secção\ recta} = \pi \frac{D_C^2}{4} \quad \text{Eq. 147}$$

$$z = N_{andares} \times t \quad \text{Eq. 148}$$

$$V_{Coluna\ de\ destilação} = A_{secção\ recta} \times z \quad \text{Eq. 149}$$

Em termos de custos operacionais para a coluna de destilação, é também necessário atender ao reebulidor e condensador existentes, nomeadamente o seu dimensionamento.

3.5.1. Condensador

O condensador seleccionado é do tipo carcaça e tubos. Para cálculo da área de transferência do condensador, é necessário conhecer a energia envolvida no processo de condensação. Este valor é retirado da simulação, ao qual foi aplicado um factor de correcção de 20%. Com recurso à Equação 151 é possível calcular a área de transferência necessária para a troca de calor deste equipamento. Com recurso à bibliografia, Coulson et al. (45)-(c), o coeficiente global de transferência de calor é $U_{condensador} = 700\text{W}/\text{m}^2\text{°C}$, sendo a área calculada pelas seguintes equações.

$$\Delta T_{ml} = \frac{(T_{andar,1} - T_{CC,S}) - (T_7 - T_{CC,E})}{\ln\left(\frac{T_{andar,1} - T_{CC,S}}{T_7 - T_{CC,E}}\right)} \quad \text{Eq. 150}$$

$$A(m^2) = \frac{\dot{Q}_{condensador}}{U_{condensador}\Delta T_{ml}} \quad \text{Eq. 151}$$

3.5.2. Reebulidor

À semelhança do ponto anterior, para ser conhecida a área de transferência do equipamento é necessário conhecer o valor do calor transferido neste equipamento, dado este que é retirado da simulação em *ASPEN Plus*[®], ao qual se aplica um factor de correcção de 20%. Com recurso à bibliografia, Coulson et al. (45)-(c), o coeficiente global de transferência de calor é $U_{reebulidor} = 500 W/m^2\text{°C}$. Com as Equações 152 e 153 é possível determinar a área de transferência necessária para a troca de calor deste equipamento.

$$\Delta T_{ml} = \frac{(T_{CR,E}-T_8)-(T_{CR,S}-T_{andar,23})}{\ln\left(\frac{T_{CR,E}-T_8}{T_{CR,S}-T_{andar,23}}\right)} \quad \text{Eq. 152}$$

$$A(m^2) = \frac{\dot{Q}_{reebulidor}}{U_{reebulidor}\Delta T_{ml}} \quad \text{Eq. 153}$$

3.6. Permutador de calor

A selecção deste equipamento recaiu na gama de permutadores de carcaça e tubos. Para a determinação da área de transferência de calor, são aplicadas as Equações 154 e 155, com recurso ao coeficiente global de transferência de calor de $U_{permutador\ de\ calor} = 250 W/m^2\text{°C}$, Coulson et al. (45)-(c).

$$\Delta T_{ml} = \frac{(T_{12}-T_{P,S})-(T_{13}-T_{P,E})}{\ln\left(\frac{T_{12}-T_{P,S}}{T_{13}-T_{P,E}}\right)} \quad \text{Eq. 154}$$

$$A_{permutador\ de\ calor} = \frac{\dot{Q}_{permutador\ de\ calor}}{U_{permutador\ de\ calor}\times\Delta T_{ml}} \quad \text{Eq. 155}$$

3.7. Resultados dos balanços de energia e dimensionamento

Nas Tabelas 9 e 10 encontram-se os resultados obtidos para os dimensionamentos e balanços de energia realizados. Nestas estão presentes as principais grandezas das correntes e equipamentos, bem como os fluidos utilitários.

Tabela 9 – Resultados dos cálculos efectuados para o reactor, cristalizador e secador.

Equipamentos		Reactor	Cristalizador	Secador
Grandezas				
Fluidos utilitários de entrada (R_E, C_E, S_E)	F (kg/h)	46	10.828	7.736
	T (°C)	105	5	100
Fluidos utilitários de saída (R_S, C_S, S_S)	F (kg/h)	46	10.828	7.844
	T (°C)	105	15	70
D (m)		0,81	0,67	
Pot (W) $\times 10^{-4}$		5,43	2,95	
D_t (m)		1,07	0,76	
L_t/D_t		1,32	3,86	
V (m ³)		2,00	2,00	
\dot{Q} (kJ/h)		102.807	246.672	236.649
U (W/m ² K)		648	261	
A (m ²)		4,72	6,75	148

Tabela 10 – Características do extractor, coluna de destilação e permutadores de calores.

Equipamentos		Extractor	Coluna de destilação		Permutador
Grandezas			Condensador	Reebulidor	
Fluidos utilitários de entrada (R_E, C_E, C_E)	F (kg/h)		81.553	1.580	559
	T (°C)		25	127	25
Fluidos utilitários de saída (R_S, C_S)	F (kg/h)		81.553	1.580	559
	T (°C)		35	127	35
\dot{Q} (kJ/h)			3.164.283	3.448.494	21.681
A (m ²)			31	178	0,62
D (m)		1,06	0,87		
$A_{secção\ recta}$ (m ²)		0,88	0,60		
z (m)		5,45	11,5		
V (m ³)		4,8	6,9		

4. Instrumentação e controlo

Como complemento ao projecto proposto para a unidade de produção de paracetamol apresentada nos pontos anteriores, foi elaborado um procedimento de controlo a ser aplicado a esta unidade, presente na Figura 27. Na análise aos equipamentos e processos considerados e seus respectivos funcionamentos, as grandezas a serem tidas em conta são caudais, temperaturas, composições ou níveis, quer de correntes principais, quer correntes utilitárias, que podem ser controladas, manipuladas ou serem de perturbação (ou carga) ao sistema. Todos os equipamentos têm valores padrão de funcionamento que se pretendem ser atingidos ao longo de toda a operação, quer em termos de volume/quantidade de material produzido, quer na composição/pureza, quer em temperaturas e níveis desse material. Para tal foram tomadas em consideração três questões principais para o controlo implementado em toda a unidade de produção: controlo de caudais, níveis e temperaturas.

4.1. Reactor

Relativamente ao reactor, três situações são tidas em consideração: a alimentação do reagente limitante sob a forma de solução (corrente não pura), a alimentação do reagente em excesso e as necessidades energéticas do processo reaccional. O controlo sobre a alimentação ao reactor é feito por medição e actuação nos caudais de ambas as correntes de alimentação. Conhecidas as composições da solução de p-aminofenol e da corrente de anidrido acético, o caudal de ambas é ajustado para garantir que o volume reaccional é obtido. Isto é atingido com recurso a controladores de caudal.

Dado que a corrente 0 é a que detém o reagente limitante, a corrente de anidrido acético (reagente em excesso) é reajustada em função do caudal para garantir a proporção desejada para a reacção, por intermédio de um elemento de rácio, que ajusta proporcionalmente o caudal pela estequiometria. A saída do reactor é monitorizada, sendo utilizada essa monitorização para reajuste da corrente 0. Considerando a mistura reaccional e o efluente gerado no reactor, foi implementado um elemento de registo de composição via densidade da mistura. Desta forma é feita a regulação sobre a corrente de reagente limitante. O elemento de controlo de nível incluído mantém o reactor a operar com o nível pretendido para o volume reaccional dimensionado. Conforme os níveis de material dentro do reactor, este elemento de controlo faz o ajuste do caudal de saída (corrente 1). O acompanhamento do processo produtivo, especificamente neste equipamento, é feito com análises laboratoriais.

Para garantir que as necessidades energéticas do processo reaccional são conseguidas, implementou-se um sistema de controlo de temperatura, medindo a temperatura no interior do reactor e actuando sobre o caudal da corrente utilitária de vapor de água. Existe um indicador de caudal de vapor como forma de auxílio à regulação para ter uma constante leitura deste caudal. Adicionalmente, a temperatura dentro da camisa do reactor também é monitorizada.

4.2. Ponto de mistura

O ponto de mistura encontra-se controlado por defeito, pelas correntes que o formam (ver pontos 4.1. e 4.7.).

4.3. Cristalizador

O controlo de caudal, como mencionado anteriormente, já está estipulado antes do ponto de mistura. Os requisitos operacionais do cristalizador estão controlados por um elemento de controlo que actua sobre a entrada do fluido utilitário de refrigeração. Por medições da temperatura interna é feita a regulação do fluido de arrefecimento para que se obtenha a necessária temperatura de operação. Com o controlo da temperatura assegurado, o elemento de controlo do nível faz o ajuste do volume presente no cristalizador de forma a que se assegure a contínua e correcta refrigeração da mistura proveniente do ponto de mistura. Atendendo ao facto de não haver mudanças de fase do fluido utilitário (ao contrário do que se passa no reactor), implementou-se uma monitorização de temperaturas na camisa e no caudal de saída do fluido utilitário. Desta forma consegue-se a monitorização da diferença de temperaturas que este fluido sofre, servindo isto como forma de verificar se o arrefecimento se processa adequadamente.

4.4. Centrifugador

Considerando o funcionamento deste equipamento, o controlo sobre as suas correntes não se apresenta como factor relevante ou exequível.

4.5. Secador

Devido à dificuldade em encontrar medidores de sólidos, não foi implementado nenhum controlo que afecte a corrente de sólidos. Em termos da corrente de fluido utilitário (ar quente), é feito um controlo sobre a sua temperatura, factor importante para a secagem do sólido no secador, de forma a que se garanta a correcta temperatura de entrada do ar. O acompanhamento do processo produtivo, especificamente neste equipamento, é feito com análises laboratoriais, com o intuito de rectificar o *set-point* do controlador de temperatura para o fluido utilitário.

Dimensionamento de uma unidade de paracetamol a partir do p-aminofenol

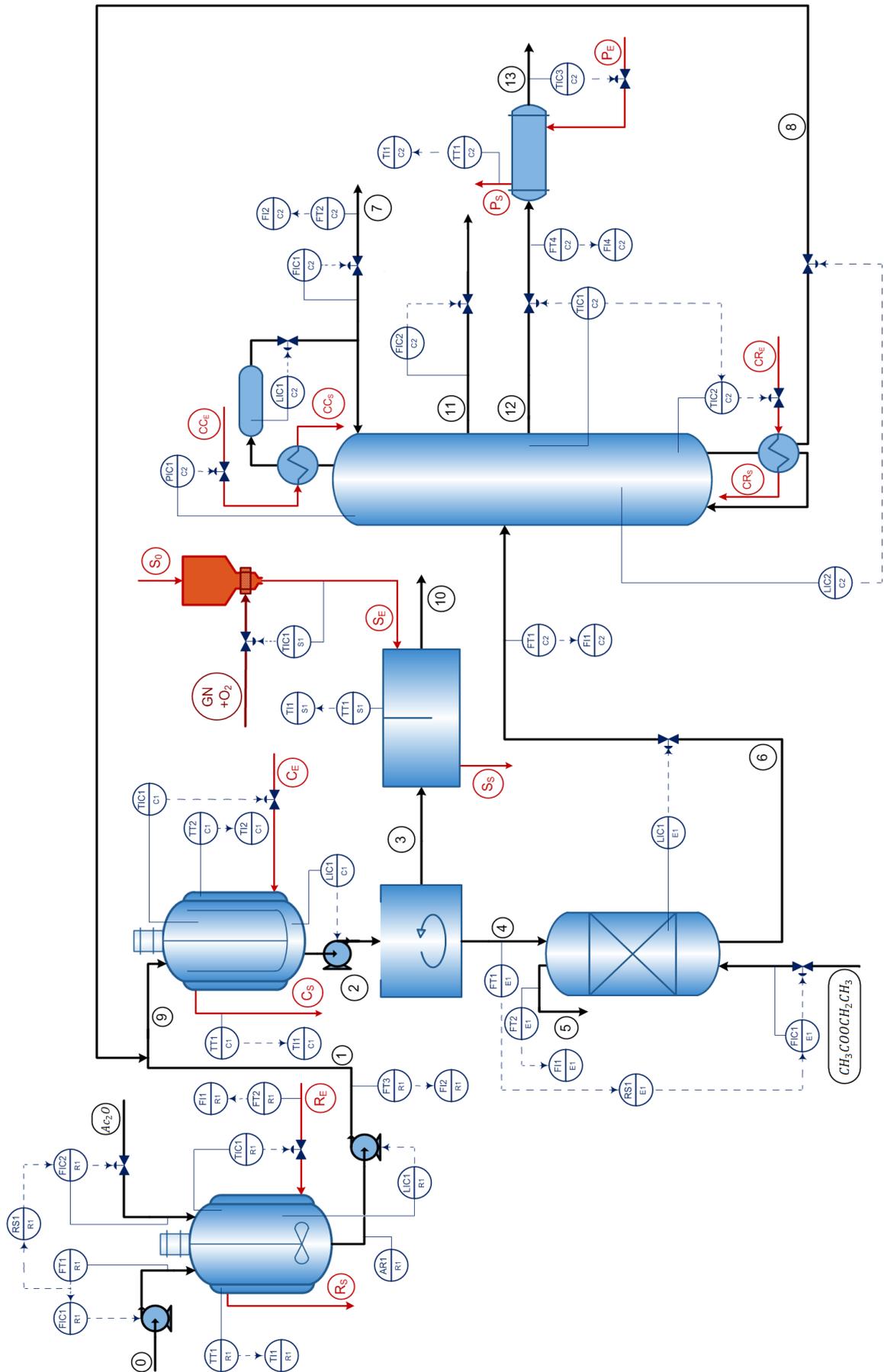


Figura 27 – Diagrama de processo e instrumentação.

4.6. Extractor

No sistema de controlo aplicado ao extractor, é feita a monitorização do caudal de alimentação. Conhecida a razão de mistura entre a corrente 4 e a $CH_3COOCH_2CH_3$, a corrente de acetato de etilo é ajustada consoante a alimentação ao extractor, por meio de um elemento de rácio, ao qual é fornecida a informação através de um transmissor de caudal. A corrente de acetato de etilo é por seu turno regulada por um controlador de caudal. A coluna é controlada pelo seu nível de líquido, que por intermédio de um controlador de nível, actua sobre a válvula de transferência da coluna para o próximo processo unitário.

4.7. Coluna de destilação

Este equipamento, com várias correntes de saída, tem aplicado diferentes metodologias de controlo, mediante o funcionamento da coluna e os requisitos de cada uma dessas correntes laterais. No topo da coluna, a linha de refluxo à coluna e de destilado, são controladas pelo nível de líquido existente no tanque de acumulação. Adicionalmente, o caudal de destilado tem o seu próprio controlo de caudal, para garantir a correcta regulação desta corrente (7). A corrente 11, dado ser a corrente menos relevante, tem o controlo implementado por meio de regulação de caudal. Na corrente 12, onde é recuperado produto de valor acrescentado (ácido acético concentrado), o controlo é mais rigoroso. Desta forma, foi implementado uma regulação dependente da temperatura, que actua quer sobre o caudal da corrente (directamente), quer sobre o *set-point* do controlador de temperatura do reebulidor (para correcções necessárias, mas de forma indirecta). A corrente de cauda da coluna é regulada pelo nível dentro desta, com recurso a um controlador de nível. Quer o topo, quer a cauda da coluna têm os respectivos fluidos utilitários (água e vapor respectivamente) regulados pela pressão e temperatura de topo e cauda, respectivamente, com recurso a um medidor e controlador de pressão e temperatura. A cauda da coluna tem a regulação em cascata devido ao complemento de controlo associado à corrente 12.

4.8. Permutador de calor

A corrente 12 é processada num permutador de calor após a sua saída da coluna de destilação. No permutador de calor, monitorizam-se duas correntes: caudal da alimentação a este processo unitário (corrente 12) e temperatura do fluido utilitário à saída do permutador (corrente P_S). O controlo implementado regula o caudal de fluido utilitário à entrada, corrente P_E , mediante a temperatura da corrente de saída (13), garantindo assim que o subproduto de valor acrescentado (ácido acético) é obtido com a temperatura final pretendida.

5. Estudo de viabilidade económica

O estudo realizado para determinar a viabilidade económica do projecto apresentado baseou-se na análise de custos de equipamentos, custo total de investimento, custo de fabrico e vendas, como tópicos principais de análise.

5.1. Custos de equipamentos (CDE)

Com base no dimensionamento efectuado, que teve por objectivo fornecer os dados necessários para que fosse possível a obtenção do custo associado a cada equipamento, elaborou-se a Tabela 11. A bibliografia consultada apresentava os custos de equipamentos consultados em gráficos, presentes no Anexo D.

Tabela 11 – Custos associados aos equipamentos⁽⁵⁷⁾.

Equipamentos	CDE (€)
Reactor	43.830
Turbina	28.266
Cristalizador	43.830
Âncora	28.266
Centrifugador	93.670
Secador	2.178.966
Extractor	10.521
Coluna de Destilação	14.406
Condensador	37.568
Reebulidor	217.897
Permutador de Calor	15.027
Total	2.712.247

5.2. Custo total de investimento (CTI)

O custo total de investimento engloba os custos relacionados com a instalação da unidade fabril e seu arranque. O custo total de investimento é dado pelo somatório dos custos fixos de capital (CFC) e do capital circulante (CC), presente na Equação 156.

$$CTI = CFC + CC \quad \text{Eq. 156}$$

Os custos fixos são dados pela soma dos custos directos (CD) com os custos indirectos (CI), como disposto na Eq. 157. O capital circulante corresponde a 20% do custo indirecto.

$$CFC = CD + CI \quad \text{Eq. 157}$$

Os custos directos estão relacionados com os custos dos equipamentos, Tabela 12, enquanto que os custos indirectos estão dependentes quer dos custos de equipamento quer dos custos fixos de capital, Tabela 13.

Tabela 12 – Custos directos ⁽⁵⁸⁾.

Custos Directos (CD)	
Itens	%CDE
Equipamentos	CDE
Instalação	50
Controlo	20
Tubagem	50
Sistemas Eléctricos	20
Construção Civil	30
Serviços	60
Terrenos	10

Tabela 13 – Custos indirectos ⁽⁵⁸⁾.

Custos Indirectos (CI)		
Constituintes	f (%)	Dependências
Engenharia e Supervisão (1)	15	CDE
Despesas de Construção (2)	8	CFC
Despesas Legais (3)	3	CFC
Contingências (4)	15	CFC

Devido à dependência patente dos custos indirectos relativamente aos custos fixos de capital e custos directos de equipamento, para a determinação dos custos fixos de capital, é necessário recorrer à Equação 158, que permite este cálculo.

$$CFC = \frac{CD + \text{Engenharia e Supervisão}}{1 - f_2 - f_3 - f_4} \quad \text{Eq. 158}$$

Conhecidos os custos fixos de capital, é possível determinar os custos indirectos. Recorrendo à Equação 156, determina-se o custo total de investimento.

5.3. Custos de fabrico (C_{fabrico})

Os custos de fabrico contabilizam todos os custos necessários para a operação da instalação. Este é dado pelo somatório dos custos de produção (CP) e das despesas gerais (DG_{fabrico}). Os custos de produção são divididos em três categorias: directos, indirectos e fixos, presentes na Tabela 14. Os custos dos itens Matérias-Primas e Utilidades, presentes na tabela seguinte encontram-se no Anexo D.

Tabela 14 – Custos de produção do paracetamol ⁽⁵⁹⁾.

Custos de Produção (CP)	Itens	f(%)	Dependências
Directos	Matérias-Primas (5)	-	-
	Utilidades(6)	-	-
	Manutenção (7)	15	CFC
Fixos	Mão-de-Obra (8)	10	CP
	Seguros (9)	2	CFC
	Rendas e Taxas Municipais (10)	2	CFC
	Amortização dos edifícios, em 5 anos (11)	5	Terrenos&Construção Civil
	Amortização dos equipamentos, em 5 anos (12)	20	CDE
Indirectos	Laboratórios (13)	30	Mão-de-Obra
	Serviços Indirectos (14)	75	Mão-de-Obra

Os custos de produção são dados pelos itens de cada categoria mencionada. No entanto, alguns destes, nomeadamente a Mão-de-Obra, estão dependentes do próprio custo de produção. Outros itens, como Laboratórios e Serviços Indirectos estão, por sua vez, dependentes dos custos de produção, indirectamente. Para ser possível determinar o custo de produção, é utilizada a Equação 159.

$$CP = \frac{C_5 + C_6 + C_7 + C_9 + C_{10} + C_{11} + C_{12}}{1 - f_8 - f_{13} \times f_8 - f_{14} \times f_8} \quad \text{Eq. 159}$$

As despesas de fabrico são calculadas pela Equação 160.

$$DG_{fabrico} = 20\%CP \quad \text{Eq. 160}$$

Com recurso às Equações 159 e 160 é possível determinar o custo de fabrico (Eq. 161).

$$C_{fabrico} = CP + DG_{fabrico} \quad \text{Eq. 161}$$

Na Tabela 15 encontram-se os resultados para o custo de fabrico do paracetamol.

Tabela 15 – Custos de fabrico do paracetamol.

		Constituintes	P(€)	C _{fabrico} (€)
Custos de Produção	Custos Directos	Matérias-Primas	23.028.843	40.039.603
		Utilidades	428.523	
		Manutenção	1.951.718	
	Custos Fixos	Mão-de-Obra	3.336.634	
		Seguros	260.229	
		Rendas e Taxas Municipais	260.229	
		Amortização dos edifícios	54.245	
	Custos Indirectos	Amortização dos equipamentos	542.449	
		Laboratórios	1.000.990	
		Serviços Indirectos	2.502.475	
Despesas Gerais			6.673.267	

5.4. Avaliação económica

A avaliação económica tem por base três critérios: valor actual líquido (VAL), a taxa interna de rentabilidade (TIR) e o período de recuperação de capital (PRC).

O VAL compara os fluxos de caixa (*cashflows*) gerados pelo projecto com o capital investido. Se o VAL for superior a zero, isto significa que o projecto, do ponto de vista financeiro, é rentável. Se for inferior a zero, não apresenta rentabilidade⁽⁵⁸⁾.

O TIR é a taxa de actualização que iguala o VAL a zero. Para que o projecto seja rentável do ponto de vista financeiro, a TIR deve ser superior à taxa de desconto. No caso de ser inferior, o projecto não oferece rentabilidade⁽⁵⁸⁾.

O PRC refere-se ao tempo necessário para que os fluxos de caixa gerados pelo projecto igualem o capital investido. Este valor é determinado considerando duas situações: com actualização monetária e sem actualização monetária⁽⁵⁸⁾.

O estudo para a avaliação económica do projecto necessita de algumas considerações iniciais para o cálculo e a avaliação final. Estas considerações são:

- O estudo é efectuado para um período de 5 anos, para um tempo de funcionamento previsto de 15 anos;
- A instalação no 1º ano opera a 80%, operando a 100% a partir do 2º ano (inclusivé);

Dimensionamento de uma unidade de paracetamol a partir do p-aminofenol

- O imposto sobre os lucros é de 25%, sendo o mesmo pago no ano posterior à obtenção desse mesmo lucro;
- A taxa de desconto é de 10%;
- Anualmente produzem-se 5.000 toneladas de paracetamol (superior a 98%), sendo este comercializado a 7,33€/tonelada ⁽⁶⁰⁾ e produzem-se 2.085 toneladas de ácido acético (99%), comercializado a 1,41€/tonelada ⁽⁶¹⁾.

Conjugando estes dados todos, apresenta-se na tabela seguinte os fluxos de caixa com o respectivo VAL, para o período de 5 anos. As equações utilizadas para o cálculo da Tabela 16 encontram-se no Anexo D.

Tabela 16 – Fluxos de caixa.

Ano		0	1	2	3	4	5
CTI (€)		-13.769.419					
CP (€)	Directos		20.327.268	25.409.085	25.409.085	25.409.085	25.409.085
	Indirectos		2.802.772	3.503.465	3.503.465	3.503.465	3.503.465
	Fixos		4.453.786	4.453.786	4.453.786	4.453.786	4.453.786
Custos Totais (€)			27.583.826	33.366.336	33.366.336	33.366.336	33.366.336
Vendas (€)			31.680.023	39.600.029	39.080.660	39.600.029	39.600.029
Lucro Bruto (€)			4.096.197	6.233.692	6.233.692	6.233.692	6.233.692
Amortização (€)	Edifícios		-54.245	-54.245	-54.245	-54.245	-54.245
	Equipamentos		-542.449	-542.449	-542.449	-542.449	-542.449
Total de Amortizações (€)			-596.694	-596.694	-596.694	-596.694	-596.694
Total sujeito a impostos (€)			3.499.502	5.636.998	5.636.998	5.636.998	5.636.998
Imposto (25%)			0	874.876	1.409.249	1.409.249	1.409.249
Lucro Líquido (€)			4.096.197	5.358.817	4.824.443	4.824.443	4.824.443
Movimento de Caixa (€)		-13.769.419	4.096.197	5.358.817	4.824.443	4.824.443	4.824.443
Taxa de Desconto (10%)		1,00	0,909	0,826	0,751	0,683	0,621
Valor Descontado (€)		-13.769.419	3.723.443	4.426.383	3.623.157	3.295.094	2.995.979
VAL (€)		-13.769.419	-10.045.976	-5.619.594	-1.996.437	1.298.657	4.294.636

Para determinar a TIR calcula-se o valor do VAL para diferentes taxas de desconto. Na Figura 28 encontra-se representada o VAL em função das taxas de desconto.

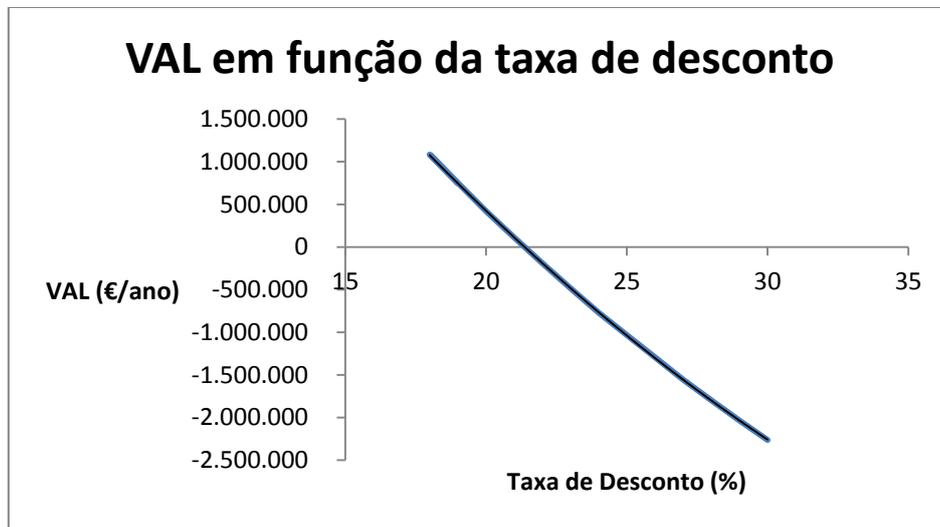


Figura 28 – Representação gráfica do VAL em função da taxa de desconto.

A regressão dos dados presentes na figura anterior está representada na Equação 162.

$$VAL = 4842,30(Taxa\ de\ Desconto)^2 - 510367,99(Taxa\ de\ Desconto) + 8694781,24 \quad \text{Eq. 162}$$

Como referido anteriormente, para determinar a TIR é necessário determinar para que taxa de desconto se anula o VAL. Determinando a raiz da Equação 162, obtém-se o valor da TIR=21,37%. O último parâmetro de análise de viabilidade é o PRC, sendo este determinado com recurso à Tabela 16. Sem contabilizar a actualização monetária, é dado pela Equação 163. Contabilizando a actualização monetária, este é calculado pela Equação 164. Nas duas equações n refere-se ao número de anos.

$$PRC = \frac{CTI}{\left(\sum_1^n \frac{Lucro\ Líquido}{n}\right)} \quad \text{Eq. 163}$$

$$PRC = \frac{CTI}{\left(\sum_1^n \frac{Valor\ Descontado}{n}\right)} \quad \text{Eq. 164}$$

Efectuado o cálculo do PRC, obteve-se para a situação sem actualização monetária, PRC=2,88anos, e com actualização monetárias, PRC=3,81anos. Pela análise dos resultados deste estudo de viabilidade, verifica-se que o VAL a partir do quarto ano é superior a zero, o que indica a rentabilidade do projecto e o valor da TIR é superior à taxa de desconto, o que reforça a rentabilidade do projecto, dentro deste critério.

6. Conclusão

Este trabalho teve como objectivo a elaboração de um projecto, com o respectivo dimensionamento e avaliação económica de uma unidade de produção de paracetamol, de qualidade farmacêutica, produzido a partir do p-aminofenol.

Nos conceitos introdutórios relativamente ao produto final e ao processo de fabrico, concluiu-se que o paracetamol é de aplicação e comercialização farmacêutica, com domínio de mercado predominantemente asiático.

No projecto e dimensionamento, com um conjunto de balanços de massa e energia foi possível calcular todas as correntes processuais, atingindo o objectivo de produção de paracetamol (quantidade e pureza). Complementarmente, no projecto proposto, também foi possível obter um subproduto, ácido acético, o qual se recuperava em condições que tornam este num produto de valor acrescentado (pureza e quantidade elevada). Esta situação permitiu a maior valorização do projecto apresentado. As correntes de fluidos utilitários e dimensionamento dos vários equipamentos foi realizada paralelamente ao cálculo das correntes processuais. O dimensionamento foi de especial relevância, dado a sua posterior utilização no estudo de viabilidade económica desta unidade fabril. Como complemento ao projecto apresentado, foi desenvolvido um sistema de controlo e instrumentação, para implementação e automatização das instalações projectadas.

Com todos os cálculos realizados, foi possível atingir os vários objectivos propostos, quer para a produção de paracetamol, quer para a recuperação de ácido acético. Obtida a viabilidade funcional do projecto, foi elaborado um estudo de viabilidade económica, para determinar se o projecto seria financeiramente rentável.

Analisando os critérios principais, indicativos de viabilidade ou não do projecto, a nível económico, conclui-se que, dentro do tempo estipulado para obtenção de viabilidade, os três critérios analisados indicam que este é viável.

7. Bibliografia

1. *PharmWeb - Paracetamol Information Centre*. [Online] [Citação: 9 de 10 de 2009.] <http://www.pharmweb.net/pwmirror/pwy/paracetamol/>.
2. *Wiley::Journals, books, and online products and services*. [Online] [Citação: 9 de 10 de 2009.] http://www.blackwellpublishing.com/medicine/bmj/nnf5/pdfs/update/PARACETAMOL_update-0409.pdf.
3. *National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine*. [Online] [Citação: 8 de 10 de 2009.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.
4. *Department of Scientific & Industrial Research, Ministry of Science & Technology, Government of India*. [Online] [Citação: 9 de 10 de 2009.] <http://www.dsir.gov.in/reports/techrepstr131.pdf>.
5. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. [Online] [Citação: 9 de 10 de 2009.] <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol73/mono73-20.pdf>.
6. [Online] [Citação: 8 de 10 de 2009.] <http://www.the-innovation-group.com/ChemProfiles/Acetaminophen.htm>.
7. *Medical Look*. [Online] [Citação: 5 de 10 de 2009.] <http://www.medical-look.com/reviews/Acetaminophen.html>.
8. **Martinello, Tiago**. Desenvolvimento de comprimidos de paracetamol de 500 mg fabricados por compressão direta utilizando o planejamento estatístico de mistura. Brasil : Universidade de São Paulo, 2005. Vol. Dissertação para obtenção do grau de mestre.
9. **Ramos, Bruno, Deus, Thales I. P. e Mendes, Wendel T.** Extração e Identificação do Analgésico paracetamol. Brasil : Universidade Estadual de Goiás.
10. *Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto*. [Online] [Citação: 9 de 10 de 2009.] <http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0304/Paracetamol/pagina%20ana/texto%20parac.htm>.
11. *Royal Society of Chemistry*. [Online] [Citação: 9 de 10 de 2009.] <http://www.rsc.org/education/teachers/learnnet/pdf/LearnNet/rsc/paracetamol.pdf>.
12. **Young, David W.** *Preparation of n-acetyl-p-aminophenol*. Patente 3.113.150 Estados Unidos da América, 1963.
13. *Mallinckrodt*. [Online] Mallinckrodt Inc. [Citação: 8 de 10 de 2009.] http://bulkpharm.mallinckrodt.com/_attachments/msds/parc2.htm.
14. *CHEMICAL EDUCATION RESOURCES*. [Online] [Citação: 18 de 11 de 2009.] <http://www.cerlabs.com/experiments/1053497774X.pdf>.

15. **Morris, Freifelder.** *Process for the preparation of acetylamino phenols.* Patente 3.076.030 Estados Unidos da América, 1963.
16. **Dunn, Thomas J., Jovanovic, Vojko B.** *Purification of p-aminophenol compositions and direct conversion to n-acetyl-p-aminophenol.* Patente 5.155.269 Estados Unidos da América, 1992.
17. **Huber Jr., John.** *Stepwise reduction of p-nitrophenol.* Patente 4.264.525 Estados Unidos da América, 1981.
18. **Fritch, John R., Fruchey, Olan S. e Horlenko, Theodore.** *Production of acetaminophen.* Patente 4.954.652 Estados Unidos da América, 1990.
19. **Fritch, John R. et all.** *Production of acetaminophen.* Patente 5.155.273 Estados Unidos da América, 1992.
20. **Fruchey, Olan S.** *Novel process to prevent formation of chlorinated by-products in APAP production.* Patente 4.973.752 Estados Unidos da América, 1990.
21. —. *Novel process to prevent formation of chlorinated by-products in APAP production.* Patente 4.855.499 Estados Unidos da América, 1989.
22. *Exchange Rates.* [Online] [Citação: 18 de 11 de 2009.] <http://www.exchange-rates.org/>.
23. *PEP Review: 99-15: ACETAMINOPHEN.* [Online] [Citação: 25 de 11 de 2009.] http://www.sriconsulting.com/PEP/Public/Reports/Phase_99/RW99-15/.
24. *Chemical Industry News & Intelligence.* [Online] [Citação: 17 de 11 de 2009.] <http://www.icis.com/Articles/2002/09/06/180376/acetaminophen-leads-analgesics.html>.
25. *Chemical Industry News & Intelligence.* [Online] [Citação: 17 de 11 de 2009.] <http://www.icis.com/Articles/1998/08/10/88358/acetaminophen-market-sees-moderate-price-hike.html>.
26. *Merchant Research & Consulting, Ltd.* [Online] [Citação: 17 de 11 de 2009.] [http://mcgroup.co.uk/researches/P/C040720/Paracetamol%20Industry%20Market%20Research%20\(China\).html](http://mcgroup.co.uk/researches/P/C040720/Paracetamol%20Industry%20Market%20Research%20(China).html).
27. *Covidien : Mallinckrodt.* [Online] Covidien. [Citação: 29 de 1 de 2010.] <http://www.covidien.com/covidien/pagebuilder.aspx?topicID=161515&page=Brands:Mallinckrodt>.
28. *Rhodia Group - Specialty chemicals.* [Online] Rhodia. [Citação: 29 de 1 de 2010.] <http://www.rhodia.com/>.
29. *European manufacturers across the board to withdraw from the production of paracetamol drug market.* [Online] [Citação: 15 de 1 de 2010.] <http://www.sourcejuice.com/1082097/2009/02/02/European-manufacturers-across-board-withdraw-from-production-paracetamol-drug/>.

30. *Univar's solution to Paracetamol security of supply*. [Online] 10 de 1 de 2010. http://www.univareurope.com/news/10000029/Univar_—s_solution_Paracetamol_security_supply/.
31. *Europe's last paracetamol plant closes its doors*. [Online] [Citação: 10 de 1 de 2010.] <http://www.in-pharmatechnologist.com/Industry-Drivers/Europe-s-last-paracetamol-plant-closes-its-doors>.
32. *The Paracetamol Industry in China*. [Online] [Citação: 1 de 2 de 2010.] <http://www.highbeam.com/DocPrint.aspx?DocId=1G1:199201815>.
33. *China's paracetamol exports at a turning point | Asia Manufacturing Pharma*. [Online] [Citação: 1 de 2 de 2010.] http://www.asia-manufacturing.com/news_index.php?itemID=182—exports-china-pharmaceuticals-asia.
34. *Despite China's increase in 2008 exports sales of paracetamol, cost increases and drops in export volume crimp profits*. [Online] [Citação: 1 de 2 de 2010.] <http://www.asia-manufacturing.com/news-286-paracetamol-pharmaceuticalschina-chineseexports-manufacturingprocesses-news2.html>.
35. *Asia Manufacturing Pharma*. [Online] [Citação: 10 de 1 de 2010.] <http://www.asia-manufacturing.com/news-286-paracetamol-pharmaceuticalschina-chineseexports-manufacturingprocesses-news2.html>.
36. *INFARMED*. [Online] [Citação: 16 de 11 de 2009.] http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/COMPROVACAO_DA_QUALIDADE/CONTROLO_LABORATORIAL/MEDICAMENTOS/Med_total_ACTUAL.xls.
37. **Perry, Robert, Maloney, James e Green, Don**. *Perry's Chemical Engineers' Handbook*. s.l. : McGraw-Hill, 2008. Pág.: a) Vol. 2: 98-498; b) Vol. 11: 22; c) Vol. 12: 26-28; d) Vol. 15: 64; e) Vol. 18: 25-135; f) Vol. 19: 8.
38. **Fogler, H. Scott**. *Elements of Chemical Reaction Engineering*. s.l. : Prentice Hall PTR, 1999. Pág. 428.
39. **Myerson, Allan, Anderson, Stephen e Bennett, Richard**. *Handbook of Industrial Crystallization*. s.l. : Butterworth-Heinemann, 2002. Pág. 2.
40. **Russel, T. W., Robinson, A. S. e Wagner, N. J**. *Mass and heat transfer - Analysis of mass contactors and heat exchangers*. s.l. : Cambridge University Press, 2008. Pág. 74.
41. *A simple correlation for predicting heats of fusion of nitroaromatic carbocyclic energetic compounds*. **Keshavarz, Mohammad Hossein**. Irão : Elsevier, 2008, Vol. 150.
42. **Azevedo, Edmundo e Alves, Ana**. *Engenharia de Processos de Separação*. s.l. : IST Press, 2009. Pág.: a) 370-378; b) 481; c) 601-607; d) 669-750;.

43. **Sathe, Sharad.** *Process for the preparation of N-acetyl-p-aminophenol. Patente 4.565.890* Estados Unidos da América, 1986.
44. **Elliott, J. Richard e Lira, Carl T.** *Introductory Chemical Engineering Thermodynamics.* s.l. : Prentice Hall, 1999. Pág. 625.
45. **Coulson, J. M. e Richardson, J. F.** *Chemical Engineering Design.* s.l. : Elsevier Butterworth-Heinemann, 2005. Pág.: a) 296; b) 471-472; c) 635-640.
46. Industrial Reactor - Dimple Reactor, Jacketed Reactor, Limpet Reactor and Reactor Vessel Manufacturer. [Online] Kalina Engineering Private Limited. [Citação: 28 de 4 de 2011.] <http://www.chemicalequipmentindia.com/industrial-reactor.html>.
47. Jacketed Vessel Design. *Chemical Engineering Community - Cheresources.com.* [Online] [Citação: 18 de 3 de 2011.] <http://www.cheresources.com/content/articles/heat-transfer/jacketed-vessel-design?pg=1>.
48. Oil and Gas Industry Consulting and Project Management | Carmagen Engineering. [Online] Carmagen Engineering. [Citação: 28 de 3 de 2011.] http://www.carmagen.com/news/newsletters/Carmagen_7_10.pdf.
49. Understand the thermal design of jacketed vessels from Chemical Engineering Progress. [Online] [Citação: 3 de 5 de 2010.] http://findarticles.com/p/articles/mi_qa5350/is_199906/ai_n21442296/?tag=content%3Bcol1.
50. Hot Water vs. Steam for Jacketed Heating. [Online] Pick Heaters, Inc. [Citação: 23 de 4 de 2011.] http://www.pickheaters.com/hot_water_for_jacketed_heating.cfm.
51. Engineering Continuing Education PDH CEU for PE LS AIA License Renewal. [Online] [Citação: 28 de 3 de 2011.] <http://www.pdhonline.org/courses/k102/k102content.pdf>.
52. **Debab, A., Chergui, N. e Bertrand, J.** An investigation of heat transfer in a mechanically agitated vessel. [Online] [Citação: 28 de 4 de 2011.] <http://www.jafmonline.net/modules/htmlarea/myarchiv/file-archive/bp-An%20Investigation.pdf>.
53. Advanced Impeller Geometry Boosts Liquid Agitation. *Chemineer.* [Online] [Citação: 27 de 4 de 2011.] http://www.chemineer.com/technical_articles/view_category.php?dir=DESC&limit=30&limitstart=30&order=name.
54. **Billo, E. Joseph.** *Excel for Scientists and Engineers - Numerical Methods.* New Jersey : John Wiley & Sons, 2007. Pág. 129.
55. **Seader, J. D. e Henley, Ernest J.** *Separation Process Principles.* s.l. : John Wiley & Sons, Inc., 1998. Pág. 475-480.
56. **Smith, Robin.** *Chemical Process Design and Integration.* s.l. : John Wiley & Sons, 2005. Pág. 156.

57. **Ulrich, Gael D.** *A guide to chemical engineering process design and economics*. s.l. : John Wiley & Sons, 1984.
58. **Martins, Alexandre.** Material de suporte à disciplina de Dissertação/Projecto 5ºAno do Mestrado Integrado de Engenharia Química. s.l. : Universidade de Aveiro, 2009.
59. **Pereira, Susana.** Dimensionamento de uma unidade fabril para a produção de fermento de padeiro a partir de melaços. *Projecto Industrial (5º Ano), Curso de Engenharia Química*. s.l. : Universidade de Coimbra, 1992.
60. GMP certified Paracetamol products, buy GMP certified Paracetamol products from alibaba.com. [Online] [Citação: 14 de 10 de 2011.] http://www.alibaba.com/product-gs/429223206/GMP_certified_Paracetamol.html.
61. Acetic Acid Glacial price, Glacial Acetic Acid products, buy Acetic Acid Glacial price, Glacial Acetic Acid products from alibaba.com. [Online] [Citação: 14 de 10 de 2011.] http://www.alibaba.com/product-gs/499207575/Acetic_Acid_Glacial_price_Glacial_Acetic.html.
62. Chemicals in the Environment. [Online] Environmental Health Department, Ministry of the Environment, Government of JAPAN. [Citação: 25 de 2 de 2010.] http://www.env.go.jp/chemi/kurohon/en/http2009e/pdf/03_Chapter1.pdf.
63. Safety (MSDS) data for 4-acetamidophenol. [Online] [Citação: 25 de 2 de 2010.] <http://msds.chem.ox.ac.uk/AC/4-acetamidophenol.html>.
64. *Applications of temperature scanning in kinetic investigations: the hydrolysis of acetic anhydride*. **Asprey, S. P., et al., et al.** Canada : Elsevier Science, 1996, Vol. 51.
65. *Extraction of acetic acid from water: Ethyl acetate - Acetic acid - Water*. **Garner, F. H. e Ellis, S. R. M.** Birmingham : Pergamon Press, 1953, Vol. 282.
66. *Solubility of paracetamol in pure solvents*. **Granberg, Roger e Rasmuson, Ake.** s.l. : ACS Publications, 1999, Vol. 44.
67. *Adiabatic calorimetric and thermal analysis on acetaminophen*. **Xu, F., et al., et al.** Budapest : Journal of Thermal Analysis And Calorimetry, 2006, Vol. 83.
68. NIST Chemistry WebBook. [Online] National Institute of Standards and Technology. [Citação: 15 de 3 de 2011.] <http://webbook.nist.gov/chemistry/>.
69. *Prediction of standard enthalpy of formation by QSPR model*. **Vatani, Ali, Mehrpooya, Mehdi e Gharagheizi, Farhad.** Teerão : International Journal of Molecular Sciences, 2007, Vol. 8.
70. *Extraction of acetic acid from water: Ternary vapour-liquid equilibrium data*. **Garner, F. H., Ellis, S. R. M. e Pearce, C. J.** Birmingham : Pergamon Press, 1955, Vol. 4.
71. *Extraction of acetic acid from water: Binary vapour-liquid equilibrium data*. **Garner, F. H., Ellis, S. R. M. e Pearce, C. J.** Birmingham : Pergamon Press, 1954, Vol. 3.

72. *Water Vapor - Specific Heat*. [Online] The Engineering Toolbox. [Citação: 15 de 9 de 2011.] www.engineeringtoolbox.com/water-vapor-d_979.html.
73. **Silva, Carlos**. Material de suporte à disciplina de Processos de Separação II do Mestrado Integrado de Engenharia Química. *Universidade de Aveiro*. 2011.
74. Frontline Systems Inc. *Solver*. s.l. : Frontline Systems Inc.
75. Aspen Technology Inc. *Aspen Plus User Guide*. s.l. : Aspen Technology Inc.
76. *INFARMED*. [Online] [Citação: 16 de 11 de 2009.] http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSE RVATORIO/ANALISE_MENSAL_MERCADO/VENDAS_MNSRM/2008/MNSRM_200801.pdf.
77. *INFARMED*. [Online] [Citação: 16 de 11 de 2009.] http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSE RVATORIO/ANALISE_MENSAL_MERCADO/VENDAS_MNSRM/2008/MNSRM_200802.pdf.
78. *INFARMED*. [Online] [Citação: 16 de 11 de 2009.] http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSE RVATORIO/ANALISE_MENSAL_MERCADO/VENDAS_MNSRM/2008/MNSRM_200803.pdf.
79. *INFARMED*. [Online] [Citação: 16 de 11 de 2009.] http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSE RVATORIO/ANALISE_MENSAL_MERCADO/VENDAS_MNSRM/2008/MNSRM_200804.pdf.
80. *INFARMED*. [Online] [Citação: 16 de 11 de 2009.] http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSE RVATORIO/ANALISE_MENSAL_MERCADO/VENDAS_MNSRM/2008/MNSRM_200805.pdf.
81. *INFARMED*. [Online] [Citação: 16 de 11 de 2009.] http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSE RVATORIO/ANALISE_MENSAL_MERCADO/VENDAS_MNSRM/2008/MNSRM_200806.pdf.
82. *INFARMED*. [Online] [Citação: 16 de 11 de 2009.] http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSE RVATORIO/ANALISE_MENSAL_MERCADO/VENDAS_MNSRM/2008/MNSRM_200807.pdf.
83. *INFARMED*. [Online] [Citação: 16 de 11 de 2009.] http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSE RVATORIO/ANALISE_MENSAL_MERCADO/VENDAS_MNSRM/2008/MNSRM_200808.pdf.
84. *INFARMED*. [Online] [Citação: 16 de 11 de 2009.] http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSE RVATORIO/ANALISE_MENSAL_MERCADO/VENDAS_MNSRM/2008/MNSRM_200809.pdf.

85. *INFARMED*. [Online] [Citação: 16 de 11 de 2009.]
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/ANALISE_MENSAL_MERCADO/VENDAS_MNSRM/2008/MNSRM_200810.pdf.
86. *INFARMED*. [Online] [Citação: 13 de 11 de 2009.]
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/ANALISE_MENSAL_MERCADO/VENDAS_MNSRM/2008/MNSRM_200811.pdf.
87. *INFARMED*. [Online] [Citação: 16 de 11 de 2009.]
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/ANALISE_MENSAL_MERCADO/VENDAS_MNSRM/2008/MNSRM_200812.pdf.
88. *PUBLICO.PT*. [Online] [Citação: 16 de 11 de 2009.]
http://www.publico.clx.pt/Sociedade/portugal-vende-paracetamol-em-doses-consideradas-perigosas_1386127/.
89. *INFARMED*. [Online] [Citação: 16 de 11 de 2009.]
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/ESTATISTICA_MEDICAMENTO/Est_Medicamento2008.pdf.

Anexo A – Tabelas, figuras, equações auxiliares e dados

Os dados necessários para a realização e execução de todo o cálculo de balanços e equações estão dispostos nas seguintes tabelas e incorporados nos cálculos presentes no Anexo B.

Tabela A.1 – Massas moleculares para as espécies químicas presentes.

Componentes	Massa molecular (g/mol)
Ac_2O	102,09
CH_3COOH	60,04
$C_6H_5NH_2$	93,13
$CH_3COOCH_2CH_3$	88,11
PAP	109,10
$APAP$	151,20
H_2O	18,00

Tabela A.2 – Constantes para cálculo de densidades (Eq. A.1 e Eq. A.2) ^{(37)-(a)}.

Componentes	Intervalo de Temperatura (K)	C_1	C_2	C_3	C_4
Ac_2O	[200,15; 606]	0,86852	0,25187	606	0,31172
CH_3COOH	[289,81; 591,95]	1,4486	0,25892	591,95	0,2529
$C_6H_5NH_2$	[267,13; 699]	1,0405	0,2807	699	0,29236
$CH_3COOCH_2CH_3$	[189,60; 523,3]	0,8996	0,25856	523,3	0,278
H_2O	[273,16; 353,15]	-13,851	0,64038	-0,00191	$1,8211 \times 10^{-6}$

A Equação A.1 expressa o cálculo da densidade com recurso às constantes presentes na Tabela A.2 e em função da temperatura ^{(37)-(a)}, com a excepção do componente H_2O . Para este componente, a equação aplicada é a Eq. A.2. As densidades dos componentes p-aminofenol e paracetamol à temperatura de 20°C são $\rho_{PAP} = 1,3g/cm^3$ ⁽⁶²⁾ e $\rho_{APAP} = 1,29g/cm^3$ ⁽⁶³⁾, respectivamente. As Equações A.1 e A.2 foram convenientemente convertidas (em termos mássicos) na sua aplicação nos cálculos.

$$\rho(mol. dm^{-3}) = \frac{C_1}{C_2^{(1+(1-T/C_3)C_4)}} \quad \text{Eq. A.1}$$

$$\rho(mol. dm^{-3}) = C_1 + C_2T + C_3T^2 + C_4T^3 \quad \text{Eq. A.2}$$

Tabela A.3 – Constantes cálculo da equação de Arrhenius (Eq. B1.8) ⁽⁶⁴⁾.

Constantes	Valores
k_0	$3,41 \times 10^5 \text{s}^{-1}$
E_a	11.200cal/mol
R	1,9859cal/mol.K

Tabela A.4 – Dados de equilíbrio líquido-líquido para a mistura água-acetato de etilo-ácido acético (fracções mássicas) ⁽⁶⁵⁾.

Fases de equilíbrio	$x_{CH_3COOCH_2CH_3}$	x_{H_2O}	x_{CH_3COOH}
Fase de extracto	0,96	0,04	0
	0,89	0,061	0,049
	0,736	0,14	0,124
	0,697	0,155	0,148
	0,53	0,262	0,208
	0,486	0,344	0,22
Plat point	0,225	0,392	0,383
Fase de refinado	0,298	0,489	0,218
	0,104	0,808	0,098
	0,038	0,859	0,058
	0,08	0,92	0

Tabela A.5 – Valores de solubilidade de paracetamol em água e ácido acético ⁽⁶⁶⁾.

Temperaturas (K)	Solubilidades (δ)
20°C	$0,0128 \text{ g}_{APAP} / \text{g}_{H_2O}$
30°C	$0,08272 \text{ g}_{APAP} / \text{g}_{CH_3COOH}$

Tabela A.6 – Constantes para cálculo das capacidades caloríficas (Eq. A.3 e Eq. A.4 para o paracetamol) e entalpias de formação à temperatura de referência (25°C) ^{(37)-(a) (67) (68) (69)}.

Componentes	H_2O	CH_3COOH	Ac_2O	$APAP^*$
Gama de Temperaturas (K)	[273,16; 533,15]	[289,81; 391,05]	[250; 350]	[150,330]
C_1	276.370	139.640	36.600	17,645
C_2	-2.090,1	-320,8	511	0,522
C_3	8,123	0,8985		
C_4	-0,014116			
C_5	$9,3701 \times 10^{-6}$			
$H_{T_{ref}} (\text{kJmol}^{-1})$	-285,83	-483,52	-625	-396,4

*Paracetamol

Na Tabela A.6 encontram-se os dados para o cálculo das capacidades caloríficas para quatro espécies químicas. A equação seguinte, Eq. A.3, é aplicável para a água, ácido acético e anidrido acético, e está em função da temperatura ^{(37)-(a)}.

$$C_p(Jkmol^{-1}K^{-1}) = C_1 + C_2T + C_3T^2 + C_4T^3 + C_5T^4 \quad \text{Eq. A.3}$$

A Equação A.4 é aplicável somente para o cálculo da capacidade calorífica do paracetamol. Tal como a Equação A.3, esta está em função da temperatura ^{(37)-(a)}.

$$C_p(Jmol^{-1}K^{-1}) = C_1 + C_2T \quad \text{Eq. A.4}$$

Tabela A.7 – Constantes para cálculo da capacidade calorífica do p-aminofenol (a 25°C, Eq. A.4) e entalpia de formação à temperatura de referência (25°C) ^{(37)-(a)}.

Elemento Atómico	Δ_{Ei}	N_i
Carbono	10,89	6
Hidrogénio	7,56	7
Oxigénio	13,42	1
Azoto	18,74	1
$H_{T_{ref}}(kJmol^{-1})$	-194,1	

A Equação A.5 é válida para aplicação das constantes presentes no cálculo da capacidade calorífica do p-aminofenol a 25°C ^{(37)-(a)}.

$$C_p(Jmol^{-1}K^{-1}) = \sum_{i=1}^4 N_i \Delta_{Ei} \quad \text{Eq. A.5}$$

Tabela A.8 – Constantes para cálculo da viscosidade, condutividade térmica e entalpia de vaporização ^{(37)-(a)}.

	Componentes	H_2O	CH_3COOH
	Constantes		
μ (Pa.s)	Gama de temperaturas (K)	[273,16; 646,15]	[289,81; 395,05]
	C_1	-52,843	-9,03
	C_2	3.703,6	1.212,3
	C_3	5,866	-0,322
	C_4	$-5,88 \times 10^{-29}$	
	C_5	10	
k_T ($\frac{W}{mK}$)	Gama de temperaturas (K)	[273,15; 633,15]	[289,81; 391,05]
	C_1	-0,432	0,214
	C_2	0,0057255	-0,0001834
	C_3	-0,000008078	
	C_4	$1,86 \times 10^{-9}$	
$\Delta H_{vaporização}$ (J/kmol)	Gama de temperaturas (K)	[273,16 ; 647,10]	[289,81; 591,95]
	C_1	52.053.000	40.179.000
	C_2	0,3199	2,6037
	C_3	-0,212	-5,0031
	C_4	$2,58 \times 10^{-1}$	2,7069
	T_c (K)	647,096	591,95

As três seguintes equações servem para o cálculo da viscosidade (Eq. A.6) ^{(37)-(a)}, condutividade térmica (Eq. A.7) ^{(37)-(a)} e entalpia de vaporização (Eq. A.8) ^{(37)-(a)}, respectivamente. Em todas são aplicadas as constantes da Tabela A.8, para cada componente, para cada grandeza mencionada. Cada equação está em função da temperatura, à exceção da Equação A.8, que depende da temperatura reduzida (T_r) ^{(37)-(a)}, que se encontra estipulada na Equação A.9, em função da temperatura crítica (também presente na Tabela A.8).

$$\mu(Pa.s) = e^{(C_1 + \frac{C_2}{T} + C_3 \ln T + C_4 T^{C_5})} \quad \text{Eq. A.6}$$

$$k_T(Wm^{-1}K^{-1}) = C_1 + C_2 T + C_3 T^2 + C_4 T^3 + C_5 T^4 \quad \text{Eq. A.7}$$

$$\Delta H_{vap}(Jkmol^{-1}) = C_1(1 - T_r)^{C_2 + C_3 T_r + C_4 T_r^2 + C_5 T_r^3} \quad \text{Eq. A.8}$$

$$T_r = \frac{T}{T_c} \quad \text{Eq. A.9}$$

Para a estimativa inicial de cálculos realizados, foram utilizados os dados presentes nas Tabelas A.9 e A.10 para todo o cálculo referente à destilação.

Tabela A.9 – Dados de equilíbrio para o sistema água-ácido acético-acetato de etilo ⁽⁷⁰⁾.

T (°C)	Fase líquida			Fase de vapor		
	x_{H_2O}	x_{CH_3COOH}	x_{Ac_2O}	y_{H_2O}	y_{CH_3COOH}	y_{Ac_2O}
106,8	0,049748	0,873352	0,0769	0,073171	0,244065	0,682764
101,8	0,135469	0,784956	0,079575	0,176494	0,497129	0,326377
100,1	0,041267	0,741657	0,217076	0,062159	0,442316	0,495525
98,5	0,023749	0,695549	0,280702	0,039828	0,366012	0,59416
96,8	0,188202	0,643003	0,168794	0,17959	0,265961	0,554449
95	0,019909	0,59028	0,389812	0,033498	0,259292	0,70721
94,8	0,121729	0,674283	0,203989	0,132403	0,312544	0,555052
93,5	0,062465	0,62716	0,310375	0,078643	0,255519	0,665838
93,1	0,01765	0,557018	0,425332	0,029998	0,228468	0,741535
90,1	0,014386	0,479863	0,505751	0,024015	0,17543	0,800555
89,4	0,042774	0,510369	0,446857	0,056053	0,188749	0,755198
88,9	0,012292	0,439909	0,547799	0,021186	0,149184	0,829631
87	0,010165	0,372128	0,617707	0,018153	0,115738	0,866109
85,9	0,008452	0,318966	0,672583	0,015511	0,08548	0,899009
83,7	0,006069	0,254617	0,739313	0,011854	0,060776	0,927369
82,2	0,005237	0,20125	0,793513	0,010187	0,045547	0,944266
81,5	0,003571	0,168258	0,828171	0,008352	0,033571	0,958077
80,7	0,003084	0,141814	0,855102	0,007881	0,025578	0,966541
79,1	0,002611	0,117581	0,879808	0,006779	0,022612	0,970609
78,9	0,022423	0,198642	0,778936	0,039932	0,031903	0,928166
78	0,015218	0,148436	0,836346	0,032405	0,023245	0,94435
77,8	0,010135	0,113926	0,875939	0,024694	0,016473	0,958833

Tabela A.10 – Dados de equilíbrio para o sistema água-ácido acético ⁽⁷¹⁾.

T (°C)	Fase líquida		Fase de vapor	
	x_{H_2O}	x_{CH_3COOH}	y_{H_2O}	y_{CH_3COOH}
100,5	0,95	0,05	0,96	0,04
101,3	0,874	0,126	0,915	0,085
102,2	0,804	0,196	0,871	0,129
103,2	0,729	0,271	0,815	0,185
106,1	0,485	0,515	0,619	0,381
107	0,465	0,535	0,596	0,404
108,6	0,374	0,626	0,511	0,489
109,7	0,324	0,676	0,464	0,536
111,8	0,22	0,78	0,346	0,654
113,8	0,135	0,865	0,236	0,764

Alguns dos dados necessários ao cálculo referente ao equipamento de secagem de sólidos (secador) foram retirados da carta psicrométrica para o sistema ar-água. Na Figura A.3, Anexo A, encontra-se representada a carta psicrométrica para este sistema, a 1atm.

Para este processo unitário, também foi necessário realizar uma integração numérica, para a qual, dado que o *software* de cálculo utilizado não tem este tipo de possibilidades, foi aplicada o método de integração de *Simpson*, descrito na Equação A.10⁽⁵⁴⁾. A nomenclatura, para apresentação desta expressão é definida pontualmente, onde a e b são os limites de integração considerados, x a variável a ser integrada, h o espaçamento de cada intervalo definido entre a e b , para um número total ímpar de pontos n . Desta forma, o número de intervalos de espaçamento h é par.

$$\int_a^b f(x)dx \cong \frac{h}{3} \left(f(a) + 4 \sum_{i=1}^{n-1} f(a + i \times h) - 2 \sum_{i=2}^{n-2} f(a + i \times h) + f(b) \right)$$

Eq. A.10

Para o tópico relacionado com a secagem de sólidos, foi necessário a utilização de equações para cálculo da capacidade calorífica quer do vapor de água, quer do ar em função da temperatura. Estas relações foram obtidas pela regressão de dados bibliográficos consultados, apresentados sob forma de figuras, Figura A.1 e A.2, correspondendo às Equações A.11 e A.12, respectivamente (Anexo A).

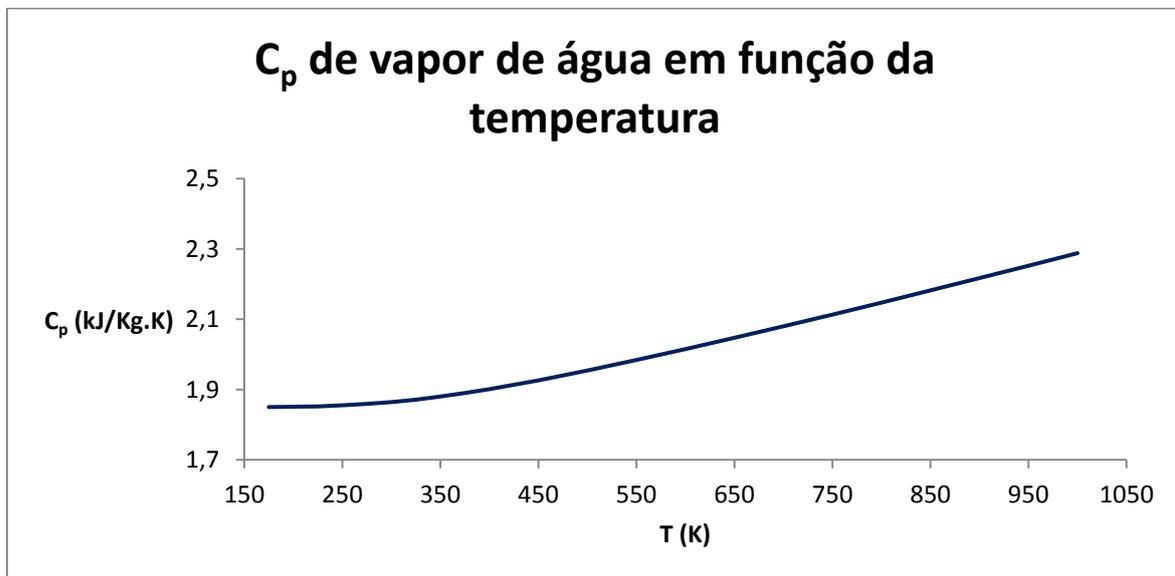


Figura A.1 – Representação gráfica da capacidade calorífica do vapor de água em função da temperatura

(72)

$$C_{pH_2O(vapor),E} = -6 \times 10^{-10} T_{S,E}^3 + 1 \times 10^{-6} T_{S,E}^2 - 0,0004 T_{S,E} + 1,8838 \quad \text{Eq. A.11}$$

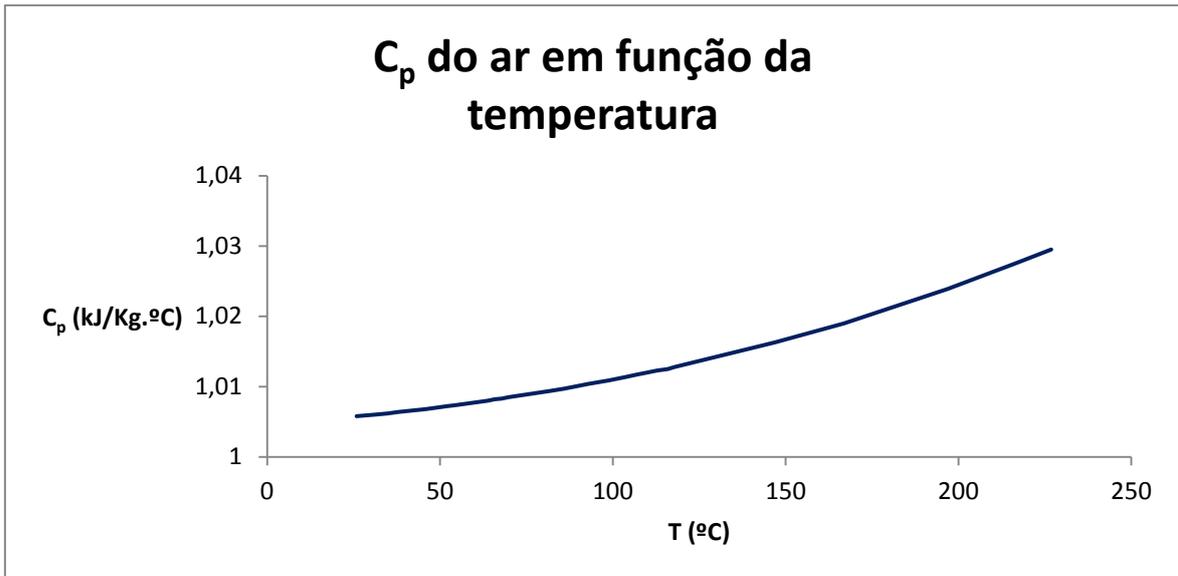


Figura A.2 – Representação gráfica da capacidade calorífica do ar em função da temperatura ⁽⁷³⁾.

$$C_{pAr,E} = 4 \times 10^{-7} T_{S,E}^2 + 2 \times 10^{-5} T_{S,E} + 1,0051 \quad \text{Eq. A.12}$$

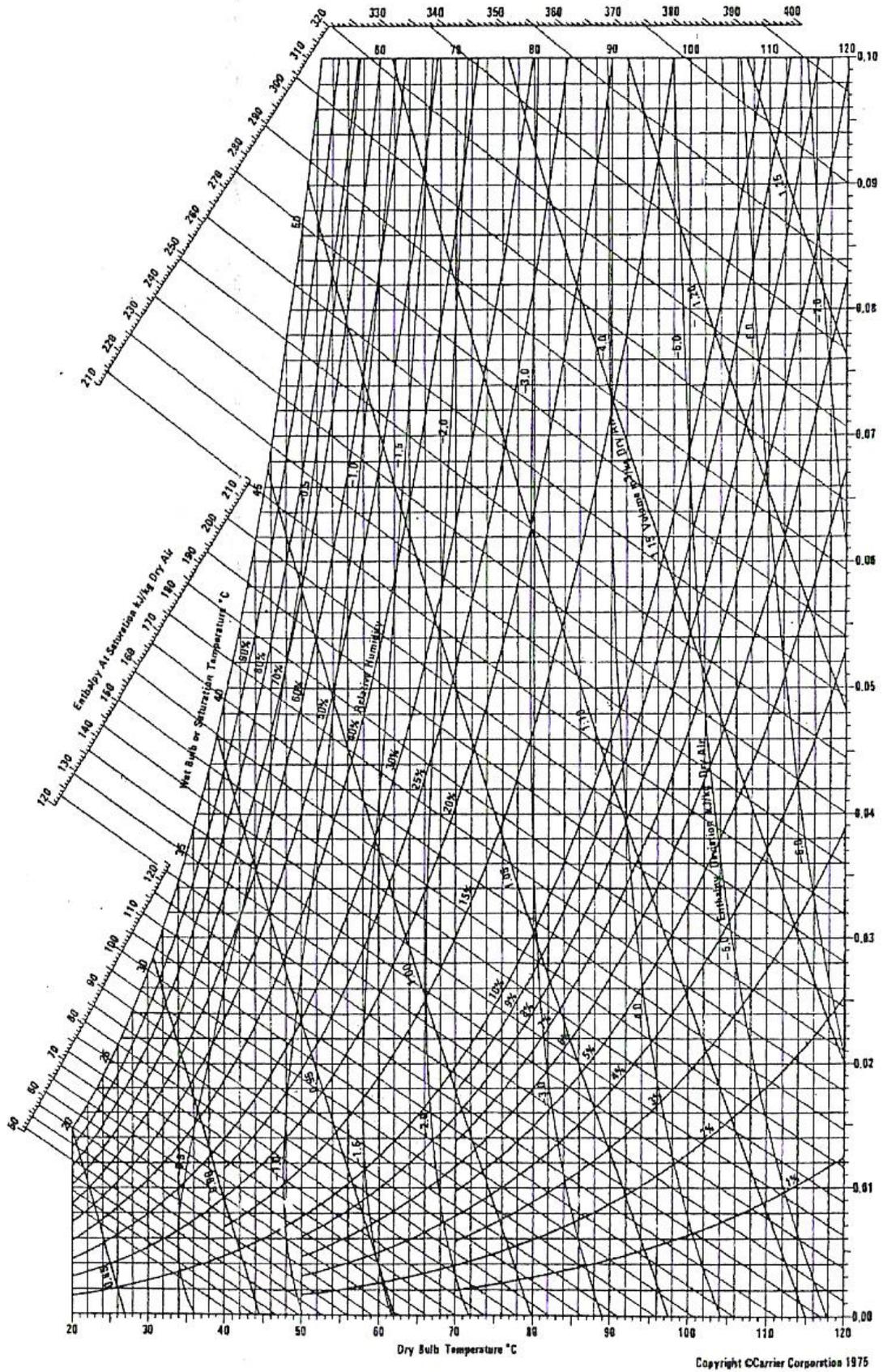


Figura A.3 – Carta psicrométrica ar/vapor de água a 1 atm ^{(42)-(c)}.

Anexo B – Cálculos auxiliares: balanços materiais e de energia

Foi desenvolvida uma folha de cálculo, utilizando o *software Microsoft Excel 2010*[®] para a resolução simultânea de todos os balanços e equações anteriormente mencionados. Nesta folha de cálculo, para cada corrente foi aplicado, conforme o cálculo em questão, a respectiva equação de balanço, ou equação cinética, ou equação de balanço com termos relativos a solubilidades ou a reacção química, com recurso às tabelas apresentadas anteriormente (Anexo A).

A metodologia e folha de cálculo foram construídos de forma a permitir a aplicação de vários métodos numéricos para ser possível alcançar os objectivos necessários como obter uma produção de 5000 toneladas/ano (objectivo global do cálculo) e a recuperação de 99,9% de ácido acético no estágio de extracção (um objectivo local para o cálculo elaborado). Para tal, a folha de cálculo foi elaborada com algumas especificidades, como evidenciação de valores (colocados em células próprias e não inseridos em equações) ou elaboração de expressões com o efeito de aplicação de métodos numéricos presentes no *software Microsoft Excel 2010*[®] para cálculo de raízes de equações ($f(x) = 0$, onde x é a raiz da função f), nomeadamente a ferramenta *Solver*⁽⁷⁴⁾.

A elaboração da folha de cálculo teve duas fases. Primeiramente foi elaborada uma folha de cálculo a partir de dados bibliográficos somente e posteriormente foram efectuadas rectificações/confirmações que tiveram como base a primeira folha de cálculo e a convergência de dados com a simulação em *ASPEN Plus*[®]⁽⁷⁵⁾. Para este efeito, os equipamentos que foram dimensionados analiticamente e na simulação, foram aplicados os dados obtidos a partir da simulação e utilizados na folha de cálculo para ser possível efectuar correcções à estimativa inicial dos cálculos. Os equipamentos em questão, e respectivas correntes, são o extractor, coluna de destilação e permutador de calor.

B.1. Correntes 0, Ac₂O e Reactor

B.1.1. Balanços materiais

A folha de cálculo foi elaborada para ser possível ajustar a produção desejada mediante o valor do caudal de p-aminofenol inicial. Para tal, este valor foi colocado numa célula, não sendo introduzido directamente em nenhuma equação. Preliminarmente, após a expressão para o cálculo do paracetamol ter sido introduzida, foi retirado, como aproximação inicial, o valor de 440 kg/h de p-aminofenol. Este valor permitia a obtenção à saída do reactor de um caudal de

paracetamol superior ao pretendido para a produção total. Desta forma, serve como aproximação inicial estimada, conhecido o facto de existirem perdas ao longo de todo o processo de produção. Atendendo à bibliografia consultada, foi fixado o valor da quantidade de p-aminofenol na solução aquosa de entrada, de 34% (em massa) ⁽¹²⁾, ficando $x_{PAP,0} = 0,34$. Com estas considerações como ponto de partida, para a corrente 0, foram calculadas as Equações B.1 a B.6.

$$F_0 = \frac{\text{Aproximação inicial para caudal de p-aminofenol}}{x_{PAP,0}} \quad \text{Eq. B.1}$$

$$x_{C_6H_5NH_2,0} = 0,0251 \times x_{PAP,0} \quad \text{Eq. B.2}$$

$$x_{H_2O,0} = 1 - (x_{C_6H_5NH_2,0} + x_{PAP,0}) \quad \text{Eq. B.3}$$

$$F_{PAP,0} = x_{PAP,0} \times F_0 \quad \text{Eq. B.4}$$

$$F_{H_2O,0} = x_{H_2O,0} \times F_0 \quad \text{Eq. B.5}$$

$$F_{C_6H_5NH_2,0} = x_{C_6H_5NH_2,0} \times F_0 \quad \text{Eq. B.6}$$

Para a corrente Ac_2O , foi calculado o caudal de anidrido acético para uma alimentação estequiométrica (molar), com 3% de excesso.

$$F_{Ac_2O} = F_{PAP,0} \times \frac{M_{Ac_2O}}{M_{PAP}} \times 1,03 \quad \text{Eq. B.7}$$

Na corrente 1, que corresponde à saída do reactor, estão presentes os cálculos referentes às reacções químicas ocorridas no reactor. Considerou-se que todo o anidrido acético não reagido na reacção de acetilação foi consumido na reacção de hidrólise. Da bibliografia foi retirado o valor da conversão para a reacção de acetilação, de $x_{acetilação} = 0,94$ ⁽¹²⁾, e os valores para cálculo da equação de *Arrhenius* (Eq. B.8), presentes na Tabela A.3. A temperatura de operação do reactor é de $T_{reacção} = 368,15K$ ⁽¹⁶⁾.

$$k = k_0 \times e^{\left(\frac{-E_a}{RT}\right)} \quad \text{Eq. B.8}$$

$$x_{hidrólise} = \frac{1}{(\tau \times k)^{-1} + 1} \quad \text{Eq. B.9}$$

Os restantes cálculos referentes à corrente 1 e respectivas fracções encontra-se nas Equações B.10 a B.15.

$$F_1 = F_{PAP,1} + F_{H_2O,1} + F_{C_6H_5NH_2,1} + F_{APAP,1} + F_{CH_3COOH,1} \quad \text{Eq. B.10}$$

$$x_{PAP,1} = \frac{F_{PAP,1}}{F_1} \quad \text{Eq. B.11}$$

$$x_{H_2O,1} = \frac{F_{H_2O,1}}{F_1} \quad \text{Eq. B.12}$$

$$x_{C_6H_5NH_2,1} = \frac{F_{C_6H_5NH_2,1}}{F_1} \quad \text{Eq. B.13}$$

$$x_{APAP,1} = \frac{F_{APAP,1}}{F_1} \quad \text{Eq. B.14}$$

$$x_{CH_3COOH,1} = \frac{F_{CH_3COOH,1}}{F_1} \quad \text{Eq. B.15}$$

B.1.2. Balanços de energia

Em termos de equações apresentadas ponto 2.1.3. referentes ao balanço de energia, estas foram desenvolvidas a partir dos conceitos gerais e manipulação da Equação 4. Nas seguintes equações é apresentado o desenvolvimento para obtenção das Equações 12 e 13.

Considerando o termo $\dot{W}_S = 0$, o balanço de energia é dado pela Equação B.16.

$$\dot{Q}_{reactor} = \sum_{i=1}^n H_{i,saída} F_{i,saída} - \sum_{i=1}^n H_{i,entrada} F_{i,entrada} = H_{PAP,1} F_{PAP,1} + H_{H_2O,1} F_{H_2O,1} + H_{APAP,1} F_{APAP,1} + H_{CH_3COOH,1} F_{CH_3COOH,1} - H_{Ac_2O} F_{Ac_2O} - H_{PAP,0} F_{PAP,0} - H_{H_2O,0} F_{H_2O,0} \quad \text{Eq. B.16}$$

Agrupando os termos referentes à mesma espécie química, contabilizando as duas reacções (acetilação e hidrólise), temos a Equação B.17.

$$\begin{aligned} \dot{Q}_{reactor} = & H_{APAP,1} F_{APAP,1} + H_{CH_3COOH,A} F_{CH_3COOH,A} + (H_{PAP,1} F_{PAP,1} - H_{PAP,0} F_{PAP,0}) + \\ & + (H_{Ac_2O,A} F_{Ac_2O,A} - H_{Ac_2O} F_{Ac_2O}) + (H_{CH_3COOH,1} F_{CH_3COOH,1} - H_{CH_3COOH,A} F_{CH_3COOH,A}) + \\ & + (-H_{Ac_2O,A} F_{Ac_2O,A}) + (H_{H_2O,1} F_{H_2O,1} - H_{H_2O,0} F_{H_2O,0}) \end{aligned} \quad \text{Eq. B.17}$$

Relativamente à conversão, as equações gerais são apresentadas de seguida, B.18 e B.19, sempre em função do reagente limitante. Em termos de sinal relativamente à reacção (reagentes e produtos), o sinal \pm presente é + quando relativo a produtos e - quando relativo a reagentes. A estequiometria da reacção tem todos os seus coeficientes estequiométricos iguais a 1, o que não altera a relação da conversão entre produtos e reagentes.

$$F_{i,saída} = F_{i,entrada} \pm F_{PAP,0} x_{acetilação} \quad \text{Eq. B.18}$$

$$F_{i,saída} = F_{i,entrada} \pm \frac{v_i}{v_{Ac_2O}} F_{Ac_2O,0} x_{hidrólise} \quad \text{Eq. B.19}$$

Aplicando as Equações B.18 e B.19 na Equação B.17, temos a Equação B.20.

$$\begin{aligned} \dot{Q}_{reactor} = & \\ = & F_{PAP,0}(H_{PAP,1} - H_{PAP,0}) + F_{Ac_2O}(H_{Ac_2O,A} - H_{Ac_2O}) + \\ & F_{PAP,0}x_{acetila\c{c}ao}(H_{CH_3COOH,A} + H_{APAP,1} - H_{PAP,1} - H_{Ac_2O,A}) - H_{Ac_2O,A}F_{Ac_2O,A} + \\ & + F_{H_2O,0}(H_{H_2O,1} - H_{H_2O,0}) + F_{Ac_2O,A}x_{hidr\{o}lise}(2H_{CH_3COOH,1} - H_{H_2O,0} - H_{Ac_2O,A}) \end{aligned} \quad \text{Eq. B.20}$$

A varia\c{c}o entre a entalpia de entrada e sa\i{d}a para cada esp\{e}cie qu\i{m}ica \{e} calcul\{a}vel pela Equa\c{c}o B.21. Dado o tipo de reactor, $T_{reac\c{c}ao} = T_{sa\i{d}a}$.

$$H_{i,sa\i{d}a} - H_{i,entrada} = \int_{T_{ref}}^{T_{reac\c{c}ao}} C_{p,i} dT \quad \text{Eq. B.21}$$

Utilizando as Equa\c{c}o B.21, 14 e 15, \{e} poss\i{v}el obter os v\{a}rios termos presentes na Equa\c{c}o 11 e, conseq\{u}entemente, no seu desdobramento nas Equa\c{c}o 12 e 13.

B.2. Ponto de mistura

No ponto 2.1.4. encontram-se os balan\c{c}os materiais que definem o ponto de mistura. A informa\c{c}o adicional calculada foi o valor da corrente 9 e as respectivas frac\c{c}oes m\{a}ssicas de cada componente presente neste ponto de mistura.

$$F_9 = F_{PAP,9} + F_{H_2O,9} + F_{C_6H_5NH_2,9} + F_{APAP,9} + F_{CH_3COOH,9} \quad \text{Eq. B.22}$$

$$x_{H_2O,9} = \frac{F_{H_2O,9}}{F_9} \quad \text{Eq. B.23}$$

$$x_{PAP,9} = \frac{F_{PAP,9}}{F_9} \quad \text{Eq. B.24}$$

$$x_{C_6H_5NH_2,9} = \frac{F_{C_6H_5NH_2,9}}{F_9} \quad \text{Eq. B.25}$$

$$x_{APAP,9} = \frac{F_{APAP,9}}{F_9} \quad \text{Eq. B.26}$$

$$x_{CH_3COOH,9} = \frac{F_{CH_3COOH,9}}{F_9} \quad \text{Eq. B.27}$$

B.3. Cristalizador

Como presente no ponto 2.1.4.1., com o cristalizador pretende-se a cria\c{c}o de fases de mat\{e}ria diferentes (s\{o}lida e l\i{q}uida) para uma posterior separa\c{c}o. O c\{a}lculo para balan\c{c}os de massa e para a solubilidade ponderada do soluto (paracetamol) na solu\c{c}o m\{a}e (mistura de \{a}cido ac\{e}tico com \{a}gua) est\{a} completamente definido pelas equa\c{c}oes presentes no referido ponto. As

seguintes expressões definem o cálculo da corrente 2 e respectivas fracções mássicas. A denominação em subscrito de líquido, sólido ou dissolvido serve para realçar o estado físico em que o respectivo componente se encontra, ou até se o mesmo componente se encontra nos dois estados possíveis. Para maior relevância em termos de fases, na folha de cálculo foi construída uma tabela na qual figura a fase sólida (paracetamol) e a fase líquida (solução mãe). Todas as fracções mássicas foram calculadas com esse pressuposto (com separação conforme a fase da matéria). Nas Equações B.28 a B.36, estes termos encontram-se definidos.

$$F_{APAPsólido,2} = F_{sólido,2} \quad \text{Eq. B.28}$$

$$F_{líquido,2} = F_{PAP,2} + F_{H_2O,2} + F_{C_6H_5NH_2,2} + F_{APAPdissolvido,2} + F_{CH_3COOH,2} \quad \text{Eq. B.29}$$

$$F_2 = F_{PAP,2} + F_{H_2O,2} + F_{C_6H_5NH_2,2} + F_{APAPdissolvido,2} + F_{APAPsólido,2} + F_{CH_3COOH,2} \quad \text{Eq. B.30}$$

$$x_{H_2Olíquido,2} = \frac{F_{H_2O,2}}{F_{líquido,2}} \quad \text{Eq. B.31}$$

$$x_{PAPlíquido,2} = \frac{F_{PAP,2}}{F_{líquido,2}} \quad \text{Eq. B.32}$$

$$x_{C_6H_5NH_2líquido,2} = \frac{F_{C_6H_5NH_2,2}}{F_{líquido,2}} \quad \text{Eq. B.33}$$

$$x_{CH_3COOHlíquido,2} = \frac{F_{CH_3COOH,2}}{F_{líquido,2}} \quad \text{Eq. B.34}$$

$$x_{APAPdissolvido,2} = \frac{F_{APAPdissolvido,2}}{F_{líquido,2}} \quad \text{Eq. B.35}$$

$$x_{APAPsólido,2} = \frac{F_{APAPsólido,2}}{F_2 - F_{líquido,2}} \quad \text{Eq. B.36}$$

B.4. Centrifugador

A separação física do paracetamol sólido da solução mãe é obtida neste processo unitário. Esta secção do cálculo refere-se à corrente 3. O paracetamol separado contém 20% de humidade, onde a humidade é considerada como sendo 20% da solução mãe. A quantidade de paracetamol recuperado, que é posteriormente processado para obtenção deste como produto final é dada pela Equação B.37.

$$F_{APAPsólido,3} = F_{APAPsólido,2} = F_{sólido,3} \quad \text{Eq. B.37}$$

A conservação de massa, distribuída por duas fases, do paracetamol, na corrente 3, é dada pela Equação B.38.

$$F_{APAP,3} = F_{APAPsólido,3} + F_{APAPdissolvido,3} \quad \text{Eq. B.38}$$

Os caudais dos restantes componentes, como parte da solução mãe (Eq. B.39 e B.40 para as respectivas correntes), têm o seu cálculo definido pelas Equações B.41 a B.45. Ressalva-se a situação de que todo o paracetamol dissolvido faz parte da solução mãe, e por tal, é afectado pelo cálculo referente à humidade, já mencionado anteriormente.

$$F_{solução,2} = F_{líquido,2} = F_{PAP,2} + F_{H_2O,2} + F_{C_6H_5NH_2,2} + F_{APAPdissolvido,2} + F_{CH_3COOH,2} \quad \text{Eq. B.39}$$

$$F_{solução,3} = F_{líquido,3} = F_{PAP,3} + F_{H_2O,3} + F_{C_6H_5NH_2,3} + F_{APAPdissolvido,3} + F_{CH_3COOH,3} \quad \text{Eq. B.40}$$

$$F_{PAP,3} = F_{PAP,2} \times \frac{F_{solução,3}}{F_{solução,2}} \quad \text{Eq. B.41}$$

$$F_{H_2O,3} = F_{H_2O,2} \times \frac{F_{solução,3}}{F_{solução,2}} \quad \text{Eq. B.42}$$

$$F_{C_6H_5NH_2,3} = F_{C_6H_5NH_2,2} \times \frac{F_{solução,3}}{F_{solução,2}} \quad \text{Eq. B.43}$$

$$F_{APAPdissolvido,3} = F_{APAPdissolvido,2} \times \frac{F_{solução,3}}{F_{solução,2}} \quad \text{Eq. B.44}$$

$$F_{CH_3COOH,3} = F_{CH_3COOH,2} \times \frac{F_{solução,3}}{F_{solução,2}} \quad \text{Eq. B.45}$$

À semelhança do ponto anterior (B.3.), os dados estão estipulados conforme o estado físico da matéria, com o cálculo das fracções mássicas em função de correntes só de líquido ou sólido. As Equações B.46 a B.52 definem estes dados .

$$F_3 = F_{APAPsólido,3} + F_{PAP,3} + F_{H_2O,3} + F_{C_6H_5NH_2,3} + F_{APAPdissolvido,3} + F_{CH_3COOH,3} \quad \text{Eq. B.46}$$

$$x_{PAPdissolvido,3} = \frac{F_{PAP,3}}{F_{líquido,3}} \quad \text{Eq. B.47}$$

$$x_{H_2O,3} = \frac{F_{H_2O,3}}{F_{líquido,3}} \quad \text{Eq. B.48}$$

$$x_{C_6H_5NH_2,3} = \frac{F_{C_6H_5NH_2,3}}{F_{líquido,3}} \quad \text{Eq. B.49}$$

$$x_{APAPdissolvido,3} = \frac{F_{APAPdissolvido,3}}{F_{líquido,3}} \quad \text{Eq. B.50}$$

$$x_{CH_3COOH,3} = \frac{F_{CH_3COOH,3}}{F_{líquido,3}} \quad \text{Eq. B.51}$$

$$x_{APAPsólido,3} = \frac{F_{APAPsólido,3}}{F_{sólido,3}} \quad \text{Eq. B.52}$$

Relativamente à corrente de saída (4), os respectivos cálculos são definidos pela conservação de massa, com os balanços definidos pelas Equações B.53 a B.58.

$$F_{PAP,4} = F_{PAP,2} - F_{PAP,3} \quad \text{Eq. B.53}$$

$$F_{H_2O,4} = F_{H_2O,2} - F_{H_2O,3} \quad \text{Eq. B.54}$$

$$F_{C_6H_5NH_2,4} = F_{C_6H_5NH_2,2} - F_{C_6H_5NH_2,3} \quad \text{Eq. B.55}$$

$$F_{APAP,4} = F_{APAP,2} - F_{APAP,3} \quad \text{Eq. B.56}$$

$$F_{APAPdissolvido,4} = F_{APAPdissolvido,2} - F_{APAPdissolvido,3} \quad \text{Eq. B.57}$$

$$F_{APAPsólido,4} = 0 \quad \text{Eq. B.58}$$

Similarmente ao cálculo desenvolvido para a corrente 3, as Equações B.59 a B.64, para a corrente 4, estão definidas para relevarem o estado da matéria em que o componente se encontra.

$$F_4 = F_{líquido,4} = F_{PAP,4} + F_{H_2O,4} + F_{C_6H_5NH_2,4} + F_{APAP,4} + F_{CH_3COOH,4} \quad \text{Eq. B.59}$$

$$x_{PAPdissolvido,4} = \frac{F_{PAP,4}}{F_{líquido,4}} \quad \text{Eq. B.60}$$

$$x_{H_2Olíquido,4} = \frac{F_{H_2O,4}}{F_{líquido,4}} \quad \text{Eq. B.61}$$

$$x_{C_6H_5NH_2líquido,4} = \frac{F_{C_6H_5NH_2,4}}{F_{líquido,4}} \quad \text{Eq. B.62}$$

$$x_{APAPdissolvido,4} = \frac{F_{APAPdissolvido,4}}{F_{líquido,4}} \quad \text{Eq. B.63}$$

$$x_{CH_3COOHlíquido,4} = \frac{F_{CH_3COOH,4}}{F_{líquido,4}} \quad \text{Eq. B.64}$$

B.5. Secador

B.5.1. Balanços materiais

Complementarmente às equações e cálculos apresentados no ponto 2.1.4.3., as Equações B.65 a B.68 são referentes às restantes grandezas existentes. Ressalva-se que, dado a alimentação a este processo unitário estar definida no ponto B.4., neste já se encontram as equações referentes à corrente 3.

$$x_{PAP,10} = \frac{F_{PAP,10}}{F_{10}} \quad \text{Eq. B.65}$$

$$x_{H_2O,10} = \frac{F_{H_2O,10}}{F_{10}} \quad \text{Eq. B.66}$$

$$x_{APAP,10} = \frac{F_{APAP,10}}{F_{10}} \quad \text{Eq. B.67}$$

$$F_{10} = F_{APAPsólido,10} + F_{PAP,10} + F_{H_2O,10} \quad \text{Eq. B.68}$$

B.5.2. Balanços de energia

Como complemento aos balanços de energia realizados, foi feito o cálculo do caudal de gás natural (considerando a aproximação ao metano) e oxigénio (calculado sobre a forma de entrada de ar, aproximando a constituição deste a 79% azoto e 21% oxigénio) para o aquecimento da corrente de ar necessária para o funcionamento do secador. Considerando a entalpia de combustão do gás natural como sendo o valor de $-0,80262 \times 10^9$ J/kmol^{(37)-(a)}, as Equações B.69 e B.70 descrevem o cálculo elaborado.

$$F_{GN} = \frac{\dot{Q}_{pré-aquecedor}}{H_{GN,combustão}} \quad \text{Eq. B.69}$$

$$F_{Ar} = 2 \times \frac{F_{GN} \times M_{O_2}}{M_{GN}} + 2 \times \frac{F_{GN} \times M_{O_2}}{M_{GN}} \times \frac{0,79}{0,21} \quad \text{Eq. B.70}$$

B.6. Extractor

Inicialmente, os cálculos para a extracção foram baseados em dados de equilíbrio bibliográficos (Tabela A.4). A regressão dos dados da fase de extracto, para forma de equação polinomial, está presente na Equação B.71. Esta equação foi utilizada em substituição da Eq. 73, mantendo as restantes equações aplicadas sem alteração, com a excepção das que se referem à equação de equilíbrio⁽⁶⁵⁾.

$$x_{CH_3COOH}^{extracto} = -2,5808(x_{H_2O}^{extracto})^2 + 1,6856x_{H_2O}^{extracto} - 0,0552 \quad \text{Eq. B.71}$$

À semelhança das Eq. 74 a 76, contemplando a diferente equação de equilíbrio, para o cálculo das fracções das correntes 5 e 6, são aplicadas as Equações B.72 a B.75

$$\begin{aligned} & -2,5808(x_{H_2O}^{extracto})^2 + \left(1,6856 - \frac{x_{CH_3COOH}^{mistura} - x_{CH_3COOH}^{refinado}}{x_{H_2O}^{mistura} - x_{H_2O}^{refinado}}\right) x_{H_2O}^{extracto} - 0,0552 - \\ & -x_{CH_3COOH}^{refinado} + \frac{x_{CH_3COOH}^{mistura} - x_{CH_3COOH}^{refinado}}{x_{H_2O}^{mistura} - x_{H_2O}^{refinado}} x_{H_2O}^{refinado} = 0 \end{aligned} \quad \text{Eq. B.72}$$

É possível resolver esta equação de segundo grau com recurso à fórmula resolvente, considerando as seguintes relações.

$$\left\{ \begin{array}{l} a = -2,5808 \\ b = \left(1,6856 - \frac{x_{CH_3COOH}^{mistura} - x_{CH_3COOH}^{refinado}}{x_{H_2O}^{mistura} - x_{H_2O}^{refinado}} \right) \end{array} \right. \quad \text{Eq. B.73}$$

$$c = -0,0552 - x_{CH_3COOH}^{refinado} + \frac{x_{CH_3COOH}^{mistura} - x_{CH_3COOH}^{refinado}}{x_{H_2O}^{mistura} - x_{H_2O}^{refinado}} x_{H_2O}^{refinado} \quad \text{Eq. B.74}$$

$$x_{H_2O}^{extracto} = \frac{-b + \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a} \quad \text{Eq. B.75}$$

Na Figura B.1 encontra-se a representação gráfica dos dados de equilíbrio da Tabela A.4.

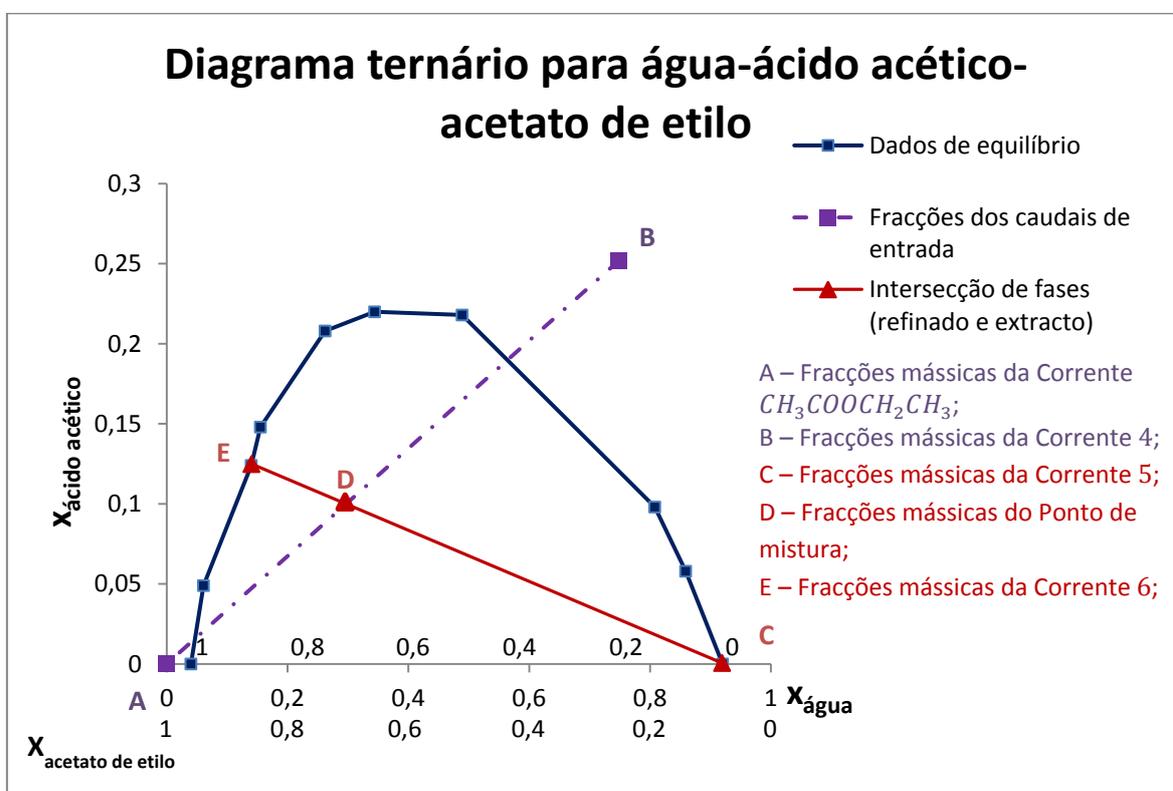


Figura B.1 – Dados de equilíbrio para o sistema ternário água-ácido acético-acetato de etilo ⁽⁶⁵⁾.

Resolvendo a Equação B.75 é possível obter o valor de $x_{H_2O}^{extracto}$. Recorrendo aos dados de equilíbrio determinam-se as restantes frações para a corrente de extracto (corrente 6) por interpolação dos dados. Com o valor $x_{CH_3COOH}^{refinado}$ é feito de forma análoga para determinar as restantes frações dos componentes em falta na corrente de refinado (corrente 5). O restante cálculo é similar ao que se encontra presente no ponto 2.1.4.4. e descrito na Figura B.2, que representa o cálculo realizado para a extracção líquido-líquido.

Dimensionamento de uma unidade de paracetamol a partir do p-aminofenol

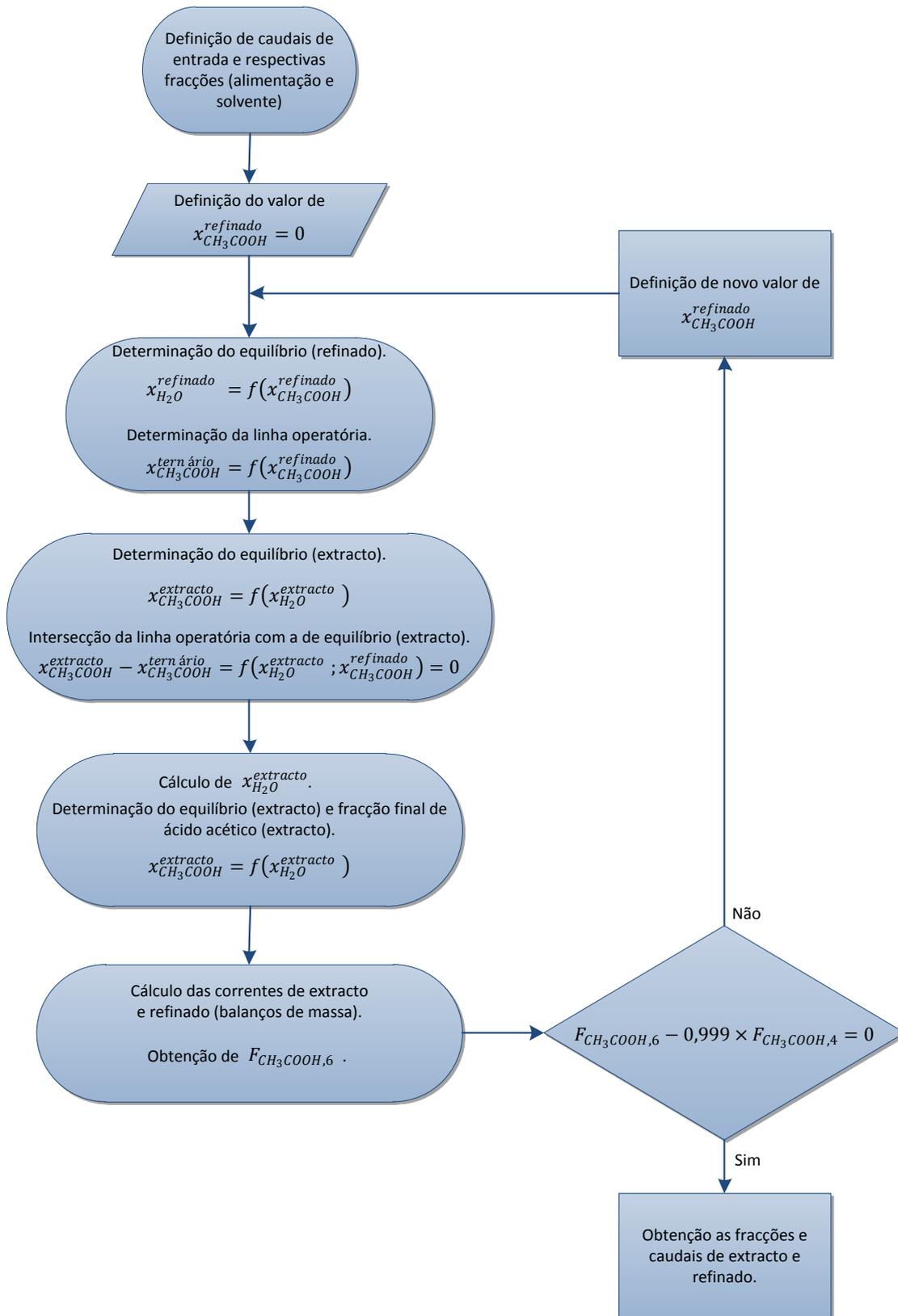


Figura B.2 – Procedimento de cálculo para a extracção líquido-líquido.

Os restantes componentes encontram-se definidos pelas Equações B.76 a B.82, tal como a corrente 5.

$$F_5 = F_{PAP,5} + F_{H_2O,5} + F_{C_6H_5NH_2,5} + F_{APAP,5} + F_{CH_3COOH,5} + F_{CH_3COOCH_2CH_3,5} \quad \text{Eq. B.76}$$

Em termos de corrente, as fracções mássicas são calculadas pelas seguintes expressões.

$$x_{PAP,5} = \frac{F_{PAP,5}}{F_5} \quad \text{Eq. B.77}$$

$$x_{H_2O,5} = \frac{F_{H_2O,5}}{F_5} \quad \text{Eq. B.78}$$

$$x_{C_6H_5NH_2,5} = \frac{F_{C_6H_5NH_2,5}}{F_5} \quad \text{Eq. B.79}$$

$$x_{APAP,5} = \frac{F_{APAP,5}}{F_5} \quad \text{Eq. B.80}$$

$$x_{CH_3COOH,5} = \frac{F_{CH_3COOH,5}}{F_5} \quad \text{Eq. B.81}$$

$$x_{CH_3COOCH_2CH_3,5} = \frac{F_{CH_3COOCH_2CH_3,5}}{F_5} \quad \text{Eq. B.82}$$

As respectivas fracções mássicas, para a corrente 6, são apresentadas nas Equações B.83 a B.86.

$$x_{H_2O,6} = \frac{F_{H_2O,6}}{F_6} \quad \text{Eq. B.83}$$

$$x_{APAP,6} = \frac{F_{APAP,6}}{F_6} \quad \text{Eq. B.84}$$

$$x_{CH_3COOH,6} = \frac{F_{CH_3COOH,6}}{F_6} \quad \text{Eq. B.85}$$

$$x_{CH_3COOCH_2CH_3,6} = \frac{F_{CH_3COOCH_2CH_3,6}}{F_6} \quad \text{Eq. B.86}$$

B.7. Coluna de destilação

Na primeira estimativa realizada, os cálculos efectuados foram baseados nos dados presentes na bibliografia, *Sathe* (43). A destilação multicomponente descrita neste item bibliográfico tem presentes os dados de temperatura e espécies químicas presentes em cada corrente de saída da destilação (correntes 7, 8, 11 e 12). A recuperação de paracetamol é conhecida, sendo toda feita pela corrente de fundo (8) ⁽⁴³⁾. A recuperação de ácido acético

também é conhecida, sendo a sua fracção na corrente 8 de $x_{CH_3COOH,8} = 0,25$ (em massa) ⁽⁴³⁾. Para realizar este cálculo, foram seleccionados os valores de equilíbrio para as temperaturas das correntes de saída (a partir das Tabelas A.9 e A.10), presentes na Tabela B.1.

Tabela B.1 – Dados das correntes 7, 8, 11 e 12 ⁽⁴³⁾.

Correntes	Temperaturas (°C)
7	77,8
8	119,1
11	87,0
12	109,1

O balanço de massa ao paracetamol encontra-se presente na Equação B.87.

$$F_6 \times x_{APAP,6} = F_8 \times x_{APAP,8} \quad \text{Eq. B.87}$$

Os balanços às várias correntes e componentes encontram-se definidos nas Equações B.89 e B.93. Adicionalmente, foi necessário conhecer e definir o caudal de ácido acético existente na corrente 8, de forma a que os balanços sejam calculáveis. Desta forma utilizou-se uma razão de reciclo de ácido acético, entre a corrente 6 e 8, expressa na Equação B.88.

$$F_{CH_3COOH,6} \times 0,23 = F_{CH_3COOH,8} \quad \text{Eq. B.88}$$

$$F_8 = \frac{F_{CH_3COOH,6} \times 0,23}{0,25} \quad \text{Eq. B.89}$$

$$F_{H_2O,8} = F_8 - F_{CH_3COOH,6} \times 0,23 - F_{APAP,6} \quad \text{Eq. B.90}$$

$$F_6 \times x_{CH_3COOH,6} = F_7 \times y_{CH_3COOH,7} + F_{11} \times x_{CH_3COOH,11} + F_{12} \times x_{CH_3COOH,12} \quad \text{Eq. B.91}$$

$$F_6 \times x_{H_2O,6} = F_7 \times y_{H_2O,7} + F_{11} \times x_{H_2O,11} + F_{12} \times x_{H_2O,12} + F_8 \times x_{H_2O,8} \quad \text{Eq. B.92}$$

$$F_6 \times x_{CH_3COOCH_2CH_3,6} = F_7 \times y_{CH_3COOCH_2CH_3,7} + F_{11} \times x_{CH_3COOCH_2CH_3,11} + F_{12} \times x_{CH_3COOCH_2CH_3,12} \quad \text{Eq. B.93}$$

A resolução destas equações foi feita por cálculo de matrizes. A construção das matrizes está definida nas seguintes variáveis, utilizadas pontualmente com outro significado somente para exprimir a construção de matrizes.

$$\left\{ \begin{array}{l} x = \begin{bmatrix} F_7 \\ F_{11} \\ F_{12} \end{bmatrix} \\ A = \begin{bmatrix} y_{CH_3COOH,7} & x_{CH_3COOH,11} & x_{CH_3COOH,12} \\ y_{H_2O,7} & x_{H_2O,11} & x_{H_2O,12} \\ y_{CH_3COOCH_2CH_3,7} & x_{CH_3COOCH_2CH_3,11} & x_{CH_3COOCH_2CH_3,12} \end{bmatrix} \\ b = \begin{bmatrix} F_6 \times x_{CH_3COOH,6} \\ F_6 \times x_{H_2O,6} \\ F_6 \times x_{CH_3COOCH_2CH_3,6} \end{bmatrix} \end{array} \right.$$

A resolução do sistema é feita pela Equação B.94.

$$Ax = b \quad \text{Eq. B.94}$$

Os cálculos da corrente 8 não se encontram presentes no anterior sistema por ser possível determinar todos os caudais e fracções desta corrente pelas Equações B.87 à B.90.

B.8. Cálculo de convergência final

Todo o cálculo realizado tem como propósito que se atinja o objectivo de produção pretendido para a unidade industrial proposta. Como forma de garantir que todo o cálculo tenha como resultado final o valor de paracetamol pretendido, é necessário realizar um ciclo iterativo (Figura B.3) que resolva a Equação B.95, por alteração da quantidade de p-aminofenol que é alimentada ao processo, dado que todo o cálculo depende desta espécie química por ser o reagente limitante.

$$Produção\ anual(Kg/h) \times x_{APAP,10} - F_{APAPsólido,10} = 0 \quad \text{Eq. B.95}$$

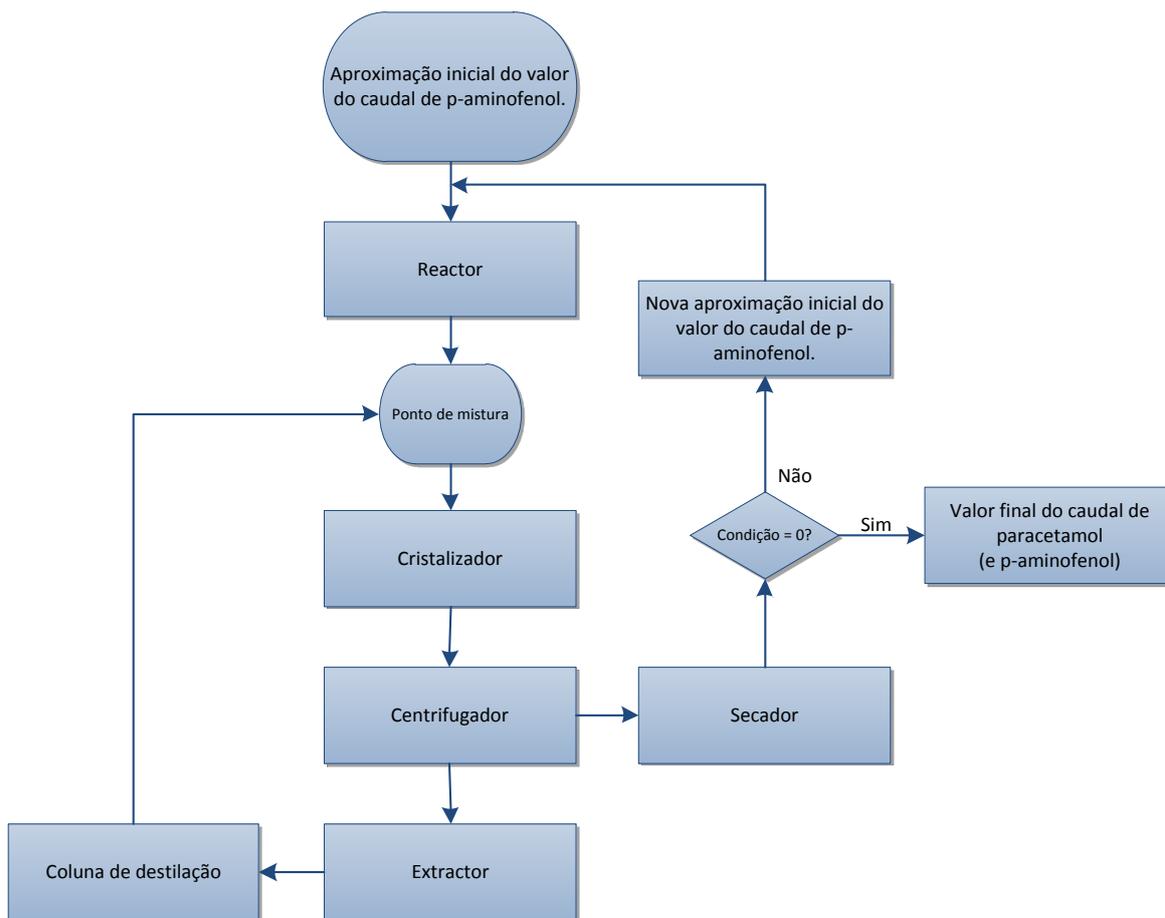


Figura B.3 – Procedimento de cálculo geral para o projecto proposto.

B.9. Resultados obtidos

Os resultados dos cálculos efectuados para a primeira estimativa encontram-se presentes na Tabela B.2.

A Tabela B.3 tem presente os resultados da simulação efectuada em *ASPEN Plus*[®], retirada directamente do *software*.

Tabela B.2 – Resultados dos cálculos efectuados para a primeira estimativa das correntes do processo de produção de paracetamol.

Componentes(i) Correntes(j)	PAP		H ₂ O		C ₆ H ₅ NH ₂		Ac ₂ O		APAP		CH ₃ COOH		CH ₃ COOCH ₂ CH ₃		F _j (Kg/h)	T _j (°C)	ρ _j (Kg/m ³)
	x _{i,j}	F _{i,j} (Kg/h)	x _{i,j}	F _{i,j} (Kg/h)	x _{i,j}	F _{i,j} (Kg/h)	x _{i,j}	F _{i,j} (Kg/h)	x _{i,j}	F _{i,j} (Kg/h)	x _{i,j}	F _{i,j} (Kg/h)	x _{i,j}	F _{i,j} (Kg/h)			
Ac ₂ O							1	450							450	25	1075
CH ₃ COOCH ₂ CH ₃													1	1936	1936	20	900
0	0,34	465	0,65	899	0,01	12									1376	25	1089
1	0,02	28	0,49	892	0,01	12			0,33	606	0,16	289			1826	95	1076
2	0,01	28	0,51	1088	0,01	12			0,30	642	0,17	366			2136	20	1098
3	Trace	2	0,12	85	Trace	1			0,84	602	0,04	28			718	20	1246
4	0,02	26	0,71	1003	0,01	11			0,03	41	0,24	338			1418	20	1023
5	0,03	26	0,87	641	0,01	11			0,01	4	Trace	Trace	0,08	58	739	20	1002
6			0,14	363					0,01	37	0,13	337	0,72	1878	2615	20	938
7			0,02	48							0,02	32	0,96	1865	1945	77,8	834
8			0,63	196					0,12	37	0,25	78			310	119,1	983
9	0,01	28	0,51	1088	0,01	12			0,30	642	0,17	366			2136	98,5	1063
10	Trace	2	0,01	6					0,99	602					610	70	1287
11			0,01	Trace							0,37	8	0,62	13	22	87	877
12			0,35	118							0,65	220			338	109,1	950
13			0,35	118							0,65	220			338	40	1013

Tabela B.3 – Resultados dos cálculos efectuados para a primeira estimativa das correntes do processo de produção de paracetamol.

Heat and Material Balance Table												
Stream ID		4	5	6	7	8	11	12	13	ACETATO	PE	PS
Temperature	C	20,0	17,6	20,2	70,8	117,2	72,9	115,7	40,0	20,0	25,0	34,9
Pressure	bar	1,013	1,013	1,013	1,013	1,013	1,013	1,013	1,013	1,013	1,013	1,013
Vapor Frac		0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Mole Flow	kmol/hr	49,257	36,469	30,557	25,029	0,194	0,958	4,377	4,377	17,769	31,017	31,017
Mass Flow	kg/hr	1077,305	669,332	1973,575	1653,880	11,585	51,267	256,843	256,843	1565,603	558,780	558,780
Volume Flow	cum/hr	1,090	0,670	2,091	1,936	0,012	0,059	0,272	0,245	1,734	0,562	0,568
Enthalpy	Gcal/hr	-3,551	-2,501	-3,092	-2,462	-0,021	-0,088	-0,465	-0,470	-2,042	-2,116	-2,111
Mass Flow	kg/hr											
ETHYL-01			15,268	1550,335	1512,181	trace	38,154	trace	trace	1565,603		
WATER		805,980	653,795	152,184	141,698	0,036	7,882	2,568	2,568		558,780	558,780
ACETI-01		271,325	0,270	271,055	0,001	11,549	5,230	254,275	254,275			
Mole Flow	kmol/hr											
ETHYL-01			0,173	17,596	17,163	trace	0,433	trace	trace	17,769		
WATER		44,739	36,291	8,448	7,865	0,002	0,438	0,143	0,143		31,017	31,017
ACETI-01		4,518	0,004	4,514	< 0,001	0,192	0,087	4,234	4,234			

Anexo C – Dimensionamento

C.1. Reactor

O esquema de cálculo desenvolvido para o dimensionamento do reactor encontra-se presente na Figura C.2. O dimensionamento incluiu um estudo para diferentes relações entre diâmetro de agitador e diâmetro do tanque (Figura 20), para o qual, o cálculo presente no ponto mencionado foi repetido para cada uma das relações.

C.2. Cristalizador

À semelhança do cálculo realizado para o reactor, também para o cristalizador foi feito o dimensionamento da área de transferência de calor face à altura e diâmetro deste, para que os requisitos energéticos relativos a este processo unitário sejam cumpridos. Na Figura C.3 encontra-se o diagrama de cálculo implementado para este dimensionamento.

O cálculo elaborado teve três variáveis em estudo: diâmetro da camisa (que afecta o diâmetro hidráulico), o número de *Reynolds* e o diâmetro do agitador (afectado por diferentes relações entre este e o diâmetro do cristalizador). Para este efeito, foi necessário repetir o dimensionamento da área de transferência de calor de forma a permitir calcular todo este dimensionamento para diferentes diâmetros da camisa do cristalizador. Foi feito o cálculo para diferentes N_{Re} e diferentes diâmetros de agitador. Na Figura C.1 encontra-se o N_p em função de N_{Re} .

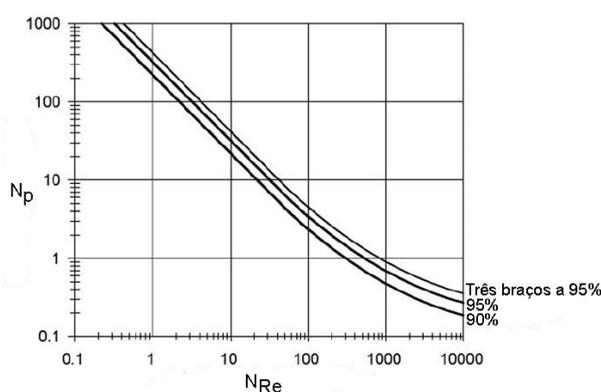


Figura C.1 – Número de potência em função do número de *Reynolds* ^{(37)-(e)}.

Dado que não é possível verificar bibliograficamente a existência de um declive nulo nas curvas existentes na Figura C.1, o estudo do número de Reynolds foi feito para 10.000 e 40.000,

de forma a verificar o efeito deste no valor da área de transferência de calor. Para o valor de 40.000, considerou-se que o declive das várias curvas existentes é nulo (rectas horizontais).

A escolha da área final de transferência de calor é feita mediante a potência de agitador, para o valor mínimo de potência. Todo o cálculo elaborado encontra-se sintetizado no diagrama da Figura C.3.

Dimensionamento de uma unidade de paracetamol a partir do p-aminofenol

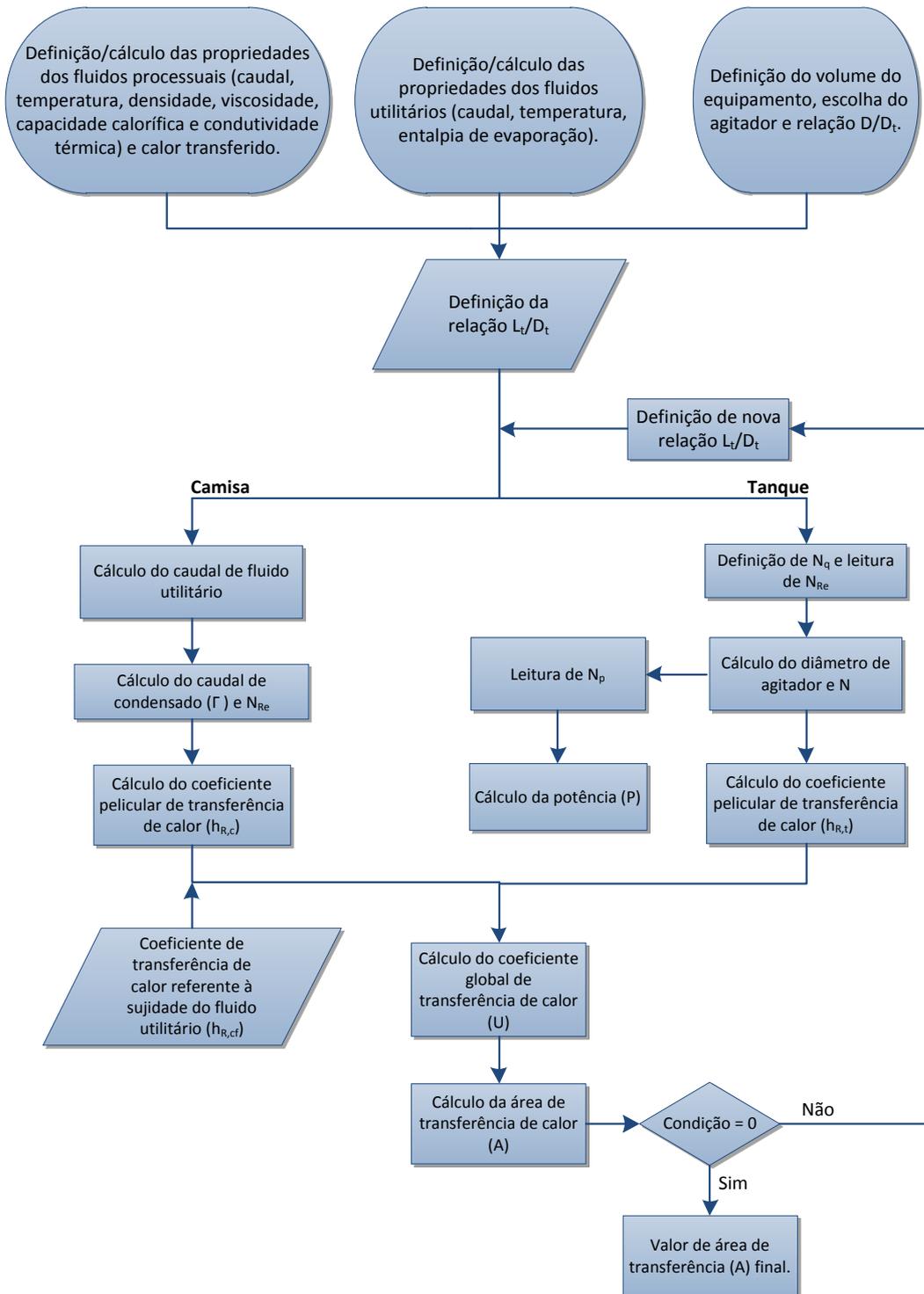


Figura C.2 – Procedimento de cálculo para o dimensionamento do reactor.

Dimensionamento de uma unidade de paracetamol a partir do p-aminofenol

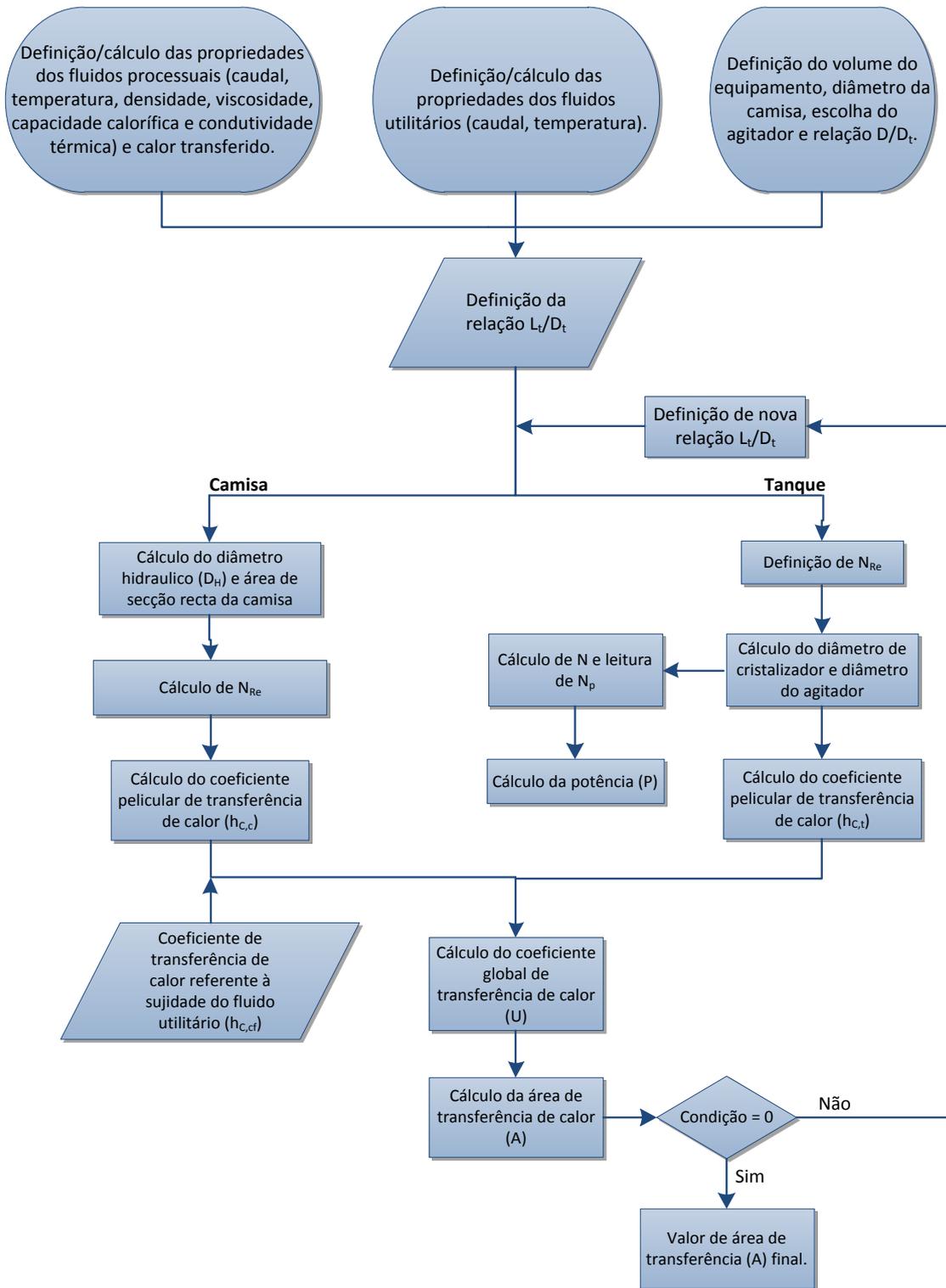


Figura C.3 – Procedimento de cálculo para o dimensionamento do cristalizador.

Anexo D – Estudo de viabilidade

A Tabela D.1 apresenta os custos referentes à compra de matérias-primas, custos associados às utilidades, dentro das quais se insere o tratamento de efluentes sem valor acrescentado (correntes 5 e 11) para posterior processamento, bem como as vendas.

Tabela D.1 – Custo das matérias-primas, utilidades e vendas.

		Componentes/Correntes	$C_{Anual}(\text{€})$	$C_{Total}(\text{€/ano})$
Custos de Fabrico	Matérias-Primas	PAP	19.554.163	23.028.843
		Ac ₂ O	3.055.155	
		CH ₃ COOCH ₂ CH ₃	419.525	
	Utilidades	5	4.307	428.523
		11	363	
		R	10.146	
		CR	349.920	
		CC	16.697	
		C	2.231	
		P	115	
		GN	44.743	
Vendas	APAP	36.650.001	39.600.029	
	CH ₃ COOH	2.950.028		

O cálculo dos custos de equipamento (Tabela 11) foram determinados recorrendo às figuras seguintes com a respectiva actualização de preço para o ano de 2010 (Eq. D.1 a D.3), onde o custo presente para cada equipamento é actualizado por multiplicação do Índice (Eq. D.1) pelo valor retirado do respectivo gráfico correspondente ao equipamento a ser calculado.

$$\text{Índice} = \frac{CEPCI(2010)}{CEPCI(1982)} \quad \text{Eq. D.1}$$

$$CEPCI(2010) = 550,8 \quad \text{Eq. D.2}$$

$$CEPCI(1982) = 315 \quad \text{Eq. D.3}$$

Nas Figuras D.1 a D.8 encontram-se representados os vários custos de equipamentos, em função de dimensões ou caudais, consoante o tipo de equipamento em questão.

Dimensionamento de uma unidade de paracetamol a partir do p-aminofenol

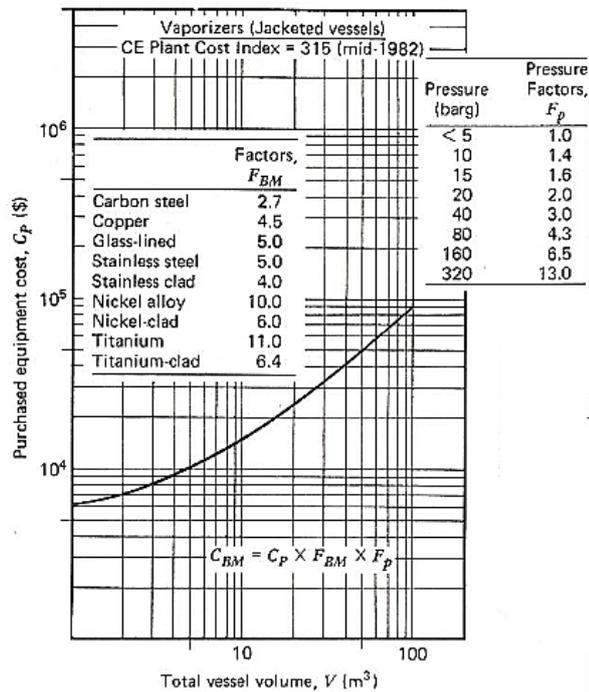


Figura D.1 – Custo de equipamento para tanques encamisados ⁽⁵⁷⁾.

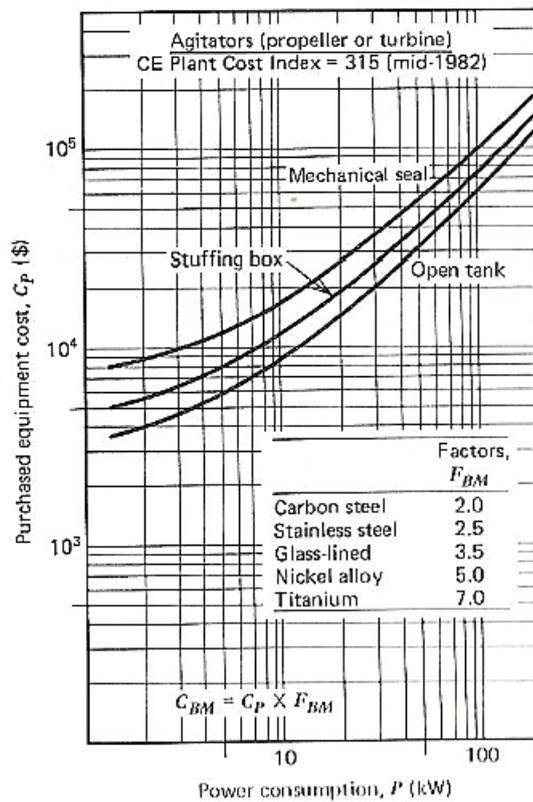


Figura D.2 – Custo de equipamento para agitadores ⁽⁵⁷⁾.

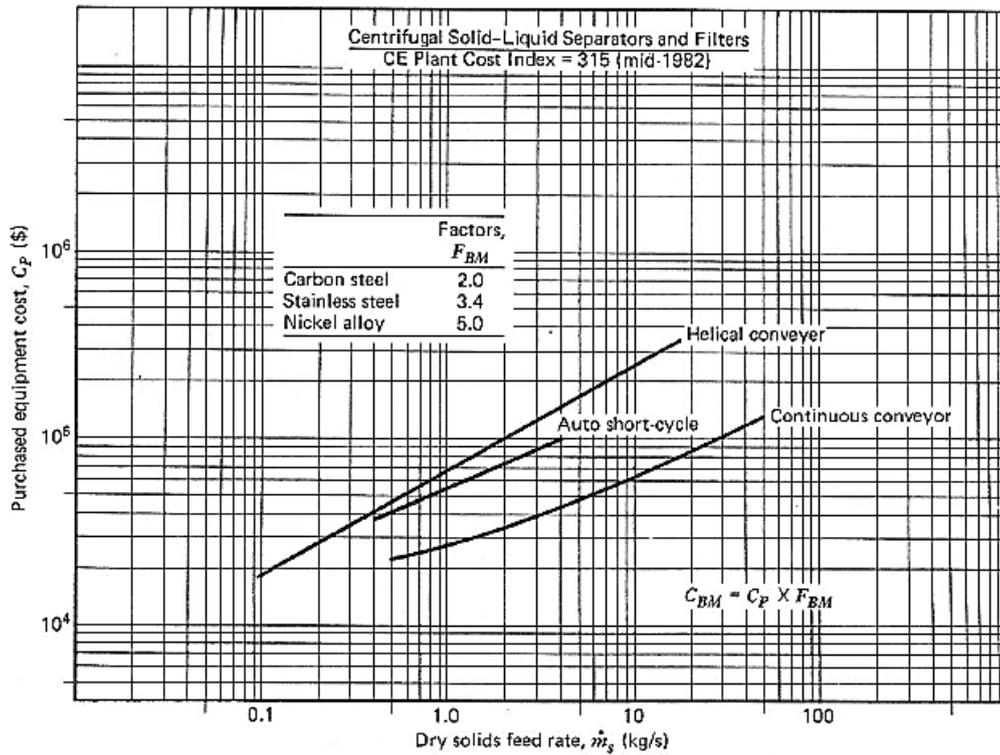


Figura D.3 – Custo de equipamento para centrifugadores ⁽⁵⁷⁾.

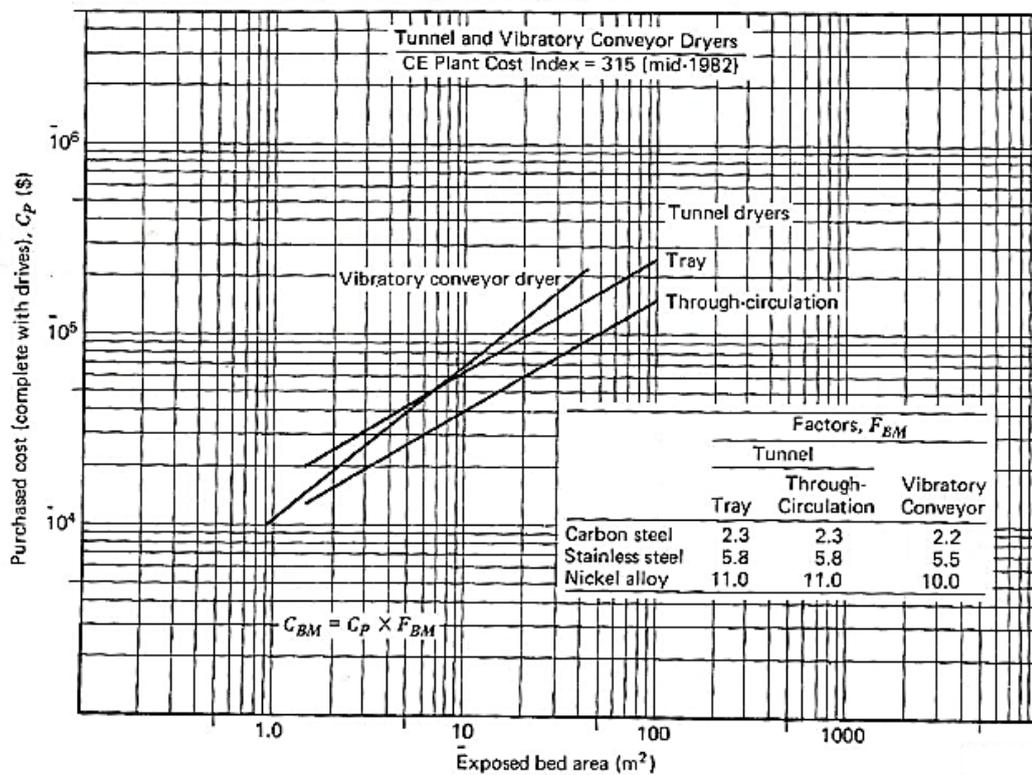


Figura D.4 – Custo de equipamento para secadores ⁽⁵⁷⁾.

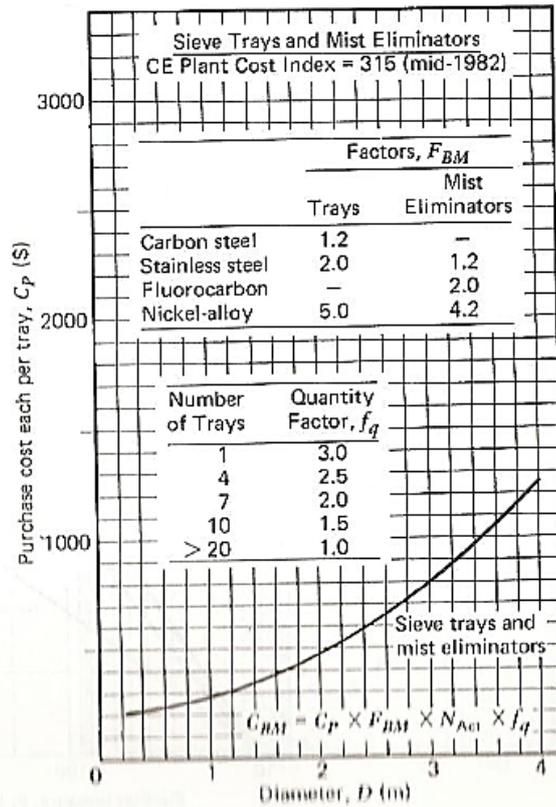


Figura D.5 – Custo de equipamento para colunas de pratos perfurados⁽⁵⁷⁾.

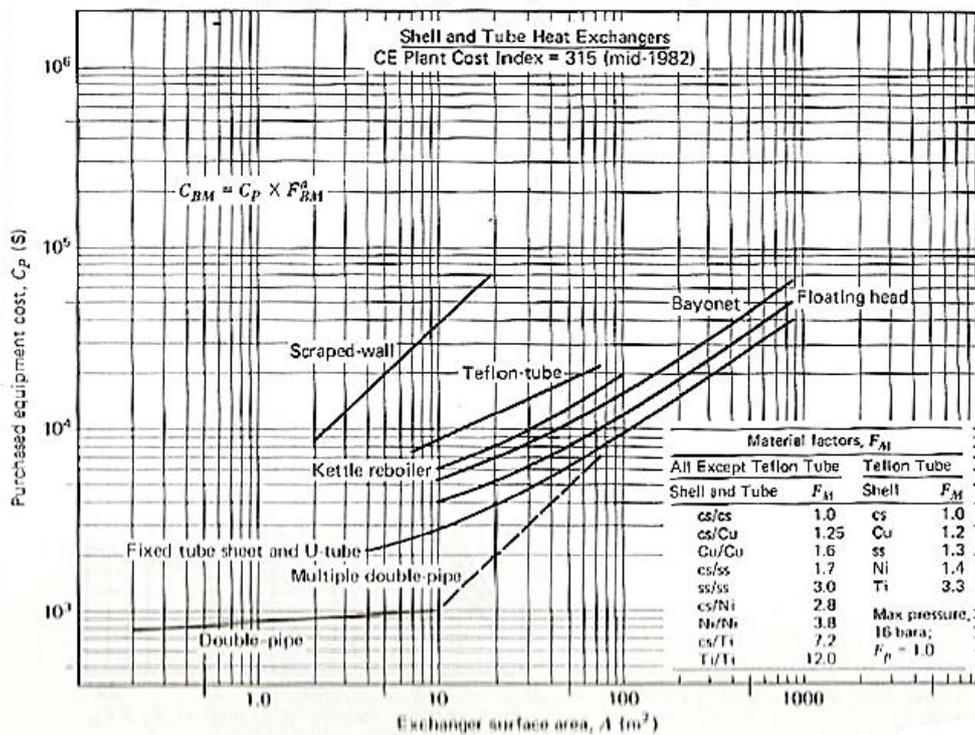


Figura D.6 – Custo de equipamento para permutadores de carcaça e tubos⁽⁵⁷⁾.

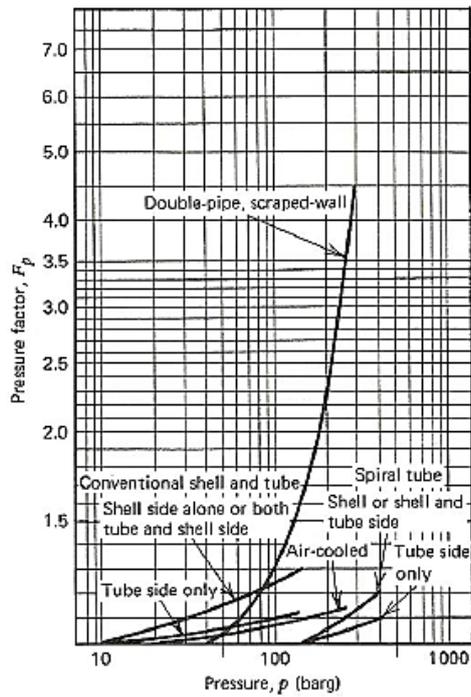


Figura D.7 – Factor de pressão (rácio do preço de compra de permutadores de calor de elevada pressão para um dimensionado para pressões convencionais) ⁽⁵⁷⁾.

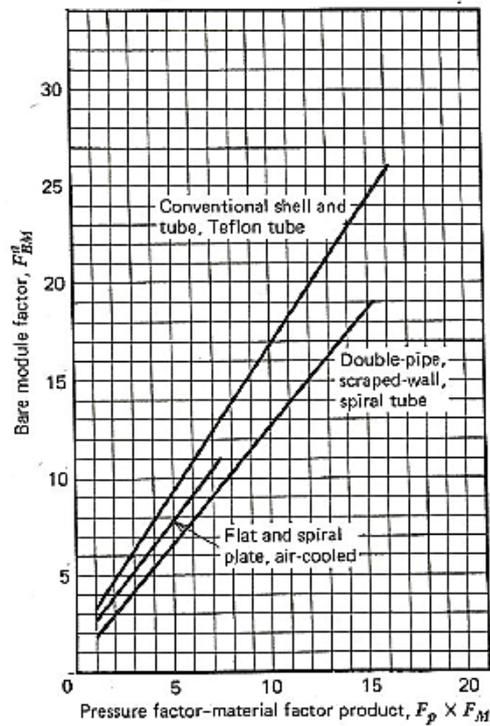


Figura D.8 – Os factores de módulo em função do factor de pressão e dos materiais para várias classes de permutadores de calor ⁽⁵⁷⁾.

As equações seguintes servem de apoio ao cálculo realizado para os fluxos de caixa (Tabela 16).

$$Custos\ Totais = CP_{Directos} + CP_{Indirectos} + CP_{Fixos} \quad \text{Eq. D.4}$$

$$CP_{Directos} = (C_5 + C_6 + C_7) \quad \text{Eq. D.5}$$

$$CP_{Indirectos} = (C_{13} + C_{14}) \quad \text{Eq. D.6}$$

$$CP_{Fixos} = (C_8 + C_9 + C_{10} + C_{11} + C_{12}) \quad \text{Eq. D.7}$$

$$Vendas = (C_{APAP} + C_{CH_3COOH}) \quad \text{Eq. D.8}$$

$$Lucro\ Bruto = Vendas - C_{Totais} \quad \text{Eq. D.9}$$

$$C_{Amortização,Edifícios} = 5\% \times (C_{Terrenos} + C_{ConstruçãoCivil}) \quad \text{Eq. D.10}$$

$$C_{Amortização,Equipamentos} = 20\% \times CDE \quad \text{Eq. D.11}$$

$$C_{Amortizações,Totais} = C_{Amortização,Edifícios} + C_{Amortização,Equipamentos} \quad \text{Eq. D.12}$$

$$C_{Total\ sujeito\ a\ imposto} = Lucro\ Bruto - C_{Amortizações,Totais} \quad \text{Eq. D.13}$$

$$Lucro\ Líquido = Lucro\ Bruto - Imposto \quad \text{Eq. D.14}$$

$$Movimento\ de\ Caixa = Lucro\ Líquido \quad \text{Eq. D.15}$$

$$Taxa\ de\ Desconto(x) = \frac{1}{(1+x)^n}, n = 0, \dots, 5 \quad \text{Eq. D.16}$$

$$Valor\ Descontado = Taxa\ de\ Desconto \times Movimento\ de\ Caixa \quad \text{Eq. D.17}$$

$$VAL = Valor\ Descontado(n) - VAL(n - 1), n = 0, \dots, 5 \quad \text{Eq. D.18}$$

Outros anexos só estão disponíveis para consulta através do CD-ROM.
Queira por favor dirigir-se ao balcão de atendimento da Biblioteca.

Serviços de Biblioteca, Informação Documental e Museologia
Universidade de Aveiro