

CENTRO DE TECNOLOGIA DA INDÚSTRIA QUÍMICA E TÊXTIL
FACULDADE DE ENGENHARIA QUÍMICA SENAI: CENTRO DE TECNOLOGIA
DA INDÚSTRIA QUÍMICA E TÊXTIL

PEDRO AFONSO VASCONCELOS PAES DE MELLO

**ANÁLISE TÉCNICO-ECONÔMICA DA PRODUÇÃO DE HEPARAN
SULFATO DERIVADO DE MOLUSCOS MARINHOS *N.NODOSUS* EM UMA
PLANTA MODULAR MULTIUSO EM ESCALA PILOTO**

Rio de Janeiro
2022



SENAI CETIQT



#61a49ae0-12b2-4d26-9256-f0dc2c09b30c

PEDRO AFONSO VASCONCELOS PAES DE MELLO

**ANÁLISE TÉCNICO-ECONÔMICA DA PRODUÇÃO DE HEPARAN
SULFATO DERIVADO DE MOLUSCOS MARINHOS *N.NODOSUS* EM UMA
PLANTA MODULAR MULTIUSO EM ESCALA PILOTO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de graduação em engenharia química, da Faculdade de Engenharia Química SENAI CETIQT, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em engenharia química.

Orientador(a): Alex Vazzoler

Rio de Janeiro

2022

Ficha Catalográfica

Mello, Pedro Afonso Vasconcelos Paes.

Análise técnico-econômica de produção de Heparan Sulfato derivado de moluscos marinhos *N. Nodosus* em uma planta modular multiuso em escala piloto / Pedro Afonso Vasconcelos Paes de Mello. 2022

69 p.: il.

Orientador: Alex Vazzoler;

Projeto Final – Centro de desenvolvimento profissional para a indústria têxtil, Escola de Química, 2022.

1. Planta piloto. 2. Catálise enzimática. 3. Heparan Sulfato. 4. Heparina. 5. Análise técnico-econômica

PEDRO AFONSO VASCONCELOS PAES DE MELLO

**ANÁLISE TÉCNICO-ECONÔMICA DA PRODUÇÃO DE HEPARAN
SULFATO DERIVADO DE MOLUSCOS MARINHOS *N.NODOSUS* EM UMA
PLANTA MODULAR MULTIUSO EM ESCALA PILOTO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de graduação em engenharia química, da Faculdade de Engenharia Química SENAI CETIQT, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em engenharia química.

Aprovada em:

Aprovado por:

Orientador: Alex Vazzoler, D. Sc, SENAI CETIQT

Banca Examinadora:

Tainá da Conceição Pereira , M. Sc, SENAI CETIQT

Hector Napoleão Cozendey da Silva, D. Sc, SENAI CETIQT

Rafael da Silva Araújo, D. Sc, SENAI CETIQT

Rio de Janeiro

2022

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer, em primeiro lugar, a todos os meus familiares e amigos que ajudaram em grande parte a construir minha personalidade, sendo eternamente grato pelos grandes ensinamentos.

Ao meu pai Afonso Carlos da Silva Mello e ao meu irmão Raphael Vasconcelos Paes de Mello, que apesar de todos os problemas, sempre estarão no meu coração pelos diversos suportes que ambos me deram.

Aos meus colegas do SENAI-CETIQT, ISI e em especial aos colegas de bancada da UFRJ, com essa oportunidade que me deram em participar deste projeto, pois jamais imaginei a oportunidade de fazer parte de um projeto como este e me encontrar no estágio que estou hoje em dia graças aos ensinamentos e conselhos recebidos, que levarei pelo resto da minha vida.

*"Se você não gosta do seu destino, não aceite.
Em vez disso, tenha a coragem de mudá-lo
do jeito que você quer que seja."*

Naruto Uzumaki

RESUMO

Análise técnico-econômica de produção de Heparan Sulfato derivado de moluscos marinhos *N. Nodosus* em uma planta modular multiuso em escala piloto

O objetivo geral desse trabalho é realizar uma avaliação técnico-econômica de uma planta modular em escala piloto para produção de Heparan Sulfato derivado de moluscos marinhos *N. Nodosus*. A análise foi realizada em diferentes capacidades produtivas de Heparan Sulfato produzido anualmente para cada caso base avaliado, estimou-se os custos operacionais (OPEX) e o preço mínimo de venda (MSP) para o Heparan Sulfato, com os custos de investimentos (CAPEX) sendo baseados na aquisição dos equipamentos e instalações. As capacidades base foram definidas de acordo com futuras estimativas de produção na planta piloto, localizada no *Instituto Senai de Inovação, Biossintéticos e Fibras (ISI)*. Um total de 4 cenários foram avaliados, tal que os principais índices técnicos obtidos estão de acordo com o processo em 4 bateladas por mês. Como é um produto novo no mercado, não existem outras avaliações para servirem de parâmetro, com o preço mínimo de venda (MSP) sendo estimado em 1947,8 R\$/g para 4 bateladas por mês. O principal motivo para esse resultado foi o alto custo de investimento e a baixa capacidade produtiva anual de Heparan Sulfato, com um retorno sobre investimento (ROI) representando mais de 30% na composição do preço do produto. Ademais, o projeto se demonstra promissor, pois, para os próximos anos com o aumento da demanda global por iniciativas mais sustentáveis, serão maiores os investimentos para aplicação de processos bioquímicos em plantas modulares de escala piloto, com este projeto em específico servindo de parâmetro para futuros projetos envolvendo matérias-primas renováveis. Além do potencial que o Heparan Sulfato obtido pelo método descrito apresenta potente atividade inibitória sobre selectinas e como consequência inibe trombose, inflamação e metástase em doses que não induzem efeitos colaterais como sangramento.

Palavras-chave: Planta Piloto, Catálise Enzimática, Heparina, Heparan Sulfato, Polissacarídeos sulfatados, Análise técnico-econômica, Escalonamento

ABSTRACT

Technical-economic analysis of production of Heparan Sulfate derived from marine mollusks *N. Nodosus* in a pilot scale multipurpose modular plant

The general objective of this work is to carry out a technical-economic evaluation of a modular plant on a pilot scale for the production of Heparan Sulfate derived from marine mollusks *N. Nodosus*. In addition, the analysis was performed on different production capacities of Heparan Sulfate produced annually. For each evaluated base case, operational costs (OPEX) and minimum selling price (MSP) for Heparan Sulfate were estimated, with investment costs (CAPEX) being based on the acquisition of equipment and facilities. Base capacities were defined according to future production estimates at the pilot plant, located at the Senai Institute for Innovation, Biosynthetic and Fibers (ISI). A total of 4 production capacities were evaluated, such that the main technical indices obtained are in accordance with the process in 4 batches per month, being the methodology used in the pilot plant currently. As it is a new product on the market, there are no other evaluations to serve as a parameter, with the minimum selling price (MSP) being estimated at 1947.8 R\$/g for 4 batches per month. The main reason for this result was the high investment cost and low annual production capacity of Heparan Sulfate, with a return on investment (ROI) representing more than 30% in the product's price composition. Furthermore, the project proves to be promising, because, in the coming years, with the increase in global demand for more sustainable initiatives, there will be greater investments for the application of biochemical processes in pilot-scale modular plants, with this specific project serving as a parameter for future projects involving renewable raw materials. In addition to the potential that the Heparan Sulfate obtained by the method described has potent inhibitory activity on selectins and, therefore, inhibits thrombosis, inflammation and metastasis at doses that do not induce side effects such as bleeding.

Keywords: Pilot Plant, Enzymatic Catalysis, Heparin, Heparan Sulfate, Sulfate Polysaccharides, Technical-economic analysis, Escalation

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 - Metodologia para o desenvolvimento de fármacos.....	17
Figura 2.1 - Diversidade do filo Mollusca.....	22
Figura 2.2 - Concha do molusco <i>Nodipecten Nodosus</i>	23
Figura 2.3 - Estrutura interna do molusco <i>Nodipecten Nodosus</i>	23
Figura 2.4 - Estrutura dos proteoglicanos.....	24
Figura 2.5 - Estrutura química dos GAGs.....	24
Figura 2.6 - Molécula de Heparan Sulfato.....	26
Figura 2.7 - Etapas de escalonamento.....	28
Figura 2.8 - Exemplo de fluxo de caixa genérico.....	36
Figura 3.1- Ilustração para descrição das 3 etapas majoritárias.....	
Figura 3.2- Sistema de blocos para descrição da metodologia do processo.....	41
Figura 3.3 - Controle de agitação dos reatores R-101, R-102, R-103, R-104 e R-105.....	44
Figura 3.4 - Controle de temperatura dos reatores R-101, R-103, R-104 e R-105..	45
Figura 3.5 - Controle das bombas peristálticas P-101 P-102 e de aquecimento e resfriamento (P-103 e P-104).....	45
Figura 3.6 - PFD simplificado para extração de HS.....	46
Figura 3.7 - PFD detalhado da etapa de digestão enzimática até a complexação....	46
Figura 3.8 - PFD detalhado da etapa de purificação até a precipitação seletiva.....	46
Figura 3.9 - P&ID para extração de HS.....	47
Figura 3.10 -Ilustração da eletroforese em gel de agarose.....	49
Figura 3.11 -Fluxograma da análise de ácido urônico das amostras.....	50
Figura 3.12 -Fluxograma da análise de condutividade das amostras.....	50
Figura 4.1 - Análise de eletroforese da 1ª e 2ª bateladas.....	57
Figura 4.2 - Análise de eletroforese da 3ª batelada.....	58
Figura 4.3 - Análise de eletroforese da 4ª batelada.....	59
Figura 4.4 - Análise de eletroforese da 5ª batelada.....	59
Quadro 4.1 -Análise no densímetro da 1ª e 2ª precipitações da 4ª batelada.....	62
Quadro 4.2 -Análise no densímetro da 5ª batelada com ácido nitroso.....	63



LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 4.1 -	Dosagem padrão de ácido urônico.....	60
Gráfico 4.2 -	Composição dos MSP de acordo com os casos base avaliados.....	68
Gráfico 4.3 -	Fluxo de caixa do processo de catálise enzimática na planta piloto.....	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1 -	Componentes dos custos operacionais.....	34
Tabela 3.1 -	CAPEX da planta piloto.....	52
Tabela 3.2 -	Premissas adotadas para cálculo do valor mínimo de venda.....	54
Tabela 3.3 -	Premissas adotadas para cálculo do valor mínimo de venda.....	54
Tabela 4.1 -	Rendimentos da extração de HS na bancada e planta piloto.....	57
Tabela 4.2 -	Premissas adotadas para cálculo do valor mínimo de venda.....	60
Tabela 4.3 -	Análise de condutividade das amostras das bateladas.....	61
Tabela 4.4 -	Perdas de massa após dessalinização.....	62
Tabela 4.5 -	capacidade operacional por batelada e anual e seus índices técnicos de produção.....	64
Tabela 4.6 -	Custos das matérias-primas e utilidades.....	66
Tabela 4.7 -	Custos fixos diretos e indiretos.....	66
Tabela 4.8 -	Custos operacionais variáveis totais em diferentes cenários.....	67
Tabela 4.9 -	OPEX, custos fixos diretos e indiretos em diferentes cenários.....	67
Tabela 4.10 -	MSP do HS para diferentes cenários de produtividade.....	68
Tabela 4.11 -	Composição do MSP nas capacidades avaliadas.....	68

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HS	Heparan Sulfato
HE	Heparina
CS	Condroitim Sulfato
GL	Glucona Lactona
DS	Dermatan Sulfato
HA	Ácido Hialurônico
KS	Sulfato de Queratana
AU	Ácido Urônico
GAG's	Glicosaminoglicanos
GlcN	α -D-glucosamina
GlcA	Ácido β -D-glucurônico
IdoA	Ácido α -L-idurônico
POC	Prova de conceito
ISBL	Limites Internos da Bateria
OSBL	Limites externos da Bateria
CAPEX	Investimento em Capital Fixo
OPEX	Custos Operacionais
F_c	Fluxo de Caixa
I_0	Investimento Inicial
i	Tempo
j	Taxa de desconto
TMA	Taxa Mínima de Atratividade
MSP	Preço Mínimo de Venda
TIR	Taxa Interna de Retorno
VPL	Valor Presente Líquido
ROI	Retorno do Investimento
ROE	Retorno de Equidade
CT	Custo de Terra
CG	Capital de Giro
VR	Valor Residual
COE	Custo de Equidade
ISI	Taxa Mínima de Atratividade
V_0	Preço Mínimo de Venda
PFD	Diagrama de fluxo de processo
P&ID	Diagrama de tubulação e instrumentação
Etanol PA	Etanol anidro
CPC	Cloreto de Cetilpiridínio
NaCl	Cloreto de Sódio
EPI's	Equipamentos de Proteção Individual
RPM	Rotação por minuto
P-101	Bomba Peristáltica 1
P-102	Bomba Peristáltica 2
P-103	Bomba Centrífuga 1
P-104	Bomba Centrífuga 2
R-101	Reator 1
R-102	Reator 2
R-103	Reator 3
R-104	Reator 4
R-105	Reator 5

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO.....	14
1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO.....	14
1.2 OBJETIVOS	15
1.2.1 Objetivos gerais	15
1.2.2 Objetivos específicos.....	16
1.3 DELIMITAÇÕES DO TEMA	16
1.4 JUSTIFICATIVA.....	16
CAPÍTULO 2 – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	18
2.1. MOLLUSCA.....	18
2.1.1. <i>Nodipecten nodosus</i>	18
2.2. PROTEOGLICANOS.....	19
2.2.1. Glicoaminoglicanos (GAG's).....	20
2.2.2. Heparan Sulfato.....	22
2.3. PROTEÓLISE.....	23
2.4. BIORREFINARIA E INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	23
2.4.1. Indústria farmacêutica e conceito de biorrefinaria	23
2.4.2. Projeto do processo.....	24
2.4.2.1 Etapas de escalonamento	24
2.4.2.1.1 Desenvolvimento de pesquisa de laboratório já conectada à aplicação	24
2.4.2.1.2 Desenvolvimento com foco no produto ainda em laboratório.....	25
2.4.2.1.3 Desenvolvimento de pesquisa de laboratório já conectada à aplicação	25
2.4.2.1.4 Desenvolvimento de pesquisa de laboratório já conectada à aplicação	25
2.5. ENGENHARIA ECONÔMICA	26
2.5.1. Investimento em capital fixo (CAPEX).....	26
2.5.2. Custos operacionais (OPEX)	28
2.5.3. Análise de rentabilidade	30
CAPÍTULO 3 – METODOLOGIA.....	34
3.1 CONCEITO DO PROCESSO.....	34
3.1.1 Premissas adotadas da bancada até a planta piloto	35
3.2 EXTRAÇÃO DE HEPARAN SULFATO.....	36
3.2.1 Etapa de tratamento – Delipidação.....	36
3.2.2 Etapa de reação – Digestão enzimática.....	36

3.2.3	Etapa de recuperação – Choque de pH, complexação e precipitação	36
3.2.4	Etapa de lavagem – Purificação	37
3.2.5	Etapa de precipitação – Precipitação seletiva e secagem	37
3.2.6	Etapa de dessalinização	37
3.3	ESCALONAMENTO DO PROCESSO	38
3.3.1	Painel de Controle e Equipamentos	38
3.4	ANÁLISE DAS AMOSTRAS	42
3.4.1	Análise dos rendimentos	42
3.4.2	Eletroforese em gel de agarose	43
3.4.3	Dosagem de ácido urônico	43
3.4.4	Análise de condutividade e densidade	44
3.5	ESCALA DE PRODUTIVIDADE	45
3.6	ANÁLISE DE VIABILIDADE ECONÔMICA	45
3.6.1	Custos de investimento (CAPEX)	45
3.6.2	Custos operacionais (OPEX)	46
3.6.3	Custo de equidade (COE)	46
3.6.4	Preço mínimo de venda (MSP)	46
CAPÍTULO 4 – RESULTADOS E DISCUSSÕES		48
4.1	ANÁLISE DAS AMOSTRAS	48
4.1.1	Análise dos rendimentos	48
4.1.2	Gel de agarose das bateladas	49
4.1.3	Dosagem de ácido urônico	51
4.1.4	Análise de condutividade e densidade	52
4.2	ANÁLISE TÉCNICO-ECONÔMICA	55
4.2.1	Análise técnica	55
4.2.2	Custos operacionais (OPEX)	56
4.2.3	Preço mínimo de venda (MSP)	59
4.2.4	Fluxo de caixa	60
CAPÍTULO 5 – CONCLUSÕES E SUGESTÕES		61
5.1	CONCLUSÕES E SUGESTÕES	61
5.2	SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	63
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64



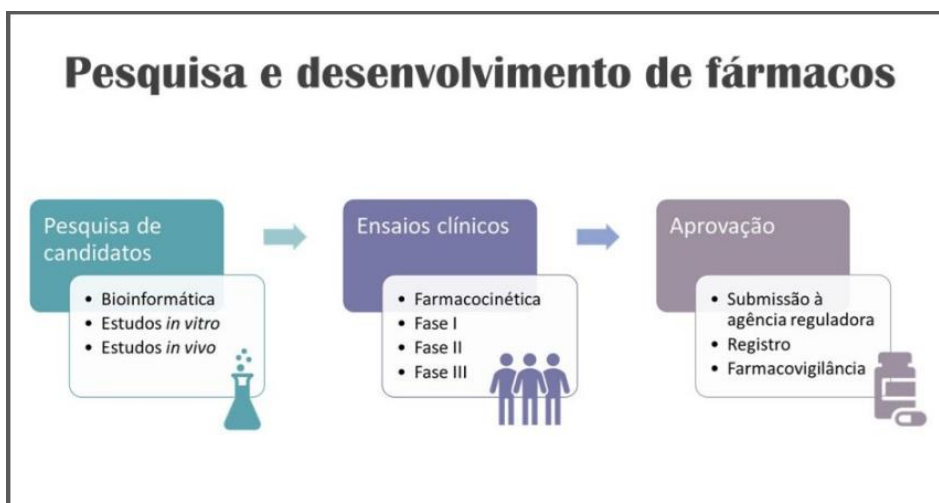
CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO

1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO

A descoberta de novos fármacos, e o aprimoramento da produção dos existentes, é um grande desafio para a indústria farmacêutica, pelo fato de serem processos sofisticados, morosos e de elevado custo. Por um lado, novos medicamentos promovem o aumento de expectativa de vida da população, trazendo benefícios sociais e econômicos. Por outro lado, o descuido na aplicação destes fármacos pode gerar reações adversas ou aumentar a resistência de microrganismos patogênicos ao seu uso.

Para o desenvolvimento de novos fármacos, é necessário a realização de algumas etapas para oficializar o medicamento ao mercado. A primeira delas está na identificação e descoberta de compostos para o tratamento de doenças. Na segunda etapa são realizados os testes *in vitro* para avaliação das propriedades físico-químicas e biológicas destas moléculas obtidas, para estudo pré-clínico em animais afim de observar as reações metabólicas deste medicamento no organismo vivo. A última etapa envolve o estudo clínico em humanos, para então, ser colocado à venda e a disposição da sociedade o (LOMBARDINO & LOWE, 2004; FERREIRA et al., 2009; GUIDO et al., 2010).

Figura 1.1 – Metodologia para o desenvolvimento de fármacos



Fonte: UFRGS – Disponível em : <https://www.ufrgs.br/farmacologica/2020/06/30/como-sao-desenvolvidos-os-medicamentos/>

Em média, os processos de desenvolvimento de fármacos duram cerca de doze anos, com baixa probabilidade de sucesso (LIMA et al., 2003). Assim, da produção de 30.000 novas moléculas sintetizadas, 20.000 (66,7%) entram na fase de estudos pré-clínicos, 200 (0,67%) entram na fase I dos estudos clínicos, 40 (0,13%) passam para a

fase II, 12 (0,04%) entram na fase III e somente nove (0,027%) são aprovadas pelos órgãos regulatórios. É importante mencionar ainda, que apenas um medicamento aprovado (0,003%) é incluído nos protocolos terapêuticos. Com base nestes dados, mostra que o desenvolvimento de fármacos requer grande aprofundamento científico e de tempo para a criação destes novos medicamentos (CALIXTO & SIQUEIRA JÚNIOR, 2008).

Entretanto, essa dificuldade serve de motivação para inovações tecnológicas no setor industrial e farmacêutico, promovendo uma maior competitividade entre empresas e países para que desenvolvem o medicamento com melhor relação de custos e benefícios (SCHWARTZMAN, 2001).

A partir do preceito de inovação, juntamente aos cuidados envolvidos durante a operação do seu processamento, surgem as necessidades da adoção de alguns procedimentos industriais que viabilizem e certifiquem o desenvolvimento destes novos fármacos, como a aplicação de testes de bancada, de plantas-piloto e industriais.

Para Cooley e Linn (2014), o escalonamento destes procedimentos é um conceito amplo e com diferentes denominações, como ampliação de escala ou *scale up*, sendo descrito na engenharia química como a reprodução dos resultados técnicos obtidos em menores escalas (laboratórios) por meio de operações químicas e/ou físicas para maiores escalas afim de obter um novo produto comercial (THORPE & RIDGMAN, 2016).

Para qualquer desenvolvimento de processos químicos, é de extrema importância a realização de uma análise técnico-econômica por permitir a verificação do desempenho econômico, financeiro e de risco do empreendimento, assim possibilita constatar sua viabilidade e rentabilidade em fases preliminares do projeto do processo

O HS é um novo fármaco em estudo com potencial a ser aplicado no tratamento de câncer em virtude de sua atividade anti-metastática. Este composto é análogo à HE, utilizado atualmente na produção de medicamentos anti-inflamatórios e antitrombóticos. Além do potencial que o HS apresenta pela potente atividade inibitória sobre selectinas, podendo inibir trombose, inflamação e metástase em doses que não induzem efeitos colaterais como sangramento.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivos gerais

O objetivo geral é apresentar um estudo preliminar de viabilidade técnica e econômica do processo de extração de HS derivados do molusco marinho *N. Nodosus* a partir de dados reais de uma planta multiuso em escala piloto do *Instituto Senai de*

Inovação, biossintéticos e fibras (ISI). E a partir destes dados, determinar o preço mínimo de venda (MSP), seu payback e propor a possível ampliação e mudança de escala de produção.

1.2.2 Objetivos específicos

Para a análise técnica:

- Realizar análises quantitativa, referente aos rendimentos reproduzidos em bancada e em operacionalização na planta piloto, e qualitativa, sendo referente a caracterização das amostras produzidas;
- Comparar os resultados do processo realizado em laboratório com os obtidos na planta piloto;

Para a análise econômica:

- A partir dos resultados obtidos em bancada e baseado na escala de produtividade, avaliar os cenários em diferentes capacidades produtivas (0.27, 0.40, 0.54 e 0.67 kg HS/ano);
- Obter os gráficos e valores do CAPEX, OPEX e MSP da planta piloto baseado no processo de extração de compostos anti-metastática;
- Elaborar um fluxo de caixa acumulado e avaliar os resultados relativos ao de tempo de retorno do investimento (*payback*), valor presente líquido (VPL), retorno sobre o investimento (ROI) e taxa interna de retorno (TIR) para um período de 20 anos;

1.3 DELIMITAÇÕES DO TEMA

Este trabalho teve como referência uma planta piloto do *Instituto Senai de Inovação, biossintéticos e fibras (ISI)* cuja matéria-prima é a víscera do molusco marinho *N. Nodosus*, tendo como produto o HS. Não foram consideradas as formas de obtenção e custos desta matéria-prima.

Detalhes do dimensionamento e cálculo dos equipamentos da planta piloto não serão abordados neste trabalho, tampouco os sistemas de tratamento dos efluentes deste sistema.

1.4 JUSTIFICATIVA

Os compostos anti-metastáticos possuem elevado custo e um aumento de escala produtiva poderia favorecer a produção nacional deste fármaco análogo á HE (bovina e suína), onde 90% dos insumos utilizados no Brasil são importados da China e Índia. Vale

observar que a HE retirada de mamíferos, pode apresentar contaminação por vírus ou príons, também pode causar distúrbio de coagulação e trombocitopenia. A extração do HS pode ser utilizada como possível substituo da heparina na indústria farmacêutica.

Com o aumento da demanda mundial por processos livres de carbono e com o advento da economia circular, a elaboração de plantas pilotos para o emprego destes procedimentos tem aumentado cada vez mais ao redor do mundo, sendo embrionário no Brasil. Esta planta piloto tem como premissa a aplicação de diversos outros processos para produção de uma variedade de fármacos e bioestimulantes, em que a produção deste compostos anti-metastáticos seria a a versão preliminar (V0) deste projeto.

CAPÍTULO 2 – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. MOLLUSCA

Moluscos (filo Mollusca) são animais de pele fina que tem o corpo mole e geralmente usam carapaças (conchas) mineralizadas como proteção contra danos mecânicos e desidratação. Nesse grupo encontramos os polvos, lulas, caracóis, caramujos e lesmas. O uso de animais como fontes de medicamentos é um fenômeno transcultural historicamente antigo e geograficamente disseminado. A utilização de moluscos na medicina tradicional tem gerado debates a respeito da importância destes invertebrados no setor clínico-farmacológica (NETO, 2005).

Figura 2.1 – Diversidade do filo Mollusca



Fonte: Toda Matéria - Disponível em <
<https://www.todamateria.com.br/moluscos/>>

Os moluscos marinhos, além das utilidades gastronômicas, também apresentam compostos em sua composição corporal de extrema importância para o setor farmacêutico, como glicosaminoglicanos (GAG's) que estão presentes nas vísceras destes animais. Os GAG's presentes nos tecidos intestinais destes moluscos apresentam propriedades anti-metastática, anticoagulantes e antitumorais, apresentando características semelhantes a heparina. (RODRIGUES, 2011).

2.1.1. *Nodipecten nodosus*

Nodipecten nodosus possui concha ornamentada, grande, espessa e pesada, tão larga quanto comprida, de valvas similares, pouco convexas e, muitas vezes, grosseiramente esculpidas com nódulos arredondados e altos, ocos em seu interior; com cerca de sete a nove costelas raiadas, espaçadas, arredondadas e proeminentes, em indivíduos adultos. A parte interna é dividida em músculo (utilizada para consumo

humano), gônada, glândula digestiva e vísceras (principal matéria prima para extração dos GAGs))(IHERING (1968)).

Figura 2.2 – Concha do molusco *Nodipecten nodosus*



Fonte: Museu nacional UFRJ - Disponível em <
https://www.museunacional.ufrj.br/dir/exposicoes/zoologia/zoo_invertebrados/zoo_moluscos/zoomol055.html>

Figura 2.3 – Estrutura interna do molusco *Nodipecten nodosus*



Fonte: elaborado pelo autor

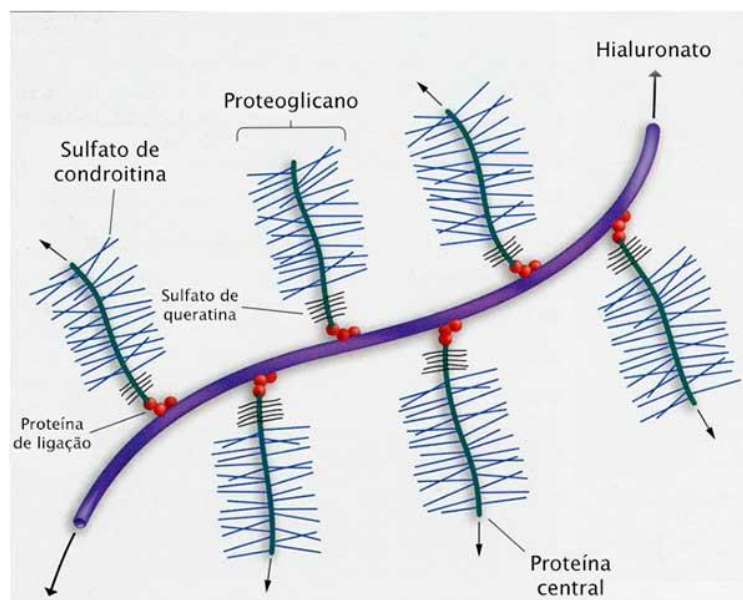
Esta espécie está distribuída pelo oceano Atlântico, da Carolina do Norte (cabo Hatteras) até a Flórida, na costa leste dos Estados Unidos, no golfo do México, Bermudas, e no mar do Caribe, incluindo Antilhas, leste da Colômbia e Venezuela, e indo em direção à região sudeste do Brasil. No Rio de Janeiro, é cultivado para fins alimentícios.

2.2. PROTEOGLICANOS

Os proteoglicanos constituem uma parte importante da matriz extracelular, o material entre as células que fornece suporte estrutural. São uma classe de glicoproteínas de alto peso molecular que são encontradas especialmente na matriz extracelular do tecido conjuntivo, sendo compostas por glicosaminoglicanos unido a um polipeptídio e formando a substância fundamental na cartilagem e outros tecidos conjuntivos. Devido à

presença destes polissacarídeos sulfatados e ácido urônico, os proteoglicanos apresentam alta carga negativa em sua nuvem eletrônica. (MEISENBERG, et al , 2006).

Figura 2.4 – Estrutura dos proteoglicanos

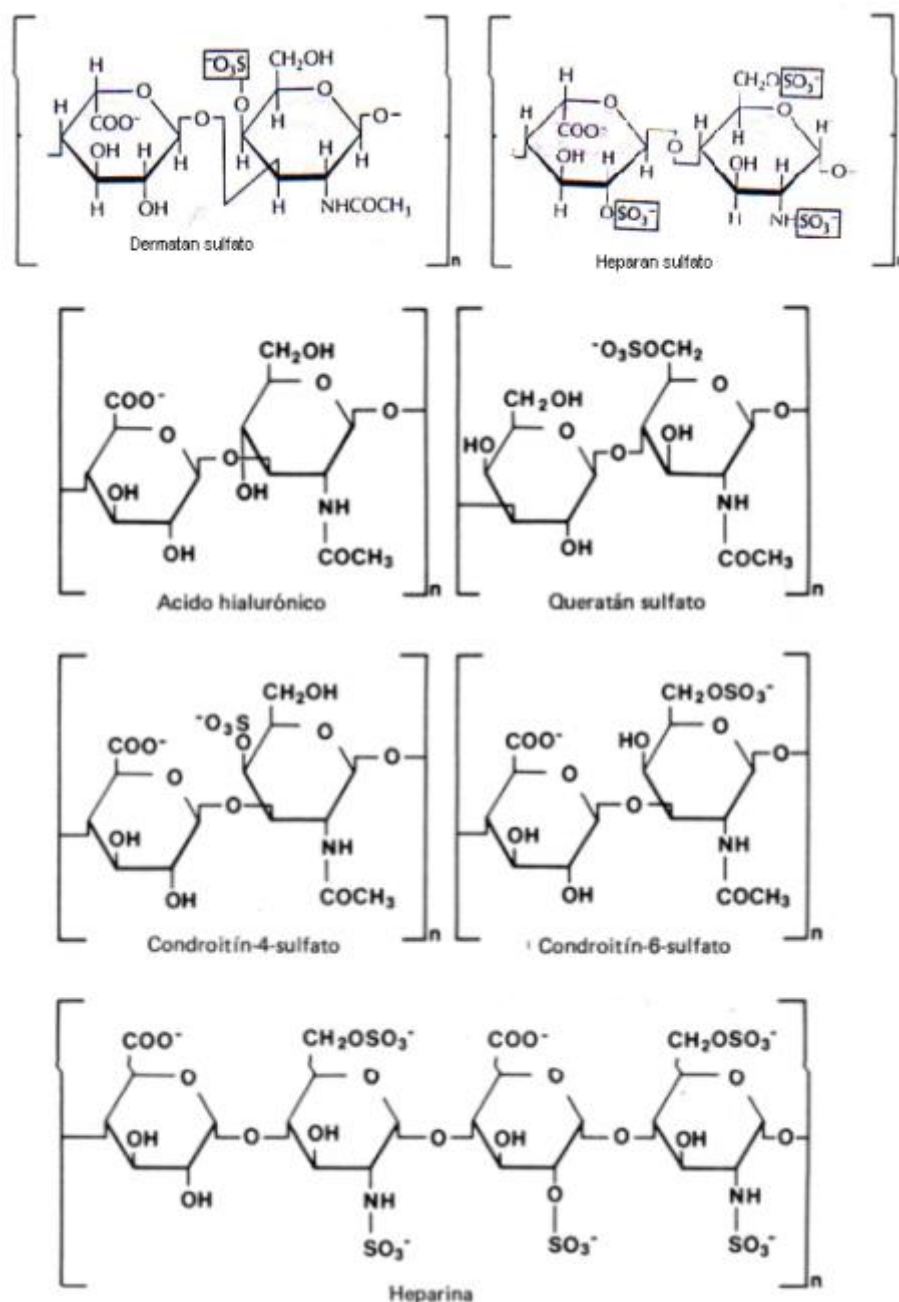


Fonte: Laboratório Praxis – Disponível em : <https://laboratoriospraxis.com/pero-que-son-los-proteoglicanos/>

2.2.1. Glicosaminoglicanos (GAG's)

Os glicosaminoglicanos (GAG's) são polissacarídeos aniônicos, lineares, compostos basicamente por hexosamina, ácido urônico e galactose. São eles o Condroitim Sulfato (CS), Dermatan Sulfato (DS), Ácido Hialurônico (HA), Sulfato de Queratana (KS), Heparina (HE) e Heparan Sulfato (HS). A diferença de densidade de cargas negativas e o grau de sulfatação determinam suas propriedades estruturais e biológicas. As propriedades clínicas dos GAG's estão correlacionadas com sua capacidade de se ligar as proteínas.

Figura 2.5 – Estrutura química dos GAGs



Fonte:

<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/28826/000773551.pdf?sequence=1>

Os GAG's sulfatados têm sido amplamente utilizados no setor clínico-farmacológico pelas propriedades anticoagulantes e anti-metastática, com destaque para a HE, comercialmente derivada das vísceras de suínos e bovinos. Diversos estudos também apontam para atividades regenerativa, antiviral, antiproliferativa e anti-inflamatória. A crescente demanda por GAG's está impulsionando uma série de pesquisas para a descoberta de novas fontes de isolamento. Os subprodutos da indústria de

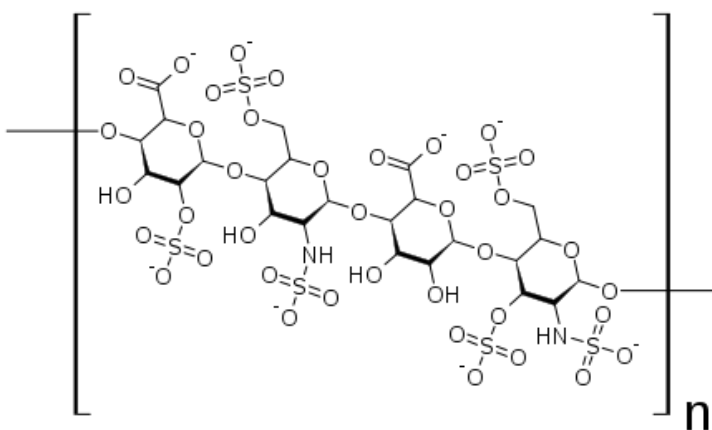
alimentos são uma importante fonte para obtenção de glicosaminoglicanos (GANDRA, 2000).

2.2.2. Heparan Sulfato

Proteoglicanos de Heparan Sulfato ((C₂₆H₄₀N₂O₃₆S₅)_n) são encontrados tanto na superfície celular quanto na matriz extracelular em todas as espécies de animais. As características mais distintivas entre a heparina (HE) e o Heparan Sulfato (HS) são sua localização celular, sua ocorrência no reino animal e, portanto, suas funções biológicas. A HE e o HS estão ligados a diferentes proteínas centrais e são encontrados em diferentes compartimentos celulares. A HE é encontrada exclusivamente dentro de vísceras de algumas espécies animais, principalmente os bovinos e suínos, enquanto o HS é onipresente na superfície celular de vertebrados e invertebrados. As propriedades farmacológicas do HS apresentam um potencial uso terapêutico como potente inibidor em doenças mediadas por selectinas como trombose, inflamação e câncer, além de não induzirem efeitos colaterais como sangramento, geração de bractiginina e contaminação por vírus ou príons de mamíferos. (ANGÉLICA *et. al* (2010)).

Os proteoglicanos HE e HS são polímeros lineares polidispersos que compartilham semelhanças estruturais. Eles são compostos por unidades alternativas de α -D-glucosamina (GlcN) e ácido urônico, seja ácido β -D-glucurônico (GlcA) ou ácido α -L-idurônico (IdoA), unidos por (1-4) ligações glicosídicas. No HS, o GlcN pode ser N-sulfatado ou N-acetilado, enquanto na HE os grupos N-acetil correspondem a menos de 5%. Além disso, a HE apresenta maior grau de sulfatação (2,3-2,8 sulfatos / dissacarídeo) quando comparada ao HS (0,6-1,5 sulfatos / dissacarídeo) (DREYFUSS, 2008).

Figura 2.6 – Molécula de Heparan Sulfato



Fonte: https://en.wikipedia.org/wiki/Heparan_sulfate

2.3. PROTEÓLISE

Proteólise é a reação de hidrólise das ligações peptídicas formadas entre os aminoácidos de uma proteína. Dependendo da protease, os produtos de hidrólise proteica catalisada por proteases podem ser tanto pequenos peptídeos quanto aminoácidos isolados.

A proteólise pode ocorrer em vias intracelulares, que envolvem, principalmente, a degradação de proteínas pela via proteolítica lisossomal, via proteolítica da ubiquitina-proteassoma, via proteolítica dependente de cálcio e via proteolítica de oligopeptídeos por peptidases.

A digestão das proteínas através da proteólise lisossomal é um processo conferido à degradação de certas substâncias estranhas vindas do ambiente extracelular. Seu objetivo principal se dá no momento da digestão intracelular contida por macromoléculas.

2.4. BIORREFINARIA E INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Nos últimos anos, tem havido um interesse crescente em melhorar o desempenho de processos, com desenvolvimentos em química verde, intensificação de processos, microrreatores e processamento contínuo.

Para Sharratt (2010), o *design* de todo o processo permite o direcionamento de novas abordagens e conceitos em áreas onde trazem benefícios para os negócios. Tentar habilitar a "atração do mercado" como um impulsionador para o desenvolvimento de processos e inovação, em vez de "impulso de tecnologia".

2.4.1. Indústria farmacêutica e conceito de Biorrefinaria

A indústria farmacêutica tem grande impacto no que diz respeito ao descarte de resíduos e efluentes nocivos ao meio ambiente, onde os coeficientes de risco variam em função do espaço e tempo. O espaço é definido pela segurança das instalações e características macro ambientais, enquanto o tempo é definido pela intensidade de agressão e recuperação a curto ou longo prazo. Esses fatores fazem com que as indústrias farmacêuticas analisem todos os parâmetros de respeito as normas e procedimentos adequados de preservação e sustentabilidade, seguindo os padrões aceitáveis de descarte para evitar ao máximo os impactos ambientais. (JÚNIOR, 2010).

Para Cherubini (2010), o conceito de biorrefinaria abrange uma ampla gama de tecnologias capazes de separar recursos de biomassa (madeira, gramíneas, milho, etc.)

em seus blocos de construção (carboidratos, proteínas, triglicerídeos, etc.) que podem ser convertidos em produtos de valor agregado, biocombustíveis e produtos químicos. Uma biorrefinaria é uma instalação (ou rede de instalações) que integra processos e equipamentos de conversão de biomassa para produzir biocombustíveis para transporte, energia e produtos químicos a partir da biomassa.

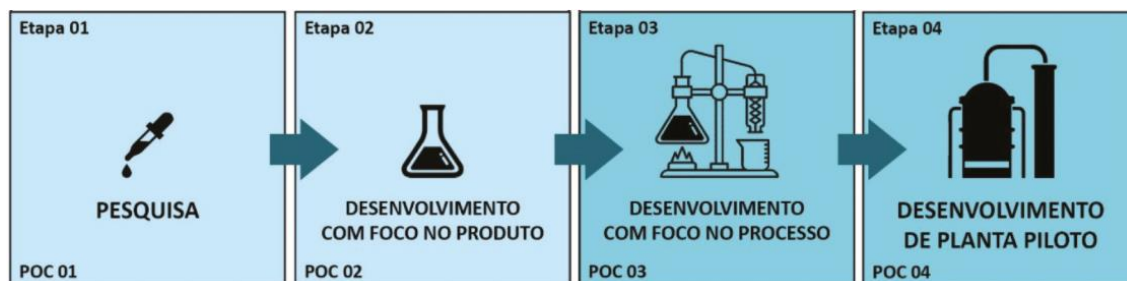
Uma etapa importante no sistema de biorrefinaria é o fornecimento de matéria-prima renovável, consistente e regular. O processamento inicial da matéria-prima pode ser necessário para aumentar sua densidade de energia para reduzir os custos de transporte, manuseio e armazenamento.

2.4.2. Projeto do processo

2.4.2.1 Etapas de escalonamento

A Figura 2.7 mostra de forma simplificada as 4 etapas de escalonamento de tecnologias em estágio de laboratório que serão abordadas de forma mais aprofundada quanto ao seu objetivo, a escala, os aspectos críticos, as provas de conceito (POC) e as principais perguntas a serem respondidas em cada estágio.

Figura 2.7 – Etapas de escalonamento



Fonte: Scielo – disponível em: http://old.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422021000300377&script=sci_arttext&lng=pt

2.4.2.1.1 Desenvolvimento de pesquisa de laboratório já conectada à aplicação

O principal objetivo dessa primeira etapa envolve a pesquisa básica de laboratório e obtenção de um potencial produto de forma reprodutível e com boa compreensão da química do sistema (SPEZIALI, 2012).

Segundo Shane (2004), essa é uma etapa iniciada naturalmente por uma pesquisa acadêmica, na qual os esforços iniciais são dedicados a uma profunda revisão do estado da técnica e da arte, objetivando definir conceitos iniciais, como características básicas e algumas das importantes aplicações da tecnologia. Nessa fase, o objetivo normalmente é

definir ou ampliar as bases científicas para o entendimento de fenômenos motivados pela curiosidade intelectual e o avanço da ciência. Geralmente representam escalas de produção em miligramas/gramas/mililitros.

2.4.2.1.2 Desenvolvimento com foco no produto ainda em laboratório

A segunda etapa tem como objetivo preparar quantidades maiores em relação à etapa anterior, substituindo reagentes de laboratório de alta pureza por insumos comerciais e testar as funcionalidades do “produto” de forma mais robusta.

Para a execução dessa fase, faz-se necessária uma infraestrutura de laboratório de pesquisa com vidrarias e equipamentos que comportem quantidades maiores de insumo, ao se comparar com a fase anterior.

O início do estudo da utilização de reagentes comerciais é fundamental, a fim de garantir a adequação às condições futuras de operação industrial e a viabilidade econômica do processo. O uso de reagentes de laboratório é justificado apenas para um conjunto de processos de alta sensibilidade, que envolvam o consumo reduzido de insumos e produtos de alto valor agregado (SPEZIALI, 2012).

2.4.2.1.3 Desenvolvimento de pesquisa de laboratório já conectada à aplicação

A terceira etapa tem como objetivo desenvolver o processo ainda em laboratório com simulação de operações unitárias típicas da indústria.

A fase de desenvolvimento do processo em laboratório é descrita aqui como uma fase “pré-piloto”. Enquanto a etapa anterior estava vinculada com a validação do produto em escala laboratorial aumentada, essa parte pretende validar as etapas do processo pensando na escala industrial. A ideia aqui é usar em escala de laboratório operações unitárias que são normalmente utilizadas na indústria e verificar se a eficiência do processo se mantém. Faixas de trabalho de até 1 kg ou litro são comuns nessa fase (SPEZIALI, 2012).

2.4.2.1.4 Desenvolvimento de pesquisa de laboratório já conectada à aplicação

A quarta etapa tem como objetivo executar o processo em escala mínima que represente a operação industrial e que forneça quantidades de produto suficiente para testes reais com potenciais clientes.

A planta piloto é um conjunto de sistemas para executar o processo em condições suficientemente próximas às encontradas em uma planta industrial, onde ela simula as

condições reais de operação em uma escala reduzida, quando comparada com a planta industrial. A montagem de uma planta piloto envolve a busca por reatores que normalmente não estão disponíveis comercialmente e precisam ser encomendados em empresas especializadas. A montagem da planta piloto auxilia os pesquisadores a enxergarem os pontos críticos do processo e como as operações unitárias serão executadas em escala maior. Os custos do processo da produção de um produto são mais bem dimensionados quando os dados obtidos por um processamento em uma planta piloto são utilizados (SPEZIALI, 2012).

2.5. ENGENHARIA ECONÔMICA

A engenharia econômica tem como objetivo analisar um aspecto crucial para a avaliação de projetos de processos, que é a economia do processo. Muitas vezes, esse é o critério principal para justificar a viabilidade de um novo projeto ou a modificação de uma planta. Atualmente, muitas tecnologias baseadas em biomassa ainda não são amplamente empregadas. Isso é atribuído, principalmente, ao alto investimento de capital e aos custos operacionais associados a essas tecnologias, tornando-as menos competitivas em comparação às tecnologias baseadas em combustíveis fósseis. Portanto, é necessário o domínio das habilidades de realizar uma avaliação econômica adequada de um projeto de planta de biorrefinaria, a fim de obter o melhor resultado em termos de economia, projetos ideais e tomadas de decisão estratégicas (SADHUKHAN, *et al.*, 2014).

2.5.1. Investimento em capital fixo (CAPEX)

De acordo com a definição proposta por Towler e Sinnott (2008), o investimento em capital fixo (CAPEX; *Capital Expenditure*) é o custo total do projeto, construção e instalação de uma planta e as modificações necessárias para preparar o local da planta. Nessa perspectiva, o investimento em capital fixo é composto por:

- O investimento dentro dos limites da bateria (*ISBL; Inside Battery Limits*), ou seja, o custo da própria planta;
- As modificações e melhorias que devem ser feitas na infraestrutura do sistema de utilidades e demais regiões da planta (*OSBL; Outside Battery Limits*);
- Custos de engenharia e construção;
- Despesas aduaneiras.

Os limites da bateria interna (*ISBL*) compreendem o custo de compra e instalação dos principais equipamentos de processo. Dessa forma, essa parcela engloba todas as

despesas relacionadas ao custo de instalação e aquisição de equipamentos de processo que compõem a planta. Logo, os custos diretos pertencentes ao investimento do ISBL, envolvem:

- Todos os principais equipamentos de processo, como: vasos, reatores, colunas, fornos, trocadores de calor, refrigeradores, bombas, compressores, motores, ventiladores, turbinas, filtros, centrífugas, secadoras e assim por diante, incluindo fabricação e testes em campo, se necessário;
- Itens em quantidade, como: tubulações, válvulas, fiação, instrumentos, estruturas, isolamento, tintas, óleos lubrificantes, solventes, catalisadores, entre outros;
- Obras civis como estradas, fundações, estacas, prédios, esgotos, valas, aterros, etc.;
- Trabalho de instalação e supervisão.

Além dos custos diretos de campo, também existem custos indiretos de campo, os quais incluem:

- Custos de construção, aluguel de equipamentos de construção, construção temporária (aparelhamento, reboques, etc.), água e energia temporárias, oficinas de construção, etc.;
- Despesas e serviços de campo, como cantinas de campo, custos de especialistas, horas extras e custos climáticos adversos;
- Seguro de construção;
- Benefícios e encargos trabalhistas (previdência social, remuneração dos trabalhadores, etc.);
- Itens diversos de despesas gerais, como honorários de agentes, custos legais, direitos de importação, custos especiais de frete, impostos locais, taxas de patentes ou royalties, despesas corporativas, etc.

Nas etapas preliminares de desenvolvimento de um projeto, é importante que se defina o escopo do ISBL com bastante cautela, visto que uma série de outros custos de projeto são frequentemente estimados a partir do custo do ISBL. Esta etapa requer uma análise cuidadosa, pois a estimativa inicial para os custos de projeto pode gerar dados inconsistentes, comprometendo a qualidade e confiabilidade dos resultados.

Diferentemente do ISBL, os limites externos de bateria (OSBL) estão relacionados com os custos da infraestrutura, englobando os equipamentos e as unidades

auxiliares que são indispensáveis para o bom funcionamento da planta. Assim, as despesas relacionadas ao OSBL podem incluir:

- Estações elétricas, transformadores, aparelhagem e linhas de energia;
- Usinas de geração de energia, motores de turbina, geradores reserva;
- Caldeiras, redes de vapor, linhas de condensado, estação de tratamento de água para alimentação de caldeiras, bombas de abastecimento;
- Torres de resfriamento, bombas de circulação, rede de água de resfriamento, tratamento de água de resfriamento;
- Tubulações de água, desmineralização da água, estação de tratamento de águas residuais, drenagem do local e esgoto;
- Plantas de separação de ar para fornecer nitrogênio, linhas de nitrogênio;
- Secadores e sopradores de ar para instrumentos, linhas de ar para instrumentos;
- Pontes para tubos, tubulações de alimentação e produtos;
- Fazendas de tanques, instalações de carregamento, transportadores, docas, armazéns, ferrovias, empilhadeiras;
- Laboratórios, equipamentos analíticos, escritórios, cantinas, vestiários, salas de controle central;
- Oficinas e instalações de manutenção;
- Serviços de emergência, equipamentos de combate a incêndio, hidrantes, instalações médicas, etc.;
- Segurança do local, cercas, portarias e paisagismo.

Apesar dos serviços proporcionados pelas unidades que compõem o OSBL serem indispensáveis, muitos processos tornam-se inviáveis quando é necessário realizar investimentos na infraestrutura auxiliar. Nessa perspectiva, existem várias empresas especializadas na venda de utilidades, ou seja, plantas especializadas na comercialização de componentes essenciais para a operação de qualquer indústria, como: vapor, eletricidade, água de resfriamento, água de processo, tratamento de efluentes, controle de qualidade, entre outros.

2.5.2. Custos operacionais (OPEX)

Os custos associados à operação (OPEX; *Operational Expenditure*) de uma planta química devem ser estimados antes que a viabilidade econômica de um processo proposto



possa ser avaliada. Para estimar o custo de fabricação, são necessárias informações sobre o processo fornecidas no *PFD*, uma estimativa do investimento em capital fixo e uma estimativa do número de operadores necessários para operar a planta (TURTON, et al., 2018).

Nesse panorama, o custo de produção de um produto químico pode ser dividido em dois grupos: O primeiro são os custos operacionais fixos, que tem como característica não variar com a taxa de produção, ou seja, são despesas que necessitam ser pagas independentemente da quantidade produzida. O segundo são os custos operacionais variáveis, que estão relacionados diretamente com a quantidade de produto produzido (SINNOT, 2005). As parcelas relacionadas a esses grupos podem ser observadas no Tabela 2.1.

Tabela 2.1 – Componentes dos custos operacionais.

Fator	Descrição
Custos Variáveis	Fatores que variam com a taxa de produção
Matéria-prima	Custos de insumos químicos necessários ao processo.
Utilidade	Custos das utilidades necessárias à operação do processo (e.g. vapor de aquecimento, água de resfriamento).
Créditos	Venda de subprodutos do processo que possuem valor de mercado. É abatida do custo variável total.
Custos Fixos	Fatores não afetados pelo nível de produção
Equipe de Operação	Custo de mão-de-obra necessária à operação da planta.
Equipe de Supervisão	Custo de mão-de-obra de supervisão.
Equipe de Laboratório	Custos de mão-de-obra de laboratório e rotinas de análise.
Equipe de Manutenção	Custo de mão-de-obra de manutenção.
Almoxarifado	Custos de suprimentos diversos que suportam a operação diária da unidade.
Materiais de Manutenção	Custos de materiais associados à manutenção.
Custo de <i>Overhead</i>	Engloba todos os custos associados a operações de instalações auxiliares que suportam o processo de produção. Estes custos incluem folhas de pagamento, serviços de contabilidade, proteção anti-incêndio, serviços médicos etc.
Impostos e Seguros	Custos associados a impostos de propriedade e seguro de responsabilidade.
Depreciação	Custos associados ao decréscimo do valor da unidade física, como prédios, equipamentos etc.
Despesas Gerais	Custos associados a atividades administrativas que não são diretamente relacionadas ao processo de produção.
Administração, Distribuição, Venda, Pesquisa e Desenvolvimento	Demais despesas
OPEX	Custos Variáveis + Custos Fixos + Despesas Gerais

Fonte: Adaptado de (TURTON, et al., 2018)

De acordo com Towler e Sinnot (2008), os custos fixos nunca devem ser negligenciados, mesmo nas etapas preliminares, pois podem ter um impacto significativo

na economia do projeto. Em termos de comparação, poucas plantas químicas nos Estados Unidos possuem despesas menores que de US\$ 1 milhão em custos fixos. Os custos fixos também são um forte desincentivo para a construção de plantas com baixa capacidade de produção. À medida que o tamanho da planta aumenta, os custos de mão-de-obra, supervisão e despesas gerais geralmente não aumentam; portanto, o custo fixo por unidade monetária de produto diminui. Por outro lado, os custos variáveis são diretamente relacionados com a quantidade de produção e, desse modo, essas despesas só podem ser reduzidas a partir de um projeto ou operação mais eficiente da planta.

2.5.3. Análise de rentabilidade

Uma análise de rentabilidade é essencial para justificar a viabilidade econômica de um projeto. Isso pode ser realizado usando vários métodos e medidas, dependendo do nível de detalhes necessário. Durante a fase preliminar de um projeto, o valor do dinheiro no tempo não é considerado. Dessa forma, os indicadores quantitativos mais importantes utilizados na etapa preliminar de projeto, são: o período de retorno do investimento inicial (*Payback*), o retorno sobre o investimento (ROI; *Return of Investment*) e o valor atual (VA), mais conhecido como valor presente líquido do projeto (VPL; *Valor Presente Líquido*) (SADHUKHAN, *et al.*, 2014).

Em qualquer investimento de projeto um menor *payback* é sempre preferível, no entanto, a utilidade do *payback* como parâmetro econômico é limitada, visto que a interpretação é válida apenas até o ponto de equilíbrio. O desempenho econômico após o ponto de equilíbrio não pode ser medido usando este indicador. Segundo Hoppe e colaboradores (2009), o VPL de um projeto é a soma algébrica de todos os valores líquidos descontados para o momento presente, conforme a expressão a seguir:

$$VPL(j, P) = \sum_{i=0}^n \frac{Fc(P)}{(1+j)^i} \quad (2.5.3.1)$$

tal que Fc é o fluxo de caixa, I_0 é o investimento inicial, i é o horizonte do investimento, j é a taxa de desconto considerado para atualizar o fluxo de caixa.

A taxa de juros “ j ”, pode ser descrita, usualmente, como o percentual mínimo de rendimento definido pelo investidor para justificar o risco de uma aplicação financeira. Sendo assim, essa taxa passa a ser conhecida como taxa mínima de atratividade (TMA) e pode ser observada na equação a seguir:

$$VPL(j, P) = \sum_{i=0}^n \frac{Fc(P)}{(1 + TMA)^i} \quad (2.5.3.2)$$

Também é possível realizar uma análise na qual a taxa j iguale o VPL a 0, essa taxa é conhecida como taxa interna de retorno (TIR).

$$VPL(j, P) = \sum_{i=0}^n \frac{Fc(P)}{(1 + TIR)^i} = 0 \quad (2.5.3.3)$$

Quando a TIR é maior que a TMA, o resultado da VPL é positivo e demonstra viabilidade econômica no projeto. No entanto, a TIR abaixo da TMA torna a VPL negativa e assim um investimento inviável para ser financiado. Por outro lado, uma TIR igual a TMA faz a VPL ser nula, atingindo assim uma condição de preço mínimo de venda (MSP; *Minimum Selling Price*), como descrito na equação a seguir:

$$VPL(TIR, MSP) = \sum_{i=0}^n \frac{Fc(MSP)}{(1 + TIR)^i} = 0, \text{ tal que } TIR \geq TMA \quad (2.5.3.4)$$

Nessa circunstância, o tempo de *payback* vai servir como um indicador da rentabilidade, podendo ser definido como o período desde o início do projeto até o momento da total recuperação monetária do investimento aplicado no projeto. Caso o *payback* seja menor que o horizonte de investimento, significa que o projeto rendeu mais que o mínimo esperado, porém quando não há tempo de *payback* significa que o retorno de capital investido não foi atingido. Esse parâmetro será atribuído ao “n”, como descrito na equação a seguir:

$$VPL(TIR, P) = \sum_{i=0}^{payback} \frac{Fc(P)}{(1 + TIR)^i} + \frac{CT + CG + VR}{(1 + TIR)^{payback}} = 0 \quad (2.5.3.5)$$

tal que CT é custo de terra, CG o capital de giro e VR o valor residual.

Um outro indicador temporal que é possível de ser avaliado é o ponto de *break-even*, ou ponto de equilíbrio do investimento. Esse ponto é a quantidade vendida em que ocorre a inversão do valor do fluxo de caixa acumulado, ou seja, quando o VPL é igual a 0. Esse parâmetro representa a variável “n” da Equação 2.5.3.6 e pode se observar a equação a seguir:

$$VPL(TIR, MSP) = \sum_{i=0}^{break-even} \frac{Fc(MSP)}{(1 + TIR)^i} = 0 \quad (2.5.3.6)$$

quando o tempo de *payback* é menor que o horizonte de investimento, o ponto de equilíbrio (*break-even*) encontra-se entre os 2 pontos, enquanto um *payback* igual ao

horizonte de investimento, o *break-even* se encontra no mesmo ponto, mas quando não há *payback*, também não há *break-even*.

Além disso, um outro parâmetro financeiro é o ROE (*Return of Equity*). Esse parâmetro pode ser descrito como a razão entre a receita líquida da empresa e seu patrimônio líquido, isto é, seu CAPEX. Pode ser definido como a capacidade que uma empresa tem de gerar valor ao seu negócio, e a partir desse valor, é possível avaliar qual tipo de empreendimento é mais vantajoso de se investir.

$$ROE = \frac{\text{Receita líquida}}{\text{CAPEX}} \quad (2.5.3.7)$$

Já o ROI (*Return of Investment*) pode ser descrito como o retorno que uma empresa apresenta em um dado investimento (SADHUKAN, 2014). Por avaliar a proporção entre custo do investimento e o seu lucro, esse parâmetro é uma forma de se avaliar o custo-benefício de um investimento dentro de uma empresa, avaliando-se o seu potencial retorno.

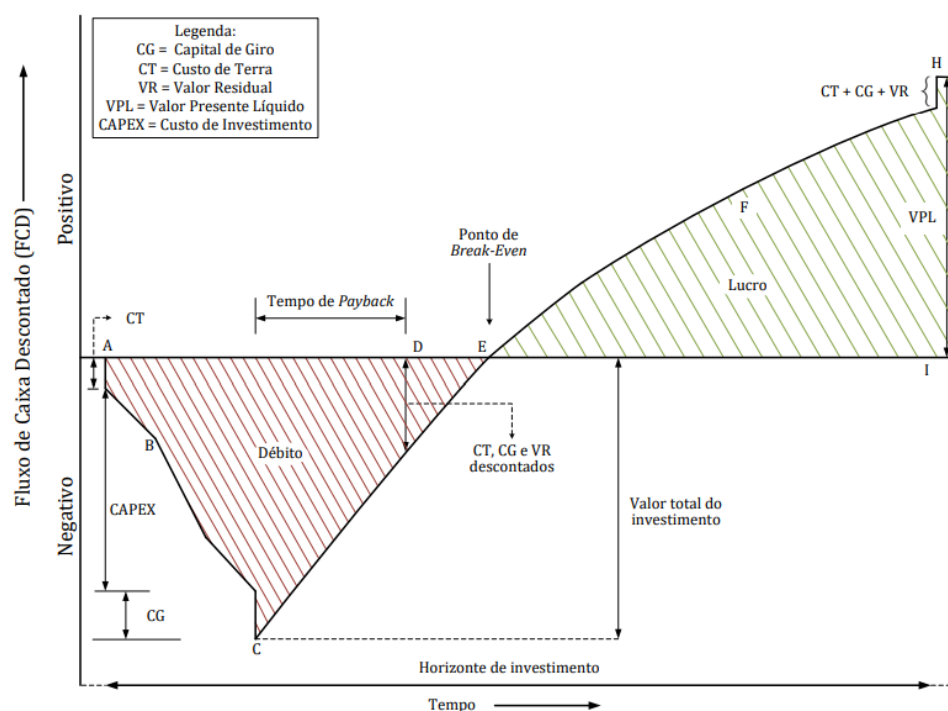
$$ROI = \frac{\text{Receita líquida} - \text{CAPEX}}{\text{CAPEX}} \quad (2.5.3.8)$$

Já o IL, índice de lucratividade, pode ser descrito como a razão entre o VPL acumulado no período de análise do investimento em relação ao CAPEX. É uma outra métrica de rentabilidade no tempo.

$$IL = \frac{\text{VPL}}{\text{CAPEX}} \quad (2.5.3.9)$$

Figura 2.8 - Exemplo de fluxo de caixa genérico.





Fonte: Adaptado de (SADHUKAN, 2014).

Assim, é chamado de fluxo de caixa acumulado uma análise do saldo entre as entradas e saídas financeiras de um projeto descontadas no tempo ao longo do horizonte de investimento. A evolução do fluxo de caixa passa por alguns estágios, sendo descritas da seguinte forma:

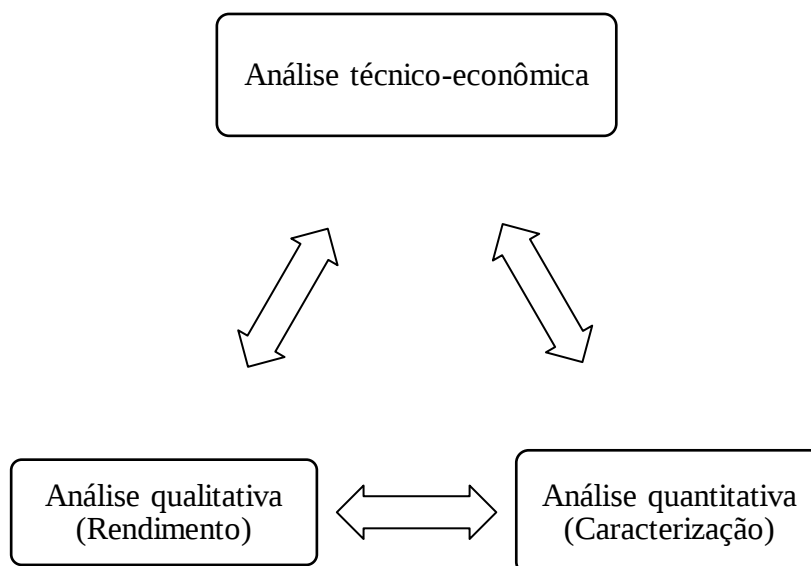
- 1) Inicialmente o saldo do fluxo de caixa começa negativo, sendo atribuída ao CAPEX e capital de giro investidos no projeto, como a construção da planta, equipamentos, instalações, equipes de operação e outros custos indiretos.
- 2) Após a finalização da construção da planta, inicia-se a etapa de venda do produto principal, resultando num saldo positivo do fluxo de caixa, mesmo o acumulado estando negativo. Esse cenário é mantido até o momento que o investimento inicial é totalmente recuperado. Com base no preço do produto, existem 3 possíveis casos:
 - I) Caso o preço de venda seja menor que o MSP, o fluxo de caixa acumulado continuará negativo e o retorno de capital investido definido pela TMA não é atingido pelo horizonte de investimento.
 - II) Caso o preço de venda seja igual ao MSP, o fluxo de caixa acumulado será zero, mostrando que o investimento atingiu o valor mínimo aceitável. Portanto, o *payback* ocorre no último período do horizonte de investimento.

III) Caso o preço de venda seja maior que o MSP, o fluxo de caixa será positivo, mostrando que o investimento rendeu mais que o mínimo aceitável. Portanto, o *payback* ocorre dentro do intervalo do horizonte de investimento.

CAPÍTULO 3 – METODOLOGIA

A metodologia desse processo consiste em 3 etapas majoritárias. A primeira consiste nos ensaios realizados em laboratório para validação quantitativa e qualitativa dos experimentos, para elaborar as etapas do processo para desenvolvimento da planta piloto.

Figura 3.1 - Ilustração para descrição das 3 etapas majoritárias



Fonte: elaborado pelo autor

Com as análises de rendimento do processo para produção de Heparan Sulfato, é necessário o desenvolvimento da escala de produtividade para os reatores cinéticos, com o objetivo de manter os índices técnicos do processo constantes a fim de realizar a análise técnica em diversas capacidades produtivas, e a última etapa corresponde à definição das premissas adotadas e o cálculo dos parâmetros econômicos para a avaliação econômica das capacidades testadas, com objetivo principal de gerar as curvas de custo.

3.1 CONCEITO DO PROCESSO

O conceito do processo elaborado neste trabalho é uma otimização dos procedimentos realizados em bancada, baseada em artigos científicos. O procedimento desenvolvido teve como base científica os trabalhos da Angélica Gomes e colaboradores (GOMES, A. M. 2009), Micael Levin e colaboradores (LEVIN 2002) e Lan Houson e

colaboradores (HOUSON 2009) que descrevem o processo de extração de compostos anti-metastática derivados de moluscos marinhos para a obtenção de HS com catálise enzimática e como viabilizar e realizar o escalonamento do processo para uma planta piloto multiuso. As etapas para obtenção do HS podem ser divididas em 5 seções: seção de tratamento (delipidação), seção de reação (digestão enzimática), seção de recuperação (choque de pH, complexação e precipitação), seção de lavagem (purificação) e seção de precipitação (precipitação seletiva).

A ideia é analisar se o processo de extração de compostos anti-metastática com base nas regras de escalonamento para análise econômico-financeira da planta piloto, testando diferentes capacidades de produção e assim determinar o preço mínimo de venda do HS e seu *payback*.

3.1.1 Premissas adotadas da bancada até a planta piloto

Nesta seção, encontram-se as condições dos testes realizados na bancada até a planta piloto para a concepção do processo em estudo. Estas premissas, definidas com base nos experimentos realizados, se referem especificamente a:

- ✓ Processo: Extração de compostos anti-metastática por catálise enzimática.
- ✓ Produto: Heparan Sulfato;
- ✓ Matéria-prima: Víscera do molusco marinho *N. Nodosus* ;

Para os ensaios de bancada:

- ✓ Entre 100 e 150 g de víscera seca por ensaio ;
- ✓ Utilização de Vidrarias e bancada laboratorial ;
- ✓ Avaliação de triplicatas para análise dos rendimentos ;
- ✓ Localização: *Laboratório de Tecido Conjuntivo do Hospital Universitário*

- UFRJ

E para execução do processo na planta piloto:

- ✓ Entre 300 e 800 g de víscera seca por batelada ;
- ✓ Produção de soluções na própria planta piloto;
- ✓ Localização: *Instituto Senai de inovação e Biossintéticos e Fibras (ISI)*;
- ✓ Período de referência: 2º semestre de 2021.

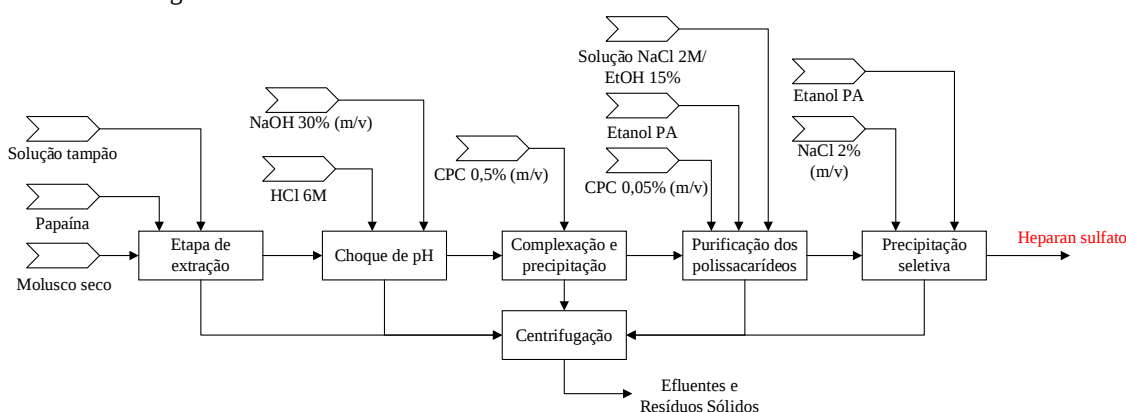
Estas definições são relevantes não apenas para a elaboração do PFD e P&ID como também para o desenvolvimento da avaliação técnico-econômica do processo de produção de compostos anti-metastática por catálise enzimática na planta modular em escala piloto.

3.2 EXTRAÇÃO DE HEPARAN SULFATO

Inicialmente realizado em bancada de laboratório, os procedimentos sofreram otimizações ao longo dos experimentos para o aumento de rendimento do produto. O método utilizado, que consistia na utilização de vidrarias para simular as reações em pequenas quantidades, reproduzia as 5 etapas para estimar os índices-técnicos e assim ter como base para o escalonamento do processo.

Figura 3.2 - Sistema de blocos para descrição da metodologia do processo

Metodologia



Fonte: elaborado pelo autor

3.2.1 Etapa de tratamento – Delipidação

Esta etapa consiste no tratamento das vísceras que chegam das fazendas de molusco marinho no município de Angra dos Reis-RJ, para a remoção de sal, areia, pedaços de conchas e gordura. Utiliza-se álcool isopropílico para a delipidação das vísceras e uma estufa de aquecimento para a remoção de água e resquícios de etanol presentes nas vísceras tratadas.

3.2.2 Etapa de reação – Digestão enzimática

Após a secagem das vísceras, a matéria-prima é levada para a etapa de reação na qual consiste na utilização de uma solução tampão de pH 5 (constituída de acetato de sódio, L-Cisteína e EDTA) e papaína para a realização da catálise enzimática, com tempo de reação estimado em 8 horas a 60°C.

3.2.3 Etapa de recuperação – Choque de pH, complexação e precipitação

Depois da degradação das vísceras secas, ocorre a contaminação por DNA e RNA na solução causada pela digestão intracelular da papaína, e para descontaminar a amostra utiliza-se o choque de pH que consiste na utilização de NaOH e HCl para variação do pH da solução (entre 13 e 3, com o auxílio de um pHmetro), a fim de precipitar os materiais indesejados. A reação com NaOH e HCl duram 4 horas cada, logo após havendo mais uma adição de NaOH para neutralização da amostra e ter um descarte mais seguro. Esta etapa do choque de pH foi aplicada a partir da 4ª batelada.

Em seguida, é realizado a etapa de complexação com CPC 5%, que resulta na precipitação dos polissacarídeos presentes na solução, durando cerca de 3 horas para a precipitação dos polissacarídeos.

3.2.4 Etapa de lavagem – Purificação

Consiste na etapa de remoção do excesso de CPC dos polissacarídeos precipitados com CPC 0,05% para retenção de CPC 5% por transferência de massa, uma solução de NaCl 2M:EtOH (15% v/v) para o sal facilitar a separação iônica do CPC ligado aos polissacarídeos, com o etanol facilitando a solubilização do sal e a precipitação dos polissacarídeos. Com a total solubilização da amostra, é adicionado etanol PA para a completa precipitação dos polissacarídeos sem CPC, por 3 horas.

3.2.5 Etapa de precipitação – Precipitação seletiva e secagem

Consiste na adição da solução de NaCl 2% na amostra de polissacarídeos sem CPC, com a total solubilização desta amostra. Após, para as precipitações seletivas, na primeira é adicionado etanol PA para atingir uma concentração de 33,2% e na segunda adiciona-se mais etanol PA até a concentração de 70% na amostra. Anteriormente, as concentrações de etanol PA nas 1ª e 2ª precipitações seletivas equivaliam a 42,85% e 47,36%, sendo aplicadas somente nas 3 primeiras bateladas. Cada precipitação dura aproximadamente 3 horas a 4°C.

Com a total precipitação do Heparan Sulfato, as amostras são centrifugadas e levadas até o liofilizador para realizar a remoção de água e resquícios de álcool. Total secagem dura aproximadamente 2 dias.

3.2.6 Etapa de dessalinização

Última etapa para a remoção do excesso de sal presente nas amostras. A dessalinização consiste na utilização um filtro micronon com *cutoff* de 3000 Da. Para

saber se a filtração deu certo, a condutividade ($\mu\text{S}/\text{cm}$) deve apresentar um valor igual ou abaixo da condutividade do branco (água destilada).

3.3 ESCALONAMENTO DO PROCESSO

Para o desenvolvimento do processo para escalas maiores, é necessário um aprimoramento dos estudos realizados em bancada para o dimensionamento dos equipamentos e índices técnicos dos reagentes, com a otimização dos procedimentos sendo realizados ao longo das bateladas e assim analisar a sua viabilidade econômica.

O tipo de matéria-prima utilizada requer grandes quantidades de insumos para realização de processos bioquímicos com a completa extração do Heparan Sulfato. Contudo, deve ser levado em consideração as etapas de pesquisa, desenvolvimento com foco no produto, desenvolvimento com foco no processo e desenvolvimento da planta.

As pesquisas em referências bibliográficas foram realizadas a fim de estudar a atividade antimetastática destes polissacarídeos sulfatados em células *in vitro* para entender as propriedades físico-químicas do HS para um futuro tratamento de câncer. O foco deste projeto a longo prazo é realizar um teste pré-clínico em camundongos para entender o efeito deste fármaco em animais para depois serem testados em humanos.

Para a etapa de desenvolvimento com foco no produto, as execuções dos experimentos são realizadas em bancada para confirmação da produção destes polissacarídeos.

Para o desenvolvimento com foco no processo é necessário a realização de otimizações e revisões bibliográficas para tornar o processo menos custoso e mais eficiente, pois os índices técnicos dos insumos utilizados serão de extrema importância para o escalonamento do processo.

Por fim, o desenvolvimento da planta piloto é baseado nos índices técnicos da matéria-prima, insumos e utilidades, com a finalidade em determinar o volume, design e alinhamentos da planta. Conforme a NR-12 referente ao “Procedimento de trabalho e segurança”, as operações na planta tendem a seguir um cronograma de execução para operacionalização dos equipamentos e painel de controle, além dos EPI’s.

3.3.1 Painel de Controle e Equipamentos

O controle de processo nas operações são fundamentais para manter a manutenção das variáveis dos equipamentos e tubulações de qualquer planta. Neste caso as variáveis de análise e manipulação são as temperaturas dos reatores e RPM dos agitadores e velocidade de operação das bombas.



As bombas peristálticas P-101 e P-102 servem para a transferência das extrações entre os equipamentos, enquanto as bombas centrífugas P-103 e P-104 servem para aquecimento e resfriamento dos reatores. Os reatores apresentam controle de temperatura com água de aquecimento no R-101 e de resfriamento no R-103, R-104, onde no R-102 apenas o RPM é controlado. O vaso pulmão V-101 não tem variável de manipulação.

Figura 3.3 - Controle de agitação dos reatores R-101, R-102, R-103, R-104 e R-105



Fonte: elaborado pelo autor

Figura 3.4 - Controle de temperatura dos reatores R-101, R-103, R-104 e R-105



Fonte: elaborado pelo autor

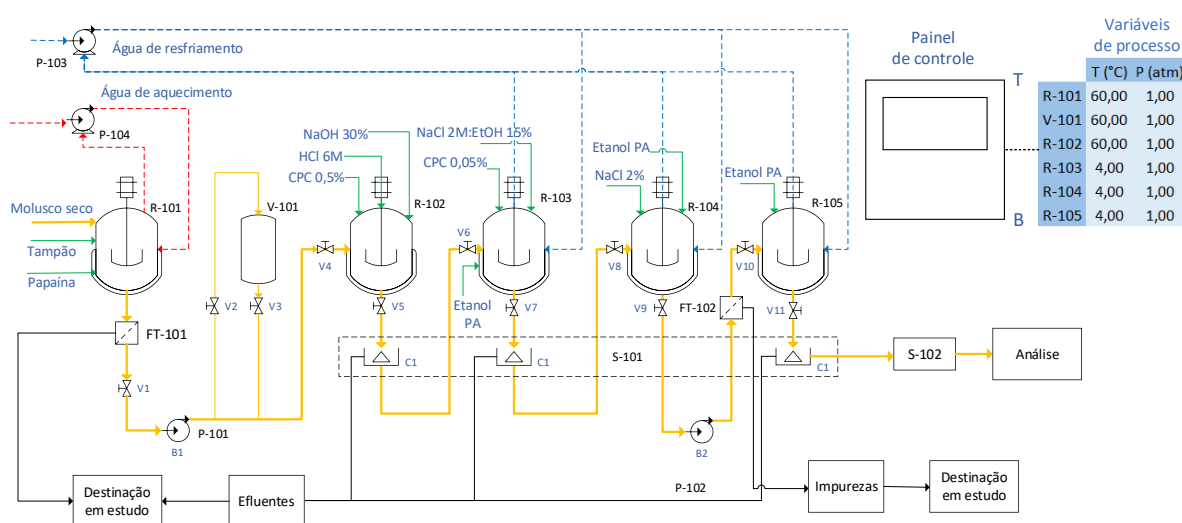
Figura 3.5 - Controle das bombas peristálticas (P-101 P-102) e de aquecimento e resfriamento (P-103 e P-104)



Fonte: elaborado pelo autor

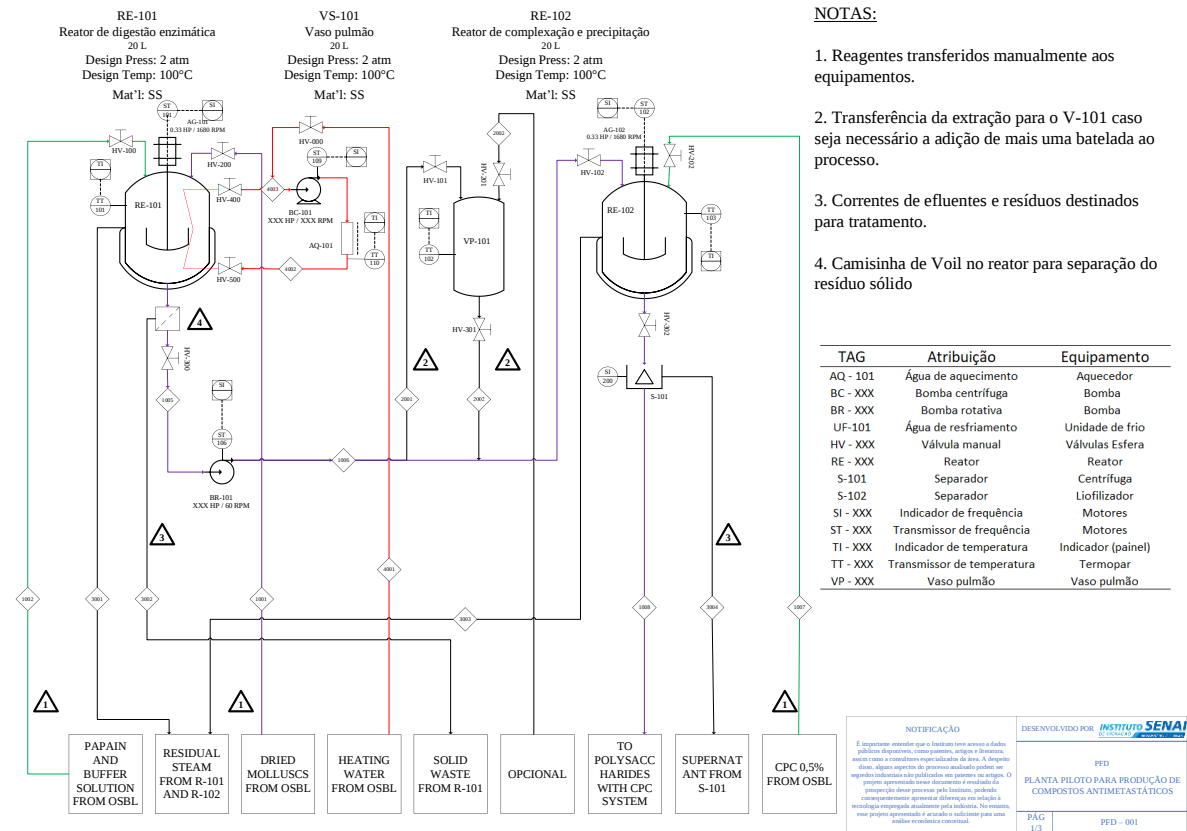
Para a realização dos procedimentos operacionais, é de extrema importância ter um desenho técnico do processo e dos instrumentos que fazem parte da planta. De forma mais simplificada do processo tem o PFD (Process flow diagram) e para mais detalhes tem o P&ID (*Process & instrument diagram*). A identificação de etapas e problemas fica mais fácil com a elaboração destes desenhos para assim ter a melhor noção espacial da planta piloto. A Figura 3.5 é uma simplificação do processo de extração de HS na planta piloto, enquanto a Figura 3.6 e 3.7 é o PFD (*Process Flow Diagram*) mais detalhado com numeração de corrente, válvulas e equipamentos. A Figura 3.8 é o P&ID (*Piping & Instrument Diagram*) mostrando as instrumentações e tubulações da planta piloto.

Figura 3.6 - PFD simplificado para extração de HS



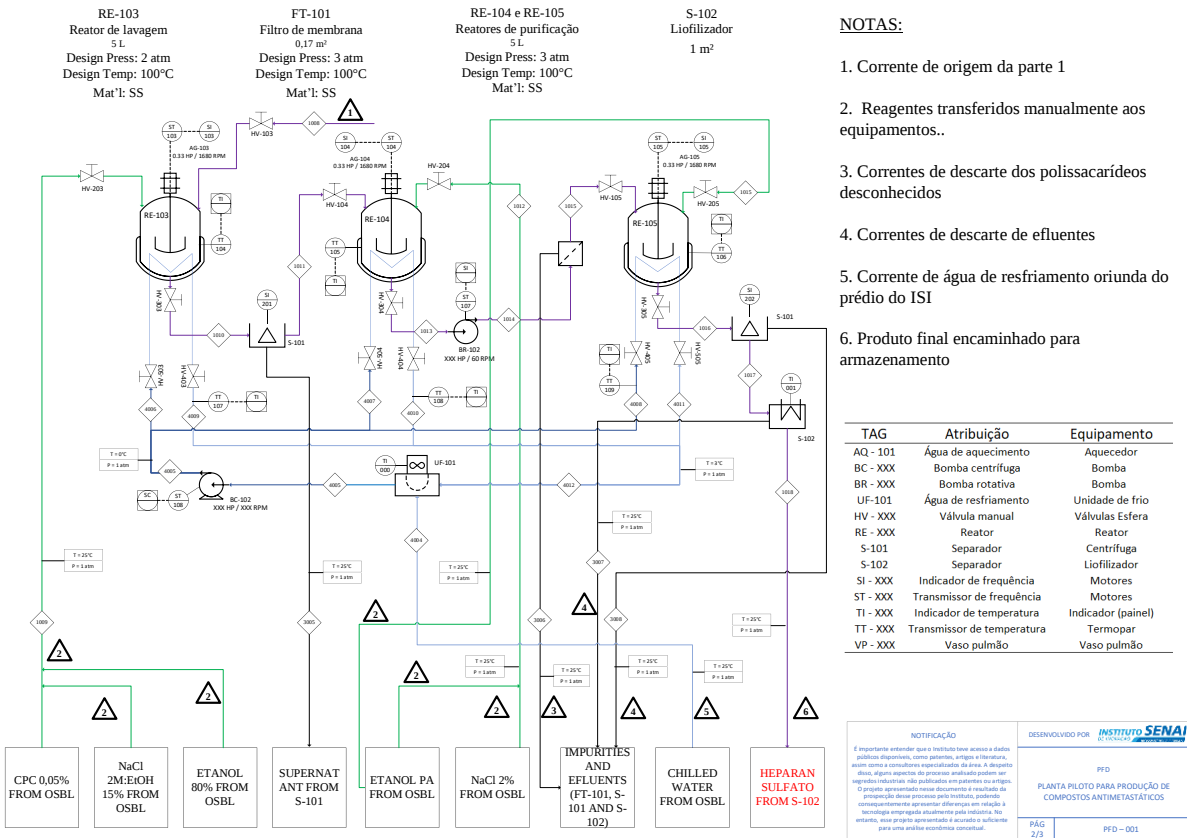
Fonte: elaborado pelo autor

Figura 3.7 - PFD detalhado da etapa de digestão enzimática até a complexação



Fonte: elaborado pelo autor

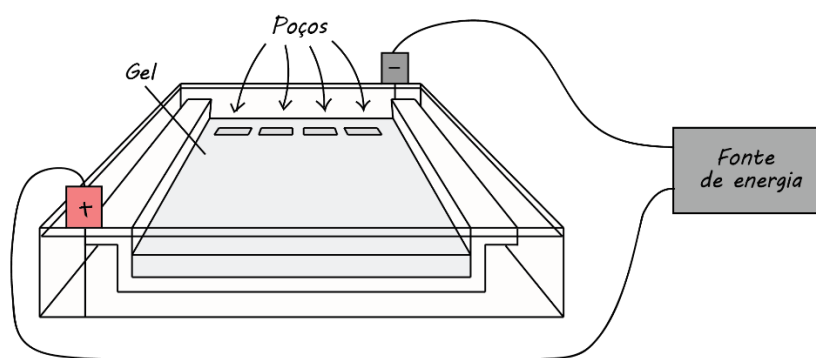
Figura 3.8 - PFD detalhado da etapa de purificação até a precipitação seletiva



3.4.2 Eletroforese em gel de agarose

Os polissacarídeos sulfatados obtidos da extração e purificados pela precipitação seletiva foram analisados por eletroforese em gel de agarose, como descrito por Dietrich e Dietrich (1976), alíquotas contendo 2, 4 e 6 μL foram aplicadas em um gel de agarose 0,5% em tampão 1,3- diaminopropano /ácido acético 50mM, pH 9. O gel foi submetido a um campo elétrico de 100V, por aproximadamente 1 hora. Uma mistura de CS, DS e HS foram utilizados como padrão de GAG's. Ao término da eletroforese, os polissacarídeos foram fixados no gel por incubação com uma solução de brometo de cetiltrimetilamônio 0,1%. Após 3 horas, o gel foi seco sob calor e os polissacarídeos sulfatados foram corados com azul de toluidina 0,1% e descorados em uma solução ácido acético, etanol, água destilada (0,1:5:5,v/v).

Figura 3.10 - Ilustração da eletroforese em gel de agarose



Fonte: Khan Academy – disponível em:”

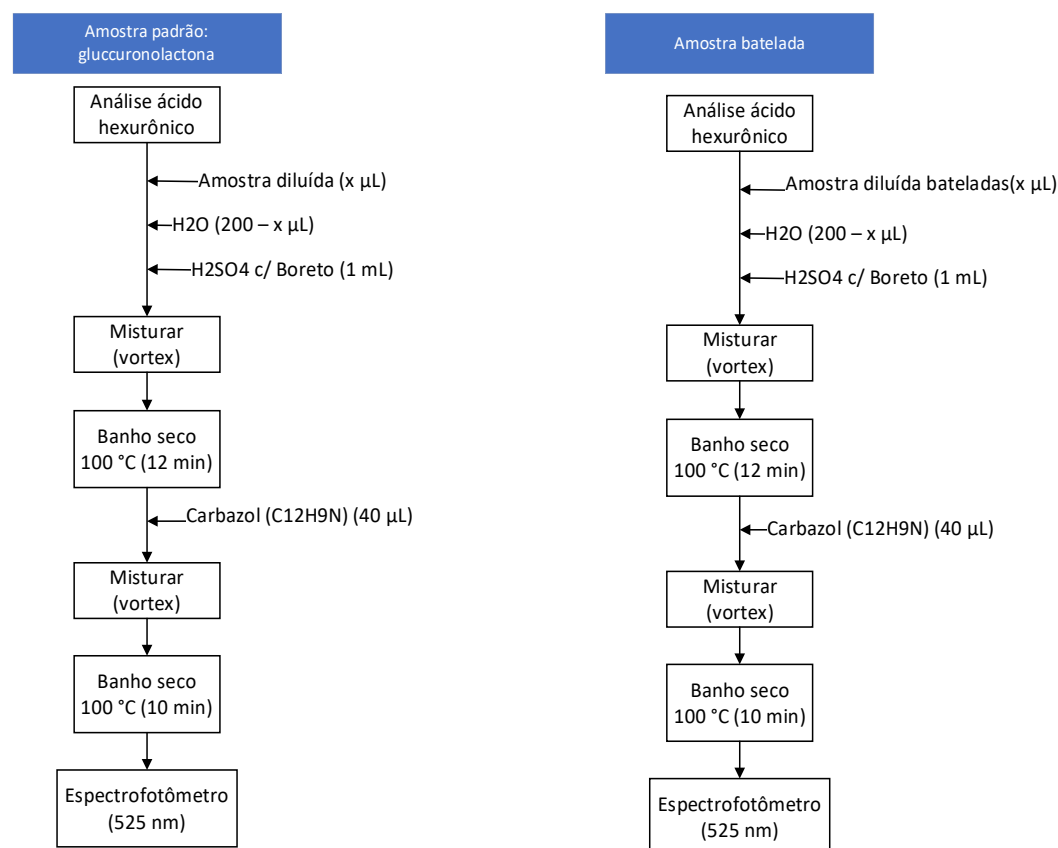
<https://pt.khanacademy.org/science/biology/biotech-dna-technology/dna-sequencing-pcr-electrophoresis/a/gel-electrophoresis>”

3.4.3 Dosagem de ácido urônico

A concentração de GAGs foi estimada pelo conteúdo de ácido urônico, através do método do carbazol, como descrito por Christiano e Mauro (2015), as amostras constituem de 20 μg do HS extraído do molusco nas 5 bateladas realizadas, sendo diluídas em 100 μL de água destilada e acrescidos de 1 mL de ácido sulfúrico com borato, com incubação das amostras em banho-seco a 100 °C por 12 min. Em seguida, foram adicionados 40 μL de carbazol, incubada em banho-seco a 100 °C por 10 min. Dessa forma, a absorbância será lida com um comprimento de onda de 525 nm no espectrofotômetro.

Os resultados da absorbância para as amostras padrões de glucurono lactona (GL) (0,5mg/ml) (GL) serão utilizados como parâmetro para análise da concentração de polissacarídeos sulfatados a partir da molécula de ácido urônico (AU).

Figura 3.11 - Fluxograma da análise de ácido urônico das amostras

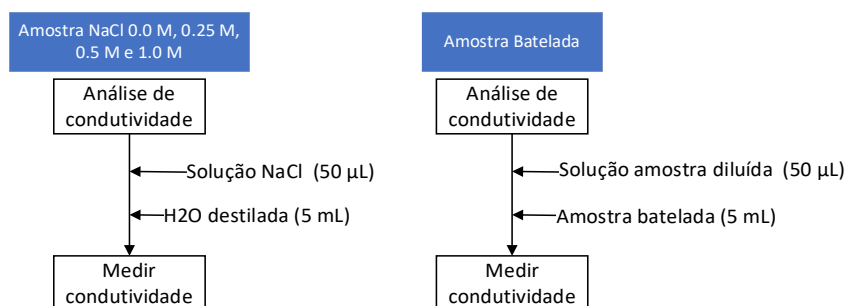


Fonte: elaborado pelo autor

3.4.4 Análise de condutividade e densidade

Para esta etapa, a análise de condutividade ajuda a detectar presença de sal nas amostras das bateladas. Com isso, foram separadas 4 soluções de diferentes concentrações de NaCl (0,0 M, 0,25 M, 0,5 M e 1,0 M), sendo adicionados 5 mL de água destilada em 50 µL de solução para serem analisadas no condutímetro. A referência da condutividade (uS/cm) em NaCl 0,0 M servirá como parâmetro para análise das amostras.

Figura 3.12 - Fluxograma da análise de condutividade das amostras



Fonte: elaborado pelo autor

A análise de densidade das amostras é outra etapa importante para identificação de HS nos produtos das bateladas. Para isso, foi utilizado o *software Image J.JS* (<https://ij.imjoy.io/>) para plotagem dos quadros de densidade com base nas bandas de HS e CS no gel de agarose.

3.5 ESCALA DE PRODUTIVIDADE

Com base no cenário de 4 bateladas por semana, foi realizado um procedimento para avaliação das capacidades produtivas anuais em diferentes cenários com o objetivo de obter o OPEX e MSP com base nas variáveis do processo. O CAPEX está pré-estabelecido pelo fato da planta modular ter sido comprada e instalada no *Instituto Senai de Inovação, biossintéticos e fibras (ISI)*.

As capacidades produtivas simuladas foram em relação ao número de bateladas por mês (4, 6, 8 e 10 bat/mês) e a quantidade de HS produzida anualmente (269, 403, 538 e 672 g HS/ano). Algumas premissas serão levadas em consideração, onde o rendimento do processo equivale a 0,7% de HS (g HS/g VS).

3.6 ANÁLISE DE VIABILIDADE ECONÔMICA

A presente seção do trabalho tem como objetivo descrever a metodologia e premissas utilizadas para a avaliação econômica desse processo de catálise enzimática para extração de HS derivado do molusco marinho *N. nodosus*. Após a operacionalização da planta piloto, foi possível estimar através do balanço de massa e energia os custos de operação.

3.6.1 Custos de investimento (CAPEX)

Os custos referentes à aquisição e instalação dos equipamentos (CAPEX; *capital expenditure*) para a planta piloto foram disponibilizados pelo *Instituto Senai de Inovação, biossintéticos e fibras (ISI)*. Estes valores são apresentados na Tabela 3.1 para cada equipamento, juntamente ao custo total de construção da planta piloto.

Tabela 3.1 - CAPEX da planta piloto.

CAPEX	R\$ 744.371,53
R-101	R\$ 60.000,00
V-101	R\$ 40.000,00
R-102	R\$ 60.000,00
R-103	R\$ 40.000,00
R-104	R\$ 40.000,00
R-105	R\$ 40.000,00
FT-101	R\$ 15.000,00
P-101	R\$ 10.000,00
P-102	R\$ 10.000,00
HT-101	R\$ 45.000,00
UF-101	R\$ 45.000,00
Painel de controle	R\$ 49.100,00
Tubulações e Válvulas	R\$ 50.000,00
Estrutura para equipamentos	R\$ 50.000,00
Centrífuga	R\$ 91.990,53
Container	R\$ 98.153,00

Fonte: elaborado pelo autor

3.6.2 Custos operacionais (OPEX)

Através dos custos operacionais (OPEX; *Operational Expenditure*) é possível determinar os custos operacionais variáveis, os custos operacionais fixos diretos e indiretos. Os custos operacionais foram estabelecidos de acordo com a quantidade de matérias-primas utilizadas para a realização de cada batelada.

Neste trabalho foi utilizada a metodologia apresentada por Turton et al. (2018) para determinação de cada fração que compõe os custos operacionais.

3.6.3 Custo de equidade (COE)

O custo de equidade (COE; *Cost of equity*) é uma taxa gerada pelas empresas que está associada à emissão de ações e sobretudo ao pagamento dos acionistas. Foi estabelecido que o COE será equivalente a taxa mínima de atratividade (TMA) de 15% ao ano.

3.6.4 Preço mínimo de venda (MSP)

A partir dos resultados obtidos para o CAPEX e OPEX do processo de catálise enzimática na planta piloto, foi realizada a avaliação do preço mínimo de venda (MSP; *Minimum Sale Price*) do HS. O preço mínimo de venda de um produto é o valor que, a partir de todas as premissas econômicas e financeiras definidas, iguala o VPL a 0.

Na Tabela 3.2 são apresentadas as premissas adotadas para a análise do MSP do HS. Algumas premissas seguem-se iguais as apresentadas nas seções anteriores, como o

custo de equidade e impostos sobre lucro, outras são aproximações delimitadas com objetivo de simplificar a análise como o valor residual e custos anuais com custos fixos. O custo de terreno não será levado em consideração pelo espaço ter sido cedido pelo *Instituto Senai de Inovação, biossintéticos e fibras (ISI)* para a instalação da planta.

Tabela 3.2 - Premissas adotadas para cálculo do valor mínimo de venda.

Componente	Valor
<i>Premissas financeiras</i>	
Horizonte de investimento (anos)	20
Custo de terreno (MMUSD)	0
Tempo de engenharia, compras e	1
<i>Financiamento do projeto</i>	
Tipo de financiamento	Sem financiamento
<i>Depreciação, custo de equidade e</i>	
Custo de equidade (%)	15
Impostos sobre lucro (%)	34
Método de depreciação	Linear
Período de depreciação (anos)	20
<i>Distribuição do CAPEX</i>	
Ano 1 (%)	100
<i>Custos anuais com custos fixos</i>	
Ano 1, 2 e 3 (%)	100
Anos intermediários (%)	100
Último ano (%)	100
<i>Capacidade total por ano</i>	
Ano 1, 2 e 3 (%)	100
Anos intermediários (%)	100
Último ano (%)	100

Fonte: elaborado pelo autor

Com base nas premissas mostradas na metodologia deste trabalho, a próxima etapa será realizada as análises das bateladas reproduzidas na planta piloto, e com base nos rendimentos produzidos, serão estimados os índices técnicos do processo para produção de HS, os custos para cada operação, o preço mínimo de venda para pagamento da planta e o fluxo de caixa ao longo de 20 anos de projeto.

CAPÍTULO 4 – RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os resultados e discussões são apresentados nesse tópico de forma semelhante ao modo que foi apresentado na metodologia desenvolvida para esse trabalho. Logo, esse desenvolvimento consiste em 3 etapas majoritárias. A primeira consiste nas análises dos rendimentos realizados em bancada e na planta piloto afim de comparar os resultados obtidos, além de realizar a identificação do HS nessas amostras. A segunda tem como objetivo o apresentar os resultados obtidos nas escalas de produtividade. E a última consiste em realizar a análise técnico-econômica-financeira do processo de extração de HS na planta piloto.

4.1 ANÁLISE DAS AMOSTRAS

A partir dessa seção, foram realizadas as devidas análises das amostras para identificação da presença de HS. Inicialmente foram analisados os rendimentos realizados em bancada para serem comparados com os resultados obtidos na planta piloto. As etapas de análise das amostras consistem na identificação da presença de HS, CS e se ocorreu a remoção de DNA, se existe a presença de NaCl e saber a quantidade de GAGs. Todas estas etapas ajudam a identificar se o HS está com contaminantes e se ele está sendo produzido.

4.1.1 Análise dos rendimentos

Como discutido no tópico 3.4.1 da metodologia, realizaram-se os ensaios em bancada e operações na planta piloto, com os experimentos realizados em laboratório foram utilizadas entre 100 e 150 g de VS e na planta variando dos 300 a 800 g de VS. A tabela 4.1 mostra os rendimentos de cada experimento em batelada e a média de rendimento.

Tabela 4.1 - Rendimentos da extração de HS na bancada e planta piloto.

Local	Amostras	VS (g)	HS (g)	Rend. %	Δ %	Média %
Laboratório	Bancada 01	148,50	0,25	0,17%	0,00%	0,18%
	Bancada 02	100,00	0,24	0,24%	41,18%	
	Bancada 03	100,00	0,12	0,12%	-50,00%	
Planta Piloto (pré choque de pH)	Batelada 01 (2ª p)	300,00	0,26	0,09%	-25,00%	0,21%
	Batelada 02 (2ª p)	300,00	1,18	0,39%	333,33%	
	Batelada 03 (2ª p)	600,00	0,89	0,15%	-61,54%	
Planta Piloto (pós choque de pH)	Batelada 04 (1ª p)	600,00	4,33	0,72%	380,00%	0,94%
	Batelada 05 (1ª p)	750,00	8,71	1,16%	61,11%	

Fonte: elaborado pelo autor

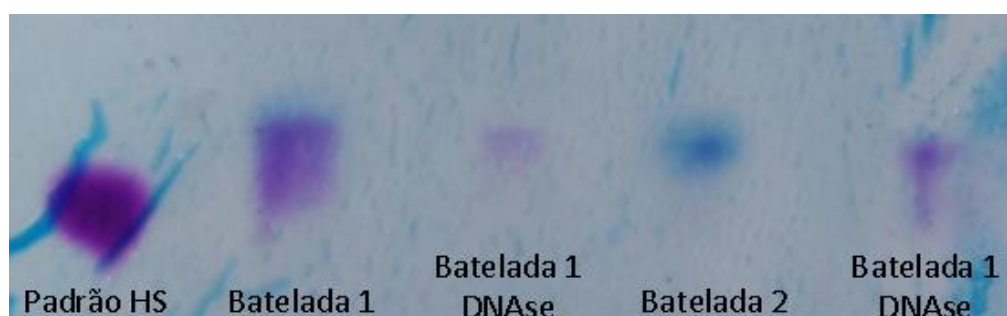
Como pode ser observado, os ensaios em bancada apresentaram uma média de 0,18% de HS produzido para cada grama de VS, enquanto na batelada a média subiu para 0,50%, contudo essa média teve um aumento após a introdução do choque de pH no processo, mostrando que o procedimento é importante nessa etapa para remoção de DNA e que a 1ª precipitação apresenta uma maior quantidade de polissacarídeos sulfatados precipitados.

4.1.2 Gel de agarose das bateladas

Como discutido no tópico 3.4.2 da metodologia, essa etapa será importante para a detecção de HS e outros GAGs presentes nas amostras, além da presença de contaminantes. As figuras abaixo mostram a evolução dos resultados obtidos no gel de agarose.

Seguindo os procedimentos baseados no trabalho da Angélica Gomes e colaboradores (GOMES, A. M. 2009), as duas primeiras bateladas mostram baixa quantidade de HS e contaminação com DNA e CS, mostrando que o procedimento normal sem o choque de pH não estava sendo eficiente na extração de HS. A figura 4.1 mostra as bandas da 1ª e 2ª bateladas com e sem DNase. A DNase ajuda na despolimerização do DNA.

Figura 4.1 - Análise de eletroforese da 1ª e 2ª bateladas

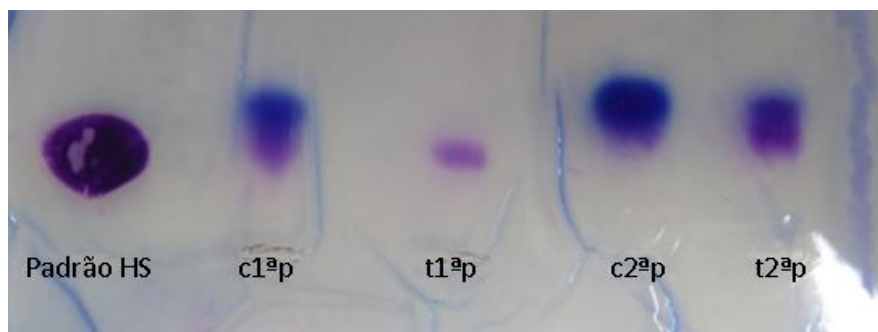


Fonte: elaborado pelo autor

Após uma breve revisão bibliográfica, foi discutido a aplicação de choque de pH com HCl e NaOH para a remoção de DNA das amostras. Com isso, a partir dos resultados da 3ª batelada, onde c1ªp e c2ªp são os controles das 1ª e 2ª precipitações seletivas com os procedimentos baseados no trabalho da Angélica Gomes e colaboradores (GOMES,

A. M. 2009), e t1^ap e t2^ap são as amostras do procedimento com a etapa do choque de pH. Os resultados mostram que o procedimento anterior continua apresentando contaminação com DNA das células do molusco, enquanto os resultados do choque mostram que este procedimento pode eliminar o DNA das amostras.

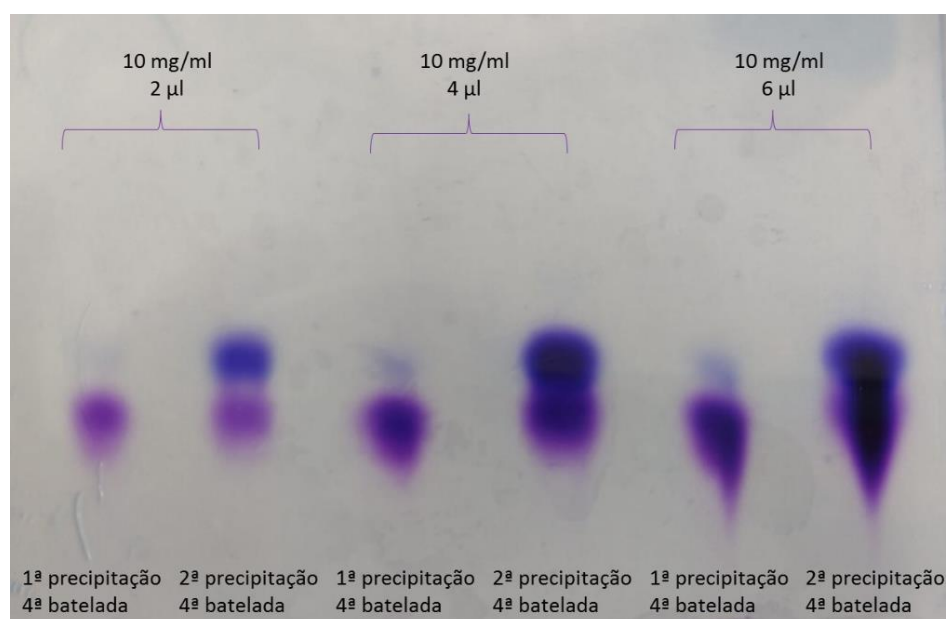
Figura 4.2 - Análise de eletroforese da 3^a batelada.



Fonte: elaborado pelo autor

A partir da 4^a batelada, foi aplicado o choque de pH no procedimento de operação da planta. Sendo analisada em diferentes concentrações, nota-se que na 1^a precipitação a banda de HS é evidente e a de CS é quase imperceptível, enquanto na 2^a precipitação a banda de HS aparece junta com a CS. Isso mostra que apesar da 1^a precipitação ter maior presença de HS, ainda há uma perda significativa de HS na 2^a precipitação.

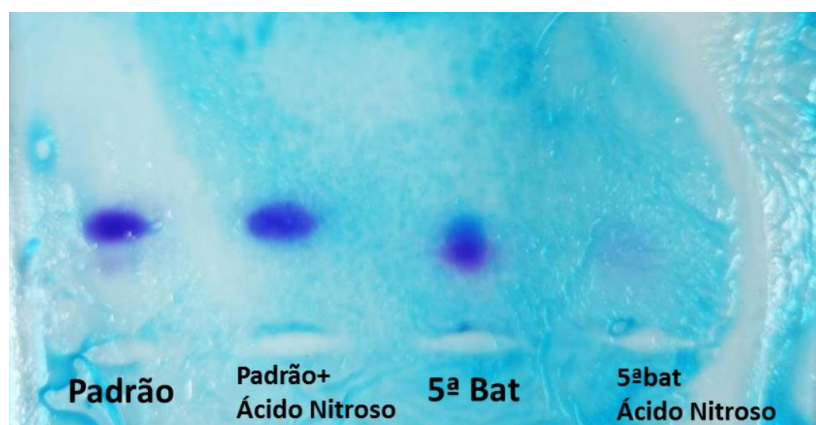
Figura 4.3 - Análise de eletroforese da 4^a batelada.



Fonte: elaborado pelo autor

A análise da amostra da 5ª batelada foi realizada com ácido nitroso, pois ele degrada a HE e HS. Isso ajuda a mostrar se a amostra apresenta ou não HS. Como mostra na figura 4.4, a 5ª batelada apresentam baixas quantidades de contaminantes de CS e DNA, onde o ácido nitroso mostrou que existe HS na amostra.

Figura 4.4 - Análise de eletroforese da 5ª batelada

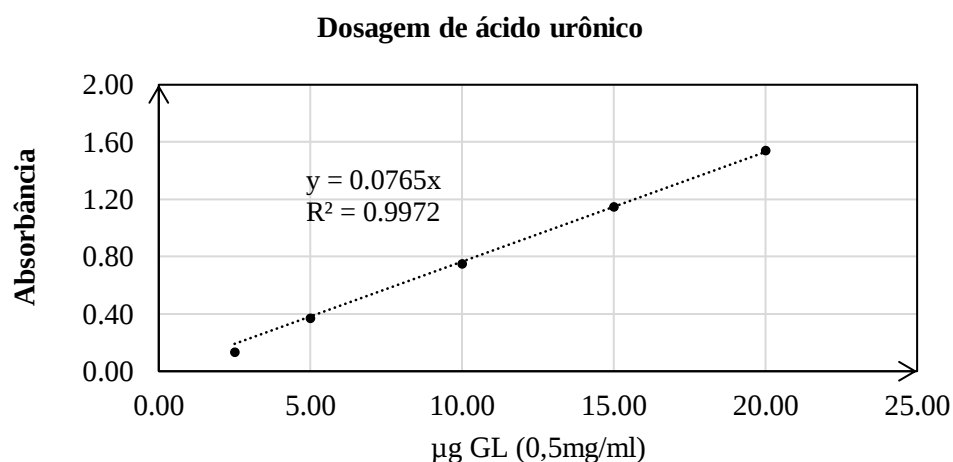


Fonte: elaborado pelo autor

4.1.3 Dosagem de ácido urônico

Como descrito no tópico 3.4.3 da metodologia, essa etapa permitiu encontrar a quantidade de PS pela presença do AU na estrutura molecular. O gráfico 4.1 mostra o gráfico com a dosagem de AU utilizando GL para servir de parâmetro aos valores de absorbância de cada amostra e a tabela 4.2 mostram os valores da absorbância de cada amostra e a quantidade de AU presente em cada uma delas.

Gráfico 4.1 - Dosagem padrão de ácido urônico.



Fonte: elaborado pelo autor

Tabela 4.2 - Análise da dosagem de ácido urônico nas amostras das bateladas.

Soluções (2 mg/ml)	Abs	µg AU	µg AU/µg peso seco
1ª batelada (2ª p) (20µg)	0,310	4,061	0,203
2ª batelada (2ª p) (20µg)	0,290	3,799	0,190
3ª batelada (2ª p) (20µg)	0,047	0,616	0,031
4ª batelada (1ª p) (20µg)	0,073	0,956	0,048
4ª batelada (2ª p) (20µg)	0,171	2,240	0,112
5ª batelada (1ª p) (20µg)	0,328	4,297	0,215

Fonte: elaborado pelo autor

Quando comparados os resultados das amostras de concentração 2 mg/mL, mostra-se que a absorbância da 4ª batelada (1ª p) está baixa, podendo ser explicado pela baixa concentração de CS e outros PS contidos nas amostras. A análise da 5ª batelada apresentou uma alta absorbância, mostrando uma quantidade significativa de PS e CS.

4.1.4 Análise de condutividade e densidade

Como descrito no tópico 3.4.4 da metodologia, essa etapa será importante para realizar a análise de condutividade das amostras, com a finalidade de detectar a presença de NaCl nos produtos das bateladas. Como mostra a Tabela 4.3, os devidos resultados de condutividade das soluções de NaCl e das bateladas com e sem dessalinização.

Tabela 4.3 - Análise de condutividade das amostras das bateladas.

Solução NaCl	Condutividade (µS/cm)
0,00M	4,95
0,25M	83,70
0,50M	184,00
1,00M	359,00
Sem dessalinização	Condutividade (µS/cm)
1ª batelada (2ª p)	7,00
2ª batelada (2ª p)	6,81
3ª batelada (2ª p)	6,19
4ª batelada (1ª p)	5,33
4ª batelada (2ª p)	5,58
5ª batelada (1ª p)	7,70
Com dessalinização	Condutividade (µS/cm)
1ª batelada (2ª p)	4,88



2ª batelada (2ª p)	4,80
3ª batelada (2ª p)	3,37
4ª batelada (1ª p)	4,75
4ª batelada (2ª p)	5,00
5ª batelada (1ª p)	3,95

Fonte: elaborado pelo autor

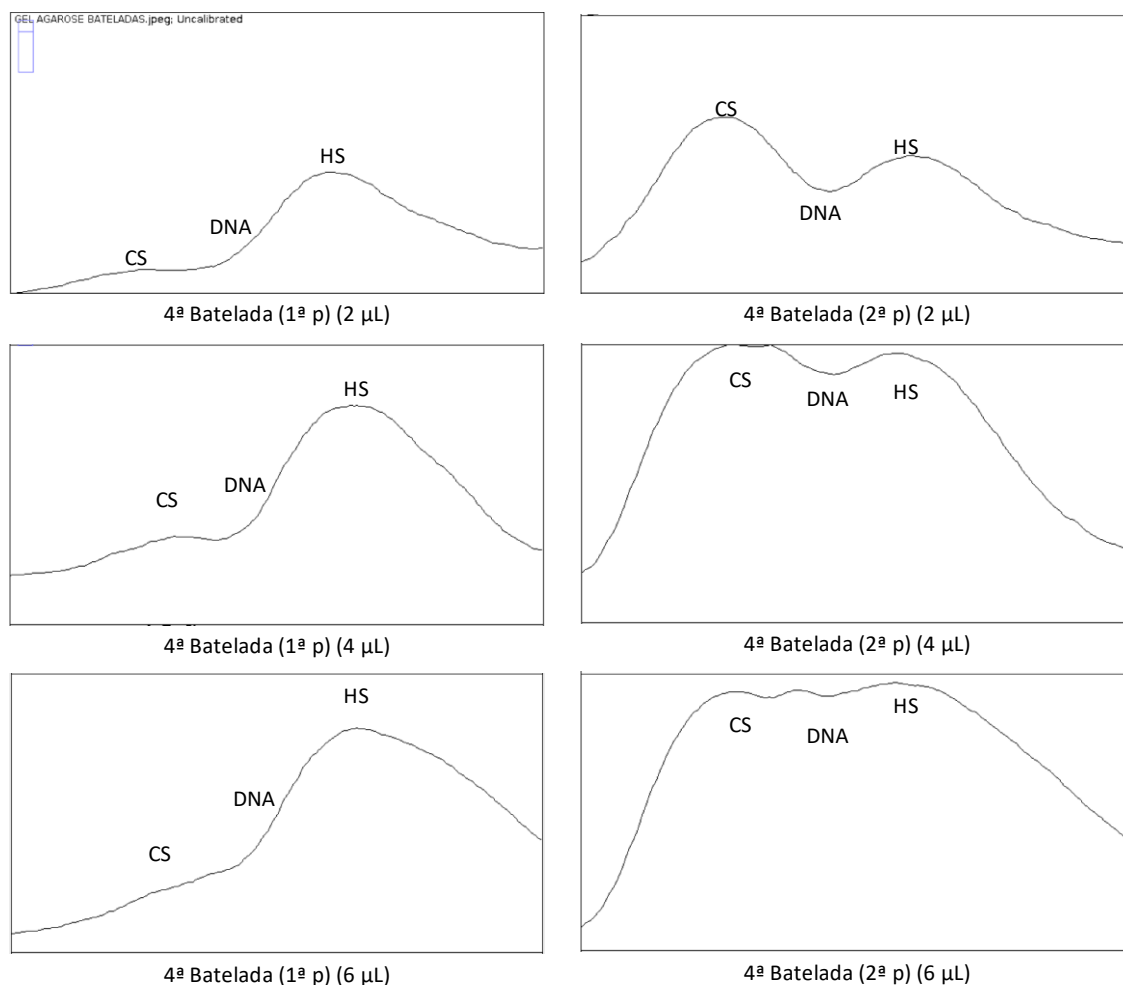
Os dados mostram que essa etapa pode ser importante para a purificação de HS das bateladas, pois a dessalinização conseguiu tirar boa parte do sal presente nas amostras. Entretanto, houve perdas expressivas das amostras analisadas após a dessalinização, como mostra na Tabela 4.4:

Tabela 4.4 - Perdas de massa após dessalinização.

Amostras	% Massa Perdida
1ª batelada	75%
2ª batelada	60%
3ª batelada	32%
4ª batelada (1ª p)	34%
4ª batelada (2ª p)	31%
5ª batelada	37%

Fonte: elaborado pelo autor

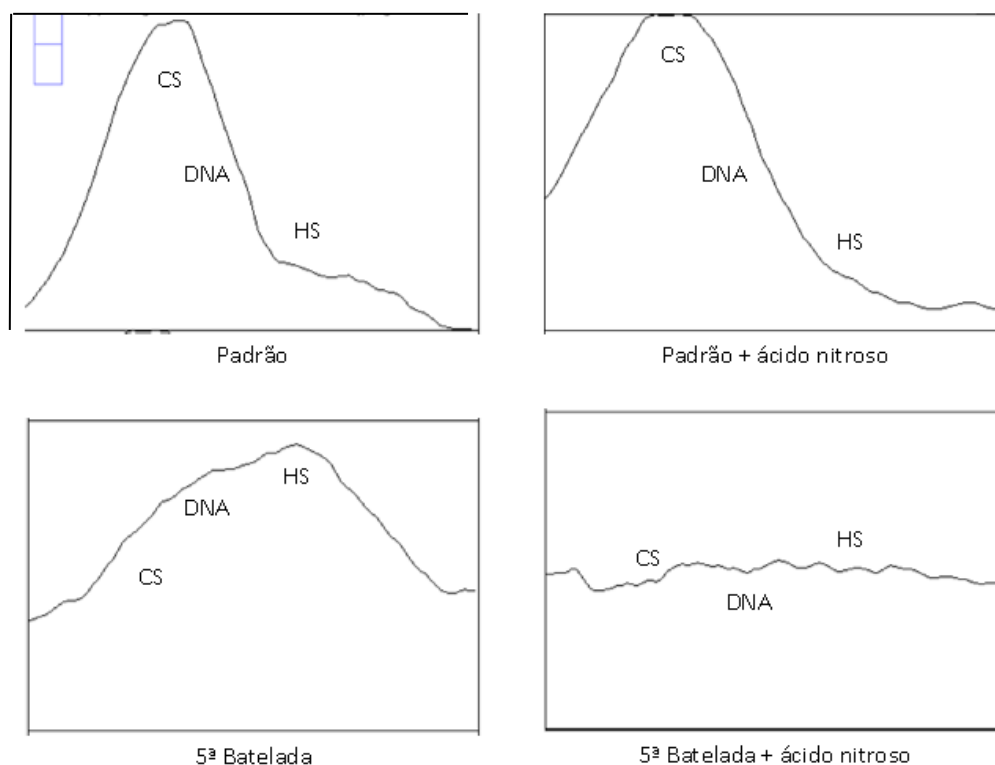
Quadro 4.1 - Análise no densímetro da 1ª e 2ª precipitações da 4ª batelada.



Fonte: elaborado pelo autor

Como pode ser observado no quadro 4.1, os resultados da 4ª batelada, é possível ver uma maior quantidade de HS na 1ª precipitação em relação a 2ª, reforçando a tese de que apesar de haver pouca contaminação de CS na 1ª precipitação, uma parte considerável do HS também é perdida na 2ª precipitação.

Quadro 4.2 - Análise no densímetro da 5ª batelada com ácido nítrico.



Fonte: elaborado pelo autor

Como pode ser observado no quadro 4.2, os resultados da 5ª batelada, o ácido nitroso comprova a existência de HS na amostra, sendo possível ver uma maior quantidade de HS quando comparada com a de CS, mas ainda existe uma leve contaminação de DNA na amostra.

4.2 ANÁLISE TÉCNICO-ECONÔMICA

Para encadear a discussão da avaliação técnico-econômica do processo de catálise enzimática para extração de compostos anti-metastática, esse tópico foi dividido em 4 etapas, sendo elas: a análise dos índices técnicos, a determinação do custo de investimento, a determinação dos custos operacionais e a determinação do preço mínimo de venda (MSP) do Heparan Sulfato. Tratando-se de um produto novo, os índices econômicos e custos de matéria-prima foram reportados pelos ensaios realizados na planta modular de escala piloto.

4.2.1 Análise técnica

Os índices técnicos foram obtidos através das bateladas realizadas na planta piloto, sendo utilizadas para o desenvolvimento da análise econômica. Com base nisso, o

consumo de cada utilidade foi normalizado em função do total de HS produzido. Com os resultados, a Tabela 4.5 apresenta os indicadores de consumo para as principais utilidades e matérias-primas consumidas para uma capacidade produtiva de 4 bateladas por mês.

Tabela 4.5 - Capacidade operacional por batelada e anual e seus índices técnicos de produção.

Item	Capacidade batelada	Capacidade anual	Índice técnico
Produto			
Heparan Sulfato	5,6 g/bat	0,384 kg/ano	
Matérias-primas			
Molusco seco	0,8 kg/bat	38,4 kg/ano	0,14 kg/g HS
Papaína	0,16 kg/bat	7,68 kg/ano	0,03 kg/g HS
Água destilada	0,01 m ³ /bat	0,61 m ³ /ano	0,00 m ³ /g HS
Solução tampão (5X)	3,2 L/bat	0,15 L/ano	0,57 L/g HS
NaOH 30%	0,4 L/bat	0,02 L/ano	0,07 L/g HS
HCl 6M	0,83 L/bat	0,04 L/ano	0,15 L/g HS
CPC 10%	0,8 L/bat	0,04 L/ano	0,14 L/g HS
CPC 0,05%	0,8 L/bat	0,04 L/ano	0,14 L/g HS
NaCl 2M: EtOH (15%)	0,4 L/bat	0,02 L/ano	0,07 L/g HS
Etanol PA	1,06 L/bat	0,05 L/ano	0,19 L/g HS
NaCl 2%	0,48 L/bat	0,02 L/ano	0,09 L/g HS
Utilidades			
Eleticidade	120 kW	5,76 MWh	21,43 kWh/g HS
Água	40 m ³ /h	1920 m ³ /ano	7,14 m ³ /g HS

Fonte: elaborado pelo autor

4.2.2 Custos operacionais (OPEX)

A partir dos resultados provenientes do balanço de massa e de energia das bateladas realizadas, foi possível determinar os custos operacionais do processo de catálise enzimática para extração de HS. Neste trabalho foi utilizada a metodologia apresentada por Turton et al. (2018) para determinação de cada fração que compõe os custos operacionais. Com isso, dividiu-se os resultados de custos operacionais em três. O primeiro, referente aos custos variáveis, isto é, os custos relacionados a matéria-prima e

utilidades de processo. O segundo, relacionado à custos fixos diretos, que são referentes aos custos de mão de obra, manutenção e despesas administrativas. Por fim, o terceiro está relacionado aos custos fixos indiretos, sendo representado por despesas de distribuição e vendas, pesquisas e desenvolvimento, e custos administrativos gerais.

Tabela 4.6 - Custos das matérias-primas e utilidades.

<i>Item</i>	<i>Preço</i>	<i>Unidade</i>
Matérias-primas		
Molusco seco	0,00	R\$/kg
Papaína	4.801,00	R\$/kg
Água destilada	6,01	R\$/m ³
Solução tampão (5X)	25,60	R\$/L
NaOH 30%	9,59	R\$/L
HCl 6M	42,01	R\$/L
CPC 10%	348,00	R\$/L
CPC 0,05%	17,42	R\$/L
NaCl 2M: EtOH (15%)	39,05	R\$/L
Etanol PA	22,84	R\$/L
Utilidades		
Eletricidade	0,53	R\$/kWh
Água	0,02	R\$/m ³

Fonte: elaborado pelo autor

Tabela 4.7 - Custos fixos diretos e indiretos.

Item	Quantidade	Preço (R\$/ano)	Valor (R\$/ano)
Equipe de operadores	2 x 1 turnos	1.879 por operador	R\$ 45.105,13
Equipe de supervisores	0 x 1 turnos	4.014 por supervisor	R\$ 48.172,49
Custos totais com mão de obra de operação (OLC)			R\$ 93.277,61
Equipe de laboratório	-	10,0% do OLC	R\$ 9.327,76
Equipe de escritório	-	10,0% do OLC	R\$ 9.327,76
Equipe de operadores de planta	-	8,0% do OLC	R\$ 7.462,21
Custos totais com mão de obra			R\$ 111.933,13
Suprimentos de operação	-	0,2% do CAPEX	R\$ 2.233,11
Manutenção e reparos	-	1,0% do CAPEX	R\$ 14.887,43
Custos totais com suprimentos			R\$ 17.120,55
Overhead de administração	-	55,0% do OLC	R\$ 51.302,69
Overhead de produção	-	1,2% do CAPEX	R\$ 8.932,46
Custos fixos adicionais			R\$ 84.055,03

CUSTOS FIXOS DIRETOS		R\$ 213.108,71
Item	Preço (R\$/ano)	Valor (R\$/ano)
Custos administrativos	16,5% do OLC	R\$ 15.390,81
Custos com gestão	0,3% do CAPEX	R\$ 2.233,11
Distribuição e vendas	8,0% do OPEX	R\$ 26.298,31
Pesquisa e desenvolvimento	3,0% do OPEX	R\$ 9.861,87
Patentes e royalties	0,0% do OPEX	R\$ -
CUSTOS FIXOS INDIRETOS		R\$ 53.784,10

Fonte: elaborado pelo autor

Tabela 4.8 - Custos operacionais variáveis totais em diferentes cenários.

Item	Valor (R\$/ano)			
	4 Bateladas	6 Bateladas	8 Bateladas	10 Bateladas
Molusco seco	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Papaína	R\$ 36.871,68	R\$ 55.307,52	R\$ 73.743,36	R\$ 92.179,20
Água destilada	R\$ 0,01	R\$ 0,02	R\$ 0,03	R\$ 0,03
Solução tampão (5X)	R\$ 3.932,16	R\$ 5.898,24	R\$ 7.864,32	R\$ 9.830,40
NaOH 30%	R\$ 184,13	R\$ 276,19	R\$ 368,26	R\$ 460,32
HCl 6M	R\$ 1.673,68	R\$ 2.510,52	R\$ 3.347,36	R\$ 4.184,20
CPC 10%	R\$ 13.363,20	R\$ 20.044,80	R\$ 26.726,40	R\$ 33.408,00
CPC 0,05%	R\$ 668,93	R\$ 1.003,39	R\$ 1.337,86	R\$ 1.672,32
NaCl 2M: EtOH (15%)	R\$ 749,76	R\$ 1.124,64	R\$ 1.499,52	R\$ 1.874,40
Etanol PA	R\$ 1.158,04	R\$ 1.737,06	R\$ 2.316,09	R\$ 2.895,11
Total matéria-prima	R\$ 58.744,90	R\$ 88.117,35	R\$ 117.489,80	R\$ 146.862,25
Eletricidade	R\$ 3.052,80	R\$ 4.579,20	R\$ 6.105,60	R\$ 7.632,00
Água	R\$ 38,40	R\$ 57,60	R\$ 76,80	R\$ 96,00
Total utilidades	R\$ 3.091,20	R\$ 4.636,80	R\$ 6.182,40	R\$ 7.728,00
OPEX	R\$ 61.836,10	R\$ 92.754,15	R\$ 123.672,20	R\$ 154.590,25

Tabela 4.9 - OPEX, custos fixos diretos e indiretos em diferentes cenários.

Componente	% OPEX	Valor (R\$/ano)			
		4 Bateladas	6 Bateladas	8 Bateladas	10 Bateladas
OPEX	18,8%	R\$ 61.836,10	R\$ 92.754,15	R\$ 123.672,20	R\$ 154.590,25

Custos diretos	fixos	64,8%	R\$ 213.108,71	R\$ 213.108,71	R\$ 213.108,71	R\$ 213.108,71
Custos indiretos	fixos	16,4%	R\$ 53.784,10	R\$ 53.784,10	R\$ 53.784,10	R\$ 53.784,10
OPEX		100,0%	R\$ 328.728,91	R\$ 359.646,96	R\$ 390.565,01	R\$ 421.483,06
Créditos			R\$ -			

Fonte: elaborado pelo autor

Os resultados dos cenários avaliados foram baseados nos valores obtidos do cenário de 4 bateladas por mês, pois ainda não existe uma consistência e disponibilidade de matéria-prima para mais de 4 bateladas por mês, com os resultados sendo estimados com base nos índices técnicos.

Com os dados apresentados, é possível verificar que os custos operacionais totais das plantas de capacidade de 4, 6, 8 e 10 bateladas foram de 0,329 MMR\$/ano, 0,359 MMR\$/ano, 0,391 MMR\$/ano e 0,421 MMR\$/ano, com o custo operacional específico sendo de 1223,00 R\$/g HS, 901,00 R\$/g HS, 741,00 R\$/g HS e 644,00 R\$/g HS,

4.2.3 Preço mínimo de venda (MSP)

Após a determinação dos custos de investimento e dos custos operacionais da planta piloto, foi possível determinar o preço mínimo de venda de HS de acordo com a metodologia e premissas adotadas na Seção 3.6.4 e do custo de equidade apresentado na Seção 3.6.3. Assim, encontrou-se um MSP de 1947,80 R\$/g HS para a produção de 269 g HS/ano, 1385,00 R\$/g HS para 403 g HS/ano, 1103,00 R\$/g HS para 538 g HS/ano e 943,00 R\$/g HS para 672 g de HS/ano.

Tabela 4.10 - MSP do HS para diferentes cenários de produtividade.

Cenários avaliados	4 bat/mês	6 bat/mês	8 bat/mês	10 bat/mês	Batelada/ano
Produção anual de HS	269	403	538	672	g/ano
CAPEX	R\$ 0,744	R\$ 0,744	R\$ 0,744	R\$ 0,744	milhões R\$
OPEX	R\$ 0,329	R\$ 0,359	R\$ 0,391	R\$ 0,421	milhões R\$/ano
MSP	R\$ 1947,80	R\$ 1385,00	R\$ 1103,00	R\$ 943,00	R\$/g

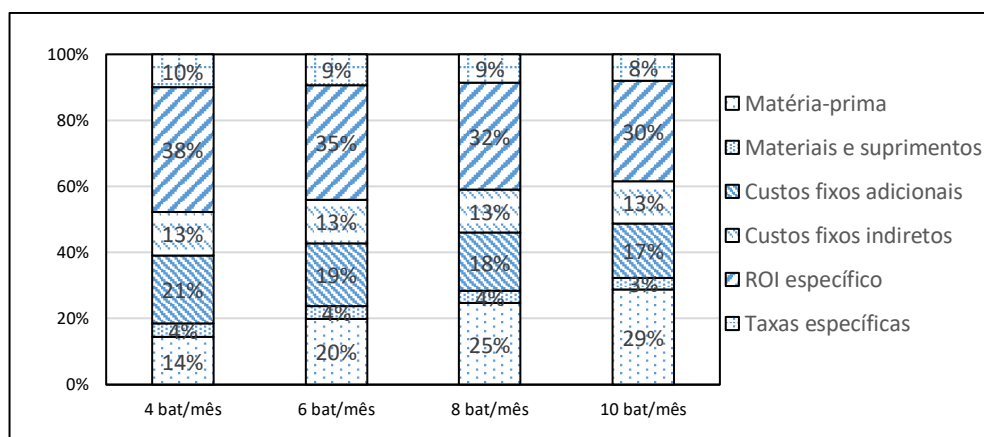
Fonte: elaborado pelo autor

Tratando-se de um produto novo no mercado, não existem parâmetros de comparação para o valor calculado para a venda de HS no mercado. Além disso, a composição do MSP do HS encontrado para as quatro capacidades de produção podem ser observados na Tabela 4.11, e sua composição percentual no Gráfico 4.2.

Tabela 4.11 - Composição do MSP nas capacidades avaliadas.

Componente (R\$/g HS)	Capacidade			
	4 bat/mês	6 bat/mês	8 bat/mês	10 bat/mês
Matéria-prima	R\$ 218,50	R\$ 218,50	R\$ 218,50	R\$ 218,50
Materiais e suprimentos	R\$ 63,70	R\$ 42,50	R\$ 31,80	R\$ 25,50
Custos fixos adicionais	R\$ 312,70	R\$ 208,50	R\$ 156,40	R\$ 125,10
Custos fixos indiretos	R\$ 200,10	R\$ 142,90	R\$ 114,30	R\$ 97,10
ROI específico	R\$ 572,50	R\$ 381,70	R\$ 286,30	R\$ 229,00
Taxas específicas	R\$ 152,30	R\$ 101,50	R\$ 76,10	R\$ 60,90

Gráfico 4.2 - Composição dos MSP de acordo com os casos base avaliados.



Fonte: elaborado pelo autor

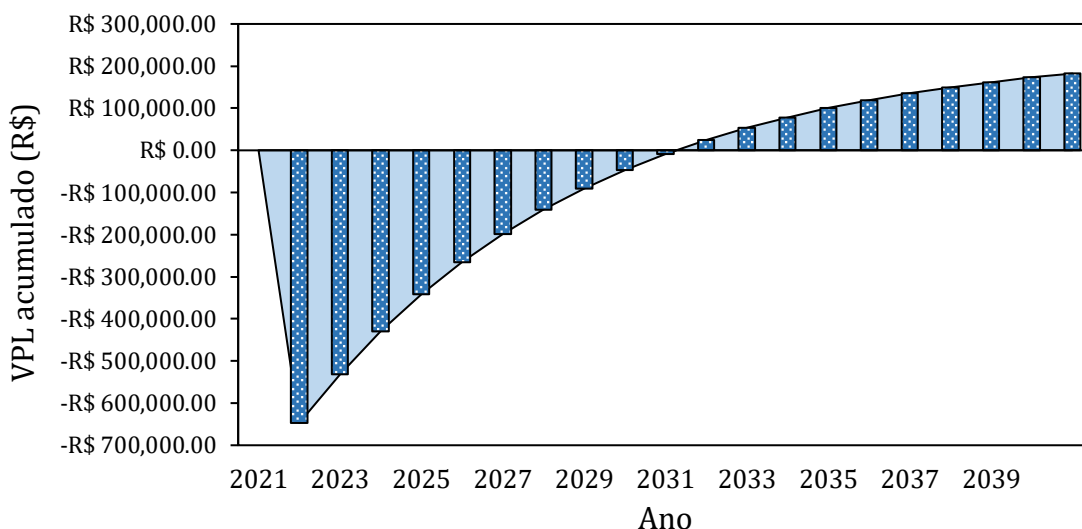
É possível notar que o MSP do HS nos quatro cenários avaliados apresenta um percentual elevado do custo de ROI específico. Isso se explica pelo CAPEX específico ser alto em relação a baixa capacidade de produção. Cerca de 30-40% do MSP são estimados pelo ROI específico, seguido por cerca de 14-30% da matéria-prima e cerca de 20% dos custos fixos adicionais.

4.2.4 Fluxo de caixa

Nesta seção, foi elaborado um fluxo de caixa com base nas premissas citadas na Seção 3.6.4 e nos conceitos apresentados na Seção 2.5.3. Utilizou-se apenas o caso de 4 bateladas ao mês para essa avaliação, pois as bateladas na planta tiveram procedimentos de operacionalização para apenas 4 bateladas por mês. É possível observar na Gráfico 4.3

é possível avaliar os indicadores chaves dessa estimativa como: VPL, tempo de *payback* e taxa interna de retorno (TIR).

Gráfico 4.3 - Fluxo de caixa do processo de catálise enzimática na planta piloto.



Fonte: elaborado pelo autor

É possível observar que o valor presente líquido no fim do horizonte de investimento de 20 anos foi de R\$ 182.220,80, o tempo de *payback* foi de 9,8 anos, a taxa interna de retorno foi de 20 % e o ROE foi de 21%. Como verificado, o fluxo de caixa apresenta um tempo de *payback* um pouco abaixo do horizonte de investimento, um VPL positivo, ou seja, uma taxa interna de retorno (TIR) superior à taxa mínima de atratividade (TMA), portanto, podemos inferir que o projeto apresenta potencial de viabilidade econômica.

CAPÍTULO 5 – CONCLUSÕES E SUGESTÕES

5.1 CONCLUSÕES E SUGESTÕES

Neste trabalho de conclusão de curso foram realizadas operações em bateladas do processo de catálise enzimática para extração de polissacarídeos sulfatados derivados do molusco marinho *N. Nodosus* na planta modular de escala piloto. O projeto foi financiado pelo Ministério da Saúde e teve parceria entre UFRJ e ISI, com a operacionalização sendo realizada no Instituto Senai de Inovação, Biossintéticos e Fibras. A elaboração do procedimento foi determinante para a execução das bateladas iniciais, com o intuito de

realizar os testes operacionais de cada equipamento, painel de controle e afins, com otimizações do processo ocorrendo ao longo das bateladas, como a implantação do choque de pH e aplicação de apenas 1 precipitação seletiva.

Após as bateladas, foi possível avaliar a composição das amostras para determinação da presença de HS no produto. O gel de agarose mostrou contaminação de DNA e CS nas 3 primeiras bateladas, com os testes de choque de pH mostrando eficiência para a remoção de DNA, enquanto a 4ª e 5ª bateladas apresentaram pouca contaminação, com a banda de HS em evidência. A análise de condutividade mostrou a necessidade da implementação da etapa de dessalinização pois conseguiu eliminar boa parte do NaCl presente nas amostras, porém ela resultou na perda % de massa de produto de cada amostra analisada. A análise de densidade mostrou forte contaminação nas 3 primeiras bateladas, com a partir da 4ª batelada apresentando baixa concentração de contaminantes como DNA e CS. E por último, a análise de dosagem apresentou a existência de polissacarídeos sulfatados nas amostras, contudo valores muito altos nas 1ª, 2ª e 5ª bateladas podem indicar contaminação de outros polissacarídeos e de DNA, como já estimados pelo próprio gel de agarose.

Em seguida, após a realização das bateladas e com o CAPEX já pré-estabelecido em R\$ 744.371,53 foi possível estimar os índices técnicos do processo e o OPEX de cada capacidade de produção. Os índices técnicos das matérias-primas para a realização do processo na planta piloto foram de 0,14 kg/g HS para a víscera seca, 0,03 kg/g HS para papaína, 0,002 m³/g HS para água destilada, 0,57 L/g HS de solução tampão (5X), 0,07 L/g HS de NaOH 30%, 0,15 L/g HS de HCl 6M, 0,14 L/g HS de CPC 10%, 0,14 L/g HS de CPC 0,05%, 0,07 L/g HS de etanol PA e 0,09 L/g HS de NaCl 2%, e para as utilidades foram de 21,43 kWh/g HS de eletricidade e 7,14 m³/g HS de água para aquecimento e resfriamento dos reatores. Os custos operacionais para o cenário de 4 bateladas por mês foram de 328.728,91 R\$/ano, para 6 bateladas por mês foram de 359.646,96 R\$/ano, para 8 bateladas por mês foram 390.565,01 R\$/ano e para 10 bateladas por mês foram 421.483,06 R\$/ano. Além disso, foi possível calcular os custos operacionais específicos para cada cenário avaliado resultando em 1223,00 R\$/g HS para 4 bateladas por mês, 901,00 R\$/g HS para 6 bateladas por mês, 741,00 R\$/g HS para 8 bateladas por mês e 644,00 R\$/g HS para 10 bateladas por mês.

Através do CAPEX já estabelecido e as estimativas de OPEX do projeto, encontrou-se um MSP de 1947,80 R\$/g HS para a produção de 269 g HS/ano, 1385,00 R\$/g HS para 403 g HS/ano, 1103,00 R\$/g HS para 538 g HS/ano e 943,00 R\$/g HS para

672 g de HS/ano. Foi possível notar o preço de venda do produto está muito relacionado a sua baixa capacidade de produção e o alto valor de investimento, com o ROI representando acima de 30% de sua composição. Como é um produto novo no mercado, não existem parâmetros de comparação para este produto devido as suas propriedades únicas.

Além disso, pela avaliação do fluxo de caixa no horizonte de investimento aplicado, foi possível obter um valor presente líquido de R\$ 182.220,80, o tempo de *payback* foi de 9,8 anos e a taxa interna de retorno (TIR) foi de 17%. O projeto apresenta um elevado custo de investimento inicial e baixa capacidade de produção, mostrando que a planta apresenta retorno financeiro de longo prazo, inferindo-se que o projeto apresenta potencial de viabilidade econômica.

5.2 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Este trabalho foi focado na análise técnico-econômica-financeira de uma planta piloto multiuso referente ao processo de catálise enzimática para extração de polissacarídeos sulfatados derivados do molusco marinho *N. Nodosus*. Durante o processo foram feitas análises a respeito dos rendimentos e efluentes gerados ao longo do processo, além de serem programadas futuras otimizações ao longo do processo para se ter um melhor rendimento. Cabe ressaltar que poucos trabalhos apresentam explicações e detalhamentos de elaboração para análises econômicas de plantas pilotos. Dessa forma, podem ser avaliados em trabalhos futuros:

- ❖ Adicionar análise de RMN das amostras para maiores dados de pureza;
- ❖ Realizar estudos sobre alternativas para os subprodutos derivados dos efluentes do processo;
- ❖ Implementação de otimizações no processo para aumento do rendimento e diminuição do preço de venda;
- ❖ Produção de outros fármacos e de bioestimulantes com outras matérias-primas derivadas da fauna e flora marinha, como algas marinhas, a fim de realizar uma análise técnico-econômica do processo.



6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AACE, 2019. COST ESTIMATE CLASSIFICATION SYSTEM - AS APPLIED IN ENGINEERING, PROCUREMENT, AND CONSTRUCTION FOR THE PROCESS INDUSTRIES, Morgantown: AACE International

ABRAHAMA, R. E. et al. Optimisation of biorefinery production of alginate, fucoidan and laminarin from brown seaweed *Durvillaea potatorum*. ELSEVIER, Australia, v. 38, n. 1, p. 1-12, dez./2018.



AZZONI, Adriano Rodrigues; M.S. PLANTAS COMO BIORREATORES: RECUPERAÇÃO E PURIFICAÇÃO DE APROTININA RECOMBINANTE A PARTIR DE SEMENTE DE MILHO TRANSGÊNICO . Curso de Pós-Graduação em Engenharia Química , Campinas-SP, v. 1, n. 1, p. 1-142, mai./2002.

BAUMMAN, C. T., 2014. Cost-to-Capacity Method: Applications and Considerations. The M&Ts Journal.

CASTELLANOS, D. C. R. A. G. PRINCIPIOS BÁSICOS DE ESCALADO. Editorial Universitaria del Ministerio de Educación Superior de la República de Cuba, Cuba, v. 1, n. 1, p. 1-139, dez./2000.

CALIXTO, J. B.; SIQUEIRA JÚNIOR, J. M. Desenvolvimento de medicamentos no Brasil: desafios. Gazeta Médica da Bahia. Bahia, v.78, suplemento 1, p.98- 106, 2008.

CHERUBINI, F., 2010. The biorefinery concept: Using biomass instead of oil for producing energy and chemicals. Energy Conversion and Management, Março 6, pp. 1412-1421.

CHRISTIANO, L.R., MAURO, P. EFEITOS DA INIBIÇÃO DA AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA POR GLICOSAMINOGLICANOS EXTRAÍDOS DO MOLUSCO NODIPECTENS NODOSUS, NA ATIVIDADE ANTITROMBÓTICA. I Seminário científico da FACIG, v.1, n.1, 2015.

Cooley, L. and Linn, F. J. Taking Innovation to scale: Methods, Applications and lessons. Results for development institute, (R4D), Washington, 2014.

DIETRICH, C.P.; DIETRICH, S.M.C. Eletrophoretic behaviour of acidmucopolysaccharides in diamine buffers. **Anal. Biochemistry**, v.70, n.2, p.645-647, 1976

DREYFUSS, J. L. et al. Heparan sulfate proteoglycans: structure, protein interactions and cell signaling. Scielo, São Paulo - Brasil, v. 1, n. 1, p. 1-23, out./2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/aabc/a/csTxVGX34MXmdch6jcfms6s/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 12 nov. 2021.

DUNN, William C. Fundamentals of Industrial Instrumentation and Process Control. 2. ed. Ottawa - USA: McGraw-Hill Education, 2018. p. 1-477.

FERREIRA, F. G.; POLLI, M. C.; OSHIMA FRANCO, Y.; FRACETO, L. F. Fármacos: do desenvolvimento à retirada do mercado. Revista Eletrônica de Farmácia. Goiás, v.6, n.1, p.14-24, 2009.

GALBAN, DIAZ V., KETTELHUT I. C. "Mecanismos de Proteólise e seus Fundamentos". Oct./2006. Disponível em: <https://web.archive.org/web/20061028054312/http://www.rbi.fmrp.usp.br/proteol/proteol.htm>.

GANDRA, M., CAVALCANTE, M.C., PAVÃO, M.S. Anticoagulant sulfated glycosaminoglycans in the tissues of the primitive chordate *Styela plicata* (Tunicata). *Glycobiology*, v. 10, n. 12, p. 1333–1340, 2000.

GARDINGO, M. D. F. Tratamento de águas e efluentes contendo surfactantes através do sistema peróxido de hidrogênio / hipoclorito. Dissertação de Mestrado, Rio de Janeiro - RJ, v. 1, n. 1, p. 1-13, mar./2010.

GOMES, A. M. et al. Unique Extracellular Matrix Heparan Sulfate from the Bivalve *Nodipecten nodosus* (Linnaeus, 1758) Safely Inhibits Arterial Thrombosis after Photochemically Induced Endothelial Lesion. *THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY*, Rio de Janeiro - RJ, v. 285, n. 1, p. 1-12, dez./2009.

GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. *Revista Estudos Avançados*. São Paulo, v.24, n.70, p.81-98, 2010.

HARMSSEN, Jan. *Industrial Process Scale-up: A Practical Guide from Idea to Commercial Implementation* by Jan Harmsen. 1. ed. [S.l.]: ELSEVIER, 2013.

HOPPE, S., SHIKIDA, P. F. A. & SILVA, J. R. d., 2009. ANÁLISE ECONÔMICOFINANCEIRA DA IMPLANTAÇÃO DE UMA DESTILARIA PARA PRODUÇÃO DE ÁLCOOL CARBURANTE A PARTIR DA MANDIOCA. *Revista Brasileira de Gestão Urbana*, 1(2), pp. 245-257.

HOUSON, Lan. *Process Understanding: For Scale-Up and Manufacture of Active Ingredients*. 1. ed. [S.l.: s.n.], 2009.

IHERING, Rodolpho von (1968). *Dicionário dos Animais do Brasil*. São Paulo: Editora Universidade de Brasília. p. 413. 790 páginas

JÚNIOR, J. F. D. S. Sustentabilidade no setor industrial químo-farmacêutico: análise de conceitos gerais e de relatórios de sustentabilidade. TCC, Porto Alegre - RS, p. 1-56, jun./2010. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/70116/000821943.pdf?sequen>.

LEVIN, Michael. *Pharmaceutical Process Scale-Up*. 1. ed. USA: Marcel Dekker, Inc., 2002. p. 1-583.

LOMBARDINO, J. G.; LOWE, J. A. The role of the medicinal chemist in drugDiscovery – then and now. *Nature Reviews Drug Discovery*. London, v.3, n.10,p.853-862, 2004.

MCCANN, N. C. C. A. M. C. Redesigning plant cell walls for the biomass-based bioeconomy. *JBC Reviews*, Indiana-USA, v. 1, n. 1, p. 1-15, ago./2020.

MEER, J. V. D; BOS, E. K. A. L. J. V. D. From Farm to Pharma: An Overview of Industrial Heparin Manufacturing Methods. *Molecules*, Basel - Switzerland, v. 1, n. 1, p. 1-13, jun./2017.

MEISENBERG, GERHARD, SIMMONS, WILLIAM H. (2006). *Principles of medical biochemistry*. Londres: Elsevier. ISBN 978-0-323-02942-1

NETO, E. M. C. Os moluscos na zooterapia: medicina tradicional e importância clínico-farmacológica. *Biotemas*, – Feira de Santana – Bahia, v. 1, n. 1, p. 1-8, dez./2005.

PERRY, D. W. G. A. R. H. *Perrys Chemical Engineers Handbook*. 8. ed. USA: McGraw-Hill Companies, 2008. p. 5-2735.

RAPINI, Márcia Siqueira; BARBOSA, A. C. Q. Inovação, Ciência, Tecnologia e Gestão - a UFMG em Perspectiva: Centros de Provas de Conceito e de Escalonamento e a Transferência e o Licenciamento de Tecnologias de ICT para Empresas: estratégia para consolidar a Inovação. 1. ed. UFMG: Cedeplar, 2021. p. 1-607.

RODRIGUES, J. A. G. et al. Purificação, caracterização físico-química e atividade anticoagulante de glicosaminoglicanos isolados da pele de tilápia do Nilo (*Oreochromis niloticus*). *Acta Scientiarum. Technology*, Fortaleza- Ceará, v. 1, n. 1, p. 1-9, out./2011.

SADHUKHAN, J., Ng, K. S. & MARTINEZ, E. H., 2014. *Biorefineries and Chemical Processes: Design, Integration and Sustainability Analysis*. 1 ed. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd

SARRAZIN, Stephane; LAMANNA, William C.; ESKO, Jeffrey D.. *Heparan Sulfate Proteoglycans*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, San Diego, Califórnia - USA, v. 1, n. 1, p. 1-34, jun./2010.

SCHMIDELL, W. et al. *Biotecnologia industrial*. 2. ed. Brasil: Edigar Blücher LTDA, 1983. p. 3-562.

SINNOT, K. R., 2005. *Chemical Engineering Design*. 4 ed. Oxford: Coulson & Richardson's. Statista, 2019. Fuel ethanol production worldwide in 2018, by country (in million gallons). [Online]

Shane, S. A.; Academic Entrepreneurship: University Spinoffs and Wealth Creation, Edward Elgar: Cheltenham, 2004.

SCHWARTZMAN, S. A pesquisa científica e o interesse público. Revista Brasileira de Inovação, Rio de Janeiro: Finep, 2001. p. 368.

Speziali, M. G.; Guimarães, P. P. G.; Sinisterra, R. D.; *Quim. Nova* **2012**, 35, 1700-1705.

TEMPLETON, D. M. The basis and applicability of the Dimethylmethylene blue binding assay for sulfated glycosaminoglycans. *Connective Tissue Research*, Philadelphia, v. 17, n. 1, p. 23-32, 1988.

THORPE, M.; RIDGMAN, T. Identifying and sharing the knowledge required for scaling up innovative technology in the process industry. *International Journal of Innovation and Technology Management*. v. 13, n. 6, 2016.

TOWLER, G. & SINNOT, R., 2008. CHEMICAL ENGINEERING DESIGN: Principles, Practice and Economics of Plant and Process Design. Burlington: Butterworth-Heinemann.

TURTON, R., SHAEIWITZ, J. A., BHATTACHARYYA, D. & WHITING, W. B., 2018. Analysis, Synthesis, and Design of Chemical Processes. 5 ed. s.l.:Prentice Hall.

UNIVASF.EDU. SISTEMAS OPERACIONAIS Escalonamento de Processos. Disponível em: <http://www.univasf.edu.br/~andreza.leite/aulas/SO/ProcessosEscalonamento.pdf>. Acesso em: 22 set. 2021.

VASCONCELLOS, E. P. et al. ESCALONAMENTO DE TECNOLOGIAS: DESENVOLVIMENTO DE PRODUTO E PROCESSO DO LABORATÓRIO À ESCALA PILOTO CONECTADO AO MERCADO (PARTE 1). *Quim. Nova*, Ouro Preto-MG, v. 1, n. 1, p. 1-8, nov./2020.





Datas e horários baseados no fuso horário (GMT -3:00) em Brasília, Brasil
Sincronizado com o NTP.br e Observatório Nacional (ON)
Certificado de assinatura gerado em 05/07/2022 às 01:56:13 (GMT -3:00)

TCC Pedro A. Mello pós-banca

ID única do documento: #61a49ae0-12b2-4d26-9256-f0dc2c09b30c

Hash do documento original (SHA256): 4b88d15a79ae18252d9510e90663911968254f0663ebf82b69ec3da679432ed3

Este Log é exclusivo ao documento número #61a49ae0-12b2-4d26-9256-f0dc2c09b30c e deve ser considerado parte do mesmo, com os efeitos prescritos nos Termos de Uso.

Assinaturas (4)

- ✓ **Hector Napoleão Cozendey da Silva (Participante)**
Assinou em 05/07/2022 às 11:17:33 (GMT -3:00)
- ✓ **Alex Vazzoler (Participante)**
Assinou em 05/07/2022 às 06:50:04 (GMT -3:00)
- ✓ **Tainá da Conceição Pereira (Participante)**
Assinou em 05/07/2022 às 08:43:45 (GMT -3:00)
- ✓ **Rafael da Silva Araújo (Participante)**
Assinou em 05/07/2022 às 12:11:54 (GMT -3:00)

Histórico completo

Data e hora

05/07/2022 às 01:56:13
(GMT -3:00)

05/07/2022 às 09:50:04
(GMT -3:00)

Evento

Pedro Afonso solicitou as assinaturas.

Alex Vazzoler (Autenticação: e-mail vazzoleralex@hotmail.com; IP: 177.38.98.162) assinou. Autenticidade deste documento poderá ser verificada em <https://verificador.contraktor.com.br>. Assinatura com validade jurídica conforme MP 2.200-2/01, Art. 10º, §2.



Data e hora

05/07/2022 às 11:43:45
(GMT -3:00)

Evento

Tainá da Conceição Pereira (Autenticação: e-mail
tcpereira@cetiqt.senai.br; IP: 201.57.32.98) assinou. Autenticidade deste documento poderá ser verificada em <https://verificador.contraktor.com.br>. Assinatura com validade jurídica conforme MP 2.200-2/01, Art. 10o, §2.

05/07/2022 às 14:17:33
(GMT -3:00)

Hector Napoleão Cozendey da Silva (Autenticação: e-mail
hnsilva@cetiqt.senai.br; IP: 177.38.98.162) assinou. Autenticidade deste documento poderá ser verificada em <https://verificador.contraktor.com.br>. Assinatura com validade jurídica conforme MP 2.200-2/01, Art. 10o, §2.

05/07/2022 às 15:11:54
(GMT -3:00)

Rafael da Silva Araújo (Autenticação: e-mail rsaraujo@cetiqt.senai.br; IP: 177.38.98.162) assinou. Autenticidade deste documento poderá ser verificada em <https://verificador.contraktor.com.br>. Assinatura com validade jurídica conforme MP 2.200-2/01, Art. 10o, §2.