



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA

LETÍCIA EDUARDA ALVES E ÁLVARES

**MODELAGEM MATEMÁTICA APLICADA À PRODUÇÃO DE 6-APA POR
HIDRÓLISE ENZIMÁTICA DA PENICILINA G EM REATOR BATELADA**

BELÉM – PARÁ
2025

LETÍCIA EDUARDA ALVES E ÁLVARES

**MODELAGEM MATEMÁTICA APLICADA À PRODUÇÃO DE 6-APA POR
HIDRÓLISE ENZIMÁTICA DA PENICILINA G EM REATOR BATELADA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia (PPGBIOTEC) da Universidade Federal do Pará (UFPA) como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Mestre em Biotecnologia.

Orientador: Prof. Dr. Bruno Marques Viegas
Coorientador: Prof. Dr. Emanuel Negrão Macêdo

BELÉM - PARÁ
2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

A473m Álvares, Leticia Eduarda Alves E.
Modelagem matemática aplicada à produção de 6-apa por
hidrólise enzimática da penicilina g em reator batelada / Leticia
Eduarda Alves E Álvares. — 2025.
55 f. : il. color.

Orientador(a): Prof. Dr. Bruno Marques Viegas
Coorientador(a): Prof. Dr. Emanuel Negrão Macêdo
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará,
Instituto de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em
Biotecnologia, Belém, 2025.

1. Numero de Biot mássico (Bim). 2. Numero de Biot
mássico (Bim). 3. Penicilina G. 4. Método das linhas (MOL).
5. CIEA. I. Título.

CDD 660.6

LETÍCIA EDUARDA ALVES E ÁLVARES

**MODELAGEM MATEMÁTICA APLICADA À PRODUÇÃO DE 6-APA POR
HIDRÓLISE ENZIMÁTICA DA PENICILINA G EM REATOR BATELADA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia (PPGBIOTEC) da Universidade Federal do Pará (UFPA) como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Mestre em Biotecnologia.

Orientador: Prof. Dr. Bruno Marques Viegas

Coorientador: Prof. Dr. Emanuel Negrão Macêdo

Data da avaliação: 30/06/2025

Parecer:

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Bruno Marques Viegas - Orientador

Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia (PPGBIOTEC/ICB/UFPA)

Prof. Dr. Emanuel Negrão Macêdo - Coorientador

Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química (PPGEQ/ITEC/UFPA)

Prof. Dr. Fábio Gomes Moura - Membro interno

Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia (PPGBIOTEC/ICB/UFPA)

Prof. Dr. Helder Kiyoshi Miyagawa - Membro externo

Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Processos (PPGEP/ITEC/UFPA)

Profa. Dra. Luciana Rocha Barros Gonçalves - Membro externo

Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química (PPGEQ/CT/UFC)

Dedico esse trabalho a todos os brasileiros que acreditam na importância da ciência para o nosso País, em especial àqueles que contribuíram de alguma forma para esse trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus por ter proporcionado a oportunidade de viver essa jornada. Agradeço também à minha família, especialmente aos meus pais, Paulo Álvares e Francisléa Alves, por toda a paciência, carinho, apoio e cuidado ao longo da minha trajetória acadêmica, sem os quais nada disso seria possível. Às minhas irmãs, Laíse Álvares e Liz Álvares, minha gratidão por estarem sempre ao meu lado e por todo o suporte durante a caminhada até o mestrado.

Aos meus primos Nicole Alves, Cinara Alves, Jorge Alves e Casemiro Alves, obrigada pela parceria e pelo carinho de sempre, pelos convites para um lanche ou para jogar vôlei, que tornaram os dias mais leves.

Aos meus companheiros do GEPAM (Grupo de Engenharia de Processos da Amazônia), Lucas Formigosa, Willam Freire, Lidiane Soares e Victoria Freitas, agradeço pelo apoio e pela construção de um ambiente de trabalho tão acolhedor e prazeroso, além da ajuda essencial durante o mestrado. Estendo minha gratidão às amigas Mônica Pimenta, Elice Santos e Nathalia Moraes, pela amizade, companheirismo, conversas e cafés que ajudaram a manter o ânimo para concluir essa etapa.

Aos amigos da graduação, Arthur Lobato e Alcino Neto, obrigada pelo apoio nos momentos difíceis. Ao Alcino, pela ajuda nas disciplinas, e ao Arthur, pela leitura e revisão da dissertação comigo, gestos que foram fundamentais nesse processo. Também aos meus amigos de escola Pedro Costa e Beatriz por estarem comigo nos momentos que eu mais precisei.

Sou profundamente grata aos meus orientadores, professor Dr. Bruno Marques Viegas e professor Dr. Emanuel Negrão Macêdo, por acreditarem em mim e embarcarem no desafio desta dissertação. Suas orientações, paciência e apoio constante foram essenciais para meu desenvolvimento e para a compreensão dos fenômenos estudados. Muito obrigada.

Agradeço também à Universidade Federal do Pará (UFPA), por ser o espaço que me acolheu desde a graduação, oferecendo um ambiente fértil para o aprendizado e crescimento pessoal. Foi na UFPA que conheci pessoas incríveis que contribuíram imensamente com a minha formação.

Por fim, à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), meu sincero agradecimento pelo fomento à pesquisa por meio da bolsa de estudos, sem a qual seria muito difícil chegar até aqui.

RESUMO

O ácido 6-aminopenicilânico (6-APA) é um intermediário beta-lactâmico de grande relevância industrial, com mercado estimado em USD 65,22 bilhões para 2029, sendo fundamental para a síntese de antibióticos semissintéticos. Sua produção pode ser realizada pela rota enzimática, que apresenta vantagens ambientais e econômicas, além de possibilitar o controle de parâmetros operacionais. O uso de enzimas imobilizadas nessa rota assegura maior proteção contra desnaturação, possibilidade de reutilização, manutenção da atividade catalítica e maior estabilidade térmica e química. Este trabalho apresenta o desenvolvimento e a análise de um modelo matemático para a produção de 6-APA por meio da hidrólise enzimática heterogênea da penicilina G em reator batelada, catalisada pela penicilina G acilase (PGA) imobilizada em suportes esféricos. O modelo contempla os balanços de massa nas fases sólida e líquida, incorporando efeitos difusivos e convectivos sobre a cinética da reação. Três metodologias foram aplicadas para a resolução do sistema de equações diferenciais: Método das Linhas (MOL), Aproximação Clássica e a Técnica das Integrais Acopladas com aproximação $H_{1,1}$ (CIEA). A análise de convergência definiu a malha necessária para a resolução via MOL, enquanto a comparação entre os resultados obtidos pelas três metodologias evidenciou forte concordância, demonstrando a consistência do modelo. As simulações indicaram que o número de Biot mássico (Bim) influencia significativamente o desempenho da reação, sendo que a conversão completa ocorre mais rapidamente para $Bim = 10$. Os resultados confirmam a robustez do modelo e a eficiência das técnicas numéricas utilizadas, contribuindo para a compreensão e a otimização de processos enzimáticos heterogêneos em escala industrial.

Palavras-chave: Numero de Biot mássico (Bim), Numero de Biot mássico (Bim), Penicilina G, Método das linhas (MOL), CIEA.

ABSTRACT

6-Aminopenicillanic acid (6-APA) is a β -lactam intermediate of great industrial relevance, with a market estimated at USD 65.22 billion by 2029, and is essential for the synthesis of semisynthetic antibiotics. Its production can be carried out through the enzymatic route, which offers environmental and economic advantages, as well as enabling the control of operational parameters. The use of immobilized enzymes in this route ensures greater protection against denaturation, reusability, preservation of catalytic activity, and improved thermal and chemical stability. This work presents the development and analysis of a mathematical model for 6-APA production via the heterogeneous enzymatic hydrolysis of penicillin G in a batch reactor, catalyzed by penicillin G acylase (PGA) immobilized on spherical supports. The model considers mass balances in both solid and liquid phases, incorporating diffusive and convective effects on the reaction kinetics. Three methodologies were applied to solve the system of differential equations: the Method of Lines (MOL), the Classical Approximation, and the Coupled Integral Equation Approach with $H_{1,1}$ approximation (CIEA). The convergence analysis defined the mesh required for the MOL resolution, while the comparison among the results obtained by the three methodologies demonstrated strong agreement, validating the consistency of the model. Simulations indicated that the mass Biot number (Bim) significantly influences the reaction performance, with complete conversion being achieved more rapidly for $Bim = 10$. The results confirm the robustness of the model and the efficiency of the numerical techniques employed, contributing to the understanding and optimization of heterogeneous enzymatic processes on an industrial scale.

Keywords: Mass Biot number (Bim); Immobilized enzymes; Penicillin G; Method of Lines (MOL); CIEA.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma da metodologia aplicada	17
Figura 2 - Esquema do biorreator batelada para a produção de 6-APA e PAA	18
Figura 3 - Sistema reacional do biorreator batelada em $t=0$	20
Figura 4 - Sistema de transferência de massa na fase sólida	22
Figura 5 - Mecanismo da reação da hidrólise enzimática da Penicilina G	24
Figura 6 - Sistema de transferência de massa na fronteira da partícula	24
Figura 7 - Distribuição dos pontos na malha espacial	29
Figura 8 - Análise de conversão da penicilina G em função do tempo utilizando a aproximação $H_{1,1}$	41
Figura 9 - Perfis de concentração adimensional de penicilina G (θ_s), 6-APA (θ_p) e PAA (θ_Q) em função do tempo adimensional (τ), na fase sólida, para diferentes números de Bim ($Bim = 0,01; 0,1; 1$ e 10), obtidos pela aproximação clássica, pela aproximação de Hermite $H_{1,1}$ e pelo MOL	43
Figura 10 - Perfis de concentração adimensional de penicilina G (ϕ_s), 6-APA (ϕ_p) e PAA (ϕ_Q) em função do tempo adimensional (τ), na fase bulk, para diferentes números de Bim ($Bim = 0,01; 0,1; 1$ e 10), obtidos pela aproximação clássica, pela aproximação de Hermite $H_{1,1}$ e pelo Método das Linhas (MOL).	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Parâmetros da hidrólise enzimática da Penicilina G	19
Tabela 2 - Parâmetros dimensionais e adimensionais da hidrólise enzimática da Penicilina G	27
Tabela 3 – Análise de convergência para o substrato na fase bulk (φ_s)	37
Tabela 4 – Análise de convergência para o produto P na fase bulk (φ_p)	38
Tabela 5 – Análise de convergência para o produto Q na fase bulk (φ_Q)	38
Tabela 6 – Análise de convergência para o substrato na fase sólida (θ_s)	39
Tabela 7 – Análise de convergência para o produto P na fase sólida (θ_p)	40
Tabela 8 – Análise de convergência para o produto Q na fase sólida (θ_Q)	40

NOMENCLATURA E SÍMBOLOS

Nomenclatura

6-APA	Ácido 6-aminopenicilânico
CIEA	Técnica das integrais acopladas, do inglês: <i>Coupled Integral Equation Approach</i>
EDOs	Equações diferenciais ordinárias
EDPs	Equações diferenciais parciais
MCMC	Método Monte Carlo via Cadeia de Markov
MOL	Método das linhas
PAA	Ácido fenilacético
PGA	Penicilina G acilase

Símbolos

A_p	Área total da partícula (m^2)
D_e	Coeficiente de difusão para o substrato (m^2/s)
D_{e1}	Coeficiente de difusão para o produto 1 (m^2/s)
D_{e2}	Coeficiente de difusão para o produto 2 (m^2/s)
C_E	Concentração da enzima (mM)
F	Vazão (m^3/s)
K	Constante de Michaelis para penicilina G (mM)
K_1	Constante de inibição para o produto 1 (mM)
K_2	Constante de inibição para o produto 2 (mM)
K_c	Coeficiente convectivo para o substrato produto 2 (m/s)
K_r	Constante de velocidade da reação (1/s)
K_s	Constante de inibição para o substrato (mM)
P_b	Concentração do produto 1 na fase bulk (mM)
P	Concentração do produto 1 na partícula (mM)
Q_b	Concentração do produto 2 na fase bulk (mM)

Q	Concentração do produto 2 na partícula (mM)
R''	Taxa de reação (Mm/s)
R_p	Raio da partícula (m)
S_b	Concentração de substrato na fase bulk (mM)
S_{b0}	Concentração inicial de substrato na fase bulk (mM)
S	Concentração de substrato na partícula (mM)
t	Tempo (s)
V_b	Volume da fase bulk (ml)
V_{tp}	Volume total de partículas (ml)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	MOTIVAÇÃO.....	13
1.2	OBJETIVOS	16
1.2.1	Objetivo geral.....	16
1.2.2	Objetivos específicos.....	16
2	METODOLOGIA	17
2.1	MODELAGEM MATEMÁTICA	17
2.2	PARÂMETROS DO MODELO.....	19
2.3	BALANÇO DE MASSA NA FASE BULK	19
2.4	BALANÇO DE MASSA NA FASE SÓLIDA	21
2.5	CONDIÇÃO DE CONTORNO NA FRONTEIRA DA PARTÍCULA EM $r=R_p$	24
2.6	RESUMO DO MODELO MATEMÁTICO	25
2.7	ADIMENSIONALIZAÇÃO	26
2.7.1	Grupos adimensionais	26
2.7.2	Resumo das equações adimensionalizadas	28
2.8	APLICAÇÃO DO MÉTODO DAS LINHAS	28
2.9	APLICAÇÃO DA APROXIMAÇÃO CLÁSSICA.....	32
2.10	APLICAÇÃO DA APROXIMAÇÃO $H_{1,1}$	33
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	36
3.1	ANÁLISE DE CONVERGÊNCIA	36
3.2	ANÁLISE DA CONVERSÃO DE PENICILINA G NA FASE BULK	41
3.3	ANÁLISE ENTRE O MÉTODO DAS LINHAS, APROXIMAÇÃO CLÁSSICA E APROXIMAÇÃO $H_{1,1}$ PARA A FASE SÓLIDA	42
3.4	ANÁLISE ENTRE O MÉTODO DAS LINHAS, APROXIMAÇÃO CLÁSSICA E APROXIMAÇÃO $H_{1,1}$ PARA A FASE BULK.....	45
4	CONCLUSÃO	46
5	PRODUÇÕES DO PERÍODO	47
5.1	RESUMO EXPANDIDO PUBLICADOS EM CONGRESSO NACIONAL.....	47
5.2	ARTIGOS SUBMETIDOS PARA REVISTA	48
5.3	PRÊMIOS	48
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48

1 INTRODUÇÃO

1.1 MOTIVAÇÃO

O ácido 6-aminopenicilânico (6-APA), também conhecido como núcleo da penicilina, é um intermediário β -lactâmico que possibilita a síntese de penicilinas semissintéticas que se tornaram um dos grupos mais importantes de antibióticos na prática clínica. Além disso, a descoberta do 6-APA incentivou o desenvolvimento de outros antibióticos β -lactâmicos, como a amoxicilina e a ampicilina (Ayakar *et al.*, 2019; Sawant *et al.*, 2020).

Os antibióticos β -lactâmicos pertencem a um grupo de fármacos bactericidas que possuem o anel β -lactâmico em sua estrutura química (Lima *et al.*, 2020). A penicilina, uma das classes mais importantes de antibióticos β -lactâmicos, com agentes como amoxicilina, ampicilina e piperacilina (Luxton *et al.*, 2022) é amplamente utilizada no tratamento de infecções bacterianas, atuando pela inibição da atividade catalítica de enzimas bacterianas essenciais (Sawant 2022; Lima *et al.*, 2020), além de ser um dos antibióticos β -lactâmicos mais importantes, eficazes no tratamento de diversas doenças, como sífilis e outras infecções bacterianas. Em 2025, o mercado global de penicilina é estimado em 11,05 bilhões de dólares, com previsão de crescimento para 12,95 bilhões de dólares até 2030 (Mordor Intelligence, 2025).

A rota de síntese química utiliza reagentes e envolve a proteção e desproteção de grupos funcionais reativos. A proteção consiste na desativação temporária de grupos funcionais, prevenindo reações indesejadas, enquanto a desproteção restaura a reatividade desses grupos para etapas subsequentes (Pan *et al.*, 2020; Fan *et al.*, 2020). Apesar de amplamente utilizada, essa estratégia gera grandes volumes de resíduos não recicláveis, contribuindo para impactos ambientais negativos. Além disso, as elevadas temperaturas exigidas na produção aumentam os custos operacionais (Sambyal *et al.*, 2021).

O 6-APA é produzido a partir da penicilina G ou penicilina V por hidrólise da cadeia lateral. Existem duas rotas para a produção do 6-APA. A rota química foi utilizada até a década de 1980, conhecida como "clivagem Delft". Essa rota apresentava vários riscos à sustentabilidade e perdeu popularidade devido ao uso de produtos químicos perigosos, reações realizadas a temperaturas muito altas e geração de resíduos perigosos. A segunda é a rota enzimática feita através de processos biotecnológicos utilizando enzimas como a PGA em meio aquoso (Ayakar *et al.*, 2019; Lima *et al.*, 2020; Yan *et al.*, 2023).

A produção enzimática do 6-APA, assim como de antibióticos β -lactâmicos, ganhou atenção nas pesquisas devido às suas vantagens econômicas e ambientais em comparação à rota química (Cobos-Puc *et al.*, 2020). Esse processo, denominado síntese enzimática, utiliza a penicilina G acilase (PGA) como biocatalisador e pode ser controlado tanto por parâmetros termodinâmicos quanto cinéticos (Fan *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2021).

A PGA pertence à classe das hidrolases e a uma subclasse de aminoidrolases. A faixa de trabalho dessa enzima é de 25 a 45°C (Ni *et al.*, 2022) e a PGA representa um grupo de hidrolases nucleofílicas N-terminais e está amplamente distribuída em microrganismos, incluindo bactérias, leveduras e fungos filamentosos (Wang *et al.*, 2022). A PGA é uma enzima reversível com boas propriedades catalíticas de acilação/desacilação e é utilizada para catalisar a síntese de vários antibióticos β -lactâmicos a partir dos núcleos-mãe (como 6-APA e 7-ADCA) e das respectivas cadeias laterais (Yan *et al.*, 2023). Além disso, a PGA é responsável pela reação reversa, que é a condensação de grupos acila ativados, como o 6-APA, resultando em antibióticos β -lactâmicos semissintéticos, como ampicilina ou amoxicilina (Wichmann *et al.*, 2023).

A imobilização de enzimas em suportes sólidos é essencial para a aplicação industrial da hidrólise enzimática (Basso *et al.*, 2019; Chen *et al.*, 2025), oferecendo diversas vantagens em relação ao uso de enzimas livres, como o aumento da estabilidade química e térmica, protegendo as moléculas enzimáticas contra a desnaturação. Além disso, as enzimas imobilizadas podem ser reutilizadas de forma contínua, mantendo suas propriedades catalíticas (Santos *et al.*, 2020). Essas enzimas são contidas em suportes sólidos físicos ou químicos (Harish *et al.*, 2023), o que permite seu uso repetido e contínuo. Os suportes enzimáticos são geralmente porosos e as enzimas imobilizadas podem ser aplicadas em biorreatores contínuos, de leito fixo ou em batelada (Bahamondes *et al.*, 2025) além de possuir facilidade de reciclagem do catalisador, fácil purificação de produtos e baixos custos de processamento posterior (Ma *et al.*, 2024).

A modelagem matemática do processo de produção de 6-APA, embora ainda subutilizada, representa um instrumento crucial para o aprimoramento da produção. Ela é essencial tanto na estimativa de parâmetros inacessíveis por métodos experimentais quanto no controle operacional do processo e de variáveis-chave da hidrólise da penicilina G, como concentração de substrato e outros indicadores de qualidade do produto (Huang *et al.*, 2024). Isso confere maior precisão às pesquisas experimentais e viabiliza a transição para a produção em escala industrial, mantendo os custos de implementação em patamares competitivos (Fan *et al.*, 2020; Mannina *et al.*, 2023).

Embora os estudos de modelagem matemática aplicados a sistemas heterogêneos com enzimas imobilizadas ainda sejam relativamente escassos, observa-se um avanço constante ao longo dos anos, marcado por diferentes contribuições na literatura. Um histórico desse desenvolvimento pode ser traçado a partir de trabalhos como o de Asif *et al.*, (1998), que investigaram a modelagem de enzimas imobilizadas em leito fluidizado, e Mandavilli (2000), que analisaram o comportamento cinético de enzimas heterogêneas por meio de modelos matemáticos. López-Isunza *et al.*, (2002) exploraram fenômenos complexos, enquanto Resende *et al.*, (2004) utilizaram a modelagem para estimar parâmetros a partir de dados experimentais. Curcio *et al.*, (2006) propuseram um modelo para biorreatores de membrana, e Valencia *et al.*, (2010, 2011) desenvolveram modelos voltados à hidrólise da penicilina G. No mesmo período, Gómez *et al.*, (2011) estudaram um modelo de difusão-reação aplicado à peroxidase imobilizada. Avanços posteriores incluem a investigação de núcleo morto em partículas com enzimas imobilizadas no trabalho de Pereira *et al.*, (2016) e, mais recentemente, a modelagem matemática para reações enzimáticas em catalisadores porosos desenvolvida por Rajaraman (2025).

A modelagem matemática da produção de 6-APA está alinhada com 3 Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODSs) da Organização das Nações Unidas (ONU), são eles: ODS 3 - Saúde e Bem-Estar, pois o estudo contribui para a produção otimizada e sustentável de antibióticos, essenciais para o tratamento de infecções bacterianas, promovendo o acesso a medicamentos eficazes; ODS 9 - Indústria, Inovação e Infraestrutura, já que o trabalho utiliza técnicas computacionais avançadas para aprimorar processos industriais e contribui para a inovação na produção de antibióticos; ODS 12 - Consumo e Produção Responsáveis, pois a rota enzimática para a síntese de antibióticos reduz resíduos não recicláveis e custos operacionais, tornando o processo mais sustentável em comparação com a síntese química tradicional.

Ao considerar a produção e o consumo de antibióticos, a questão ambiental também se torna relevante, especialmente no tratamento de resíduos contendo β -lactâmicos. A presença desses compostos no ambiente aquático é reconhecida como um problema emergente, associado tanto à indústria farmacêutica quanto ao uso de medicamentos veterinários e humanos. Estima-se que mais de 60% dos antibióticos ingeridos não sejam degradados pelo organismo e sejam excretados, em sua maioria, ainda na forma ativa (Goodarzi, 2024). Nesse contexto, o modelo matemático desenvolvido neste trabalho pode ser aplicado também ao estudo da degradação de antibióticos β -lactâmicos.

Os modelos matemáticos sobre processos enzimáticos heterogêneos geralmente não consideram os efeitos difusivos e convectivos que modulam o transporte de massa entre a fase

líquida e as partículas de enzima imobilizada. Este trabalho propõe um modelo transiente acoplado sólido-líquido que incorpora explicitamente ambos os mecanismos, destacando o papel do número de Biot mássico na cinética global, apresentando uma ferramenta quantitativa para o dimensionamento de partículas, a escolha de condições operacionais e o escalonamento industrial da produção de 6-APA.

O trabalho de Ferreira *et al.* (2025), que trata da extração supercrítica com CO₂, apresenta uma discussão sobre as metodologias de solução Técnica da Transformada Integral Generalizada, do inglês *Generalized Integral Transform Technique* (GITT), Técnica das Integrais Acopladas com aproximação, do inglês *Coupled Integral Equation Approach* (CIEA) e o método das linhas (MOL), mostrou como a CIEA permitiu obter boas previsões do comportamento efetivo da extração com excelente concordância com dados experimentais e com soluções numéricas via método das linhas. Essa abordagem é eficaz em sistemas nos quais a difusão interna é significativa, como ocorre também no presente estudo, onde a hidrólise enzimática é realizada com enzimas imobilizadas em suportes esféricos

Neste contexto, este trabalho tem como objetivo desenvolver um modelo matemático para representar a hidrólise enzimática heterogênea da penicilina G catalisada pela PGA imobilizada em um reator batelada. Para resolver o modelo matemático, foram usadas diferentes metodologias: o MOL, amplamente utilizado em problemas de transferência de calor (Pontes *et al.*, 2019), difusão (Tinoco-Guerrero *et al.*, 2022) e convecção, aproximação clássica e a aproximação $H_{1,1}$, $H_{1,1}$ que é uma quadratura de Hermite de ordem 1 (Ferreira *et al.*, 2025), (De Vilhena *et al.*, 2025). Os resultados serão apresentados em termos dos efeitos difusivos e convectivos sobre a efetividade do processo, com uma comparação entre as três técnicas de solução aplicadas.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Realizar a modelagem matemática da produção de 6-APA por hidrólise enzimática heterogênea da Penicilina G em biorreator batelada.

1.2.2 Objetivos específicos

- Desenvolver um modelo matemático para descrever a cinética da hidrólise enzimática heterogênea da penicilina G, utilizando a PGA imobilizada em reator batelada;

- Implementar o MOL, a Aproximação clássica e a Técnica das integrais acopladas (CIEA) com a aproximação $H_{1,1}$ como técnicas de solução numérica para o modelo desenvolvido, avaliando sua eficiência e precisão;
- Analisar os efeitos dos fenômenos de difusão e convecção sobre a efetividade do processo de hidrólise enzimática.

2 METODOLOGIA

2.1 MODELAGEM MATEMÁTICA

O fluxograma da Figura 1 apresenta um resumo contendo as etapas da metodologia que serão descritas em detalhes ao longo deste capítulo, desde a concepção da hipótese para o desenvolvimento do modelo matemático até a obtenção dos métodos de resolução para os sistemas de equações obtidos.

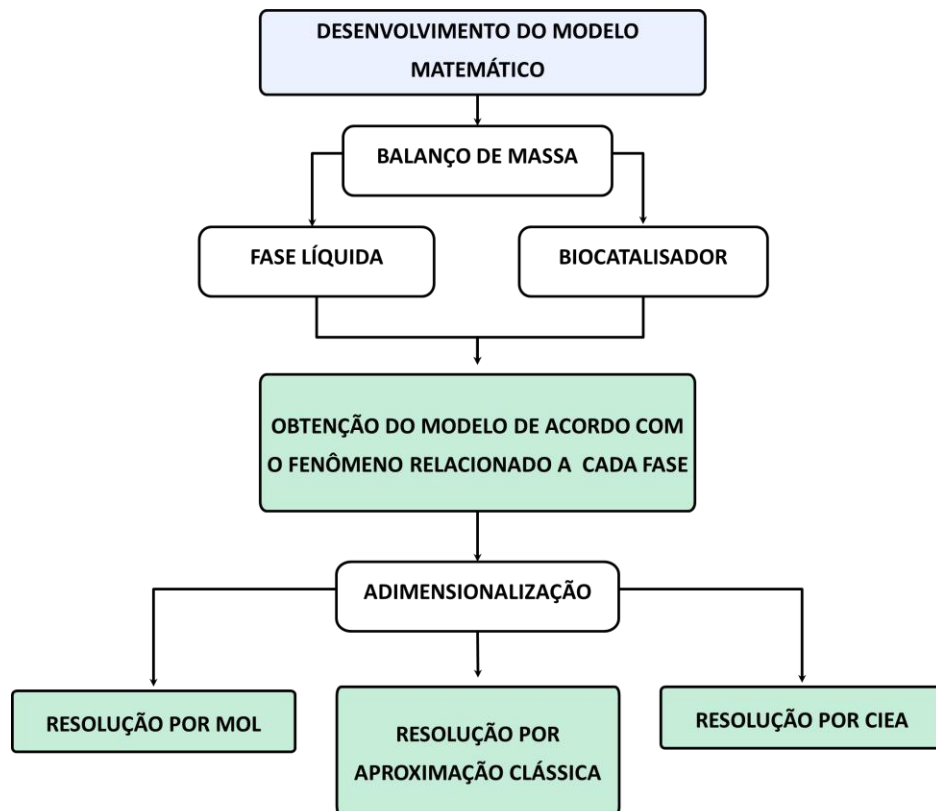


Figura 1. Fluxograma da metodologia aplicada.

A modelagem matemática da hidrólise enzimática da penicilina G pela PGA foi desenvolvida para descrever a produção de dois produtos, 6-APA e ácido fenilacético (PAA). A modelagem foi baseada no balanço de massa de um reator batelada heterogêneo contendo

duas fases: a fase líquida, com o substrato e os produtos dissolvidos, e a fase sólida, com a enzima imobilizada, conforme apresenta a Figura 2.

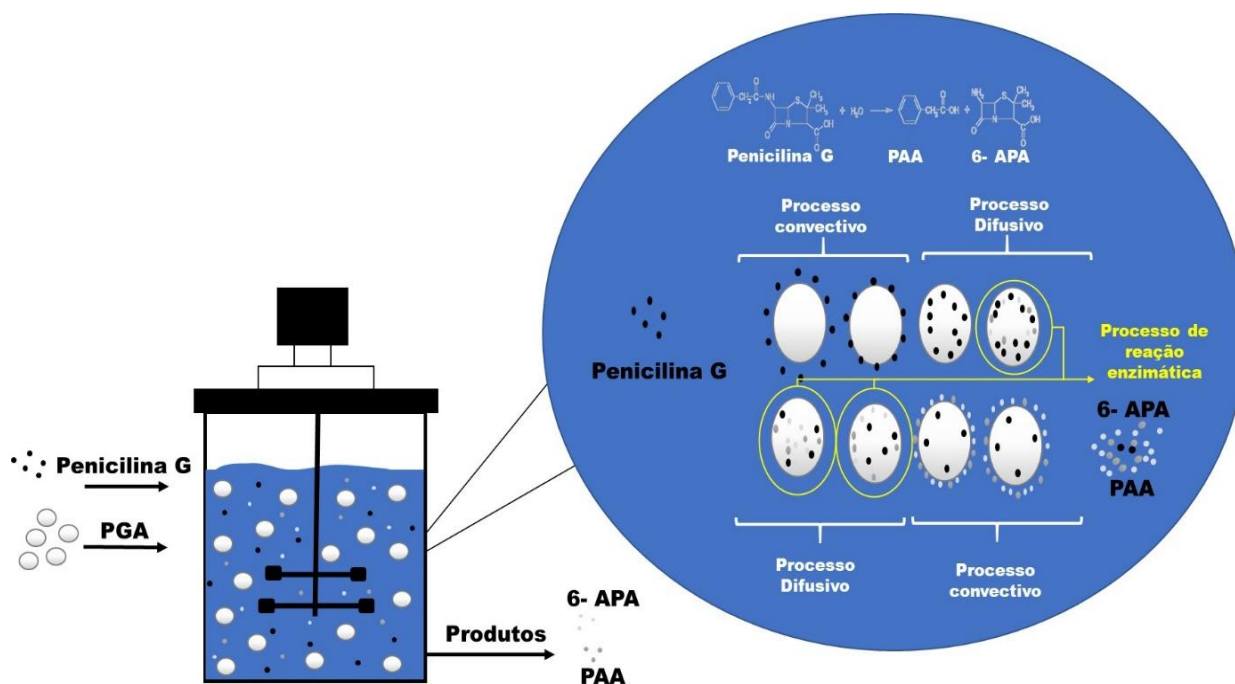


Figura 2. Esquema do biorreator batelada para a produção de 6-APA e PAA.

O modelo matemático utilizado neste trabalho considerou as seguintes hipóteses:

- 1 – As concentrações do substrato e dos produtos variam com o tempo e com o raio, sendo o sistema descrito por um modelo unidimensional transiente;
- 2 – Os coeficientes efetivos de difusão são constantes;
- 3 – Biorreator operando em batelada;
- 4 – Temperatura e pH constantes;
- 5 – Distribuição homogênea das partículas do biocatalisador no biorreator;
- 6 – Distribuição homogênea das moléculas dentro da partícula do biocatalisador;
- 7 – Não ocorre inativação térmica das enzimas durante a reação;
- 8 – Fase líquida contém substratos e produtos dissolvidos;
- 9 – A reação ocorre na fase sólida do biocatalisador;
- 10 – Há transferência de massa do substrato da fase líquida para o interior das partículas de biocatalisador e de produtos do interior da partícula para a fase líquida.
- 11 – Ocorre inibição competitiva para o PAA e inibição não competitiva para o 6-APA e para a penicilina G.

2.2 PARÂMETROS DO MODELO

Os parâmetros utilizados na resolução do modelo matemático foram obtidos de Valencia *et al.* (2011) e estão listados na Tabela 1.

Tabela 1. Parâmetros da hidrólise enzimática da Penicilina G.

Parâmetro	Símbolo	Valor	Unidade
Raio da partícula	R_p	$0,1 \times 10^{-3}$	m
Coeficiente de difusão do substrato	D_e	$5,3 \times 10^{-10}$	m^2
Coeficiente de difusão para P	D_{e1}	$7,33 \times 10^{-10}$	m^2/s
Coeficiente de difusão para Q	D_{e2}	$5,89 \times 10^{-10}$	m^2/s
Volume total do biocatalisador	V_{tp}	$8,88 \times 10^{-8}$	mL
Volume da fase bulk	V_b	40×10^{-6}	mL
Constante de velocidade da reação	K_r	41	1/s
Concentração da enzima	C_E	0,2143	mM
Constante de Michaelis	K	0,13	mM
Concentração de inibição pro substrato	K_S	821	mM
Constante de inibição para P	K_1	1,82	mM
Constante de inibição para Q	K_2	48	mM
Concentração inicial de substrato	S_{b0}	150	mM

2.3 BALANÇO DE MASSA NA FASE BULK

A Figura 3 ilustra o sistema reacional do biorreator batelada, em que o substrato S entra em contato com a enzima C_E presente na fase sólida, que catalisa a formação do 6-APA escrito no modelo como P e do PAA escrito no modelo como Q .

Início do processo (t=0)

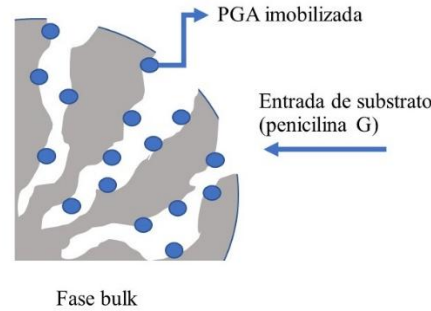


Figura 3. Sistema reacional do biorreator batelada em t=0.

O balanço de massa representado na Figura 3 é descrito por um conjunto de equações a começar pela Eq. (1), que é uma equação diferencial considerando as taxas de consumo e produção no sistema e representa o balanço de massa no seio do fluido. No biorreator batelada, a concentração de substrato varia ao longo do tempo. Na fase bulk, essa concentração diminui gradualmente, uma vez que o substrato se difunde para o interior das partículas, onde ocorre a hidrólise enzimática responsável pela formação dos produtos. O consumo de S é determinado pela sua interação com a enzima, conforme a cinética da reação, onde do inglês *In* vem de *Input* e refere-se ao que entra no sistema aqui considerado como fase líquida, *Out* vem de *Output* e refere-se ao que sai do sistema e R vem de *Reaction* e refere-se ao que reagiu no sistema.

$$\frac{dm}{dt} = in - out \pm R \quad (1)$$

$$in = K_c \left(S|_{r=R_p} - S_b \right) A_p = 0 \quad (2)$$

A Eq. (2) apresenta o balanço para o substrato na fase bulk do biorreator, em que o K_c é o coeficiente convectivo. A Eq. (3) descreve o fluxo de saída do substrato da fase bulk, considerando que o substrato está sendo convertido nos produtos P e Q , é dado por:

$$out = K_c \left(S_b - S|_{r=R_p} \right) A_p \quad (3)$$

Neste modelo, a reação ocorre apenas dentro da partícula; na fase bulk, não há reação, de modo que a taxa de reação é nula. Assim, a Eq. (1) torna-se:

$$\frac{dm_s}{dt} = -out \quad (4)$$

Reescrevendo a Eq. (4) e considerando que o volume da fase bulk V_b seja constante, obtém-se a Eq. (5):

$$\frac{V_b d(S_b)}{dt} = -K_c \left(S_b - S|_{r=R_p} \right) A_p \quad (5)$$

em que A_p é a área total da partícula contendo o biocatalisador e pode ser representada pela Eq.

(6), em que R_p é o raio da partícula:

$$A_p = \frac{3}{R_p} V_p \quad (6)$$

Assim, o balanço de massa do substrato na fase bulk do biorreator é representado pela Eq. (7):

$$\frac{dS_b}{dt} = -\frac{3V_p K_c}{R_p V_b} \left(S_b - S|_{r=R_p} \right) \quad (7)$$

Analogamente ao substrato, as equações e suas respectivas condições iniciais para os produtos P e Q são dadas pelas Eq. (8) e (11) para P , e (9) e (12) para Q , considerando a formação de produtos no interior da partícula.

$$\frac{dP_b}{dt} = K_c \left(P|_{r=R_p} - P_b \right) \frac{3V_p}{R_p V_b} \quad (8)$$

$$\frac{dQ_b}{dt} = K_c \left(Q|_{r=R_p} - Q_b \right) \frac{3V_p}{R_p V_b} \quad (9)$$

$$t=0 \rightarrow S_b = S_{b_0}; P_b = Q_b = 0 \quad (10-12)$$

2.4 BALANÇO DE MASSA NA FASE SÓLIDA

A Figura 4 ilustra o balanço de massa realizado para a partícula, considerando a presença de reação e difusão.

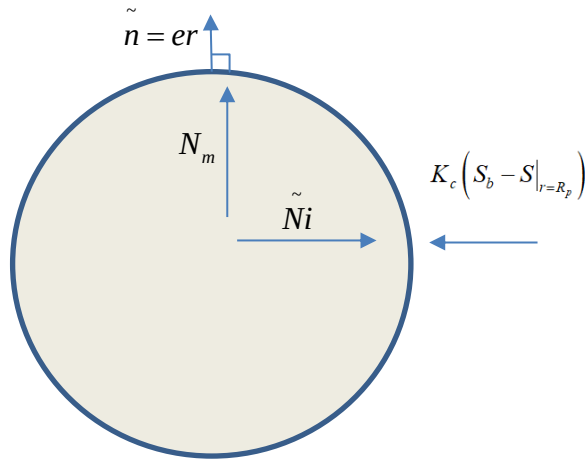


Figura 4. Sistema de transferência de massa na fase sólida.

Este balanço é descrito pela Eq. (13), que representa a variação da concentração das espécies, incluindo o substrato e os produtos.

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = -\nabla \cdot \tilde{N}_i \pm R_i \quad (13)$$

em que $\tilde{N}_i$ é o termo referente ao fluxo e é dado pela Eq. (14):

$$\tilde{N}_i = -D_i \nabla C_i + \tilde{u} C_i \quad (14)$$

Considerando que o termo convectivo é nulo e que haja difusão na direção radial:

$$N_{ir} = -D_i \frac{\partial C_i}{\partial r} \quad (15)$$

$$\nabla N_i = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} (r^2 N_{ir}) = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 D_i \frac{\partial C_i}{\partial r} \right) \quad (16)$$

Substituindo a Eq. (16) na Eq. (13), obtém-se a Eq. (17), que descreve a variação da concentração em função da difusão e da reação.

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 D_i \frac{\partial C_i}{\partial r} \right) \pm R_i \quad (17)$$

As taxas de reação para o substrato e para os produtos são iguais pois a relação estequiométrica entre o substrato e os produtos é de 1:1, desta forma:

$$R_S = R_P = R_Q \quad (18)$$



$$\frac{|R_S|}{s} = \frac{|R_P|}{p} = \frac{|R_Q|}{q} \quad (20)$$

$$s = 1; p = 1; q = 1 \quad (21)$$

Aplicando a Eq. (17) ao substrato S e aos produtos P e Q e substituindo as taxas obtêm-se as Eq. (22) a (30), respectivamente, considerando a difusividade constante e as respectivas condições iniciais e de contorno.

$$\frac{\partial S}{\partial t} = \frac{D_e}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial S}{\partial r} \right) - R_S''' \quad (22)$$

$$\frac{\partial P}{\partial t} = \frac{D_{e_1}}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial P}{\partial r} \right) + R_P''' \quad (23)$$

$$\frac{\partial Q}{\partial t} = \frac{D_{e_2}}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial Q}{\partial r} \right) + R_Q''' \quad (24)$$

$t = 0 :$

$$P = 0; S = 0; Q = 0 \quad (25-27)$$

$r = 0 :$

$$\frac{\partial P}{\partial t} = 0; \frac{\partial S}{\partial t} = 0; \frac{\partial Q}{\partial t} = 0 \quad (28-30)$$

em que $R''' = R_S''' = R_P''' = R_Q'''$ representa a equação para a taxa da hidrólise enzimática da penicilina G que foi avaliada por Kheirrolomoom *et al.*, (2001) e é dada pela Eq. (31). Para essa taxa é considerada a concentração do substrato S, a concentração dos produtos P e Q, as constantes de inibição K_1 , K_2 e K_s , e a constante de Michaelis Menten K.

$$R''' = \frac{K_r C_E S}{K \left[1 + \frac{S}{K} + \frac{S^2}{KK_s} + \frac{P}{K_1} + \frac{Q}{K_2} + \frac{SQ}{KK_2} + \frac{PQ}{K_1 K_2} \right]} \quad (31)$$

A equação da reação pode ser representada graficamente pela Figura 5, que mostra o mecanismo da reação da hidrólise da Penicilina G na presença da PGA.

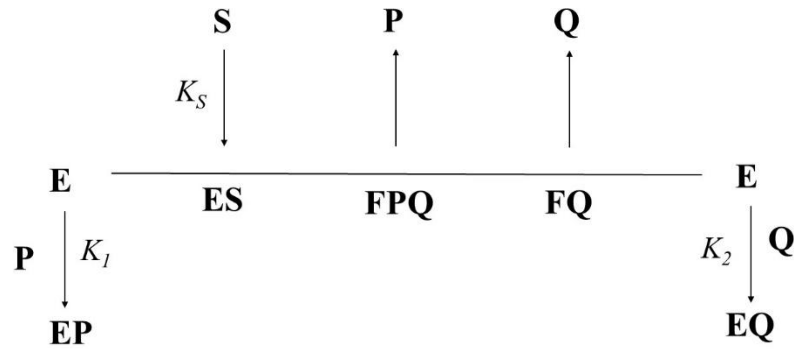


Figura 5: Mecanismo da reação da hidrólise enzimática da Penicilina G

A hidrólise da penicilina G é inibida por altas concentrações de substrato, inibida não competitivamente pelo 6-APA e competitivamente pelo PAA, que são os produtos da reação. A cinética em estado estacionário da reação de desacilação direta da Penicilina G (S) na presença da PGA (E) inclui um substrato (S) e dois produtos, 6-APA (P) e PAA (Q), como é mostrado na Figura 5, os componentes ES, FPQ, FQ são os complexos transitórios e centrais da reação enquanto que EP e EQ são os complexos de inibição.

2.5 CONDIÇÃO DE CONTORNO NA FRONTEIRA DA PARTÍCULA EM $r=R_p$

Neste caso, assume-se que toda a massa que entra na partícula é igual a massa que sai e que não ocorre reação na superfície da partícula, conforme a Figura 6.

Fronteira da partícula, $r= R_p$

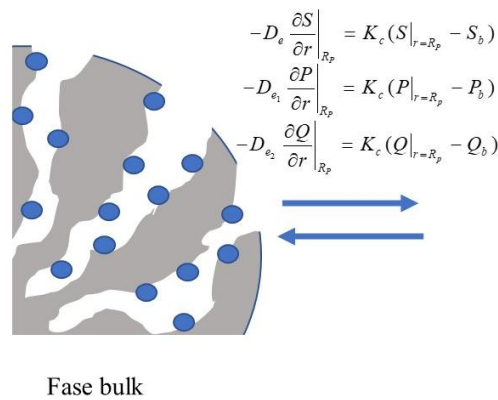


Figura 6. Sistema de transferência de massa na fronteira da partícula.

Portanto, a Eq. (1) torna-se a Eq. (32).

$$in_{sc} = out_{sc} \quad (32)$$

Adaptando a Eq. (32) para o substrato, obtém-se a Eq. (33):

$$-D_e \frac{\partial S}{\partial r} \Big|_{R_p} = K_c \left(S|_{r=R_p} - S_b \right) \quad (33)$$

De maneira análoga, adaptando a Eq. (32) para os produtos, obtém-se para P a Eq. (34) e para Q a Eq. (35):

$$-D_{e_1} \frac{\partial P}{\partial r} \Big|_{R_p} = K_c \left(P|_{r=R_p} - P_b \right) \quad (34)$$

$$-D_{e_2} \frac{\partial Q}{\partial r} \Big|_{R_p} = K_c \left(Q|_{r=R_p} - Q_b \right) \quad (35)$$

2.6 RESUMO DO MODELO MATEMÁTICO

$$\frac{\partial S}{\partial t} = \frac{D_e}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial S}{\partial r} \right) - R'''$$

$$\frac{\partial P}{\partial t} = \frac{D_{e_1}}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial P}{\partial r} \right) + R'''$$

$$\frac{\partial Q}{\partial t} = \frac{D_{e_2}}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial Q}{\partial r} \right) + R'''$$

$$R''' = \frac{K_r C_E S}{K \left[1 + \frac{S}{K} + \frac{S^2}{KK_s} + \frac{P}{K_1} + \frac{Q}{K_2} + \frac{SQ}{KK_2} + \frac{PQ}{K_1 K_2} \right]}$$

$$\frac{dS_b}{dt} = -K_c \left(S_b - S|_{r=R_p} \right) \frac{3V_{tp}}{R_p V_b}$$

$$\frac{dP_b}{dt} = K_c \left(P|_{r=R_p} - P_b \right) \frac{3V_{tp}}{R_p V_b}$$

$$\frac{dQ_b}{dt} = K_c \left(Q|_{r=R_p} - Q_b \right) \frac{3V_{tp}}{R_p V_b}$$

$t = 0 :$

$$P_b = 0; \quad S_b = S_{b_0}; \quad Q_b = 0$$

$$P = 0; \quad S = 0; \quad Q = 0$$

$r = 0$

$$\frac{\partial S}{\partial t} = 0; \quad \frac{\partial P}{\partial t} = 0; \quad \frac{\partial Q}{\partial t} = 0$$

$r = R_p$

$$-D_e \frac{\partial S}{\partial r} \Big|_{R_p} = K_c \left(S|_{r=R_p} - S_b \right)$$

$$-D_{e_1} \frac{\partial P}{\partial r} \Big|_{R_p} = K_c \left(P|_{r=R_p} - P_b \right)$$

$$-D_{e_2} \frac{\partial Q}{\partial r} \Big|_{R_p} = K_c \left(Q|_{r=R_p} - Q_b \right)$$

2.7 ADIMENSIONALIZAÇÃO

2.7.1 Grupos adimensionais

$$\begin{aligned}
 \alpha &= \frac{S_{b_0}}{K}; \quad \alpha_S = \frac{S_{b_0}}{K_S}; \quad \alpha_P = \frac{S_{b_0}}{K_1}; \quad \alpha_Q = \frac{S_{b_0}}{K_2}; \quad B_{im} = \frac{K_c R_p}{Dr}; \\
 \gamma_S &= \frac{D_e}{D_r}; \quad \gamma_P = \frac{D_{e_1}}{D_r}; \quad \gamma_Q = \frac{D_{e_2}}{D_r}; \quad \eta = \frac{r}{R_p}; \quad \theta_S = \frac{S}{S_{b_0}}; \\
 \theta_P &= \frac{P}{S_{b_0}}; \quad \theta_Q = \frac{Q}{S_{b_0}}; \quad \tau = \frac{t}{T_r}; \quad T_r = \frac{R_p^2}{D_r}; \quad \varphi_{S_b} = \frac{S_b}{S_{b_0}}; \\
 \varphi_{P_b} &= \frac{P_b}{S_{b_0}}; \quad \varphi_{Q_b} = \frac{Q_b}{S_{b_0}}; \quad \varphi_{part} = \frac{V_{tp}}{V_t}; \quad \frac{V_b}{V_t} = \frac{\varphi_{part}}{(1 - \varphi_{part})}; \quad \psi = \frac{R_p}{3} \sqrt{\frac{K_r C_E}{K D_r}}
 \end{aligned} \tag{36-55}$$

O termo η é o adimensional do componente espacial, τ é o adimensional do tempo, T_r é o tempo característico, θ_S , θ_P , e θ_Q são os adimensionais da concentração dos produtos e do substrato para a fase sólida e φ_S , φ_P e φ_Q são os adimensionais para a fase líquida, γ_S , γ_P e γ_Q são os adimensionais dos coeficientes difusivos, e Bim é o número de Biot mássico e α , α_S , α_P e α_Q são os adimensionais para os coeficientes da equação da reação. Os valores dos parâmetros dimensionais e suas formas adimensionais estão dispostos na Tabela 2.

Tabela 2. Parâmetros dimensionais e adimensionais da hidrólise enzimática da Penicilina G.

Parâmetro	Símbolo	Valor	Unidade
Raio da partícula	R_p	$0,1 \times 10^{-3}$	m
Coeficiente de difusão do substrato	D_e	$5,3 \times 10^{-10}$	m^2
Coeficiente de difusão para P_1	D_{e1}	$7,33 \times 10^{-10}$	m^2/s
Coeficiente de difusão para P_2	D_{e2}	$5,89 \times 10^{-10}$	m^2/s
Volume total do biocatalisador	V_p	$8,88 \times 10^{-8}$	mL
Volume da fase bulk	V_b	40×10^{-6}	mL
Constante de velocidade da reação	K_r	41	1/s
Concentração da enzima	C_E	0,2143	mM
Constante de Michaelis	K	0,13	mM
Concentração de inibição pro substrato	K_S	821	mM
Constante de inibição para P_1	K_1	1,82	mM
Constante de inibição para P_2	K_2	48	mM
Concentração inicial de substrato	S_{b0}	150	mM
Parâmetros adimensionais	Símbolo	Valor	
Fração de partículas	ϕ_{part}	0.00221508	
Adimensional para o coeficiente de difusão do substrato	γ_S	1	
Adimensional para o coeficiente de difusão do produto P	γ_P	1.38302	
Adimensional para o coeficiente de difusão do produto Q	γ_Q	1.11132	
Adimensional para o coeficiente da reação K	α	1153.85	
Adimensional para o coeficiente da reação K_S	α_S	0.182704	
Adimensional para o coeficiente da reação K_1	α_P	82.4176	
Adimensional para o coeficiente da reação K_2	α_Q	3,125	
Número de Thiele	ψ	11.9034	

Para adimensionalizar a velocidade da reação, é necessário substituir os termos por grupos adimensionais e multiplicar a Eq. (31) por T_r/S_{b0} para o substrato S e para os produtos. Portanto, após a multiplicação e reorganização da equação, obtêm-se as Eqs. (56-58), que representam o termo de reação adimensionalizado.

$$\tilde{R}''' = 9\Psi^2\tilde{R}''' \quad (56)$$

em que o $\tilde{R}'''$ é o termo de reação representado pela Eq. (53):

$$R^m = \frac{\theta_s}{\left(1 + \alpha_s \theta_s + \alpha \alpha_s \theta_s^2 + \alpha_p \theta_p + \alpha_Q \theta_Q + \alpha \alpha_Q \theta_s \theta_Q + \alpha_p \alpha_Q \theta_p \theta_Q\right)} \quad (57)$$

sendo Ψ é o módulo de Thiele dado pela Eq. (54)

$$\psi = \frac{R_p}{3} \sqrt{\frac{k_r C_E}{K D_e}} \quad (58)$$

2.7.2 Resumo das equações adimensionalizadas

$$\frac{\partial \theta_s}{\partial \tau} = \frac{\gamma_s}{\eta^2} \frac{\partial}{\partial \eta} \left(\eta^2 \frac{\partial \theta_s}{\partial \eta} \right) - \tilde{R}_s^m \quad \varphi_{S_b} = \varphi_{S_{b0}}; \quad \varphi_{Q_b} = \varphi_{P_b} = \theta_s = \theta_p = \theta_Q = 0$$

$$\frac{\partial \theta_p}{\partial \tau} = \frac{\gamma_p}{\eta^2} \frac{\partial}{\partial \eta} \left(\eta^2 \frac{\partial \theta_p}{\partial \eta} \right) + \tilde{R}_p^m \quad \eta = 0: \quad \frac{\partial \theta_s}{\partial \eta} = 0; \quad \frac{\partial \theta_p}{\partial \eta} = 0; \quad \frac{\partial \theta_Q}{\partial \eta} = 0$$

$$\frac{\partial \theta_Q}{\partial \tau} = \frac{\gamma_Q}{\eta^2} \frac{\partial}{\partial \eta} \left(\eta^2 \frac{\partial \theta_Q}{\partial \eta} \right) + \tilde{R}_Q^m \quad \eta = 1:$$

$$\frac{d\varphi_{S_b}}{d\tau} = -3 \frac{\varphi_{Part}}{1 - \varphi_{Part}} \text{Bim}(\varphi_{S_b} - \theta_s|_{\eta=1}) \quad -\frac{\partial \theta_s}{\partial \eta} = \frac{\text{Bim}}{\gamma_s}(\theta_s|_{\eta=1} - \varphi_{S_b})$$

$$\frac{d\varphi_p}{d\tau} = 3 \frac{\varphi_{Part}}{1 - \varphi_{Part}} \text{Bim}(\theta_p - \varphi_{P_b})|_{\eta=1} \quad -\frac{\partial \theta_p}{\partial \eta} = \frac{\text{Bim}}{\gamma_p}(\theta_p|_{\eta=1} - \varphi_{P_b})$$

$$\frac{d(\varphi_Q)}{d(\tau)} = 3 \frac{\varphi_{Part}}{1 - \varphi_{Part}} \text{Bim}(\theta_Q - \varphi_{Q_b})|_{\eta=1} \quad -\frac{\partial \theta_Q}{\partial \eta} = \frac{\text{Bim}}{\gamma_Q}(\theta_Q|_{\eta=1} - \varphi_{Q_b})$$

$$\tau = 0:$$

2.8 APLICAÇÃO DO MÉTODO DAS LINHAS

Para a resolução do sistema de equações adimensionais, foram utilizadas três metodologias. Essas metodologias foram escolhidas pois elas permitem comparar diferentes níveis de complexidade e precisão, o MOL é um método com ampla aplicação em problemas de transferência de massa e reações químicas e é aplicável a problemas com condições de contorno complexas (Pontes *et al.*, 2019 e Tinoco-Guerrero *et al.*, 2022); a aproximação clássica fornece uma solução mais analítica do problema e é útil para verificar a

consistência das metodologias (Naveira *et al.*, 2009; Mennig e Ozisik, 1985); a CIEA é metodologia híbrida que combina aspectos analíticos e numéricos, proporcionando alta precisão com menor esforço computacional e a utilização da aproximação $H_{1,1}$ permite melhorar a representação de perfis de concentração e fluxo no contorno (Ferreira *et al.*, 2025 e De Vilhena *et al.*, 2025). Desta forma a escolha dos três métodos assegura que os resultados obtidos não são fruto de limitação de uma única técnica.

A primeira técnica de solução é o MOL, que é uma ferramenta clássica para calcular a solução numérica de equações diferenciais parciais (EDPs) dependente do tempo (Berardi *et al.*, 2020), uma técnica numérica utilizada para transformar EDPs em sistemas de equações diferenciais ordinárias (EDOs) (Tavares *et al.*, 2022; Sowayan, 2022). Nesse método, as variáveis espaciais são discretizadas, enquanto a variável temporal é mantida contínua (Lopes *et al.*, 2021; Miyagawa *et al.*, 2020).

Considerando i contido na Eq. (59) como sendo $i = S, P, Q$:

$$\frac{\partial \theta_i}{\partial \tau} = \frac{1}{n^2} \frac{\partial}{\partial n} \left(n^2 \frac{\partial \theta_i}{\partial n} \right) \pm \tilde{R}_i^m \quad (59)$$

Para esta equação, considera-se η variando entre 0 e 1 e $\tau > 0$, com as seguintes condições inicial e de contorno:

$$\tau = 0 \rightarrow \theta_i = \theta_{i0} \quad (60)$$

$$n = 0 \rightarrow \frac{\partial \theta_i}{\partial n} = 0 \quad (61)$$

$$n = 1 \rightarrow -\frac{\partial \theta_i}{\partial n} = Bim_i (\theta_i - \varphi_{ib}) \quad (62)$$

A Figura 7 ilustra o comportamento das variáveis discretizadas e a formação da malha espacial, onde é possível observar a distribuição dos pontos ao longo do eixo espacial η . Nesta figura, quanto maior o valor de j , menor o espaçamento entre os pontos da malha, resultando em maior precisão na solução numérica.

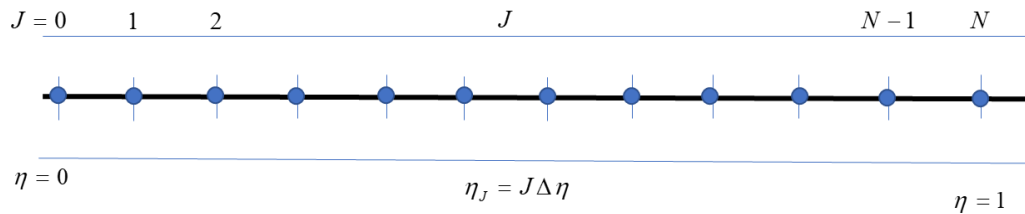


Figura 7. Distribuição dos pontos na malha espacial.

A Eq. (63) define o valor de uma variável η em um ponto específico do domínio espacial, facilitando a identificação precisa de uma posição dentro de uma malha de cálculo.

$$\eta_{\text{int}} = \eta_j \quad (63)$$

A Eq. (64) descreve o tamanho dos passos Δn na malha espacial. O passo é inversamente proporcional ao número de ponto, o que significa que, com o aumento do número de pontos na malha, o espaçamento entre eles diminui.

$$n_j = j\Delta n \quad (64)$$

A Eq. (65) expressa uma EDP, em que a variação de θ_i em relação ao parâmetro τ é proporcional a constante $\tilde{R}_i$ e ao fator δ_i . Essa equação representa a evolução da variável θ_i com o tempo. Assim, a EDP descreve como essas variações ocorrem em função do tempo, integrando os passos definidos nas equações anteriores.

$$\frac{\partial \theta_i}{\partial \tau} = \delta_i \pm \tilde{R}_i \quad (65)$$

$$\delta_i = \frac{\gamma_i}{n^2} \frac{\partial}{\partial} \left(n^2 \frac{\partial \theta_i}{\partial n} \right) = \frac{\gamma_i}{n^2} \left\{ 2n \frac{\partial \theta_i}{\partial n} + n^2 \frac{\partial^2 \theta_i}{\partial n^2} \right\} \quad (66)$$

$$\delta_i = \frac{2}{n} \frac{\partial \theta_i}{\partial n} + \frac{\partial^2 \theta_i}{\partial n^2} \quad (67)$$

Discretizando a EDP para $\delta_i = 1 \leq j \leq n_{j-1}$:

$$\frac{d\theta_{il}}{d\tau} = \delta_{il} \pm \tilde{R}_{il} \quad (68)$$

Considerando para o nó j da malha:

$$\delta_{i,j} = \gamma_i \left\{ \frac{2}{j\Delta n} \frac{\theta_{i,j+1} - \theta_{i,j-1}}{2\Delta n} + \frac{\theta_{i,j+1} - 2\theta_{i,j} + \theta_{i,j-1}}{\Delta n^2} \right\} \quad (69)$$

Para o nó $j = 0$, $\eta = 0$, $\frac{\partial \theta_i}{\partial \eta}$:

$$\left. \frac{\partial \theta_i}{\partial \eta} \right|_{j=0} = \frac{-3\theta_{i,j} + 4\theta_{i,j+1} - \theta_{i,j+2}}{2\Delta n} \quad (70)$$

$$\theta_{i,j} = \frac{4\theta_{i,j+1} - \theta_{i,j+2}}{3} \quad (71)$$

Para o nó $j = N, \eta = 1, -\gamma_i \frac{\partial \theta_i}{\partial \eta} = \text{Bim}(\theta_i|_{\eta=1} - \varphi_i)$:

$$-\gamma_i \left\{ \frac{\theta_{i,j+2} - 4\theta_{i,j+1} + 3\theta_{i,j}}{2\Delta\eta} \right\} = \text{Bim}(\theta_i|_{\eta=1} - \varphi_i) \quad (72)$$

$$\theta_{i,j} = \frac{Z_i \varphi_i + 4\theta_{i,j-1} - \theta_{i,j-2}}{Z_i + 3} \quad (73)$$

$$Z_i = \frac{2\Delta\eta \text{Bim}}{\gamma_i} \quad (74)$$

Para o sistema a equação da reação fica da seguinte forma:

$$\tilde{R}_m'' = 9\psi^2 \frac{\theta_{S,j}}{(1 + \alpha_S \theta_{S,j} + \alpha \alpha_S \theta_{S,j}^2 + \alpha_P \theta_{P,j} + \alpha_Q \theta_{Q,j} + \alpha \alpha_Q \theta_{S,j} \theta_{Q,j} + \alpha_P \alpha_Q \theta_{P,j} \theta_{Q,j})} \quad (75)$$

A equação para o substrato na fase sólida:

$$\frac{d\theta_S}{dt} = \gamma_S \left(\frac{2}{(j-1)\Delta\eta} \frac{\theta_{S,j+1} - \theta_{S,j-1}}{2\Delta\eta} + \frac{1}{\Delta\eta^2} \theta_{S,j+1} - 2\theta_{S,j} + \theta_{S,j-1} \right) - \tilde{R}_m'' \quad (76)$$

A equação para o produto P na fase sólida:

$$\frac{d\theta_P}{dt} = \gamma_P \left(\frac{2}{(j-1)\Delta\eta} \frac{\theta_{P,j+1} - \theta_{P,j-1}}{2\Delta\eta} + \frac{1}{\Delta\eta^2} \theta_{P,j+1} - 2\theta_{P,j} + \theta_{P,j-1} \right) + \tilde{R}_m'' \quad (77)$$

A equação para o produto Q na fase sólida:

$$\frac{d\theta_Q}{dt} = \gamma_Q \left(\frac{2}{(j-1)\Delta\eta} \frac{\theta_{Q,j+1} - \theta_{Q,j-1}}{2\Delta\eta} + \frac{1}{\Delta\eta^2} \theta_{Q,j+1} - 2\theta_{Q,j} + \theta_{Q,j-1} \right) + \tilde{R}_m'' \quad (78)$$

A equação para o substrato na fase bulk:

$$\frac{d\varphi_S}{dt} = \frac{3\text{Bim}\varphi_{part}(-\varphi_S + \theta_S)}{1 - \varphi_{part}} \quad (79)$$

A equação para o produto P na fase bulk:

$$\frac{d\varphi_P}{dt} = \frac{3\text{Bim}\varphi_{part}(-\varphi_P + \theta_P)}{1 - \varphi_{part}} \quad (80)$$

A equação para o produto Q na fase bulk:

$$\frac{d\varphi_Q}{dt} = \frac{3Bim\varphi_{part}(-\varphi_Q + \theta_Q)}{1 - \varphi_{part}} \quad (81)$$

As condições de contorno em $\eta=0$:

$$\theta_{S_0} = \frac{-3\theta_{S_0} + 4\theta_{S_1} - \theta_{S_2}}{2\Delta\eta} = 0 \quad (82)$$

$$\theta_{P_0} = \frac{-3\theta_{P_0} + 4\theta_{P_1} - \theta_{P_2}}{2\Delta\eta} = 0 \quad (83)$$

$$\theta_{Q_0} = \frac{-3\theta_{Q_0} + 4\theta_{Q_1} - \theta_{Q_2}}{2\Delta\eta} = 0 \quad (84)$$

As condições de contorno em $\eta=1$:

$$\theta_{S_{Ni}} = -\gamma_S \frac{\theta_{S_{Ni-2}} - 4\theta_{S_{Ni-1}} + \theta_{S_{Ni}}}{2\Delta\eta} \quad (85)$$

$$\theta_{P_{Ni}} = -\gamma_P \frac{\theta_{P_{Ni-2}} - 4\theta_{P_{Ni-1}} + \theta_{P_{Ni}}}{2\Delta\eta} \quad (86)$$

$$\theta_{Q_{Ni}} = -\gamma_Q \frac{\theta_{Q_{Ni-2}} - 4\theta_{Q_{Ni-1}} + \theta_{Q_{Ni}}}{2\Delta\eta} \quad (87)$$

As condições de iniciais em $t=0$:

$$\begin{aligned} \theta_S &= \theta_P = \theta_Q = 0 \\ \varphi_S &= 1; \varphi_P = \varphi_Q = 0 \end{aligned} \quad (88-93)$$

2.9 APLICAÇÃO DA APROXIMAÇÃO CLÁSSICA

A aproximação em termos de parâmetros concentrados consiste na mais simples que se pode propor (Quaresma *et al.*, 2020; Naveira *et al.*, 2009; Pontes *et al.*, 2019; Mennig e Ozisik, 1985). Esta se baseia na hipótese de que os gradientes na direção radial são pequenos, de modo que os potenciais da superfície podem ser aproximados pelos seus valores médios:

$$\theta_S \simeq \tilde{\theta}_S; \theta_P \simeq \tilde{\theta}_P; \theta_Q \simeq \tilde{\theta}_Q$$

Além dessa aproximação, é necessário avaliar o termo I . Para tanto, propõe-se que, na integral referente a I_i , os potenciais locais sejam substituídos por seus valores médios. Essa suposição permite a obtenção de uma solução analítica aproximada para o termo em questão,

resultando em:

$$\frac{d\tilde{\theta}_S}{d\tau} = -3\text{Bim}(\theta_S - \varphi_{S_b}) - 3I_S \quad (94)$$

$$\frac{d\tilde{\theta}_P}{d\tau} = -3\text{Bim}(\theta_P - \varphi_{P_b}) - 3I_P \quad (95)$$

$$\frac{d\tilde{\theta}_Q}{d\tau} = -3\text{Bim}(\theta_Q - \varphi_{Q_b}) - 3I_Q \quad (96)$$

$$\frac{d\varphi_{S_b}}{d\tau} = 3 \frac{\varphi_{Part}}{1 - \varphi_{Part}} \text{Bim}(\varphi_{S_b} - \theta_S) \Big|_{\eta=1} \quad (97)$$

$$\frac{d\varphi_{P_b}}{d\tau} = 3 \frac{\varphi_{Part}}{1 - \varphi_{Part}} \text{Bim}(\theta_P - \varphi_{P_b}) \Big|_{\eta=1} \quad (98)$$

$$\frac{d\varphi_{Q_b}}{d\tau} = 3 \frac{\varphi_{Part}}{1 - \varphi_{Part}} \text{Bim}(\theta_Q - \varphi_{Q_b}) \Big|_{\eta=1} \quad (99)$$

Condições iniciais:

$\tau = 0$:

$$\varphi_{S_b} = \varphi_{S_{b0}}; \quad \varphi_{Q_b} = \varphi_{P_b} = \theta_S = \theta_P = \theta_Q = 0 \quad (100-105)$$

$$Rav = 9 * \psi^2 * Gm \quad (106)$$

$$Gm = \frac{\theta_S}{(1 + \alpha\theta_S + \alpha\alpha_S\theta_S^2 + \alpha_P\theta_P + \alpha_Q\theta_Q + \alpha\alpha_Q\theta_S\theta_Q + \alpha_P\alpha_Q\theta_P\theta_Q)} \quad (107)$$

$$I = \frac{Rav}{3} \quad (108)$$

2.10 APLICAÇÃO DA APROXIMAÇÃO $H_{1,1}$

A aproximação de parâmetros concentrados pode ser refinada por meio da introdução de um método que aprimora a representação do potencial no contorno, utilizando-o em função do potencial médio no meio, conforme proposto por Picanço e Macêdo (2006) e Mikhailov e Cotta (1997). Nesse contexto, tanto a integral do fluxo quanto a integral no meio são avaliadas de forma analítica e aproximada por meio da fórmula de Hermite (1878), do tipo $H_{1,1}$. O principal objetivo da CIEA consiste em preservar as informações relevantes do fenômeno na direção que será eliminada. O primeiro passo desse procedimento consiste em determinar uma

solução para a integral, conforme a seguinte expressão:

$$\int_0^1 \frac{\partial \Omega}{\partial \eta} d\eta = \Omega_1 - \Omega_0 = \underbrace{\frac{1}{2} \left[\frac{\partial \Omega}{\partial \eta} \Big|_{\eta=0} + \frac{\partial \Omega}{\partial \eta} \Big|_{\eta=1} \right] + \frac{1}{12} \left[\frac{\partial^2 \Omega}{\partial \eta^2} \Big|_{\eta=0} + \frac{\partial^2 \Omega}{\partial \eta^2} \Big|_{\eta=1} \right]}_{\text{Aproximação } H_{1,1}} \quad (109)$$

Substituindo as condições de contorno do problema, teremos a seguinte equação:

$$\Omega_1 - \Omega_0 = \frac{1}{2} \frac{\partial \Omega}{\partial \eta} \Big|_{\eta=1} + \frac{1}{12} \left[\frac{\partial^2 \Omega}{\partial \eta^2} \Big|_{\eta=0} + \frac{\partial^2 \Omega}{\partial \eta^2} \Big|_{\eta=1} \right] \quad (110)$$

Aplicando o método de integrais por parte na integral para obter a solução analítica e, também, a aproximação $H_{1,1}$, substituindo a condição de contorno e igualando-se os resultados teremos:

$$\int_0^1 \eta^3 \frac{\partial \Omega}{\partial \eta} d\eta = \Omega_1 - \tilde{\Omega} = \frac{1}{2} \left[\left(\eta^3 \frac{\partial \Omega}{\partial \eta} \right) \Big|_{\eta=0} + \left(\eta^3 \frac{\partial \Omega}{\partial \eta} \right) \Big|_{\eta=1} \right] + \underbrace{\frac{1}{12} \left[\frac{\partial}{\partial \eta} \left(\eta^3 \frac{\partial^2 \Omega}{\partial \eta^2} \right) \Big|_{\eta=0} - \frac{\partial}{\partial \eta} \left(\eta^3 \frac{\partial^2 \Omega}{\partial \eta^2} \right) \Big|_{\eta=1} \right]}_{\text{Aproximação } H_{1,1}} \quad (111)$$

Ao desenvolver as expressões matemáticas, obtém-se uma equação explícita para a segunda derivada, na qual esta é representada em função dos potenciais médios, da área superficial e do fluxo.

$$\frac{\partial^2 \Omega}{\partial \eta^2} \Big|_{\eta=1} = 12 \left(\tilde{\Omega} - \Omega_1 \right) + 3 \frac{\partial \Omega}{\partial \eta} \Big|_{\eta=1} \quad (112)$$

Substituindo as equações obtém-se uma expressão para

$$\frac{\partial^2 \Omega}{\partial \eta^2} \Big|_{\eta=0} = 12 \left(\tilde{\Omega} - \Omega_0 \right) + 3 \frac{\partial \Omega}{\partial \eta} \Big|_{\eta=1} \quad (113)$$

Para $\Omega = \theta$, o fluxo no contorno é definido pelas condições de contorno. O termo fonte $I = 3 \int_0^1 \eta^2 \tilde{\mu}(\theta_i(\tau, \eta)) d\eta$, pode ser determinado ao aproximar os potenciais locais pelos potenciais médios. Tendo em vista a formulação o sistema fica de acordo:

$$\frac{d \tilde{\theta}_s}{d \tau} = -3Bim(\theta_s - \varphi_{s_b}) - 3I_s \quad (114)$$

$$\frac{d \tilde{\theta}_p}{d \tau} = -3Bim(\theta_p - \varphi_{p_b}) - 3I_p \quad (115)$$

$$\frac{d\tilde{\theta}_Q}{d\tau} = -3\text{Bim}(\theta_Q - \varphi_{Q_b}) - 3I_Q \quad (116)$$

$$\frac{d\varphi_{S_b}}{d\tau} = 3 \frac{\varphi_{Part}}{1 - \varphi_{Part}} \text{Bim}(\varphi_{S_b} - \theta_s) \Big|_{n=1} \quad (117)$$

$$\frac{d\varphi_{P_b}}{d\tau} = 3 \frac{\varphi_{Part}}{1 - \varphi_{Part}} \text{Bim}(\theta_P - \varphi_{P_b}) \Big|_{n=1} \quad (118)$$

$$\frac{d\varphi_{Q_b}}{d\tau} = 3 \frac{\varphi_{Part}}{1 - \varphi_{Part}} \text{Bim}(\theta_Q - \varphi_{Q_b}) \Big|_{n=1} \quad (119)$$

$\tau = 0 :$

$$\varphi_{S_b} = \varphi_{S_{b0}}; \quad \varphi_{Q_b} = 0; \quad \varphi_{P_b} = 0 \quad (120-122)$$

$$\theta_S = \theta_P = \theta_Q = 0 \quad (123-125)$$

$n = 0 :$ (126)

$$\frac{d\tilde{\theta}_{S_0}}{dt} = 3\lambda_s \frac{\partial^2 \theta_S}{\partial n^2} \Big|_{n=0} - R_i^m \Big|_{n=0} \quad (127)$$

$$\frac{d\tilde{\theta}_{P_0}}{dt} = 3\gamma_P \frac{\partial^2 \theta_P}{\partial n^2} \Big|_{n=0} - R_i^m \Big|_{n=0} \quad (128)$$

$$\frac{d\tilde{\theta}_{Q_0}}{dt} = 3\gamma_Q \frac{\partial^2 \theta_Q}{\partial n^2} \Big|_{n=0} - R_i^m \Big|_{n=0} \quad (129)$$

$$\frac{\partial^2 \theta_S}{\partial \eta^2} \Big|_{\eta=0} = 3 \left(\frac{\text{Bim}(\varphi_{S_b} - \theta_S)}{\gamma_S} + 4(\theta_S - \theta_{S_0}) \right) \quad (130)$$

$$\frac{\partial^2 \theta_P}{\partial \eta^2} \Big|_{\eta=0} = 3 \left(\frac{\text{Bim}(\varphi_{P_b} - \theta_P)}{\gamma_P} + 4(\theta_P - \theta_{P_0}) \right) \quad (131)$$

$$\frac{\partial^2 \theta_Q}{\partial \eta^2} \Big|_{\eta=0} = 3 \left(\frac{\text{Bim}(\varphi_{Q_b} - \theta_Q)}{\gamma_Q} + 4(\theta_Q - \theta_{Q_0}) \right) \quad (132)$$

$n = 1 :$ (133)

$$\frac{d\tilde{\theta}_{S_1}}{dt} = \left\{ 2 \frac{\partial \theta_S}{\partial n} \Big|_{n=1} + \frac{\partial^2 \theta_S}{\partial n^2} \Big|_{n=1} \right\} - R_i^m \Big|_{n=1} \quad (134)$$

$$\frac{d\tilde{\theta}_{P_1}}{dt} = \left\{ 2 \frac{\partial \theta_P}{\partial n} \Big|_{n=1} + \frac{\partial^2 \theta_P}{\partial n^2} \Big|_{n=1} \right\} - R_i^m \Big|_{n=1} \quad (135)$$

$$\frac{d\tilde{\theta}_{Q_1}}{dt} = \left\{ 2 \frac{\partial \theta_Q}{\partial n} \Big|_{n=1} + \frac{\partial^2 \theta_Q}{\partial n^2} \Big|_{n=1} \right\} - R_i^m \Big|_{n=1} \quad (136)$$

$$\frac{\partial^2 \theta_S}{\partial n^2} \Big|_{n=1} = -3 \left(\frac{Bim(\theta_S - \varphi_{S_b})}{\gamma_S} + 4[\theta_{S_1} - \theta_S] \right) \quad (137)$$

$$\frac{\partial^2 \theta_P}{\partial n^2} \Big|_{n=1} = -3 \left(\frac{Bim(\theta_P - \varphi_{P_b})}{\gamma_P} + 4[\theta_{P_1} - \theta_P] \right) \quad (138)$$

$$\frac{\partial^2 \theta_Q}{\partial n^2} \Big|_{n=1} = -3 \left(\frac{Bim(\theta_Q - \varphi_{Q_b})}{\gamma_Q} + 4[\theta_{Q_1} - \theta_Q] \right) \quad (139)$$

em que $I_S = I_P = I_Q$ são dados pela equação:

$$I_i = \frac{1}{3} \tilde{R}_{av}^m \quad (140)$$

em que o $\tilde{R}_{av}^m$ é o termo de reação representado pela Eq. (141):

$$\tilde{R}_{av}^m = 9\psi^2 \left[\frac{\tilde{\theta}_S}{\left(1 + \alpha \tilde{\theta}_S + \alpha \alpha_S \tilde{\theta}_S^2 + \alpha_P \tilde{\theta}_P + \alpha_Q \tilde{\theta}_Q + \alpha \alpha_Q \tilde{\theta}_S \tilde{\theta}_Q + \alpha_P \alpha_Q \tilde{\theta}_P \tilde{\theta}_Q \right)} \right] \quad (141)$$

e ψ é o módulo de Thiele dado pela Eq. (58)

Condições iniciais:

$$\tau = 0 :$$

$$\begin{aligned} \varphi_{S_b} &= \varphi_{S_{b0}}; \quad \varphi_{Q_b} = \varphi_{P_b} = \theta_S = \theta_P = \theta_Q = 0 \\ \theta_{S_0} &= \theta_{P_0} = \theta_{Q_0} = \theta_{S_1} = \theta_{P_1} = \theta_{Q_1} = 0 \end{aligned} \quad (142-154)$$

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 ANÁLISE DE CONVERGÊNCIA

A resolução do modelo matemático e as análises relacionadas foram feitas no software Wolfram Mathematica. A análise de convergência é realizada para assegurar que a solução numérica obtida pelo método proposto é confiável, isto é, que os resultados convergem para

valores consistentes à medida que a discretização espacial é refinada, evitando que os resultados dependam apenas do número de pontos escolhidos. Define-se como convergência no método das linhas, o processo de refinamento da malha, no qual o aumento do número de pontos discretizados conduz a soluções que se aproximam da solução exata do problema. A Tabela 3 mostra os resultados para análise de convergência para o substrato na fase bulk.

Tabela 3. Análise de convergência para o substrato na fase bulk (φ_s).

φ_s	τ	$N=10$	$N=20$	$N=30$	$N=40$	$N=50$
<i>Bim = 0.01</i>	10	0.9993	0.9993	0.9993	0.9993	0.9993
	100	0.9934	0.9934	0.9934	0.9934	0.9934
	1000	0.9362	0.9362	0.9362	0.9362	0.9362
<i>Bim= 0.1</i>	10	0.9941	0.9940	0.9940	0.9940	0.9940
	100	0.9475	0.9475	0.9475	0.9475	0.9475
	1000	0.5755	0.5754	0.5754	0.5754	0.5754
<i>Bim= 1</i>	10	0.9852	0.9852	0.9852	0.9852	0.9852
	100	0.8779	0.8777	0.8777	0.8777	0.8777
	1000	0.2202	0.2198	0.2197	0.2197	0.2197
<i>Bim= 10</i>	10	0.9807	0.9806	0.9806	0.9806	0.9806
	100	0.8458	0.8455	0.8454	0.8454	0.8454
	1000	0.1480	0.1475	0.1474	0.1473	0.1472

Para o substrato na fase bulk, observou-se que foi atingida convergência, com resultados estabilizados até o quarto algarismo significativo ao se considerar uma ordem de truncamento $N = 30$ termos.

A Tabela 4 apresenta os resultados para a análise de convergência para o produto P na fase bulk.

Tabela 4. Análise de convergência para o produto P na fase bulk (φ_P).

φ_P	τ	$N=10$	$N=20$	$N=30$	$N=40$	$N=50$
$Bim = 0.01$	10	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
	100	0.0044	0.0044	0.0044	0.0044	0.0044
	1000	0.0615	0.0615	0.0615	0.0615	0.0615
$Bim = 0.1$	10	0.0038	0.0038	0.0038	0.0038	0.0038
	100	0.0501	0.0502	0.0502	0.0502	0.0502
	1000	0.4222	0.4223	0.4223	0.4223	0.4223
$Bim = 1$	10	0.0125	0.0125	0.0125	0.0125	0.0125
	100	0.1198	0.1200	0.1200	0.1200	0.1200
	1000	0.7775	0.7779	0.7779	0.7780	0.7780
$Bim = 10$	10	0.0170	0.0171	0.0171	0.0171	0.0171
	100	0.1519	0.1522	0.1523	0.1523	0.1523
	1000	0.8496	0.8502	0.8503	0.5804	0.5804

Para o produto P na fase bulk, a convergência também foi atingida, embora mais lentas em comparação com o substrato. A solução apresentou estabilidade até o quarto algarismo significativo ao se adotar uma ordem de truncamento $N = 40$ termos.

A Tabela 5 apresenta os resultados para a análise de convergência para o produto Q na fase bulk.

Tabela 5. Análise de convergência para o produto Q na fase bulk (φ_Q).

φ_Q	τ	$N=10$	$N=20$	$N=30$	$N=40$	$N=50$
$Bim = 0.01$	10	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
	100	0.0044	0.0044	0.0044	0.0044	0.0044
	1000	0.0615	0.0615	0.0615	0.0615	0.0615
$Bim = 0.1$	10	0.0038	0.0038	0.0038	0.0038	0.0038
	100	0.0501	0.0502	0.0502	0.0502	0.0502
	1000	0.4222	0.4223	0.4223	0.4223	0.4223
$Bim = 1$	10	0.0125	0.0125	0.0125	0.0125	0.0125
	100	0.1198	0.1200	0.1200	0.1200	0.1200
	1000	0.7775	0.7779	0.7779	0.7780	0.7780
$Bim = 10$	10	0.0170	0.0171	0.0171	0.0171	0.0171
	100	0.1519	0.1522	0.1523	0.1523	0.1523
	1000	0.8496	0.8502	0.8503	0.8503	0.8503

Para o produto Q na fase bulk é possível notar que a convergência também foi boa, similares às taxas para produto P , uma vez que, eles convergiram com quatro algarismos significativos, com uma ordem de truncamento de termos $N = 40$. A consistência dos resultados apresentados nas Tabelas 3, 4 e 5 demonstra a convergência do Método das Linhas.

A Tabela 6 apresenta os resultados para a análise de convergência para o substrato na fase sólida.

Tabela 6. Análise de convergência para o substrato na fase sólida (θ_s)

θ_s	τ	$N=200$	$N=240$	$N=280$	$N=320$
Bim = 0.01	10	0.0009	0.0009	0.0009	0.0009
	100	0.0078	0.0078	0.0078	0.0079
	1000	0,008	0,008	0,0081	0,0081
Bim= 0.1	10	0.1617	0.1622	0.1625	0.1627
	100	0.1696	0.17	0.1704	0.1706
	1000	0.0716	0.0719	0.072	0.0721
Bim= 1	10	0.7444	0.7463	0.7477	0.7487
	100	0.6657	0.6675	0.6687	0.6697
	1000	0.1355	0.1359	0.1361	0.1364
Bim= 10	10	0.8918	0.8942	0.8958	0.8971
	100	0.7736	0.7756	0.7771	0.7781
	1000	0.1257	0.126	0.1263	0.1264

Para o substrato na fase na fase sólida é possível notar que a convergência foi atingida, embora inferiores aos resultados de convergência da fase bulk, uma vez que, eles convergiram com dois algarismos significativos, com uma ordem de truncamento de termos $N = 240$ termos.

A Tabela 7 apresenta os resultados para a análise de convergência para o produto P na fase sólida.

Tabela 7. Análise de convergência para o produto P na fase sólida (θ_P)

θ_P	τ	$N=200$	$N=240$	$N=280$	$N=320$
Bim = 0.01	10	0.2538	0.2545	0.2549	0.2553
	100	0.9258	0.9281	0.9297	0.931
	1000	0.9744	0.9768	0.9785	0.9798
Bim= 0.1	10	0.7661	0.768	0.7693	0.7703
	100	0.9091	0.8111	0.8125	0.8136
	1000	0.9086	0.9108	0.9124	0.9136
Bim= 1	10	0.2281	0.2287	0.229	0.2293
	100	0.308	0.3087	0.3092	0.3096
	1000	0.8436	0.8457	0.8472	0.8483
Bim= 10	10	0.0775	0.0776	0.0776	0.0777
	100	0.1984	0.1988	0.1991	0.1993
	1000	0.8536	0.8557	0.8572	0.8584

Para o produto P na fase na fase sólida é possível notar que a convergência também foi atingida, embora diferente do substrato foi necessária uma malha maior, uma vez que eles convergiram com dois algarismos significativos, com uma ordem de truncamento de termos $N = 340$ termos.

A Tabela 8 apresenta os resultados para a análise de convergência para o produto Q na fase sólida.

Tabela 8. Análise de convergência para o produto Q na fase sólida (θ_Q)

θ_Q	τ	$N=200$	$N=240$	$N=280$	$N=320$
Bim = 0.01	10	0.2538	0.2544	0.2549	0.2552
	100	0.926	0.9283	0.93	0.9312
	1000	0.9747	0.9771	0.9788	0.9801
Bim= 0.1	10	0.7683	0.7702	0.7715	0.7725
	100	0.8118	0.8138	0.8152	0.8163
	1000	0.9102	0.9125	0.9141	0.9153
Bim= 1	10	0.2347	0.2353	0.2356	0.2359
	100	0.3138	0.3145	0.315	0.3154
	1000	0.846	0.848	0.8496	0.8507
Bim= 10	10	0.0861	0.0862	0.0863	0.0864
	100	0.2053	0.2057	0.206	0.2063
	1000	0.8559	0.858	0.8595	0.8606

Para o produto Q na fase na fase sólida é possível notar que a convergência também foi atingida, de maneira similar ao produto P , uma vez que, eles convergiram com dois algarismos significativos, com uma ordem de truncamento de termos $N = 340$.

3.2 ANÁLISE DA CONVERSÃO DE PENICILINA G NA FASE BULK

A Figura 8 apresenta a análise de conversão do substrato penicilina G, $X = (S_0 - S)/S_0$, utilizando como método de resolução a aproximação $H_{1,1}$.

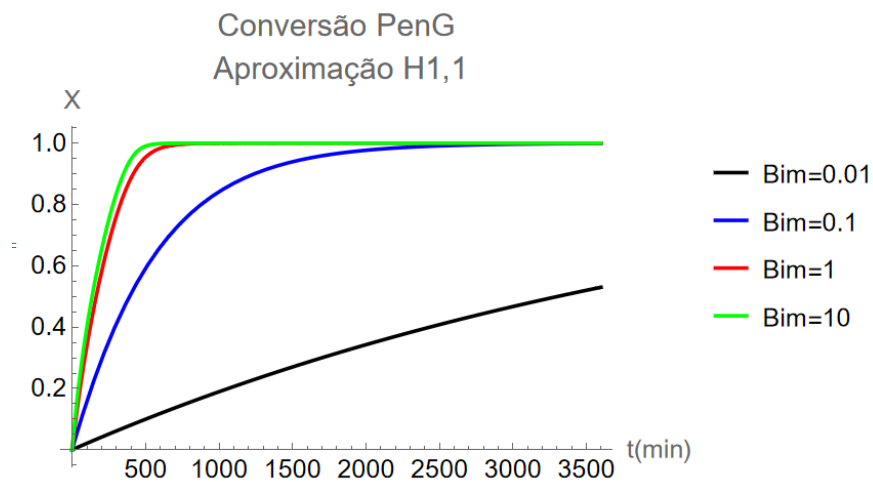


Figura 8. Análise de conversão da penicilina G em função do tempo utilizando a aproximação $H_{1,1}$.

Através da análise de conversão para o substrato na fase bulk, observa-se o efeito do número de Bim . Para valores menores de Bim , como 0,01, os perfis de conversão são significativamente mais lentos. Nesses casos, a convecção é baixa, limitando a taxa com que o substrato alcança os sítios catalíticos ativos dentro da partícula imobilizada (Valencia *et al.*, 2011; Al-Muftah; Abu-Reesh, 2005). A conversão não é completa mesmo após 3500 minutos, indicando que o sistema ainda não alcançou o equilíbrio.

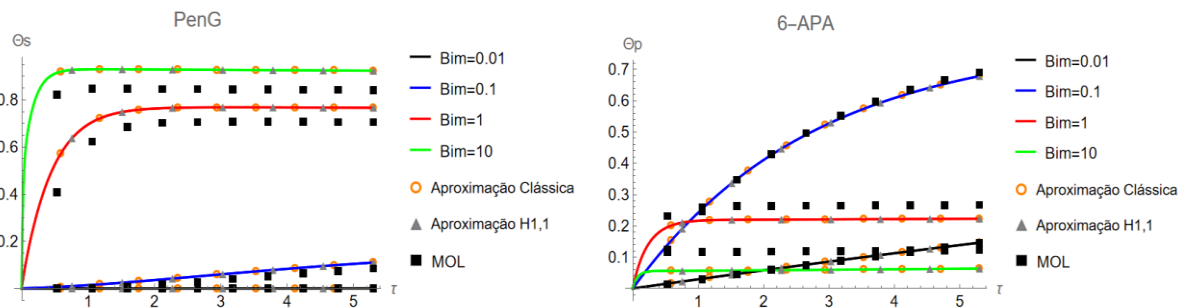
À medida que o valor de Bim aumenta para 0,1, 1 e 10, a conversão se torna mais rápida, atingindo a conversão total em tempos significativamente menores. Esse comportamento evidencia a transição para um regime no qual a resistência externa passa a dominar o processo ou, ao menos, torna-se comparável à resistência interna. Em especial, para $Bim = 10$, a conversão se aproxima do valor máximo em menos de 500 minutos (Winiczenko *et al*, 2020; Mapholi *et al*, 2025).

Além disso, o formato das curvas de conversão ajuda a identificar os regimes de controle predominantes. Para $Bim = 0,01$, observa-se um perfil quase linear ao longo de um longo intervalo de tempo típico de sistemas com controle difusional interno acentuado. Já para $Bim = 0,1, 1$ e 10 , o comportamento é caracterizado por uma elevação rápida seguida de uma estabilização suave, associada à redução das limitações de transporte de massa convectivo (Winiczenko *et al*, 2020).

Do ponto de vista prático, esses resultados são importantes para o projeto e dimensionamento de biorreatores heterogêneos. Em situações em que a difusão interna limita significativamente a conversão, como para valores menores de Bim , estratégias como a redução do tamanho das partículas catalíticas, o uso de suportes com maior porosidade ou o aumento da temperatura podem ser adotadas para melhorar a difusividade efetiva. Por outro lado, na presença de predominância da resistência externa à transferência de massa, estratégias como o aumento da agitação, a utilização de dispersores ou a otimização do regime hidrodinâmico tendem a ser mais eficazes para intensificar o processo (Al-Muftah; Abu-Reesh, 2005; Estévez-Sánchez *et al*, 2025).

3.3 ANÁLISE ENTRE O MÉTODO DAS LINHAS, APROXIMAÇÃO CLÁSSICA E APROXIMAÇÃO $H_{1,1}$ PARA A FASE SÓLIDA

A Figura 9 ilustra o potencial médio das concentrações adimensionais na partícula para o substrato e produtos em diferentes valores de Bim (0,01; 0,1; 1; 10) ao longo do tempo, mostrando a influência da difusão interna sobre o desempenho da reação.



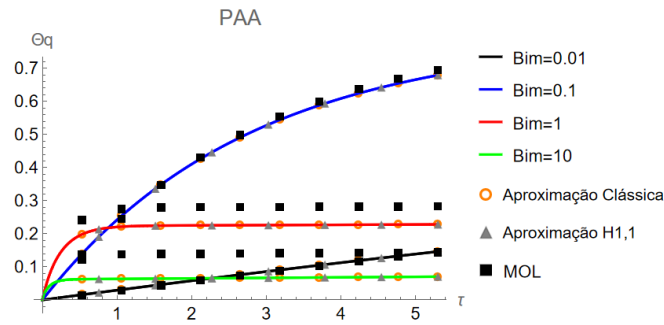


Figura 9. Perfis de concentração adimensional de penicilina G (θ_S), 6-APA (θ_P) e PAA (θ_Q) em função do tempo adimensional (τ), na fase sólida, para diferentes números de Bim ($Bim = 0,01; 0,1; 1$ e 10), obtidos pela aproximação clássica, pela aproximação de Hermite $H_{1,1}$ e pelo MOL.

Verifica-se na Figura 9 que os diferentes comportamentos observados para os valores de Bim podem ser explicados com base no regime de controle da transferência de massa que predomina no sistema heterogêneo analisado. Conforme observado por Al-Muftah e Abu-Reesh (2005), valores de Bim inferiores a 0,1 indicam a predominância da resistência externa à transferência de massa, o que limita a conversão global do substrato. Por outro lado, valores de Bim superiores a 10 caracterizam um regime controlado pela resistência interna, no qual a conversão se estabiliza e torna-se praticamente insensível a variações em Bim .

Tais resultados são consistentes com os encontrados neste trabalho, em que valores menores de Bim resultaram em menor conversão de substrato, com gradientes acentuados de concentração no interior das partículas imobilizadas, caracterizando um sistema limitado por transferência externa. Por outro lado, para $Bim = 10$, observou-se uma conversão mais rápida e eficiente, o que confirma a hipótese de que o sistema se encontra em um regime controlado pela difusão interna. Dessa forma, a análise do número de Bim não apenas verifica o modelo proposto, como também oferece subsídios para decisões de projeto, como o ajuste da porosidade do suporte, da geometria das partículas e das condições hidrodinâmicas no reator, de forma a otimizar a eficiência da hidrólise enzimática (Gundagani *et al*, 2024).

A escolha da metodologia numérica adotada para resolver o modelo matemático proposto influencia diretamente a obtenção dos resultados, a eficiência computacional e a capacidade de representar com precisão os fenômenos físicos envolvidos. Neste estudo, três abordagens foram implementadas e comparadas para a fase sólida: a aproximação clássica, o MOL e o método da CIEA com a aproximação $H_{1,1}$. As três metodologias apresentaram resultados concordantes nos perfis de concentração. Observou-se uma excelente concordância entre a CIEA e a aproximação

clássica, enquanto o MOL apresentou pequenos desvios em relação a essas duas abordagens. Essa proximidade entre os métodos evidencia a consistência do modelo desenvolvido.

A CIEA, neste contexto, simplifica a dependência espacial ao aplicar um processo de média na coordenada radial, sem negligenciar os efeitos das condições de contorno. Essa característica torna a técnica útil para sistemas com $Bim < 0,1$, nos quais a resistência externa à transferência de massa é predominante.

O MOL, por sua vez, apresenta a vantagem de resolver diretamente o sistema de EDO's obtido da discretização espacial das EDPs, sem recorrer a hipóteses de simplificação. Dessa forma, o método preserva a distribuição radial de concentrações e mantém validade para toda a faixa de números de Biot, inclusive em situações onde a resistência interna à transferência de massa é relevante. Além disso, o MOL é sistemático e controlável, permitindo o refinamento da malha para obtenção de soluções mais precisas, configurando-se como uma ferramenta robusta e de caráter geral na análise do fenômeno.

A aproximação clássica, ofereceu uma solução direta e com baixos custos computacionais, sendo válida em casos em que o perfil radial pode ser aproximado por uma função simplificada. Os resultados obtidos com essa abordagem mostraram excelente concordância com a CIEA, especialmente para valores menores de Bim , concordando a conclusão de Ferreira *et al.* (2025) de que, para sistemas com pequena resistência interna à difusão, soluções médias são fisicamente representativas. Essa concordância também foi observada por Cabral *et al.* (2020), cujos resultados indicaram compatibilidade entre as aproximações clássica e $H_{1,1}$ no tratamento da secagem esférica assistida por micro-ondas, reforçando a aplicabilidade de formulações médias em simulações térmicas e difusivas acopladas.

No presente estudo, observou-se que a conversão do substrato aumentava significativamente com o número Bim , sendo máxima para $Bim = 10$. Esse resultado está de acordo a análise de Mapholi (2025), na qual valores altos de Bim indicam que o regime é controlado pela difusão intrapartícula, e, portanto, a representação espacial detalhada se torna indispensável. Nesses casos a CIEA é a metodologia adequada para representar esse comportamento, com a vantagem adicional de reduzir o custo computacional.

3.4 ANÁLISE ENTRE O MÉTODO DAS LINHAS, APROXIMAÇÃO CLÁSSICA E APROXIMAÇÃO $H_{1,1}$ PARA A FASE BULK

A Figura 10 apresenta uma comparação entre os três métodos de solução adotados no trabalho (Aproximação Clássica, CIEA com aproximação $H_{1,1}$ e MOL). Os resultados obtidos por essas abordagens mostraram excelente concordância, confirmando a consistência numérica e a confiabilidade do modelo proposto.

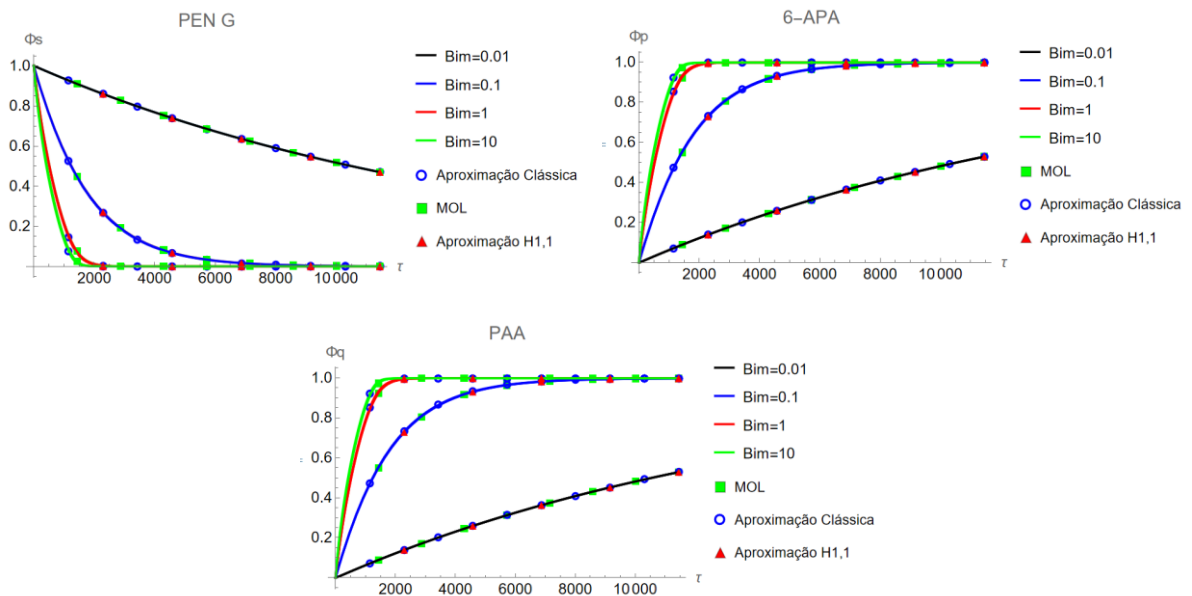


Figura 10. Perfis de concentração adimensional de penicilina G (φ_s), 6-APA (φ_p) e PAA (φ_q) em função do tempo adimensional (τ), na fase bulk, para diferentes números de Bim ($Bim = 0,01; 0,1; 1$ e 10), obtidos pela aproximação clássica, pela aproximação de Hermite $H_{1,1}$ e pelo Método das Linhas.

Foi observado que para número de $Bim = 0,01$ a conversão do substrato permanece limitada, mesmo após longos tempos de reação. Esse comportamento também foi reportado por Valencia *et al.* (2010), que destacam que as restrições internas à difusão reduzem significativamente a produtividade específica da enzima e provocam acúmulo local de produtos, como o PAA, o que pode intensificar os efeitos de inibição. Valores maiores de Bim , especialmente $Bim = 10$, indicam que a resistência à difusão interna é pequena em comparação à resistência externa, permitindo que o substrato alcance rapidamente os sítios catalíticos dentro

das partículas. Isso resulta em maior conversão do substrato e, consequentemente, em maior formação de produto.

Nessa condição, a aplicação das três metodologias: aproximação clássica, CIEA e MOL, apresentou resultados concordantes entre si, e as técnicas se mostraram eficazes na resolução do problema. A CIEA demonstrou ser vantajosa por eliminar a dependência espacial explícita sem perder a influência das condições de contorno, sendo adequada para regimes nos quais a difusão interna domina a cinética reacional. A aproximação clássica, por sua vez, mostrou bom desempenho técnico mesmo em geometrias esféricas, como também foi evidenciado por Cabral *et al.* (2020), cujos resultados indicaram excelente concordância dessa metodologia com abordagens mais refinadas para o campo de temperatura, especialmente em condições com baixos números de Biot. Já o Método das Linhas, conforme discutido por Roknujjaman *et al.* (2024), destacou-se por sua flexibilidade e precisão na solução numérica de equações diferenciais parciais, ao transformar o sistema em equações ordinárias que podem ser resolvidas com alta eficiência computacional, tornando-se uma alternativa eficaz para problemas multidimensionais com condições de contorno bem definidas (Berardi *et al.*, 2020).

4 CONCLUSÃO

Os objetivos desse trabalho foram alcançados através da obtenção da modelagem matemática a partir dos fenômenos físicos da produção de 6-APA através da hidrólise enzimática da penicilina G, assim como a obtenção da resolução deste modelo por três técnicas de solução, a aproximação clássica, a aproximação $H_{1,1}$ e o MOL. A análise de convergência do MOL demonstrou que, com uma ordem de truncamento de $N = 30$ para o substrato e $N = 40$ para os produtos na fase bulk, os resultados numéricos apresentaram estabilidade e precisão de até quatro algarismos significativos, e para a fase sólida a convergência foi atingida para uma ordem de truncamento de $N = 240$ termos, para o substrato e de $N = 340$ termos para os produtos, os resultados numéricos apresentaram estabilidade e precisão de até dois algarismos significativos. A análise de conversão demonstrou que a conversão completa é alcançada mais rapidamente para $Bim = 10$, seguido por $Bim = 1$. Para $Bim = 0.1$ e 0.01 , a conversão não atinge 1 mesmo após 3500 minutos, sugerindo que o processo é limitado por difusão interna nestes casos.

Na comparação entre o MOL, a aproximação clássica e a aproximação $H_{1,1}$ para a fase sólida, observou-se excelente concordância entre as soluções obtidas, indicando que ambas as abordagens são consistentes entre si. A CIEA, em particular, mostrou-se uma alternativa

confiável e eficiente para a resolução de sistemas compostos por equações diferenciais parciais acopladas, oferecendo precisão comparável à abordagem clássica.

A análise conjunta das três metodologias de solução aplicadas à fase bulk evidenciou uma equivalência nos resultados. Essa convergência numérica entre diferentes técnicas reforça a validade do modelo e assegura a confiabilidade das soluções obtidas. A sensibilidade em relação ao número *Bim* também foi analisada, mostrando que valores baixos de *Bim* indicam maior resistência difusiva, enquanto valores mais altos intensificam o transporte de massa para o interior das partículas imobilizadas, promovendo maior consumo de substrato e formação de produto.

Como proposta para trabalhos futuros, sugere-se a validação do modelo desenvolvido com dados experimentais, bem como sua aplicação a diferentes substratos e produtos. Recomenda-se, ainda, a utilização de técnicas de estimativa de parâmetros, como o Método de Monte Carlo via Cadeia de Markov (MCMC), visando à obtenção dos parâmetros ótimos para o processo.

5 PRODUÇÕES DO PERÍODO

5.1 RESUMOS EXPANDIDOS PUBLICADOS EM CONGRESSO NACIONAL

ALVES E ÁLVARES, L. E.; MORAES, N. L.; FORMIGOSA, L. F.; SANTOS, I. C.; BARROS, W. F.; VILHENA, M. B.; VIEGAS, B. M. **Mathematical modeling of the kinetics of bioethanol production by *Saccharomyces Cerevisiae***. In: I CONGRESSO BRASILEIRO DE BIOTECNOLOGIA INDUSTRIAL (COBBIND), 2024.

PIMENTA, M. C.; ALVES E ÁLVARES, L. E.; FORMIGOSA, L. F.; BARROS, W. F.; VILHENA, M. B.; VIEGAS, B. M. **Selection of kinetic models applied to alcoholic fermentation using Amazonian fruits**. In: I CONGRESSO BRASILEIRO DE BIOTECNOLOGIA INDUSTRIAL (COBBIND), 2024.

BARROS, W. F.; MORAES, N. L.; PIMENTA, M. C.; ALVES E ÁLVARES, L. E.; VILHENA, M. B.; VIEGAS, B. M. **Mathematical modeling and estimation of kinetic parameters of acetic acid production by *Moorella thermoacetica* in a batch bioreactor**. In: I CONGRESSO BRASILEIRO DE BIOTECNOLOGIA INDUSTRIAL (COBBIND), 2024.

MORAES, N. L.; ALVES E ÁLVARES, L. E.; BARROS, W. F.; HICKERT, L. R.; ROSSI, D. M.; VIEGAS, B. M. **Analysis of 1,3-propanediol production by *Klebsiella pneumoniae* BLH-1 using Bayesian statistics in a batch bioreactor**. In: I CONGRESSO BRASILEIRO DE BIOTECNOLOGIA INDUSTRIAL (COBBIND), 2024.

SANTOS, I. C.; FORMIGOSA, L. F.; PIMENTA, M. C.; ALVES E ÁLVARES, L. E.; VILHENA, M. B.; GONÇALVES, L. R. B.; VIEGAS, B. M. **Mathematical modeling of amoxicillin synthesis at high ester concentration**. In: I CONGRESSO BRASILEIRO DE BIOTECNOLOGIA INDUSTRIAL (COBBIND), 2024.

5.2 ARTIGOS SUBMETIDOS PARA REVISTA

1º) Mathematical modeling of amoxicillin synthesis in batch and semi-batch reactor: application of Bayesian statistics and genetic algorithm.

Revista: Biotechnology and Bioengineering, FI: 3.5

Autores: Lucas Figueiredo Formigosa, Ingrid Cabral Dos Santos, Letícia Eduarda Alves e Álvares, Emanuel Negrão Macêdo, Luciana Rocha Barros Gonçalves, Bruno Marques Viegas.

5.3 PRÊMIOS

SANTOS, I. C.; FORMIGOSA, L. F.; PIMENTA, M. C.; ALVES E ÁLVARES, L. E.; VILHENA, M. B.; GONÇALVES, L. R. B.; VIEGAS, B. M. **Mathematical modeling of amoxicillin synthesis at high ester concentration**. In: I CONGRESSO BRASILEIRO DE BIOTECNOLOGIA INDUSTRIAL (COBBIND), 2024.

Premiado no I Congresso Brasileiro De Biotecnologia Industrial – I COBBIND na forma de apresentação oral.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-MUFTAH, A. E., ABU-REESH, I. M. Effects of simultaneous internal and external mass transfer and product inhibition on immobilized enzyme-catalyzed reactor. **Biochemical Engineering Journal** 27 (2005) 167–178. <https://doi.org/10.1016/j.bej.2005.08.026>

ASIF, M., ABASAEED, A. E. Modeling Of Glucose Isomerization In A Fluidized Bed Immobilized Enzyme Bioreactor. **Bioresource Technology** 64 (1998) 229-235. [https://doi.org/10.1016/S0960-8524\(97\)00119-3](https://doi.org/10.1016/S0960-8524(97)00119-3)

AYAKAR, Sonal R.; YADAV, Ganapati D. Development of novel support for penicillin acylase and its application in 6-aminopenicillanic acid production. **Molecular Catalysis**, v. 476, p. 110484, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.mcat.2019.110484>

BAHAMONDES, C., ILLANES, A., POUCHUCQ, L. Effect of external diffusional restrictions in immobilized enzymes in stirred reactors, **Biocatalysis and Biotransformation**, 2025. 43:3, 228-244. <https://doi.org/10.1080/10242422.2025.2462009>

BASSO, A.; SERBAN, S. Industrial applications of immobilized enzymes—A review. **Molecular Catalysis**, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.mcat.2019.110607>

BERARDI, M.; DIFONZO, F.; LOPEZ, L. A mixed MoL–TMoL for the numerical solution of the 2D Richards' equation in layered soils. **Computers & Mathematics with Applications**, v. 79, n. 7, p. 1990-2001, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.camwa.2019.07.026>.

CABRAL, E. T., SOUZA, M. J. R., MACÊDO, E. N., VIEGAS, B. M., QUARESMA, J. N.N. Coupled Integral Equations Approach in the Solution of Luikov Equations with Microwave Effect. **Journal of Heat and Mass Transfer Research** 7 (2020) 65-77. <https://doi.org/10.22075/jhmtr.2020.19302.1264>

CHEN G., SONG R., WANG H., CHEN Y., WANG F., WANG L. Cellulose-based three-dimensional scaffolds with in-situ MOF growth for enzyme-immobilized modular reactors: A sustainable strategy for chemical pollutant degradation. 2025. **Industrial Crops and Products**, 231, art. no. 121174. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2025.121174>

COBOS-PUC, L.; RODRÍGUEZ-HERRERA, R.; CANO-CABRERA, J. C.; AGUAYO-MORALES, H.; SILVA-BELMARES, S.; GALLEGOS, A. C. F.; HERNÁNDEZ, J. L. M. Classical and New Pharmaceutical Uses of Bacterial Penicillin G Acylase. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, 2020. <https://doi.org/10.2174/138920102066619111151642>.

Curcio, S., Calabrò, V., Iorio, G. Reduction and control of flux decline in cross-flow membrane processes modeled by artificial neural networks. **Journal of Membrane Science**, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2006.09.024>.

de Vilhena, M.B., de Matos Junior, B.C., Ferreira, J.L. et al. Mathematical modeling of multicomponent extraction of metal ions by polymer membranes. **Int. J. Environ. Sci. Technol.** 22, 11791–11808 (2025). <https://doi.org/10.1007/s13762-025-06363-y>

ESTÉVEZ-SÁNCHEZ, K. H., RAMOS-MORALES, M., RUIZ-ESPINOSA, H., CORTÉS-ZAVALA, O., GARCÍA-ALVARADO, M. A., OCHOA-VELASCO, C. E., RUIZ-LÓPEZ, I.I. Effect of particle size distribution on mass transfer during solid-fluid extraction and its application to coffee brewing. **Journal of Food Engineering**. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2025.112511>

FAN, Y.; LI, Y.; LIU, Q. Efficient Enzymatic Synthesis of Cephalexin in Suspension Aqueous Solution System. **Biotechnology and Applied Biochemistry**, 2020. <https://doi.org/10.1002/bab.1903>

FERREIRA, J. L., MENEZES, E. G. O., JARDIM, A. C. C., CARVALHO JUNIOR, R. N., VIEGAS, B. M., RODRIGUES, E. C., QUARESMA, J. N. N., MACÊDO, E. N. Hybrid Approach to Predict the Effective Properties of Supercritical Carbon Dioxide Extraction Model with Linear and Nonlinear Phase Equilibrium. **Industrial & Engineering Chemistry Research**. 2025, 64, 2880–2894. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.4c01957>

GÓMEZ CARRASCO, J.L., GOMEZ GOMEZ, E., MÁXIMO, M.F., GOMEZ GOMEZ, M., MURCIA, M.D., ORTEGA REQUENA, S. A diffusion-reaction kinetic model for the removal of aqueous 4-chlorophenol with immobilized peroxidase. **Chemical Engineering Journal**, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2010.11.022>

GOODARZI, S., TORABIDEH, M., PARSASERESHT, G., ABDIPOUR, H., KAMANI, K., JANGAEE, T.Z. Penicillin removal from the aqueous environment based on AOPs/ challenges and outlook. A review. **Applied Water Science**, 2024. <https://doi.org/10.1007/s13201-024-02223-1>

GUNDAGANI, M., MAMIDI, L.P., TANUKU, P. K. Finite element solutions of Double diffusion effects on three-dimensional MHD Nano-Powell-Eyring fluid flow in presence of thermal and mass Biot numbers. **Journal of Engineering and Applied Science**. 2024. <https://doi.org/10.1186/s44147-023-00347-w>

HARISH, B.S., THAYUMANAVAN, T., NAMBUKRISHNAN, V. et al. Heterogeneous biocatalytic system for effective decolorization of textile dye effluent. **3 Biotech** 13, 165 (2023). <https://doi.org/10.1007/s13205-023-03586-z>

HERMITE, M.C.; BORCHARDT, M., 1878. Sur la formule d'interpolation de Lagrange. *Journal für die reine und angewandte Mathematik (Crelles Journal)*, v. 1878, (84), 70-79. <https://doi.org/10.1515/crelle-1878-18788405>

HUANG, F., LI, L., DU, C. ET AL. Soft sensing modeling of penicillin fermentation process based on local selection ensemble learning. **Sci Rep** 14, 20349 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-71161-4>

KHEIROLOMOOM, A., ARDJMAND, M., FAZELINIA, H., & ZAKERI, A. (2001). *Process Biochemistry*, 36, 1095–1101.

LIMA, L. M.; SILVA, B. N. M.; BARBOSA, G.; BARREIRO, E. J. b-lactam antibiotics: An overview from a medicinal chemistry perspective. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112829>

LOPES, D.; ESTUMANO, D.; MACÊDO, E.; QUARESMA, J. Uma solução para a equação de Richards em perfis de solos em camadas com a abordagem de domínio único. **Revista Águas Subterrâneas**, v. 35, n. 2, 2021. <https://doi.org/10.14295/ras.v35i2.30022>

LÓPEZ-ISUNZA, F., PÉREZ-CISNEROS, E.S., FLORES Y DE HOYOS, S.I. Modeling and simulation of reactive and separation food bed processes. **Engineering and Food for the 21st Century**, 2002. Book chapter.

LUXTON, T., KING, N., WÄLTI, C., JEUKEN, L., SANDOE, J. A systematic review of the effect of therapeutic drug monitoring on patient health outcomes during treatment with penicillins, **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, Volume 77, Issue 6, June 2022, Pages 1532–1541, <https://doi.org/10.1093/jac/dkac101>

MA, J.; WANG, L.; CHU, Y.; WANG, Y.; CHEN, K.; LI, H. Recent Progress in Non-Aqueous Biocatalysis of Immobilized Enzymes. **Processes** 2024, 12, 1571. <https://doi.org/10.3390/pr12081571>

MANDAVILLI, S.N. Performance characteristics of an immobilized enzyme reactor producing ethanol from starch. **Journal of Chemical Engineering of Japan**, 2000. <https://doi.org/10.1252/jcej.33.886>

MANNINA, G. et al. Biological processes modelling for MBR systems: A review of the state-of-the-art focusing on SMP and EPS. **Water Research**, 2023.

MAPHOLI, Z., TEKE, G. M., GOOSEN, N. J., An investigation of kinetics and mass transfer parameters during ultrasound-assisted extraction of fucoidan from the brown seaweed *Ecklonia maxim.* **Biochemical Engineering Journal**. 2025 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bej.2025.109717>

MENNIG, J.; ÖZİŞİK, M.N., 1985. Coupled integral equation approach for solving melting or solidification. **International journal of heat and mass transfer**, v. 28, (8), 1481- 1485. [https://doi.org/10.1016/0017-9310\(85\)90250-9](https://doi.org/10.1016/0017-9310(85)90250-9)

MIKHAILOV, M. D. and COTTA, R. M., “**Heat Conduction – Lumped Analysis, Integral Transforms, Symbolic Computation**”, John Wiley, New York (1997).

MIYAGAWA, H. K., CURCINO, I. V., PONTES, F. A., MACÊDO, E. N., PONTES, P. C., QUARESMA, J. N. (2020). Hybrid Solution for the Analysis of MHD Micropolar Fluid Flow in a Vertical Porous Parallel-Plates Duct. **Journal of Applied and Computational Mechanics**, 6 (Special Issue), 1107-1124. <https://doi.org/10.22055/jacm.2020.31972.1947>

MORDOR INTELLIGENCE. **Análise do tamanho e participação do mercado de medicamentos à base de penicilina - Tendências e previsões de crescimento (2025-2030)** Source: <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/penicillin-drug-market>. 2025.

NAVEIRA, C.P.; LACHI, M.; COTTA, R.M.; PADET, J., 2009. Hybrid formulation and solution for transient conjugated conduction–external convection. **International Journal of Heat and Mass Transfer**, v. 52, (1-2), 112-123. <https://doi.org/10.1016/j.ijheatmasstransfer.2008.05.034>

NI, Y., LV, Z., WANG, Z., KANG, S., HE, D., LIU, R. Immobilization and Evaluation of Penicillin G Acylase on Hydroxy and Aldehyde Functionalized Magnetic α -Fe₂O₃/Fe₃O₄ Heterostructure Nanosheets. **Front Bioeng Biotechnol** (2022). 9:812403. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.812403>

PAN, X. et al. Efficient synthesis of β -lactam antibiotics with in situ product removal by a newly isolated penicillin G acylase. **Bioorganic Chemistry**, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103765>

PEREIRA, F.M., OLIVEIRA, S.C. Occurrence of dead core in catalytic particles containing immobilized enzymes: analysis for the Michaelis–Menten kinetics and assessment of numerical methods. **Bioprocess and Biosystems Engineering**, 2016. <https://doi.org/10.1007/s00449-016-1647-0>

PICANÇO, F. A. M.; MACÊDO, E. N. Análise Térmica da Combustão de Pequenas Partículas de Biomassa. Belém - Pará - Brasil. **Proceedings of the 27th Iberian Latin American Congress on Computational Methods in Engineering**, CILAMCE, 2006

PONTES, F. A.; MIYAGAWA, H. K.; PONTES, P. C.; MACÊDO, E. N.; QUAREMA, J.N.N. Integral transform solution of micropolar magnetohydrodynamic **oscillatory** flow with heat and mass transfer over a plate in a porous medium subjected to chemical reactions. **Journal of King Saud University - Science**, v. 31, n. 1, p. 114-126, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2017.07.002>

QUARESMA, J.N.; CABRAL, E.; SOUZA, M.; MACEDO, E.N.; VIEGAS, B.M., 2020. Coupled Integral Equations Approach in the Solution of Luikov Equations with Microwave

Effect. **Journal of Heat and Mass Transfer Research**, v. 7, (1), 63-75. <https://doi.org/10.22075/JHMTR.2020.19302.1264>

Rajaraman, R. Modeling Immobilized Enzyme Reactions: Nonlinear Kinetics With Fractional- and Integer-Order Analysis. **Mathematical Methods in the Applied Sciences**, 2025. <https://doi.org/10.1002/mma.10791>

RESENDE, M.M., VIEIRA, P.G., SOUSA JR., R., GIORDANO, R.L.C., GIORDANO, R.C. Estimation of mass transfer parameters in a Taylor-Couette-Poiseuille heterogeneous reactor. **Brazilian Journal of Chemical Engineering**, 2004. <https://doi.org/10.1590/S0104-66322004000200006>.

ROKNUJJAMAN, M. D., AREFIN, M. A., JOARDER, A. K. Numerical Solution Of Elliptic Partial Differential Equation: Method Of Lines And Crank-Nicholson Method. **Pan-American Journal of Mathematics**. 2024. <https://doi.org/10.28919/cpr-pajm/3-24>

SAMBYAL K, SINGH RV. Exploitation of E. coli for the production of penicillin G amidase: a tool for the synthesis of semisynthetic β -lactam antibiotics. **J Genet Eng Biotechnol**. 2021 Oct 15;19(1):156. <https://doi.org/10.1186/s43141-021-00263-7>

SANTOS, S.; PUNA, J.; GOMES, J. A Review on Bio-Based Catalysts (Immobilized Enzymes) Used for Biodiesel Production. **Energies**, 2020. <https://doi.org/10.3390/en13113013>

SAWANT, A. M., SUNDER, A. V., VAMKUDOTH, K. R., RAMASAMY, S., PUNDLE, A. Process Development for 6-Aminopenicillanic Acid Production Using Lentikats-Encapsulated Escherichiacoli Cells Expressing PenicillinVAcylase. **ACS Omega**, 5, 28972–28976. 2020 <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c02813>

SAWANT, A. M.; VAMKUDOTH, K. R. Biosynthetic process and strain improvement approaches for industrial penicillin production. **Biotechnology Letters**, v. 44, p. 179–192, 2022. <https://doi.org/10.1007/s10529-022-03222-5>

SOWAYAN, A. S. Investigations of Couette Flow Unsteady Radiative Convective Heat Transfer in a Vertical Channel Using the Generalized Method of Lines (MOL). **International Journal of Applied Mechanics and Engineering**, 27(3), pp.199-211. (2022) <https://doi.org/10.2478/ijame-2022-0044>

TAVARES, R., SANTANA DIAS, C., RODRIGUES MOURA, C. H., RODRIGUES, E., VIEGAS, B. M., MACEDO, E. N., ESTUMANO, D. (2022). Parameter Estimation in Mass Balance Model Applied in Fixed Bed Adsorption using the Markov Chain Monte Carlo Method.

Journal of Heat and Mass Transfer Research, 9(2), 219-232.
<https://doi.org/10.22075/jhmtr.2023.28050.1389>

TINOCO-GUERRERO, G., AU - DOMÍNGUEZ MOTA, F.J., AU - GUZMÁN TORRES, J.A., TINOCO-RUIZ, J.G. - Numerical solution of diffusion equation using a method of lines and generalized finite differences. **Revista Internacional de Metodos Numericos para Calculo y Diseno en Ingenieria** – 2022. <https://doi.org/10.23967/J.RIMNI.2022.06.003>

VALENCIA, P. et al. Effect of Internal Diffusional Restrictions on the Hydrolysis of Penicillin G: Reactor Performance and Specific Productivity of 6-APA with Immobilized Penicillin Acylase. **Applied Biochemistry and Biotechnology**, v. 165, n. 2, p. 426–441, 2011. <https://doi.org/10.1007/s12010-011-9262-7>

VALENCIA, P., FLORES, S., WILSON, L., ILLANES, A., Effect of particle size distribution on the simulation of immobilized enzyme reactor performance **Biochemical Engineering Journal** 49 (2010) 256–263. <https://doi.org/10.1016/j.bej.2010.01.002>

WANG, P., ZHANG, S., ZHANG, J., & ZHU, Y. Computational design of penicillin acylase variants with improved kinetic selectivity for the enzymatic synthesis of cefazolin. **Biochemical Engineering Journal**, 175, 108149. (2021). <https://doi.org/10.1016/j.bej.2021.108149>

WHANG, Y. et al. Proteomic analysis of Penicillin G acylases and resulting residues in semi-synthetic β -lactam antibiotics using liquid chromatography - tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2022.463365>

WICHMANN, J. et al. Multistep Engineering of a Penicillin G Acylase for Systematic Improvement of Crystallization Efficiency. **Crystal Growth & Design**, 2023. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.2c01408>

WINICZENKO, R., GÓRNICKI, K., KALETA, A. Evaluation of the Mass Diffusion Coefficient and Mass Biot Number Using a Nondominated Sorting Genetic Algorithm. **Symmetry**. 2020. <https://doi.org/10.3390/sym12020260>

YAN, Z. et al. Enlarging the substrate binding pocket of penicillin G acylase from *Achromobacter* sp. for highly efficient biosynthesis of β -lactam antibiotics. **Bioorganic Chemistry**, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106533>