



Mecanismo de Deposição de um Filme de Vapor d'Água em uma Placa de Vidro sob Gradiente de Temperatura

Maria Clara Novaes Silva

Projeto de Final de Curso

Orientadores

Prof. Márcio Nele de Souza, D.Sc.

Gizele Batalha Freitas, D.Sc.

Prof. David Quéré, D.Sc.

Agosto de 2020

MECANISMO DE DEPOSIÇÃO DE UM FILME DE VAPOR D'ÁGUA EM UMA PLACA DE VIDRO SOB GRADIENTE DE TEMPERATURA

Maria Clara Novaes Silva

Projeto de Final de Curso submetido ao Corpo Docente da Escola de Química, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Engenheira Química.

Aprovada por:

Alessandro O de Barros

Alessandro Barros, D.Sc.

Carla Luciane Manske Camargo

Carla Luciane Manske Camargo, D.Sc.

Maria Alice Zarur Coelho

Maria Alice Zarur Coelho, D.Sc.

Monique Lombardo de Almeida

Monique Lombardo de Almeida, D.Sc.

Orientado por:

Márcio Nele de Souza

Márcio Nele de Souza, D.Sc.

Gizele Batalha Freitas

Gizele Batalha Freitas, D.Sc.

David Quéré

David Quéré, D.Sc.

Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Agosto 2020

Novaes Silva, Maria Clara.

Mecanismo de Deposição de um Filme de Vapor d'Água em uma Placa de Vidro sob Gradiente de Temperatura / Maria Clara Novaes Silva. Rio de Janeiro: UFRJ/EQ, 2020.

xiii, 79 p. ; il.

(Monografia) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, 2020.

Orientadores: Márcio Nele de Souza, Gizelhe Batalha Freitas e David Quéré.

1. Fogging. 2. Indústria Farmacêutica. 3. Filme. 4. Monografia. (Graduação – UFRJ/EQ). 5. Márcio Nele de Souza. I. Mecanismo de Deposição de um Filme de Vapor d'Água em uma Placa de Vidro sob Gradiente de Temperatura.

Dedico esse trabalho aos profissionais da saúde que, nesse cenário de pandemia, arriscam suas vidas pelos demais.

“You cannot hope to build a better world without improving the individuals. To that end each of us must work for his own improvement, and at the same time share a general responsibility for all humanity, our particular duty being to aid those to whom we think we can be most useful.”
Marie Curie

Agradecimentos

Agradeço primeiramente aos meus pais, que sempre acreditaram em mim e me incentivaram em todas as minhas escolhas, e também a toda minha família, em especial minha avó Marisa e meu avô Francisco, que desde cedo festejaram comigo todas as minhas vitórias.

Sou extremamente grata também aos meus orientadores Márcio, Gizele e David por todo o suporte e supervisão ao longo desse trabalho. Muito obrigada por todas as sugestões no projeto, por aceitarem essa colaboração entre os laboratórios e por todas as discussões e revisões. Agradeço também ao meu orientador na Sanofi, Jean-René, pela sugestão deste fascinante assunto e por sempre acompanhar de perto o desenvolvimento do trabalho.

Agradeço também à UFRJ, à ESPCI e a todos os professores destas instituições que tive o privilégio de conhecer. Todo o conhecimento adquirido ao longo desses 6 anos e todas as experiências profissionais foram fundamentais para a minha formação como engenheira.

Por fim, gostaria de agradecer aos meus amigos de toda a vida: Herdy, Igor, Laura, Leo, Letícia e Loser, e aos meus amigos que tive a grande sorte de encontrar na França: Bruno, Felipe, Juan e Marcelo. Muito obrigada pelo companheirismo e por serem grandes inspirações. Agradeço também aos meus amigos da UFRJ, Júlia, Thayane, Bia, José, Roberto e Thiago, pela ótima companhia por esses 5 anos.

Resumo do Projeto de Final de Curso apresentado à Escola de Química como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Engenheira Química.

MECANISMO DE DEPOSIÇÃO DE UM FILME DE VAPOR D'ÁGUA EM UMA PLACA DE VIDRO SOB GRADIENTE DE TEMPERATURA

Maria Clara Novaes Silva

Agosto, 2020

Orientadores: Prof. Márcio Nele de Souza, D.Sc.
Gizele Batalha Freitas, D.Sc.
Prof. David Quéré, D.Sc.

O presente trabalho estuda um dos problemas enfrentados durante a embalagem de produtos injetáveis: o fenômeno de *“fogging”*, no qual os frascos com medicamentos liofilizados apresentam uma camada residual de produto na parede interna.

O objetivo é verificar a hipótese de que o *“fogging”* é governado pelo efeito Marangoni, estudar as causas físicas desse efeito e analisar, de uma forma quantitativa, quais parâmetros podem influenciar este fenômeno. Para isso, foram realizadas experiências que simulam, de uma maneira simplificada, as condições presentes no sistema industrial.

Com base nos resultados obtidos, foi possível concluir que: i) O efeito térmico é menos significativo que o efeito solutal, sendo este a principal causa do fenômeno Marangoni; ii) O fenômeno do *“fogging”* é menos pronunciado para surfactantes carregados; iii) A intensidade do fenômeno em estudo pode ser afetada pelo aumento da viscosidade do fluido; iv) Métodos eficazes para suprimir o *“fogging”* são a utilização de frascos hidrofóbicos e o controle da umidade e do gradiente de temperatura no ciclo de liofilização.

Sumário

Lista de Figuras	ix
Lista de Tabelas	xii
Lista de Abreviaturas/Siglas	xiii
Capítulo 1: Introdução	1
1.1 Estruturação do Trabalho	2
Capítulo 2: Revisão Bibliográfica	4
2.1 Medicamentos Injetáveis	4
2.2 Liofilização	5
2.3 Fogging	6
2.4 Efeito Marangoni	10
Capítulo 3: Objetivo Geral	12
Capítulo 4: Materiais e Métodos	13
4.1 Materiais	13
4.2 Métodos	15
4.2.1 Tratamento das lâminas de vidro	15
4.2.2 Medidas de Tensão Superficial	16
4.2.3 Experimento padrão - Simulação do processo de liofilização	18
4.2.4 Experimento horizontal	19
4.2.5 Determinação da velocidade de queda por gravidade do filme	20
4.2.6 Experimentos com filme depositado	20
4.2.7 Experimentos de pesagem do filme de condensação	23
4.2.8 Experimentos de avaliação do filme de silicone	24
4.2.9 Experimentos com temperatura fixa	24
Capítulo 5: Resultados e Discussões	25
5.1 Caracterização dos fluidos	25
5.2 Validação do procedimento experimental	26
5.3 Efeito da concentração do surfactante	27
5.4 Influência do tipo de surfactante na altura dos filmes	33
5.5 Influência da viscosidade na determinação da altura dos filmes	37
5.6 Influência do tipo de vidro na na determinação da altura dos filmes	41
5.7 Análises quantitativas	43

5.7.1	Efeito da gravidade	43
5.7.2	Espessura do filme de água condensada	44
5.7.3	Avaliação da presença de um filme de silicone	47
5.7.4	Análise de ordem de grandeza	48
5.7.5	Comparação do sistema modelo com o problema real	55
Capítulo 6: Conclusões		59
Referências Bibliográficas		61

Lista de Figuras

1.1	Ranking mundial dos mercados farmacêuticos.	1
2.1	Medicamento injetável (a) e medicamento oral (b).	4
2.2	Processos “ <i>Fill & Finish</i> ”.	5
2.3	Etapas da liofilização.	6
2.4	Fenômeno de “ <i>Fogging</i> ”.	7
2.5	Efeito do “ <i>fogging</i> ” sem (a) e com (b) surfactante.	8
2.6	Impacto das propriedades do vidro no <i>Fogging</i>	9
2.7	Comparação dos frascos com congelamento descontrolado (a) e controlado (b).	9
2.8	Diferentes estruturas do filme devido à presença de surfactante.	10
2.9	Ilustração do frasco de vidro com o medicamento sem (a) e com (b) o filme de água condensada	11
4.1	Aparato experimental para medida da tensão superficial.	16
4.2	Representação esquemática dos parâmetros.	17
4.3	Aparato experimental - 1) Lâmina de vidro; 2) Reservatório de líquido; 3) Cilindro externo; 4) Câmera.	18
4.4	Ilustração da geometria Hele-Shaw.	19
4.5	Foto ilustrativa do experimento para análise da velocidade de descida.	20
4.6	Representação do método de Landau-Levich com os parâmetros pertinentes.	22
4.7	Aplicação do filme de água pura pelo método de Landau-Levich.	23
5.1	Tensão superficial mN m^{-1} dos fluidos modelos em função da temperatura ($^{\circ}\text{C}$).	25
5.2	Exemplo de resultado experimental e ilustração da medida altura média $\langle H \rangle$	26
5.3	Altura média ($\langle H \rangle$) em função do tempo (t) para três soluções de PS80 com diferentes concentrações a 20°C	28

5.4	Altura média ($\langle H \rangle$) em função do tempo (t) para três soluções de PS80 com diferentes concentrações a 40 °C.	28
5.5	Altura média ($\langle H \rangle$) em função do tempo (t) para três soluções de PS80 com diferentes concentrações a 60 °C.	29
5.6	Altura média ($\langle H \rangle$) em função do tempo (t) para três soluções de PS80 com diferentes concentrações a 80 °C.	29
5.7	Placa de vidro em contato com a solução de PS80 a $10 * CMC$ aquecida a diferentes temperaturas	30
5.8	Ilustração do efeito do aumento da temperatura (T) na espessura do filme de água condensada (h).	32
5.9	Experimento com a placa horizontal utilizando a geometria Hele-Shaw.	32
5.10	Estrutura química do SDS.	33
5.11	Estrutura química do PS80.	34
5.12	Estrutura química do TTABr.	34
5.13	Altura média ($\langle H \rangle$) em função do tempo (t) para três soluções de com diferentes tipos de surfactantes a 20 °C.	35
5.14	Altura média ($\langle H \rangle$) em função do tempo (t) para três soluções de com diferentes tipos de surfactantes a 40 °C.	35
5.15	Altura média ($\langle H \rangle$) em função do tempo (t) para três soluções de com diferentes tipos de surfactantes a 60 °C.	36
5.16	Altura média ($\langle H \rangle$) em função do tempo (t) para três soluções de com diferentes tipos de surfactantes a 80 °C.	36
5.17	Ilustração da adsorção das moléculas de surfactante carregado na lâmina de vidro.	37
5.18	Ilustração da espessura controlada pelo efeito Marangoni (PDMS) e pelo filme de água condensada (solução de surfactante).	38
5.19	Altura média ($\langle H \rangle$) em função do tempo (t) para os três óleos de silicone a 20 °C.	39
5.20	Altura média ($\langle H \rangle$) em função do tempo (t) para os três óleos de silicone a 40 °C.	39
5.21	Altura média ($\langle H \rangle$) em função do tempo (t) para os três óleos de silicone a 60 °C.	40
5.22	Altura média ($\langle H \rangle$) em função do tempo (t) para os três óleos de silicone a 80 °C.	40
5.23	Imagens da placa de vidro em contato com o óleo de silicone 10 cSt a 80 °C.	41
5.24	Resultados obtidos utilizando PS80 a 60 °C para um vidro de borossilicato; "Type 1" e "TopLyo".	42

5.25	Resultados obtidos utilizando PS80 a 60 °C para um vidro coberto de amido; hidrofóbico e superhidrofóbico.	42
5.26	Representação esquemática dos parâmetros da experiência realizada.	43
5.27	Altura média ($\langle H \rangle$) do corante para as três alturas em função do tempo (t) utilizando água pura aquecida a 60 °C.	45
5.28	Altura média ($\langle H \rangle$) do corante para as três alturas em função do tempo (t) utilizando água pura aquecida a 80 °C.	45
5.29	Representação esquemática do filme de água condensada.	46
5.30	Comparação do fluxo de uma gota d'água em uma lâmina de vidro e em uma lâmina de vidro exposta ao vapor do óleo de silicone.	48
5.31	Curva de calibração da relação entre a espessura do filme depositado (h) e a velocidade de retirada (V).	49
5.32	Altura média ($\langle H \rangle$) em função do tempo (t) para uma placa de vidro com filme de espessura (h) variável em contato com óleo de silicone 10 cSt a 80 °C (constante).	50
5.33	Resultados utilizando PDMS a 80 °C (constante). Em a) $\langle H \rangle^2$ em função do tempo (t) com o ajuste linear para cada espessura; b) D em função da espessura (h) com o fit linear.	51
5.34	Comparação dos valores experimentais (ícones vazios) com o modelo teórico na fase inicial (curva tracejada vermelha).	52
5.35	Parte final da altura média ($\langle H \rangle$) em função do tempo (t) para uma placa de vidro com filme de espessura (h) variável em contato com óleo de silicone 10 cSt a 80 °C (constante).	54
5.36	Comparação dos valores experimentais (ícones vazios) com o modelo teórico do primeiro (curva tracejada vermelha) e do terceiro regime (curva tracejada azul).	55
5.37	Altura média ($\langle H \rangle$) em função do tempo (t) para uma placa de vidro com filme de espessura h variável em contato com óleo de silicone 10 cSt a 80 °C.	56
5.38	Resultados utilizando PDMS a 80 °C. Em a) $\langle H \rangle^2$ em função do tempo (t) com o ajuste linear para cada espessura; b) D em função da espessura (h) com o fit linear.	56
5.39	Altura média ($\langle H \rangle$) em função do tempo (t) para uma placa de vidro com filme de espessura h variável em contato PS80 na CMC a 20 °C.	57

Lista de Tabelas

4.1	Materiais utilizados e respectivos fornecedores.	13
4.2	Viscosidade a 20 °C(cSt), concentração (g L^{-1}) e CMC (g L^{-1}) dos fluidos modelos utilizados.	14
4.3	Densidade (kg m^{-3}) e viscosidade (cSt) da água em função da temperatura (°C).	15
5.1	Pesagem da placa de vidro para obtenção da espessura do filme de água.	46
5.2	Pesagem da placa de vidro para avaliação da presença de um filme de silicone.	47
5.3	Valores de altura máxima obtida para cada espessura e da constante correspondente.	53
5.4	Valores da velocidade de descida do filme para cada espessura e da constante correspondente.	54

Lista de Abreviações

<i>CCI</i>	<i>Integridade de Fechamento de Container</i>
<i>CMC</i>	<i>Concentração Micelar Crítica</i>
<i>mAbs</i>	<i>Anticorpos Monoclonais</i>
<i>PDMS</i>	<i>Polidimetilsiloxano</i>
<i>PS80</i>	<i>Polisorbato 80</i>
<i>SDS</i>	<i>Dodecil Sulfato de Sódio</i>
<i>TTABr</i>	<i>Brometo de Tetradeciltrimetilamônio</i>

Capítulo 1

Introdução

A indústria farmacêutica é responsável pelo desenvolvimento e produção de medicamentos farmacologicamente ativos, que podem ser obtidas a partir de componentes de origem vegetal, animal e biotecnológica (FIEP, 2010). Esse setor é de extrema importância mundial, tendo alcançado uma receita global superior a 1,2 trilhões de dólares (MIKULIC, 2019). O Brasil apresenta posição de destaque neste mercado, ocupando a 6ª posição no ranking mundial em 2017 (INTERFARMA, 2018), como mostrado na Figura 1.1.

Figura 1.1: Ranking mundial dos mercados farmacêuticos.

2012				2017				2022			
RANK		PAÍS	INDEX	RANK		PAÍS	INDEX	RANK		PAÍS	INDEX
1		ESTADOS UNIDOS	100	1		ESTADOS UNIDOS	100	1		ESTADOS UNIDOS	100
2	▲	CHINA	24	2		CHINA	24	2		CHINA	24
3	▼	JAPÃO	24	3		JAPÃO	24	3		JAPÃO	24
4		ALEMANHA	11	4		ALEMANHA	11	4		ALEMANHA	11
5	▼	FRANÇA	10	5		FRANÇA	10	5	▲	BRASIL	10
6		ITÁLIA	7	6	▲	BRASIL	7	6	▼	FRANÇA	7
7	▲	BRASIL	6	7	▼	ITÁLIA	6	7		ITÁLIA	6
8		REINO UNIDO	6	8		REINO UNIDO	6	8		REINO UNIDO	6
9	▼	ESPAÑA	5	9		ESPAÑA	5	9	▲	ÍNDIA	5
10	▼	CANADÁ	5	10		CANADÁ	5	10	▼	ESPAÑA	5
11	▲	ÍNDIA	4	11		ÍNDIA	4	11	▼	CANADÁ	4
12	▼	COREIA DO SUL	3	12	▲	RÚSSIA	3	12		RÚSSIA	3
13	▼	AUSTRÁLIA	3	13	▼	COREIA DO SUL	3	13		COREIA DO SUL	3
14	▲	RÚSSIA	3	14	▼	AUSTRÁLIA	3	14		AUSTRÁLIA	3
15	▼	MÉXICO	2	15		MÉXICO	2	15	▲	TURQUIA	2
16	▲	ARGENTINA	2	16	▲	TURQUIA	2	16	▼	MÉXICO	2
17	▲	ARÁBIA SAUDITA	2	17	▲	POLÔNIA	2	17	▲	ARGENTINA	2
18	▲	POLÔNIA	2	18	▼	ARÁBIA SAUDITA	2	18	▼	POLÔNIA	2
19	▼	SUIÇA	2	19	▼	ARGENTINA	2	19	▼	ARÁBIA SAUDITA	2
20	▼	BÉLGICA	2	20	▼	SUIÇA	2	20		SUIÇA	2

Fonte: INTERFARMA (2018, p.1).

No contexto atual, torna-se necessária a busca constante pela inovação e o aprimoramento dos processos desse ramo da indústria. Comumente, durante a produção

de medicamentos injetáveis é possível se observar a presença do fenômeno de “*fogging*”. Este efeito ocorre durante a liofilização dos medicamentos e é responsável pela deposição de uma camada de produto na parede do recipiente. Essa camada residual gera defeitos estéticos na embalagem do produto, gerando a rejeição do mesmo durante a inspeção visual ou, também, pode levar à contaminação do medicamento. Conseqüentemente, o “*fogging*” acarreta considerável prejuízo financeiro para as indústrias farmacêuticas e, portanto, deve ser evitado. Com este intuito, diversos trabalhos experimentais foram feitos nessa área, de forma a avaliar os principais parâmetros e causas do fenômeno, e possíveis soluções (ABDUL-FATTAH *et al.*, 2013).

De acordo com a literatura, a formulação do medicamento, assim como propriedades do recipiente e especificações do processo têm grande influência no “*fogging*”, e este fenômeno é frequentemente associado ao efeito Marangoni (HUANG *et al.*, 2018), que corresponde a um fluxo convectivo devido à um gradiente de tensão de superfície (ROEHL *et al.*, 2018). Como a formulação e os parâmetros do processo são variáveis e dificilmente podem ser modificadas, as soluções propostas se concentram na variação das propriedades do recipiente. A principal proposta corresponde à utilização de frascos com revestimento hidrofóbico que, de acordo com a literatura, é capaz de minimizar ou até eliminar o “*fogging*” (ABDUL-FATTAH *et al.*, 2013).

Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo estudar o fenômeno de “*fogging*” e o efeito Marangoni durante o processo de enchimento do recipiente, a fim de avaliar as causas físicas e os principais parâmetros relacionados. Para isso, foram realizadas experiências com o intuito de reproduzir, de uma forma simplificada, a situação industrial. Com os resultados obtidos, foi possível determinar de maneira concreta os mecanismos responsáveis pela aparição do “*fogging*” e, com isso, propor soluções diferenciadas para o problema.

1.1 Estruturação do Trabalho

Este trabalho foi segmentado em seis capítulos para facilitar a leitura e compreensão do leitor. Inicialmente, no Capítulo 1, é apresentada uma introdução do problema que será abordado no decorrer deste estudo. A revisão bibliográfica, apresentada no Capítulo 2, descreve os principais resultados e conclusões presentes na literatura. Em seguida, os objetivos do trabalho são enumerados e mostrados no Capítulo 3.

O Capítulo 4 enfoca na descrição dos materiais bem como nos métodos e validação experimental adotados neste estudo. Como foi utilizado um experimento simplificado em escala laboratorial, foram realizadas experiências a fim de verificar a similaridade dos resultados obtidos com a montagem proposta, com os resultados da indústria farmacêutica. Estes resultados são apresentados no Capítulo 5, juntamente com os demais resultados obtidos, as discussões e as análises quantitativas.

No Capítulo 6, aborda-se as principais conclusões obtidas com o presente trabalho, bem como as soluções propostas para evitar o fenômeno de *“fogging”*. Por fim são apresentadas as referências bibliográficas utilizadas neste trabalho.

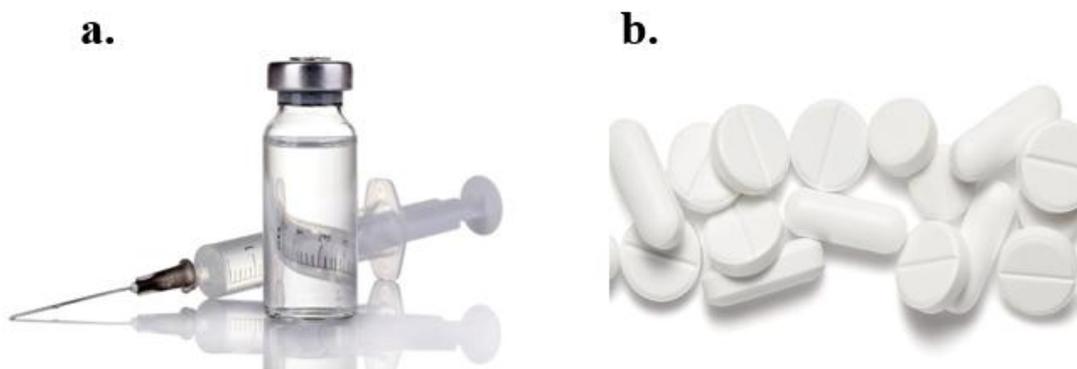
Capítulo 2

Revisão Bibliográfica

2.1 Medicamentos Injetáveis

O desenvolvimento da tecnologia do DNA recombinante revolucionou diversas áreas, incluindo a farmacêutica (KHAN *et al.*, 2016). Esta permitiu o advento dos anticorpos monoclonais (mAbs) humanizados, que combinam genes de anticorpos de camundongos com genes humanos, a fim de minimizar os efeitos colaterais devido à reação imunológica humana aos anticorpos dos camundongos (LIU, 2014). Esses medicamentos produzidos a partir de organismos vivos são frequentemente injetáveis, ou seja, administrados por injeção, o que modifica drasticamente a produção e a embalagem, quando comparados aos usuais medicamentos orais (PATRO *et al.*, 2002). Os dois tipos de medicamentos são mostrados na Figura 2.1.

Figura 2.1: Medicamento injetável (a) e medicamento oral (b).



Fonte: (a) SETOR SAÚDE (2016, p.1); (b) ABRIL (2019, p.1)

A fabricação dos medicamentos injetáveis envolve inicialmente a síntese do composto ativo por cultivo celular, seguido de sua separação e purificação. O medicamento é então formulado, produzido, congelado e estocado. Após estas etapas,

processos referidos como “*Fill & Finish*” (“Preenchimento e Finalização”) são executados. Esses consistem em descongelar os frascos de medicamento, juntá-los e misturá-los; após esse processo, duas filtrações são realizadas e, em seguida, o medicamento é transferido para um recipiente adequado e armazenado (PATRO *et al.*, 2002). Esses procedimentos estão ilustrados na Figura 2.2.

Figura 2.2: **Processos “*Fill & Finish*”.**



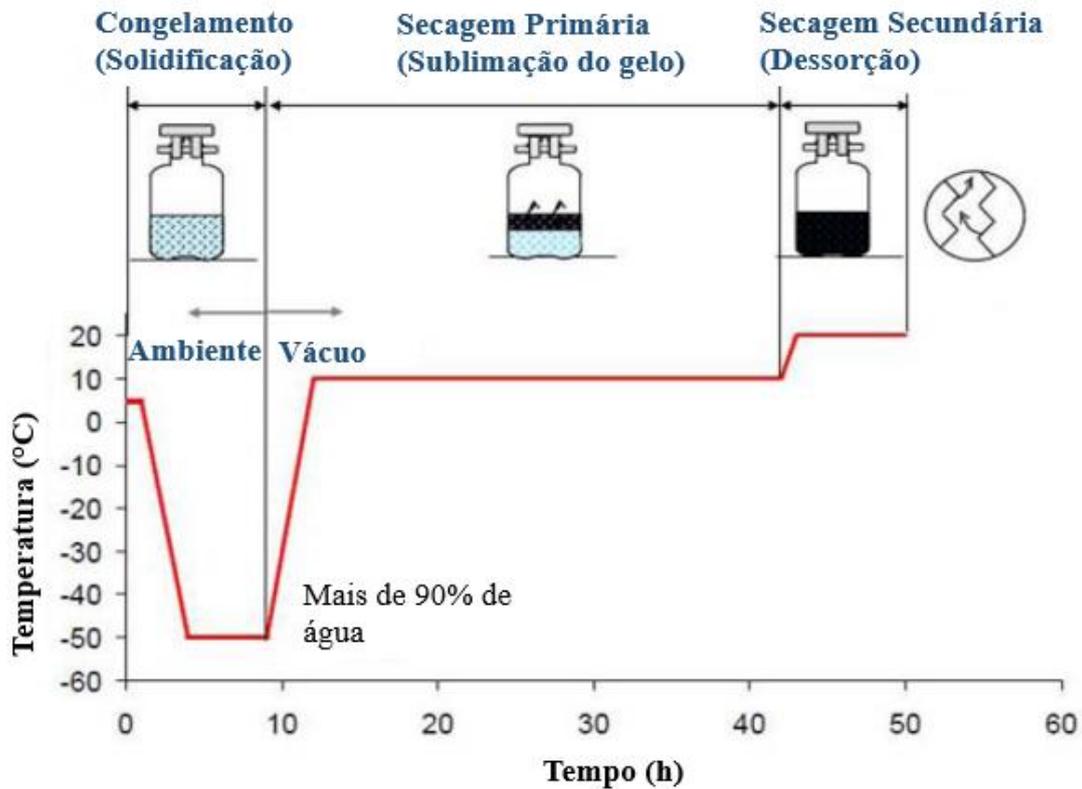
Fonte: Autoria própria.

Os principais objetivos dos processos “Fill & Finish” são: armazenar o medicamento em recipiente adequado, podendo este ser tanto uma seringa como um frasco; e colocá-lo no seu estado final, que pode ser na forma líquida ou na forma de pó liofilizado. No segundo caso, realiza-se uma etapa adicional de liofilização. Nesse estudo, serão abordados apenas os medicamentos liofilizados armazenados em frascos.

2.2 Liofilização

A liofilização é um processo de desidratação de substâncias utilizando baixas temperaturas. No processo farmacêutico, ela consiste na remoção de água dos medicamentos líquidos, formando um produto seco que é, conseqüentemente, mais estável e com maior prazo de validade (FDA, 2014). A liofilização se dá em três etapas: congelamento, secagem primária (sublimação) e secagem secundária (dessorção). A primeira etapa consiste em congelar o produto, aplicando baixas temperaturas (-40°C a -45°C). A água residual do medicamento é, então, convertida em cristais de gelo e o soluto permanece concentrado entre estes cristais. No congelamento, a taxa de resfriamento é um parâmetro importante, uma vez que ela é responsável pelo controle do tamanho dos cristais de gelo. Normalmente, é adequada uma taxa de resfriamento moderada de $1^{\circ}\text{C}/\text{min}$). A secagem primária consiste em remover o gelo do produto por sublimação sob alto vácuo, formando uma torta seca. Após a sublimação, cerca de 5-20 % de água ainda pode estar presente sob a forma de finas camadas na torta sólida resultante. Então, é necessário realizar uma secagem secundária por dessorção para remover a água residual. O nível final de água deve ser de 1-2 % para garantir a estabilidade do produto (KUMAR *et al.*, 2015). Uma ilustração desse ciclo é apresentada na Figura 2.3.

Figura 2.3: Etapas da liofilização.



Fonte: Adaptado de BAXTER (2017, p.5).

A aparência final da torta de pó liofilizado é um aspecto importante para determinar a qualidade do produto. Idealmente, a textura e a cor devem ser uniformes, e a torta sólida deve possuir a mesma forma e altura do líquido antes da liofilização. No entanto, a aparência ideal nem sempre é obtida devido a inúmeras complicações como problemas na formulação do medicamento ou descontrole no processo de liofilização. Estas características são responsáveis pela aceitação ou rejeição do produto final no mercado (PATEL *et al.*, 2017).

2.3 Fogging

Um dos problemas relacionados à má aparência da torta de pó liofilizado está relacionado ao fenômeno de "fogging" (embaçamento), que consiste na presença de uma fina camada de resíduo do produto nas paredes internas do frasco acima da torta, como mostra a Figura 2.4.

A fina camada de produto geralmente atinge uma altura da ordem de centímetros e é considerada um defeito cosmético, podendo interferir na inspeção ótica ao fim da fabricação e levar à rejeição do produto. Em alguns casos, quando a camada atinge

Figura 2.4: Fenômeno de "Fogging".



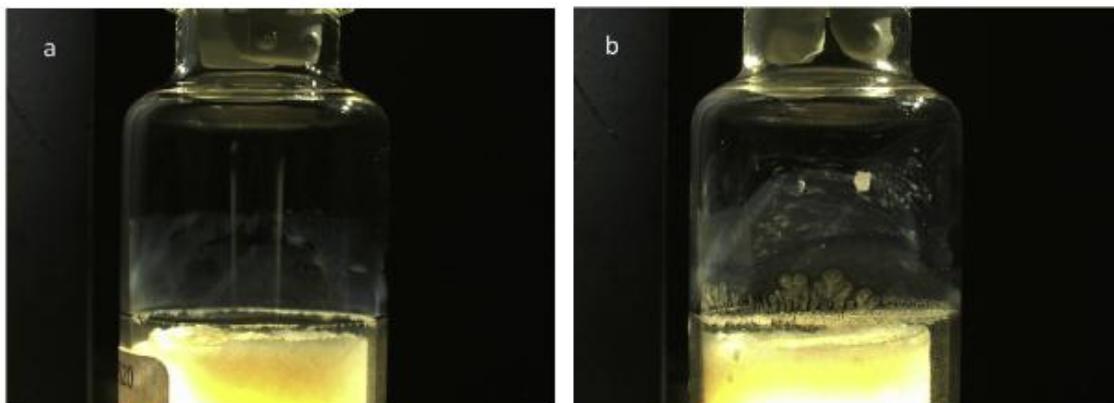
Fonte: SINGH *et al.*, (2018, p.6)

o topo do frasco, o problema se torna mais grave, podendo também comprometer a integridade de fechamento de contêiner (CCI), ou seja, causar complicações durante o fechamento do frasco, podendo levar a contaminação do sistema. Esse fenômeno é indesejável, já que acarreta a rejeição de produtos de boa qualidade, gerando perda econômica para as indústrias farmacêuticas (ROEHL *et al.*, 2018). Considerando as desvantagens do fenômeno de "fogging" para a indústria, inúmeros trabalhos foram realizados a fim de investigar os parâmetros que geram esse efeito.

ABDUL-FATTAH *et al.* (2013) estudaram o efeito das propriedades do vidro, utilizando frascos com revestimento interno de silicone e outros não-siliconados (normais), na formulação do medicamento, e das condições do processo, observando modificações na composição química e na estrutura topológica da superfície interna de frascos após a sua lavagem e despirogenização (esterilização por calor seco). O efeito de "fogging" foi observado em todos os frascos não-siliconados. Para os frascos siliconados, o efeito foi reduzido e, em alguns testes, eliminado. Em relação à formulação do medicamento, testou-se soluções de proteína (mAbs) na ausência e na presença de surfactante (Polissorbato 20). Sem o surfactante, o "fogging" ocorreu de maneira aleatória e descontínua (Figura 2.5a), enquanto, para as soluções com surfactante, observou-se uma camada de produto mais densa e opaca com ramificações

na ponta (Figura 2.5b). Além disso, para os frascos não-siliconados, constatou-se que o filme atinge alturas mais elevadas quando o frasco é despirogenizado.

Figura 2.5: Efeito do “*fogging*” sem (a) e com (b) surfactante.



Fonte: ABDUL-FATTAH *et al.* (2013, p.320)

O trabalho de HUANG *et al.* (2018) também constatou a influência das propriedades do vidro do frasco no fenômeno do “*fogging*”, concluindo que o efeito é inversamente correlacionado ao ângulo de contato do produto líquido no vidro, de forma que frascos com revestimento hidrofóbico não favorecem a presença deste fenômeno. Além disso, foi observado que os frascos não lavados e os lavados com água e secos à seco tiveram um “*fogging*” menos pronunciado do que os lavados e despirogenizados (Figura 2.6). Foi analisado também o impacto da formulação e, para isso, foram utilizadas soluções sem surfactante e outras soluções com mAbs e Polissorbato 80 (PS80). Verificou-se que o efeito diminuiu para soluções sem surfactante e para soluções com menor concentração de proteína.

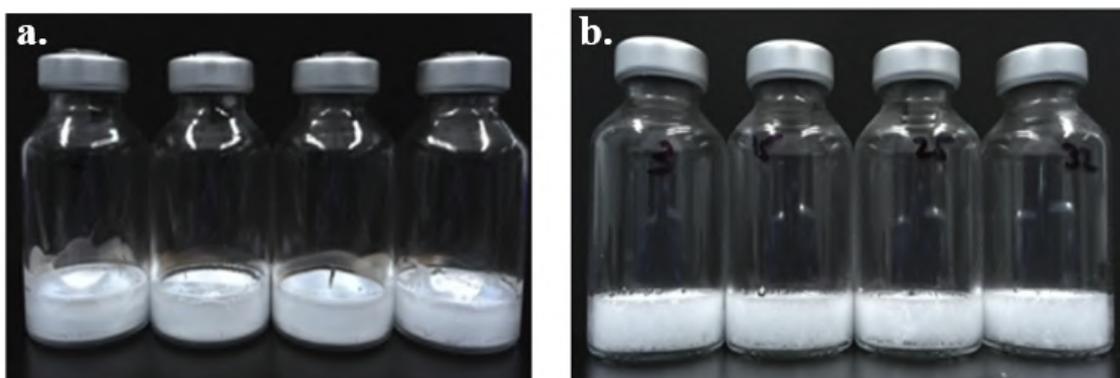
SINGH *et al.*, (2018), utilizando soluções de mAbs com e sem surfactante, compararam a ocorrência do “*fogging*” utilizando um ciclo de liofilização com congelamento controlado e descontrolado (para os quais, a nucleação ocorre à aproximadamente -4°C e -14°C , respectivamente). O controle da etapa de congelamento é dividido em duas fases. A primeira fase consiste em uma etapa de pressurização, para remover moléculas residuais presentes no sistema; na segunda fase, é realizada uma despressurização, na qual induz o rápido congelamento. Os autores observaram que o fenômeno de “*fogging*” foi observado apenas para os sistemas submetidos a um congelamento descontrolado. A Figura 2.7 apresenta os resultados obtidos para os dois ciclos de liofilização estudados.

Figura 2.6: Impacto das propriedades do vidro no Fogging.



Fonte: HUANG *et al.* (2018, p.5).

Figura 2.7: Comparação dos frascos com congelamento descontrolado (a) e controlado (b).



Fonte: SINGH *et al.* (2018, p.177)

ROEHL *et al.* (2018) propõem que a presença de surfactante é essencial para a ocorrência do “*fogging*” e que a sua presença gera diferentes estruturas na dianteira do filme: uniforme, em formato de dedo e em ramificações, como mostrado na Figura 2.8.

Com base no que foi abordado até o momento, conclui-se que o fenômeno de “*fogging*” pode ser afetado por fatores específicos, tais como, molhabilidade (sendo representada pelas propriedades do vidro dos frascos), presença de surfactante, controle de temperatura e viscosidade. A existência do “*fogging*” ainda pode ser associada ao efeito Marangoni, esta associação é amplamente discutida na literatura.

Figura 2.8: Diferentes estruturas do filme devido à presença de surfactante.



Fonte: ROEHL *et al.* (2018, p.308)

2.4 Efeito Marangoni

O efeito Marangoni pode ser descrito como um fluxo convectivo provocado por um gradiente de tensão superficial ao longo de uma interface fluido-fluido. Este gradiente pode ter duas origens diferentes: a térmica e a solutal (FANTON e CAZABAT, 1998).

O efeito Marangoni solutal ocorre quando há uma variação na concentração do surfactante na interface. Isso leva a zonas com diferentes tensões superficiais (energia/superfície) e, conseqüentemente, zonas de maior e de menor energia. Então, para minimizar a energia, o surfactante irá da região de menor para a de maior tensão superficial, ou seja, da região com maior concentração de surfactante para a região de menor concentração (FANTON e CAZABAT, 1998).

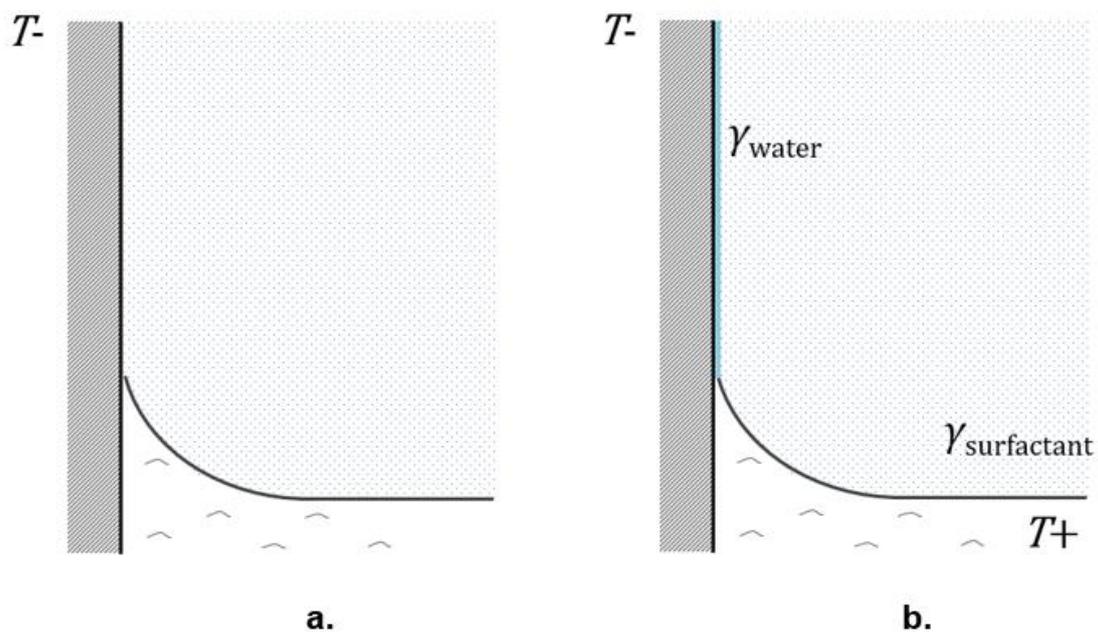
Temperaturas não homogêneas podem levar ao efeito Marangoni, uma vez que a tensão superficial diminui com o aumento da temperatura (PALMER, 1976). Então, como no efeito solutal, no efeito da temperatura, haverá zonas com diferentes energias e o sistema tenderá a minimizá-la através da migração de fluido. Dessa forma, o efeito térmico tem a tendência de espalhar o fluido das regiões de maior para as de menor temperatura (FANTON *et al.*, 1996).

A Figura 2.9 apresenta o esquema da parede de vidro do frasco em contato com o produto líquido e a influência do filme de água condensada no sistema. Como pode ser observado (Figura 2.9a), o produto dentro do frasco (uma solução contendo surfactante) forma um menisco com a parede, devido à condição de molhabilidade. No entanto, a interface vapor-líquido é interrompida e, com isso, as condições para o efeito Marangoni não são cumpridas, já que não há interface contínua ao longo

das paredes. Porém, durante esse processo, as paredes dos frascos estarão com uma menor temperatura que a solução e, portanto, a atmosfera ao redor terá uma maior temperatura e será úmida, criando condições para a condensação de uma fina camada de água na superfície do vidro do frasco, conforme representado na Figura 2.9b. Essa interface contínua entre o filme de vapor d'água e a solução permite que o efeito Marangoni ocorra.

Como a temperatura do frasco será menor que a do produto interno, o efeito térmico ocorrerá e o líquido irá da região de maior para a de menor temperatura. Além disso, como a tensão superficial da água é superior à do medicamento (uma vez que este possui surfactante), o efeito solutal também ocorrerá, espalhando o líquido da região com menor para aquela com maior tensão superficial. Dessa forma, ambos os efeitos tenderão a depositar um filme sobre as paredes do frasco, como visto no fenômeno do “*fogging*”.

Figura 2.9: Ilustração do frasco de vidro com o medicamento sem (a) e com (b) o filme de água condensada



Fonte: Autoria própria.

Capítulo 3

Objetivo Geral

Com base no que foi apresentado, o fenômeno de *"fogging"* gera perdas econômicas significativas para a indústria farmacêutica e, por este motivo, deve ser evitado. O presente estudo tem, então, como objetivo investigar as causas físicas desse problema e avaliar parâmetros, como a concentração e tipo de surfactante, viscosidade da solução e propriedades do vidro do frasco, e determinar quais delas possuem maior influência no sistema. Para isso, deseja-se realizar um trabalho experimental que reproduza, de forma simplificada, as condições do processo de liofilização.

Além disso, esse trabalho tem a intenção de estudar quantitativamente o problema, a fim de determinar quais variáveis físicas tem maior impacto no *"fogging"*. Com isso, deseja-se propor uma análise de ordem de grandeza para os fenômenos relacionados e sugerir um modelo que descreva as observações experimentais.

Com as análises qualitativas e quantitativas, tem-se como intenção propor soluções originais para evitar esse problema, de forma a otimizar o custo gerado para a indústria farmacêutica.

Capítulo 4

Materiais e Métodos

4.1 Materiais

Os materiais utilizados e os respectivos fornecedores são reportados na Tabela 4.1.

Tabela 4.1: **Materiais utilizados e respectivos fornecedores.**

Material	Fornecedor
Polisorbato 80 (PS80)	Sigma-Aldrich
Polidimetilsiloxano (PDMS) 3 cSt	ABCR
Polidimetilsiloxano (PDMS) 10 cSt	Sigma-Aldrich
Polidimetilsiloxano (PDMS) 50 cSt	Clearco Products Co.
Triclorosilano	Sigma-Aldrich
Glaco	SOFT99
Corante verde	Marking Systems Div. 1
Corante rosa	Arcolor 1
Lâminas de vidro de microscópio	VWR
Lâminas de vidro de borossilicato	Sanofi
Lâmina de vidro Type 1	Sanofi
Lâmina de vidro TopLyo	Sanofi

Fonte: Autoria própria.

Nove diferentes fluidos modelo foram preparados: três soluções de Polissorbato 80 (PS80, Monooleato de Sorbitan Etoxilado), que é um surfactante não iônico, com diferentes concentrações; três óleos de silicone polidimetilsiloxano (PDMS) com diferentes viscosidades; uma solução de dodecil sulfato de sódio (SDS), que é um surfactante aniônico; uma solução de brometo de tetradeciltrimetilamônio (TTABr), que é um surfactante catiônico e água destilada. As viscosidades e as concentrações utilizadas, assim como a concentração micelar crítica (CMC) correspondente para cada solução, são reportadas na Tabela 4.2. Todas as soluções de surfactantes apresentam valores de densidade (ρ) e viscosidade (η) similares ao da água. Essas propriedades em função da temperatura são relatadas na Tabela 4.3.

Ressalta-se que o PS80 é um surfactante amplamente utilizado pela indústria farmacêutica. Os demais fluidos foram utilizados somente com propósito acadêmico visando à elucidação do fenômeno Marangoni, desconsiderando possíveis efeitos colaterais negativos sobre os produtos farmacêuticos.

Tabela 4.2: **Viscosidade a 20 °C(cSt), concentração (gL⁻¹) e CMC (gL⁻¹) dos fluidos modelos utilizados.**

Fluido	η a 20 °C(cSt)	Conc. (g/L)	CMC (g/L)
Solução aquosa de PS80	1	0,0153	0,13-0,015 (SIGMA ALDRICH)
Solução aquosa de PS80	1	0,1566	0,013-0,015 (SIGMA ALDRICH)
Solução aquosa de PS80	1	0,00831	0,013-0,015 (SIGMA ALDRICH)
PDMS	3	-	-
PDMS	10	-	-
PDMS	50	-	-
Solução aquosa de TTABr	1	0,8	0,538 (LIN, <i>et al.</i> 1999)
Solução aquosa de SDS	1	2,62	2,34 (DE MORAES, REZENDE, 2004)
Água pura	1	-	-

Fonte: Autoria própria.

Tabela 4.3: **Densidade** (kg m^{-3}) e **viscosidade** (cSt) da água em função da temperatura ($^{\circ}\text{C}$).

Temperatura ($^{\circ}\text{C}$)	Densidade (kg m^{-3})	Viscosidade (cSt)
20	998,1588	1,0020
40	992,1745	0,6532
60	983,1633	0,4666
80	971,7736	0,3538

Fonte: KORSON *et al.* (1969, p.38) e KELL (1975, p. 103).

4.2 Métodos

4.2.1 Tratamento das lâminas de vidro

Foram realizados experimentos utilizando lâminas de vidro para microscópio que, por sua vez, são hidrofílicas. A manipulação da lâmina e substâncias do ambiente podem contaminá-la, portanto, a fim de garantir o caráter hidrofílico, esfregou-se uma fatia de batata na superfície do vidro com o intuito de se aplicar uma fina camada do seu líquido. Este líquido, por conter amido, é altamente higroscópico, tendo a tendência de reter a água e evitar a sua evaporação. Além da lâmina de vidro com tratamento hidrofílico descrito acima, foi fornecido pela Sanofi uma placa de vidro de borossilicato hidrofílica (Tabela 4.1).

Além do tratamento hidrofílico, dois tipos de revestimento foram feitos: um hidrofóbico, utilizando triclorosilano e outro superhidrofóbico, usando Glaco (Álcool isopropílico 3-metoxi-3-metil-1-butanol Ácido clorídrico). Para o revestimento hidrofóbico de triclorosilano, a lâmina de vidro foi limpa a partir de um tratamento com plasma e, em seguida, foi depositado, em sua superfície, o triclorosilano puro e foi feita a sua secagem dentro de uma capela à temperatura ambiente.

Para o revestimento superhidrofóbico com o Glaco, inicialmente, limpou-se a lâmina de vidro com acetona e, em seguida, foi aplicada uma camada de Glaco puro em sua superfície e ela foi deixada para secar à 150°C por 30 minutos. O procedimento foi repetido três vezes.

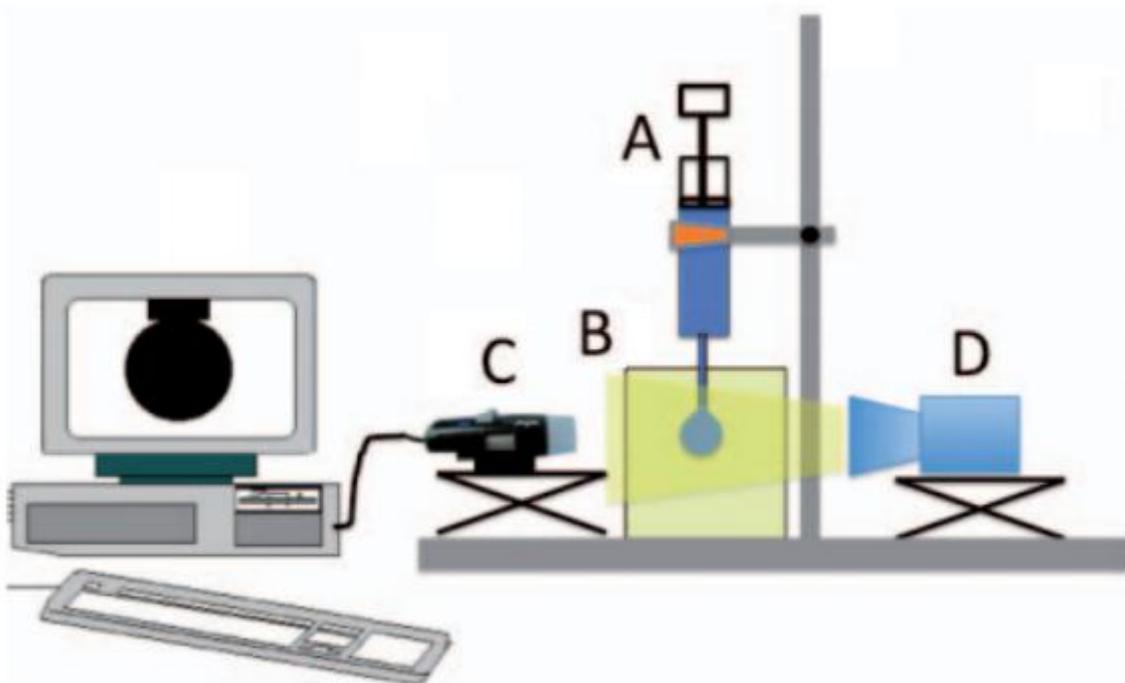
Além dos dois tipos de revestimentos hidrofóbicos feitos em laboratório, também foram fornecidos pela Sanofi, dois tipos de vidro com revestimentos hidrofóbicos, conforme reportado na Tabela 4.1.

Afim de garantir o caráter hidrofóbico do revestimento das placas de vidro, foi realizado antes e após todos os experimentos, a deposição de uma gota de água destilada na superfície das lâminas para observar visualmente se o ângulo de contato era superior à 90° .

4.2.2 Medidas de Tensão Superficial

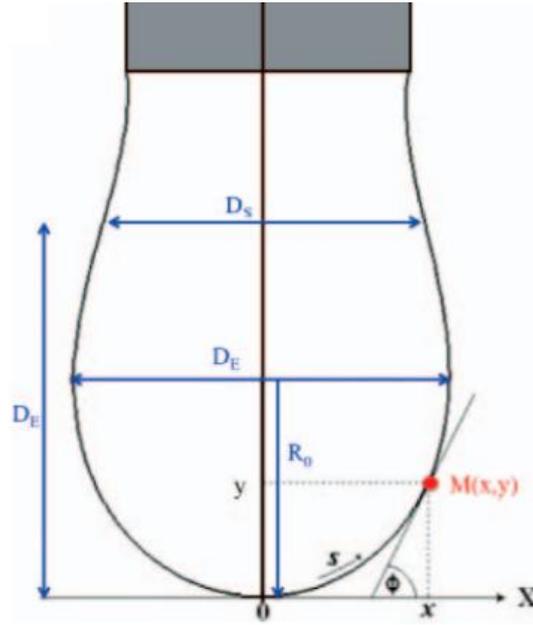
A determinação da tensão de superfície foi feita através do método da gota pendente. Para isso, foi montado um aparato experimental similar ao ilustrado na Figura 4.1, no qual injeta-se o fluido em uma seringa (A) e, em seguida, libera-o lentamente, de forma a formar uma gota na ponta da seringa (B). O experimento é registrado com uma câmera (C) e é feita a iluminação com uma lâmpada (D). A obtenção dos diâmetros D_E e D_S para cada fluido preparado neste estudo à uma temperatura específica (20, 40, 60 ou 80°C) é alcançado após o tratamento das imagens com o software ImageJ, conforme indicado na Figura 4.2. O diâmetro D_E é definido como o maior diâmetro da gota, e o D_S , como o diâmetro à uma distância D_E do vértice O.

Figura 4.1: **Aparato experimental para medida da tensão superficial.**



Fonte: Adaptado de GASSIN (2014, p.4)

Figura 4.2: Representação esquemática dos parâmetros.



Fonte: GASSIN (2014, p.2)

Posteriormente a determinação dos diâmetros, calcula-se o parâmetro $\sigma = \frac{D_E}{D_S}$, que representa a razão entre os dois diâmetros definidos anteriormente. Por meio das equações 4.1 e 4.2, determina-se o valor de β (razão entre a pressão hidrostática e a pressão de Laplace) e de R_0 (raio de curvatura no vértice O) e, então, é possível determinar o valor da tensão superficial (γ) a partir da equação 4.3; para a obtenção da tensão superficial (γ), faz-se necessário o conhecimento sobre a diferença de densidade entre o fluido e o ar ($\Delta\rho$) e a aceleração da gravidade (g). A densidade do ar à 20 °C é de 1,204 kg m⁻³ (CRITTENDEN *et al.*, 2012). As equações 4.1 à 4.3 estão presentes em GASSIN (2014).

$$\beta = 0,12836 - 0,7577\sigma + 1,7713\sigma^2 - 0,5426\sigma^3 \quad (4.1)$$

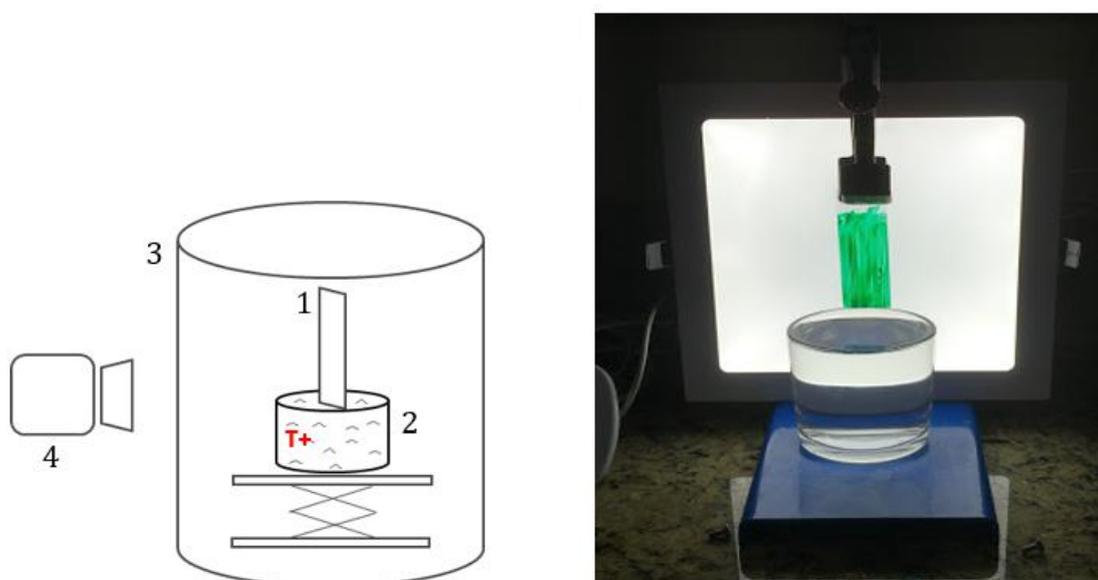
$$\frac{D_E}{2R_0} = 0,9987 + 0,1987\beta - 0,0734\beta^2 + 0,34708\beta^3 \quad (4.2)$$

$$\beta = \frac{R_0^2 g \Delta\rho}{\gamma} \quad (4.3)$$

4.2.3 Experimento padrão - Simulação do processo de liofilização

A Figura 4.3 apresenta o protocolo experimental utilizado nos experimentos, com a finalidade de reproduzir de forma simplificada a situação presente nos frascos de vidro durante a liofilização. Para isso, utilizou-se uma lâmina de vidro (1), que representa as paredes do frasco, e que foi fixada na posição vertical. As lâminas de vidro foram previamente tratadas, assim como discutido na Seção 4.2.1; uma camada de corante foi aplicada na sua superfície da lâmina, com o propósito de facilitar a observação do comportamento do filme (Figura 4.3b). Para representar o produto dentro do frasco, foi utilizado um reservatório de líquido (2); este foi aquecido à uma temperatura específica (20, 40, 60 ou 80 °C), visando a reproduzir o gradiente de temperatura presente na liofilização (Figura 2.3). Vale ressaltar que, em escala industrial, as temperaturas presentes são negativas, porém, para motivos de simplificação experimental, utilizou-se o mesmo gradiente, com temperaturas mais elevadas. Posteriormente, colocou-se a solução aquecida em contato com a lâmina de vidro, de forma que a lâmina toca a solução. Esta configuração foi colocada dentro de um cilindro maior (3) para prevenir a saída do vapor. Todos os fenômenos foram registrados com o auxílio de uma câmera (4); a altura média do filme ascendente ($\langle H \rangle$) foi verificada em função do tempo (t). Os experimentos foram realizados em duplicata.

Figura 4.3: Aparato experimental - 1) Lâmina de vidro; 2) Reservatório de líquido; 3) Cilindro externo; 4) Câmera.

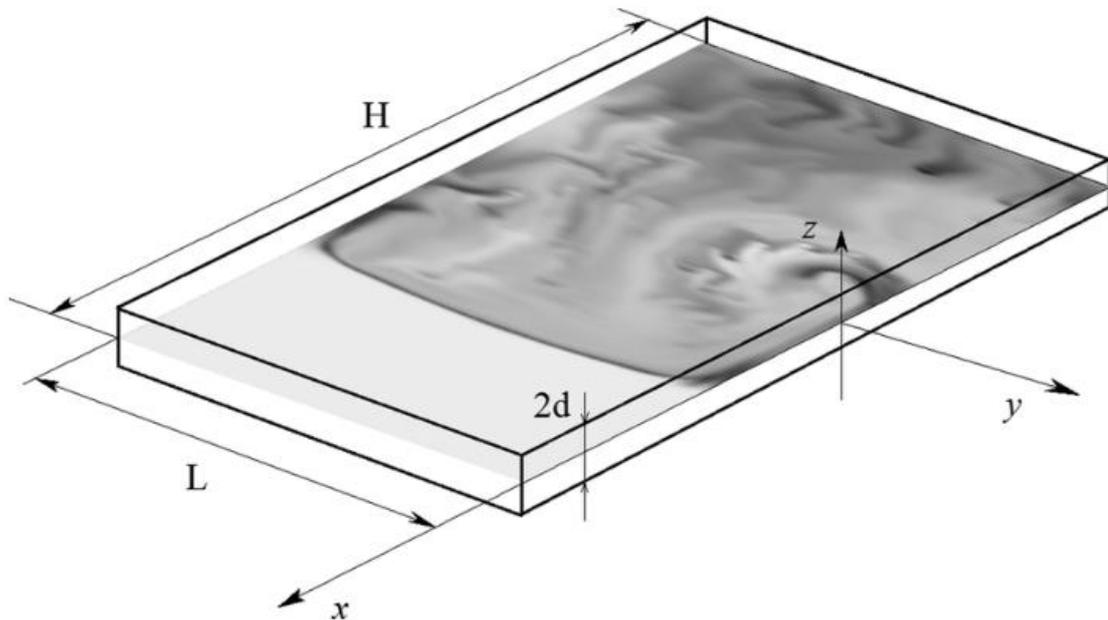


Fonte: Autoria própria

4.2.4 Experimento horizontal

Foram realizadas experiências no sentido horizontal, utilizando a geometria de Hele-Shaw (BRATSUN *et al.*, 2017). Foram empregadas duas placas de vidro com altura (H) de 7.5 cm e largura (L) de 2.5 cm, separadas por uma terceira placa de vidro com uma espessura de aproximadamente 3 mm, de forma que foi possível inserir líquido nesta separação devido ao efeito da capilaridade. Uma ilustração desta geometria é mostrada na Figura 4.4:

Figura 4.4: Ilustração da geometria Hele-Shaw.



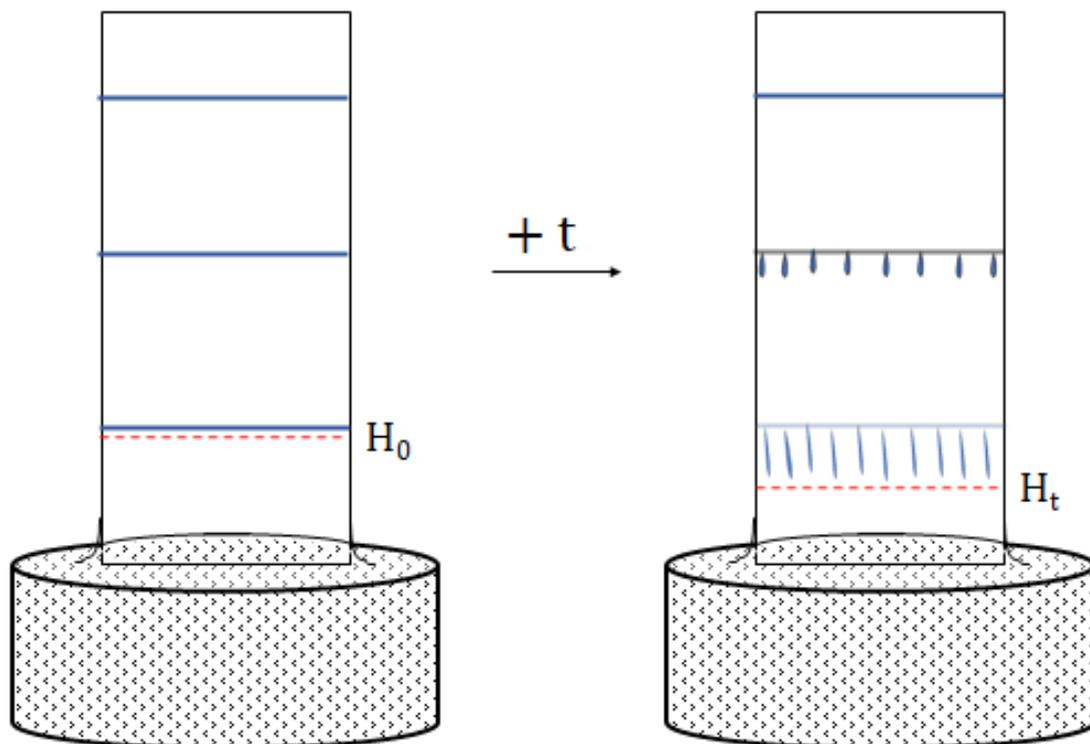
Fonte: BRATSUN *et al.* (2017, p.053106-4)

Para os experimentos realizados nessa célula, aqueceu-se uma solução de PS80 na CMC a 80°C e, em seguida, ela foi injetada com uma seringa entre as placas de vidro. Como nesse caso o reservatório de surfactante possuía uma pequena quantidade de líquido, a fim de garantir o efeito da capilaridade, não foi possível formar o filme de água condensada na superfície do vidro, já que não havia vapor suficiente proveniente da solução aquecida. Dessa forma, borrifou-se água destilada na superfície do vidro com tratamento hidrofílico com o intuito de mimetizar o filme de vapor d'água e, em seguida, colocou-se essa lâmina em contato com a solução de surfactante presente na célula de Hele-Shaw. Foi medida a altura média de progressão do filme ($\langle H \rangle$) em função do tempo (t).

4.2.5 Determinação da velocidade de queda por gravidade do filme

Para determinar a velocidade de queda por gravidade do filme de água condensada (V), utilizou-se um aparato experimental similar àquele descrito na Seção 4.2.3. No reservatório, usou-se água pura aquecida a 60 e a 80 °C. Para a lâmina de vidro com tratamento hidrofílico, ao invés de aplicar o corante em toda a superfície (como realizado nas experiências anteriores), aplicou-se apenas 3 finas linhas horizontais a 15, 32 e 50 mm da base, conforme ilustrado na Figura 4.5. Mediu-se a altura média de descida do corante em função do tempo. Os experimentos foram realizados em triplicata. A partir dos dados obtidos foi possível estimar a velocidade média de descida (V) para as três linhas de corante, a partir do coeficiente angular do gráfico da posição em função do tempo.

Figura 4.5: Foto ilustrativa do experimento para análise da velocidade de descida.



Fonte: Autoria própria.

4.2.6 Experimentos com filme depositado

Foram realizados experimentos similares aos da Seção 4.2.3, porém foi depositado um filme de espessura conhecida (h) na superfície da lâmina de vidro. Para

isso, utilizou-se o método de Landau-Levich (DE GENNES, BROCHARD-WYART, QUÉRÉ, 2004), no qual mergulha-se a lâmina de vidro em um fluido, e, em seguida, puxa-se a lâmina com velocidade de retirada constante (Figura 4.7), depositando-se, na superfície da lâmina, um filme deste fluido com espessura conhecida.

Quando uma placa, inicialmente mergulhada em um líquido, é retirada com uma velocidade constante V , existem duas forças opostas que atuam na mesma: forças viscosas que, devido à condição de não-escorregamento, depositam um filme sobre a placa; e forças capilares, que se opõem à deposição do filme (uma vez que uma interface líquido-ar é criada durante esse processo). O número que compara essas duas forças é o número capilar Ca , dado pela equação 4.4:

$$Ca = \frac{\eta V}{\gamma} \quad (4.4)$$

Conforme ilustrado na Figura 4.6, entre o filme depositado e o menisco estático (representado pela linha tracejada) existe uma zona de transição de comprimento λ , na qual representa o menisco dinâmico. Como o menisco estático é dificilmente perturbado, a curvatura onde o menisco estático é igual ao dinâmico corresponde à mesma curvatura que existe no topo do menisco estático. Ou seja, a curvatura do sistema, que gera a força capilar, é da ordem do inverso do comprimento capilar, sendo este comprimento (κ^{-1}), dado por $\sqrt{\frac{\gamma}{\rho g}}$. O equilíbrio entre as forças capilares e viscosas na região é dado pela equação 4.5 (DE GENNES, BROCHARD-WYART, QUÉRÉ, 2004):

$$\frac{\eta V}{h^2} \approx \frac{\gamma \kappa}{\lambda} \quad (4.5)$$

Igualando o menisco estático com o dinâmico, obtém-se que:

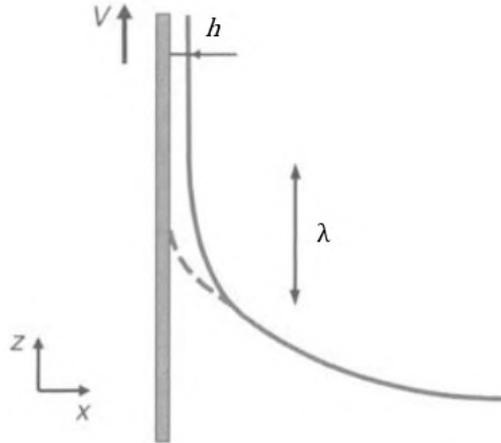
$$\frac{h}{\lambda^2} \approx \kappa \quad (4.6)$$

Combinando as equações 4.5 e 4.6, é possível determinar uma equação para estimar a espessura do filme depositado em função do número capilar (DE GENNES, BROCHARD-WYART, QUÉRÉ, 2004):

$$h \approx \kappa^{-1} Ca^{2/3} \approx \kappa^{-1} \left(\frac{\eta V}{\gamma} \right)^{2/3} \quad (4.7)$$

Dessa forma, a partir da teoria do método de Landau-Levich, conclui-se que é possível encontrar uma relação entre a espessura do filme depositado (h) e a velocidade de retirada (V).

Figura 4.6: Representação do método de Landau-Levich com os parâmetros pertinentes.



Fonte: Adaptado de DE GENNES, BROCHARD-WYART, QUÉRÉ (2004, p.123).

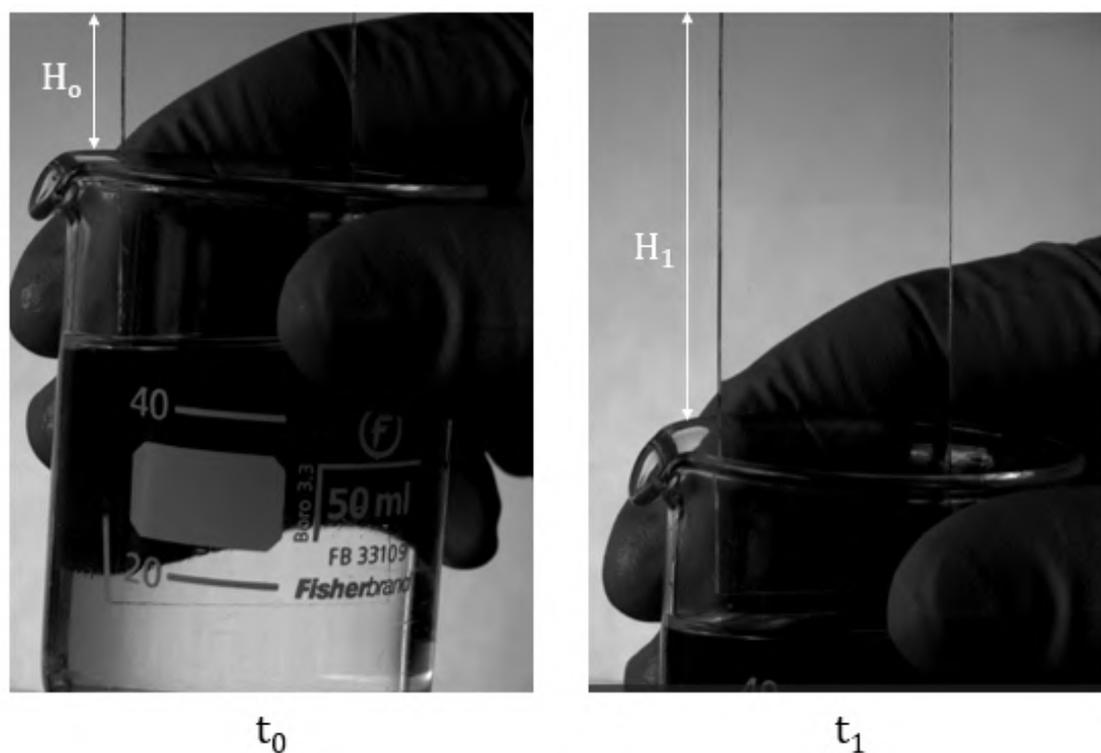
A fim de determinar esta relação entre h e V , fez-se uma curva de calibração a fim de comparar os resultados experimentais com a teoria de Landau-Levich. A deposição do filme seguiu a metodologia descrita acima, na qual uma placa de vidro foi fixada na posição vertical, imersa em um béquer com o fluido desejado, e em seguida, o béquer foi retirado manualmente com velocidade constante. Diversas velocidades de retirada (V) foram utilizadas e para determiná-las, mediu-se a posição da placa em função do tempo (t), conforme ilustrado na Figura 4.7, e utilizou-se o coeficiente angular do ajuste linear da curva de posição em função do tempo. Para velocidades constantes, a curva correspondente a este gráfico é uma reta (com o ajuste linear, $R^2 = 1$), logo, para assegurar a correspondência com a lei de Landau-Levich, descartou-se as curvas com o ajuste linear de R^2 menor que 0,985.

Para determinar a espessura depositada inicialmente, realizou-se uma pesagem da placa antes e depois da deposição do filme; com a diferença entre as massas (Δm), determinou-se a espessura através da equação 4.8. É importante ressaltar que, para esse experimento, o filme é depositado dos dois lados da placa de vidro, de forma que o volume é dobrado.

$$h = \frac{\Delta m}{2\rho LH} \quad (4.8)$$

Em seguida, com as medidas de h e V , foi possível determinar a curva de calibração. Essa calibração foi realizada para dois fluidos diferentes. Para a primeira curva, depositou-se um filme de óleo de silicone 10 cSt em uma lâmina de vidro

Figura 4.7: Aplicação do filme de água pura pelo método de Landau-Levich.



Fonte: A autoria própria.

sem tratamento. Para a segunda, depositou-se um filme de água com espessura conhecida na superfície de um vidro com tratamento hidrofílico.

Após a realização das curvas de calibração, foram feitos dois tipos de experimentos com filme depositado. Inicialmente, depositou-se um filme de PDMS 10 cSt a 20 °C na superfície de uma lâmina sem tratamento e mediu-se a velocidade de retirada (V). Com a curva de calibração, determinou-se h . Em seguida, o vidro com o filme depositado foi colocado em contato com um reservatório de PDMS 10 cSt aquecido a 80 °C, com o intuito de observar a subida do filme de Marangoni, vindo do reservatório. Para o segundo tipo de experimento, depositou-se um filme de água pura a 20 °C na superfície de uma lâmina de vidro com tratamento hidrofílico e, novamente, determinou-se h a partir do V medido. Essa lâmina com o filme depositado foi colocada em contato com um reservatório de PS80 na CMC a 20 °C. Mais uma vez, mediu-se a subida do filme de Marangoni, proveniente do reservatório.

4.2.7 Experimentos de pesagem do filme de condensação

O mesmo aparato experimental apresentado na Figura 4.3 (Seção 4.2.3) foi utilizado neste experimento com pequenas modificações; a placa de vidro utilizada no

ensaio não entrou em contato direto com o reservatório, ficando à uma distância da ordem de 5 mm. Dois protocolos de teste foram propostos. No protocolo I, foi utilizado água pura no reservatório a 60 °C e a 80 °C e realizou-se o tratamento hidrofílico no vidro. O protocolo II fez uso do óleo de silicone de viscosidade de 3 cSt a 80 °C e não foi feito nenhum tratamento no vidro.

Para ambos os protocolos, pesou-se inicialmente a placa de vidro e, em seguida, ela foi exposta à solução aquecida do reservatório durante 1 minuto. Após este período, a placa foi novamente pesada e determinou-se a espessura do filme condensado a partir da Equação 4.8.

4.2.8 Experimentos de avaliação do filme de silicone

A fim de avaliar a possível presença de um filme de silicone na placa de vidro após a exposição da mesma ao vapor do óleo de silicone de 3 cSt aquecido a 80 °C, realizou-se uma experiência similar à descrita na Seção 4.2.7, na qual a lâmina de vidro foi exposta ao vapor por 1 minuto. Em seguida, esta lâmina foi colocada em um plano inclinado e uma gota de água destilada foi depositada na sua superfície.

Uma outra placa de vidro sem tratamento também foi colocada em plano inclinado com uma gota de água em sua superfície e verificou-se visualmente se havia diferenças entre o fluxo da caída da gota para as duas lâminas, de forma a verificar a presença de um filme de silicone.

4.2.9 Experimentos com temperatura fixa

Com o intuito de descrever quantitativamente os fenômenos observados, realizou-se experimentos com menos parâmetros variáveis. Para isso, utilizou-se uma montagem similar à descrita na Seção 4.2.6, na qual depositou-se um filme de óleo de silicone de viscosidade 10 cSt com espessura conhecida na lâmina de vidro e, em seguida, colocou-se esta lâmina em contato com o reservatório do mesmo silicone aquecido a 80 °C, porém, neste experimento, a temperatura do reservatório foi mantida constante. Para isso, o aparato experimental foi montado em cima de uma placa de aquecimento que também foi mantida à temperatura constante.

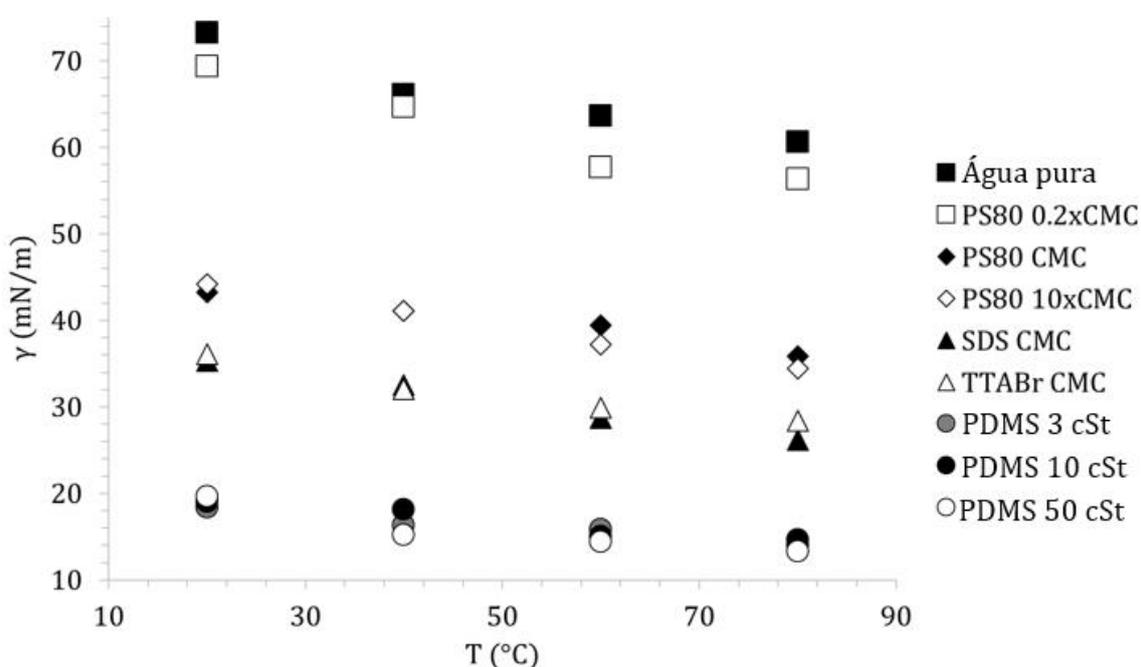
Capítulo 5

Resultados e Discussões

5.1 Caracterização dos fluidos

Os valores da tensão superficial (γ) em função da temperatura (T) foram medidos pelo método da gota pendente e os resultados obtidos são apresentados na Figura 5.1.

Figura 5.1: Tensão superficial mN m^{-1} dos fluidos modelos em função da temperatura ($^{\circ}\text{C}$).



Fonte: Autoria própria.

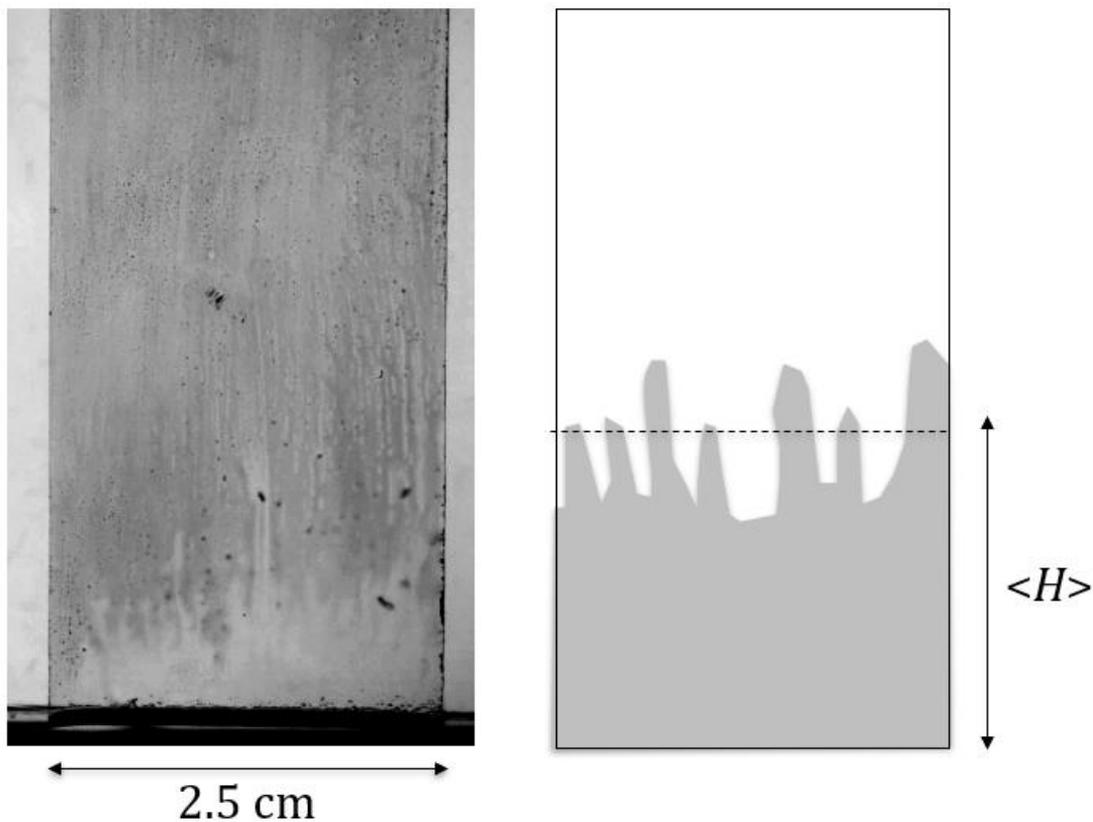
Observa-se que a água pura e a solução de PS80 (surfactante não iônico) com 0,2 vezes a CMC possuem tensões superficiais similares que variam aproximadamente entre 70 mN/m e 60 mN/m a 20 $^{\circ}\text{C}$ e 80 $^{\circ}\text{C}$, respectivamente. As demais soluções de

PS80 (na CMC e com 10 vezes a CMC) também apresentam valores semelhantes, que variam entre 45 mN/m e 40 mN/m, aproximadamente. As soluções de SDS (surfactante aniônico) e de TTABr (surfactante catiônico), por sua vez, variam em torno de 35 mN/m e 28 mN/m. Os três óleos de silicone (PDMS) variam entre 20 mN/m e 15 mN/m. Como esperado, para todos os fluidos, a tensão de superfície diminui com o aumento da temperatura. Isso pode ser explicado pelo aumento da atividade térmica molecular, o que diminui a força coesiva entre as moléculas do líquido, de forma a diminuir, também, a tensão (SHAW, 1975).

5.2 Validação do procedimento experimental

A fim de validar o protocolo experimental adaptado da situação industrial, realizou-se estudos preliminares. Para isso, foram feitos experimentos com a montagem especificada na Seção 4.2.3, na qual coloca-se uma placa de vidro vertical em contato com uma solução de PS80 na CMC a 60 °C. Os resultados obtidos, registrados após 30s do contato entre a placa de vidro e a solução são mostrados na Figura 5.2.

Figura 5.2: **Exemplo de resultado experimental e ilustração da medida altura média $\langle H \rangle$**



Fonte: Autoria própria.

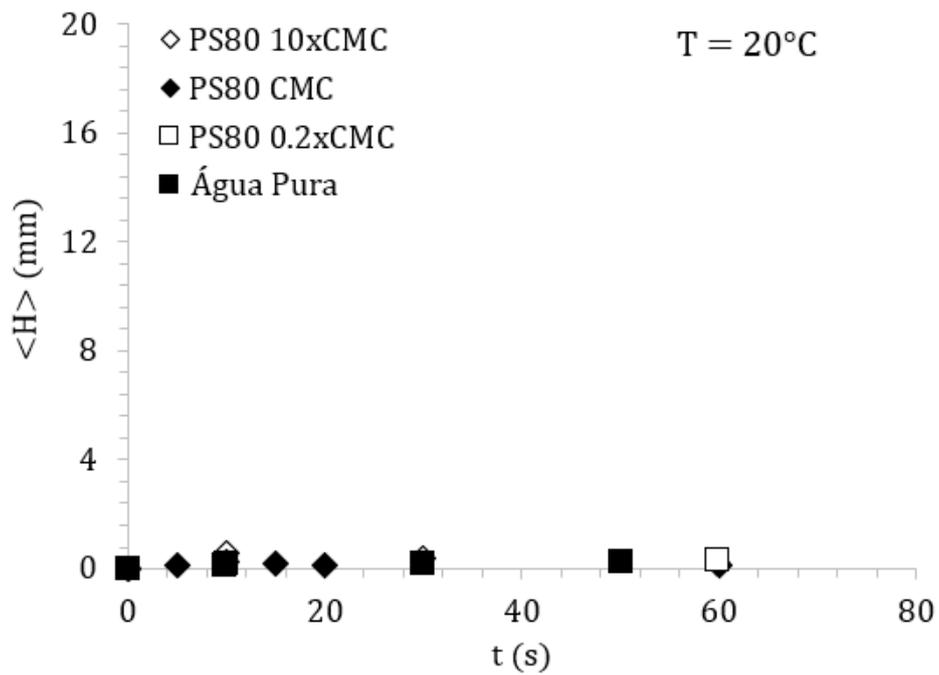
O filme ascendente atingiu uma altura da ordem de centímetros em apenas alguns segundos. Esta altura possui a mesma ordem de grandeza do fenômeno de “*fogging*”, sendo este o primeiro indicativo de que os resultados obtidos são semelhantes àqueles do processo industrial. Além disso, foi possível observar que a interface superior do filme apresentou uma estrutura de instabilidade (similar à observada pela indústria farmacêutica, conforme ilustrado na Figura 2.8). Essa instabilidade é também uma característica do efeito Marangoni. Portanto, a partir dessas duas evidências, o experimento foi considerado suficientemente similar ao da indústria e, conseqüentemente, considerado validado. Para as demais experiências, a altura média $\langle H \rangle$, ilustrada na Figura 5.2 à direita, foi medida em função do tempo. Esta altura ($\langle H \rangle$) representa a mediana de todos os valores observados na estrutura, e foi medida visualmente, considerando as alturas máximas e mínimas.

5.3 Efeito da concentração do surfactante

O efeito da concentração de surfactante utilizada no preparo da solução também foi estudado. Para isto, água pura e as soluções de Polissorbato 80 (PS80) em três diferentes concentrações (0,2xCMC, CMC e 10xCMC) foram utilizadas. O protocolo experimental adotado foi o mesmo descrito no item 4.2.3, no qual colocou-se uma lâmina de vidro com tratamento hidrofílico em contato com um reservatório de um dos quatro fluidos descritos acima aquecido. Os resultados da altura média $\langle H \rangle$ em função do tempo t são reportados nas Figuras 5.3, 5.4, 5.5 e 5.6 empregando respectivamente os fluidos a 20, 40, 60 e 80 °C. Imagens da placa de vidro após contato com a solução de PS80 à 10xCMC são mostradas na Figura 5.7.

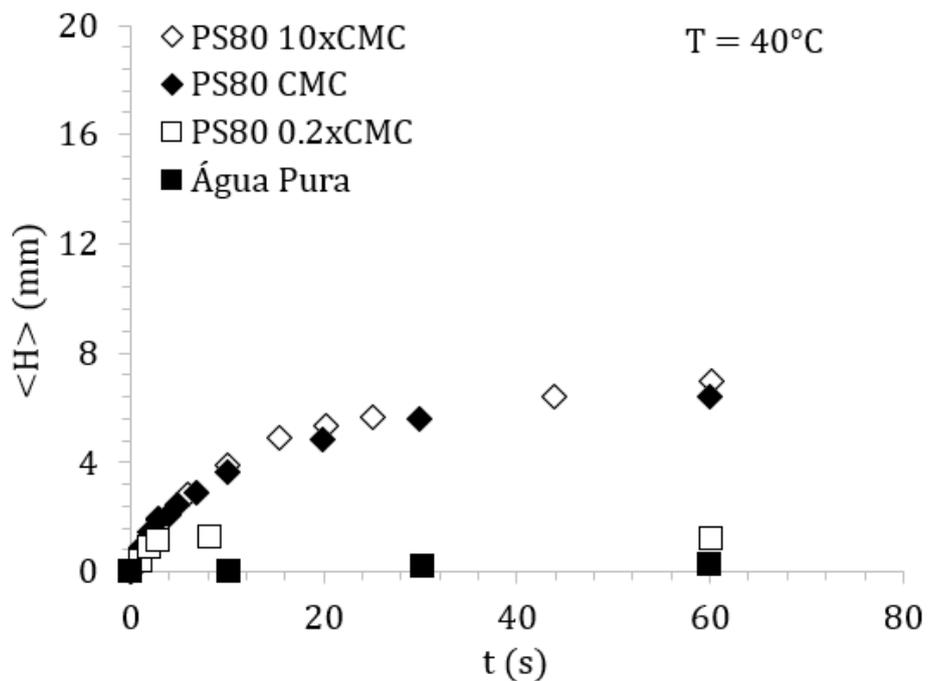
Primeiramente, analisando-se os resultados da água pura (representada no gráfico com quadrados pretos) em função da temperatura, observa-se apenas o efeito Marangoni térmico, já que não há surfactante presente (e, portanto, não é possível a ocorrência do efeito solutal). Quando a água do reservatório se encontra a 20 °C (Figura 5.3), ela está na mesma temperatura que a lâmina de vidro, portanto, não há nenhum gradiente de temperatura e o efeito Marangoni não ocorre. Como consequência, não há um filme ascendente e a altura média ($\langle H \rangle$) é 0 cm durante o experimento. À medida que a temperatura foi aumentada, estabeleceu-se as condições para o efeito térmico, porém apenas a 60 °C (Figura 5.5) o filme começa a subir. É possível observar que a altura média ($\langle H \rangle$) da água pura é da ordem de milímetros e atinge um platô após 30s de experimento. Esta ordem de grandeza é muito inferior àquela correspondente do fenômeno de “*fogging*”, o que indica que o efeito térmico não é a principal causa desse fenômeno. À temperatura de 80 °C (Figura 5.6), o comportamento é semelhante ao de 60 °C.

Figura 5.3: Altura média ($\langle H \rangle$) em função do tempo (t) para três soluções de PS80 com diferentes concentrações a 20 °C.



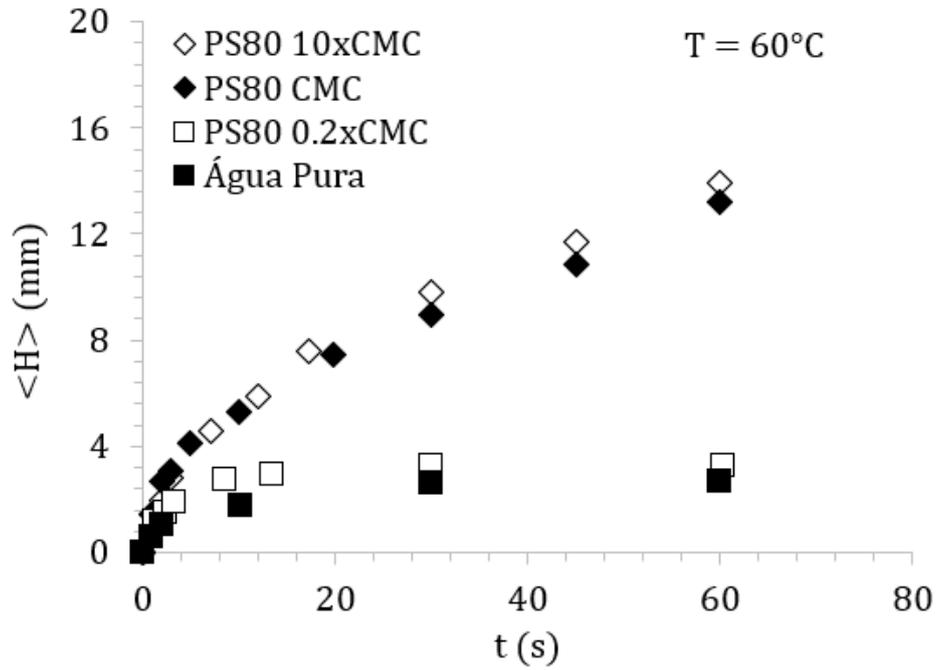
Fonte: Autoria própria.

Figura 5.4: Altura média ($\langle H \rangle$) em função do tempo (t) para três soluções de PS80 com diferentes concentrações a 40 °C.



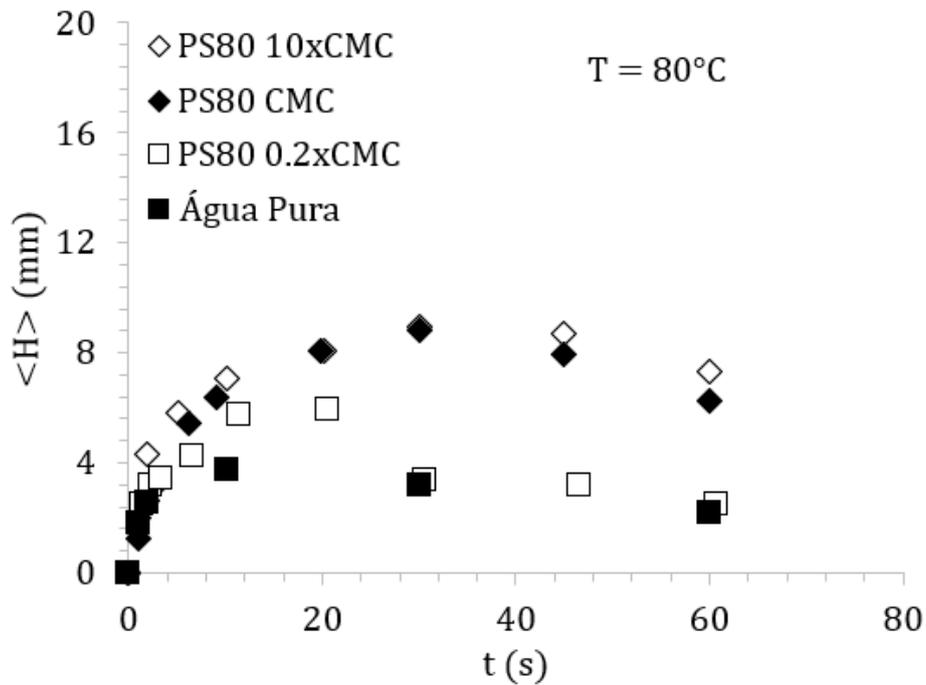
Fonte: Autoria própria.

Figura 5.5: Altura média ($\langle H \rangle$) em função do tempo (t) para três soluções de PS80 com diferentes concentrações a 60 °C.



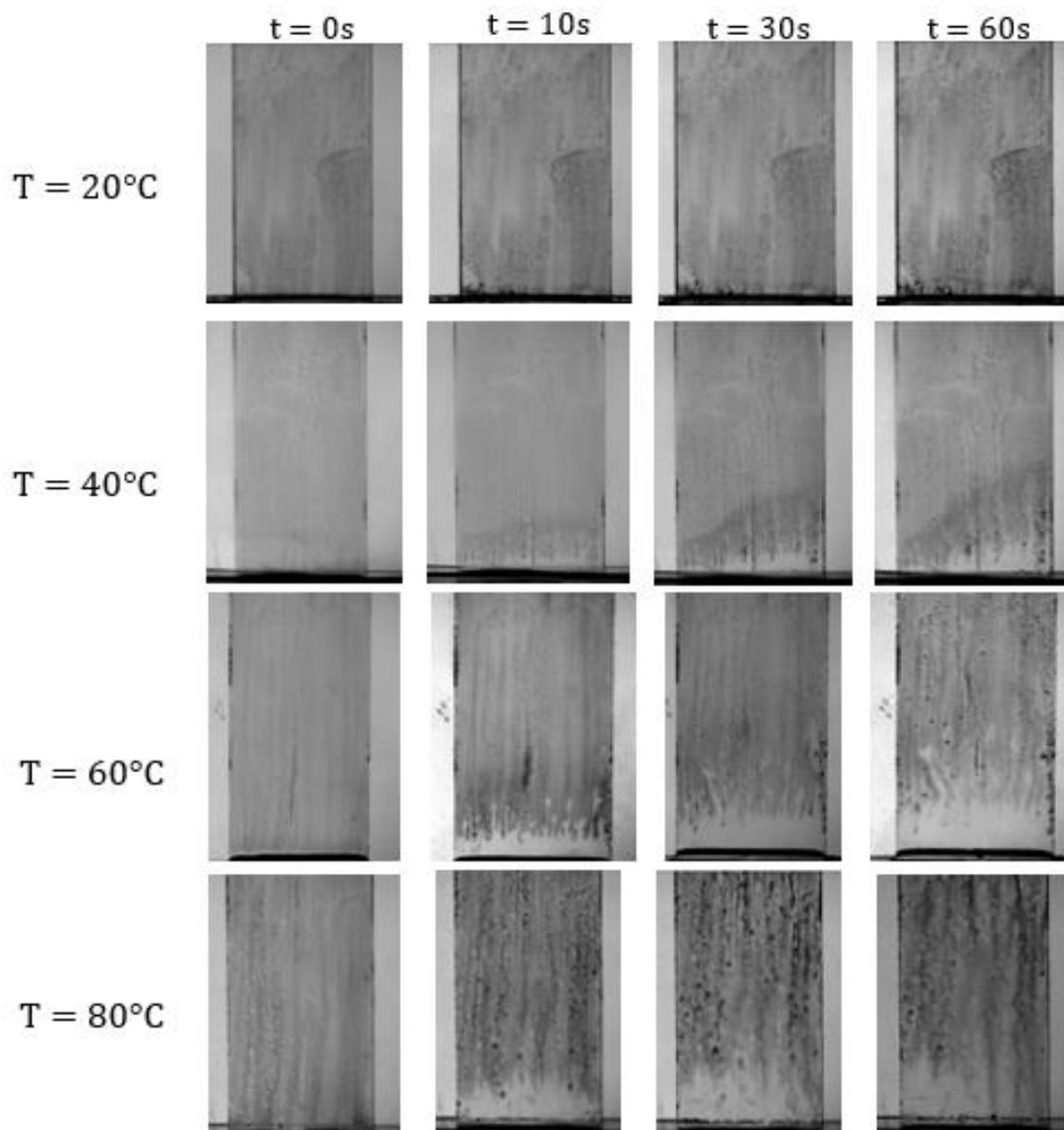
Fonte: Autoria própria.

Figura 5.6: Altura média ($\langle H \rangle$) em função do tempo (t) para três soluções de PS80 com diferentes concentrações a 80 °C.



Fonte: Autoria própria.

Figura 5.7: Placa de vidro em contato com a solução de PS80 a $10 * CMC$ aquecida a diferentes temperaturas



Fonte: Autoria própria.

Resultados semelhantes a estes foram observados para o sistema contendo a solução PS80 abaixo da CMC (representada como quadrados brancos). Esse resultado já era esperado, pois a concentração de PS80 utilizada neste sistema foi muito baixa; esses resultados são corroborados pelos dados de tensão superficial (Figura 5.1), onde foram observados valores de tensão superficial similares para a água pura e para a solução de PS80 à $0,2xCMC$.

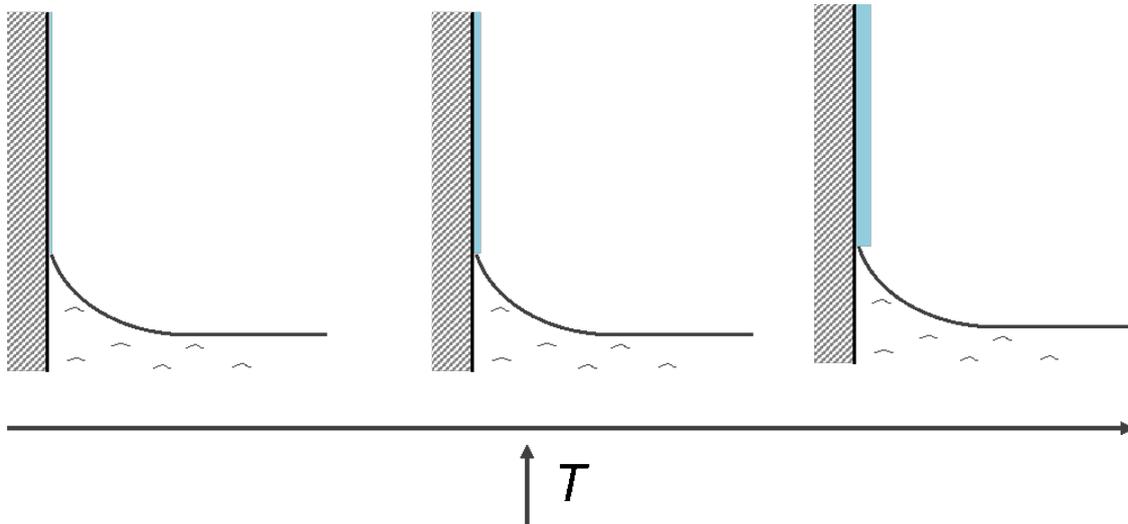
As soluções preparadas com concentrações igual ou superior ao valor da CMC promovem as condições necessárias para o efeito Marangoni solutal e térmico. Como pode ser visto na Figura 5.3, a $20^{\circ}C$, as soluções de PS80 na CMC e a $10xCMC$

(representados como losangos pretos e losangos vazios), não estão sob gradiente de temperatura, como mencionado anteriormente. Além disso, não foi possível verificar a presença de um filme de água condensada na lâmina de vidro, uma vez que não é produzido vapor a essa temperatura (a solução de surfactante é mantida à temperatura ambiente). Com isso, novamente não se observa a subida do filme, e a altura média ($\langle H \rangle$) é 0 cm ao longo do experimento. Contudo, a 40 °C (Figura 5.4), o filme de água condensada é depositado na superfície do vidro (já que nesse caso, aquece-se a solução), e observa-se a ascensão do filme em quase 1 cm em apenas alguns segundos. Este fenômeno é atribuído ao efeito Marangoni solutal, visto que, para essa mesma temperatura, não houve a elevação do filme utilizando a água pura (que equivale somente ao efeito térmico). Utilizando uma temperatura mais elevada (60 °C, Figura 5.5), a ascensão do filme é ainda mais pronunciada e atinge a ordem de cm, assim como no fenômeno de “*fogging*”. A 80 °C (Figura 5.6), observa-se que o filme também sobe a uma altura na ordem de centímetros, porém, após 30s, o mesmo começa a descer. Esse comportamento foi atribuído ao aumento da espessura do filme e à gravidade pois, ao elevar-se a temperatura, é observado um aumento na espessura do filme de água condensada na superfície do vidro. Uma análise quantitativa do efeito da gravidade é feita na Seção 5.7.1.

Considerando que a presença de surfactante na solução leva à ascensão do filme na mesma ordem de grandeza que aquela observada no fenômeno de “*fogging*”, conclui-se que o efeito solutal é significativamente mais pronunciado do que o efeito térmico, e pode ser considerado a causa principal para a observação do “*fogging*”. A importância do efeito solutal nestes sistemas pode ainda ser verificado pelos dados de tensão de superfície obtidos (Figura 5.1). A água pura possui uma tensão de superfície de aproximadamente 70 mN/m e, à medida que se adiciona surfactante, o valor cai ligeiramente, atingindo um platô na CMC à aproximadamente 40 mN/m. Isso gera uma diferença de 30 mN/m. Analisando-se a tensão de superfície do PS80 na CMC em função da temperatura, observa-se que um aumento de 60 °C na temperatura provoca apenas uma pequena variação na tensão de superfície de aproximadamente 7 mN/m. Como o efeito Marangoni é gerado devido à uma diferença de tensão de superfície, é coerente observar que um efeito solutal mais pronunciado do que o térmico.

Ainda que o efeito solutal seja mais pronunciado que o térmico, a temperatura (T) continua tendo uma importância significativa no sistema. À medida que ela aumenta, a espessura do filme de água condensada (h) depositado na superfície do vidro também aumenta, conforme ilustrado na Figura 5.8 (FAGHRI, ZHANG, 2006).

Figura 5.8: Ilustração do efeito do aumento da temperatura (T) na espessura do filme de água condensada (h).

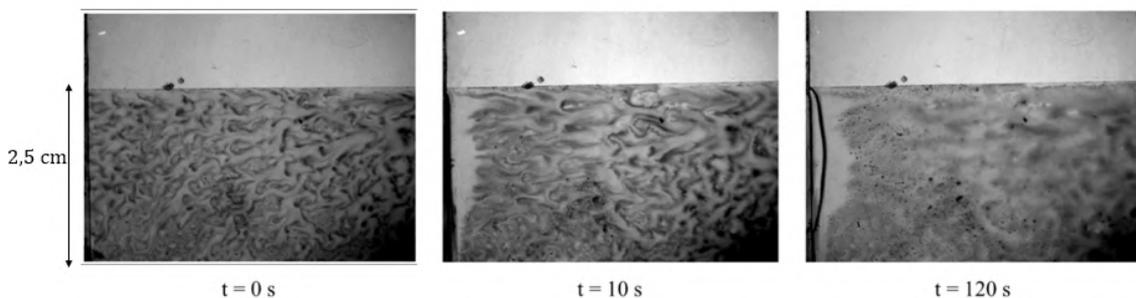


Fonte: Autoria própria.

Em um dado momento, o filme de água condensada torna-se suficientemente espesso, de forma que a gravidade começa a ter influência no comportamento do sistema, o que explica, por exemplo, a diminuição da altura ($\langle H \rangle$) do filme na Figura 5.6.

A fim de comprovar o efeito da gravidade, realizou-se uma experiência horizontal, utilizando a geometria de Hele-Shaw. Nesse experimento, injetou-se uma solução de PSS0 na CMC aquecida à 80°C entre duas placas de vidro. Em seguida, borrifou-se água destilada em uma terceira placa e esta foi colocada em contato com a solução injetada. Os resultados obtidos são mostrados na Figura 5.9.

Figura 5.9: Experimento com a placa horizontal utilizando a geometria Hele-Shaw.



Fonte: Autoria própria.

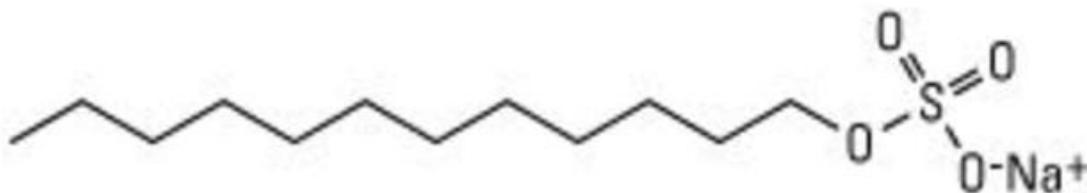
Como se pode observar, utilizando a geometria horizontal, o filme inicialmente possui uma progressão horizontal similar à ascensão observada em experiências realizadas anteriormente. Entretanto, nesse caso, mesmo após 2 minutos, a altura mantém-se. Dessa forma, obtém-se uma evidência da influência da gravidade nos experimentos verticais. É importante ressaltar que essa conclusão é apenas qualitativa, visto que não é possível fazer uma comparação direta entre os experimentos horizontais e verticais. Isso ocorre, pois, alguns parâmetros experimentais, tais como o volume do reservatório, a espessura e a homogeneidade do filme de vapor d'água na superfície, são modificados.

5.4 Influência do tipo de surfactante na altura dos filmes

Um surfactante é uma molécula que possui duas partes distintas: uma hidrofílica e uma hidrofóbica. Essa substância tende a se localizar nas superfícies, diminuindo a tensão interfacial. Eles podem ser classificados de acordo com suas partes hidrofílicas como surfactantes aniônicos, não iônicos e catiônicos (CULLUM, 1994).

Os surfactantes aniônicos possuem uma carga negativa na parte hidrofílica. Os surfactantes não-iônicos são caracterizados por apresentarem um segmento hidrofílico não carregado. Já os surfactantes catiônicos podem ser definidos como moléculas que apresentam carga positiva em seu segmento hidrofílico. Nos experimentos realizados neste trabalho, utilizou-se o SDS (surfactante aniônico), PS80 (surfactante não-iônico) e TTABr (surfactante catiônico); suas respectivas estruturas químicas são ilustradas nas Figuras 5.10, 5.11 e 5.12.

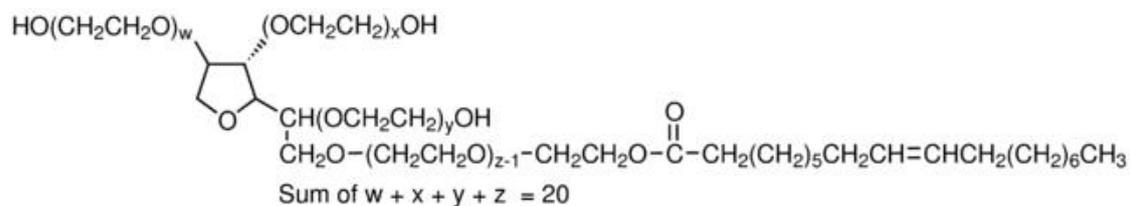
Figura 5.10: **Estrutura química do SDS.**



Fonte: THERMOFISCHER (2020, p.1).

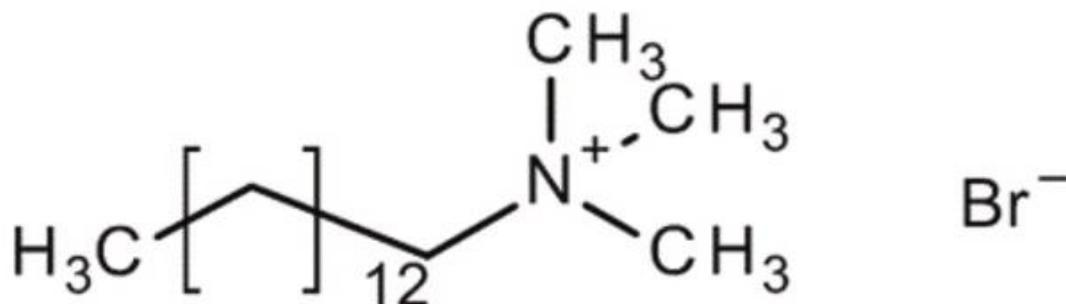
São feitos experimentos conforme descritos na Seção 4.2.3, na qual coloca-se uma placa de vidro com tratamento hidrofílico em contato com um reservatório de solução de surfactante aquecido. Os resultados da altura média ($\langle H \rangle$) em função do tempo

Figura 5.11: Estrutura química do PS80.



Fonte: SIGMA ALDRICH (2020, p.1).

Figura 5.12: Estrutura química do TTABr.

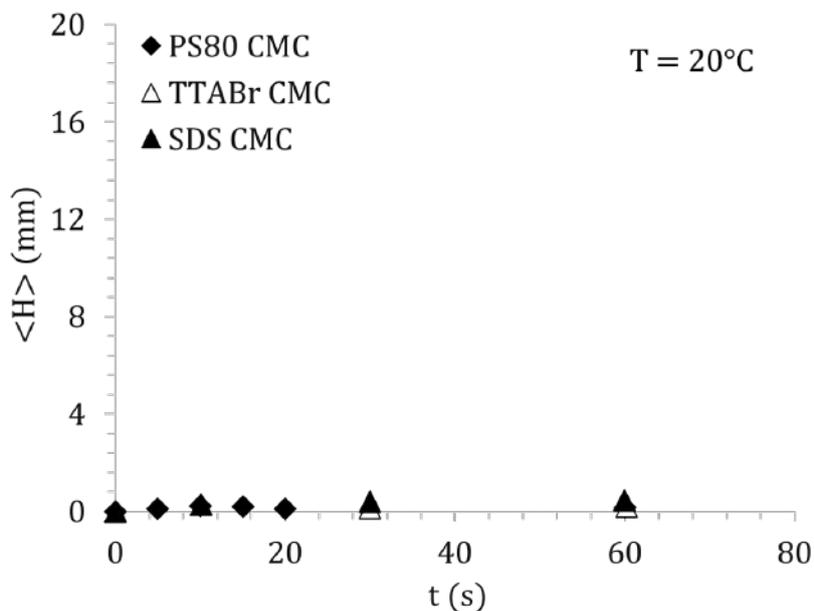


Fonte: SIGMA ALDRICH (2008, p.1).

(t) para quatro diferentes temperaturas (20, 40, 60, 80 °C) utilizando os três surfactantes são mostrados nas Figuras 5.13, 5.14, 5.15 e 5.16, respectivamente.

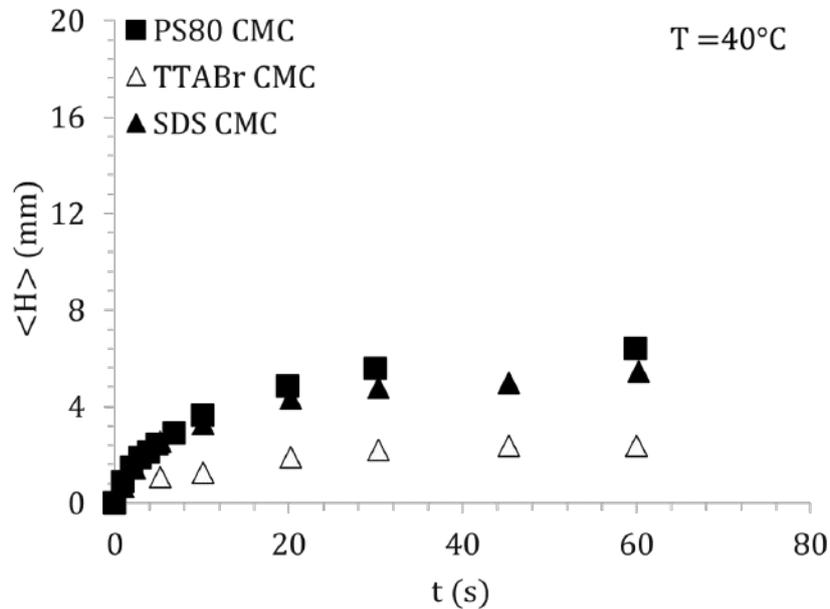
De forma geral, o comportamento dos três tipos de surfactantes é similar, porém, é possível observar que para cada temperatura, (exceto à 20 °C, na qual as condições para gerar o efeito Marangoni não são atendidas) o surfactante não-iônico atinge alturas superiores e o catiônico, por outro lado, alturas inferiores. Uma possível explicação é que o filme primário ascendente, levado pela solução de surfactante, contém moléculas deste surfactante. Como a superfície do vidro é carregada negativamente, é possível ocorrer a adsorção da cabeça polar do surfactante catiônico (TTABr), deixando a fração apolar exposta, de forma que o vidro, inicialmente hidrofílico, torna-se mais hidrofóbico (MARMUR, LELAH, 2007), como ilustrado na

Figura 5.13: Altura média ($\langle H \rangle$) em função do tempo (t) para três soluções de com diferentes tipos de surfactantes a 20 °C.



Fonte: Autoria própria.

Figura 5.14: Altura média ($\langle H \rangle$) em função do tempo (t) para três soluções de com diferentes tipos de surfactantes a 40 °C.

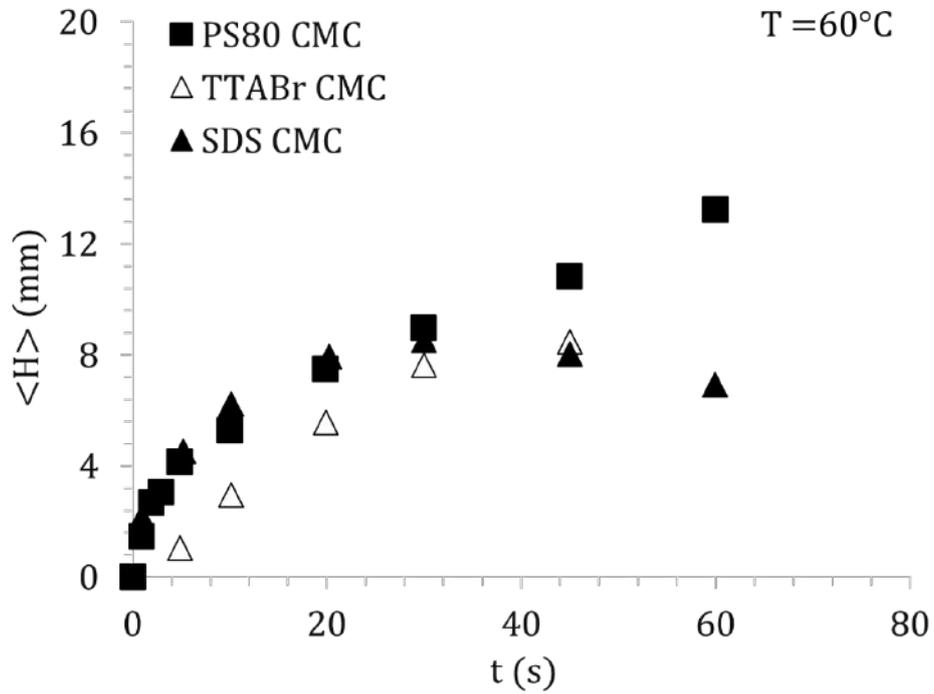


Fonte: Autoria própria.

Figura 5.17.

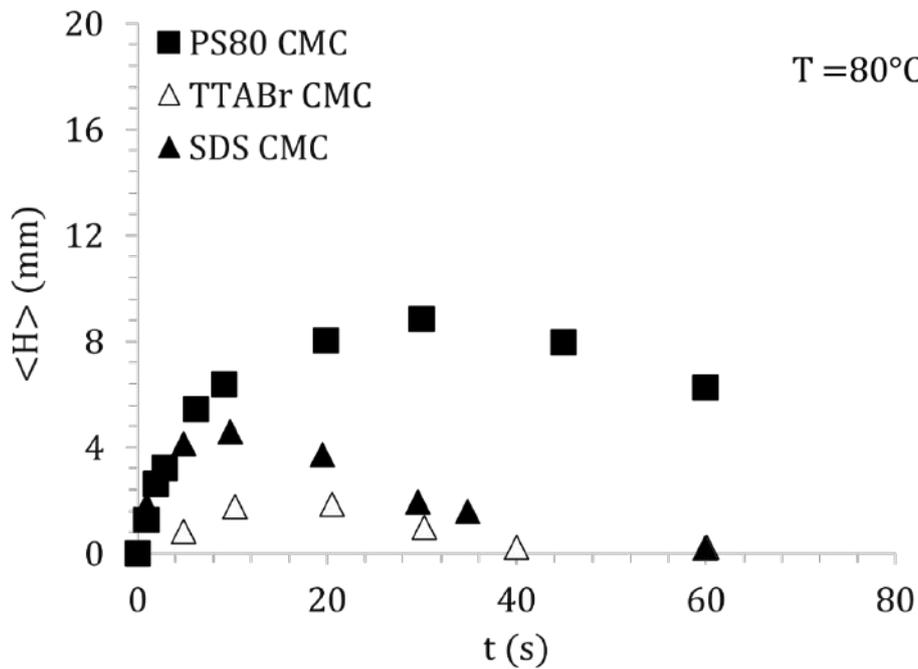
Além disso, é possível observar que a solução do surfactante aniônico (SDS) inicialmente tem um comportamento similar à do não-iônico (PS80), porém ele apresenta

Figura 5.15: Altura média ($\langle H \rangle$) em função do tempo (t) para três soluções de com diferentes tipos de surfactantes a 60 °C.



Fonte: Autoria própria.

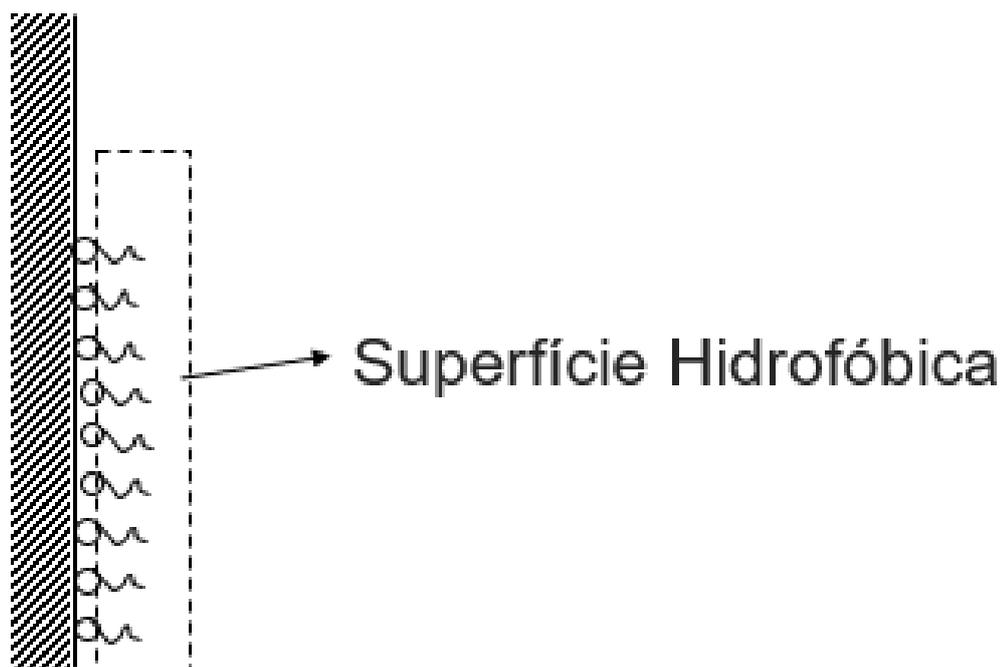
Figura 5.16: Altura média ($\langle H \rangle$) em função do tempo (t) para três soluções de com diferentes tipos de surfactantes a 80 °C.



Fonte: Autoria própria.

uma queda do filme mais rápida que a dos demais surfactantes. Como esta queda ocorre quando o efeito Marangoni é equilibrado (ou seja, $\Delta\gamma = 0$) e a gravidade se torna a força predominante, atribui-se a este fenômeno, uma maior dinâmica ao SDS, quando comparado aos demais. Baseado nesses resultados, conclui-se que o fenômeno é menos pronunciado para surfactantes carregados.

Figura 5.17: Ilustração da adsorção das moléculas de surfactante carregado na lâmina de vidro.



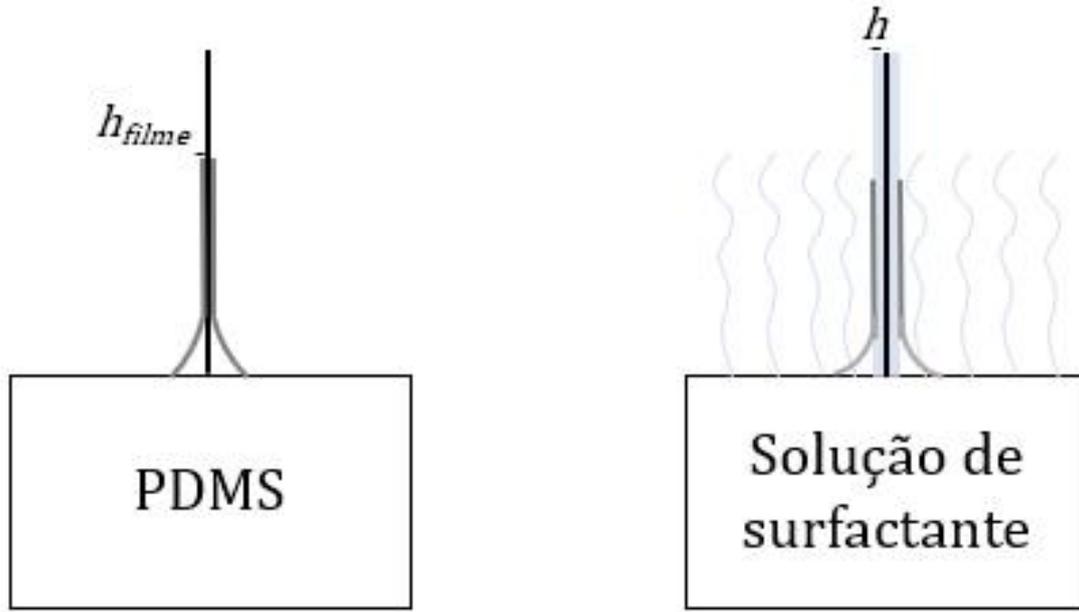
Fonte: Autoria própria.

5.5 Influência da viscosidade na determinação da altura dos filmes

A fim de avaliar o efeito da viscosidade, foram realizadas experiências conforme o protocolo descrito na Seção 4.2.3, no qual colocou-se uma lâmina de vidro sem tratamento em contato com o reservatório de PDMS aquecido. Foram utilizados óleos de silicone com 3 viscosidades diferentes. Nesse caso, observa-se apenas o efeito térmico, já que não é formado um filme condensado na superfície da lâmina de vidro, conforme será discutido na Seção 5.7.3. Dessa forma, a espessura (h_{filme}) do filme é dada diretamente pelo efeito Marangoni, enquanto no caso anterior (utilizando soluções de surfactantes), a espessura (h) era controlada pelo filme de água

condensada, como ilustrado na Figura 5.18. Optou-se pelo uso dos óleos de silicone com a finalidade de avaliar somente o efeito da viscosidade. Sendo assim, evita-se que outros parâmetros, como a espessura do filme de água condensada (h), tenham influência sobre o experimento.

Figura 5.18: Ilustração da espessura controlada pelo efeito Marangoni (PDMS) e pelo filme de água condensada (solução de surfactante).

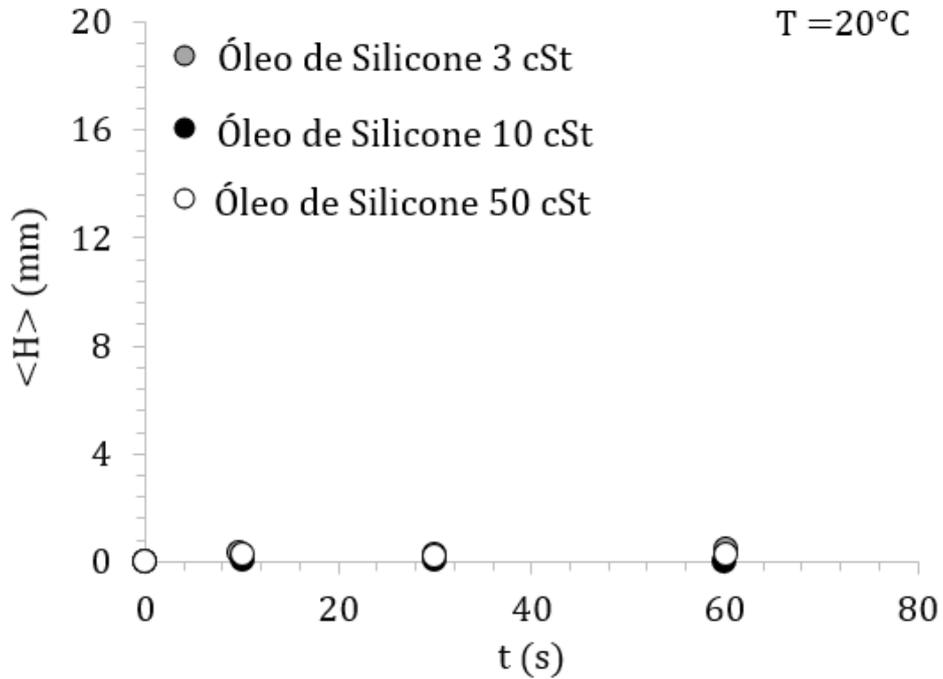


Fonte: Autoria própria.

Os resultados da altura média $\langle H \rangle$ em função do tempo (t) para os três óleos de silicone com viscosidades diferentes para 20, 40, 60 e 80 °C são reportados nas Figuras 5.19, 5.20, 5.21 e 5.22 respectivamente.

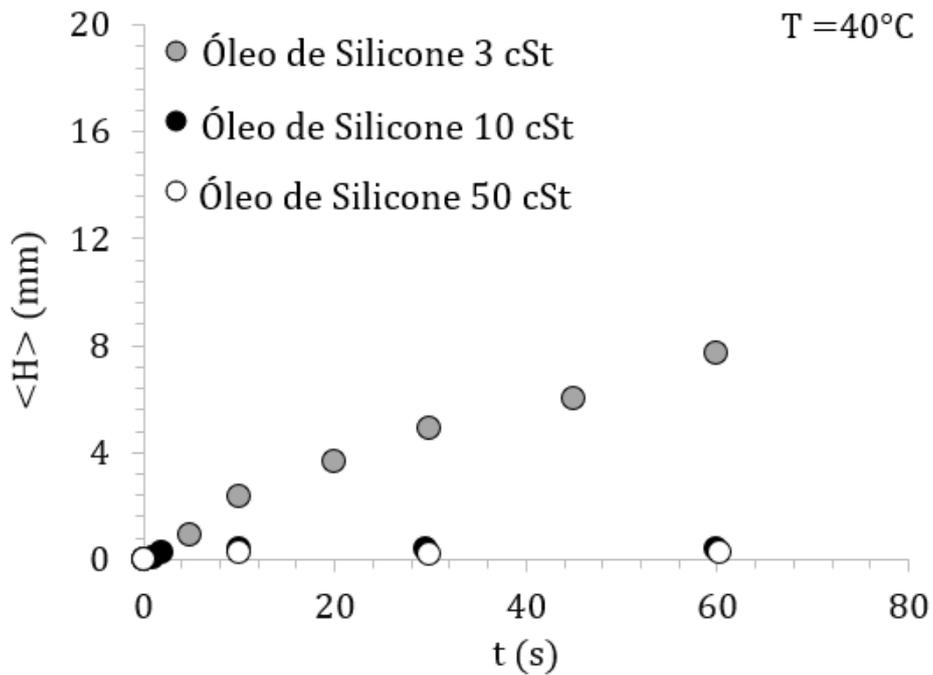
Comparando-se os quatro gráficos (Figuras 5.19, 5.20, 5.21 e 5.22), observa-se que, elevando-se a temperatura, aumenta-se a altura média ($\langle H \rangle$) de ascensão do filme, o que é coerente, uma vez que o efeito térmico é mais pronunciado. Além disso, comparando-se os três óleos de silicone, nota-se que o óleo menos viscoso atinge alturas ($\langle H \rangle$) superiores às do óleo de viscosidade intermediária. O óleo mais viscoso não é capaz de formar um filme ascendente. Essas observações também são coerentes, pois à medida que se aumenta a viscosidade, a dissipação viscosa, que é oposta à força motriz da ascensão do filme, aumenta. Conclui-se, portanto, que o aumento da viscosidade do fluido reduz a intensidade do fenômeno de ascensão do filme.

Figura 5.19: Altura média ($\langle H \rangle$) em função do tempo (t) para os três óleos de silicone a 20 °C.



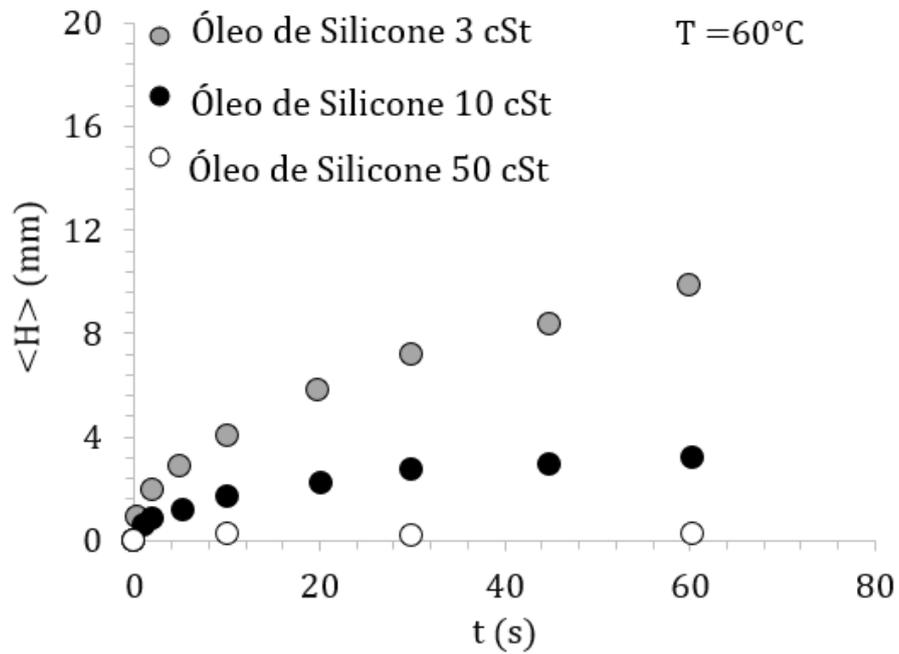
Fonte: Autoria própria.

Figura 5.20: Altura média ($\langle H \rangle$) em função do tempo (t) para os três óleos de silicone a 40 °C.



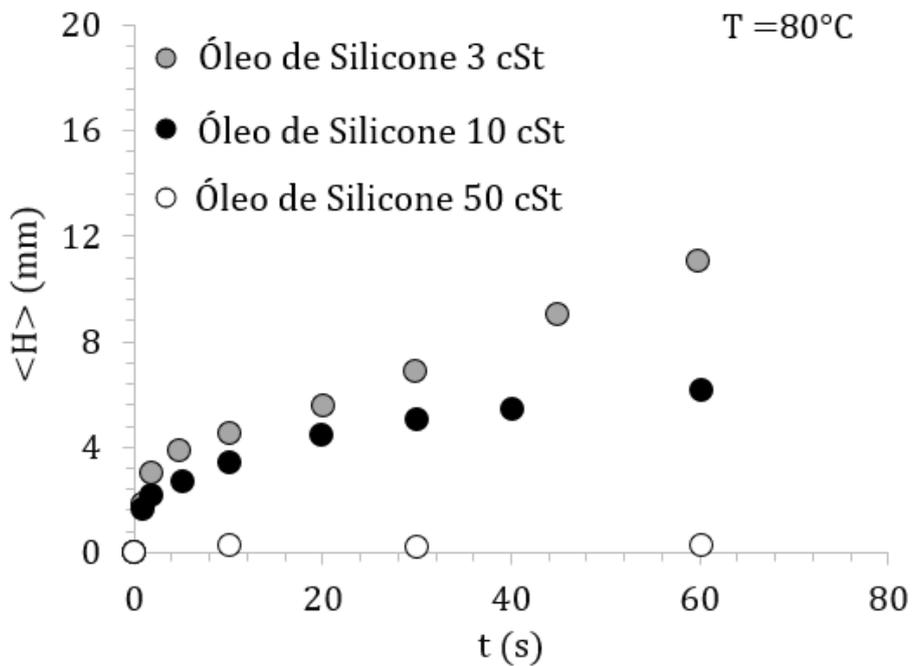
Fonte: Autoria própria.

Figura 5.21: Altura média ($\langle H \rangle$) em função do tempo (t) para os três óleos de silicone a 60 °C.



Fonte: Autoria própria.

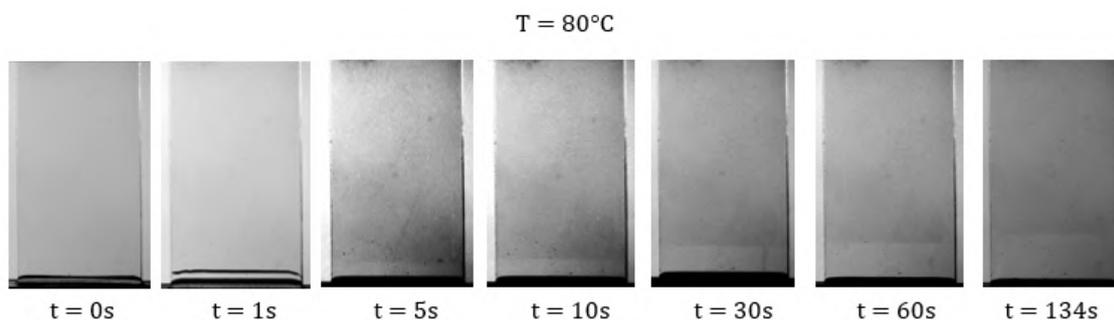
Figura 5.22: Altura média ($\langle H \rangle$) em função do tempo (t) para os três óleos de silicone a 80 °C.



Fonte: Autoria própria.

Imagens da placa de vidro em contato com o óleo de silicone de 10 cSt a 80 °C em diferentes tempos (t) são mostrados na Figura 5.23.

Figura 5.23: **Imagens da placa de vidro em contato com o óleo de silicone 10 cSt a 80 °C.**



Fonte: Autoria própria.

É possível observar que, para os experimentos realizados com o óleo de silicone, o filme continua ascendendo mesmo após 60s, não atingindo o platô característico dos experimentos com as soluções de surfactante. Isso pode ser explicado pela menor taxa de evaporação do óleo de silicone, de forma que o efeito Marangoni estará presente por mais tempo.

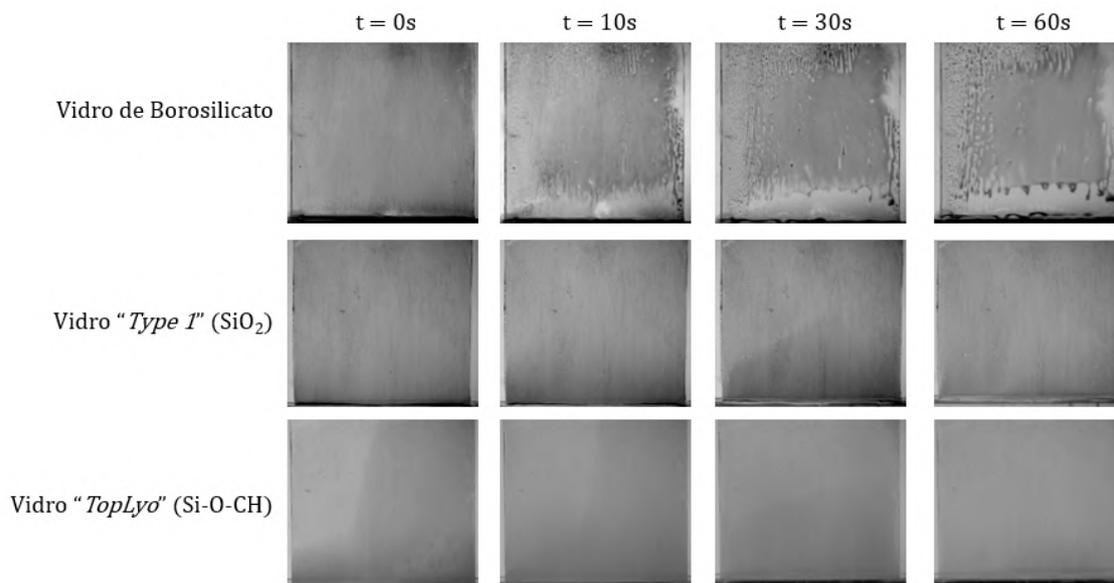
5.6 Influência do tipo de vidro na na determinação da altura dos filmes

Todos os experimentos anteriores foram realizados com uma lâmina de vidro com tratamento hidrofílico ou sem tratamento. Nesse tópico, estuda-se a influência do tipo de vidro no fenômeno de “*fogging*” utilizando uma solução de PS80 na CMC aquecida a 60°C . Três tipos de vidro fornecidos pela Sanofi, utilizados frequentemente na indústria farmacêutica, foram escolhidos e testados; sendo eles, um vidro de borossilicato (hidrofílico); um vidro revestido de SiO_2 (hidrofóbico), chamado de “Type 1” pela indústria farmacêutica; e um vidro revestido de Si-O-CH (hidrofóbico), chamado de “TopLyo”. Os resultados correspondentes a estes experimentos são mostrados na Figura 5.24.

Em seguida, testou-se outros três tipos de vidro cujo tratamento foi descrito na Seção 4.2.1: um vidro regular hidrofílico com uma camada de batata (hidrofílico), vidro revestido com triclorossilano (hidrofóbico) e um vidro revestido com Glaco (superhidrofóbico). Estes resultados são mostrados na Figura 5.25.

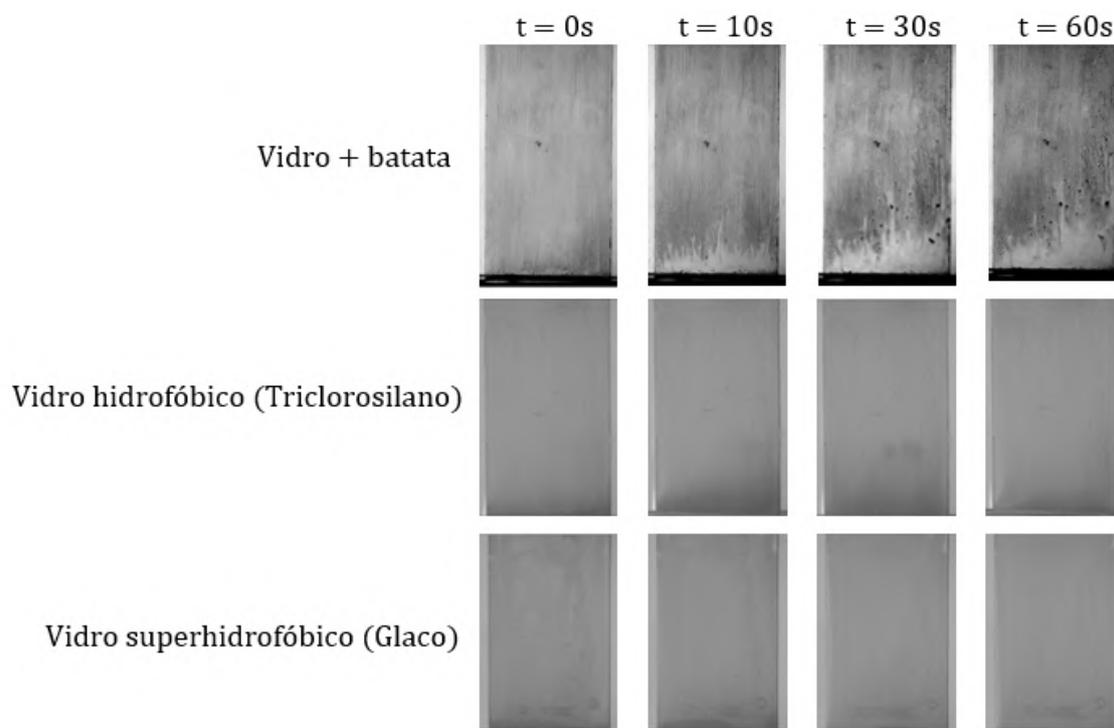
É possível observar que, quando se usa um vidro hidrofílico e uma solução aquosa, o filme ascende conforme os experimentos anteriores (Figura 5.7), e um comportamento semelhante ao do “*fogging*” de embalagens é obtido. Ao utilizar vidros

Figura 5.24: Resultados obtidos utilizando PS80 a 60 °C para um vidro de borossilicato; "Type 1" e "TopLyo".



Fonte: Autoria própria.

Figura 5.25: Resultados obtidos utilizando PS80 a 60 °C para um vidro coberto de amido; hidrofóbico e superhidrofóbico.



Fonte: Autoria própria.

hidrofóbicos e superhidrofóbicos, nenhuma ascensão do filme é observada. Isso é coerente uma vez que o uso de um revestimento hidrofóbico impede que as gotículas

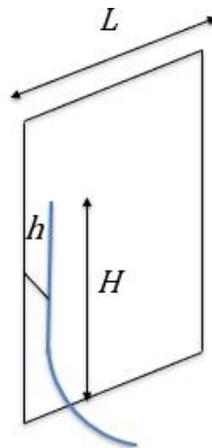
de água condensada se espalhem e formem um filme, em oposição à utilização do vidro hidrofílico, onde se observa claramente a formação do filme. Sem filme de água condensada, a interface contínua de vapor-líquido ao longo da lâmina de vidro não existe e, portanto, as condições para o efeito Marangoni não são cumpridas. Depreende-se então que um método eficaz para suprimir o “*fogging*” é utilizar frascos hidrofóbicos, conforme relatado por ABDUL-FATTAH *et al.* (2013), HUANG *et al.* (2018), ROEHL *et al.* (2018) e DITTER *et al.* (2018) utilizando um frasco com revestimento de silicone (Seção 2.3).

5.7 Análises quantitativas

5.7.1 Efeito da gravidade

Sabe-se que a gravidade irá atuar na direção contrária à do efeito Marangoni. É possível, então, estimar uma altura limite para a qual a força motriz de ascensão do filme é superior à da gravidade, de forma que o filme se elevará. Para isso, considera-se uma lâmina de vidro de largura L e um filme de espessura h que se eleva até a altura H , conforme representado na Figura 5.26.

Figura 5.26: **Representação esquemática dos parâmetros da experiência realizada.**



Fonte: Autoria própria.

Sabe-se que a força correspondente ao efeito Marangoni está ligada à diferença de tensão superficial, sendo dada por:

$$F_{Marangoni} = \Delta\gamma L \quad (5.1)$$

Já a força gravitacional é dada por:

$$F_{Gravitacional} = \rho ghLH \quad (5.2)$$

Considerando que para o filme ascender $F_{Marangoni} > F_{Gravitacional}$, obtém-se a altura crítica:

$$H \leq \frac{\Delta\gamma}{\rho gh} \quad (5.3)$$

Sabendo-se que o efeito solutal é mais pronunciado, utiliza-se a ordem de grandeza de 30 mN/m para a diferença de tensão superficial. A densidade e a gravidade são conhecidas. Para obter a altura crítica, estima-se que a espessura do filme de água condensada é da ordem de 5 μm (discussão na Seção 5.7.2), obtendo o valor de 60 cm. Este resultado é coerente à luz dos resultados obtidos, uma vez que, para todos os experimentos, a altura de elevação do filme é inferior a 60 cm (o que também é verificado para os casos sob condições industriais). Dessa forma, o efeito Marangoni será mais pronunciado que o efeito da gravidade e, por conseguinte, o filme irá, de fato, ascender.

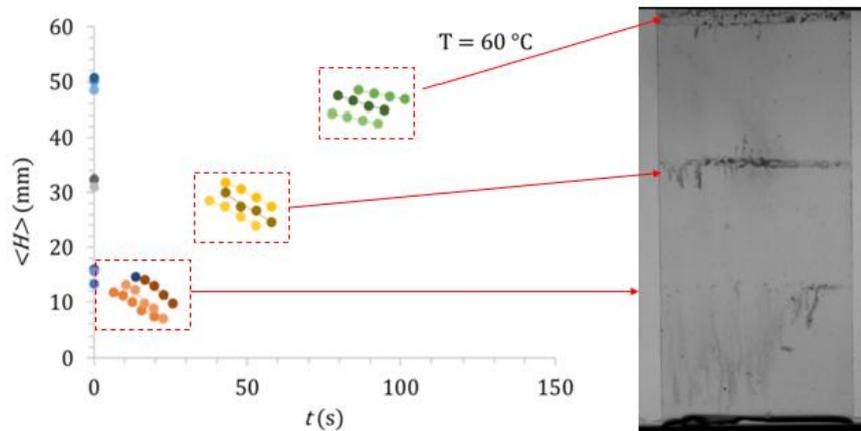
Ressalta-se que os cálculos feitos consideram a situação no tempo inicial. Ao longo do tempo, além da espessura do filme aumentar, a força de Marangoni diminui, já que a tensão de superfície é equilibrada ao longo da superfície do vidro através da migração do surfactante no filme, de forma que, em estado estacionário, a gravidade será a principal força do sistema, na descrição simplificada apresentada.

5.7.2 Espessura do filme de água condensada

Com o objetivo de obter resultados mais quantitativos, mediu-se a espessura do filme de água condensada (h). Para isso, utilizou-se a montagem experimental ilustrada na Figura 4.5 (Seção 4.2.5), no qual coloca-se uma placa de vidro vertical com três marcações de corante em contato com um reservatório de água aquecida, e mede-se a altura da linha de corante ($\langle H \rangle$) em diferentes intervalos de tempo (t), a partir de uma altura inicial conhecida. Os resultados são dados nas Figuras 5.27 e 5.28 para as temperaturas 60 e 80 °C, respectivamente. Em ambos os gráficos, é possível observar a altura inicial das três linhas de corante (aproximadamente 15, 32 e 50 mm) e o decaimento ao longo do tempo. Como o experimento foi realizado em triplicata, é possível observar três curvas para cada marcação de corante.

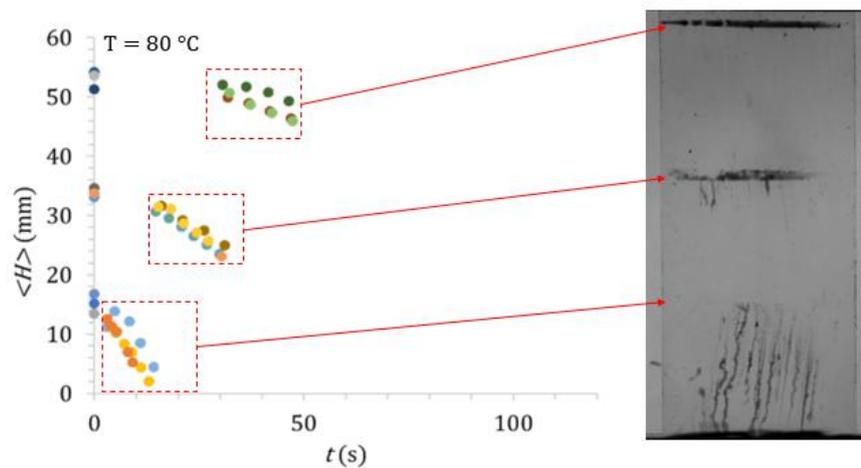
Para cada marcação de corante, é possível medir o coeficiente angular da curva, determinando a velocidade de descida. Como os experimentos são realizados em

Figura 5.27: Altura média ($\langle H \rangle$) do corante para as três alturas em função do tempo (t) utilizando água pura aquecida a 60 °C.



Fonte: Autoria própria.

Figura 5.28: Altura média ($\langle H \rangle$) do corante para as três alturas em função do tempo (t) utilizando água pura aquecida a 80 °C.



Fonte: Autoria própria.

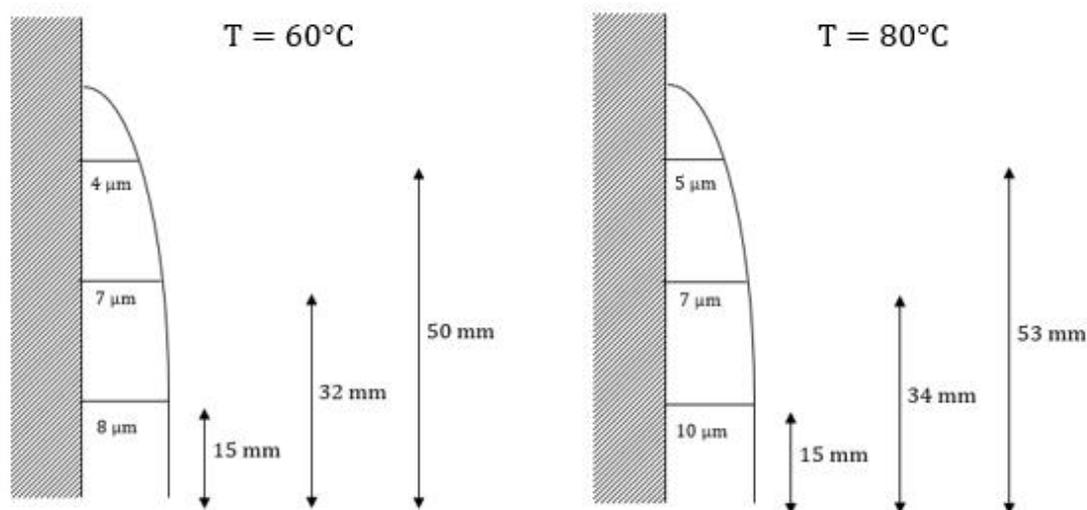
triplicata, utiliza-se a média entre as três velocidades obtidas. O mesmo procedimento para determinação da velocidade média é realizado para as três marcações de corante. A espessura do filme de água (h) pode ser estimada pela lei de Poiseuille, apresentada na Equação 5.4:

$$V_{descida} = \left(\frac{h^2}{3\eta}\right) * \rho g \quad (5.4)$$

Como o fenômeno de ascensão do filme ocorre usualmente na região de 15 mm, estima-se, então, que a espessura do filme de água condensada é da ordem de 8 μm quando a solução é aquecida a 60 °C; e da ordem de 10 μm quando a solução é aquecida a 80 °C. Uma ilustração do filme de água condensada é mostrada na

Figura 5.29.

Figura 5.29: Representação esquemática do filme de água condensada.



Fonte: Autoria própria.

A fim de validar a espessura (h) do filme de água condensada estimada, realizou-se a pesagem da placa de vidro antes e após uma exposição com vapor de água, conforme descrito na Seção 4.2.7. Os valores obtidos das massas iniciais (m_o) e finais (m_f) são reportadas na Tabela 5.1:

Tabela 5.1: Pesagem da placa de vidro para obtenção da espessura do filme de água.

$T^{\circ}\text{C}$	m_o (g)	m_f (g)
60	108,1805	108,1867
60	108,1645	108,1690
80	108,2044	108,2163
80	108,2007	108,2082

Fonte: Autoria própria.

A partir dos valores de diferença das massas iniciais e finais e da Equação 4.8, calculou-se a espessura do filme de água condensada e realizou-se a média entre os dois valores, obtendo uma espessura média de $2\ \mu\text{m}$ para 60°C e de $4\ \mu\text{m}$ para 80°C . Os resultados obtidos a partir da pesagem apresentam a mesma ordem de grandeza

que os mencionados anteriormente, de forma que é possível concluir que o filme de água condensada é da ordem da unidade de micrômetros e que, de fato, apresenta um aumento na espessura quando se aumenta a temperatura.

5.7.3 Avaliação da presença de um filme de silicone

Considerando que o óleo de silicone 3 cSt apresenta uma quantidade de vapor considerável após seu aquecimento a 60 °C e a 80 °C ¹, são feitos experimentos a fim de avaliar a possível presença de um filme de silicone na superfície do vidro. Para isso são feitos os experimentos de pesagem, conforme descrito na Seção 4.2.7 e os resultados são reportados na Tabela 5.2.

De acordo com os resultados obtidos, não é possível observar uma variação na massa da placa de vidro antes e após a exposição e conclui-se que não há um filme de silicone presente. A fim de confirmar estes resultados, foi realizada a experiência descrita na Seção 4.2.8 onde uma placa de vidro foi exposta ao vapor do silicone de viscosidade 3 cSt e, em seguida, colocada em uma superfície inclinada. Foi depositada uma gota de água pura nesta placa a fim de avaliar o seu comportamento. O mesmo experimento foi realizado utilizando uma placa de vidro sem tratamento. Como mostrado na Figura 5.30, não há diferenças significativas no comportamento da gota de água na superfície da placa de vidro sem tratamento e na exposta ao vapor do óleo de silicone.

Tabela 5.2: **Pesagem da placa de vidro para avaliação da presença de um filme de silicone.**

T (°C)	m_o (g)	m_f (g)
80	108,2540	108,2540
80	108,2218	108,2217
80	108,2057	108,2057

Fonte: Autoria própria.

Considerando que se houvesse a presença de um filme de silicone hidrofóbico na superfície do vidro, a gota de água teria um maior ângulo de contato e, portanto,

¹Utiliza-se como referência o óleo de silicone de viscosidade 5 cSt. Para este fluido, a pressão de vapor é de 5 mmHg à 20 °C (SIGMA ALDRICH, 2020). A pressão de vapor da água, em comparação, é de 17,54 mmHg (HAYNES *et al.*, 2017).

Figura 5.30: Comparação do fluxo de uma gota d'água em uma lâmina de vidro e em uma lâmina de vidro exposta ao vapor do óleo de silicone.



Fonte: Autoria própria.

teria a tendência de rolar ao invés de escorrer, os resultados deste experimento corroboram as conclusões feitas anteriormente a respeito da ausência do filme de silicone na lâmina de vidro.

Além disso, com base nesses resultados e nos resultados de ascensão do PDMS (Seção 5.5) conclui-se que para o efeito Marangoni térmico ocorrer não é necessário a presença de um filme ao longo da superfície do vidro. A mesma observação foi feita por FANTON *et al.* (1996).

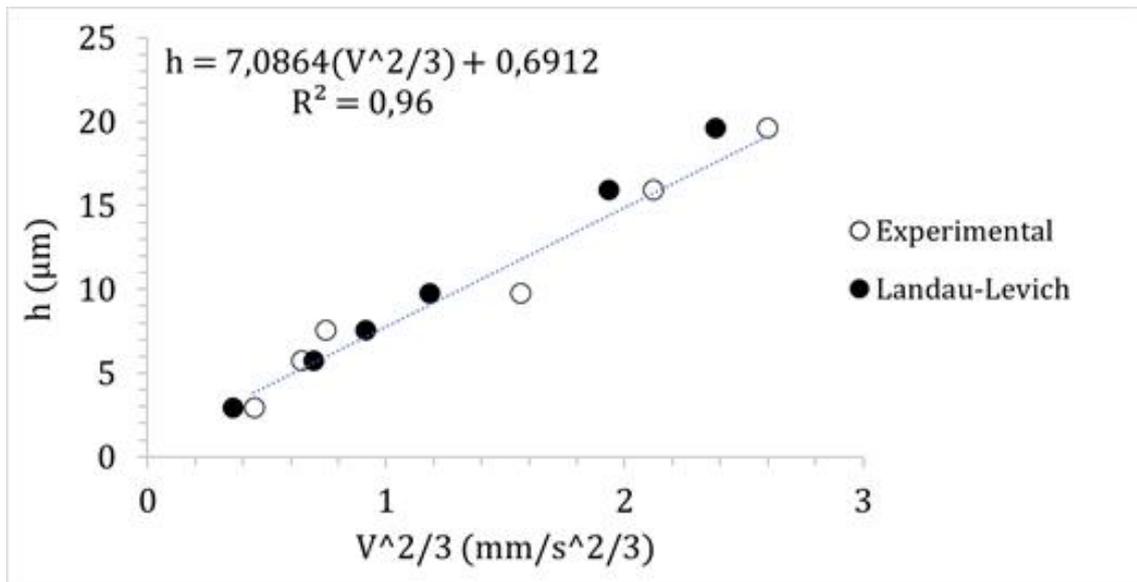
5.7.4 Análise de ordem de grandeza

A fim de analisar mais qualitativamente o problema e determinar as equações que governam o fenômeno estudado, foi utilizada uma montagem experimental que tem apenas a espessura como parâmetro variável. Para isso, depositou-se um filme de espessura conhecida (h) de óleo de silicone 10 cSt na superfície de uma lâmina de vidro, não-tratada, pelo método de Landau-Levich, e esta lâmina foi colocada em contato com um reservatório de silicone aquecido a 80 °C, mantido à temperatura constante (Seção 4.2.9). Conforme discutido na Seção anterior, o aquecimento do silicone não gera um filme condensado na superfície do vidro, logo, o intuito da deposição do filme de silicone na superfície do vidro é de reproduzir a presença do filme de água condensada, que, com o seu peso, induz o efeito da gravidade. Neste caso, não há o efeito Marangoni solutal, já que se utiliza o mesmo fluido no

reservatório e no filme depositado; porém, há o efeito térmico, pois o filme depositado se encontrava a 20 °C, enquanto o reservatório, a 80 °C.

O método de Landau-Levich consiste em depositar um filme de espessura conhecida (h) utilizando uma velocidade de retirada (V) constante, conforme discutido na Seção 4.2.6. A fim de determinar a relação entre estes dois parâmetros, foi construída uma curva de calibração que é comparada com a curva teórica ($h \approx \kappa^{-1} * (\frac{\eta V}{\gamma})^{2/3}$, Equação 4.7). A dedução da Equação 4.7 foi realizada a partir de simplificações (lei de escala); a resolução analítica da equação 4.7 leva à equação $h = 0,94\kappa^{-1} * (\frac{\eta V}{\gamma})^{2/3}$ (LANDAU, LEVICH, 1942). Os resultados obtidos para a curva de calibração do depósito de um filme de PDMS 10 cSt é mostrado na Figura 5.31 junto com os valores teóricos considerando a equação analítica.

Figura 5.31: Curva de calibração da relação entre a espessura do filme depositado (h) e a velocidade de retirada (V).



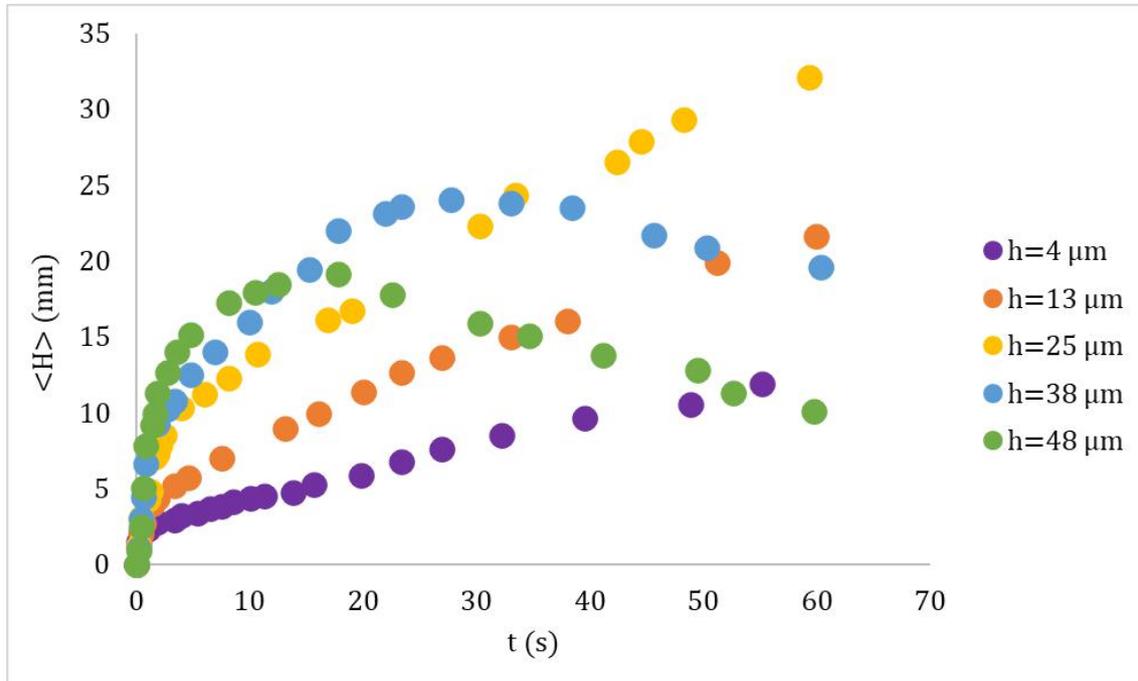
Fonte: Autoria própria.

É possível observar que a curva obtida se ajusta bem à teórica. A correspondência da lei de Landau-Levich para a deposição de óleos de silicone também foi observada por MALEKI et al. (2011). Obteve-se, então, uma relação entre a espessura depositada (h) e a velocidade de retirada (V).

Em seguida, com os dados obtidos, depositou-se um filme de espessura (h) de óleo de silicone 10 cSt na superfície da lâmina de vidro e esta lâmina foi colocada em contato com o reservatório do mesmo óleo de silicone à temperatura constante de 80 °C, então a altura média de subida do filme ($\langle H \rangle$) foi medida em função

do tempo (t). Essa experiência foi realizada para diferentes espessuras de filmes depositados. Os resultados obtidos são reportados na Figura 5.32.

Figura 5.32: Altura média ($\langle H \rangle$) em função do tempo (t) para uma placa de vidro com filme de espessura (h) variável em contato com óleo de silicone 10 cSt a 80 °C (constante).



Fonte: Autoria própria.

Observa-se que ao aumentarmos a espessura do filme depositado, mais rápida a subida do filme é. Para as espessuras menores (4 até 25 μm), nota-se que, inicialmente, o filme ascende rapidamente e, ao longo do tempo, a ascensão torna-se mais lenta. Já para as espessuras maiores (38 até 48 μm), o comportamento é similar, porém, em um dado momento, o filme começa a descender, indicando o domínio do efeito da gravidade.

Sabendo que nesse problema, inicialmente, estão presentes forças de superfície, viscosas e gravitacionais, e considerando as notações da Figura 5.26, de uma lâmina de vidro com largura L com um filme de espessura (h), cuja altura é H , é possível escrever o seguinte balanço de forças:

$$\frac{\eta V H L}{h} = \Delta \gamma L - \rho g h H L \quad (5.5)$$

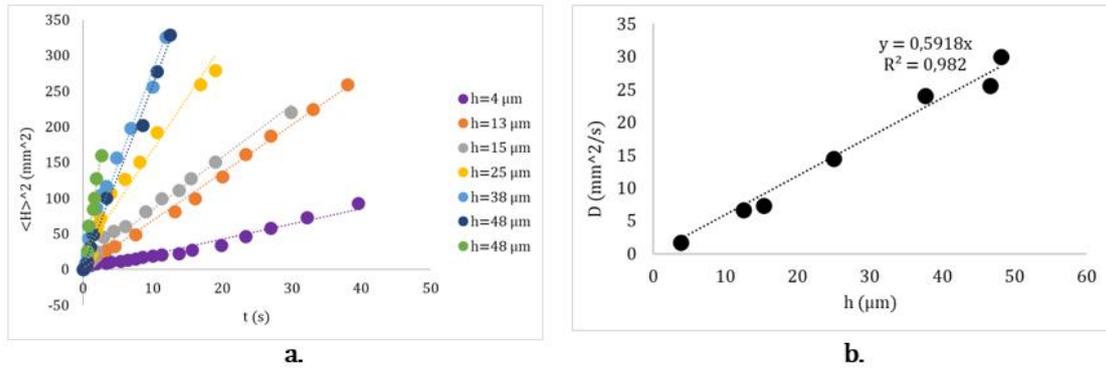
Foi considerado que $V = \frac{\partial H}{\partial t}$. A fim de simplificar a resolução da equação, define-se três fases: a inicial, na qual o sistema é governado pelo efeito Marangoni; a

intermediária, que representa o momento em que o efeito Marangoni se iguala à gravidade, de forma que a ascensão é cessada ($V = 0m/s$); e a fase final, em que a gravidade é predominante. Considerando que $V \approx \frac{H}{t}$, o resultado para a fase inicial é:

$$H^2 \approx \frac{\Delta\gamma ht}{\eta} \quad (5.6)$$

Dessa forma, segundo este modelo, o quadrado da altura atingida pelo filme é proporcional ao tempo. Uma das maneiras de avaliar a coerência deste modelo, é determinar o gradiente de tensão de superfície obtido utilizando a Equação 5.6. Para isso, constrói-se o gráfico $\langle H \rangle^2$ em função do tempo para a região inicial (Figura 5.33a), e determina-se o coeficiente angular ($D = \frac{\Delta\gamma h}{\eta}$) para cada espessura. Em seguida, representa-se D em função de h (Figura 5.33b), de forma que o coeficiente angular desta curva é correspondente à $\frac{\Delta\gamma}{\eta}$. Como a viscosidade é conhecida (10 cSt), é possível obter o gradiente de tensão de superfície. Com esse método, obtém-se $\Delta\gamma = 5,9$ mN/m que é bem próximo ao valor obtido a partir da diferença das tensões superficiais a 20 e a 80 °C, de 5 mN/m (Figura 5.1).

Figura 5.33: **Resultados utilizando PDMS a 80 °C (constante). Em a) $\langle H \rangle^2$ em função do tempo (t) com o ajuste linear para cada espessura; b) D em função da espessura (h) com o fit linear.**

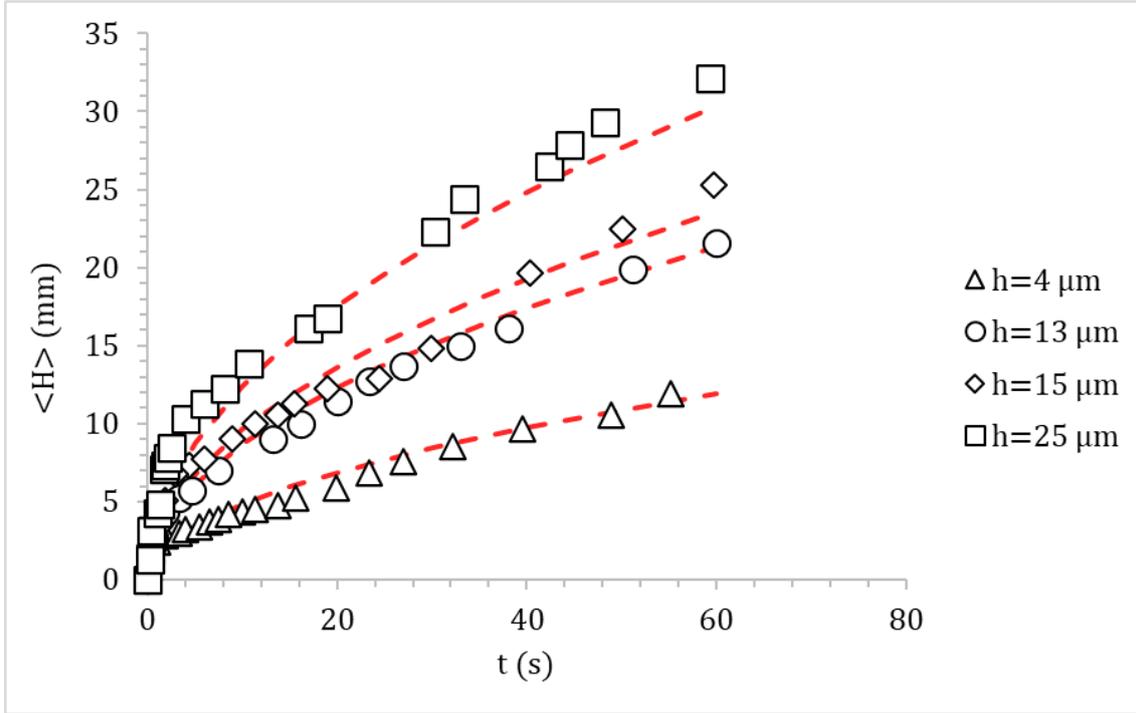


Fonte: Autoria própria.

Outra maneira de avaliar a correspondência do modelo com as observações experimentais é a comparação direta entre os valores obtidos experimentalmente e os obtidos pela Equação 5.6. Os resultados são mostrados na Figura 5.34. Os ícones representam os valores experimentais e a curva tracejada vermelha corresponde ao modelo.

Observa-se que o modelo prevê de forma satisfatória o comportamento experimental.

Figura 5.34: Comparação dos valores experimentais (ícones vazios) com o modelo teórico na fase inicial (curva tracejada vermelha).



Fonte: Autoria própria.

Para as espessuras maiores, para as quais se observa o efeito da gravidade, é possível descrever os regimes intermediário e final. Para o regime intermediário, na qual $V = 0m/s$, o efeito Marangoni e a gravidade estão em equilíbrio, de forma que o filme atinge sua altura máxima, dada por:

$$H_{max} \approx \frac{\Delta\gamma}{\Delta\rho gh} \approx \frac{0,647 * 10^{-6}}{h} \quad (5.7)$$

No regime final, o efeito Marangoni é desprezível, de forma que o somatório das forças resulta em:

$$V \approx -\frac{\rho gh^2}{\eta} \approx -9,12 * 10^6 * h^2 \quad (5.8)$$

Devido ao efeito da gravidade, o filme depositado na superfície da lâmina de vidro tende a um perfil similar ao ilustrado na Figura 5.29, sendo mais fino na parte superior e mais espesso, na inferior. O primeiro regime ocorre nos momentos iniciais para as maiores espessuras ($t \leq 10s$) e, para as espessuras menores, a gravidade tem um efeito menor, logo, pode-se considerar h constante, conforme foi feito anteriormente. Porém, como os dois regimes posteriores ocorrem em tempos mais avançados ($t \geq 15s$, para o segundo regime, e $t \geq 20s$ para o terceiro), é necessário conside-

rar a variação da espessura com o tempo. Para isso, determina-se os coeficientes experimentais para corrigir as Equações 5.7 e 5.8.

Na Equação 5.7, sabe-se que a altura máxima atingida é inversamente proporcional à espessura. A partir da medida direta, no gráfico da Figura 5.32, dos dados da altura máxima em função da espessura (reportados na Tabela 5.3), é possível determinar um coeficiente experimental a fim de corrigir a equação 5.7.

Tabela 5.3: Valores de altura máxima obtida para cada espessura e da constante correspondente.

h (μm)	H_{max} (mm)	Constante (m^2)
38	25	$0,945 * 10^{-6}$
48	20	$0,954 * 10^{-6}$
48	20	$0,96 * 10^{-6}$

Fonte: Autoria própria.

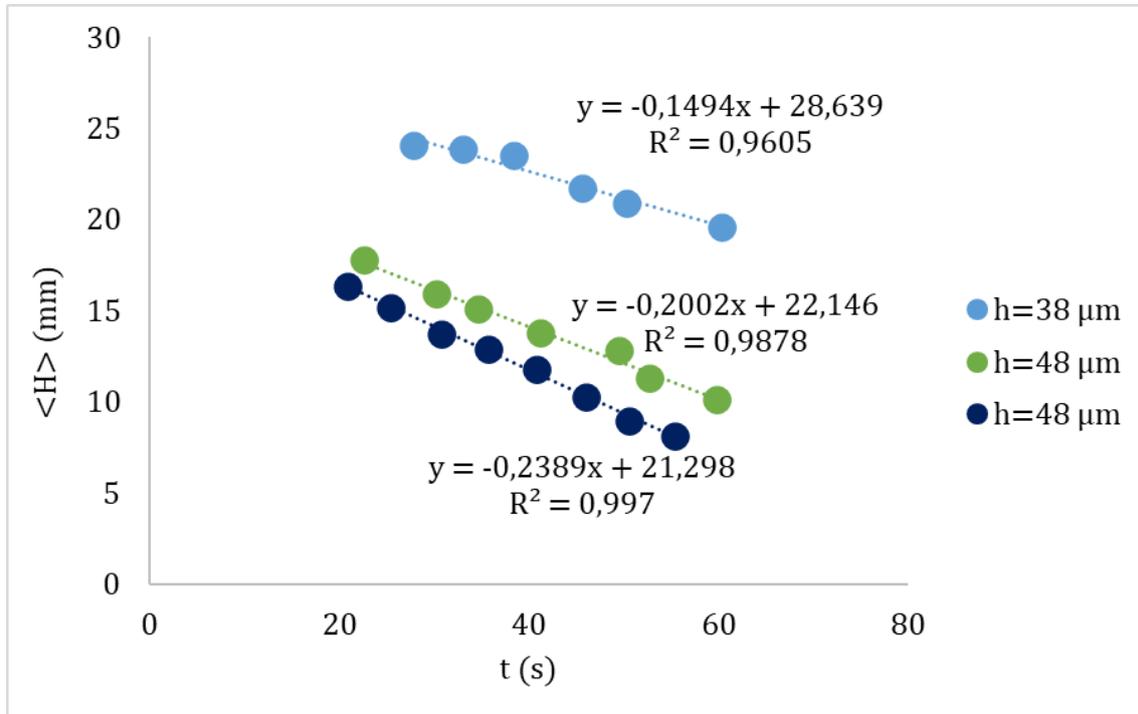
Foi estimado o coeficiente experimental a partir da média dos três valores resultando em aproximadamente $10^{-6}m^2$. Considerando os valores dos parâmetros fornecidos na Equação 5.7, a equação corrigida é:

$$H_{max} \approx 1,5 * \frac{\Delta\gamma}{\Delta\rho gh} \quad (5.9)$$

Para a Equação 5.8 (filme descendente), sabe-se que a velocidade do filme é proporcional ao quadrado da espessura. Considerando apenas a parte final do gráfico da Figura 5.32, onde é possível ver a diminuição de $\langle H \rangle$ e fazendo o ajuste linear para cada espessura, é obtido o gráfico da Figura 5.35, no qual é possível medir a velocidade de queda do filme com o coeficiente angular.

Os valores das velocidades, obtidos pelo coeficiente angular do gráfico da Figura 5.35, assim como o valor das constantes para cada espessura (Equação 5.8) são reportados na Tabela 5.4:

Figura 5.35: Parte final da altura média ($\langle H \rangle$) em função do tempo (t) para uma placa de vidro com filme de espessura (h) variável em contato com óleo de silicone 10 cSt a 80 °C (constante).



Fonte: Autoria própria.

Tabela 5.4: Valores da velocidade de descida do filme para cada espessura e da constante correspondente.

h (μm)	V (mm/s)	Constante (1/ms)
38	-0,1494	$1,05 * 10^5$
48	-0,2002	$0,88 * 10^5$
48	-0,2389	$1,04 * 10^5$

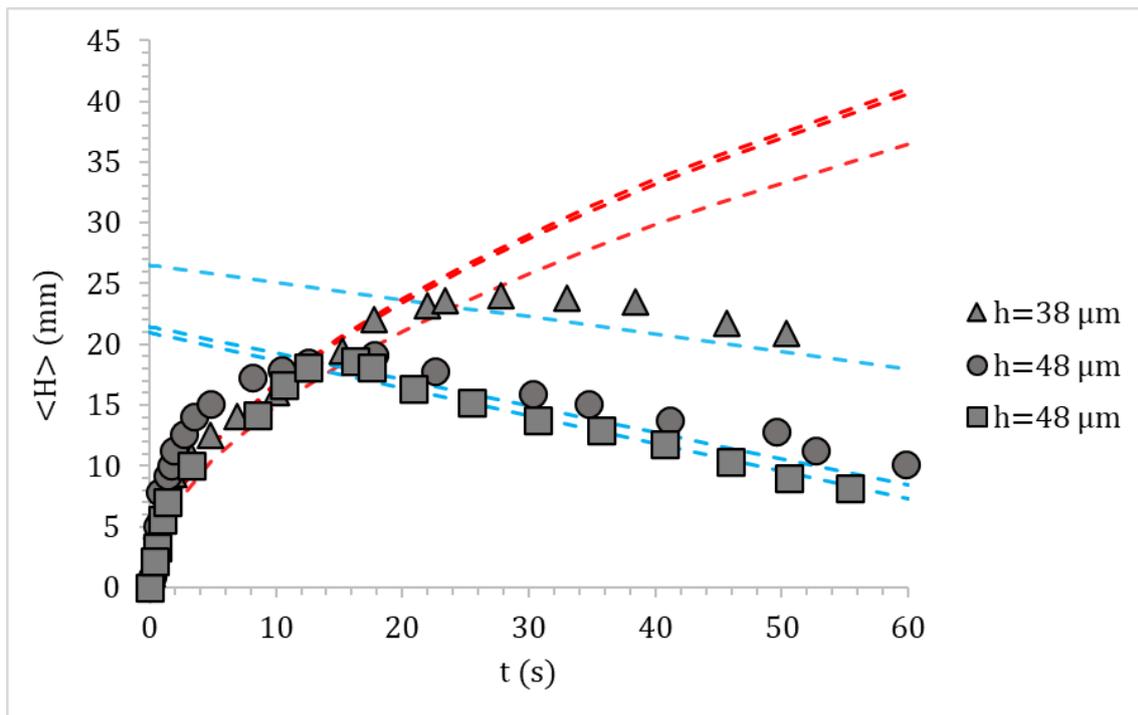
Fonte: Autoria própria.

A partir da média das constantes, calcula-se a constante média que resulta em aproximadamente $10^5 m^{-1} s^{-1}$. Logo, a Equação 5.8 com o coeficiente correspondente é:

$$V \approx -0,11 * \frac{\rho g h^2}{\eta} \quad (5.10)$$

A comparação entre os resultados obtidos experimentalmente (ícones cinzas) e os teóricos são mostrados na Figura 5.36. A curva tracejada vermelha representa o regime onde o efeito Marangoni é predominante (Equação 5.6) e a curva tracejada azul, o regime governado pela gravidade (Equação 5.10). Ao considerar as equações com as constantes determinadas, o modelo proposto apresenta uma correspondência satisfatória com os dados experimentais.

Figura 5.36: Comparação dos valores experimentais (ícones vazios) com o modelo teórico do primeiro (curva tracejada vermelha) e do terceiro regime (curva tracejada azul).

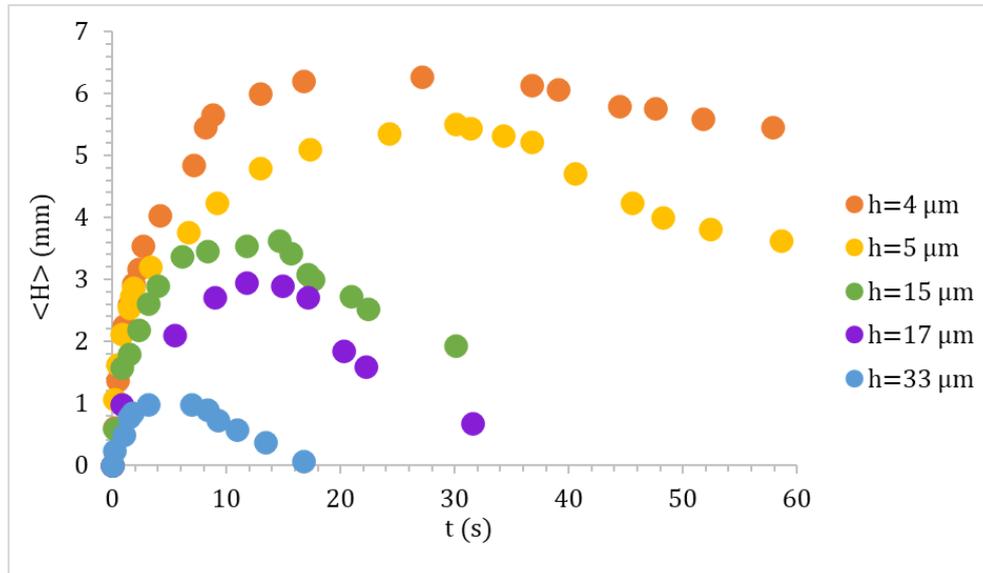


Fonte: Autoria própria.

5.7.5 Comparação do sistema modelo com o problema real

Na Seção anterior, foi utilizado um aparato experimental modelo, no qual foi depositado um filme de óleo de silicone 10 cSt de espessura conhecida (h) na superfície de uma lâmina de vidro e colocou-se esta lâmina em contato com um reservatório do mesmo óleo aquecido a 80°C . Nesta Seção, são avaliados os resultados obtidos utilizando uma montagem similar, porém, neste caso, o reservatório é aquecido apenas inicialmente, de forma que a temperatura varia ao longo do experimento (Seção 4.2.6). Os resultados da altura média ($\langle H \rangle$) em função do tempo (t) são reportados na Figura 5.37.

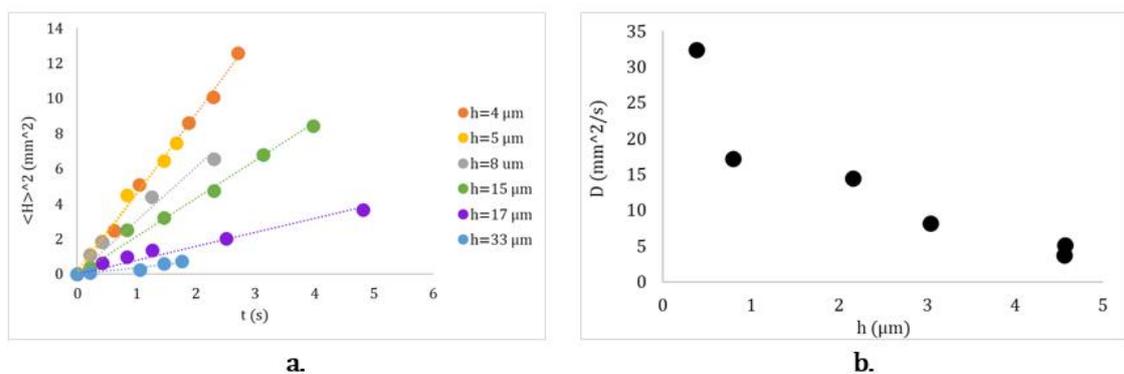
Figura 5.37: Altura média ($\langle H \rangle$) em função do tempo (t) para uma placa de vidro com filme de espessura h variável em contato com óleo de silicone 10 cSt a 80 °C.



Fonte: Autoria própria.

Neste caso, observa-se uma tendência contrária à do modelo: ao aumentar a espessura, diminui-se a altura atingida pelo filme. Além disso, para todas as espessuras, é observado o efeito da gravidade, de forma que o filme descende em um dado momento. Ambas observações levam a crer que o efeito Marangoni atua de forma diferenciada nesse problema. Fazendo uma análise similar à descrita anteriormente, na qual é determinado o coeficiente angular ($D = \frac{\Delta\gamma h}{\eta}$) do gráfico $\langle H \rangle^2$ em função do tempo (t) para cada espessura (h) e, em seguida, representa-se D em função de h , obtém-se os resultados mostrados na Figura 5.38.

Figura 5.38: Resultados utilizando PDMS a 80 °C. Em a) $\langle H \rangle^2$ em função do tempo (t) com o ajuste linear para cada espessura; b) D em função da espessura (h) com o fit linear.

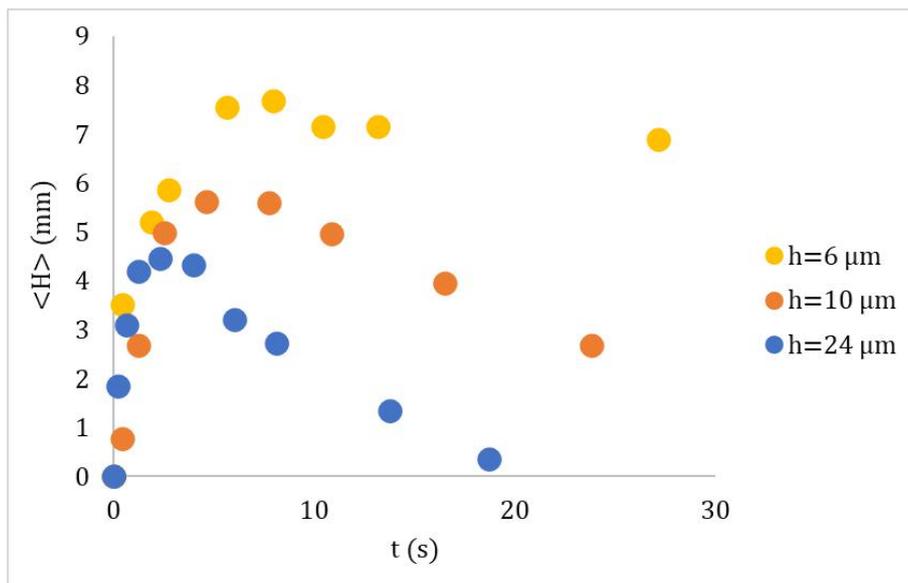


Fonte: Autoria própria.

É observado que, para este caso, a curva de D em função de h não é mais linear, o que indica que, quando a temperatura do reservatório varia, o gradiente de tensão de superfície não permanece o mesmo para todas as espessuras. Além disso, é possível concluir que este gradiente é maior para espessuras menores. Isto pode ser explicado pois, como não há um fornecimento constante de calor, ocorre o resfriamento do reservatório, tanto pelo contato com o ambiente externo quanto com o filme depositado. Quanto mais espesso o filme, maior será a área de troca térmica e, logo, menor será o gradiente de temperatura, diminuindo, então, o gradiente de tensão de superfície. Além disso, quanto maior a espessura do filme depositado, mais pesado ele será. Portanto, a menor ascensão dos filmes mais espessos pode ser atribuída também a um efeito de volume.

Em seguida, foi analisado o comportamento de subida do filme utilizando condições próximas às industriais. Para isso, deposita-se um filme de água pura de espessura conhecida (h) na superfície do vidro com tratamento hidrofílico, simulando o filme de água condensada. É importante ressaltar que, para a deposição do filme de água, a curva de calibração de Landau-Levich é refeita, obtendo uma nova relação entre h e V ($h = 2,2143V^{2/3} + 0,8824, R^2 = 0,91$). Em seguida, coloca-se a lâmina de vidro em contato com o reservatório com a solução de PS80 na CMC a 20 °C (Seção 4.2.6). Para estes experimentos não foi aplicado o gradiente de temperatura a fim de avaliar somente o efeito Marangoni solutal. Os resultados obtidos são mostrados na Figura 5.39.

Figura 5.39: **Altura média ($\langle H \rangle$) em função do tempo (t) para uma placa de vidro com filme de espessura h variável em contato PS80 na CMC a 20 °C.**



Fonte: Autoria própria.

Nota-se que, utilizando as condições similares às industriais, são obtidos resultados similares aos do modelo com óleo de silicone descrito anteriormente nos quais a altura atingida pelo filme é maior para filmes mais finos. Uma explicação similar à do efeito térmico pode ser fornecida: ao aumentar a área do filme depositado, aumenta-se a região sem surfactante em contato com o reservatório, de forma a diluir localmente a concentração de surfactante. Além disso, é importante ressaltar que, ao aumentar a espessura do filme, o volume também será maior, de forma que a gravidade terá um efeito mais significativo no sistema.

Conclui-se, a partir do modelo proposto, que, além das propriedades do vidro, outros parâmetros como a espessura do filme de água condensada e o gradiente de tensão de superfície são de extrema importância para o fenômeno de *“fogging”*. Dessa maneira, é possível propor soluções diferentes das existentes atualmente, que consistem na utilização de frascos com revestimento hidrofóbicos. Como estes frascos são usualmente mais caros, uma solução mais barata e eficiente é a diminuição da umidade durante o ciclo de liofilização. Alternativamente, pode-se controlar o gradiente de temperatura, de forma a evitar a condensação do vapor existente.

Capítulo 6

Conclusões

O fenômeno de “*fogging*” é responsável por uma significativa perda econômica no setor de medicamentos injetáveis da indústria farmacêutica. Como discutido, diversos frascos com produtos de qualidade são descartados pelo critério estético, uma vez que este fenômeno gera uma camada de produto residual na parede interna dos frascos. Dessa forma, diversas pesquisas têm sido realizadas a fim de elucidar e evitar este problema.

Assim como sugerido na literatura, foi verificado que o efeito Marangoni é a causa do fenômeno de “*fogging*”. Além disso, foi observado que o efeito solutal é significativamente mais pronunciado que o efeito térmico, sendo a causa principal do fenômeno, de forma que a presença de surfactante no medicamento e a sua concentração são parâmetros de fundamental importância. Foram analisados três tipos de surfactante (aniônico, catiônico e não-iônico), e foi observado um pequeno aumento do efeito para surfactantes não-iônicos e que ele é menos pronunciado para os catiônicos, sinalizando que o fenômeno é menos pronunciado para surfactantes carregados. Além disso, discutiu-se a influência da viscosidade nesse sistema e concluiu-se que o aumento da viscosidade do fluido reduz a intensidade do efeito. Este parâmetro é relevante para a indústria farmacêutica, uma vez que grande parte dos produtos injetáveis possuem proteína em sua composição e, conforme dito anteriormente, ao aumentar a concentração de proteínas, aumenta-se a viscosidade.

Em relação às propriedades dos vidros utilizados no fenômeno de “*fogging*”, foi observado que a utilização de vidros com revestimento hidrofóbico suprime ou diminui de forma significativa o “*fogging*”, sendo essa uma possível solução para esse problema recorrente.

Análises quantitativas e modelagem por lei de escala se mostraram ferramentas eficientes para a melhor compreensão do fenômeno e para a avaliação dos parâmetros

significativos. Inicialmente, foi possível quantificar variáveis fundamentais para o problema, como a espessura do filme de água condensada no frasco e a altura crítica de aparição do efeito Marangoni. Além disso, com o modelo proposto para o problema, foi possível propor explicações físicas da situação real, como por exemplo, o aumento do “*fogging*” com a diminuição da espessura do filme de água condensada e com o aumento do gradiente de temperatura.

A partir de todos os resultados deste trabalho, conclui-se que as principais variáveis relacionadas ao fenômeno são: a presença e o tipo de surfactante, o gradiente de temperatura, a viscosidade do fluido, o tipo de tratamento do vidro do frasco e a espessura do filme de água condensada.

De acordo com a literatura, atualmente, a principal solução proposta para a eliminação do “*fogging*” é a utilização de frascos com revestimento hidrofóbico, o que gera gastos adicionais à indústria farmacêutica. Com o presente trabalho, apresentam-se soluções alternativas, como o controle de umidade ou o controle do gradiente de temperatura durante o ciclo de liofilização, de forma a diminuir ou eliminar o filme de água condensada.

Para trabalhos futuros, sugere-se o estudo do impacto de outros parâmetros no fenômeno de “*fogging*”, como a utilização de surfactantes anfóteros, a variação de HLB e a avaliação de ângulo de contato em relação a hidrofobicidade da placa de vidro. E além disso, avaliar a concordância do modelo proposto ao sistema industrial, realizando experimentos em uma planta piloto.

Referências Bibliográficas

1. ABDUL-FATTAH, A.M. *et al.* Investigating Factors Leading to Fogging of Glass Vials in Lyophilized Drug Products. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. [S.I.], v.85, p.314-326, 2013.
2. ABRIL. **Injeção contra o diabetes agora vira comprimido diário**. [S.I.], 2019. Disponível em:
<https://saude.abril.com.br/blog/futuro-do-diabete/injecao-contr-o-diabetes-agora-vira-comprimido-diario>. Acesso em: 21 jan 2020.
3. BAXTER. **Formulation Lyophilization Cycle Development of an ADC**. [S.I.], 2017. Disponível em:
https://www.baxterbiopharmasolutions.com/pdf/920955-00_Formulation_ADC_Case_Study_FINAL.pdf. Acesso em: 16 jul 2019.
4. BRATSUN, D., MIZEV, A., MOSHEVA, E., KOSTAREV, K. Shock-wave-like Structures Induced by an Exothermic Neutralization Reaction in Miscible Fluids. **Physical Review**. [S.I.], v. 96, p. 1-6, 2017.
5. CAZABAT, A.M. *et al.* Fingering Instability of Thin Spreading Films Driven by Temperature Gradients. **Nature**. [S.I.], v.346, p. 824-826, 1990.
6. CAZABAT, A.M. *et al.* Hydrodynamic Fingering Instability of Driven Wetting Films. **Advances in Colloid and Interface Science**. [S.I.], v.39, p.61-75, 1992.
7. CRITTENDEN, J.C. *et al.* **MWH's Water Treatment: Principles and Design**. New Jersey. Wiley, 2012.
8. CULLUM, D.C. **Introduction to Surfactant Analysis**. Dordrecht. Springer, 1994.
9. DE GENNES, P.G., BROCHARD-WYART, F. QUÉRÉ, D. **Capillarity and Wetting Phenomena: Drops, Bubbles, Pearls, Waves**. New York. Springer, 2004.

10. DE MORAES, S.L., REZENDE, M.O.O. Determinação da Concentração Micelar Crítica de Ácidos Húmicos por Medidas de Condutividade e Espectroscopia. **Química Nova**. [S.I.], v. 27, p.701-705, 2004.
11. DITTER, D. *et al.* Impact of Vial Washing and Depyrogenation on Surface Properties and Delamination Risk of Glass Vials. **Pharmaceutical Research**. [S.I.], v.35, p.146, 2018.
12. FAGHRI, A. ZHANG, Y. Transport Phenomena in Multiphase Systems. Burlington. Elsevier, 2006.
13. FANTON, X. CAZABAT, A.M. QUÉRÉ, D. Thickness and Shape of Films Driven by a Marangoni Flow. **Langmuir**. [S.I.], v. 12, p.5875-5880, 1996.
14. FANTON, X. CAZABAT, A.M. Spreading and Instabilities Induced by a Solutal Marangoni Effect. **Langmuir**. [S.I.], v.14, p.2554-2561, 1998.
15. FDA (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION). **Lyophilization of Parenterals**. [S.I.], 2014. Disponível em:
<https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-guides/lyophilization-parenteral-793>. Acesso em: 16 jul 2019.
16. FIEP. **Indústria Farmacêutica**. [S.I.], 2010. Disponível em:
<http://www.fiepr.org.br/fomentoeddesenvolvimento/cadeiasprodutivas/uploadAddress/farmaceutica%5B19550%5D.pdf>. Acesso em: 21 jan 2020.
17. GASSIN, P.M., Mesure de la Tension Superficielle par la Technique de la Goutte Pendante. **Bulletin de l'Union des Physiciens**. [S.I.], v.108, p. 1-8, 2014.
18. HAYNES, W.M. LIDE, D.R. BRUNO, T.J. CRC Handbook of Chemistry and Physics. Boca Raton. CRC Press, 2017.
19. HE, S. KETTERSON, J.B. Surfactant-driven Spreading of a Liquid on a Vertical Surface. **Physics of Fluids**. [S.I.], v.7, p.2640-2647, 1995.
20. HUANG, M. *et al.*. Investigation of Fogging Behavior in a Lyophilized Drug Product. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. [S.I.], v.108, p.1-9, 2018.
21. INTERFARMA. **Guia 2018 Interfarma**. [S.I.], 2018. Disponível em:
https://www.interfarma.org.br/guia/guia-2018/dados_do_setor/. Acesso em: 21 jan 2020.

22. KELL, G.S. Density, Thermal Expansivity, and Compressibility of Liquid Water from 0 to 150C: Correlations and Tables for Atmospheric Pressure and Saturation Reviewed and Expressed on 1968 Temperature Scale. **Journal of Chemical and Engineering Data**. [S.I.], v. 20, p. 97-105, 1975.
23. KHAN, S. *et al.*. Role of Recombinant DNA Technology to Improve Life. **International Journal of Genomics**. [S.I.], v. 2016, p. 1-14, 2016.
24. KORSON, L. *et al.*. Viscosity of Water at Various Temperatures. **The Journal of Physical Chemistry**. [S.I.], v. 73, p. 34-39, 1969.
25. KUMAR, S. *et al.*. Development and Optimization of Lyophilization Cycle. **Word Journal of Pharmaceutical Research**. [S.I.], v.4, p. 1053-1062, 2015.
26. LANDAU, L., LEVICH, B. Dragging of a Liquid by a Moving Plate. **Acta Physicochimica U.R.S.S.**, v. 17, p. 42-54, 1942.
27. LIN, C.E., WANG, T.Z., CHIU, T.C., HSUEH, C.C. Determination of the Critical Micelle Concentration of Cationic Surfactants by Capillary Electrophoresis. **Journal of High Resolution Chromatography**. [S.I.], v. 22, p. 265-270, 1999.
28. LIU, J.K.H. The History of Monoclonal Antibody Development: Progress, Remaining Challenges and Future Innovations. **Annals of Medicine and Surgery**. [S.I.], v.3, p.113-116, 2014.
29. MAHLER, H.C. Challenges in Protein Product Development. Andover. Springer, 2018.
30. MALEKI, M., *et al.*. Landau-Levich menisci. **Journal of Colloid and Interface Science**. [S.I.], v.354, p.359-363, 2011.
31. MARMUR, A. LELAH, M.D. The Spreading of Aqueous Surfactant Solutions on Glass. **Chemical Engineering Communications**. London, v.13, p.133-143, 2007.
32. MIKULIC, MATEJ. **Global Pharmaceutical Industry - Statistics and Facts**. [S.I.], 2019. Disponível em:
<https://www.statista.com/topics/1764/global-pharmaceutical-industry/>.
Acesso em: 21 jan 2020.
33. PALMER, S.J. The Effect of Temperature on Surface Tension. **Physics Education**. [S.I.], v.11, p.119-120, 1976.

34. PATEL, S.M. *et al.*. Lyophilized Drug Product Cake Appearance: What Is Acceptable? **Journal of Pharmaceutical Sciences**. [S.I.], v.106, p.1706-1721, 2017.
35. PATRO, S. *et al.* Protein formulation and fill-finish operations. **Biotechnology Annual Review**. [S.I.], v.8, p.55-84, 2002.
36. SETOR SAÚDE. **Anvisa aprova droga injetável para colesterol**. [S.I.], 2016. Disponível em:
<https://setorsaude.com.br/anvisa-aprova-droga-injetavel-para-colesterol/>.
Acesso em: 21 jan 2020.
37. SHAW, D.J. Introdução à Química dos Colóides e de Superfícies. São Paulo. Edgard Blücher Ltda, 1975.
38. SIGMA ALDRICH. **Product Information P8074**. [S.I.]. Disponível em:
https://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/docs/Sigma-Aldrich/Product_Information_Sheet/p8074pis.pdf. Acesso em: 23 jan 2020.
39. SIGMA ALDRICH. **Polysorbate 80**. [S.I.], 2019. Disponível em:
<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/substance/polysorbate8012345900565611?lang=frregion=FR>. Acesso em: 08 abr 2020.
40. SIGMA ALDRICH. **Silicone Oil**. [S.I.], 2020. Disponível em:
<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/317667?lang=pt®ion=BR>. Acesso em: 06 jun 2020.
41. SIGMA ALDRICH. **Tetradecyltrimethylammonium bromide**. [S.I.], 2019. Disponível em:
<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/mm/840006?lang=frregion=FR>. Acesso em: 19 jul 2019.
42. SINGH, S.N. *et al.* Unexplored Benefits of Controlled Ice Nucleation: Lyophilization of a Highly Concentrated Monoclonal Antibody Solution. **International Journal of Pharmaceutics**. [S.I.], v.552, p.171-179, 2018.
43. TERMOFISHER. **Sodium Dodecyl Sulfate (SDS), Lauryl**. [S.I.], 2020. Disponível em:
thermofisher.com/order/catalog/product/28364/28364. Acesso em: 08 abr 2020.
44. TROIAN, S.M. WU, X.L. SAFRAN, S.A. Fingering Instability in Thin Wetting Films. **Physical Review Letters**. [S.I.], v. 62, p.1496-1499, 1988.

45. WILLIAMS, R. The Advancing Front of a Spreading Liquid. **Nature**. [S.I.],
v. 266, p.153-154, 1977.