



Ricardo Jorge Ventura Dias

Desenvolvimento e otimização do método de fabrico de uma emulsão cutânea – *Scale-up* produtivo

Dissertação de Mestrado Integrado em Engenharia Química, orientada pelo Professor Doutor
Fernando Bernardo e pela Doutora Cátia Augusto e apresentada ao Departamento
de Engenharia Química da Faculdade de Ciências e Tecnologias
da Universidade de Coimbra

Fevereiro/2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ricardo Jorge Ventura Dias

**Desenvolvimento e otimização do método de fabrico
de uma emulsão cutânea –
Scale-up produtivo**

**Dissertação de Mestrado Integrado em Engenharia Química, orientada pelo Professor Doutor
Fernando Bernardo e pela Doutora Cátia Augusto e apresentada ao Departamento
de Engenharia Química da Faculdade de Ciências e Tecnologias
da Universidade de Coimbra**

Fevereiro/2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Agradecimentos

Gostaria de agradecer a todos as pessoas que de forma direta ou indireta contribuíram para a realização deste trabalho.

Começando pelos meus orientadores, o professor Doutor Fernando Bernardo do DEQ e a Doutora Cátia Augusto dos Laboratórios Basi- Indústria Farmacêutica S.A, pelo conhecimento transmitido durante estes 4 meses mas principalmente pela disponibilidade que sempre demonstraram e foram sempre incansáveis durante este projeto.

Aos Laboratórios Basi por toda a amabilidade, primeiro por me ter proporcionado esta oportunidade única e que jamais esquecerei, e depois por me ter colocado todos os recursos possíveis para me ajudarem na realização deste projeto. A toda a administração, chefes de departamento, colegas e principalmente aos meus colegas no departamento do I&D pelo apoio incondicional o meu muito obrigado.

Aos meus colegas no laboratório da Tecnologia de sólidos por todo o conhecimento fornecido, no sentido de dominar todas as técnicas e aparelhos da melhor forma.

À minha família, pais, avô e irmão por estarem sempre do meu lado nos bons e nos maus momentos, mas principalmente aos meus pais por serem uma inspiração e por me aconselharem todos os dias a tornar-me um ser humano melhor.

Por fim, mas não menos importante, à minha cara-metade Catarina Fonseca, por durante todos dias deste projeto ter aturado os meus devaneios e por ter me guiado até à luz durante os períodos mais conturbados.

Resumo

O fabrico de emulsões com recurso à homogeneização rotor-estator tem sido muito utilizada na indústria nos últimos anos em detrimento de outras técnicas mais dispendiosas, como a homogeneização por alta-pressão ou por ultrassons. As emulsões são muito utilizadas na indústria farmacêutica, alimentar e dos cosméticos e podem ser administradas de forma oral, parenteral, tópica ou intravenosa. Dividem-se em três tipos: as emulsões óleo/água (O/A), água/óleo (A/O) ou múltiplas e podem ser produzidas pelo método direto ou inverso, o que pode ter muita influência no tamanho final das gotículas.

O presente trabalho foi realizado no âmbito de um estágio curricular nos Laboratórios Basi-Indústria Farmacêutica S.A situados em Mortágua, tendo como objetivo o desenvolvimento e otimização de um método de fabrico de uma emulsão cutânea tendo em vista a sua estabilidade física, fazendo variar condições de fabrico à escala laboratorial, assim como um primeiro estudo de *scale-up* para uma unidade piloto de 10 L. O produto acabado foi caracterizado medindo o potencial zeta da emulsão, a distribuição de tamanhos das gotas (por *Laser Diffraction Spectroscopy*), a reologia da emulsão e ainda por observação da emulsão ao microscópio ótico, e no final as medições foram comparadas com as obtidas para um produto de referência. Algumas informações deste trabalho foram omitidas como parte integrante de um acordo de confidencialidade tripartido.

Concluiu-se que a hidratação do espessante é fundamental para a estabilidade física da emulsão cutânea, uma vez que os lotes experimentais que se se mantiveram estáveis durante o estudo foram os que foram fabricados de acordo com um protocolo de hidratação específico. Além disso verificou-se que o método de emulsificação inverso é o que garante melhores distribuições de tamanhos de gotícula. A emulsão apresentou um comportamento pseudoplástico, que é conferido pelo espessante e a sua viscosidade aumentou ao longo do tempo (maturação da estrutura coloidal característica do espessante). O lote 7 (emulsificação inversa, velocidade de homogeneização de 2000 rpm e concentração elevada de espessante) foi o que apresentou os valores mais concordantes com o produto de referência. Foi proposto um modelo de *scale-up* para estabelecer as velocidades de agitação e de homogeneização num reator piloto de 10 L, assumindo que há semelhanças geométricas entre as escalas laboratorial e piloto.

Abstract

The manufacture of emulsions using rotor-stator homogenization has been widely used in industry in recent years to the detriment of other more expensive techniques such as homogenization by high pressure or by ultrasounds. Emulsions are widely used in the pharmaceutical, food and cosmetic industries and may be administered orally, parenterally, topically or intravenously. They are divided into three types: oil / water, water / oil or multiple emulsions, and may be produced by the direct or inverse methods, which may have a critical impact on the final droplet size.

The present work was carried out as part of a curricular internship at Basi Laboratories – Pharmaceutical Industry S.A., located in Mortágua, aiming at the development and optimization of a method of manufacturing a skin emulsion in view of its physical stability, operation and storage. It was also object of this work the elaboration of a scale-up to a pilot unit. The finished product was characterized in terms of zeta potential of droplets, droplet size distribution (using LDS), emulsion rheology, and an observation with optical microscope, and measures were in the end compared to a reference product. Some information in this paper was omitted accordingly to a tripartite confidentiality agreement.

It was concluded that the hydration of the thickener is fundamental for the physical stability of the cutaneous emulsion, since the experimental lots that remained stable during the study were those manufactured according to a specific hydration protocol. In addition it has been found that the inverse emulsification method is the one guaranteeing better droplet sizes distributions. The emulsion exhibited a pseudoplastic behavior, given by the thickener and its viscosity has increased over time (maturation of the thickener colloidal structure). Sample 7 (inverse emulsification, homogenization at 2000 rpm, higher thickener content) was the one with values closer to that of the reference product, which is the one to be approached. A scale-up model was proposed to set the stirring and homogenization rates in a 10 L pilot reactor, assuming dynamic similarity between laboratory and pilot scales.

Índice

Resumo	vi
Abstract.....	viii
Lista de figuras	xiii
Lista de tabelas	xvi
1. Introdução e objetivos	1
2. Conceitos básicos	3
2.1 Emulsões	3
2.2 Processos de emulsificação	4
2.3 Estabilização de emulsões	8
2.4 Desestabilização de emulsões	11
2.4.1 Creaming.....	11
2.4.2 Floculação	11
2.4.3 Sedimentação	12
2.4.4 Coalescência	13
2.4.5 Ostwald Ripening	13
2.4.6 Contaminação microbiana	14
2.5 Emulsões farmacêuticas para aplicação tópica	15
2.6 Caracterização de emulsões	16
2.6.1 Análise da distribuição de tamanhos de partícula	17
2.6.2 Reologia	18
2.6.3 Potencial zeta	22
2.7 <i>Scale-up</i>	23
2.7.1 Análise dimensional	23
3. Materiais e métodos	25
3.1 Formulação do produto	25
3.2 Emulsificação à escala laboratorial	25
3.3 Hidratação do espessante	26
3.4 Caracterização do produto	27
3.5 Modelo de scale-up	30
3.6 Plano de experiências	31
4 Resultados e discussão	33
4.1 Observação macroscópica	33

4.2 Hidratação do espessante	35
4.3 Potencial zeta	36
4.4 Distribuição de tamanhos de gotícula	37
4.5 Reologia	42
4.6 Microscopia ótica	45
4.7 Modelo de <i>scale-up</i> para um reator de 10L	47
5 Estágio Basi	49
6 Conclusões e sugestões futuras	50
7 Bibliografia	52
Anexo I	59
Anexo II	67
Anexo III	77

Lista de figuras

Figura 1- Emulsões O/A e A/O (retirado de Yahaya Khan, M. et al, 2014).	16
Figura 2- Métodos de emulsificação a) emulsificação inversa, b) emulsificação direta (retirado de McClements, 2007).....	5
Figura 3- Homogeneizador rotor-estator (retirado de Kamiya, T., et al 2010). Erro! Marcador não definido.	
Figura 4- Dimensões do rotor e estator (retirado de Kamiya, T., et al 2010). Erro! Marcador não definido.	
Figura 5- Agitador de pás (fonte:www.directindustry.com).	8
Figura 6 - Tamanhos de gotícula para cada tipo de homogeneização (retirado de: Paul, E. et al, 2004).....	8
Figura 7- Mecanismos de desestabilização de emulsões (retirado de McClements, 2007).	14
Figura 8- Tensão de corte em função do tempo para fluidos newtonianos, tixotrópicos e reopéticos(fonte: https://en.wikiversity.org/wiki/Fluid_Mechanics_for_Mechanical_Engineers/Introduction	20
Figura 9- Homogeneizador Ultra Turrax T50 (fonte:www.daigger.com).....	26
Figura 10 - Agitador mecânico Heidolph (fonte: www.ictsl.net)..... Erro! Marcador não definido.	
Figura 11- Réplica da hélice usada no agitador mecânico (fonte:www.ictsl.net)..... Erro! Marcador não definido.	
Figura 12- Zetasizer Nano ZS (fonte:www.malvern.com).....	28
Figura 13- Mastersizer 2000E (fonte: www. malvern.com).....	29
Figura 14- Reômetro rotacional Haake RS1 (fonte: www.thermofisher.com)	29
Figura 15- Lotes 1,2,3 e 4 fotografados 24 horas a @23 °C após fabrico.	34
Figura 16- Lotes fotografados 7 dias @23 °C após fabrico.	34
Figura 17- Lotes 5,6 e 7 fotografados 7 dias após fabrico @23 °C.	34
Figura 18- Viscosidade aparente vs Velocidade de corte para os vários tempos de hidratação do espessante.	35
Figura 19- Distribuição de tamanhos de partícula 24 horas @23°C após fabrico.	38
Figura 20- Distribuição de tamanhos de gotícula 7 dias @23°C após fabrico.....	39
Figura 21- Distribuição de tamanhos de gotícula após 7 dias @ 50 °C após fabrico.	39
Figura 22- Distribuição de tamanhos de gotícula após 14 dias @ 50°C após fabrico.	39

Figura 23- Evolução da distribuição de tamanhos de gotícula para o lote 7 para várias condições após fabrico..... 41

xiii

Figura 24- Viscosidade aparente em função da velocidade de corte das amostras a @23 °C 24 horas após fabrico.42

Figura 25- Viscosidade aparente em função da velocidade de corte das amostras @23 °C 7 dias após fabrico.....43

Figura 26- Viscosidade aparente em função da velocidade de corte de amostras 7 dias a @50 °C após fabrico.43

Figura 27- Viscosidade aparente em função da velocidade de corte de amostras 14 dias a @50°C após fabrico..... 44

Figura 28- Viscosidade aparente em função da velocidade de corte do lote 7 para várias condições de armazenamento.44

Figura 29- Imagens microscópicas com ampliação de 20x do lote 6 após 24 horas@23°C...45

Figura 30- Imagens microscópicas com ampliação de 20x do lote 7 após 24 horas@23°C...45

Figura 31- Imagens microscópicas com ampliação de 20x do lote 5 após 24 horas@23°C...46

Figura 32- Imagens microscópicas com ampliação de 40x do lote 6 após 7 dias@23°C.46

Figura 33- Imagens microscópicas com ampliação de 40x do lote 7 após 7 dias @23°C.46

Figura 34- Imagens microscópicas com ampliação de 40x do produto de referência.....47

Lista de tabelas

Tabela 1- Escala HLB para diferentes emulsificantes. (Adaptada de Pasquali, R., et al, 2009).	10
Tabela 2- Reologia de fluidos não-newtonianos (fonte:www.wikipédia.com)	19
Tabela 3- Formulação qualitativa da emulsão cutânea	25
Tabela 4- Tabela resumo das condições de operação e variações testadas para cada lote.	32
Tabela 5- Quadro resumo dos testes de caracterização.	33
Tabela 6- Comparação do potencial zeta entre lotes fabricados e produto de referência.....	37
Tabela 7- Comparação dos diâmetros médios de gotícula entre os lotes laboratoriais e o produto de referência	40
Tabela 8 - Parâmetros de scale-up para a escala laboratorial e piloto.	48
Tabela 9 - Valores da constante de Metzner-Otto para a velocidade de corte versus a velocidade de rotação (adaptado de Paul, E. et al, 2004)	48

1. Introdução e objetivos

Este trabalho resultou da cooperação entre os Laboratórios Basi-Indústria Farmacêutica S.A situados em Mortágua e o Departamento de Engenharia Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra, e foi desenvolvido no âmbito de um estágio curricular que durou cerca de 4 meses.

O trabalho teve como objetivo principal o desenvolvimento e otimização de um método de fabrico de uma emulsão cutânea, incidindo na avaliação da estabilidade física da mesma ao longo de um período de tempo e sob diferentes temperaturas de armazenamento. As emulsões, ou mais rigorosamente as macroemulsões (com diâmetro das gotas da fase dispersa superior a 0,1 μm), são sistemas termodinamicamente instáveis, havendo tendência natural para a agregação e/ou coalescência das gotas da fase dispersa, e em última análise para a separação completa das duas fases imiscíveis. Deste modo, a estabilidade física da emulsão define-se como a permanência ao longo do tempo do grau de dispersão da fase dispersa, não havendo agregação/coalescência nem sedimentação significativa das gotículas, nem alteração da sua distribuição de tamanhos.

A emulsão usada é uma emulsão farmacêutica do tipo óleo/água com uma formulação quantitativa propriedade dos Laboratórios Basi. Por razões de confidencialidade alguns detalhes da formulação e do método de fabrico testado são assim parcialmente omitidos neste relatório. O objetivo é avaliar a estabilidade desta formulação quando sujeita a alterações nas condições de operação e de armazenamento, tendo-se para tal fabricado vários lotes laboratoriais, fazendo-se variar métodos e condições de emulsificação. A estabilidade das emulsões assim fabricadas foi avaliada ao longo de 14 dias, e para armazenamento a 23 e 50°C (desejavelmente o período de análise deveria ser mais longo, da ordem de 3 ou mais meses, mas tal não foi possível face à curta duração do estágio). As técnicas escolhidas para caracterizar o produto e concluindo assim quanto à evolução da sua estabilidade foram: medição do potencial zeta das gotas da emulsão (potenciais elevados correspondem a forte repulsão entre gotas), medição da distribuição de tamanhos das gotas) por LDS (*Laser Diffraction Spectroscopy*), medição do perfil reológico do produto (viscosidade versus velocidade de corte), e ainda simples observação macroscópica e observação ao microscópio ótico. Um produto comercial foi escolhido como referência de boa qualidade.

Para além do estudo à escala laboratorial foi elaborada ainda uma proposta preliminar de *scale-up* do processo de emulsificação para uma unidade piloto de 10 L, que constitui um

Desenvolvimento e otimização do método de fabrico de uma emulsão cutânea – Scale-up produtivo

primeiro contributo para o *scale-up* completo do processo até à escala industrial. O trabalho de estágio envolveu ainda outras atividades, como seja o acompanhamento da montagem da unidade piloto e dos primeiros testes efetuados.

O presente relatório está organizado em 6 capítulos, onde no capítulo 2 começa-se por apresentar alguns conceitos básicos sobre emulsões e a sua estabilidade, as técnicas de caracterização selecionadas, e ainda o *scale-up* de processos. No capítulo 3 estão apresentados os materiais e métodos utilizados nos testes laboratoriais, e ainda o modelo de *scale-up* proposto. No capítulo 4 é feita a apresentação e discussão dos resultados e no capítulo 5, descrevem-se outras atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular que não estão diretamente relacionadas com o estudo de estabilidade. Finalmente no capítulo 6 são apresentadas as conclusões do trabalho assim como uma sugestão para futuras atividades a desenvolver.

2. Conceitos básicos

2.1 Emulsões

As emulsões são sistemas bifásicos constituídos por dois líquidos imiscíveis em que um deles se dispersa no outro com a ajuda de agentes emulsionantes e de agitação. Exibem diferentes propriedades mecânicas e dinâmicas independentemente de serem muito diluídas ou muito concentradas, comportando-se como fluidos newtonianos no primeiro caso ou como materiais viscoelásticos para o segundo.

As emulsões podem ser do tipo óleo/água (O/A), sendo compostas por gotículas de óleo dispersas numa fase contínua aquosa, ou do tipo água/óleo (A/O), compostas por gotículas de água dispersas numa fase contínua oleosa. Além destes dois tipos de emulsão, ditas simples, há também as emulsões múltiplas que têm várias fases dispersas, por exemplo uma emulsão O/A/O, que tem gotículas de fase aquosa dentro das gotas da fase oleosa, que por sua vez estão dispersas numa fase contínua aquosa (Parker, J., 1994). Como as emulsões são sistemas termodinamicamente instáveis por vezes é necessário adicionar um agente emulsionante para as estabilizar, no entanto o emulsionante pode servir só contribuir para a formação da emulsão ao diminuir a tensão superficial. A concentração deste emulsionante na formulação é fulcral para obter tamanhos de gotícula pequenos, ou para evitar fenómenos de desestabilização como por exemplo a floculação ou a coalescência. As emulsões farmacêuticas vão desde as loções (viscosidade baixa) a cremes (viscosidade elevada) e os tamanhos de gotícula variam entre 0,1 e 100 μm (Nielloud, F. et al, 2000).

Normalmente uma emulsão O/A ou A/O pode ser preparada adicionando a fase dispersa à fase contínua, mas pode-se também recorrer ao método de inversão de fase. Por exemplo, pode-se preparar uma emulsão O/A através da adição da fase aquosa à fase dispersa formando inicialmente uma emulsão A/O. Continuando a adicionar-se mais água, em certo ponto ocorrerá a inversão da emulsão para o tipo O/A.

Existem também as microemulsões que consistem num sistema isotrópico e opticamente transparente, contendo água, óleo e emulsionante e apresentam tamanhos de gotícula inferiores a 1 μm . Ao contrário das emulsões normais (que por oposição às microemulsões se designam por macroemulsões), as microemulsões são termodinamicamente estáveis. A diferença está na formação de uma fase gel na altura da inversão de fase que faz com que a microemulsão seja muito estável e que tenha tamanhos de gotícula na casa dos nanómetros (Paul, B.K. et al, 1997). A desvantagem está na necessidade de se usar concentrações muito altas de emulsionantes para

estabilizar as gotículas, e no facto da sua estabilidade estar muito dependente de fatores como a temperatura e o pH. Por último existem as nanoemulsões que são muito estáveis, têm tamanhos de gotícula nanométricos (≤ 100 nm) e funcionam muito bem em sistemas de libertação de fármacos, no entanto a sua produção é mais dispendiosa porque requer equipamentos específicos, principalmente homogeneizadores de alta-pressão ou de ultrassons.

As emulsões e as microemulsões são muito usadas em aplicações farmacêuticas como veículos para fármacos hidrofílicos e lipofílicos, aumentam a biodisponibilidade dos fármacos e podem ser aplicadas na pele de forma tópica, na forma oral ou parenteral. Para além disso as macroemulsões são muitas vezes usadas no tratamento de doenças de pele devido à sua capacidade de não interagir com o estrato córneo, que é a camada de pele mais externa que protege as interiores de lesões e infeções.

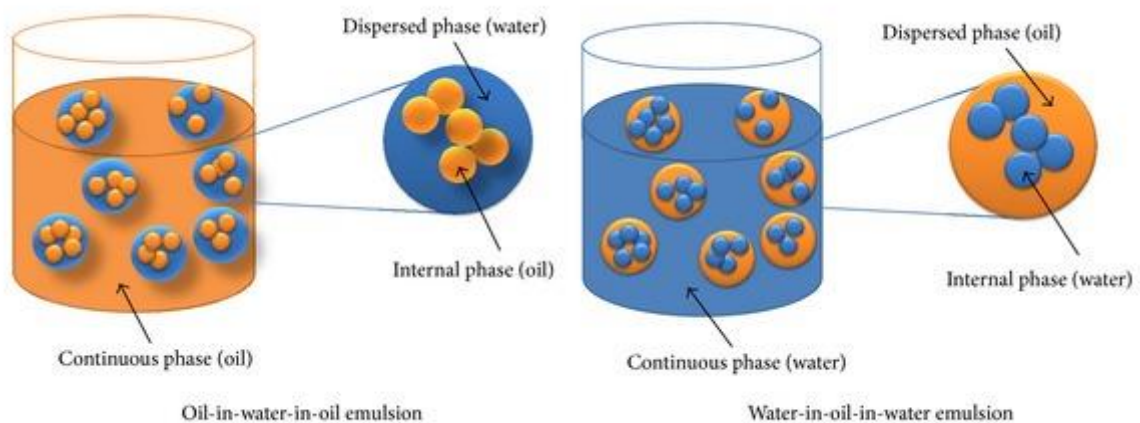


Figura 1-Emulsões O/A/O e A/O/A (retirado de Yahaya Khan, M. et al, 2014).

2.2 Processos de emulsificação

As emulsões podem-se preparar de diversas formas e existem dois processos de emulsificação que são os mais usados, são eles: a emulsificação direta e a emulsificação por inversão de fase.

Emulsificação direta

É o processo mais simples e direto para o fabrico de emulsões óleo/água ou água/óleo e consiste na adição da fase dispersa à fase contínua e posterior agitação. Este processo dará

origem a uma distribuição de tamanhos de gotículas maior porque esta apenas depende da energia mecânica imprimida no seu fabrico (Preziosi, V. et al, 2013).

Emulsificação por inversão de fase

Processo que consiste numa emulsão que contém uma fase oleosa e uma aquosa e que dependendo da fase que é adicionada à outra, acontece uma reversão também chamada de inversão catastrófica (Brooks, B.W. et al, 1994). Diz-se inversão de fase porque se o objetivo for a obtenção de uma emulsão O/A adiciona-se a fase aquosa à fase oleosa, observando-se a sua reversão através do aumento do aparecimento de gotas à superfície (Groeneweg, F. et al, 1998). Este processo é usado na indústria cosmética, farmacêutica ou alimentar, sendo que a distribuição de tamanhos de gotículas será muito menor do que o método direto porque não depende somente da energia mecânica aplicada, mas também da formação de uma estrutura bicontínua no ponto de inversão de fase (Salager, Jean-Louis et al., 2004). Esta inversão de fase pode acontecer devido a mudanças na temperatura, por mudanças na fração volumétrica das fases (devido à contínua adição de fase contínua) ou por adição de sais (Akay et al., 1998). A fração volumétrica da fase contínua no processo de emulsificação por inversão de fase tem de ser sempre superior a 50 % (McClarey et al., 1978). Além disso o rácio emulsionante-óleo é fundamental porque quanto maior for a quantidade de emulsionante usada, menor vai ser o tamanho das gotículas da fase dispersa (Miller, D. et al., 2001). Este processo também costuma ser usado para a produção de nanoemulsões, no entanto requer tecnologias mais dispendiosas e o uso de temperaturas mais baixas.

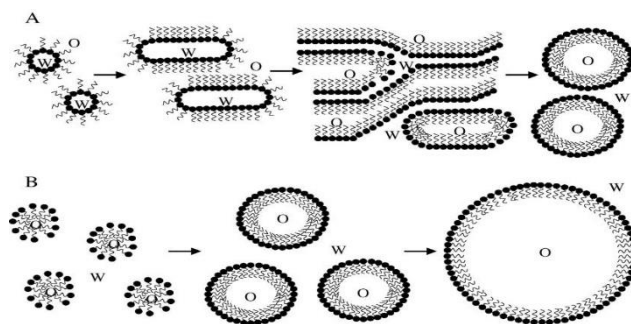


Figura 2- Métodos de emulsificação a) emulsificação inversa, b) emulsificação direta (retirado de McClements, 2007).

Existem três tipos de homogeneização mais utilizados no fabrico de emulsões, são eles: a homogeneização por ultrassons, a homogeneização de alta-pressão e a homogeneização mecânica.

A homogeneização por ultrassons usa as ondas de choque para causar a rápida formação de bolhas micrométricas, que irão crescer e coalescer até que atinjam um certo tamanho e eventualmente colapsem devido à vibração. Este fenómeno físico é chamado de cavitação acústica, que é a vaporização de um líquido durante o seu movimento devido a uma redução da pressão envolvente. Existem variáveis externas que devem ser tomadas em conta para otimizar o processo, são elas a temperatura, a concentração, a pressão e as dimensões geométricas do recipiente (Leong, T. et al 2009).

Na homogeneização de alta-pressão a mistura óleo-água é sujeita a turbulência e tensões de cisalhamento, onde o aumento da pressão permite a redução do tamanho de gotícula de emulsões e conseqüentemente o aumento do tempo de vida dos produtos. Além da redução dos tamanhos a homogeneização de pressão também dispersa aglomerados que tenham sofrido floculação, mas para isso é necessário usar pressões elevadas para os quebrar.

Normalmente os homogeneizadores de alta pressão são utilizados para emulsões com baixa viscosidade e com uma baixa fração volumétrica de fase dispersa e consistem essencialmente numa bomba de alta pressão e um *nozzle* que vão forçar o fluxo da emulsão ao passar no orifício fazendo com que resulte na quebra das gotas e garanta diâmetros médios de gotícula inferiores a 1μ (Floury, J. et al, 2000), no entanto é necessário o uso de pressões muito elevadas (até 400 MPa)

Homogeneização mecânica

Este tipo de homogeneização divide-se em dois tipos: homogeneização com recurso a um sistema rotor-estator ou com agitadores de pás.

- **Homogeneizador rotor-estator**

Estes sistemas consistem num rotor que está fixado axialmente num estator, e podem ser operados continuamente e descontinuamente. Para a operação contínua os sistemas rotor-estator podem ser aproximados aos moinhos coloidais, com rotores lisos ou dentados que quebram as gotas da fase dispersa devido às tensões de corte em fluxos turbulentos ou laminares, no entanto não conseguem atingir diâmetros médios de gota abaixo de $1\mu\text{m}$ para fluxos laminares (Pacek, W.A et al, 2007).

Para operação descontínua o sistema rotor-estator consiste em pelo menos uma pá disposta axialmente e um estator concêntrico fixo, onde existem uma distância (*gap*) entre o rotor e o estator nunca superior a 0,5 mm (Vauthier, C. et al, 2017). Tal como os moinhos coloidais, este sistema também funciona como uma bomba centrífuga transportando a emulsão

automaticamente, ou seja, a emulsão é sugada axialmente para o meio do rotor circulando através das pás numa direção radial. À medida que o rotor roda gera vácuo que arrasta o líquido para dentro e para fora, resultando numa circulação do fluido. A energia que serve para a quebra de gotas é governada pelas forças de corte em fluxos turbulentos mas não em laminares como no caso dos moinhos coloidais, porque a velocidades de rotação muito elevadas o fluxo é altamente turbulento dando origem a uma série de turbilhões. O tamanho final de gota depende principalmente da potência do sistema e do tempo de residência que a emulsão permanece na “região de corte” A qualidade do produto final vai depender ainda do tempo de emulsificação, da geometria do sistema rotor-estator, do tamanho final da emulsão, da viscosidade dos dois líquidos, do emulsionante e da fração volumétrica das duas fases. Este tipo de homogeneizadores pode atingir velocidades rotacionais entre 5000 a 25000 rpm (Maa, et al. 1996), dependendo da geometria do rotor e são os mais usados na indústria farmacêutica, sendo possível fazer a sua transposição de escala sabendo as dimensões tanto do rotor como do estator, de maneira a sabermos a velocidade necessária para a escala piloto ou industrial.

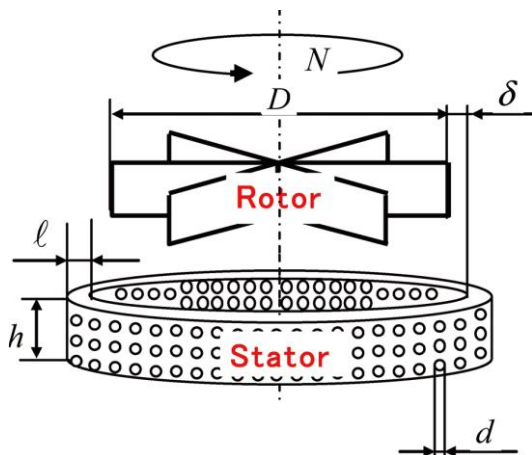


Figura 3 - Dimensões do rotor e estator (retirado de Kamiya, T., et al 2010).

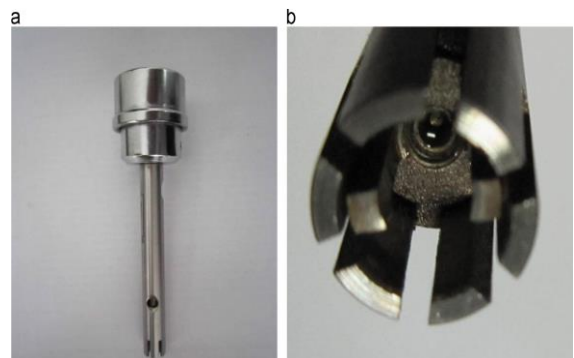


Figura 4 - Homogeneizador rotor-estator (retirado de Kamiya, T., et al 2010).

- **Agitadores de pás**

Os agitadores de pás (figura 5) são menos eficazes e não conseguem atingir velocidades de rotação iguais às dos homogeneizadores rotor-estator, para além disso as perdas de energia são muito maiores do que nos homogeneizadores rotor-estator (Dhankhar, P.,2014).

Homogeneizador rotor-estator (retirado de Kamiya, T., et al 2010).



Figura 5- Agitador de pás (fonte:www.directindustry.com).

A figura 6 mostra a diferença nos tamanhos de gotícula para cada tipo de homogeneização, onde se destacam a homogeneização por ultrassons e de alta-pressão como os que garantem tamanhos de gotícula mais pequenos ($<1\mu\text{m}$ para macroemulsões).

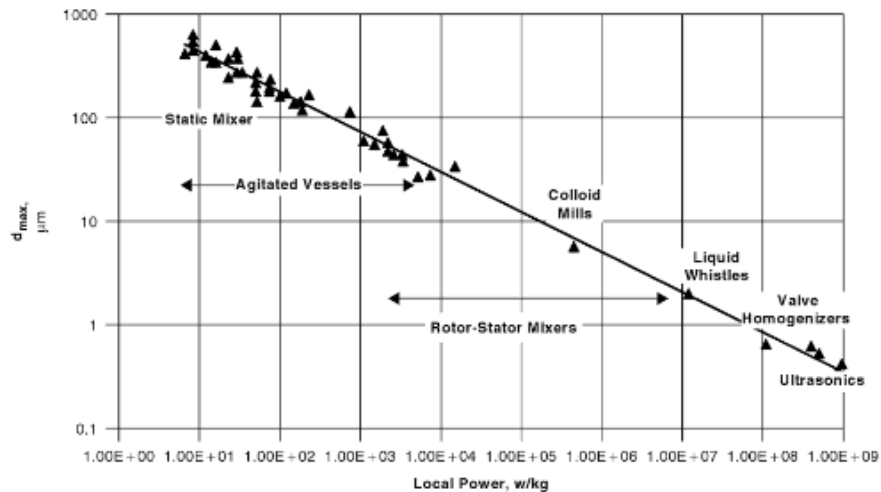


Figura 6 - Tamanhos de gotícula para cada tipo de homogeneização (retirado de: Paul, E. et al, 2004).

2.3 Estabilização de Emulsões

Uma emulsão é um conjunto de três variáveis, óleo, água e emulsionante. O emulsionante é uma substância que se adiciona à emulsão para a estabilizar permitindo que a fase aquosa e oleosa se dispersem uma na outra, ou simplesmente como complemento à formação da emulsão. É uma molécula que contém duas porções distintas: uma hidrofílica e outra hidrofóbica, daí serem chamadas de anfifílicas (Lachman, L. et al, 2001).

Além dos emulsionantes também os espessantes e os materiais de origem natural podem servir para estabilizar emulsões.

Emulsionantes

Os emulsionantes podem ser divididos em surfactantes ou tensioactivos, e estes em catiónicos, aniónicos, não-iónicos e anfotéricos. A sua principal característica é a maneira como formam uma película adsorvente que funciona como uma barreira, que previne fenómenos de coalescência ao redor das gotículas dispersas. A formação de emulsões apenas vai atingir uma estabilidade mínima se contiver pelo menos um destes agentes na sua composição, porque para certas formulações por vezes é necessário adicionar uma mistura de emulsionantes para garantir que a estabilidade é alcançada (Allen, L. et al, 2013).

Mecanismo de ação dos emulsionantes

Cada agente emulsionante é categorizado segundo o tipo de filme que formam em redor das gotículas. Há três tipos possíveis de filmes: os filmes monomoleculares, os filmes multimoleculares e os filmes de partículas sólidas. Este último tem sido recentemente usado na produção de emulsões, onde as partículas pequenas sólidas adsorvem na interface entre as duas fases. Quando as partículas são muito hidrofílicas mantêm-se na fase aquosa e o tamanho destas gotículas sólidas deve ser inferior em relação ao tamanho das gotículas da fase dispersa (Aveyard, R. et al, 2003). Os filmes monomoleculares são formados quando as gotículas se aproximam umas das outras impedindo a sua coalescência, porque se o emulsionante é ionizado forma partículas carregadas que se repelem entre elas, fazendo com que o sistema seja mais estável. Por fim, os filmes multimoleculares não reduzem a tensão superficial mas formam camadas fortes em redor das gotículas impedindo-as de se unirem.

HLB (*Hidrophilic-Lipophilic Balance*)

O equilíbrio hidrofílico-lipofílico foi primeiramente introduzido por William Griffin em 1948, que estabeleceu um sistema empírico para relacionar grupos hidrofílicos e hidrofóbicos de cada agente emulsionante. É um sistema baseado numa escala de 1 a 20, sendo que quanto mais hidrofílico for o emulsionante maior é o seu HLB. Este sistema baseia-se no facto de que cada agente emulsionante contém uma parte hidrofílica e outra hidrofóbica, e a solubilidade final depende da porção onde este está associado (Pasquali, R., et al, 2009).

Tabela 1- Escala HLB para diferentes emulsificantes. (Adaptada de Pasquali, R., et al, 2009).

Intervalos na escala HLB	Emulsificantes
2-3	Agente anti-espuma
3-6	Agentes emulsificantes A/O
7-9	Agentes de espalhamento e molhantes
8-16	Agentes emulsificantes O/A
13-15	Detergentes
15-18	Agentes solubilizantes

Podemos observar pela tabela 1 que foi estabelecido que os emulsionantes que estejam entre 3-6 favorecem emulsões A/O, e emulsionantes compreendidos entre 8-16 favoreçam emulsões O/A. No entanto cada emulsão é específica, ou seja, a escolha do emulsionante não pode ser só baseada nesta escala, ela também depende dos óleos usados, das respetivas proporções, ou se os óleos fazem parte da fase dispersa ou da fase contínua (Allen L. et al, 2013).

Para tornar a emulsão mais estável, o conjunto de emulsionantes adicionados tem de ter um número superior e outro inferior, para que o HLB da mistura atinja um valor ótimo que se situa nas emulsões O/A por exemplo, entre 11-12 (Nursakinah et al, 2013). Para o caso de emulsões múltiplas, o HLB não é possível de determinar, sendo que a solução passa por determinar o HLB da fase oleosa numa emulsão O/A (Yaqoob Khan et al, 2006).

Como nem todos os agentes emulsionantes são compatíveis, é necessário saber que tipo de emulsionantes existem e como se relacionam entre eles. Ainda assim há desvantagens associadas a esta escala como não ter em conta o efeito da temperatura, a presença de conservantes ou a concentração do emulsionante.

Espessantes

Destacam-se as argilas coloidais, a bentonite, silicatos de alumínio e magnésio e o gel de sílica. Todos eles são agentes emulsivos, mas normalmente utilizam-se como agentes viscosificantes na preparação de emulsões e podem formar emulsões A/O ou O/A dependendo da fase onde são adicionados. Promovem a estabilidade de emulsões e das suas gotículas, e podem atuar como aditivos tixotrópicos, segurando as gotículas de forma a resistir a deformações.

Materiais de origem natural

Os materiais de origem natural facilitam o crescimento microbiano, sendo por isso minuciosamente usados sob certas condições de operação, por isso é preferível para a formulação de emulsões que contenham estabilidade prolongada no tempo. Deste grupo destacam-se a cera de abelha, lanolina, extratos de sementes ou derivados da celulose.

2.4 Desestabilização de emulsões

A desestabilização ao longo do tempo pode ser avaliada pela aparição de vários fenómenos, como por exemplo o *creaming*, a floculação, a sedimentação, a coalescência ou o fenómeno de *Ostwald ripening*. Qualquer um destes fenómenos pode levar a que uma emulsão se torne instável, levando à agregação das gotículas e fazendo com que as fases da emulsão se separem, tornando-se irreversível.

2.4.1 Creaming

É um processo de separação gravitacional onde as gotas se movem para cima do líquido, porque têm uma densidade inferior ao líquido circundante. Estas gotas flutuam no líquido a uma razão que é determinada pela lei de Stokes:

$$V = \frac{2r^2(\Delta\rho)g}{9\eta} \quad (1)$$

onde r é o raio das gotas, $\Delta\rho$ é diferença de densidades específica entre as duas fases, v é a razão de *creaming*, g é a constante gravitacional e η é a viscosidade da fase contínua. Esse movimento forma uma camada espessa à superfície da emulsão, e essa camada tem a consistência de um creme e daí o nome, no entanto é temporária porque pode ser redistribuída com uma simples agitação, voltando novamente a ter uma configuração homogénea. Como a maioria das emulsões formadas são do tipo O/A, o *creaming* ocorre porque a maioria dos óleos tem densidade menor do que a fase contínua. Apesar de ser um processo reversível deve-se evitar que aconteça, porque se está a permitir que as gotículas se aproximem uma das outras podendo acontecer a sua coalescência ou floculação (Allen, L. et al, 2013)).

2.4.2 Floculação

A floculação é um processo em que há a agregação de gotas dispersas em aglomerados dentro da emulsão, onde apesar de as gotículas manterem a sua identidade, o agregado tem um comportamento único. Esta é a grande diferença entre a floculação e a coalescência, onde neste último as gotículas não permanecem intactas, nem sequer o filme interfacial.

A floculação ocorre quando a repulsão não é suficiente entre as gotículas, de maneira a mantê-las a uma distância suficiente onde as forças de van der Waals são fracas. Pode ser dividida em floculação primária e secundária, onde a segunda é passível de ser redispersa por simples agitação, no entanto a primária já é mais grave e apenas a alta densidade de carga nas gotas dispersas, provocará a formação de uma barreira energética que funcionará como “escudo” à incidência de floculação entre as gotículas (McClements, 2007). Portanto as partículas terão de estar carregadas eletronicamente e aí o potencial zeta deverá ser suficientemente elevado para manter as gotículas separadas. O processo de floculação normalmente antecede a coalescência, que é um processo irreversível e que provoca grande instabilidade nas gotículas

É necessário evitar que este processo ocorra porque ele aumenta o tamanho de gotícula em emulsões mais diluídas, fazendo com que acelere a separação gravitacional (separação de componentes de uma mistura com densidades específicas diferentes) que é o responsável pela diminuição do tempo de vida do produto final. Para além disso aumenta a viscosidade de emulsões, levando à formação de um gel para emulsões muito concentradas alterando a sua textura final. Para distinguir floculação de coalescência pode-se medir a distribuição de tamanhos de gotículas de uma emulsão antes e depois da adição de um defloculante apropriado. Se mesmo depois dessa adição a distribuição de tamanhos continuar igual, então o mais provável é a emulsão ter coalescido.

2.4.3 Sedimentação

Processo inverso do *creaming* porque as gotículas neste caso têm densidade superior à densidade do meio e portanto acumulam-se no fundo da emulsão. É também um processo passível de ser revertido, com recurso a uma agitação moderada. Existem técnicas de medição da sedimentação, que obtêm informações sobre o tamanho de gotícula de uma emulsão medindo a velocidade com que as gotículas sedimentam. (Schramm, L. et al, 2005).

2.4.4 Coalescência

Fenómeno que ocorre quando a tensão interfacial diminui à superfície da separação de fases, levando à agregação de partículas. No entanto este processo ao contrário da floculação, não pode ser revertido recorrendo apenas a agitação, é necessário introduzir uma maior quantidade de emulsificante alterando a formulação inicial. Esta agregação vai levar a uma maior separação de fases (McClements, 2007). Este processo pode também acontecer como resultado direto da colisão de gotículas, resultando na sua fusão devido à fraca ação repulsiva

não sendo capaz de evitar a sua aproximação e posterior colisão, ou pode ocorrer como resultado de uma interação prolongada de duas ou mais gotículas.

A coalescência é um fenómeno complexo que depende não só de forças gravitacionais, mas também de forças coloidais, hidrodinâmicas e mesmo mecânicas, ou seja, uma maneira de prevenir a coalescência passa por evitar a floculação das gotas, prevenir o *creaming* ou reduzir as tensões de cisalhamento na aplicação de forças mecânicas (McClements, 2007). Se isto não for suficiente pode-se utilizar emulsionantes orientados para a interface da emulsão, para que haja uma união entre as fases que impeça a coalescência (Tadros, 2013).

A formação de gotículas parcialmente coalescidas, ou seja, gotas que se juntaram mas que ainda não formaram uma gota perfeita, é um fenómeno chamado de coalescência parcial (Benjamins, Jan 2009). Este fenómeno é muito estudado na indústria alimentar porque quando comemos emulsões (maionese por exemplo) a boca promove tensões que aumentam a probabilidade de haver coalescência entre as gotículas (Frederik, E. et al 2010). A coalescência parcial é fortemente influenciada pela existência de bolhas de ar (Mulder, H. et al 1974).

2.4.5 Ostwald Ripening

Processo no qual as gotículas maiores crescem à custa das gotículas menores através da difusão molecular da fase dispersa de uma gota para a outra (Kabalnov, 2001). Isto acontece porque a solubilidade do soluto quando incorporado em gotículas esféricas aumenta à medida que o tamanho de gotícula diminui, ou seja, há uma concentração de soluto maior à volta de gotículas pequenas do que em gotículas maiores. Isto significa que as gotículas mais pequenas dissolvem-se com mais facilidade, enquanto que as gotículas maiores por serem mais insolúveis tendem a aumentar ainda mais de tamanho. Isto pode ser demonstrado na equação seguinte:

$$\frac{2\gamma V_m}{r} = RT \times \ln \frac{S_r}{S_0} \quad (2)$$

S_r – Solubilidade da fase dispersa com gotícula de raio r [mol/L]

S_0 – Solubilidade da fase dispersa com gotícula de raio infinito [mol/L]

R – Constante universal dos gases perfeitos [$J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$]

T – Temperatura da fase dispersa [K]

γ – Tensão interfacial [$N \cdot m^{-1}$]

V_m – Volume molar [$L \cdot mol^{-1}$]

r – raio da gotícula [m]

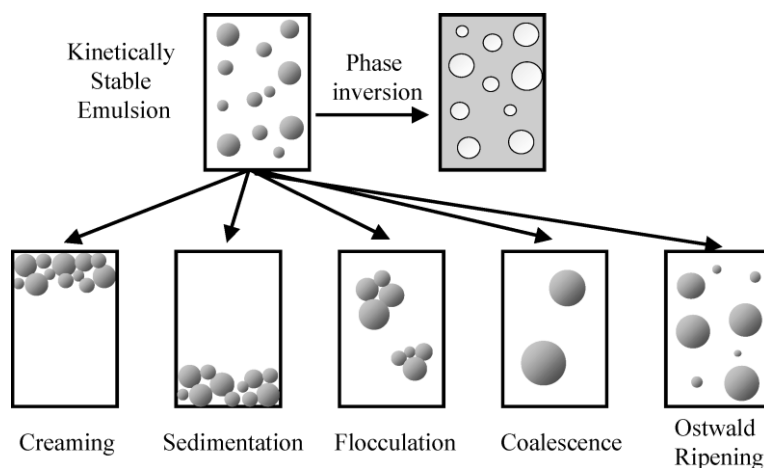


Figura 7- Mecanismos de desestabilização de emulsões (retirado de McClements, 2007).

Para evitar que este fenómeno ocorra deve-se tentar garantir uma distribuição homogênea do tamanho de partículas e isso pode ser garantido à custa das condições de homogeneização (Binks, B., 1998).

2.4.6 Contaminação microbiana

A proliferação de bactérias e fungos podem desestabilizar a formação de emulsões, porque conseguem funcionar a várias temperaturas (incluindo a ambiente) e a vários intervalos de pH. Para evitar isso são definidas especificações para o controlo de qualidade do produto acabado que evitem que estes microrganismos interferiram com a estabilidade das emulsões. Uma das soluções pode passar pela incorporação de conservantes que diminuam a população microbiana durante o processo de fabrico e previnam que haja um crescimento da mesma. Esta contaminação manifesta-se em mudanças de pH, nas propriedades sensoriais (cor, odor) e na hidrólise das gorduras presentes na formulação.

Estes microrganismos manifestam-se mais em emulsões que contenham uma maior proporção da fase aquosa, porque quanto maior esta for maior irá ser a probabilidade de haver uma proliferação microbiana (Jyothi et al, 2010). Podemos então concluir que em emulsões A/O a probabilidade de deterioração microbiana é menor do que em emulsões O/A, porque se o óleo for a fase contínua, ele irá atuar como uma barreira para a propagação de microrganismos no produto. Já foi demonstrado que as bactérias degradam emulsionantes não iónicos e aniónicos (Mahato, R.et al, 2011)

2.5 Emulsões farmacêuticas para aplicação cutânea

Sistemas dispersos como as emulsões podem ser administrados por via oral, transdermal, tópica, parenteral ou oftalmológica (Nielloud, F. 2000). No entanto cada uma

destas vias tem uma biodisponibilidade específica, não tendo todas a mesma eficácia no tratamento. As vias de administração mais usadas para emulsões são a tópica e a transdermal, porque são as que garantem que uma maior fração de produto atinja o sítio-alvo. Estas duas vias de administração reduzem as complicações gastrointestinais por inibição da enzima COX-1 e que podem advir da sua aplicação por via oral, minimizam a exposição sistémica e permitem atingir altas concentrações locais no sítio-alvo. A via tópica é a aplicação por via externa, ou seja na pele, de um fármaco ou um sistema contendo um fármaco e distingue-se das outras porque o efeito é local e não sistémico, apesar de haver fármacos tópicos que têm efeitos sistémicos porque conseguem atingir a corrente sanguínea depois de serem absorvidos pelos tecidos.

A absorção tópica de fármacos tem sido bem recebida nos últimos anos e tem apresentado vantagens, nomeadamente ao nível da biodisponibilidade em relação à absorção oral (Garg, S. et al, 2010). No entanto existem sempre fatores internos e externos que afetam a absorção de forma tópica dos fármacos sejam eles fisiológicos ou físico-químicos, como a espessura da pele, pH da pele, inflamação da pele, fluxo sanguíneo ou o grau de ionização, peso molecular e o coeficiente de partição. Quando se opta por uma preparação tópica deve-se ter em consideração certos requisitos, para garantir que temos a certeza que é a forma de dosagem mais adequada, como por exemplo a eficácia do veículo (este deve ter uma ação refrescante, um efeito de secagem ou um efeito emoliente), correlação entre o tipo de preparação e o sítio onde ela vai ser aplicada ou a possibilidade de haver irritação na pele aquando da sua aplicação.

As aplicações tópicas têm como vantagens a boa aceitação por parte do paciente, a possibilidade do paciente se automedicar, a eliminação do metabolismo de primeira passagem (concentração do fármaco que é reduzida pelo fígado antes de atingir a circulação sistémica), a eliminação da incompatibilidade gastrointestinal ou a facilidade para terminar o tratamento quando necessário. Como desvantagens contam-se a baixa permeabilidade através da pele, a irritação da mesma ou a possibilidade de aparição de reações alérgicas (Goday Bujan et al, 2009). A produção de um produto tópico bem-sucedido tem de contemplar sempre estes dois critérios de arranque: a seleção e a estabilidade dos excipientes escolhidos para a formulação e o mecanismo de penetração na pele.

Este último conceito segue a lei da difusão de Fick, que é dada pela equação:

$$J = -D \times \frac{dc}{dx} \quad (3),$$

onde D é o coeficiente de difusão, J o fluxo e dc/dx é o gradiente de concentração por unidade de comprimento. Esta lei descreve a quantidade de soluto transferida em função da concentração dos vários ingredientes, o tamanho da superfície e a permeabilidade da pele. A permeabilidade da pele é influenciada por várias razões, sendo as mais comuns a humidade ou os efeitos oclusivos (impedem que a pele perca água por evaporação) dos excipientes. A combinação destes fatores pode alterar a libertação do fármaco no sítio-alvo.

2.6 Caracterização de emulsões

Existem inúmeras técnicas para analisar as características físico-químicas ou para avaliar a estabilidade de emulsões. Neste último são normalmente usados ensaios *standard* da indústria farmacêutica e que passam por sujeitar a emulsão a condições extremas, tanto de temperatura, centrifugação ou agitação forte, durante tempos pré-estabelecidos pelas diretivas que se usam para o fabrico de produtos farmacêuticos. Estas condições de temperatura podem variar entre a temperatura ambiente ou temperatura mais agrestes (60 °C) durante um mínimo de 1 mês até um máximo de 1 ano. Este tipo de ensaios serve sobretudo para avaliar a estabilidade do sistema a condições adversas e visualizar quais as características que se alteraram com o passar do tempo, sejam elas a viscosidade, tamanhos de gotícula ou se houve separação de fases. A caracterização da própria emulsão é feita através de uma série de técnicas que foram sugeridas pela AFNOR (*Association Française de Normalisation*), que é um grupo que congrega muitas empresas de certificação e de desenvolvimento tecnológico e que estabeleceu protocolos mínimos que contêm variadas técnicas que se devem adotar para caracterizar sistemas dispersos. Estas técnicas vão desde da análise da distribuição de tamanhos de gotículas, à avaliação da reologia da emulsão, medição de propriedades electroforéticas, medição da tensão interfacial ou a medição da sedimentação.

Claro que a escolha das técnicas vai sempre depender de qual é o objetivo científico, das condições do equipamento disponível e da quantidade de informação que é necessária fornecer ao regulador para aprovação no mercado. De seguida ir-se-ão resumir as medições mais recorrentes para sistemas dispersos e que englobam áreas de interesse como a análise da microestrutura, das propriedades electroforéticas ou das propriedades elásticas das emulsões.

2.6.1 Análise da distribuição de tamanhos de partícula

A análise da distribuição de tamanhos de partícula pode ser efetuada por várias técnicas: espectroscopia por difração a laser, Coulter Counter, espectroscopia por correlação de fotões ou espectroscopia ultrassónica. As 3 primeiras requerem diluição prévia das amostras. O

método mais utilizado é o de difração a laser, que mede as distribuições de tamanho das partículas através da medição das variações angulares na intensidade da luz que é disperso à medida que o feixe de laser interage diretamente com as partículas dispersas da amostra. No caso de partículas pequenas (que é o pretendido), elas irão dispersar a luz em ângulos maiores para que depois a dispersão angular seja analisada, de maneira a calcular o tamanho das partículas com base na teoria de difusão de luz de Mie, que se encontra incorporada com o *software* do equipamento (Stojanovic, Z. et al, 2012). Esta teoria usa um modelo com base no diâmetro equivalente (diâmetro baseado na área média projetada das partículas) e requer o conhecimento de propriedades óticas da amostra a ser medida e do dispersante, neste caso o índice de refração das duas fases e a absorvância da fase dispersa. O índice de refração de uma substância é o rácio entre a velocidade da luz no ambiente de referência (vácuo) e na substância (partícula). No caso de as partículas serem dispersas num fluido, o ambiente de referência é o meio onde as partículas se dispersam.

Esta técnica é adequada para medição de partículas entre 0,3-3000 µm e os resultados são expressos em % volume vs diâmetro da partícula. Esta % volumétrica é calculada pela intensidade da luz difratada em cada ângulo. Por fim permite ainda calcular o diâmetro médio da partícula, definido como diâmetro médio de Sauter d_{32} (diâmetro médio por área de superfície das partículas medidas) e o índice de polidispersão que é dado por:

$$\frac{d[90]-d[10]}{d[50]} \quad (4)$$

onde $d[x]$ é o tamanho médio da partícula em volume sob o qual $[x]$ % do peso total da amostra permanece (Allen, L. et al, 2013). O tamanho de partícula depende fortemente do método de fabrico da emulsão e da concentração de emulsionante usada. A difração a laser utiliza atualmente a teoria de Mie em detrimento da aproximação de Fraunhofer, porque esta não considerava as propriedades óticas do material e porque não considera apenas a luz difratada. Os equipamentos mais recentes já utilizam tecnologia sem esta aproximação.

A espectroscopia por correlação de fótons baseia-se na flutuação instantânea da luz dispersa que surge através da interação das partículas no interior da amostra, sujeitas a movimentos aleatórios com um feixe de luz polarizada. Esta técnica comparativamente com outras é inferior na amplitude de tamanhos medidos (0,3 nm-1µm), e a luz dispersa pelas partículas será analisado num detetor acoplado a um *software*, colocado num determinado ângulo que irá depender da localização da luz incidente. Usando estas duas técnicas, os valores

que sejam reportados durante as medições devem ser uma média de pelo menos duas medições. As distribuições de partículas podem ser classificadas em três categorias:

- Distribuição polidispersa: sistema não apresenta modelo definido de distribuição;
- Distribuição monomodal: contém apenas um pico na distribuição que é detetado;
- Distribuição multimodal: contém mais do que um pico diferente na distribuição;

Aplicando estas técnicas para o caso das emulsões, foi demonstrado que o tamanho de gotícula diminui com o tempo de homogeneização usando um homogeneizador rotor/estator (Maa et al, 1996). Também os turbilhões gerados pelo misturador são importantes porque serão eles que vão quebrar a fase dispersa em gotículas. Para além disso o tamanho de gotícula diminui com o aumento da quantidade de emulsionante (Maa et al, 1996).

2.6.2 Reologia

A reologia é o estudo do fluxo de matéria principalmente no estado líquido, no entanto avalia também sólidos que sob determinadas condições não se deformam elasticamente quando lhes é aplicada uma força (Briceño, M., 2000). É o ramo da ciência que estuda a viscosidade, a elasticidade e a plasticidade de um material, sendo aplicada a todas as substâncias que têm uma microestrutura complexa como suspensões, polímeros, lamas, sangue ou aditivos alimentares. O aparelho usado para medir todas estas propriedades chama-se reómetro. Existem 2 tipos, os reómetros que controlam a tensão de corte ou deformação de corte e que são chamados de rotacionais, ou os que aplicam tensões ou deformações extensivas que são os capilares. Os fluidos dividem-se em newtonianos e não newtonianos e o que os difere é que a relação entre a tensão de corte (ou cisalhamento) e a velocidade de corte não é linear. Isto significa que um coeficiente de viscosidade não pode ser definido para os fluidos não newtonianos, existindo sim uma relação entre a viscosidade aparente e a tensão de corte ou a velocidade de corte. A tabela 2 resume as propriedades dos fluidos não newtonianos.

Tabela 2- Reologia de fluidos não-newtonianos (fonte: https://en.wikipedia.org/wiki/Non-Newtonian_fluid).

Categorias dos fluidos não Newtonianos	Propriedades dos fluidos a analisar	Consequências observáveis	Exemplos de fluidos
Viscoelasticidade	Viscosidade e elasticidade	Combinação de efeitos elásticos e viscosos	Alguns lubrificantes, <i>chantilly</i>
Viscosidade dependente do tempo	Reopexia	Viscosidade aparente aumenta com a duração da tensão	Líquido sinovial, Tinta de impressão
	Tixotropia	Viscosidade aparente diminui com a duração da tensão	logurte, goma xantana, géis gelatinosos e de pectina, argila, suspensões coloidais
Viscosidade independente do tempo	Espessamento	Viscosidade aparente aumenta com o aumento da tensão	Suspensões de amido em água
	Pseudoplasticidade	Viscosidade aparente diminui com o aumento da tensão	Ketchup, xaropes, sangue, revestimentos em silicone

O carácter newtoniano de uma emulsão pode ser definido pela concentração da fase dispersa, ou seja, no caso de uma emulsão O/A quanto menos concentrada for a fase oleosa mais “newtoniano” será o seu comportamento, no entanto a adição de espessantes pode mudar o comportamento pseudoplástico da emulsão, fazendo com que passe a apresentar um comportamento não newtoniano. A viscosidade aparente é dada por:

$$\eta = \frac{\tau}{\gamma} \quad (5)$$

onde τ é a tensão de corte ou de cisalhamento [Pa], γ a velocidade de corte [s^{-1}] e η é a viscosidade aparente [Pa.s].

Pseudoplasticidade

Comportamento típico para fluidos não newtonianos onde a viscosidade diminui com o aumento da velocidade de corte. Este tipo de comportamento está associado a soluções poliméricas ou suspensões como sangue, tinta ou o *ketchup*. Este tipo de comportamento é considerado por alguns cientistas como um caso especial da tixotropia, porque o tempo que é necessário para a recuperação da microestrutura do líquido ao seu estado inicial é extremamente

rápido, e a viscosidade do líquido volta ao normal assim que se retira a tensão quase instantaneamente (Barnes, H. et al, 1989).

Tixotropia

É uma propriedade pseudoplástica mas que é dependente do tempo, ou seja, um sistema que exiba um comportamento tixotrópico é aquele que exibe viscosidades mais baixas à medida que se aumenta a tensão de cisalhamento, retornando sempre à sua forma original após um intervalo de tempo (Barnes, H. et al, 1989). Os géis e os coloides são exemplos de fluidos tixotrópicos porque exibem uma forma estável quando estão em repouso, mas quando agitados tornam-se líquidos. Este comportamento dependente do tempo é corretamente calculado se o teste de tensão de cisalhamento for efetuado sob uma carga constante durante o intervalo de teste a que o fluido é sujeito.

Reopexia

Propriedade rara dos fluidos não-newtonianos e que também é dependente do tempo, no entanto aqui há um aumento da viscosidade após a tensão ser aplicada, retornando à sua forma original depois de um intervalo de tempo (Barnes, H. et al, 1989). Exemplos de fluidos que apresentam um comportamento reopético são as pastas de gesso ou os lubrificantes. Existe um enorme interesse na indústria militar para usar materiais reopéticos em veículos de combate ou para proteção corporal.

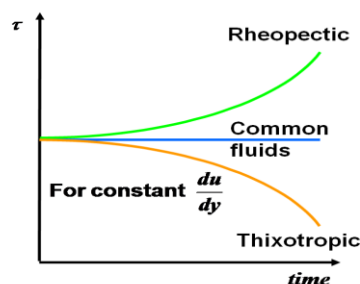


Figura 8- Tensão de corte em função do tempo para fluidos newtonianos, tixotrópicos e reopéticos (fonte: https://en.wikiversity.org/wiki/Fluid_Mechanics_for_Mechanical_Engineers/Introduction)

Ensaio reológico

Para a realização de ensaios reológicos, é necessário esperar entre 24-48 horas depois de a emulsão ser preparada de maneira a que a viscosidade atinja o valor correspondente (Lachman,L., 2001).

O aparelho que vai medir estas propriedades todas é o reómetro e existem 2 tipos, os reómetros rotacionais e os capilares. O reómetro rotacional é um aparelho sensível o suficiente para medir a viscoelasticidade de polímeros e outros materiais, mas também para medir a

viscosidade de soluções poliméricas diluídas e é muito eficiente porque combina a determinação de propriedades de deformação dando ao mesmo tempo a estabilidade ao material. Possui 2 formas de atuar, ou por rotação ou por oscilação, sendo que a primeira mede a viscosidade dinâmica (para fluidos newtonianos ou não-newtonianos) e a segunda mede as propriedades dinâmicas do material, tais como o módulo de elasticidade, o ângulo de fase e a tixotropia (Mezger, T. 2006). Resumidamente, a amostra é colocada num sistema de medição, normalmente sob a forma de um cone, cilindro ou placa e que ao rodar, aplica a tensão requerida. Todas estas medições são feitas com as amostras e o sistema de medição em ambiente com temperatura controlada. Este reómetro executa dois tipos de testes: o estacionário e o oscilatório. O teste estacionário submete a emulsão a uma tensão de corte (τ) num determinado intervalo [0,2-120 Pa] (Masmoudi, H. et al, 2006). Esta tensão permite a medição de dois parâmetros, a viscosidade aparente (η_0) e a tensão de cedência (τ_0). Pode-se calcular a tensão de cedência através do modelo de Herschel-Bulkley:

$$\tau = \tau_0 + k \times \gamma^n \quad (6)$$

com τ (Pa) a representar a tensão de corte, γ (s⁻¹) a velocidade de corte, n o índice de fluxo e k o índice de consistência. Com os diversos valores da viscosidade medidos em função da tensão de corte compila-se um gráfico onde se retira o valor da viscosidade aparente (máximo), e o valor da tensão de cedência (valor máximo que o material suporta até começar a sofrer deformação definitiva) (Masmoudi, H. et al 2006).

O segundo teste é o da reologia oscilatória ou dinâmica e permite obter as propriedades viscoelásticas de sistemas dispersos e permite calcular o módulo de elasticidade G' , o módulo da viscosidade G'' , a tangente de perda $\tan \delta$ e o módulo complexo G^* . Se o módulo de elasticidade G' for superior a G'' então estamos perante um material mais elástico que viscoso, para além disso o módulo de elasticidade também está diretamente relacionado com o rácio de coalescência (Mezger, T., 2006). A medição da reologia oscilatória dá-nos a informação sobre o fenómeno da floculação na emulsão estudada.

O reómetro capilar é baseado na extrusão controlada de uma amostra, em que as propriedades deformativas são caracterizadas sob condições de alta pressão e a elevadas temperaturas. A amostra é colocada dentro do cilindro do sistema com a temperatura controlada e a matriz capilar (com dimensões dadas pelo fabricante) é colocada no cimo desse cilindro. Um pistão é usado para forçar a amostra pela matriz capilar, e a força aplicada é medida à entrada da matriz. A velocidade de corte pode ser variada para produzir uma curva de fluxo

(viscosidade vs velocidade de corte) e a viscosidade é calculada pelo conhecimento das dimensões da matriz capilar, da velocidade e da pressão usada no pistão.

2.6.3 Potencial zeta

Para a produção de emulsões estáveis é necessário a adição de um agente emulsionante, ou uma mistura de emulsionantes, à água e ao óleo. Este agente emulsionante vai atuar como uma barreira para impedir que haja coalescência entre as gotas e vai formar um filme interfacial que vai produzir um efeito de repulsão elétrica entre elas. Se estivermos a utilizar um emulsionante iónico, a monocamada vai ser adsorvida e vai ser criada uma dupla camada em redor das gotas. Esta dupla camada é eletricamente carregada na interface entre a água e o emulsionante, o que vai fazer com que se crie um efeito repulsivo entre as gotas de óleo impedindo a coalescência entre elas. Esta carga elétrica na interface da emulsão não pode ser medida diretamente e é aí que entra o conceito de potencial zeta, que pode ser definido como o potencial entre a superfície da camada de iões e a superfície da partícula e a região neutra da solução. Ele está relacionado com as propriedades electroforéticas das gotículas, ou seja, a mobilidade das partículas (se forem positivamente carregadas movem-se na direção dos elétrodos negativos, se forem carregadas negativamente farão o percurso inverso) no campo elétrico da superfície, e é determinado medindo a velocidade de deriva das partículas nesse campo elétrico (Sze, A. et al, 2003).

A medição do potencial zeta é baseada na equação de Smoluchowski (Jayme, M.L. et al, 1999) que foi desenvolvida em 1916:

$$v_E = 4\pi\epsilon_0\epsilon_r \frac{\zeta}{6\pi\mu} (1 + \kappa r) \quad (7),$$

onde ϵ_0 é a constante dielétrica relativa, ϵ_r é a permissividade elétrica, μ a viscosidade da solução, r é o raio da partícula, κ é o parâmetro de Debye-Huckel, ζ é o potencial zeta e por fim v_E corresponde à mobilidade das partículas. Segundo o autor a ação do campo elétrico nos iões da dupla camada que faz com que haja movimento do líquido é chamada de retardação electroforética, sendo que é a força dominante durante o processo e assume que o movimento da partícula é igual ao movimento do líquido.

O potencial zeta estará sempre dependente do ambiente em que a emulsão é colocada, ou seja, ele estará sempre relacionado com determinadas características químicas da superfície (especificamente pH e força iónica). É irrelevante dizer que se mediu o potencial zeta da superfície sem se especificar as condições químicas em que se efetuou essas medições. Quando o potencial zeta é relativamente alto ($> 25\text{mV}$) as forças repulsivas excedem as forças atrativas,

se o valor for inferior a 25mV o contrário acontece e as partículas juntam-se levando à floculação (McClements, 2007). No caso concreto de certas emulsões, alguns estudos demonstraram que com um pH igual a 7 e uma baixa concentração de eletrólito, a emulsão terá um valor entre -40 e -50mV, o que é suficiente para fornecer uma boa estabilidade e uma validade de 2 anos (McClements, 2007).

2.7 Scale-up

O *scale-up* é o planeamento de um processo que já foi realizado a uma escala menor do que aquela que se quer implementar. É a transição de um processo que foi efetuado a uma escala laboratorial para uma escala piloto, ou da escala piloto para a industrial. É aconselhado que não se efetuem transposições de escala bruscas, ou seja, por exemplo passar da escala laboratorial para a escala industrial sem um passo intermédio, porque as condições de operação podem não ser reprodutíveis.

Uma transposição de escala bem sucedida não significa que os resultados sejam iguais para as duas escalas, mas sim que os resultados sejam previsíveis e aceitáveis. No entanto é de evitar erros durante a transição porque estes custam dinheiro, tempo e levam a perdas na qualidade e segurança.

Existem três tipos de aproximações que é possível fazer durante este planeamento, são elas aproximações geométricas, aproximações térmicas e aproximações mecânicas (Levin, 2001).

Para o caso da emulsificação existem duas abordagens: ou pelos números adimensionais (número de Reynolds, número de Froude) ou pela potência por unidade de volume (Wibowo, C. et al., 2001). A abordagem dos números adimensionais passa pela aproximação do número de Reynolds do agitador, do número de Weber (W_e) ou do número de Froude (F_r) para as duas escalas.

2.7.1 Análise dimensional

A análise dimensional é uma ferramenta que reduz o número de variáveis de um sistema através de números adimensionais que as englobem, ou seja, o número de grupos adimensionais irá sempre ser menor do que as variáveis em estudo porque elas irão estar agrupadas nesses grupos. Isto permite extrapolar os dados obtidos a uma escala para a outra ou correlacionar dados experimentais. Este conceito é baseado no princípio fundamental que uma fórmula matemática pode ser apenas válida, quando a equação de processo é dimensionalmente homogénea (Zlokarnik, M., 1991).

A análise dimensional tem como vantagens a redução do número de parâmetros requeridos para definir o problema, fornece informação suficiente para a transposição de escala e dá-nos uma visão sobre a natureza física do processo.

Para o caso da agitação de emulsões e considerando que os agitadores das duas escalas são iguais, o número de Reynolds de um agitador é dado por:

$$N_{Re} = \frac{D^2 N \rho}{\eta} \quad (8),$$

onde D é o diâmetro do agitador[m], N a velocidade rotacional do agitador[s⁻¹], ρ é a massa volúmica [kg.m⁻³] e η é a viscosidade newtoniana[Pa.s]. O número de Reynolds representa o rácio entre as forças de inércia e as forças viscosas num fluido, e quanto menor for este valor maior a influência da viscosidade no caudal de fluxo. Se for considerada uma agitação mecânica o número de potência é dada por:

$$N_p = \frac{P}{\rho N^3 D^5} \quad (9),$$

onde P é a potência[W], ρ a massa volúmica, N é a velocidade rotacional do agitador e D o diâmetro do agitador.

Depois de calculado o número de Reynolds do agitador da escala laboratorial assume-se que $N_{Re \text{ lab}} = N_{Re \text{ pil}}$. e calcula-se a velocidade de rotação do agitador para a escala piloto mantendo as outras variáveis constantes. Por fim calcula-se o número de potência graficamente através do número de Reynolds, e posteriormente a potência do agitador pela equação 9.

Outro dos números adimensionais usados é o número de Froude que é importante em situações em que existe formação de vórtice durante a agitação (Paul, E. et al, 2004) e é dado por:

$$F_r = \frac{R \omega^2}{g} \quad (10),$$

onde R é o raio do agitador [m], ω é a velocidade angular do agitador[rad/s] e g a força gravítica[m/s]. Por fim temos o número de Weber que é usado como medição relativa entre as forças de inércia e as tensões de superfície do fluido, e é dada pela equação 11:

$$W_e = \frac{\rho v^2 l}{\sigma} \quad (11),$$

onde ρ é a densidade volumétrica, v a velocidade do fluido[m/s], l é o comprimento característico(tipicamente é o diâmetro das gotas) [m] e σ é a tensão de superfície [N/m]. Todos estes números adimensionais servem para fazer uma transposição de escala bem sucedida.

3. Materiais e métodos

3.1 Formulação do produto

Devido ao conteúdo confidencial deste produto não é possível apresentar a formulação quantitativa da emulsão cutânea, no entanto na tabela 3 está apresentada a formulação qualitativa.

Tabela 3- Formulação qualitativa da emulsão cutânea.

Composto	Função
Álcool cetílico	Emoliente
Di-isopropiladipato	Emoliente
Monoestearato de glicerilo	Emulsionante
Estearato de macrogol	Emulsionante
Silicato de alumínio e magnésio	Espessante
Álcool benzílico	Conservante
X	Princípio ativo
Citrato de sódio	Regulador de pH
Ácido cítrico	Regulador de pH
Água purificada	Veículo

A fase oleosa contém os emolientes, emulsionantes e o princípio ativo, enquanto que a fase aquosa é constituída pelo veículo e pelos reguladores de pH. As emulsões preparadas no decorrer deste trabalho são do tipo O/A.

As quantidades usadas nesta formulação foram baseadas em patentes publicadas e em informações internas de carácter confidencial.

3.2 Emulsificação à escala laboratorial

Primeiramente são fundidos os compostos da fase oleosa num copo de 800 ml a uma temperatura definida e de seguida aqueceu-se num outro copo com as mesmas dimensões, a fase aquosa à mesma temperatura da fase oleosa de forma a não haver um ΔT significativo entre elas. A fase seguinte consistiu na adição da fase oleosa à fase aquosa no caso da emulsificação direta ou na adição da fase aquosa na fase oleosa no caso da emulsificação inversa, e esta adição

foi realizada de igual maneira para os dois métodos, ou seja, com o mesmo tempo de adição e em quantidades aproximadamente iguais de cada vez. Esta adição foi feita durante 20 minutos e com velocidades de homogeneização entre 2000 e 4000 rpm usando um homogeneizador Ultra Turrax T-50 (figura 9). O resultado é uma pré-emulsão O/A de cor branca e aspeto leitoso.

Em paralelo ocorre a hidratação do espessante, que é adicionado à pré-emulsão à medida que se agita mecanicamente a uma velocidade superior a 500 rpm. Depois de adicionar cuidadosamente o espessante à pré-emulsão, adicionam-se os restantes compostos já depois do arrefecimento ter começado (arrefecimento natural mas com manutenção da agitação), e por fim ajusta-se o volume de água e mede-se o pH da emulsão final. Inicialmente fez-se a hidratação do espessante com agitação magnética mas depois concluiu-se (como se verá na secção 4.1) que esta agitação era de todo insatisfatória, tendo-se então afinado o procedimento de hidratação com um agitador mecânico de hélice.



Figura 9-Homogeneizador Ultra Turrax T50 (fonte:www.daigger.com)

3.3 Hidratação do espessante

De acordo com os primeiros ensaios chegou-se à conclusão que era necessário fazer um estudo prévio da hidratação do espessante, porque este acarreta condições de agitação e de temperatura específicas. Este espessante é uma argila que tem de ser hidratada para otimizar a sua performance, é um ótimo estabilizante de emulsões O/A e A/O e mantém as gotas da fase dispersa separadas, para além disso não é afetado pelo calor e inibe a coalescência das gotículas aumentando a viscosidade da fase dispersa da emulsão. Para garantir que o espessante está nas condições ideais para ser adicionado à pré-emulsão ele terá de ser hidratado previamente e tem de se ter em conta a velocidade de agitação, o tempo da agitação e a temperatura da hidratação. A temperatura da hidratação neste caso é a temperatura a que está o veículo quando é adicionado o espessante. Quanto maior for essa temperatura maior o benefício para a dispersão final.

A otimização da hidratação do espessante teve em conta o apuramento do tempo de agitação ótimo que a dispersão tem de cumprir para se atingir uma viscosidade ótima. Para isso fixou-se o tipo de agitação, a temperatura e a velocidade, variando-se apenas o tempo de agitação. Preparou-se uma dispersão a 5% do espessante em água, num copo de 800 ml com um agitador Heidolph equipado com uma hélice de diâmetro 3 vezes inferior ao diâmetro do copo e uma velocidade superior a 500 rpm (figuras 10 e 11). Foram retiradas amostras aos 20, 40, 60, 80 e 100 minutos e mediu-se a viscosidade aparente para esses tempos no reómetro rotacional Haake RS1 (figura 14). A viscosidade das amostras foi medida após 3 dias para despistar erros. As condições usadas na hidratação do espessante são aquelas que o fabricante considera como mínimos para se poder alcançar uma boa dispersão, mas que podem variar dependendo das condições existentes no laboratório.



Figura 10 – Agitador mecânico Heidolph (fonte:www.ictsl.net).



Figura 11 - Réplica da hélice usada no agitador mecânico (fonte:www.ictsl.net)

3.4 Caracterização do produto

O protocolo de caracterização foi realizado 24 horas e 7 dias após o fabrico das emulsões e armazenadas a 23°C sendo que ainda foram recolhidas amostras que ficaram em estabilidade acelerada numa estufa a 50°C e que foram caracterizadas 7 e 14 dias após o seu fabrico para avaliar o seu comportamento em condições extremas de temperatura. Três lotes seleccionados foram caracterizados e comparados com um produto de referência.

Potencial zeta

Para medir o potencial zeta usou-se o Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments, Lda) disponibilizado pelo Departamento de Engenharia Química (DEQ) na Faculdade de Ciências e Tecnologias de Coimbra. Foi necessário diluir a amostra porque as amostras eram viscosas, por isso definiu-se uma diluição à razão de 1µl de emulsão para 100 ml de água (Roland, I. et al, 2003) e o pH foi mantido igual ao medido no final do fabrico para não haver desvios na

comparação. Depois de diluída, a amostra foi colocada 15 minutos num agitador magnético e foram realizados pelo menos dois ensaios com cinco leituras cada de forma a assegurar a reprodutibilidade das medições. Este aparelho mede primeiro a mobilidade electroforética das gotículas dispersas na fase contínua e depois automaticamente calcula o potencial zeta usando a equação de Smoluchowski. A temperatura de medição foi 25°C, sendo que a recolha dos dados foi obtida pelo *software* Zetasizer.



Figura 12- Zetasizer Nano ZS (fonte:www.malvern.com).

Distribuição de tamanhos de gotícula

Para a distribuição de tamanhos de gotícula recorreu-se ao Mastersizer 2000E (Malvern Instruments, Lda) disponibilizado pelo DEQ. Este aparelho utiliza a técnica de LDS (difração laser) e consiste num instrumento ótico, numa unidade de dispersão (Hydro2000MU) e num computador com o *software* apropriado de leitura, sendo ainda necessário introduzir os índices de refração, tanto da fase contínua como da fase dispersa. Para a fase contínua foi usado o índice de refração da água (1,33), mas para a fase dispersa recorreu-se à média dos índices de refração dos compostos da fase oleosa (1,43), para além disso a absorvância foi considerada igual a 0. Foram efetuados pelo menos dois ensaios com 20 leituras cada e foram avaliados os seguintes parâmetros: D_{50} , D_{90} e o D_{32} e o gráfico da distribuição de tamanhos (tamanho de gotícula μm vs % volumétrica). O D_{50} e o D_{90} são parâmetros característicos que mostram que 50% ou 90% da distribuição está abaixo do valor resultante enquanto que a sua diferença encontra-se acima e o D_{32} é diâmetro médio por área de superfície das gotículas. O limite de obscuração situou-se entre 10 e 13% e foram colocadas 3 gotas de emulsão na unidade de dispersão a 2000 rpm.



Figura 13- Mastersizer 2000E (fonte: www.malvern.com).

Reologia

Para além dos testes reológicos ao espessante mediu-se a reologia do produto acabado usando um reómetro rotacional Haake RS1 (ThermoFisher Scientific) de cone e prato disponibilizado pelo DEQ. O cone tem um diâmetro de 60mm e um ângulo de 1° e o prato é de titânio e tem 60mm de diâmetro. Foram realizados dois ensaios para cada amostra sendo que se efetuou um teste estacionário, que serviu para avaliar o comportamento reológico da amostra sob várias velocidades de corte e saber qual o valor da viscosidade aparente de referência. Então para este teste foi definido um intervalo de velocidades de corte (γ) entre 0,1-100 s⁻¹ (Masmoudi, H. et al, 2006) e foram feitos um teste ascendente e outro descendente, registando-se a ocorrência ou não de histerese. A área de histerese entre as curvas de ida e volta define a energia requerida para romper a estrutura de rede do material (Banker, G.S. et al, 2002). O resultado é um gráfico com o comportamento da viscosidade aparente para várias tensões de corte ($\eta=f(\gamma)$), onde é de esperar que o comportamento reológico da emulsão seja influenciado pelo espessante. Os ensaios foram realizados com recurso a um banho térmico à temperatura de 25 °C.



Figura 14- Reómetro rotacional Haake RS1 (fonte: www.thermofisher.com)

Microscopia ótica com análise de imagem

As emulsões foram observadas recorrendo ao microscópio ótico Olympus BH-2 acoplado a um sistema de análise de imagem AnalySIS disponibilizado pelo DEQ. As imagens recolhidas foram observadas com duas ampliações diferentes, 20 e 40x sendo que se

depositou uma quantidade pequena de emulsão sobre a lâmina de vidro cobrindo depois com uma lamela.

Testes de estabilidade

Os testes de estabilidade permitem evidenciar a qualidade do produto e o seu tempo de vida sob condições extremas de temperatura, humidade e exposição à luz. Neste caso foi avaliada a sua exposição a temperaturas elevadas durante um período de tempo não superior a duas semanas após o seu fabrico porque não foi possível avaliar durante um período mais alargado. Para isso foram recolhidas amostras de dois lotes (lotes 6 e 7) que foram colocadas numa estufa a 50°C durante duas semanas, sendo que foram retiradas porções dessas amostras para serem caracterizadas 7 e 14 dias após o seu fabrico de acordo com o protocolo de caracterização acima descrito.

3.5 Modelo de *scale-up*

Tendo em conta que as instalações piloto estão definidas, o modelo de *scale-up* vai incidir sobre a velocidade dos agitadores e homogeneizadores sendo que todas as outras condições de operação se vão manter inalteradas (temperatura, tempo de mistura, ordem de adição). O *scale-up* vai ser proposto para um reator piloto com capacidade de 10L e irá servir de base para o fabrico futuro desta emulsão cutânea. O reator piloto está equipado com um agitador de âncora e um homogeneizador rotor-estator acoplado.

Para o modelo proposto de *scale-up* é assumido que os agitadores das escalas são iguais e considera-se que o número de Reynolds do agitador laboratorial é igual ao número de Reynolds do agitador piloto, porque o que se quer garantir é uma boa circulação do fluido no reator. Este número de Reynolds posteriormente servirá para determinar qual a velocidade rotacional do agitador do reator piloto. Esta aproximação do número de Reynolds é feita com o pressuposto que os agitadores nas duas escalas são semelhantes, no entanto na prática não será bem assim, porque o agitador à escala laboratorial é do tipo hélice e o piloto é do tipo âncora.

Para a velocidade de homogeneização já é mais complexo porque o mecanismo e as semelhanças entre os homogeneizadores são fulcrais para se conseguir um *scale-up* correto, e para isso será necessário conhecer as dimensões detalhadas dos equipamentos. É necessário conhecer os diâmetros do rotor e estator, a espessura da parede do estator, a largura da fenda entre o rotor e o estator, a altura do estator e o diâmetro do buraco do estator. Para os dois casos o homogeneizador é do tipo rotor-estator, e será proposto um modelo que considera que a densidade energética no fluido agitado (ϵ , medida em $W/kg = m^2/s^3$), é constante para as duas

escalas (Kamiya, T.et al, 2010). Esta densidade energética é proporcional à potência do homogeneizador por unidade de massa do fluido e é dada pela equação:

$$\varepsilon_t = C_h \frac{N^4}{V} t \quad (12),$$

onde C_h é o coeficiente de homogeneização [m^5], t é o tempo de operação [s], N a velocidade rotacional do homogeneizador [s^{-1}], e V o volume total de fluido [m^3]. O coeficiente de homogeneização depende da geometria do homogeneizador rotor-estator e é dado pela equação 14 (Kamiya, T.et al, 2010):

$$C_h = A\pi^4 n_r (D + 2\delta) D^3 h \left(\frac{4l}{d} + 1 \right) \left(\frac{N_p}{N_{qd}\pi^2} - 1 \right) \quad (13),$$

onde A é o rácio de abertura do estator, n_r o número de pás do rotor, D o diâmetro do rotor[m], δ é a largura do *gap* entre o rotor e o estator[m], l é a espessura da parede do estator [m], h é a altura do estator [m], d o diâmetro da abertura do estator e N_p e N_{qd} são adimensionais e representam o número de potência e o número de bombagem do homogeneizador respetivamente (calculados graficamente). Para calcular a velocidade do homogeneizador considera-se que $\varepsilon_{t \text{ lab}} = \varepsilon_{t \text{ pil}}$, calcula-se o coeficiente de homogeneização para cada escala e por fim obtém-se a velocidade de homogeneização do rotor-estator piloto.

3.6 Plano de experiências

Foram fabricados inicialmente quatro lotes laboratoriais de 200 ml cada de forma a afinar condições de operação e testar os dois métodos de emulsificação para a emulsão cutânea, dois lotes pelo método direto e dois pelo método inverso, com duas velocidades de homogeneização diferentes para cada método. Estes quatro lotes continham a mesma concentração de espessante, que foi hidratado e agitado magneticamente durante 40 minutos. Foram feitas observações a nível macroscópico destes lotes 24 horas e 7 dias após fabrico com armazenamento à temperatura de 23°C.

Posteriormente foram fabricados mais três lotes laboratoriais onde o objetivo foi avaliar a estabilidade das emulsões sob condições de temperatura diferentes ao longo do tempo, variando o método de emulsificação (direto ou inverso) e a concentração do espessante (já devidamente hidratado conforme referido na secção 3.3). O método de fabrico destes lotes foi semelhante aos anteriores, à exceção da hidratação do espessante e da velocidade de homogeneização que foi mantida constante (2000 rpm) para estes lotes. Um resumo das condições de operação e variações testadas para cada lote encontra-se na tabela 4.

Tabela 4- Resumo das condições de operação e variações testadas para cada lote.

Lote	Tamanho de lote (ml)	Método de emulsificação	Velocidade de homogeneização (rpm)	Tempo de homogeneização (min)	Concentração do espessante (g/ml)	Hidratação espessante (min)	Temperatura final (°C)
Lote 1	200	Direto	2000	20	Y	40	27,1
Lote 2	200	Direto	4000	20	Y	40	27,0
Lote 3	200	Inverso	4000	20	Y	40	27,4
Lote 4	200	Inverso	2000	20	Y	40	27,3
Lote 5	400	Direto	2000	20	Y	80	27,5
Lote 6	400	Inverso	2000	20	Y	80	27,1
Lote 7	400	Inverso	2000	20	1,25*Y	80	27,3

A estabilidade foi avaliada a duas temperaturas diferentes de repouso, 23 e 50°C, 24 horas, 7 e 14 dias após fabrico, através de testes de caracterização: medição do potencial zeta das gotas, medição da distribuição de tamanhos, medição do perfil reológico, observação por microscopia ótica e observação macroscópica. Para além destes três lotes foi também caracterizado um produto comercial que servirá como base de comparação para a emulsão. O lote 5 foi caracterizado apenas 24 horas após fabrico porque os resultados obtidos para esse tempo encontraram-se muito diferentes do produto de referência, e por isso foi descartado como se mostrará mais adiante.

Foram efetuados testes de caracterização apenas para três lotes (além do produto de referência) por falta de recursos (tempo e matérias primas disponíveis à data). Um quadro resumo dos testes de caracterização realizados aos três lotes e ao produto de referência encontra-se na tabela 5.

Tabela 5- Quadro resumo dos testes de caracterização.

Caracterização	Lote 5	Lote 6	Lote 7	Produto referência
Observação macroscópica	✓	✓	✓	-
Potencial zeta	✓ [1]	✓ [1], [2], [3], [4]	✓ [1], [2], [3], [4]	✓
Distribuição de tamanhos	✓ [1]	✓ [1], [2], [3], [4]	✓ [1], [2], [3], [4]	✓
Reologia	✓ [1]	✓ [1], [2], [3], [4]	✓ [1], [2], [3], [4]	✓
Microscopia ótica	✓ [1]	✓ [1], [2]	✓ [1], [2]	✓

Nota: [1] - medição após 24 horas @ 23°C; [2] - medição após 7 dias @ 23°C; [3] - medição após 7 dias @ 50°C; [4] - medição após 14 dias @ 50°C.

4 Resultados e discussão

4.1 Observação macroscópica

Observa-se pela figura 15 que os lotes 1,2,3 e 4 já apresentavam sinais de desestabilização visíveis a olho nu 24 horas após fabrico, ou seja, com gotas de óleo coalescidas, no entanto apenas 7 dias após o seu fabrico é que a desestabilização é mais notória (figura 16), observando-se mesmo em dois dos lotes uma separação de fases. A figura 17 mostra que macroscopicamente não se visualizam gotas coalescidas 7 dias após fabrico para os lotes 5,6 e 7, o que permite concluir que esta estabilização pode ser atribuída à hidratação do espessante que como se verá mais adiante é fundamental para manter a emulsão estabilizada ao longo do tempo.

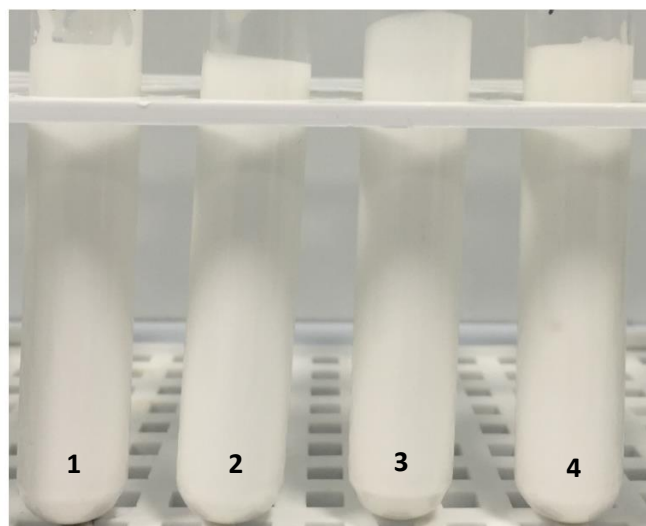


Figura 15- Lotes 1,2,3 e 4 fotografados 24 horas a @23 °C após fabrico.



Figura 16- Lotes fotografados 7 dias @23 °C após fabrico.

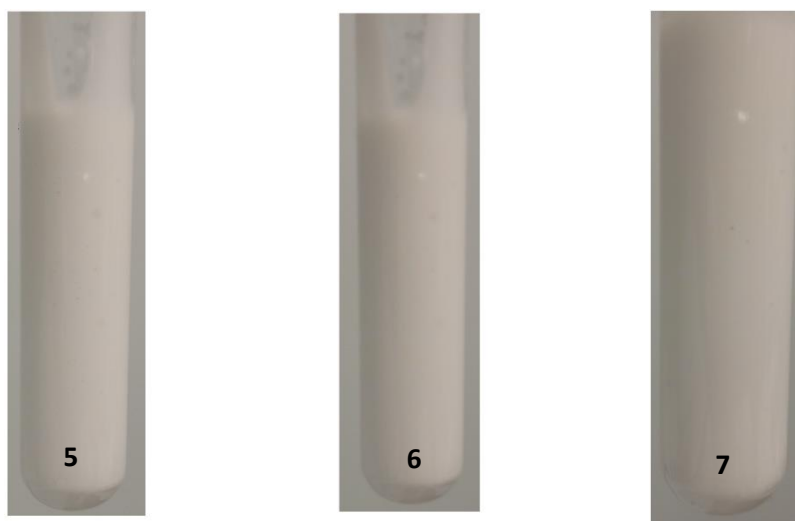


Figura 17- Lotes 5,6 e 7 fotografados 7 dias após fabrico @23 °C.

4.2 Hidratação do espessante

Para se avaliar o comportamento do espessante para vários tempos de hidratação mantendo iguais as condições de agitação e temperatura, foi selecionado um tempo total de ensaio 100 minutos e retirou-se amostras da dispersão aos 20, 40, 60, 80 e 100 minutos, medindo a viscosidade no reómetro rotacional à medida que eram retiradas. O tempo total de hidratação foi selecionado porque mostrou-se durante este teste que a viscosidade de referência se tornou constante durante dois tempos consecutivos (80 e 100 minutos). A viscosidade aparente foi medida em função de um intervalo de velocidades de corte, entre 0,1 e 100 s^{-1} , e a dispersão continha uma concentração de espessante igual à usada na formulação da emulsão cutânea. A figura 18 mostra a viscosidade aparente para cada tempo de hidratação.

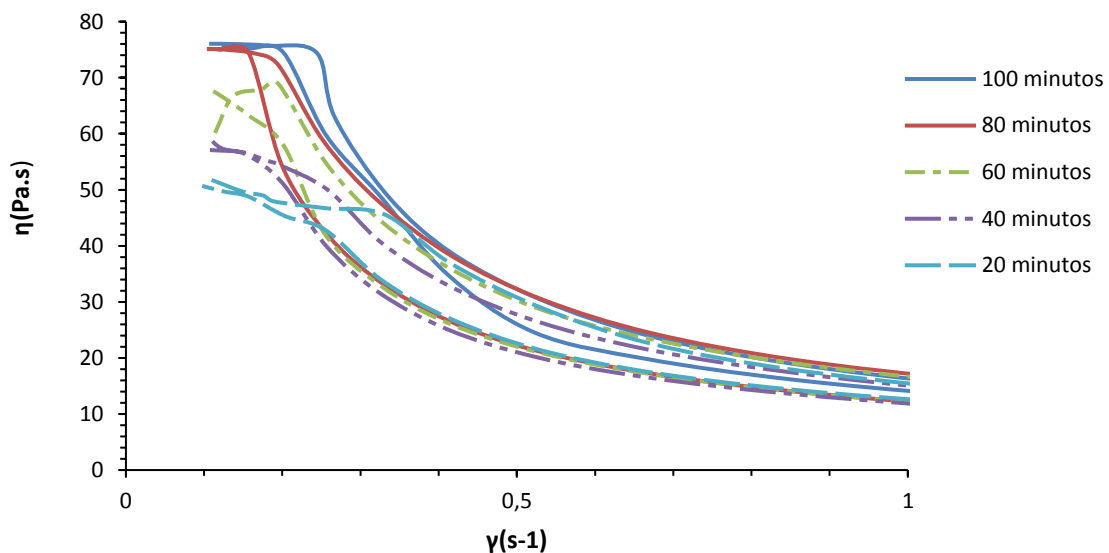


Figura 18- Viscosidade aparente vs Velocidade de corte para os vários tempos de hidratação do espessante.

A figura 18 mostra que até aos 60 minutos o espessante ainda não se encontra estabilizado, mas que a partir daí e até aos 100 minutos há uma estabilização da viscosidade, ou seja, a viscosidade absoluta para as mesmas velocidades de corte é aproximadamente igual tanto para 80 como para 100 minutos de hidratação. O espessante tem um comportamento pseudoplástico, ou seja, a viscosidade aparente diminui com o aumento da velocidade de corte e com o aumento da tensão de corte e normalmente o tipo de fluidos que apresenta esta característica recupera a sua viscosidade depois de a tensão ser retirada. Os perfis aqui

representados apresentam uma velocidade de corte até 1 s^{-1} porque a partir deste valor a viscosidade torna-se constante.

Para despistar quaisquer erros na medição as amostras retiradas foram colocadas em repouso e foram novamente medidas 3 dias depois chegando à mesma conclusão, apesar de se verificar um ligeiro aumento da viscosidade para todos os tempos de hidratação, que se justifica devido às características do próprio espessante que está em constante maturação (Ciullo, P., 1981). Segundo as instruções do fabricante deste espessante após a sua hidratação, há a formação de uma estrutura coloidal tridimensional chamada “castelo de cartas”, que vai ser a responsável pelas características reológicas do espessante hidratado. Esta estrutura quando formada favorece o aumento rápido da viscosidade mas à medida que o tempo passa, esse aumento acaba por acontecer a um ritmo mais baixo (Ciullo, P., 1981).

Foi então escolhido o tempo de hidratação igual a 80 minutos porque para além de se ter demonstrado que a viscosidade aparente absoluta é constante no intervalo entre 80 e 100 minutos, acresce o facto de ser mais fácil mitigar a evaporação da água em comparação com um tempo de 100 minutos. Este protocolo de hidratação do espessante foi usado para o fabrico dos lotes 5,6 e 7.

4.3 Potencial zeta

Como foi referido na secção 3.4, a medição do potencial zeta (\overline{Zp}) segue um protocolo de diluição devido à grande viscosidade do produto e porque se a concentração da amostra for demasiado elevada, o feixe de laser será atenuado pelas partículas, reduzindo assim a luz dispersa detetada. Foi medido o potencial zeta dos lotes 5,6,e 7 às 24 horas e 7 dias após o seu fabrico e armazenados a $23 \text{ }^\circ\text{C}$, e três amostras desses lotes após colocação na estufa a 50°C foram medidos 7 e 14 dias após o fabrico e foram comparadas com o produto de referência, cujos resultados encontram-se na tabela 6.

Tabela 6- Comparação do potencial zeta entre lotes fabricados e produto de referência.

Lote	Condições de armazenamento	\bar{Zp} (mv)	Desvio padrão (mv)
5	24 horas @ 23°C	-17,9	4,1
	7 dias @ 23°C	-18,4	4,0
6	24 horas @ 23°C	-25,0	3,7
	7 dias @ 23°C	-26,2	4,0
	7 dias @ 50°C	-24,5	4,4
	14 dias @ 50°C	-29,0	4,0
7	24 horas @ 23°C	-21,5	3,8
	7 dias @ 23°C	-26,0	3,8
	7 dias @ 50 °C	-24,2	3,9
	14 dias @ 50 °C	-34,3	4,4
Produto de referência	23 °C	-22,4	4,2

Segundo a tabela 6 verifica-se que o potencial zeta mais baixo é o do lote 5 que corresponde à emulsão fabricada pelo método direto, os outros dois lotes fabricados pelo método inverso apresentam valores mais concordantes com o produto de referência sendo que até são superiores. Verificou-se uma ligeira subida do potencial zeta para ambos os lotes passados 7 dias a 23°C mas que está dentro do erro experimental, no entanto constata-se que há uma diminuição do potencial zeta nas amostras que ficaram na estufa durante 7 dias, mas a 14 dias o potencial zeta aumentou para os dois lotes. A temperatura em si pode não ser o motivo principal, mas sim uma prolongada exposição a essa temperatura. Apesar de não haver uma justificação plausível para as discrepâncias entre os valores do potencial zeta para as amostras em estufa a 7 e 14 dias, sabe-se no entanto que quanto maior for o valor do potencial zeta maior serão as forças repulsivas entre as gotículas e mais estável será a emulsão, e isso verifica-se para os dois lotes aos 14 dias@50°C. De referir que o pH foi medido no final do fabrico e verificou-se que é aproximadamente igual para todos os lotes (~ 5,6). Os gráficos da distribuição do potencial zeta para cada lote encontram-se em anexo (Anexo I).

4.4 Distribuição de tamanhos de gotícula

Os resultados obtidos no LDS servem para avaliar a distribuição de tamanhos de gotícula dos lotes 5,6 e 7 e aferir se existe uma tendência para o seu aumento. Estas medições foram realizadas 24 horas e 7 dias após o fabrico e armazenadas a 23°C com o intuito de provar se os tamanhos de gotícula aumentam com o passar do tempo. Comparou-se os resultados obtidos para cada método de emulsificação de maneira a sustentar a escolha final do método de fabrico. As amostras na estufa a 50°C foram medidas 7 e 14 dias após o fabrico.

As figuras 19, 20, 21, 22 e 23 mostram a distribuição de tamanhos de gotícula em função da percentagem volumétrica.

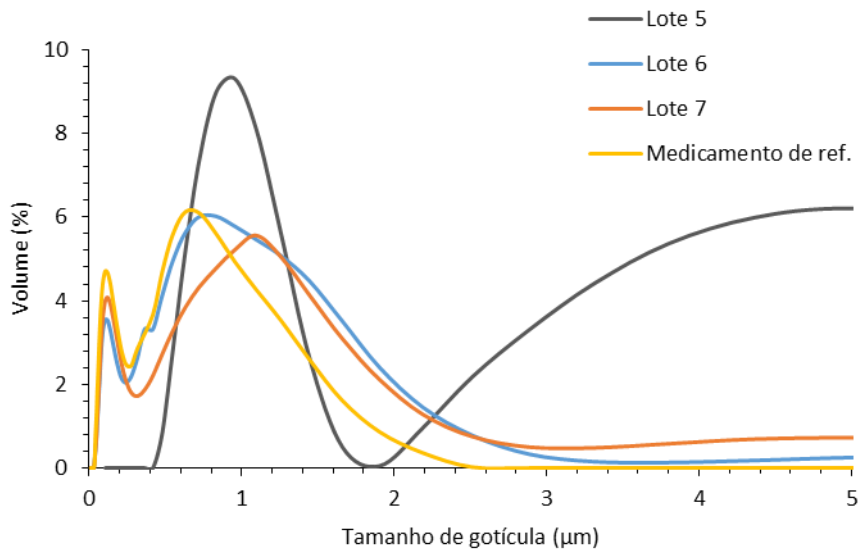


Figura 19- Distribuição de tamanhos de partícula 24 horas após fabrico @23°C.

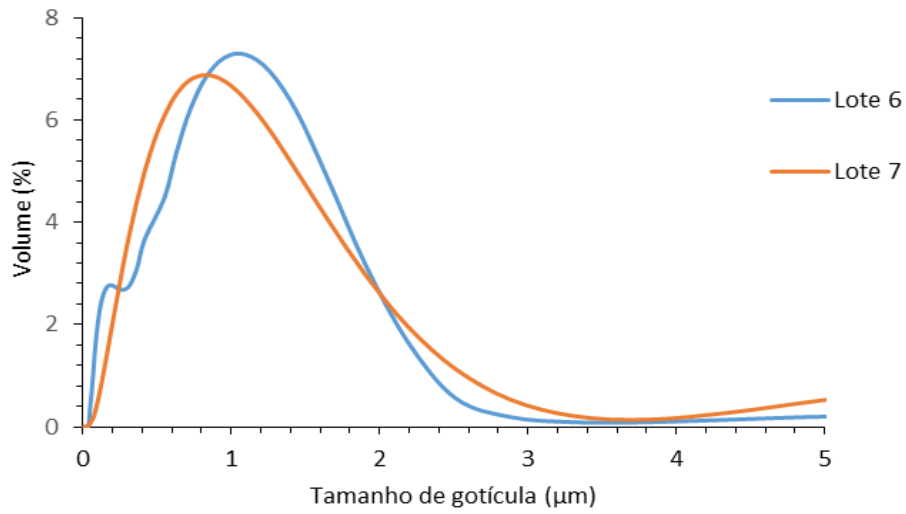


Figura 20- Distribuição de tamanhos de gotícula 7 dias após fabricação @23°C.

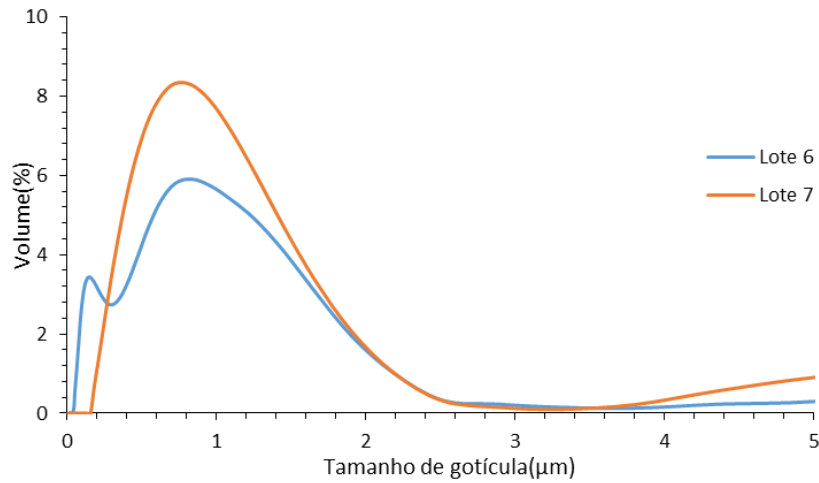


Figura 21- Distribuição de tamanhos de gotícula após 7 dias após fabricação @ 50 °C.

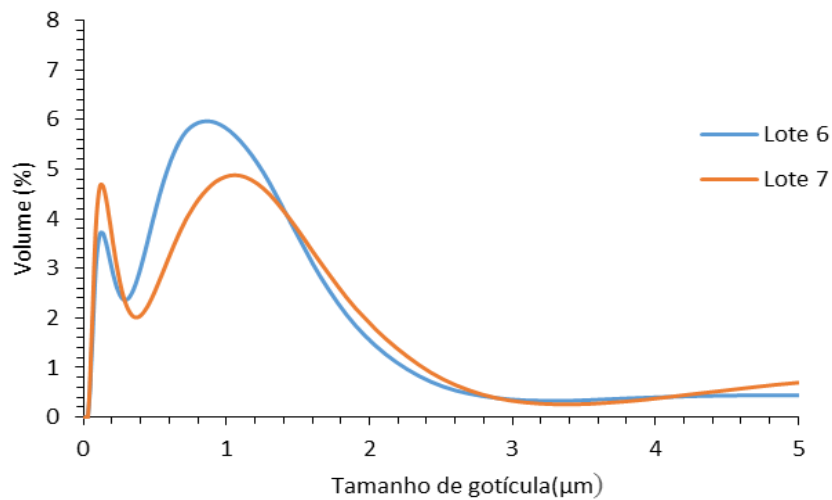


Figura 22- Distribuição de tamanhos de gotícula 14 dias após fabricação @ 50°C.

Desenvolvimento e otimização do método de fabrico de uma emulsão cutânea – Scale-up produtivo

Além das distribuições de tamanhos de gotícula para cada lote há também a comparação entre os parâmetros característicos D_{10} , D_{50} , D_{90} e D_{32} medidos ao longo do tempo. Estes valores são depois confrontados com os do produto de referência de modo a excluir aqueles que se encontrarem muito longe. A tabela 7 mostra-nos se existe ou não muita disparidade entre os diâmetros médios de gotícula das emulsões cutâneas e do produto de referência.

Tabela 7- Comparação dos diâmetros médios de gotícula entre os lotes laboratoriais e o produto de referência

Lote	Condições de armazenamento	$\overline{D}_{(10)}$ (μm)	$\overline{D}_{(50)}$ (μm)	$\overline{D}_{(90)}$ (μm)	$\overline{D}_{[32]}$ (μm)
5	24 h @ 23°C	0,66	1,27	6,20	1,31
6	24 h @ 23°C	0,10	0,51	1,29	0,27
	7 dias @ 23°C	0,10	0,55	1,38	0,27
	7 dias @ 50°C	1,09	1,39	1,47	0,34
	14 dias @ 50 °C	0,09	0,56	1,43	0,23
7	24 h @ 23°C	0,09	0,59	1,76	0,23
	7 dias @ 23 °C	0,23	0,69	1,85	0,47
	7 dias @ 50 °C	0,42	0,90	2,08	0,78
	14 dias @ 50 °C	0,17	0,45	1,70	0,21
Produto de referência	23 °C	0,08	0,36	1,12	0,2

O lote 5 foi automaticamente excluído aquando das medições 24 horas após o fabrico porque como se pode observar pela figura 19 e pela tabela 7, o valor do D_{90} que é o fator comparativo mais comum é 5x superior aos lotes 6 e 7 para as mesmas condições de fabrico e de armazenamento, e como os tamanhos das gotículas tendem a aumentar ao longo do tempo podemos excluir este lote porque se encontra muito longe dos valores obtidos para o produto de referência. O lote 5 permite ainda concluir que emulsões fabricadas pelo método de emulsificação direta tendem a formar tamanhos de gotícula maiores do que a emulsificação inversa. Tanto o método de emulsificação como a concentração dos emulsionantes são os principais fatores para garantir tamanhos de gotícula pequenos, mas tendo em conta que a

concentração dos emulsionantes é igual para os todos os lotes, o que acaba por ser determinante é o método de emulsificação. Por este motivo optou-se por não continuar as medições para este lote.

Em relação ao lote 6 e 7 são distintos na quantidade de espessante e os valores dos diâmetros médios de gotícula mostram que não existe uma diferença muito significativa entre eles. As emulsões estáveis têm o D_{32} menor que $0,5\mu\text{m}$ (Paul, E. et al, 2004), o que se confirma para todos os lotes menos o lote 5. Os diâmetros de gotícula das amostras que foram colocadas em estufa aumentaram durante 7 dias, mas diminuíram após 14 dias, o que prova que a temperatura é um fator a ter em conta na estabilidade a longo prazo das emulsões, no entanto como o espaço temporal para estas medições foi curto comparado com o *standard* na indústria farmacêutica (3 a 9 meses), é difícil tirar uma conclusão definitiva sobre a estabilidade a longo prazo da emulsão cutânea. A homogeneização rotor-estator tem um papel fundamental na obtenção destes tamanhos de gotícula (Liu, Chenwei, et al 2013). Comparando os valores dos diâmetros médios de gotícula dos lotes 6 e 7 com o produto de referência concluímos que não há uma diferença significativa entre eles, tanto nos lotes a temperatura ambiente como os que ficaram na estufa, ou seja, as gotículas estão “congeladas” não havendo contacto entre elas que proporcione a sua junção. As tabelas da evolução dos tamanhos de gotícula encontram-se em anexo (anexo II).

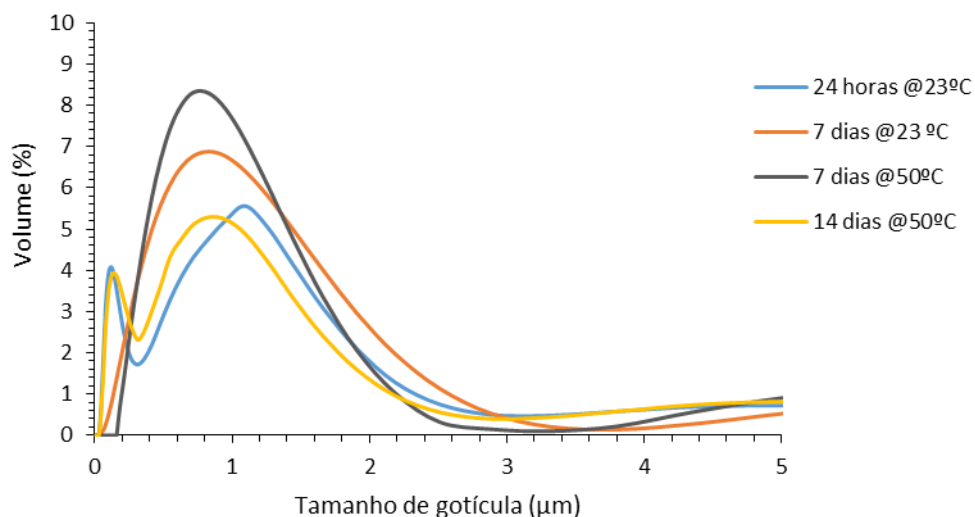


Figura 23- Evolução da distribuição de tamanhos de gotícula para o lote 7 para várias condições após fabrico.

Relativamente às distribuições do lote 7 concluímos pela figura 23 que existe um pequeno aumento dos tamanhos de gotícula para o lote 7 a 23°C , tal como para a amostra 7 dias em estufa. Os resultados para a amostra em estufa após 14 dias são difíceis de explicar, porque

houve uma diminuição dos tamanhos de gotícula ficando bastante próxima dos tamanhos medidos 24 horas após o seu fabrico. Não há uma justificação plausível para isto, mas se associarmos estes valores aos do potencial zeta para o mesmo lote nas mesmas condições (tabela 6) concluímos que esta amostra 14 dias armazenada a 50°C está a evoluir para uma estabilidade próxima da ideal.

4.5 Reologia

Foi realizado um teste estacionário para avaliação da viscosidade aparente em função da velocidade de corte [0-1-100 s⁻¹] no reómetro rotacional. O plano para a caracterização foi o mesmo que se usou na distribuição de tamanhos e no potencial zeta, ou seja, lote 5,6 e 7 medidos 24 horas e 7 dias após fabrico e armazenados a 23°C, e as amostras em estufa (50°C) medidas 7 e 14 dias após fabrico. Os valores finais foram comparados com o produto de referência.

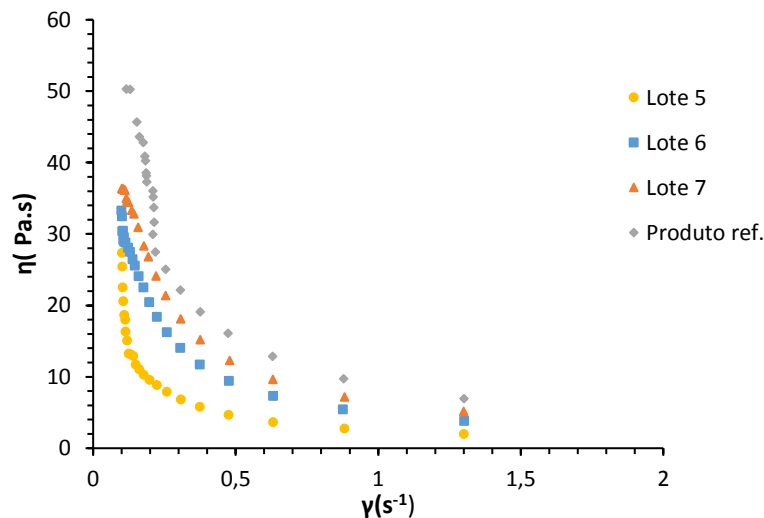


Figura 24- Viscosidade aparente em função da velocidade de corte das amostras a @23 °C 24 horas após fabrico.

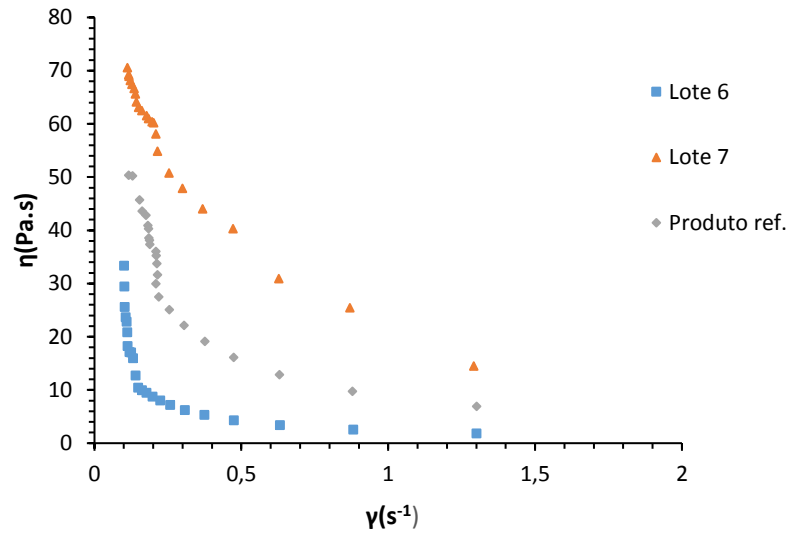


Figura 25- Viscosidade aparente em função da velocidade de corte das amostras @23 °C 7 dias após fabrico.

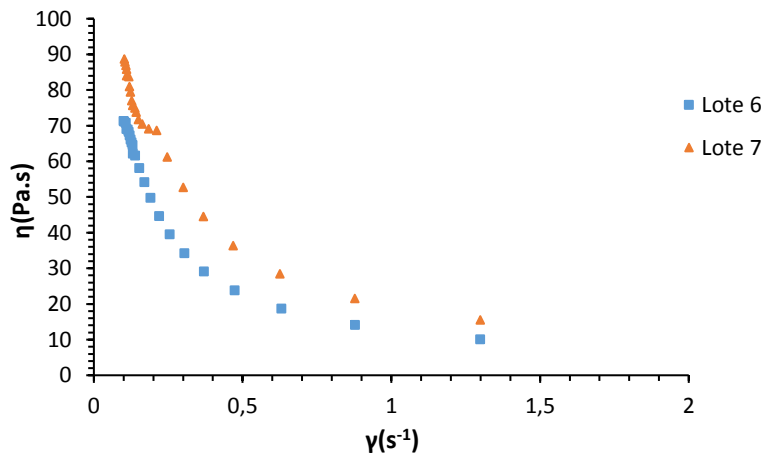


Figura 26- Viscosidade aparente em função da velocidade de corte de amostras 7 dias após fabrico a @50 °C.

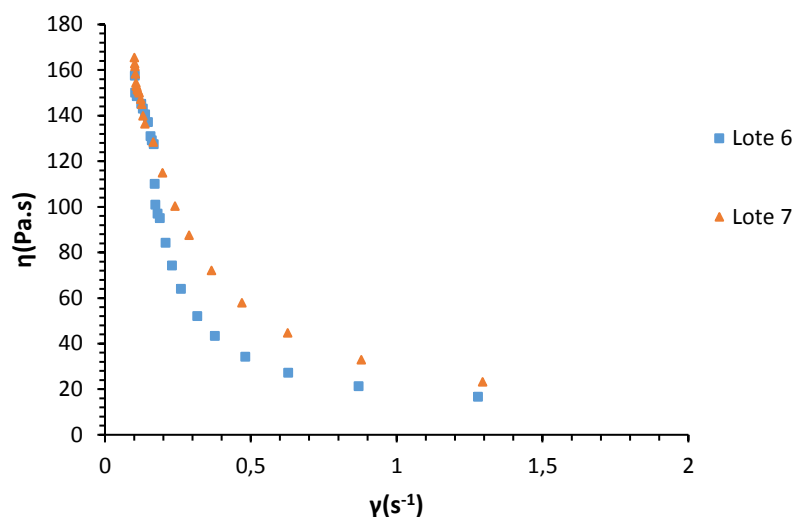


Figura 27-Viscosidade aparente em função da velocidade de corte de amostras 14 dias após fabrico a @50°C.

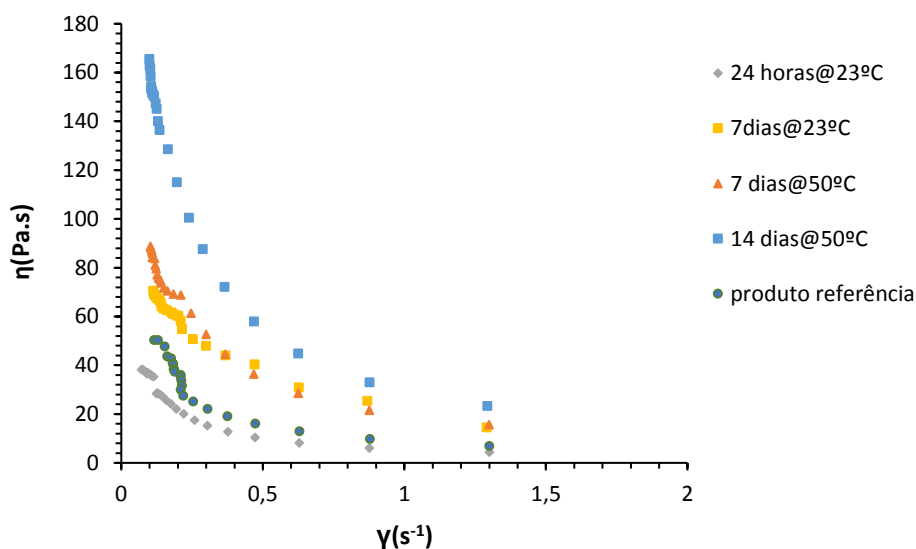


Figura 28-Viscosidade aparente em função da velocidade de corte do lote 7 para várias condições de armazenamento.

O comportamento pseudoplástico das emulsões presente nas figuras 24, 25, 26, 27 e 28 é da responsabilidade do espessante que tem grande influência no comportamento reológico da emulsão, e acaba por ser decisivo na estabilização ao longo do tempo. Na figura 24 constatamos que 24 horas após o fabrico todos os lotes encontram-se abaixo do valor do produto de referência, o que acaba por ser natural porque o espessante demora o seu tempo a maturar e a desenvolver. Ainda assim e juntando os resultados da distribuição de tamanhos excluiu-se o lote 5 de futuras medições pelas razões que foram invocadas na secção 4.4. Em relação aos

outros dois lotes, a 24 horas os valores absolutos de viscosidade encontram-se próximos (lote 7 ainda assim superior) apesar de terem concentrações de espessante diferentes, $x_6 = Y$ e $x_7=1,25Y$. Esta diferença de concentração é mais relevante nas medições 7 dias após fabrico, onde o lote com maior concentração de espessante aumenta bastante de viscosidade em contraste com o que tem menos. Conclui-se que o comportamento da emulsão é variável ao longo do tempo para maiores concentrações de espessante, sendo até expectável que continue a aumentar ao longo de algum tempo até atingir um valor máximo (Ciullo, P.,1981), diminuindo progressivamente ao longo do tempo. Espera-se que o lote 7 (maior concentração de espessante) com o mesmo tempo de maturação atinja valores mais próximos da viscosidade do produto de referência. As amostras em estufa aumentaram ainda mais a viscosidade, inclusive o lote 7, havendo mesmo um aumento para o dobro entre os 7 e os 14 dias. Notou-se uma alteração na estrutura da emulsão durante o seu arrefecimento, porque aquando da sua retirada da estufa a emulsão encontrava-se líquida, mas assim que arrefeceu até à temperatura ambiente tornou-se muito viscosa dando origem a um creme. Não há explicação para este acontecimento. A figura 28 mostra-nos o comportamento da viscosidade aparente do lote 7 para várias condições de armazenamento em comparação com o produto de referência. Conclui-se que a viscosidade aparente aumenta para todos os tempos e temperaturas de armazenamento, o que era expectável tendo em conta a curva de maturação da viscosidade do espessante referida na secção 3.3. A tabela da evolução reológica para cada amostra encontra-se em anexo (anexo III).

4.6 Observação microscópica

Foram realizadas observações microscópicas 24 horas e 7 dias após fabrico para os lotes acondicionados à temperatura de 23°C. As imagens obtidas foram obtidas com ampliação de 20 e 40 x.

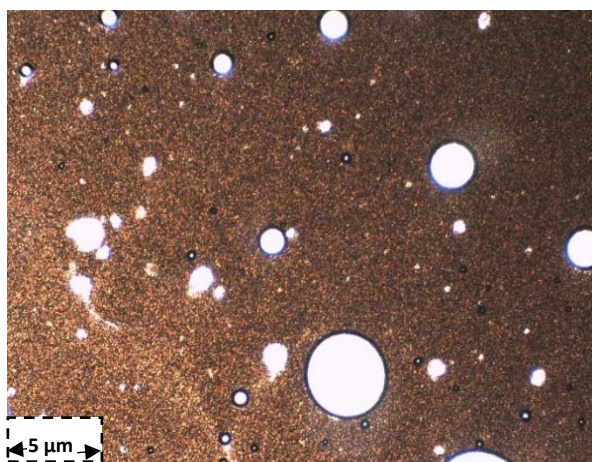


Figura 29- *Imagens microscópicas com ampliação de 20x do lote 6 após 24 horas@23°C.*

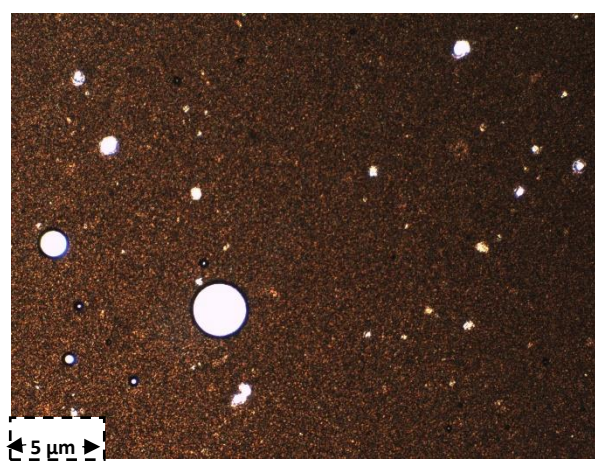


Figura 30- *Imagens microscópicas com ampliação de 20x do lote 7 após 24 horas@23°C.*

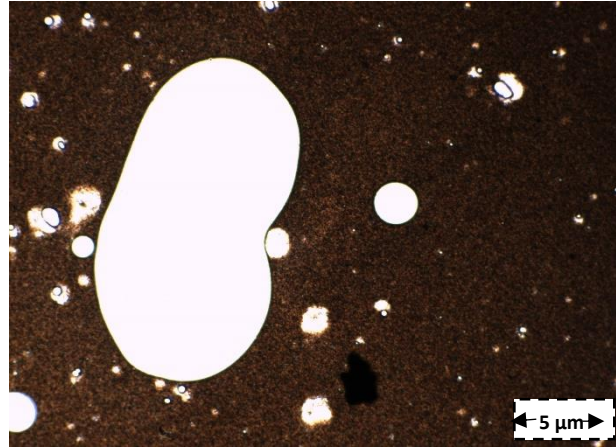


Figura 31- *Imagens microscópicas com ampliação de 20x do lote 5 após 24 horas@23°C.*

Após 24 horas como se pode confirmar pelas imagens microscópicas o lote 5 (figura 31) desestabilizou, chegando a haver coalescência entre as gotículas com a formação de uma de grandes dimensões. Os restantes lotes (figura 29 e 30) não aparentaram agregação ou coalescência e as suas gotículas são esféricas mas com algumas deformações.

Analisando as figuras 32 e 33 após 7 dias o lote 6 apresentava coalescência parcial, ou seja, as gotículas eram esféricas mas disformes, características do fenómeno de coalescência parcial, observa-se ainda na figura 32 que há a interação de forças repulsivas que tentam evitar que as gotículas se aglomerem e eventualmente coalesçam. Na figura 33 apenas se observou esta gotícula coalescida parcialmente em toda a amostra do lote 7.

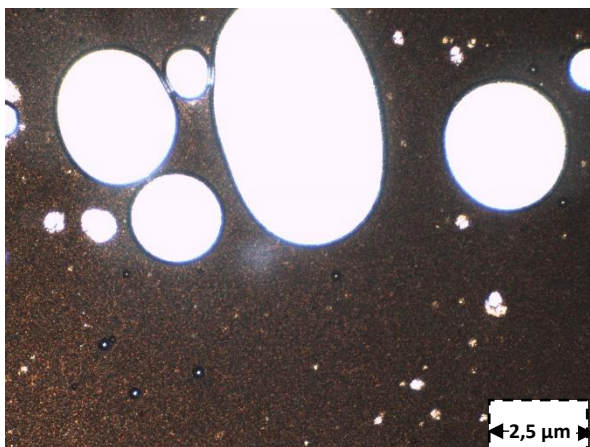


Figura 32- *Imagens microscópicas com ampliação de 40x do lote 6 após 7 dias@23°C.*

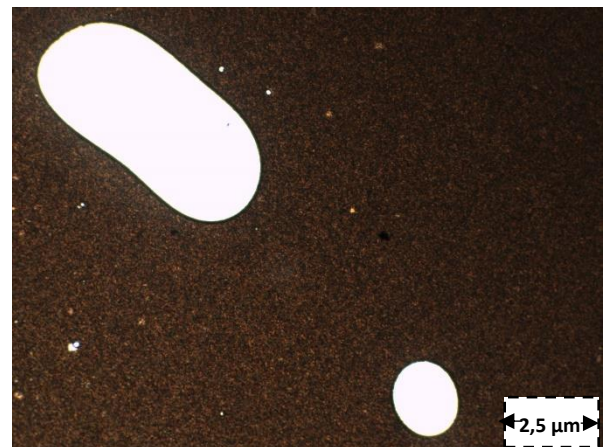


Figura 33- *Imagens microscópicas com ampliação de 40x do lote 7 após 7 dias @23°C.*

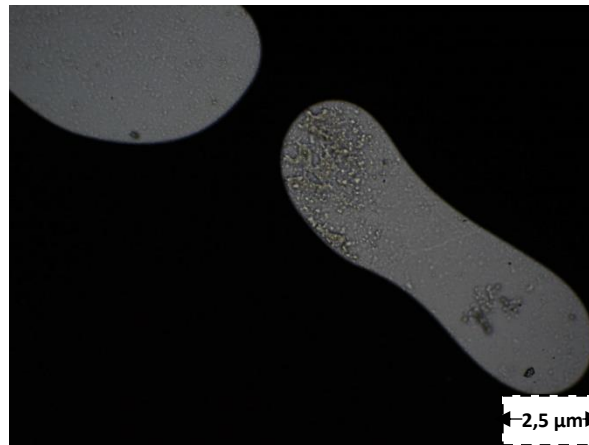


Figura 34- *Imagens microscópicas com ampliação de 40x do produto de referência.*

Comparando as figuras anteriores com a figura 34 conclui-se que a coalescência parcial pode ser inevitável para esta emulsão, o que não significa que a emulsão seja instável porque o produto de referência não apresenta sinais de desestabilização macroscópica.

4.7 Modelo de *scale-up* para um reator piloto de 10 L

Recorrendo à equação 8 na secção 2.7.1 calculou-se o número de Reynolds do agitador para a escala laboratorial e assumiu-se que este valor é igual ao da escala piloto. Para isso considerou-se a massa volumétrica da emulsão, o diâmetro do agitador, a velocidade de rotação do agitador e a viscosidade. A viscosidade foi considerada igual a 0,1 Pa.s porque apesar de se tratar de um fluido não-newtoniano e não haver um valor absoluto para a viscosidade, ela pode ser aproximada usando a relação de Metzner-Otto (Paul, E. et al, 2004) que é dada pela equação 14:

$$\gamma = K.N \quad (14),$$

onde γ é a velocidade de corte [s^{-1}], K é uma constante de proporcionalidade e N é a velocidade de rotação do agitador. O valor de K varia de agitador para agitador, e para o caso do agitador de hélice esse valor é igual a 10 (Paul, E. et al, 2004), e sabendo que a velocidade de rotação usada no agitador laboratorial foi de $13,3 s^{-1}$ temos uma velocidade de corte aproximadamente de $100 s^{-1}$. Para o lote 7 a essa velocidade de corte a viscosidade aparente é de 0,1 Pa.s. A tabela 8 resume os parâmetros usados no *scale-up* para as duas escalas e a tabela 9 mostra os valores de K para a relação de Metzner-Otto:

Tabela 8 - Parâmetros de scale-up para a escala laboratorial e piloto.

Parâmetros	Laboratorial	Piloto
N_{Re} (agitador)	353,4	353,4
ρ (kg.m ⁻³)	1063	1063
N (s ⁻¹)	13,3	1,02 = 61,2 rpm
D (m)	0,05	0,18
η (Pa.s)	0,1	0,1

Tabela 9 - Valores da constante de Metzner-Otto para a velocidade de corte versus a velocidade de rotação (adaptado de Paul, E. et al, 2004)

Agitador	Hélice	Rushton	Helicoidal	Âncora
K	10	12	30	25

Apesar de $Re < 10^4$ é comum considerar-se que junto ao agitador as condições são turbulentas, e noutras zonas do tanque o fluxo pode ser laminar ou de transição (Paul, E. et al, 2004).

O valor de N para a escala piloto está por defeito porque se está a assumir que os agitadores são iguais, o que não é totalmente verdadeiro porque um é agitador de hélice e o outro é um agitador de âncora. Se considerarmos que a viscosidade é diferente para a escala piloto, segundo a relação de Metzner-Otto teríamos um K igual a 25 e conseqüentemente uma velocidade de corte γ igual a 25 s⁻¹. Esta velocidade de corte daria origem a uma viscosidade aparente de 0,3 Pa.s (segundo dados para o lote 7), o que faria com que a velocidade de rotação do agitador fosse superior à calculada na tabela 8. No entanto o valor inicialmente calculado, 61,2 rpm, já é o valor máximo alcançado pelo agitador do reator piloto, o que se conclui que este tipo de agitador pode não ser o mais indicado para o fabrico desta emulsão.

Para a velocidade de homogeneização do rotor-estator usam-se as equações 12 e 13 na secção 3.5, no entanto é necessário saber as dimensões dos dois homogeneizadores. Não foi possível obter essas especificações de fábrica, ainda assim recorrendo às equações mencionadas é possível fazer o *scale-up* de um homogeneizador rotor-estator considerando a densidade energética do fluido igual para as duas escalas.

A velocidade de agitação calculada é apenas para o agitador dentro do reator e não contempla a agitação do espessante, porque aí as condições não são variáveis, ou seja, a

hidratação terá de acontecer num dos tanques de pré-mistura externos que o reator contém de maneira igual à que é feita à escala laboratorial. Todos os outros parâmetros devem-se manter iguais ou aproximadamente para não haver desvios (ordens de adição, tempos de adição e temperatura).

5. Estágio Basi

No âmbito deste estágio curricular foram realizadas outras atividades que não estando diretamente relacionadas com o trabalho, foram muito importantes para o aprofundamento de conhecimentos e para uma aproximação com a realidade industrial. Entre elas destacam-se a montagem do reator piloto de 10 L e posterior realização de testes preliminares de operação. O reator é constituído por um tanque de 10 L com uma camisa de aquecimento, contém um agitador de âncora e pás acoplado a um homogeneizador rotor-estator, dois tanques de pré-mistura com um permutador de calor em cada um e uma bomba de vácuo. A montagem do reator passou pela colocação de toda a tubagem, válvulas de pressão e sensores de pressão e temperatura.

Mais adiante foram feitos testes preliminares ao reator que consistiram no fabrico de lotes piloto de um produto já fabricado a nível industrial pelos Laboratórios Basi, para testar o equipamento e ganhar sensibilidade no manuseamento. Foi feito um *scale-down* pormenorizado assumindo semelhanças geométricas entre os agitadores e os homogeneizadores de cada escala e foram definidas as velocidades respetivas. Essas velocidades foram testadas e otimizadas em novos lotes piloto do produto Basi.

6. Conclusões e sugestões futuras

Através do método de emulsificação inversa foi possível obter uma emulsão cutânea com as características próximas do produto de referência. Os resultados das medições do potencial zeta, da distribuição de tamanhos de gotícula e da análise reológica mostraram que a amostra que continha uma maior concentração de espessante e que foi fabricada pelo método de emulsificação inversa foi a mais consistente (lote 7).

Demonstrou-se que o método de emulsificação inversa é o mais adequado para produzir esta emulsão e que o recurso à homogeneização de rotor-estator foi um fator fulcral para a obtenção de bons resultados, principalmente nos tamanhos de gotícula não conseguidas com um agitador de hélice. Para além disso, foi demonstrado que o espessante tem um papel determinante na manutenção da estabilidade da emulsão ao longo do tempo, e que a sua concentração na formulação quantitativa é essencial para que a viscosidade se mantenha durante algum tempo. A amostra que continha uma maior concentração deste espessante revelou melhores valores de viscosidade, mas ainda assim ligeiramente superiores ao do produto de referência. Em relação aos diâmetros médios de gotícula foi provado que a homogeneização por rotor-estator permite obter tamanhos de gotícula muito próximos de 1µm, ainda que não seja possível alcançar tamanhos de gotícula inferiores já que apenas é conseguido com recurso a equipamentos mais dispendiosos (homogeneizadores de alta-pressão). No caso das amostras em estufa os resultados foram diferentes, se após 7 dias houve um aumento natural dos tamanhos, para os 14 dias houve uma pequena diminuição, mas que se pode atribuir à margem de erro das leituras. O potencial zeta alcançado foi superior em módulo ao do produto de referência, sendo que os lotes em estufa até apresentaram valores bastante superiores, o que pode servir para explicar também os menores tamanhos de gotícula alcançados. A viscosidade dos lotes aumentou tanto para os lotes a 23°C como a 50°C, isso explica-se porque é o espessante que confere este comportamento à emulsão, esperando-se até que haja um aumento progressivo ao longo do tempo até estabilizar.

O modelo de *scale-up* proposto a usar num reator piloto com capacidade de 10L contempla a manutenção da maior parte das condições de operação, temperatura, ordens de adição e tempo de operação, mas variando as velocidades de homogeneização e de agitação. As velocidades foram calculadas assumindo que os agitadores e homogeneizadores das duas escalas (laboratorial e piloto) eram iguais e foram determinadas recorrendo ao número de Reynolds do agitador e da densidade energética do fluido.

Desenvolvimento e otimização do método de fabrico de uma emulsão cutânea – Scale-up produtivo

O próximo passo terá de incidir ainda sobre a otimização da quantidade de espessante a usar, ou seja, testar concentrações de espessante entre Y e 1,25Y, de forma a saber se a emulsão é estável ao longo do tempo com outra concentração ou tem de ser mesmo a usada no lote 7. Posteriormente será necessário estudar comportamento da emulsão quando posta em condições de armazenamento acelerada (50°C) durante um período mais alargado, entre 3 e 6 meses. Só depois destas questões serem estudadas é que o método de fabrico para esta emulsão cutânea pode ser aplicado num *scale-up* futuro.

7. Bibliografia

- Akay, G. (1998). Flow-induced phase inversion in the intensive processing of concentrated emulsions. *Chemical Engineering Science*, 53(2), 203-223.
- Allen, L., & Ansel, H.C. (2013). *Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*. 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2013, 396-445.
- Aveyard, R., Binks, B. P., & Clint, J. H. (2003). Emulsions stabilised solely by colloidal particles. *Advances in Colloid and Interface Science*, 100, 503-546.
- Banker, G. S., Siepmann, J., & Rhodes, C. (Eds.). (2002). *Modern pharmaceuticals*. 4th Ed. CRC Press, (pp.860).
- Barnes, H. A., Hutton, J. F., & Walters, K. (1989). *An introduction to rheology* (Vol. 3) Elsevier.
- Benjamins, J., Vingerhoeds, M. H., Zoet, F. D., De Hoog, E. H., & Van Aken, G. A. (2009). Partial coalescence as a tool to control sensory perception of emulsions. *Food Hydrocolloids*, 23(1), 102-115.
- Binks, B. P. (Ed.). (1998). *Modern aspects of emulsion science*, 2nd Ed, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, U.K.
- Briceño, M. I. (2000). Rheology of suspensions and emulsions. In *Pharmaceutical Emulsions and Suspensions: Second Edition, Revised and Expanded* (pp. 557-607). CRC Press.
- Brooks, B. W., & Richmond, H. N. (1994). Phase inversion in non-ionic surfactant—oil—water systems—III. The effect of the oil-phase viscosity on catastrophic inversion and the relationship between the drop sizes present before and after catastrophic inversion. *Chemical engineering science*, 49(11), 1843-1853.

Ciullo, P. A. (1981). Rheological properties of magnesium aluminum silicate/xanthan gum dispersions. *J Soc Cosmet Chem*, 32, 275-285.

Daigger Scientific, Ultra-Turrax-50 Homogenizer, <http://www.daigger.com>. Consultado em Dezembro 2016.

Dhankhar, P. (2014). Homogenization fundamentals. *IOSR J Eng*, 4(5), 1-8.

Direct Industry. <http://www.directindustry.com>. Consultado em Dezembro 2016.

Floury, J., Desrumaux, A., & Lardieres, J. (2000). Effect of high-pressure homogenization on droplet size distributions and rheological properties of model oil-in-water emulsions. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 1(2), 127-134.

Garg, S., Goldman, D., Krumme, M., Rohan, L. C., Smoot, S., & Friend, D. R. (2010). Advances in development, scale-up and manufacturing of microbicide gels, films, and tablets. *Antiviral research*, 88, S19-S29.

Goday Bujan, J. J., Perez Varela, L., Pineyro Molina, F., Díaz Román, T., & Fonseca, E. (2009). Allergic and photoallergic contact dermatitis from etofenamate: study of 14 cases. *Contact dermatitis*, 61(2), 118-120.

Groeneweg, F., Agterof, W. G. M., Jaeger, P., Janssen, J. J. M., Wieringa, J. A., & Klahn, J. K. (1998). On the mechanism of the inversion of emulsions. *Chemical Engineering Research and Design*, 76(1), 55-63.

Ictsl, S.L., Agitador mecânico RZR 2020. <http://www.ictsl.net>. Consultado em Dezembro 2016.

Jayme, M. L., Dunstan, D. E., & Gee, M. L. (1999). Zeta potentials of gum arabic stabilised oil in water emulsions. *Food hydrocolloids*, 13(6), 459-465.

Jyothi, N. V. N., Prasanna, P. M., Sakarkar, S. N., Prabha, K. S., Ramaiah, P. S., & Srawan, G. Y. (2010). Microencapsulation techniques, factors influencing encapsulation efficiency. *Journal of microencapsulation*, 27(3), 187-197.

- Kabalnov, A. (2001). Ostwald ripening and related phenomena. *Journal of Dispersion Science and Technology*, 22(1), 1-12.
- Kamiya, T., Sugawara, T., Sasaki, H., Tomita, T., Kaminoyama, M., Nishi, K., & Misumi, R. (2010). Scale-up factor for mean drop diameter in batch rotor–stator mixers with internal circulation. *Journal of chemical engineering of Japan*, 43(9), 737-744.
- Lachman, L., Lieberman, H. A., & Kanig, J. L. (1986). *The theory and practice of industrial pharmacy*. Lea & Febiger, (pp. 902).
- Leong, T. S. H., Wooster, T. J., Kentish, S. E., & Ashokkumar, M. (2009). Minimising oil droplet size using ultrasonic emulsification. *Ultrasonics Sonochemistry*, 16(6), 721-727.
- Liu, C., Li, M., Liang, C., & Wang, W. (2013). Measurement and analysis of bimodal drop size distribution in a rotor–stator homogenizer. *Chemical Engineering Science*, 102, 622-631.
- Maa, Y. F., & Hsu, C. (1996). Liquid-liquid emulsification by rotor/stator homogenization. *Journal of Controlled Release*, 38(2-3), 219-228.
- Malvern Inst. <http://www.malvern.com>. Consultado em Novembro 2016.
- Mahato, R., Tai, W., & Cheng, K. (2011). Prodrugs for improving tumor target ability and Efficiency. *Advanced drug delivery reviews*, 63(8), 659-670.
- Masmoudi, H., Piccerelle, P., Le Dréau, Y., & Kister, J. (2006). A rheological method to evaluate the physical stability of highly viscous pharmaceutical oil-in-water emulsions. *Pharmaceutical research*, 23(8), 1937-1947.
- McClarey, M.J., & Mansoori, G.A. (1978). Factors affecting the phase inversion of dispersed immiscible liquid-liquid mixtures. In *AICHE Symposium Series (Vol. 74, No. 173, pp.173, pp.134-139)*.
- McClements, D. J. (2007). Critical review of techniques and methodologies for characterization of emulsion stability. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 47(7), 611-649.

Mezger, Thomas G. *The rheology handbook: for users of rotational and oscillatory rheometers*, 4th Ed. Vincentz Network GmbH & Co KG, 2006.

Miller, D. J., Henning, T., & Grünbein, W. (2001). Phase inversion of W/O emulsions by adding hydrophilic surfactant—a technique for making cosmetics products. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and engineering aspects*, 183, 681-688.

Nursakinah, I., Ismail, A. R., Rahimi, M. Y., & Idris, A. B. (2013, November). Evaluation of HLB values of mixed non-ionic surfactants on the stability of oil-in-water emulsion system. In A. M. H. Abdul Murad, C. C. Yen, E. S. Ismail, M. Y. Maskat, M. S. M. Noorani, N. Ibrahim & N. H. B. Abdul Karim (Eds.), *AIP Conference Proceedings* (Vol. 1571, No. 1, pp. 850-856). AIP.

Pacek, A. W., Baker, M., & Utomo, A.T. (2007, September). Characterisation of flow pattern in a rotor stator high shear mixer. In *Proceeding of European Congress of Chemical Engineering (ECCE-6) Copenhagen* (pp.16-20).

Pasquali, R. C., Sacco, N., & Bregni, C. (2009). The studies on hydrophilic–lipophilic balance (HLB): sixty years after William C. Griffin’s pioneer work (1949–2009). *Lat Am J Pharm*, 28(2), 313-317.

Parker, John L. "Surface force measurements in surfactant systems." *Progress in surface science* 47.3 (1994): 205-271.

Paul, B.K., & Moulik, S.P. (1997). Microemulsions: an overview. *Journal of Dispersion science and Technology*, 18(4), 301-367.

Paul, E. L, Atiemo-Obeng, V.A., & kresta, S.M. (Eds.). (2004). *Handbook of industrial mixing: science and practice*. John Wiley & Sons, (pp. 479-505)

Preziosi, V., Perazzo, A., Caserta, S., Tomaiuolo, G., & Guido, S., 2013, “Phase inversion emulsification”, *Chemical Enginnering Transactions*, 32, 1585-1590.

- Roland, Isabelle, et al. "Systematic characterization of oil-in-water emulsions for formulation design." *International journal of pharmaceutics* 263.1 (2003): 85-94.
- Salager, J. L., Forgiarini, A., Marquez, L., Pena, A., Pizzino, A., Rodriguez, M. P., & Rondon-Gonzalez, M. (2004). Using emulsion inversion in industrial processes. *Advances in colloid and interface science*, 108, 259-272.
- Schramm, L. L (2005). *Emulsions, foams, and suspensions: fundamentals and applications*. 1st ed. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, FRG.
- Stojanović, Z., Marković, S., & Uskoković, D. (2012). "Determination of particle size distributions by laser diffraction". *Technics – New Materials (Special Edition)*, vol.67, pp. (11-20).
- Sze, A., Erickson, D., Ren, L., & Li, D. (2003). Zeta-potential measurement using the Smoluchowski equation and the slope of the current-time relationship in electroosmotic flow. *Journal of colloid and interface science*, 261(2), 402-410.
- Tadros, T. F. (Ed.). (2013). *Emulsion formation, Stability and Rheology, in Emulsion Formation and Stability (ed T.F. Tadros)*, Wiley-VCH Verlag GmbH %Co. KGaA, Weinheim, Germany.
- Thermofisher Scientific, Haake RheoStress1 Rheometer.<http://www.thermofisher.com>. Consultado em Dezembro 2016.
- Vauthier, C., & Ponchel, G. (Eds.). (2017). *Polymer Nanoparticles for Nanomedicines: A Guide for their Design, Preparation and Development*. Springer. 1st ed. Springer; 2017.
- Wibowo, C., Ng, K. M. (2001). Product-oriented process synthesis and development: Creams and pastes. *AIChE journal*, 47(12), 2746-2767.
- Wikipédia, Non-Newtonian fluids. <https://en.wikipedia.org>. Consultado em Dezembro 2016.

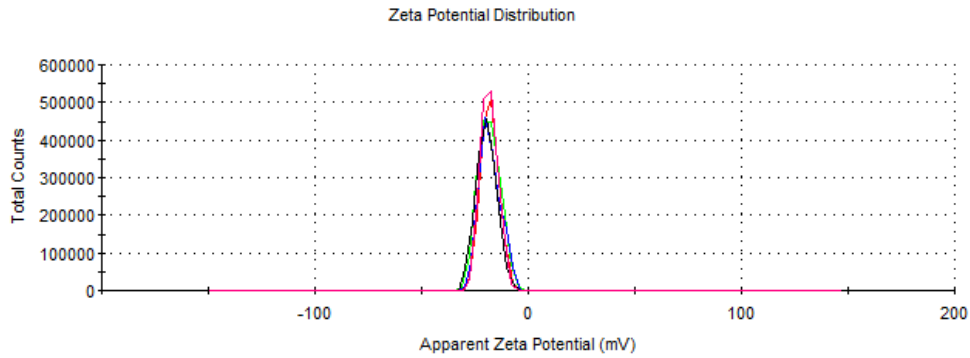
Yahaya Khan, M., Abdul Karim, Z. A., Hagos, F. Y., Aziz, A. R. A., & Tan, I. M. “Current trends in water-in-diesel emulsion as a fuel” (2014). *The Scientific World Journal*, Article ID 527472, (pp.15), 2014.

Yaqoob Khan, A., Talegaonkar, S., Iqbal, Z., Jalees Ahmed, F., & Krishan Khar, R. (2006). *Multiple emulsions: an overview. Current drug delivery*, 3(4), 429-443.

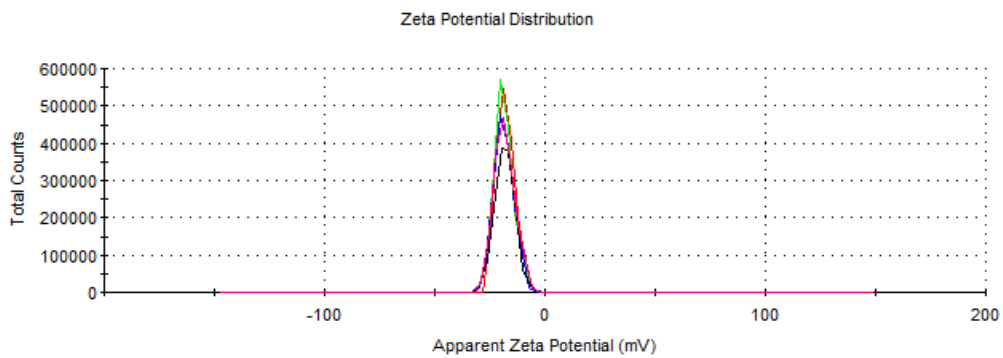
Zlokarnik, M. (1991). *Scale-Up in Chemical Engineering*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

Anexo I

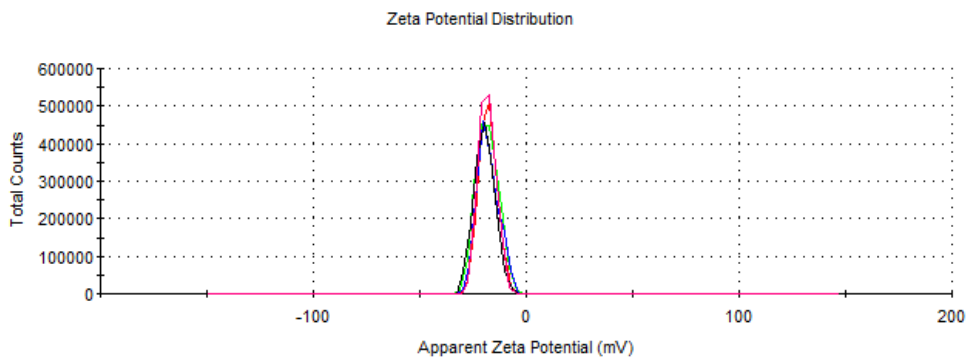
Gráficos da distribuição do potencial zeta para cada lote



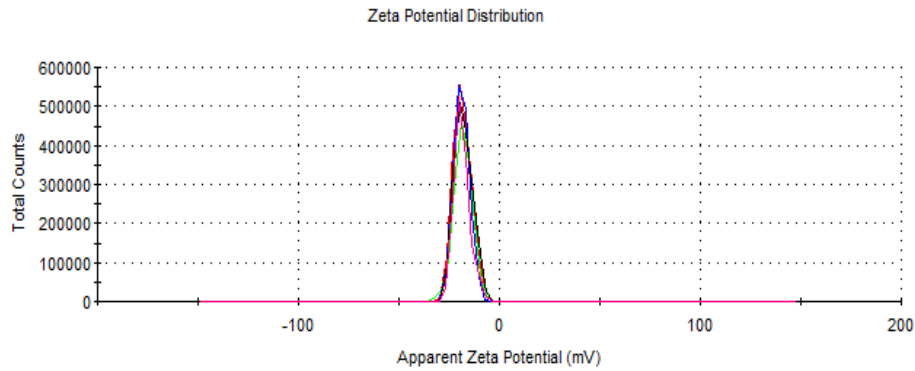
I-1 – Distribuição do potencial zeta do 1º ensaio para o lote 5 24 horas após fabrico a 23 °C.



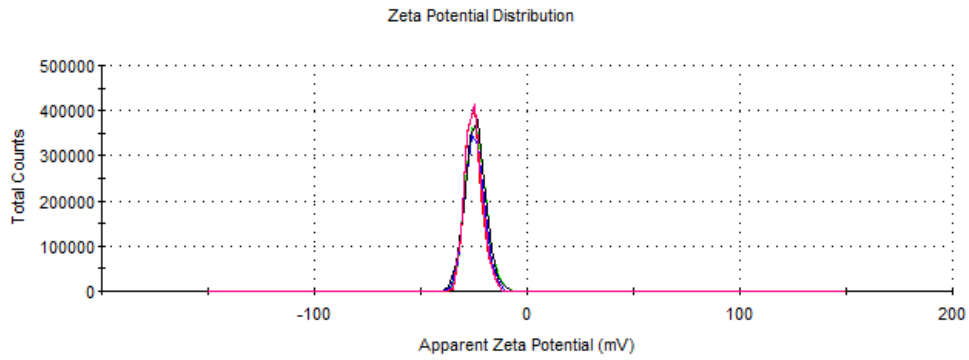
I-2 – Distribuição do potencial zeta do 2º ensaio para o lote 5 24 horas após fabrico a 23 °C.



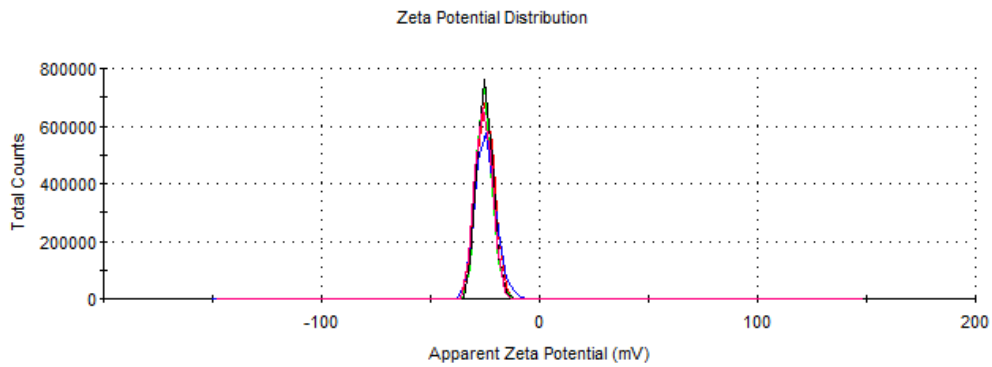
I-3 – Distribuição do potencial zeta do 1º ensaio para o lote 5 7 dias após fabrico @23 °C.



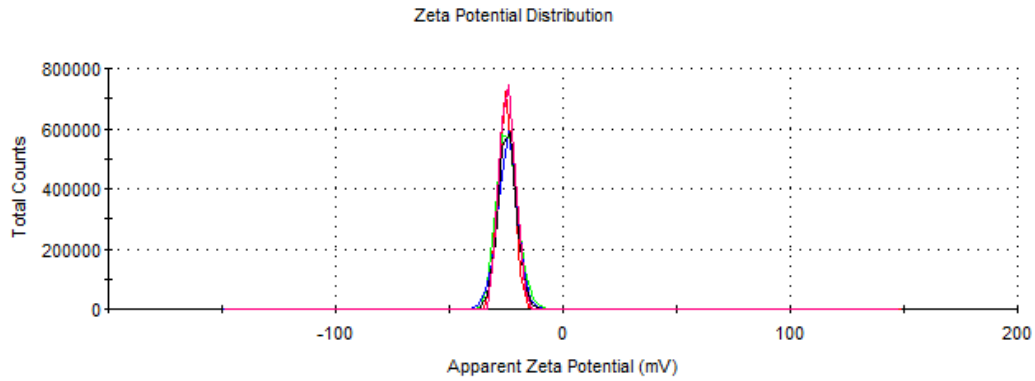
I-4 – Distribuição do potencial zeta do 2ºensaio para o lote 5 7 dias após fabrico @23°C.



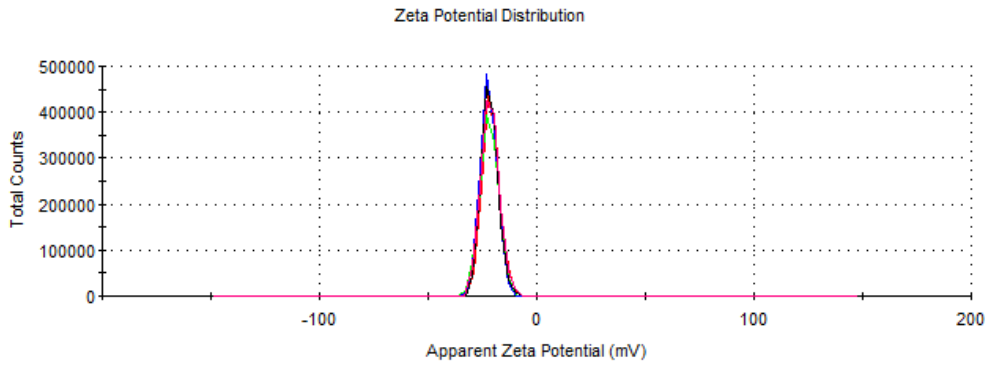
I-5 – Distribuição do potencial zeta do 1ºensaio para o lote 6 24 horas após fabrico @23°C.



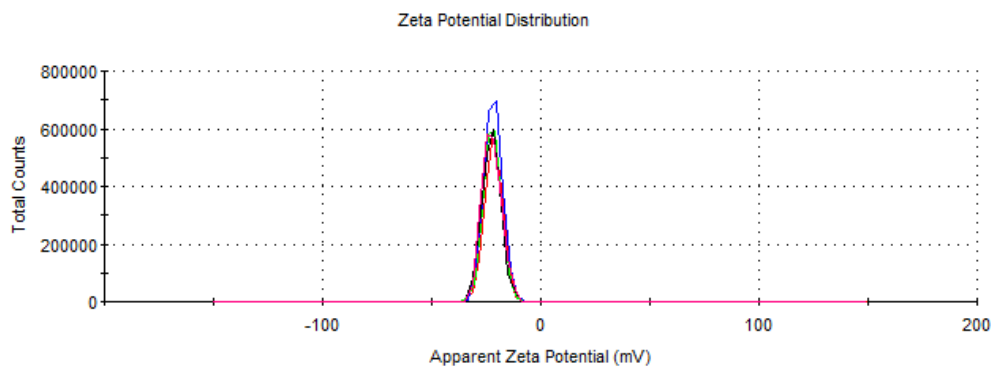
I-6 – Distribuição do potencial zeta do 2ºensaio para o lote 6, 24 horas após fabrico @23 °C.



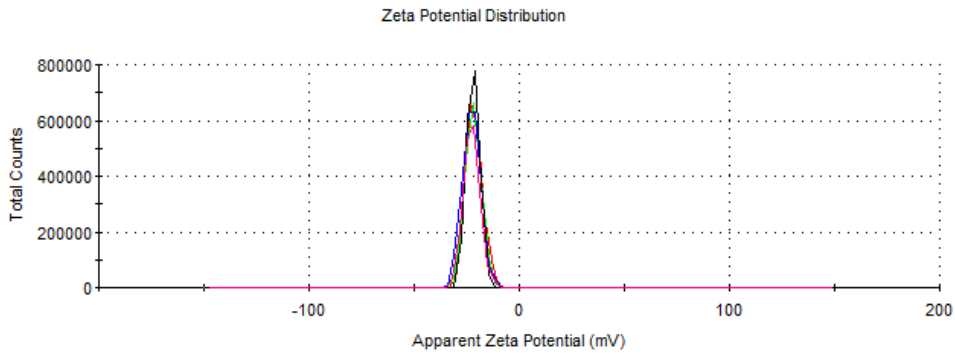
I – 7 – Distribuição do potencial zeta do 3ºensaio para o lote 6, 24 horas após fabrico @23 °C.



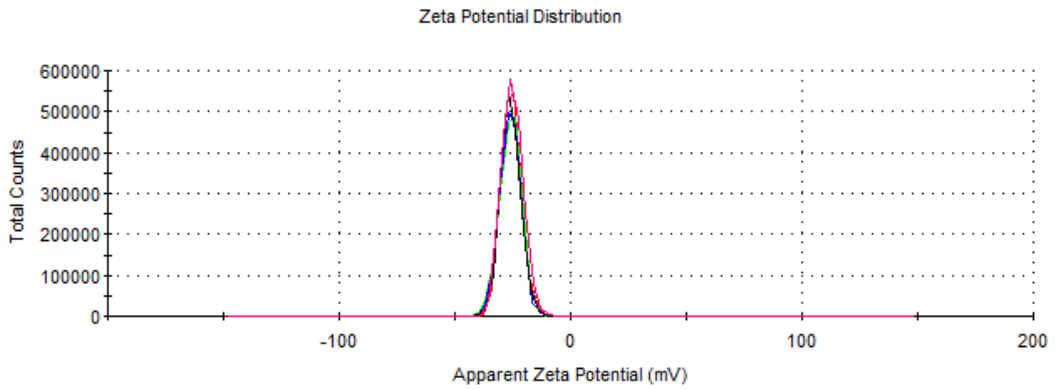
I – 8 – Distribuição do potencial zeta do 1ºensaio para o lote 7, 24 horas após fabrico @23 °C.



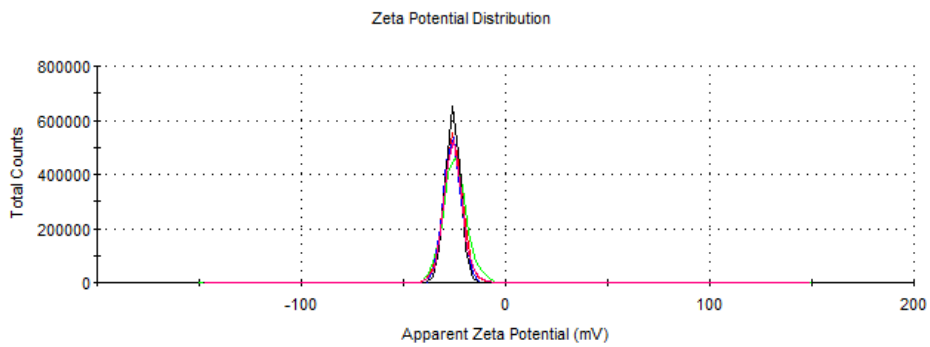
I – 9 – Distribuição do potencial zeta do 2ºensaio para o lote 7, 24 horas após fabrico @23 °C..



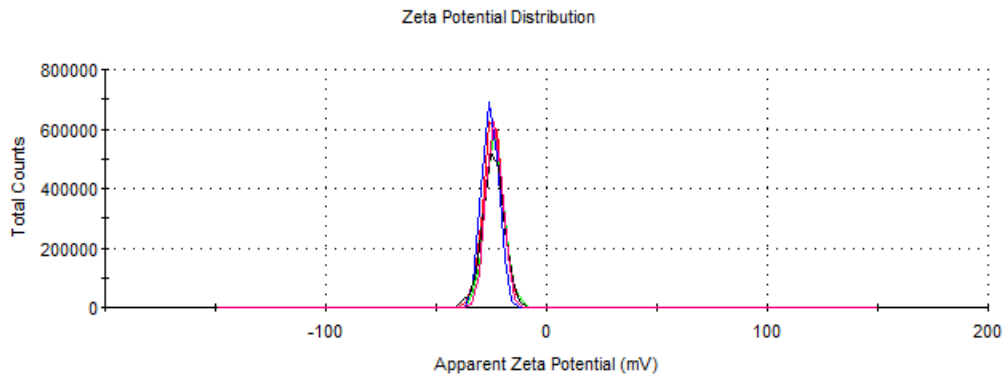
I – 10 – Distribuição do potencial zeta do 3ºensaio para o lote 7, 24 horas após fabrico @23 °C.



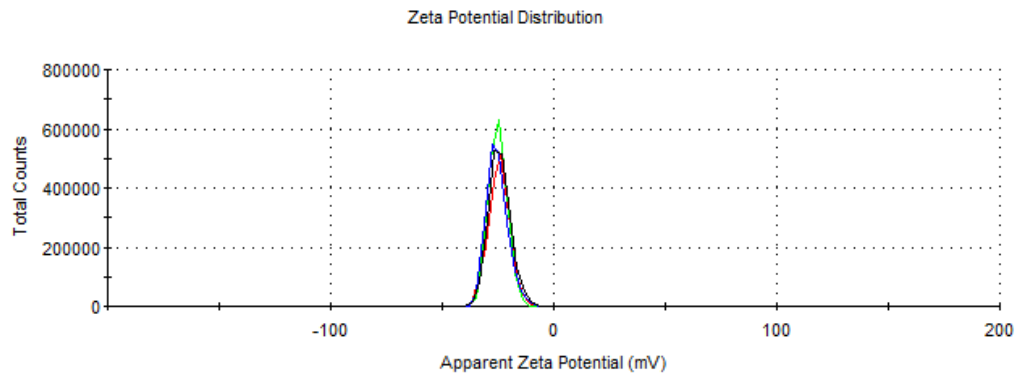
I – 11 – Distribuição do potencial zeta do 1ºensaio para o lote 6, 7 dias após fabrico @23 °C.



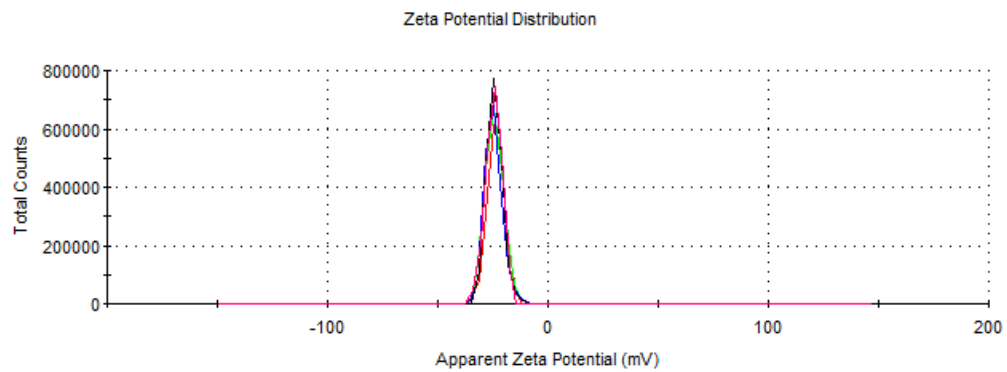
I – 12 – Distribuição do potencial zeta do 2ºensaio para o lote 6, 7 dias após fabrico @23 °C.



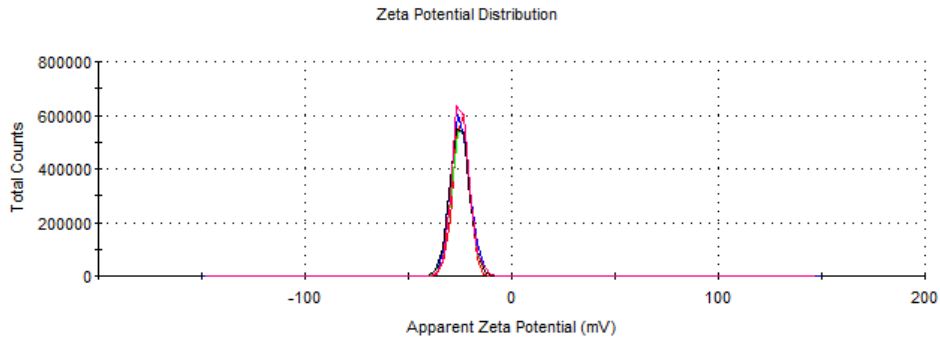
I – 13 – Distribuição do potencial zeta do 1º ensaio para o lote 6, 7 dias após fabricação @50°C.



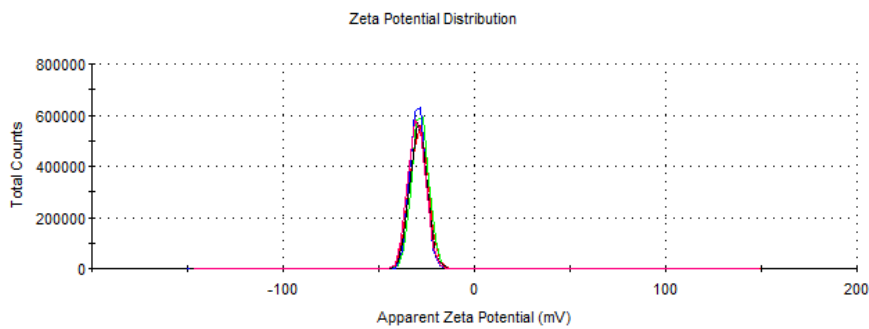
I – 14 – Distribuição do potencial zeta do 2º ensaio para o lote 6, 7 dias após fabricação @50 °C.



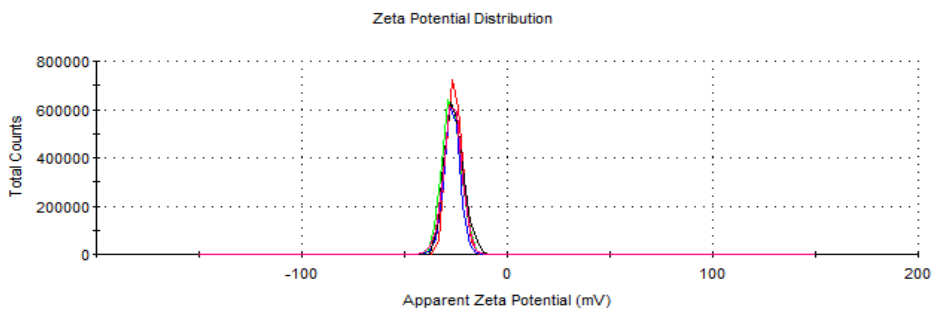
I – 15 – Distribuição do potencial zeta do 1º ensaio para o lote 7, 7 dias após fabricação @23 °C.



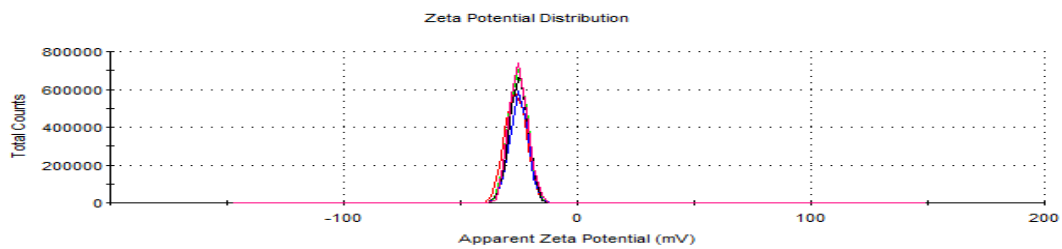
I – 16 – Distribuição do potencial zeta do 2º ensaio para o lote 7, 7 dias após fabrico @23



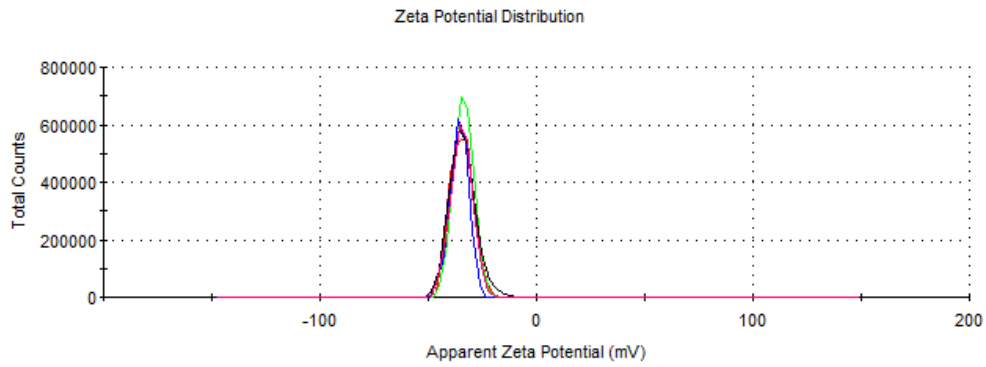
I – 17 – Distribuição do potencial zeta do 1º ensaio para o lote 7, 7 dias após fabrico @50 °C.



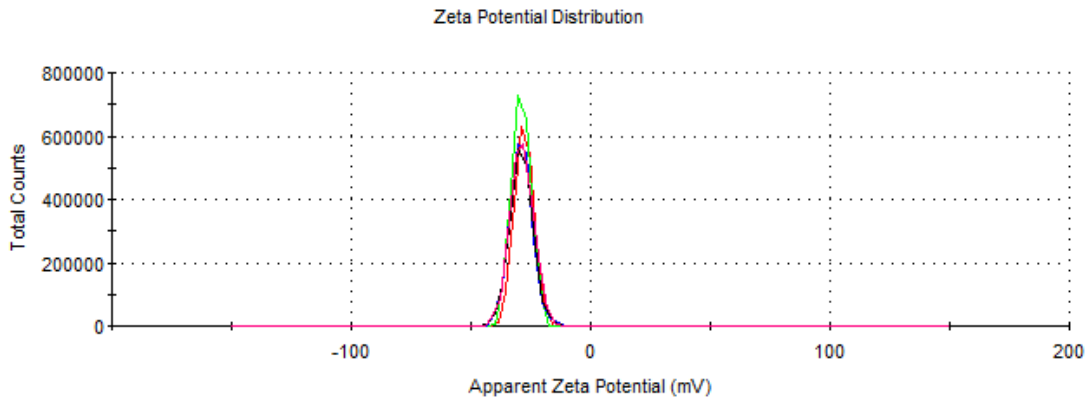
I – 18 – Distribuição do potencial zeta do 2º ensaio para o lote 7, 7 dias após fabrico @50 °C.



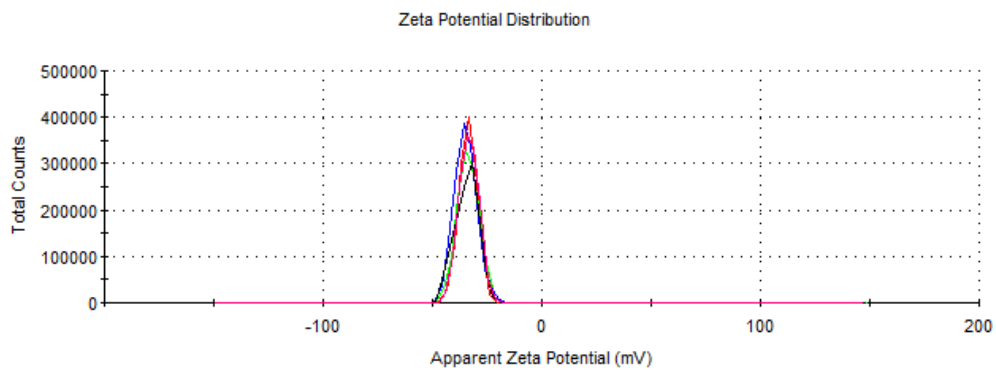
I – 19 – Distribuição do potencial zeta do 1º ensaio para o lote 6, 14 dias após fabrico @50 °C.



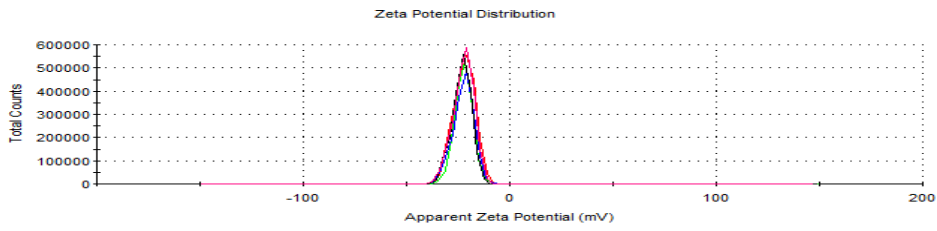
I – 20 – Distribuição do potencial zeta do 2ºensaio para o lote 6, 14 dias após fabrico @50 °C.



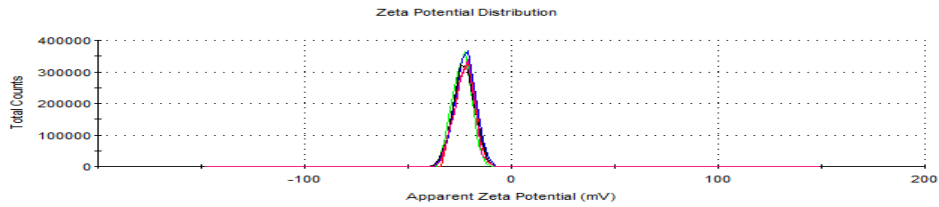
I – 21 – Distribuição do potencial zeta do 1ºensaio para o lote 7, 14 dias após fabrico @50 °C.



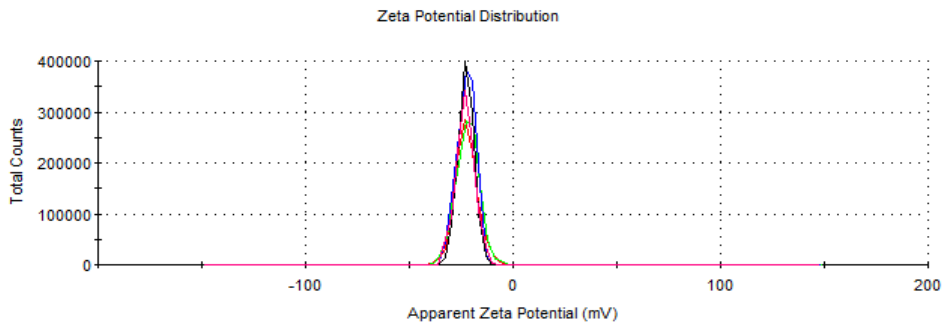
I – 22 – Distribuição do potencial zeta do 2ºensaio do lote 7, 14 dias após fabrico @50 °C.



I – 23 – Distribuição do potencial zeta do 1ºensaio para o produto de referência @23 °C.



I – 24 – Distribuição do potencial zeta do 2ºensaio para o produto de referência @23 °C.



I – 25 – Distribuição do potencial zeta do 3ºensaio para o produto de referência @23 °C.

Anexo II

Tabelas da evolução dos tamanhos de gotícula para cada lote

II -1 – Tabelas da evolução dos tamanhos de gotícula do 1 e 2^{os} ensaios para o lote 5, 24 horas após fabrico @23 °C.

Tamanhos gotícula (µm)	% Volumétrica	Tamanhos gotícula (µm)	% Volumétrica
0,105	0	3,802	5,37
0,12	0	4,365	5,99
0,138	0	5,012	6,21
0,158	0	6,607	5,97
0,182	0	7,586	4,17
0,209	0	8,71	2,87
0,24	0	10	1,56
0,275	0	11,482	0,21
0,316	0	13,183	0
0,363	0	15,136	0
0,417	0	17,378	0
0,479	0,85	19,953	0
0,55	2,88	22,909	0
0,631	5,22	26,303	0
0,724	7,42	30,2	0
0,832	8,99	24,674	0
0,955	9,31	39,811	0
1,096	8,09	45,709	0
1,259	5,58	52,481	0
1,445	2,62	60,256	0
1,66	0,5	69,183	0
1,905	0,05	79,433	0
2,188	0,96	91,201	0
2,512	2,18	104,713	0
2,884	3,3	120,226	0
3,311	4,41		

Tamanhos de gotícula (µm)	% Volumétrica	Tamanhos de gotícula (µm)	% Volumétrica
0,105	0	3,802	4,27
0,12	0	4,365	4,61
0,138	0	5,012	4,78
0,156	0	5,764	4,69
0,182	0	6,607	4,21
0,209	0	7,586	3,34
0,24	0	8,71	2,28
0,275	0	10	1,16
0,316	0	11,482	0,1
0,363	0	13,183	0
0,417	0	15,136	0
0,479	0,32	17,378	0
0,55	2,1	19,953	0
0,631	4,73	22,909	0
0,724	7,57	26,303	0
0,832	9,96	30,303	0
0,955	10,92	34,674	0
1,096	9,91	39,811	0
1,259	7,2	45,709	0
1,445	3,89	52,481	0
1,66	1,48	60,183	0
1,905	0,91	69,183	0
2,188	1,75	79,433	0
2,512	2,69	91,201	0
2,884	3,3	104,713	0
3,311	3,81	120,266	0

Desenvolvimento e otimização do método de fabrico de uma emulsão cutânea – Scale-up produtivo

II -2 – Tabela da evolução dos tamanhos de gotícula do 1 e 2^{os} ensaios para o lote 7, 24 horas depois do fabrico @23 °C.

Tamanho de gotícula (µm)	% Volumétrica	Tamanho de gotícula (µm)	% Volumétrica
0,01	0	0,417	2,21
0,011	0	0,479	2,73
0,013	0	0,55	3,3
0,015	0	0,631	3,85
0,017	0	0,721	4,33
0,02	0	0,832	4,78
0,023	0	0,955	5,22
0,026	0	1,096	5,56
0,03	0	1,259	5,04
0,035	0,2	1,445	4,13
0,046	0,7	1,66	3,09
0,052	1,15	1,905	2,11
0,06	1,72	2,188	1,28
0,069	2,39	2,512	0,75
0,079	3,12	2,884	0,5
0,091	3,68	3,311	0,48
0,105	4,01	3,802	0,58
0,12	4,08	4,365	0,69
0,138	3,91	5,012	0,72
0,158	3,55	5,754	0,64
0,182	3,06	6,607	0,49
0,209	2,53	7,586	0,28
0,24	2,09	8,71	0,11
0,275	1,8	10	0
0,316	1,72	11,482	0
0,363	1,87	15	0
0,379	1,94	30	0
0,386	1,99	40	0
0,397	2,07	80	0
0,402	2,17	100	0

Tamanho de gotícula (µm)	% Volumétrica	Tamanho de gotícula (µm)	% Volumétrica
0,01	0	0,417	1,99
0,011	0	0,479	2,39
0,013	0	0,55	3,03
0,015	0	0,631	3,76
0,017	0	0,721	4,48
0,02	0	0,832	5,07
0,023	0	0,955	5,54
0,026	0	1,096	5,88
0,03	0	1,259	6,06
0,035	0,11	1,445	5,91
0,046	0,51	1,66	5,27
0,052	0,85	1,905	4,23
0,06	1,28	2,188	3,09
0,069	1,79	2,512	2,06
0,079	2,38	2,884	1,19
0,091	2,87	3,311	0,65
0,105	3,23	3,802	0,41
0,12	3,42	4,365	0,4
0,138	3,44	5,012	0,52
0,158	3,31	5,754	0,64
0,182	3,04	6,607	0,69
0,209	2,69	7,586	0,63
0,24	2,31	8,71	0,5
0,275	2,01	10	0,31
0,316	1,88	11,482	0,15
0,363	1,99	15	0
0,379	1,94	30	0
0,386	1,99	40	0
0,397	2,07	80	0
0,402	2,11	100	0

Desenvolvimento e otimização do método de fabricação de uma emulsão cutânea – Scale-up produtivo

II -3 – Tabela da evolução dos tamanhos de gotícula do 1 e 2ºs ensaios para o lote 6, 24 horas depois do fabrico @23 °C.

Tamanhos de gotícula (µm)	% Volumétrica	Tamanhos de gotícula (µm)	% Volumétrica
0,017	0	0,721	6,51
0,02	0	0,832	6,37
0,023	0	0,955	6,17
0,026	0	1,096	5,89
0,03	0	1,259	5,26
0,035	0,09	1,445	4,21
0,046	0,43	1,66	2,91
0,052	0,73	1,905	1,76
0,06	1,1	2,188	0,88
0,069	1,53	2,512	0,28
0,079	2,03	2,884	0,01
0,091	2,43	3,311	0
0,105	2,7	3,802	0
0,12	2,82	4,365	0
0,138	2,81	5,012	0
0,158	2,72	5,754	0
0,182	2,59	6,607	0
0,209	2,51	7,586	0
0,24	2,57	8,71	0
0,275	2,82	10	0
0,316	3,37	11,482	0
0,363	3,91	15	0
0,417	4,67	30	0
0,479	5,46	40	0
0,55	6,09	80	0
0,631	6,45	100	0

Tamanhos de gotícula (µm)	% Volumétrica	Tamanhos de gotícula (µm)	% Volumétrica
0,01	0	0,479	5,57
0,011	0	0,55	6,11
0,013	0	0,631	6,42
0,015	0	0,721	6,48
0,017	0	0,832	6,35
0,02	0	0,955	6,11
0,023	0	1,096	5,72
0,026	0	1,259	5,04
0,03	0	1,445	3,97
0,035	0,04	1,66	2,75
0,046	0,34	1,905	1,67
0,052	0,58	2,188	0,83
0,06	0,87	2,512	0,25
0,069	1,23	2,884	0,01
0,079	1,64	3,311	0
0,091	2	3,802	0,03
0,105	2,27	4,365	0,11
0,12	2,45	5,012	0,2
0,138	2,55	5,754	0,28
0,158	2,59	6,607	0,33
0,182	2,62	7,586	0,33
0,209	2,7	8,71	0,29
0,24	2,88	10	0,21
0,275	3,2	11,482	0,11
0,316	3,66	15	0
0,363	4,25	30	0
0,417	4,91	40	0

Desenvolvimento e otimização do método de fabrico de uma emulsão cutânea – Scale-up produtivo

II -4 – Tabela da evolução dos tamanhos de gotícula do 1 e 2^{os} ensaios para o lote 6, 7 dias após fabrico @23 °C.

Tamanhos de gotícula (µm)	% Volumétrica	Tamanhos de gotícula (µm)	% Volumétrica
0,01	0	1,096	4,47
0,011	0	1,259	3,51
0,013	0	1,445	2,4
0,015	0	1,66	1,45
0,017	0	1,905	0,78
0,02	0	2,188	0,33
0,023	0	2,512	0,15
0,026	0	2,884	0,13
0,03	0	3,311	0,18
0,035	0,22	3,802	0,25
0,04	0,66	4,365	0,28
0,046	1,08	5,012	0,25
0,052	1,6	5,754	0,21
0,06	2,22	6,607	0,13
0,069	2,87	7,586	0,12
0,079	3,33	8,71	0,14
0,091	3,55	10	0,18
0,105	3,53	11,482	0,23
0,12	3,29	13,183	0,27
0,138	2,92	15,136	0,29
0,158	2,5	17,378	0,29
0,182	2,16	19,953	0,27
0,209	2,04	22,909	0,2
0,24	2,19	26,303	0,11
0,275	2,64	30,2	0
0,316	3,32	34,674	0
0,316	3,32	39,811	0
0,363	4,14	45,709	0
0,417	4,98	52,481	0
0,479	5,64	60,256	0
0,55	6,01	69,183	0
0,631	6,02	79,433	0
0,724	5,78	91,201	0
0,832	5,46	104,713	0
0,955	5,07	120,266	0

Tamanhos de gotícula (µm)	% Volumétrica	Tamanhos de gotícula (µm)	% Volumétrica
0,01	0	1,096	7,28
0,011	0	1,259	6,95
0,013	0	1,445	6,14
0,015	0	1,66	4,79
0,017	0	1,905	3,17
0,02	0	2,188	1,67
0,023	0	2,512	0,56
0,026	0	2,884	0,19
0,03	0	3,311	0,09
0,035	0	3,802	0,09
0,04	0,03	4,365	0,14
0,046	0,29	5,012	0,2
0,052	0,48	5,754	0,22
0,06	0,73	6,607	0,19
0,069	1,04	7,586	0,14
0,079	1,42	8,71	0,1
0,091	1,79	10	0,07
0,105	2,12	11,482	0,06
0,12	2,39	13,183	0,08
0,138	2,59	15,136	0,12
0,158	2,72	17,378	0,17
0,182	2,77	19,953	0,2
0,209	2,75	22,909	0,22
0,24	2,7	26,303	0,22
0,275	2,68	30,2	0,14
0,316	2,77	34,674	0,09
0,363	3,09	39,811	0,05
0,417	3,67	45,709	0,02
0,55	4,48	52,481	0,01
0,631	5,37	60,256	0,01
0,724	6,21	69,183	0,01
0,832	6,85	79,433	0,01
0,955	7,22	91,201	0,02
0,974	7,25	104,713	0
0,995	7,28	120,266	0

Desenvolvimento e otimização do método de fabrico de uma emulsão cutânea – Scale-up produtivo

II -5 – Tabela da evolução dos tamanhos de gotícula do 1 e 2^{os} ensaios para o lote 6 , 7 dias após fabrico @50 °C.

Tamanhos de gotícula (µm)	% Volumétrica	Tamanhos de gotícula (µm)	% Volumétrica
0,01	0	0,724	5,8
0,011	0	0,832	5,91
0,013	0	0,955	5,75
0,02	0	1,096	5,4
0,023	0	1,259	4,89
0,026	0	1,445	4,12
0,03	0	1,66	3,07
0,0355	0	1,905	1,95
0,046	0,13	2,188	1,01
0,052	0,53	2,512	0,33
0,06	0,88	2,884	0,01
0,069	1,32	3,311	0
0,079	1,83	3,802	0
0,091	2,43	4,365	0,06
0,105	2,92	5,012	0,3
0,12	3,25	5,754	0,61
0,138	3,42	6,607	0,84
0,156	3,43	7,586	0,99
0,182	3,31	8,71	1,02
0,209	3,12	10	0,93
0,24	2,91	11,482	0,75
0,275	2,76	15	0,5
0,316	2,76	25	0
0,363	2,97	34,674	0
0,417	3,4	39,811	0
0,479	4,02	45,709	0
0,55	4,74	91,201	0
0,631	5,38	120,266	0

Tamanhos de gotícula (µm)	% Volumétrica	Tamanhos de gotícula (µm)	% Volumétrica
0,01	0	0,417	5,5
0,011	0	0,55	5,87
0,013	0	0,631	5,96
0,015	0	0,721	5,42
0,017	0	0,832	4,9
0,02	0	0,955	4,13
0,023	0	1,096	3,09
0,026	0	1,259	1,99
0,03	0	1,445	1,05
0,035	0,1	1,66	0,37
0,04	0,47	1,905	0,01
0,046	0,79	2,188	0
0,052	1,18	2,512	0
0,06	1,65	2,884	0
0,069	2,2	3,311	0,04
0,079	2,68	3,802	0,26
0,091	3,03	4,365	0,54
0,105	3,25	5,012	0,75
0,105	3,35	5,754	0,87
0,12	3,33	6,607	0,89
0,138	3,24	7,586	0,8
0,158	3,12	8,71	0,63
0,182	3,04	10	0,4
0,209	3,07	11,482	0,2
0,24	3,26	15	0
0,275	3,66	25	0
0,136	4,24	34,74	0
0,363	4,91	45,709	0
0,379	4,98	91,201	0
0,411	5,28	120,266	0

Desenvolvimento e otimização do método de fabrico de uma emulsão cutânea – Scale-up produtivo

II -6 – Tabela da evolução dos tamanhos de gotícula do 1 e 2^{os} ensaios para o lote 6 , 14 dias após fabrico @50 °C.

Tamanhos de gotícula (µm)	% Volumétrica	Tamanhos de gotícula (µm)	% Volumétrica
0,01	0	1,445	3,76
0,011	0	1,66	2,59
0,013	0	1,905	1,59
0,015	0	2,188	0,87
0,017	0	2,512	0,42
0,02	0	2,884	0,25
0,023	0	3,311	0,27
0,026	0	3,802	0,39
0,03	0	4,365	0,54
0,035	0,09	5,012	0,65
0,046	0,48	5,754	0,67
0,052	0,81	6,607	0,62
0,06	1,22	7,586	0,52
0,069	1,71	8,71	0,39
0,079	2,31	10	0,24
0,091	2,83	11,482	0,09
0,105	3,24	13,183	0,01
0,12	3,52	15,136	0
0,138	3,66	17,378	0
0,158	3,65	19,953	0
0,182	3,49	22,909	0
0,209	3,24	26,303	0
0,24	2,93	30,2	0
0,275	2,65	34,674	0
0,316	2,53	39,811	0
0,363	2,65	45,709	0
0,417	3,07	52,481	0
0,479	3,76	60,256	0
0,55	4,55	69,183	0
0,631	5,31	79,433	0
0,721	5,87	91,201	0
0,832	6,12	104,713	0
0,955	6,03	120,226	0

Tamanhos de gotícula (µm)	% Volumétrica	Tamanhos de gotícula (µm)	% Volumétrica
0,01	0	1,445	3,95
0,011	0	1,66	2,82
0,013	0	1,905	1,84
0,015	0	2,188	1,11
0,017	0	2,512	0,62
0,02	0	2,884	0,39
0,023	0	3,311	0,33
0,026	0	3,802	0,38
0,03	0	4,365	0,43
0,035	0,15	5,012	0,44
0,046	0,58	5,754	0,38
0,052	0,97	6,607	0,28
0,06	1,45	7,586	0,16
0,069	2,02	8,71	0,07
0,079	2,67	10	
0,091	3,2	11,482	0
0,105	3,56	13,183	0
0,12	3,72	15,136	0
0,138	3,7	17,378	0
0,158	3,51	19,953	0
0,182	3,21	22,909	0
0,209	2,86	26,303	0
0,24	2,56	30,2	0
0,275	2,38	34,674	0
0,316	2,4	39,811	0
0,363	2,67	45,709	0
0,417	3,19	52,481	0
0,479	3,9	60,256	0
0,55	4,66	69,183	0
0,631	5,32	79,433	0
0,721	5,77	91,201	0
0,832	5,96	104,713	0
0,955	5,9	120,226	0

Desenvolvimento e otimização do método de fabrico de uma emulsão cutânea – Scale-up produtivo

II -7 – Tabela da evolução dos tamanhos de gotícula do 1 e 2ºs ensaios para o lote 7, 7 dias após fabrico @50 °C.

Tamanhos de gotícula (µm)	% Volumétrica	Tamanhos de gotícula (µm)	% Volumétrica
0,01	0	1,445	5,02
0,011	0	1,66	4,04
0,013	0	1,905	2,99
0,015	0	2,188	1,99
0,017	0	2,512	1,14
0,02	0	2,884	0,53
0,023	0	3,311	0,2
0,026	0	3,802	0,14
0,03	0,01	4,365	0,29
0,035	0,03	5,012	0,54
0,046	0,05	5,754	0,8
0,052	0,07	6,607	0,97
0,06	0,11	7,586	1,01
0,069	0,15	8,71	0,9
0,079	0,24	10	0,67
0,091	0,37	11,482	0,37
0,105	0,53	13,183	0
0,12	0,74	15,136	0
0,138	1	17,378	0
0,158	1,32	19,953	0
0,182	1,7	22,909	0
0,209	2,14	26,303	0
0,24	2,63	30,2	0
0,275	3,18	34,674	0
0,316	3,77	39,811	0
0,363	4,38	45,709	0
0,417	4,99	52,481	0
0,479	5,57	60,256	0
0,55	6,09	69,183	0
0,631	6,52	79,433	0
0,721	6,8	91,201	0
0,832	6,91	104,713	0
0,955	6,8	120,226	0

Tamanhos de gotícula (µm)	% Volumétrica	Tamanhos de gotícula (µm)	% Volumétrica
0,01	0	1,445	4,98
0,011	0	1,66	4,01
0,013	0	1,905	2,97
0,015	0	2,188	1,97
0,017	0	2,512	1,13
0,02	0	2,884	0,53
0,023	0	3,311	0,21
0,026	0	3,802	0,14
0,03	0,02	4,365	0,28
0,035	0,03	5,012	0,53
0,046	0,05	5,754	0,78
0,052	0,08	6,607	0,95
0,06	0,12	7,586	0,98
0,069	0,17	8,71	0,87
0,079	0,26	10	0,65
0,091	0,39	11,482	0,36
0,105	0,56	13,183	0
0,12	0,77	15,136	0
0,138	1,04	17,378	0
0,158	1,36	19,953	0
0,182	1,74	22,909	0
0,209	2,18	26,303	0
0,24	2,67	30,2	0
0,275	3,22	34,674	0
0,316	3,8	39,811	0
0,363	4,4	45,709	0
0,417	5	52,481	0
0,479	5,58	60,256	0
0,55	6,09	69,183	0
0,631	6,51	79,433	0
0,721	6,78	91,201	0
0,832	6,88	104,713	0
0,955	6,76	120,226	0

Desenvolvimento e otimização do método de fabrico de uma emulsão cutânea – Scale-up produtivo

II-8 – Tabela da evolução dos tamanhos de gotícula do 1 e 2ºs ensaios para o lote 7, 7 dias após fabrico @50 °C.

Tamanhos de gotícula (µm)	% Volumétrica	Tamanhos de gotícula (µm)	% Volumétrica
0,01	0	1,445	6,9
0,011	0	1,66	5
0,013	0	1,905	2,93
0,015	0	2,188	1,01
0,017	0	2,512	0,04
0,02	0	2,884	0
0,023	0	3,311	0
0,026	0	3,802	0
0,03	0	4,365	0,31
0,035	0	5,012	0,89
0,046	0	5,754	1,25
0,052	0	6,607	1,43
0,06	0	7,586	1,42
0,069	0	8,71	1,25
0,079	0	10	0,94
0,091	0	11,482	0,59
0,105	0	13,183	0,3
0,12	0	15,136	0,14
0,138	0	17,378	0,11
0,158	0	19,953	0,14
0,182	0	22,909	0,18
0,209	0	26,303	0,14
0,24	0,02	30,2	0,06
0,275	0,24	34,674	0
0,316	1,6	39,811	0
0,363	2,8	45,709	0
0,417	4,16	52,481	0
0,479	5,52	60,256	0
0,55	6,83	69,183	0
0,631	8	79,433	0
0,721	8,93	91,201	0
0,832	9,52	104,713	0
0,955	9,67	120,226	0

Tamanhos de gotícula (µm)	% Volumétrica	Tamanhos de gotícula (µm)	% Volumétrica
0,01	0	1,445	4,75
0,011	0	1,66	3,36
0,013	0	1,905	2,07
0,015	0	2,188	1,02
0,017	0	2,512	0,32
0,02	0	2,884	0,02
0,023	0	3,311	0,01
0,026	0	3,802	0,22
0,03	0	4,365	0,57
0,035	0	5,012	0,91
0,046	0	5,754	1,14
0,052	0	6,607	1,21
0,06	0	7,586	1,13
0,069	0	8,71	0,92
0,079	0	10	0,61
0,091	0	11,482	0,32
0,105	0	13,183	0,01
0,12	0	15,136	0
0,138	0	17,378	0
0,158	0	19,953	0
0,182	0,67	22,909	0
0,209	1,3	26,303	0
0,24	2,07	30,2	0
0,275	2,93	34,674	0
0,316	3,86	39,811	0
0,363	4,83	45,709	0
0,417	5,79	52,481	0
0,479	6,68	60,256	0
0,55	7,45	69,183	0
0,631	8,01	79,433	0
0,721	8,32	91,201	0
0,832	8,29	104,713	0
0,955	7,9	120,226	0

Desenvolvimento e otimização do método de fabricação de uma emulsão cutânea – Scale-up produtivo

II-9 – Tabela da evolução dos tamanhos de gotícula do 1 e 2ºs ensaios para o lote 7, 14 dias após fabricação @50 °C.

Tamanhos de gotícula (µm)	% Volumétrica	Tamanhos de gotícula (µm)	% Volumétrica
0,01	0	1,445	3,99
0,011	0	1,66	3,11
0,013	0	1,905	2,19
0,015	0	2,188	1,4
0,017	0	2,512	0,77
0,02	0	2,884	0,39
0,023	0	3,311	0,26
0,026	0	3,802	0,32
0,03	0	4,365	0,5
0,035	0,18	5,012	0,7
0,046	0,73	5,754	0,83
0,052	1,22	6,607	0,87
0,06	1,83	7,586	0,78
0,069	2,55	8,71	0,62
0,079	3,37	10	0,38
0,091	4,04	11,482	0,11
0,105	4,49	13,183	0,01
0,12	4,69	15,136	0
0,138	4,65	17,378	0
0,158	4,4	19,953	0
0,182	3,98	22,909	0
0,209	3,46	26,303	0
0,24	2,93	30,2	0
0,275	2,47	34,674	0
0,316	2,15	39,811	0
0,363	2,01	45,709	0
0,417	2,1	52,481	0
0,479	2,41	60,256	0
0,55	2,89	69,183	0
0,631	3,46	79,433	0
0,721	4,01	91,201	0
0,832	4,49	104,713	0
0,955	4,8	120,226	0

Tamanhos de gotícula (µm)	% Volumétrica	Tamanhos de gotícula (µm)	% Volumétrica
0,01	0	1,445	3,32
0,011	0	1,66	2,41
0,013	0	1,905	1,6
0,015	0	2,188	0,96
0,017	0	2,512	0,56
0,02	0	2,884	0,4
0,023	0	3,311	0,44
0,026	0	3,802	0,58
0,03	0	4,365	0,74
0,035	0,11	5,012	0,82
0,046	0,55	5,754	0,81
0,052	0,92	6,607	0,69
0,06	1,38	7,586	0,51
0,069	1,94	8,71	0,28
0,079	2,6	10	0,03
0,091	3,16	11,482	0
0,105	3,59	13,183	0
0,12	3,85	15,136	0
0,138	3,94	17,378	0
0,158	3,87	19,953	0
0,182	3,64	22,909	0
0,209	3,3	26,303	0
0,24	2,91	30,2	0
0,275	2,55	34,674	0
0,316	2,31	39,811	0
0,363	2,55	45,709	0
0,417	3,03	52,481	0
0,479	3,62	60,256	0
0,55	4,34	69,183	0
0,631	4,76	79,433	0
0,721	5,12	91,201	0
0,832	5,29	104,713	0
0,955	5,23	120,226	0

Desenvolvimento e otimização do método de fabrico de uma emulsão cutânea – Scale-up produtivo

II -10 – Tabela da evolução dos tamanhos de gotícula do 1 e 2^{os} ensaios para o produto de referência @23 °C.

Tamanhos de gotícula (µm)	% Volumétrica	Tamanhos de gotícula (µm)	% Volumétrica	Tamanhos de gotícula (µm)	% Volumétrica	Tamanhos de gotícula (µm)	% Volumétrica
0,01	0	1,445	2,87	0,01	0	1,445	2,59
0,011	0	1,66	1,84	0,011	0	1,66	1,61
0,013	0	1,905	1,02	0,013	0	1,905	0,86
0,015	0	2,188	0,48	0,015	0	2,188	0,36
0,017	0	2,512	0,16	0,017	0	2,512	0,02
0,02	0	2,884	0,07	0,02	0	2,884	0
0,023	0	3,311	0,1	0,023	0	3,311	0
0,026	0	3,802	0,15	0,026	0	3,802	0
0,03	0	4,365	0,19	0,03	0	4,365	0
0,035	0,09	5,012	0,19	0,035	0,17	5,012	0
0,04	0,61	5,754	0,15	0,04	0,73	5,754	0
0,046	1,03	6,607	0,1	0,046	1,21	6,607	0
0,052	1,54	7,586	0,07	0,052	1,81	7,586	0
0,06	2,17	8,71	0,1	0,06	2,53	8,71	0
0,069	2,94	10	0,13	0,069	3,36	10	0
0,079	3,62	11,482	0,15	0,079	4,04	11,482	0
0,091	4,16	13,183	0,15	0,091	4,49	13,183	0
0,105	4,53	15,136	0,13	0,105	4,71	15,136	0
0,12	4,7	17,378	0,09	0,12	4,67	17,378	0
0,138	4,66	19,953	0,05	0,138	4,4	19,953	0
0,158	4,39	22,909	0	0,158	3,94	22,909	0
0,182	3,94	26,303	0	0,182	3,38	26,303	0
0,209	3,37	30,2	0	0,209	2,84	30,2	0
0,24	2,83	34,674	0	0,24	2,48	34,674	0
0,275	2,5	39,811	0	0,275	2,45	39,811	0
0,316	2,55	45,709	0	0,316	2,86	45,709	0
0,417	3,03	52,481	0	0,417	3,67	52,481	0
0,479	3,83	60,256	0	0,479	4,71	60,256	0
0,55	4,7	69,183	0	0,55	5,61	69,183	0
0,631	5,4	79,433	0	0,631	6,13	79,433	0
0,724	5,74	91,201	0	0,724	6,09	91,201	0
0,832	5,65	104,713	0	0,832	5,6	104,713	0
0,955	5,24	120,226	0	0,955	4,93	120,226	0

Anexo III

Tabelas dos testes reológicos para cada lote

III -1 – Tabela da evolução da reologia para o lote 5, 24 horas após fabrico @23 °C.

τ (Pa)	γ (s⁻¹)	η (Pa.s)
2,76033	0,101	27,33
2,59284	0,102	25,42
2,33688	0,104	22,47
2,20099	0,107	20,57
2,0504	0,11	18,64
2,01152	0,112	17,96
1,84303	0,113	16,31
1,82226	0,121	15,06
1,63804	0,124	13,21
1,73184	0,132	13,12
1,79032	0,139	12,88
1,71843	0,147	11,69
1,782	0,162	11
1,8486	0,18	10,27
1,911	0,2	9,555
1,97904	0,224	8,835
2,035878	0,258	7,891
2,099037	0,309	6,793
2,166512	0,376	5,762
2,229745	0,479	4,655
2,31013	0,635	3,638
2,409535	0,881	2,735
2,549937	1,299	1,963
2,75216	2,06	1,336
3,04945	3,55	0,859
3,47007	6,738	0,515
4,1673	14,37	0,29
5,47092	35,07	0,156
8,585406	99,9	0,08594
8,505981	99,66	0,08535
8,1896679	92,57	0,08847
8,1563335	91,49	0,08915
8,0855535	90,15	0,08969
7,9925734	88,58	0,09023
7,8883992	87,03	0,09064
7,7597128	85,01	0,09128
7,566854	82,07	0,0922

Desenvolvimento e otimização do método de fabrico de uma emulsão cutânea – Scale-up produtivo

7,4566697	79,93	0,09329
7,3296405	76,71	0,09555
7,226964	73,4	0,09846
7,08084	69,42	0,102
6,78808	65,27	0,104
6,5124	60,3	0,108
6,27602	55,54	0,113
5,9964	49,97	0,12
5,62737	44,31	0,127
5,2785	38,25	0,138
4,98635	32,17	0,155
4,62352	26,27	0,176
4,22484	20,71	0,204
3,84252	15,62	0,246
3,50688	11,24	0,312
3,16795	7,633	0,415
2,853052	4,787	0,596
2,577912	2,796	0,922
2,322489	1,469	1,581
2,097876	0,691	3,036
1,871634	0,282	6,637
1,60893	0,101	15,93

III -2 – Tabela da evolução da reologia do 1ºensaio para o lote 6, 24 horas após fabrico @23 °C.

τ (Pa)	γ (s⁻¹)	η (Pa.s)
3,325	0,1	33,25
3,30786	0,102	32,43
3,12708	0,103	30,36
3,19515	0,105	30,43
3,11477	0,107	29,11
3,21877	0,109	29,53
3,1779	0,11	28,89
3,3074	0,115	28,76
3,44769	0,123	28,03
3,5711	0,13	27,47
3,67238	0,139	26,42
3,75585	0,147	25,55
3,87366	0,161	24,06
3,9825	0,177	22,5
4,04316	0,198	20,42
4,12875	0,225	18,35
4,20357	0,259	16,23
4,29318	0,306	14,03

Desenvolvimento e otimização do método de fabrico de uma emulsão cutânea – Scale-up produtivo

4,3875	0,375	11,7
4,490955	0,477	9,415
4,61044	0,632	7,295
4,752463	0,877	5,419
4,937067	1,303	3,789
5,183713	2,071	2,503
5,525356	3,551	1,556
6,057441	6,753	0,897
6,92634	14,37	0,482
8,67256	34,97	0,248
12,39504	99,96	0,124
12,4325	99,46	0,125
11,85897	91,93	0,129
11,8118	90,86	0,13
11,69568	89,28	0,131
11,64636	88,23	0,132
11,49652	86,44	0,133
11,31496	84,44	0,134
11,08536	81,51	0,136
10,92132	79,14	0,138
10,71036	75,96	0,141
10,46736	72,69	0,144
10,13565	68,95	0,147
9,753	65,02	0,15
9,42396	60,41	0,156
9,0446	55,15	0,164
8,63562	49,63	0,174
8,11595	43,87	0,185
7,65176	37,88	0,202
7,12485	31,95	0,223
6,56867	26,17	0,251
6,02079	20,69	0,291
5,50824	15,56	0,354
5,01963	11,13	0,451
4,55112	7,56	0,602
4,131648	4,782	0,864
3,785256	2,767	1,368
3,511724	1,462	2,402
3,313838	0,682	4,859
3,16968	0,282	11,24
2,94882	0,102	28,91

Desenvolvimento e otimização do método de fabricação de uma emulsão cutânea – Scale-up produtivo

III -3 – Tabela da evolução da reologia do 2ºensaio para o lote 7, 24 horas após fabricação @23 °C.

τ (Pa)	γ (s⁻¹)	η (Pa.s)
4,235	0,11	38,5
4,44628	0,116	38,33
4,77	0,125	38,16
5,2245	0,135	38,7
5,4288	0,144	37,7
5,61588	0,159	35,32
5,77506	0,174	33,19
5,91591	0,197	30,03
6,06144	0,224	27,06
6,18496	0,256	24,16
6,3342	0,306	20,7
6,47848	0,376	17,23
6,65	0,475	14
6,8256	0,632	10,8
7,05144	0,88	8,013
7,319426	1,301	5,626
7,666516	2,062	3,718
8,15011	3,559	2,29
8,886103	6,737	1,319
10,5042	14,35	0,732
12,7604	34,96	0,365
17,87852	99,88	0,179
17,5761	99,3	0,177
16,45905	91,95	0,179
16,3584	90,88	0,18
16,25561	89,81	0,181
16,14792	88,24	0,183
16,07784	86,44	0,186
15,903	83,7	0,19
15,77775	81,75	0,193
15,39135	78,93	0,195
14,98224	76,44	0,196
14,582	72,91	0,2
14,17575	69,15	0,205
13,91428	65,02	0,214
13,53632	60,43	0,224
12,74427	55,17	0,231
12,01288	49,64	0,242
11,49656	43,88	0,262
10,83	38	0,285
9,9634	32,14	0,31
9,2925	26,25	0,354

Desenvolvimento e otimização do método de fabricação de uma emulsão cutânea – Scale-up produtivo

8,59826	20,57	0,418
7,82562	15,62	0,501
7,04048	11,14	0,632
6,39392	7,54	0,848
5,838633	4,743	1,231
5,36022	2,763	1,94
4,983471	1,461	3,411
4,696976	0,688	6,827
4,4838	0,282	15,9
3,89443	0,103	37,81

III - 4 – Tabela da evolução da reologia do 1ºensaio para o lote 6, 24 horas após fabrico @23 °C.

τ (Pa)	γ (s ⁻¹)	η (Pa.s)
3,67135	0,101	36,35
3,7389	0,103	36,3
3,77312	0,104	36,28
3,8425	0,106	36,25
3,9096	0,108	36,2
3,9765	0,11	36,15
4,04432	0,112	36,11
4,09734	0,117	35,02
4,11621	0,119	34,59
4,3	0,125	34,4
4,5288	0,136	33,3
4,7232	0,144	32,8
4,88852	0,158	30,94
5,04452	0,178	28,34
5,1992	0,194	26,8
5,32389	0,221	24,09
5,45445	0,255	21,39
5,57788	0,308	18,11
5,7152	0,376	15,2
5,8896	0,48	12,27
6,07792	0,631	9,632
6,331993	0,883	7,171
6,6612	1,3	5,124
7,071964	2,063	3,428
7,682355	3,555	2,161
8,609534	6,742	1,277
9,80105	14,35	0,683
11,41978	35,03	0,326
15,6843	99,9	0,157
15,52668	99,53	0,156
14,61026	92,47	0,158

Desenvolvimento e otimização do método de fabricação de uma emulsão cutânea – Scale-up produtivo

14,44515	90,85	0,159
14,4048	90,03	0,16
14,2884	88,2	0,162
14,17124	86,41	0,164
14,05356	84,66	0,166
13,81237	81,73	0,169
13,57227	79,37	0,171
13,25699	76,63	0,173
12,831	73,32	0,175
12,41007	69,33	0,179
12,12534	65,19	0,186
11,75252	60,58	0,194
11,1403	55,15	0,202
10,4811	49,91	0,21
10,01524	44,12	0,227
9,40823	38,09	0,247
8,64297	32,13	0,269
7,92448	26,24	0,302
7,32365	20,63	0,355
6,63984	15,66	0,424
5,95251	11,21	0,531
5,370675	7,575	0,709
4,888226	4,783	1,022
4,505646	2,771	1,626
4,234	1,46	2,9
4,056448	0,688	5,896
3,90006	0,282	13,83
3,635909	0,09997	36,37

III -5 – Tabela da evolução da reologia do 2ºensaio para o lote 6, 24 horas após fabrico @23 °C

τ (Pa)	γ (s ⁻¹)	η (Pa.s)
3,033	0,104	36,09
3,188	0,107	35,77
3,349	0,114	35,38
3,505	0,124	28,36
3,668	0,128	28,66
3,814	0,136	28,07
3,958	0,146	27,15
4,1	0,16	25,67
4,216	0,175	24,12
4,32	0,195	22,11
4,436	0,221	20,09
4,535	0,259	17,53

Desenvolvimento e otimização do método de fabrico de uma emulsão cutânea – Scale-up produtivo

4,657	0,304	15,3
4,789	0,377	12,72
4,935	0,473	10,43
5,122	0,629	8,146
5,369	0,876	6,131
5,689	1,3	4,376
6,113	2,065	2,96
6,756	3,556	1,9
7,738	6,721	1,151
9,278	14,35	0,646
11,3	35,02	0,323
15,72	99,68	0,158
15,8	99,66	0,159
14,93	92,96	0,161
14,71	91,59	0,161
14,51	90,25	0,161
14,32	88,93	0,161
14,12	87,11	0,162
13,94	84,84	0,164
13,85	82,86	0,167
13,7	79,52	0,172
13,48	76,79	0,176
13,11	73,69	0,178
12,53	69,7	0,18
12,04	65,33	0,184
11,76	60,7	0,194
11,31	55,6	0,203
10,58	50,17	0,211
9,852	44,21	0,223
9,379	38,29	0,245
8,694	32,3	0,269
7,823	26,37	0,297
7,136	20,73	0,344
6,491	15,73	0,413
5,794	11,29	0,513
5,124	7,619	0,672
4,58	4,805	0,953
4,148	2,794	1,485
3,841	1,476	2,603
3,644	0,69	5,278
3,508	0,283	12,41
3,315	0,09923	33,41

Desenvolvimento e otimização do método de fabrico de uma emulsão cutânea – Scale-up produtivo

III -6 – Tabela da evolução da reologia do 1ºensaio para o lote 6, 7 dias após fabrico @23 °C.

τ (Pa)	$\dot{\gamma}$ (s ⁻¹)	η (Pa.s)
2,76	0,101	27,33
2,59284	0,102	25,42
2,33688	0,104	22,47
2,20099	0,107	20,57
2,0504	0,11	18,64
2,01152	0,112	17,96
1,84303	0,113	16,31
1,82226	0,121	15,06
1,63804	0,124	13,21
1,73184	0,132	13,12
1,79032	0,139	12,88
1,71843	0,147	11,69
1,782	0,162	11
1,8486	0,18	10,27
1,911	0,2	9,555
1,97904	0,224	8,835
2,035878	0,258	7,891
2,099037	0,309	6,793
2,166512	0,376	5,762
2,229745	0,479	4,655
2,31013	0,635	3,638
2,409535	0,881	2,735
2,549937	1,299	1,963
2,75216	2,06	1,336
3,04945	3,55	0,859
3,47007	6,738	0,515
4,1673	14,37	0,29
5,47092	35,07	0,156
8,585406	99,9	0,08594
8,505981	99,66	0,08535
8,1896679	92,57	0,08847
8,1563335	91,49	0,08915
8,0855535	90,15	0,08969
7,9925734	88,58	0,09023
7,8883992	87,03	0,09064
7,7597128	85,01	0,09128
7,566854	82,07	0,0922
7,4566697	79,93	0,09329
7,3296405	76,71	0,09555
7,226964	73,4	0,09846
7,08084	69,42	0,102

Desenvolvimento e otimização do método de fabricação de uma emulsão cutânea – Scale-up produtivo

6,78808	65,27	0,104
6,5124	60,3	0,108
6,27602	55,54	0,113
5,9964	49,97	0,12
5,62737	44,31	0,127
5,2785	38,25	0,138
4,98635	32,17	0,155
4,62352	26,27	0,176
4,22484	20,71	0,204
3,84252	15,62	0,246
3,50688	11,24	0,312
3,167695	7,633	0,415
2,853052	4,787	0,596
2,577912	2,796	0,922
2,322489	1,469	1,581
2,097876	0,691	3,036
1,871634	0,282	6,637
1,60893	0,101	15,93

III - 7 – Tabela da evolução da reologia do 2ºensaio para o lote 6, 7 dias após fabricação @23 °C.

τ (Pa)	γ (s⁻¹)	η (Pa.s)
3,39762	0,102	33,31
3,02717	0,103	29,39
2,65928	0,104	25,57
2,52841	0,107	23,63
2,5036	0,11	22,76
2,3504	0,113	20,8
2,07366	0,114	18,19
2,0496	0,12	17,08
2,13822	0,126	16,97
2,10012	0,132	15,91
1,78647	0,141	12,67
1,5555	0,15	10,37
1,615493	0,163	9,911
1,677828	0,178	9,426
1,733688	0,199	8,712
1,790325	0,225	7,957
1,84667	0,259	7,13
1,906221	0,309	6,169
1,96575	0,375	5,242
2,026808	0,476	4,258
2,102664	0,632	3,327
2,19618	0,882	2,49

Desenvolvimento e otimização do método de fabrico de uma emulsão cutânea – Scale-up produtivo

2,323586	1,301	1,786
2,501926	2,066	1,211
2,767008	3,552	0,779
3,23712	6,744	0,48
4,12992	14,34	0,288
5,2515	35,01	0,15
7,6498752	99,92	0,07656
7,5321939	99,33	0,07583
7,0516386	91,89	0,07674
7,0013138	90,82	0,07709
6,97884	89,76	0,07775
6,9566904	88,44	0,07866
6,9129278	86,39	0,08002
6,8571686	83,89	0,08174
6,775062	81,48	0,08315
6,676509	79,35	0,08414
6,501042	76,6	0,08487
6,2747765	73,09	0,08585
6,09984	69,12	0,08825
5,97456	64,8	0,0922
5,8036419	60,21	0,09639
5,53	55,3	0,1
5,2248	49,76	0,105
5,01372	43,98	0,114
4,75776	37,76	0,126
4,37578	31,94	0,137
4,0548	26,16	0,155
3,78444	20,68	0,183
3,4521	15,55	0,222
3,1024	11,2	0,277
2,781153	7,537	0,369
2,513228	4,778	0,526
2,26872	2,76	0,822
2,048322	1,461	1,402
1,856376	0,684	2,714
1,671696	0,282	5,928
1,46147	0,101	14,47

III - 8 – Tabela da evolução da reologia do 1ºensaio para o lote 6, 7 dias após fabrico @50 °C.

τ (Pa)	γ (s ⁻¹)	η (Pa.s)
3,296	0,1	71,34
3,757	0,103	71,1
4,232	0,108	70,8
4,684	0,11	69,1
5,261	0,114	68,86
5,827	0,118	68,25
6,373	0,121	67,25
6,778	0,124	66,13
7,214	0,127	65,34
7,704	0,13	64,6
8,159	0,132	62,19
8,547	0,139	61,65
8,887	0,153	58,1
9,218	0,17	54,17
9,515	0,191	49,8
9,801	0,22	44,64
10,1	0,255	39,56
10,45	0,305	34,27
10,82	0,371	29,12
11,27	0,474	23,81
11,81	0,631	18,72
12,43	0,878	14,15
13,1	1,299	10,08
13,78	2,062	6,681
14,45	3,554	4,065
15,15	6,74	2,247
15,95	14,33	1,113
17,49	34,97	0,5
21,84	99,93	0,219
21,64	99,78	0,217
20,71	92,74	0,223
20,62	91,9	0,224
20,47	89,76	0,228
20,41	88,98	0,229
20,32	86,91	0,234
20,25	85,14	0,238
20	82,46	0,243
19,68	79,84	0,247
19,26	76,85	0,251
18,84	73,75	0,255
18,44	69,54	0,265

Desenvolvimento e otimização do método de fabricação de uma emulsão cutânea – Scale-up produtivo

18,18	65,57	0,277
17,75	60,75	0,292
17,04	55,31	0,308
16,48	50,05	0,329
16,01	44,25	0,362
15,39	38,32	0,402
14,61	32,32	0,452
13,96	26,47	0,527
13,35	20,87	0,64
12,65	15,65	0,808
12,03	11,3	1,065
11,49	7,648	1,503
11,05	4,783	2,31
10,69	2,795	3,823
10,33	1,474	7,007
9,677	0,694	13,95
8,649	0,285	30,38
7,579	0,09944	66,22

III – 9 – Tabela da evolução da reologia do 2ºensaio para o lote 6, 7 dias após fabrico @50 °C.

τ (Pa)	γ (s⁻¹)	η (Pa.s)
8,7584	0,112	78,2
1,0286	0,139	7,4
10,81889	0,149	72,61
11,24925	0,159	70,75
11,7304	0,172	68,2
12,8352	0,191	67,2
13,0356	0,216	60,35
13,20732	0,252	52,41
13,416	0,3	44,72
13,67488	0,368	37,16
14,01	0,467	30
14,40208	0,616	23,38
14,89466	0,869	17,14
15,4714	1,285	12,04
16,305183	2,043	7,981
17,394936	3,512	4,953
18,512548	6,676	2,773
19,2952	14,24	1,355
20,47953	34,77	0,589
23,7524	99,8	0,238
23,45368	99,38	0,236
22,66985	92,53	0,245

Desenvolvimento e otimização do método de fabrico de uma emulsão cutânea – Scale-up produtivo

22,58568	91,44	0,247
22,43739	90,11	0,249
22,26906	88,02	0,253
22,1187	86,74	0,255
21,88032	84,48	0,259
21,64227	82,29	0,263
21,27189	79,67	0,267
20,93364	76,68	0,273
20,5464	73,38	0,28
20,184	69,6	0,29
19,7752	65,05	0,304
19,22613	60,27	0,319
18,6024	55,2	0,337
18,02658	49,66	0,363
17,47991	44,03	0,397
16,8256	38,24	0,44
16,04784	32,16	0,499
15,41462	26,26	0,587
14,71632	20,64	0,713
13,99552	15,62	0,896
13,35111	11,21	1,191
12,827905	7,613	1,685
12,380324	4,769	2,596
11,997513	2,783	4,311
11,635949	1,469	7,921
11,00484	0,693	15,88
10,03074	0,282	35,57
9,04638	0,102	88,69

III – 10 – Tabela da evolução da reologia do 1ºensaio para o lote 7, 7 dias após fabrico @23 °C.

τ (Pa)	γ (s⁻¹)	η (Pa.s)
7,97102	0,113	70,54
8,0964	0,117	69,2
8,1302	0,118	68,9
8,3082	0,122	68,1
8,6272	0,128	67,4
9,0576	0,136	66,6
9,184	0,14	65,6
9,1663	0,143	64,1
9,5281	0,151	63,1
10,125	0,162	62,5
10,95412	0,178	61,54
11,27575	0,185	60,95
11,88698	0,197	60,34

Desenvolvimento e otimização do método de fabricação de uma emulsão cutânea – Scale-up produtivo

12,15636	0,202	60,18
12,1926	0,21	58,06
11,78415	0,215	54,81
12,88288	0,254	50,72
14,361	0,3	47,87
16,24707	0,369	44,03
19,01688	0,472	40,29
19,41776	0,628	30,92
22,098	0,87	25,4
18,72108	1,292	14,49
19,824597	2,067	9,591
20,884388	3,556	5,873
21,950201	6,727	3,263
23,46024	14,34	1,636
25,27722	35,01	0,722
30,4939	99,98	0,305
30,324	99,75	0,304
28,861	93,1	0,31
28,52928	91,44	0,312
28,3699	90,35	0,314
28,13664	89,04	0,316
27,9072	87,21	0,32
27,68675	85,19	0,325
27,3834	82,98	0,33
27,07718	80,11	0,338
26,53272	77,13	0,344
25,83	73,8	0,35
25,11838	69,58	0,361
24,6	65,6	0,375
23,98348	60,26	0,398
23,21856	55,68	0,417
22,15143	50,23	0,441
21,2448	44,26	0,48
20,3838	38,46	0,53
19,1512	32,35	0,592
17,99022	26,34	0,683
17,07984	20,88	0,818
15,9964	15,76	1,015
14,88396	11,31	1,316
13,882464	7,611	1,824
13,0468	4,825	2,704
12,29937	2,81	4,377
11,541875	1,475	7,825
10,2606	0,698	14,7
10,62942	0,289	36,78
7,596	0,1	75,96

III – 11 – Tabela da evolução da reologia do 2ºensaio para o lote 7, 7 dias após fabrico @23 °C.

τ (Pa)	γ (s⁻¹)	η (Pa.s)
8,867	0,1	88,67
9,0372	0,102	88,6
9,0688	0,104	87,2
9,20292	0,106	86,82
9,1908	0,108	85,1
9,3258	0,11	84,78
9,40725	0,113	83,25
9,61408	0,116	82,88
9,78	0,12	81,5
9,84	0,123	80
9,9675	0,125	79,74
10,19229	0,129	79,01
10,3488	0,132	78,4
12,168	0,156	78
13,93336	0,179	77,84
16,62138	0,214	77,67
17,20128	0,248	69,36
17,7891	0,301	59,1
18,39632	0,368	49,99
19,07079	0,471	40,49
19,83866	0,629	31,54
20,74876	0,874	23,74
21,749	1,3	16,73
22,81527	2,061	11,07
23,90458	3,553	6,728
25,0263	6,742	3,712
26,42452	14,33	1,844
28,41674	34,91	0,814
35,77136	99,92	0,358
35,4778	99,1	0,358
34,07715	92,35	0,369
33,761	91	0,371
33,53284	89,66	0,374
33,20993	88,09	0,377
32,8711	86,05	0,382
32,63244	84,54	0,386
32,24496	81,84	0,394
31,87549	79,49	0,401
31,283	76,3	0,41

Desenvolvimento e otimização do método de fabricação de uma emulsão cutânea – Scale-up produtivo

30,67918	73,22	0,419
29,75193	69,03	0,431
29,0997	65,1	0,447
28,3457	60,31	0,47
27,36979	55,07	0,497
26,11812	49,56	0,527
25,07832	43,92	0,571
23,9715	38,05	0,63
22,649	31,9	0,71
21,4182	26,28	0,815
20,1544	20,65	0,976
18,91	15,5	1,22
17,71377	11,19	1,583
16,62442	7,598	2,188
15,6648	4,757	3,293
14,87507	2,769	5,372
14,2008	1,464	9,7
13,25223	0,687	19,29
11,50545	0,285	40,37
8,515968	0,0993	85,76

III – 12 – Tabela da evolução da reologia do 1º ensaio para o lote 7, 7 dias após fabrico @50 °C.

τ (Pa)	γ (s ⁻¹)	η (Pa.s)
3,149	0,103	88,74
3,577	0,105	87,9
4,122	0,108	86,9
4,768	0,11	85,9
5,406	0,11	84,1
6,23	0,118	83,8
7,2	0,12	81
8,169	0,123	79,5
9,11	0,127	77,1
10,03	0,131	75,7
10,86	0,138	74,98
11,65	0,142	73,81
12,41	0,15	71,74
13,15	0,163	70,54
13,82	0,184	69,2
14,48	0,211	68,75
15,16	0,247	61,26
15,79	0,3	52,69
16,37	0,368	44,53
17,01	0,468	36,37

Desenvolvimento e otimização do método de fabrico de uma emulsão cutânea – Scale-up produtivo

17,82	0,625	28,5
18,9	0,877	21,55
20,26	1,299	15,6
22,02	2,049	10,75
24,6	3,55	6,93
27,8	6,727	4,133
30	14,36	2,089
30,5	34,94	0,873
35,82	99,94	0,358
35,65	99,81	0,357
34,11	92,95	0,367
33,84	91,3	0,371
33,72	90,24	0,374
33,57	88,64	0,379
33,43	86,84	0,385
33,26	84,83	0,392
32,96	82,39	0,4
32,57	80,25	0,406
31,88	76,79	0,415
31,25	73,7	0,424
30,66	69,68	0,44
30,35	65,52	0,463
29,86	60,52	0,493
28,99	55,44	0,523
28,09	50,15	0,56
27,56	44,21	0,623
26,81	38,4	0,698
25,7	32,4	0,793
24,91	26,45	0,942
24,37	20,85	1,169
23,51	15,64	1,503
22,57	11,29	1,999
21,79	7,642	2,851
21,11	4,81	4,389
20,08	2,788	7,203
18	1,474	12,21
14,87	0,701	21,21
11,82	0,287	41,17
9,758	0,111	87,58

III – 13 – Tabela da evolução da reologia do 2º ensaio para o lote 7, 7 dias após fabricação @50 °C.

τ (Pa)	γ (s⁻¹)	η (Pa.s)
8,707	0,1	87,07
8,85768	0,102	86,84
8,89616	0,104	85,54
9,01475	0,107	84,25
9,1454	0,11	83,14
9,4506	0,114	82,9
9,7173	0,118	82,35
10,15188	0,124	81,87
10,4065	0,13	80,05
11,07691	0,139	79,69
11,534	0,146	79
11,7735	0,15	78,49
12,34454	0,158	78,13
12,8568	0,165	77,92
13,48344	0,183	73,68
13,95066	0,214	65,19
14,41088	0,253	56,96
14,85266	0,307	48,38
15,30782	0,374	40,93
15,93393	0,471	33,83
16,66704	0,624	26,71
17,65658	0,878	20,11
18,9114	1,29	14,66
20,312875	2,057	9,875
22,108526	3,551	6,226
24,152146	6,722	3,593
24,9403	14,35	1,738
26,0354	34,9	0,746
30,00368	99,68	0,301
29,66139	99,87	0,297
28,52951	92,93	0,307
28,46894	91,54	0,311
28,40758	90,47	0,314
28,35591	88,89	0,319
28,30332	86,82	0,326
28,15817	85,07	0,331
27,84432	82,87	0,336
27,28476	79,78	0,342
26,87604	77,23	0,348
26,37214	73,46	0,359

Desenvolvimento e otimização do método de fabrico de uma emulsão cutânea – Scale-up produtivo

26,13	69,68	0,375
25,938	65,5	0,396
25,3726	60,7	0,418
24,5344	55,76	0,44
23,96692	50,14	0,478
23,47551	44,21	0,531
22,7328	38,4	0,592
21,95364	32,38	0,678
21,4164	26,44	0,81
20,72763	20,79	0,997
19,96137	15,73	1,269
19,33392	11,28	1,714
18,837036	7,614	2,474
18,269792	4,832	3,781
17,175015	2,805	6,123
15,1108	1,48	10,21
12,194	0,7	17,42
9,37629	0,287	32,67
8,55036	0,108	79,17

III – 14 – Tabela da evolução da reologia do 1º ensaio para o lote 7, 14 dias após fabrico @50 °C.

τ (Pa)	γ (s ⁻¹)	η (Pa.s)
16,55	0,1	165,5
16,4428	0,101	162,8
16,6448	0,103	161,6
16,4736	0,104	158,4
16,3664	0,106	154,4
16,3924	0,107	153,2
16,6443	0,109	152,7
16,676	0,11	151,6
17,0517	0,113	150,9
17,5617	0,117	150,1
17,9706	0,122	147,3
18,27	0,126	145
18,2	0,13	140
18,5504	0,136	136,4
21,2025	0,165	128,5
22,655	0,197	115
24,096	0,24	100,4
25,2288	0,288	87,6
26,31285	0,365	72,09
27,18324	0,469	57,96

Desenvolvimento e otimização do método de fabrico de uma emulsão cutânea – Scale-up produtivo

28,02602	0,626	44,77
28,9301	0,878	32,95
30,12432	1,294	23,28
31,60072	2,056	15,37
33,5238	3,54	9,47
35,43075	6,75	5,249
36,50964	14,34	2,546
36,75696	35,04	1,049
39,4763	99,94	0,395
39,07064	99,67	0,392
37,36596	92,49	0,404
37,1998	91,4	0,407
37,0394	90,34	0,41
36,816	88,5	0,416
36,55989	86,43	0,423
36,38502	84,42	0,431
36,14427	82,71	0,437
35,5712	79,4	0,448
34,85664	76,44	0,456
34,04897	72,91	0,467
33,5426	69,16	0,485
33,1868	65,2	0,509
32,60818	60,61	0,538
31,635	55,5	0,57
30,68678	50,06	0,613
29,96402	44,26	0,677
29,00171	38,11	0,761
27,74545	32,15	0,863
26,8464	26,32	1,02
25,93877	20,57	1,261
24,96204	15,66	1,594
23,96128	11,26	2,128
23,213502	7,631	3,042
22,526812	4,796	4,697
21,76756	2,785	7,816
20,31172	1,474	13,78
16,74546	0,703	23,82
12,46062	0,291	42,82
9,935073	0,09769	101,7

III – 15 – Tabela da evolução da reologia do 1º ensaio para o lote 6, 14 dias após fabricação @50 °C.

τ (Pa)	γ (s ⁻¹)	η (Pa.s)
16,065	0,102	157,5
15,6104	0,104	150,1
16,1974	0,109	148,6
18,0048	0,124	145,2
18,59	0,13	143
19,389	0,138	140,5
20,3056	0,148	137,2
20,436	0,156	131
20,7851	0,161	129,1
21,2925	0,167	127,5
18,717	0,17	110,1
17,4557	0,173	100,9
17,46	0,18	97
17,86564	0,188	95,03
17,53232	0,208	84,29
17,0798	0,23	74,26
16,72227	0,261	64,07
16,45412	0,316	52,07
16,32787	0,377	43,31
16,4983	0,481	34,3
17,08788	0,628	27,21
18,5136	0,87	21,28
21,42325	1,279	16,75
26,2654	2,044	12,85
31,734442	3,541	8,962
36,277404	6,733	5,388
36,5462	14,36	2,545
36,6168	35,04	1,045
35,68929	99,97	0,357
34,92896	99,23	0,352
34,38182	91,93	0,374
34,44714	91,13	0,378
34,57016	89,56	0,386
34,40584	87,77	0,392
34,155	86,25	0,396
33,796	84,49	0,4
33,20306	81,58	0,407
32,72516	79,43	0,412

Desenvolvimento e otimização do método de fabricação de uma emulsão cutânea – Scale-up produtivo

32,2619	76,45	0,422
32,03094	73,13	0,438
32,12026	68,78	0,467
31,6883	64,67	0,49
30,92364	60,28	0,513
30,12363	54,87	0,549
30,02615	49,63	0,605
29,63219	44,03	0,673
28,81872	38,12	0,756
28,19754	31,97	0,882
27,91159	26,11	1,069
27,24792	20,58	1,324
26,42773	15,61	1,693
25,7824	11,2	2,302
25,10916	7,563	3,32
23,797245	4,793	4,965
21,161756	2,794	7,574
16,3392	1,48	11,04
11,221	0,7	16,03
8,08832	0,284	28,48
6,49127	0,101	64,27

III – 16 – Tabela da evolução da reologia do 2º ensaio para o lote 6, 14 dias após fabricação @50 °C.

τ (Pa)	γ (s⁻¹)	η (Pa.s)
15,5	0,1	155
15,64187	0,101	154,87
15,89702	0,103	154,34
16,17	0,105	154
16,58232	0,108	153,54
17,12144	0,112	152,87
17,76996	0,117	151,88
17,9448	0,12	149,54
17,98629	0,123	146,23
18,3007	0,127	144,1
18,577	0,13	142,9
18,65192	0,133	140,24
22,5666	0,162	139,3
24,1668	0,196	123,3
25,466	0,238	107
26,7325	0,289	92,5
28,0731	0,362	77,55
29,40368	0,464	63,37

Desenvolvimento e otimização do método de fabricação de uma emulsão cutânea – Scale-up produtivo

30,96306	0,621	49,86
32,6482	0,866	37,7
34,60396	1,297	26,68
36,73857	2,049	17,93
38,82606	3,549	10,94
40,801306	6,734	6,059
42,303	14,34	2,95
40,33104	35,04	1,151
41,69583	99,99	0,417
41,6119	99,55	0,418
40,1992	92,2	0,436
40,03758	91,41	0,438
39,90101	90,07	0,443
39,5955	87,99	0,45
39,33475	86,45	0,455
39,12678	84,69	0,462
38,83866	82,46	0,471
38,45646	79,62	0,483
37,8279	76,42	0,495
37,00884	73,14	0,506
36,54745	69,35	0,527
35,85099	64,83	0,553
35,19184	60,26	0,584
34,16742	55,02	0,621
33,25304	49,78	0,668
32,39142	44,13	0,734
31,46329	38,23	0,823
30,17946	32,14	0,939
29,2263	26,33	1,11
28,3445	20,75	1,366
27,28628	15,61	1,748
26,20898	11,21	2,338
25,514775	7,605	3,355
24,825227	4,799	5,173
24,156452	2,762	8,746
23,24288	1,472	15,79
21,64576	0,692	31,28
19,49016	0,289	67,44
17,442	0,102	171

III – 17 – Tabela da evolução da reologia do 2º ensaio para o lote 7, 14 dias após fabricação @50 °C.

τ (Pa)	$\dot{\gamma}$ (s ⁻¹)	η (Pa.s)
16,065	0,102	157,5

Desenvolvimento e otimização do método de fabricação de uma emulsão cutânea – Scale-up produtivo

15,6104	0,104	150,1
16,1974	0,109	148,6
18,0048	0,124	145,2
18,59	0,13	143
19,389	0,138	140,5
20,3056	0,148	137,2
20,436	0,156	131
20,7851	0,161	129,1
21,2925	0,167	127,5
18,717	0,17	110,1
17,4557	0,173	100,9
17,46	0,18	97
17,86564	0,188	95,03
17,53232	0,208	84,29
17,0798	0,23	74,26
16,72227	0,261	64,07
16,45412	0,316	52,07
16,32787	0,377	43,31
16,4983	0,481	34,3
17,08788	0,628	27,21
18,5136	0,87	21,28
21,42325	1,279	16,75
26,2654	2,044	12,85
31,734442	3,541	8,962
36,277404	6,733	5,388
36,5462	14,36	2,545
36,6168	35,04	1,045
35,68929	99,97	0,357
34,92896	99,23	0,352
34,38182	91,93	0,374
34,44714	91,13	0,378
34,57016	89,56	0,386
34,40584	87,77	0,392
34,155	86,25	0,396
33,796	84,49	0,4
33,20306	81,58	0,407
32,72516	79,43	0,412
32,2619	76,45	0,422
32,03094	73,13	0,438
32,12026	68,78	0,467
31,6883	64,67	0,49
30,92364	60,28	0,513
30,12363	54,87	0,549
30,02615	49,63	0,605
29,63219	44,03	0,673

Desenvolvimento e otimização do método de fabricação de uma emulsão cutânea – Scale-up produtivo

28,81872	38,12	0,756
28,19754	31,97	0,882
27,91159	26,11	1,069
27,24792	20,58	1,324
26,42773	15,61	1,693
25,7824	11,2	2,302
25,10916	7,563	3,32
23,797245	4,793	4,965
21,161756	2,794	7,574
16,3392	1,48	11,04
11,221	0,7	16,03
8,08832	0,284	28,48
6,49127	0,101	64,27

III – 18 – Tabela da evolução da reologia do 1º ensaio para o produto de referência @23 °C.

τ (Pa)	γ (s⁻¹)	η (Pa.s)
5,281	0,1	52,81
5,28634	0,101	52,34
5,42984	0,104	52,21
5,564	0,107	52
5,7112	0,11	51,92
5,84662	0,113	51,74
6,01848	0,117	51,44
6,10351	0,119	51,29
6,21224	0,122	50,92
6,34368	0,128	49,56
6,3713	0,13	49,01
6,71232	0,138	48,64
7,01995	0,155	45,29
7,32204	0,172	42,57
7,5952	0,188	40,4
7,8699	0,222	35,45
8,1672	0,249	32,8
8,45208	0,301	28,08
8,74038	0,374	23,37
9,06268	0,473	19,16
9,4213	0,626	15,05
9,7902	0,882	11,1
10,153	1,3	7,81
10,55756	2,054	5,14
11,15454	3,54	3,151

Desenvolvimento e otimização do método de fabricação de uma emulsão cutânea – Scale-up produtivo

12,098275	6,725	1,799
13,4603	14,35	0,938
15,7185	34,93	0,45
20,68344	99,92	0,207
20,57116	99,86	0,206
19,7796	93,3	0,212
19,60454	91,61	0,214
19,46395	90,53	0,215
19,30215	88,95	0,217
19,08366	87,14	0,219
18,89664	85,12	0,222
18,68116	82,66	0,226
18,38183	80,27	0,229
17,97588	76,82	0,234
17,5665	73,5	0,239
17,15112	69,72	0,246
16,77824	65,54	0,256
16,27564	60,73	0,268
15,67418	55,78	0,281
14,96196	50,04	0,299
14,32828	44,36	0,323
13,67667	38,31	0,357
12,86336	32,32	0,398
12,11301	26,39	0,459
11,39502	20,87	0,546
10,6245	15,74	0,675
9,87875	11,29	0,875
9,2112	7,6	1,212
8,632155	4,809	1,795
8,131695	2,805	2,899
7,6734	1,47	5,22
7,06167	0,693	10,19
5,829	0,29	20,1
4,4574	0,102	43,7

III – 19 – Tabela da evolução da reologia do 2º ensaio para o produto de referência @23 °C.

τ (Pa)	γ (s ⁻¹)	η (Pa.s)
5,87691	0,117	50,23
6,2478	0,13	48,06
7,03472	0,154	45,68

Desenvolvimento e otimização do método de fabrico de uma emulsão cutânea – Scale-up produtivo

7,1068	0,163	43,6
7,52928	0,176	42,78
7,4347	0,182	40,85
7,40784	0,184	40,26
7,16472	0,186	38,52
7,17032	0,188	38,14
7,0497	0,189	37,3
7,5663	0,21	36,03
7,4272	0,211	35,2
4,090236	0,1213	33,72
6,8026	0,215	31,64
6,2853	0,21	29,93
6,01593	0,219	27,47
6,3852	0,255	25,04
6,76872	0,306	22,12
7,17784	0,376	19,09
7,62666	0,474	16,09
8,0829	0,63	12,83
8,545638	0,879	9,722
8,997716	1,301	6,916
9,426725	2,065	4,565
9,981483	3,561	2,803
10,844036	6,748	1,607
12,21185	14,35	0,851
14,892	35,04	0,425
20,68344	99,92	0,207
20,53026	99,18	0,207
19,78216	92,44	0,214
19,65152	90,56	0,217
19,56768	89,76	0,218
19,31361	88,19	0,219
19,0944	86,4	0,221
18,95936	84,64	0,224
18,7416	82,2	0,228
18,48855	79,35	0,233
18,10206	76,38	0,237
17,75844	73,08	0,243
17,3325	69,33	0,25
16,8974	64,99	0,26
16,36569	60,39	0,271
15,77004	55,14	0,286
15,1768	49,76	0,305
14,5134	43,98	0,33
13,78674	37,98	0,363

Desenvolvimento e otimização do método de fabrico de uma emulsão cutânea – Scale-up produtivo

12,96764	31,94	0,406
12,2016	26,24	0,465
11,46226	20,69	0,554
10,6586	15,56	0,685
9,9232	11,2	0,886
9,252738	7,578	1,221
8,650638	4,782	1,809
8,11176	2,778	2,92
7,566824	1,471	5,144
6,674369	0,691	9,659
7,60836	0,284	26,79
4,109	0,1	41,09

