

# Físico-Farmácia Aula 342 — Dinâmica de Congelamento: Nucleação de Gelo, Super-resfriamento e Annealing Térmico — Foco Avançado Parte 35

Por Cristiano Ricardo · Publicado em 17/06/2025

Aula 342 do Curso Completo de Físico-Farmácia e Engenharia com Prof. Cristiano Ricardo: Dinâmica de Congelamento: Nucleação de Gelo, Super-resfriamento e Annealing Térmico — Foco Avançado Parte 35. Termodinâmica, fenômenos interfaciais, reologia, processos industriais e 10 imagens técnicas.

Versão online e eventuais atualizações:

<https://farmaceutico.cristianoricardo.com/post/fisico-farmacia-aula-342-dinamica-de-congelamento-nucleacao-de-ge>

---

Físico-Farmácia · Engenharia Química de Formulações · Módulo 12: Calorimetria, Estado Sólido e Liofilização

Aula 342 de 366 · Dinâmica de Congelamento: Nucleação de Gelo, Super-resfriamento e Annealing Térmico — Foco Avançado Parte 35

Diretriz Acadêmica Avançada para Farmácia e Engenharia Química · Ciclo de Formação 2025 · Prof. Cristiano Ricardo

Esta 342ª aula do Curso Completo de Físico-Farmácia e Engenharia Química de Processos Farmoquímicos aprofunda o domínio analítico, físico-químico e industrial sobre Dinâmica de Congelamento: Nucleação de Gelo, Super-resfriamento e Annealing Térmico — Foco Avançado Parte 35, inserido no escopo de Análise Térmica DSC, Temperatura de Colapso e Sublimação. A física e a química farmacêutica modernas convergem para a modelagem rigorosa dos fenômenos de transporte, equilíbrios termodinâmicos de fases, reologia de formulações e termodinâmica estatística interfacial, estabelecendo os pilares fundamentais para o desenvolvimento de sistemas de liberação convencionais e carreadores nanotecnológicos de última geração com reprodutibilidade absoluta e estabilidade validada.

## 1. Fundamentação Teórico-Conceitual e Modelagem Físico-Química

O domínio da físico-farmácia constitui a interface mais nobre entre a termodinâmica fundamental, a mecânica dos fluidos e a farmacotécnica de precisão. Na perspectiva da ciência farmacêutica, cada propriedade molecular do ingrediente farmacêutico ativo (IFA), como seu momento dipolo, energia reticular cristalina, polarizabilidade e raio de van der Waals, dita a sua suscetibilidade à solvatação e permeabilidade biológica. Na perspectiva da engenharia química, esses mesmos atributos físico-químicos regem a perda de carga em tubulações sanitárias, a potência consumida por impelidores em reatores industriais e a

cinética de transferência de massa durante as operações de cristalização e secagem.

No estudo específico de dinâmica de congelamento: nucleação de gelo, super-resfriamento e annealing térmico — foco avançado parte 35, a análise físico-química contempla a determinação precisa das variáveis de estado (pressão, temperatura, potencial químico  $\mu$  e fração molar  $x$ ). As interações intermoleculares de curto e longo alcance, quantificadas pelas forças atrativas de London-van der Waals, pontes de hidrogênio e repulsões coulombianas de dupla camada elétrica, governam a integridade coloidal e a estabilidade molecular ao longo de toda a cadeia logística do medicamento.

Postulado Físico-Farmacêutico: Nenhuma forma farmacêutica pode atingir eficácia terapêutica consistente se os fenômenos físico-químicos de transição de fase, escoamento reológico e difusão em interfaces não forem rigorosamente controlados sob a ótica da engenharia de processos.

Figura Técnica 342.1 — Calorimetria, Estado Sólido e Liofilização: Diagrama teórico de equilíbrio termodinâmico, potenciais moleculares e cinética físico-química fundamental.

## 2. Equações Fundamentais, Fenômenos de Transporte e Dedução Matemática

A formalização matemática dos sistemas físico-farmacêuticos viabiliza a transição de formulações empíricas para a modelagem mecanicista baseada em princípios primeiros. Para Dinâmica de Congelamento: Nucleação de Gelo, Super-resfriamento e Annealing Térmico — Foco Avançado Parte 35, destacam-se as seguintes correlações fundamentais:

- **Balço de Energia Livre e Critério de Espontaneidade:** A relação  $\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S$  define a viabilidade de formação de sistemas dispersos, micelas e dispersões sólidas poliméricas. Processos associados a  $\Delta G$  negativo ocorrem espontaneamente sob controle entrópico ou entálpico.
- **Transporte de Massa e Fluxo Difusional de Fick:** Pela primeira lei de Fick, o fluxo difusional  $J = -D \cdot (dC/dx)$  é diretamente proporcional ao coeficiente de difusão de Stokes-Einstein ( $D = k_B T / (6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot r)$ ) e ao gradiente de concentração através da membrana ou camada limite.
- **Termodinâmica Interfacial e Equação de Young-Laplace:** A diferença de pressão  $\Delta P = \gamma \cdot (1/R_1 + 1/R_2)$  através de superfícies curvas governa a pressão interna de gotículas em nanoemulsões e a capilaridade em leitos de pós porosos durante a granulação.
- **Cinética de Dissolução e Difusão de Nernst-Brunner:** A velocidade de dissolução  $dM/dt = (D \cdot A/h) \cdot (C_s - C)$  demonstra matematicamente que o aumento da área superficial específica ( $A$ ) por micronização e a manutenção de condições sink ( $C \ll C_s$ ) são imperativos para acelerar a liberação biofarmacêutica.

### 3. Operações Unitárias Industriais e Engenharia de Processos Farmoquímicos

A engenharia de processos traduz os parâmetros de físico-farmácia em condições operacionais de escala industrial (tanques de mistura encamisados, reatores batelada e contínuos, moinhos de jato micronizadores, homogeneizadores de alta pressão e liofilizadores farmacêuticos industriais). No contexto de Dinâmica de Congelamento: Nucleação de Gelo, Super-resfriamento e Annealing Térmico — Foco Avançado Parte 35, são mandatórios os seguintes cuidados de engenharia:

#### Balanço Hidrodinâmico e Parâmetros Operacionais Críticos

1. Cisalhamento e Escalonamento em Tanques Misturadores: Em sistemas polifásicos (emulsões e suspensões), a taxa de cisalhamento local junto às pás do impelidor tipo rotor-estator atinge valores superiores a  $10.000\text{ s}^{-1}$ . A potência por unidade de volume ( $P/V$ ) deve ser estritamente dimensionada para evitar quebra excessiva de cadeias poliméricas termossensíveis ou aquecimento descontrolado por atrito viscoso.

2. Transferência Térmica e Refrigeração em Jaqueta: Reações de precipitação e neutralização exotérmicas exigem cálculo rigoroso do coeficiente global de transferência de calor ( $U$ ), impedindo a formação de pontos quentes locais (hotspots) que induzem degradação térmica do fármaco ou desestabilização de tensoativos não iônicos acima de seu ponto de névoa (cloud point).

3. Fluidodinâmica Computacional CFD e Padrões de Mistura: A modelagem matemática por CFD previne a existência de zonas mortas de escoamento e vórtices centrais que causam aeração espumante e oxidação precoce de ativos lábeis.

Figura Técnica 342.2 — Calorimetria, Estado Sólido e Liofilização: Fluxograma operacional industrial, instrumentação em linha e controle de processos de formulação farmacêutica.

### 4. Matriz Termodinâmica, Parâmetros Reológicos e Especificações Farmacopeicas

A tabela a seguir sistematiza as propriedades físico-químicas, descritores reológicos e métricas de controle analítico indispensáveis para o desenvolvimento e controle de qualidade lote a lote em Calorimetria, Estado Sólido e Liofilização:

#### Tabela

Propriedade Físico-Química | Faixa Típica / Unidade SI | Significado na Farmácia Clínica | Significado na Engenharia Química

Tensão Interfacial ( $\gamma$ ) | 1,0 a 25,0 mN/m | Facilita a dispersão gastrointestinal e emulsificação espontânea com bile. | Governa a energia mecânica de homogeneização e consumo

de potência.

Potencial Zeta ( $|\zeta|$ ) |  $> 30$  mV (positivo ou negativo) | Assegura suspensão uniforme sem formação de aglomerados compactos tóxicos. | Repulsão eletrostática prevenindo floculação rápida e colapso de fase.

Viscosidade Aparente ( $\eta$ ) | 50 a 5.000 mPa\*s | Controla o tempo de residência na mucosa e a palatabilidade de xaropes. | Cálculo de perda de carga, regime de escoamento e seleção de bombas.

Tamanho Médio de Partícula ( $d_{50}$ ) | 100 nm a 45 micrometros | Determina a velocidade de dissolução e absorção oral ou pulmonar. | Eficiência de micronização, entupimento de bicos e sedimentação.

Capacidade Tamponante ( $\beta$ ) | 0,01 a 0,10 mol/(L\*pH) | Evita dor e queimação na administração parenteral ou oftálmica. | Controle de corrosão de aço inoxidável 316L e estabilidade química.

## 5. Boas Práticas de Fabricação GMP, Controle de Qualidade e Conformidade ICH

Qualidade por Design (QbD) e Diretrizes Regulatórias Oficiais

Quality by Design (ICH Q8 / Q9): A abordagem contemporânea preconiza a identificação prévia do Perfil Alvo do Produto de Qualidade (QTPP) e dos Atributos Críticos de Qualidade (CQAs). No escopo de Dinâmica de Congelamento: Nucleação de Gelo, Super-resfriamento e Annealing Térmico — Foco Avançado Parte 35, parâmetros operacionais críticos (CPPs) como rotação de agitação, temperatura de emulsificação e perfil de pressão de vácuo são integrados a um Espaço de Projeto (Design Space) estatisticamente validado por metodologia de superfície de resposta (DoE).

Tecnologia Analítica de Processo (PAT): Implementação de sondas espectroscópicas em tempo real (NIR - Infravermelho Próximo, Raman e FBRM - Medição de Refletância de Feixe Focado) imersas diretamente no tanque de processo. Essa instrumentação possibilita o monitoramento in-line da transição polimórfica, distribuição de tamanho de cristais e homogeneidade de mistura, reduzindo desvios de processo e eliminando quarentenas analíticas demoradas.

## 6. Galeria Didática e Carrossel Interativo com 7 Cartões Técnicos de Fixação

Navegue pelos 7 cartões técnicos de alta resolução abaixo, elaborados com tipologia ampliada e contraste técnico para sintetizar conceitos estruturais, equações-chave e diretrizes operacionais de Calorimetria, Estado Sólido e Liofilização. Clique nas setas laterais ou deslize para visualizar em modo expandido:

Recurso Didático Interativo: Os 7 cartões do carrossel acima consolidam princípios fundamentais de físico-farmácia e engenharia química para memorização e consulta em bancada e planta industrial.

## 7. Problemas Numéricos de Físico-Farmácia e Engenharia com Resolução Comentada

### Problema 1: Cálculo do Fluxo de Sublimação e Tempo Teórico de Secagem Primária

Em um liofilizador industrial com 1500 frascos de vacina contendo cada um 2,5 mL de solução aquosa (massa de gelo a sublimar por frasco  $m = 2,40$  g; total de gelo = 3,60 kg), a área de sublimação por frasco é  $A = 4,9$  cm<sup>2</sup> (área total de gelo = 7350 cm<sup>2</sup> = 0,735 m<sup>2</sup>). A pressão na câmara de secagem primária é regulada em  $P_c = 0,10$  mbar (10 Pa), e a temperatura do gelo na interface de sublimação é mantida em  $T_{ice} = -28$  °C (245,15 K), correspondendo a uma pressão de vapor de gelo  $P_{ice} = 0,46$  mbar (46 Pa). A resistência média da camada de produto seco é  $R_p = 2,5 \times 10^5$  Pa\*s\*m<sup>2</sup>/kg. Calcule a taxa de sublimação global (dm/dt) em kg/h e determine o tempo mínimo teórico de secagem primária.

#### Resolução Comentada Passo a Passo:

##### 1. Fluxo de Sublimação por Unidade de Área ( $J_{sub}$ ):

Pela equação de transporte  $J_{sub} = (P_{ice} - P_c) / R_p$ :

$$\Delta P = 46 \text{ Pa} - 10 \text{ Pa} = 36 \text{ Pa}.$$

$$J_{sub} = 36 \text{ Pa} / (2,5 \times 10^5 \text{ Pa*s*m}^2/\text{kg}) = 1,44 \times 10^{-4} \text{ kg} / (\text{m}^2 \cdot \text{s}).$$

##### 2. Taxa de Sublimação Global do Lote (dm/dt):

$$dm/dt = J_{sub} \cdot A_{total} = 1,44 \times 10^{-4} \text{ kg}/(\text{m}^2 \cdot \text{s}) \cdot 0,735 \text{ m}^2 = 1,0584 \times 10^{-4} \text{ kg/s}.$$

$$\text{Convertendo para kg por hora: } 1,0584 \times 10^{-4} \cdot 3600 \text{ s/h} = 0,381 \text{ kg/h}.$$

##### 3. Tempo Mínimo Teórico de Secagem Primária:

$$\text{Tempo} = \text{Massa total de gelo} / \text{taxa de sublimação} = 3,60 \text{ kg} / 0,381 \text{ kg/h} = 9,45 \text{ horas} (\sim 9 \text{ horas e } 27 \text{ minutos}).$$

Considerando uma margem de segurança operacional de 20% para compensar a heterogeneidade de transferência térmica entre frascos nas bordas do shelf, o ciclo de secagem primária é programado para 11,5 horas.

### Problema 2: Cálculo do Fluxo de Sublimação e Tempo Teórico de Secagem Primária

Em um liofilizador industrial com 1500 frascos de vacina contendo cada um 2,5 mL de solução aquosa (massa de gelo a sublimar por frasco  $m = 2,40$  g; total de gelo = 3,60 kg), a área de sublimação por frasco é  $A = 4,9$  cm<sup>2</sup> (área total de gelo = 7350 cm<sup>2</sup> = 0,735 m<sup>2</sup>). A pressão na câmara de secagem primária é regulada em  $P_c = 0,10$  mbar (10 Pa), e a temperatura do gelo na interface de sublimação é mantida em  $T_{ice} = -28$  °C (245,15 K), correspondendo a uma pressão de vapor de gelo  $P_{ice} = 0,46$  mbar (46 Pa). A resistência média da camada de produto seco é  $R_p = 2,5 \times 10^5$  Pa\*s\*m<sup>2</sup>/kg. Calcule a taxa de sublimação global (dm/dt) em kg/h e determine o tempo mínimo teórico de secagem primária.

#### Resolução Comentada Passo a Passo:

##### 1. Fluxo de Sublimação por Unidade de Área ( $J_{sub}$ ):

Pela equação de transporte  $J_{sub} = (P_{ice} - P_c) / R_p$ :

$\Delta P = 46 \text{ Pa} - 10 \text{ Pa} = 36 \text{ Pa}$ .

$J_{\text{sub}} = 36 \text{ Pa} / (2,5 \times 10^5 \text{ Pa} \cdot \text{s} \cdot \text{m}^2 / \text{kg}) = 1,44 \times 10^{-4} \text{ kg} / (\text{m}^2 \cdot \text{s})$ .

2. Taxa de Sublimação Global do Lote ( $dm/dt$ ):

$dm/dt = J_{\text{sub}} \cdot A_{\text{total}} = 1,44 \times 10^{-4} \text{ kg}/(\text{m}^2 \cdot \text{s}) \cdot 0,735 \text{ m}^2 = 1,0584 \times 10^{-4} \text{ kg/s}$ .

Convertendo para kg por hora:  $1,0584 \times 10^{-4} \cdot 3600 \text{ s/h} = 0,381 \text{ kg/h}$ .

3. Tempo Mínimo Teórico de Secagem Primária:

Tempo = Massa total de gelo / taxa de sublimação =  $3,60 \text{ kg} / 0,381 \text{ kg/h} = 9,45 \text{ horas}$  (~ 9 horas e 27 minutos).

Considerando uma margem de segurança operacional de 20% para compensar a heterogeneidade de transferência térmica entre frascos nas bordas do shelf, o ciclo de secagem primária é programado para 11,5 horas.

## 8. Glossário Técnico e Diretrizes de Integração Farmácia-Engenharia

Glossário Físico-Farmacêutico Especializado:

- **Potencial Químico ( $\mu$ ):** Derivada parcial da energia livre de Gibbs em relação ao número de mols de um componente sob temperatura e pressão constantes; força motriz termodinâmica universal para difusão e equilíbrio de fases.
- **Camada Difusional de Nernst-Brunner:** Filme líquido estagnado adjacente à superfície do sólido onde o transporte de soluto ocorre exclusivamente por difusão molecular molecular passiva.
- **Pseudoplasticidade (Shear-Thinning):** Propriedade reológica de fluidos não newtonianos em que a viscosidade diminui continuamente conforme a taxa de cisalhamento aplicada aumenta.
- **Potencial Zeta (zeta):** Diferencial de potencial eletrostático existente no plano de cisalhamento hidrodinâmico entre a superfície de uma partícula coloidal e o seio do meio dispersante.
- **Amadurecimento de Ostwald (Ostwald Ripening):** Crescimento espontâneo de cristais ou gotículas maiores em detrimento da dissolução de entidades menores devido à maior pressão de vapor e solubilidade dos raios de curvatura diminutos.

Diretriz Complementar · Integração Físico-Farmácia e Engenharia Química:

A sinergia entre o farmacêutico formulador e o engenheiro químico de processos representa a chave mestra para o sucesso na transposição de escala laboratorial para a indústria farmacêutica 4.0. Enquanto o farmacêutico domina a estabilidade molecular, o perfil biofarmacêutico BCS, a tolerabilidade tecidual e os requisitos farmacopeicos, o engenheiro químico projeta a dinâmica de escoamento, o balanço de energia dos reatores, a eficiência de secagem e a integridade de embalagens industriais. Essa colaboração interdisciplinar previne falhas caras de cristalização, sinérese em géis e quebra de emulsões, viabilizando

medicamentos com máxima eficácia clínica e segurança aos pacientes.