

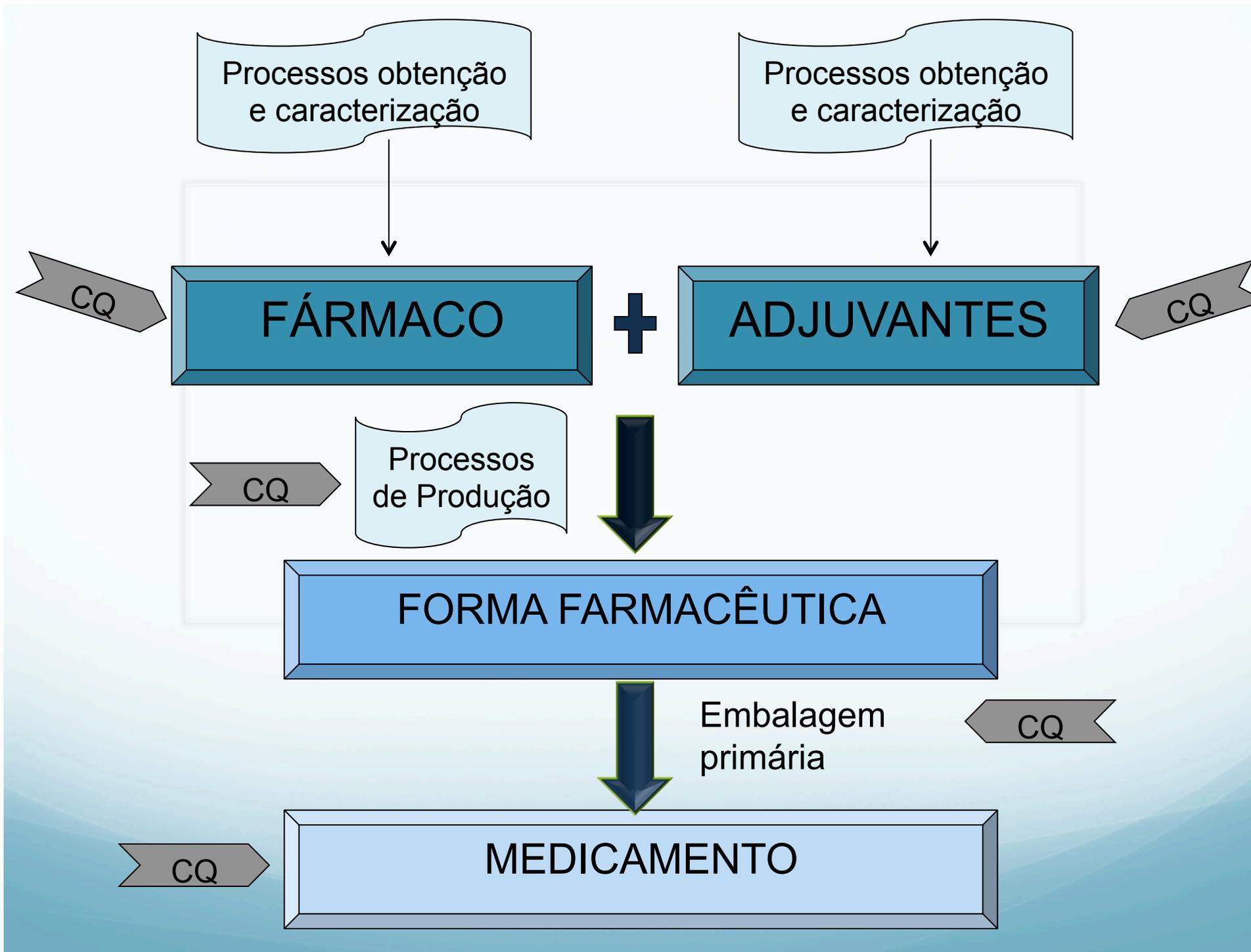
SISTEMAS PARTICULADOS – PÓS

Conceitos e caracterização física

Farmacotécnica e Tecnologia de Medicamentos e Cosméticos II

Profº Osvaldo de Freitas
Profª Marilisa Guimarães Lara
Profª Fabiana T.M.C. Vicentini
Profº Luis Alexandre Pedro de Freitas
Profº Wanderley Pereira de Oliveira
Profª Maria José Vieira Fonseca
Profª Cristiane Masetto de Gaitani
Profª Márcia E. S. Ferreira

2020



1

Processos obtenção e caracterização

Processos obtenção e caracterização

CQ

FÁRMACO

+

ADJUVANTES

CQ

CQ

Processos de Produção

FORMA FARMACÊUTICA

Embalagem primária

CQ

CQ

MEDICAMENTO

1

Desenvolvimento e
validação de métodos
analíticos

Processos obtenção
e caracterização

Processos obtenção
e caracterização

CQ
MP

CQ
EXC.

FÁRMACO

+

ADJUVANTES

Processos obtenção
e caracterização

SISTEMAS PARTICULADOS (PÓS)

FORMA FARMACÊUTICA

PONTO PARTIDA
OBTENÇÃO OUTRAS FF

Pós Simples ou
Compostos

Líquidas
Semi sólidas
Sólidas



Pós a Granel



Sachês



Pós Efervescentes

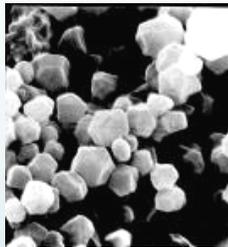


Pós p/ Reconstituição

Forma Farmacêutica



Pós Intermediários



Grânulos



Suspensões farmacêuticas



Pellets



Cápsulas



Comprimidos



**Cremes, pomadas,
pastas**

Forma Farmacêutica Pós

Definição

Formas farmacêuticas sólidas constituídas por um ou mais fármacos, adicionados ou não de adjuvantes, pulverizados e misturados homogeneamente, destinados ao uso interno ou externo.



Forma Farmacêutica Grânulos

Definição

Consistem em partículas que sofreram um processo de agregação para obter outras de maior tamanho, normalmente com diâmetro aproximado de 2 a 4 mm.

- ❖ Muito maiores do que os grânulos preparados como forma intermediária na obtenção de comprimidos

Vantagens

Preparações sólidas são quimicamente mais estáveis que as líquidas;



Pós e grânulos são mais fáceis de serem dispensados em altas doses – facilidade de administração;



Pós e grânulos solúveis, administrados por via oral – fácil dissolução e absorção mais rápida que comprimidos e cápsulas;



Grânulos X Pós

Grânulos fluem melhor quando comparados com os pós

Usados na produção de comprimidos

São mais estáveis aos efeitos de umidade atmosférica

Área de superfície < pó de volume comparável

Menos propensos a endurecer ou formar torrões quando em repouso

Umedecidos com mais facilidade pelos líquidos do que alguns pós leves e macios

Uso com frequência preferível em produtos secos que devem ser reconstituídos

Desvantagens

Inconveniente para o paciente carregar. Prefere-se os comprimidos.
“Sachês”;



Difícil mascarar o sabor. “Pós Efervescentes”;



Dificuldade para administração de pequenas doses de fármacos potentes, devido variação na retirada da dose pelo paciente;
“Preparações unitarizadas”;



Não são adequados para administração oral de fármacos inativados pelos fluído gastrointestinal ou que possam causar danos na mucosa gástrica



Preparações para Dispensação

- ❖ pós ou grânulos a granel
- ❖ pós ou grânulos divisos – pós acondicionados em doses unitárias;
- ❖ pós para reconstituição de uso oral, injetável ou externo;
- ❖ pós secos para inalação

Pós / Grânulos a granel

- Mistura de componentes pulveréos acondicionadas em recipientes a granel adequados;**
- Componentes pouco tóxicos;**
- Prescritos em altas doses – substâncias não potentes;**
- Pacientes instruídos sobre como medir a quantidade correta e tipo de líquido ou veículo a ser utilizado**

- ✓ **Antiácidos - Trissilicato de magnésio / Bicarbonato de sódio**
- ✓ **Laxantes - Grânulos de metilcelulose**
- ✓ **Suplementos dietéticos**

Pós / Grânulos divididos

- ❑ Acondicionados em doses unitárias de acordo com a quantidade a ser tomada ou usada;
- ❑ Embalagens adequadas – laminados metálicos e plásticos
- ❑ Acondicionamento de pós efervescentes – cuidado com contato com umidade durante produção e armazenamento
- ❑ Componentes não susceptíveis à degradação hidrolítica – aglomeração e endurecimento



Pós / Grânulos efervescentes

- ❑ Grânulos ou pós grossos contendo uma substância ativa em uma mistura seca geralmente composta de bicarbonato de sódio, ácido cítrico e ácido tartárico;

Ácido cítrico + bicarbonato de sódio



Ácido tartárico + bicarbonato de sódio



Mascara
sabor

Pós / Grânulos efervescentes

- ❑ Grânulos ou pós grossos contendo uma substância ativa em uma mistura seca geralmente composta de bicarbonato de sódio, ácido cítrico e ácido tartárico;

Ácido cítrico + bicarbonato de sódio



Ácido tartárico + bicarbonato de sódio



Mascara
sabor

Produce uma mistura
pegajosa, difícil de granular

Pós / Grânulos efervescentes

- ❑ Grânulos ou pós grossos contendo uma substância ativa em uma mistura seca geralmente composta de bicarbonato de sódio, ácido cítrico e ácido tartárico;

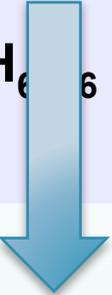
Ácido cítrico + bicarbonato de sódio



Ácido tartárico + bicarbonato de sódio



Mascara
sabor



Grânulos resultantes perdem sua firmeza e rompem com facilidade.

Pós / Grânulos efervescentes

- ❑ Grânulos ou pós grossos contendo uma substância ativa em uma mistura seca geralmente composta de bicarbonato de sódio, ácido cítrico e ácido tartárico;

Ácido cítrico + bicarbonato de sódio



Ácido tartárico + bicarbonato de sódio



Mascara
sabor

- ❑ Grânulos ou pós **grossos**
 - Diminui a velocidade de dissolução;
 - Previne a efervescência rápida e descontrolada

Pós para uso externo

- ❑ Produtos destinados ao uso externo – substâncias para fins terapêuticos, profiláticos ou propósito lubrificante;
- ❑ Devem fluir livremente a partir do recipiente de acondicionamento;
- ✓ Aplicados em ferimentos – esterilidade do produto;
- ✓ Lubrificantes ou para aplicação sob a superfície da pele – livre de organismos patogênicos



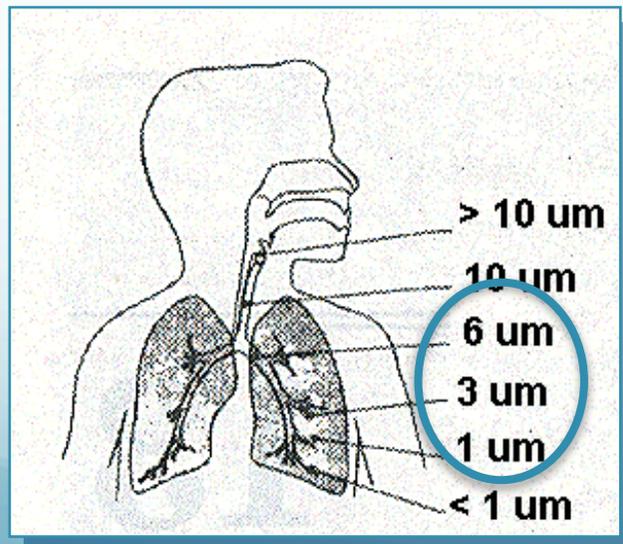
Pós para uso externo

☐ Requisitos:

- Não devem ser irritantes;**
- Ausência de ação sistêmica;**
- Boa aderência (fixação sobre a pele): quanto menor a partícula, maior a aderência;**
- Espalhabilidade adequada;**
- Facilidade de fluidez depende de lubrificantes;**
- Boa conservação: passíveis de esterilização (calor seco a 150°C, óxido de etileno, radiações gama) ou combinados a sistemas conservantes eficazes;**
- Compatibilidade entre componentes;**
- Uniformidade de tamanho de partículas.**

Pós secos utilizados em inaladores

- ❑ Administração de fármacos pela via pulmonar - uso difundido;
- ❑ Liberam partículas micronizadas do fármaco em quantidades dosificadas;
- ❑ Grande efetividade - tratamento de asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica
- requerem a penetração profunda do fármaco nos pulmões;



Pós secos utilizados em inaladores

- ❑ **Ativo + Propelentes inertes + Diluentes farmacêuticos (alfalactose monoidratada cristalina)**
 - **Propriedades de fluxo;**
 - **Uniformidade de dose;**
 - **Proteção fármaco contra umidade**
- ❑ **Grande número de preparações comerciais com dispositivos cada vez mais precisos**
- ❑ **Dose liberada pela boca após ativação da válvula do aerossol**



Pós para reconstituição

- ❑ **Preparações extemporâneas:** pós ou grânulos reconstituídos com solvente adequado quando do uso.



- ❑ **Finalidade:** Manutenção da estabilidade química durante o tempo de prateleira (prazo de validade) para fármacos altamente instáveis em meio aquoso.



- ❑ Antibióticos para uso oral;
- ❑ Pós para injetáveis

Pós para reconstituição

❑ Antibióticos para uso oral:

- ❑ Boa alternativa para pacientes com dificuldade de deglutir cápsulas e comprimidos;
- ❑ Instabilidade de antibióticos quando em solução ou suspensão;



5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade. O medicamento deve ser armazenado na embalagem original até sua total utilização.

A suspensão oral, após reconstituição, deve ser mantida sob refrigeração (de 2 a 8°C), conservando-se por um período de 10 dias. Se não for mantida na geladeira, a suspensão escurece gradativamente e fica amarelo-escura em 48 horas e marrom-tijolo após 96 horas. Com 11 dias, mesmo guardada na geladeira, a suspensão se torna amarelo-escura e, depois disso, passa a marrom-tijolo. Portanto, após 10 dias da reconstituição, o produto deve ser descartado.

Pós para reconstituição

❑ Pós para injetáveis:

- ❑ Pós liofilizados estéreis diluídos com veículo estéril quando da administração;
- ❑ Fármaco instável quando em solução – preparados imediatamente antes do uso;
- ❑ Outros adjuvantes como substâncias que tornem o produto isotônico no momento da reconstituição da injeção

Diluyente



Pó estéril



Caracterização de Pós

◆ Propriedades químicas e físicas:

- morfologia;
- fluxo;
- tamanho de partícula – distribuição granulométrica;
- densidade;
- pureza;
- solubilidade;
- estabilidade;
- uniformidade;
- compatibilidade com outros componentes da formulação.

Processamento químico ou farmacêutico – características que permitam produção eficiente de uma forma farmacêutica final

Tamanho de partícula

Tabela 1 - Abertura de malha dos tamises.

Número do tamis (ABNT/ASTM)	Orifício do tamis
2	9,5 mm
3,5	5,6 mm
4	4,75 mm
8	2,36 mm
10	2 mm
20	850 µm
30	600 µm
40	425 µm
50	300 µm
60	250 µm
70	212 µm
80	180 µm
100	150 µm
120	125 µm
200	75 µm
230	63 µm
270	53 µm
325	45 µm
400	38 µm
500	25 µm
635	20 µm

Farmacopeia brasileira. 5ª edição

Pó grosso - aquele cujas partículas passam em sua totalidade pelo tamis com abertura nominal de malha de 1,70 mm e, no máximo, 40% pelo tamis com abertura nominal de malha de 355 µm.

Pó moderadamente grosso - aquele cujas partículas passam em sua totalidade pelo tamis com abertura nominal de malha de 710 µm e, no máximo, 40% pelo tamis com abertura nominal de malha de 250 µm.

Pó semifino - aquele cujas partículas passam em sua totalidade pelo tamis de abertura nominal de malha de 355 µm e, no máximo, 40% pelo tamis com abertura nominal de malha de 180 µm.

Pó fino - aquele cujas partículas passam em sua totalidade pelo tamis com abertura nominal de malha de 180 µm.

Pó finíssimo - aquele cujas partículas passam em sua totalidade pelo tamis com abertura nominal de malha de 125 µm.

Grânulos – Tipicamente se situam na faixa de tamanho correspondente aos tamises 4 a 12, embora aqueles retidos entre os tamises 12 a 20 sejam algumas vezes usados na produção de comprimidos

Tamanho de partícula

Velocidade de dissolução;

- Micronização

Suspensabilidade;

Distribuição uniforme

- Uniformidade do conteúdo

Penetração partículas a serem inaladas

- 1 a 6 μm

Espalhabilidade

- Aspereza – 50 a 100 μm

Tamanho de partícula: Análise granulométrica

- ❑ **Tamisação:** passagem de partículas sob agitação através de uma série de tamises de abertura de malha conhecida dispostos em ordem decrescente determinado-se a proporção de pó que passa ou é retida em cada tamis.

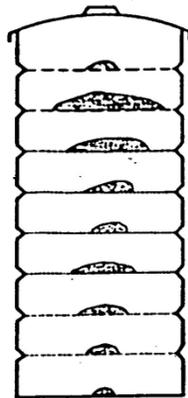


Fig. 29 — Análise granulométrica por tamisação.

- pesar amostras do pó e colocar sobre o tamis
- agitação em movimentos horizontais rotativos e movimentos verticais
- pesar o pó recolhido e a fração remanescente

Tamanho de partícula: Análise granulométrica

- Microscopia: uso de grades calibradas, determinar tamanho de mais de 200 partículas por campo e calcula o diâmetro médio.**
- Microscopia ótica**
- Microscopia eletrônica de varredura**
- Microscopia eletrônica de transmissão**

Tamanho de partícula: Análise granulométrica

- ❑ **Sedimentação:** medida da velocidade de sedimentação da partícula em meio líquido em ambiente gravitacional ou centrífugo.

$$d = \frac{18 h \eta}{(\delta_1 - \delta_2) g t}$$

d = diâmetro das partículas

h = altura do líquido acima do orifício do tubo de amostragem

g = constante gravitacional

$\delta_1 - \delta_2$ = diferença de densidade entre o líquido suspensor e as partículas

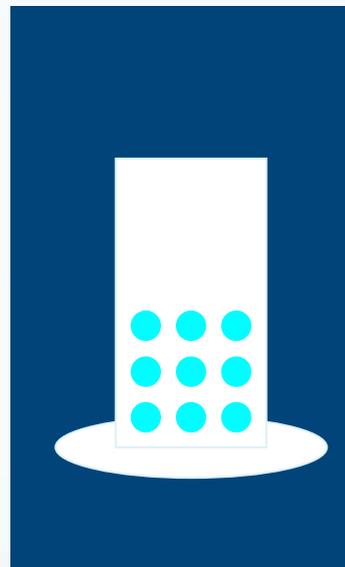
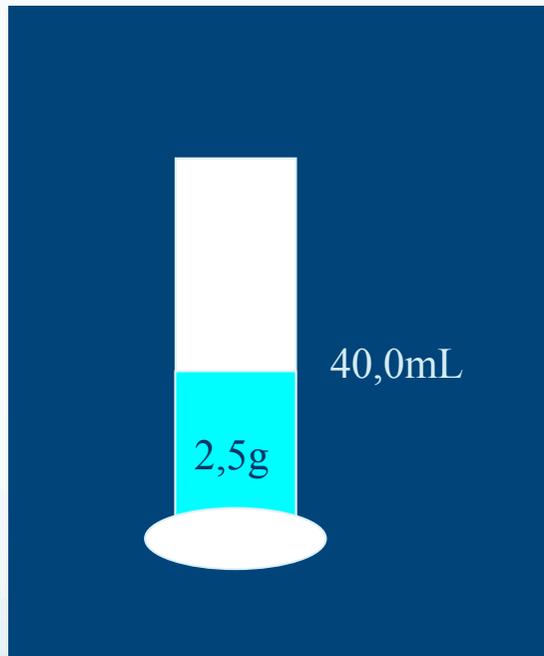
η = viscosidade do líquido suspensor

t = tempo em segundos

Tamanho de partícula: Análise granulométrica

- Dispersão ou espalhamento de luz:** tamanho é determinado pela redução da intensidade luminosa que alcança um sensor quando a partícula (dispersa em líquido ou gás) passa pela zona de medida
- Zona sensora:** tamanho é determinado pela princípio da zona sensora da passagem elétrica
- Laser holográfico:** laser pulsante é disparado através de uma aspersão de partículas na forma de aerossol e fotografado em 3 dimensões com câmara holográfica de modo que a partícula seja visualizada e medida.

Volume real e volume aparente



EMPACOTAMENTO

- tamanho da partícula
- distribuição de tamanho
- forma da partícula
- forças de superfície
- processamento

Um pó tem um volume real e vários volumes aparentes dependendo do empacotamento

Volume e Densidade aparentes

Volume aparente: volume ocupado por uma massa m de pó

Volume real

Fração de espaço vazio: $(V_{ap} - V_{real}) / V_{ap}$

Porosidade: fração de espaço vazio x 100

Densidade aparente: $d_{ap} = m/V_{ap}$

❖ **Escoabilidade de um pó depende:**

- ✓ tamanho;
- ✓ forma;
- ✓ densidade;
- ✓ características de superfície (relacionadas às forças de coesão e formação de películas em torno das partículas).

Escoamento de um pó

- ÂNGULO DE REPOUSO
- REOLOGIA

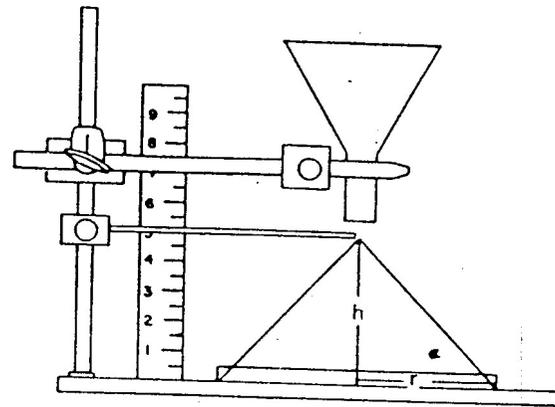


Fig. 236. Determinação do ângulo de repouso

$$\tan \Theta = h/r$$

h = altura do cone

r = raio do cone

Melhorar o fluxo de um pó

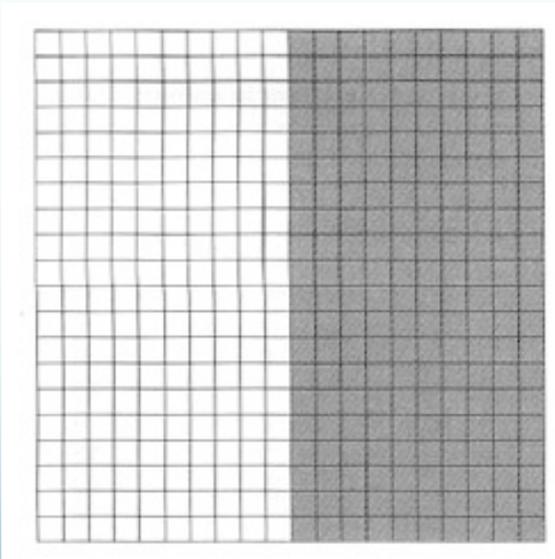
- **controle do tamanho de partícula**
- **forma da partícula (esférica)**
- **superfície da partícula (lisa)**
- **diminuir a umidade do pó**
- **uso de lubrificantes ou deslizantes**

MISTURAS DE PÓS

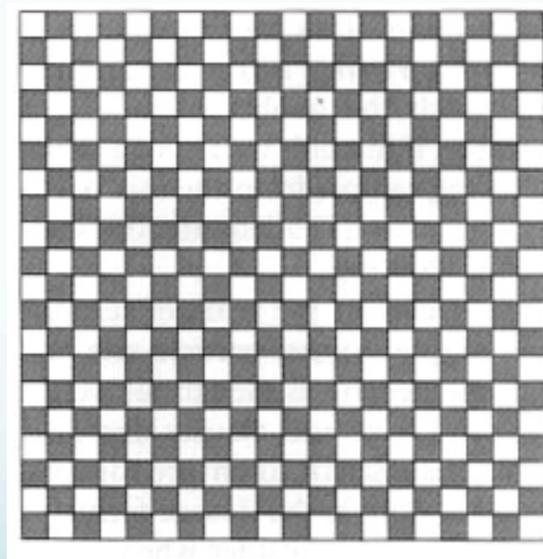


MISTURAS DE SÓLIDOS

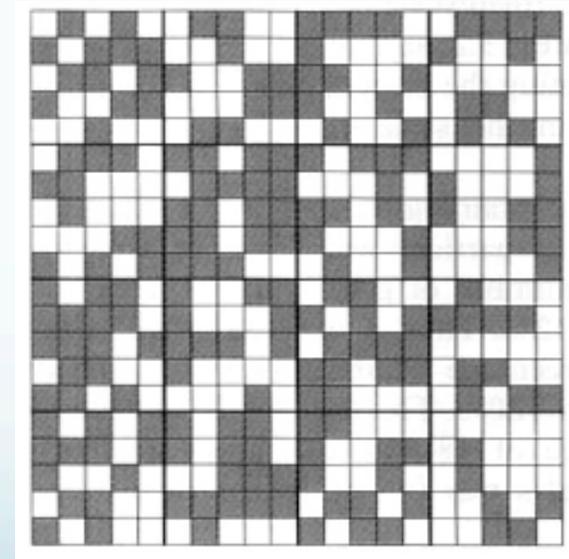
Nessa operação dois ou mais materiais, inicialmente separados ou mal misturados são postos o mais próximo um do outro.



A) Pós Separados



B) Mistura Ideal

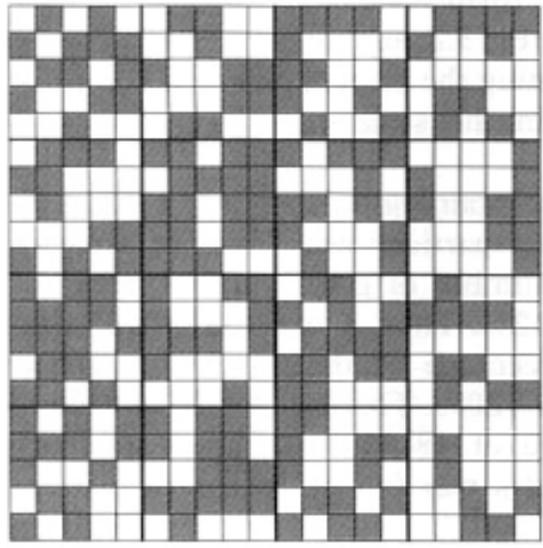
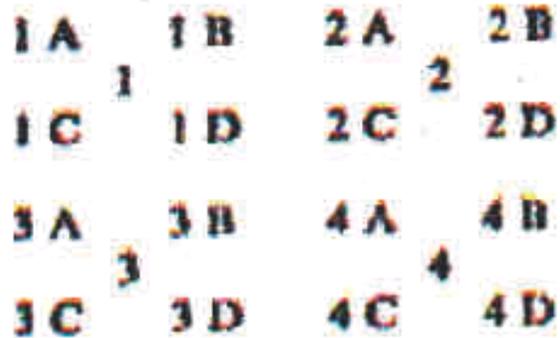


C) Mistura Real

Avaliação das misturas

Valor teórico = 50%

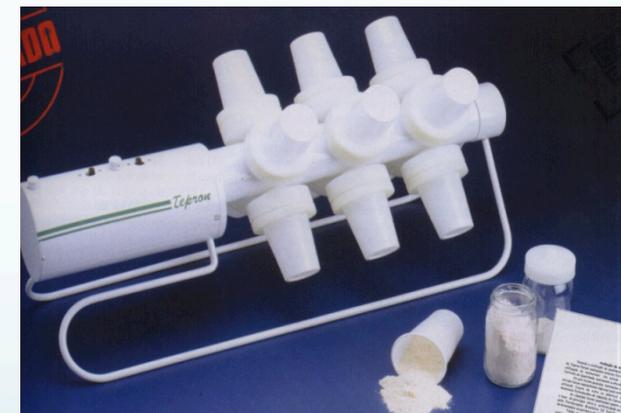
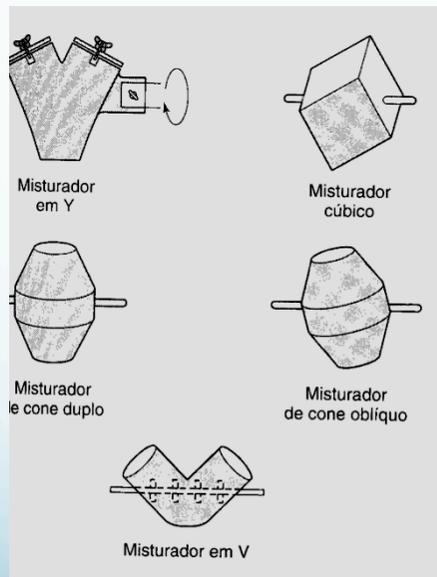
Percentage of Black 'particles' in Various Blocks of Squares in Fig. 18.1(c)
Arrangement of squares:



AMOSTRA	Número pontos	Percentagem
TOTAL	400	48,8
1 e 3	200	54
2 e 4	200	43,5
1 e 2	200	48
3 e 4	200	49,5
1	100	53
2	100	43
3	100	55
4	100	44
1A	25	52
1B	25	40
1C	25	44
1D	25	76
2A	25	48
2B	25	40
2C	25	48
2D	25	36
3A	25	64
3B	25	44
3C	25	52
3D	25	60
4A	25	60
4B	25	40
4C	25	52
4D	25	24

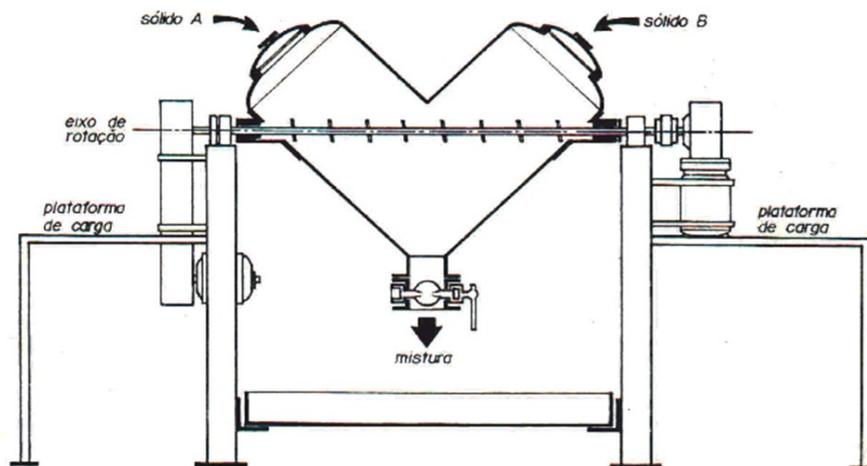
MISTURAS DE PÓS

- Espatulação
- Trituração em gral
- Uso de misturadores



Tipos misturadores industriais

* Misturador em V



Tipos misturadores industriais

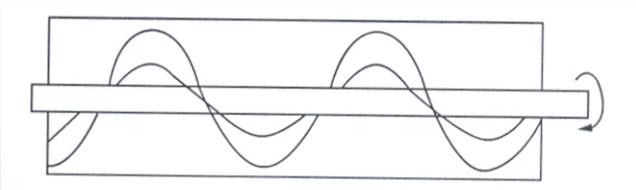
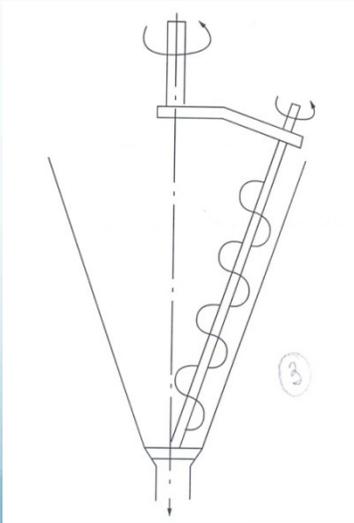
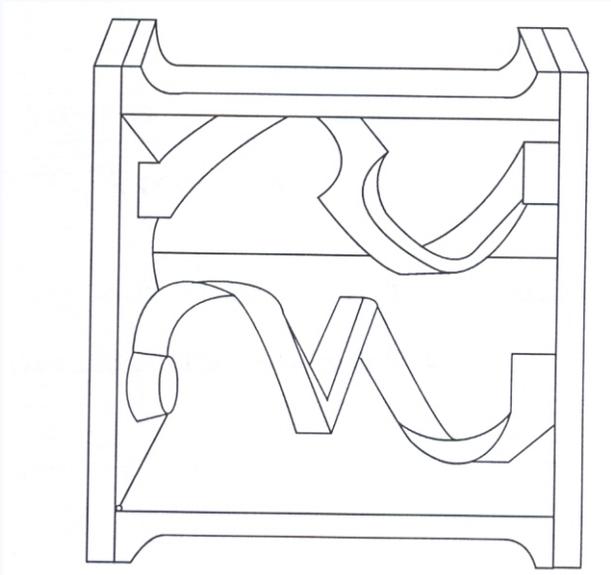
Misturador de tambor rotatório



Misturador de tambor rotatório



Tipos misturadores industriais



Regras para a mistura de pós

Cada componente do pó composto deve ser pulverizado separadamente.

Deve-se misturar os pós sucessivamente, principiando pelos que ocupem menor volume.

Na mistura de dois pós que entrem em quantidades muito desiguais deve-se usar o método da diluição geométrica.

Se a quantidade de fármaco for muito pequena deve-se usar diluições em pós inertes.

Regras para a mistura de pós

Se dois ou mais constituintes de uma mistura de pós reagirem entre si em presença de umidade, deve-se pulverizar cada substância separadamente, secar os pós (40 a 50°C) e só depois misturá-los

Se a mistura de pós contém extratos moles, substâncias pastosas ou mesmo substâncias que formam misturas eutéticas líquidas, deve-se incorporar pós absorventes. O mesmo deve ser feito em presença de essências, extratos fluidos ou compostos voláteis.

MISTURAS DE PÓS

Mistura de Pós - Homogeneidade



MISTURA



SEGREGAÇÃO

HOMOGENEIDADE

- **ACOMPANHAR O PROCESSO DE MISTURA**
- **DETERMINAR O TEMPO ÓTIMO DE MISTURA DE UM PROCESSO**
- **RETIRAR E ANALISAR UM NÚMERO SUFICIENTE DE AMOSTRAS DE UM PÓ PARA VERIFICAR A HOMOGENEIDADE**
- **USO DE CORANTES PARA AUXILIAR A VERIFICAÇÃO DA HOMOGENEIDADE**

- Tratamento matemático do processo de mistura

- Para amostras retiradas de uma mistura aleatória, considerando partículas de propriedades similares:

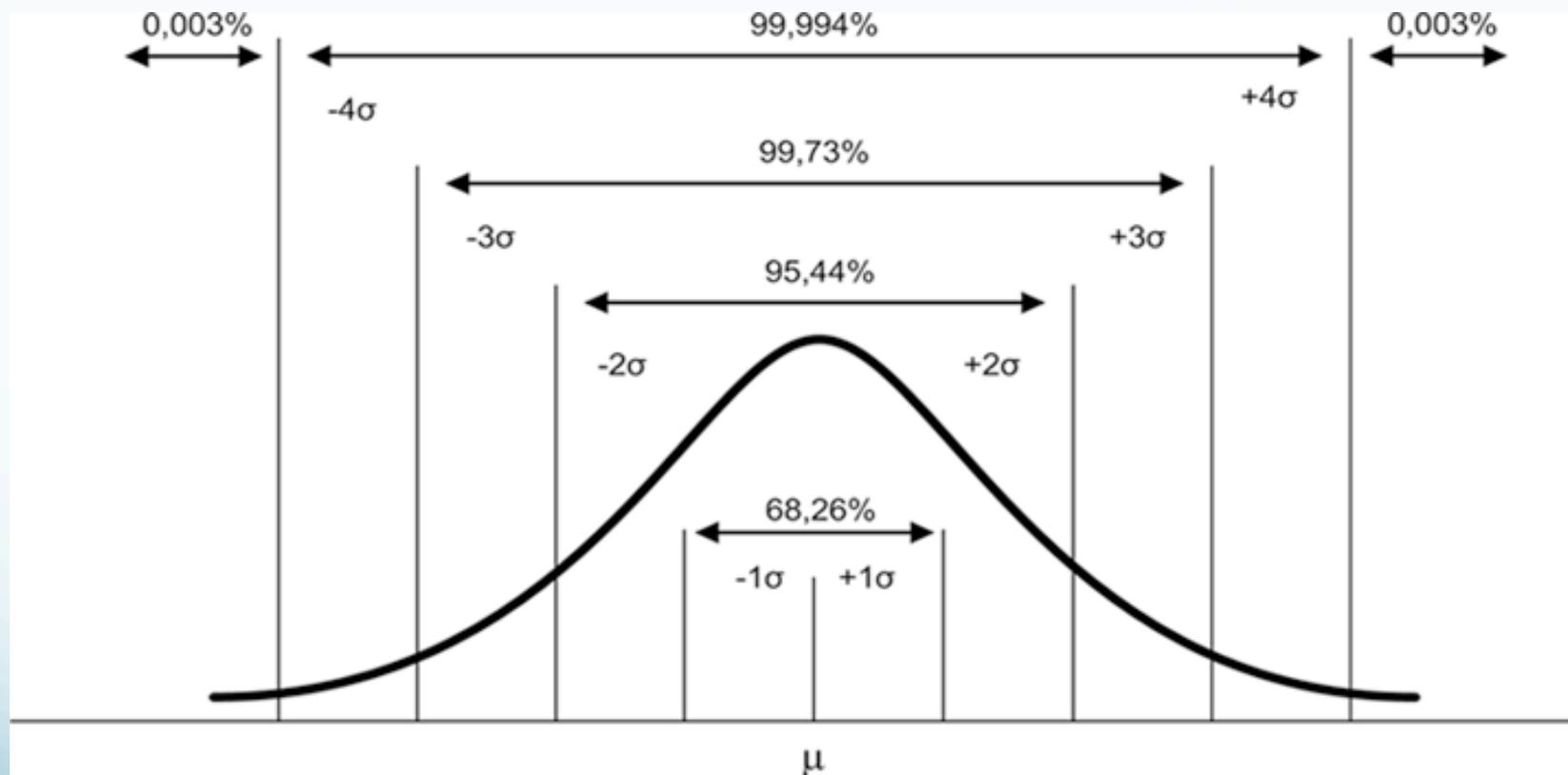
$$DP = \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$$

DP = desvio padrão na proporção dos componentes na mistura,
p = proporção de ativo na mistura total e n o número total de partículas.

$$CV = DP / p \cdot 100$$

CV ≤ 5% na área farmacêutica

HOMOGENEIDADE



Distribuição normal

- Amostras retiradas de uma mistura aleatória segue distribuição normal:

- 68,3% no intervalo $p \pm 1 DP$

- 95,5 % no intervalo $p \pm 2 DP$

- 99,7 % no intervalo $p \pm 3 DP$

CV $\leq 5\%$ na área farmacêutica

Variação aceitável = $p*0,05$

- Ex. Uma drágea contém fármaco equivalente à 50% ($p=0,50$). É exigido que 99,7 das amostras do lote de produção fiquem entre $\pm 5\%$ do valor de p . Determine o número mínimo de partículas necessários em cada drágea.
- R. 99,7% - no intervalo $\pm 3DP$, que corresponde a $\pm 5\%$.
- $> 3.DP=0,05*0,5$
- $0,5*0,05/3= DP = \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$
- $n = 3600$ partículas.
- Sabendo que cada comprimido pesa 100 mg, e que a densidade média das partículas dos componentes é de $1,5 \text{ g/cm}^3$, determine o tamanho adequado para as partículas de ativo e excipientes.

↪ Avaliação das misturas: Amostragem e análise estatística.

$$M = \frac{S_R}{S_{ACT}}$$

A mistura deve ser realizada até um desvio padrão do teor aceitável (S_E).

$$S_E = p \cdot (5/100) / 3$$

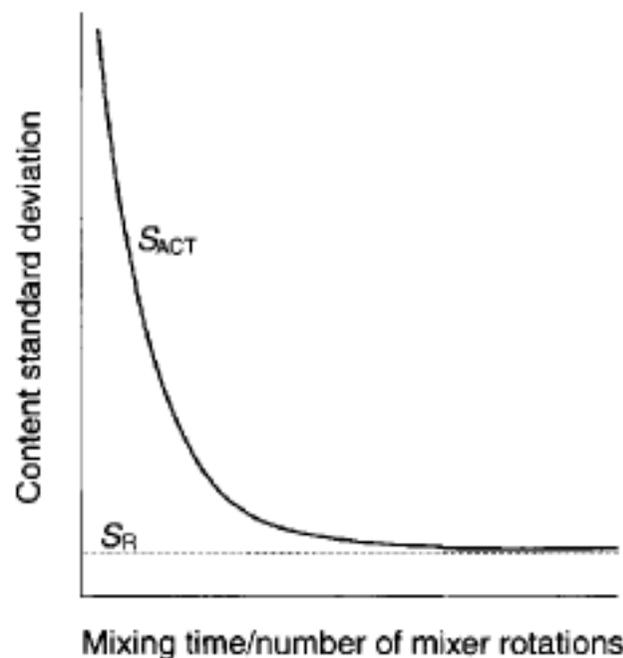


Fig. 13.3 The reduction in content standard deviation as a random mix is approached. S_{ACT} represents the content standard deviation of samples taken from the mix and S_R the standard deviation expected from a random mix.

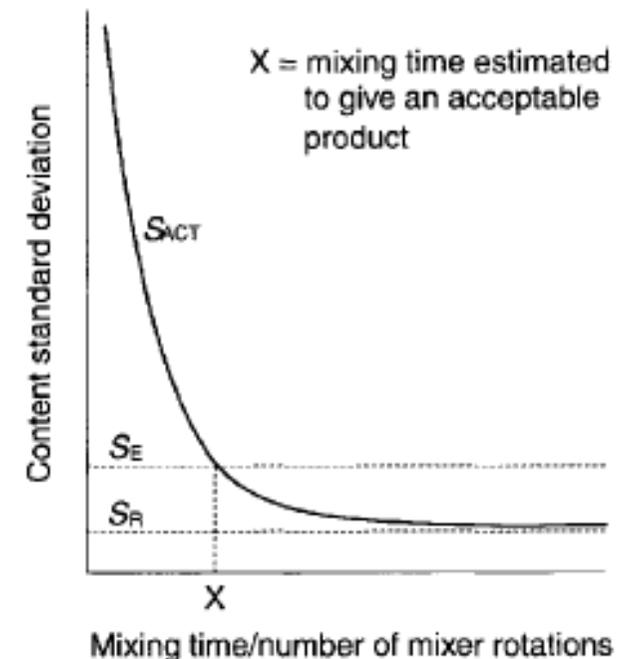


Fig. 13.4 The reduction in mixing time possible if a random mix is not required. S_{ACT} represents the content standard deviation of samples taken from the mix, S_E the estimated acceptable standard deviation and S_R the standard deviation expected from a random mix.

SEGREGAÇÃO

Tamanho de partícula:

- **partículas menores tendem a cair nos espaços vazios existentes e vão para o fundo**
- **acúmulo de partículas maiores nas bordas**
- **partículas muito finas ficam suspensas no ar e depois sedimentam na superfície**

SEGREGAÇÃO

DENSIDADE:

- partículas de mesmo tamanho com densidades maiores tendem a deslocar-se para baixo

DENSIDADE X TAMANHO DE PARTÍCULA

SEGREGAÇÃO

FORMA DA PARTÍCULA:

- **partículas esféricas apresentam mistura facilitada mas segregam facilmente também**

Evitar a SEGREGAÇÃO

- **selecionar tamanho de partícula adequado, considerando densidade**
- **considerar a forma da partícula**
- **escolher adjuvantes com densidade semelhante**
- **diminuir a vibração nos processos de produção**

Referências Bibliográfica

- ❖ Allen Jr, L.V.; Popovich, N.G.; Ansel, H.C.; Formas farmacêuticas de sistemas de liberação de fármacos. 9ª ed. Artmed, 2013.
- ❖ Aulton, M.E. Delineamento de formas farmacêuticas. 2ª ed. Artmed, 2005.
- ❖ Farmacopeia brasileira. 5ª edição.