

HOLLYWOOD

Aula 9. Operações Mecânicas com Sólidos Granulares Parte III – Mistura de Pós

Prof. Dr. Wanderley P. Oliveira

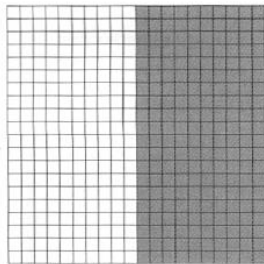
Ramoji - IN

MISTURAS DE PÓS

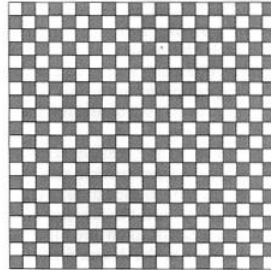


MISTURA DE SÓLIDOS

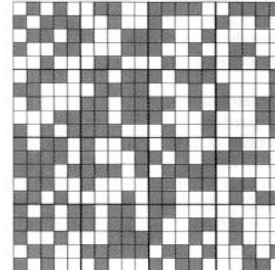
↳ Nessa operação dois ou mais materiais, inicialmente separados ou mal misturados são postos o mais próximo um do outro.



A) Pós Separados



B) Mistura Ideal



C) Mistura Real

Avaliação das misturas

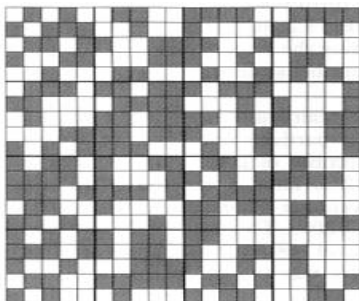
Mistura de Sólidos

Valor teórico = 50%

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

Arrangement of squares:

1 A 1 B 2 A 2 B
 1 C 1 D 2 C 2 D
 3 A 3 B 4 A 4 B
 3 C 3 D 4 C 4 D



AMOSTRA	Número pontos	Porcentagem
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

↳ O Grau de Mistura depende dos objetivos pretendidos:

* **Mistura Física:** Pode ser simplesmente a mistura de 2 componentes (sólidos ou líquidos). O grau da mistura deve ser alto, pois pode envolver a diluição de substâncias potentes e, a dose correta deve ser assegurada.

* **Mudança Física:** Ex. dissolução de uma substância solúvel. Nesse caso uma baixa eficiência de mistura pode ser empregada, já que o objetivo é apenas acelerar um processo que de outra forma ocorrerá naturalmente.

* **Promover uma reação química**

↳ Tipos de Misturas

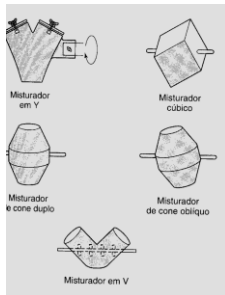
* **Misturas positivas.** Ex. gases ou líquidos miscíveis. Irreversíveis e ocorrem naturalmente, sem gasto de energia.

* **Misturas negativas:** Ex. Misturas de sólidos em líquidos necessitam de energia para serem formadas e mantidas. Requer alta eficiência de Mistura.

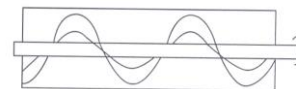
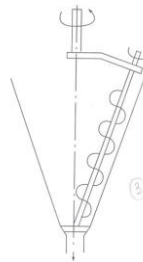
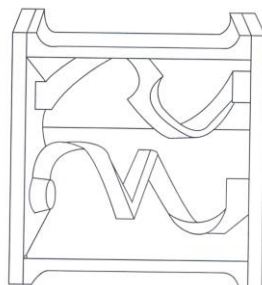
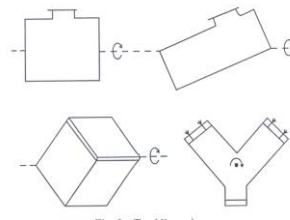
↳ **Avaliação das misturas: Amostragem e análise estatística.**

Mistura de Pós

- Espatulação
- Trituração em gal
- Uso de misturadores

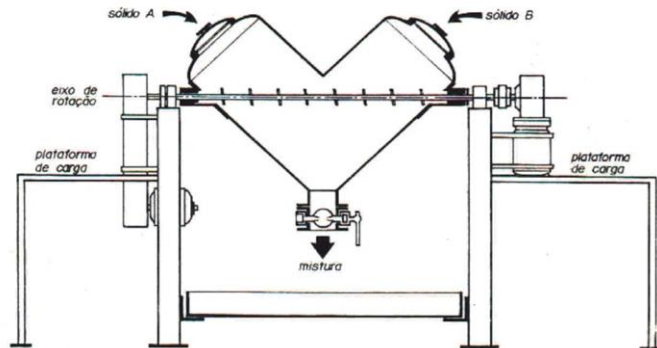


Tipos misturadores industriais

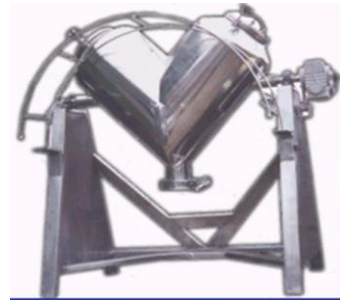


Tipos misturadores industriais

* Misturador em V



$T_{mistura} = 5 \text{ a } 20 \text{ min}$



Tipos misturadores industriais

Misturador de tambor rotatório



Misturador de tambor rotatório



*** Misturador de duplo cone**



*** Equipamentos Fragmentação:**

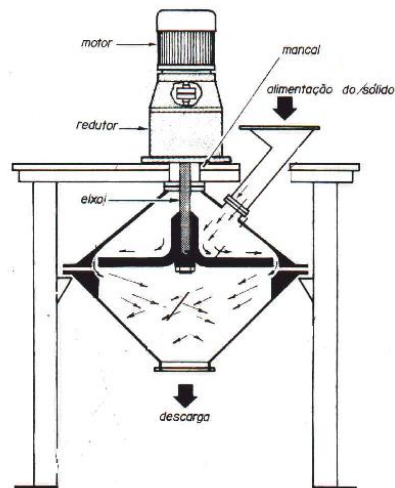
EX: Moinhos

Exemplos de Equipamentos para Mistura de Pós

*** Misturador de Impacto**

-Sólidos muito Finos e secos

-Vdisco = 1750 a 3500 rpm.



Parâmetros importantes:

* **Densidade dos materiais**

* **Tamanho da partícula**

↓ tamanho, ↑ nº de partículas, facilitando a mistura;

* **Forma das partículas**

* **Atração entre as partículas**

* **Proporções entre os materiais.**

Quando a proporção de um componente é reduzida, as vezes a mistura necessita ser realizada em várias etapas.

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.

Mistura de Pós

Mistura de Pós - Homogeneidade



MISTURA

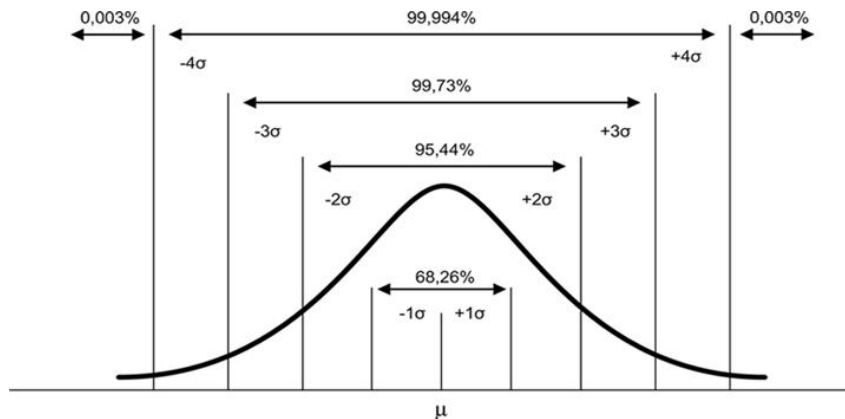


SEGREGAÇÃO

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

HOMOGENEIDADE



Distribuição normal

- 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

- 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 ≤ 5% na área farmacêutica

Variação aceitável = $p \cdot 0,05$

□ **Ex. Uma drágea contém fármaco equivalente à 50% (p=0,50). É exigido que 99,7 das amostras do lote de produção fiquem entre +- 5% do valor de p. Determine o número mínimo de partículas necessários em cada drágea.**

□ **R. 99,7% - no intervalo +- 3DP, que corresponde a ± 5%.**

□ **> 3.DP=0,05*0,5**

□ **0,5*0,05/3=** $DP = \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$

□ **n = 3600 partículas.**

□ **2) Sabendo que cada comprimido pesa 100 mg, e que a densidade média das partículas dos componentes é de 1,5 g/cm³, determine o tamanho adequado para as partículas de ativo e excipientes.**

↳ **Avaliação das misturas: Amostragem e análise estatística.**

↳ **Avaliação das misturas: Amostragem e análise estatística.**

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

□ **M = índice de mistura**

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

$$S_E = p * (5/100) / 3$$

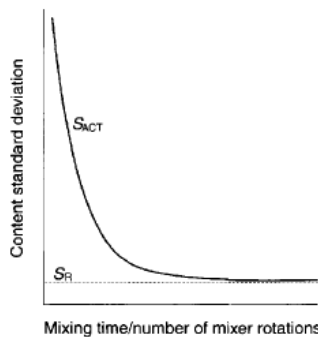


Fig. 13.3 The reduction in content standard deviation as a random mix is approached. S_{ACT} represents the content standard deviation of samples taken from the mix and S_R the standard deviation expected from a random mix.

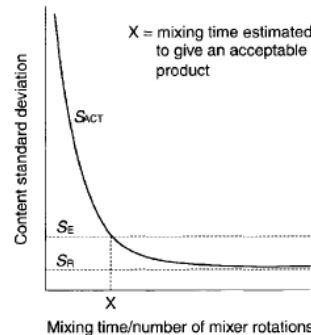


Fig. 13.4 The reduction in mixing time possible if a random mix is not required. S_{ACT} represents the content standard deviation of samples taken from the mix, S_E the estimated acceptable standard deviation and S_R the standard deviation expected from a random mix.

↪ **Condições necessárias para a Mistura:**

↪ **4 Condições devem ser consideradas:**

- 1) Volume do misturador;**
- 2) Mecanismo de mistura;**
- 3) Tempo de mistura (deve ser suficiente para que a mistura atinja a condição de equilíbrio);**
- 4) Manuseio posterior do pó misturado (Minimizar a segregação).**

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

ACONDICIONAMENTO DE PÓS

- vidro / pote plástico/ talqueira
- sachets



Referências

- Ansel HC, Popovich NG, Allen Jr, LV. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 6 ed., Williams & Wilkins, Baltimore, EUA. Tradução editorial Premier, 2000.
- LachmanL, Lieberman JHA, Kanic JL. The theory and practice of industrial pharmacy. 3 de., Lea & Febiger, Philadelphia, USA, 1976
- Yalkowsky SH, Bolton S. Particle size and content uniformity. Pharm. Res., 4: 962-966, 1990
- Aulton, M.E., Delineamento de Formas Farmacêuticas, 2ed , Artmed, 2005.
Cap. 11 – Redução de Tamanho
Cap. 12 – Separação por tamanho de partícula
Cap. 13 – Mistura

http://www.particles.org.uk/particle_technology/index.htm