

**Farmacotécnica e Tecnologia de  
Medicamentos e Cosméticos  
Módulo II**



**FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS  
PÓS E MISTURAS**

Tópicos: Secagem e Cominuição

**FCFRP/USP - 2020**

**MÉTODOS PARA OBTENÇÃO DE PÓS**

**SECAGEM**

**COMINUIÇÃO**



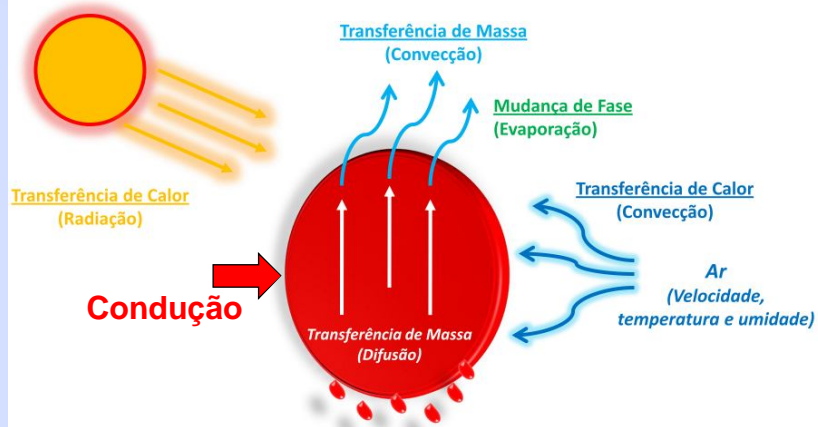
# SECAGEM

**Definição:**  
Remoção de um solvente de um material através da mudança de fase.



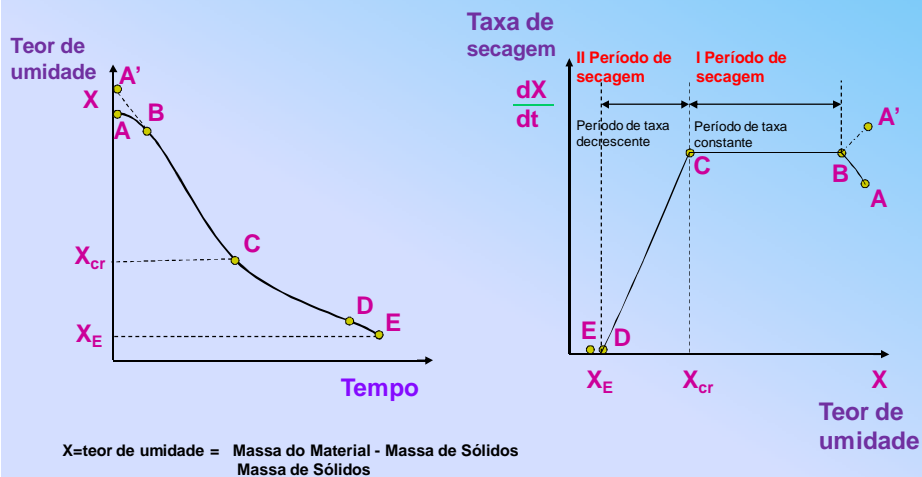
- **IMPORTÂNCIA:**
- Redução de volume
- Aumenta estabilidade
- Facilidade de armazenamento e transporte
- Facilitar o processo de moagem
- Facilidade de dosagem

## Secagem: Fenômenos



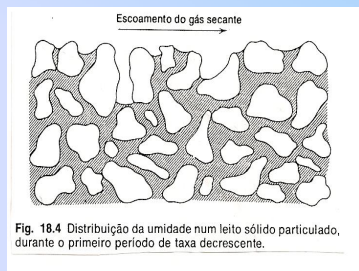
## Cinética e equilíbrio de secagem

Durante a secagem de um sólido úmido por um gás a uma temperatura e umidade fixa, manifesta-se sempre um certo tipo de comportamento, representado na figura abaixo:



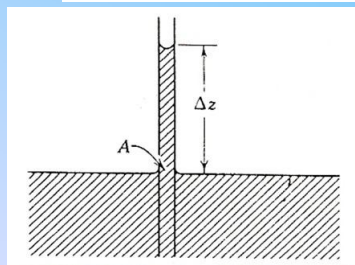
## Mecanismos de migração

- Difusão (Lei de Fick)



$$\frac{d\bar{X}}{d\theta} = D_L \cdot \frac{\partial^2 \bar{X}}{\partial x^2}$$

- Capilaridade



$$\Delta z = \frac{2\sigma}{\rho_L \cdot g \cdot r_0}$$

## PROPRIEDADES IMPORTANTES DO PRODUTO

- **Atividade de água (-)**

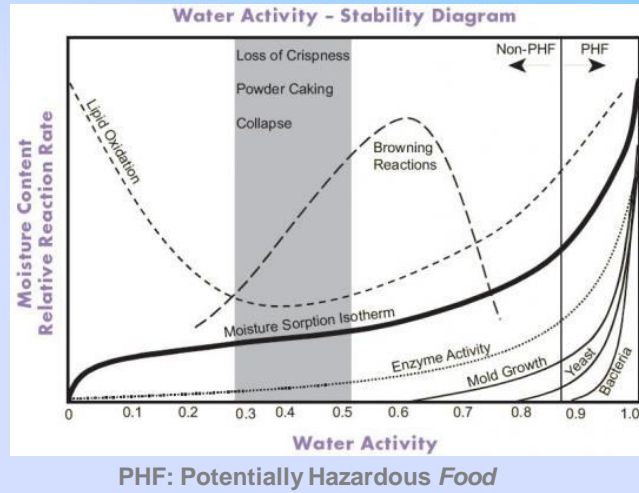
$$a_w \equiv p/p_0 \quad 0 \leq a_w \leq 1.0$$

**UR =  $a_w$  \* 100**

- **Teor de umidade: (g/g ou %)**  
massa H<sub>2</sub>O/massa produto  
obs.: base úmida ou base seca
- **Propriedades físico-químicas: degradação**
- **Fluidez e tamanho de partícula**

## Conceitos importantes

- **Água livre:** é a água que está simplesmente adsorvida no material, e a mais abundante.
- **Água ligada:** É a água da constituição, que faz parte da estrutura do material, ligada a proteínas, açúcares e adsorvida na superfície de partículas coloidais, e necessita de níveis elevados de temperatura para sua remoção.



## PSICROMETRIA – PROPRIEDADES DO AR ÚMIDO

### Umidade Absoluta, $Y_g$ :

$Y_g = \text{massa vapor H}_2\text{O} / \text{massa ar seco}$

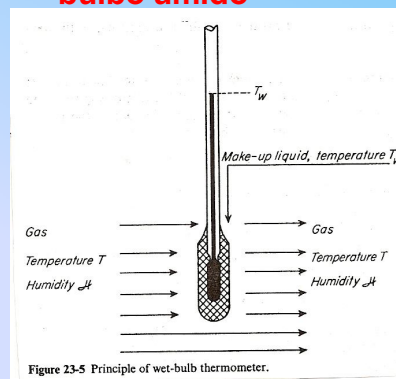
### Umidade Saturação, $Y_s$ :

$Y_s = \text{massa max vapor H}_2\text{O} / \text{massa ar seco}$

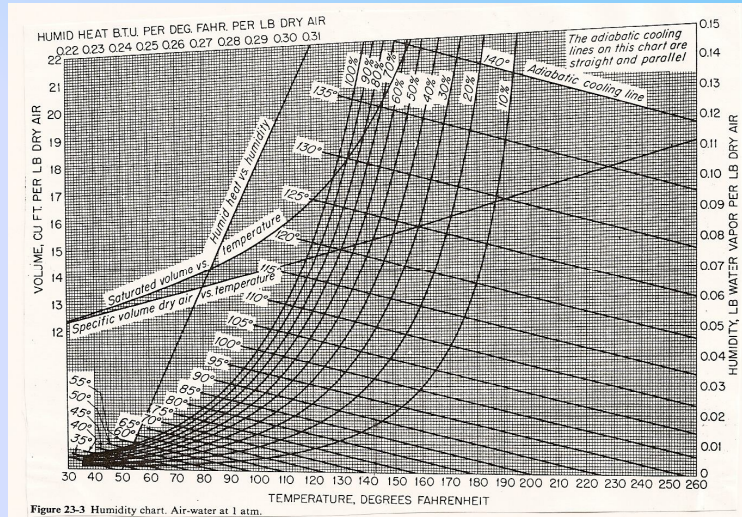
### Umidade relativa, UR

$UR = \text{massa de vapor} / \text{massa de vapor Sat}$   
 $UR\% = UR \times 100$

### Temperatura de bulbo úmido



## Carta psicrométrica



## Medidas de umidade do ar

- Método psicrométrico: bulbos sêco e úmido
- Método do ponto de orvalho
- Método gravimétrico
- Psicrômetros comerciais: capacitância, condutividade.

## Eficiência energética

- Definição 
$$E(\%) = \frac{Q_{sec}}{Q_{gas}} = \frac{m_{evap} \cdot \Delta H_{vap}}{m_g \cdot C_{p_g} \cdot \Delta T_g} \times 100$$

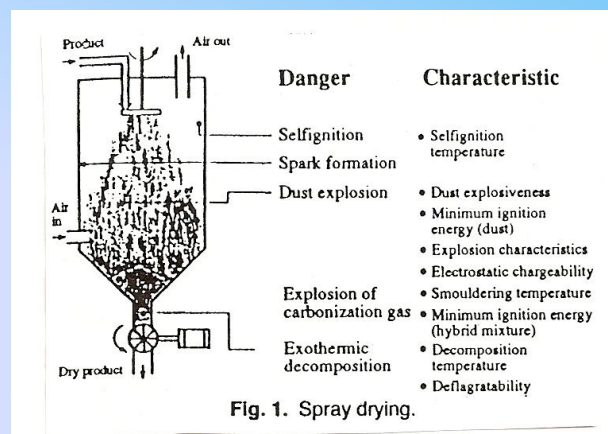
- Importante devido ao custo energético.

Pode ser afetada por:

- perdas de calor para o ambiente;
- escolha inadequada das condições de operação;
- dimensionamento do equipamento.
- em geral mais baixas que eficiências de evaporação, por isto é recomendável sempre reduzir o solvente por evaporação antes da secagem.

## Fatores de segurança

- Solventes inflamáveis



- Faixa de inflamabilidade: Etanol (<3 ou >15 %)

# Termosensibilidade

Microorganismos, substâncias de origem biológica (vegetal ou animal)

Bioquímicas	Enzimáticas	Químicas	Físicas
↓	↓	↓	↓
Atrofia de microorganismos	Perda de atividade	Queda do valor nutritivo e atividade	Solubilidade Rehidratação Encolhimento Organo-lépticas
↓	↓	↓	↓
Leveduras Bacterias	Enzimas Vitaminas	Proteínas Carboidratos Gorduras Antibióticos Aminoácidos	Todos os produtos biológicos

# Termosensibilidade

Sensíveis a que parâmetros da secagem?

- temperatura;
- duração; (tempo de residência)
- velocidade de aquecimento;
- umidade inicial do ar;
- taxa de secagem;
- umidade final o produto.





## Termosensibilidade

- Degradação: índice de degradação da qualidade ( ID)

$$ID = \frac{iq(t)}{iq(0)}$$

- Escolha de um indicador de qualidade (iq).
- Por exemplo:
  - 1) número de organismos vivos, C
  - 2) atividade enzimática, A
  - 3) conteúdo de ativo, C



## **Secadores mais utilizados na indústria farmacêutica**

1. Secadores de bandejas
2. Secadores em túnel e esteiras transportadores
3. Sistemas de leito fluido
4. Secadores por atomização: spray dryer
5. Liofilizadores
6. Secagem por microondas
7. Sistemas de secagem híbridos

# CLASSIFICAÇÃO

<b>Critério</b>	<b>Tipo</b>
<b>Operação</b>	<b>Bateada, Contínua</b>
<b>Calor</b>	<b>Convecção, adiabático</b>
<b>Estado do material</b>	<b>Estacionário, em movimento</b>
<b>Movimentação</b>	<b>Co-corrente, contra-corrente</b>
<b>Pressão</b>	<b>Atmosférica, vácuo</b>
<b>Temperatura</b>	<b>Ponto de ebulção, congelamento</b>
<b>Melo adsorvente</b>	<b>Ar, vapor superaquecido, gases</b>
<b>Estágios</b>	<b>Único, múltiplo</b>
<b>Tempo de residência</b>	<b>Curto (&lt;1), médio (&lt;60), longo (&gt;60)</b>

## Classificação de secadores

DRYING IN STATIC BEDS	DRYING IN MOVING BEDS
<ul style="list-style-type: none"> <li>* Granulates</li> <li>* Vegetable drugs</li> <li>* Capsules</li> </ul>	
TRAY DRYERS	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>* API</li> <li>* Granulates</li> <li>* Excipients</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>* Granulates</li> <li>* Fermentations</li> <li>* Enzymes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* API</li> <li>* Excipients</li> </ul>
VACUUM HEATERS	PLATE DRYERS
	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Granulates</li> <li>* Globules</li> <li>* Vegetable extracts</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>* Excipients</li> <li>* API</li> <li>* Films</li> </ul>	
BELT DRYERS	SPOUTED AND FLUID BEDS
	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Capsules</li> <li>* API</li> <li>* Yeasts</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>* Excipients</li> <li>* API</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* API</li> <li>* Excipients</li> </ul>
DRUM DRYERS	ROTARY DRUM DRYER
<ul style="list-style-type: none"> <li>* Fermentations</li> <li>* Enzymes</li> <li>* Proteins</li> <li>* Thermosensitive API</li> <li>* Vegetable extracts</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* API</li> <li>* Excipients</li> </ul>
FREEZE DRYERS	SCREW CONVEYOR DRYER
	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Antibiotics</li> <li>* Vaccines</li> <li>* API</li> <li>* Vegetable extracts</li> </ul>
	SPRAY DRYERS

Figure 8.1: Classification of static and moving dryers and examples of their applications.



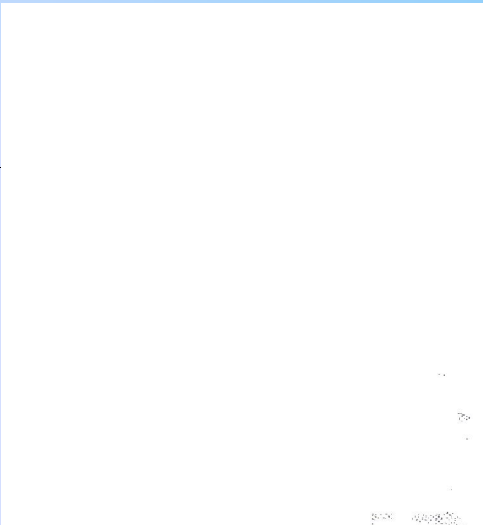
## **Secador de bandejas.**



↳ Apesar de serem muito usados, esses equipamentos apresentam inúmeras desvantagens, como por ex.:

- aplicáveis somente à secagem de materiais estáveis;
- o produto pode permanecer úmido nos cantos das bandejas;
- pode ocorrer secagem desigual nas bandejas;
- aplicados somente para secagem de produtos sólidos;
- operação descontínua.

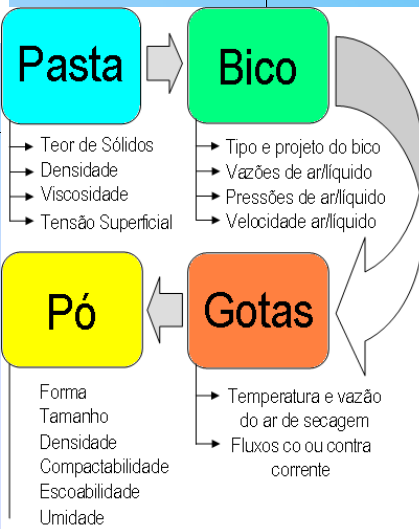
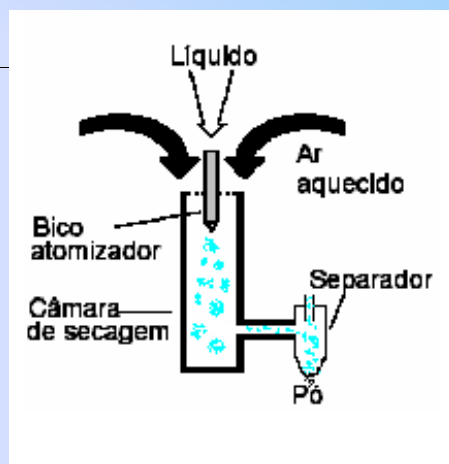
## Spray-Dryers ou secagem por atomização



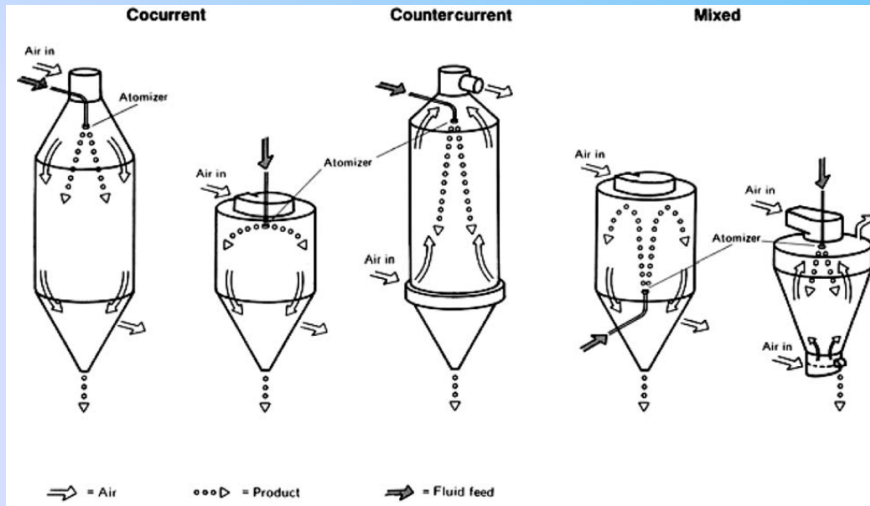
- 1 – Bomba
- 2 – Câmara de secagem
- 3 – Atomizador a disco rotativo
- 4 – Trocador de calor
- 5 – Ventilador adutor
- 6 – Válvula rotativa
- 7 – Ciclone
- 8 – Ventilador Exaustor

Secagem de soluções, suspensões ou pastas diluídas (ex. leite em pó; café solúvel, extratos)

## Spray-Dryers ou secagem por atomização



## Modos de operação - spray dryer



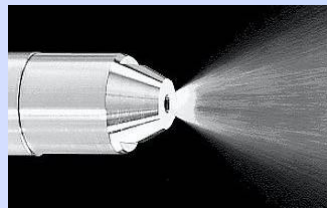
## Sistemas de Atomização



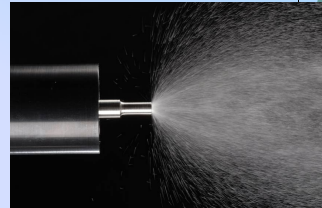
Atomizador de duplo fluido



Atomizador centrífugo



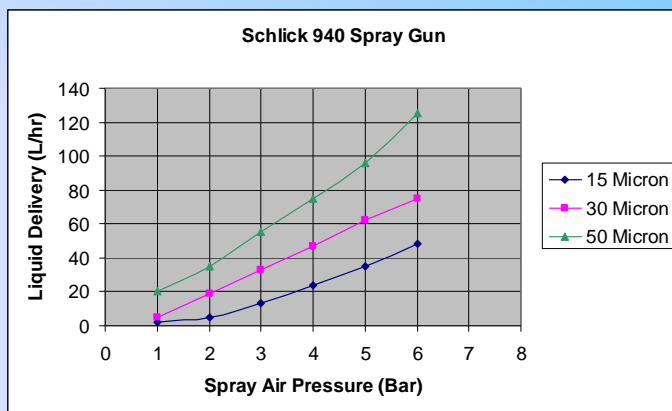
Atomizador por pressão hidráulica



Atomizador ultrasônico

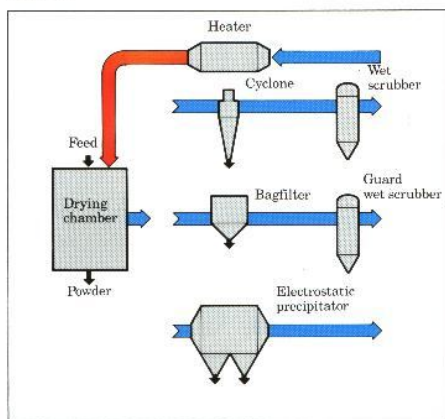


## Droplet size vs. Atomization air pressure

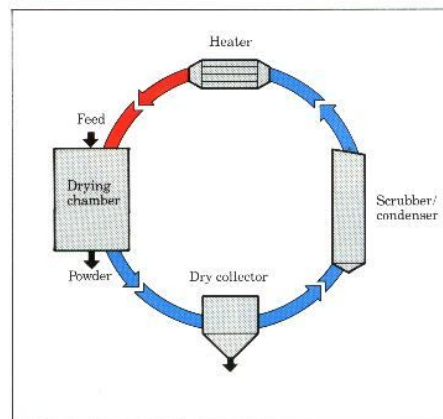


## Spray-Dryer - Ciclos de Operação

### Open



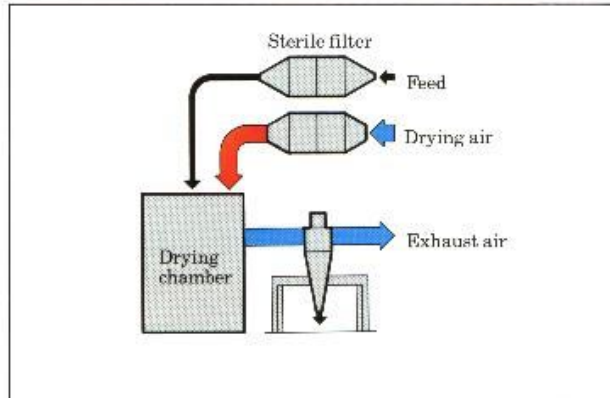
### Closed cycle





## Spray-Dryer - Ciclos de Operação

### Aseptic



## Exemplos de escalas - Spray-Dryer



Laboratório



Piloto

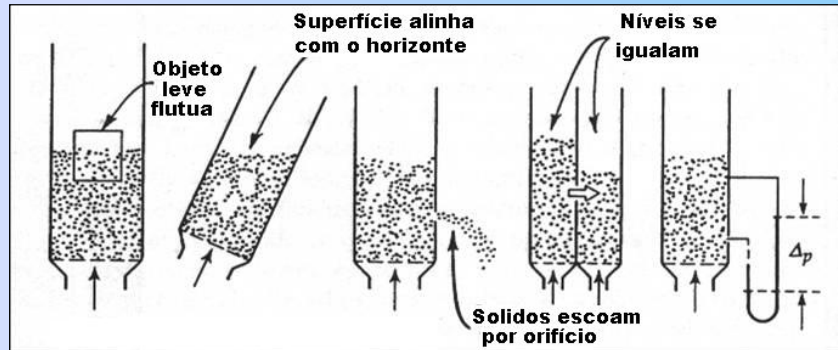


Industrial



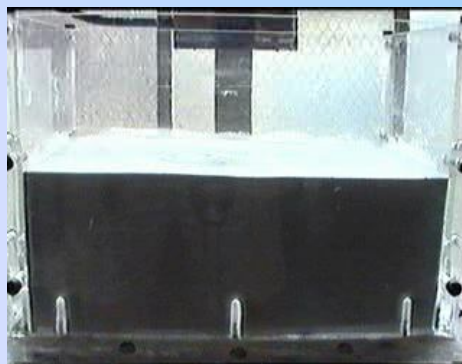
## LEITOS FLUIZADOS

→ O que é fluidização? Modificar um leito de partículas de maneira que este adquira propriedades físicas de fluido.



## LEITOS FLUIDIZADOS

→ O que é fluidização? Modificar um leito de partículas de maneira que este adquira propriedades físicas de fluido.

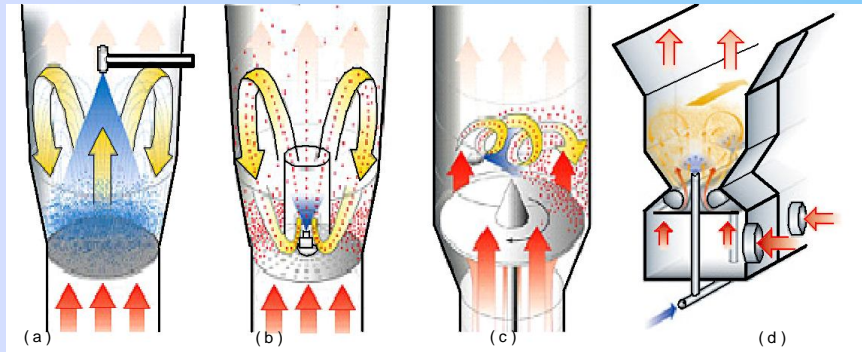


32





## LEITOS FLUIDIZADOS



**Figura .** Leitos fluidizados e de jorro comercializados na área farmacêutica. a) leito com atomização no topo; b) leito tipo Wurster; c) leito fluidizado rotativo e d) leito de jorro bidimensional (GLATT).



## LEITOS FLUIDIZADOS

### \* Aplicações gerais:

- reações catalíticas sólido-fluido;
- adsorção; combustão de carvão;
- Farmacêutica: secagem, granulação e revestimento.

### \* Aplicações na secagem:

- grânulos, ex. comprimidos, sementes, etc;
- pastas (duras e moles);
- suspensões e soluções.

### \* Produtos obtidos:

- Pós finos dispersos ou grosseiros;
- grânulos.

## Liofilização.

É também denominada de secagem por sublimação. As etapas de uma liofilização são:

- ↳ o congelamento do material,
- ↳ fornecimento de calor sob condições controladas, que leva à sublimação do gelo.

**\*Cuidados: Temperatura de colapso**



DIAGRAMA DE FASES PARA A ÁGUA

## Liofilização.

### ↳ Características do processo:

- Produtos de melhor qualidade;
- Custo elevado.

### \* Parâmetros que afetam a qualidade do produto:

- 1) Temperatura do congelamento;
- 2) Taxa e técnica de resfriamento, que pode ser por *contato* ou *direto*.
- 3) Taxa de fornecimento de calor ao produto;
- 4) O vácuo da operação;
- 5) Tempo de secagem.

## Liofilização.

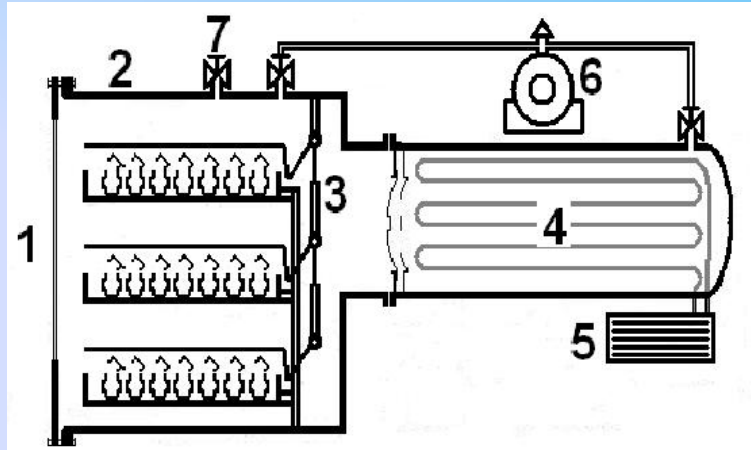


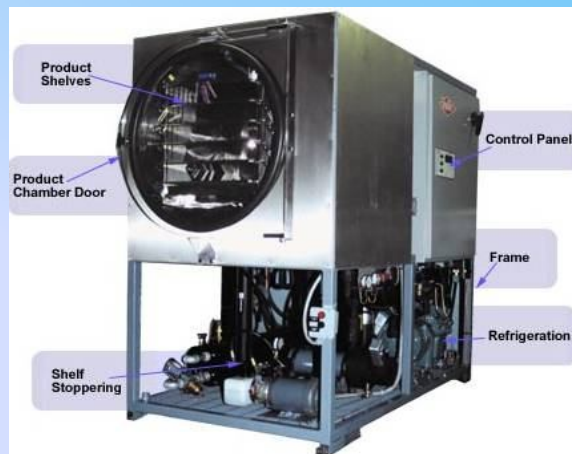
Figura . Liofilizador de bandejas com fechamento automático, 1) Visor da câmara; 2) Câmara de secagem; 3) Sistema articulado de tampamento; 4) Câmara de congelamento do vapor; 5) Resfriador; 6) Bomba de vácuo, 7) Válvula de alívio.

## Liofilização.

### EXEMPLOS DE FREEZE DRYERS



Laboratório



Piloto ou industrial

## ↪ Outros tipos de secadores.

Secadores a vácuo (secadores indiretos):  
Indicados para produtos que não podem entrar em contato com outros materiais;

Secadores de tambor rotativo; de esteira transportadora, entre outros.



**Secadores de tambor rotativo**



**Considerações finais**

**Material anexado**

**Pesquisar na internet**

## **COMINUIÇÃO**

**Operação também conhecida como moagem e fragmentação, consiste na redução de tamanho de um determinado material.**

### **Classificação de operações de moagem**

Grosseira, intermediária ou fina:

Grosseira  $\cong$  20 mesh

Intermediária  $\cong$  200 – 20 mesh (74 a 840 microns)

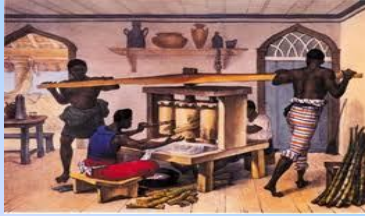
Fina < 200 mesh

PS: Um dado moinho pode operar em mais de uma classe



# COMINUIÇÃO

A redução de tamanho ao longo da Historia



# COMINUIÇÃO

Indústria Farmacêutica →

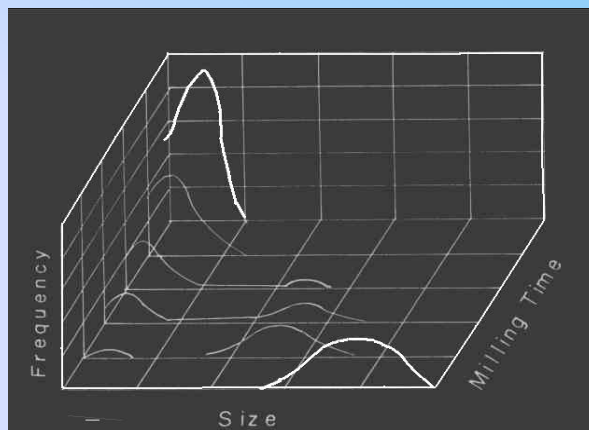
Fragmentação

- Ex:** - Produtos químicos;  
- Tecidos animais;  
- Compostos vegetais: **duros:** sementes;  
                                  **fibrosos:** raízes;  
                                  **moles:** flores e folhas

Inúmeros métodos de fragmentação podem ser empregados.

## COMINUIÇÃO

Cominuir/moer significa mudar a distribuição granulométrica



## COMINUIÇÃO

**Padronização de pós**  
Farmacopéia Britânica - Dois critérios:

1) Relaciona o grau de fineza de um pó com o número da peneira em que todas as partículas passam

Grau de fineza	Nº da peneira em todas as partículas passam (Tyler)
Grossoiro	10
Mod. Grossoiro	22
Mod. Fino	44
Fino	85
Muito fino	120

## COMINUIÇÃO



✎ **Classificação é diversa: O pó muito fino pode receber a mesma definição que um pó grosseiro.**

**1) Solução: A British Pharmacopeia especifica um segundo número de peneira no qual não mais que 40% do material passa**

Grau de fineza	Nº da peneira em todas as partículas passam (Tyler)	Peneira em que menos de 40% passam (Tyler)
Grosseiro	10	44
Mod. Grosseiro	22	60
Mod. Fino	44	85
Fino	85	Não especificada
Muito fino	120	Não especificada

## COMINUIÇÃO



### Fatores a serem considerados

**a) Dureza (Escala de Moh's: Grafite/Talco: 1; Diamante: 10)**

**1 – 3: Materiais moles –Riscados com a unha;**

**3 – 7 : Materiais intermediários;**

**7– 9: Materiais duros – Riscados com uma faca.**

**b) Elasticidade (Ex. borracha e giz)**

**c) Abrasividade**

**d) Aderência**

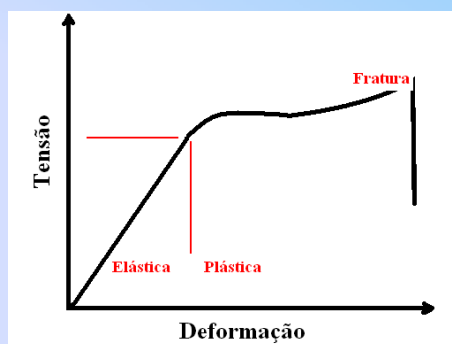


## COMINUIÇÃO

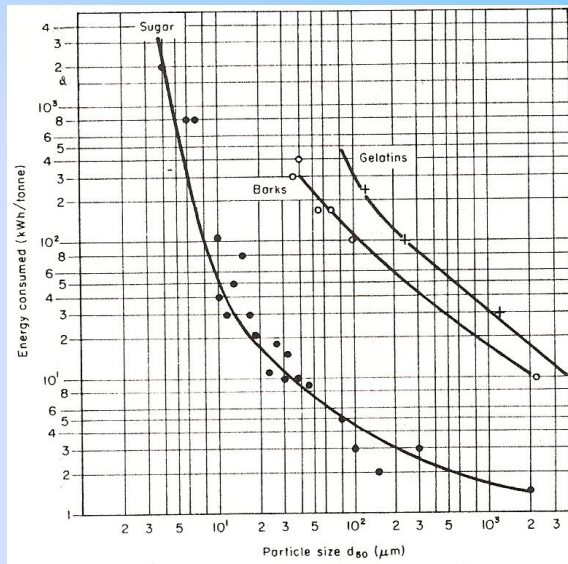
- e) Temperatura de amolecimento do material
- f) Estrutura do material
- g) Efeito fisiológico do material
- h) A pureza do produto
- i) Relação Tamanho do prod/Tamanho Alimentado
- j) A densidade do material

## COMINUIÇÃO

- Processo basicamente energético:
- Energia necessária para ruptura do material
- Deformação elástica-plástica-ruptura

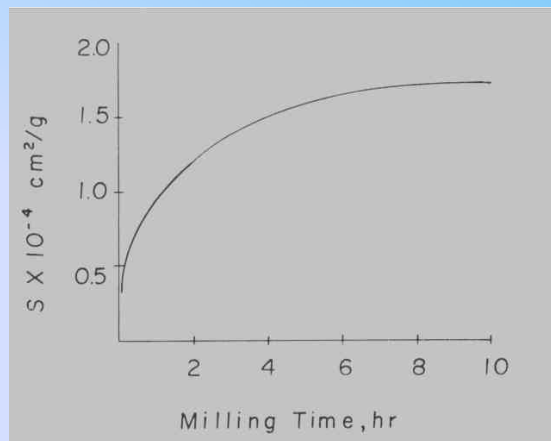


## ENERGIA X TAMANHO



## ENERGIA X TAMANHO

Sulfadimetoxina



## COMINUIÇÃO



### Consumo de Energia na Cominuição

> 98% de Perdas:

- deformação do material sem fratura;
- deformações c/ fratura;
- distorções do equipamento,
- atrito partículas-partículas partícula/equipamento,
- aquecimento do material e equipamento,
- vibração,
- ruído, etc.

## COMINUIÇÃO



### Lei de Bond

$$W = w_i \sqrt{\frac{100}{D_2}} \cdot \left(1 - \frac{1}{\sqrt{m}}\right)$$

$$W_i = C \cdot W$$

$D_2$  é dado em  $\mu\text{m}$ , e  $w_i$  é o índice de trabalho do material,  
 $C$  = capacidade moagem (ton/h).

$$W = \text{kWh/t}$$

- Índices de trabalho para moagens a úmido (kWh/t) -
- Moagens a seco multiplicar por 1,34

Material	Densidade	Índice de trabalho
Argila	2,51	6,30
Ardosia	2,57	14,30
Arcia	2,65	16,46
Barita	4,28	6,24
Bauxita	2,20	8,78
Basalto	2,89	20,41
Blenda	3,68	12,42
Calcáreo	2,66	12,74
Carbureto de silício	2,73	26,17
Cascalho	2,63	15,87
Carvão	1,40	13,00
Cimento	2,67	10,57
Clinquer	3,09	13,49
Coque	1,31	15,13

# COMINUIÇÃO



## Princípios dos moinhos

	Método	Diagrama	Exemplo
Diminuição de tamanho ↓	Corte		Facas
	Compressão		Rolos
	Impacto		Martelo Bolas Pás
	Atrito		Discos dentados

# COMINUIÇÃO



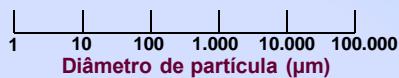
## Almofarizes



Gral e pistilo



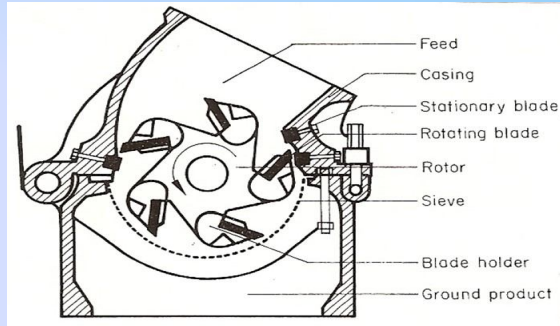
Faixa de redução



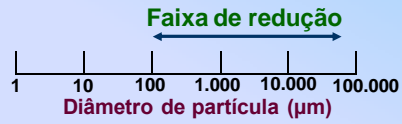
**Compressão**

# COMINUIÇÃO

## MOINHO DE FACAS

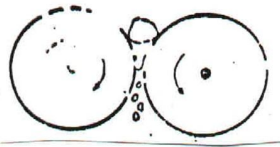


**Corta**



# COMINUIÇÃO

## Moinhos de rolos



**Compressão**  
 $V1 = V2$

**Atrito**  
 $V1 \neq V2 \neq V3$

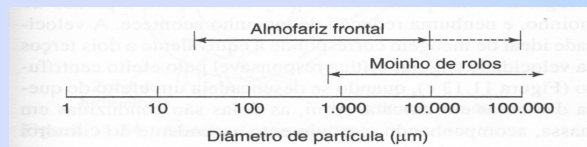
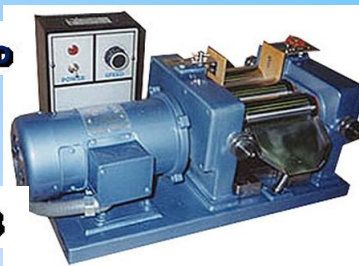
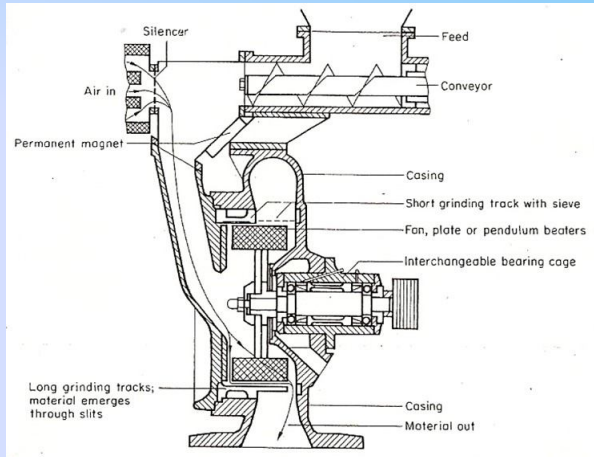


Figura 11.7 Faixa de redução de tamanho para métodos por compressão.

## Obtenção de Pós

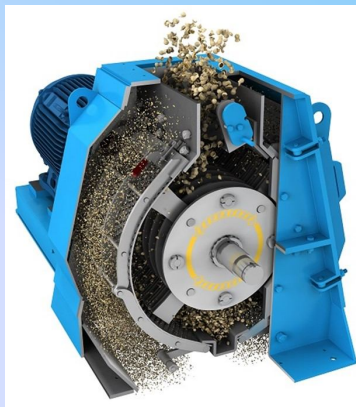
### Moinho de pás



**Impacto**

## COMINUIÇÃO

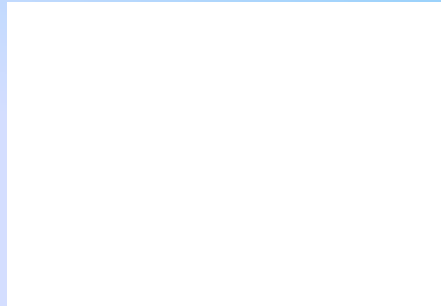
### Moinho de martelos



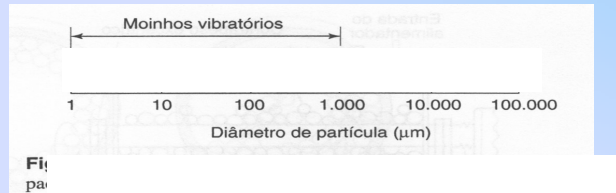
# COMINUIÇÃO



## Moinho vibratório



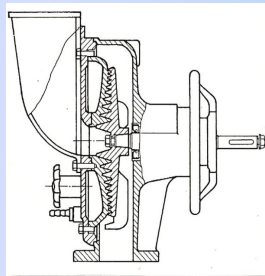
**Impacto**



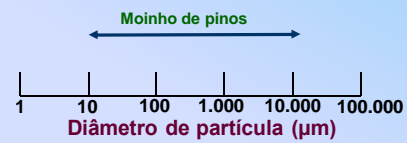
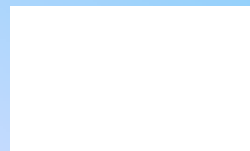
# COMINUIÇÃO



## Moinho de Discos Dentados

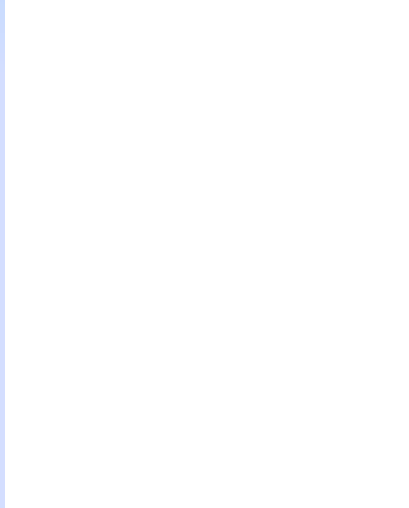


## Moinho de Pinos

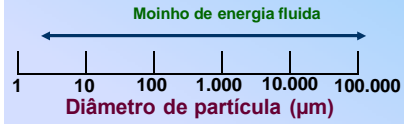


# COMINUIÇÃO

## Moinho de energia fluida

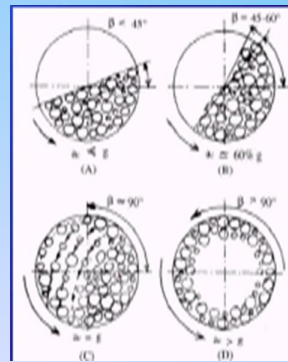
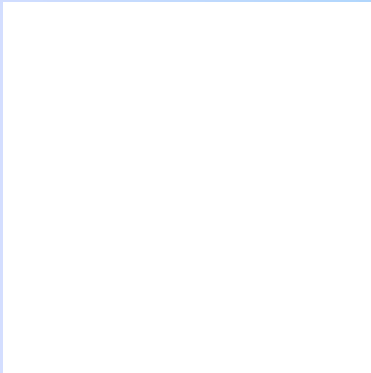


### Impacto e atrito



# COMINUIÇÃO

## Moinho de bolas



### Impacto e atrito





## COMINUIÇÃO



Rotação Crítica de Moinho de Bolas:

$$n_c = \frac{423}{\sqrt{D - D_b}}$$

D = diâmetro do moinho;  $D_b$  = diâmetro das bolas, ambas em cm; e  $n_c$  é dado em rpm.

## COMINUIÇÃO



### Faixas de operação de moinhos de bolas

$n_c$  moagem fina a úmido com suspensões viscosas;

↳ 70 a 75% de  $n_c$  moagem fina a úmido com suspensões pouco viscosas;

↳ 75 a 80% de  $n_c$  moagem a seco ou, a úmido de partículas grandes

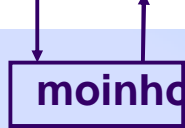
## COMINUIÇÃO



### -Tipos de Operações de Moagem:

#### a) Operação em batelada ou contínua:

cargadescarga



Operação em  
Batelada



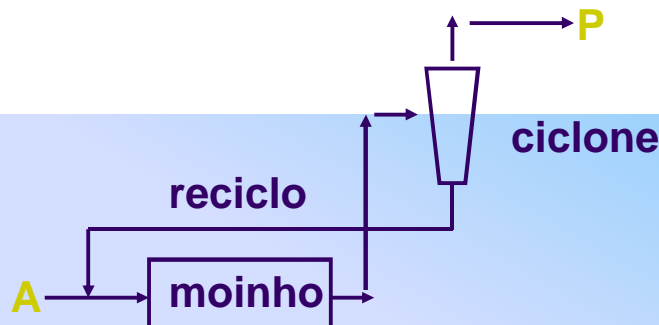
Operação Contínua  
em circuito aberto

## COMINUIÇÃO



### ↳ Circuito aberto ou fechado

Ex.1



Operação em circuito fechado com separação a seco

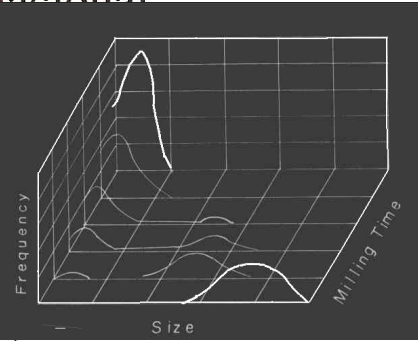
## COMINUIÇÃO

### Balanco populacional

Separar frações por tamanhos, como numa operação de peneiramento.

#### Modelagem do processo de moagem Mini balanço populacional

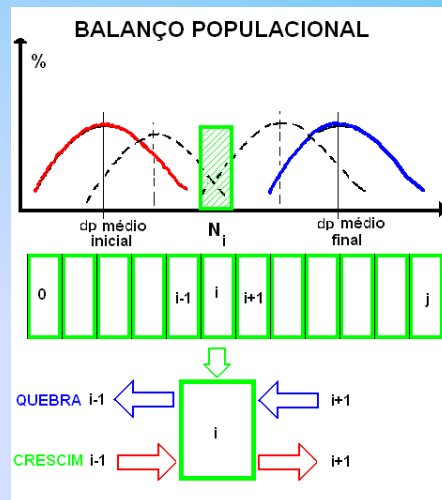
1	[ _ _ _ ]	$N_1$	X
2	[ _ _ _ ]	$N_2$	X
3	[ _ _ _ ]	$N_3$	X
4	[ _ _ _ ]	$N_4$	X
5	[ _ _ _ ]	$N_5$	X



### Balanco populacional

Separar frações por tamanhos, como numa operação de peneiramento.

- Escrevem-se equações de entrada e saída para cada "caixa", em função dos mecanismos envolvidos, como coalescência e quebra.



## Balanço populacional



Cada fração  $X_i$  tem, durante a moagem, entrada e saída de material.

$$\frac{dX_i}{dt} = -S_i X_i$$

$$\frac{dX_i}{dt} = -S_i X_i + \sum_i^n X_{i-1} S_{i-1} \Delta B_{i,i-1}$$

$$B_{i,i-1} = \left( \frac{d_i}{d_{i-1}} \right)^\beta$$

## Balanço populacional



- Exemplo de 5 frações:  $\frac{dX_1}{dt} = -S_1 X_1$

$$\frac{dX_2}{dt} = -S_2 X_2 + X_1 S_1 B_{2,1}$$

$$\frac{dX_3}{dt} = -S_3 X_3 + X_1 S_1 B_{3,1} + X_2 S_2 B_{3,2}$$

$$\frac{dX_4}{dt} = -S_4 X_4 + X_1 S_1 B_{4,1} + X_2 S_2 B_{4,2} + X_3 S_3 B_{4,3}$$

$$\begin{aligned} \frac{dX_5}{dt} = & -S_5 X_5 + X_1 S_1 B_{5,1} + X_2 S_2 B_{5,2} \\ & + X_3 S_3 B_{5,3} + X_4 S_4 B_{5,4} \end{aligned}$$

## COMINUIÇÃO



### Escolha do métodos de redução do tamanho de partícula

- Forma da partícula
- Uso do pó e tamanho de partícula requerido
- Custo do processo
- Conhecimento das influências relativas ao processo e variabilidade do material

## 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



**Obrigado!**