

AULA 8: MICROMERÍTICA – PROPRIEDADES DE SÓLIDOS PARTICULADOS

Parte 1.

1



2

Micromerítica: *Ciência e tecnologia de partículas pequenas (Dalla Vale, 1948).*

“Métodos de caracterização de partículas e sistemas particulados”

- **Área Farmacêutica:**



PARTÍCULAS USADAS NO SETOR FARMACÊUTICO

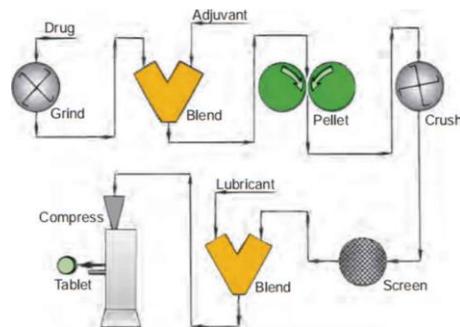
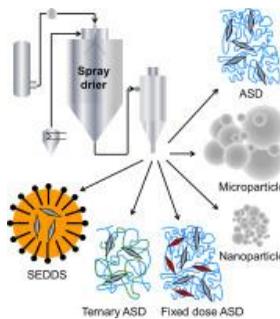
- Pós de uso tópico (ex. antifúngicos, para aplicação em fraldas, ...)
- Pós e grânulos para administração oral
- Pós para reconstituição (antibióticos, injetáveis, ...)
- Produtos inalatórios (secos e úmidos)
- Pós para compressão
- Pós para encapsulação



R



PROCESSOS E TECNOLOGIA FARMACEUTICA



- Extração de ativos de matrizes vegetais
- Solubilização de fármacos
- Produção injetáveis
- Disponibilidade e biodisponibilidade
- Micro e nanopartículas



PROPRIEDADES EMPREGADAS

- Tamanho
- Distribuição de tamanhos (granulométrica)
- Forma
- Área superficial específica
- Porosidade (distribuição de tamanho poros)
- Densidades
- Propriedades escoamento (Flow properties)



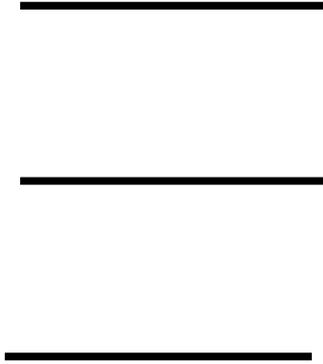
Dimensões típicas em sistemas farmacêuticos:

Tamanho (µm)	Sistema
0,5 – 10	➤ Suspensões, Emulsões finas
10 – 50	➤ Partículas de emulsão grosseira, limite superior do intervalo de sub-peneiramento, partículas de emulsões floculadas
50 – 100	➤ Limite inferior do peneiramento, pós finos
150 – 1000	➤ Pós grosseiros
1000 – 3500	➤ Tamanho médio de grânulos



- Tamanho e distribuição granulométrica:

Partículas homogêneas regulares:



Partículas farmacêuticas em geral não regulares



????????????????



Diâmetros equivalentes

➤ É o diâmetro de uma esfera que represente uma determinada propriedade física do material; por exemplo:

i) Área projetada (A_{proj}):

$$d_{pa} = 2 \cdot \sqrt{\frac{A_{proj}}{\pi}}$$

ii) Perímetro projetado (P):

$$d_{pp} = \frac{P}{\pi}$$

iii) Área superficial (S_p):

$$d_s = \sqrt{\frac{S_p}{\pi}}$$

iv) Volume (V_p):

$$d_{pv} = \left(\frac{6 \cdot V_p}{\pi} \right)^{1/3} = \left(\frac{6 \cdot m_p}{\rho_p \cdot \pi} \right)^{1/3}$$

v) Relação superfície volume (V_p/S_p)

$$d_{sv} = \frac{6 \cdot V_p}{S_p} = \frac{d_{pv}^3}{d_s^2}$$

vi) Velocidade de sedimentação (V_t): $d_{st} = \left(\frac{18 \cdot \mu_f \cdot v_t}{g \cdot (\rho_p - \rho_f)} \right)^{1/2}$

onde;

v_t = velocidade terminal (Lei de Stokes);

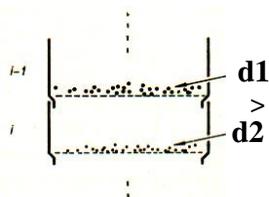
μ_f = viscosidade do fluido;

g = aceleração da gravidade.

$$v_t = \frac{h}{t} = \frac{d_{st}^2 \cdot (\rho_p - \rho_f) \cdot g}{18 \cdot \mu_f}$$

Regime Laminar ~ $Re = \frac{\rho_f \cdot v_t \cdot d_{st}}{\mu_f} \leq 0,2$ (Heywood, 1963)

vii) Passa pela abertura de uma tamiz ou permanece retido entre duas tamizes.



$$d = \frac{d_1 + d_2}{2}$$



E se tivermos um conjunto de partículas ?



Ex. Pós farmacêuticos, pellets, grãos de areia, materiais moidos, drogas vegetais?

O que fazer ?????

- Valores médios do diâmetro e a **distribuição granulométrica** do material.



Procedimento:

- 1) Coletar uma amostra representativa do material, determinando sua massa **M** ou o nº total de partículas presentes, **N**.
- 2) A seguir separa-se a amostra em frações de tamanho por algum método de medida, como por ex. o **peneiramento (tamização)**.





Análise Granulométrica pode ser feita em poucos ou em vários estágios.

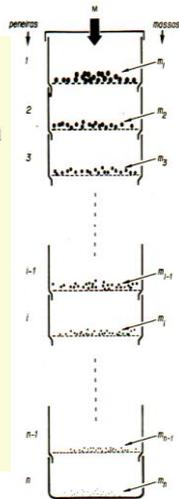


Fig. II.1 - Frações recolhidas nas peneiras.



Massa em cada intervalo (M_i)

Número em cada intervalo (M_i)

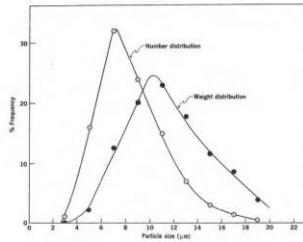
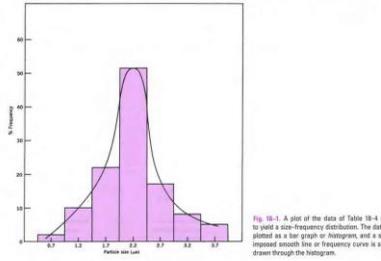
3) Construir a tabela:

		Distribuição diferencial	Distribuição acumulada
Diâmetro	M ou N	Fração com diâmetro	Fração acumulada (abaixo)
0	0	0	0
d_1	M_1 ou N_1	$\Delta X_1 = M_1/M$ ou $= N_1/N$	M_1/M ou N_1/N
d_2	M_2 ou N_2	$\Delta X_2 = M_2/M$ ou $= N_2/N$	$(M_1+M_2)/M$ ou $(N_1+N_2)/N$
~	~	~	~
~	~	~	~
d_{n-1}	M_{n-1} ou N_{n-1}	$\Delta X_{n-1} = M_{n-1}/M$ ou $= N_{n-1}/N$	$(M_1+M_2+\dots+M_{n-1})/M$ ou $(N_1+N_2+\dots+N_{n-1})/N$
d_n	M_n ou N_n	$\Delta X_n = M_n/M$ ou $= N_n/N$	1,0

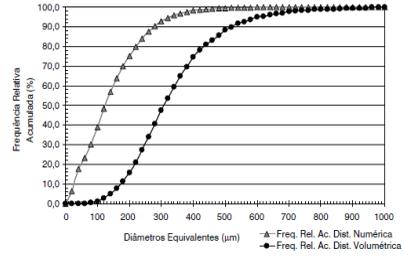
$$d_1 < d_2 > \dots < d_{n-1} < d_n$$



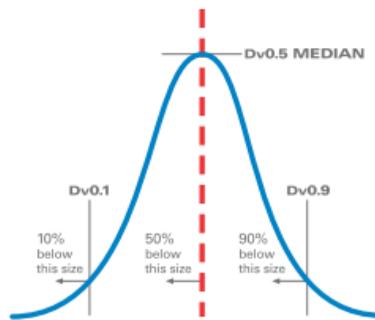
4) Apresentação dos Resultados:



a) Diferencial



b) Acumulada



$SPAN = (D90 - D10)/D50 \rightarrow \text{“Largura da Distribuição”}$



CUIDADO NA INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS:

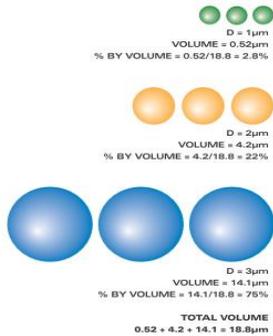


figure 6 | PARTICLES 1, 2 AND 3µm IN SIZE
Calculations show percent by volume and number for each size range.

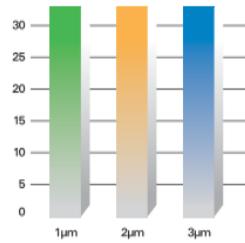


figure 7 | NUMBER DISTRIBUTION

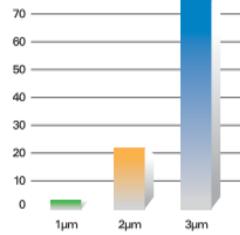


figure 8 | VOLUME DISTRIBUTION



A partir da Distribuição Granulométrica → Diâmetros Médios (Número):

TABLE 18-5
STATISTICAL DIAMETERS*

$\left(\frac{\sum nd^{p+1}}{\sum nd^p}\right)^{1/p}$	p	f	Type of Mean	Size Parameter	Frequency	Mean Diameter	Value for Data in Table 18-4 (µm)	Comments
$\frac{\sum nd}{\sum n}$	1	0	Arithmetic	Length	Number	Length-number mean, d_{10}	2.25	Satisfactory if size range is narrow and distribution is normal; these conditions are rarely found in pharmaceutical powders.
$\sqrt{\frac{\sum nd^2}{\sum n}}$	2	0	Arithmetic	Surface	Number	Surface-number mean, d_{20}	2.33	Refers to particle having average surface area
$\sqrt[3]{\frac{\sum nd^3}{\sum n}}$	3	0	Arithmetic	Volume	Number	Volume-number mean, d_{30}	2.41	Refers to particle having average weight and is related inversely to N, the number of particles per gram of material
$\frac{\sum nd^2}{\sum nd}$	1	1	Arithmetic	Length	Length	Surface-length or length-weighted mean, d_1	2.41	No practical significance
$\frac{\sum nd^3}{\sum nd^2}$	1	2	Arithmetic	Length	Surface	Volume-surface or surface-weighted mean, d_{21}	2.57	Important pharmaceutically because inversely related to S_w , the specific surface
$\frac{\sum nd^4}{\sum nd^3}$	1	3	Arithmetic	Length	Weight	Weight-moment or volume-weighted mean, d_{40}	2.72	Limited pharmaceutical significance

*Modified from I. C. Edmondson, in H. S. Bean, J. E. Carless, and A. H. Beckett (Eds.), *Advances in Pharmaceutical Sciences*, Vol. 2, Academic Press, London, 1967, p. 950. With permission.



TABLE 18-4

CALCULATION OF STATISTICAL DIAMETERS FROM DATA OBTAINED BY USE OF THE MICROSCOPIC METHOD (NORMAL DISTRIBUTION)

Size Range (μm)	Mean of Size Range (μm)	Number of Particles in Each Size Range, n	nd	nd^2	nd^3	nd^4
0.50–1.00	0.75	2	1.50	1.13	0.85	0.64
1.00–1.50	1.25	10	12.50	15.63	19.54	24.43
1.50–2.00	1.75	22	38.50	67.38	117.92	206.36
2.00–2.50	2.25	54	121.50	273.38	615.11	1384.00
2.50–3.00	2.75	17	46.75	128.56	353.54	972.24
3.00–3.50	3.25	8	26.00	84.50	274.63	892.55
3.50–4.00	3.75	5	18.75	70.31	263.66	988.73
		$\sum n = 118$	$\sum nd = 265.50$	$\sum nd^2 = 640.89$	$\sum nd^3 = 1645.25$	$\sum nd^4 = 4468.95$

FONTE: MARTIN'S Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences (Chapter 18 – Micromeritics).



TABLE 18-6

CONVERSION OF NUMBER DISTRIBUTION TO WEIGHT DISTRIBUTION (LOG-NORMAL DISTRIBUTION)

(1) Size Range (μm)	(2) Mean of Size Range, d (μm)	(3) Number of Particles in Each Size Range, n	(4) Percent, n	(5) Cumulative Percent Frequency Undersize (Number)	(6) nd	(7) nd^2	(8) nd^3	(9) Percent nd^3 (Weight)	(10) Cumulative Percent Frequency Undersize (Weight)
2.0–4.0	3.0	2	1.0	1.0	6	18	54	0.03	0.03
4.0–6.0	5.0	32	16.0	17.0	160	800	4000	2.31	2.34
6.0–8.0	7.0	64	32.0	49.0	448	3136	21952	12.65	14.99
8.0–10.0	9.0	48	24.0	73.0	432	3888	34992	20.16	35.15
10.0–12.0	11.0	30	15.0	88.0	330	3630	39930	23.01	58.16
12.0–14.0	13.0	14	7.0	95.0	182	2366	30758	17.72	75.88
14.0–16.0	15.0	6	3.0	98.0	90	1350	20250	11.67	87.55
16.0–18.0	17.0	3	1.5	99.5	51	867	14739	8.49	96.04
18.0–20.0	19.0	1	0.5	100.0	19	361	6859	3.95	99.99
		$\sum n = 200$							



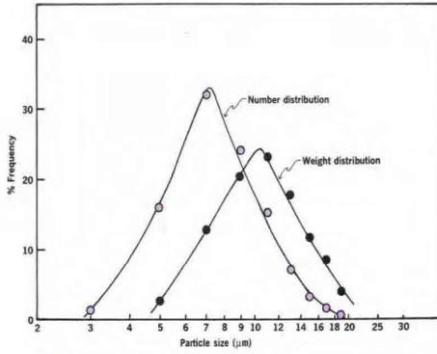


Fig. 18-4. Frequency distribution plot of the data in Table 18-6 showing log-normal relation.

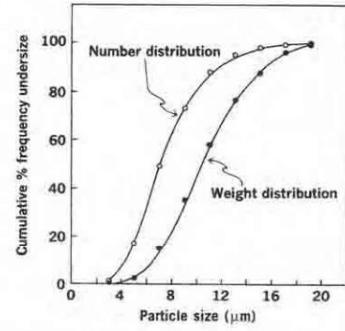


Fig. 18-3. Cumulative frequency plot of the data in Table 18-6.

