

# Considerações sobre misturas de pós farmacêuticos

## Considerations about pharmaceutical mixing indexes

Marcio Labastie\*

**RESUMO** – Uma revisão dos conceitos de base sobre misturas como operação é apresentada. Os diversos tipos de mistura, modelos matemáticos sugeridos para defini-los, a interação de mecanismos agindo no sentido de misturar e de segregar, as diversas maneiras de se avaliar a qualidade de uma mistura de pós são revistos de maneira a aplicá-los na caracterização dos vários modelos de misturadores industriais de uso farmacêutico.

**UNITERMOS** – Mistura; índices de mistura; misturadores industriais.

**SUMMARY** – A review of mixing basic concepts is presented. Several kinds of mixing, mathematic models derived, interaction of mechanisms favouring mix or segregation, possible ways to evaluate quality mixing powders are revised in order to characterize different models of pharmaceutical mixers.

**KEYWORDS** – Mixing; mixing indexes; industrial mixers.

### 1. DEFINIÇÃO

Uma mistura pode ser definida como o processo de distribuir diferentes partes de um sistema<sup>21</sup>. No caso dos fluidos, o comportamento desse processo é governado por três leis principais, a saber:

- 1) a lei de conservação das massas
- 2) a lei de conservação da energia
- 3) as leis do movimento.

Em um material granular, ao contrário, as partículas são intrinsecamente heterogêneas e as forças que asseguram sua estabilidade se distribuem de maneira desigual<sup>11</sup>. Com efeito, um meio granular não pode ser considerado como um fluido onde os grãos desempenhariam o papel de moléculas. Partículas sólidas não se agitam, a não ser por efeito de uma força externa. Contrariamente a um líquido, onde a agitação leva a misturas mais homogêneas, partículas granulares reagirão a uma vibração de diferentes maneiras.

Sabe-se que grãos de pós têm propriedades intrínsecas tais como densidade verdadeira, forma, resistência mecânica, etc. Por outro lado, quando associados entre eles, desenvolvem propriedades derivadas como, distribuição granulométrica, densidade aparente, fluidez ou compressibilidade.

### 2. TIPOS DE MISTURAS

**1) Mistura ideal:** é aquela em que as partículas de um dos componentes se distribuem de maneira perfeitamente homogênea e aleatória entre os outros componentes. É um estado ideal que, embora sempre se deseje atingir, raramente se consegue na prática porque para isso seria preciso que as propriedades das partículas fossem exatamente as mesmas.

**2) Mistura randomizada:** é o mais alto grau da homogeneidade que se obtém na prática, onde a probabilidade teórica de encontrar a mesma proporção dos componentes é a mesma em todos os pontos do sistema.

Lacey<sup>15</sup> demonstrou que essa probabilidade teórica pode ser definida pela relação

$$\sigma_i = \sqrt{\frac{a \cdot b}{n}} \quad (1)$$

onde  $\sigma_i$  é o desvio-padrão teórico,  $a$  e  $b$  são as proporções relativas dos dois componentes em uma mistura binária e  $n$  é o número total de partículas deste sistema. Por exemplo, supondo-se que  $a = 2\%$ ,  $b = 98\%$  e  $n = 20000$  partículas, esse valor será igual a:

$$\sigma_i = \sqrt{\frac{98.2}{20000}} = 0,099\%$$

Em outras palavras a variação de

homogeneidade entre duas amostras aleatórias, medida em termos de valor do desvio-padrão é inferior a 1 por 1000. Neste caso teórico supõe-se que todas as partículas dos dois componentes têm a mesma distribuição granulométrica e mesma densidade, o que raramente acontece.

Por outro lado, Delattre<sup>4</sup> demonstrou que, no caso de uma mistura ideal de partículas que só diferem pela cor, a proporção relativa dos componentes segue uma distribuição do tipo binomial, onde a probabilidade de achar  $x$  partícula de um componente em  $n$  partículas é igual a:

$$F(x, n) = C_n^x \cdot p^x (1-p)^{n-x} \quad (2)$$

Para considerar o efeito de diferença de tamanho particular dos componentes, Stange<sup>23</sup> derivou da distribuição binomial uma relação que exprime a variância teórica de uma mistura binária a partir dos dados de uma análise granulométrica por microscopia (distribuição de partículas por número):

$$\sigma_i^2 = \frac{p \cdot q}{M} \left\{ p \left[ W_q (\cdot + CV) \right] + q \left[ \cdot + (CV_p) \right] \right\} \quad (3)$$

onde  $p$  e  $q$  são as proporções relativas dos componentes,  $M$  é o peso da amostra,  $W_p$  e  $W_q$  são os pesos médios das partículas deter-

Recebido em 24/5/95

\*Pesquisador em Qualidade de Medicamentos, INCQS, Fundação Oswaldo Cruz

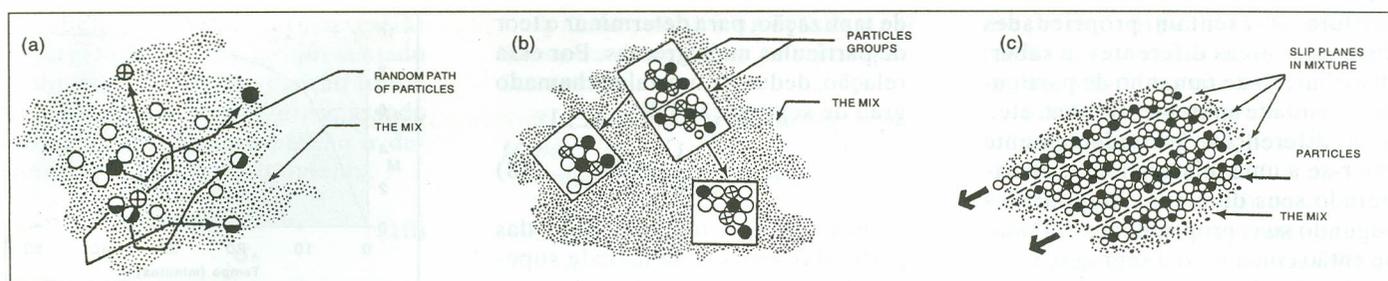


Figura 1 - Representação esquemática dos diferentes mecanismos observados quando de uma mistura: (a) difusão, (b) convecção e (c) cisalhamento.

minadas a partir de um histograma de distribuição e  $CV_p$  e  $CV_q$  são os coeficientes de variação dessas médias.

Poole *et al.*<sup>28</sup> propuseram uma expressão análoga para o caso onde a granulometria é estabelecida por tamisação, e as frações granulométricas expressas por peso:

$$\sigma^2_R = \frac{p \cdot q}{M} [p(\sum f_i m_i)_q + q(\sum f_i m_i)_p] \quad (4)$$

onde  $p$  e  $q$  são as proporções relativas em peso dos componentes,  $M$  o peso da amostra, e os termos  $(\sum f_i m_i)_q$  e  $(\sum f_i m_i)_p$  as médias ponderadas do peso desses componentes.

Johnson<sup>12,13,14</sup>, simplificou essas equações para os casos onde a proporção relativa de um dos componentes, por exemplo  $p$ , é muito menor ou infinitamente menor que o outro componente  $q$ . Se por exemplo  $p < 0,1\%$ , o valor de  $q$  se aproxima de 100% (portanto de 1) e nesse caso

$$\sigma^2_R = \sqrt{\frac{p}{M} (\sum f_i m_i)_p} \quad (5)$$

e se o valor de  $p$  está compreendido entre 1% e 10% tem-se que

$$\sigma^2_R = \sqrt{\frac{pq^2}{M} (\sum f_i m_i)_p} \quad (6)$$

**3) Mistura estruturada:** este conceito foi introduzido por Hersey<sup>8</sup>. Uma mistura estruturada é definida como aquela onde a unidade de mistura que apresenta a mesma composição que todas as outras unidades é a menor possível.

Para efeitos práticos, essa unidade corresponderá à forma farmacêutica que se deseja obter (um comprimido de 300 miligramas, por exemplo).

De acordo com Hersey<sup>9</sup>, na maioria dos casos uma mistura não é totalmente randomizada nem totalmente estruturada, mas situa-se entre os dois.

**4) Mistura total:** é o conceito mais recente e foi introduzido por Staniforth<sup>24</sup>. O modelo de Staniforth leva em conta o fenômeno de aderência de finas partículas de excipiente sobre grossas partículas de princípio ativo:

$$\sigma^2_T = \frac{(p + Fq - Fp) \cdot (q - Fq + Fp)}{N} \quad (7)$$

onde  $p$  e  $q$  são os componentes e  $Fp$  e  $Fq$  são as frações dos componentes  $p$  e  $q$  que aderem respectivamente sobre os outros componentes.

Pode-se observar que, na ausência de fenômenos de aderência,  $Fq$  e  $Fp$  são nulos, o que leva novamente à expressão (1).

### 3. MECANISMOS DE MISTURA

Os três principais mecanismos de um processo de mistura propostos por Lacey são:

**Difusão:** movimento das partículas individuais, que mudam de posição umas em relação às outras dada sua posição de equilíbrio instável ou por neutralizar cargas eletrostáticas por exemplo. Este tipo de mecanismo se aproxima daquele das moléculas dos fluidos e é característico dos misturadores de cuba móvel que giram em torno de um eixo<sup>18</sup>.

**Convecção:** movimento observado quando grupos de partículas se deslocam em um movimento conjunto. Este mecanismo é geralmente a consequência de uma agitação externa<sup>18</sup>.

**Cisalhamento:** movimento observado quando blocos de partículas deslizam em planos superpos-

tos. Este mecanismo é o mais eficaz no sentido de mudar de uma maneira global a configuração do sistema<sup>27</sup> (Figuras 1 e 2). É necessário observar que a condição prévia para permitir o movimento das partículas é a expansão da massa de pós, o que requer espaço suficiente do contrário a percolação das pequenas partículas através das mais grossas só será possível sob efeito de agitação mecânica<sup>27</sup>.

No caso de misturas de pós realizadas em misturadores correntes de uso farmacêutico em pequenas ou grandes dimensões, os mecanismos de convecção e cisalhamento são de longe os mais importantes.

O esquema seguinte (Figura 2) ilustra a analogia entre os conceitos de micromistura e macromistura, introduzidos por Hogg *et al.*<sup>10</sup> e os processos de difusão e convecção: o primeiro fragmenta e desloca, diminuindo as distâncias para que o segundo possa homogeneizar a concentração entre regiões adjacentes<sup>3</sup>.

### 4. SEGREGAÇÃO

Desde que as partículas em uma

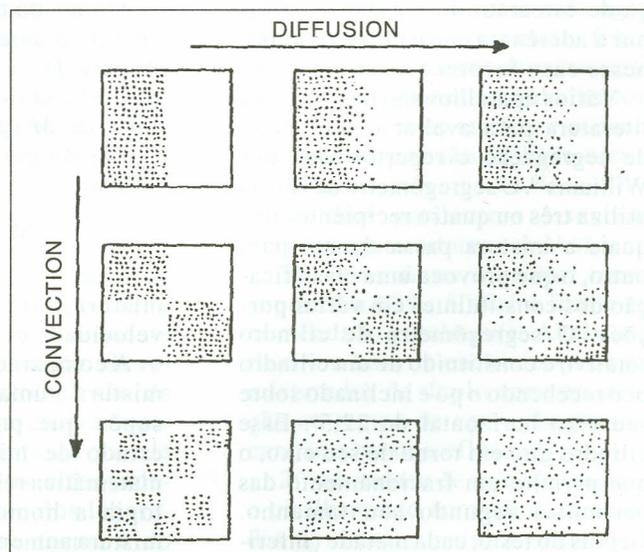


Figura 2 - Diferenciação esquemática entre os processos de difusão e convecção.

mistura apresentam propriedades físico-químicas diferentes, a saber: distribuição de tamanho de partícula, densidade aparente, fluidez, etc., essas diferenças vão evidentemente opor-se a uma mistura ideal, distribuindo seus diversos componentes segundo suas propriedades<sup>17</sup>. Pode-se então considerar a segregação e a randomização de uma mistura como duas tendências opostas que atuam dentro do sistema de uma maneira dinâmica<sup>6</sup>.

As diferenças de tamanho de partícula dos componentes são provavelmente um dos fatores mais influentes sobre o fenômeno de segregação. Olsen *et al* demonstraram que a velocidade de segregação segue uma cinética linear de acordo com a diferença de tamanho dos componentes<sup>20</sup>. Williams<sup>30</sup> observa o aparecimento de fenômenos de segregação a partir de diferenças de tamanho não maiores que 3%. A diminuição do teor em finos tende a diminuir a velocidade de segregação<sup>19</sup>.

No caso de partículas de densidades muito diferentes, a segregação aumenta se as partículas mais finas são também as mais densas. Existe portanto uma interação entre essas duas características.

Em misturas onde se observam fenômenos de aderência entre as partículas, as diferenças de tamanho granulométrico não favorecem tanto a segregação porque a aderência as neutraliza em parte. Pode suceder, no entanto, que tais forças de aderência sejam insuficientes, e nesse caso a segregação tende a aumentar<sup>24</sup>. Por exemplo, a presença de estearato de magnésio diminui a aderência entre as partículas e nesse caso favorece a segregação.

Vários aparelhos são descritos na literatura para avaliar o fenômeno de segregação e repertoriados por Williams<sup>30</sup>. O segregômetro de Harris utiliza três ou quatro recipientes nos quais a mistura passa de um para outro, o que provoca uma classificação dos constituintes em várias porções. O segregômetro de cilindro rotativo é constituído de um cilindro oco recebendo o pó e inclinado sobre seu eixo horizontal de 22,5°. Esse cilindro gira em torno de seu eixo, o que permite um fracionamento das partículas segundo seu tamanho. Depois do teste, cada metade (inferior e superior) do pó contido no cilindro é submetido a uma operação

de tamização, para determinar o teor de partículas mais grossas. Por essa relação, deduz-se um valor chamado grau de segregação DS:

$$DS = \frac{C_s - C_i}{C_s + C_i} \times 100 \quad (8)$$

onde  $C_s$  é o teor em peso das partículas grossas na metade superior da porção de pó e  $C_i$  é o teor em peso das partículas grossas na metade inferior.

Segundo Cartilier<sup>3</sup> este segregômetro é aquele que reproduz mais fielmente a segregação observada em um misturador de cuba móvel.

Enfim, os segregômetros de cisalhamento são os mais adaptados quando se deseja obter uma cinética de segregação. É constituído de uma cuba rotativa cujo fundo é obturado por uma tela de tamis e de uma cuba fixa destinada a receber a fração tamisada. Neste tipo de segregômetro, coloca-se uma porção de pó em grossas partículas dentro da cuba rotativa, recobrando-a de uma camada de partículas mais delgadas. Uma vez que a cuba começa a girar, as partículas finas vão migrar através da camada de grossas partículas e vão passar pelo tamis colocado entre a cuba rotativa e a outra cuba fixa ao fundo. As partículas se deparam nessa cuba fixa e são pesadas. A evolução de peso do pó recolhido ao longo do tempo é representada por uma curva que caracteriza o tempo de percolação.

## 5. AVALIAÇÃO DE UM PROCESSO DE MISTURA

Train<sup>27</sup> comparou o processo de mistura a uma cinética de 1ª ordem (Figura 3).

Desta curva pode-se deduzir o valor de  $M$  (grau de mistura) pela expressão geral das cinéticas de 1ª ordem:

$$M = A(1 - e^{-kt}) \quad (9)$$

onde  $A$  é a resistência inicial à mistura,  $t$  o tempo e  $k$  a constante de velocidade de homogeneização.

A comparação de um processo de mistura a uma cinética de 1ª ordem supõe que poder-se-ia aplicar ao estudo de misturas toda a teoria matemática resultante. Por essa analogia a homogeneização de uma mistura aumentaria ao longo do tempo até um ponto máximo onde permanecerá estável.

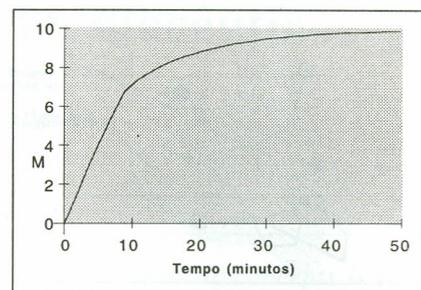


Figura 3 - Cinética de mistura

Todavia essa representação gráfica de um processo de mistura não é sempre correta porque não leva em conta os fenômenos de desmistura.

A utilização de índices numéricos para avaliar uma operação de mistura é mais corrente e de uma maneira geral reflete mais exatamente sua evolução. Os índices de mistura permitem avaliar a qualidade de uma mistura por comparação da variância experimental e da variância teórica mínima da mistura em estado randomizado ( $\sigma_R$ ). Outros índices preferem comparar a variância experimental com a variância teórica de um sistema totalmente separado ( $\sigma_0$ ). A Tabela I, extraída de Cartilier<sup>3</sup> reúne alguns dos mais de 30 índices reportados na literatura<sup>5</sup>.

A maioria destes índices foram derivados de modelos de sistemas binários sem considerar o tamanho de partícula ou densidade dos componentes. Segundo Lantz e Schwartz<sup>16</sup> estes índices são pouco úteis na prática. Fan e Wang<sup>5</sup> estabeleceram relações entre os nove índices mais correntes.

De acordo com Hersey<sup>7</sup> o melhor índice é aquele que leva em conta a variação do teor em princípio ativo

TABELA I  
Índices de mistura mais frequentes

Índices de Mistura	Limites	Autor
$M = \frac{\sigma_R}{\sigma}$	—	Lacey e Weidenbaum
$M = \frac{\sigma_0 - \sigma}{\sigma_0 - \sigma_R}$	—	Kramer
$M = \frac{\sigma_0^2 - \sigma^2}{\sigma_0^2 - \sigma_R^2}$	0 a 1	Lacey
$M = \frac{\sigma}{\sigma_R}$	> 1	Poole & Taylor

estabelecido pelas farmacopéias (margem de mistura), representado pelo valor do desvio-padrão limite  $\sigma_A$  que não deve ser ultrapassado em relação ao desvio-padrão  $\sigma$  determinado experimentalmente:

$$M = \frac{\sigma}{\sigma_A} \quad (10)$$

Buslik<sup>2</sup> observou que na determinação da homogeneidade das misturas é preciso considerar o tamanho de amostra tomada. Segundo ele, o tamanho ideal é aquele que permite obter um coeficiente de variação  $\leq 1\%$  sobre o teor do componente considerado. A homogeneidade de uma mistura será então o inverso deste valor  $W_1$ :

$$H = \frac{1}{W_1} \quad (11)$$

Pode-se concluir desta discussão que não existe o índice de mistura universal. O índice deve ser escolhido em função do objetivo que se quer atingir.

## 6. MISTURADORES INDUSTRIAIS

De maneira geral, os misturadores são utilizados em contínuo ou por lotes<sup>16</sup>.

Os misturadores por lote são de numerosos tipos e correntemente classificados de várias maneiras, seja pelo mecanismo preponderante (difusão, convecção, cisalhamento)<sup>29</sup> seja pelo sistema de agitação empregado<sup>31</sup>.

No primeiro caso são ditos "segregativos" (quando trabalham por difusão ou cisalhamento) ou "não-segregativos" (quando trabalham por convecção).

A segunda classificação é a mais corrente e considera os misturadores de acordo com o sistema de agitação: interno (um elemento de agitação dentro da massa de pós) ou externo (por simples rotação da cuba). Frequentemente acontece que os dois sistemas sejam utilizados ao mesmo tempo. A classificação torna-se então mais complexa.

De modo sumário, poderíamos classificar os tipos de misturadores segundo sua concepção mecânica:

### 1) Misturadores de cuba móvel

- misturadores cúbicos
- misturadores em V
- de duplo cone
- misturadores Turbula

2) *Cuba rotativa associada a um elemento de agitação ou separação interna*

3) *Cubas fixas com agitação interna:*

- misturadores de palhetas
- misturadores sigma
- misturadores planetários
- cônicos de espiral

4) *Cuba fixa com sistemas de agitação múltipla* (elemento de agitação mais agitador de grande potência)

5) *Misturadores a ar* (leitões fluidizados)

### 1) Os misturadores de cuba móvel

O princípio geral de funcionamento destes misturadores consiste em levar a massa de pós a um valor superior a seu ângulo de talude, o que a faz aluir sobre o fundo da cuba. Esse princípio de base já havia sido demonstrado para os misturadores de tambor rotativo, os primeiros e os mais simples<sup>18</sup>. Nesse tipo de misturadores, o movimento das partículas se faz por deslizamento e "queda em chuva". Nesse tipo de aparelhagem o movimento se faz em um só sentido e em uma só direção, o que empobrece notadamente a eficácia da operação.

Nesse gênero de aparelho, o mecanismo de mistura é limitado ao fenômeno de difusão e o cisalhamento se restringe à superfície do pó. Segundo Bruxelmane<sup>1</sup> quanto mais frequentemente se muda a direção da circulação do material, tanto mais planos de cisalhamento se formarão na massa de pós.

Um espaço reservado à mistura que seja simétrico favorece um deslocamento unilateral, enquanto que se o espaço for assimétrico, as partículas tendem a se deslocar em várias direções, o que aumenta sensivelmente o fenômeno de cisalhamento. A assimetria é portanto um fator geométrico não desprezível e que contribuirá consideravelmente à eficácia de um misturador. Os recipientes chamados "bins" são de forma próxima a de um cubo à exceção da forma afunilada da parede inferior e dos ângulos arredondados. Na automatização dos laboratórios industriais essa forma é do ponto-de-vista manutenção e volume unitário a mais apropriada. As

misturas realizadas por simples rotação dessas cubas devem ser seriamente validadas caso a caso.

Por essa razão, os misturadores cúbicos são pouco utilizados na indústria farmacêutica. Os misturadores em V, ao contrário, são utilizados mais correntemente.

Nos misturadores em V, dois cilindros se juntam para formar um "V". O aparelho gira em torno do eixo formado pelo plano dos dois cilindros. Essa geometria permite um grande número de vantagens:

- minimiza a fricção entre as partículas no caso de granulados muito frágeis;

- torna a misturador disponível em grandes capacidades;

- facilita as operações de carga e descarga;

- é fácil de limpar;

- sua manutenção é muito simples.

Nos misturadores em V o princípio de funcionamento consiste em

- dividir os pós em duas porções em um primeiro movimento

- desloca as porções divididas

- as reúne em um último movimento.

A operação de um misturador em V pode se resumir em três etapas: dividir, deslocar, reunir.

Entre as desvantagens desse tipo de misturador poderíamos citar:

- requer muito espaço para instalação;

- apresenta problemas de segregação quando se trabalha com pós de densidade e tamanho granular muito diferente;

- o cisalhamento é muito fraco para impedir o fenômeno de aglomeração de partículas muito finas;

- operações de pré-mistura serão necessárias quando se trabalha com princípios ativos em fraca concentração e os pós são de livre escoamento.

Os dois parâmetros essenciais para os misturadores em V são:

1° - *taxa de enchimento*: nunca superior a 60%; 50% é o limite recomendado geralmente. A tabela II ilustra a taxa de enchimento de um misturador de duplo cone em relação ao tempo de operação para alcançar a mesma eficácia<sup>16</sup>.

2° *velocidade de rotação*: embora o cisalhamento aumente a velocidades de rotação mais elevadas, a segregação aumentará também porque as finas partículas tenderão a manter-

**TABELA II**  
**Variação do tempo de mistura em**  
**um misturador duplo-cone em**  
**função de taxa de enchimento**

Taxa de enchimento	Tempo de mistura (minutos)
50	10
65	14
70	18
75	24
80	(não há mistura uniforme)

se em suspensão para depositar-se sobre a camada inferior de pó quando da parada do aparelho. Uma velocidade excessiva ocasionará também uma migração do pó para as extremidades do espaço interno, já que nessas condições a força centrífuga torna-se superior à força gravitacional, o que impede que as porções divididas voltem a reunir-se. Pode-se observar que os misturadores em V em escala piloto giram mais rápido que os misturadores industriais, porque a força centrífuga é proporcional à velocidade de rotação das extremidades.

Os misturadores de duplo-cone possuem mais ou menos as mesmas características que aquelas dos misturadores em V. Sua eficácia é no entanto considerada como inferior, dada sua maior simetria.

Enfim, os misturadores de tipo Turbula são constituídos de um recipiente cilíndrico que é submetido a um movimento alternativo comandado por dois eixos: um que o impele vigorosamente para o alto por uma das extremidades até um ponto máximo; nesse momento o comando se transfere para o outro eixo que repete o mesmo movimento à extremidade oposta de tal maneira que a trajetória descrita assemelha-se a uma espiral.

Na prática, a cada vez que uma extremidade é impelida vigorosamente, a outra tem seu movimento desacelerado e assim em diante, sucessivamente, o que provoca um turbilhão na massa de pós. A agitação é portanto tridimensional.

A velocidade do aparelho é regulada por um sistema de polias e correias de tamanhos sucessivos. As dimensões reduzidas do aparelho não o tornam muito comum a escala industrial.

Sinay e Tawashi<sup>22</sup> realizaram um estudo sobre esse tipo de misturadores e indicaram que a velocidades superiores a 50 rotações por

minuto a força centrífuga é grande demais para permitir uma homogeneização dos pós. As velocidades compreendidas entre 24 e 50 rpm, a força gravitacional torna-se preponderante, o que permite a interpenetração das partículas. Por outro lado, as taxas de enchimento da cuba mais favoráveis se situam entre 40% e 60%. A aplicação da equação que define o número de Reynolds lhes permitiu concluir que, cada vez que se dobra o comprimento da diagonal do aparelho, é preciso trabalhar com uma quantidade de pó 8 vezes maior bem como reduzir sua velocidade aproximadamente 3 vezes para chegar a uma eficácia comparável.

Os mesmos autores, em um trabalho anterior<sup>26</sup> compararam esse misturador a outros; a eficácia do misturador Turbula a escala piloto seria a melhor.

### 2) Misturadores de cuba móvel associados a um elemento de agitação

Os misturadores em V, assim como, os misturadores em duplo-cone podem ser modificados pela inserção de elementos de agitação. Em certos casos, esses elementos de agitação fazem parte de um sistema que permite levar líquidos de molhagem no seio da massa de pós. O elemento de agitação propriamente dito consiste de uma barra munida de lâminas que giram a grande velocidade.

A associação de um elemento de agitação interna às cubas móveis traz algumas vantagens:

1° - permite realizar simultaneamente operações de mistura e de granulação dentro do mesmo aparelho.

2° - o cisalhamento é muito maior: a qualidade da mistura é sensivelmente melhorada.

3° - elimina a necessidade de realizar operações de pré-mistura para os princípios ativos a baixa concentração.

Por outro lado, esses equipamentos apresentam também algumas desvantagens:

1° - a fricção entre as partículas aumenta também com o cisalhamento, o que limita o trabalho com granulados muito friáveis.

2° - a transposição de escala é mais complexa por suas condições particulares; a validação a nível industrial é obrigatória.

3° - são mais difíceis de limpar.

4° - a manutenção é também mais difícil e há perigo de contaminação do produto no ponto de inserção da barra dentro da cuba por má vedação das juntas.

### 3) Misturadores de cuba fixa com agitação interna

Os misturadores de palheta são constituídos por um sistema de barras metálicas dispostas em espiral, cujo número e raio são variáveis, mas sempre concêntricas. As palhetas são lâminas conectadas a um eixo que atravessa a cuba e realiza um movimento circular através de todo o espaço interno dessa cuba. O sentido dessas espirais é alternado: uma espiral esquerda, uma espiral direita.

O princípio de funcionamento consiste em mover os pós em duas direções opostas por um movimento contrário das duas barras helicoidais, de maneira a criar as condições de cisalhamento. Desse modo, os pós fazem um movimento de vai-e-vem horizontalmente e não se compactam em uma das extremidades. É um aparelho difícil de limpar e que emite muita poeira na atmosfera ambiente.

Melhores resultados foram obtidos com os misturadores sigma que seguem um movimento semelhante. Aqui o elemento de agitação é constituído de duas barras em forma de sigma instalados uma em oposição à outra e girando em torno de seu eixo. É um modelo de misturador que foi utilizado intensivamente durante os últimos anos, e que é muito adequado para pós que tornam-se duros e pesados pela molhagem (saís de ferro, por exemplo). A força exercida pelas duas barras é suficientemente grande para assegurar uma boa malaxagem e um cisalhamento superior ao dos misturadores de palheta. As barras são instaladas de maneira a raspar o fundo e as paredes da cuba, a uma distância muito reduzida, o que elimina os espaços mortos presentes no misturador de palheta. É principalmente utilizado no caso de operações de granulação úmida e com o objetivo de realizar uma moagem dos aglomerados (massas úmidas, cremes, etc).

Para pós secos esse modelo é considerado superado devido à emissão de poeira, bem como, a dificuldade

de de limpá-lo convenientemente, o que o torna pouco compatível com as modernas regras de GMP.

Os misturadores planetários associam dois tipos de movimento: rotação e translação. A translação é realizada por meio do eixo que contém as palhetas, as quais giram também em torno do seu próprio eixo. A trajetória descrita assemelha-se aos movimentos de um planeta a girar sobre si mesmo e descrevendo um círculo ao redor de um astro central. Em consequência, não há espaços mortos nesse tipo de aparelhagem.

Ele é igualmente muito mais fácil de manipular e de limpar que os modelos precedentes. O fundo da cuba é hemisférico e a própria cuba é retirável; apresenta um alto nível de cisalhamento.

Sua desvantagem é seu tamanho reduzido, inadequado para grandes produções.

Enfim, o misturador cônico de espiral compõem-se de uma cuba cônica e de um elemento de agitação em forma de parafuso de Arquimedes situado ao longo da parede. O formato cônico da cuba faz os pós se escoarem para o fundo sob ação da gravidade, enquanto que a rotação do parafuso sobre ele mesmo tende a levar os pós para o alto. A mistura se faz então por contracirculação. Além disso, esse parafuso faz um movimento de raspagem circular ao longo da parede da cuba.

A taxa de cisalhamento nesse tipo de misturador é moderada, e sua instalação requer muito espaço. Todavia ele tem a grande vantagem de uma perfeita uniformidade de efeitos e não importa qual e o tamanho de lote de produto ou do próprio equipamento, o que o torna o aparelho de escolha para trabalhos de transposição de escala.

#### 4) Misturadores de sistemas de agitação múltipla

Esse tipo de misturador é representado pelos Gral-Processors e Roto-Granuladores. O sistema de agitação é composto de dois elementos: uma grande lâmina em forma de âncora que gira a baixa velocidade raspando o fundo da cuba para não deixar espaços mortos e faz circular os pós graças a um agitador de alta velocidade (chopper) acionado por um motor separado e

disposto lateralmente. Estes misturadores permitem uma operação de mistura eficaz e rápida, bem como uma granulagem simultânea, em alguns minutos. O granulado produzido é normalmente muito uniforme. A desvantagem dos misturadores de sistemas de agitação múltipla consiste nas limitações de seu tamanho, pouco adequado para trabalhar com grandes lotes de produto.

#### 5) Misturadores de leito fluidizado

Nesse tipo de misturadores é o ar o elemento de agitação. Em uma grande cuba estacionária grandes correntes de ar são insufladas de maneira a pôr em suspensão as partículas a um certo ponto onde em seguida elas voltam a cair sob ação da gravidade para serem novamente postas em suspensão. A principal vantagem desse sistema é a ausência de fricção das partículas entre elas a um nível de cisalhamento suficiente.

A pequena segregação nesse processo é consequência das finas partículas que se prendem sobre os filtros de tecido do equipamento. Ao fim da operação, o filtro é sacudido e essas partículas se depositam à superfície do leito de pós. Esse efeito não apresenta grande importância.

O custo de equipamento e de sua instalação, bem como, sua manutenção e o espaço que ele ocupa são suas grandes desvantagens.

#### 6) Misturadores em contínuo

As operações em contínuo se encontram cada vez mais na indústria farmacêutica, embora a fabricação por lotes seja ainda a mais importante. No caso de misturas, o método em contínuo apenas se justifica se a operação unitária de mistura for superior a 8 horas por dia. A mistura em contínuo se torna com um tal volume horário, o sistema mais econômico.

A adoção de um sistema de mistura em contínuo implica da mesma forma

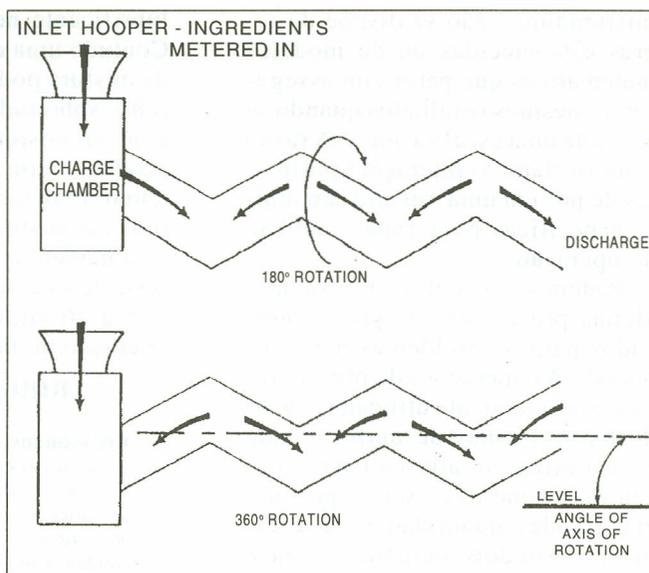


Figura 4- Misturador contínuo zig-zag

em diversos níveis de automatização para alimentação da máquina, recipientes de transporte e pesagem, etc., de maneira que sejam suficientemente flexíveis para regular a cadência do processo. De qualquer maneira, esta operação unitária não é o melhor método para materiais que apresentem forte tendência à segregação.

Um misturador em contínuo é geralmente do tipo "zig-zag", concebido, na verdade, como uma série de misturadores em V em seqüência. O eixo do aparelho em forma de zig-zag gira em torno de seu eixo. A cada revolução, os pós contidos em uma das pernas de cada V refluem em direção à perna anterior onde se misturam ao seu conteúdo, enquanto que o conteúdo contrário cai em direção à perna seguinte, sob o mesmo efeito. Sendo o eixo de rotação inclinado, o movimento de mistura só se faz para a frente, rumo à extremidade de descarga.

A capacidade destes aparelhos é enorme (até 500 toneladas por hora)<sup>16</sup>.

#### 7. CONCLUSÕES

A transposição de escala de uma operação de mistura se faz ainda de maneira empírica. Salvo se se utilizam os misturadores cônicos de espiral, os resultados obtidos em escala piloto frequentemente não se reproduzem em escala industrial. Sinay e Tawashi<sup>22</sup> propuseram um modelo matemático para a transposição de escala de um misturador Turbula, mas esse tipo de aparelho não tem utilização intensiva industrialmente. Para a maior parte dos

misturadores, não se dispõe de regras estabelecidas ou de modelos matemáticos que permitam assegurar os mesmos resultados quando se passa de uma escala a outra. A razão é muito clara: as interações partículas de pós em uma mistura são muito específicas para cada condição de operação.

Podem-se encontrar, no entanto, alguns procedimentos gerais indicados para os problemas mais comuns<sup>16</sup>. As operações de pré-mistura são normalmente utilizadas quando há problemas de uniformidade de um princípio ativo a baixa concentração que deve ser dispersado em grandes quantidades de excipiente. Se os dois componentes apresentam uma diferença excessiva de granulometria, pode-se recorrer à trituração do princípio ativo com uma fração de excipiente, seja 25% do total. Esta operação pode ser executada em um moinho de tipo Fitzpatrick e o material triturado é passado por um tamis de fina abertura de malha (20 a 40 mesh). Acrescenta-se em seguida uma quantidade de excipiente suficiente para chegar a 50% do total e mistura-se durante 10 a 15 minutos em um misturador de baixa velocidade. A quantidade restante é adicionada e se realiza então a mistura final.

Às vezes a pré-mistura pode ser substituída por um simples aumento do nível de cisalhamento. Os misturadores com um elemento de agitação interna tem uma agitação suficientemente intensa para dispersar pequenas quantidades de um componente nos outros.

Os misturadores de agitação a alta velocidade (Gral-Processor, Roto-granulador) são os equipamentos de escolha quando se trabalha com pós coesivos e de alta densidade. Algumas experimentações prévias serão porventura necessárias para ajustar o nível de cisalhamento. Os misturadores de leito fluidizado dão também bons resultados para esse tipo de problema.

Lubrificantes como o estearato de magnésio têm a propriedade de se aglomerar quando a mistura é submetida a forças de agitação demasiado intensas. Esse fenômeno pode acarretar problemas de fluidez na fase de compressão. Os formuladores freqüentemente tendem a aumentar a quantidade de

lubrificante nessas circunstâncias. Contudo uma diminuição do tempo de mistura poderia corrigir esse defeito, sobretudo quando se trabalha com um misturador de alto nível de cisalhamento. Poder-se-ia mesmo tentar realizar a operação em um tipo de misturador de mais baixo cisalhamento. Um último recurso seria de só acrescentar o lubrificante 5 a 10 minutos antes do fim da operação de mistura.

## BIBLIOGRAFIA

1. **Bruxelmann, M.** *Agitation des produits granulaires et pulvérulents - propriétés d'écoulement et mécanismes de mélange des poudres - examen de quelques mélangeurs*, Les formes galéniques solides, Liège, 25 de maio de 1984.
2. **Buslik, D.** A proposed universal homogeneity and mixing index. *Powder Technol.* 7:111-116 (1973).
3. **Cartilier, L.** *Contribution à l'étude du mélange des poudres à principe actif cohésif et faiblement dosé*. Tese de Doutorado à Université Libre de Bruxelles, (1989).
4. **Delattre, I.** *Aspects théoriques et pratiques de la formulation de comprimés à faible dose médicamenteux par compression directe*, pg 61-71. Tese de Doutorado à Universidade de Liège (1974).
5. **Fan, L. T. & Wang, R. H.** Onmixing indexes. *Powder Technol.* 11:27-32 (1975).
6. **Faiman, M. D. & Rippie, E. G.** Segregation Kinetics of particulate solids systems III: dependance on agitation intensity. *J. Pharm. Sci.* 54: 719-722 (1965).
7. **Hersey, J. A.** Monitoring homogeneity. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1: 119-132 (1974-75).
8. **Hersey, J. A.** Ordered mixing: a new concept in powder mixing practice. *Powder Technol.* 24: 251-256 (1979).
9. **Hersey, J. A. Thiel, W. J. & Young, C. C.** Partially ordered-randomised powder mixtures. *Powder Technol.* 24:251-256 (1979).
10. **Hogg, R., Mempel, G. & Fuerstenau, W.** The mixing of trace quantities into particulate solids. *Powder Technol.* 2: 223-228 (1968-69).
11. **Jaeger, A. M. & Nagel, S. R.** La physique de l'état granulaire. *La Recherche*, 23: 1280-1387 (1992)
12. **Johnson, M. C. R.** Particle size distribution of the active ingredient for solid dosage forms of low dosage. *Pharm. Acta Helvet.* 47:546-559 (1972).
13. **Johnson, M. C. R.** Particle size requirements related to content uniformity of solid dosage forms. *J. Pharm. Sci.* 63:1961-1963(1974).
14. **Johnson, M. C. R.** The effect of particle size upon mixture homogeneity. *Pharm. Acta Helvet.* 50: 60-63 (1975).
15. **Lacey, P. M. C.** Developments in the theory of particle mixing. *J. Appl. Chem.* 4: 257-268 (1954).
16. **Lantz, R. J. & Schwartz, J. B.** *Mixing in Pharmaceutical dosage forms: Tablets* (vol. 2) pg 1-71. 2ª edição, Marcel Dekker, Nova York (1990).
17. **Lawrence, L. R. & Riddow, J. K.** Powder segregation during die filling. *Powder Technol.* 2: 253-259 (1968-69).
18. **Merle, C. & Pourcelot, Y.** Le mélange des poudres. in *Galenica 6:Poudres et formes unitaires obtenues par division ou agglutination - Formes solides orales* (vol. I), pg 239-264, Techniques et Documentation (Lavoisier), Paris (1984).
19. **Olsen, J. L. & Rippie, E. G.** Segregation kinetics of particulate solids systems I: influence of particle size and particle size distribution. *J. Pharm. Sci.* 53: 147-150 (1964).
20. **Olsen, J. L. & Rippie, E. G.** Segregation kinetics of particulate solids systems II: particle density-size interactions and wall effects. *J. Pharm. Sci.* 53: 1360-1363 (1964).
21. **Rippie, E.** *Mixing em Lachman, L.; Lieberman, H.A. & Kaning, J.L.: The theory and practice of Industrial Pharmacy*, Lea & Febiger, Philadelphia, pg 82-99 (1970).
22. **Sinay, Y. & Tawashi, R.** Etude modéle de mélanges solides-solides: facteurs dynamiques et géométriques. *Pharm. Acta Helvet.* 47: 265-272 (1972).
23. **Stange, K.** Die mischgüte einer zufalls-mischung als grundlage zur benerteilung von mischversuchen. *Chemie Ing. Technol.* 26: 331-337 (1954).
24. **Staniforth, J. N., Rees, J. E., Lai, F. K. & Hersey, J. A.** Interparticle force in binary and ternary ordered powder mixes. *J. Pharm. Pahrmacol.* 34: 141-145 (1982).
25. **Staniforth, J. N.** Total mixing *Int. J. Pharm. Technol. & Prod. Mfr.* 2: 7-12 (1981).
26. **Tawashi, R. & Speiser, P.** Einfluss der teilchengrösse beim mischen on pulverem. *Pharm. Acta Helvet.* 38: 310-317 (1963).
27. **Train, D.** Mixing of pharmaceutical solids: the general approach. *J. Am. Pharm. Ass. (Sci. Ed.)* 49: 256-271 (1960).
28. **Verraes, J. & Kinget, P.** Le mélange structuré. *J. Pharm. Belg* 34: 297-307 (1979).
29. **Williams, J. C.** The mixing of dry poders. *Powder Technol.* 2: 13-20 (1968-69).
30. **Williams, J. C.** The segregation of particulate materials - a review. *Powder Technol.* 15: 245-251 (1976).
31. **Yip, C. W. & Hersey, J. A.** Ordered or random mixing: choice of system and mixer. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 3: 429-438 (1977).