

# Físico-Farmácia Aula 325 — Dimensionamento e Validação de Tampões Fisiológicos Compatíveis: Acetato, Citrato e Fosfato — Foco Avançado Parte 33

Por Cristiano Ricardo · Publicado em 18/02/2025

Aula 325 do Curso Completo de Físico-Farmácia e Engenharia com Prof. Cristiano Ricardo:  
Dimensionamento e Validação de Tampões Fisiológicos Compatíveis: Acetato, Citrato e Fosfato  
— Foco Avançado Parte 33. Termodinâmica, fenômenos interfaciais, reologia, processos  
industriais e 10 imagens técnicas.

Versão online e eventuais atualizações:

<https://cristianoricardo.com/post/fisico-farmacia-aula-325-dimensionamento-e-validacao-de-tampoes-f>

---

Físico-Farmácia · Engenharia Química de Formulações · Módulo 11: Eletrólitos, Força Iônica e  
Sistemas Tampão

Aula 325 de 366 · Dimensionamento e Validação de Tampões Fisiológicos Compatíveis: Acetato,  
Citrato e Fosfato — Foco Avançado Parte 33

Diretriz Acadêmica Avançada para Farmácia e Engenharia Química · Ciclo de Formação 2025 ·  
Prof. Cristiano Ricardo

Esta 325ª aula do Curso Completo de Físico-Farmácia e Engenharia Química de Processos Farmoquímicos aprofunda o domínio analítico, físico-químico e industrial sobre Dimensionamento e Validação de Tampões Fisiológicos Compatíveis: Acetato, Citrato e Fosfato — Foco Avançado Parte 33, inserido no escopo de Lei de Debye-Hückel, Equação de Van Slyke, Tonicidade e Efeito Salino. A física e a química farmacêutica modernas convergem para a modelagem rigorosa dos fenômenos de transporte, equilíbrios termodinâmicos de fases, reologia de formulações e termodinâmica estatística interfacial, estabelecendo os pilares fundamentais para o desenvolvimento de sistemas de liberação convencionais e carreadores nanotecnológicos de última geração com reprodutibilidade absoluta e estabilidade validada.

## 1. Fundamentação Teórico-Conceitual e Modelagem Físico-Química

O domínio da físico-farmácia constitui a interface mais nobre entre a termodinâmica fundamental, a mecânica dos fluidos e a farmacotécnica de precisão. Na perspectiva da ciência farmacêutica, cada propriedade molecular do ingrediente farmacêutico ativo (IFA), como seu momento dipolo, energia reticular cristalina, polarizabilidade e raio de van der Waals, dita a sua suscetibilidade à solvatação e permeabilidade biológica. Na perspectiva da

engenharia química, esses mesmos atributos físico-químicos regem a perda de carga em tubulações sanitárias, a potência consumida por impelidores em reatores industriais e a cinética de transferência de massa durante as operações de cristalização e secagem.

No estudo específico de dimensionamento e validação de tampões fisiológicos compatíveis: acetato, citrato e fosfato — foco avançado parte 33, a análise físico-química contempla a determinação precisa das variáveis de estado (pressão, temperatura, potencial químico  $\mu$  e fração molar  $x$ ). As interações intermoleculares de curto e longo alcance, quantificadas pelas forças atrativas de London-van der Waals, pontes de hidrogênio e repulsões coulombianas de dupla camada elétrica, governam a integridade coloidal e a estabilidade molecular ao longo de toda a cadeia logística do medicamento.

Postulado Físico-Farmacêutico: Nenhuma forma farmacêutica pode atingir eficácia terapêutica consistente se os fenômenos físico-químicos de transição de fase, escoamento reológico e difusão em interfaces não forem rigorosamente controlados sob a ótica da engenharia de processos.

Figura Técnica 325.1 — Eletrólitos, Força Iônica e Sistemas Tampão: Diagrama teórico de equilíbrio termodinâmico, potenciais moleculares e cinética físico-química fundamental.

## 2. Equações Fundamentais, Fenômenos de Transporte e Dedução Matemática

A formalização matemática dos sistemas físico-farmacêuticos viabiliza a transição de formulações empíricas para a modelagem mecanicista baseada em princípios primeiros. Para Dimensionamento e Validação de Tampões Fisiológicos Compatíveis: Acetato, Citrato e Fosfato — Foco Avançado Parte 33, destacam-se as seguintes correlações fundamentais:

- **Balanço de Energia Livre e Critério de Espontaneidade:** A relação  $\Delta G = \Delta H - T \Delta S$  define a viabilidade de formação de sistemas dispersos, micelas e dispersões sólidas poliméricas. Processos associados a  $\Delta G$  negativo ocorrem espontaneamente sob controle entrópico ou entálpico.
- **Transporte de Massa e Fluxo Difusional de Fick:** Pela primeira lei de Fick, o fluxo difusional  $J = -D \cdot (dC/dx)$  é diretamente proporcional ao coeficiente de difusão de Stokes-Einstein ( $D = k_B T / (6\pi\eta r)$ ) e ao gradiente de concentração através da membrana ou camada limite.
- **Termodinâmica Interfacial e Equação de Young-Laplace:** A diferença de pressão  $\Delta P = \gamma \cdot (1/R_1 + 1/R_2)$  através de superfícies curvas governa a pressão interna de gotículas em nanoemulsões e a capilaridade em leitos de pós porosos durante a granulação.
- **Cinética de Dissolução e Difusão de Nernst-Brunner:** A velocidade de dissolução  $dM/dt = (D \cdot A/h) \cdot (C_s - C)$  demonstra matematicamente que o aumento da área superficial específica ( $A$ ) por micronização e a manutenção de condições sink ( $C \ll C_s$ ) são imperativos para acelerar a

liberação biofarmacêutica.

### 3. Operações Unitárias Industriais e Engenharia de Processos Farmoquímicos

A engenharia de processos traduz os parâmetros de físico-farmácia em condições operacionais de escala industrial (tanques de mistura encamisados, reatores batelada e contínuos, moinhos de jato micronizadores, homogeneizadores de alta pressão e liofilizadores farmacêuticos industriais). No contexto de Dimensionamento e Validação de Tampões Fisiológicos Compatíveis: Acetato, Citrato e Fosfato — Foco Avançado Parte 33, são mandatórios os seguintes cuidados de engenharia:

Balanço Hidrodinâmico e Parâmetros Operacionais Críticos

1. Cisalhamento e Escalonamento em Tanques Misturadores: Em sistemas polifásicos (emulsões e suspensões), a taxa de cisalhamento local junto às pás do impelidor tipo rotor-estator atinge valores superiores a  $10.000\text{ s}^{-1}$ . A potência por unidade de volume ( $P/V$ ) deve ser estritamente dimensionada para evitar quebra excessiva de cadeias poliméricas termossensíveis ou aquecimento descontrolado por atrito viscoso.
2. Transferência Térmica e Refrigeração em Jaqueta: Reações de precipitação e neutralização exotérmicas exigem cálculo rigoroso do coeficiente global de transferência de calor ( $U$ ), impedindo a formação de pontos quentes locais (hotspots) que induzem degradação térmica do fármaco ou desestabilização de tensoativos não iônicos acima de seu ponto de névoa (cloud point).
3. Fluidodinâmica Computacional CFD e Padrões de Mistura: A modelagem matemática por CFD previne a existência de zonas mortas de escoamento e vórtices centrais que causam aeração espumante e oxidação precoce de ativos lábeis.

Figura Técnica 325.2 — Eletrólitos, Força Iônica e Sistemas Tampão: Fluxograma operacional industrial, instrumentação em linha e controle de processos de formulação farmacêutica.

### 4. Matriz Termodinâmica, Parâmetros Reológicos e Especificações Farmacopeicas

A tabela a seguir sistematiza as propriedades físico-químicas, descritores reológicos e métricas de controle analítico indispensáveis para o desenvolvimento e controle de qualidade lote a lote em Eletrólitos, Força Iônica e Sistemas Tampão:

#### Tabela

Propriedade Físico-Química | Faixa Típica / Unidade SI | Significado na Farmácia Clínica | Significado na Engenharia Química

Tensão Interfacial ( $\gamma$ ) | 1,0 a 25,0 mN/m | Facilita a dispersão gastrointestinal e emulsificação espontânea com bile. | Governa a energia mecânica de homogeneização e consumo de potência.

Potencial Zeta ( $|\zeta|$ ) | > 30 mV (positivo ou negativo) | Assegura suspensão uniforme sem formação de aglomerados compactos tóxicos. | Repulsão eletrostática prevenindo floculação rápida e colapso de fase.

Viscosidade Aparente ( $\eta$ ) | 50 a 5.000 mPa\*s | Controla o tempo de residência na mucosa e a palatabilidade de xaropes. | Cálculo de perda de carga, regime de escoamento e seleção de bombas.

Tamanho Médio de Partícula ( $d_{50}$ ) | 100 nm a 45 micrometros | Determina a velocidade de dissolução e absorção oral ou pulmonar. | Eficiência de micronização, entupimento de bicos e sedimentação.

Capacidade Tamponante ( $\beta$ ) | 0,01 a 0,10 mol/(L\*pH) | Evita dor e queimação na administração parenteral ou oftálmica. | Controle de corrosão de aço inoxidável 316L e estabilidade química.

## 5. Boas Práticas de Fabricação GMP, Controle de Qualidade e Conformidade ICH

Qualidade por Design (QbD) e Diretrizes Regulatórias Oficiais

Quality by Design (ICH Q8 / Q9): A abordagem contemporânea preconiza a identificação prévia do Perfil Alvo do Produto de Qualidade (QTPP) e dos Atributos Críticos de Qualidade (CQAs). No escopo de Dimensionamento e Validação de Tampões Fisiológicos Compatíveis: Acetato, Citrato e Fosfato — Foco Avançado Parte 33, parâmetros operacionais críticos (CPPs) como rotação de agitação, temperatura de emulsificação e perfil de pressão de vácuo são integrados a um Espaço de Projeto (Design Space) estatisticamente validado por metodologia de superfície de resposta (DoE).

Tecnologia Analítica de Processo (PAT): Implementação de sondas espectroscópicas em tempo real (NIR - Infravermelho Próximo, Raman e FBRM - Medição de Refletância de Feixe Focado) imersas diretamente no tanque de processo. Essa instrumentação possibilita o monitoramento in-line da transição polimórfica, distribuição de tamanho de cristais e homogeneidade de mistura, reduzindo desvios de processo e eliminando quarentenas analíticas demoradas.

## 6. Galeria Didática e Carrossel Interativo com 7 Cartões Técnicos de Fixação

Navegue pelos 7 cartões técnicos de alta resolução abaixo, elaborados com tipologia ampliada e contraste técnico para sintetizar conceitos estruturais, equações-chave e diretrizes operacionais de Eletrólitos, Força Iônica e Sistemas Tampão. Clique nas setas laterais ou deslize para visualizar em modo expandido:

Recurso Didático Interativo: Os 7 cartões do carrossel acima consolidam princípios

fundamentais de físico-farmácia e engenharia química para memorização e consulta em bancada e planta industrial.

## 7. Problemas Numéricos de Físico-Farmácia e Engenharia com Resolução Comentada

### Problema 1: Cálculo da Capacidade Tamponante beta pela Equação de Van Slyke

Deseja-se preparar um tampão fosfato farmacêutico pH 7,20 com concentração molar total  $C = 0,080$  mol/L de espécies fosfato. Sabendo que o  $pK_{a2}$  do ácido fosfórico ( $H_2PO_4^- / HPO_4^{2-}$ ) é 7,20 a 25 °C e a constante de dissociação  $K_a = 10^{-7,20} = 6,31 \times 10^{-8}$ , calcule a capacidade tamponante teórica (beta) desse sistema pela equação de Van Slyke e avalie sua adequação para uso injetável.

#### Resolução Comentada Passo a Passo:

Pela equação fundamental de Van Slyke:

$$\beta = 2,303 \cdot C \cdot \left[ \frac{K_a \cdot [H^+]}{(K_a + [H^+])^2} \right].$$

Como o pH desejado é exatamente igual ao  $pK_a$  ( $pH = pK_a = 7,20$ ):

$$[H^+] = K_a = 6,31 \times 10^{-8} \text{ mol/L}.$$

$$\text{Portanto: } K_a \cdot [H^+] = K_a^2.$$

$$\text{O denominador torna-se: } (K_a + K_a)^2 = (2 \cdot K_a)^2 = 4 \cdot K_a^2.$$

$$\text{A fração simplifica-se para: } K_a^2 / (4 \cdot K_a^2) = 1 / 4 = 0,25.$$

$$\beta_{\text{max}} = 2,303 \cdot C \cdot 0,25 = 0,57575 \cdot C.$$

$$\text{Para } C = 0,080 \text{ mol/L:}$$

$$\beta = 0,57575 \cdot 0,080 = 0,04606 \text{ mol/(L} \cdot \text{unidade de pH)} (\sim 0,046).$$

A faixa ideal recomendada para formulações parenterais situa-se entre 0,01 e 0,10. O valor  $\beta = 0,046$  confere excelente estabilidade contra variações de pH no armazenamento sem causar dor ou irritação tecidual após infusão intravenosa.

### Problema 2: Cálculo de Tonicidade pelo Método do Equivalente em NaCl

Prescreve-se 100 mL de uma solução oftálmica isotônica contendo 1,5% (p/v) de nitrato de pilocarpina ( $E = 0,23$ ) e 0,5% (p/v) de tartarato de brimonidina ( $E = 0,16$ ). Calcule a quantidade exata de cloreto de sódio puro (NaCl) em gramas que deve ser adicionada à formulação para torná-la perfeitamente isotônica com o fluido lacrimal (0,9% de NaCl).

#### Resolução Comentada Passo a Passo:

1. Massa de NaCl necessária para tornar 100 mL de água pura isotônica:

$$\text{Massa}_{\text{total\_NaCl}} = 0,9 \text{ g (pois } 0,9\% \text{ de } 100 \text{ mL} = 0,900 \text{ g)}.$$

2. Contribuição osmótica dos fármacos pelo método do equivalente E:

$$\text{Massa de pilocarpina} = 1,5 \text{ g em } 100 \text{ mL. Contribuição osmótica em NaCl} = 1,5 \text{ g} \cdot 0,23 = 0,345 \text{ g de NaCl}.$$

$$\text{Massa de brimonidina} = 0,5 \text{ g em } 100 \text{ mL. Contribuição osmótica em NaCl} = 0,5 \text{ g} \cdot 0,16 = 0,080$$

g de NaCl.

Total de equivalente em NaCl fornecido pelos ativos =  $0,345 + 0,080 = 0,425$  g de NaCl.

3. Massa residual de NaCl a adicionar:

$\text{NaCl}_{\text{a adicionar}} = 0,900 \text{ g} - 0,425 \text{ g} = 0,475 \text{ g}$  de NaCl.

Pesando-se e dissolvendo-se 0,475 g de NaCl em água destilada q.s.p. 100 mL, o colírio atinge exatos 290 mOsm/L, prevenindo ardor ocular e dano corneal.

## 8. Glossário Técnico e Diretrizes de Integração Farmácia-Engenharia

Glossário Físico-Farmacêutico Especializado:

- **Potencial Químico ( $\mu$ ):** Derivada parcial da energia livre de Gibbs em relação ao número de mols de um componente sob temperatura e pressão constantes; força motriz termodinâmica universal para difusão e equilíbrio de fases.
- **Camada Difusional de Nernst-Brunner:** Filme líquido estagnado adjacente à superfície do sólido onde o transporte de soluto ocorre exclusivamente por difusão molecular molecular passiva.
- **Pseudoplasticidade (Shear-Thinning):** Propriedade reológica de fluidos não newtonianos em que a viscosidade diminui continuamente conforme a taxa de cisalhamento aplicada aumenta.
- **Potencial Zeta (zeta):** Diferencial de potencial eletrostático existente no plano de cisalhamento hidrodinâmico entre a superfície de uma partícula coloidal e o seio do meio dispersante.
- **Amadurecimento de Ostwald (Ostwald Ripening):** Crescimento espontâneo de cristais ou gotículas maiores em detrimento da dissolução de entidades menores devido à maior pressão de vapor e solubilidade dos raios de curvatura diminutos.

Diretriz Complementar · Integração Físico-Farmácia e Engenharia Química:

A sinergia entre o farmacêutico formulador e o engenheiro químico de processos representa a chave mestra para o sucesso na transposição de escala laboratorial para a indústria farmacêutica 4.0. Enquanto o farmacêutico domina a estabilidade molecular, o perfil biofarmacêutico BCS, a tolerabilidade tecidual e os requisitos farmacopeicos, o engenheiro químico projeta a dinâmica de escoamento, o balanço de energia dos reatores, a eficiência de secagem e a integridade de embalagens industriais. Essa colaboração interdisciplinar previne falhas caras de cristalização, sinérese em géis e quebra de emulsões, viabilizando medicamentos com máxima eficácia clínica e segurança aos pacientes.