

# Físico-Farmácia Aula 215 — Modelo Matemático de Higuchi para Liberação de Fármacos a partir de Matrizes Heterogêneas — Foco Avançado Parte 22

Por Cristiano Ricardo · Publicado em 10/01/2023

Aula 215 do Curso Completo de Físico-Farmácia e Engenharia com Prof. Cristiano Ricardo: Modelo Matemático de Higuchi para Liberação de Fármacos a partir de Matrizes Heterogêneas — Foco Avançado Parte 22. Termodinâmica, fenômenos interfaciais, reologia, processos industriais e 10 imagens técnicas.

Versão online e eventuais atualizações:

<https://professor.cristianoricardo.com/post/fisico-farmacia-aula-215-modelo-matematico-de-higuchi-para-libera>

---

Físico-Farmácia · Engenharia Química de Formulações · Módulo 08: Difusão, Permeabilidade e Liberação de Fármacos

Aula 215 de 366 · Modelo Matemático de Higuchi para Liberação de Fármacos a partir de Matrizes Heterogêneas — Foco Avançado Parte 22

Diretriz Acadêmica Avançada para Farmácia e Engenharia Química · Ciclo de Formação 2023 · Prof. Cristiano Ricardo

Esta 215ª aula do Curso Completo de Físico-Farmácia e Engenharia Química de Processos Farmoquímicos aprofunda o domínio analítico, físico-químico e industrial sobre Modelo Matemático de Higuchi para Liberação de Fármacos a partir de Matrizes Heterogêneas — Foco Avançado Parte 22, inserido no escopo de Primeira e Segunda Leis de Fick, Célula de Franz e Cinética de Higuchi. 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 modelo matemático de Higuchi para liberação de fármacos a partir de matrizes heterogêneas — foco avançado parte 22, 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 215.1 — Difusão, Permeabilidade e Liberação de Fármacos: 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 Modelo Matemático de Higuchi para Liberação de Fármacos a partir de Matrizes Heterogêneas — Foco Avançado Parte 22, destacam-se as seguintes correlações fundamentais:

- **Balço de Energia Livre e Critério de Espontaneidade:** A relação  $\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S$  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 Modelo Matemático de Higuchi para Liberação de Fármacos a partir de Matrizes Heterogêneas — Foco Avançado Parte 22, 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 215.2 — Difusão, Permeabilidade e Liberação de Fármacos: 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 Difusão, Permeabilidade e Liberação de Fármacos:

#### 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 Modelo Matemático de Higuchi para Liberação de Fármacos a partir de Matrizes Heterogêneas — Foco Avançado Parte 22, 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 Difusão, Permeabilidade e Liberação de Fármacos. 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 do Fluxo de Permeação e Permeabilidade em Célula de Franz

Em um ensaio de permeação cutânea de um anti-inflamatório através de epiderme humana ex vivo acoplada a uma célula de Franz vertical (área orifical  $A = 1,77 \text{ cm}^2$ ), a massa acumulada do fármaco no compartimento receptor no estado estacionário aumentou linearmente a uma taxa  $dM/dt = 14,2$  microgramas por hora ( $0,2367$  microgramas/min). A concentração aplicada no compartimento doador foi mantida constante em  $C_d = 5,0 \text{ mg/mL}$  ( $5000$  microgramas/ $\text{cm}^3$ ). Determine o fluxo no estado estacionário ( $J_{ss}$ ) em microgramas/ $(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$  e o coeficiente de permeabilidade aparente ( $K_p$ ) em  $\text{cm/s}$ .

#### Resolução Comentada Passo a Passo:

##### 1. Cálculo do Fluxo no Estado Estacionário ( $J_{ss}$ ):

$$J_{ss} = (dM / dt) / A = 14,2 \text{ microgramas/h} / 1,77 \text{ cm}^2 = 8,0226 \text{ microgramas} / (\text{cm}^2 \cdot \text{h}).$$

##### 2. Coeficiente de Permeabilidade Aparente ( $K_p$ ):

$$K_p = J_{ss} / C_d$$

Convertendo  $J_{ss}$  para unidades consistentes com  $C_d$  (microgramas/ $(\text{cm}^2 \cdot \text{s})$ ):

$$J_{ss} = 8,0226 \text{ microgramas} / (\text{cm}^2 \cdot 3600 \text{ s}) = 2,2285 \times 10^{-3} \text{ microgramas} / (\text{cm}^2 \cdot \text{s}).$$

$$C_d = 5000 \text{ microgramas} / \text{cm}^3.$$

$$K_p = (2,2285 \times 10^{-3}) / 5000 = 4,457 \times 10^{-7} \text{ cm/s}.$$

Este valor de  $K_p$  confirma uma permeação cutânea moderada, típica de compostos lipofílicos ideais para absorção transdérmica sustentada.

### Problema 2: Cálculo do Fluxo de Permeação e Permeabilidade em Célula de Franz

Em um ensaio de permeação cutânea de um anti-inflamatório através de epiderme humana ex vivo acoplada a uma célula de Franz vertical (área orifical  $A = 1,77 \text{ cm}^2$ ), a massa acumulada do fármaco no compartimento receptor no estado estacionário aumentou linearmente a uma taxa  $dM/dt = 14,2$  microgramas por hora ( $0,2367$  microgramas/min). A concentração aplicada no compartimento doador foi mantida constante em  $C_d = 5,0 \text{ mg/mL}$  ( $5000$  microgramas/ $\text{cm}^3$ ). Determine o fluxo no estado estacionário ( $J_{ss}$ ) em microgramas/ $(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$  e o coeficiente de permeabilidade aparente ( $K_p$ ) em  $\text{cm/s}$ .

#### Resolução Comentada Passo a Passo:

##### 1. Cálculo do Fluxo no Estado Estacionário ( $J_{ss}$ ):

$$J_{ss} = (dM / dt) / A = 14,2 \text{ microgramas/h} / 1,77 \text{ cm}^2 = 8,0226 \text{ microgramas} / (\text{cm}^2 \cdot \text{h}).$$

##### 2. Coeficiente de Permeabilidade Aparente ( $K_p$ ):

$$K_p = J_{ss} / C_d$$

Convertendo  $J_{ss}$  para unidades consistentes com  $C_d$  (microgramas/ $(\text{cm}^2 \cdot \text{s})$ ):

$J_{ss} = 8,0226 \text{ microgramas} / (\text{cm}^2 * 3600 \text{ s}) = 2,2285 \times 10^{-3} \text{ microgramas} / (\text{cm}^2 * \text{s})$ .

$C_d = 5000 \text{ microgramas} / \text{cm}^3$ .

$K_p = (2,2285 \times 10^{-3}) / 5000 = 4,457 \times 10^{-7} \text{ cm/s}$ .

Este valor de  $K_p$  confirma uma permeação cutânea moderada, típica de compostos lipofílicos ideais para absorção transdérmica sustentada.

## 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.