



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE FARMÁCIA**

JULIANA SOUZA CARNAUBA

**DESENVOLVIMENTO E ANÁLISE DE FLUXO DE PÓ PARA OSTOMIA
ELABORADO POR *SPRAY DRYER*.**

BRASÍLIA, 2018

JULIANA SOUZA CARNAUBA

**DESENVOLVIMENTO E ANÁLISE DE FLUXO DE PÓ PARA OSTOMIA
ELABORADO POR *SPRAY DRYER*.**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial para
obtenção do grau de Farmacêutico, na
Universidade de Brasília, Faculdade de
Ceilândia.

Orientador: Prof.^a Lívia Cristina Lira de Sá Barreto.

BRASÍLIA, 2018

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

SC288d Souza Carnauba, Juliana
DESENVOLVIMENTO E ANÁLISE DE FLUXO DE PÒ PARA OSTOMIA
ELABORADO POR SPRAY DRYER. / Juliana Souza Carnauba;
orientador Lívia Cristina Lira de Sá Barreto. -- Brasília,
2018.
56 p.


Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de
Brasília, 2018.

1. Spray dryer. 2. Ostomia. 3. Curativo hidrocolóide. 4.
Eudragit® L100. 5. Própolis verde. I. Lira de Sá Barreto,
Lívia Cristina , orient. II. Título.

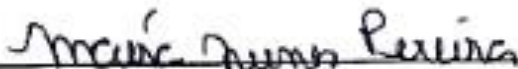
JULIANA SOUZA CARNAUBA

**DESENVOLVIMENTO E ANÁLISE DE FLUXO DE PÓ PARA OSTOMIA
ELABORADO POR *SPRAY DRYER*.**

BANCA EXAMINADORA


Orientador (a): Prof(a). Livia Cristina Lira de Sá Barreto
(FCE/UnB)


Ms.: Natane Castelo Branco Duarte
(FS/ Universidade de Brasília)


Farmacêutica: Maíra Nunes Pereira
(FS/ Universidade de Brasília)

BRASÍLIA, 2018

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por tudo que ele fez por mim até aqui, pela oportunidade de estudar em uma instituição que me proporcionou uma excelente formação profissional e a capacidade de ter finalizado o presente trabalho, me proporcionando essa conquista.

Agradeço aos meus pais, Dulce e Judivam, que tanto me apoiaram durante a graduação e ao longo de toda minha vida, em especial à minha mãe que sempre esteve do meu lado, foi a minha base para eu chegar aonde cheguei, serei eternamente grata a ela por todo carinho, amor e dedicação. Ao meu namorado Isidore Martin por sempre estar ao meu lado, não tenho palavras para dizer o quanto amo você, obrigada por todo o incentivo e conselhos durante o curso. Agradeço a minha madrastra Lúcia por ter me acolhido em sua casa, me dando conselhos e aos cuidados que teve por mim.

Meus agradecimentos à minha orientadora Livia Cristina por ter me acolhido e por toda a paciência e confiança depositada ao longo da realização do trabalho, e também todos os ensinamentos passados que contribuíram para minha formação.

Ao Laboratório de tecnologia de medicamentos alimentos e cosméticos (LTMAC), por ter cedido os materiais e equipamentos para a realização deste trabalho. Agradeço a Jéssica Thalita, Natane Duarte e Ludmila Alvim pela ajuda nos meus experimentos e ensinamentos que a mim foram passados.

Agradeço a todos os meus amigos e colegas de faculdade, que de certa forma compartilharam momentos de alegrias e angústias durante a graduação. Em especial, agradeço a minha grande amiga Laís Dourado por todo o companheirismo e amizade ao longo desses anos, eu serei eternamente grata por tudo. Também sou grata aos meus amigos, Andresa Augusta, Kennedy Bonifácio e todos que estiveram comigo esse último semestre de estágio, me ajudando e dando apoio motivacional, sem dúvidas estagiar na polícia civil foi um dos melhores estágios.

À banca examinadora pela disponibilidade de avaliação.
Muito obrigada a todos que contribuíram de alguma forma para minha formação!

“Não te mandei eu? Sê forte e corajoso; não temas, nem te espantes; porque o Senhor teu Deus é contigo, por onde quer que andares.” Josué 1:9.

RESUMO

O curativo em pó à base de hidrocolóides é um dos produtos mais utilizados para cicatrização de feridas em pacientes ostomizados. Entretanto, os produtos existentes no mercado tratam-se de correlatos, sem ativos biológicos. O aperfeiçoamento desses curativos, através da adição de insumos que contenham atividades biologicamente comprovadas, como é o caso da própolis verde, poderia impedir as complicações comuns, como as infecções, decorrentes da ostomia, contribuindo também na velocidade de cicatrização do tecido afetado. O presente trabalho teve como objetivo desenvolver e analisar as características reológicas de curativo em pó para ostomia, contendo extrato de própolis verde. Revisão de literatura dos insumos objeto de estudo foi inicialmente elaborada. Em seguida, micropartículas de Eudragit® L100 e própolis verde foram obtidas por secagem da solução hidroalcoólica desses insumos em *spray dryer*. A produção do curativo foi finalizada com a incorporação, por mistura em morteiro, de carboximetilcelulose sódica às micropartículas previamente elaboradas. Os insumos em pó, as micropartículas, o curativo produzido e o produto comercial - Coloplast® foram caracterizados quanto às suas propriedades de fluxo. Como resultado, a revisão de fontes demonstrou que os excipientes da formulação desenvolvida não apresentam incompatibilidades entre si relatadas. Quanto à adição do copolímero acrílico - Eudragit® L100 na formulação, a literatura mostrou que ele pode contribuir positivamente para o rendimento da produção em *spray dryer*, e ainda possibilitar liberação de ativos na via tópica. Quanto às análises de fluxo, os produtos avaliados apresentaram semelhantes características de fluxo com valores de *flowability* reduzido (menor que 56) e *floodability* elevado (acima de 71,5). Apresentando, portanto, características de fluxo deficientes.

Palavras-chave: *Spray dryer*, ostomia, curativo hidrocolóide, Eudragit® L100, própolis verde.

ABSTRACT

The hydrocolloid-based dressing powder is one of the most widely used products for wound healing in ostomy patients. However, the products on the market are related, without biological assets. The improvement of these dressings, through the addition of inputs that contain biologically proven activities, such as green propolis, could prevent common complications such as infections resulting from ostomy, also contributing to the healing speed of the affected tissue. The present work had as objective to develop and to analyze the rheological characteristics of powder dressing for ostomy, containing green propolis extract. Literature review of the inputs under study was initially elaborated. Then, microparticles Eudragit® L100 and green propolis were obtained by drying the hydroalcoholic solution of these inputs in spray dryer. The production of the dressing was terminated with the incorporation by mortar of sodium carboxymethylcellulose to the microparticles previously made. The powdered inputs, the microparticles, the dressing produced and the commercial product - Coloplast ® were characterized for their flow properties. As a result, the review of sources has shown that the excipients of the developed formulation do not present any reported incompatibilities. As for the addition of the acrylic copolymer - Eudragit® L100 in the formulation, the literature has shown that it can contribute positively to the yield of the spray dryer production, and also allows the release of active substances in the topical route. As for the flow analyzes, the evaluated products presented similar flow characteristics with reduced flowability values (less than 56) and high floodability (above 71.5). Therefore, it has poor flow characteristics.

Keywords: *Spray dryer, ostomy, hydrocolloid dressing, Eudragit® L100, green propolis.*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação do uso de bolsa coletora no tratamento de estoma.	4
Figura 2. Esquema representativo do processo de secagem por <i>spray dryer</i>	11
Figura 3. Formação de partícula por secagem por aspersão.	12
Figura 4. Fotografia ilustrativa do aparelho determinador do fluxo de pós, <i>Powder Tester PT-X – Hosokawa</i>	13
Figura 5. Ilustração dos procedimentos de aferições do ângulo de repouso (A) e ângulo de queda (B) em analisador de fluxo de pós..	20
Figura 6. Ilustração do procedimento de aferição do ângulo de espátula (início – A e final – B) em analisador de fluxo de pós ..	21
Figura 7. Esquematização dos procedimentos para determinação de densidade aparente (Dap) e densidade compactada (Dc).....	23
Figura 8. Esquematização dos procedimentos para determinação de índice de dispersibilidade no ar de materiais sólidos, realizada no analisador de fluxo de pós <i>Powder Tester PT-X</i> (Hosokawa). A – inserção do material sólido, previamente pesado, no cilindro; B – coleta do material sólido em vidro de relógio e C – pesagem do material sólido recuperado..	25
Figura 9. Fórmula estrutural do Eudragit® L100 (aniônico).....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Escore de pontuação para classificação do índice de <i>flowability</i>	28
Tabela 2. Classificação de índice de <i>Flowability</i> para a carboximetilcelulose sódica (CMC) e as micropartículas obtidas por <i>spray dryer</i> de própolis (PROP), o curativo para ostomia desenvolvido e o obtido comercialmente (Coloplast®).....	29
Tabela 3. Propriedades de fluxo correspondentes à compressibilidade.	Erro!
Indicador não definido.	
Tabela 4. Escore de pontuação para avaliação do índice de <i>Floodability</i>	32
Tabela 5. Classificação de índice de <i>Floodability</i> para a carboximetilcelulose sódica (CMC) e as micropartículas de própolis (PROP) obtidas por <i>spray dryer</i> , o curativo para ostomia desenvolvido e o obtido comercialmente (Coloplast®).....	33

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. A importância industrial da Carboximetilcelulose (CMC).	8
Quadro 2. Aferições realizadas para designação das propriedades analisadas pelo <i>Hozokawa</i>	14
Quadro 3. Composição (% p/p) dos produtos elaborados no estudo de desenvolvimento de curativo para ostomia contendo própolis verde.	18

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CMC – Carboximetilcelulose sódica

EuL100 – Eudragit® L100

FS – Faculdade de Saúde

LTMAC – Laboratório de Tecnologia de Medicamentos, Alimentos e Cosméticos.

\emptyset - ângulo

$\emptyset D$ – ângulo de diferença

$\emptyset E$ – ângulo de espátula

$\emptyset Q$ – ângulo de queda

$\emptyset r$ – ângulo de repouso

p/p – peso/peso

PRP – Própolis verde

UnB – Universidade de Brasília

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	1
2.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	3
2.1	OSTOMIA	3
2.1.1	<i>Tratamento da ferida ocasionada pelo estoma</i>	<i>3</i>
2.2	PRÓPOLIS	5
2.2.1	<i>Atividade antibacteriana da própolis</i>	<i>6</i>
2.2.2	<i>Atividade anti-inflamatória da própolis</i>	<i>6</i>
2.2.3	<i>Atividade antioxidante da própolis</i>	<i>6</i>
2.2.4	<i>Atividade Cicatrizante da própolis</i>	<i>7</i>
2.2.5	<i>Toxicidade da própolis</i>	<i>7</i>
2.3	POLÍMEROS	7
2.3.1	<i>Hidrocolóides</i>	<i>7</i>
2.3.1.1	<i>Carboxemetilcelulose sódica</i>	<i>8</i>
2.3.2	<i>Copolímeros acrílicos: Eudragit®</i>	<i>9</i>
2.4	PRODUÇÃO POR SPRAY DRYER	10
2.5	REOLOGIA	13
2.5.1	<i>Fatores que afetam as propriedades de fluxo de materiais sólidos</i>	<i>13</i>
2.5.2	<i>Equipamento e determinação de características de fluxo</i>	<i>13</i>
3.	JUSTIFICATIVA	15
4.	OBJETIVOS	16
4.1	<i>Objetivo geral</i>	<i>16</i>
4.2	<i>Objetivos específicos</i>	<i>16</i>
5.	MATERIAIS E MÉTODOS	17
5.1	INSUMOS E EQUIPAMENTOS	17
5.2	PRODUÇÃO DO CURATIVO PARA OSTOMIA	17
5.2.1	<i>Obtenção de micropartículas de Eudragit® L100 e própolis verde</i>	<i>17</i>
5.2.2	<i>Obtenção do curativo para ostomia em pó contendo própolis verde.</i>	<i>18</i>
5.3	CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA	18
5.3.1	<i>Rendimento da produção de micropartículas por spray dryer</i>	<i>18</i>
5.3.2	<i>Avaliação reológica dos sólidos</i>	<i>19</i>

5.3.3	<i>Determinação do ângulo de repouso, ângulo de queda e ângulo de diferença.....</i>	19
5.3.4	<i>Determinação do ângulo de espátula</i>	20
5.3.5	<i>Determinação da densidade aparente, densidade compactada e compressibilidade.....</i>	21
5.3.6	<i>Coesão.....</i>	23
5.3.7	<i>Dispersabilidade</i>	24
5.3.8	<i>Análise estatística</i>	25
6.	<i>RESULTADOS E DISCUSSÃO</i>	26
6.1	<i>AVALIAÇÃO DA INCOMPATIBILIDADE DOS COMPONENTES DA FORMULAÇÃO ATRAVÉS DE REVISÃO DE FONTES.....</i>	26
6.2	<i>AVALIAÇÃO REOLÓGICA DA FORMULAÇÃO.....</i>	27
6.2.1	<i>Flowability</i>	27
6.2.2	<i>Floodability.....</i>	31
6.3	<i>AVALIAÇÃO DA CONTRIBUIÇÃO DA ADIÇÃO DO COPOLÍMERO ACRÍLICO À FÓRMULA DE CURATIVO À BASE DE HIDROCOLÓIDES E EXTRATO DE PRÓPOLIS.</i>	36
7.	<i>CONCLUSÃO</i>	38
	<i>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i>	39

1. INTRODUÇÃO

Estoma, ostomia ou ostoma são palavras de etimologia grega que significam “*abertura*” ou “*boca*” empregada para designar a exteriorização de parte de um órgão oco para a superfície do corpo. Esse procedimento cirúrgico pode ser criado por diversas causas, sendo assim denomina-se traqueostomia para abertura da traqueia, gastrostomia para a abertura do estomago e alimentação, e a urostomia para as eliminações de urina, ileostomia e colostomia destinadas para as eliminações de fezes (BENÍCIO et al., 2016).

O tratamento ideal da pele afetada por efluentes agressivos decorrentes do estoma é o uso de curativos a base de hidrocolóides, pois eles formam uma barreira de proteção na pele, mantendo uma temperatura na lesão em torno de 37°C para que promova a estimulação da mitose celular e assim ocorrendo à regeneração da pele lesada (PINHEIRO et al., 2013). Esses curativos podem se apresentar em duas formas, como creme barreira ou em pó. Na forma de creme é utilizada como preenchimento para a área ostomizada, com a função de diminuir os riscos de lesão no local do estoma. Na forma de curativo em pó é usada com a função de absorver a umidade da pele, promovendo a regeneração da lesão cutânea e contribuindo assim para uma melhor adesividade e maior duração do sistema coletor (COQUEIRO et al., 2015).

O uso de hidrocolóides nos curativos que comprovem sua ação, por exemplo, atividade anti-inflamatória e antimicrobiana, na cura das lesões ainda não está suficientemente comprovada em evidências científicas, entretanto ainda há dúvidas em relação ao seu uso terapêutico, apesar de que os hidrocolóides ainda são uma das coberturas mais utilizadas (PINHEIRO et al., 2013).

No entanto uma alternativa para melhorar o tratamento do estoma seria a adição de insumos ao curativo a base de hidrocolóides, que contêm atividades biológicas comprovadas. Atualmente a própolis é um dos insumos naturais de maior destaque, pois possui várias propriedades biológicas, dentre elas destacam-se sua função antimicrobiana, antioxidante, anti-inflamatória, cicatrizante, anestésica, antifúngica, antiviral, antitumoral, entre outras já reportadas (SILVA et al., 2017; LUSTOSA et al., 2008; ALVES e KUBOTA, 2013; PINTO et al., 2011; FISCHER et al., 2008).

A realização do desenvolvimento de uma formulação envolve diversas etapas que vão desde a pré-formulação, caracterização e o processo de produção. Para um pó farmacêutico, sua caracterização reológica é essencial, uma vez que influenciará na sua administração e desempenho (LAHOUD, 2010).

Nesse contexto, o presente estudo buscou aperfeiçoar a formulação do curativo em pó para ostomia à base de hidrocolóide a partir da incorporação de ativo biológico, própolis verde e, copolímero acrílico Eudragit® L 100, potencializador produtivo por *spray dryer* e que apresenta boas características de fluxo.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Ostomia

A ostomia é um procedimento cirúrgico onde há a exteriorização de parte de um órgão oco, para a superfície do corpo (MOTA et al., 2015). A nomenclatura para cada estoma varia de acordo com a parte do corpo afetada, portanto é denominada traqueostomia para abertura da traqueia, gastrostomia para a abertura do estomago e alimentação e a urostomia, ileostomia e colostomia destinadas para as eliminações de fezes e urina (BENÍCIO et al., 2016).

Os motivos pelos quais as pessoas necessitam passar por uma ostomização podem ser devido às patologias crônicas como: doença de Chagas, doença de Chron, câncer, acidentes, entre outras (BARBUTTI et al., 2008).

Os estomas intestinais, colostomia e ileostomia, são classificados como definitivos ou temporários se distinguindo de acordo com o seu tempo de permanência. O estoma temporário ocorre quando o problema que levou à sua criação é resolvido, tendo a possibilidade de reconstituir o trânsito intestinal. Já o estoma definitivo é aquele que apresentam complicações no restabelecimento do trânsito intestinal normal, como por exemplo, o segmento distal do intestino extirpado (COELHO et al., 2013).

Os pacientes submetidos a tal procedimento têm sua rotina de vida alterada, tendo que se adaptar ao uso dos novos equipamentos com a mudança hábitos alimentares e higiênicos, precisando assim adquirir conhecimentos básicos para o seu autocuidado (NASCIMENTO et al., 2011).

2.1.1 Tratamento da ferida ocasionada pelo estoma

A ferida consiste na perda da continuidade de um tegumento, não só apenas pela ruptura da pele, como também pode ocorrer com a ruptura em músculos, tendões e ossos. Elas podem ser classificadas quanto à etiologia, complexidade e tempo de existência (SMANIOTTO et al., 2012).

O tratamento de feridas consiste em proteger as lesões contra as ações externas como contato físico, mecânico ou biológico, minimizando assim os riscos de complicações. Para escolher um curativo é importante ter um conhecimento completo sobre a ferida, como do seu grau de contaminação, da maneira como esta

ferida foi produzida, dos fatores locais e sistêmicos e da presença de exsudato, assim ajudará para que o processo de cicatrização seja rápido e eficaz (COSTA, 2014).

Estudos apontam que de 20 até 70% dos pacientes ostomizados sofrerão complicações relacionadas ao estoma, e talvez sejam ainda maiores as taxas quando se tratam de problemas relacionados a feridas na pele (STEINHAGEN et al., 2017). Uma das causas que pode estar relacionada a esse problema é o fato de que alguns pacientes ostomizados passam a ser dependente de bolsa coletora de fezes ou urina, como indica a figura 1 (MOTA et al., 2015).



Figura 1. Representação do uso de bolsa coletora no tratamento de estoma.

Fonte: MEDITIP, 2018.

O tratamento para a ferida ocasionada pelo estoma baseia-se na utilização de barreiras protetoras para a pele podendo ser de origem natural, sintética ou semissintética, que as previne do contato com efluentes eliminados pela ostomia e ajuda na regeneração da pele lesada. Existem duas formas de barreiras protetoras para a pele que são as em creme barreira ou em forma de curativo em pó. Na forma de creme barreira é utilizada como preenchimento para a área ostomizada, com a função de diminuir os riscos de lesão no local do estoma e na forma de curativo em pó que é utilizada para a absorção da umidade da pele, promovendo assim a regeneração da lesão cutânea e contribuindo para uma melhor adesividade e maior duração do sistema coletor (COQUEIRO et al., 2015).

2.2 Própolis

Própolis é uma palavra de origem grega que tem como significado defesa da comunidade, utilizada pelas abelhas para se defender contra diversos insetos e microrganismos, na reparação de frestas e danos presentes na colmeia, no preparo de locais assépticos para a postura da abelha rainha ou na mumificação de insetos invasores (LUSTOSA et al., 2008).

Atualmente ela é considerada um insumo natural de maior destaque por possuir várias propriedades biológicas, essas propriedades estão ligadas diretamente quanto a sua composição química, como atividade antimicrobiana, antioxidante, anti-inflamatória, anticariogênico, imunomodulador, hipotensor, cicatrizante, anestésico, anticancerígeno, como diversas outras funções. (SILVA et al., 2017; LUSTOSA et al., 2008; ALVES e KUBOTA, 2013; PINTO et al., 2011; FISCHER et al., 2008). No momento já foram identificados cerca de 200 elementos em sua composição, sendo como destaque os flavonóides, álcoois, ácidos graxos, aminoácidos, vitaminas e minerais (BEZERRA et al., 2013).

Sua composição química é uma mistura muito complexa, pois as abelhas utilizam diferentes tipos de materiais secretados por diversas espécies de plantas como pólen, brotos, látex, resinas e exsudatos de árvores, que a partir do contato com as secreções salivares e enzimas contidas nas abelhas ocorrem reações químicas, conseqüentemente a formação da própolis. Essas substâncias coletadas pelas abelhas variam conforme com sua origem geográfica e com os tipos genéticos de cada abelha responsáveis por sua coleta (BARBOSA et al., 2009).

A própolis brasileira tem sido um alvo de interesse de estudo por diversos cientistas, pois as amostras tropicais da própolis do Brasil mostraram grandes diferenças nas suas composições químicas por possuir derivados de prenilados do ácido p-cumárico e uma grande quantidade de flavonóides, quando comparada à própolis de países de zona temperada nos quais esses componentes não estão presentes na própolis (LUSTOSA et al., 2008).

Atualmente discute-se muito sobre a atuação da própolis na regeneração e na granulação dos tecidos, pois estudos indicam que a própolis é um produto que contribui positivamente para o processo de cicatrização por possuir diversas propriedades, como por exemplo, ser um antibiótico natural e também apresenta um

baixo custo quando comparadas as coberturas atualmente utilizadas, sendo uma alternativa eficaz e econômica (BARBOSA et al., 2009).

Com o uso indiscriminado de antibióticos sintéticos as bactérias vêm se tornando resistentes, devendo-se então tomar atitudes para diminuir este problema. Uma alternativa seria controlar o uso de antibióticos e desenvolver pesquisas para a criação de novas drogas sintéticas e drogas naturais (SILVA et al., 2017).

2.2.1 Atividade antibacteriana da própolis

A propriedade antibacteriana da própolis deve-se as substâncias flavonol galagina, ao flavonona pinocembrina e ao éster feniletil do ácido caféico, tendo um possível mecanismo de ação de inibição da RNA-polimerase bacteriana. Já os flavonóides, o ácido benzoico, ácido caféico, e ácido cinâmico mostraram uma possível ação na parede celular das bactérias, promovendo danos em suas funções e em suas estruturas. A própolis possui melhor ação antibacteriana contra bactérias Gram-positivas, enquanto apresenta uma menor ação contra Gram-negativas, pois possuem uma estrutura mais complexa e mais lipídica quando comparadas com as bactérias Gram-positivas, o que pode dificultar a ação da própolis (PINTO et al., 2011).

2.2.2 Atividade anti-inflamatória da própolis

Quanto à ação anti-inflamatória da própolis ela atua diretamente sobre as células imunológicas estimulando a imunidade celular por meio da inibição da síntese das prostaglandinas e ativação da glândula timo (PINTO et al., 2011). Ela atua principalmente sobre as células de defesa do organismo promovendo a ativação dos macrófagos, ocorrendo assim o aumento da capacidade fagocitária das células sendo considerado um excelente anti-inflamatório natural (FISCHER et al., 2008).

2.2.3 Atividade antioxidante da própolis

A literatura reporta que o efeito antioxidante da própolis pode ser aplicado com sucesso sobre a pele para o tratamento e prevenção de feridas (LUSTOSA et al., 2008). A atividade antioxidante da própolis ocorre por meio dos flavonoides que são encontrados em maior quantidade na própolis, sendo considerados efetivos

antioxidantes. Também os fenólicos junto os flavonoides podem participar na determinação dessas atividades antioxidantes (ALVES e KUBOTA, 2013).

2.2.4 Atividade Cicatrizante da própolis

A própolis possui uma excelente capacidade de acelerar no processo de regeneração de tecidos e a divisão celular na cicatrização das feridas (BASTOS, 2010). Essa atividade cicatrizante da própolis esta relacionada diretamente com os flavonoides e ácidos fenólicos (LUSTOSA et al., 2008).

2.2.5 Toxicidade da própolis

Estudos relatam que a própolis contem uma baixa toxicidade, visto que seus principais constituintes, os flavonoides, possuem uma toxicidade baixíssima. O que pode ocorrer é que existam pessoas que possam ser alérgicas a picadas de abelhas, conseqüentemente serão alérgicas também ao uso ou à aplicação de própolis, mel, geleia real e pólen, pelo fato desses produtos conterem secreções glandulares das abelhas em sua composição, porém o número de pessoas alérgicas a picada de abelha é baixo (PINTO et al., 2011).

2.3 Polímeros

Os polímeros são definidos como macromoléculas, formadas por unidades que se repetem várias vezes, essas unidades são chamadas de meros ou monômeros, que são moléculas menores, como por exemplo: eteno, propeno, buteno. Geralmente o grau de polimerização, ou seja, a quantidade de monômeros é acima de 750 e o peso molecular acima de 10.000, quando as moléculas ficam abaixo deste valor são considerados oligômeros (AMORIM, 2012).

Os polímeros podem ser classificados segundo a sua origem, sendo naturais ou sintéticos (AMORIM, 2012).

2.3.1 Hidrocolóides

Os hidrocolóides são um grupo heterogêneo de polímeros naturais de cadeia longa formada por polissacarídeos e proteínas, tendo como propriedades a formação de dispersões viscosas ou géis quando dispersos em água. Essa propriedade ocorre por um grande número de grupos hidroxila (-OH) que aumentam a sua afinidade de ligação por moléculas de água (SAHA e BHATTACHARYA, 2010).

Os hidrocóloides são importantes na indústria, pois são utilizados para controlar as propriedades reológicas das formulações, atuando como estabilizantes e também para modificar ou controlar as propriedades de fluxo, na adesão, suspensão, floculação e formação de filmes, melhorando assim as propriedades organolépticas do produto (BUREY et al., 2008).

Existem vários tipos de hidrocolóides, e o que irá indicar uma maior ou menor extensão quanto às propriedades de gelificação e espessamento é o peso molecular, a temperatura, a existência ou não de grupos funcionais na molécula e com as interações de outras espécies do meio (AMORIM, 2012).

2.3.1.1 Carboximetilcelulose sódica

A carboximetilcelulose sódica (CMC) é um dos tipos de hidrocolóides de grande importância na indústria, formada basicamente pela união da celulose e monocloroacetato de sódio. Suas principais propriedades são estabilizantes e espessante. Ela é um polímero linear, aniônico, solúvel em água, possui diferentes tamanhos de partículas, graus de substituição, viscosidades, características de hidratação e também é pseudoplástica, ou seja, tem sua viscosidade diminuída com o aumento da temperatura (Quadro 1) (ROJAS, 2014).

Quadro 1. A importância industrial da Carboximetilcelulose (CMC).

Características da CMC: Polímero hidrofílico de interesse farmacêutico.	
Precursor	Celulose nativa
Polímero	Carboxi-metil-celulose (Sal de sódio)
Preparação	Modificação química, ácido monoclóro-acético, hidróxido de sódio, Água, 20-100°C
Propriedades	Peso molecular:-; Densidade: 1,59 Cristalinidade: amorfo; Tg:-; Tm: 250° Material termorrígido físico. Solubilidade em água. Atacável por microrganismos.

Quadro 1, continuação. A importância industrial da Carboximetilcelulose (CMC).

Aplicações	Em cosmético: espessante em loções, xampus, etc. Em alimentos: espessante em preparações dietéticas. Em tecidos: espessante em banho para acabamento. Em tintas: espessante em emulsões aquosas.
No Brasil	-
Nome comercial	Tylose
Observações	A solubilidade de CMC depende do grau de substituição. A substituição das hidroxilas pelas carbometoxilas reduz as ligações de hidrogênio, libera as moléculas e aumenta a solubilização em água. CMC industrial tem DS entre 0,4-0,8.

Fonte: adaptada de AMORIM, 2012.

Os curativos a base de hidrocolóides são compostos externamente por uma camada poliuretano e internamente por uma camada contendo gelatina, pectina e a carboximetilcelulose, que são responsáveis por produzirem um ambiente úmido excelente para a ferida, controlando assim o exsudato, garantindo uma barreira contra os microrganismos externos. Os curativos também são responsáveis por manter o pH da ferida em meio ácido, impedindo o crescimento de microrganismos, mantém também a temperatura local estável e assim estimulam a produção de tecido de granulação acelerando o processo de cicatrização (POTT et al., 2014).

2.3.2 Copolímeros acrílicos: Eudragit®

Eudragit® é o nome da marca comercializada pela Evonik Industries, localizada na Alemanha. Esse polímero sintético foi utilizado pela primeira vez por Rohm & Hass GmbH, Darmstadt, no ano de 1953 com a finalidade de ser um material de revestimento de droga solúvel alcalina resistente ao pH do estômago (THAKRAL et al., 2013).

Os copolímeros acrílicos Eudragit® são produtos sintéticos obtidos pela polimerização de ácido acrílico e ácidos metacrílicos ou os seus ésteres como o éster de butilo ou éster de dimetilaminoetilo. Com o passar do tempo, os polímeros foram aperfeiçoados pela adição de tensoativos aniônicos, catiônicos e estes copolímeros passaram a exibir vários graus de perfis de solubilidade, dependente ou independentes de pH. Além de serem usados extensivamente para revestimentos

farmacêuticos funcionais, os Eudragit® são aplicados como formadores de matriz em técnicas de granulação comuns (THAKRAL et al., 2013). Também exibem diversas funções como estética, organoléptica, estabilizadora, protetora e moduladora da liberação (entérica e sustentada). A via de administração não se restringe apenas a via oral como também pode ser administrada por via bucal, tópica, vaginal e retal (VILLANOVA et al., 2010).

Existe vários tipos de Eudragit®, a variedade E (catiônico) solúvel em pH abaixo de 5,5 e tem aplicação no mascaramento de sabor. As variedades L e S (aniônicos) são solúveis acima de pH 6 e 7, respectivamente, e são utilizados para liberação direcionada ao sistema entérico; Existem também as variedades insolúveis, Eudragit® RL e RS (aniônico e catiônico, respectivamente), assim como os Eudragit® NE e NM (neutros, incháveis e permeáveis) que atuam como controladores de liberação de fármaco de liberação sustentada (THAKRAL et al., 2013).

2.4 Produção por *spray dryer*

A produção por secagem por aspersão ou *spray dryer* é um método que se baseia em uma operação na qual um produto, podendo ser uma solução, emulsão ou suspensão, é passado do estado líquido para o estado sólido dentro de uma câmara de secagem, onde ocorre à dispersão das gotículas do material, que entrando em contato com um gás quente, obtém-se a formação do pó de forma geralmente esférica (CARMO, 2015).

A operação de secagem esta baseada em quatro fases conforme descrevem GHARSALLAOUI et al. (2007) e MADEIRA (2009). Inicialmente o líquido é alimentado para dentro da câmara de secagem através de uma bomba de alimentação onde logo em seguida ocorre o início do processo de secagem, como segue:

1° Atomização do líquido em pequenas partículas: Essa fase tem como objetivo criar uma superfície máxima de transferência de calor entre o ar seco e o líquido, a fim de aperfeiçoar a transferência de calor e de massa.

2° Contato do líquido atomizado com o ar quente: Nessa etapa o líquido atomizado passa por uma fase de secagem.

3° Evaporação do solvente: Ocorre a evaporação de aproximadamente 95% da água contida nas gotículas em alguns segundos, originando a formação das partículas secas.

4° Separação do produto em pó do ar de secagem: Nessa fase final o produto de secagem é transportado por uma corrente de ar sendo coletada em seguida. Essa separação ocorre por meio de ciclones colocado fora do secador que reduz as perdas de produto na atmosfera. A figura 2 esquematiza as etapas envolvidas na técnica de microencapsulação por *spray dryer*.

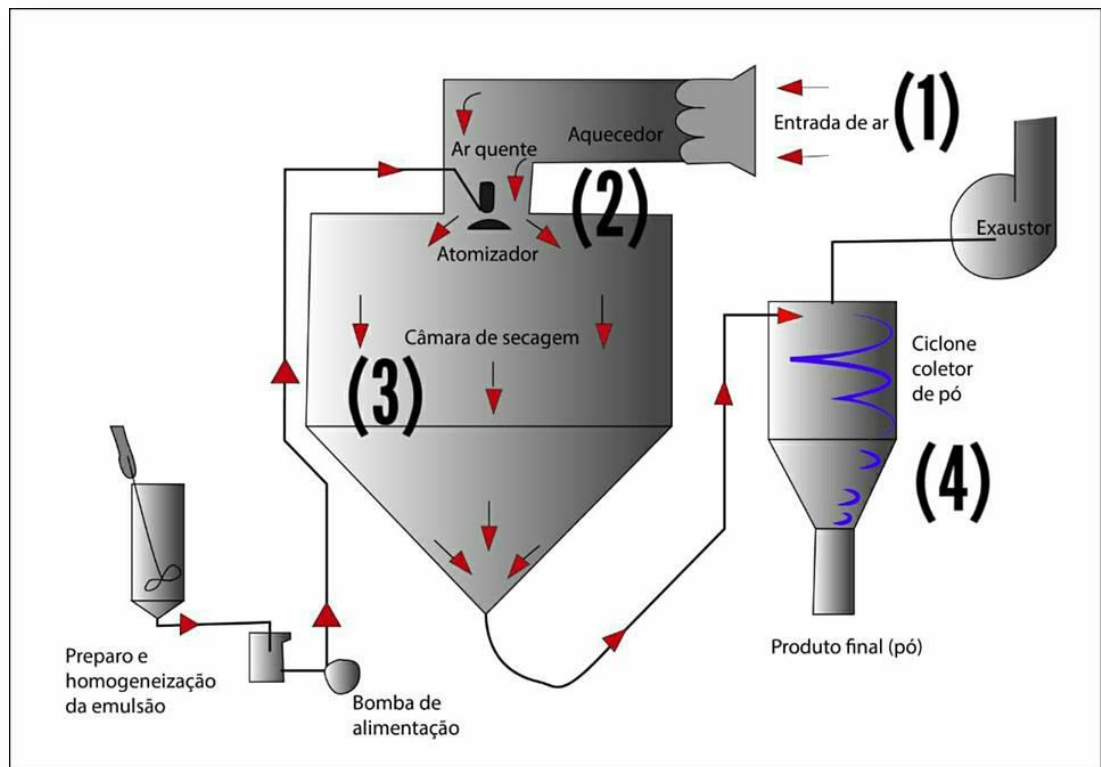


Figura 2. Esquema representativo do processo de secagem por *spray dryer*.

Fonte: adaptada de CARMO, 2015.

A temperatura do ar de entrada é um parâmetro de grande importância para definir a qualidade do produto que será obtido, sendo que esta temperatura deve estar acima do ponto de ebulição do solvente usado. As partículas solidificadas normalmente apresentam o mesmo tamanho e formação de gotículas. (OLIVEIRA e PETROVICK, 2010). Na figura 3 mostra a representação de como ocorre a formação de partícula por secagem por aspersão.

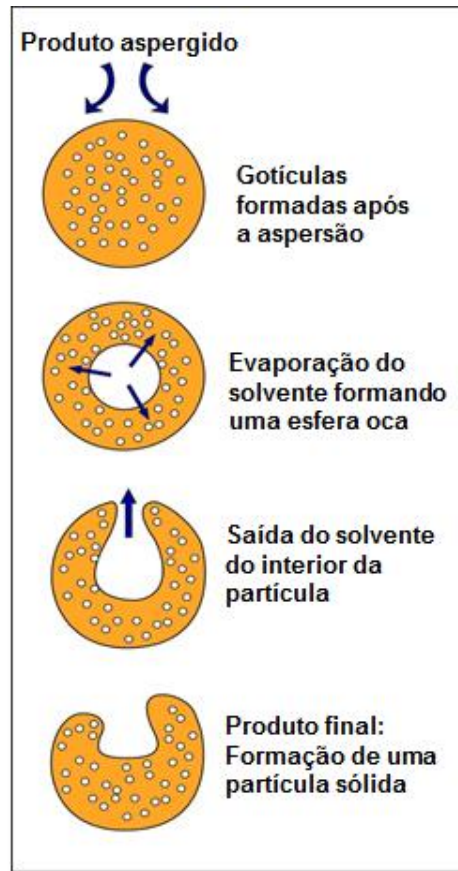


Figura 3. Formação de partícula por secagem por aspersão.

Fonte: adaptada de OLIVEIRA e PETROVICK, 2010.

O diâmetro do bico atomizador é responsável pela formação do tamanho das partículas do produto obtido, esse diâmetro do bico pode ser regulado conforme as formas e tamanhos que se deseja (SOBRINHO e FARIAS, 2012). Portanto propriedades do produto obtido dependem da natureza do fluxo de alimentação, bem como também dos parâmetros operacionais (diâmetro de abertura do bico de atomização, temperatura de entrada de ar, temperatura de saída, velocidade de fluxo, etc) (ESTEVINHO et al., 2014).

A produção de micropartículas pelo *spray dryer* oferece inúmeras vantagens. É um processo rápido e contínuo que não envolve uma secagem secundária das partículas obtidas, sendo altamente reprodutível (NADAL et al., 2016). A secagem por pulverização também oferece um controle fácil da uniformidade das partículas do produto, alterando os parâmetros operacionais e a conveniência sem a necessidade de interromper o processo, devido ao ajuste rápido a diversos tipos de processos e baixos custos operacionais (ESTEVINHO et al., 2014).

2.5 Reologia

Reologia é uma palavra de origem grega, que significa *rheo* = fluxo e *logos* = ciência. É a ciência que estuda o fluxo e a deformação da matéria sob a influência de forças mecânicas, sendo importante para entender de que forma as características reológicas podem interferir na qualidade dos produtos farmacêuticos e de seus processos tecnológicos (LAHOUD e CAMPOS, 2010).

2.5.1 Fatores que afetam as propriedades de fluxo de materiais sólidos

Alguns fatores podem afetar as propriedades de fluxo dos materiais sólidos, como por exemplo, o tamanho das partículas, distribuição do tamanho de partícula, a forma das partículas, densidade das partículas, cargas eletrostáticas, teor de umidade e textura superficial (PORTE et al., 2011).

2.5.2 Equipamento e determinação de características de fluxo

O analisador de fluxo de sólidos pulverulentos, *Powder Tester PT-X* – *Hosokawa* (figura 4) é um equipamento que determina as características reológicas empregando métodos que foram desenvolvidos por Ralph L. Carr (índices de *Carr*) em 1965 para a determinação da *flowability* (índice de fluidez), que mede a habilidade do material de fluir em condições determinadas e da *floodability* que mede capacidade de inundação de pós-secos, através do comportamento do material após ser retirado do repouso (HOSOKAWA MICRON B. V, 2017). Cada propriedade é avaliada como resultado por um índice de entre 0 e 100, a partir da somatória dos pontos obtidos (SCHUCK et al., 2012).



Figura 4. Fotografia ilustrativa do aparelho determinador do fluxo de pós, *Powder Tester PT-X* – *Hosokawa*. **Fonte:** HOSOKAWA MICRON B. V, 2017.

Este equipamento analisa as características de pó seco como granulometria, coesão, dispersibilidade, compressibilidade, densidade aparente aerada e compactada, ângulo de repouso, ângulo de queda, ângulo de espátula, ângulo de diferença entre ângulos de repouso e queda (HOSOKAWA MICRON B. V, 2017). No quadro 2 são encontradas as indicações das características analisadas por cada propriedade, *flowability* ou *floodability*.

Quadro 2. Aferições realizadas para designação das propriedades analisadas pelo *Hozokawa*.

<i>Flowability</i>	<i>Floodability</i>
Ângulo de repouso Ângulo de espátula Densidade aparente Densidade compactada Compressibilidade Coesão ou Uniformidade	Ângulo de queda Ângulo de diferença Dispersibilidade

Fonte: Adaptado de SCHUCK et al. 2012.

As análises das propriedades reológicas dos materiais sólidos desempenham um papel muito importante para a indústria farmacêutica, a fim de se ter um ótimo controle de qualidade, possibilitando criar um melhor planejamento de escala de produção, visto que esses materiais sofrem deslocamentos no processo produtivo (LAHOUD e CAMPOS, 2010).

3. JUSTIFICATIVA

Apesar de eficazes, os correlatos à base de hidrocolóides utilizados como curativos não apresentam substâncias com atividade farmacológica, muitas vezes necessária para o restabelecimento da homeostasia cutânea, como por exemplo, as atividades anti-inflamatória e antimicrobiana. Em adição, a terapêutica busca por produtos que permitam o restabelecimento das condições normais do paciente no menor tempo possível, sendo de grande interesse a inclusão de insumos com as atividades previamente citadas.

No processo de produção para a inclusão desses insumos é fundamental serem feitas análises das diversas influências que o equipamento *spray dryer* pode causar sobre as características do produto acabado, tendo em vista elevar a eficiência do processo produtivo pelo equipamento e a qualidade do material obtido.

Neste contexto é importante serem feitas avaliações das propriedades de fluxo dos materiais, visto que as características reológicas podem interferir na qualidade de formulação e de seus processos tecnológicos, exercendo um papel importante na preparação, como também na sua administração.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

O presente estudo propõe a criação de um produto farmacêutico inovador para o tratamento de estomas contendo extrato de própolis verde, utilizando a tecnologia de *Spray dryer*.

4.2 Objetivos específicos

- Avaliar incompatibilidades dos componentes da fórmula através de revisão de fontes.
- Avaliar a qualidade reológica das formulações elaboradas.
- Avaliar a contribuição da adição de copolímero acrílico à fórmula de curativo à base de hidrocolóides e extrato de própolis verde.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Insumos e equipamentos

Extrato hidroalcoólico (70%) de própolis verde (mínimo de 11% de extrato seco) foi obtido da empresa brasileira Mel do Sol (Lote: 74/17). Eudragit® L100 foi cedido gentilmente pela Evonik. Álcool etílico P.A. (Synth), carboximetilcelulose sódica – CMC (Synth) e água ultra purificada (MilliQ® Millipore) foram obtidas no Laboratório de Tecnologia de Medicamentos, Alimentos e Cosméticos (LTMAC), da Faculdade de Saúde (FS), da UnB. O curativo hidrocolóide em pó, Coloplast® (BRAVA - Pó para ostomia; Lote 5201536), foi adquirido comercialmente.

O equipamento *Spray dryer* (Labmaq, MSD 1.0) foi disponibilizado pelo Laboratório de ensino da FS e o analisador de fluxo de pós, *Powder Tester PT-X – Hosokawa* (*Hosokawa Micron Powder Systems Co*, Japão) foi disponibilizado pelo LTMAC.

5.2 Produção do curativo para ostomia

5.2.1 Obtenção de micropartículas de Eudragit® L100 e própolis verde

Solução hidroalcoólica de Eudragit® L 100 (EuL100) foi preparada a partir de 15g do copolímero em 200mL de álcool etílico a 70%, sob agitação por 48h, à temperatura ambiente. Em seguida, foi incorporada à solução de copolímero 50 mL de extrato hidroalcoólico de própolis verde da empresa Mel do Sol (contendo no mínimo 11% de extrato seco), obtendo-se uma solução final na proporção aproximada de 1:3 PRP: EuL100 (p/p).

As micropartículas 1:3 PRP:EuL100 (p/p) foram produzidas através da técnica de atomização (*Spray dryer*, Labmaq, MSD 1.0), utilizando as seguintes condições de secagem:

- vazão de alimentação de 0,34m³/min
- vazão de secagem de 4,5 m³/min
- bico atomizador de 1,2 mm de diâmetro

- temperatura de entrada do ar variou de acordo com a temperatura de transição vítrea (T_g) do copolímero, que é de 135°C para EuL100 (EVONIK, 2012).

5.2.2 Obtenção do curativo para ostomia em pó contendo própolis verde.

A produção do curativo para ostomia em pó contendo própolis verde foi finalizada com a incorporação, por mistura em morteiro, de 8 g carboximetilcelulose sódica (CMC) às micropartículas (8g) previamente elaboradas por *spray dryer*. A composição (%) do curativo produzido é apresentada no quadro 3.

Quadro 3. Composição (% p/p) dos produtos elaborados no estudo de desenvolvimento de curativo para ostomia contendo própolis verde.

Componentes – sigla	Função farmacotécnica	Produtos elaborados % (p/p)	
		Micropartículas atomizadas	Curativo produzido
Carboximetilcelulose sódica (Synth) – CMC	Hidrocolóide diluente; agente absorvente e mucoadesivo.	-	50
Extrato de própolis Mel do Sol (mínimo de 11% de extrato seco) - PRP	Princípio ativo e conservante microbiológico.	75	50
Eudragit [®] L 100 (Evonik) - EuL100	Copolímero acrílico diluente e conservante físico-químico.	25	

5.3 Caracterização físico-química

5.3.1 Rendimento da produção de micropartículas por *spray dryer*

O cálculo para o rendimento produtivo em percentual (R) foi realizado, levando-se em consideração a quantidade de sólidos totais adicionados à solução e a quantidade de sólidos obtida ao final do processo de secagem, micropartículas atomizadas. Sendo calculado de acordo com a equação 1.

Eq. 1.

$$R(\%) = \frac{\text{MASSA DE SÓLIDOS INCORPORADA} \times 100}{\text{MASSA DE SÓLIDOS OBTIDA}}$$

5.3.2 Avaliação reológica dos sólidos

A avaliação reológica dos sólidos presentes no estudo foi realizada em equipamento analisador de fluxo de pós (*Powder Tester PT-X*, Hosokawa Micron Powder Systems Co, Japão).

Foram realizadas aferições, em triplicata, de ângulo de repouso, ângulo de queda, ângulo de diferença entre ângulos de repouso e queda, ângulo de espátula, densidade aparente, densidade compactada, compressibilidade, coesão e dispersabilidade das micropartículas, curativo para ostomia produzido, seus insumos sólidos e o curativo para ostomia obtido comercialmente.

5.3.3 Determinação do ângulo de repouso, ângulo de queda e ângulo de diferença.

O ângulo de repouso ($\emptyset r$) (Figura 5A) foi determinado a partir da dispersão do material de análise através de um funil sobre uma superfície circular plana. Inicialmente foi feita a transferência da amostra para interior do tamis (abertura de malha de 710 μm), ao iniciar o processo segundo as recomendações do aparelho, o pó foi dispensado sobre a plataforma circular plana, tendo movimento vibratório com uma amplitude de 1,0 mm. O próprio equipamento forneceu o resultado do ângulo de repouso, que é definido como o ângulo formado entre a altura e o raio formado pelo cone da amostra.

Em seguida, foi mensurado o ângulo de queda (Figura 5B), determinado após o cone de pó da amostra, sobre a superfície circular plana, ser submetida a três impactos.

O ângulo de diferença ($\emptyset D$) foi obtido através do cálculo realizado pela diferença entre o ângulo de repouso ($\emptyset r$) e o ângulo de queda ($\emptyset Q$) (Equação 2).

Eq. 2.

$$\emptyset D = \emptyset r - \emptyset Q$$

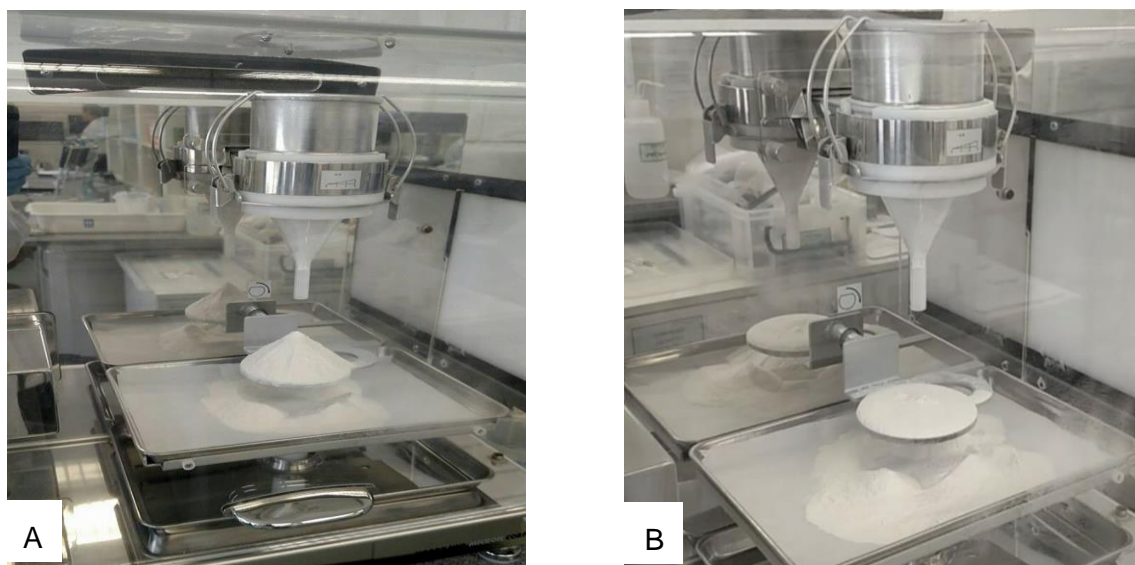


Figura 5. Ilustração dos procedimentos de aferições do ângulo de repouso (A) e ângulo de queda (B) em analisador de fluxo de pós **Fonte:** PRÓPRIA AUTORA, 2018.

5.3.4 Determinação do ângulo de espátula

Na análise de ângulo de espátula, um volume de pó foi colocado em uma espátula, cobrindo-a completamente (Figura 6A). Em seguida, a espátula foi levantada. O pó restante na espátula após suspensão vertical formou um ângulo de repouso, delimitado entre o plano horizontal e o topo da pilha. Após aferição desse ângulo de repouso, a espátula foi submetida a impacto e o ângulo aferido novamente (Figura 6B). O ângulo de espátula ($\emptyset E$) foi determinado então pela média entres duas medidas de ângulo de repouso formado sobre a espátula, de acordo com a equação 3.

Eq. 3.

$$\emptyset E = \frac{\text{ângulo de repouso antes do impacto} + \text{ângulo de repouso após impacto}}{2}$$

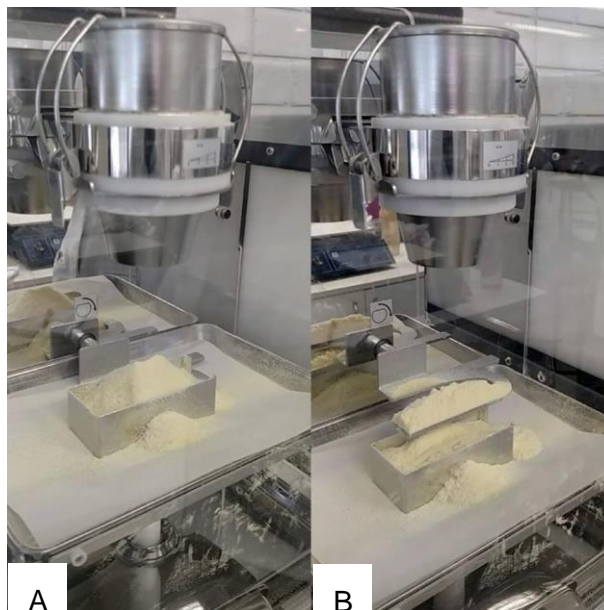


Figura 6. Ilustração do procedimento de aferição do ângulo de espátula (início – A e final – B) em analisador de fluxo de pós. **Fonte:** PRÓPRIA AUTORA, 2018.

5.3.5 Determinação da densidade aparente, densidade compactada e compressibilidade.

Para as análises de *densidade aparente*, *densidade compactada* e *compressibilidade* (Figura 7) foi utilizada proveta de 6,6 mL a fim de reduzir o volume total de pó necessário.

Para a mensuração da densidade aparente, a proveta foi preenchida com material sólido e sua massa determinada em balança semi-analítica. A densidade aparente (D_{ap}) foi calculada pela equação 4.

Eq. 4.

$$D_{ap} = \frac{m_s \text{ (g)}}{V_p \text{ (mL)}}$$

Onde, m_s é a massa do material sólido necessário para preencher todo o volume da proveta (V_p).

Para determinação de densidade compactada, a proveta contendo o material sólido foi posicionada no analisador de fluxo de pós. O equipamento efetuou 180

compactações, com mesma frequência e força de impacto, sobre a amostra. Em seguida, o volume final foi aferido e a densidade compactada (D_c) foi determinada de acordo com a equação 5.

Eq. 5.

$$D_c = \frac{m_s \text{ (g)}}{V_c \text{ (mL)}}$$

Onde, m_s é a massa de material sólido inserida na proveta e V_c é o volume de material sólido obtido após compactação.

A compressibilidade (C) foi determinada através dos valores de densidade aparente e compactada, como indicado na equação 6.

Eq. 6.

$$C = \frac{100 \times (D_c - D_{ap})}{D_c}$$

Onde, D_c é a densidade compactada, e D_{ap} é a densidade aparente (SCHUCK et al. 2012).

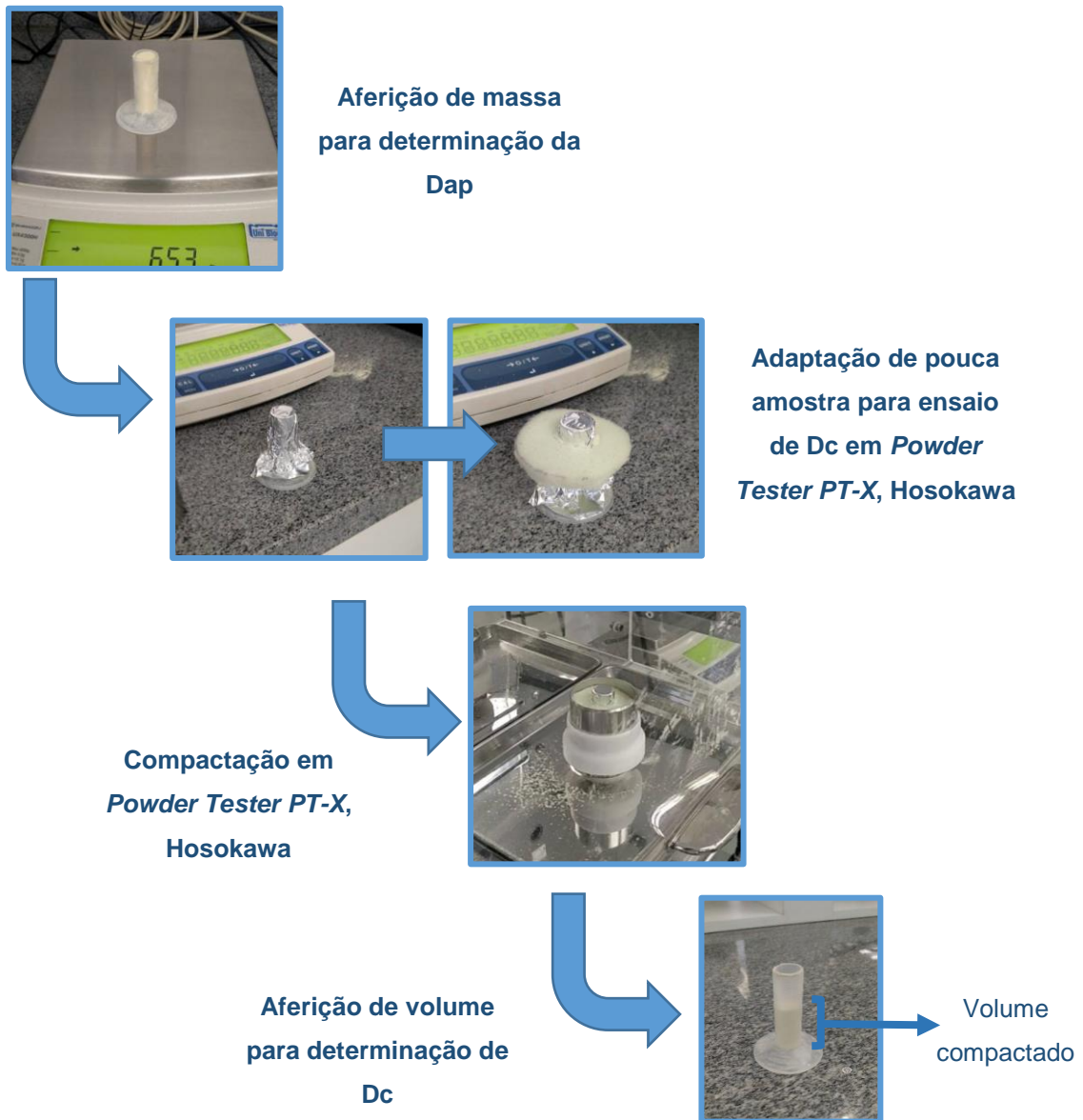


Figura 7. Esquemática dos procedimentos para determinação de densidade aparente (Dap) e densidade compactada (Dc). **Fonte:** PRÓPRIA AUTORA, 2018.

5.3.6 Coesão

Para medir o índice de coesão, 2 g do material sólido (micropartículas, curativo produzido, seus insumos ou curativo comercial) foi colocado sobre uma pilha de três tamises, sobrepostos por ordem decrescente de abertura de malha (A, B e C), que foram submetidos a uma vibração constante durante 20 segundos no analisador de fluxo de pós *Powder Tester PT-X* (Hosokawa). Em seguida, o material contido em cada tamis foi pesado.

O índice de coesão Co (%) foi calculado de acordo com a equação 7.

Eq. 7.

$$Co = 100 \times (5WA + 3WB + WC)$$

Onde, W corresponde à subtração do peso inicial e o peso contido em cada tamis (A, B ou C). Cada quantidade é dada por um coeficiente específico para cada tamis: 5 para o tamis com maior abertura de malha, 3 para o tamis com maior abertura de malha intermediária e 1 para de menor abertura de malha (wC) (SCHUCK et al. 2012).

5.3.7 Dispersabilidade

Para a determinação da dispersabilidade no ar, avaliada em analisador de fluxo de pós *Powder Tester PT-X* (Hosokawa), cada material sólido (micropartículas – 2g, curativo produzido – 2g, CMC – 10g e curativo comercial – 10g) foi submetido a uma queda livre por um tubo cilíndrico de aproximadamente 60 cm de altura (Figura 8), sendo aparados por um vidro de relógio. Em seguida, a quantidade recolhida nessa vidraria era submetida à pesagem.

O índice de dispersabilidade no ar (Dar) foi calculado a partir da comparação entre a quantidade recuperada (WD) e a quantidade inicial (QI), de acordo com a equação 8 (SCHUCK et al. 2012).

Eq.8.

$$Dar = 10 \times (QI - WD)$$

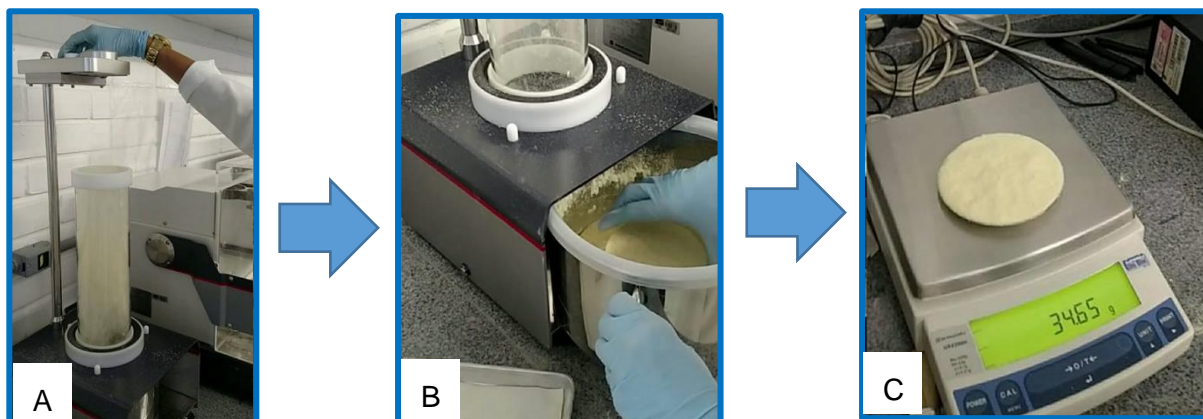


Figura 8. Esquematização dos procedimentos para determinação de índice de dispersabilidade no ar de materiais sólidos, realizada no analisador de fluxo de pós *Powder Tester PT-X* (Hosokawa). A – inserção do material sólido, previamente pesado, no cilindro; B – coleta do material sólido em vidro de relógio e C – pesagem do material sólido recuperado. **Fonte:** PRÓPRIA AUTORA, 2018.

5.3.8 Análise estatística

A análise estatística foi realizada no programa SPSS. Foi avaliado o *alfa de Cronbach*, para a avaliação da repetibilidade dos ensaios (HORA et al., 2010). Para comparação dos produtos (CMC, Micropartículas, curativo desenvolvido e curativo comercial) foi realizada a Anova não paramétrica quando aplicável feitas com nível de significância de 5% (CORDEIRO et al. 2018).

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 Avaliação da incompatibilidade dos componentes da formulação através de revisão de fontes

Para o desenvolvimento de uma formulação estável, segura e eficaz, é de extrema importância que se escolha matérias-primas adequadas que irão fazer parte de sua composição de forma que os excipientes farmacêuticos apresentem compatibilidade entre si e com as substâncias ativas presentes para possibilitar maior tempo de estabilidade ao produto elaborado (ANCONI, 2008). Diante disso, buscou-se a elaboração de uma formulação de curativo em pós para ostomia, contendo insumos inertes conhecidos entre si, o hidrocolóide carboximetilcelulose sódica (CMC) e o copolímero acrílico Eudragit® L100.

Através de revisão de fontes, a CMC mostrou ser incompatível com soluções ácidas e com os sais solúveis de ferro e alguns outros metais, como alumínio, mercúrio e zinco. Além de incompatibilidade com goma xantana. Fenômenos de precipitação, incompatibilidade física, ocorrem em soluções ácidas, com pH inferior a 2 e/ou quando misturada com etanol (95%). A CMC forma coacervados complexos com gelatina, pectina, colágeno e certas proteínas carregadas positivamente, mas ainda assim é usada em conjunto com gelatina e pectina em curativos para ostomia presentes no mercado (ROWE et al., 2009; LABSYNTH, 2018).

O Eudragit® L100, segundo a literatura, demonstrou incompatibilidades que podem ocorrer com certas formulações dependendo das propriedades iônicas e físicas do polímero, por exemplo, a coagulação/precipitação pode ser causada por eletrólitos, alterações de pH, alguns solventes orgânicos e extremos de temperatura (ROWE et al., 2009). Entretanto, nenhum relato de incompatibilidade com CMC foi encontrado.

Quanto à incompatibilidade da própolis, não foram encontrados relatos na revisão de literatura realizada. Entretanto, o presente trabalho compõe um projeto de pesquisa em andamento, que realizará estudos de pré-formulação, com a caracterização térmica e espectroscópica dos insumos citados, misturas físicas binárias e misturas binárias submetidas à secagem em *spray dryer* para

aprofundamento do conhecimento acerca da estabilidade dos componentes do curativo para ostomia produzido com própolis.

6.2 Avaliação reológica da formulação

As propriedades de fluxo de materiais de pós são essenciais na fabricação de formas de dosagem farmacêuticas sólidas, auxiliando na regulação do fluxo durante a transferência, mistura, granulação e envase. Também permite realizar um desenho apropriado para a criação das formulações e potencializar seu desempenho de fabricação para fins de controle de qualidade ou planejamento da escala de produção (TAY et al., 2016).

Alguns pós têm sua propriedade de fluxo livre, enquanto outros são coesivos e não fluem tão facilmente. Nesses casos é necessário recorrer a procedimentos como a mudança de composição do produto e/ou do processo produtivo para facilitar o fluxo e aperfeiçoar a produção em escala industrial (DIAS et al., 2012).

O presente estudo avaliou as propriedades de fluxo dos insumos sólidos presentes na composição do curativo para ostomia, do curativo desenvolvido e do curativo em pó obtido no mercado, segundo os parâmetros para cálculo de índice de Carr, que analisa as propriedades de *Flowability* e *Floodability*.

6.2.1 Flowability

Para a análise de fluxo um escore de entre 0 e 25 pontos é atribuído a cada um dos quatro valores medido (ângulo de repouso, compressibilidade, ângulo de espátula e coesão), apresentados na Tabela 1. A soma das pontuações obtidas fornece o índice de fluidez (*flowability*), entre 0 a 100. Valores elevados de índice (90 a 100) indica excelente fluidez e, valores reduzidos (0 a 19) indica fluidez muito baixa ("muito muito pobre") (SCHUCK et al., 2012).

Tabela 1. Escore de pontuação para classificação do índice de *flowability*.

Ângulo de repouso		Compressibilidade		Ângulo de espátula		Coeficiente de uniformidade		Coesão		Flowability (Índice de fluxo)	Desempenho
Grau	Pontos	%	Pontos	Grau	Pontos	-	Pontos	%	Pontos	Índice	
< 25	25	5	25	25	25	1	25			90-100	Excelente
26-29	24	6-9	23	26-30	23	2-4	23				
30	22,5	10	22,5	31	22,5	5	22,5				
31	22	11	22	32	22	6	22			80-89	Bom
32-34	21	12-14	21	33-37	21	7	21				
35	20	15	20	38	20	8	20				
36	19,5	16	19,5	39	19,5	9	19,5			70-79	Razoável
37-39	18	17-19	18	40-44	18	10-11	18				
40	17,5	20	17,5	45	17,5	12	17,5				
41	17	21	17	46	17	13	17			60-69	Aceitável
42-44	16	22-24	16	47-59	16	15-16	16				
45	15	25	15	60	15	17	15	< 6	15		
46	14,5	26	14,5	61	14,5	18	14,5	6-9	14,5	40-59	Pobre
47-54	12	27-30	12	62-74	12	19-21	12	10-29	12		
55	10	31	10	75	10	22	10	30	10		
56	9,5	32	9,5	76	9,5	23	9,5	31	9,5	20-39	Muito pobre
57-64	7	33-36	7	77-89	7	24-26	7	32-34	7		
65	5	37	5	90	5	27	5	55	5		
66	4,5	38	4,5	91	4,5	28	4,5	56	4,5	0-19	Muito muito pobre
67-89	2	39-45	2	92-99	2	29-35	2	57-79	2		
90	0	> 45	0	> 99	0	> 35	0	>79	0		

Fonte: Adaptado de SCHUCK et al. 2012.

Os ensaios realizados para a determinação do índice de compressibilidade (densidade aparente e densidade compactada) permitiram a obtenção dos dados apresentados na Tabela 2. A Tabela 3 apresenta os demais parâmetros utilizados para a classificação do índice de *flowability*.

Tabela 2. Classificação de índice de compressibilidade (densidade aparente e densidade compactada) para a carboximetilcelulose sódica (CMC) e as micropartículas obtidas por *spray dryer* de própolis (PROP), o curativo para ostomia desenvolvido e o obtido comercialmente (Coloplast®).

MATERIAL SÓLIDO	Densidade aparente	Densidade compactada	Índice de compressibilidade
	% médio	% médio	% médio ± DP
CMC	0,61	0,86	29,3 ± 1,7
Micropartículas 1:3 PRP:EuL100 (p/p)	0,034	0,065	46,96 ± 1,5
Curativo desenvolvido	0,076	0,136	43,43 ± 1,7
Curativo comercial	0,56	0,83	32,32 ± 1,7

Nota: Valores médios ± desvio padrão (DP) das análises. Fonte: PRÓPRIA AUTORA, 2018.

Tabela 3. Classificação de índice de *Flowability* para a carboximetilcelulose sódica (CMC) e as micropartículas obtidas por *spray dryer* de própolis (PROP), o curativo para ostomia desenvolvido e o obtido comercialmente (Coloplast®).

MATERIAL SÓLIDO	ÂNGULO DE REPOUSO			ÂNGULO DE ESPÁTULA			COESÃO		COMPRESSIBILIDADE		ÍNDICE DE <i>FLOWABILITY</i>	
	Ilustração	$\emptyset r$ médio \pm DP	Pontuação	Ilustração	$\emptyset e$ mediana \pm DP	Pontuação	% médio \pm DP	Pontuação	% mediana \pm DP	Pontuação	PONTUAÇÃO	CLASSIFICAÇÃO DO FLUXO
CMC		43,7 \pm 0,85	16		49,25 \pm 1,37	16	16,8 \pm 0,17	12	30,30 \pm 1,74	12	56	Pobre
Micropartículas 1:3 PRP: EuL100 (p/p)		47,73 \pm 0,41	12		51,15 \pm 1,60	16	3,6 \pm 3,41	15	46,97 \pm 1,51	0	43	Pobre
Curativo desenvolvido		51,6 \pm 0,37	12		56,8 \pm 5,23	16	4,47 \pm 0,3	15	42,42 \pm 1,74	2	45	Pobre
Curativo comercial		49,03 \pm 1,37	12		56,7 \pm 2,0	16	0,55 \pm 0,05	15	33,30 \pm 1,74	7	50	Pobre

Nota: (\emptyset) ângulo; valores médios \pm desvio padrão (DP) das análises. **Fonte:** PRÓPRIA AUTORA, 2018.

O ângulo de repouso indica diretamente o potencial de fluxo de um produto, ou seja, pós com ângulos de repouso elevados possuem um fluxo ruim, e os que têm baixos ângulos de repouso fluem livremente. O que pode influenciar em um fluxo ruim é o tamanho das partículas, porosidade e coesão, etc (GANESANA et al., 2008). Todos os materiais sólidos analisados apresentaram valores de ângulo de repouso elevado, indicando fluxo ruim. Em adição, as imagens obtidas nas análises de ângulo evidenciam irregularidades na superfície dos cones formados, indicando coesão entre as partículas do material analisado (Tabela 3).

Quanto ao ângulo de espátula, valores elevados também indicam menos fluidez do pó. Um produto fluido sempre tem um ângulo de espátula abaixo de 40° (SCHUCK et al., 2012; YUAN et al., 2013). Para todos os materiais avaliados, o ângulo de espátula foi bastante elevado (acima de 49°), obtendo-se a classificação de fluxo ruim.

Quanto ao índice de compressibilidade, um produto mais compressível, ou seja, quanto maior for a diferença entre a densidade aparente e a densidade compactada, menos fluido esse pó será. Esse índice analisa indiretamente a capacidade de escoamento do pó, pois permite verificar a facilidade do material em agregar, formando compactos que dificultam o fluxo (SCHUCK et al., 2012).

Os resultados encontrados para ambas as amostras demonstraram que elas podem apresentar dificuldades de movimento, com índice de compressibilidade muito ruim (Tabela 3). Os fatores que podem ter influenciado no índice de compressibilidade observado são densidade, tamanho e forma das partículas, área de superfície, teor de umidade e coesão dos materiais já que essa característica de fluxo depende das mesmas. (GANESANA et al., 2008; U. S. PHARMACOPEIA 29, 2018).

Quanto à coesão (atração entre as partículas de um pó) em pós-secos, aparece onde forças de atração, tais como a força de *Van der Waals* e forças capilares podem ser consideradas significativas em comparação à gravidade, levando a um comportamento de fluxo pobre. Esse fator ocorre, por exemplo, com reduzido tamanho das partículas constituintes do pó, e assim terá maior força de atração interpartícula tornando-o mais coeso (LEGOIX et al., 2017).

Por outro lado, pós para os quais o movimento das partículas é mais influenciado pela gravidade do que força de coesão pode ser classificado como de

fluxo livre. A questão principal é que esses conceitos de fluidez ou a coesão permanecem mal definidos. Esta não é uma propriedade intrínseca de um material, uma vez que depende da forma e tamanho das partículas, da sua porosidade e rugosidade, mas também das condições ambientais, tais como temperatura, umidade e impurezas relativas. Também há influência da forma de manipulação desses materiais, como por exemplo, vibrações ocorridas durante o envase, transporte do produto acabado e/ou armazenamento (LEGOIX et al., 2017).

6.2.2 *Floodability*

Da mesma forma realizada para a classificação da *Flowability*, a *Floodability* utiliza a pontuação entre 0 e 25 pontos (Tabela 4). Entretanto, utiliza os parâmetros de ângulo de queda, ângulo de diferença, dispersabilidade e também a pontuação encontrada anteriormente para o índice de *Flowability* (Tabela 5). O somatório das pontuações obtidas com esses parâmetros fornece o índice de capacidade de inundação (*Floodability*) entre 0 e 100. Contrário à *flowability*, valores baixos de *floodability* são favoráveis ao fluxo. Um índice entre 80 a 100 reflete uma tendência muito alta da capacidade de inundação, enquanto que um índice entre 0 e 24 não apresenta essa tendência (SCHUCK et al., 2012).





Os resultados encontrados para *Floodability* dos materiais sólidos analisados encontram-se na Tabela 5.

Tabela 4. Escore de pontuação para avaliação do índice de *Floodability*.

Flowability (Índice de fluxo)		Ângulo de queda		Ângulo de diferença		Dispersabilidade		Floodability (Índice de propagação)	Desempenho
Índice	Pontos	Grau	Pontos	Grau	Pontos	%	Pontos	Índice	
> 60	25	<10	25	> 30	25	>50	25	80-100	Muito propagável
59-56	24	11-19	24	29-28	24	49-44	24		
55	22.5	20	22.5	27	22.5	43	22.5		
54	22	21	22	26	22	42	22		
53-50	21	22-24	21	25	21	41-36	21		
49	20	25	20	24	20	35	20		
48	19.5	26	19.5	23	19.5	34	19.5	60-79	Propagável
47-45	18	27-29	18	22-20	18	33-29	18		
44	17.5	30	17.5	19	17.5	28	17.5		
43	17	31	17	18	17	27	17		
42-40	16	32-39	16	17-16	16	26-21	16		
39	15	40	15	15	15	20	15		
38	14.5	41	14.5	14	14.5	19	14.5	40-59	Inclinado a se propagar
37-34	12	42-49	12	13-11	12	18-11	12		
33	10	50	10	10	10	10	10		
32	9.5	51	9.5	9	9.5	9	9.5	25-39	Pode se propagar
31-29	8	52-56	8	8	8	8	8		
28	6.25	57	6.25	7	6.25	7	6.25		
27	6	58	6	6	6	6	6	0-24	Não se propaga
26-23	3	59-64	3	5-1	3	5-1	3		
<23	0	> 64	0	0	0	0	0		

Fonte: Adaptado de SCHUCK et al. 2012.

Tabela 5. Classificação de índice de *Floodability* para a carboximetilcelulose sódica (CMC) e as micropartículas de própolis (PROP) obtidas por *spray dryer*, o curativo para ostomia desenvolvido e o obtido comercialmente (Coloplast®).

MATERIAL SÓLIDO	ÂNGULO DE QUEDA			ÂNGULO DE DIFERENÇA		DISPERSABILIDADE		ÍNDICE DE FLOWABILITY		ÍNDICE DE FLOODABILITY	
	Ilustração	ØQ médio ± DP	Pontuação	ØD médio ± DP	Pontuação	% média ± DP	Pontuação	Índice	Pontuação quanto à avaliação da Floodability	PONTUAÇÃO	CLASSIFICAÇÃO DO FLUXO
CMC		15,46 ± 0,11	24	28,23 ± 0,96	24	12,73 ± 0,32	12	56	24	84	Muito propagável
Micropartículas 1:3 PRP:EuL100 (p/p)		30,6 ± 2,35	17,5	17,23 ± 2,22	16	39,50 ± 3,04	21	43	17	71,5	Propagável
Curativo desenvolvido		25,46 ± 3,57	20	26,1 ± 3,24	22	37,94 ± 1,51	21	45	18	81	Muito propagável
Curativo comercial		28,7 ± 1,53	18	20,33 ± 1,60	18	20,70 ± 3,23	15	50	21	72	Propagável

Nota: (Ø) ângulo; valores médios ± desvio padrão (DP) das análises. **Fonte:** PRÓPRIA AUTORA, 2018.

A dispersabilidade indica a capacidade da amostra de espalhar-se no ar e, quanto menor esse índice, menor será a perda de material durante o processo produtivo. Por outro lado, quanto menor a densidade mais dispersível será o produto, com possibilidade de maiores perdas na produção (TODAKA et al., 2016; SCHUCK et al., 2012).

O curativo em pó desenvolvido apresentou índice de dispersabilidade (37,94 % \pm 1,51) quase duas vezes maior em relação ao produto comercial Coloplast® (20,70 % \pm 3,23), demonstrando ser um material que se dispersa com maior facilidade (Tabela 5). Isso se deve à baixa densidade das micropartículas constituinte da fórmula. Como o curativo produzido neste trabalho foi produzido por mistura das micropartículas e CMC, considerando as massas desses insumos e não seus volumes, as características das micropartículas, que apresentaram baixa densidade resultados semelhantes de dispersabilidade (39,50 % \pm 3,04), se sobressaem às características da CMC, que apresenta baixa dispersabilidade (12,73 % \pm 0,32) (Tabela 5).

Quanto à análise estatística avaliada pelo *alfa de Cronbach*, as médias não apresentaram diferença significativa dos parâmetros avaliados, pois os testes não apresentaram repetibilidade, mesmo sendo a mesma amostra e mesmos operadores. Isso se deve pelo fato de que, como os pós apresentaram características de fluxo ruins, eles podem ter se transformado durante os testes, tornando-os mais coesos, portanto não se repetindo (LEGOIX et al., 2017).

Quanto os parâmetros avaliados pela análise estatística (Anova não paramétrica), na análise de ângulo de repouso a CMC e o curativo produzido demonstraram ser diferentes do curativo comercial e conseqüentemente diferente das micropartículas. A CMC obteve uma média menor, portanto tendo um fluxo menos ruim que o curativo comercial. Já o curativo produzido teve uma maior média tendo um fluxo pior que do curativo comercial.

Na análise estatística do ângulo de espátula (Anova não paramétrica), indicou que não houve diferenças estatísticas entre as amostras (P= 0,154). Todas as amostras apresentaram ângulos muito ruins.

Na análise estatística da compressibilidade (Anova não paramétrica), A CMC demonstrou ser igual ao curativo comercial, quanto à micropartículas e o curativo produzido demonstraram ser iguais entre si e diferente das outras amostras.

Na análise estatística da dispersabilidade, todas as amostras demonstraram ser diferentes do curativo comercial ($P < 0,01$). A CMC apresentou um valor menor que o curativo comercial, já as outras amostras demonstraram valores maiores que o curativo comercial. O curativo desenvolvido e as micropartículas demonstraram ser iguais estatisticamente ($P = 0,847$). A dispersabilidade é a modo que a amostra se espalha no ambiente, então esse resultado indica que a fórmula deve ser melhorada, visto que quando for feita a aplicação do curativo produzido no estoma, ele não possa se dispersar e ficar concentrado sua aplicação no local indicado. Uma alternativa para melhorar a fórmula do curativo produzido seria aumentando a densidade, visto que as partículas do curativo ocupam um volume grande, e ao invés de produzi-lo por massa/massa, misturaria por volume/volume.

Portanto a partir de um ponto de vista físico, um pó com um fluxo aceitável precisa ser capaz de fluir antes de poder ter um índice de propagação elevado. Para ilustrar este ponto, um pó com o fluxo ideal deveria ter relativamente boa fluidez, com *flowability* superior a 70 pontos, exibindo uma tendência de capacidade de *floodability* entre 50 e 59 pontos (SCHUCK et al., 2012). Diferente do apresentado por todos os materiais sólidos avaliados nesse estudo (CMC, micropartículas de própolis com Eudragit® L 100 obtidas por *spray dryer*, curativo para ostomia desenvolvido e o obtido comercialmente - Coloplast®, que apresentaram classificação fluxo pobre, com índice de *flowability* entre 43 e 56 e índice de *floodability* elevado, superior a 71,5. Sendo, portanto, considerados materiais com características de fluxo deficientes.

6.3 Avaliação da contribuição da adição do copolímero acrílico à fórmula de curativo à base de hidrocolóides e extrato de própolis.

O Eudragit® L100 (Figura 9) é um material comumente utilizado na encapsulação de fármacos, bastante utilizado pela indústria farmacêutica e com perfil de segurança estabelecido. Apresenta estabilidade em pH ácido, onde permanece insolúvel, porém é dissolvido em pH acima de 6,0. Sendo essas características importantes para a produção de sistemas que permitam a proteção de compostos bioativos (PEREIRA et al., 2010).

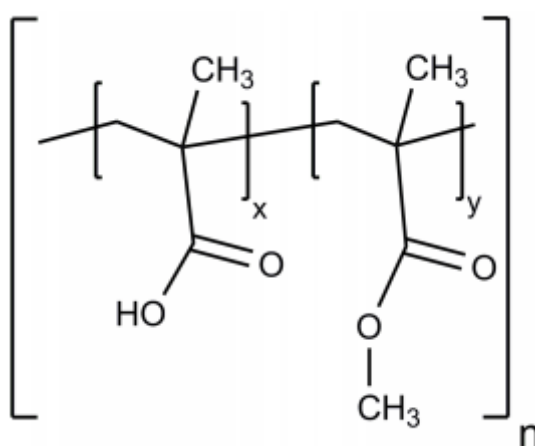


Figura 9. Fórmula estrutural do Eudragit® L100 (aniônico). **Fonte:** EVONIK, 2012.

A utilização do Eudragit® L100 em produtos farmacêuticos tópicos ainda é pouco explorada. Entretanto, estudos como o realizado Rizi et al. (2011), demonstrou a aplicação tópica de hidrocortisona em sistema contendo Eudragit® L100. Os resultados de permeação cutânea *in vitro* evidenciaram a penetração do fármaco 4 a 5 vezes superior a partir dos géis de pH 7 em comparação ao gel de pH 5, indicando que o Eudragit® L100 foi capaz de direcionar a liberação do ativo, devido a sua solubilidade (RIZI et al., 2011).

O Eudragit® L100 têm sido bastante utilizado como excipiente na produção de medicamentos elaborados por *spray dryer*, por possuir um bom desempenho na formação das micropartículas e possibilitar a liberação direcionada e em quantidades satisfatórias de fármaco para a melhora do tratamento (CARTAGENA, 2016; SHAH, 2014; NADAL, 2016).

No estudo realizado por Cartagena et al. (2016), utilizaram Eudragit® L100 para a criação de micropartículas contendo o antifúngico nitrato de miconazol

através do equipamento *spray dryer* para utilização em adesivos de próteses dentárias. O copolímero mostrou um bom desempenho no processo de produção e liberação dependente do pH bucal (CARTAGENA et al., 2016). Shah et al (2014) produziram micropartículas atomizadas de Eudragit® L100 e Lornoxicam, com intuito de evitar o processo de irritação gastrointestinal devido ao uso repetitivo desse fármaco por via oral. Como resultados, destacaram o sucesso na secagem das micropartículas contendo Eudragit® L100, com rendimento produtivo de 42,88 a 64.16% e a obtenção de liberação controlada do fármaco (SHAH et al., 2014). Nadal et al. (2016) também utilizaram a tecnologia de *spray dryer* para produção de micropartículas de ácido ferúlico e Eudragit® L100, com rendimento de 65,4, 67,9 e 67,9%, respectivamente para MFA5, MFA10 e MFA20, que foram as três formulações elaboradas com diferentes concentrações de ácido ferúlico. Todas as formulações elaboradas mostraram eficiência encapsulação próximas a 100% (NADAL et al., 2016).

O processo de produção das micropartículas de própolis e copolímero acrílico - Eudragit® L100, constituintes do curativo para ostomia objeto de estudo, através do equipamento de *spray dryer* apresentou rendimento satisfatório (66,9%) (NADAL et al., 2016; SHAH et al., 2014).

A eficiência de encapsulação não foi calculada, devido à inexistência do método analítico durante o presente estudo, impossibilitando a quantificação da própolis inserida ao sistema. Entretanto, espera-se também encontrar resultados satisfatórios de eficiência de encapsulação e, assim, possibilitar a veiculação de quantidades apropriadas de própolis para atuar como ativo tópico na cicatrização de feridas em pacientes ostomizados.

7. CONCLUSÃO

Este trabalho apresentou um estudo sobre desenvolvimento e análise de fluxo de pó para ostomia elaborado por *spray dryer*. Desenvolveu-se o curativo em pó a base de hidrocolóide, Eudragit® L100 e própolis, tendo um bom rendimento de 66,9%. Através de revisão de fontes sobre os componentes da formulação não foram encontradas incompatibilidades entre os excipientes objeto de estudo, também não foram observados incompatibilidades visíveis durante o procedimento elaboração dos produtos, micropartículas atomizadas e curativo em pó para ostomia.

Sobre a adição do copolímero acrílico Eudragit® L100 na formulação, a literatura indica que esse polímero contribui positivamente na formulação tanto para o rendimento da produção em *spray dryer*, quanto para se ter uma liberação controlada e direcionada na via tópica, contribuindo assim para um melhor tratamento.

Quanto às análises de fluxo, todos os materiais avaliados, curativo para ostomia desenvolvido; seus insumos e o curativo obtido comercialmente - Coloplast® apresentaram baixo índice de *flowability* e elevado índice de *floodability*, segundo as classificações do índice de *Carr*. O reduzido tamanho das partículas desses materiais, assim como a baixa densidade foram fatores que influenciam nessas avaliações. Essas características devem ser modificadas para possibilitar menos perdas no processo produtivo e, ainda, facilitar a administração.

Quanto à análise estatística das médias não houve diferença significativa dos parâmetros avaliados, pois os testes não apresentaram repetibilidade, devido ao fato de que, como os pós apresentaram características de fluxo ruins, eles podem ter se transformado durante os testes, tornando-os mais coesos.

Apesar da classificação insatisfatória de fluxo para o curativo produzido, o presente estudo evidenciou que neste quesito não há diferença entre o produto comercializado, que também apresenta deficientes propriedades de fluxo. Não consistindo, portanto, um fator de impedimento de sua produção e uso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, E.; KUBOTA, E. H. Conteúdo de fenólicos, flavonoides totais e atividade antioxidante de amostras de própolis comerciais. **Rev Ciênc Farm Básica Apl**, 34(1): 37-41. Rio Grande do Sul, 2013.

AMORIM, A. A. P. O. **Caracterização reológica da mistura de carboximetilcelulose com amido de milho e avaliação da microestrutura para estudo de viabilidade em aplicações tecnológicas**. Monografia (Curso de Graduação em Tecnologia de Polímeros) Centro universitário estadual da zona oeste. Rio de Janeiro, 2012.

ANCONI, G. L. Aplicação de peptídeos em cosméticos: Desenvolvimento de formulações, eficácia e segurança. 2008. 22 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)- Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

BARBOSA, M. H. et al. Ação terapêutica da própolis em lesões cutâneas. **Acta paul. enferm.** São Paulo, v. 22, n. 3. 2009.

BARBUTTI, R. C. S. et al. Ostomia, uma difícil adaptação. **Rev. SBPH**, v.11 n.2. Rio de Janeiro dez. 2008.

BASTOS, I. B. N. **Própolis: Revisão bibliográfica**. Monografia (Curso de Especialização em Endodontia) - Faculdade de odontologia, Universidade Federal de Minas Gerais. Minas Gerais, p. 19- 20. 2010.

BENÍCIO, C.D.A.V. et al. *Convivendo con una estoma húmedo: un estudio acerca de la calidad de vida*. **Cultura de los Cuidados (Edición digital)**, 20(46). Piauí, 2016.

BEZERRA, K. K. et al. Atividade antimicrobiana da própolis em lesões cutâneas. **ACSA – Agropecuária Científica no Semi-Árido, UFCG**. v.9, n.1, p.17-23, jan-mar, 2013.

BUREY, P. et al. *Hydrocolloid Gel Particles: Formation, Characterization, and Application*. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, 48:5, 361-377. Austrália, 2008.

CARMO, E. L.; FERNANDES R. V. B.; BORGES S. V. Microencapsulação por spray dryer, novos biopolímeros e aplicações na tecnologia de alimentos. **Journal of Chemical Engineering and Chemistry** - Vol. 01 N. 02 (2015)030–044. 2015.

CARTAGENA, A. F. et al. *New denture adhesive containing miconazole nitrate polymeric microparticles : Antifungal , adhesive force and toxicity properties*. **The Academy of Dental Materials**; 2016.

COELHO, A.R.; SANTOS F.S.; POGGETTO M.T.D. A estomia mudando a vida: enfrentar para viver. **Rev Min Enferm.** abr/jun; 17(2): 258-267. Minas Gerais, 2013.

COQUEIRO, J. M.; RODRIGUES, P. A. S. S. J.; FIGUEIREDO, T. A. M. A produção do cuidado ao usuário estomizado: considerações da equipe de enfermagem. **Rev enferm UFPE on line**. Recife, jun., 2015.

CORDEIRO, E. D. A. et al. Um Estudo sobre a Utilização da ANOVA de uma Via na Produção Científica na Área de Psicologia. **Universidade Federal da Bahia - UFBA**. Rio de Janeiro, v. 10, n. 28, p. 139-153, jan./abr. 2018.

COSTA, H. M. L. M. **Cartilha de curativo especial: projeto de intervenção equipe de saúde unidade de saúde abaeté**. Monografia (Curso de Especialização em Linhas de Cuidado em Enfermagem – Doenças Crônicas não Transmissíveis) Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, SC. 2014.

DIAS et al. Desenvolvimento tecnológico de cápsulas contendo paracetamol granulado. **Revista Eletrônica de Farmácia** vol. ix (4), 1 – 19, 2012.

ESTEVINHO, N. B. et al. *Microencapsulation of β -galactosidase with different biopolymers by a spray-drying process*. **Food Research International** 64 (2014) 134–140. 2014.

ESTOMAPLAST. Pó para Ostomia – Ostomy Powder – Coloplast. Disponível em: <<https://www.estomoplast.com.br/produto/po-para-ostomia/>> Acesso em: 06/05/2018.

EVONIK INDUSTRIES. *Solid Dispersions with Anionic EUDRAGIT® Polymers Using Spray Drying Technique to Increase the Solubility of Poorly Soluble Drugs*. Disponível em: <<http://abstracts.aaps.org/Verify/AAPS2016/PosterSubmissions/24W0230.pdf>> Acesso em: 26/03/2018.

EVONIK. **Technical information: Eudragit® L100 and Eudragit® S100**. Dez. 2012. Disponível em: <<https://www.pharosproject.net/uploads/files/cml/1389279051.pdf>> Acesso em: 16/03/2018.

FISCHER, G. et al. Imunomodulação pela própolis. **Arq. Inst. Biol.**, v.75, n.2, p.247-253, São Paulo. Abr./jun., 2008.

GANESANA, V. et al *Flowability and handling characteristics of bulk solids and powders – a review with implications for DDGS*. **Biosystems engineering** 101 (2008) 425–435. 2008.

GHARSALLAOUI, A. et al. Applications of spray-drying in microencapsulation of food ingredients : an overview. **food res int**. 40:1107–21; 2007.

HORA, H. R. M.; MONTEIRO, G. T. R.; ARICA, J. Confiabilidade em Questionários para Qualidade: Um Estudo com o Coeficiente Alfa de Cronbach. **Produto & Produção**, vol. 11, n. 2, p. 85 - 103, jun. 2010.

HOSOKAWA MICRON B. V. **Powder Tester PT-X**. Disponível em: <<http://www.hosokawa-micron-bv.com/technologies/laboratory-equipment/powder-characteristics-tester-hosokawa-micron.html#key-features>> Acesso em: 03/11/2017.

LABSYNTH. Reagentes Analíticos / Matérias-Primas. Disponível em: <<http://www.labsynth.com.br/produtos.php?pag=reagentes&letra=c>> Acesso em: 27/05/2018.

LAHOUD, M. H.; CAMPOS, R. Aspectos teóricos relacionados à reologia farmacêutica. **Visão Acadêmica**, v.11, n.1,ISSN 1518-5192. Curitiba Jan.-Jun./2010.

LEGOIX, L. et al. *Characterizing powders in order to determine their flow behavior in a mixer: from small scale observations to macroscopic in-mixer rheology for powders of various flowabilities*. **Powder Technology**. 2017.

LUSTOSA, S. R. et al. Própolis: atualizações sobre a química e a farmacologia. **Revista Brasileira de Farmacognosia** 18(3): 447-454. Recife - PE, Brasil. Jul./Set 2008.

MADEIRA, A. N. Otimização do processo de spray drying pelo uso pré-desumidificadores no ar de entrada. Dissertação de mestrado (Mestre na área de Engenharia em mecânica), Universidade de Taubaté, Faculdade de engenharia de mecânica. Taubaté: Unitau. 2009.

MEDITIP, EL PORTAL DE LA SALUD. **Complicaciones en el estoma después de la cirugía**. Disponível em: <<https://www.meditip.lat/salud-de-la-a-z/ostomias/complicaciones-en-el-estoma>> Acesso em: 16/03/2018.

MOTA, M. S. et al. Facilitadores do processo de transição para o autocuidado da pessoa com estoma: subsídios para Enfermagem. **Rev. esc. enferm. USP**, v. 49, n. 1, p. 82-88, São Paulo, fev. 2015.

NADAL J. et al. Spray-dried Eudragit® L100 microparticles containing ferulic acid: Formulation, in vitro cytoprotection and in vivo anti-platelet effect. **Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.**;64(1):318–28. 2016.

NASCIMENTO, C.M.S.;TRINDADE, G.L.B.; LUZ, M.H.B.A. Vivência do paciente estomizado: uma contribuição para a assistência de enfermagem. **Texto Contexto Enferm**, Jul-Set; 20(3): 557-64, Florianópolis, 2011.

NEW LIFE SCIENTIFIC. **Hosokawa Micron PT-X Powder Characteristics Dispersion Tester Incomplete Carr**. Disponível em: <<http://www.ebay.ca/itm/Hosokawa-Micron-PT-X-Powder-Dispersion-Tester-Incomplete-Carr-/262909169521>>, Acesso em: 17/09/2017.

OLIVEIRA, O.; PETROVICK, P. Secagem por aspersão (spray drying) de extratos vegetais: bases e aplicações. **Rev Bras Farmacogn**, 2010.

PEREIRA, R. et al. Desenvolvimento e caracterização de nanopartículas de eudragit L100 preparadas pela técnica de nanomoagem húmida para posterior incorporação de compostos bioactivos. **Revista Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde**, [S.l.], n. 1, may 2010. ISSN 1646-3854. 2010.

PINHEIRO, L. S.; BORGES, E. L.; DONOSO, M. T.V. Uso de hidrocolóide e alginato de cálcio no tratamento de lesões cutâneas. **Revista Brasileira de Enfermagem**, vol. 66, núm. 5, pp. 760-770. Set/out. Brasília, 2013.

PINTO, L. M. A. et al. Propriedades, usos e aplicações da própolis. **Revista Eletrônica de Farmácia** Vol. VIII (3), 76 – 100. Minas Gerais. 2011.

PORTE, L. H. M.; LEÃO, M. H. M. R.; PORTE, A. Avaliação da porosidade de microcápsulas contendo proteína bioativa por porosimetria de mercúrio e adsorção de nitrogênio. **Quim. Nova**, Vol. 34, No. 9, 1582-1587, 2011.

POTT, F. S. et al. Efetividade do hidrocoloide *versus* outras coberturas na cicatrização de úlceras por pressão em adultos e idosos: revisão sistemática e metanálise. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**. maio-jun. 2014;22(3):511-20. Curitiba, PR. 2014.

RIZI K. et al. *Using pH Abnormalities in Diseased Skin to Trigger and Target Topical Therapy*. **Pharm Res**, 2011.

ROJAS, S. A. T. **Estudo do uso de hidrocolóides como estabilizante de espuma em cervejas**. Dissertação de mestrado (Mestre na área de Tecnologia de Alimentos), Universidade Estadual de Campinas. Campinas, 2014.

ROWE R.C. et al. *Handbook of Pharmaceutical excipients. sixth edition, London ; Chicago: Washington, DC : Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association*, 2009.

SAHA, D.; BHATTACHARYA, S. *Hydrocolloids as thickening and gelling agents in food: a critical review*. **J Food Sci Technol** (Nov–Dec 2010) 47(6):587–597. Índia, 2010.

SCHUCK P., DOLIVET A., JEANTET R. *Analytical Methods for Food and Dairy Powders*. **Wiley-Blackwell**. In: 1st ed. 2012.

SHAH P. A. et al. *Fabrication of Lornoxicam Loaded Eudragit L-100 Microcapsules by Spray Drying*. **Lat. Am. J. Pharm.** 33 (5): 828-34 (2014).

SHEKUNOV, B.Y. *Particle Size Analysis in Pharmaceuticals: Principles, Methods and Applications*. **Pharmac. Res.**, 24, 2, 203-227. 2007.

SILVA, A.P.R. et al. Uso terapêutico da pomada de própolis em diferentes feridas crônicas. **Perspectivas Online: Biológicas e Saúde**, v.7, n.24, p. 40-46. Campos dos Goytacazes. Jun., 2017.

SMANIOTTO, P. H. S. et al. Sistematização de curativos para o tratamento clínico das feridas. **Rev Bras Cir Plást.** 2012; 27(4): 623-6. São Paulo, 2012.

SOBRINHO, E. C. DE S.; FARIAS, M. C. A. A microencapsulação na indústria alimentícia. **Pharmacia brasileira**, v. 24, n. 1-3, p. 84-92, 2012.

STEINHAGEN E.; COLWELL J.; CANNON L. M. *Intestinal Stomas—Postoperative Stoma Care and Peristomal Skin Complications*. **Clínicas no cólon e rectal Surgery**. Vol. 30 N ° 3/2017: 184-192. Chicago, 2017.

TAY et al. *Powder Flow Testing: Judicious Choice of Test Methods*. **American Association of Pharmaceutical Scientists - AAPS, PharmSciTech**. 2016.

THAKRAL, S.; THAKRAL, N. K.; MAJUMDAR, D. K. *Eudragit®: a technology evaluation*. **Expert Opin. Drug Deliv.** (2013) 10(1). New Delhi, India. 2013.

TODAKA M., et al., *Thermal analysis and dust explosion characteristics of spent coffee grounds and jatropha*. **Journal of Loss Prevention in the Process Industries**, 2016.

U. S. PHARMACOPEIA 29. *Powder flow*. Disponível em: <http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_c1174.html>, Acesso em: 02/05/2018.

VILLANOVA, J. C. O. et al. - Aplicações farmacêuticas de polímeros. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, vol. 20, nº 1, p. 51-64, 2010.

YUAN J., et. al. *Enabling direct compression of formulated Danshen powder by surface engineering*. **Powder Technology** 241 (2013) 211–218. 2013.