



# Liberação de componentes do extrato de *Casearia sylvestris* Swartz empregando membranas de látex natural como suporte

Alberto Trecco<sup>1</sup>; Felipe Azevedo Borges<sup>1</sup>; Elaise G. Pierri<sup>2</sup>; André Gonzaga dos Santos<sup>2</sup>; Chung Man Chin<sup>2</sup>; Rondinelli Donizetti Herculano<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Física, Biofísica e Biomateriais, Faculdade de Ciências e Letras de Assis, UNESP, Assis, SP, Brasil

<sup>2</sup>Laboratório de Farmacognosia/LAPDESF, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, Araraquara, SP, Brasil

## RESUMO

A membrana de látex natural (NRL – *Natural Rubber Latex*), manipulada a partir do látex extraído da seringueira *Hevea brasiliensis*, tem apresentado grande potencial de aplicação no campo da biomedicina e dos biomateriais. Graças a sua biocompatibilidade e baixa taxa de rejeição, ela tem sido utilizada para próteses e enxertos, atuando como estimulante da angiogênese, adesão celular e barreira física a agentes infecciosos. Além dessas aplicações, as membranas são utilizadas como matriz de sistemas de liberação para avaliar o comportamento da liberação de fármacos e extratos de origem vegetal que apresentam propriedades medicinais. O sistema extrato-membrana tem como objeto de estudo uma nova abordagem dessas substâncias no tratamento de feridas visando à cicatrização e regeneração do tecido envolvido. *Casearia sylvestris*, conhecida popularmente como guaçatonga, pertence à família *Salicaceae*, conhecida na medicina popular pelos seus efeitos antiulcerogênicos, cicatrizantes, antifúngicos, anti-inflamatórios e antissépticos, propriedades já comprovadas por estudos. Trabalhos recentes demonstraram que a liberação controlada de fármacos e extratos utilizando membranas de látex natural é uma alternativa interessante e promissora para aplicações biomédicas. Assim, o objetivo deste projeto foi estudar a liberação do extrato de *Casearia sylvestris* incorporado à membrana de látex em soluções com diferentes valores de pH, com o propósito de estudar seu comportamento e sua liberação de forma controlada. A taxa de liberação do extrato do sistema extrato-membrana foi monitorada e analisada utilizando-se o método de espectroscopia ótica (UV). O pH básico age destabilizando a membrana indicando que o polímero possui a habilidade de proteger o extrato de ser liberado em valores de pH ácidos, direcionando

sua aplicação para o sítio de melhor absorção. Além disso, a liberação segue uma função bi-exponencial  $y(t)=y_0+A_1e^{-t/\tau_1}+A_2e^{-t/\tau_2}$ , sendo que uma parte do extrato se encontra na superfície da membrana enquanto outra parte se encontra dentro da membrana (*bulk*). O extrato foi agregado à membrana e liberado por até 10 dias, sendo o pH=7,6 o que mais influenciou na liberação do extrato pela membrana. Este resultado é interessante, pois o pH da solução além de modificar o perfil de liberação, modifica o tempo de saturação tornando possível produzir uma membrana para cada aplicação, ou seja, uma membrana para o estômago, outra para a pele, e assim, por diante, pois cada órgão possui um pH característico.

*Palavras-chave:* *Casearia sylvestris*. Látex natural. Liberação controlada. pH. *Hevea brasiliensis*.

## INTRODUÇÃO

A liberação controlada de fármacos é uma área da ciência que está em contínuo desenvolvimento, tendo como meta a criação de sistemas que consigam liberar fármacos e/ou drogas em um sítio específico a uma taxa controlada de liberação (Herculano et al., 2007). Simó et al. (2003) reitera que um sistema de liberação ideal deve liberar o fármaco em um sítio específico e em um tempo específico. Dentre os diversos materiais utilizados como matriz para liberação destacam-se os materiais poliméricos (Herculano et al., 2007), que são amplamente utilizados na reparação de tecidos lesionados apresentando grande biocompatibilidade (Jagur-Grodzinski, 2006).

Um dos materiais poliméricos que está sendo utilizado como matriz de liberação controlada é o látex natural extraído da seringueira *Hevea brasiliensis* (Willd. ex A.Juss.) Müll. Arg. da família Euphorbiaceae (Frade et al., 2004; Oliveira et al., 2003; Thomazini et al., 1997). Embora seu cultivo seja encontrado no sudeste da Ásia, a espécie é nativa da região da Amazônia, no Brasil.

Estudos recentes demonstram que o látex natural apresenta propriedades de interesse medicinal, dentre as quais podemos citar a angiogênese, cicatrização, crescimento ósseo, reconstrução da membrana timpânica

e alta biocompatibilidade (Herculano et al., 2009). Por conta disto, biomembranas feitas deste látex podem ser empregadas no tratamento de escaras e queimaduras (Andrade et al., 2011).

Em vista das informações a respeito do látex da seringueira, surge a possibilidade de utilizar este material como matriz de sistemas de liberação para avaliar o comportamento da liberação de fármacos e componentes de extratos de origem vegetal que apresentam propriedades medicinais. A espécie *Casearia sylvestris* Swartz (Salicaceae), popularmente conhecida como guaçatonga, erva-de-lagarto ou cafezinho-do-mato, é uma planta arbórea ou arbustiva que se distribui por toda América do Sul, sendo encontrada no Brasil principalmente nos biomas Cerrado, Mata Atlântica e Floresta Amazônica. Na medicina popular é utilizada no tratamento de mordidas de cobra e cicatrização de feridas, sendo empregada também como medicamento antisséptico e no tratamento de úlceras e gastrites (Ferreira et al., 2011; Santos et al., 2010).

Diversas substâncias pertencentes às classes de metabólitos secundários dos terpenos e compostos fenólicos já foram identificadas em *C. sylvestris* Sw. Dentre os terpenos, foram identificados monoterpenos e sesquiterpenos, componentes do óleo essencial das folhas (Schneider et al., 2006), *nor*-isoprenoides (Wang et al., 2009), triterpenos (Raslan et al., 2002) e diversos diterpenos clerodânicos e *ent*-kauranos, dentre os quais 28 diterpenos clerodânicos de ocorrência típica no gênero *Casearia*, como as casearinas A-X (Santos et al., 2010). Os compostos fenólicos incluem fenilpropanoides (ácido cafeico, ácido clorogênico), um ácido fenólico (ácido vanílico), uma naftoquinona (lapachol), flavonoides (Raslan et al., 2002), neolignananas (Wang et al., 2010), derivados do ácido elágico (Da Silva et al., 2008) e derivados do ácido gálico (Da Silva et al., 2009).

Devido as suas aplicações terapêuticas, diversos estudos farmacológicos foram feitos a respeito do extrato da folha de *C. sylvestris* e demonstraram que este apresenta diversas propriedades, tais como anti-inflamatória e cicatrizante (Da Silva et al., 2004). Diante disso, a agregação do extrato de *C. sylvestris* na biomembrana de látex natural visa à interação extrato-membrana e a formação de um sistema de liberação controlada que tem por finalidade potencializar as propriedades de cicatrização tecidual garantindo uma ação cicatrizante e anti-inflamatória local. Testes preliminares realizados pelo nosso grupo de pesquisa mostram que a membrana de látex natural libera o extrato de *C. sylvestris* por até 10 dias.

A liberação de fármaco/extratos/nanopartículas podem ocorrer por difusão gradativa através da matriz (sistemas reservatórios) ou pela degradação da matriz (sistemas matriciais) mediante algum estímulo químico ou físico, tais como mudança de pH, força iônica e temperatura (Chien & Lin, 2002; Figueiredo et al., 2008).

Este trabalho aponta para o possível emprego de membranas de látex natural incorporadas com o extrato de *C. sylvestris* Sw. em diferentes partes do corpo/órgãos, que se diferem por apresentarem distintos valores de pH. Segundo Friedman & Jürgens. (2000), o pH influencia na estabilidade de compostos naturais, alterando sua atividade antimicrobiana, podendo sua absorvância ser medida por espectroscopia ótica (UV/VIS).

Shen et al. (2013) avaliaram o efeito dos valores do pH na liberação de doxorubicina (DOX, fármaco antitumoral) em cápsulas de albumina de soro bovino (BSA), enquanto que Yu et al. (2013) desenvolveu um sistema sensível ao pH, em que a DOX foi liberada pelas nanopartículas de poli-ácido aspártico.

Nogueira et al. (2013) observaram uma aceleração da liberação do metotrexato (MTX) incorporado em nanopartículas de quitosana em meio de pH ácido. Além disso, segundo Jin et al. (2013), o uso de niossoma para a liberação de extrato de *Ginkgo biloba* aumentou sua disponibilidade em alguns órgãos comparado a comprimidos.

Assim, o objetivo do presente trabalho foi estudar a liberação de componentes do extrato etanólico de folhas de *C. sylvestris* Sw. incorporado à membrana de látex natural, em soluções tampão de pH iguais a 6,4; 6,8; 7,0; 7,2; 7,4 e 7,6, com o propósito de estudar seu comportamento e sua liberação de maneira controlada.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### Látex de *Hevea brasiliensis* (Willd. ex A.Juss.) Müll. Arg.

O látex natural utilizado neste trabalho foi gentilmente cedido pelo Prof. Marcos Silveira Bernardes da Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz” da Universidade de São Paulo (ESALQ-USP). A extração foi conduzida em área pertencente ao Departamento de Produção Vegetal da ESALQ-USP localizada em Piracicaba -SP (22° 42' 30" S, 47° 38' 00" W), sendo a altitude de 550m. A seiva foi colhida com amônia para, alcalinizando-a (pH=9-10), evitando a coagulação à temperatura ambiente (Romeira et al., 2012; Ereno et al., 2010), e este material foi centrifugado a 8000g. A centrifugação foi importante, pois reduziu o teor de algumas proteínas contidas no látex natural que causam reações alérgicas (Herculano, 2009).

### Obtenção do extrato etanólico de *Casearia sylvestris* Swartz

As folhas de *C. sylvestris* foram coletadas no Horto de Plantas Medicinais e Tóxicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP. Sua exsiccata está depositada no herbário “Maria Eneida P. Kaufmann” do Instituto Botânico do Estado de São Paulo, sob o número de espécime AGS 102 (S 21.81466, W 48.20215). O extrato foi obtido a partir de folhas secas e moídas de *C. sylvestris* (2,0 Kg), utilizando-se maceração com agitação ocasional à 40° C e etanol (20 L) como líquido extrator, durante sete dias. A solução extrativa foi filtrada em papel de filtro, concentrada em evaporador rotativo, seca sob fluxo de ar em capela e, antes de sua utilização nos ensaios, em dessecador com sílica gel sob pressão reduzida.

### Preparação das soluções tampão

Inicialmente foram preparadas soluções de fosfato de sódio monobásico (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) e de fosfato de sódio

bibásico ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ), ambas com concentração de 0,2 M. Posteriormente, a partir destas soluções iniciais foram preparadas soluções tampão de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$  com valores de pH iguais a 6,4; 6,8; 7,0; 7,2; 7,4 e 7,6.

### Preparação da curva de calibração

A quantidade de extrato dissolvido foi de 10,0 mg em 10,0 mL de solução tampão para cada valor de pH, obtendo-se assim uma solução de concentração igual a 1,0 mg/mL. Aliquotas de 1,0 mL foram retiradas de cada solução e analisadas por meio de espectrofotometria em comprimentos de onda variando de 200 a 300 nm para obtenção da curva de absorvância do extrato. A liberação dos componentes do extrato foi avaliada considerando-se a absorvância no comprimento de onda de 269 nm.

Tabela 1: A e B são constantes e  $R^2$  é o coeficiente de determinação do extrato dissolvido em diferentes valores de pH.

Valores de pH	A	B	$R^2$
6,4	$-0,012 \pm 9,665 \times 10^{-7}$	$1,438 \pm 8,141 \times 10^{-6}$	0,999
6,8	$-0,009 \pm 1,211 \times 10^{-6}$	$1,851 \pm 1,020 \times 10^{-5}$	0,999
7,0	$-0,002 \pm 1,202 \times 10^{-6}$	$1,658 \pm 1,012 \times 10^{-5}$	0,999
7,2	$0,005 \pm 1,541 \times 10^{-6}$	$2,229 \pm 1,298 \times 10^{-5}$	0,999
7,4	$0,004 \pm 1,156 \times 10^{-6}$	$1,865 \pm 9,744 \times 10^{-6}$	0,999
7,6	$0,001 \pm 1,094 \times 10^{-6}$	$1,764 \pm 9,215 \times 10^{-6}$	0,999

### Preparação de membranas de látex natural contendo extrato de *C. sylvestris* Sw.

As membranas de látex natural com o extrato incorporado foram preparadas por “casting”, depositando-se 5,0 mL de látex natural acrescidos de 3,0 mL de uma solução tampão com extrato dissolvido para cada valor de pH em uma placa circular de  $5,00 \pm 0,05$  cm de diâmetro. A espessura das membranas formada foi de  $0,512 \pm 0,005$  mm.

A concentração do extrato foi de 0,1 mg/mL. Estas membranas foram secas a temperatura ambiente e em seguida colocadas em 400 mL de solução tampão com pH igual àquele em que o extrato foi dissolvido para produção das membranas (Figura 1). O comportamento da liberação foi observado agitando a amostra periodicamente e retirando alíquotas de 1,0 mL da solução (onde a membrana esteve presente) durante 240 horas. A liberação foi caracterizada empregando-se a técnica de espectroscopia óptica (UV), sendo a liberação do extrato caracterizada pela absorvância nos comprimentos de onda de 269 nm que pode estar relacionado aos compostos fenólicos liberados pelo extrato (Carvalho et al., 2009; Ferreira et al., 2011). Depois de feitas as análises, a alíquota de 1,0 mL retirada era retornada ao béquer. A análise estatística dos dados foi realizada empregando-se o *software* ORIGIN LAB® que foi utilizado para plotar os resultados obtidos e gerar as funções que descrevem a liberação controlada do extrato.

Cada uma das soluções de 1,0 mg/mL foi diluída com solução tampão referente ao próprio pH em concentrações iguais a 0,2; 0,1; 0,05; 0,02 e 0,01 mg/mL para obtenção da curva de calibração para o comprimento de onda de 269 nm.

A curva de calibração é importante, pois faz uma relação entre a absorvância e a concentração do extrato em solução a diferentes valores de pH. Neste experimento foram preparadas soluções do extrato com diferentes concentrações entre 0,01 a 0,20 mg/mL, cujas absorvâncias foram medidas.

Estas curvas de calibração foram fitadas empregando a função “Fit Linear” ( $y = Ax + B$ ) proveniente do *software* ORIGIN LAB®. A tabela 1 mostra as constantes A e B e o coeficiente de determinação ( $R^2$ ) do extrato de *C. sylvestris* Sw. em soluções com diferentes valores de pH.



Figura 1: Espectro de absorção no UV (200-290 nm) do extrato etanólico de folhas de *Casearia sylvestris*.

## RESULTADOS

A taxa de liberação do extrato de *C. sylvestris* foi monitorada e quantificada a 269 nm (Figura 2) porque este comprimento de onda é relacionado aos compostos fenólicos, amplamente estudados por possuírem atividade antioxidante, o que pode ser responsável pelo efeito de proteção contra os riscos de muitos processos patológicos (Ferreira et al., 2011). Os compostos fenólicos já identificados na espécie incluem fenólicos simples (C6-C1 a C6-C3), lapachol, flavonoides (Raslan et al., 2002), neolignanans (Wang et al., 2010), derivados dos ácidos elágico (Da Silva et al., 2008) e derivados do ácido gálico (Da Silva et al., 2009). Além destes, outros devem estar presentes no extrato, pois as plantas produzem centenas de diferentes metabólitos secundários e dentre estes diversos fenólicos. A região de absorção no UV em torno de 250-280 nm é típica destes compostos. Portanto, podemos sugerir a liberação desta classe de metabólitos secundários, sem, no entanto, atribuir a um tipo específico de substância. Futuramente, desenvolveremos outros trabalhos utilizando técnicas analíticas que fornecerão tais informações (ex. CLAE-DAD, CLAE-EM, RMN).

Com o propósito de relacionar a absorvância com a concentração da liberação do extrato, é necessária obter uma curva de calibração para cada valor de pH (Figura 3). Mostrando que o extrato tende a ser mais solúvel em pH mais alcalinos.

## DISCUSSÃO

Os resultados obtidos demonstraram que o extrato foi agregado a biomembrana, pois a interação sistema-solução gerou a liberação do extrato nas diferentes soluções tampão no decorrer do tempo, sendo gradativa, cumulativa e crescente (Figura 4).

Segundo Alvarez-Lorenzo & Concheiro (2004) sistemas de liberação controlada são caracterizados



por liberarem o fármaco por meio de estímulos físicos, químicos ou bioquímicos.

Assim, diferentes valores de pH podem desestabilizar as ligações do extrato com a membrana de látex natural por competição ou por hidrólise. Por outro lado, também pode ocorrer um inchaço da membrana decorrente de transição de volume de fase e, consequentemente, o enfraquecimento das ligações que estabilizam o complexo.

A Figura 5 mostra a liberação gradativa de componentes do extrato pela membrana de látex natural em diferentes valores de pH, em que é possível observar tempos distintos de saturação. Nota-se que a solução com pH = 6,4, prolonga a liberação, aumentando o tempo de saturação, que ocorreu após 10 dias. Este estudo demonstrou que a liberação segue uma função bi-exponencial  $y(t)=y_0+A_1e^{-t/\tau_1}+A_2e^{-t/\tau_2}$ , sendo que uma parte do extrato se encontra na superfície da membrana enquanto que outra parte se encontra dentro da membrana (*bulk*). A Figura 5 reforça o padrão apresentado em trabalhos anteriores (Herculano et al. 2009; Romeira et al. 2012), em que a liberação mais rápida do extrato ocorre devido à presença do extrato na superfície, onde a interação entre a membrana e o extrato é mais fraca (Herculano et al., 2011). Vale ressaltar, que o extrato está disperso na membrana, ou seja, seus componentes não afetam a reticulação do látex.

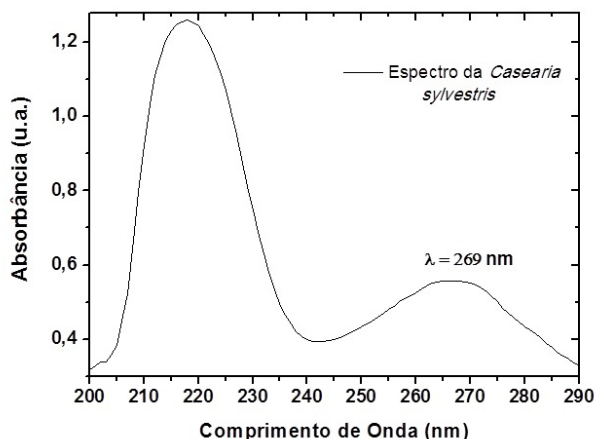


Figura 2: Espectro de absorção no UV (200-290 nm) do extrato etanólico de folhas de *Casearia sylvestris*.

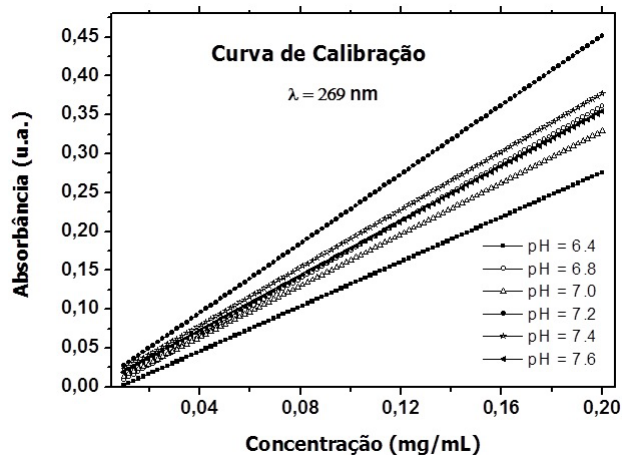


Figura 3: Curvas de calibração do extrato de *Casearia sylvestris* em diferentes valores de pH.

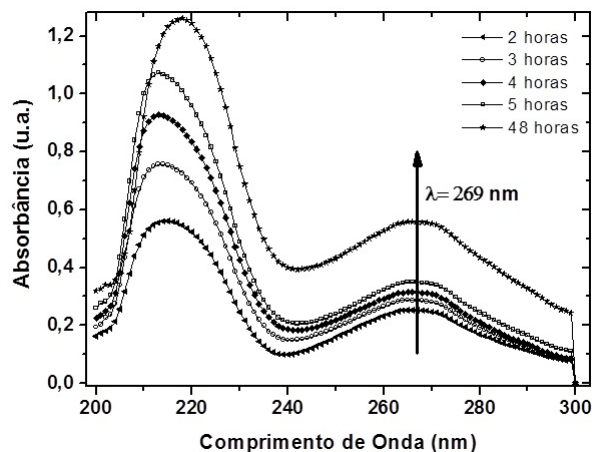


Figura 4: Liberação do extrato de *Casearia sylvestris* pelas membranas de látex natural.

Além disto, a Figura 5 mostra a influência do pH na liberação deste extrato. Observa-se que a taxa de liberação do extrato foi maior para valores de pH maiores, ou seja, 7,4 e 7,6, devido a quebra de ligações reticuladas ou cruzadas das membranas de látex natural (Neves-Jr et al., 2006) desestabilizando a membrana.

De acordo com Manadas et al. (2002), os sistemas cuja liberação é controlada por erosão são preparados pela incorporação do fármaco/extratos/nanopartículas em polímeros hidrossolúveis (hidrocoloides).

A liberação do extrato a partir de membranas poliméricas deste tipo (degradação/erosão) envolve dois processos sequenciais, dependentes do tempo, que são a difusão do meio para o interior da matriz com consequente dilatação e formação de um gel e a degradação/erosão, que podem ocorrer de modo mais ou menos simultâneo até a completa desagregação das cadeias poliméricas (Lamberti et al., 2011) (Figura 6).

Neste trabalho, o pH básico age desestabilizando a membrana (polímero) corroborando com os resultados de (Everson, 2012), em que se analisou a degradação de elásticos de látex de uso odontológico, e verificou uma menor resistência do material em pH básico.

Este resultado é interessante, pois indica que a membrana de látex possui a habilidade de proteger o extrato de ser liberado em valores de pH ácidos, direcionando sua aplicação para o sítio de melhor absorção (Figueiredo et al., 2008).

Além da erosão, a liberação também pode ser influenciada pelo intumescimento e elasticidade, que aumentam a difusão. Deste modo, o diferente modo como a erosão condiciona fortemente o perfil de liberação do extrato.

Verificou-se que o pH do meio de dissolução condiciona, a liberação do extrato a partir da membrana de látex, o que é compreensível, visto que a gelificação do látex é afetada pelo pH do meio de dissolução.

Vários procedimentos são usados para controlar a liberação de substâncias por polímeros. Por exemplo, Woo et al. (2001) desenvolveu um sistema polimérico de liberação sustentada com a proteína 2 (BMP-2), responsável pela regeneração óssea, e avaliou o crescimento ósseo local induzido pelo sistema polímero-proteína em modelo

animal. Seus resultados demonstraram que este sistema proporcionou uma rápida e eficiente regeneração óssea. Lobler et al. (2000) desenvolveu um sistema polimérico de poli(hidroxicanoato) (PHA) para implantação em modelos animais com glaucoma, tendo como objetivo avaliar sua biocompatibilidade e seu potencial de liberação de fármacos que estimulam a drenagem ocular. Wang et al. (2005) estudou a taxa de liberação da proteína BSA por membranas de quitosana em diferentes valores de pH e observou que a maior liberação ocorreu em pH=8,09.

Concluimos, de acordo com Woo et al. (2001), Wang et al. (2005) e Herculano et al. (2011), que o extrato foi agregado à membrana e liberado por até 10 dias, sendo o pH=7,6 o que mais influenciou na liberação do extrato pela membrana. Este resultado é interessante, pois o pH da solução além de modificar o perfil de liberação, modifica o tempo de saturação tornando possível produzir uma membrana para cada aplicação, ou seja, uma membrana para o estômago, outra para a pele, e assim, por diante, pois cada órgão possui um pH característico.

Uma aplicação possível deste trabalho é produzir um novo tipo de adesivo de látex natural com *Casearia sylvestris*, que ao ser utilizado em feridas infeccionadas, reage liberando o mesmo. O adesivo pode ser utilizado profilaticamente em cirurgias de reconstrução óssea, por exemplo, servindo como barreira química e física a agentes infecciosos, não permitindo a entrada e proliferação na medula óssea.

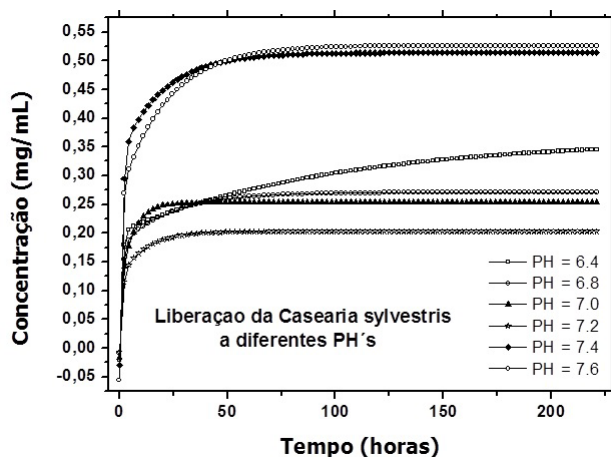


Figura 5: Curvas de liberação do extrato em função do tempo em soluções com diferentes valores de pH.

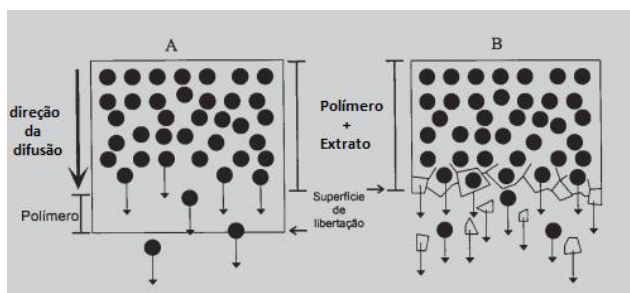


Figura 6: Processo de difusão (A) e erosão (B) em matriz polimérica. (Adaptado de Manadas et al. (2002))

## AGRADECIMENTOS

À FAPESP (Processos nº 11/17411-8 e 12/08007-1) e ao CNPq pela concessão do auxílio à pesquisa (Processo nº 470261/2012-9).

## ABSTRACT

*Analysis of Casearia sylvestris Swartz extract release from natural rubber latex membranes*

**Natural Rubber Latex (NRL) membrane, made from latex extracted from the rubber tree *Hevea brasiliensis*, has shown great potential for use in the biomedicine and biomaterials area. Thanks to its biocompatibility and low rejection rate, it has been used for implants and grafts, acting as a stimulant of angiogenesis and cell adhesion and as a barrier against infectious agents. Besides these applications, the membranes are used as model release systems, to assess the release behavior of drugs and plant extracts that exhibit medicinal properties. The extract-membrane system represents a new approach to studying these substances, as aids to wound healing and tissue regeneration. *Casearia sylvestris*, popularly known as guaçatonga, belongs to the family *Salicaceae*, known in popular medicine for its anti-ulcerogenic, wound healing, anti-ophidian, anti-inflammatory and antiseptic properties, all of which are proven by scientific studies. Recent studies have also shown that the controlled release of drugs and extracts from natural latex membranes is an interesting and promising process for biomedical applications. The objective of this project was thus to study the release of *Casearia sylvestris* extract incorporated into natural rubber membranes. The main concern was to study and optimize the controlled release of the extract at various pHs. The rate of release was monitored and analyzed by the method of optical spectroscopy (UV). Basic pH acts to destabilize the membrane, indicating that the polymer has the ability to protect the extract from being released at acidic pH values. The controlled release follows a bi-exponential function  $y(t) = y_0 + A_1 e^{-t/\tau_1} + A_2 e^{-t/\tau_2}$ , where the release profile of the extract from the NRL membrane shows a first, fast step of burst release of the extract absorbed near or on the surface of the bulk NRL, then a slower release of extract in the bulk NRL. We observed the strongest influence of pH on the membranes submerged in the pH=7.6 solution. Moreover, results indicate that, with very simple changes in NRL preparation, it is possible to control the extract release up to 10 days and design membranes for the treatment of specific tissues and organs.**

**Keywords:** *Casearia sylvestris*. Natural rubber. Controlled release. pH sensitive. *Hevea brasiliensis*.

## REFERÊNCIAS

Alvarez-Lorenzo C, Concheiro A. Molecularly Imprinted Polymers for Drugs Delivery. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2004;804(1):231-45.

- Andrade TAM, Iyer A, Das PK, Foss NT, Garcia SB, Coutinho-Netto J, Jordão-Jr AA, Frade MAC. The Inflammatory Stimulus of a Natural Latex Biomembrane Improves Healing in Mice. *Bra J Med Biol Res.* 2011;44(10):1036-47.
- Carvalho ES, Santos AG, Cavalheiro AJ. Identificação de Diterpenos Clerodânicos em Diferentes Órgãos de *Casearia sylvestris* Swartz. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2009;30(3):277-84.
- Chien YW, Lin S. Optimisation of treatment by applying programmable rate-controlled drug delivery technology. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(15):1267-99.
- Da Silva SL, Chaar JS, Yano T. Chemotherapeutic potential of two gallic acid derivative compounds from leaves of *Casearia sylvestris* Swartz. (Flacourtiaceae). *Eur J Pharmacol.* 2009;608(1-3):76-83.
- Da Silva SL, Calgarotto AK, Chaar JS, Marangoni S. Isolation and characterization of ellagic acid derivatives isolated from *Casearia sylvestris* Swartz. aqueous extract with anti-PLA(2) activity. *Toxicon.* 2008;52(6):655-66
- Ereno C, Guimarães SAC, Pasetto S, Herculano RD, Silva CP, Graeff CFO, Tavano O, Baffa O, Kinoshita A. Latex Use as an Occlusive Membrane for Guided Bone Regeneration. *J Biomed Mater Res.* 2010;95A(3):932-9.
- Everson MB. A Comparison of the Force Degradation of Marketed Latex Elastics in Varying Normal Resting pHs [Dissertação]. Chicago: Department of Orthodontics, University of Illinois at Chicago; 2012.
- Ferreira PMP, Costa-Lotufo LV, Moraes MO, Barros FWA, Martins AMA, Cavalheiro AJ, Bouzane VS, Santos AG, Pessoa C. Folk Uses and Pharmacological Properties of *Casearia sylvestris*: A Medicinal Review. *An Acad Bras Cienc.* 2011;83(4)1373-84.
- Figueiredo EC, Dias ACB, Arruda MAS. Impressão molecular: uma estratégia promissora na elaboração de matrizes para a liberação controlada de fármacos. *Rev Bras Cienc Farm.* 2008;44(3):361-75.
- Frade MAC, Brum-Curse I, Fortes-Andrade F, Coutinho-Netto J, Barbetta FM, Foss NT. Management of Diabetic Skin Wounds with a Natural Latex Biomembrane. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2004;32(4):157-62.
- Friedman M, Jürgens HS. Effect of pH on the Stability of Plant Phenolic Compounds. *J Agric Food Chem.* 2000;48(6):2101-10.
- Herculano RD. Desenvolvimento de Membranas de Látex Natural para Aplicações Médicas [Tese de Doutorado]. Ribeirão Preto: Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto, USP; 2009.
- Herculano RD, Brunello CA, Graeff CFO. Optimization of a Novel Nitric Oxide Sensor Using a Latex Rubber Matrix. *J Appl Sci.* 2007;7(23):3801-5.
- Herculano RD, Silva CP, Ereno C, Catanzaro-Guimarães AS, Kinho Shita A, Graeff CFO. Natural Rubber Latex Used as Drug Delivery System in Guided Bone Regeneration (GBR). *Mat Res.* 2009;12(2):253-6
- Herculano RD, Tzu LC, Silva CP, Brunello CA, Queiroz AAA, Kinoshita A, Graeff CFO. Nitric Oxide Release Using Natural Rubber Latex as Matrix. *Mat Res.* 2011;14(3):355-9
- Jagur-Grodzinski J. Polymers for Tissue Engineering, Medical Device, and Regenerative Medicine. Concise General Review of Recent Studies. *Polym Adv Technol.* 2006;17(6):395-418.
- Jin W, Wen J, Garg S, Liu D, Zhou Y, Teng L, Zhang W. Development of a novel niosomal system for oral delivery of Ginkgo biloba extract. *Int J Nanomed.* 2013;8:421-30.
- Lamberti G, Galdi I, Barba AA. Controlled release from hydrogel-based solid matrices. A model accounting for water up-take, swelling and erosion. *Int J Pharm.* 2011;407(1-2):78-86.
- Lobler MK, Sternberg K, Stachs O, Allemann R, Grabow N. Polymers and Drugs Suitable for the Development of a Drug Delivery Drainage System in Glaucoma Surgery. *J Biomed Mater Res, Part B Appl Biomater.* 2000;97B(2):388-95.
- Manadas R, Pina ME, Veiga F. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. *Rev Bras Ciênc Farm.* 2002;38(4):375-99.
- Neves-Junior WFP, Graeff CFO, Ferreira M, Mulato M, Bernardes MS, Coutinho-Netto J. Elastic Properties of Natural Rubber Tubes Produced by Dip-Coating. *J Appl Polym Sci.* 2006;100(1):702-7.
- Nogueira DR, Tavano L, Mitjans M, Pérez L, Infante MR, Vinardell MP. *In vitro* antitumor activity of methotrexate via pH-sensitive chitosan nanoparticles. *Biomaterials.* 2013;34(11):2758-72.
- Oliveira JAA, Hyppolito MA, Coutinho-Netto J, Mrue F. Myringoplasty Using a New Biomaterial Allograft. *Rev Bras Otolaringol.* 2003;69(5):649-55.
- Raslan DS, Jamal CM, Duarte DS, Borges MH, De Lima ME. Anti-PLA2 action test of *Casearia sylvestris* Swartz. *Boll Chim Farm.* 2002;141(6):457-60.
- Romeira KM, Drago BC, Murbach HD, Aiello PB, da Silva RMG, Brunello CA, Herculano RD. Evaluation of *Stryphnodendron* sp. Release Using Natural Rubber Latex Membrane as Carrier. *J Appl Sci.* 2012;12(7):693-7.
- Santos AG, Ferreira PMP, Vieira-Jr GM, Perez CC, Tininis AG, Silva GH, Bolzani VS, Costa-Lotufo LV, Pessoa CO, Cavalheiro AJ. Casearin X, Its Degradation Product and Other Clerodane Diterpenes from Leaves of *Casearia sylvestris*: Evaluation of Cytotoxicity Against Normal and Tumor Human Cells. *Chem Biodiv.* 2010;7(1):205-15.

- Schneider NF, Moura NF, Colpo T, Flach A. Composição química e atividade antimicrobiana do óleo volátil de *Casearia sylvestris* Swartz. Rev Bras Farm. 2006;87(4):112-4.
- Shen HJ, Shi H, Ma K, Xie M, Tang LL, Shen S, Li B, Wang XS, Jin Y. Polyelectrolyte capsules packaging BSA gels for pH-controlled drug loading and release and their antitumor activity. Acta Biomater. 2013;9(4):6123-33.
- Silva FB, de Almeida JM, de Souza SMG. Natural Medicaments in Endo Dontcs-a Comparative Study of the Ant-Inflammatory Action. Braz Oral Res. 2004;18(2):174-9.
- Simó C, Cifuentes A, Gallardo A. Drug Delivery Systems: Polymers and Drugs Monitored by Capillary Electromigration Methods. J Chromatogr B. 2003;797(1-2):37-49.
- Thomazini JA, Mrue F, Coutinho-Netto J, Lachat JJ, Ceneviva R, Zborowski AC. Morphological and Biochemical Characterization of a Prosthesis Manufactured from Natural Latex of *Hevea brasiliensis* for Medical Utilization. Acta microscopica. 1997;6(B):798-9.
- Wang LY, Ma GH, Su ZG. Preparation of Uniform Sized Chitosan Microspheres by Membrane Emulsification Technique and Application as a Carrier of Protein Drug. J Control Release. 2005;106(1-2):62-75.
- Wang W, Li XC, Ali Z, Khan IA. Two new C(13) nor-isoprenoids from the leaves of *Casearia sylvestris*. Chem Pharm Bull (Tokyo). 2009;57(6):636-8.
- Wang W, Ali Z, Li XC, Khan IA. Neolignans from the Leaves of *Casearia sylvestris* Swartz. Helv Chim Acta. 2010;93:139-46
- Woo BH, Fink BF, Page R, Schrier JA, Woo JY. Enhancement of Bone Growth by Sustained Delivery of Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 in a Polymeric Matrix. Pharm Res. 2001;18(12):1747-53.
- Yu S, Wu G, Gu X, Wang J, Wang Y, Gao H, Ma J. Magnetic and pH-sensitive nanoparticles for antitumor drug delivery. Colloids Surf B Biointerfaces. 2013;103:15-22.

Recebido em 11 de janeiro de 2013

Aceito para publicação em 06 de maio de 2013

