

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 26/02/2021.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**Programa de Pós Graduação em Engenharia de Biomateriais e
Bioprocessos - Mestrado Profissional**

ALINE DE FREITAS LIMA

**Desenvolvimento de um novo adesivo à base de látex natural
carreado com ibuprofeno para tratamento de processos
inflamatórios**

**Araraquara, SP
2019**

ALINE DE FREITAS LIMA

**Desenvolvimento de um novo adesivo à base de látex natural
carreado com ibuprofeno para tratamento de processos
inflamatórios**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Engenharia de Biomateriais e Bioprocessos – Mestrado Profissional, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Engenharia de Biomateriais e Bioprocessos.

Orientador: Prof. Dr. Augusto Batagin Neto

Coorientador: Prof. Dr. Rondinelli Donizetti Herculano

Coorientador: Dr. Matheus Carlos Romeiro Miranda

Araraquara, SP
2019

L732d

Lima, Aline de Freitas.

Desenvolvimento de um novo adesivo à base de látex natural
carreado com ibuprofeno para tratamento de processos inflamatórios
/ Aline de Freitas Lima. – Araraquara, 2019.
58 f. : il.

Dissertação (Mestrado Profissional) – Universidade Estadual
Paulista. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós-
Graduação em Engenharia de Biomateriais e Bioprocessos.

Orientador: Augusto Batagin Neto.

Coorientador: Rondinelli Donizetti Herculano.

Coorientador: Matheus Carlos Romeiro Miranda.

1. Membranas de látex. 2. Liberação sustentada de fármacos. 3.
Desenvolvimento de adesivo. 4. Anti-inflamatórios. I. Batagin Neto,
Augusto, orient. II. Herculano, Rondinelli Donizetti, coorient. III.
Miranda, Matheus Carlos Romeiro, coorient. IV. Título.

ALINE DE FREITAS LIMA

Desenvolvimento de um novo adesivo à base de látex natural carregado com ibuprofeno para tratamento de processos inflamatórios

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Engenharia de Biomateriais e Bioprocessos – Mestrado Profissional, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Engenharia de Biomateriais e Bioprocessos.

Banca Examinadora

PROF. DR.

INSTITUIÇÃO

ASSINATURA.

PROF. DR.

INSTITUIÇÃO

ASSINATURA.

PROF. DR.

INSTITUIÇÃO

ASSINATURA.

DEDICATÓRIA

*A DEUS A QUEM DEVO A EXISTÊNCIA, A FORMAÇÃO E
ORIENTAÇÃO DE VIDA.*

*A MINHA FAMÍLIA, PROFESSORES E AMIGOS,
PELA DEDICAÇÃO, APOIO , INCENTIVO E COMPREENSÃO.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus pelo seu amor infinito, sem Ele nada seria.

Gostaria de agradecer também a meu coorientador, professor Dr. Rondinelli, que com muita paciência e atenção dedicou seu valioso tempo para me orientar em cada passo deste trabalho. Obrigada pelo exemplo recebido e pela contribuição em minha vida profissional.

Agradeço também ao Prof. Dr. Augusto Batagin Neto, que me ajudou sempre que precisei. Muito obrigada pela paciência e confiança.

Agradeço também ao Dr. Matheus Carlos Romeiro Miranda, que me ajudou de uma maneira muito especial, com seu conhecimento e sua paciência. Muitíssimo obrigada.

Agradeço também aos meus familiares queridos, que sempre me apoiaram nessa caminhada.

Agradeço também a todos os professores do curso que de um jeitinho especial e único me transmitiram conhecimento e amor pela pesquisa.

Finalmente, gostaria de agradecer aos meus amigos e ao pessoal do grupo de pesquisa BioMat - Biomateriais e Bioengenharia – UNESP – Araraquara, dos quais me lembrarei pelo resto da vida. Vocês fizeram os meus dias mais alegres e tudo passou tão rápido...Obrigada pelo incentivo e apoio constantes.

“SUA VIDA PODE SER O QUE VOCÊ QUER QUE ELA SEJA
CONTE SUAS BÊNÇÃOS, NÃO SEUS PROBLEMAS.
VOCÊ OS SUPERARÁ, VENHA O QUE VIER.
DENTRO DE VOCÊ HÁ MUITAS RESPOSTAS.
COMPREENDA, TENHA CORAGEM, SEJA FORTE.
NÃO COLOQUE LIMITES EM SI MESMO.
MUITOS SONHOS ESTÃO ESPERANDO PARA SEREM REALIZADOS...”

AUTOR DESCONHECIDO

RESUMO

A liberação sustentada de fármacos é um tópico importante para várias aplicações em nanotecnologia devido ao seu potencial impacto na sociedade, como a criação de sistemas de carreadores otimizados. A relevância dos sistemas de liberação sustentada de princípios ativos advém do fato de que raramente um fármaco veiculado em solução aquosa, ou numa forma convencional, consegue atingir um alvo específico no organismo em concentrações adequadas para provocar o efeito terapêutico esperado. Neste contexto, o látex natural tem se mostrado um material bastante promissor, sendo já empregado em diversos sistemas de liberação. Dentre os principais benefícios deste material, pode-se destacar o baixo custo relativo e a facilidade de aplicação/utilização. Dadas estas interessantes propriedades, diversos trabalhos têm avaliado a utilização de membranas de látex em sistemas de liberação de fármacos, no intuito de desenvolver adesivos de liberação transdérmica utilizando o látex como matriz de dispersão. O presente trabalho avaliou um novo sistema fármaco/membrana baseado em ibuprofeno e o mesmo foi caracterizado por meio de diferentes métodos físicos e químicos. Os resultados obtidos apontam o sistema estudado como um possível precursor de um novo adesivo a base de látex natural. Observou-se a ausência de ligações intermoleculares que dificultariam a liberação do fármaco. Uma pequena perda da capacidade de deformação e elasticidade do látex foi observada após a incorporação do fármaco, a qual, no entanto, não impede a sua aplicação como adesivo. Por fim, a análise de liberação de fármaco e baixo grau de hemólise define o sistema estudado como um promissor biomaterial para aplicações futuras.

Palavras-chave: Membranas de látex. Liberação sustentada de fármacos. Desenvolvimento de adesivo. Anti-inflamatórios.

ABSTRACT

Sustained drug release is an important topic for many applications in nanotechnology because of its potential impact on society, such as the creation of optimized carrier systems. Sustained release systems of active principles come from the fact that rarely does a drug delivered in aqueous solution, or in a conventional form, achieve a specific target in the body at concentrations adequate to elicit the expected therapeutic effect. In this context, natural latex has shown to be a very promising material and has already been used in several release systems. Among the main benefits of this material is the low relative cost and ease of use. Given these interesting properties, several studies have evaluated the use of latex membranes in drug delivery systems, in order to develop transdermal release adhesives using the latex as a dispersion matrix. The present work evaluated a new drug / membrane system based on ibuprofen and the same was characterized by different physical and chemical methods. The obtained results point out the evaluated system as a possible precursor of a new adhesive based on natural latex. It was observed the absence of intermolecular bonds that would hinder the release of the drug. A slight loss of the deformability and elasticity of the latex was observed after incorporation of the drug, which does not prevent its application as an adhesive. Finally, the promising drug release patterns and low degree of hemolysis define the studied system as a promising biomaterial for future applications.

Keywords: Latex membranes. Sustained release of drugs. Development of adhesive. Anti-inflammatory.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema do processo inflamatório.....	15
Figura 2 - Sítio de ação dos Anti-inflamatórios (AINEs).	16
Figura 3 - Estrutura Molecular Ibuprofeno.	18
Figura 4 - Perfis plasmáticos em diferentes condições de administração.	19
Figura 5 - Curvas ilustrativas de concentração-tempo do fármaco no sangue, para uma forma farmacêutica sólida convencional e um produto com liberação sustentada..	21
Figura 6 - A) Extração do látex natural da seringueira <i>Hevea brasiliensis</i> ; B) Cis- poliisopreno de látex natural.	24
Figura 7 - Evolução da cicatrização da úlcera através da aplicação da membrana de látex: A) Aspecto inicial da ferida apresentando grande quantidade de tecido fibroso necrosado; B) Aplicação da membrana de látex natural; C) Ferida apresentando redução do tecido fibroso necrosado; D) Ferida em estágio avançado de cicatrização.	25
Figura 8 - Esquema de extração e confecção da membrana de látex Natural.	29
Figure 9 - A) Membrana de LN + IBF;	31
Figura 10 - A) Equipamento de ensaio tensão-deformação em funcionamento. B) Exemplo de amostra antes e após o ensaio mecânico.	33
Figura 11 - Emissão e Excitação do fármaco ibuprofeno	34
Figura 12 - Espectros de FTIR das amostras de LN, IBF e LN + IBF	37
Figura 13 - Curva de Tensão <i>versus</i> Deformação das membranas.	40
Figura 14 - Ampliação da região delimitada do gráfico Tensão <i>versus</i> deformação das membranas – Parte elástica.	41
Figura 15 - Curva de calibração de concentrações pré-definidas de ibuprofeno.	43
Figura 16 - Espectro que mostra o perfil de liberação da membrana. Observe que, dada uma mesma excitação, o fármaco emite em uma região diferente do látex natural.....	44
Figura 17 - Liberação do fármaco em função do tempo. Note que a maior liberação ocorre no meio básico.	45
Figura 18 - A) LN + IBF na ampliação de 1000X ; B) LN na ampliação de 1000X C) LN + IBF na ampliação de 5000X. D) LN na ampliação de 5000X.....	46
Figura 19 - A) Amostra Controle positiva, Controle Negativo e Membrana de Látex com Fármaco (Membrana LN+ IBF e Membrana LN). B) Amostra depois de 24horas de incubação (Amostra controle positivo e LN+IBF). C) Amostra Controle Negativo.	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Vantagens do Sistema de Liberação Sustentada.....	20
Tabela 2 - Dados de controle de qualidade do fornecedor do látex natural utilizado	30
Tabela 3 - Dados do ensaio de resistência mecânica das membranas.....	41
Tabela 4 - Média dos Resultados das quintuplicata das amostras do ensaio de Hemólise.	48

LISTA DE SÍMBOLOS

AA: ácido aracdônico ou araquidônico

AINEs: anti-inflamatórios não esteroides

ATR: refletância atenuada

CMT: concentração mínima tóxica

CME: concentração mínima efetiva

CN: Controle negativo

CP: Controle positivo

COX: cicloxigenase

DO: Densidade óptica

FTIR: espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier

HPMC: hidroxipropilmetilcelulose

IBF: ibuprofeno

ISO: International Standard Organization)

LN: látex natural

LN+IBF: membranas de látex natural contendo ibuprofeno

MIP: medicamentos isentos de prescrição

SUMARIO

RESUMO	8
LISTA DE SÍMBOLOS	12
1 INTRODUÇÃO	15
1.1 Procedimentos inflamatórios	15
1.2 Anti-Inflamatórios Não Esteroides (AINEs).....	16
1.3 Ibuprofeno	18
1.4 Sistemas de Liberação	18
1.5 Sistemas de Liberação Sustentada.....	20
1.6 O látex Natural e suas aplicações como biomaterial	23
2 OBJETIVOS	28
1.2 Objetivo geral	28
2.2 Objetivos específicos	28
3 MATERIAL E MÉTODOS	29
3.1 O Biomaterial.....	29
3.1.1 Obtenção do látex natural (LN)	29
3.2 Ibuprofeno	30
3.2.1 Confeção de membranas de látex natural + ibuprofeno (LN+IBF)	31
3.3 Caracterização e análises das membranas.....	32
3.3.1 Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR).....	32
3.3.2 Testes de Tensão vs Deformação.....	32
3.3.3 Estudo da cinética de liberação do ibuprofeno.....	33
3.3.4 Microscopia Eletrônica por Varredura (MEV)	35
3.4. Ensaio Hemolítico	35
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	36
4.1 Análise de FTIR.....	36
4.2 Testes de Tensão - Deformação	38
4.3 Cinética de Liberação.....	42

4.4 Microscópio Eletrônico de Varredura (MEV)	46
4.5 Atividade Hemolítica.....	47
5 CONCLUSÕES	49
REFERÊNCIAS	51

5 CONCLUSÕES

No presente trabalho buscou-se confeccionar e caracterizar um novo adesivo a base de látex natural para visando a liberação sustentada de ibuprofenos para o tratamento de processos inflamatórios. Para tanto foram empregadas análises de FTIR e fluorimetria, bem como ensaios mecânicos e biológicos.

Os resultados de FTIR mostraram os grupos vibracionais característicos de cada material, onde não foram observadas novas bandas vibracionais, o que sugere, num primeiro momento, a ausência de ligações intermoleculares capazes de reter o ibuprofeno no interior da membrana de látex, os quais poderiam dificultar a sua liberação.

Pelos ensaios mecânicos pode-se observar a alterações nas propriedades do material obtido, com redução significativa na sua capacidade de deformação e uma leve diminuição da elasticidade. A partir dos resultados pode-se concluir que o material desenvolvido utilizando o LN carregado com ibuprofeno para aplicação em processos inflamatórios e lesões têm propriedades mecânicas semelhantes às encontradas por outros autores.

Para o ensaio realizado em meio ácido foi possível observar uma liberação de até 48% do fármaco disperso. Para o meio básico, devido sua afinidade com as características físico-química do fármaco com o meio, foi liberado 58% do fármaco incorporado pelo biomaterial. A liberação é ligeiramente dependente do pH do meio e portanto da condição da pele sobre a qual atuará.

Estudos preliminares de biocompatibilidade indicam o sistema LN+IBF como um promissor biomaterial, não apresentando um alto grau de hemólise significativa em até 24horas de uso.

Em geral os resultados obtidos sugerem que o sistema desenvolvido é apropriado para aplicações biomédicas, caracterizando-se como uma alternativa barata e simples para o tratamento de processos inflamatórios e

lesões. A partir desse novo sistema de liberação sustentada, espera-se obter a diminuição das altas concentrações consumida deste fármaco por via oral, diminuindo assim os efeitos indesejados causados.

Como proposta para estudos futuros utilizando o biomaterial desenvolvido neste trabalho podemos citar: i) Avaliar a citotoxicidade das membranas em fibroblastos NIH-3T3 e queratinócitos (HaCat); ii) Avaliar a liberação e permeação in vitro das membranas em célula de difusão de Franz; iii) Caso as membranas sejam atóxicas e permeiem no tecido transdérmico, a meta principal, num trabalho futuro seria testar/analisar o efeito cicatrizante no tratamento de feridas de roedores.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K. et al. Reparo tecidual: regeneração, cicatrização e fibrose. In: KUMAR, V. (editor). **Robbins patologia básica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. p. 63-186.

AIELO, P. B. et al. Evaluation of sodium diclofenac release using natural rubber latex as carrier. **Materials Research**, v. 17, supl. 1, p. 146-152, 2014.

ALBANEZ, R. **Recobrimento gastrorresistente de pellets de diclofenaco de sódio em leite fluidizado tipo wurster**. 2012. 159 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Engenharia Química, Campinas, 2012.

ANSEL, H. C., POPOVICH, N. G., ALLEN, L. V. Formas farmacêuticas com velocidade controlada e sistemas de liberação de fármacos. In: ALLEN JUNIOR, L.V. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. São Paulo: Premier, 2007. cap. 9, p. 283-300.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, L. V. **Farmacotécnica: Formas farmacêuticas e Sistemas de liberação de fármacos**. São Paulo: Premier, 2000. 568 p.

ARRUDA, A. S. et al. Avaliação da Produção do látex em mangabeiras do cerrado goiano. **Ciências Florestal**. Santa Maria v 26, p 939-948, 2016.

ARAUJO, M. M; MASSUDA, E. T.; HYPOLITO, M.A. Anatomical and functional evaluation of tympanoplasty using a transitory natural látex biomembrane compounds. **Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology**, v.107, n.1, p. 4-20, 2016.

BAEZA, M. F. L. **Sistema de liberação controlada: estudo de revestimento aquoso em formas sólidas, comprimidos e microgrânulos, com vistas a veiculação de fármacos de ação tuberculostática**. Dissertação (Mestrado em

Farmácia) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1995.

BANNACH, G. et al. Thermoanalytical study of some anti-inflammatory analgesic agents. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 102, p. 163-170, 2010.

BARROS, N. R.; SANTOS, R.S.; MIRANDA, M.C.R. et al. Natural latex-glycerol dressing to reduce nipple pain and healing the skin in breastfeeding women. **Skin Research Technology**, 2018. p.1-8. DOI: <https://dx.doi.org/10.1111/srt.12674>.

BARROS, N. R. **Estudo da incorporação e liberação de peptídeos hormonais utilizando membranas de látex natural como carreador**. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Instituto de Química, Araraquara, 2016.

BARROS, N. R. et al. Diclofenac potassium transdermal patches using natural rubber latex biomembranes as carrier. **Journal of Materials**, v. 2015, p. 1-7, Article ID 807948, 2015.

BERNARDES, L. L. **Avaliação da liberação controlada da Ciprofloxacina utilizando membranas de látex natural modificadas via laser**. 2013. Bolsa de Iniciação Científica, Processo FAPESP, nº 13/18307-5. Disponível em: <<http://www.bv.fapesp.br/pt/bolsas/148479/avaliacao-da-liberacao-controlada-da-ciprofloxacina-utilizando-membranas-de-latex-natural-modificada/>>. Acesso em: 04 de julho de 2018.

BILATE, A. M. B. Inflamação, citosinas, proteínas da fase aguda e implicações terapêuticas. **Temas de reumatologia clínica**. v. 8, n. 2, p. 47-51, 2007.

BORGES, F. A. et al. Natural rubber latex coated with calcium phosphate for biomedical application. **Journal of Biomaterials Science**, Polymer edition, v. 26 n. 17, p. 1256-1268, 2015.

BORGES, F. A. et al. Natural Rubber Latex: Study of a Novel Carrier for Casearia sylvestris Swartz Delivery. **ISRN Polymer Science**, Article ID 241297, 5 pages, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/241297>.

BRANDÃO, A. Anti-inflamatórios uma compressão total: Entrevista com Farmacêutico Carlos Alberto Balbino. **Revista Pharmacia Brasileira**. v. 81, p. 30-44, abr./maio, 2011. Disponível em: <<https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/85665/203662.pdf?sequence>>. Acesso em: 13.06.2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução RDC nº 138, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o enquadramento na categoria de venda de medicamentos. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 02 jun. 2003.

BRENOL, J.C.T.; XAVIER, R.M.; MARASCA. J. Anti-inflamatórios não hormonais (AINHs) convencionais. **Revista Brasileira de Medicina**. v. 57, p. 53-63, 2000.

CANEVAROLO JR, S. V. **Ciência dos Polímeros**: um texto básico para tecnólogos e engenheiros. São Paulo, SP: Artliber, 2006.

CAO, Y.; WANG, B. Biodegradation of Silk Biomaterials. **International Journal of Molecular Science**, v.10, p.1514-1524, 2009.

CINMAN, J. L. F. **Desenvolvimento de um novo sistema dinâmico para avaliação da liberação de fármacos**. - Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências e Letras de Assis - Universidade Estadual Paulista, 2014.

CHANDRASEKHARAN, N. V. et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/ antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. **Proceedings of National Academy of Science**, USA, v. 99, n 21, p. 13926-13931, 2002. DOI: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.162468699.

COLAÇO, R. **Determinação de diclofenaco e ibuprofeno em matrizes aquosas por EFS-CLAE-UV**. Dissertação (Mestrado em Ciências

Farmacêuticas), Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2013.

COLLETT, J.; MORETIN, C. Formas farmacêuticas perorais de liberação modificada. In: AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p. 298-313.

DALL'ANTONIA, A. C. et al. Caracterização mecânica e térmica da borracha natural formulada e vulcanizada dos clones: GT1, IAN 873, PB 235 e RRIM 600. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 19, n. 1, p. 63-71, 2009.

FERREIRA, M. et al. Angiogenic properties of natural rubber latex biomembranes and the serum fraction of *Hevea brasiliensis*. **Brazilian Journal of Physics**, v. 39, n. 3, p. 564-569, 2009.

FISCHER, D. et al. In vitro cytotoxicity testing of polycations: influence of polymer structure on cell viability and hemolysis. **Biomaterials**, v. 24, n. 7, p. 1121- 1131, 2003.

FLORIANO J. F. et al. Ketoprofen loaded in Natural rubber latex transdermal patch for tendinitis treatment. **Journal of Polymers and Environment**, v. 26, n. 6, p 2281-2289, 2018.

FRADE, M. A. C. et al. Management of diabetic skin wounds with a natural latex biomembrane. **Medicina Cutânea Ibero-Latino-Americana**, v. 32, n. 4, p. 157-162, 2004.

GARMS, B. C. et al. Characterization and Microbiological Application of Ciprofloxacin Loaded in Natural Rubber Latex Membranes. **British Journal of Pharmaceutical Research**, v. 15, n. 1, p. 1-10, 2017.

GARMS, B. C. **Caracterização física, química e biológica de membranas de látex natural incorporadas com moxifloxacina para o tratamento de feridas cutâneas**. 2017. 68f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia). Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Araraquara, 2017.

GEMEINDER, J. L. P. **Desenvolvimento e avaliação de um sistema de liberação sustentada de gentamicina em biomembranas de látex natural.** Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências e Letras de Assis, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Assis, 2016.

GIORDANI, R.; REGLI, P.; BUC, J. Antifungal effect of *Hevea brasiliensis* latex with various fungi. Its synergistic action with amphotericin B against *Candida albicans*. **Mycoses**, v. 45, n. 11/12, p. 476-481, 2002.

GOMÉZ, M. S.; MARTINEZ, J. A.; MARTINEZ, F. Validation of an analytical method by liquid chromatography for determination of ibuprofen in biorelevant media, **Química Nova**, v. 33, n.8, p. 1794-1799, 2010.

GUIDELLI, E. J. et al. Silver nanoparticles delivery system based on natural rubber latex membranes. **Journal of Nanoparticle Research**. v.15, n.4, p.1-9, 2013.

HERCULANO, R. D. **Membranas de látex natural: desenvolvimento de um novo sistema de liberação sustentada e aplicações no reparo tecidual.** 108p. Tese (Livre-Docência). Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Araraquara, 2017.

HERCULANO, R. D. et al. Metronidazole release using natural rubber latex as matrix. **Materials Research**, v.13, n.1, p. 57-61, 2010.

HERCULANO, R. D. **Desenvolvimento de membranas de látex natural para aplicações médicas** Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências e Letras, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Ribeirão Preto, 2009.

ISO10993-4:2009. **Problemas com hemocompatibilidade, evolução biológica de produtos sanitários**, Parte 4: Seleção de ensaio para interações com sangue ISO 10993-4:2009.

OLIVEIRA JÚNIOR, J. O.; SERRANO, S.C.; TEODORA, A.L.; et al. Os anti-inflamatórios não hormonais. **Prática hospitalar**; v. 9, n. 51, p. 173-178, 2007.

KIIL, S.; DAM-JOHANSEN, K. Controlled drug delivery from swellable hydroxypropylmethylcellulose matrices: model-based analysis of observed radial front movements. **Journal of Controlled Release**, v. 90, n. 1, p. 1-21, 2003.

KUMMER, L.C. Anti-inflamatórios Não Esteroidal - inibidores da ciclooxigenase-2. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 52, n. 4, p. 498-512, 2009.

LIPSKY, P.E. Unresolved issues in the role of cyclooxygenase-2 in normal physiologic processes and disease. **International Medical Archives**. v.160, p. 913-920, 2000.

LUNA, A.S.; PINHO, J.S.A. Determination of Paracetamol and Ibuprofen in Tablets and Urine Using spectrofluorometric Determination Coupled with Chemometric Tools. **Austin Journal of Analytical and Pharmaceutical Chemistry**. v., n. 1, ID 1001, 7 pages, 2014.

MARKETS AND MARKETS [Internet]. Market Research Report: Report Code n. 5234. **Bone Growth Stimulator Market by Product (Device, Bone Morphogenetic Protein, PRP), Application (Spinal Fusion, Delay Union & Non-union Bone Fracture, Oral-maxillofacial), End User (Hospitals, Home Care, Academia, CROs) - Global Forecasts to 2022**. Northbrook, Illinois, 2017. Disponível em: <<https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/bone-growth-stimulator-market-82341383.html>>. Acesso em: 18 jan. 2018.

MATKOVIC, S. R.; VALLE, G. M.; BRIAND, L. E. Quantitative analysis of ibuprofen in pharmaceutical formulations through FTIR spectroscopy. **Latin American Applied Research**, Bahía Blanca, v. 35, n. 3, p. 189-195, 2005.

MAURO, C.P. **Comprimidos de Liberação Controlada**. 46p. Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia) Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas, São Paulo, 2007.

MIRANDA, M. C. R. **Desenvolvimento e estudo toxicológico em métodos alternativos de compósito á base de látex natural e fosfatos de cálcio para**

reparação óssea. Tese (Doutorado). Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Araraquara, 2018.

MIRANDA, M.C.R et al. Porosity effects of natural latex *Hevea brasiliensis* on release of compounds for biomedical applications. **Journal of Biomaterial Science- Polymer Edition.** v. 28, n. 18, p. 2117, 2017.

MOULDS, R.F.W.; JEYASINGHAM, M.S. Gentamicin: a great way to start. **Australian Prescriber**, v.33, n.5, p.134-135, 2010.

MRUÉ F. **Neoformação tecidual induzida por biomembrana de látex natural com polilisina. Aplicabilidade em neoformação esofágica e da parede abdominal. Estudo experimental em cães.** 2000. 112p. Tese (Doutorado em Medicina). Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2000.

MRUÉ, F. **Substituição do esôfago cervical por prótese biossintética de látex: estudo experimental em cães.** Dissertação (Mestrado em Medicina) Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 1996.

MURBACH, H. D. et al. Ciprofloxacin release using natural rubber latex membranes as carrier. **International Journal of Biomaterials**, v. 2014, Article ID 157952, 7 pages, 2014.

NICOLETTI, D. C.; FRASSON, Z. P. Formas de liberação controlada: Revisão Bibliográfica e Avaliação Comparativa da Qualidade de Comprimidos Retard de Nifedipina 20mg de Referência e Similar, **Revista Conexto & Saúde**, v.5, n.10, p. 65-74, 2006.

NUNES, G. A. M. A. **Caracterização de palmilhas de látex: avaliação de compósitos de látex como proposta para o desenvolvimento de palmilhas para utilização no tratamento de pacientes com pé diabético.** 114p. Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica). Universidade de Brasília, Faculdade Gama, Brasília/DF, 2017.

ONUMA, Y. et al. Identification of putative palytoxin as the cause of clupeotoxism. **Toxicon**, v. 37, n. 1, p. 55-65, 1999.

ORIGINLab. **Origin 8.0**. Northampton, MA: OriginLab Corporation, 2009.

PICHAYAYAKORN, W. et al. Nicotine transdermal patches using polymer natural rubber as matrix controlling system: effect of polymer and plasticizer blends. **Journal of Membrane Science**, v. 411, p. 81-90, 2012.

PROTTO F. R. et al, Prevalência da dor e do uso de analgésicos e anti-inflamatórios na automedicação de pacientes atendidos no Pronto-Socorro Municipal de Taubaté. **Revista Dor: Pesquisa, Clínica e Terapêutica**. v. 10: n. 4, p. 313- 317, 2009

RESENDE, C. et al. Natural rubber-clay nano composites: mechanical and structural properties. **Polymer** v. 51, p. 3644-3652, 2010.

REZENDE, F. C. B. **Estudo da Cinética do Infiltrado Celular Inflamatório Induzido por Adjuvantes de Vacinas em Bolhas de Ar Formadas no Subcutâneo de Camundongos**. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia). Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2003.

RIBEIRO, A. R.; RODRIGUES, S. S. F. R. Modelagem Matemática do Olho Ambliope para Tratamento com Oclutor Derivado de Latex. In: ANAIS DO VIII CONGRESSO NACIONAL DE ENGENHARIA MECÂNICA. Uberlândia, MG, Brasil. 2014.

RIOS, P. **Defenses front a malalties infeccioses (A)**. Immunitat inespecífica. Disponível em: <https://biolulia.wordpress.com/ciencies-per-al-mon-contemporani/tema-4-salut-i-malaltia/4-2-1-malalties-infeccioses/4-3-3-defenses-front-a-malalties-sistema-immunitari/>. Acesso em: 22 jun. 2018.

SENA, M. M. et al. Determinação espectrofotométrica simultânea de paracetamol e ibuprofeno em formulações farmacêuticas usando calibração multivariada. **Química Nova**. v. 30, n. 1, p. 75-79, 2007.

SILVA, E.B.; MANISCALCO, C. L. Palatoplastia com biomembrana natural de látex com polilisina 0,1% em CÃES com defeito palatino experimentalmente induzido. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 34, n. 2, p. 785-792, 2013.

SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRIL, T.C. Identificação espectrométrica de compostos orgânicos. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1994.

TRECCO, A. et al. Liberação de componentes do extrato de *Casearia sylvestris* Swartz empregando membranas de látex natural como suporte. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 35, p. 89-95, 2014.

WARD, M. A.; GEORGIU, T. K. Thermoresponsive polymers for biomedical applications. **Polymers**, v. 3, p. 1215-1242, 2011.

ZIMMERMANN M. et al. Teste de biocompatibilidade e resistência de membranas de látex em cães. **Ciência Rural**, v. 37, n. 6, p. 1719-1723, 2007.