

Membranas de Colágeno como Suporte de Liberação Controlada de Antibióticos

Maria Helena de Sousa (PG), Virginia C. A. Martins (PQ) e Gilberto Goissis (PQ)

Departamento de Química e Física Molecular IQSC- USP
Av. Dr. Carlos Botelho 1465, São Carlos- CEP 13560-250, SP-Brasil

Resumo: Este trabalho estudou a liberação controlada dos antibióticos rolitetraciclina e ciprofloxacina suportados em membranas de colágeno. No caso de membranas com ciprofloxacina, ocorreu liberação total em 10 min, enquanto que a liberação da rolitetraciclina ocorreu durante um período de 90 min, com valores de k e n de respectivamente 0,10 e 0,48, por meio de um processo de difusão comum. Estes resultados sugerem que a rolitetraciclina suportada pode ser utilizada em periodontia e em implantes dentários.

Abstract: This work studied the controlled release of rolitetracycline and ciprofloxacin supported by collagen membranes. While ciprofloxacin was totally released within a time interval of 10 min, rolitetracycline was released to only 73% after 90 min, with values for k and n of respectively 0,10 and 0,48, suggesting a normal diffusion release mechanism. These results suggest that supported rolitetracyclines may be useful with periodontal and dental implant surgery.

Introdução

O desenvolvimento de novas formulações na área de fármacos, vem apresentando grandes desenvolvimentos em função de novos materiais, e novos conceitos associados a fármacos de liberação programada e/ou inteligentes¹. Estes conceitos são aplicáveis tanto a hormônios, como a insulina para o tratamento da diabetes ou casos mais simples como antibióticos. Suas vantagens são: maior especificidade de ação, redução de efeitos colaterais e maior conforto para o paciente. Estas tecnologias utilizam-se de polímeros naturais ou sintéticos², e dentre esses destaca-se o colágeno pelo seu baixo potencial antigênico e permitir um controle do seu grau de biodegradabilidade, por meio de reações de reticulação³. Este trabalho tem como objetivo o estudo de liberação dos antibióticos rolitetraciclina e ciprofloxacina suportados em membranas periodontais ou para implantes dentários, pois muito do insucesso nestes tipos de tratamento está associado a processos

infeciosos que estabelecem pós implantes, com a terapia convencional⁴.

Metodologia

Preparação do colágeno: A solução de colágeno utilizada foi preparada por solubilização de tendão bovino em meio alcalino, na presença de sais de metais alcalinos e alcalinos terrosos⁵. Ao gel obtido a 0,7% em uma solução de AcOH pH 3,5 foram adicionados isoladamente os antibióticos rolitetraciclina e ciprofloxacina.

Preparação das membranas de colágeno: volumes de 7mL do gel preparado acima foram formatados em molde circulares de 4,5 cm de diâmetro, e o gel seco sob fluxo de ar à temperatura ambiente, ao abrigo da luz. A concentração dos antibióticos nas membranas variaram entre 0,62 e 0,94 mg/cm² de membrana.

Estudos de liberação: A membrana foi colocada em uma câmara termostatizada a 37°C, contendo 150 mL PBS, pH 7,4. A cinética de liberação foi determinada em alíquotas de 5 mL,

removidas dentro de um intervalo de tempo entre 0 a 90min, seguido pela medida de absorbância da solução de rolitetraciclina em 271,6 e ciprofloxacina em 270,8 nm.

Temperatura de encolhimento (Ts): Os valores de Ts foram determinados em triplicata por um aparelho Quimis adaptado, em amostras de membranas de 0,2x2,0cm.

Resultados

Os resultados da Tabela I mostram que a adição dos antibióticos nas membranas, induz a pequenas variações de estabilidade térmica apenas no caso da ciprofloxacina.

Tabela I: Temperatura de encolhimento para membranas de colágeno na presença ou não de antibióticos.

Antibiótico	Temperatura de encolhimento ^a (°C)
sem antibiótico	49,1
Rolitetraciclina	49,8
Ciprofloxacina	46,7

^a - média de três determinações independentes.

Estudos de liberação mostraram que enquanto para rolitetraciclina suportada em membranas de colágeno, a taxa de liberação foi de 73% em 90min. (Figura 1), para o caso das membranas de ciprofloxacina, praticamente todo o antibiótico é liberado após 10 min.

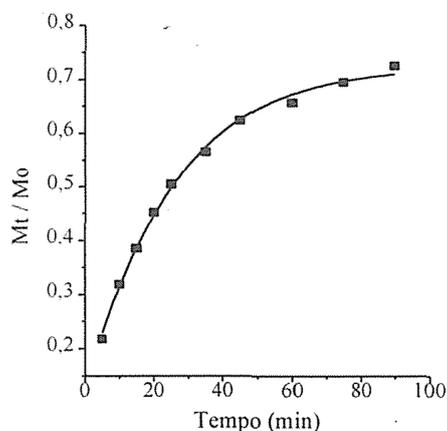


Figura 1: Taxa de liberação de rolitetraciclina suportada em membranas de colágeno reconstituído a partir de tendão bovino.

O mecanismo de difusão do fármaco foi mostrado pela equação de Fick⁶:

$$Mt/Mo = kt^n,$$

onde **Mt** é a quantidade de droga liberada em um tempo **t**; **Mo**, a quantidade inicial de droga na membrana, **k** é uma constante e **n**, o índice de indicação para o mecanismo de difusão⁷. Os valores de **k** e **n** determinados para liberação de rolitetraciclina foram de 0,10 e 0,48, respectivamente, indicando que a liberação do antibiótico suportado nestes tipos de membranas de colágeno ocorre por um mecanismo de difusão normal de Fick.

Discussão e Conclusão

Os resultados acima mostram que a liberação da ciprofloxacina é muito rápida, para aplicação em periodontia. No entanto a liberação em tempos de 90 min. da rolitetraciclina, credenciam este sistema para a prevenção de processos infecciosos no tratamento de doenças periodontais pela Técnica de Regeneração Tecidual Guiada. Estudos de liberação com outros antibióticos estão em andamento, principalmente com a tetraciclina.

Referências

- 1 ROSKOS, K. B. et. al. *Biomaterials*, 16, p. 313-17, 1995
- 2 NIMNI, M. E. *Collagen: Biotechnology*, CRC Press, 3, 1988
- 3 GILBERT, D. L. et. al. *Inter. J. of Pharmaceutics*, v.47, p.79-88, 1988.
- 4 FIORELLINE, J. P; PAQUETTE, D.W. *Curr. Opinions in Dent. Periodont. and Restor. Denti.*, p. 263-279, 1992.
- 5 GOISSIS, G., MORIWAKI, C. M., BR 9.000.972, 1990.
- 6 BAKER, R. W., ed., *Controlled Release of Biologically Active Agents*, New York, John Willey & Sons, 1987
- 7 FLINN, J. E., ed., *Membrane Science and Technology: Industrial, Biological, and Waste Treatment Processes*, New York, Plenum, p.16, 1970.

Agradecimentos

Agradecimento ao CNPq (M. H. Sousa - Bolsista FQ). Aos Srs. E. Biazin e G. D. Broch pelo apoio técnico. Ao PADCT/CNPq, pelo financiamento do projeto, contrato nº620.228/91.