

# Estudos de Liberação de Rolitetraciclina Suportada em gel injetável de colágeno aniônico:ramsana.

Delia do Carmo. Vieira; Gilberto Goissis

DQFM - Instituto de Química de São Carlos - Universidade de São Paulo.  
Av. Dr. Carlos Botelho, 1465-13560-250-São Carlos-SP-BRASIL.  
Telefone: (016) 274-9180 Fax: (016) 274-9180

**Resumo** - Um Gel injetável de colágeno: ramsana (75:1) foi estudado como suporte para liberação de antibióticos para o tratamento de doenças periodontais. Os resultados mostraram que nas condições estudadas e na presença do antibiótico rolitetraciclina, a liberação ocorreu por meio de um processo difusional normal, com um valor de  $n$  igual a  $0,47 \pm 0,02$ . A liberação sustentada se manteve por um período de 10 dias, com uma taxa de liberação de cerca de 90% nesse período, tempo compatível para o controle da flora bacteriana junto ao periodonto.

**Abstract** - An injectable collagen:rhamsan gel (75:1) was studied as a support for the controlled release of antibiotic for the treatment of periodontal diseases. The results showed that under the conditions studied and in the presence of rolitetracycline, drug release occurred with a normal diffusion process, characterized by a  $n$  value of  $0,47 \pm 0,02$ . Drug sustained release was maintained for a period of 10 days, after with, 90% of the drug was liberated. This period and liberation rate are compatible for the control of periodontal diseases.

## Introdução

Colágeno é atualmente um biomaterial amplamente utilizado na odontologia, medicina e indústria farmacêutica<sup>1</sup>, sob várias formas, uma delas o colágeno injetável, utilizado para correção plástica corretiva ou traumática<sup>2</sup> e suportes para liberação controlada de fármacos. Para o caso de fármacos suportados, as vantagens estão associadas à redução de efeitos colaterais, maior eficiência e maior conforto para o paciente<sup>3</sup>. O objetivo deste trabalho foi o estudo de extrusão e de liberação de rolitetraciclina suportada em géis de colágeno:ramsana para o uso no tratamento de doenças periodontais.

## Metodologia

### Preparação do gel

O colágeno foi obtido por extração de serosa bovina tratada 72h com uma solução de metais alcalinos e alcalinos terrosos. A

concentração final da preparação foi 1% (m/m), determinada via hidroxiprolina. A caracterização foi feita por eletroforese em gel SDS 10% e espectroscopia de infravermelho ( $1245/1450 \text{ cm}^{-1}$ ). O gel foi preparado por precipitação do colágeno em solução de tampão fosfato 0,13 molar, pH 7,4; seguido da adição da ramsana numa proporção de massa colágeno: ramsana de 75:1. A concentração final do gel foi de 2,6% (m/m) e a concentração de rolitetraciclina de 3,0mg/g gel.

### Ensaio de fluidez

Os géis colocados em uma seringa de 5 ml foram extrudados através de uma agulha de 20 mm de comprimento com diâmetro interno de 0,55 mm, com auxílio de um equipamento INSTRON, com uma célula de tração de capacidade máxima de 50kg. A velocidade de extrusão foi mantida em 1 mL/min.

### Ensaio de liberação

Os ensaios de liberação foram realizados de uma câmara de diálise<sup>4</sup> contra 150 ml de solução de tampão

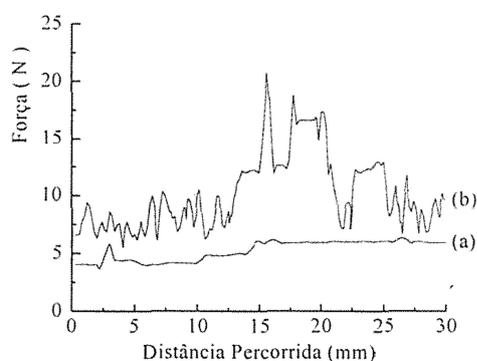
fosfato 0,13 molar, pH 7,4 e uma massa de amostra de cerca de 7,0g. A membrana empregada foi de celofane, e os experimentos realizados a 25<sup>0</sup>C, com uma agitação constante de 60 rpm. Alíquotas de 4mL foram retiradas a intervalos de tempo variáveis e a absorbância determinada em 272 nm. Esta remoção foi sempre acompanhada por introdução na câmara de diálise de um volume igual de tampão fosfato 0,13M pH 7,4.

## Resultados e Discussão

Os resultados de extrusão para o gel de colágeno ramsana 75:1(2,6%), sem o fármaco (Figura 1a) mostra um escoamento muito mais homogêneo quando comparado com o gel de colágeno ramsana 75:1(2,6%) na presença do fármaco (Figura 1b), provavelmente devido a uma interação do gel com o antibiótico. Apesar do comportamento mais heterogêneo para a amostra com o antibiótico, em nenhum dos experimentos foi observado obstrução da agulha.

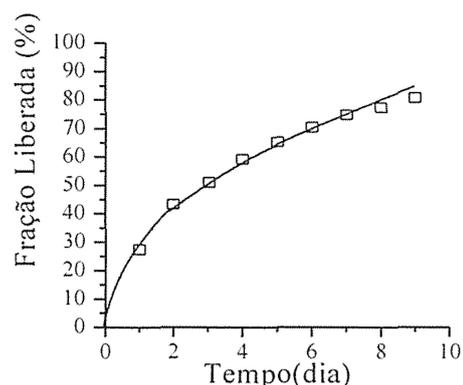
Os resultados de liberação da rolitetraciclina pelo gel de colágeno ramsana (Figura 2), obedece a lei de Fick<sup>5</sup> ( $M_t/M_o = k.t^n$ ) para processos difusionais normais, com um valor determinado para n de  $0,47 \pm 0,02$ .

Nas condições estudadas, cerca de 90% do antibiótico é liberado por um período de cerca de 10 dias (Figura 2).



**Figura 1.** Ensaio de fluidez do gel colágeno: ramsana 75:1 (2,6% m/m) (a) e do gel com 3,0 mg antibiótico/g gel (b). Seringa, 5mL; diâmetro da agulha, 0,55mm;

comprimento, 20mm. Velocidade do êmbolo, 1,0mL/min.



**Figura 2.** Fração percentual de rolitetraciclina liberada em experimentos de diálise.

## Conclusão

Os resultados mostraram que géis de colágeno:ramsana com rolitetraciclina, apesar de fluírem com maior dificuldade pela seringa, foram extrudados sem obstrução da agulha. A liberação da rolitetraciclina se fez por um processo difusional normal, e o tempo de liberação sustentada, de cerca de 10 dias, mostra que o sistema de géis injetáveis colágeno:ramsana podem ser potencialmente interessantes no controle de doenças periodontais.

## Referências

- <sup>1</sup> NIMNI, M.E., Collagen (Biochemistry), CRC Press, Inc., Vol I, 1988.
- <sup>2</sup> YOSHIOKA, S.A, GOES, J.C., PLEPIS, A.M.G., GOISSIS G., An 2<sup>o</sup> Congr. Bras. Pol., 1993, p. 122-125.
- <sup>3</sup> KHARE, A.R., PEPPAS, N.A., J.Biomater v.4, p. 275-289, 1993.
- <sup>4</sup> WASHITAKE, M., et al., Chem. Pharmac. Bull., v. 28, 2855-2861, 1980.
- <sup>5</sup> LANGER R.S.; WISE, D.L., Medical Applications of Controlled Release: Applications and Evaluation, v.2, p.169-187, CRC Press, Inc., Florida, 1984.

## Agradecimentos

Agradecimentos ao CNPq (D.C. Vieira é aluna de mestrado da PG Eng. Mat Interunidade do Campus de São Carlos - USP; A. E. Biazin e G. D. Bloch pelo apoio técnico. Financ. PADCT/CNPq, contrato n<sup>o</sup> 620.228/91.