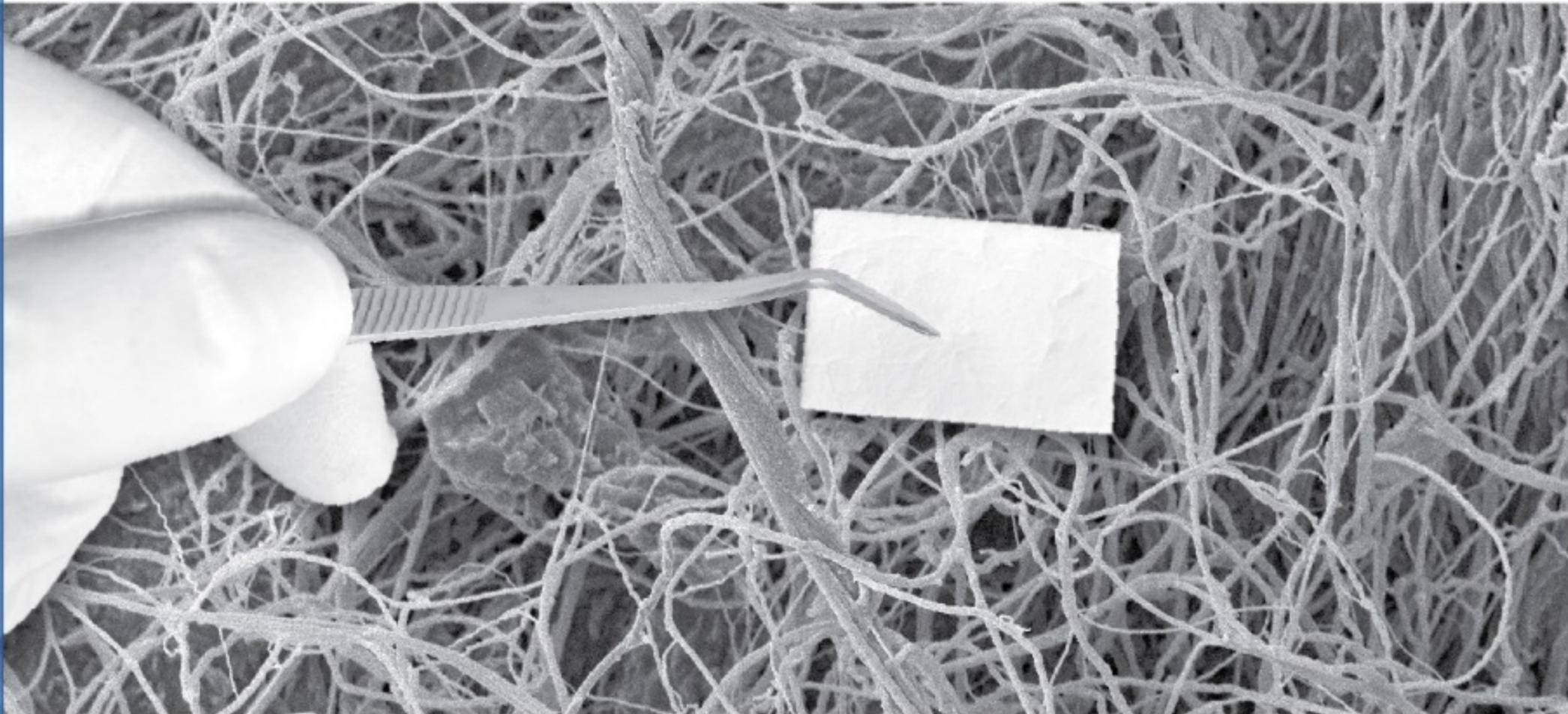


# SYNERGY

BONE GRAFTING MATERIALS



**MEMBRANA DE COLAGENO**  
DOSSIER CIENTIFICO



## SYNERGY BONE GRAFTING MATERIALS: Apósitos Reabsorbibles Membranas de Colágeno

Se obtienen a partir de materiales biocompatibles y biodegradables. Están compuestas básicamente por colágeno tipo 1. Se esterilizan por radiación gamma a 25kGy.

### Propiedades / Efectos

- Son una higiene bucal meticulosa. Por consiguiente, se recomienda que, antes de la intervención quirúrgica, se realice una fase de higiene que incluirá la provisión de instrucciones adecuadas al paciente. Una fase de mantenimiento postoperatoria puede garantizar el éxito a largo plazo de la intervención.
- Además del control de la placa, el relleno de los defectos periodontales con apósitos reabsorbibles, requiere realizar un tratamiento local satisfactorio de la lesión periodontal (alisado radicular, desbridamiento) antes de la implantación.

### Contraindicaciones

No debe utilizarse en presencia de heridas infectadas.

### Precauciones

Sólo debe ser utilizado por odontólogos y cirujanos con formación en este campo.

Apósitos reabsorbibles deben utilizarse con especial precaución en pacientes con:

- Infección aguda o crónica en el sitio quirúrgico (por ej. osteomielitis).
- Enfermedades metabólicas no controladas como diabetes, osteomalacia, trastorno tiroideo, neuropatía o hepatopatía graves.
- Corticoterapia prolongada.
- Enfermedades autoinmunes.
- Radioterapia.
- Consumo elevado de tabaco.

### Efectos secundarios

No es posible excluir por completo las reacciones de incompatibilidad con apósitos reabsorbibles. Las posibles complicaciones que pueden ocurrir con cualquier intervención quirúrgica son: inflamación en el sitio quirúrgico, desprendimiento del colgajo, hemorragia, inflamación local, infección o dolor.

### Embarazo y Lactancia

No se dispone de datos sobre el uso del producto durante el embarazo o la lactancia. Por motivos de seguridad: las mujeres embarazadas o lactantes no deben recibir tratamiento con apósitos reabsorbibles. No se han investigado la seguridad ni la eficacia de Apósitos reabsorbibles en niños antes de la madurez esquelética.

### Formas de Presentación

Apósitos reabsorbibles membrana de colágeno.

Membrana de colágeno	Presentación
15 x 20 mm	Blister x 1 unidad
20 x 30 mm	Blister x 1 unidad

### Almacenamiento

Almacenar a temperatura ambiente.



## ESTUDIOS FÍSICO-QUÍMICOS Y BIOLÓGICOS

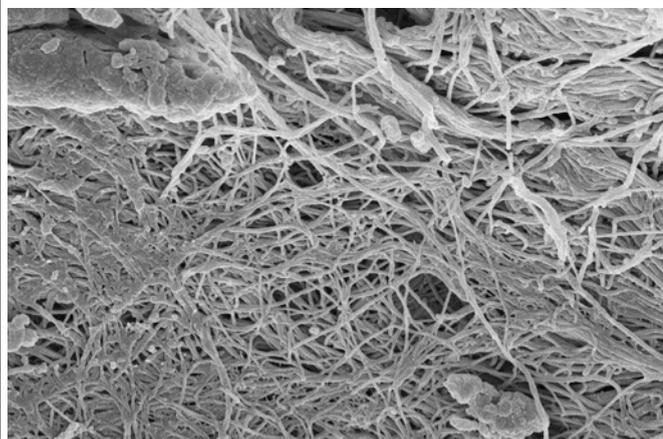
*Estudio de microscopía electrónica de barrido – comparativo Geistlich Bio-Gide® y Synergy Membrana.*

**Geistlich Bio-Gide®** es una membrana de colágeno de alta pureza obtenida mediante procesos de fabricación estandarizados y controlados. Compuesto por colágeno tipo I de origen bovino.

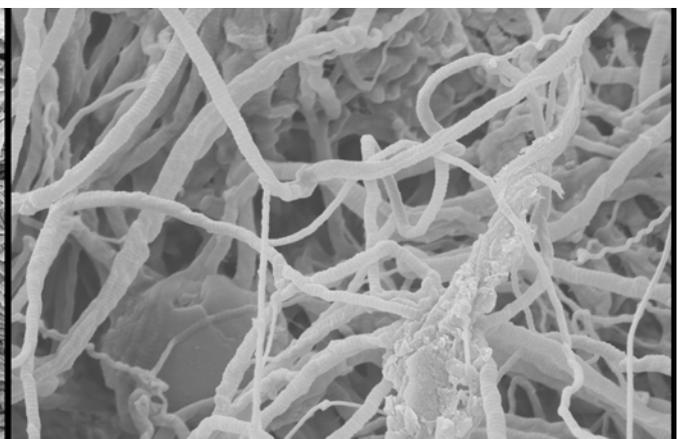
Las imágenes de microscopía electrónica de barrido (SEM) de la muestra fueron obtenidas utilizando un microscopio electrónico de barrido de última generación **FE-SEM Sigma de Carl Zeiss**.

El producto **Synergy Membrana de Colágeno**. Se obtiene a partir de materiales biocompatibles y biodegradables, mediante procesos de fabricación estandarizados y controlados. Compuesto por colágeno tipo I de origen bovino al igual que la membrana **Bio-Gide**.

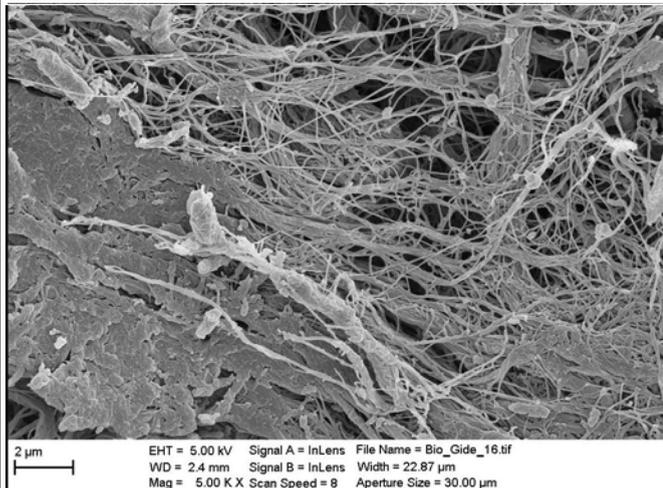
Las imágenes de microscopía electrónica de barrido (SEM) de la muestra fueron obtenidas utilizando un microscopio electrónico de barrido de última generación **FE-SEM Sigma de Carl Zeiss**.



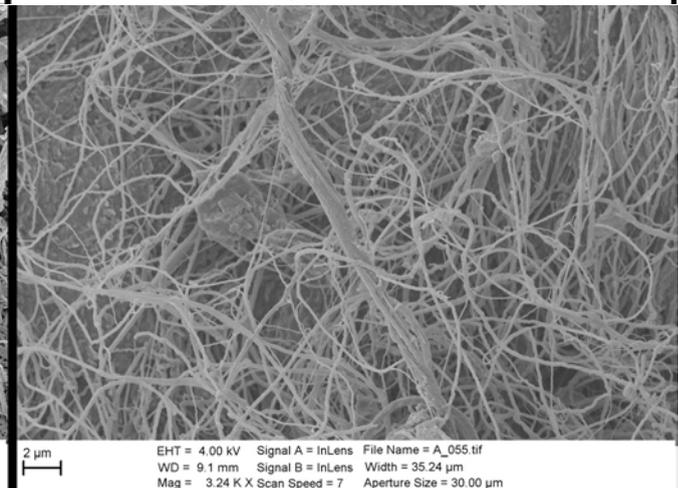
1 µm EHT = 5.00 kV Signal A = InLens File Name = Bio\_Gide\_10.tif  
WD = 2.6 mm Signal B = InLens Width = 11.43 µm  
Mag = 10.00 K XScan Speed = 7 Aperture Size = 30.00 µm



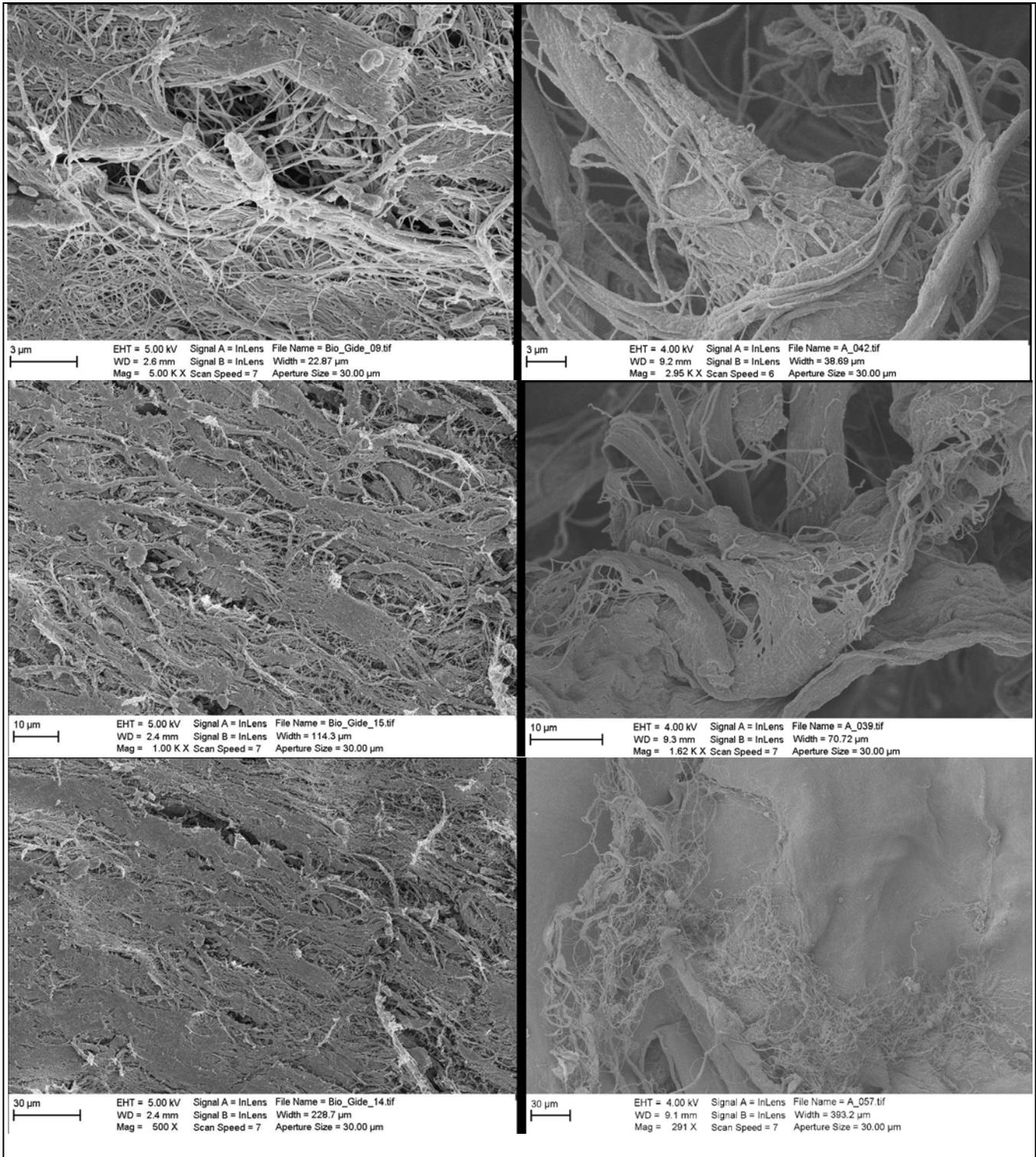
1 µm EHT = 4.00 kV Signal A = InLens File Name = A\_047.tif  
WD = 9.1 mm Signal B = InLens Width = 7.106 µm  
Mag = 16.09 K XScan Speed = 10 Aperture Size = 30.00 µm



2 µm EHT = 5.00 kV Signal A = InLens File Name = Bio\_Gide\_16.tif  
WD = 2.4 mm Signal B = InLens Width = 22.87 µm  
Mag = 5.00 K X Scan Speed = 8 Aperture Size = 30.00 µm



2 µm EHT = 4.00 kV Signal A = InLens File Name = A\_055.tif  
WD = 9.1 mm Signal B = InLens Width = 35.24 µm  
Mag = 3.24 K X Scan Speed = 7 Aperture Size = 30.00 µm



**En ambas muestras se pueden observar el Colágeno Tipo I en forma de fibrillas estriadas de 20 a 100 nm de diámetro, agrupándose para formar fibras colágenas mayores.**



## Estudio de Espectro Infrarrojo de Synergy membrana

La espectroscopia infrarroja se basa en el hecho de que las moléculas tienen frecuencias a las cuales rotan y vibran, es decir, los movimientos de rotación y vibración moleculares tienen niveles de energía discretos. Estas frecuencias son características de cada molécula o tipo de enlace químico, de modo que la señal de infrarrojo puede ser utilizada para identificar compuestos o tipos de enlaces/bandas en una muestra.

En las figuras de abajo se pueden observar claramente las bandas características correspondientes a **colágeno tipo I**, en el material Synergy (membranas de colágeno).

**La Figura 1** muestra el espectro FTIR de transmisión del colágeno en la región  $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$  con los números de ondas correspondientes a las señales principales. La Figura 2 la región ampliada entre  $1900 - 400 \text{ cm}^{-1}$ .

En el espectro de la Figura 1 se observa una banda ancha compuesta con un máximo a  $3402 \text{ cm}^{-1}$  asignable a estiramientos N-H de la banda "amida A". Se observa la banda amida I ( $1623 \text{ cm}^{-1}$ ), una banda amida II ( $1457 \text{ cm}^{-1}$ ), y un hombro asignable a la banda amida III a  $1247 \text{ cm}^{-1}$ .

**La Figura 2** muestra el espectro en la zona comprendida entre  $1700$  y  $400 \text{ cm}^{-1}$ . En esta zona se observan bandas características de colágeno (Las bandas de absorción a  $1457$ ,  $1384$ ,  $1352$  y  $1247 \text{ cm}^{-1}$  pueden asignarse a  $\delta(\text{CH}_2)$ ,  $\delta(\text{CH}_3)$ ,  $\nu(\text{C-N})$ , y  $\delta(\text{N-H})$  del colágeno. Las bandas amida I y II típicas de este tipo de compuestos, se observan con baja intensidad a  $1653$  y  $1560 \text{ cm}^{-1}$ , respectivamente.

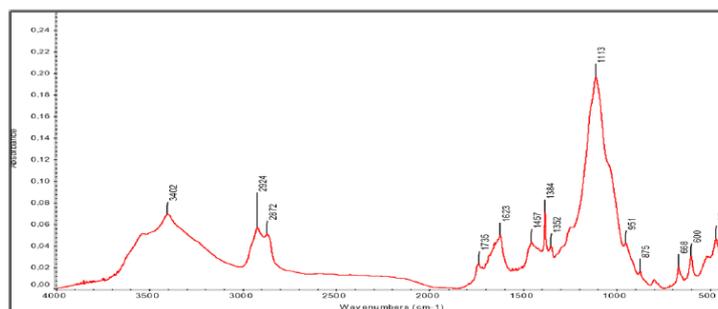


Figura 1. Espectro FTIR de la membrana de colágeno en la región  $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$ .

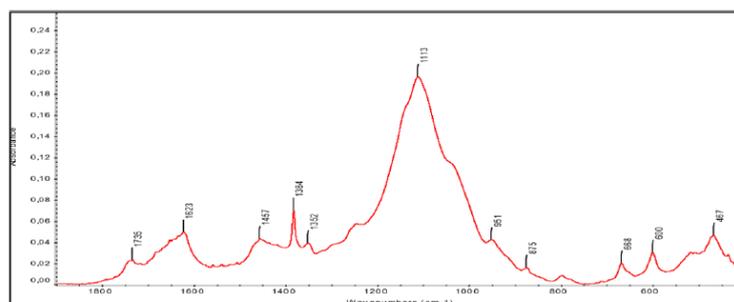


Figura 2. Espectro FTIR de la membrana de colágeno en la región  $1700 - 400 \text{ cm}^{-1}$ .



## Determinación de pH de las membranas Bio Gide y Synergy Membrana de Colágeno

Bio Gide	Synergy Membrana de Colágeno
5,5 -6,5	5,5 -6,5

## Estudios de Biocompatibilidad según norma ISO 10993

Los ensayos de biocompatibilidad son realizados por laboratorios acreditados internacionalmente con el fin validar el producto en su seguridad y eficacia. Dichos estudios se presentaron oportunamente ante los organismos regulatorios de cada país para solicitar la aprobación del producto.

Los ensayos realizados en Synergy Membrana fueron los siguientes:

- Citotoxicidad
- Sensibilización
- Reactividad biológica
- Toxicidad subaguda sistémica
- Implantación
- Hemocompatibilidad

**En base a los resultados obtenidos para el producto médico “Synergy Membranas de Colágeno”. Se concluyó que es biocompatible, ya que cumplió con cada uno de los ensayos antes citados.**

A continuación presentamos algunas evidencias de los estudios mencionados. En especial un importante estudio de histología comparativa realizado en conejos.



## MEMBRANA DE COLAGENO REABSORBIBLE SYNERGY: ESTUDIO EXPERIMENTAL EN MANDIBULA DE CONEJOS

### Objetivo

El objetivo del presente estudio experimental fue evaluar y comparar los efectos de la membrana de colágeno reabsorbible Synergy (Odontit Implant Systems) con la membrana de colágeno reabsorbible Bio-Gide (Geistlich, Switzerland), como barrera física en la regeneración tisular guiada.

### Materiales

- Membranas reabsorbibles
- Membrana de colágeno reabsorbible Synergy (Odontit Implant Systems) Lote N°: E17020123.
- Membrana de colágeno reabsorbible Bio-Gide (Geistlich, Suiza). Lote N°: 81600825.
- Injertos óseos
- Hueso bovino anorgánico Synergy Bone Matrix (Odontit Implant Systems). Tamaño de gránulo 350-840  $\mu\text{m}$ . Lote N°: E17010009.

### Diseño experimental

La cirugía se realizó de acuerdo con la norma ISO 10993-6: 2007. El diámetro de 5 mm para el DCO en éste modelo experimental corresponde al tamaño crítico que previene la cicatrización ósea espontánea durante la vida del animal (He et al, 2008; Zhang et al 2012). Los animales fueron divididos en grupos y los DCO fueron tratados de la siguiente manera (Tabla 1).

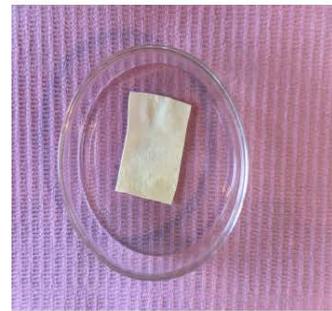
Tabla 1

Grupos	4 semanas	8 semanas	12 semanas
Grupo 1 (Control sin membrana ni injerto óseo)	N=4	N=4	N=4
Grupo 2 (Izq.: Membrana Synergy / Der.: Bio-Guide)	N=4	N=4	N=4
Grupo 3 (Synergy Bone Matrix + Membrana Synergy)	N=4	N=4	N=4

Los animales se sacrificaron a las 4, 8 y 12 semanas posteriores a la cirugía.



Los animales fueron divididos en grupos y los DCO fueron tratados de la siguiente manera (Tabla1).



A. Membrana Synergy. B. Membrana Bio-Gide. C. Defecto crítico óseo (5 mm de diámetro) realizado en mandíbula del conejo. D. Colocación del injerto óseo bovino. E. Colocación de la respectiva membrana colágena.



## Evaluación histopatológica

Una vez sacrificados los animales, se tomaron muestras de pulmón, hígado y riñón. En concordancia con la norma ISO 10993-11, 2006, las muestras fueron derivadas al Departamento de Patología Diagnóstica de la Escuela de Ciencias Veterinarias de la Universidad de Buenos Aires para su estudio histopatológico. Se realizaron observaciones macro y microscópicas de los órganos sometidos a las técnicas convencionales (Figura 2).

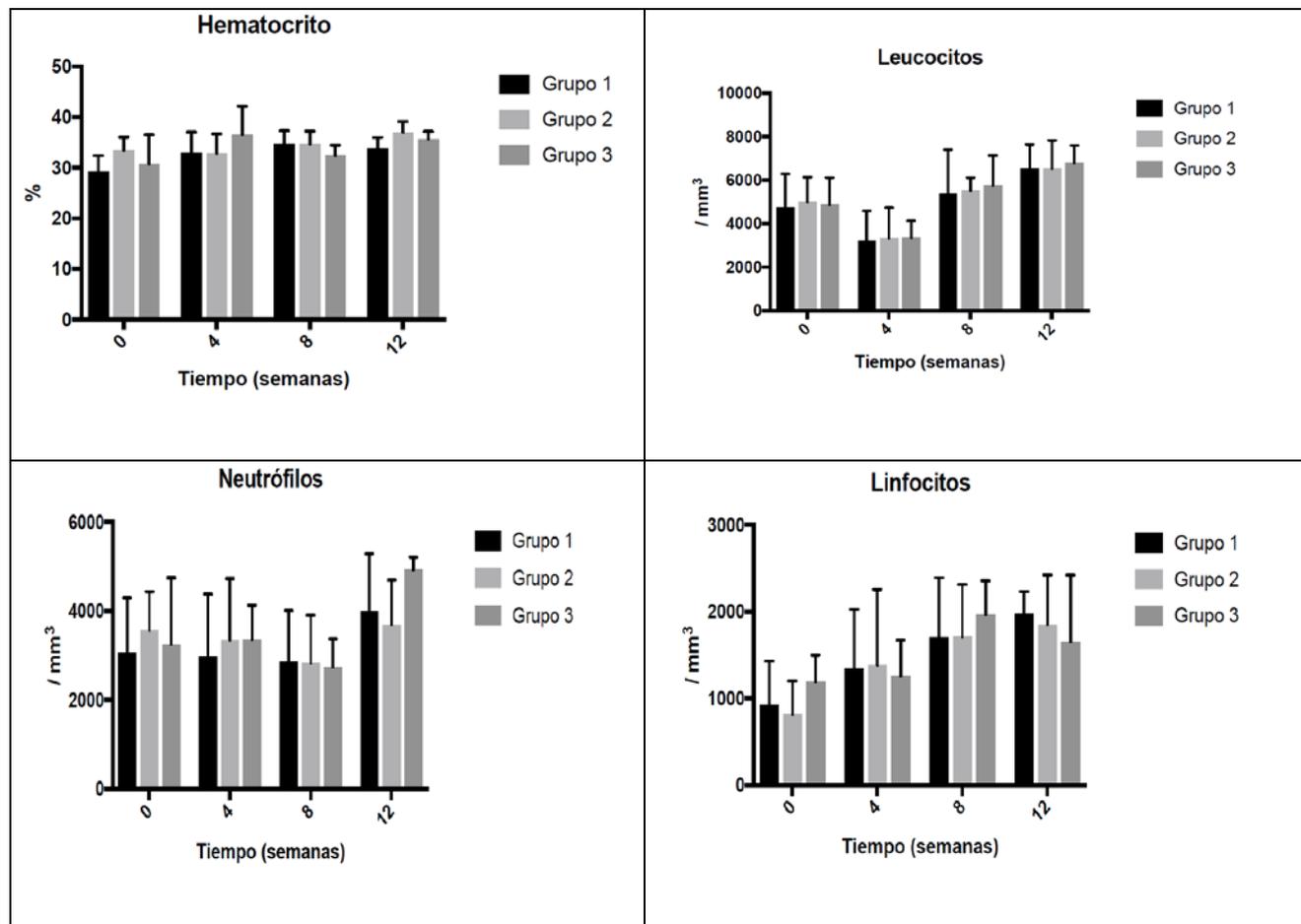


**Figura 2.**  
**A. Necropsia de conejo.**  
**B. Órganos sometidos a evaluación histopatológica.**  
**Observación macroscópica de los pulmones, hígado y riñones.**



## Evaluación bioquímica: parámetros hematológicos

No se observaron diferencias estadísticas significativas en los parámetros hematológicos hematocrito, leucocitos, neutrófilos y linfocitos entre los grupos experimentales (Grupo 2 y 3) respecto del grupo control (Grupo 1) a ninguno de los tiempos estudiados (Figura 5).

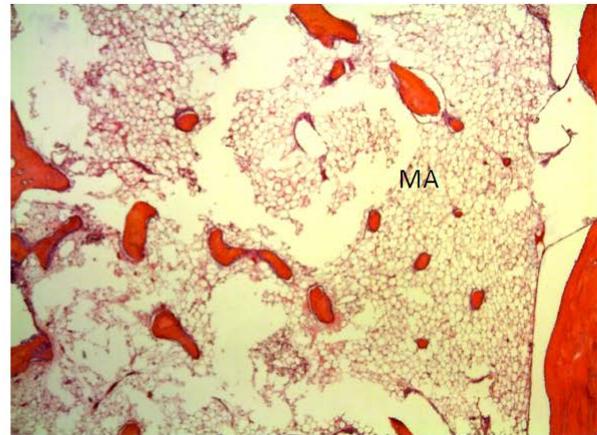
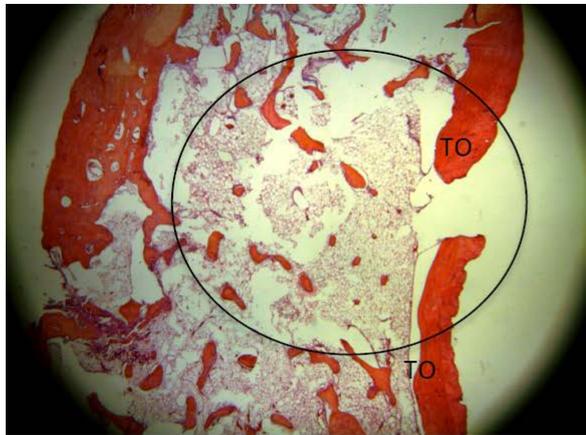


**Figura 5. Evaluación bioquímica: parámetros hematológicos.**

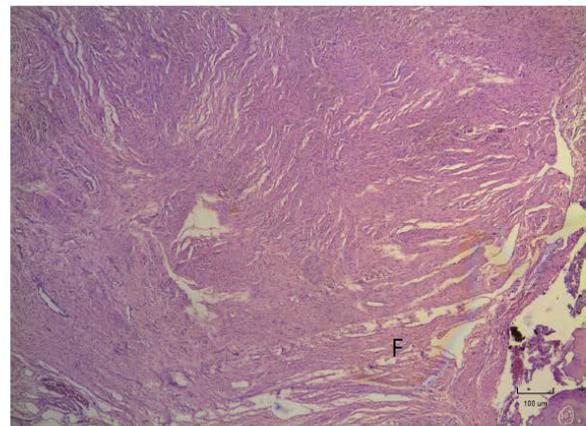
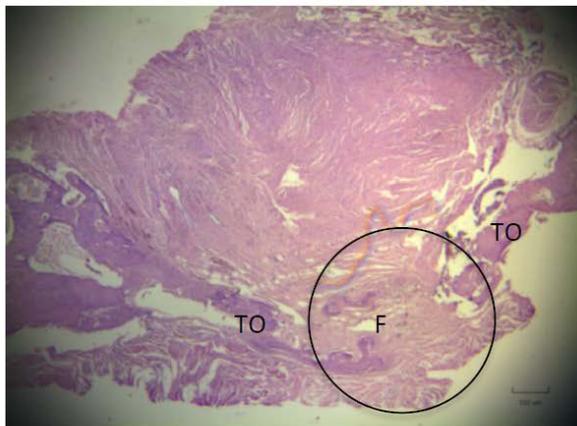
## Evaluación cualitativa - Evaluación histológica

Las muestras pertenecientes al grupo control presentaron preservación de los caracteres del hueso cortical y trabecular en las áreas circundantes al DCO.

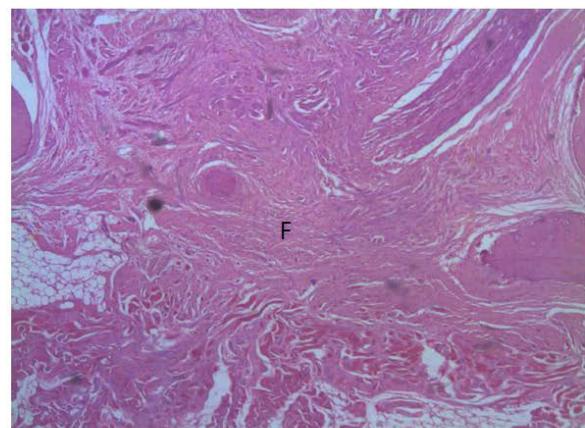
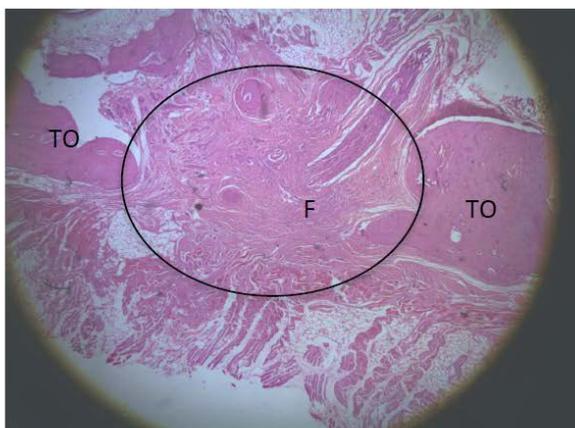
Específicamente en el área del DCO se observó la presencia de médula ósea adiposa con focos hematopoyéticos ocasionales, sin áreas de neoformación ósea tanto a las 4, 8 y 12 semanas de realizado el mismo (Figura 6, 7 y 8).



**Figura 6. Defecto crítico óseo (DCO) a las 4 semanas. El círculo indica el área del DCO. TO (Tejido óseo), MA (medulla ósea adiposa). Tinción H-E, magnificación 2X y 10X.**



**Figura 7. Defecto crítico óseo (DCO) a las 8 semanas. El círculo indica el área del DCO. TO (Tejido óseo), F (Tejido fibroso). Tinción H-E, magnificación 2X y 4X.**



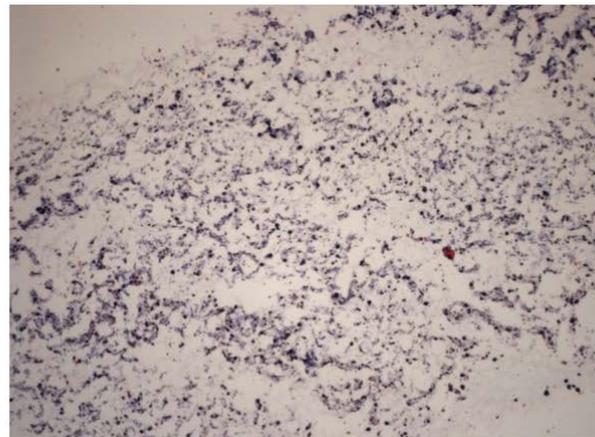
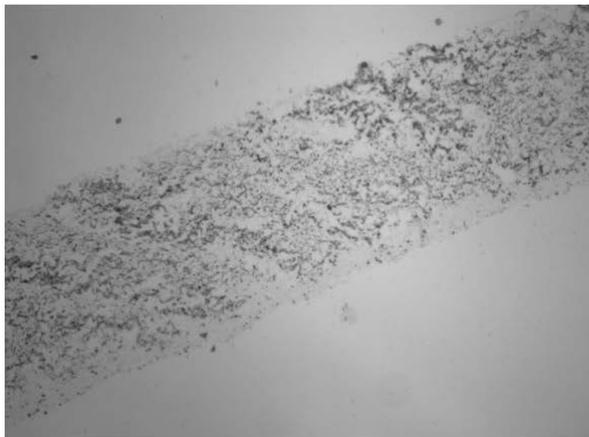
**Figura 8. Defecto crítico óseo (DCO) a las 12 semanas. El círculo indica el área del DCO. TO (Tejido óseo), F (Tejido fibroso). Tinción H-E, magnificación 2X y 10X.**



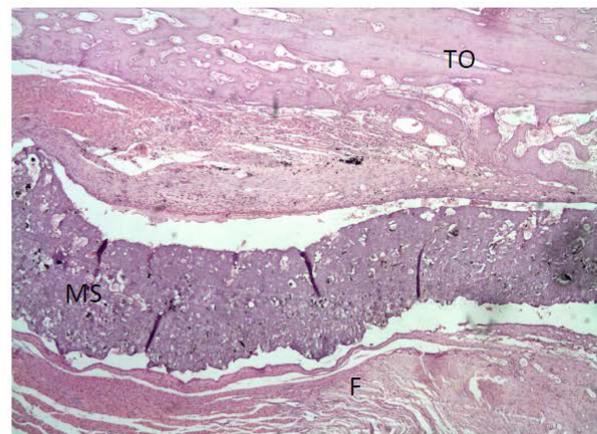
En todos los especímenes que recibieron la membrana Synergy, la misma pudo ser claramente identificada como una estructura porosa interconectada (Figura 9). Por encima de la membrana, se evidenció tejido conjuntivo fibroso (Figura 10 y 11). Debajo de la membrana, en estrecho contacto con el hueso y el espacio de la médula, pudo observarse una estructura de tipo perióstica con componentes vasculares y fibrosos.

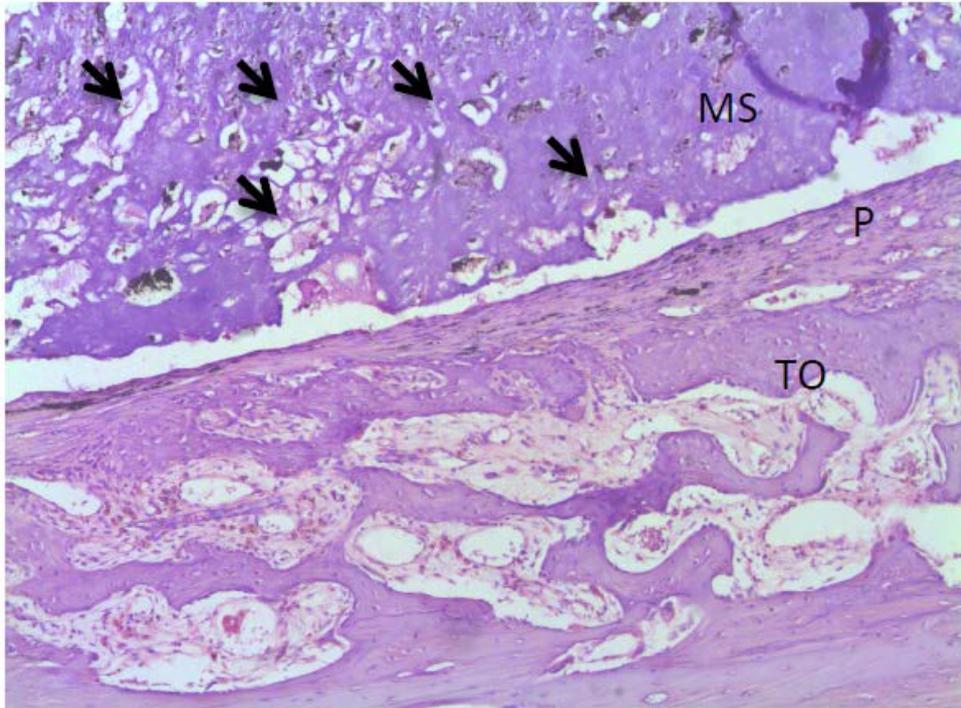
Las fibras de colágeno de la membrana se observaron dispuestas en haces gruesos, fuertemente eosinofílicos y hebras sueltas de fibras cortas onduladas. A lo largo del espesor de la membrana, los espacios interfibrilares fueron invadidos por capilares, por lo que pudo también observarse la presencia de material pigmentario secundario, dado que éstos no se evidencian en la membrana previa a su colocación en los tejidos (Figura 9). Asimismo no hubo reacción inflamatoria ni reacción de cuerpo extraño.

Pudo observarse una tendencia del tejido óseo neoformado a cubrir el área del defecto óseo. Hacia las 12 semanas, si bien la mayor parte de las fibras colágenas que forman la membrana se encontraron dispuestas en grandes paquetes eosinofílicos, comenzó evidenciarse la degradación de la misma (Figura 12). Dicha degradación o reabsorción puede ser reconocida por la dislaceración o fragmentación de las fibras de colágenas en sectores aislados de la membrana.

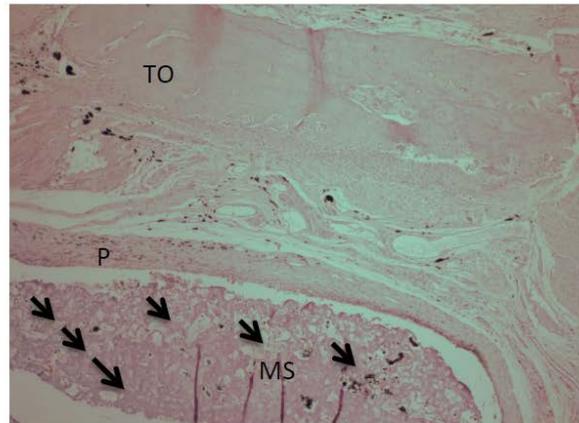
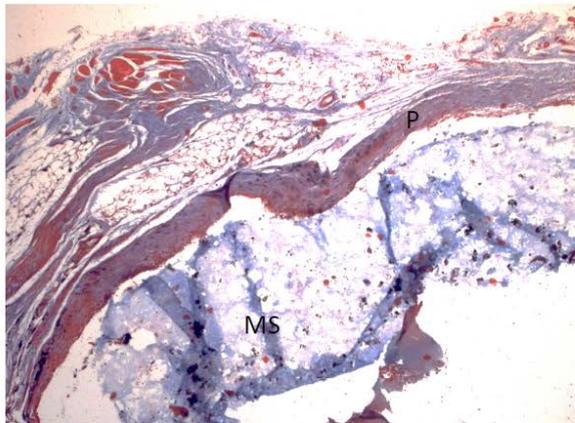


**Figura 9. Membrana Synergy fijada y teñida con Hematoxilina, magnificación 4x y 10x.**

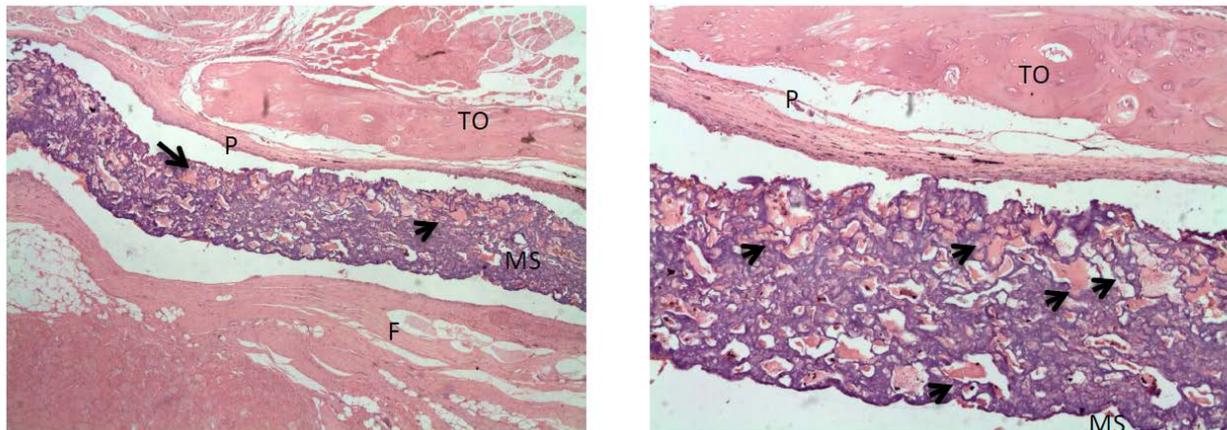




**Figura 10. Defecto crítico óseo a las 4 semanas. TO (Tejido óseo), F (Tejido fibroso), MS (membrana Synergy), P (periostio). Las flechas indican la presencia de capilares. Tinción H-E, magnificación 2X, 4X y 10X.**

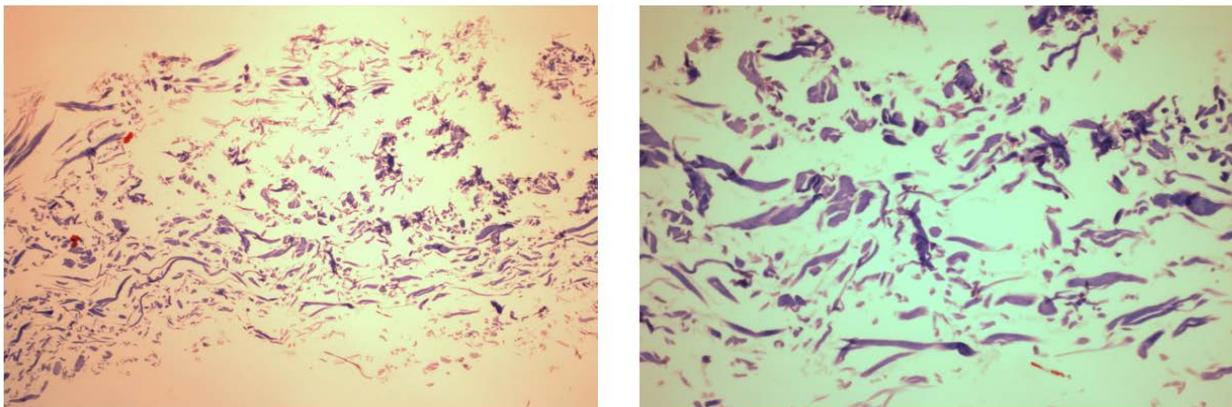


**Figura 11. Defecto crítico óseo a las 8 semanas. TO (Tejido óseo), F (Tejido fibroso), MS (membrana Synergy), P (periostio). Las flechas indican la presencia de capilares. Tinción tricrómico de Masson y H-E, magnificación 4X y 10X.**



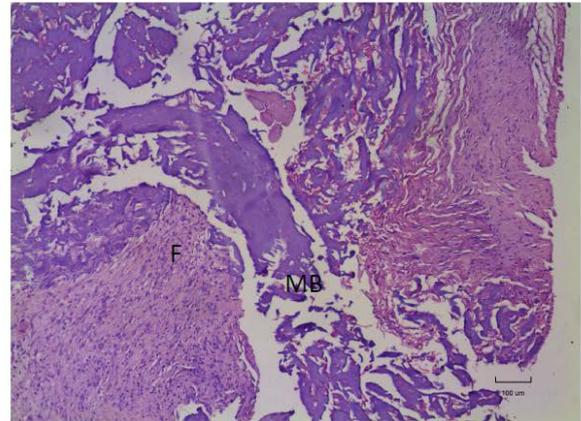
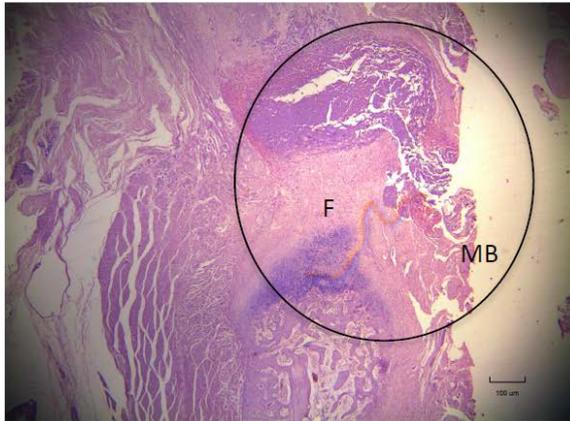
**Figura 12. Defecto crítico óseo a las 12 semanas. TO (Tejido óseo), F (Tejido fibroso), MS (membrana Synergy), P (periostio). Las flechas indican la presencia de capilares. Tinción H-E, magnificación 4X y 10X.**

*Respecto de los especímenes que recibieron la membrana Bio-Gide (Figura 13), ninguno de ellos mostró reacción inflamatoria así como reacción de cuerpo extraño asociada a la misma. A ninguno de los tiempos estudiados pudo observarse la membrana en forma íntegra (Figura 14, 15 y 16) . Por el contrario, la membrana presentó un aspecto heterogéneo con áreas dilaceradas evidenciando la tendencia a un proceso degenerativo acelerado. No se observó la presencia de material pigmentario en relación a la invasión de la membrana con capilares sanguíneos así como tampoco pudo evidenciarse la presencia de una estructura de tipo perióstica con componentes vasculares y fibrosos.*

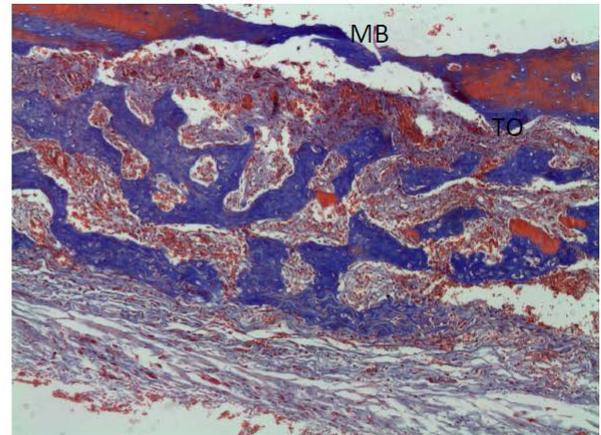
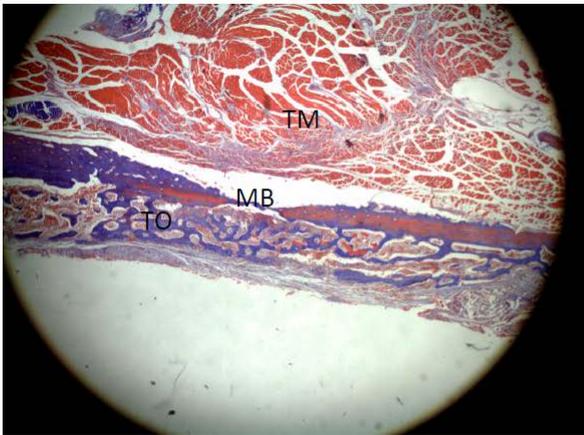


**Figura 13. Membrana Bio-Gide fijada y teñida con Hematoxilina, maginificación 4x y 10x.**

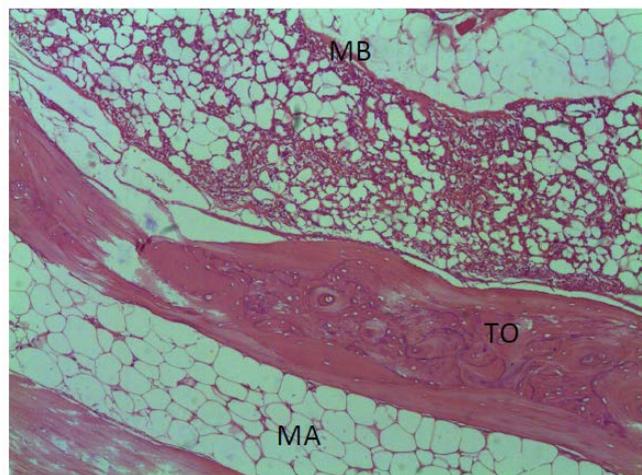
*Respecto de los especímenes que recibieron la membrana Bio-Gide (Figura 13), ninguno de ellos mostró reacción inflamatoria así como reacción de cuerpo extraño asociada a la misma. A ninguno de los tiempos estudiados pudo observarse la membrana en forma íntegra (Figura 14, 15 y 16) . Por el contrario, la membrana presentó un aspecto heterogéneo con áreas dilaceradas evidenciando la tendencia a un proceso degenerativo acelerado. No se observó la presencia de material pigmentario en relación a la invasión de la membrana con capilares sanguíneos así como tampoco pudo evidenciarse la presencia de una estructura de tipo perióstica con componentes vasculares y fibrosos.*



**Figura 14. Defecto crítico óseo a las 4 semanas. TO (Tejido óseo), F (Tejido fibroso), MB (membrana Bio-Gide). Tinción H-E, magnificación 4X y 10X.**



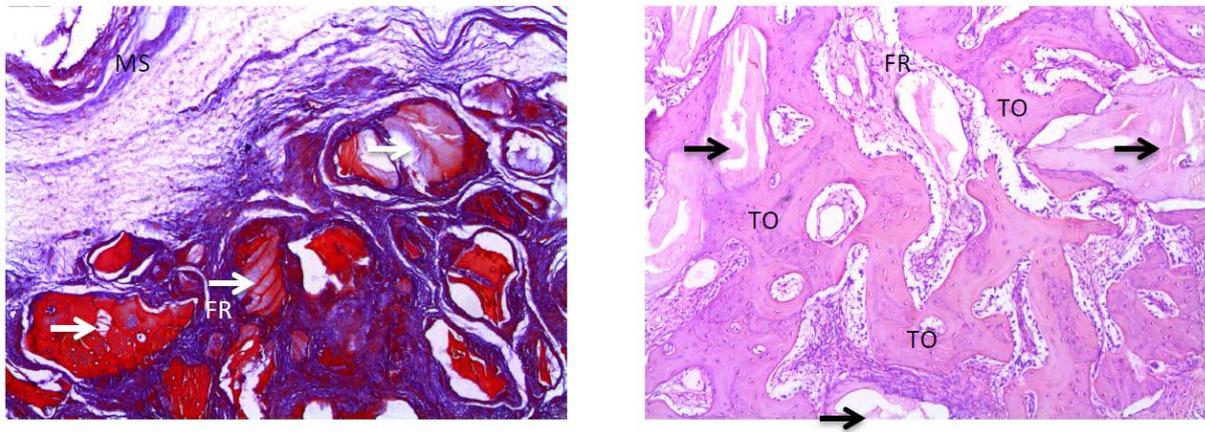
**Figura15. Defecto crítico óseo a las 8 semanas. TO (Tejido óseo), TM (Tejido muscular), MB (membrana Bio-Gide). Tinción tricrómico de Masson, magnificación 4X y 10X.**



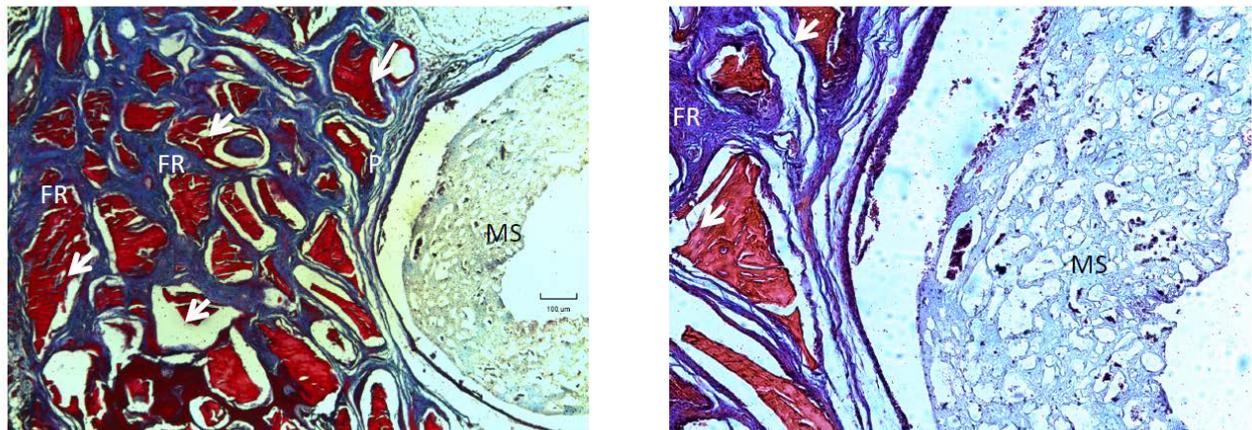
**Figura 16. Defecto crítico óseo a las 12 semanas. TO (Tejido óseo), MA (Médula ósea adiposa), MB (membrana Bio-Gide). Tinción HE, magnificación 10X.**



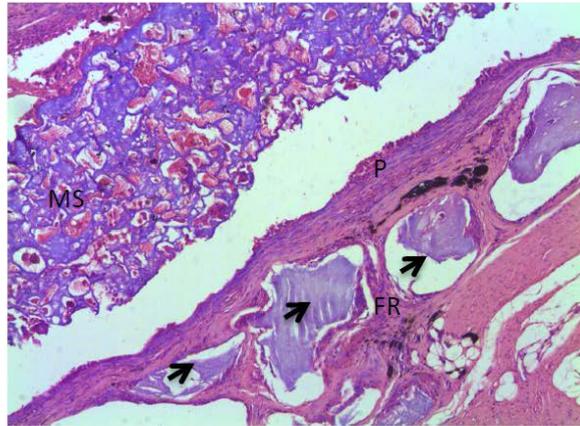
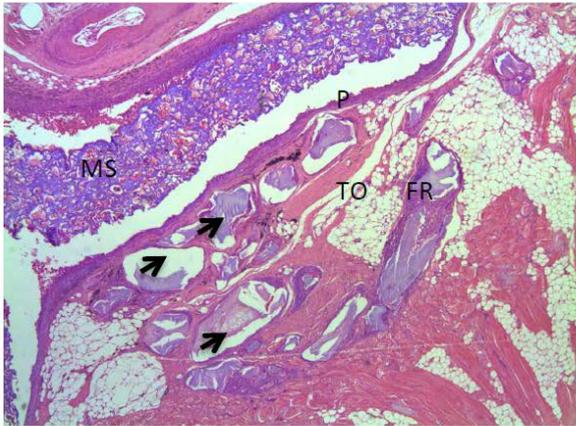
Las muestras de los especímenes injertados con el material óseo bovino Synergy Bone Matrix, no exhibieron ningún tipo de reacción de cuerpo extraño. Asimismo, no se evidenciaron, en ninguna de las etapas estudiadas, residuos de inflamación aguda o subaguda. Se observó una respuesta inflamatoria evolutiva, conforme con las etapas de reparación histológica esperadas tanto a las 4, 8 como 12 semanas (Figura 17, 18 y 19). Tanto el injerto óseo como la membrana Synergy, se asociaron a la neoformación ósea esponjosa o cortical, presentando zonas de modelado y remodelado óseo, que se evidenciaron cómo focos de aposición con presencia de cadenas osteoblásticas y fibroplasia concomitante. Además, se encontraron áreas residuales de resorción ósea con osteoclastos y focos de neovascularización, rodeando al tejido óseo recién formado, a los tiempos evaluados. Hacia las 12 semanas de colocado el injerto óseo fue posible observar, tanto zonas de osificación, calcificadas previamente, como zonas de neoformación ósea mineralizada, un patrón circular correspondiente a áreas haversianas y trabéculas con osteocitos definidos en las mismas zonas (Figura 19).



**Figura 17.** Defecto crítico óseo a las 8 semanas. FR (Tejido fibroso reparativo), MS (membrana Synergy), P (periostio). Las flechas indican la presencia gránulos del injerto Synergy Bone Matrix. Tinción tricrómico de Masson, magnificación 4X y 10X.



**Figura 18.** Defecto crítico óseo a las 8 semanas. FR (Tejido fibroso reparativo), MS (membrana Synergy), P (periostio). Las flechas indican la presencia gránulos del injerto Synergy Bone Matrix. Tinción tricrómico de Masson, magnificación 4X y 10X.



**Figura 19. Defecto crítico óseo (DCO) a las 12 semanas. TO (Tejido óseo), FR (Tejido fibroso reparativo), MS (membrana Synergy), P (periostio). Las flechas indican la presencia gránulos del injerto Synergy Bone Matrix. Tinción tricrómico de Masson, magnificación 4X y 10X**

## Conclusión

La membrana Synergy cumplió con su rol de barrera física, proveyendo adecuado espacio para la formación ósea. Asimismo es un biomaterial seguro dado que no presentó alteraciones en los parámetros hematológicos asociados a inflamación e infección. Tampoco presentó alteraciones histopatológicas en órganos internos (pulmón, hígado y riñón) asociadas a su uso. La membrana Synergy evidenció una óptima integración de los tejidos y cinética de resorción, adecuada para apoyar la regeneración ósea cuando se utiliza tanto sola como junto con injertos óseos.

## PRUEBA DE DEGRADACION

### Metodología utilizada: Prueba de inmersión.

- El comportamiento de degradación de las membranas, se evaluó mediante pruebas de inmersión con fluido corporal simulado (SBF), durante 107 días.
- Las muestras se sumergieron en 100 ml de SBF y se colocan en una incubadora a 37°C, se extrajeron muestras a diferentes intervalos de tiempo.
- La pérdida de peso de las membranas (Pp) para la muestra en estudio M1, fue calculada según la siguiente ecuación [Ecuación. (1)]: Las membranas fueron pesadas antes y después de la inmersión. (Ver Tabla 4). En el grafico 1 se muestra la pérdida de peso de las membranas durante el tiempo de inmersión en la SBF.

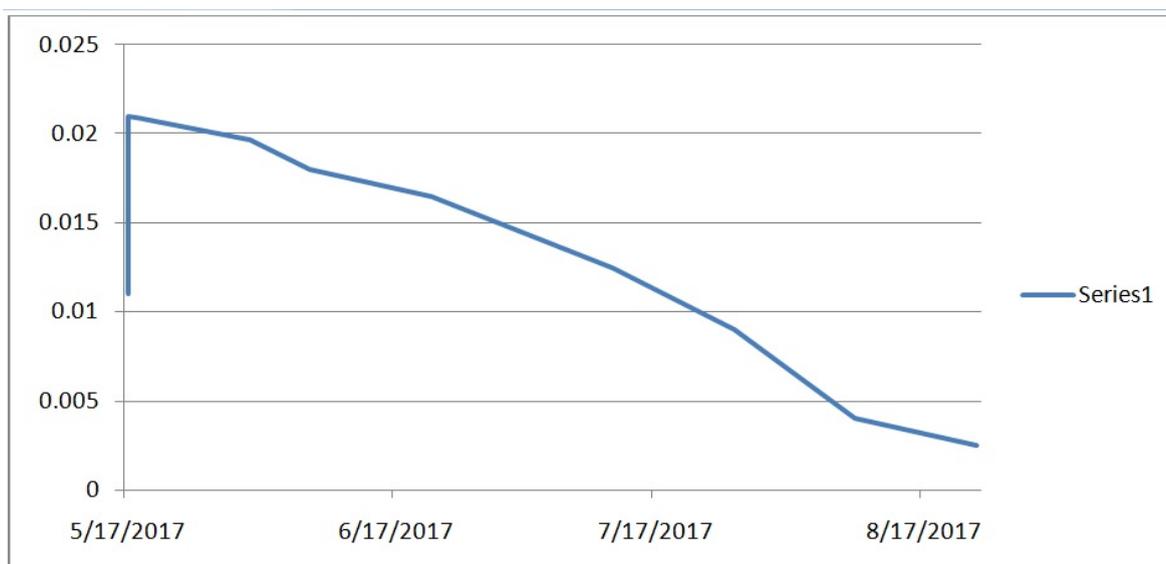
$$Pp = \frac{Pp_1 - Pp_2}{Pp} \times 100 \quad \text{ecuación 1.}$$

Donde Pp<sub>1</sub> y Pp<sub>2</sub> son el peso seco inicial y después de la inmersión.



Día	Peso membrana en SBF (Pp <sub>2</sub> ). M1	% Pérdida de Peso de las membranas (Pp)
17/05	Peso inicial de la membrana en seco sin sumergir en SBF (Pp <sub>1</sub> ) Pp <sub>1</sub> = <b>0,0110</b>	
17/05 (30 min)	0,0210	- 0,9091
18/05	0,0209	- 0,9
31/05	0,0197	- 0,7909
7/06	0,0180	- 0,6363
21/06	0,0165	- 0,5
12/07	0,0125	-0,1364
26/07	0,0090	0,1818
09/08	0,0040	0,6363
23/08	0,0025	0,7727

**Tabla 4. Peso de las membranas M1 durante el tiempo de inmersión en la SBF.**



**Grafico 1. Degradación del peso de las membranas en el tiempo.**



Las membranas sumergidas en la solución de SBF ganaron un 50% de masa en los primeros 30 minutos, a partir de las 24 horas de sumergidas se observa una degradación muy lenta en el tiempo.

## Conclusión

---

Por el ensayo in vitro realizado se concluye que la membrana de colágeno Synergy se reabsorbe lentamente en un período de 70 días.

*\*Para mayor información o para solicitar los paper completos contáctenos a:*  
[info@synergybiomedical.eu](mailto:info@synergybiomedical.eu)