



COLEGIO ODONTOLÓGICO
COLOMBIANO

**COMPARACIÓN DE LA CAPACIDAD DE
LIBERACIÓN DE SIMVASTATINA Y
ROSUVASTATINA EN DOS MEMBRANAS DE
COLÁGENO**

VALENTINA ORTIZ MONTAÑEZ
ESNEIDER RAMIREZ MUÑOZ

INVESTIGADORES

ASESOR METODOLÓGICO Y CIENTÍFICO
DR. HERNÁN SANTIAGO GARZÓN

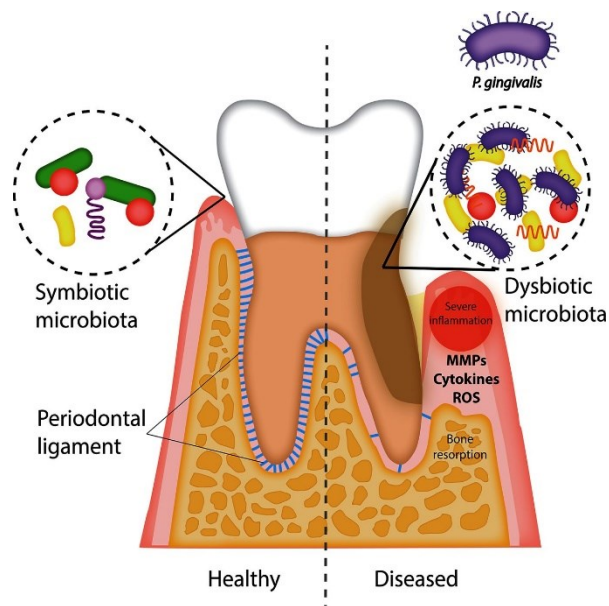
ESTADÍSTICO
GERARDO ARDILA



COLEGIO ODONTOLÓGICO
COLOMBIANO

INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal es un estado inflamatorio crónico multifactorial ligado a la biopelícula en estado disbiótico, la cual se caracteriza por la destrucción progresiva del soporte dental.



Hindawi
The Scientific World Journal
Volume 2020, Article ID 2146160, 8 pages
<https://doi.org/10.1155/2020/2146160>



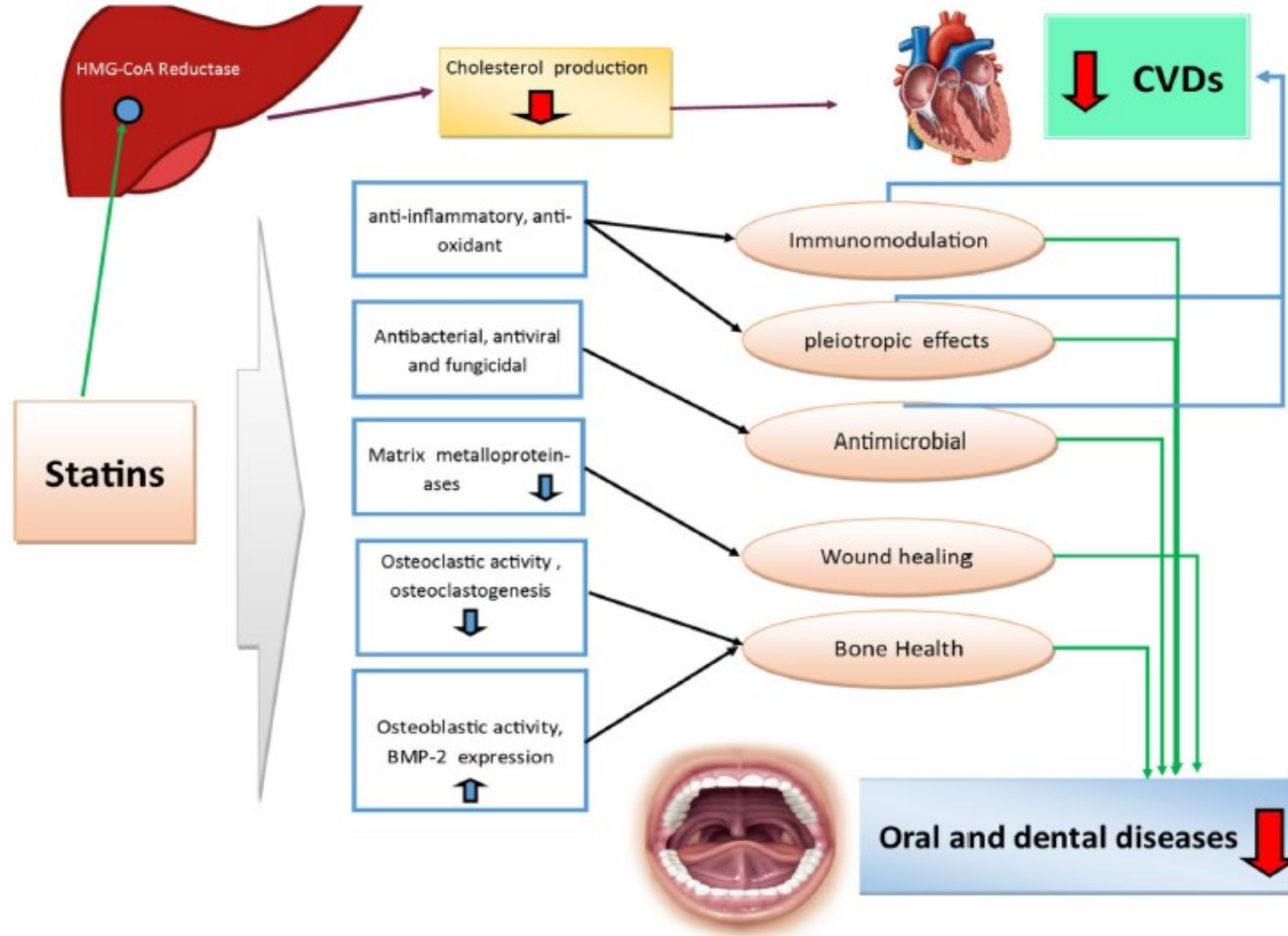
Research Article

Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance

Muhammad Nazir , Asim Al-Ansari, Khalifa Al-Khalifa, Muhanad Alhareky, Balgis Gaffar , and Khalid Almas

Severe periodontitis is the 6th-most-prevalent oral disease worldwide²





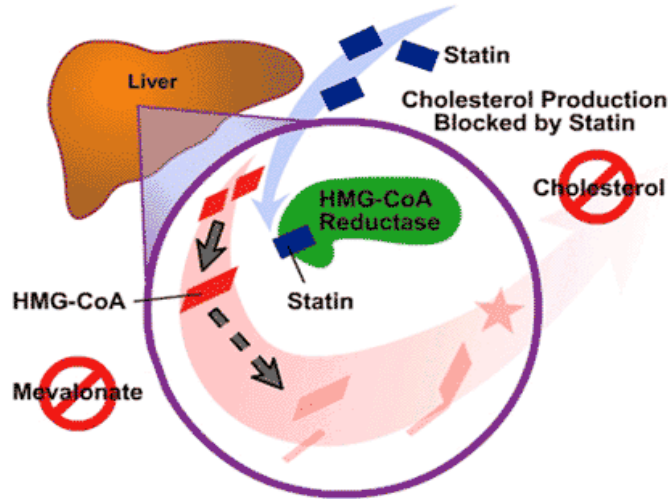
Tahamtan S, Shirban F, Bagherniya M, Johnston TP, Sahebkar A. The effects of statins on dental and oral health: a review of preclinical and clinical studies. J Transl Med. 2020 Apr 6;18(1):155. doi: 10.1186/s12967-020-02326-8. PMID: 32252793; PMCID: PMC7132955.

Pradeep AR, Garg V, Kanoriya D, Singhal S. Platelet-Rich Fibrin With 1.2% Rosuvastatin for Treatment of Intra-bony Defects in Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. J Periodontol. 2016 Dec;87(12):1468–73.

Pradeep AR, Thorat MS. Clinical Effect of Subgingivally Delivered Simvastatin in the Treatment of Patients With Chronic Periodontitis: A Randomized Clinical Trial. J Periodontol. 2010 Feb;81(2):214–22.

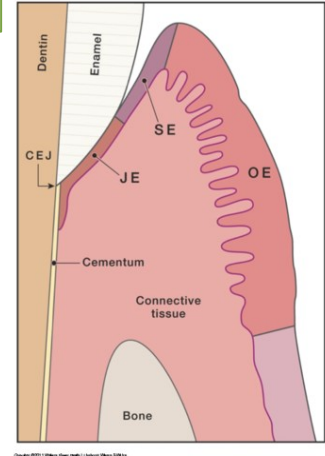


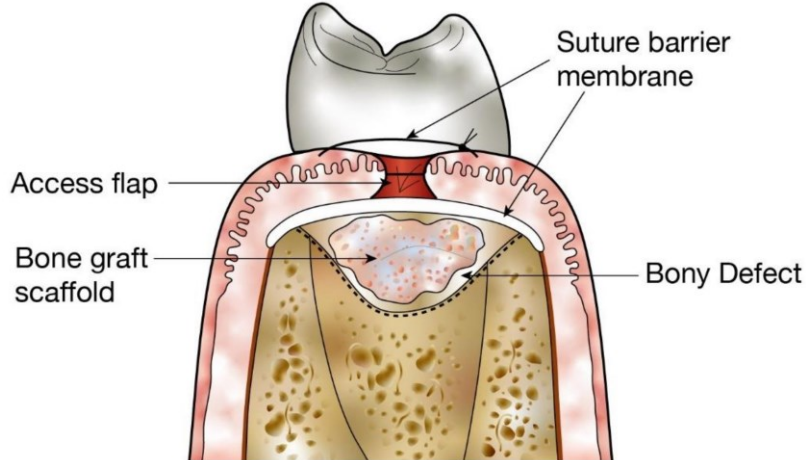
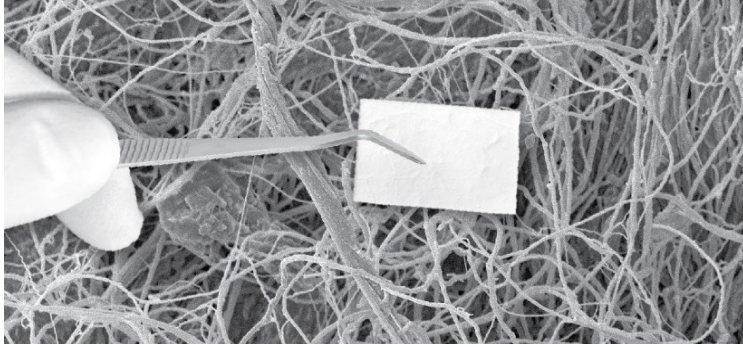
Uno de los desafíos para el uso efectivo es la falta de un vehículo eficaz para administrar el medicamento en el surco gingival, donde ejerce su acción terapéutica.



1. Ingesta de forma sistémica
2. Dificultad en el acceso.
3. Barrido en cavidad oral

Es necesario explorar nuevos vehículos eficaces que permita administrar las estatinas directamente en el surco gingival.





SIMVASTATINA

Origen:
Natural

Peso
molecular:
418.16 Da.

Solubilidad:
Lipofílica.

ROSUVASTATINA

Origen:
Sintético

Peso
molecular:
1209.42 Da.

Solubilidad:
lipofílica

Las membranas de colágeno son un biomaterial compatible que debido a sus reticulaciones demuestran la capacidad de mantener medicamentos durante un tiempo prolongado.

OBJETIVO GENERAL

Comparar la liberación de simvastatina y rosuvastatina en 2 membranas colágenas (Biomend® y Bioguide®) cuando se impregnan con 6, 10 y 20 ug/ml a 6, 12 y 24 h utilizando cromatografía líquida.

MATERIALES Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO:

Estudio de tipo experimental *in vitro*.

OBJETO DE ESTUDIO:

Liberación de medicamentos en 2 membranas de colágeno (Biomend® y Bioguide®).

INSTRUMENTO DE MEDICIÓN:

Cromatógrafo Líquido HPLC, KNAUER

UNIDAD DE MEDIDA:

ug/ml

MUESTRA:

Membranas de colágeno Biomend® y Bioguide®.

Membranas de 2x2 mm (45)

Muestreo aleatorio simple

PROCEDIMIENTO

Preparación de simvastatina y rosuvastatina en metilcelulosa a 6, 10 y 20 ug/ml.

División de membranas en muestras de 2 x 2mm (45).

Colocación de cada membrana en solución Buffer (pH 7.4)

Control de la temperatura a 37°C

Colocación de la membrana en Shacker a 60 rpm

Impregnación de los medicamentos mediante impregnación directa durante 30 min.

Evaluación de la concentración en el sobrenadante a las 6, 12 y 24H.



Imagen 1

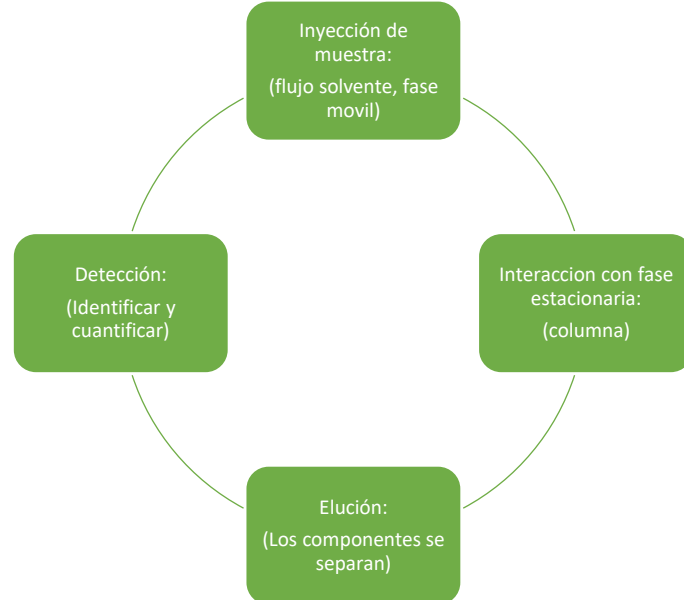


Imagen 2.

CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA

Técnica de separación utilizada en bioquímica para analizar y purificar mezclas de compuestos.

Cuantificación del medicamento: Metodología Analítica, utilizando el cromatógrafo Líquido HPLC, KNAUER, Código: LIQKNA-001



RESULTADOS

Tiempo	Concentración inicial	Simvastatina (detección)		Rosuvastatina (detección)	
6 horas	Membrana	Biomend®	Bioguide®	Biomend®	Bioguide®
	6 ug/ml →	0 ug/ml	0 ug/ml	0 ug/ml	0 ug/ml
	10 ug/ml →	9,1 ug/ml	7,3 ug/ml	5,32 ug/ml	3,35 ug/ml
	20 ug/ml →	15,65 ug/ml	13,8 ug/ml	12 ug/ml	9,41 ug/ml
12 horas	Membrana	Biomend®	Bioguide®	Biomend®	Bioguide®
	6 ug/ml	0 ug/ml	0 ug/ml	0 ug/ml	0 ug/ml
	10 ug/ml	0 ug/ml	0 ug/ml	0 ug/ml	0 ug/ml
	20 ug/ml	0 ug/ml	0 ug/ml	0 ug/ml	0 ug/ml
24 horas	Membrana	Biomend®	Bioguide®	Biomend®	Bioguide®
	6 ug/ml	0 ug/ml	0 ug/ml	0 ug/ml	0 ug/ml
	10 ug/ml	0 ug/ml	0 ug/ml	0 ug/ml	0 ug/ml
	20 ug/ml	0 ug/ml	0 ug/ml	0 ug/ml	0 ug/ml

Tabla 1. Resultados. En la tabla es posible evidenciar que, para las dos membranas evaluadas, el pico de liberación se da a las 6 horas, ni a las 12 o 24 horas son detectables los medicamentos. De forma general, la membrana Biomend® libera en una mayor cantidad el medicamento comparada con Bioguide®. El medicamento Rosuvastatina tiene una menor liberación. Hay un porcentaje de medicamento que se queda impregnado en la membrana.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Las membranas colágenas evaluadas permitieron una liberación del medicamento con un pico a las 6 horas.

1. Bioguide®
Membrana bilaminar.
Mas gruesa
Reabsorción: 8-10 semanas.
Origen: Porcino.
2. Biomend®
Más delgada y flexible.
Reabsorción: 8 semanas.
Origen: Bovino

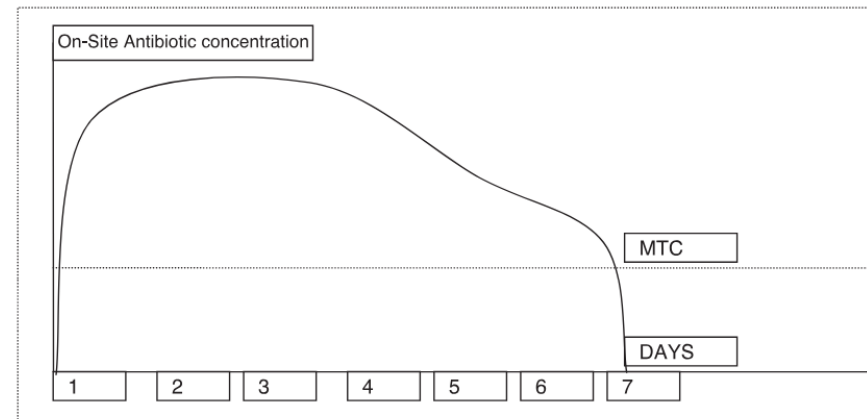
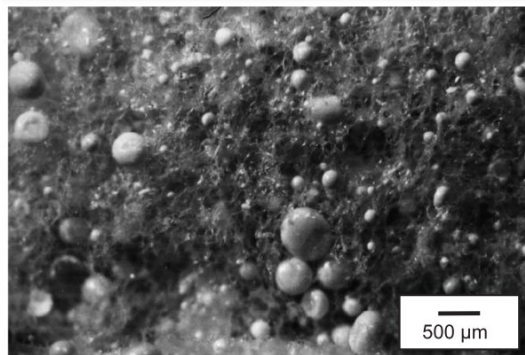


La menor liberación que se evidenció en la membrana Bioguide® comparada con Biomend®

La superficie lisa impide el crecimiento de tejido conectivo, mientras que la rugosa favorece la adhesión celular y la angiogénesis.

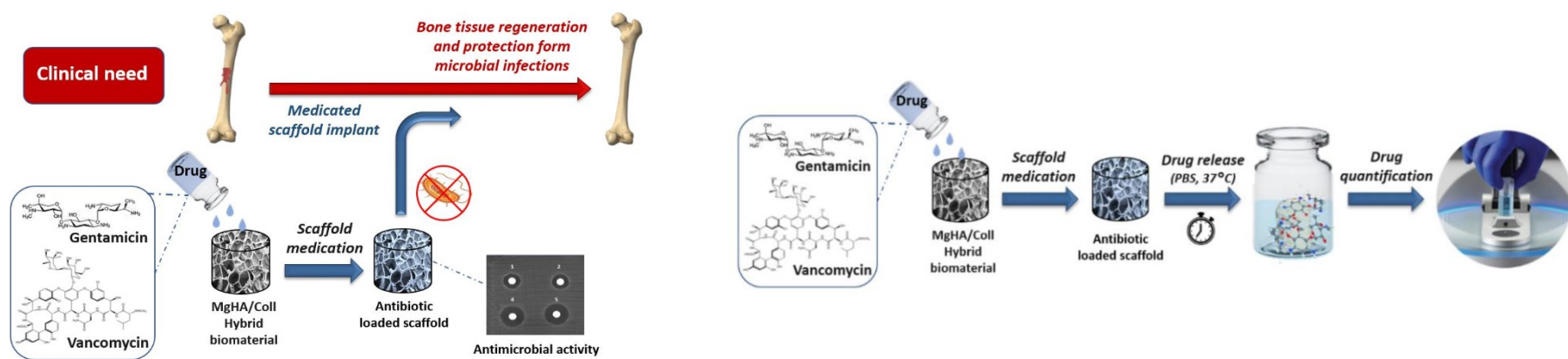
DISCUSIÓN

AUTORES	OBJETIVO	RESULTADOS
Ruszczak y Cols (2013)	En esta revisión se resume algunos de los desarrollos y aplicaciones recientes del colágeno como biomaterial en sistemas de administración de fármacos antibióticos, especialmente gentamicina	Las membranas de colágeno tienen una estructura física y química definida, y unas propiedades biológicas e inmunológicas compatibles. Además, la cinética de liberación del fármaco en este tipo de matrices puede verse influenciada por modificación de las características (porosidad, densidad) o por diferentes regímenes de tratamiento químico afectando su tasa de degradación.



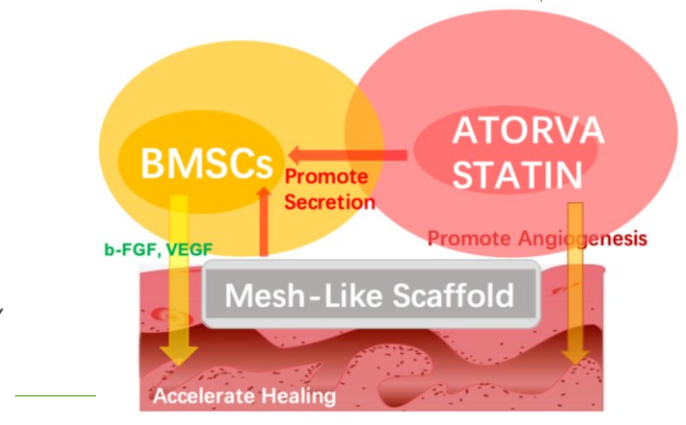
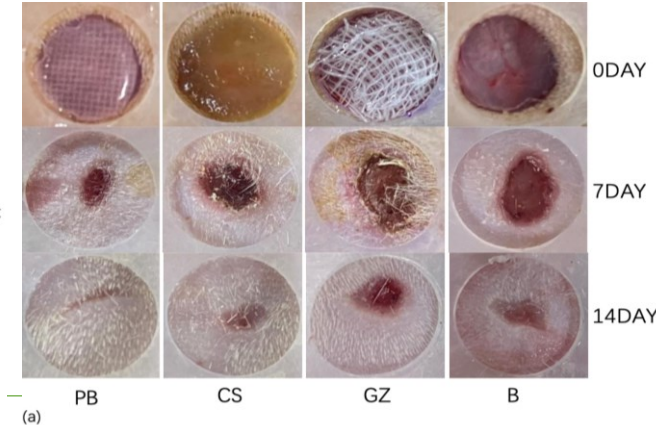
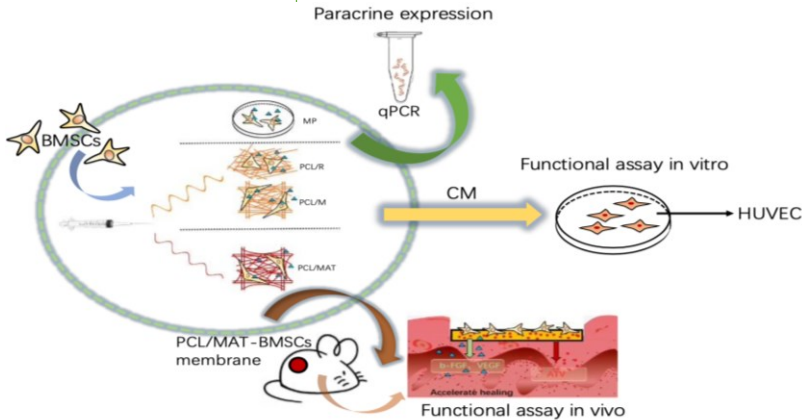
DISCUSIÓN

AUTORES	OBJETIVO	RESULTADOS
Mulazzi y Cols (2021)	Establecer la idoneidad de andamios elaborados a partir de colágeno tipo I, biomineralizados con hidroxapatita y magnesio (MgHA) bioabsorbible, cargándolos con fármacos para demostrar su eficacia como proveedor de terapia local para prevenir la infección ósea.	Demostraron que los soportes de MgHA/Coll eran seguros y eficaces como sistema de administración local durante una terapia de duración prolongada, con resultados prometedores para la prevención de infecciones relacionadas con defectos óseos.



DISCUSIÓN

AUTORES	OBJETIVO	RESULTADOS
Xiang J, y Cols (2022)	Fabricar una membrana electrohilada cargada con atorvastatina midiendo la liberación del medicamento a lo largo del tiempo e investigar los efectos de los medios condicionados derivados de las células madre mesenquimales del hueso en la migración de células endoteliales y la angiogénesis.	Como resultado, encontraron que esta malla crea un microambiente único que promueve la secreción paracrina de factores inductores por parte de las células madre mesenquimales, acelerando así la cicatrización de heridas



CONCLUSIONES

- La capacidad de liberación de simvastatina y rosuvastatina cuando son cargadas por método de impregnación en las membranas colágenas Biomend ® y Bioguide ® es limitada a las 6 horas en las dosis de 10 y 20 ug/ml, sin liberarse una dosis completa, siendo mayor la liberación para simvastatina y para Biomend ®.
- La dosis de 6 ug/ml no fue detectable por una posible impregnación completa en la capa externa de la membrana. A las 12 y 24 horas el medicamento no fue detectable.

RECOMENDACIONES

- Evaluar la liberación del medicamento en un medio ácido como lo es una herida periodontal (5.2 a 6.5 pH) para verificar la degradación de la membrana y la posibilidad de una liberación completa del medicamento, además de aumentar las dosis de los medicamentos colocados.
- Evaluar otros métodos de carga del medicamento a la membrana diferentes a la impregnación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. In: Journal of Clinical Periodontology. Blackwell Munksgaard; 2018. p. S162–70.
2. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet [Internet]. 2018 Nov;392(10159):1789–858. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618322797>
3. Bobetsis YA, Graziani F, Gürsoy M, Madianos PN. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes. Vol. 83, Periodontology 2000. Blackwell Munksgaard; 2020. p. 154–74.
4. Trindade D, et al. Prevalence of periodontitis in dentate people between 2011 and 2020: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. J Clin Periodontol. 2023 May;50(5):604-626
5. Eke PI, Wei L, Borgnakke WS, Thornton-Evans G, Zhang X, Lu H, McGuire LC, Genco RJ. Periodontitis prevalence in adults ≥ 65 years of age, in the USA. Periodontol 2000. 2016 Oct;72(1):76-95.
6. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. J Periodontol. 2018 Jun 1;89:S159–72.
7. Sanz M, Herrera D, Kebschull M, Chapple I, Jepsen S, Beglundh T, et al. Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline. J Clin Periodontol. 2020 Jul 1;47(S22):4–60.
8. Jiang J, Shi X, He Q, Gao L, Yang K, Wang T, Li Z, Liu M. Correlation between health literacy and life quality in elderly patients with chronic periodontitis. Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. 2023 Dec 1;41(6):694-700.
9. Pradeep AR, Karvekar S, Nagpal K, Patnaik K, Guruprasad CN, Kumaraswamy KM. Efficacy of Locally Delivered 1.2% Rosuvastatin Gel To Non-Surgical Treatment of Patients With Chronic Periodontitis: A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. J Periodontol. 2015 Jun;86(6):738–45.
10. Pradeep AR, Thorat MS. Clinical Effect of Subgingivally Delivered Simvastatin in the Treatment of Patients with Chronic Periodontitis: A Randomized Clinical Trial. J Periodontol. 2010 Feb;81(2):214–22.
11. Petit C, Batool F, Bugueno IM, Schwinté P, Benkirane-Jessel N, Huck O. Contribution of statins towards periodontal treatment: A review. Vol. 2019, Mediators of Inflammation. Hindawi Limited; 2019.
12. Türer A, Türer ÇC, Ballı U, Durmuşlar MC, Önger ME, Çelik HH. Effect of local rosuvastatin administration on calvarial bone defects. Journal of Craniofacial Surgery. 2016;27(8):2036–40.
13. Sharma P, Singh A, Mallapragada S. Sub-gingival delivery of simvastatin and rosuvastatin for treatment of chronic periodontitis with diabetes mellitus: A randomized controlled clinical-radiographic pilot study. J Oral Biol Craniofac Res. 2023 Mar-Apr;13(2):315-320.
14. Cruz R, Moraschini V, Calasans-Maia MD, de Almeida DCF, Sartoretto SC, Granjeiro JM. Clinical efficacy of simvastatin gel combined with polypropylene membrane on the healing of extraction sockets: A triple-blind, randomized clinical trial. Clin Oral Implants Res. 2021 Jun 1;32(6):711–20.
15. Türer A, Durmuşlar MC, Şener I, Misir AF, Önger ME. The Effect of Local Rosuvastatin on Mandibular Fracture Healing. J Craniofac Surg. 2016 Nov 1;27(8):e758–61.
16. Tahamtan S, Shirban F, Bagherniya M, Johnston TP, Sahebkar A. The effects of statins on dental and oral health: A review of preclinical and clinical studies. Vol. 18, Journal of Translational Medicine. BioMed Central Ltd.; 2020.
17. Zhang Y, Jiang R, Lei L, Yang Y, Hu T. Drug delivery systems for oral disease applications. J Appl Oral Sci. 2022 Mar 9;30:e20210349.
18. Kulchar RJ, Singh R, Ding S, Alexander E, Leong KW, Daniell H. Delivery of biologics: Topical administration. Biomaterials. 2023 Nov;302:122312.
19. Ruan F, Zheng Q, Wang J. Mechanisms of bone anabolism regulated by statins. Vol. 32, Bioscience Reports. 2012. p. 511–9.
20. Bertl K, Steiner I, Pandis N, Buhlin K, Klinge B, Stavropoulos A. Statins in nonsurgical and surgical periodontal therapy. A systematic review and meta-analysis of preclinical in vivo trials. Vol. 53, Journal of Periodontal Research. Blackwell Munksgaard; 2018. p. 267–87.
21. Bitto A, Minutoli L, Altavilla D, Polito F, Fiumara T, Marini H, et al. Simvastatin enhances VEGF production and ameliorates impaired wound healing in experimental diabetes. Pharmacol Res. 2008 Feb;57(2):159–69.
22. An B, Lin YS, Brodsky B. Collagen interactions: Drug design and delivery. Adv Drug Deliv Rev. 2016 Feb 1;97:69-84. doi: 10.1016/j.addr.2015.11.013. Epub 2015 Nov 26. PMID: 26631222.
23. Ranjan R, Patil SR, Veena HR. Effect of in-situ application of simvastatin gel in surgical management of osseous defects in chronic periodontitis—A randomized clinical trial. J Oral Biol Craniofac Res. 2017 May 1;7(2):113–8.
24. Pradeep AR, Garg V, Kanoriya D, Singhal S. Platelet-Rich Fibrin With 1.2% Rosuvastatin for Treatment of Intrabony Defects in Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. J Periodontol. 2016 Dec;87(12):1468–73.
25. Ambrósio LMB, Rovai ES, Sendyk DI, Holzhausen M, Pannuti CM. Does the adjunctive use of statins provide additional benefits to nonsurgical periodontal treatment? A systematic review and meta-analysis. Vol. 53, Journal of Periodontal Research. Blackwell Munksgaard; 2018. p. 12–21.
26. Gautam K, Kapoor A, Mathur S, Rizwan Ali A, Choudhary A, Shekhawat A. Comparative evaluation of autogenous bone graft and autologous platelet-rich fibrin with and without 1.2 mg in situ rosuvastatin gel in the surgical treatment of intrabony defect in chronic periodontitis patients. Contemp Clin Dent. 2022 Jan 1;13(1):69–77.
27. Ibrahim HK, Fahmy RH. Localized rosuvastatin via implantable bioerodible sponge and its potential role in augmenting bone healing and regeneration. Drug Deliv. 2016 Nov 21;23(9):3181–92.
28. Swati S, Gopalkrishna P, Nayak UY, Ginpupalli K, Hrishi TS, Chandrashekar C, R RA, K P, P L. Simvastatin in polymer bioscaffold for bone regeneration. An in vitro and in vivo analysis. Stomatologija. 2021;23(4):114-120.
29. Monjo M, Rubert M, Wohlfahrt JC, Ronold HJ, Ellingsen JE, Lyngstadaas SP. In vivo performance of absorbable collagen sponges with rosuvastatin in critical-size cortical bone defects. Acta Biomater. 2010;6(4):1405–12.
30. Pradeep AR, Karvekar S, Nagpal K, Patnaik K, Raju A, Singh P. Rosuvastatin 1.2 mg In Situ Gel Combined With 1:1 Mixture of Autologous Platelet-Rich Fibrin and Porous Hydroxyapatite Bone Graft in Surgical Treatment of Mandibular Class II Furcation Defects: A Randomized Clinical Control Trial. J Periodontol. 2016 Jan;87(1):5–13.
31. Thyllin MR, McConnell JC, Schmid MJ, Reckling RR, Ojha J, Bhattacharyya I, Marx DB, Reinhardt RA. Effects of simvastatin gels on murine calvarial bone. J Periodontol. 2002 Oct;73(10):1141-8.
32. J.Y. Exposito, C. Cluzel, R. Garrone, C. Lethias, Evolution of collagens, Anat. Rec.2002; 268: 302 – 316.
33. Ruszczak Z, Friess W. Collagen as a carrier for on-site delivery of antibacterial drugs. Adv Drug Deliv Rev. 2003 Nov 28;55(12):1679-98.
34. Mulazzi M, Campodoni E, Bassi G, Montesi M, Panseri S, Bonvicini F, Gentilomi GA, Tampieri A, Sandri M. Medicated Hydroxyapatite/Collagen Hybrid Scaffolds for Bone Regeneration and Local Antimicrobial Therapy to Prevent Bone Infections. Pharmaceutics. 2021 Jul 16;13(7):1090.
35. Xiang J, Zhou L, Xie Y, Zhu Y, Xiao L, Chen Y, Zhou W, Chen D, Wang M, Cai L, Guo L. Mesh-like electrospun membrane loaded with atorvastatin facilitates cutaneous wound healing by promoting the paracrine function of mesenchymal stem cells. Stem Cell Res Ther. 2022 May 7;13(1):190.
36. Hartinger JM, Lukáč P, Mlček M, Popková M, Suchý T, Šupová M, Chlup H, Horný L, Závora J, Adámková V, Slanař O, Kozlík P, Molnarova K, Honsová E, Lambert L, Grus T. Rifampin-Releasing Triple-Layer Cross-Linked Fresh Water Fish Collagen Sponges as Wound Dressings. Biomed Res Int. 2020 Oct 16;2020:3841861.
37. An B, Lin YS, Brodsky B. Collagen interactions: Drug design and delivery. Adv Drug Deliv Rev. 2016 Feb 1;97:69-84.

GRACIAS