

Artigo

Características físico-químicas e degradação hidrolítica de preenchedores dérmicos de ácido polilático: um estudo comparativo

Nikita G. Sedush^{1,*}, Kirill T. Kalinin¹, Pavel N. Azarkevich¹ e Antonina A. Gorskaya²

¹ Instituto Enikolopov de Materiais Poliméricos Sintéticos, Academia Russa de Ciências, Moscou 117393, Rússia; k.kalinin@ispm.ru (KTK); n.azarkevich@ispm.ru (PNA)

² Neroly Ltd., Nizhny Novgorod 603155, Rússia; neroly@neroly.com

* Correspondência: nsedush@gmail.com

Abstrato: Os preenchimentos dérmicos têm ganhado atenção significativa no campo da medicina estética devido à sua capacidade de restaurar volume e corrigir rugas faciais. Embora tais formulações tenham composições semelhantes, elas podem ter microestruturas e características moleculares diferentes, o que por sua vez afeta o perfil de biodegradação. Este estudo apresenta os resultados de uma investigação das características físico-químicas de quatro preenchedores dérmicos de diferentes fabricantes (Sculptra®, Gana V®, AestheFill® e Reparar PLA®). Foram determinadas as características moleculares e supramoleculares do ácido polilático (razão isomérica L/D, peso molecular, grau de cristalinidade), a morfologia e o tamanho das micropartículas de PLA. Estudos de degradação hidrolítica em tampão fosfato revelaram diferenças na taxa de redução do peso molecular no polímero. Os dados obtidos podem ser importantes para a análise e interpretação dos resultados de estudos biológicos e resultados clínicos dos preenchedores dérmicos de PLA.

Palavras-chave: polímeros biodegradáveis; preenchimento dérmico; polilactida; micropartículas



Citação: Sedush, NG; Kalinin, KT; Azarkevich, PN; Gorskaya, AA

Características físico-químicas e degradação hidrolítica de preenchimentos dérmicos de ácido polilático: um estudo comparativo.

Cosméticos **2023**, *10*, 110. <https://doi.org/10.3390/cosméticos10040110>

Editor Acadêmico: Christophe Hano

Recebido: 26 de junho de 2023

Revisado: 18 de julho de 2023

Aceito: 24 de julho de 2023

Publicado: 1 de agosto de 2023



Direito autorial: © 2023 dos autores. Licenciado MDPI, Basileia, Suíça. Este artigo é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos e condições da licença Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introdução

Os preenchimentos dérmicos encontraram ampla aplicação no campo da dermatologia cosmética para a correção de dobras e rugas faciais, melhoria da qualidade da pele facial e tratamento de outras preocupações médicas e estéticas. Essas preparações têm uma história rica que se estende por mais de um século [1]. No entanto, foi nas últimas duas décadas que os preenchimentos dérmicos ganharam notável popularidade, graças ao desenvolvimento bem sucedido de materiais biocompatíveis que oferecem uma eficácia prolongada com riscos mínimos de complicações. Os enchimentos podem ser categorizados em tipos temporários, permanentes e semipermanentes com base na sua biodegradabilidade. Além disso, podem ser classificados de acordo com seus componentes primários, que englobam colágeno, ácido hialurônico, ácido polilático (PLA), poli(ϵ -caprolactona), hidroxiapatita de cálcio, polimetilmetacrilato, poliacrilamida e células de gordura autólogas [2]. Recentemente, o ácido polilático biocompatível e biodegradável [3,4] tem atraído cada vez mais atenção entre os cosmetologistas, levando a um interesse crescente em cargas biodegradáveis baseadas neste polímero. O principal mecanismo de ação dos preenchedores à base de PLA reside na sua capacidade de estimular a produção de novo colágeno através de uma resposta tecidual moderada.

Os enchimentos à base de ácido polilático (PLA) compreendem tipicamente uma mistura de micropartículas de PLA e componentes auxiliares, tais como carboximetilcelulose sódica e manitol. Apesar da composição semelhante dessas formulações, muitas vezes são observadas variações notáveis em suas aplicações práticas, abrangendo aspectos que vão desde a facilidade de injeção até a ocorrência de complicações. Investigações anteriores indicaram que a eficácia e segurança destes enchimentos estão intimamente relacionadas com as características físico-químicas das micropartículas de PLA presentes neles [5–7]. A degradação do PLA ocorre através da cisão das ligações éster da cadeia principal do polímero, que é induzida pela hidrólise devido à sorção de água nas micropartículas. No corpo humano, o solúvel

os produtos de degradação (ácido láctico e seus oligômeros) são metabolizados pelas células. Descobriu-se que a taxa de degradação depende de uma série de fatores, como a composição estereoquímica do polímero (*eu*-para-*D*-razão de isômeros), seu peso molecular e cristalinidade, tamanho e morfologia das micropartículas, pH, atividade enzimática e outros. A composição do polímero e o seu peso molecular estão entre os parâmetros chave. O perfil de degradação do preenchedor determina a taxa de formação de ácido láctico, que pode afetar a atividade dos fibroblastos na síntese de colágeno. Portanto, a compreensão das diferenças nos efeitos biológicos dos preenchedores à base de PLA pode estar na análise de suas características físico-químicas e na comparação com os resultados de experimentos *in vivo* e desfechos clínicos relatados na literatura. Embora a literatura contenha informações sobre estudos *in vitro*, *in vivo* e clínicos de alguns produtos comerciais [8–11], há uma carência significativa de relatórios dedicados à análise de suas características físico-químicas. Portanto, o objetivo deste estudo é analisar as principais características e degradação hidrolítica das micropartículas de PLA em quatro produtos comerciais: Sculptra®, Gana V®, AestheFill® e Reparar®PLA.

2. Materiais e métodos

2.1. Preparação de amostra

Foram estudados os seguintes preenchedores à base de ácido polilático: Sculptra®(Q-Med AB, Uppsala, Suécia), Gana V®(Gana R&D, Seongnam, República da Coreia), AestheFill®(REGEN Biotech Inc., Seul, República da Coreia) e Repart PLA®(Ingal, Moscou, Rússia). A composição e os principais parâmetros das formulações reivindicadas pelos fabricantes no manual são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Características das cargas estudadas reivindicadas pelos fabricantes.

Preenchimento	Composição			Degradação Período, meses
	Micropartículas	Na-CMC	Manitol	
AestheFill®	154 mg de poli(<i>D,eu</i> -ácido láctico)	46	-	24
Gana V®	210 mg de poli(<i>eu</i> -ácido láctico)	132	177	27,6
Reparar PLA®	154 mg poli(<i>D,eu</i> -ácido láctico)	46	167,2	24
Sculptra®	150 mg de poli(<i>eu</i> -ácido láctico)	90	127,5	24

Conforme indicado na Tabela 1, as formulações investigadas são misturas de micropartículas poliméricas e componentes auxiliares, nomeadamente carboximetilcelulose sódica (Na-CMC) e manitol. Para separar as micropartículas dos componentes auxiliares, foi realizado o seguinte procedimento. Primeiramente, uma amostra do filler (100 mg) foi suspensa em 2 mL de água destilada e agitada vigorosamente em vórtex até obter uma suspensão homogênea. Em seguida, a suspensão foi submetida à centrifugação a 5.000 rpm por 5 min para precipitar as micropartículas. O sobrenadante contendo componentes solúveis em água (Na-CMC e manitol) foi cuidadosamente decantado e foi adicionado igual volume de água destilada. Este processo foi repetido mais duas vezes para garantir a eliminação completa dos componentes solúveis em água. Durante a centrifugação das cargas AestheFill e Gana V, juntamente com o precipitado, formou-se uma fração flutuante na superfície devido à porosidade das micropartículas. Esta fração também foi submetida a análise. Finalmente, as micropartículas lavadas foram congeladas rapidamente em nitrogênio líquido e liofilizadas para obter pós secos para análise posterior.

2.2. Estudos de degradação hidrolítica

As microesferas de PLA (120 mg) isoladas das formulações foram suspensas em 10 mL de solução salina tamponada com fosfato (PBS) com pH = 7,4 e incubadas a 37 ± 0,3 °C em uma incubadora termostatada por um período total de 9 meses. As micropartículas AestheFill não formaram uma suspensão homogênea em PBS; portanto, o estudo de degradação desta amostra foi realizado em água destilada. As amostras foram coletadas 1, 4, 6 e 9 meses após o

início do experimento. Para determinar o peso molecular e investigar a morfologia das microesferas, as amostras foram congeladas em nitrogênio líquido e liofilizadas.

2.3. Ressonância magnética nuclear

Para determinar a composição química, as amostras foram dissolvidas em clorofórmio deuterado e as soluções resultantes foram analisadas utilizando-se a Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (NMR) de ^1H em um espectrômetro Varian-Agilent VNMRs 700.

2.4. Cromatografia de Permeação em Gel

As características de peso molecular dos polímeros foram investigadas utilizando cromatografia de permeação em gel num sistema cromatográfico Knauer (Berlim, Alemanha) equipado com um detector de índice de refração. As amostras foram dissolvidas em tetrahidrofurano (5 mg/mL). Os experimentos foram conduzidos a uma temperatura de 40°C e com vazão de eluente (tetrahidrofurano) de 1 mL/min. A coluna Agilent PLgel Mixed-C foi calibrada usando padrões de poliestireno.

2.5. Microscopia Eletrônica de Varredura

A morfologia e o tamanho das microesferas foram investigados usando um microscópio eletrônico de varredura Phenom XL (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, EUA) equipado com detectores de elétrons secundários e retroespalhados. A pressão operacional foi ajustada em 0,1 Pa e a tensão de aceleração foi de 5 kV. Para construir histogramas de distribuição de tamanho usando o software ImageJ, foi determinado o tamanho de pelo menos 700 partículas. No caso de partículas de formato irregular, o tamanho foi determinado com base na distância máxima entre seus pontos. O tamanho D_{av} é relatado como tamanho médio \pm desvio padrão.

2.6. Calorimetria de varrimento diferencial

Propriedades térmicas e o grau de cristalinidade do poli(*eu*-ácido láctico) foram estudados usando calorimetria diferencial de varredura em modo dinâmico em um instrumento Perkin-Elmer DSC 7. As investigações foram conduzidas em uma faixa de temperatura de -20 a 200°C com uma taxa de aquecimento de 10°C/min.

3 Resultados e discussão

3.1. Estrutura Molecular e Cristalinidade

O poli(ácido láctico) (PLA) é um polímero biocompatível e biodegradável, em que a unidade monomérica é o ácido láctico. Esta molécula existe em duas formas estereoisoméricas: *eu*-ácido láctico e *D*-ácido láctico. Os polímeros compostos exclusivamente por *eu*-unidades de ácido láctico são referidas como poli(*eu*-ácido láctico) (PLLA), enquanto aqueles compostos por *D*-unidades de ácido láctico são conhecidas como poli(*D*-ácido láctico) (PDLA). No caso de uma proporção igual de *eu*-ácido láctico e *D*-ácido láctico, o polímero é denominado poli(*D,eu*-ácido láctico) (PDLLA). A proporção de *eu*- e *D*-unidades no PLA é uma característica vital, pois governa as propriedades físico-químicas e o perfil de degradação [12]. Devido à estrutura estereorregular, o PLLA e o PDLA exibem capacidade de cristalização, enquanto o PDLLA é totalmente amorfo. Ao manipular a *eu*-para-*D*- proporção de ácido láctico no PLA, a taxa de biodegradação dos polímeros pode ser controlada dentro de uma ampla faixa, abrangendo de vários meses a anos. Vale a pena notar que a cinética da biodegradação é influenciada por vários outros parâmetros, incluindo peso molecular, grau de cristalinidade, forma, tamanho, porosidade e muito mais [4]. Além disso, as condições ambientais do organismo, como os níveis de pH e a presença de enzimas, também afetam significativamente este processo.

Composição. A composição das microesferas poliméricas foi determinada usando a espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN); os espectros são apresentados na Figura 1. O observado nos sinais correspondem aos grupos CH (deslocamento químico 5,15–5,25 ppm) e CH₃ grupos (1,55–1,6 ppm) de ácido polilático, respectivamente. Após um exame mais detalhado da região do grupo CH, pode-se observar que os sinais para as amostras Sculptra e Gana V exibem quartetos, o que é indicativo de poli(*eu*-ácido láctico). Em contrapartida, a Repartição

As amostras PLA e AestheFill mostram uma divisão deste sinal (o aparecimento de multipletos adicionais na faixa de 5,20–5,24 ppm), que é característico de poli(*D,eu*-ácido láctico).

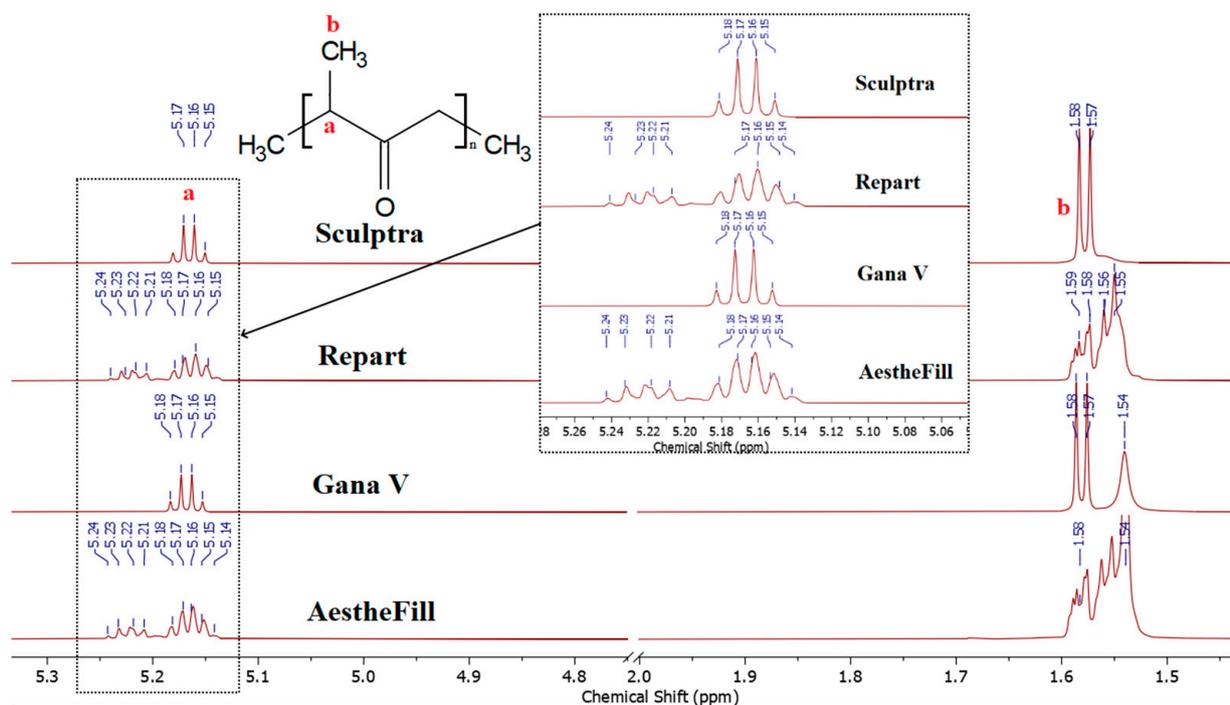


Figura 1.1 Espectros de H-RMN das microesferas (CDCl₃).

Portanto, os resultados da espectroscopia de RMN confirmam que a composição estereoquímica das microesferas corresponde à reivindicada pelos fabricantes. As microesferas do Sculptra e do Gana V são feitas de poli(*eu*-ácido láctico), enquanto Repart PLA e AestheFill consistem em poli(*D,eu*-ácido láctico).

Cristalinidade. Sabe-se que, diferentemente do poli(*D,eu*-ácido láctico), poli(*eu*-ácido láctico) pode cristalizar. A presença de uma fase cristalina no polímero influencia significativamente as propriedades do material, incluindo a sua taxa de degradação, uma vez que a penetração da água nos cristalitos do polímero é dificultada. Portanto, para determinar o grau de cristalinidade, as amostras Sculptra e Gana V foram adicionalmente estudadas por calorimetria exploratória diferencial (DSC). As curvas DSC para o primeiro ciclo de aquecimento (Figura2) exibem picos de fusão endotérmica na faixa de 120–180 °C para ambas as amostras, correspondendo à fusão de poli(*eu*-ácido láctico) cristalitos. São observados dois ou até três picos de fusão, indicando a presença de cristalitos com graus variados de imperfeição. A entalpia total de fusão para as amostras Sculptra e Gana V foi de 60 e 67 J/g, correspondendo a um grau de cristalinidade de 64% e 72%, respectivamente. Pode-se esperar uma degradação mais lenta para estas micropartículas em comparação com poli(*D,eu*-ácido láctico), uma vez que a penetração da água numa fase cristalina do material é dificultada. Nas curvas do segundo aquecimento, as transições correspondentes à temperatura de transição vítrea do polímero são claramente visíveis. Foi observado aos 57 °C para Sculptra e 50 °C para Gana V. Além disso, nas curvas do segundo aquecimento, são observados picos de cristalização exotérmica na faixa de 100–130 °C, seguido por picos de fusão. Tal padrão é característico de poli(*eu*-ácido láctico), que é capaz de cristalizar devido à estereregularidade da cadeia polimérica.

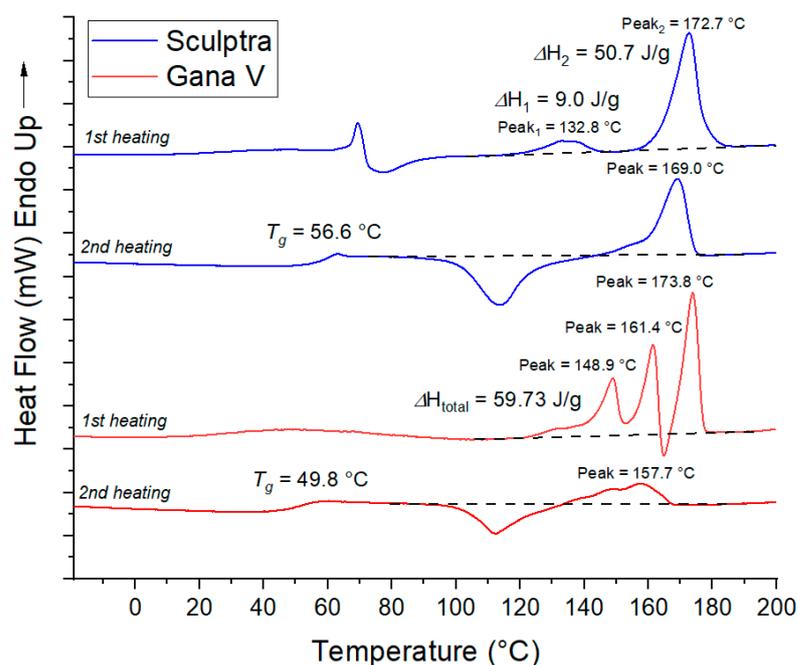


Figura 2. Curvas DSC de microesferas em cargas Sculptra e Gana V.

Peso molecular. Outro parâmetro importante é o peso molecular do PLA. No estudo [6], o efeito biológico de cargas à base de poli(*eu*-ácido láctico) com peso molecular médio variando de 32 a 290 kDa. Observou-se que a reação inflamatória foi mais prolongada para os preenchedores à base de polímeros de maior peso molecular, enquanto o nível de inflamação foi aproximadamente o mesmo para todas as amostras. Durante o período de observação de 13 meses, a maior produção de colágeno foi encontrada para a amostra de PLA com peso molecular médio. M_n (média aritmética das massas moleculares das macromoléculas individuais) de 208 kDa. Neste estudo, as características de peso molecular do PLA nas cargas investigadas foram determinadas utilizando o método de cromatografia de permeação em gel. Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 2.

Mesa 2. Composição e características de peso molecular do ácido polilático (PLA) em preenchimentos dérmicos.

Preenchimento	Composição	M_c , kDa	M_n , kDa	-
Sculptra	Poli(<i>eu</i> -ácido láctico)	78	31	2,48
Gana V	Poli(<i>eu</i> -ácido láctico)	114	47	2,45
AestheFill	Poli(<i>D,eu</i> -ácido láctico)	80	39	2.03
Reparar PLA	Poli(<i>D,eu</i> -ácido láctico)	107	51	2.08

Da mesa 2, Gana V e Repart PLA exibem um peso molecular mais alto ($M_c \sim 110$ kDa) em comparação com as amostras de AestheFill e Sculptra ($M_c \sim 80$ kDa). A dispersão (-), que caracteriza a largura da distribuição de peso molecular, é menor para o Aesthe-Fill e Repart PLA. No geral, isto pode ser considerado uma vantagem destas preparações, uma vez que um menor fornece um perfil de degradação de polímero mais controlado.

3.2. Tamanho e Morfologia das Microesferas PLA

O tamanho das partículas do enchimento deve ser suficientemente grande (acima de $20\mu\text{m}$) para evitar a fagocitose, mas suficientemente pequena (abaixo de $100\mu\text{m}$) passar facilmente por uma agulha. O diâmetro e a porosidade das microesferas podem influenciar a cinética de degradação da carga e seus efeitos biológicos.

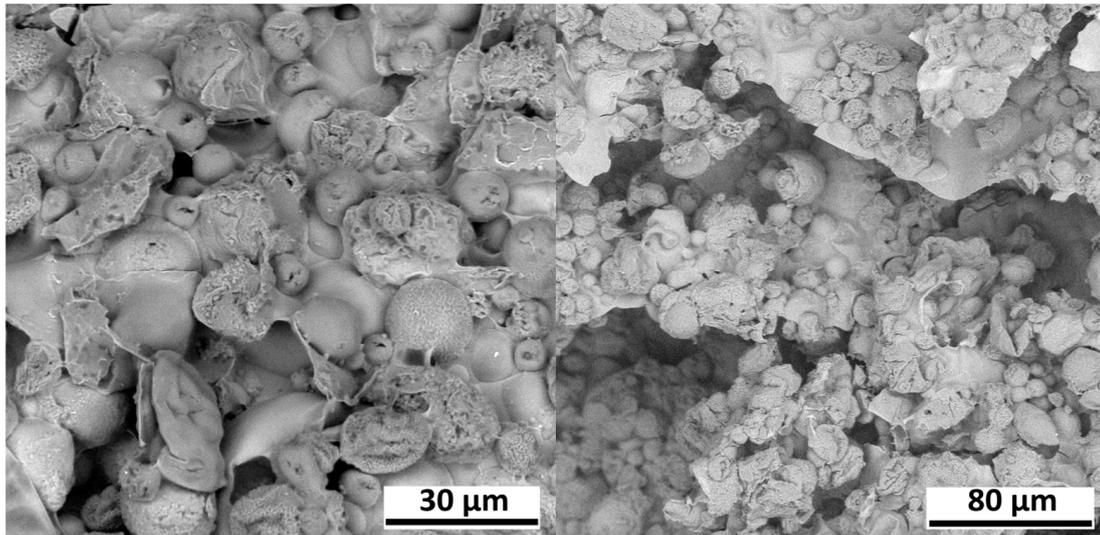


Figura 3.Imagens de microscopia eletrônica do AestheFill sem qualquer preparação prévia.

As imagens mostram microesferas com diâmetros variando de 10 a 50µm, imerso em uma matriz de Na-carboximetilcelulose. Esta matriz complica a análise de microesferas, portanto, antes de uma investigação mais aprofundada, a remoção de componentes solúveis em água foi realizada para todas as amostras. Imagens SEM das microesferas AestheFill isoladas, bem como sua distribuição de tamanho, são apresentadas na Figura4. As partículas exibem uma grande área superficial e seu formato é quase esférico. O histograma que representa a distribuição de tamanho das microesferas demonstra um único pico, com o tamanho médio de partícula de $D_{av} = 27 \pm 17 \mu\text{m}$. O parâmetro D_{90} indica que 90% de todas as partículas têm um tamanho de 47µm ou menos, enquanto o parâmetro D_{10} sugere que 10% das partículas têm um tamanho de 8µm ou menos.

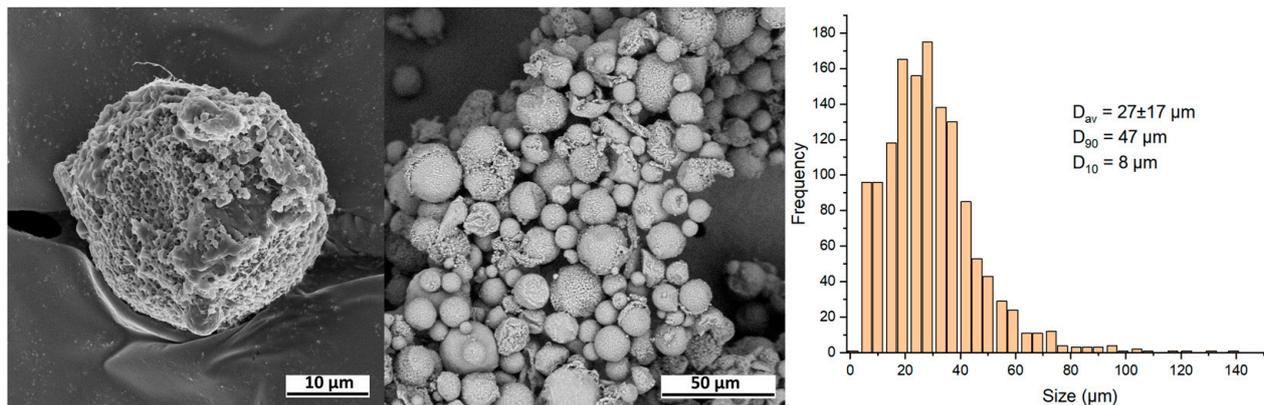


Figura 4.Imagens SEM e distribuição de tamanho das micropartículas isoladas de AestheFill.

Para analisar a estrutura interna das microesferas, uma partícula individual foi fatiada usando um feixe de íons focado, conforme mostrado na Figura5. Dentro da seção transversal da partícula, poros de formato irregular com tamanhos variando de 2 a 5µm são visíveis (os poros são indicados por setas).

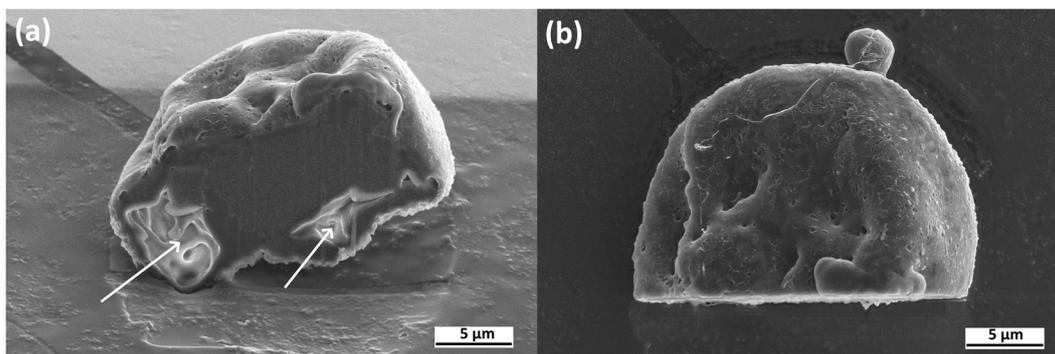


Figura 5.Imagens SEM de uma seção transversal da micropartícula AestheFill individual. Vista lateral (a) e vista superior (b).

A presença de poros internos nas microesferas também é confirmada pelo fato de que após a centrifugação, a suspensão AestheFill formou uma fração flutuante na superfície. Também foi observada uma fração menor de precipitado, provavelmente consistindo de partículas menos porosas. Para construir um histograma de distribuição de tamanho, ambas as frações foram analisadas.

Parte PLA. Figura 6 exibe imagens SEM da amostra Repart PLA, revelando que as microesferas exibem uma superfície lisa e morfologia esférica. O diâmetro da partícula varia de 5 a 80 µm. Com base na análise das imagens, determinou-se que a distribuição de tamanho das partículas é monomodal e suas características de tamanho são semelhantes às do AestheFill. O tamanho médio das partículas D_{av} tem $28 \pm 16 \mu\text{m}$, com $D_{90} = 50 \mu\text{m}$ e $D_{10} = 10 \mu\text{m}$.

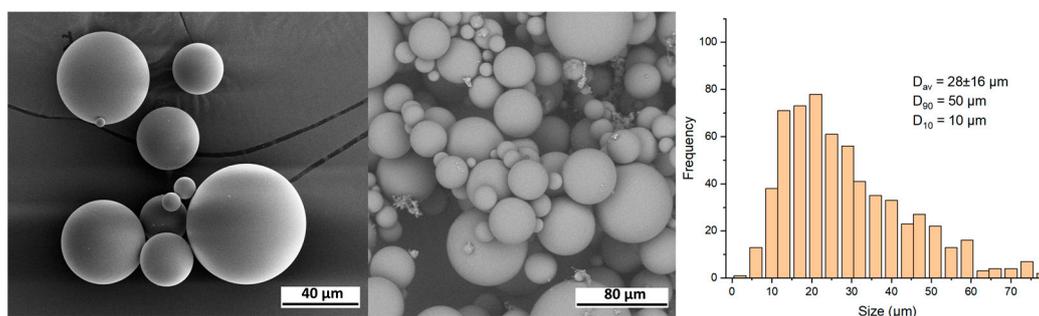


Figura 6.Imagens SEM e distribuição de tamanho de micropartículas Repart PLA.

Ao contrário do AestheFill, as microesferas Repart PLA apresentam uma superfície lisa e não contêm poros. Para analisar a estrutura interna das microesferas Repart PLA, uma microesfera individual foi cortada usando um feixe de íons focado, como mostrado na Figura 7.

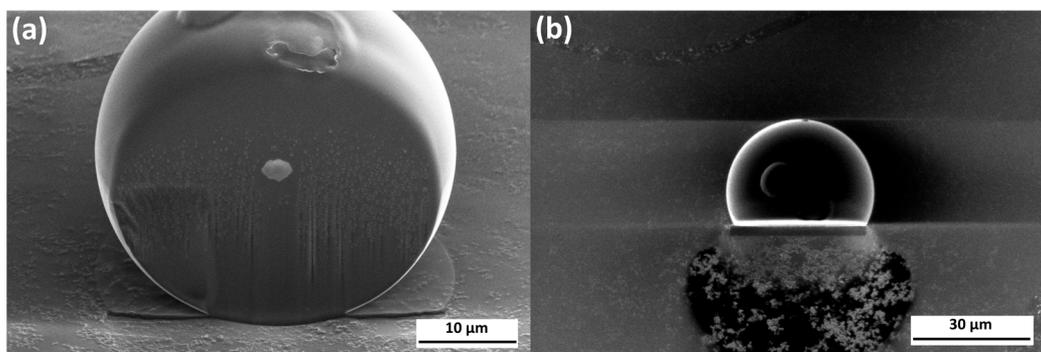


Figura 7.Imagens SEM de uma seção transversal da micropartícula individual Repart PLA. Vista lateral (a) e vista superior (b).

As imagens da seção transversal apresentadas na Figura7 demonstrar a ausência de poros internos. Os defeitos observados podem ser atribuídos à degradação do material causada pelo feixe de íons. A ausência de uma fração flutuante após a centrifugação apoia ainda mais a suposição de uma estrutura interna sólida (não porosa) das microesferas.

Gana V. Após a centrifugação, a amostra Gana V se separou em um sedimento e uma fração flutuante, semelhante ao AestheFill. Conforme mostrado nas imagens SEM na Figura8, as partículas apresentam formato irregular e morfologia porosa. A análise das imagens revelou que as partículas no Gana V são maiores em comparação com AestheFill e Repart PLA. O tamanho médio das partículas D_{av} tem $42 \pm 22 \mu\text{m}$, e os parâmetros D_{90} e D_{10} tem $58 \mu\text{m}$ e $18 \mu\text{m}$, respectivamente. A distribuição de tamanho é monomodal.

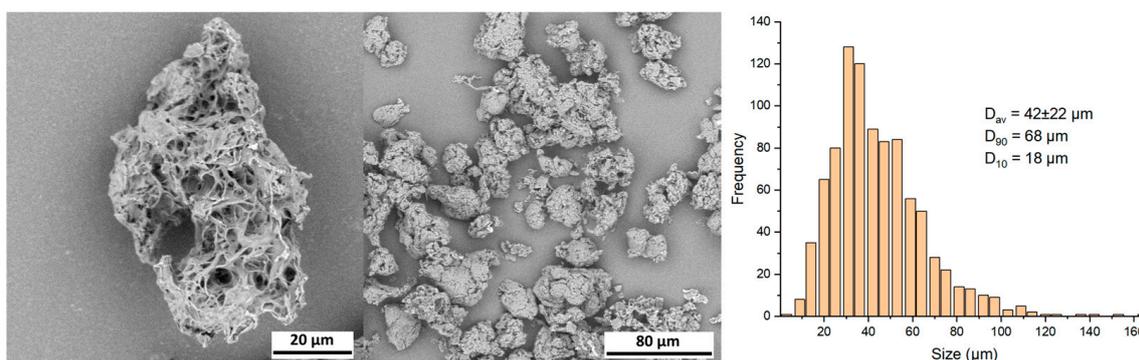


Figura 8. Imagens SEM e distribuição de tamanho de micropartículas Gana V.

Escultor. Figura9exibe imagens SEM da amostra do Sculptra. As partículas exibem uma forma irregular semelhante a uma placa plana. Não possuem poros visíveis, o que também é confirmado pela formação apenas de uma fração de sedimento após a centrifugação.

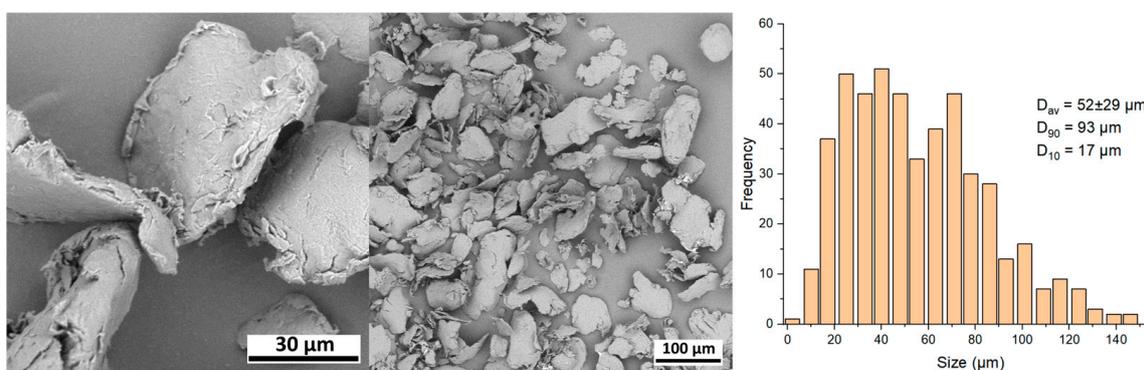


Figura 9. Imagens SEM e distribuição de tamanho de micropartículas Sculptra.

As microesferas do Sculptra exibiram o maior tamanho entre as cargas investigadas. O tamanho médio das partículas D_{av} tem $52 \pm 29 \mu\text{m}$, e os parâmetros D_{90} e D_{10} são iguais a $93 \mu\text{m}$ e $17 \mu\text{m}$, respectivamente. A distribuição de tamanho é relativamente ampla, com uma pequena fração de partículas tendo um diâmetro de $100 \mu\text{m}$ e acima.

Resumindo, as micropartículas de PLA nas cargas estudadas possuem diferentes tamanhos e distribuição de tamanho, bem como diferentes morfologias, que podem ser de formato esférico ou irregular, e porosas ou não porosas. Normalmente, a distribuição de tamanho mais estreita é preferida, uma vez que uma fração muito pequena (ou seja, $<20 \mu\text{m}$) as micropartículas podem ser processadas pelos fagócitos, enquanto uma fração de partículas muito grandes (ou seja, $>100 \mu\text{m}$) pode ficar preso na agulha durante a injeção. No que diz respeito à forma da partícula, a morfologia regular lisa pode ser mais favorável, uma vez que partículas com superfícies rugosas e formas irregulares podem causar um granuloma de corpo estranho como característica dominante da resposta biológica a longo prazo [13].

3.3. Estudos de degradação hidrolítica

O grau e a duração da reação inflamatória, bem como a estimulação da síntese de colágeno, dependem do perfil de degradação das microesferas de PLA no preenchedor. No estudo [6], foi demonstrado que quando a degradação de poli(láctico-co-ácido glicólico) ou microesferas de ácido polilático de baixo peso molecular ocorre muito rapidamente, a inflamação diminui rapidamente, mas o volume de colágeno recém-sintetizado é relativamente pequeno. Uma neocolagênese mais pronunciada foi observada para microesferas de PLA de médio e alto peso molecular, que também exibiram maior duração da resposta inflamatória. Portanto, a investigação da degradação das microesferas de PLA é uma questão importante.

A degradação hidrolítica é um dos principais mecanismos de degradação do ácido polilático, levando à clivagem das ligações éster nas cadeias poliméricas e à redução do peso molecular. De acordo com um mecanismo de degradação em massa, a água difunde-se facilmente nas microesferas, causando hidrólise não apenas na superfície, mas também em todo o volume da partícula. O peso molecular do PLA diminui até que as cadeias curtas formadas (1 kDa e menos) se tornem solúveis em água. Na fase final, estes oligômeros são eliminados da partícula, levando à sua gradual dissolução e desaparecimento.

Para estudar a degradação das microesferas, as amostras foram suspensas em tampão fosfato (água destilada para AestheFill) e incubadas por 9 meses a 37°C. Amostras foram coletadas em diferentes momentos para determinar o peso molecular do PLA, que caracteriza o grau de degradação. A morfologia das microesferas também foi investigada utilizando microscopia eletrônica no sexto mês. A pesquisa revelou que para todas as amostras, exceto Gana V, a distribuição de peso molecular em todos os momentos é monomodal e muda gradualmente para pesos moleculares mais baixos (Figura 10a, c, d), confirmando o mecanismo de degradação em massa.

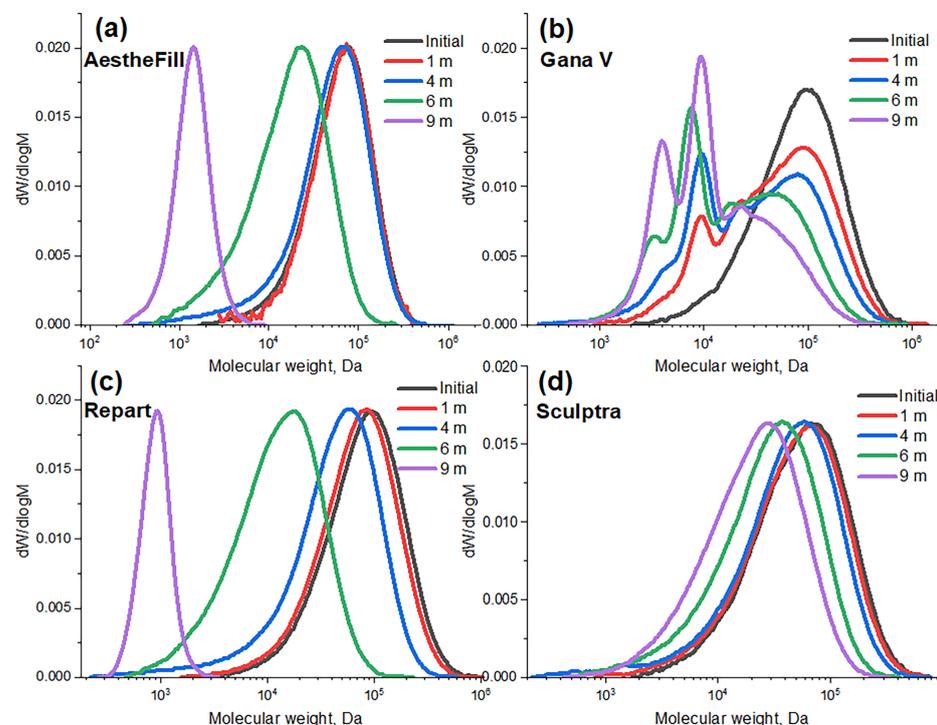


Figura 10. Distribuições de peso molecular do PLA durante a degradação hidrolítica de micropartículas em diferentes cargas.

A partir do primeiro mês, a distribuição do peso molecular do PLA nas microesferas Gana V mostra um segundo pico na região de pesos moleculares mais baixos (~8 kDa) além do pico principal (Figura 10b). Além disso, a distribuição do peso molecular amplia significativamente durante o processo de degradação. Já no período de um mês

ponto, a dispersão (-) é 3,9 e, no período de seis meses, atinge um valor de 4,3. Tal padrão de degradação pode estar associado à presença de regiões mais suscetíveis à hidrólise, como as camadas superficiais das partículas. Estes resultados indicam uma degradação heterogênea acompanhada pela formação de oligómeros de ácido láctico de baixo peso molecular desde as fases iniciais. Dependendo da concentração destes oligómeros na área de implantação, tal perfil de degradação pode ser um factor tanto positivo como negativo. Por um lado, o aumento da concentração de grupos ácidos (-COOH) nas fases iniciais pode contribuir para a manutenção de um nível moderado de inflamação, levando a um aumento da produção de colagénio. Por outro lado, uma concentração excessivamente elevada de oligómeros de ácido láctico pode causar acidificação e uma reacção inflamatória indesejavelmente forte. Somente experimentos *in vivo* podem mostrar como o perfil de degradação observado influencia especificamente o efeito biológico da carga Gana V.

Na Figura 11, a média ponderada absoluta e relativa (normalizada para a inicial) (M_c) são apresentados os pesos moleculares do ácido poliláctico em diferentes momentos de degradação. No geral, a taxa de degradação aumenta na seguinte ordem: Sculptra, Gana V, AestheFill, Repart PLA.

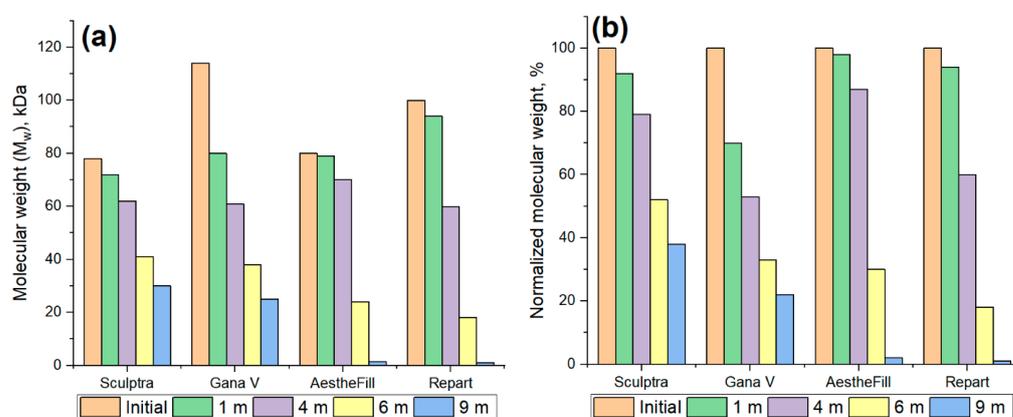


Figura 11. Absoluto (a) e normalizado (b) peso molecular médio ponderado (M_c) de PLA durante a degradação hidrolítica das micropartículas durante um período de 9 meses.

A amostra Repart PLA baseada em poli(*D,eu*-ácido láctico) demonstrou a degradação mais rápida, com o M_c valor diminuindo 5 vezes (de 100 a 18 kDa) ao longo de 6 meses. Após 9 meses, decompôs-se completamente em oligómeros solúveis em água de baixo peso molecular. Para as partículas porosas de poli(*D,eu*-ácido láctico) no AestheFill, foi observado um efeito de degradação retardada por até 4 meses, após o qual o processo se tornou muito mais intenso, e essas microesferas se degradaram quase completamente em 9 meses. O Sculptra baseado em poli(*eu*-ácido láctico) exibiu a taxa de degradação mais lenta, com o seu peso molecular diminuindo de 78 para 30 kDa ao longo de 9 meses. As micropartículas porosas de PLA de Gana V degradaram-se mais rapidamente do que as partículas não porosas de Sculptra, com o peso molecular médio diminuindo de 114 para 25 kDa ao longo de 9 meses.

Em geral, os padrões observados correspondem aos dados conhecidos que poli(*eu*-ácido láctico) degrada-se mais lentamente que o poli(*D,eu*-ácido láctico) [4]. É necessário considerar que a cinética de degradação é influenciada por parâmetros como grau de cristalinidade do polímero, tamanho de partícula [14] e porosidade [15]. A presença de poros interligados pode retardar o processo de degradação devido à ausência de efeito autocatalítico causado pelo acúmulo de produtos de degradação ácidos no material.

A análise das micropartículas após 6 meses de degradação por microscopia eletrônica revelou que as amostras Sculptra e Gana V baseadas em poli(*eu*-ácido láctico) mantiveram sua forma e tamanho, enquanto a morfologia das cargas AestheFill e Repart PLA mudou significativamente (Figura 12). Após 6 meses, as micropartículas AestheFill formaram uma camada polimérica contínua com poros e algumas partículas esféricas com tamanho inferior a 5 μm (Figura 12a). As partículas esféricas lisas da amostra Repart PLA após 6 meses de

a degradação diminuiu e poros foram formados na superfície e no volume. Esta observação sugere a lixiviação de produtos de degradação do volume de partículas através dos poros (Figura 12b,c).

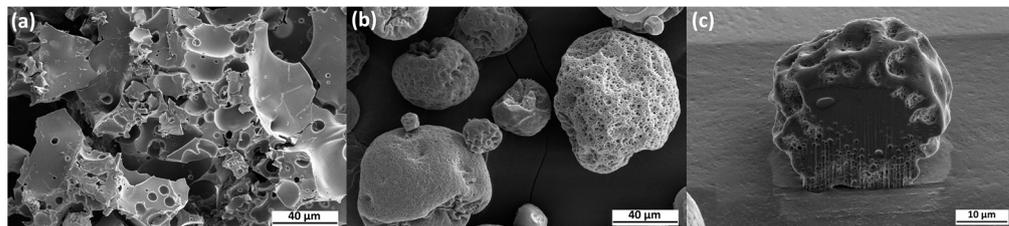


Figura 12. Imagens SEM após 6 meses da degradação das micropartículas no AestheFill (a), Repair PLA (b). Seção transversal da micropartícula Repair PLA (c).

Os estudos de degradação hidrolítica das micropartículas revelaram que, apesar de todos os fabricantes afirmarem um período de degradação quase semelhante, de cerca de 2 anos, o AestheFill e o Repair PLA constituídos por poli(*D,eu*-ácido láctico) demonstrou uma hidrólise muito mais rápida, com o período de degradação hidrolítica total estimado em 10-12 meses. O processo foi acompanhado por mudanças na morfologia das microesferas. Poli(*eu*Os enchimentos à base de ácido láctico Sculptra e Gana V degradaram-se mais lentamente, sem alterações na morfologia após 9 meses e uma diminuição no peso molecular para 25-30 kDa. O período projetado para uma reabsorção completa dessas micropartículas pode ser próximo de 2 anos, conforme afirma o manual. Vale ressaltar que o perfil de degradação in vivo pode ser afetado pela presença de enzimas e outros fatores.

4. Conclusões

Um estudo abrangente foi conduzido sobre as características físico-químicas de microesferas de ácido polilático em cargas comercialmente disponíveis de diferentes fabricantes. Verificou-se que nas cargas Sculptra e Gana V, as microesferas consistem em poli(*eu*-ácido láctico) e exibem diferentes morfologias com tamanhos médios de 52µm e 42µm, respectivamente. As microesferas em Repair PLA e AestheFill consistem em poli(*D,eu*-ácido láctico) e têm o mesmo diâmetro médio de 28µm. No entanto, as microesferas Repair PLA são lisas e esféricas, sem poros visíveis, enquanto as microesferas AestheFill são esféricas, têm uma grande área de superfície e apresentam alta porosidade. As diferenças nas características físico-químicas das microesferas refletem-se na cinética da degradação hidrolítica a 37°C. A taxa de degradação aumenta na seguinte ordem: Sculptra, Gana V, AestheFill, Repair PLA. Após 9 meses, microesferas baseadas em poli(*D,eu*-ácido láctico) nas cargas PLA AestheFill e Repair foram quase completamente degradadas, enquanto que nas amostras Sculptra e Gana V baseadas em poli(*eu*-ácido láctico), a redução do peso molecular no mesmo período foi de 62% e 78%, respectivamente.

Os resultados da presente pesquisa, em combinação com outros estudos biológicos, podem abrir caminho para a compreensão do efeito dessas características na resposta tecidual e na síntese de colágeno de novo, bem como para o desenvolvimento de preenchimentos dérmicos de nova geração com maior segurança e eficácia.

Contribuições do autor: Conceituação, NGS e AAG; metodologia, NGS; validação, KTK; análise formal, PNA; investigação, NGS, PNA e KTK; curadoria de dados, NGS; redação – preparação do rascunho original, NGS e KTK; redação – revisão e edição, NGS e KTK; visualização, KTK; supervisão, NGS; administração de projetos, NGS; aquisição de financiamento, AAG Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

Financiamento: Esta pesquisa foi financiada pela Neroly Ltd. (contrato N°030822).

Declaração do Conselho de Revisão Institucional: Não aplicável.

Declaração de consentimento informado: Não aplicável.

Declaração de disponibilidade de dados: Os dados apresentados neste estudo estão disponíveis mediante solicitação ao autor correspondente.

Agradecimentos: As medições foram realizadas utilizando o equipamento do Centro de Uso Coletivo «Polymer Research Center» do ISPM RAS. Os autores agradecem a S. Malakhov e P. Dmitryakov pela ajuda na interpretação dos resultados dos estudos SEM e DSC.

Conflitos de interesse: Neroly Ltd. é um distribuidor oficial do enchimento AestheFill na Federação Russa. Os financiadores não tiveram nenhum papel na concepção do estudo; na coleta, análise ou interpretação de dados; na redação do manuscrito ou na decisão de publicação dos resultados.

Referências

1. Narins, RS; Mariwalla, K. 1–9: História dos Enchimentos. Em *Preenchimentos Dérmicos*; S. Karger AG: Basileia, Suíça, 2018; Volume 4.
2. Sanchez-Carpintero, I.; Candelas, D.; Ruiz RodreuGuez, R. Preenchimentos Dérmicos: Tipos, Indicações e Complicações. *Actas Dermo-Sifiligráficas* **2010**, *101*, 381–393. [[Referência Cruzada](#)] [[PubMed](#)]
3. Ramot, Y.; Haim-Zada, M.; Domb, AJ; Nyska, A. Biocompatibilidade e segurança do PLA e seus copolímeros. *Av. Droga Deliv. Rev.* **2016**, *107*, 153–162. [[Referência Cruzada](#)] [[PubMed](#)]
4. Ginjupalli, K.; Shavi, GV; Averineni, RK; Bhat, M.; Udupa, N.; Upadhya, PN Polímeros à base de poli(α-hidroxiácido): Uma revisão sobre aspectos de material e degradação. *Polim. Degradado. Facada.* **2017**, *144*, 520–535. [[Referência Cruzada](#)]
5. Gao, Q.; Duan, L.; Feng, X.; Xu, W. Superioridade das microesferas de poli(ácido L-láctico) como preenchementos dérmicos. *Queixo. Química. Vamos.* **2021**, *32*, 577–582. [[Referência Cruzada](#)]
6. Zhang, Y.; Liang, H.; Luo, Q.; Chen, J.; Zhao, N.; Gao, W.; Pu, Y.; Ele, B.; Xie, J. In vivo induzindo a regeneração de colágeno de microesferas de polímero biodegradáveis. *Regenerar. Biomater.* **2021**, *8*, rbab042. [[Referência Cruzada](#)] [[PubMed](#)]
7. Fitzgerald, R.; Baixo, LM; Goldberg, DJ; Graivier, MH; Lorenc, ZP Características Fisiológicas do Ácido Poli-L-Láctico (PLLA). *Cirurgia Estética. J.* **2018**, *38*, 13–17. [[Referência Cruzada](#)] [[PubMed](#)]
8. Christen, MO Estimuladores de colágeno em aplicações corporais: uma revisão focada no ácido poli-L-láctico (PLLA). *Clin. Cosmet. Investigue. Dermatol.* **2022**, *15*, 997–1019. [[PubMed](#)]
9. Ah, S.; Lee, JH; Kim, HM; Batsukh, S.; Cantado, MJ; Lim, TH; Lee, M.H.; Filho, KH; Byun, K. Preenchimentos de ácido poli-L-láctico melhoraram a síntese dérmica de colágeno modulando a polarização de macrófagos M2 em pele de animal envelhecida. *Células* **2023**, *12*, 1320. [[Referência Cruzada](#)] [[PubMed](#)]
10. Lin, CY; Lin, JY; Yang, DY; Lee, SH; Kim, JY; Kang, M. Eficácia e segurança de microesferas de ácido poli-D, L-láctico como preenchementos subdérmicos em animais. *Plast. Estética Res.* **2019**, *6*, 16.
11. Yang, DY; Ko, K.; Lee, SH; Lee, WK Uma comparação da eficácia e segurança entre injeção de ácido hialurônico e preenchimento de ácido poliláctico no aumento peniano: um ensaio multicêntrico, cego para paciente/avaliador e randomizado. *J. Sexo. Med.* **2019**, *16*, 577–585.
12. Farah, S.; Anderson, DG; Langer, R. Propriedades físicas e mecânicas do PLA e suas funções em aplicações generalizadas – uma revisão abrangente. *Av. Droga Deliv. Rev.* **2016**, *107*, 367–392. [[PubMed](#)]
13. Laeschke, K. Biocompatibilidade de micropartículas em preenchementos de tecidos moles. *Semin. Cutan. Med. Surg.* **2004**, *23*, 214–217. [[Referência Cruzada](#)] [[PubMed](#)]
14. Dunne, M.; Corrigan, I.; Ramtoola, Z. Influência do tamanho das partículas e condições de dissolução nas propriedades de degradação de partículas de poliláctico-co-glicólido. *Biomateriais* **2000**, *21*, 1659–1668. [[Referência Cruzada](#)]
15. Odélio, K.; Höglund, A.; Kumar, S.; Hakkarainen, M.; Ghosh, AK; Bhatnagar, N.; Albertsson, AC A porosidade e o tamanho dos poros regulam o perfil do produto de degradação da polilactida. *Biomacromoléculas* **2011**, *12*, 1250–1258. [[Referência Cruzada](#)]

Isenção de responsabilidade/nota do editor: As declarações, opiniões e dados contidos em todas as publicações são de responsabilidade exclusiva do(s) autor(es) e colaborador(es) individual(is) e não do MDPI e/ou do(s) editor(es). O MDPI e/ou o(s) editor(es) se isentam de responsabilidade por qualquer dano a pessoas ou propriedades resultante de quaisquer ideias, métodos, instruções ou produtos mencionados no conteúdo.