

Эстетическая Медицина



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



ПОСМОТРЕТЬ
ВЕБИНАР

REPART[®] PLA

ФИЛЛЕР НА ОСНОВЕ ПОЛИМОЛОЧНОЙ
КИСЛОТЫ III ПОКОЛЕНИЯ ДЛЯ ИСТИННОЙ
СТИМУЛЯЦИИ КОЛЛАГЕНА И
ВОСПОЛНЕНИЯ ОБЪЕМА ТКАНЕЙ



+7 (459) 135-09-55

ingal-cosmetics.ru

ingal.cosmetics

info@ingal-med.ru

ingal



-D -L ФОРМА ИЗОМЕРОВ

Идеальная сферическая
структура микросфер
полимоленной кислоты



БЕЗ РЕАБИЛИТАЦИИ

D-маннит в составе
уменьшает отечность и
способствует равномерному
распределению суспензии



БЕЗБОЛЕЗНЕННАЯ ПРОЦЕДУРА

Игла/канюля диаметром
от 27G



3 МИН

Время создания готовой
для применения
суспензии



ЭФФЕКТ ЧЕРЕЗ МЕСЯЦ

Истинная стимуляция
коллагена I и III типа



2 ГОДА

Гарантированный эффект
действия

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ПОЛУЧЕНИЕ КОНСУЛЬТАЦИИ СПЕЦИАЛИСТА.

Зарегистрирован в Росздравнадзоре РУ Repart[®] PLA №РЗН 2021_15926 от 06.12.2021

Реклама



Препарат для эстетической медицины на основе полимолочной кислоты Repart® PLA

1 | ВВЕДЕНИЕ

В повседневной практике врачей-косметологов всё большее место занимают препараты на основе полимолочной кислоты. По данным Международного общества эстетической и пластической хирургии (ISAPS) [1], в период с 2016 по 2020 год число нехирургических процедур с применением полимолочной кислоты увеличилось на 52%. И, судя по всему, эта тенденция будет сохраняться и дальше. Наиболее вероятными причинами такого роста стали большой накопленный опыт безопасного применения полимолочной кислоты и появление новых препаратов и фармацевтических форм на ее основе.

2 | ПОЛИМОЛОЧНАЯ КИСЛОТА И ПРЕПАРАТЫ НА ЕЕ ОСНОВЕ: СВОЙСТВА И ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

Полимолочная кислота (PLA, полилактид, полилактат) представляет собой биосовместимый, биodeградируемый и полностью элиминирующийся из организма синтетический полимер из группы альфа-окси-кислот. Важное свойство полилактида – его

способность оказывать на соединительные ткани человеческого организма биостимулирующее действие, реализующееся посредством разных биологических механизмов. В коже и подкожной клетчатке PLA стимулирует синтез эндогенного коллагена I и III типов.

Препараты на основе полимолочной кислоты уже давно используют в качестве дермальных имплантатов и рассасывающегося шовного материала. Она была одобрена в Европе в 1999 году в качестве суспензии для увеличения определенных областей лица, лечения шрамов и морщин, а в 2005 году в США признана также эффективной для лечения ВИЧ-ассоциированной лицевой дистрофии [2]. Сегодня мы наблюдаем более широкое использование этого полимера не только в медицине, но и в промышленности.

В медицинской практике PLA особенно интересна для применения в травматологии и ортопедии. Сложные конструкции в виде штифтов и пластин, выполненных из полилактида, продемонстрировали свою высокую эффективность и безопасность при остеосинтезе. Это было подтверждено исследованиями, которые показали ее биодоступность, а также отсутствие токсичности и выраженного воспалительного ответа в очаге имплантации [3–5]. В косметологии полимолочную кислоту применяют уже более 20 лет в виде различных биodeградируемых нитей и сухой субстанции, служащей для дальнейшего приготовления инъекционных суспензий.

Учитывая растущий интерес к полимолочной кислоте в виде сухого вещества, можно утверждать, что количество препаратов на ее основе закономерно будет увеличиваться. На сегодняшний день в России

С. Казаков, врач-косметолог, медицинский директор компании «Ингал», научный руководитель «Академии Ingal», Москва, Россия
<https://ingal-med.ru/>

зарегистрированы четыре разных препарата на основе PLA для работы с лицом. Их характеристики могут существенно отличаться, и практикующему специалисту важно в этом разбираться. Хотя основу этих препаратов составляет, по сути, одно и то же вещество, сами полимеры могут отличаться друг от друга, что неизбежно влияет как на особенности работы с продуктом, так и на конечный клинический результат.

Несмотря на малое разнообразие суспензируемых препаратов на основе PLA, мы уже можем категоризировать их на гомополимеры (поли-L-молочную кислоту) (рис. 1) и сополимеры (поли-D,L-молочную кислоту) (рис. 2) [3]. Такое деление связано с особенностями строения молекулы полимера и наличием в его цепочке соответствующих стереических изомеров молочной кислоты.

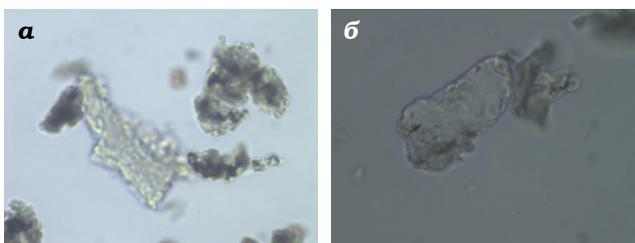


Рис. 1. Гомополимер PLA – поли-L-молочная кислота (а); увеличение 1320 крат (б)

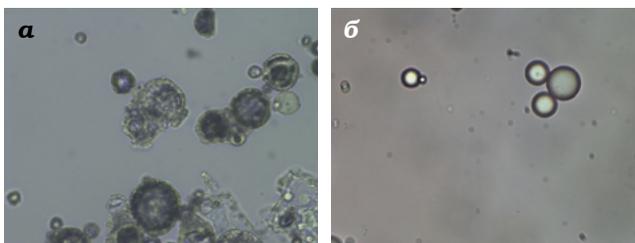


Рис. 2. Соплимер PLA – поли-D,L-молочная кислота (а); увеличение 1320 крат (б)

В структуре поли-L-молочной кислоты повторяются левовращающиеся энантиомеры, что отражается на физических свойствах материала, обуславливая его кристаллическую структуру и малую пластичность. Благодаря таким свойствам, как гидрофобность, высокая прочность, устойчивость к гидролитическому расщеплению и длительная биодеградация после имплантации в мягкие ткани организма человека, поли-L-молочная кислота нашла применение в создании сложных форм в виде нитей, фиксирующих штифтов и пластин.

D-форма молочной кислоты, напротив, обладает аморфными свойствами и не вызывает интереса для синтеза высокомолекулярных структур ввиду

отсутствия достаточной прочности и быстрой гидролитической деструкции после имплантации. Но последовательная комбинация в цепи полимера право- и левовращающихся энантиомеров, то есть D- и L-изомеров молочной кислоты, позволяет получить более пластичный, но тем не менее твердый готовый продукт, что дало возможность создать ультрамалые надмолекулярные структуры в виде микросфер [6].

Накопленные знания о свойствах полимолочной кислоты и ее влиянии на ткани дали понимание механизмов ее стимулирующего действия. На биологический ответ со стороны человеческого организма на имплантируемый материал из PLA влияет целый ряд факторов, среди которых состав полимера (PLLA или PDLLA), молекулярная масса молекулы, размеры микрочастиц, качество рабочей суспензии, область и глубина имплантации.

Изделия из поли-L-молочной кислоты в биологических тканях подвергаются продолжительному ферментативному гидролизу, длительность которого может составлять от 24 месяцев (для микрочастиц размером 10–200 нм) [7] до 7 лет (для штифтов, пластин) [8, 9]. А это означает, что время эффективного действия будет соответствовать времени полной биодеградации. Поли-D-лактат расщепляется в организме от 3 недель до 3 месяцев и обладает коротким стимулирующим эффектом. Соплимеры из поли-D,L-молочной кислоты в виде микрочастиц совмещают свойства и поли-D-лактата, и L-изомера молочной кислоты и, вероятно, обеспечивают двойную стимуляцию: быструю – до 3 месяцев (D-форма), и длительную – до 24 месяцев (L-форма). Важная особенность полилактидов – непрерывное действие – до тех пор, пока последняя микрочастица PLA не биодеградирует.

Соотношение микрочастиц разного размера в составе одного препарата влияет также на выраженность клинического эффекта и его длительность. Микрочастицы маленького размера, менее 10 нм, быстро элиминируются из организма при участии макрофагов и, соответственно, не оказывают биологического эффекта. Более крупные частицы, свыше 100 нм, могут вызвать избыточное образование коллагена, что повышает риск развития среднесрочных и отдаленных нежелательных явлений и осложнений. Эффективными и безопасными принято считать частицы размером от 40 до 70 нм [10]. В связи с этим практикующий специалист должен владеть информацией не только о химической формуле полилактида и диапазоне «от и до» размеров его микрочастиц, но и иметь представление о соотношении частиц разного размера в составе

готового продукта. Это позволит повысить эффективность процедур и снизить риск возникновения нежелательных явлений и осложнений.

Биологический ответ тканей на имплантацию микрочастиц полимолочной кислоты изучен и понятен и представляет собой два параллельно протекающих процесса: субклиническое воспаление и реакцию на инородное тело, которым выступает сама микрочастица PLA. После имплантации происходит медленный, но постоянный гидролиз полимера [10], промежуточным продуктом которого является молочная кислота. Накопление молочной кислоты приводит к закислению межклеточного вещества и таким образом поддерживает субклинический воспалительный процесс до тех пор, пока последняя микрочастица полилактида не будет разрушена. Признаки воспаления стихают к 6 месяцу и завершаются накоплением коллагена III типа. Вместе с тем в участках нахождения имплантата возникает очевидная реакция на инородное тело, которая гистологически подтверждена присутствием клеток инородного тела – гигантских многоядерных клеток инородных тел, тучных клеток, макрофагов, лимфоцитов. Уже в первый месяц после имплантации вокруг микросфер полимолочной кислоты формируется фиброзная капсула, а начиная с 6 месяца образуется и накапливается коллаген I типа [11].

Способ приготовления и качество готовой рабочей суспензии не менее важны. В качестве суспензирующего агента всегда следует использовать стерильную воду для инъекций, а в качестве местного анестетика – лидокаин [12]. Нарушение правил приготовления суспензии может привести к изменению заряда на поверхности микрочастиц, их преципитации и оседанию, что сделает препарат непригодным для применения, а в случае имплантации такого материала может привести к развитию нежелательных явлений.

Технология выполнения инъекций сказывается на эффективности процедур и риска возникновения осложнений. Общепринятой практикой стала



Рис. 3. Техника имплантации Repart® PLA

имплантация препаратов на основе полимолочной кислоты в поверхностный слой гиподермы (рис. 3). Не стоит пренебрегать и ограничениями, предусмотренными производителем: не вводить суспензию в запретные зоны, которыми могут быть область лба, носа, губ, периорбитальная область и др.

3 | ПРЕПАРАТ НА ОСНОВЕ PLLA REPART® PLA

Эволюция технологий производства инъекционных препаратов на основе PLLA привела к появлению новых, более совершенных и удобных в использовании форм. Одним из зарегистрированных изделий из полимолочной кислоты стал продукт российской фармацевтической компании «Ингал» Repart® PLA, изготовленный на основе сополимера поли-D,L-молочной кислоты. Для серийного выпуска Repart® PLA научно-производственным комплексом компании-производителя была разработана собственная технология двойной лиофилизации.

Отличительной особенностью изделия стала новая форма в виде сухой лиофилизированной пористой массы, благодаря которой время приготовления рабочей суспензии сократилось до 1–3 минут, что ощутимо меньше, чем у других аналогичных препаратов. В производственном цикле применен высокоточный аналитический метод лазерной дифракции, который позволяет оценивать и контролировать как размеры микрочастиц, так и их соотношение друг относительно друга. Центр распределения микрочастиц поли-D,L-молочной кислоты в Repart® PLA составляет 65 нм. Идеальная сферическая форма микрогранул полилактида (рис. 4) и отсутствие эффекта преципитации после добавления воды для инъекций к сухому веществу обеспечивают беспрепятственное прохождение суспензии через иглы и канюли размером от 27 G.



Рис. 4. Микросферы полимолочной кислоты в составе Repart® PLA; увеличение 1320 крат

Клинический результат применения Repart® PLA при коррекции подбородочной области и шеи представлен на рисунке 5.



Рис. 5. Результаты применения Repart® PLA при коррекции подбородочной области и шеи (фото А.Е. Петрова)

4 | ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Зарегистрированное изделие из полимолочной кислоты – продукт российской фармацевтической компании «Ингал» Repart® PLA – изготовлен на основе сополимера поли-D,L-молочной кислоты. Отличительной особенностью изделия стала новая форма в виде сухой лиофилизированной пористой массы, благодаря которой время приготовления готовой рабочей суспензии сократилось до 1–3 минут. Идеальная сферическая форма микрогранул полилактида и отсутствие эффекта преципитации после добавления воды для инъекций к сухому веществу обеспечивают беспрепятственное прохождение суспензии через иглы и канюли размером от 27 G. Все это позволяет рекомендовать новый препарат для широкого применения в практике врача эстетической медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. ISAPS international survey on aesthetic/cosmetic procedures, 2020. https://www.isaps.org/wp-content/uploads/2022/01/ISAPS-Global-Survey_2020.pdf.
2. Haneke E. Skin rejuvenation without a scalpel. I. Fillers. *J Cosm Dermatol*, 2006;5(2):157–67.
3. Бьчкова НЮ. Препараты полимолочной кислоты в косметологии. <https://www.1nep.ru/articles/preparaty-polimolochnoy-kisloty-v-kosmetologii/>.
4. Choochottiros C, Park E, Chin J. Synthesis and characterization of polylactide-poly(methyl methacrylate) copolymer by combining of ROP and AGET ATRP. *J Ind Eng Chem*, 2012;18:993–1000.
5. Zhang Y, Liang H, Luo Q, et al. In vivo inducing collagen regeneration of biodegradable polymer microspheres. *Regen Biomater*, 2021;8(5):rbab042.
6. Прокудин ИА. Дегградация полимеров на основе полимолочной кислоты. Магистерская диссертация. 2017. <http://earchive.tpu.ru/handle/11683/40069>.
7. Stein P, Vitavska O, Kind P, et al. The biological basis for poly-L-lactic acid-induced augmentation. *J Dermatol Sci*, 2015;78(1):26–33.
8. Дружинина ТВ, Талалаев СЯ, Сакиров НП и др. Клеточные реакции на трехмерные матриксы из полимолочной кислоты и гидроксиапатита, полученные методом 3D-печати. *Бюллетень сибирской медицины*, 2016;15.
9. Jukkala-Partio K, Laitinen O, Vasenius J, et al. Healing of subcapital femoral osteotomies fixed with self-reinforced poly-L-lactide screws. An experimental long-term study in sheep. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2022;122:360–364.
10. Anderson JM, Shive MS. Biodegradation and biocompatibility of PLA and PLGA microspheres. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1997;28:5–24.
11. Могильная ГМ, Фомичева ЕВ, Бламм ЮЕ. Морфогистохимическая характеристика импланта из полимолочной кислоты. *Кубанский научный медицинский вестник*, 2018;25(6):114–118.
12. Baumann K, Alm J, Norberg M, et al. Immediate Use After Reconstitution of a Biostimulatory Poly-L-Lactic Acid Injectable Implant. *J Drugs Dermatol*, 2020;19(12):1199–1203.