

**BRASIL**

R. Antônio Zielonka,  
1200 CEP: 83323 210,  
Pinhais, Paraná, Brazil  
+55 41 30330062

**LUXEMBURGO**

5, Rue de Bonnevoie 1260  
Luxembourg  
+352 20 40 11 90

[pharmaesthetics.com.br](http://pharmaesthetics.com.br)

IG: @pharmaesthetics\_official

[atendimento@pharmaesthetics.com.br](mailto:atendimento@pharmaesthetics.com.br)

tel/ wpp: 11 2306 8481

RESÍDUO DE  
BDDE EM GEL  
DE ÁCIDO  
HIALURÔNICO

2021



## RESÍDUO DE BBDE EM GEL DE ÁCIDO HIALURÔNICO

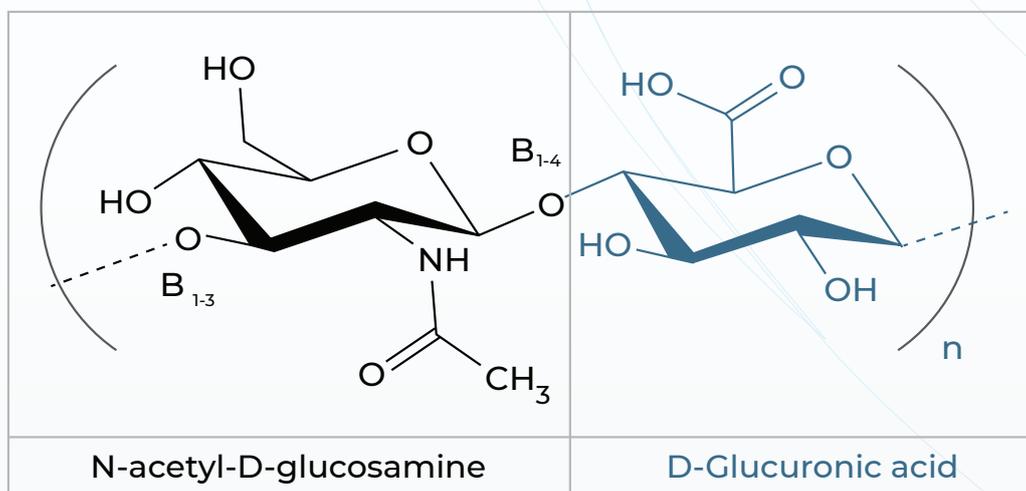
O 1,4 – butanediol diglicidil éter (BDDE) é o agente de reticulação usado na maioria das empresas líderes de mercado de preenchedores a base de ácido hialurônico, e sua estabilidade, biodegradação e segurança faz com que a mais de 15 anos esse agente reticulante seja considerado o padrão das indústrias, a frente de outros reticuladores<sup>1</sup>. Além disso, o BDDE possui uma toxicidade significativamente menor do que outros agentes reticulantes baseados na ligação éter (por exemplo, divinilsulfona), ele é biodegradável e tem sido estudado com bastante profundidade. Todos esses fatores têm contribuído para que o BDDE se torne o agente reticulante padrão da indústria.

Por isso no desenvolvimento do produto a

**Pharmaesthetics®** elegeu o BBDE como agente reticulante utilizado para estabilizar seus preenchedores intradérmicos a base de ácido hialurônico. O processo de reticulação influencia diretamente na biocompatibilidade do gel de ácido hialurônico. O tipo e o grau de reticulação, bem como presença de BBDE residual interferem no nível da resposta inflamatória do produto nos tecidos<sup>1</sup>.

A habilidade de reticular é atribuída a reatividade dos grupos epóxi presente nas duas extremidades da molécula de BBDE. A estabilidade superior da ligação éter (em relação à ligação éster ou amida) é uma das razões pela qual o ácido hialurônico reticulado com BBDE podem atingir ou exceder uma duração clínica de um ano.

### Estrutura química do ácido hialurônico



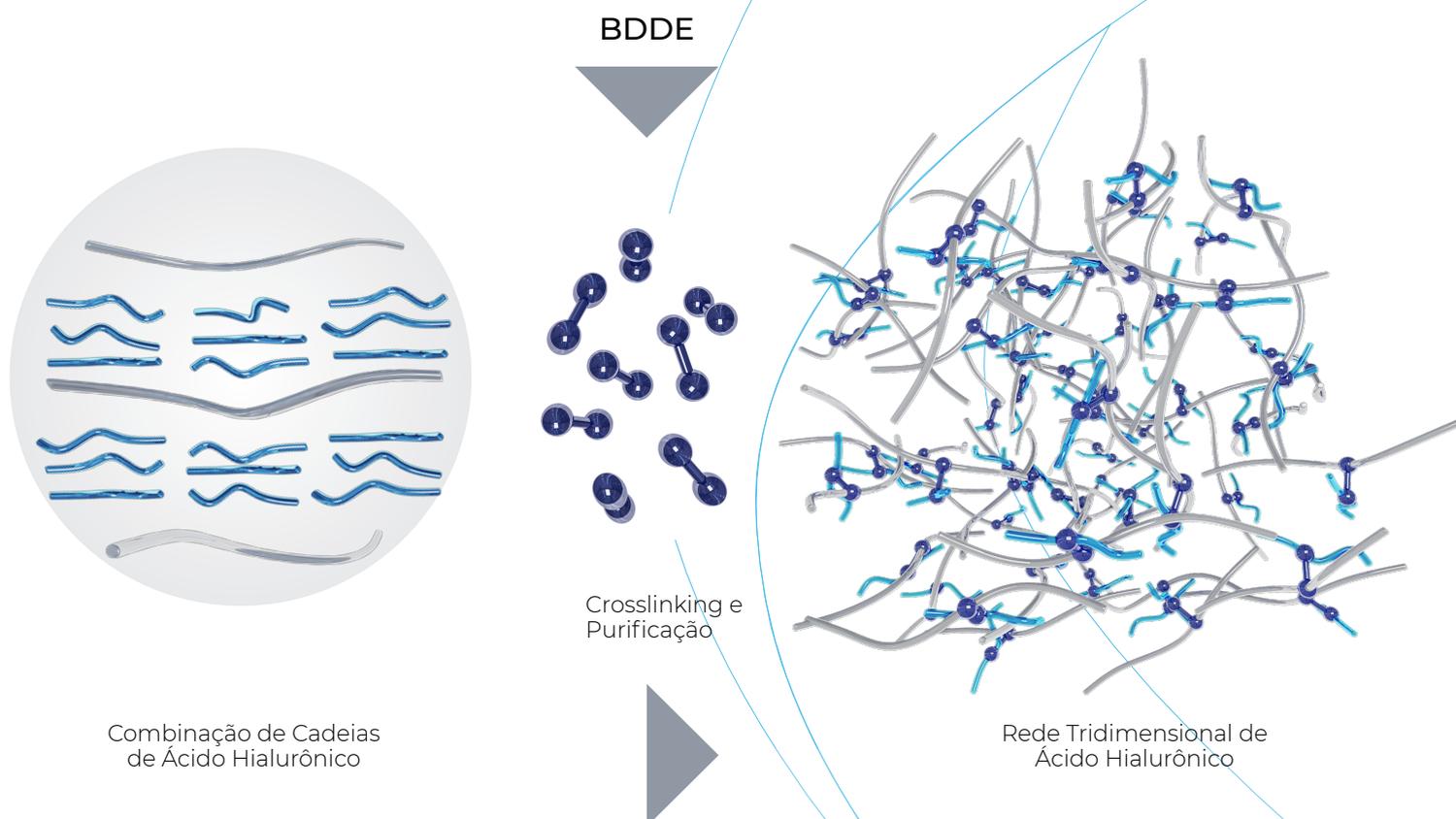


pharmaesthetics®

WE CARE

Os preenchedores aprovados pela Agência reguladora americana (FDA) são fabricados com uma especificação extremamente rígida de resíduo de BBDE, sendo o limite máximo aceitável de 2 ppm de BBDE no produto<sup>1</sup>.

Os produtos à base de ácido hialurônico reticulado com BBDE da **Pharmaesthetics®** são produzidos com matérias primas de alto grau de pureza e qualidade. Ao final do processo de reticulação do hialuronato de sódio, o gel de ácido hialurônico passa pela etapa de purificação, essa etapa consiste em remoção do excesso de BBDE da reticulação.



O processo de purificação do gel na Pharmaesthetics® foi desenvolvido através de uma tecnologia capaz de remover todo o BBDE residual e manter o percentual de reticulação que garante o gel coeso.

Os resultados de resíduo de BBDE encontrados nos lotes fabricados na Pharmaesthetics® são menores que o limite de detecção do método analítico, o valor de resíduo de BBDE é inferior a 0,4 ppm.



O método analítico padrão para análise do resíduo de BBDE no produto acabado gel de ácido hialurônico é por cromatografia gasosa. Na **Pharmaesthetics®** a análise é realizada em um cromatógrafo a gás com detector por ionização em chama, as amostras são introduzidas no injetor por intermédio de uma seringa ou amostrador. A amostra é arrastada pela fase móvel (gás de arraste) ao longo da coluna cromatográfica. Pela aplicação de um programa de rampas de temperatura os diferentes compostos da mistura são separados pelo seu peso molecular.

Estes compostos saem da coluna dissolvidos no gás de arraste e passam pelo detector onde irão sofrer pirólise, pela ação do  $H^2$ , produzindo íons e elétrons que conduzem eletricidade através da chama. A leitura do sinal é traduzida em um gráfico, o cromatograma. Para quantificar o resíduo de BBDE presente na amostra, por meio de cálculos, faz-se a comparação do sinal da amostra com uma curva de concentração conhecida do padrão de referência.

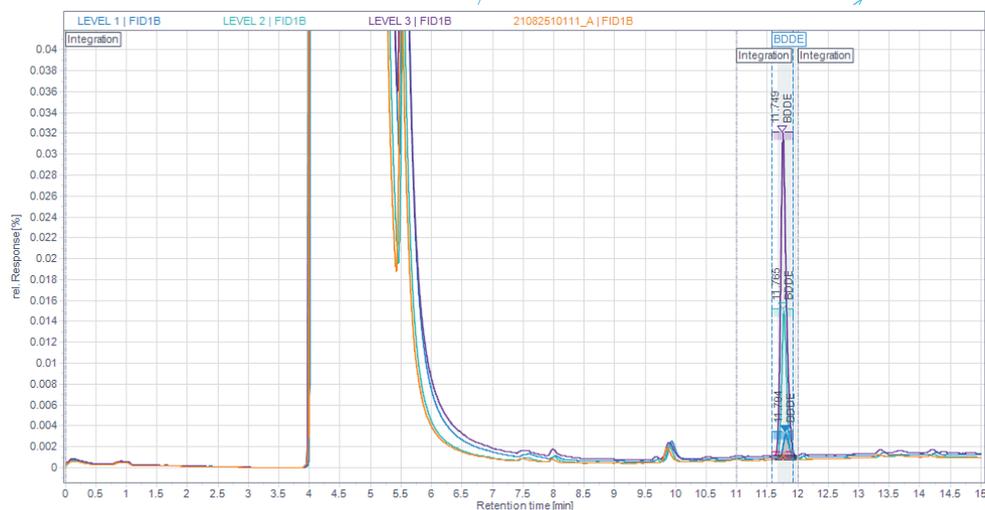


Figura 1: Cromatograma sobrepostos da curva de quantificação do resíduo de BBDE e uma amostra de gel de ácido hialurônico

O limite de detecção é a menor quantidade do analito presente em uma amostra que pode ser detectado, porém, não necessariamente quantificado, sob as condições experimentais estabelecidas. No método de análise do resíduo de BBDE o limite de detecção é 0,4 ppm, como exemplificado na figura a seguir, não é possível detectar BBDE na amostra de gel de ácido hialurônico da Pharmaesthetics.

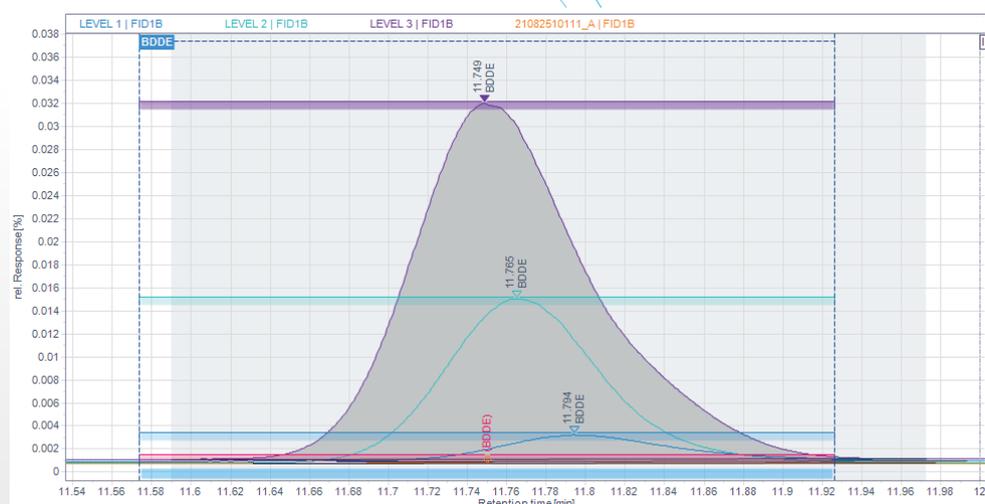


Figura 2: Aproximação do cromatograma da análise do resíduo de BBDE, na amostra (sinal em laranja) não é possível detectar BBDE.



Os metabólitos (1,4-butanodiol e glicerol) da degradação do BDDE são extensivamente descritos na literatura e são considerados bem tolerados *in vivo*. Com o tempo, o BDDE que não reagiu sofre degradação por hidrólise<sup>1</sup>.

Similar a todos os di-eteres, os hidrolizados de BDDE são eliminados na urina<sup>1</sup>. A via metabólica do 1,4-butanodiol produz ácido succínico que é posteriormente oxidado através do ciclo de Krebs. Um estudo metabólico realizado com 1,4-butanodiol marcado com carbono 14 não mostrou bioacumulação e mostrou que a maioria do 1,4-butanodiol foi rapidamente oxidada em dióxido de carbono (CO<sup>2</sup>)<sup>1</sup>.

Sabe-se que o 1,4-butanodiol é não-mutagênico, não sensibilizante e levemente irritante. Nenhum potencial carcinogênico foi identificado por testes realizados em seus metabólitos. Foram observados efeitos adversos neurotóxicos em animais com um NOAEL de 100 mg /kg por dia, NOAEL, do inglês No Observed Adverse Effect Level, determinado de acordo com a administração oral em camundongos. A dose letal 50 (LD50) de 1,4-butanodiol é de 1.525 mg/kg, determinada de acordo com a administração oral em ratos<sup>1</sup>. A determinação desses valores orientaram os estudos que garantem a segurança do uso do BBDE em produtos injetáveis para humanos.

Preenchedores a base de hialuronato de sódio reticulado são utilizados há mais de 15 anos e são considerados bem tolerados. Eles têm propriedades estruturais semelhantes às do tecido nativo, excelente biocompatibilidade e boa integração tecidual<sup>1</sup>.

Além disso, dados de toxicidade crônica e toxicidade subcrônica (de acordo com a ISO 10993-11) foram usados para determinar o que constitui uma dose segura de produtos da **Pharmaesthetics®**.

## 1. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- De Boulle, k, Glogau, R., Kono, T., Nathan, M., Tezel, A., Roca-Martinez, J.X., Paliwal, S., Stroumpoulis, D., 2013. A review of the metabolismo of 1,4-butanedioldiglycidylether-crosslinked hyaluronic dermal fillers. *Dermatol. Surg.* 39, 1758-1766.
- 2- Santer, V et al. Hyaluronic Acid After Subcutaneous Injection – Na Objective Assessment. *American Society for Dermatologic Surgery*, 45:1: January, 2019.

A dose anual equivalente em humanos foi então determinada como sendo igual a 20 mL por 60 kg de peso corporal (de acordo com as Diretrizes ISO 10993-17 e as Diretrizes da FDA para a Indústria: Estimando a Dose Máxima Terapêutica de Partida Segura em Ensaio Clínicos Iniciais com Adultos Saudáveis Voluntários). Esses resultados pré-clínicos forneceram a primeira evidência da segurança dos preenchedores de ácido hialurônico reticulados por BDDE e abriram o caminho para os primeiros estudos clínicos<sup>1</sup>.

O comportamento dos preenchedores de gel de ácido hialurônico após injeções intradérmicas tem sido amplamente relatado, evidenciando a alta tolerabilidade dos mesmos com preservação das células dérmicas e da matriz extracelular<sup>2</sup>.

A biocompatibilidade e segurança do uso de gel de ácido hialurônico reticulado com BDDE, depende, mas não exclusivamente:

- Da qualidade das matérias primas utilizadas na fabricação do gel (origem da biofermentação, conteúdo de proteína, conteúdo de endotoxinas, resíduo de metais pesados etc.), assim, o uso de hialuronato de sódio grau farmacêutico injetável, de acordo com a Farmacopeia Europeia, garante segurança e um alto nível de biocompatibilidade e segurança;
- Do reticulador escolhido (o BDDE é um dos menos tóxicos disponíveis até o momento), a quantidade utilizada e o resíduo desse material. Assim, o conteúdo inicial de BDDE e uma purificação eficaz e controlada garantem um alto nível de biocompatibilidade e segurança, sendo que o diferencial está na tecnologia da purificação no processo produtivo para garantir a retirada do excesso do agente reticulante.