



Implantes de Hidroxiapatita Cálcica - Beautyfill®

Los implantes de hidroxiapatita cálcica (HACa) están científicamente diseñados para asegurar biocompatibilidad, durabilidad, eficacia y una aplicación sencilla en los procedimientos de aumento de tejidos blandos. Tanto el implante como sus componentes han sido sometidos a rigurosas evaluaciones que han tenido por objeto establecer su seguridad y biocompatibilidad. Los implantes de HACa están conformados principalmente por partículas puras y sintéticas de hidroxiapatita, constituidas por iones de calcio y fosfato. Dado que estos iones están presentes en el cuerpo de forma natural, son inherentemente biocompatibles.

La hidroxiapatita cálcica es el componente primario de Beautyfill®. Se trata de un material biocompatible – idéntico en su composición a la porción mineral de huesos y dientes – que ha sido utilizado de forma segura durante décadas en una amplia variedad de aplicaciones clínicas, incluyendo ortopedia, cirugía plástica y reconstructiva, neurocirugía, cirugía maxilofacial, urología, odontología y otología. Su biocompatibilidad ha sido ampliamente demostrada en seres humanos para todas las aplicaciones mencionadas.

Por sus características físicas y químicas, la HACa se clasifica como una biocerámica. Se trata de una combinación de iones de calcio y fosfato cuyo resultado es una estructura fuerte y rígida. Al ser una “cerámica”, puede ser procesada de diversas formas para crear una multitud de partículas de diferentes tamaños. Los implantes desarrollados a partir de este material pueden ser densos o porosos y tener formas sólidas o laminadas, teniendo así la flexibilidad de desempeñar las funciones precisas para el resultado deseado. Al igual que los metales, polímeros y otras cerámicas, los implantes de HACa están formados por partículas submicrónicas del compuesto madre. Estas partículas son unidas mediante altas temperaturas para obtener una forma individual específica.

Dado que en la formulación de Beautyfill® las partículas de CaHA tienen una forma esférica diferenciada, éstas no se adhieren entre sí sino que forman un andamio que promueve la infiltración de las células vecinas. En Beautyfill®, una característica importante de las partículas de CaHA que aumenta su capacidad para atraer el tejido circundante hacia el implante es su porosidad. Los materiales porosos tienen una mayor superficie de contacto,



proporcionando un sistema de entramado para que el tejido proliferare dentro de la matriz del implante.

Además, estudios adicionales han demostrado que el tamaño desigual de las partículas de hidroxapatita presentes en Beautyfill® permite que se organicen de forma aleatoria, lo cual impide que los fibroblastos se infiltren fácilmente alrededor y dentro del implante para formar granulomas e induraciones. Estos hallazgos son consistentes con los resultados de la implantación de Beautyfill® en el largo plazo, los cuales demuestran una respuesta histológica débil, la presencia de una delgada cápsula fibrosa alrededor del implante y la ausencia de granulomas, induraciones y fibrosis consecutivas a las inyecciones de Beautyfill®.

El hecho de que la HACa sea una biocerámica implica que no es irritante para el cuerpo. Con el tiempo, cuando el implante empieza a experimentar fagocitosis, las partículas de hidroxapatita cálcica se convierten en iones de calcio y fosfato, los cuales son manejados por el cuerpo a través de los mecanismos homeostáticos usuales. La implantación intradérmica de gránulos densos y porosos de hidroxapatita cálcica ha sido evaluada en animales. Los estudios han demostrado una encapsulación fibrosa de las partículas de HACa en los tejidos blandos, con escasa o nula reacción inflamatoria.

Por otro lado, el vehículo, un gel derivado de la celulosa, es ampliamente utilizado en productos farmacéuticos y medicamentos inyectables. La composición de este gel lo hace altamente viscoso y elástico, lo cual minimiza el potencial de extravasación del implante a través del sitio de inyección. La literatura publicada sobre las propiedades toxicológicas de los componentes de este material sugiere que no hay evidencia para cuestionar la seguridad del gel como vehículo en este implante. Todos los ingredientes del vehículo acuoso son biocompatibles y han sido Generalmente Reconocidos como Seguros (GRAS).

Ya que en la formulación de Beautyfill® no se utilizan derivados de tejido humano o animal se tiene la seguridad de que no podrán contraerse enfermedades humanas o animales a través del material de implante. La formulación sintética de las partículas de HACa y el uso de otros ingredientes históricamente compatibles también elimina la necesidad de pruebas cutáneas, lo que permite el inicio inmediato del tratamiento.



Los estudios clínicos con implantes de HACa a nivel de vejiga urinaria han demostrado que éstos no experimentan migración. El implante se comportó como un andamio durable, flexible y biocompatible para la infiltración tisular. Los implantes a base de hidroxapatita cálcica tienen muchas de las propiedades deseables en un inyectable cutáneo, incluyendo biocompatibilidad, escasa o nula reacción inflamatoria, suavidad, facilidad de inyección con un período de recuperación mínimo, y el potencial de resultados más duraderos.

En numerosos estudios se ha demostrado que los implantes de HACa en tejidos blandos, tales como el tejido facial, se mantienen suaves y en su lugar por largos períodos de tiempo. A diferencia de los implantes a base de silicona, politetrafluoretileno (PTFE), carbón y materiales similares, las partículas de HACa experimentan degradación a través de las mismas vías metabólicas que los fragmentos óseos que quedan después de una fractura común. La respuesta celular primaria al implante es la encapsulación de las partículas de HACa, lo cual ayuda a fijar las partículas en el sitio del implante. La respuesta celular al vehículo involucra la fagocitosis por parte de macrófagos mononucleares y la biodegradación enzimática. Conforme el gel desaparece, el tejido circundante se infiltra entre las partículas de hidroxapatita cálcica para formar un implante duradero, compuesto por partículas de HACa y tejido propio del cuerpo.

Safety Assessments

Se han llevado a cabo importantes estudios para determinar la seguridad de la formulación del implante, incluyendo evaluaciones de toxicología, pruebas estandarizadas de biocompatibilidad y un estudio de tres años en animales.

Las pruebas de biocompatibilidad *in vitro* e *in vivo* conducidas sobre los implantes de HA cumplen con los requerimientos de la publicación *Evaluación Biológica de Dispositivos Médicos*. Las pruebas *in vitro* valoraron citotoxicidad, interacciones en sangre y respuestas mutagénicas. Los resultados de las pruebas indican que los implantes de hidroxapatita cálcica son hemocompatibles y no tóxicos, y que no originan una respuesta mutagénica.

Las pruebas *in vivo* fueron conducidas para evaluar fenómenos como sensibilización, irritación, reacciones sistémicas y reacción de los tejidos durante la implantación, tanto a corto como a largo plazo, así como los



aspectos de seguridad en el largo plazo. Los resultados de estas pruebas confirman que los implantes de HACa no son antigénicos, irritantes o tóxicos.

Los resultados del estudio de tres años en animales (cuello de vejiga urinaria) determinaron que el implante de hidroxapatita cálcica es amigable con los tejidos y biocompatible en todos los puntos evaluados durante el período de estudio de 36 meses. El implante formó una matriz de tejido bien definida alrededor y entre las partículas de HACa, idéntica a la del tejido presente en el área circundante. Como se esperaba, las partículas de HACa permanecieron en el sitio de inyección, sin evidencia de migración. La presencia del implante no causó alteraciones en los tejidos adyacentes y el sitio del implante se mantuvo suave y flexible, tal y como el tejido vecino, sin evidencia de osificación, calcificaciones o granulomas. La flexibilidad del sitio del implante favoreció la acción mecánica y contribuyó con la efectividad del mismo a largo plazo. No se observó invasión fibroblástica alrededor del material inyectado, solamente fue evidente la encapsulación de las partículas de HACa, tal y como se espera con base en el diseño del implante.

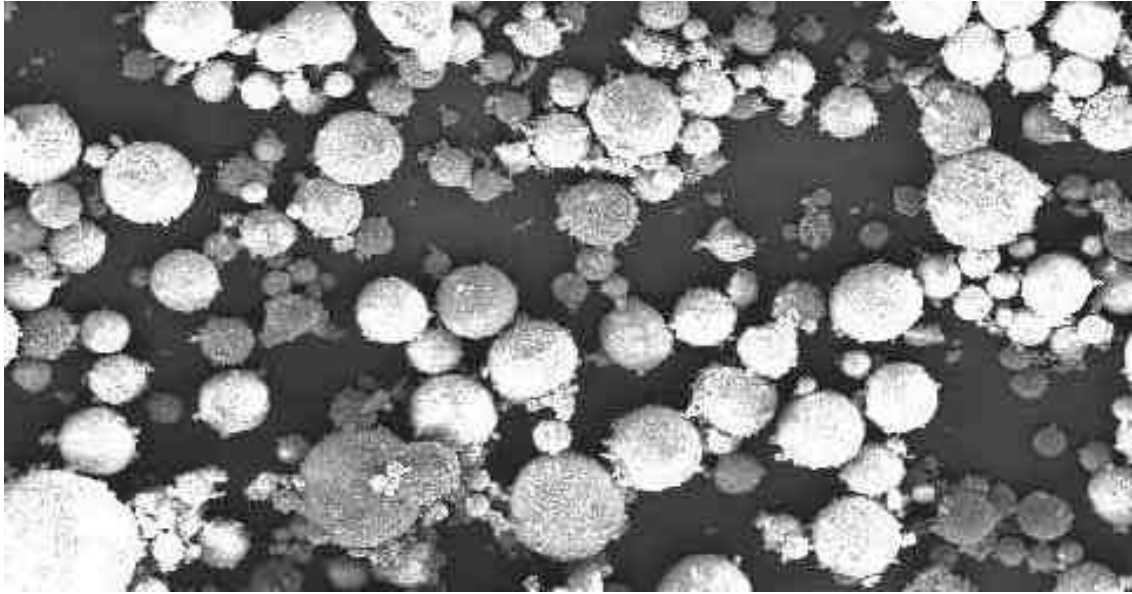
Durante los tres años por los que se prolongó este estudio, el gel acuoso utilizado como vehículo fue eliminado gradualmente mientras que las partículas de hidroxapatita cálcica permanecieron en el sitio de inyección y fueron rodeadas por un estroma fibroblástico muy fino.

En animales, las inyecciones adicionales del implante, administradas después de 6 meses en áreas previamente inyectadas con el mismo material de implante, demostraron respuestas tisulares y resultados de infiltración similares a los observados en aquellos sitios inyectados solamente una vez. Esto indica la seguridad de la re-inyección en pacientes que requieran un aumento adicional posterior, debido a cambios anatómicos u otras razones.

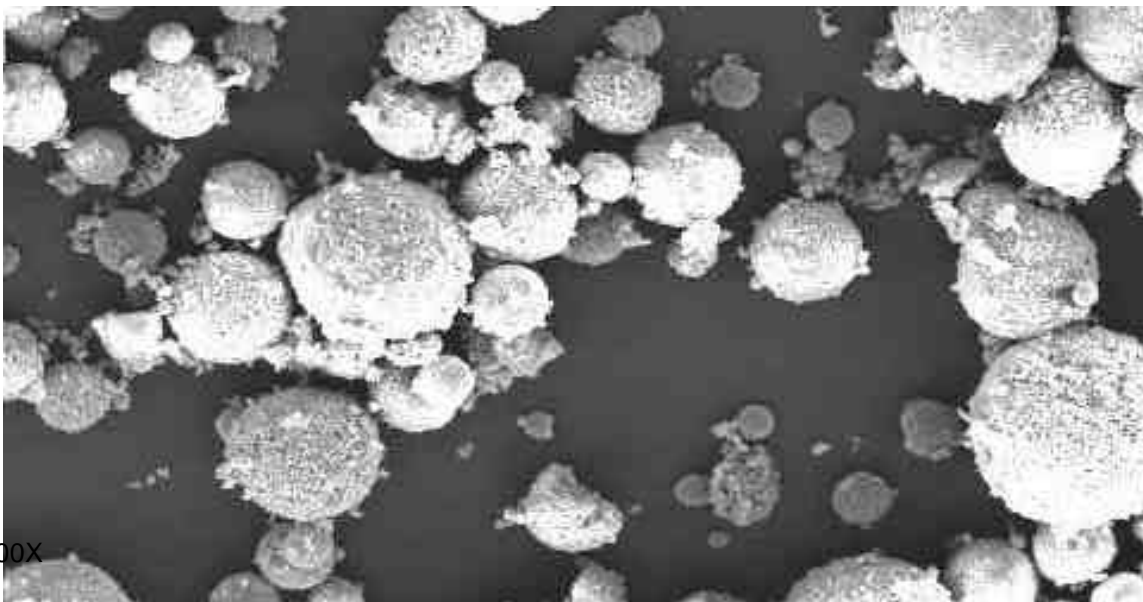
A lo largo de un período de tiempo, las partículas de hidroxapatita cálcica van experimentando degradación por disolución en el entorno acuoso. Las partículas se disuelven desde afuera hacia adentro y la unidad submicrónica remanente es reducida a iones de calcio y fosfato en el sitio de la partícula original. Estos iones son sometidos a los procesos homeostáticos normales.



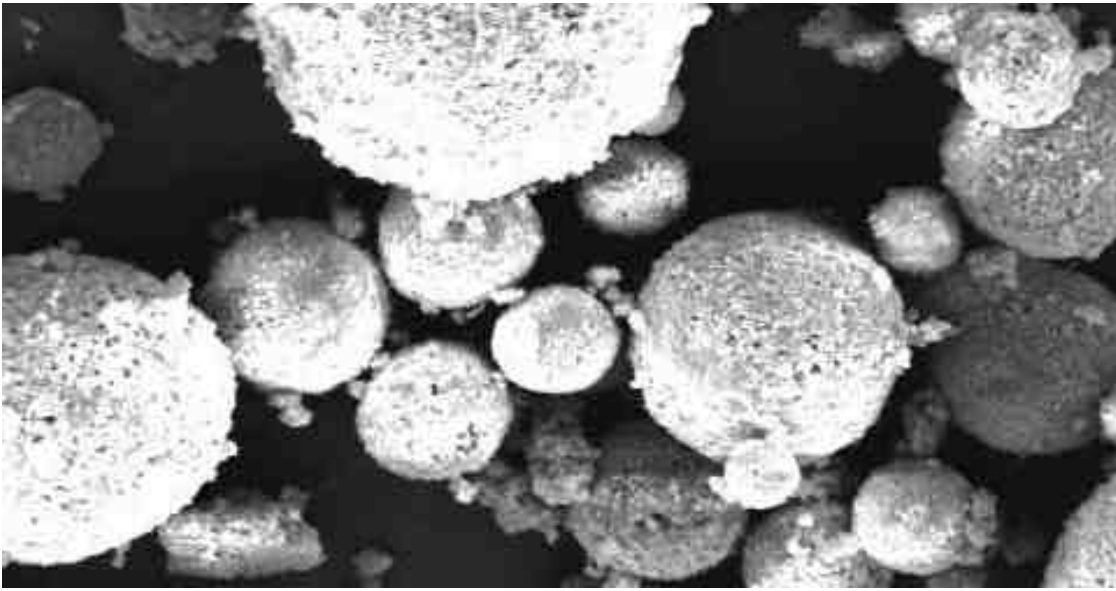
Partículas de Hidroxiapatita Cálcica: Fotos por Microscopía Electrónica



X100

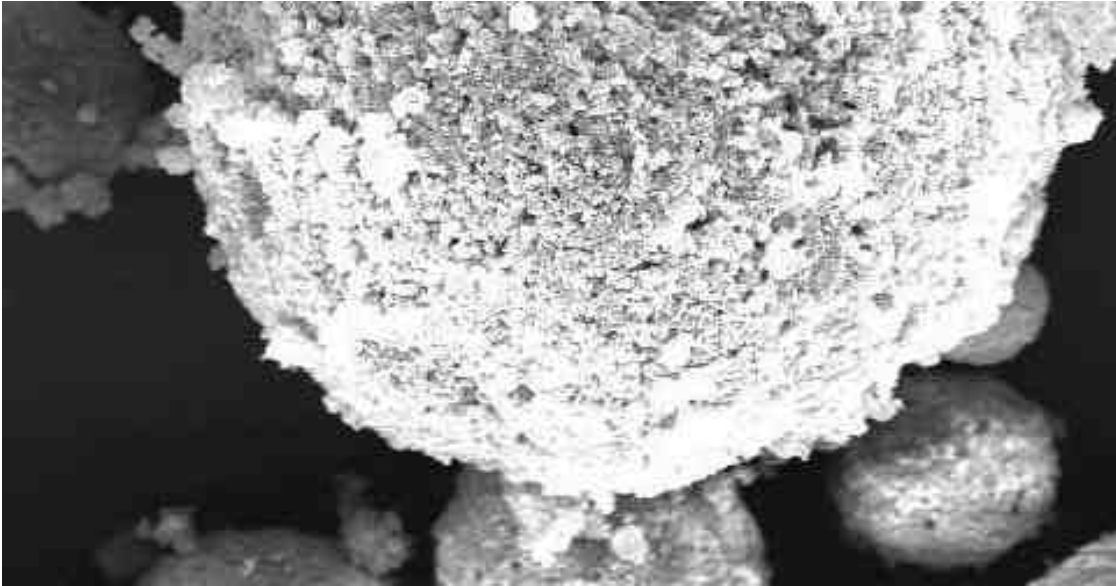


200X

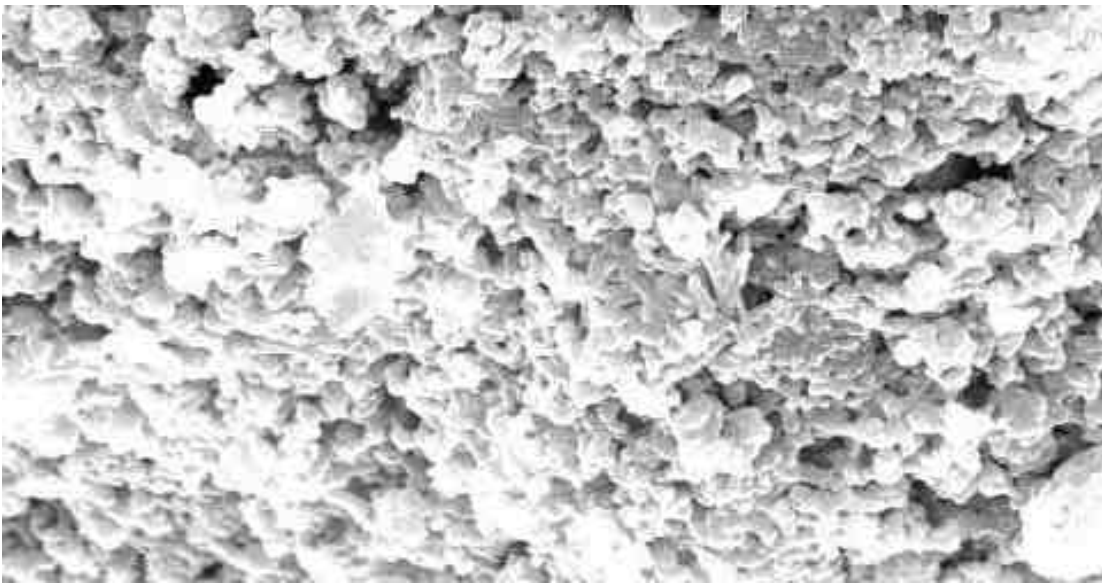


400X

800X



800X

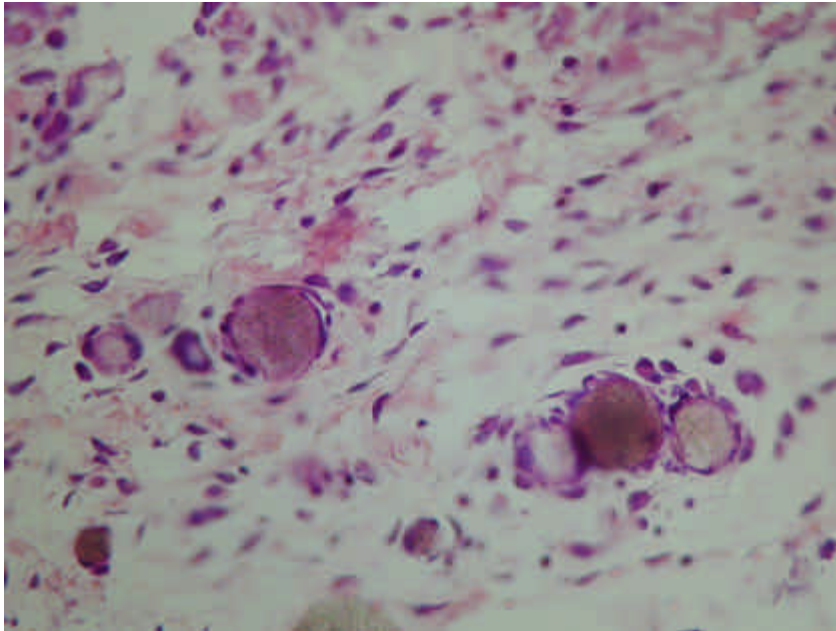


3000X

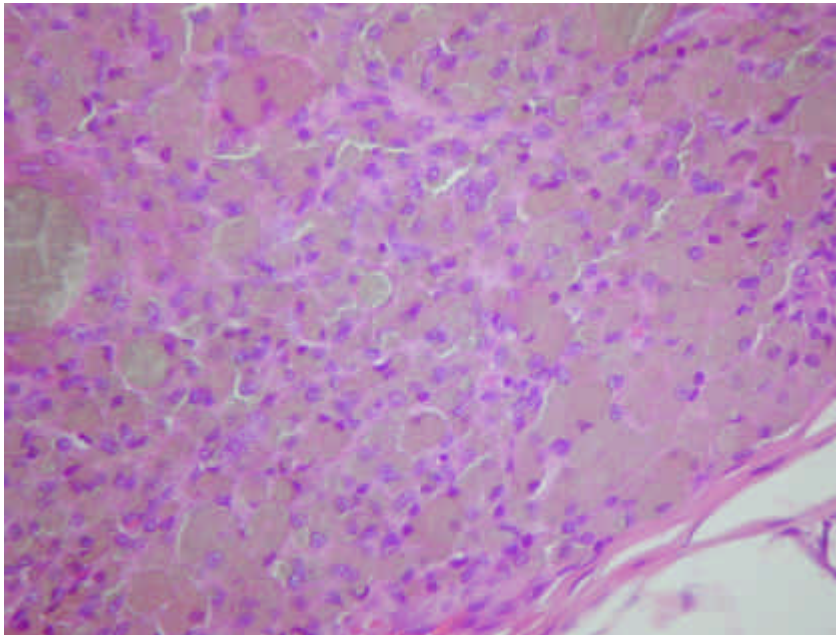


Se llevaron a cabo evaluaciones microscópicas e histopatológicas sobre los efectos locales 1 semana y 1 mes, 3 meses y 6 meses después de la implantación.

Los resultados de la implantación de Beautyfill® en el corto corto, mediano y largo plazo demuestran una respuesta histológica débil, sin una infiltración significativa de heterófilos, necrosis o degeneración tisular, lo cual pone en evidencia la biocompatibilidad del material. La reacción de encapsulación generada por la implantación del producto es apenas la suficiente para mantener el material en el sitio de implantación y evitar su migración. Los resultados de largo plazo descartan el riesgo de induraciones o granulomas consecutivos a la inyección de Beautyfill®.



Reporte a la Semana 1: Las respuestas histopatológicas en el sitio de implantación fueron débiles. Pocas células gigantes



Reporte a los 6 meses: Las respuestas histopatológicas en el sitio de implantación fueron débiles. Se observa una respuesta celular más marcada (linfocitos, macrófagos y CGM) y una menor fibrosis que con el material de referencia.



Bibliografía

1. A. DUPRAZ et al. "Long term response to particulate injectable ceramic, *J. Biomater. Res.*, **42**(3), 368-375, (1998).

Abstract disponible en:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9788498&dopt=Abstract

2. B-ALLIOT-LITHC et al. "Comparative effects of calcium hydroxide and hydroxyapatite on the cellular activity of human pulp fibroblasts in vitro", *Archs Oral Biol.*, **39**(6), 481-489, (1994).

Abstract disponible en:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8067917&dopt=Abstract

3. BELAFSKY PC , Postma GN. "Vocal fold augmentation with calcium hydroxylapatite." *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;131:351-4.

Abstract disponible en:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=15467598&dopt=Abstract

4. C.A. VAN BLITTERSWIJK, J.J. GROTE, "Biological performance of ceramics during inflammation and infection", *Clinical Review in biocompatibility*, 5, 13-43, (1998).

5. G. GRIMANDI et al, "In Vitro evaluation of a new injectable calcium phosphate material", *J. Biomater. Res.*, **39** (4), 660-666, (1998).

Abstract disponible en:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9492229&dopt=Abstract

6. H. YAMASAKI, H. SAKAI, "Osteogenic response to porous hydroxyapatite ceramics under the skin of dogs", *Biomaterials* 13, 308-312, (1992).

Abstract disponible en:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1318086&dopt=Abstract

7. HAN T, CARRANZA FA JR, KENNEY EB, "Calcium Phosphate Ceramics in Dentistry: A Review of the Literature." *J Periodont.* 1984;32:3.

8. HAVLIK RJ and the PSEF Data Committee: Hydroxyapatite. *Journal of Plastic and Reconstructive Surgery.* 2002;Vol.110, No. 4:1176-1179.



9. J. LI et al. "Evaluation of biocompatibility of various ceramic powders with human fibroblasts in vitro", *Clin Mater.*, 12, 197-201, (1993).

Abstract disponible en:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10148856&dopt=Abstract

10. LEGEROS RACQUEL Z, "Biodegradation and Bioresorption of Calcium Phosphate Ceramics". *Clinical Materials*. 1993;14:65-88.

Abstract disponible en:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10171998&dopt=Abstract

11. M. JARCHO "Calcium phosphate ceramics as hard tissue prosthetics", *Clin Orthop*. 157, 259-278, (1981).

12. MISIEK DJ, KENT JN, CARR RF. "Soft Tissue Responses to Hydroxyapatite Particles of Different Shapes," *J Oral Maxillofac Surg*. 1984;42:150-160.

Abstract disponible en:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=6321708&dopt=Abstract

13. O. GAUTHIER et al. "A new injectable calcium phosphate biomaterial for immediate bone filling of extraction sockets: a preliminary study in dogs", *J. Periodontol.* **70** (4), 375-383, (1999).

14. P. HOBAR et al. "Porous hydroxyapatite granules for alloplastic enhancement of the facial region", *Clinics in Plastic Surgery*, **27** (4), 557-569, (2000).

15. SARI, ALPER MD; YAVUZER, REHA MD; AYHAN, SUHAN MD; TUNCER, SERHAN MD; LATIFOGLU, OSMAN MD; ATABAY, KENAN MD; CELEBI, M. CEMALETTIN MD "Hard Tissue Augmentation of the Mandibular Region With Hydroxyapatite Granules." *Journal of Craniofacial Surgery*. 14(6):919-923, November 2003.

Abstract disponible en:

<http://www.jcraniofacialsurgery.com/pt/re/jcransurg/abstract.00001665-200311000-00016.htm;jsessionid=CS1IpFieO3IW6EVEB6Z3HHmDjoslgkR44Cn1KjwFbv6TB1aYPqXI!-1826700870!-949856032!9001!-1>



16. SHIMZU S. "Subcutaneous Tissue Responses in Rats to Injection of Fine Particles of Synthetic Hydroxyapatite Ceramic." *Biomedical Research*. 1988;9:95-111.
17. STEIN, J., I. ELIACHAR, H. MUNOZ-RAMIREZ, J. MYLES, AND M. STROME." Histopathologic Study of Alternative Substances for Vocal Fold Medialization." *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2000;109:221-26.
18. T. MIYAMOTO, "Tissue biocompatibility of cellulose and its derivatives", *J. Biomed. Mater. Res.*, 23, 125-133, (1989).

Abstract disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&listuids=2708402&dopt=Abstract>

19. U. RIPAMONDI, "Osteoinduction in porous hydroxyapatite implanted in heterotopic sites of different animal models", *Biomaterials*, 17, 31-35, (1996).
20. USHIDA, T. et al, eds. "Phagocytosis *in Vitro* of Hydroxylapatite Particles by Macrophages." *CRC Handbook of Bioactive Ceramics*. Vol. 2 Boca Raton: CRC Press. 301-304.
21. Y. SHIN, M. AKAO, "Tissue reactions to various percutaneous materials with different surface properties and structures", *Artificial Organs*, **21** (9), 995-1001, (1997).
22. Z. KNYCHALSKA-KARWAN et al. "Long term results of hydroxyapatite application in the treatment of periodontal osseous defects", *Front Med Biol. Eng.*, **8**(4), 239-252, (1997).
23. "Final report on the safety assessment of Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose and cellulose gum", *J. American College of Toxicology*, **5** (3) 1-59, (1986).