

# Zalety zastosowanego DVS

## w wypełniaczu z kwasu hialuronowego

### I. Przegląd czynnika sieciującego

- . Definicja agenta sieciowania
- . Rodzaje agentów sieciowania

### II. Wypełniacz kwasu hialuronowego i środek sieciujący

- . Wykorzystanie agenta Cross-Linking w programie Filler
- . Skutki uboczne agenta sieciowania

### III. DVS

- . Nieporozumienia dotyczące DVS
  - . Zalety DVS
  - . Technologia firmy BioPlus
4. Przyczyna niezbyt częstego używania

### Odniesienie

## I. Przegląd czynnika sieciowania

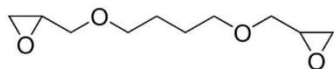
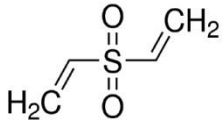
### 1. Definicja czynnika sieciowania

Środek sieciujący jest materiałem do tworzenia struktury sieciowej łączącej reakcje chemiczne z cząsteczkami polimerów liniowych.

### 2. Rodzaje czynników sieciowania

Istnieją BDDE, DVS, BCDI itp. do sieciowania kwasu hialuronowego, a BDDE jest najbardziej znanym. Środek sieciujący jest substancją toksyczną, ale jeśli jest całkowicie usieciowany, jest nieszkodliwy dla organizmu człowieka.

Z drugiej strony powoduje infekcję lub reakcję alergiczną

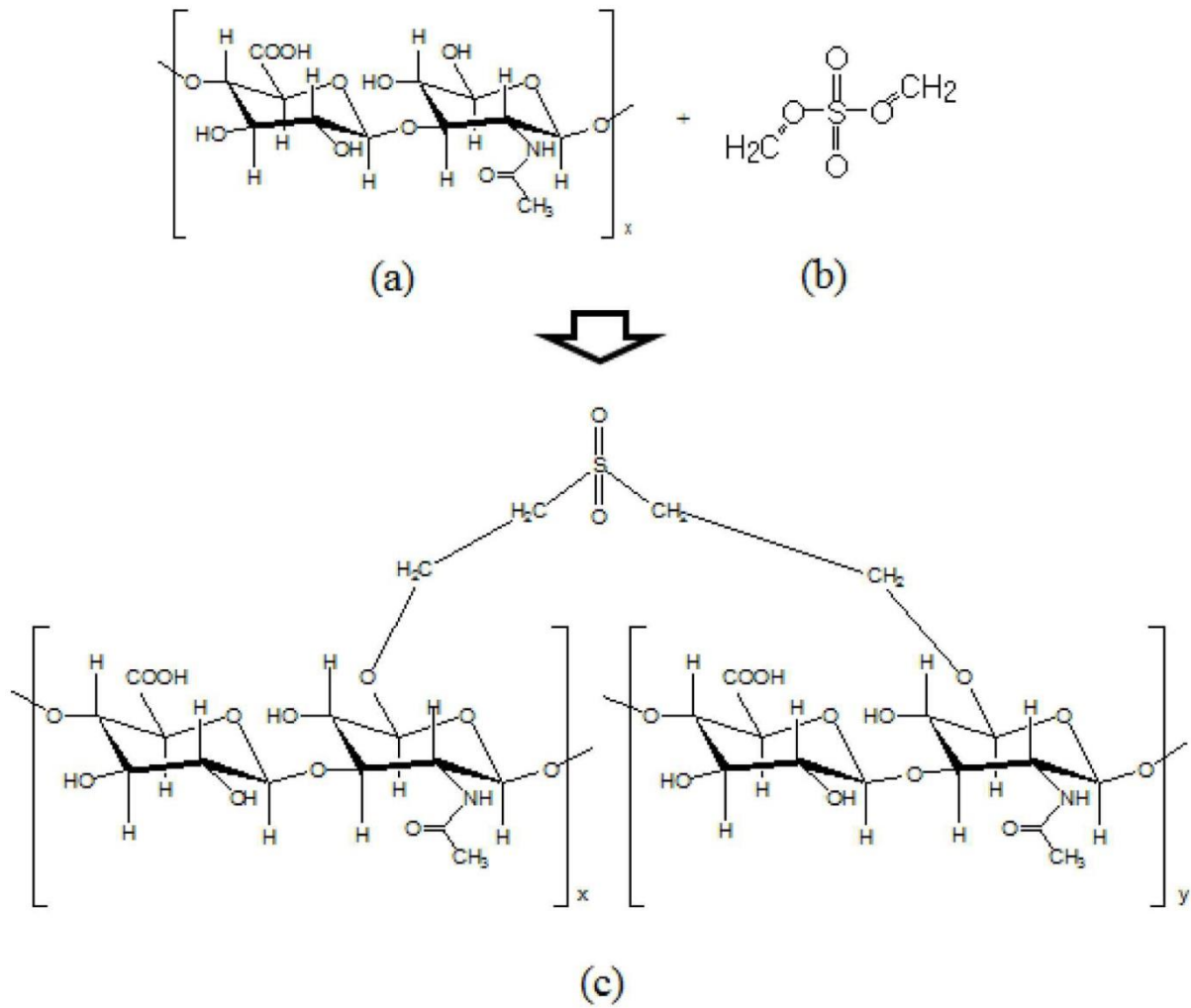
| Cross-Linking Agent | BDDE   | DVS  |
|---------------------|--|--|
| Structure           |  |  |
| Name                | 1,4-Butanediol diglycidyl ether  | Divinyl sulfone  |
| Formuła             | $C_{10}H_{18}O_4$  | $(CH_2=CH)_2SO_2$  |
| Molecular weight    | 202.25   | 118.15   |

## II. Wypełniacz kwasu hialuronowego i środek sieciujący

### 1. Wykorzystanie czynnika sieciowania w wypełniaczu

Kwas hialuronowy jest rozkładany przez naturalną hialuronidazę poprzez hydrolizę lub hydrolizę enzymatyczną. Jeśli użyjesz samego kwasu hialuronowego jako wypełniacza wstrzykniętego do ludzkiego ciała, szybko się rozłoży i zostanie wchłonięty przez organizm. (Kwas hialuronowy ma okres półtrwania 24 ~ 48 godzin od momentu wstrzyknięcia do skóry).

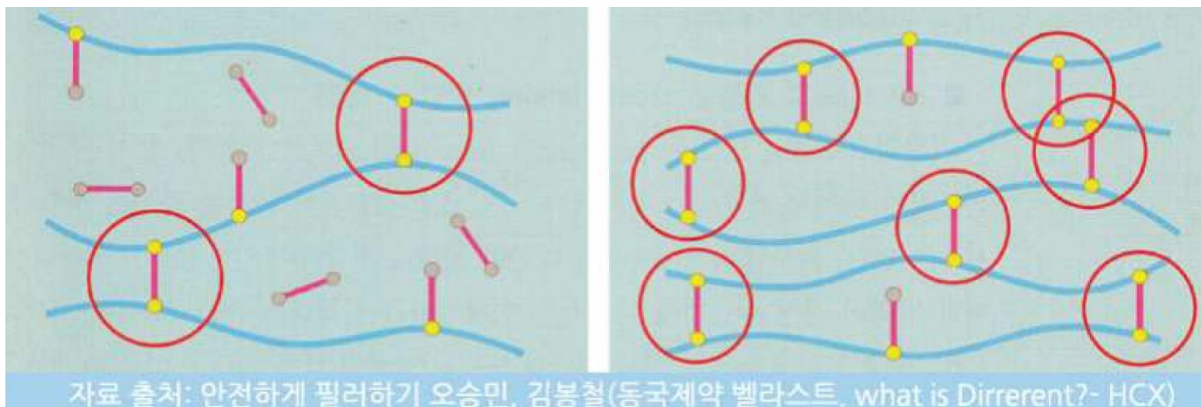
Aby uzyskać trwały wypełniacz, należy zmniejszyć tempo katabolizmu, a jednocześnie uczynić go żelem wykonującym również naprawę tkanek. Sieciowanie jest stosowane w celu modulowania wydajności rozkładu i poprawy właściwości mechanicznych. Dzięki temu materiał pozostaje podstawową właściwością kwasu hialuronowego i jest bardziej stabilny. Kiedy kwas hialuronowy (a) tworzy sieciowanie ze środkiem sieciującym (b), staje się usieciowanym kwasem hialuronowym, jak widać na poniższym obrazku.



(a) HA (b) DVS (c) Usieciowanie HA przez DVS

## 2. Skutki uboczne czynnika sieciowania

Żaden ze środków sieciujących nie może być całkowicie usieciowany. Dlatego też częściowo usieciowane środki są wprowadzane podczas procesu sieciowania. Środek sieciujący powinien być łącznikiem pomiędzy cząstkami kwasu hialuronowego. Pozostaje jednak niesieciowany (w ogóle niesieciowany) lub typu zawieszanego (połączono tylko jedną stronę). Kręgi na poniższym obrazku przedstawiają niekompletne czynniki sieciowania.



Te pozostałe środki powodują stan zapalny lub reakcję alergiczną. W przypadku jakichkolwiek środków sieciujących może powodować skutki uboczne ze względu na ilość pozostałych środków.

### III. DVS

#### 1. Nieporozumienia dotyczące DVS

Złe wrażenie DVS jest takie, że DVS jest bardziej toksyczny niż BDDE i powodował różne skutki uboczne i został wyparty z rynku wypełniaczy w przeszłości. Również ogólnie znane marki producentów wypełniaczy używają BDDE i DVS nadal nie są używane ze względu na jego silną toksyczność dla ludzi.

Każdy środek sieciujący jest materiałem toksycznym. DVS jest trochę silniejszy, ale nie oznacza to, że BDDE jest bezpieczniejsze. Niektóre wypełniacze kwasu hialuronowego usieciowane za pomocą BDDE również powodują skutki uboczne.

#### 2. Zalety DVS

DVS tworzy bardziej zwarty wynik niż BDDE ze swoją mniejszą cząsteczką. Aby porównać masę cząsteczkową każdego z nich, BDDE wynosi 202,25, CVS 118,15, a masa cząsteczkowa CVS wynosi 1/2 BDDE. W przypadku długości cząsteczki DVS wynosi 1/3 długości BDDE. Używając BDDE jako środka sieciującego, 14 atomów tworzy mostek. W przypadku DVS 5 atomów tworzy krótszy most. Zatem można oczekiwać, że sieciowanie za pomocą DVS da bardziej zwarty wynik.

#### 3. Technologia firmy BioPlus

##### **BioPlus wykorzystuje wyłącznie środek sieciujący o wysokiej czystości**

Średnia czystość BDDE (dla sieciowania) wynosi ogólnie około 95%, ale BioPlus używa DVS o czystości ponad 97% do procesu sieciowania. Przy zastosowaniu czystego czynnika można oczekiwać produktu wysokiej jakości o dużej szybkości sieciowania.

##### **Brak pozostałości czynnika sieciowania**

Nie ma związku z tym, który środek sieciujący został użyty, aby spowodować toksyczny produkt. Każdy środek ma silną toksyczność, ale obecność nieusieciowanego środka bezpośrednio wpływa na bezpieczeństwo produktu. Opracowaliśmy technologię MDWO (technologia Multiple Degree Wash-Out) i zastosowaliśmy ją w procesie, a proces ten pozwala na całkowite usunięcie komponentów DVS. W rezultacie nieusieciowany DVS nie jest w ogóle wykrywany za pomocą powszechnie stosowanych metod analitycznych, które są obecnie powszechnie stosowane. Bezpieczeństwo i skuteczność naszych produktów zostało sprawdzone nie tylko poprzez prosty test resztkowy DVS, ale także poprzez testy bezpieczeństwa biologicznego i badania kliniczne. Ponieważ wszystkie niezbędne i wystarczające warunki bezpieczeństwa zostały spełnione, możliwe było uzyskanie aprobaty KFDA i certyfikacji CE z 4 th Urządzenie medyczne klasy.

BYFOND ASIAN HUB FORWARD GLOBAL WORLD

## TEST REPORT

98, Goryuwon-ro, Gwacheon-si, Gyeonggi-do, 13163, Rep. of KOREA TEL: 82-2-7584-8011 FAX: 82-2-2694-1099

Report No : MSK-000344 Receipt Date : 2017.03.16  
 Representative : Sejong Hyungha Test Completion Date : 2017.03.16  
 Company name : BioPlus Co., Ltd.  
 Address : 5F, Geobong Bldg., 227 Dogok-ro, Gangnam-gu, Seoul 06231, Korea  
 Sample name : DENE3 300 (LOT: FDBMGKK170001)

| TEST ITEM                          | UNIT  | SAMPLE | RESULT       | TEST METHOD   |
|------------------------------------|-------|--------|--------------|---------------|
| Residual solvent : Divinyl sulfone | mg/kg | -      | Not Detected | By the client |

\* GC/MS : Gas chromatograph mass spectrometer  
 - Test period : Mar. 16  
 - Assesment : Package of ...  
 - Usage of Residual Solvent

NOTE : 1. The test result is for the client and do not use for other purpose.  
 2. This test report shall be used only within the purpose of its defined usage and shall not be used for public relation, advertisement and lawsuit.  
 3. This test report is only valid when printed on KTR original report paper with hologram and when re-issued by KTR. The copy and the electronic file of the test report are only for reference.

| TEST ITEM                          | UNIT  | SAMPLE | RESULT       | TEST METHOD   |
|------------------------------------|-------|--------|--------------|---------------|
| Residual solvent : Divinyl sulfone | mg/kg | -      | Not Detected | By the client |

2017.03.16.  
**Korea Testing & Research Institute**  
 President *Byun, Jong-Ryeop*

1 of Total : 1 Page(s)

KTR-QP-109-F01-06(03) AIZB 8.78(1)

**KTR** KOREA TESTING & RESEARCH INSTITUTE

Ujawniono kilka problemów, takich jak opóźniona nadwrażliwość poprzez zwiększenie szybkości sieciowania za pomocą BDDE. Pomimo wysokiego wskaźnika sieciowania DVS nie wystąpiły żadne skutki uboczne związane z sieciowaniem od 2010 roku, kiedy BioPlus rozpoczęło eksport.

#### 4. Przyczyna niezbyt częstego używania

DVS jest trudniejszy do mostkowania i mycia niż BDDE. Na świecie jest tylko kilka firm, które mogą łączyć technologię DVS, a BioPlus jest jedynym w Korei.

| Marka                                | Kraj   | Firma   |
|--------------------------------------|--------|---|
| Aquifill<br>SkinPlus-HYAL<br>HyalDew | Korea  | BioPlus   |
| Prevelle<br>Captique<br>Hylaform     | USA    | Inamed Corporation and Genzyme Corporation<br>(Allergan takes over) |
| Essederm                             | Canada | ReCosmo Medical   |
| Revitajal<br>Auralya                 | Wlochy | IRA Instituto Recherche Applicate                                   |
| Varioderm                            | Niemcy | Adoderm   |

## Odniesienia

- Stern R. Hyaluronan catabolism: a new metabolic pathway. *Eur J Cell Biol.* 2004;83:317-25. [PubMed]
- L. Ambrosio, A. Borzacchiello, P. A. Netti, and L. Nicolais. "Properties of new materials: rheological study on hyaluronic acid and its derivative solutions." *Journal of Macromolecular Science-Pure and Applied Chemistry.* vol. 36. no. 7-8, pp. 991-1000, 1999. [View at Google Scholar](#) [View at Scopus](#)
- G. D. Monheit and K. M. Coleman. "Hyaluronic acid fillers." *Dermatologic Therapy.* vol. 19. no. 3. pp. 141-150. 2006. [View at Publisher](#) [View at Google Scholar](#) [View at Scopus](#)
- R. D. Price, M. G. Berry, and H. A. Navsaria. "Hyaluronic acid: the scientific and clinical evidence." *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery.* vol. 60, no. 10. pp. 1110-1119, 2007. [View at Publisher](#) [View at Google Scholar](#) [View at Scopus](#)
- S. L. Matarasso, J. D. Carruthers, and M. L. Jewell. "Consensus recommendations for soft-tissue augmentation with nonanimal stabilized hyaluronic acid (Restylane)." *Plastic & Reconstructive Surgery* vol. 117, no. 3, pp. 3S-34S, 2006. [View at Publisher](#) [View at Google Scholar](#) [View at Scopus](#)
- A. Tezel and G. H. Fredrickson. "The science of hyaluronic acid dermal fillers." *Journal of Cosmetic and Laser Therapy,* vol. 10. no. 1, pp. 35-42, 2008. [View at Publisher](#) [View at Google Scholar](#) [View at Scopus](#)
- U. B. G. Laurent and R. K. Reed. "Turnover of hyaluronan in the tissues," *Advanced Drug Delivery Reviews,* vol. 7, no. 2, pp. 237-256, 1991. [View at Publisher](#) [View at Google Scholar](#) [View at Scopus](#)
- A. Almond, "Hyaluronan," *Cellular and Molecular Life Sciences.* vol. 64, no. 13. pp. 1591-1596, 2007. [View at Publisher](#) [View at Google Scholar](#) [View at Scopus](#)
- L. Mayol, M. Biondi, L. Russo, B. M. Malle, K. Schwach-Abdellaoui, and A. Borzacchiello. "Amphiphilic hyaluronic acid derivatives toward the design of micelles for the sustained delivery of hydrophobic drugs," *Carbohydrate Polymers.* vol. 102, no. 1, pp. 110-116. 2014. [View at Publisher](#) [View at Google Scholar](#) [View at Scopus](#)