

Є.В. Лебедєв, Н.А. Галатенко, Р.А. Рожнова, Д.В. Кулєш

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України, Київ

ОРГАНІЗАЦІЯ СЕРІЙНОГО ВИРОБНИЦТВА ВІТЧИЗНЯНОГО БІОЛОГІЧНО АКТИВНОГО КЛЕЮ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ В МЕДИЦИНІ



Розроблено новий вітчизняний біологічно активний медичний клей, призначений для імплантації та пластики дефектів м'яких тканин та кісток, склеювання або фіксації м'яких тканин та кісток, а також для прискорення процесу регенерації. Проведено комплексні медико-біологічні дослідження, доклінічні, клінічні та кваліфікаційні випробування, розроблено технічну документацію, проведено її реєстрацію/узгодження. В процесі виконання науково-технічного проекту організовано серійне виробництво клею медичного на базі відділу полімерів медичного призначення Інституту хімії високомолекулярних сполук НАН України.

Ключові слова: клей, фолієва кислота, біологічна активність, біосумісність, медицина, регенерація.

АКТУАЛЬНІСТЬ ТА РЕЗУЛЬТАТИ ВИКОНАННЯ НАУКОВО-ТЕХНІЧНОГО ПРОЕКТУ

Для проведення оперативних хірургічних, реконструктивних та пластичних операцій необхідні клейові композиції (адгезиви), призначені для пластики, склеювання та фіксації м'яких тканин, кісток, клаптів шкіри. Використання клейових синтетичних композицій з високими адгезійними властивостями дозволить замінити традиційні методи фіксації (ушивання), відкрити нові можливості удосконалення техніки та якості хірургічних операцій, що приведе до скорочення терміну їх проведення та зниження показника частоти ускладнень більше ніж на 30 %. Медичні адгезиви допоможуть уникнути деформації та стиснення судин і тканин при операціях, підвищать міцність з'єднань, скоротять час, необхідний для гемостазу, зменшать втрату крові, прискорять періоди медичної та соціальної реабілітації хворих.

В процесі виконання науково-технічного проекту «Організація серійного виробництва вітчизняного біологічно активного клею для використання в медицині» розроблено технологічний регламент дослідно-промислового виробництва, проведено напрацювання установчої серії клею медичного для проведення доклінічних, клінічних та кваліфікаційних випробувань.

Клей медичний — це трикомпонентна система, яка складається з *клейової основи* (олігоетеруретандіізоціанат), *прискорювача полімеризації* та *біологічно активного наповнювача* — фолієвої кислоти. В умовах вологого середовища операційної рани клей спінується, утворюючи дрібнопористу еластичну масу. За рахунок цього полімер має розвинену поверхню і велику площу контакту з тканинами організму, характеризується високою біосумісністю, не чинить токсичного та алергічного впливів на оточуючі тканини. Пролонгована місцева дія фолієвої кислоти, введеної до складу клейової основи, сприяє прискоренню регенераторних

процесів у місці використання клею. При використанні клеїв медичний утворює клейовий шов, який міцно утримує з'єднані тканини на всіх етапах загоєння рани і формування сполучнотканинного рубця.

Клей медичний ТУ У 21.2-05417041-024:2013 пройшов доклінічні випробування в Науковому центрі превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки ім. Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України. За результатами випробувань було встановлено, що клей медичний ТУ У 21.2-05417041-024:2013 безпечний для застосування згідно з інструкцією використання та може бути рекомендований до реєстрації як медичний виріб. За результатами державної санітарно-епідеміологічної експертизи отримано висновок на виріб клеїв медичний ТУ У 21.2-05417041-024:2013. Дослідні зразки виробу клеїв медичний ТУ У 21.2-05417041-024:2013 пройшли клінічні випробування в Національній медичній академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупіка. За результатами клінічних випробувань встановлено, що виріб клеїв медичний є безпечним, може використовуватися за призначенням та відповідає сучасним вимогам медичної практики. Для реєстрації медичного виробу в Державній службі України з лікарських засобів були проведені кваліфікаційні випробування, за результатами яких встановлено, що клей медичний ТУ У 21.2-05417041-024:2013 придатний до застосування.

За результатами проведених доклінічних, клінічних та кваліфікаційних випробувань здійснено реєстрацію виробу клеїв медичний ТУ У 21.2-05417041-024:2013 в Державній службі України з лікарських засобів МОЗ України та отримано Свідоцтво про державну реєстрацію медичного виробу № 13329/2013 від 27.06.2014 р., узгоджено (перевірено) ТУ У 32.5-05417041-022:2013 в Державному підприємстві Всеукраїнський державний науково-виробничий центр стандартизації, метрології, сертифікації (ДП «Укрметрестандарт»).

Таким чином, проведені комплексні медико-біологічні дослідження, доклінічні, клінічні та

кваліфікаційні випробування, розробка технічної документації та її реєстрація/узгодження дозволили організувати серійне виробництво клеїв медичного на базі відділу полімерів медичного призначення Інституту хімії високомолекулярних сполук НАН України.

СУБ'ЄКТИ ВИКОРИСТАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ПРОЕКТУ

Потенційними споживачами клеїв медичного можуть бути лікарні, інститути та навчальні установи МОЗ України, які мають профільні кафедри в амбулаторно-поліклінічних закладах та проводять оперативні хірургічні, реконструктивні та пластичні операції.

Вітчизняні та зарубіжні аналоги клеїв медичного

Існуючими аналогами запропонованої нами розробки є тканинні клеї біологічного та синтетичного походження. Найбільше поширення серед біологічних тканинних клеїв отримали композиції з використанням фібрину [1, 2]. В основному, фібринові клеї використовуються хірургами при порожнинних операціях, проте їх застосування обмежене з ряду причин. *По-перше*, шви, склеєні фібриновими клеями, не витримують великої напруги, *по-друге* — до їх складу входить біологічний матеріал, що пов'язано з потенційною можливістю вірусного зараження. І нарешті, виготовлення фібринових клеїв дуже дороге.

Найбільш поширеними до теперішнього часу синтетичними клеями були ціаноакрилатні клейові композиції [2–5]. Основу таких клеїв складають ефіри ціаноакрилової кислоти. Вони відрізняються високою реакційною здатністю і швидко полімеризуються на повітрі. Перші ціаноакрилати, які використовували в клініці, — метил-2-ціаноакрилат і етил-2-ціаноакрилат. Ці клеї викликали гостру запальну реакцію тканин. Ще один клей — бутил-2-ціаноакрилат — характеризувався задовільними адгезивними властивостями і менш вираженою тканинною токсичністю. Зазначений клей був

дозволений до використання в Канаді, Європі і Японії, де він широко використовується в травматології і хірургії упродовж останніх 20 років (торгові назви «Gluestitch», «Liquiderm», «Nexaband»). Відома модифікація ціаноакрилатів — октил-2-ціаноакрилат з торговою назвою «Dermabond» [6, 7]. «Dermabond» — найбільш сучасний з ціаноакрилатних клеїв, позбавлений багатьох недоліків своїх попередників, проте має дуже високу вартість для широкого використання в Україні.

Недоліками ціаноакрилатних клеїв є:

- ✦ гідрофобність композиції та необхідність висушування поверхні перед застосуванням (у ряді випадків — агресивними осушувачами);
- ✦ загальна і місцева токсичність;
- ✦ екзотермічні ефекти при полімеризації клею, що порушує локальний тепловий баланс і може призвести до опіку тканин, некротичних явищ, посилення спаєчного процесу і запально-інфільтративних змін в оточуючих тканинах;
- ✦ наявність в клейовій композиції токсичних пластифікаторів типу дибутилфталату;
- ✦ надмірно висока швидкість затвердіння клейової плівки і, в результаті, слабка адгезія до тканин, що може призвести до відторгнення клейової плівки в ранній післяопераційний період з відновленням кровотечі або порушенням герметичності ран;
- ✦ недостатня еластичність полімеризованої плівки, що порушує функціональну активність рухливих органів;
- ✦ тривалий період біодеградації — понад 1,5 років.

Перераховані вище недоліки адгезивів для склеювання м'яких тканин обмежують можливість їх застосування в хірургії і зумовлюють пошук нових тканинних клеїв на іншій полімерній основі [8].

Найбільш близьким аналогом за своїм складом та призначенням до клею медичного ТУ У 21.2-05417041-024:2013 є клей латексний тканинний, який випускається членом Асоціації підприємств медичної промисловості



Клей медичний

«Північ—Захід» (Росія, Санкт-Петербург) для герметизації анамностозів і ушивання ран порожнинних органів, зупинки паренхіматозних кровотеч і покриття поверхонь ран паренхіматозних органів [9]. Клей характеризується високою адгезією до живої тканини, біосумісністю, гідрофільністю та здатністю до біодеградації, має бактерицидні та гемостатичні властивості. Але клей латексний тканинний не стимулює регенераторні процеси, не може бути використаний для пломбування тканинних дефектів. Крім того, він надто дорогий.

Основні переваги клею медичного ТУ У 21.2-05417041-024:2013

Розроблений нами клей медичний — це композиційний матеріал на основі сітчастого поліуретану, який принципово відрізняється за складом від існуючих зарубіжних і вітчизняних аналогів, позбавлений недоліків описаних вище клеїв, характеризується високою адгезією до живих тканин, гідрофільністю, полімеризується протягом 5 хв в умовах операційної рани, утворюючи еластичну дрібнопористу губку, яка не деформує оточуючі тканини і не порушує їх функціональної активності, утворює клейовий шов, який міцно утримує з'єднані тканини на всіх етапах загоєння рани і формування сполучнотканинного рубця (міцність склеювання), стимулює регенераторні процеси. Для цього клею характерна відсутність ток-

сичної та канцерогенної дії, висока біосумісність, здатність до біодеградації під впливом внутрішнього середовища організму. Однією з основних переваг клею є його більш низька вартість в порівнянні з закордонними аналогами.

Пропозиції щодо практичного впровадження результатів проекту

Клей медичний ТУ У 21.2-05417041-024:2013 (див. рисунок) може знайти широке використання в щелепно-лицевій, пластичній, реконструктивній хірургії, ортопедії та онкології. Впровадження в медичну практику клею медичного дозволить повністю або частково відмовитися від закупівлі його аналогів за кордоном, що заощадить державні кошти, буде сприяти розвитку та підтримці вітчизняного виробництва, його конкурентоспроможності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Saltz R. Experimental and clinical applications of fibrin glue // *Plast. & Reconstr. Surg.* — 1991. — V. 88. — № 6. — P. 1005–1015.
2. Forseth M., O'Grady K., Toriumi D.M. The current status of cyanoacrylate and fibrin tissue adhesives // *J. Long Term. Eff. Med. Implants.* — 1992. — V. 2. — № 4. — P. 221–33.
3. Toriumi D.M., Bagal A.A. Cyanoacrylate tissue adhesives for skin closure in the outpatient setting // *Otolaryngologic Clinics of North America.* — 2002. — V. 35. — № 1. — P. 103–118.
4. Trott A.T. Cyanoacrylate tissue adhesives: An advance in wound care // *JAMA.* — 1997. — V. 277. — P. 1559–1560.
5. Малыгина Н.А. Цианакрилатные клеевые композиции // *Вестник Алтайского государственного аграрного университета.* — 2003. — № 1. — С. 143–145.
6. Toriumi D.M. Use of octyl-2-cyanoacrylate for skin closure in facial plastic surgery // *Plast. & Reconstr. Surg.* — 1998. — V. 102. — № 6. — P. 2209–2219.
7. Singer A.J., Thode H.C. A review of the literature on octylcyanoacrylate tissue adhesive // *Am. J. Surg.* — 2004. — V. 187. — № 2. — P. 238–248.
8. Spotnitz W.D., Falstrom J.K., Rodeheaver G.T. The role of sutures and fibrin sealant in wound healing // *Surgical Clinics of North America.* — 1996. — V. 77. — № 3. — P. 651–669.
9. Попов В.А., Сиротинкин Н.В., Головаченко В.А. Латексный тканевый клей и его применение в хирургии // *Полимеры и медицина.* — СПб, 2(1)/2006. — С. 25–26.

REFERENCES

1. Saltz R. Experimental and clinical applications of fibrin glue. *Plast. & Reconstr. Surg.* 1991, 88(6): 1005–1015.
2. Forseth M., O'Grady K., Toriumi D.M. The current status of cyanoacrylate and fibrin tissue adhesives. *J. Long Term. Eff. Med. Implants.* 1992, 2(4): 221–33.
3. Toriumi D.M., Bagal A.A. Cyanoacrylate tissue adhesives for skin closure in the outpatient setting. *Otolaryngologic Clinics of North America.* 2002, 35(1): 103–118.
4. Trott A.T. Cyanoacrylate tissue adhesives: An advance in wound care. *JAMA.* 1997. V. 277: 1559–1560.
5. Malygina N.A. Cianakrilatnye kleevye kompozicii. *Vestnik Altajskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta.* 2003. N 1: 143–145 [in Russian].
6. Toriumi D.M. Use of octyl-2-cyanoacrylate for skin closure in facial plastic surgery. *Plast. & Reconstr. Surg.* 1998, 102(6): 2209–2219.
7. Singer A.J., Thode H.C. A review of the literature on octylcyanoacrylate tissue adhesive. *Am. J. Surg.* 2004, 187(2): 238–248.
8. Spotnitz W.D., Falstrom J.K., Rodeheaver G.T. The role of sutures and fibrin sealant in wound healing. *Surgical Clinics of North America.* 1996, 77(3): 651–669.
9. Popov V.A., Sirotinkin N.V., Golovachenko V.A. Lateksnyj tkanevyj klej i ego primenenie v hirurgii. *Polimery i medicina.* SPb, 2(1)/2006: 25–26.

Е.В. Лебедев, Н.А. Галатенко, Р.А. Рожнова, Д.В. Кулеш

Институт химии высокомолекулярных соединений НАН Украины, Киев

ОРГАНИЗАЦИЯ СЕРИЙНОГО ПРОИЗВОДСТВА ОТЕЧЕСТВЕННОГО БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО КЛЕЯ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В МЕДИЦИНЕ

Разработан новый отечественный биологически активный медицинский клей, предназначенный для имплантации и пластики дефектов мягких тканей и костей, склеивания или фиксации мягких тканей и костей, а также для ускорения процесса регенерации. Проведены комплексные медико-биологические исследования, доклинические, клинические и квалификационные испытания, разработана техническая документация, проведена ее регистрация/согласование. В ходе выполнения научно-технического проекта организовано серийное производство медицинского клея на базе отдела полимеров медицинского назначения Института химии высокомолекулярных соединений НАН Украины.

Ключевые слова: клей, фолиевая кислота, биологическая активность, биосовместимость, медицина, регенерация.

Ye.V. Lebedev, N.A. Galatenko, R.A. Rozhnova, D.V. Kulesh

Institute of Macromolecular Chemistry,
NAS of Ukraine, Kyiv

SERIAL PRODUCTION OF DOMESTIC
BIOLOGICALLY ACTIVE GLUE FOR USE
IN MEDICINE

New domestic biologically active medical glue designed for implantation and plasty of soft tissues and bones, bonding or fixation of soft tissues and bones, as well as accelerating the regeneration process is developed. Comprehensive

biomedical research, preclinical, clinical, and qualification tests are carried out. Technical documentation is developed, its registration/approval is made. In the course of implementation of scientific-technical project serial production of medical glue based on the Department of polymers of medical appointment of the Institute of Macromolecular Chemistry of the NAS of Ukraine is organized.

Keywords: glue, folic acid, biological activity, biocompatibility, medicine, regeneration.

Стаття надійшла до редакції 19.06.15