



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 156 140** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) МПК<sup>7</sup> **A 61 L 24/00, C 09 J 4/04**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **99124156/14, 17.11.1999**

(24) Дата начала действия патента: **17.11.1999**

(46) Опубликовано: **20.09.2000**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **SU 253298 A, 25.11.1970. SU 507313 A, 05.05.1976. SU 1688887 A1, 07.11.1991. RU 2005494 C1, 15.01.1994. RU 2028158 C1, 11.04.1995. DE 3635453 A, 11.02.1988. EP 0279118 A, 24.08.1998.**

Адрес для переписки:

**630090, г.Новосибирск, пр. Академика  
Лаврентьева 5, Институт катализа им. Г.К.  
Борескова, патентный отдел, Юдиной Т.Д.**

(71) Заявитель(и):

**Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН**

(72) Автор(ы):

**Толстикова А.Г.,  
Толстикова Г.А.,  
Воробьева А.И.,  
Марченко В.Т.,  
Кривошапкин А.Л.**

(73) Патентообладатель(ли):

**Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН**

(54) КЛЕЙ МЕДИЦИНСКИЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно разработке материалов для хирургии, обладающих противовоспалительными свойствами. Клей медицинский содержит в качестве клеящего начала этиловый эфир 2-цианакриловой кислоты, дополнительно он содержит в качестве противовоспалительной добавки 1,1-диоксотетрагидро-1λ-тиофен-3-иловый

эфир 2-метилакриловой кислоты, в качестве пластификатора бутиловый или гексиловый эфир акриловой кислоты, компоненты берут в определенном соотношении. Клей медицинский обеспечивает надежный гемостаз и герметичность раневых поверхностей при выполнении операций на паренхиматозных и полых органах и обладает повышенной эластичностью клеевой пленки.



RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 156 140** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) Int. Cl.<sup>7</sup> **A 61 L 24/00, C 09 J 4/04**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **99124156/14, 17.11.1999**

(24) Effective date for property rights: **17.11.1999**

(46) Date of publication: **20.09.2000**

Mail address:

**630090, g.Novosibirsk, pr. Akademika  
Lavrent'eva 5, Institut kataliza im. G.K.  
Boreskova, patentnyj otdel, Judinoj T.D.**

(71) Applicant(s):

**Institut kataliza im. G.K. Boreskova SO RAN**

(72) Inventor(s):

**Tolstikov A.G.,  
Tolstikov G.A.,  
Vorob'eva A.I.,  
Marchenko V.T.,  
Krivoshapkin A.L.**

(73) Proprietor(s):

**Institut kataliza im. G.K. Boreskova SO RAN**

(54) **MEDICINAL GLUE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, surgery. SUBSTANCE: invention relates to development of materials showing anti-inflammatory properties. Medicinal glue has 2-cyanoacrylic acid ethyl ester as glueing component and 2-methylacrylic acid 1,1-dioxotetrahydro-1-thiophene-3-yl ester as an anti-inflammatory addition and acrylic acid butyl or

hexyl ester as plasticizing agent and these components are taken in the definite ratio. Medicinal glue provides safety hemostasis and hermetic nature of wound surfaces in operations in parenchymatous and hollow organs. EFFECT: improved quality and properties of glue, enhanced elasticity of glue film. 1 cl, 5 ex

RU 2 1 5 6 1 4 0 C 1

RU 2 1 5 6 1 4 0 C 1

Изобретение относится к области медицины, а именно к разработке новых клеевых материалов для хирургии, обладающих противовоспалительными свойствами и способных обеспечивать надежный гемостаз и герметичность раневых поверхностей при выполнении операций на паренхиматозных и полых органах и может быть использовано для герметизации швов в желудочно-кишечной и сосудистой хирургии, для склеивания костей, для частичной замены шовного материала в травматологии и ортопедии при соединении краев кожной раны, для реставрации мышечных тканей и сухожилий после спортивных травм.

Современный этап развития хирургии характеризуется разработкой принципиально новых методик оперативных вмешательств. Этому способствует широкое внедрение в медицинскую практику новой аппаратуры и инструментария. Для проведения гемостаза в хирургии широко используются диатермокоагуляция, лучи лазера, потоки плазмы. Однако, применяемые физические методы, помимо перечисленных положительных качеств, обладают определенными недостатками: вызывают большую зону коагуляционного некроза, ожоги окружающих тканей за пределами поврежденного участка органа, не всегда безопасны для хирурга и пациента. Существенный вклад в развитие новых технологий хирургических вмешательств был сделан благодаря использованию синтетических клеев, приготовленных на основе эфиров  $\alpha$ -цианакриловой кислоты (Коршак В.В., Полякова А.М., Шапиро М. С. Цианакрилатный клей и его применение. Журн. ВХО им. Менделеева, 1969, 14, (1), с. 52-55; Шапиро М.С. Цианакрилатные клеи в травматологии и ортопедии. М. Медицина. 1976).

Известны следующие клеевые композиции, используемые в хирургической практике: "Истмен-адгезив-910" (США), "Гистокол Т-110" (Германия), "Акутон" (Польша), "Афон-2" и "Цианобод" (Япония). Из отечественных аналогов прошли экспериментальную и клиническую апробацию медицинские клеи "МК-2" (ТУ 64-7-66-80), "МК-6", "МК-8", "МК-9", "МК-14И", "Циакрин СО-4", "Циакрин ЭО" (ТУ 6-09-30-76). Перечисленные клеевые композиции содержат в качестве клеящей компоненты эфиры (этиловый, н-бутиловый, 2-октиловый) 2-цианакриловой кислоты.

В качестве прототипа использован клей "Клей медицинский МК-6" (ТУ 64-3-138-77), как наиболее близкий по технической сущности (клей содержит 85% этилового эфира 2-цианакриловой кислоты и 15% поливинилацетата) и получаемому результату к изобретению.

Указанные клеевые композиции используют в хирургии для склеивания при резекции легких, разрезов почечных лоханок и мочеточника, костей, при свободной пересадке кожи, при склеивании разрывов мышц.

Полимеризуясь в присутствии влаги при температуре тела человека, эти клеи в течение 2-5 минут склеивают ткани организма.

В то же время для перечисленных клеевых композиций отмечается ряд недостатков, к которым следует отнести:

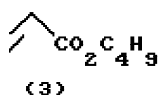
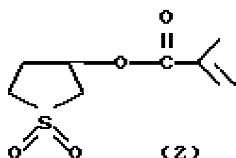
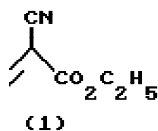
- высокую скорость отверждения клеевой пленки;
- низкую механическую прочность;
- низкую устойчивость к биологическим средам;
- медленное прорастание соединительной тканью.

Самым значительным недостатком является острая воспалительная реакция тканей. В первые сутки после склеивания мягкой ткани вокруг пленки клея возникает острая сегментно-ядерная реакция с заметным сосудистым компонентом и различной степенью выраженности в разных тканях. В кости она выражена слабо и через неделю практически заканчивается. В стенках вены сильнее и заметно спадает к концу второй недели. В стенках сонной артерии и мочеточнике сегментоядерная реакция, постепенно уменьшаясь, держится в течение месяца. В коже воспалительная реакция вокруг оставшихся клеевых фрагментов через месяц после склеивания носит очаговый характер с преобладанием в экссудате круглых клеток. Самая сильная воспалительная реакция наблюдается в мышце. В этом случае вблизи клеевой пленки развивались очаги некроза, в области склеивания

длительное время обнаруживали грануляционную ткань. Заживление дефекта протекало рубцеванием.

Настоящее изобретение решает задачу разработки относительно дешевых, эффективных медицинских клеев с повышенной эластичностью клеевой пленки и противовоспалительным действием.

Задача решается с применением медицинского клея "Сульфакрилат", содержащего клеящее вещество - этиловый эфир 2-цианакриловой кислоты (1), противовоспалительную компоненту - 1,1-диоксотетрагидро-  $1\lambda^6$ -тиофен-3-иловый эфир 2-метилакриловой кислоты (2) и пластифицирующую добавку - бутиловый эфир акриловой кислоты (3).



В состав медицинского клея "Сульфакрилат" входят, г:

этиловый эфир 2-цианакриловой кислоты - 70-85

бутиловый или гексиловый эфир акриловой кислоты - 5.5-15.0

1,1-диоксотетрагидро-  $1\lambda^6$ -тиофен-3-иловый эфир 2-метилакриловой кислоты - 7.5-15.0

При создании новой клеевой композиции принималось во внимание, что 1,1-диоксотетрагидро-  $1\lambda^6$ -тиофен-3-иловый эфир 2-метилакриловой кислоты является, как и многие производные сульфолана, эффективным антифлогистиком (Камалова Э.Г, Давыдова В.А., Лазарева Д.Н., Толстикова Г.А., Новицкая Н.Н., Флехтер Б. В.

Противовоспалительная активность некоторых производных сульфолана. Фармакология и токсикология, 1979, (3), с. 261-265).

Этиловый эфир акриловой кислоты является эффективным пластификатором, позволяющим достигнуть необходимой эластичности клеевой пленки и избежать хрупкости и растрескивания в момент ее образования. Тот же эффект достигается при использовании в качестве пластификатора гексилового эфира акриловой кислоты.

Введение 1,1-диоксотетрагидро-  $1\lambda^6$ -тиофен-3-илового эфира 2-метилакриловой кислоты в композицию клея "Сульфакрилат" исключает воспаление тканей, что способствует быстрому заживлению ран. При использовании 1,1-диоксотетрагидро-  $1\lambda^6$ -тиофен-3-илового эфира 2-метилакриловой кислоты ниже 8.5 г раздражение ткани снимается не полностью. Использование противовоспалительной компоненты выше 10.0 г нецелесообразно, т.к. снятие воспалительного действия достигнуто.

Введение бутилового эфира акриловой кислоты (БАК) позволяет повысить эластичность и прочность клеевой пленки. Пленка при этом не трескается, не ломается, не проявляет стягивающего действия и сохраняется без изменения в течение 10-15 суток. Оптимальным количеством БАК следует считать 10.0 г на 100 г клеевой композиции. При использовании БАК ниже 8.5 г наблюдается стягивание склеиваемых тканей и растрескивание пленки. Увеличение количества добавляемого БАК выше 10.0 г нецелесообразно ввиду достижения желаемой гибкости пленки.

Прочность пленки клея "Сульфакрилат" при изгибе ГОСТ 6806-53 составляет 1 мм, в то время как для медицинских клеев "МК-6" и МК-2" это значение равно 5 мм.

Относительное удлинение (растягивающие силы действовали перпендикулярно наложенному "шву") в эксперименте на животных (морские свинки) для клея "Сульфакрилат" составляет 60%, для клеев "МК-6", "Циакрин-ЭО" и "МК-2" - 30-45%.

Сравнительная клинико-гистологическая оценка показала, что клей "Сульфакрилат" обладает рядом преимуществ перед "МК-6", "Циакрином-ЭО" и "МК-2". При применении клея "Сульфакрилат" все раны зажили первичным натяжением и послеоперационный шов был эластичным, подвижным, тогда как при применении "МК-6", "Циакрина-ЭО" и "МК-2" шов был грубым, малоподвижным, в некоторых случаях заживление проходило вторичным натяжением.

Введение гексилового эфира акриловой кислоты (ГАК) в клеевую композицию в качестве пластификатора в тех же количествах, что и бутиловый эфир акриловой кислоты, положительно влияет на эластичность клеевой пленки. В то же время наблюдается некоторое снижение ее прочности, равняющейся при изгибе ГОСТ 6806-53 2.5 мм. Оптимальное количество ГАК составляет 6.0-6.5 г на 100 г клеевой композиции.

Сущность изобретения поясняется нижеследующими примерами.

Пример 1. Получение клея "Сульфакрилат". К 80.0 г этилового эфира 2-цианакриловой кислоты добавляют при комнатной температуре 10.0 г 1,1-диоксотетрагидро-  $1\lambda^6$ -тиофен-3-илового эфира 2-метилакриловой кислоты и 10.0 г бутилового эфира акриловой кислоты. Смесь перемешивают до полного растворения противовоспалительной компоненты. Воспаление тканей при пользовании клеем не происходит. Пленка не растрескивается. Клей рассасывается в течение 45 суток.

Пример 2. К 75.0 г этилового эфира 2-цианакриловой кислоты добавляют при комнатной температуре 12.5 г 1,1-диоксотетрагидро-  $1\lambda^6$ -тиофен-3-илового эфира 2-метилакриловой кислоты и 12.5 г бутилового эфира акриловой кислоты. Смесь перемешивают до полного растворения противовоспалительной компоненты. Воспаление тканей не наблюдается. Образующаяся пленка эластична, не ломается в течение 15 суток.

Пример 3. К 85.0 г этилового эфира 2-цианакриловой кислоты добавляют при комнатной температуре 7.5 г 1,1-диоксотетрагидро-  $1\lambda^6$ -тиофен-3-илового эфира 2-метилакриловой кислоты и 7.5 г бутилового эфира акриловой кислоты. Смесь перемешивают до полного растворения противовоспалительной компоненты. Воспаление тканей при пользовании клеем не происходит, наблюдается небольшое ее покраснение, которое в течение 2-3 часов исчезает. Образующаяся пленка эластична, не ломается в течение 15 суток.

Пример 4. К 70.0 г этилового эфира 2-цианакриловой кислоты добавляют при комнатной температуре 15.0 г 1,1-диоксотетрагидро-  $1\lambda^6$ -тиофен-3-илового эфира 2-метилакриловой кислоты и 15.0 г бутилового эфира акриловой кислоты. Смесь перемешивают до полного растворения противовоспалительной компоненты. Воспаление тканей не наблюдается. Образующаяся пленка эластична, не ломается в течение 12 суток.

Пример 5. К 87.0 г этилового эфира 2-цианакриловой кислоты добавляют при комнатной температуре 7.5 г 1,1-диоксотетрагидро-  $1\lambda^6$ -тиофен-3-илового эфира 2-метилакриловой кислоты и 5.5 г гексилового эфира акриловой кислоты. Смесь перемешивают до полного растворения противовоспалительной компоненты. Воспаление тканей при пользовании клеем не происходит. Образующаяся пленка эластична, не ломается в течение 10-12 суток.

С использованием клея "Сульфакрилат", приготовленного согласно примеру 1, было выполнено 45 экспериментов на животных (крысы, морские свинки) следующих видов:

1. Склеивание кишечных петель без их пересечения и вскрытия (15 экспериментов);

2. Наложение межкишечных анастомозов при помощи клея с подкреплением лигатурными швами (15 экспериментов);

3. Герметизация межкишечного анастомоза, наложенного шелковыми нитками, но с увеличением интервала между стежками швов до 10 мм и выше с целью меньшей травматизации кишечной стенки (15 экспериментов).

При заклеивании раневой поверхности склеиваемые ткани соединяют, наносят тонким слоем клей и выдерживают в соединенном состоянии края раны в течение 2-3 минут для укрепления шва. В течение указанного времени на соединенных раневых поверхностях образуется прочный клеевой шов. Образующаяся клеевая пленка эластична, не ломается в течение 10-15 суток. Воспаление тканей не происходит. Рассасывание клея происходит в течение 30-40 суток.

Использование клея "Сульфакрилат" дает следующие преимущества.

1. Отсутствие воспалительной реакции кожи, более глубоких мягких тканей, кишечной стенки при склеивании кишечных петель без их пересечения и вскрытия, при наложении кишечных анастомозов с подкреплением лигатурными швами, при герметизации межкишечного анастомоза, наложенного шелковыми нитками с большим интервалом (до 10 мм) между стенками при использовании клея предлагаемого состава, в то время как при использовании известных медицинских клеев "МК-6", "Циакрин-ЭО" и "МК-2", в подобных случаях наблюдалась воспалительная реакция со значительной степенью выраженности.

2. Повышение эластичности клеевой пленки (эластичность пленки достигает эластичности кожи), обеспечивающей герметичность клеевого соединения. Пленка не растрескивается и не меняет своих свойств в течение 10-15 суток. При использовании известных клеев "МК-6", "Циакрин-ЭО" и "МК-2" пленки образуются хрупкие, растрескиваются с самого начала их образования.

Клей "Сульфакрилат" использовался для укрепления и герметизации одностороннего анастомоза пищевода и фиксации плевры в 3 случаях. В 3 вмешательствах "Сульфакрилат" использовался для укрепления и герметизации анастомоза при выполнении резекции неполноценного участка тонкого кишечника. Использование клея "Сульфакрилат" позволило существенно облегчить выполнение операций, обеспечив надежную перитонизацию и герметизацию швов. В 2 случаях с диафрагмальными грыжами при выполнении пластики диафрагмы возникли технические сложности из-за недостаточного количества мышечно-сухожильных структур, что затрудняло создание герметизма грудной и брюшной полости. Обработка клеем "Сульфакрилат" линии швов позволило быстро и качественно выполнить пластику диафрагмы и завершить операцию.

В 3 случаях клей "Сульфакрилат" использовался для укрепления и герметизации одностороннего анастомоза пищевода и фиксации плевры.

В 3 вмешательствах "Сульфакрилат" использовался для укрепления и герметизации анастомоза при выполнении резекции неполноценного участка тонкого кишечника. Использование клея "Сульфакрилат" позволило существенно облегчить выполнение операций, обеспечив надежную перитонизацию и герметизацию швов.

В 2 случаях с диафрагмальными грыжами при выполнении пластики диафрагмы возникли технические сложности из-за недостаточного количества мышечно-сухожильных структур, что затрудняло создание герметизма грудной и брюшной полости. Обработка клеем "Сульфакрилат" линии швов позволила быстро и качественно выполнить пластику диафрагмы и завершить операцию.

Клей "Сульфакрилат" применялся в 14 случаях с различными травматическими повреждениями внутренних органов. В том числе: травматические повреждения печени - 3, травматический разрыв селезенки - 5, травматический разрыв поджелудочной железы - 2, травма уретры - 1, травма прямой кишки и мочевого пузыря - 1, проникающее ножевое и огнестрельное ранение - 2. При неглубоких ранениях паренхиматозных органов и наличии паренхиматозного кровотечения клей "Сульфакрилат" использовался как основное гемостатическое средство. При наличии обширных повреждений проводилось прошивание паренхимы печени, селезенки, почки, а также лигирование крупных сосудов в зоне травматического повреждения. В этих случаях клей "Сульфакрилат" использовался на завершающем этапе для достижения окончательного гемостаза.

В 7 случаях с хронической дуоденальной непроходимостью клей "Сульфакрилат" использовался при выполнении реконструктивных оперативных вмешательств для герметизации швов и фиксации начального отдела тощей кишки к брюшине. Это позволило полностью отказаться от использования традиционного шовного материала на данном этапе операции. У больных с врожденными аномалиями тонкого кишечника кистозной и дивертикулярными формами удвоения потребовалось выполнить резекцию участка подвздошной кишки с наложением энтеро-энтероанастомоза. В этих случаях клей "Сульфакрилат" использовался для укрепления зон анастомозов.

При оперативных вмешательствах, выполненных в 5 случаях с аномалиями развития

желчного пузыря, холелитиазом, флегмонозным холециститом клеевая композиция "Сульфакрилат" использовалась с целью обработки ложа желчного пузыря и окклюзии, открывающихся в этой зоне желчных капилляров, остановки местного капиллярного кровотечения. Обработанная клеем поверхность покрывалась тонкой пленкой, которая

5

плотно фиксировалась к паренхиме печени. Ни в одном из рассматриваемых случаев не наблюдались кровотечения из зоны ложа желчного пузыря и подтекания желчи. С целью фиксации краев инфильтрированной раны и укрепления швов клеем "Сульфакрилат" применялся в 5 случаях с перфоративными язвами желудка на фоне перитонита, когда брюшная полость заведомо инфицирована. Клей наносился поверх

10

швов, при этом образовалась эластичная пленка, которая позволяла достичь хорошей герметизации и перитонизации. В случаях с гинекологической патологией клей "Сульфакрилат" использовался для герметизации и гемостаза у больных с апоплексиями яичника; при оперативных вмешательствах, связанных с перекрутом придатков и кист яичника; при резекции

15

маточных труб и яичников из-за их нежизнеспособности. Наложенные швы на матку с целью гемостаза были укреплены и перитонизированы клеем. Клеевая композиция "Сульфакрилат" была применена в 7 случаях на основных этапах операций при выполнении резекции доли и сегмента легкого, для местного гемостаза и окончательной герметизации плевры, а также для шовно-клеевой обработки бронха и ран

20

легкого. Клеевая пленка, образующаяся на поверхности легочной ткани, эластична, не деформирует легкое, не затрудняет легочную вентиляцию, легкое хорошо расправляется. С помощью клея "Сульфакрилат" осуществляется качественная герметизация плевры. При выполнении бронхотомии при удалении инородного тела и ушивании бронха во время резекции сегмента легкого осложнений не было. Культура бронха во всех случаях была герметична.

25

Проведенные бактериологические исследования клея "Сульфакрилат" с культурами бактерий Staph. Aureus и E.Coli показали, что присутствие клеевой композиции подавляло рост микробных штаммов. Это позволяет широко применять клей для укрепления кишечных анастомозов при распространенных гнойно-фибринозных и каловых

30

перитонитах. Контроль за состоянием анастомозов осуществлялся во время санации брюшной полости путем управляемой лапаротомии в 4 случаях. Анастомоз был состоятельным и герметичным без признаков воспалительной реакции.

#### Формула изобретения

35

Клей медицинский, содержащий в качестве клеящего начала этиловый эфир 2-цианакриловой кислоты, отличающийся тем, что он дополнительно содержит в качестве противовоспалительной добавки 1,1-диоксотетрагидро-1-λ<sup>6</sup>-тиофен-3-иловый эфир 2-метилакриловой кислоты, в качестве пластификатора бутиловый или гексиловый эфир акриловой кислоты при следующих соотношениях компонентов, г:

40

Этиловый эфир 2-цианакриловой кислоты - 70 - 87

Бутиловый или гексиловый эфир акриловой кислоты - 5,5 - 15,0

1,1-диоксотетрагидро-1λ<sup>6</sup>-тиофен-3-иловый эфир 2-метилакриловой кислоты - 7,5 - 15,0

45

50