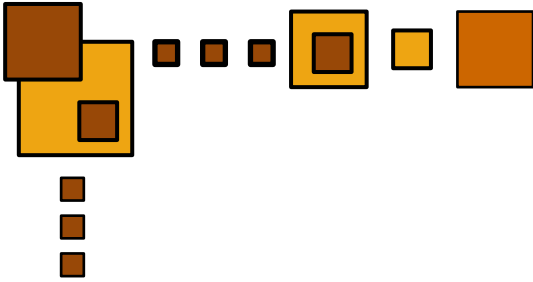




WROCLAW
MEDICAL UNIVERSITY



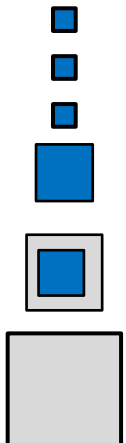
Nowy nietoksyczny klej tkankowy

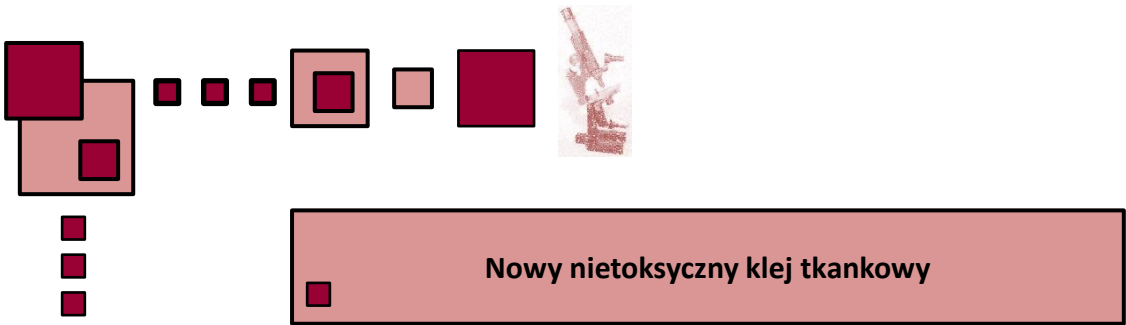


New non-toxic tissue adhesive



Centre for Innovations
and Technology Transfer





Nowy nietoksyczny klej tkankowy

Streszczenie

Przedmiotem wynalazku jest nowy nietoksyczny klej tkankowy R_88 do zamykania niewydolnych naczyń układu żylnego. Jego składniki dobrano jakościowo i ilościowo w ten sposób, że spełnia kryteria stawiane materiałom implantowanym, a zarazem wyróżnia się wytrzymałością oraz wykazuje dobrą przyczepność z zachowaniem odpowiedniej elastyczności i trwałości w środowisku biologicznym.

Opis technologii

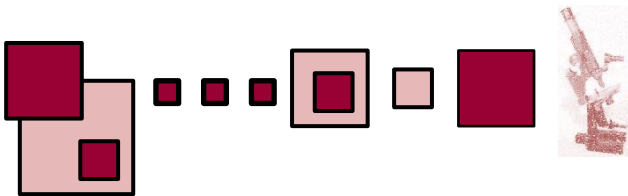
Przewlekła niewydolność żylna to zaburzenia funkcji naczyń żylnych: powierzchniowych lub głębokich. Wywołana niewydolnością zastawek żylnych, może być schorzeniem wrodzonym lub nabytym. Objawy, które zwiastują niewydolność żylną to skurcze w łydkach, drętwienie mrowienie, pieczenie, obrzęki, ból nóg, uczucie ciężkości nóg, nocne kurcze mięśni, zespół niespokojnych nóg. Leczenie żylaków dolnych współczesnymi metodami: leczenie żylaków kończyn dolnych metodą VenaSeal (klej wewnątrznaczyńniowy), laserowe leczenie żylaków kończyn dolnych EVLT, skleroterapia naczyń żylnych kończyn dolnych, mikroskleroterapia pajęczków kończyn dolnych, operacyjne usunięcie żylaków kończyn dolnych, chirurgiczne leczenie owrzodzeń żylnych.

Innowacyjny klej R_88 może służyć do zamykania niewydolnych naczyń układu żylnego i stać się alternatywą dla współcześnie stosowanych klejów wewnątrznaczyńniowych. Klej wykazuje elastyczność w taki sposób, aby struktury zespalane mogły się odkształcać zgodnie z naturalnym zachowaniem w ciele człowieka lub zwierzęcia.

Klej R_88 jest bezbarwny, bezzapachowy i przezroczysty. Ma jednorodną konsystencję bez rozwarstwień, zbryleń, skoagulowanych, nieroztartych składników, daje się łatwo nakładać i rozprowadzać. Nie jest cytotoksyczny i nie wywołuje podrażnień. Jest trwały i zachowuje się bardzo stabilnie w środowisku płynów fizjologicznych.

Analiza konkurencji

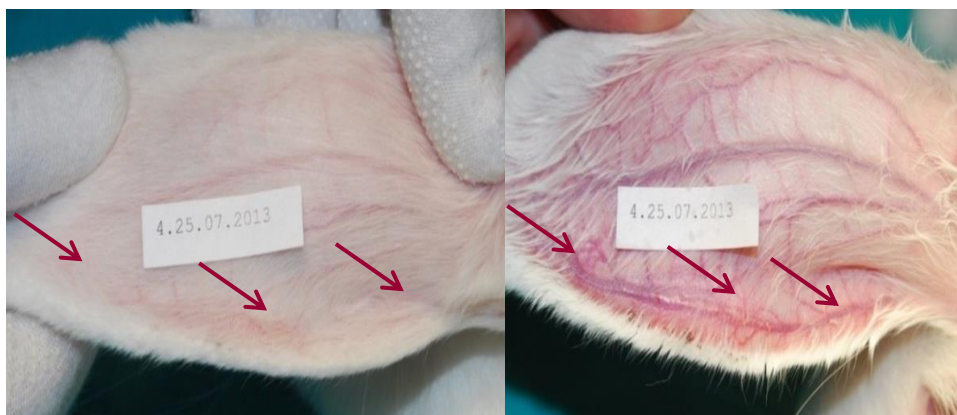
Kleje tkankowe stosowane w medycynie uważane są za najbardziej przyszłościową metodę spajania. Mimo zapotrzebowania w różnych dziedzinach medycyny ich wybór wciąż jest niewielki. Współcześnie stosowane są dwie grupy klejów: syntetyczne – cyjanoakrylowe i naturalne: żelatynowo – rezorcynowe i fibrynowe.



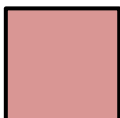
Allogenne kleje fibrynowe, podane donaczyniowo, mogą doprowadzać do stanów zakrzepowo-zatorowych i rozsianego wykrzepiania śródnacyniowego, a w rzadkich przypadkach wywoływać reakcje alergiczne lub nawet doprowadzać do ciężkich reakcji anafilaktycznych. istnieje również ryzyko przeniesienia zakażenia wirusowego. Technologie oparte o autogenne kleje fibrynowe są natomiast jeszcze wciąż mało dostępne i drogie. Kleje żelatynowo - rezorcynowe sieciowane formaldehydem (GRF) lub aldehydem glutarowym (GRFG) mają ograniczone zastosowanie ze względu na użycie gorącego roztworu żelatyny i roztworu aldehydu, co w wielu przypadkach wywołuje podrażnienia tkanek. Kleje cyjanoakrylowe mogą wykazywać toksycność i działanie onkogenne oraz powodować zatory naczyń krwionośnych.

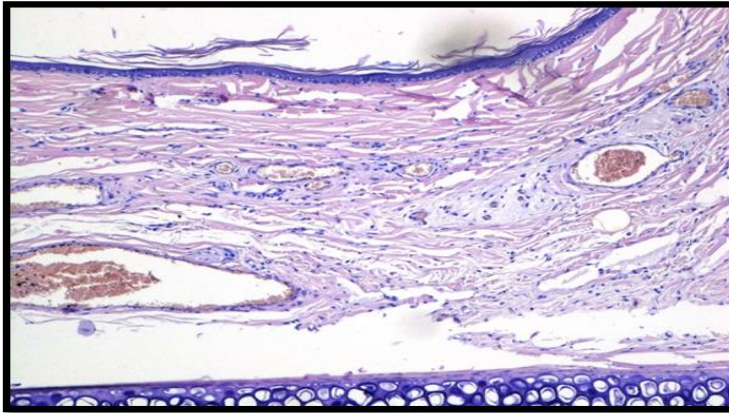
Próby przedkliniczne na królikach

Podczas prób przedklinicznych przeprowadzonych na królikach rasy Nowozelandzkiej Białej wykazano, że kompozycja jest wygodna w użyciu oraz bardzo dobrze tolerowana bez żadnych działań ubocznych i niepożądanych po 14, 30 i 90 dni od aplikacji.

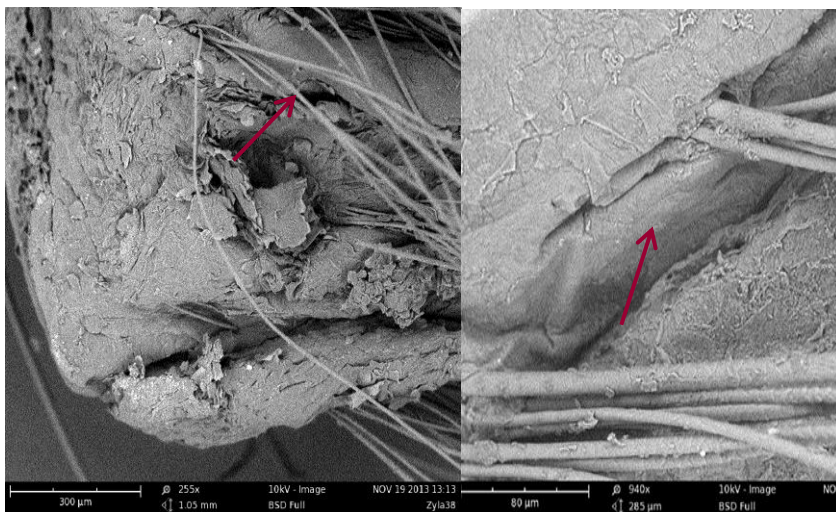


Rysunek 1. Obraz makroskopowy po 90 dniach od operacji zaklejenia żyły brzeżnej króliczego ucha klejem R_88 (rysunek lewy), ucho zwilżone wodą w celu łatwiejszej obserwacji implantowanego miejsca (rysunek prawy).

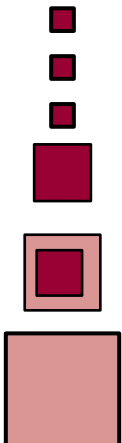




Rysunek 2. Wyniki badań histologicznych po 90 dniach od aplikacji dla żyły króliczej wypełnionej klejem R_88. Obraz mikroskopowy prawidłowej skóry, tkanki chrzęstnej oraz naczyń krwionośnych. W świetle naczyń widoczne liczne erytrocyty. Barwienie HE, pow. 100x.

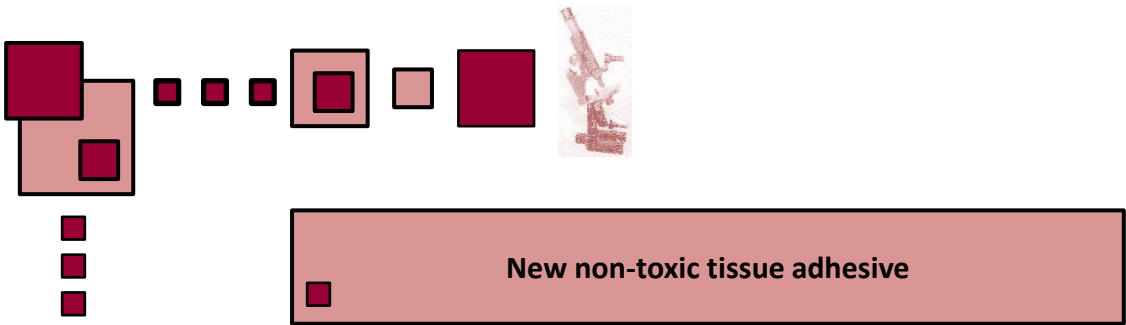


Rysunek 3. Zdjęcia ze skaningowego mikroskopu elektronowego żyły brzożnej wypełnionej klejem R_88 po 90 dniach od implantacji.





Cecha technologii	Korzyść
Syntetyczne składniki	Brak ryzyka wystąpienia zakażeń lub alergii, związanego ze składnikiem pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego (bakterie, wirusy, alergie).
Opracowany klej utwardzają się poprzez reakcję z wilgocią (najpierw powstaje "skórka" na powierzchni a następnie proces utwardzania następuje w głąb spoiny). Reakcję dodatkowo przyspiesza podwyższona temperatura 37°C.	Stopniowy, łagodny proces polimeryzacji i wygodna aplikacja.
Klejenie wykazuje dobrą stabilność w temp. 37 °C, nie rozwarstwa się, nie pęka i nie łuszczy, nie tworzy mikropęknięć, szczelin, pęcherzy czy pustek.	Gwarancja wysokiej stabilności w ciele pacjenta.
Wysoka elastyczność	Miejsce klejenia nie jest uszkodzane nawet w przypadku działania sił ściskających i powraca do położenia wyjściowego po usunięciu obciążenia .
Klejenie może wypełniać min. szczeliny i powierzchnie pionowe. Jest zdolny do utwardzenia we względnie grubych warstwach (> 2 mm).	Sprawdza przy aplikacjach wymagających bardzo wytrzymałego i elastycznego spoiwa wypełniającego.
Bezzapachowy	Nie wywołuje podrażnień układu oddechowego.
Nie jest cytotoksyczny.	Bezpieczeństwo pacjenta, możliwość stosowania do aplikacji wewnętrznych.



Summary

The object of this invention is new non-toxic R_88 tissue adhesive for closing inefficient vessels of the venous system. Its components were chosen qualitatively and quantitatively in a way that meets the criteria for implanted materials, and are noted for strength and good adhesion parallel to sufficient flexibility and durability in a biological environment.

Description of technology

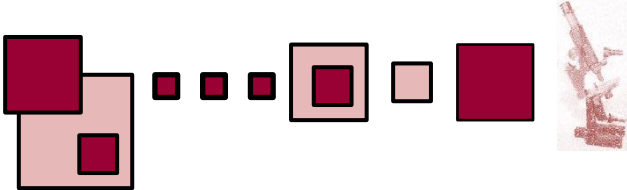
Chronic venous insufficiency is a dysfunction of veins, both superficial and deep ones. Venous insufficiency is a condition where the flow of blood through the veins is inadequate, and can be congenital or acquired. Symptoms of venous insufficiency include leg (calf) cramps, numbness, tingling, burning, swelling of the legs, the feeling of heaviness in the legs, night cramps, and restless legs syndrome. The modern methods of varicose veins treatment include: the use of medical glue known as VenaSeal (intravascular adhesive), endovenous laser treatment (EVLT), sclerotherapy treatment of veins of the lower limbs, micro-sclerotherapy of spider veins of the lower limbs, surgical removal of varicose veins, surgical treatment of venous ulcers.

Innovative R_88 adhesive can be used for closing inefficient vessels of the venous system and become an alternative to the currently used endovascular adhesives. The adhesive elasticity allows the joined structure to reshape in accordance with natural behaviour of the human or animal body.

The R_88 adhesive is colourless, odourless and transparent. Its consistency is homogeneous, free from lumps and coagulated components, the stratification does not occur and it is easy to apply and spread. It is not cytotoxic and does not cause irritation. The adhesive is durable and provides long-term stability, especially in chemically active environments such as physiological fluids.

Competition analysis

Tissue adhesives used in medicine are considered the most promising bonding method. Although the demand for them in various fields of medicine is considerable, their choice is still small. Today, there are two groups of adhesives: synthetic (cyanoacrylates) and natural (gelatin-resorcinol and fibrin glues) ones.



-
-
-

Allogenic fibrin glues, given intravenously, may lead to deep venous thrombosis and pulmonary embolism and disseminated intravascular coagulation; in rare cases, they may cause allergies or even lead to severe anaphylactic reactions. There is also a risk of transmitting viral infections. Technologies based on autologous fibrin glues, however, are not readily available yet and expensive. A gelatin-resorcinol mixtures crosslinked with a combination of formaldehyde (GRF) and also glutaraldehyde (GRFG) are of limited application because of hot gelatin solution and aldehyde solution, which in many cases cause tissue irritation. Cyanoacrylate adhesives may demonstrate toxicity and oncogenic effects, and cause blockages of the blood vessels.

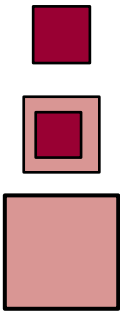
Preclinical tests on rabbits

Preclinical tests on New Zealand white rabbits have shown that the product is comfortable to use and very well tolerated, has no side-effects and does not cause adverse reactions after 14, 30 and 90 days following the application.



-
-
-

Figure 1. Macroscopic image 90 days after the sealing of marginal vein of a rabbit ear with the R_88 adhesive (left figure), ear wetted with water for easier observation of the implanted site (right figure).



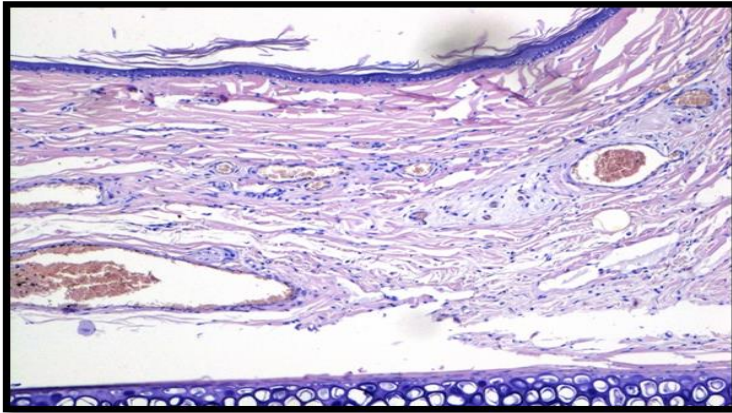


Figure 2. The results of histological examination 90 days after treatment involving the R_88 adhesive application into the vein. Microscopic image of normal skin, cartilage and blood vessels. Many red blood cells are present in the lumen. HE staining, magnified 100 times.

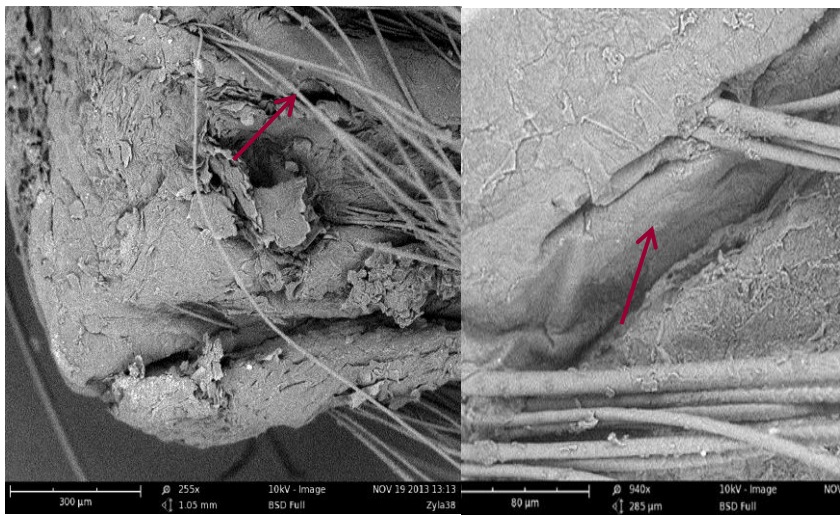
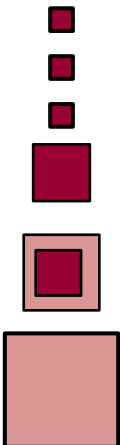
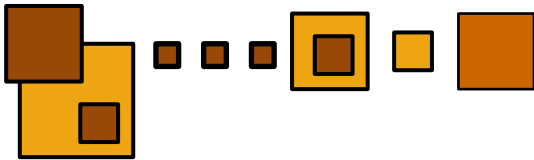


Figure 3. Images of marginal vein filled with the R_88 adhesive 90 days after implantation taken with a scanning electron microscope.





Feature	Advantage
Synthetic ingredients	No risk of infections or allergies caused by a component of animal or human origin (bacteria, viruses, allergies).
The R_88 adhesive cures on exposure to moisture (as the adhesive dries, it forms a “crust” followed by bonds formation between the stem surface). The reaction speeds up at elevated temperature of 37°C.	Gradual, slow process of polymerization and convenient application.
The adhesive shows good stability at 37°C, does not either stratify, crack or peel off, and no micro-cracks, gaps, bubbles or voids are formed.	Its high stability in the patient's body is guaranteed.
High elasticity	The area where the adhesive was applied does not get damaged even when pressed and gets back to the initial position after the pressing stops.
The adhesive is used to fill very small cracks and vertical surfaces. It is able to cure in relatively thick layers (> 2 mm).	Suitable for applications that require a highly durable and elastic adhesive filling.
Odourless	Does not cause the respiratory system irritation.
It is not cytotoxic.	Safe to the patient Can be used for internal applications.



WROCLAW
MEDICAL UNIVERSITY



Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Wybrzeże L. Pasteura 1, 50-367 Wrocław, Polska
tel.: +48 784 11 48
e-mail: citt@umed.wroc.pl
www.citt.umed.wroc.pl

Wroclaw Medical University
Wybrzeże L. Pasteura 1, 50-367 Wrocław, Poland
phone: +48 784 11 48
e-mail: citt@umed.wroc.pl
www.citt.umed.wroc.pl



**Centre for Innovations
and Technology Transfer**