



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2015 00105

(22) Data de depozit: 16/02/2015

(41) Data publicării cererii:  
30/08/2016 BOPI nr. 8/2016

(71) Solicitant:  
• ICPE BISTRIȚA S.A., STR. PARCULUI  
NR. 7, BISTRIȚA NĂSĂUD, BN, RO

(72) Inventatori:  
• GROSU ELENA, STR. ALMAȘU MARE  
NR. 13, BL. 57, SC. 2, ET. 2, AP. 24,  
SECTOR 4, BUCUREȘTI, B, RO;  
• FICAI ANTON, STR. RAHOVEI NR. 30-32,  
SC. 2, ET. 1, AP. 11, BRAGADIRU, IF, RO;

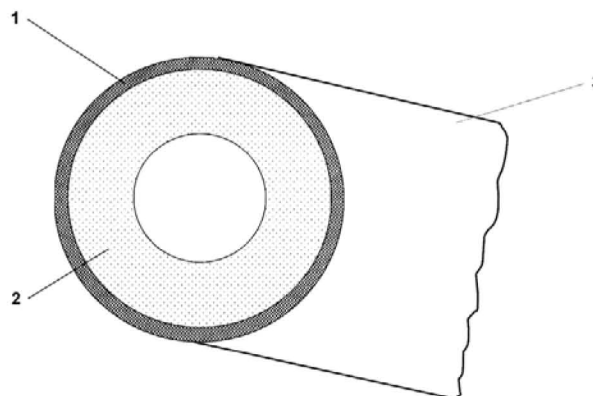
• CHIFIRIUC MARIANA CARMEN,  
BD. DIMITRIE CANTEMIR NR.18, BL. 7,  
SC. D, AP. 98, SECTOR 4, BUCUREȘTI, B,  
RO;  
• RAPA MARIA, ALEEA GORNEȘTI NR. 3,  
BL. 52, SC. 1, AP. 2, SECTOR 4,  
BUCUREȘTI, B, RO;  
• ULINICI ȘORIN CLAUDIU,  
STR. ÎMPĂRATUL TRAIAN NR. 46A, SC. B,  
ET. 2, AP. 15, BISTRIȚA-NĂSĂUD, BN, RO;  
• FICAI DENISA, STR. RAHOVEI NR. 30-32,  
SC. 2, ET. 1, AP. 11, BRAGADIRU, IF, RO;  
• DITU LIA MARA, BD. REPUBLICII NR. 183,  
BL. 8C1, ET. 8, AP. 31, PLOIEȘTI, PH, RO

(54) DISPOZITIV PROTETIC TUBULAR, STRATIFICAT, CU  
PROPRIETĂȚI ANTIMICROBIENE

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un dispozitiv protetic cu proprietăți antimicrobiene, și la un procedeu pentru obținerea acestuia, utilizat în domeniul medicinei. Dispozitivul conform invenției este o tubulatură având un diametru interior de 4...32 mm și o grosime de 0,5...1,5 mm, compusă din două straturi suprapuse (1 și 2), exterior, respectiv, interior, realizate din recepturi pe bază de policlorură de vinil plastifiat cu tributil 2-acetilcitat, stratul (1) exterior având conținut de aditiv antibacterian și o grosime de 0,1... 0,7 mm. Procedeu conform invenției constă în realizarea a două recepturi A și B din amestecarea policlorurii de vinil de uz medical, cu stabilizatori de uz medical, un aditiv de prelucrare de tip acrilat, plastifiant tributil 2-acetilcitat și un lubrifiant ulei de soia epoxidat, receptura A având în componentă nanoparticule de argint cu dimensiuni de 2...20 nm, încapsulate în material ceramic; recepturile sunt prelucrate sub formă de fire, fiind încărcate în extrudere, unde sunt aduse în starea de topitură la temperatura de 158...170°C, după care sunt transportate printr-o duză de coextrudare tubulatură, rezultând o tubulatură compusă din două straturi, în care stratul exterior are proprietăți antimicrobiene.

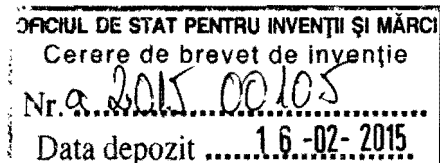
Revendicări: 6  
Figuri: 1



Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).



## DISPOZITIV PROTETIC TUBULAR STRATIFICAT CU PROPRIETATI ANTIMICROBIENE



### DESCRIERE

Prezenta invenție se referă la dispozitiv protetic stratificat cu proprietati de inhibare sau reducere a dezvoltării biofilmului bacterian pe suprafața sa, în timpul utilizării în contact cu corpul uman.

În prezent se cunosc numeroase exemple de dispozitive medicale protetice tubulare, implantabile în corpul uman pentru o perioadă prelungită de timp, precum: catetere central venoase, catetere de dializă, catetere urinare și catetere centrale inserate periferic. Aceste dispozitive pot fi utilizate pentru administrarea agenților terapeutici sau altor fluide pacienților, pe perioade ce pot depăși mai multe săptămâni.

Concomitent cu utilizarea dispozitivelor medicale implantate în corpul uman pot avea loc efecte nedorite precum infecții în fluxul sangvin, tromboza, sau formarea biofilmului pe suprafața tubulaturii. Utilizarea materialelor polimerice pentru realizarea de dispozitive medicale și progresele înregistrate pe piața industriei biomedicale, au condus la noi provocări privind îmbunătățirea continuă a biocompatibilității și biofuncționalității lor. Conceptul de biomaterial inert se referă la toleranța lui de către organismul uman. Caracteristicile fizico-chimice ale suprafeței materialelor polimerice (structura chimică, hidrofilia, hidrofobia, grupele ionice, morfologia și rugozitatea) pentru realizarea de implanturi, sonde, drenuri, catetere, dispozitive pentru dializă renală, sunt responsabile pentru reacțiile biologice la interfață și pot determina toleranța. Biomaterialele nu trebuie să producă disconfortul pacientului prin modificări în țesutul cu care vin în contact, cum ar fi reacții trobogene, alergice și toxice. De-a lungul timpului, au fost efectuate numeroase cercetări privind minimizarea acestor efecte nedorite, prin modificări ale suprafețelor cateterelor. Astfel, brevetul US 8784402 relatează despre încercările de a inhiba formarea trombilor pe suprafețele cateterelor prin înglobarea în materialul polimeric a unor compuși precum heparina, albumina și celulele endoteliale. De asemenea, în același brevet se relatează despre cercetări privind modificarea materialului cateterelor prin înglobarea sarurilor de argint în masa polimerică, pentru a împiedica formarea biofilmului [ 1 ].

Dispozitivele medicale protetice tubulare sunt fabricate din polimeri flexibili precum PVC plastifiat, poliuretan sau cauciuc siliconic. Ponderea cea mare a utilizării materialelor polimerice o constituie PVC plastifiat datorită pretului de cost scăzut și posibilității ajustării proprietăților fizico-mecanice și chimice prin varierea compoziției materialului.

Întrucât PVC plastifiat este un material a cărei suprafață prezintă caracter hidrofob, este adesea vulnerabil la atacuri bacteriene, care pot da naștere la complicații grave precum infecții nosocomiale [2-4]. Infecțiile nosocomiale rezultă din colonizarea cu bacterii pe suprafața unui dispozitiv medical pe baza de polimer. Infecțiile nosocomiale pot fi infecții urinare, infecții ale plămânilor și pneumonie nosocomială. Cateterele utilizate pentru acces vascular, atât arterial și venos, tubulaturile pentru cavitatea abdominală, saci de drenaj, cu diverși conectori sunt surse comune de infecție. În tratarea unor afecțiuni urinare, un procent mare de pacienți au nevoie de catetere urinare pe termen lung dezvoltând frecvent infecții cronice ale tractului urinar, asociate cu febră, frisoane și durere. Astfel de pacienți sunt expuși riscului de a dezvolta bacteriemie sau pielonefrită cronică, condiții de morbiditate și mortalitate ridicată.

Din acest motiv, modificarea suprafeței polimerului este de mare interes, urmărindu-se obținerea caracterului hidrofil pentru minimizarea interacțiunilor chimice și fizice dintre corpul

uman si polimeri din aplicatii intra si extracorporale pe termen lung. Ca urmare, se pot dezvolta noi tipuri de dispozitive medicale performante, cu proprietati antimicrobiene capabile sa previna si sa controleze aparitia acestor complicatii.

Se cunosc putine metode de prevenire și combatere a aderenței și proliferării microorganismelor pe suprafața biomaterialului, printre care: modificarea chimică a suprafeței cu acoperiri de respingere a proteinelor și bacteriilor; crearea de suprafețe cu amoniu cuaternar; includerea antibioticelor care pot fi eliberate din suprafața materialului; utilizarea unor metale nobile, în special argint, în acoperiri antimicrobiene ale suprafețelor dispozitivelor medicale. Tratarea infecției când biofilmul este deja format este foarte dificilă. Antibioticele administrate sistematic nu vor penetra biofilmul și de aceea bacteriile nu vor fi distruse. Aplicarea unor agenți de distrugere a biofilmului împreună cu antibiotice, pare să fie o strategie mai eficientă, dar în practică nu se utilizează frecvent datorită naturii agresive a substanțelor chimice implicate. De aceea, modificarea suprafeței dispozitivelor medicale din material plastic poate fi o strategie mai eficientă de combatere a infecției. Ioni și sărurile de argint au o influență toxică redusă *in vivo*. Cateterele care conțin acoperiri cu nanoparticule de argint pot fi o opțiune reală pentru a reduce rata de infectare și riscul trombozei. Inhibarea colonizării bacteriene inițiale pe suprafața este un subiect de primă importanță în știința biomaterialelor. Aceasta va putea evita numeroase infectări ale tubulaturilor și formarea biofilmelor [5].

Utilizarea dispozitivelor protetice tubulare cu acoperiri de argint se poate dovedi a fi un avantaj real pentru spitale conducând la descreșterea numărului de infecții legate de dispozitive medicale. Natura particulelor de argint, precum și modul în care acestea sunt încorporate în stratul de acoperire va determina eficacitatea unor astfel de dispozitive medicale modificate

Tehnica utilizării acoperirii antimicrobiene se bazează pe incorporarea directă a agentului antimicrobian la suprafața sau în masa materialul polimeric. În prelucrarea în topitură, aditivii antimicrobieni se comportă în mod analog cu o umplutură. Concentrația agentului antimicrobian în matricea polimerică nu depășește de obicei 20 %vol. Un avantaj clar al acestei metode este faptul că, în majoritatea cazurilor, parametrii de prelucrare, precum și tehnologia nu necesită modificări semnificative. Datorită conținutului scăzut al aditivului antimicrobian, proprietățile mecanice ale materialelor modificate rezultate sunt similare cu cele din matricea polimerului nemodificat. Agentul antimicrobian reprezintă un aditiv sintetizat chimic, ale cărui proprietăți inhibă dezvoltarea microorganismelor [6].

O metodă de obținere a unui dispozitiv medical stratificat constă în obținerea tubulaturii polimerice prin extrudare și imersarea ei într-o soluție a polimerului care conține agentul antimicrobian [7].

S-a demonstrat că nanoparticule de argint înglobate în matrice polimerică au condus la rezultate pozitive privind îmbunătățirea activităților antimicrobiene [8, 9], eficiența lor fiind testată împotriva unor organisme patogene, precum: *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) și *Streptococcus pyogenes*. O activitate antimicrobiană moderată a fost observată în cazul agenților patogeni gram negativi *Salmonella typhi* și *Klebsiella pneumonia* [10]. Dimensiunile nanoparticulelor de argint au un rol important în activitatea antimicrobiană și se pot situa în domeniul (44, 50, 35, și 25 nm) [11].

Alta metodă de obținere a dispozitivelor medicale tubulare stratificate, așa cum se relatează în unele brevete o constituie tehnologia de coextrudare în topitură a două sau mai multe materiale polimerice termoplastice. Astfel, brevetul WO/2002/002171A2 relatează despre faptul că se cunosc mai multe tipuri de catetere coextrudate în domeniul dispozitivelor medicale, întrucât datorită diferitelor funcții terapeutice, tubulatura nu trebuie să fie realizată pe toată lungimea ei din material cu flexibilitate mare [12]. De asemenea, brevetul USP 5538510 descrie un cateter intravascular care pe toată lungimea lui este compus din două straturi polimerice diferite care pot fi legate chimic între ele. În locul utilizării unei singure rășini polimerice, tubulatura este prelucrată prin extrudarea simultană a două sau mai multe materiale. Aceasta se realizează prin utilizarea mai multor extrudere, fiecare prelucrand câte un singur

material si alimentand polimer topit intr-o duza comuna. Produsele coextrudate pot realiza proprietati superioare celor prelucrate monostrat dintr-un singur material. Efectul sinergetic al proiectarii si prelucrarii prin coextrudare este similar cazului in care produsul este obtinut prin asamblarea a doua materiale diferite, asemanator a doua conducte concentrice. Forma si dimensiunile finale ale cateterului sunt influentate de factori precum proprietatile de curgere in topitura, temperaturile pe zone, viteza de extrudare si manipularea post extrudare. Materialele termoplastice utilizate pentru realizarea cateterelor pot fi poliolefine (polietilene, polipropilene, etc.), policlorura de vinil, nylon, polifluorocarbon, poliuretani termoplastici, polistiren, elastomeri nevulcanizati, rasini celulozice, rasini acrilice si siliconi. Materialele sunt selectate astfel incat sa ofere caracteristicile fizice dorite. De ex. stratul exterior poate fi realizat din polietilena pentru a oferi flexibilitate, duritate si coeficient de frecare redus. Materialul pentru stratul interior poate fi selectat din clasa elastomerilor termoplastici precum copolimer etilen vinilacetat [13].

Referitor la materialele polimerice utilizate la prelucrarea in topitura prin coextrudare, in brevetul EP0669142 se arata ca daca stratul exterior este realizat din nylon, polietilena, poliuretan sau polietilentereftalat, atunci stratul interior poate fi din politetrafluoretilena, care ofera coeficient de frecare redus pe suprafata lumenului. Cu toate acestea, s-a constatat ca, materialul PTFE poate conferi tubulaturii un caracter de rigiditate ridicata, fiind supusa rasucirii in mod nejustificat, ca urmare tubulatura se transforma intr-un colt ascutit in corpul pacientului in care este utilizat. PTFE este un polimer rigid, de aceea, daca se foloseste in coextrudarea tubulaturii medicale, grosimea stratului exterior trebuie ajustata. Acest lucru va conduce la scaderea caracteristicilor polimerului. De asemenea, daca PTFE este utilizat in stratul exterior al tubului nu realizeaza legatura cu PET sau nylon in stratul interior. Este de preferat sa se realizeze o legatura chimica intre stratul interior si exterior al tubului. Daca se doreste realizarea unei tubulaturi coextruse din doua straturi compuse din PTFE sau PEID la interior, stratul exterior nu trebuie sa fie din nylon, intrucat nu se realizeaza legatura dintre cele doua materiale, nici chiar in topitura. Stratul de nylon va aluneca pe langa stratul din PTFE sau PEID. De aceea, selectarea materialelor trebuie sa fie efectuata in scopul optimizarii performantelor dispozitivului. Unele catetere pot fi realizate avand suprafata interioara acoperita cu silicon in forma lichida, dupa care se usuca. Acest procedeu de obtinere a tubulaturilor dublu strat este dificil de realizat, mai ales in cazul cateterelor intravasculare sau urinare, ale caror diametre interioare sunt foarte mici.

In conditiile utilizarii a doua materiale plastice incompatibile, legarea straturilor se poate realiza prin utilizarea unui strat intermediar in general compus din poli(etilen vinilacetat) copolimerizat cu o cantitate mica de acid maleic sau alti acizi carboxilici nesaturati precum: acid fumaric, acid cinamic, acid crotonic, acid linoleic sau altii asemenea. Astfel, materialele plastice, in mod normal incompatibile pot fi coextrudate impreuna in tubulatura medicala incat sa ofere atat o legatura ferma cat si caracteristicile dorite ale materialelor respective selectate [14].

Conform brevetului US 5538510, in cazul tubulaturilor coextrudate pentru dispozitiv subtiri tip cateter, este de preferat ca stratul interior sa aiba o grosime de aproximativ 0,013 – 0,076 mm, iar grosimea stratului interior sa fie de 0,076 – 0,152 mm rezultand o grosime totala a peretelui de cca 0,127 – 0,203 mm. Totodata diametrul interior total al cateterului poate fi de aproximativ 0,508 – 0,889 mm, iar diametrul exterior de 1,016 – 1,27 mm [15].

Au fost efectuate numeroase eforturi pentru realizarea tubulaturilor polimerice care sa prezinte proprietati antimicrobiene. Brevetele U.S. Pat. Nos. 4,723,950 si 5,554,373 fac referire la utilizarea unor substante microbicide care pot fi amestecate cu rasina polimerica inainte de extrudare sau pot fi impregnate pe partea exterioara a tubului extrus, pentru a produce efect antimicrobian [16, 17]. De asemenea, brevetul US Pat. Appl. 20030031728 prezinta un aditiv emitor de ioni de argint cum ar fi zeolit de argint sau zeolit de argint si zinc ca microbicide care poate fi compundat cu poliuretan sau PVC inainte de extrudare. Ca urmare, nu sunt prezente substante microbicide pe suprafata interioara a tubului, care sa se elibereze in fluidul ce curge prin tub ci sunt utilizati numai ioni de argint netoxici, pentru a inhiba cresterea microbiana pe interiorul tubului polimeric si in fluid. Natura zeolitului determina eliberarea continua a ionilor de

argint catre interiorul si exteriorul tubului. Ionii de argint impiedica cresterea microbiana pe interiorul si exteriorul tubului, iar microbii din fluid, care se deplaseaza catre tub sunt distrusi [18].

Obiectivul inventiei il constituie realizarea unui dispozitiv protetic tubular stratificat care contine un polimer de baza, acoperit cu un strat care contine agent antimicrobian distribuit uniform in masa polimerului. Polimerii utilizati pentru realizarea dispozitivului stratificat pot fi identici. Dispozitivul stratificat din prezenta inventie poate fi realizat prin coextrudarea polimerilor in stare topita.

Metoda de obtinere a unui dispozitiv protetic tubular stratificat cu proprietati antimicrobiene, conform inventiei, implica realizarea simultana in extrudare diferite, a doua topituri omogene dintre care una este compusa dintr-un polimer cu hidrofilie imbunatatita si un agent antimicrobian, iar cealalta compusa dintr-un polimer diferit sau identic cu primul si coextrudarea topiturilor printr-o matrita adecvata pentru a forma tubulaturii multistrat. Dispozitivul medical stratificat, conform inventiei, este compus din doua straturi polimerice, dintre care, in stratul exterior aditivul antimicrobian este uniform distribuit in masa polimerului.

Se cunosc dispozitive medicale compuse din tubulaturii monostrat obtinute din recepturi flexibile pe baza de policlorura de vinil de uz medical, plastifianti ftalati si stabilizatori pe baza de complex Ca - Zn.

Se cunoaste utilizarea plastifiantilor tip ftalati, citrati, esteri, adipati, trimelitati pentru utilizari in compounduri flexibile ale policlorurii de vinil. Plastifiantii au un rol foarte important in realizarea compoundurilor polimerice, intrucat imbunatatesc prelucrabilitatea in topitura iar in functie de continut confera materialului flexibilitate sau alungire la rupere, facand posibila formarea prin injectie sau extrudare.

Se cunoaste utilizarea plastifiantilor tip ftalati, citrati, esteri, adipati, trimelitati pentru utilizari in compounduri pentru domenii de aplicatie sensibile, cum ar fi: jucarii, dispozitive medicale, ambalaje alimentare.

Prezenta inventie ofera solutii pentru obtinerea unor dispozitive protetice tubulare antimicrobiene cu proprietati imbunatatite de rezistenta la tractiune, stabilitate si/sau flexibilitate. Aceste proprietati fizice imbunatatite se intentioneaza a se pastra pe o perioada de depozitare pe termen lung a dispozitivelor. Se prezinta recepturi imbunatatite pentru producerea de dispozitive antimicrobiene din PVC plastifiat cu duritate redusa. Tubulaturile multistrat pot fi folosite pentru realizare de catetere, canule si alte dispozitive medicale utilizate intr-o varietate de aplicatii medicale. Aceasta inventie se refera la dispozitive medicale protetice tubulare cu proprietati antimicrobiene si antibiofilm, realizate din polimeri termoplastici prin tehnologia de coextrudare. Procedeele de prelucrare in topitura permite realizarea unui produs format din doua sau mai multe straturi compuse din materiale diferite. Avantajul utilizarii de materiale multiple consta in obtinerea unor dispozitive medicale cu proprietati fizice superioare privind flexibilitatea, rigiditatea, coeficientul de frecare si unghiul de contact al suprafetelor, necesare in functionarea corespunzatoare.

Conform inventiei dispozitivul protetic tubular este realizat din doua recepturi ale PVC plastifiat diferite prin compozitia lor, care aduse in starea de topitura in extrudare, curg prin conducte diferite pana cand fluxurile se amesteca chiar inainte de intrarea in duza de coextrudare. Fuziunea celor doua fluxuri de topire pune fiecare flux in contact intim cu celalalt intr-un model de curgere doua fluide. Ca atare, componenta exterioara formeaza un tub exterior iar componenta interioara formeaza un tub interior in contact intim cu tubul exterior, astfel incat tubul exterior si tubul interior formeaza impreuna un singur tub. Componenta exterioara si componenta interioara sunt adiacente atat radial de-a lungul circumferintei la interfata lor, cat si longitudinal de-a lungul canalului de curgere. Se asigura o productie continua de tub avand sectiunea transversala ca in figura 1. Tubul continuu obtinut este racit pana se solidifica si apoi este taiat la lungimea dorita. Forma si dimensiunile tubului sunt impuse prin proiectarea matritei

de coextrudare. Inventia se refera la realizarea unui dispozitiv protetic tubular compus din doua straturi polimerice coplanare la ambele capete.

Tubulatura pentru realizarea dispozitivelor protetice tubulare antimicrobiene care fac obiectul inventiei, contine doua straturi interior si exterior legate unul de altul si este realizata prin coextrudarea a doua recepturi pe baza de PVC plastifiat, in scopul obtinerii caracteristicilor fizico-mecanice si legaturii dintre straturile polimerice. Conform acestei inventii, dispozitivele medicale protetice tubulare sunt realizate pe toata lungimea tubulaturii din material plastic flexibil. Tubulatura contine un strat exterior din PVC plastifiat cu continut de aditiv antimicrobian, pe baza de saruri de argint si un strat interior din PVC plastifiat, cele doua materiale fiind diferite si legate covalent intre ele. Stratul interior din material plastic defineste lumenul, al carui perete prezinta caracteristici de frictiune mai reduse comparative cu stratul exterior.

Tubul multistrat din această invenție contine polimerul cu proprietati antimicrobiene in stratul exterior, care in timpul coextrudarii se sudeaza chimic cu materialul stratului polimeric interior. Grupele functionale ale materialului stratului interior se leaga de materialul stratului exterior. Materialele selectate pentru coextrudare sunt compatibile intre ele asigurand o legaturi covalente puternice intre straturi si asigurand rigiditatea concomitent cu flexibilitatea si coeficientul de frictiune a suprafetei dorite. Pentru a se obtine cea mai buna legatura intre straturi, trebuie respectate conditiile specifice de extrudare. Tubulatura multistrat pentru fabricare dispozitive medicale protetice antimicrobiene poate fi realizata prin tehnologia conventionala de coextrudare. Fluxurile de material plastic topit vin in contact fizic la trecerea prin duza de coextrudare, unde se formeaza stratul exterior si stratul interior, coaxial in jurul dornului, rezultand tubul. In timpul acestui proces se considera ca PVC din receptura pentru stratul exterior reactioneaza formand legaturi vinilice cu PVC din receptura pentru stratul interior, formand o legatura puternica intre straturi. Ulterior, tubul obtinut poate fi asamblat conform fisei tehnologice pentru a forma dispozitivul medical care face obiectul acestei inventii.

Scopul prezentei inventii este acela de a crea dispozitive protetice tubulare, din recepturi polimerice plastificate, biocompatibile, pe baza de policlorura de vinil si aditivi de compoundare, in vederea prelucrării prin coextrudare pentru obtinere tubulaturi stratificate, ale caror suprafete cu proprietati antimicrobiene sa interactioneze activ cu sistemul biologic prin impiedicarea aderentei microorganismelor din mediul inconjurator si formarii biofilmului. Aditivii utilizati au fost selectati astfel incat difuzia plastifiantilor prin matricea polimerica sa fie minimizata. Receptorile polimerice pot fi folosite la fabricarea de dispozitive medicale tip sonde, drenuri, catetere sau tubulaturi capabile sa fie asamblate cu un film sau alt substrat, prin sudura cu curenti de inalta frecventa aproximativ 13.56 MHz ... 40.68 MHz, pentru obtinerea de saci medicali de colectare fluide biologice sau administrare intravenoasa a medicamentelor si solutiilor perfuzabile.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția se referă la obtinerea unor recepturi pe baza de policlorura de vinil cu biocompatibilitate imbunatatita datorita utilizarii plastifiantilor tip compusi ai citratilor si adipatilor, care prezinta difuzie redusa prin masa polimerului, comparativ cu o receptura uzuala pe baza de policlorura de vinil si plastifiant di 2 -etilhexil ftalat. Receptorile obtinute pot fi compoundate cu aditivi antimicrobieni, in scopul prelucrării prin coextrudare cu receptorile initiale sau cu alti polimeri pentru obtinerea de dispozitive tubulate stratificate cu suprafete modificate pentru impiedicarea aderentei si formarii de colonii ale microorganismelor din mediul biologic cu care vin contact.

Dispozitivul protetic stratificat obtinut pe baza de policlorura de vinil si aditivi de compoundare: plastifianti, stabilizatori, lubrifianti și aditivi cu proprietăți antimicrobiene, este destinat productiei dispozitivelor medicale tip sonde, drenuri, catetere.

Receptorile plastificate, biocompatibile conform inventiei se obtin prin amestecarea in topitura a 100 phr policlorura de vinil obtinut prin polimerizare in suspensie avand o valoare K-vert 68...71, 0,5,,3,7 phr acrilati aditivi de prelucrare, 1...40 phr plastifianti sintetici precum esterii ai acidului ftalic si fosforic ex. dietil ftalat, dimetil ftalat, dibutil ftalat, dioctil ftalat, difenil ftalat, tricresil ftalat, trifenil fosfat, citrati precum dimetil citrat, acetil trietil citrat, acetil tributil

citrat, trimelitati, esteri, sebacati precum di(n-butil) sebacat, adipati precum dimetil adipat si plastifianti sintetizati din resurse regenerabile, oligo(isosorbit adipat), oligo(isosorbid suberat) si isosorbid dihexanoat evaluati ca alternativa viabila la plastifiantii ftalati traditionali, lubrifiant ulei de soia epoxidat sau alte uleiuri vegetale epoxidate, 2...20 phr stabilizator termic tip compusi pe baza de Cd-Zn, Ba/Cd/Zn, 2...25 phr aditiv antimicrobian pe baza de saruri metalice precum nanoparticule de argint, nanoparticule de aur, nanoparticule de oxid de magneziu, nanoparticule de oxid de cupru, nanoparticule de aluminiu, nanoparticule de dioxid de titan, nanoparticule de oxid de zinc.

Formula generala a compozitiei pe baza de PVC plastifiat este prezentata in tabelul 1.

**Tabel 1-** Compozitia biocompatibila pe baza de PVC suspensie

Material	phr
Policlorura de vinil suspensie	100
Aditiv de prelucrare	0,5...3,7
Stabilizator	0,6...10
Plastifiant	18...65
Lubrifiant	1...5,5
Activ antimicrobian	2...20

Procedeeul de obtinere a recepturilor pe baza de policlorura de vinil se realizeaza prin parcurgerea etapelor uzuale conventionale si anume, amestecare fizica (dry blend) urmata de amestecare in topitura a componentilor si granulare.

In vederea amestecarii fizice, toti componentii sub forma de pulbere sunt uscati in etuva cu circulatie de aer la temperatura de 80°C, timp de o ora, pentru a indeparta umiditatea. Materialele sunt cantarite conform recepturii. Policlorura de vinil, stabilizatorii si agentul antimicrobian (in cazul realizarii recepturilor antimicrobiene) sunt introdusi intr-un amestecator tip Fluid-Misher, la o temperatura initiala de 18°C. Procesul de amestecare incepe cu o viteza de 1700 rpm care apoi creste la valori cuprinse intre 2100 rpm ... 3000 rpm. La temperatura de 82°C viteza de amestecare este redusa la valoarea de 1700 rpm si este introdus plastifiantul in amestec. Temperatura de amestecare este crescuta la o valoare cuprinsa intre 87°C si 96°C si se introduce lubrifiantul in amestec. Cand se atinge temperatura de 103°C, se introduce apa de racire in mantaua utilajului. Cand temperatura ajunge la 21°C, amestecul omogenizat este descarcat din amestecator. Durata de amestecare este cuprinsa in intervalul 5 ... 30 minute.

Compoundul amestecat fizic este introdus apoi intr-un extruder cu dublu snec tip Leistritz. Compusii sunt transportati in interiorul extruderului si amestecati in stare topita utilizandu-se o viteza mica de extrudare, cuprinsa intre 40 rpm ... 70 rpm. Profilul de temperatura in extruder, de la alimentare pana la duza este 140°C, 143°C, 152°C, 155°C si 164°C. Amestecul compoundat este prelucrat sub forma de fire care sunt racite sub apa si apoi sunt introduse intr-un granulator, rezultand granule cilindrice.

Miscibilitatea si proprietatile amestecului sunt evaluate prin determinarea rezistentei la tractiune, alungirii la rupere si duritatii Shore. De asemenea, se determina migrarea plastifiantului din recepturi, conform SR EN ISO 177: 2003. Procedura presupune urmatoarele etape: prelevarea unor epruvete circulare cu diametrul 60 mm si grosime 1 mm, din recepturile polimerice plastificate; asezarea a cate unei epruvete din PVC plastifiat intre doua epruvete circulare din polistiren capabil sa absoarba plastifiant avand dimensiuni: diametru 60 mm si grosime 1 mm, in contact strans, pentru a forma o structura tip sandwich, care se expune unei temperaturi de 35°C timp de sapte zile. Pierderea de masa a epruvetei din PVC plastifiat constituie o masura a migrarii plastifiantului.

Proprietatile de biocompatibilitate si antibiofilm sunt demonstrate prin teste citotoxice si antimicrobiene. Evaluarea *in vitro* a citotoxicitatii receptorilor polimerice plastificate initiale si a celor cu aditiv antimicrobian a fost efectuata pe culturi celulare Vero, utilizand tehnica de cultivare a celulelor in suspensie, cu mediu DME (Dulbecco's Medium Essential), cu continut de 10% ser bovin fetal. Viabilitatea celulelor a fost evaluata prin efectuarea testului MTT cu observarea aspectului morfologic al celulelor, prin examinare dupa colorare cu hematoxilin eosina. Durata de cultivare a fost de 48 ore [ 19 ].

Testele antimicrobiene au fost efectuate conform EN ISO 22196, utilizand ca microorganisme de testare *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P si *Escherichia coli* ATCC 8739 [20].

## EXEMPLUL 1

Dispozitivul protetic tubular stratificat cu proprietati antimicrobiene la exterior este realizat prin coextrudarea a doua recepturi A si B pe baza de policlorura de vinil plastifiat.

Realizarea recepturii A cu proprietati antimicrobiene presupune amestecarea intr-un amestecator dry blend tip Fluid-Mischer cu capacitate de 10 l, a urmatoarelor materiale: 100 phr policlorura de vinil de uz medical obtinuta prin polimerizare in suspensie, cu valoare K-vert 68...71 si absorbtie de plastifiant de minimum 155%, stabilizatori de uz medical stearat de calciu 2 ... 10 phr, stearat de zinc 0,4...0,7 phr, acrilat aditiv de prelucrare 0,2 ... 3,9 phr, aditiv antibacterian pe baza de nanoparticule de argint cu dimensiuni cuprinse intre 2 ... 20 nm incapsulate in material ceramic 2 ... 20 phr, plastifiant tributil 2-acetilcitrat 15...60 phr si lubrifiantul ulei de soia epoxidat 0,9... 5,0 phr, la temperaturi cuprinse intre 18°C si 100°C si viteza de amestecare cuprinsa intre 1500 rpm pana la 2900 rpm. Durata de amestecare este 30 minute. Amestecul omogenizat si racit la temperatura 21°C este descarcat din amestecator si este introdus apoi intr-un extruder cu dublu snec tip Leistritz prevazut cu granulator. Viteza de extrudare este 45 rpm. Profilul de temperatura in extruder, de la alimentare pana la duza este cuprins intre 140°C...168°C. Amestecul compoundat este prelucrat sub forma de fire care sunt racite sub apa si apoi sunt introduse intr-un granulator, rezultand granule cilindrice.

Caracteristicile fizico-mecanice ale recepturii A sunt: densitatea 1,25 g/cm<sup>3</sup>, rezistenta la tractiune 21,67 MPa, alungirea la rupere 373%, duritatea Shore 85°Sh, indicele de curgere in topitura 9,52 g/10minute.

Amestecul B realizat in aceleasi conditii cuprinde 100 phr policlorura de vinil de uz medical obtinuta prin polimerizare in suspensie, cu valoare K-vert 68...71 si absorbtie de plastifiant de minimum 155%, stabilizatori de uz medical stearat de calciu 2 ... 10 phr, stearat de zinc 0,4...0,7 phr, acrilat aditiv de prelucrare 0,2 ... 3,9 phr, plastifiant triacetil... 15...60 phr si lubrifiant ulei de soia epoxidat 0,9... 5,0 phr.

Caracteristicile fizico-mecanice ale recepturii B sunt: densitatea 1,13 g/cm<sup>3</sup>, rezistenta la tractiune 19,75 MPa, alungirea la rupere 293%, duritatea Shore 89°Sh, indicele de curgere in topitura 6,08 g/10minute.

Receptura A este incarcata in extruderul I iar receptura B este incarcata in extruderul II, cele doua materiale sunt aduse in stare de topitura prin prelucrare la temperaturi cuprinse intre 158°C ... 170°C pentru a fi transportate cu viteza de 45 rot/min in extruderul I si 47 rot/min in extruderul II intr-o duza de coextrudare tubulaturii. Rezulta tubulatura compusa din doua straturi pe baza de policlorura de vinil plastifiat cu tributil 2-acetilcitrat, dintre care stratul exterior are proprietati antibacteriene. In functie de cerinte duzele de coextrudare pot fi proiectate si realizate pentru obtinere tubulaturii cu dimensiuni ale diametrului interior cuprinse intre 4...32 mm, iar grosimea totala a peretelui cuprinsa intre 0,5 mm si 1,5 mm. Stratul exterior cu proprietati antimicrobiene poate avea grosimea de 0,1...0,7mm.



## EXEMPLUL 2

Se realizeaza ca in exemplul 1, doua recepturi C si D pe baza de policlorura de vinil plastificate cu bis(2-(2-butoxi)etil)adipat, dintre care una contine aditiv antimicrobian nanoparticule de argint cu dimensiuni cuprinse intre 2 ... 20 nm incapsulate in material ceramic 0,5 ... 8 phr. Parametrii de amestecare in utilajul Fluid-Mischer sunt: temperaturi cuprinse intre 20°C si 100°C, viteza de amestecare cuprinsa intre 1600 rpm pana la 2850 rpm, durata de amestecare este 30 minute. Amestecul omogenizat si racit la temperatura 21°C este descarcat din amestecator si este introdus apoi intr-un extruder cu dublu snec tip Leistritz prevazut cu granulator. Viteza de extrudare este 45 rpm. Profilul de temperatura in extruder, de la alimentare pana la duza este cuprins intre 150°C...170°C. Amestecul compoundat este prelucrat sub forma de fire care sunt racite sub apa si apoi sunt introduse intr-un granulator, rezultand granule cilindrice.

Receptura C cuprinde 100 phr policlorura de vinil de uz medical, obtinut prin polimerizare in suspensie, cu valoare K-vert 68...71 si absorbtie de plastifiant de minimum 155%, plastifiant bis(2-(2-butoxi)etil)adipat 18...62 phr, stabilizator termic compus pe baza de Ba/Cd/Zn de uz medical 2 ... 10 phr, aditiv de prelucrare tip acrilat 0,5 ... 3,7 phr.

Proprietatile fizico-mecanice ale recepturii C sunt: densitatea 1,35 g/cm<sup>3</sup>, rezistenta la tractiune 21,67 MPa, alungirea la rupere 347%, duritatea Shore 93°Sh, indicele de curgere 8,24 g/10 minute.

Receptura D care cuprinde 100 phr policlorura de vinil de uz medical, obtinut prin polimerizare in suspensie, cu valoare K-vert 68...71 si absorbtie de plastifiant de minimum 155% stabilizator termic compus pe baza de Ba/Cd/Zn de uz medical 1,5 ... 12 phr, lubrifiantul ulei de soia epoxidat 0,7... 5,5 phr si aditiv de prelucrare tip acrilat 0,5 ... 3,7 phr.

Proprietatile fizico-mecanice ale recepturii D sunt: densitatea 1,33 g/cm<sup>3</sup>, rezistenta la tractiune 18,5 MPa, alungirea la rupere 373%, duritatea Shore 83°Sh, indicele de curgere 10,3 g/10 minute.

Extruderul I este alimentat cu granule din receptura C iar extruderul II este alimentat cu granule din receptura D. Prelucrarea materialelor se efectueaza la temperaturi cuprinse intre 160°C si 173°C. Materialele in stare topita sunt transportate cu ajutorul snecurilor cu viteze de 45 rot/min extruderul I si 47 rot/min extruderul II, intr-o duza de coextrudare, pentru a obtine tubulatura stratificata, avand proprietati antimicrobiene la partea exterioara.

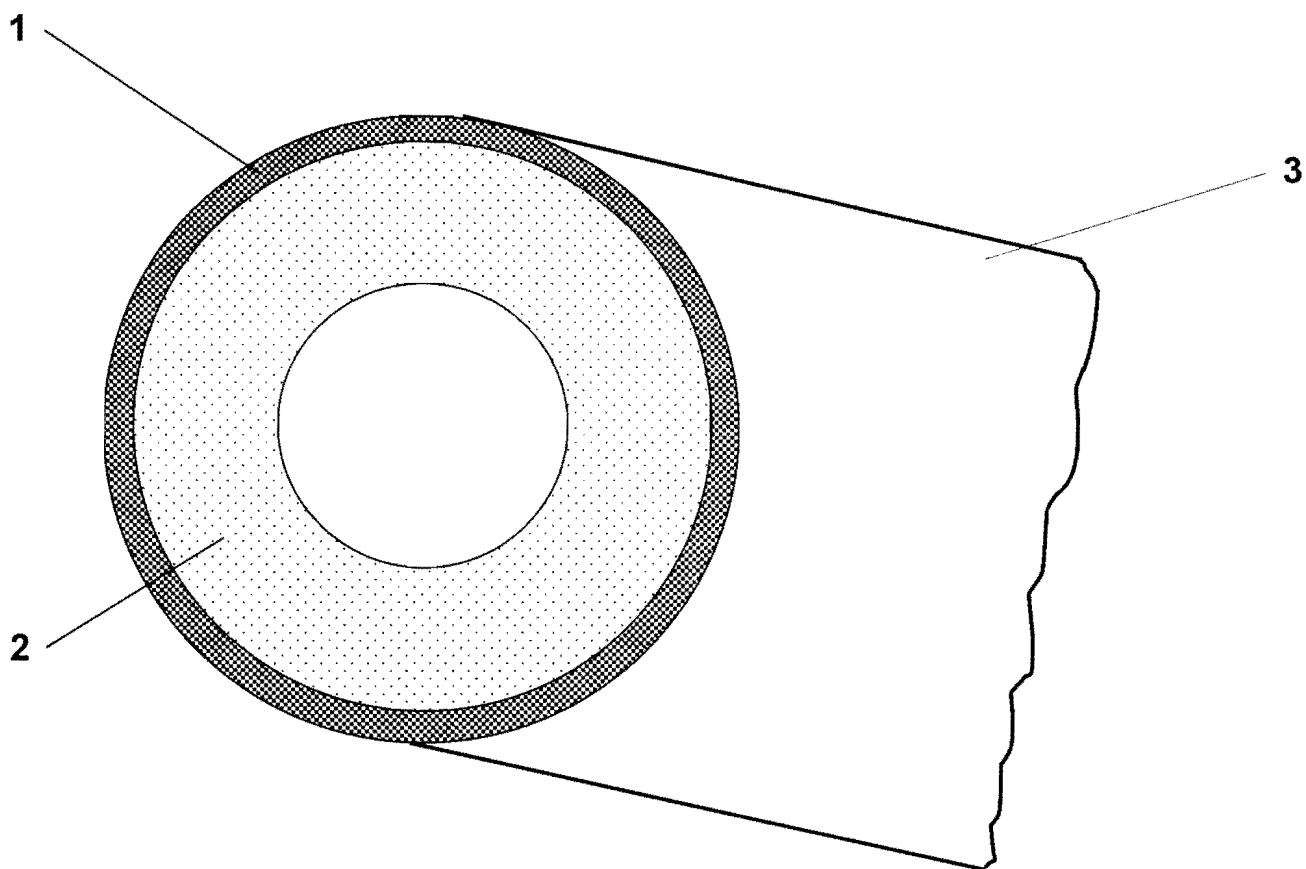
Se obtin dispozitive protetice tubulare stratificate cu proprietati antimicrobiene, din recepturi ale PVC plastifiat de uz medical, rezultat prin polimerizare in suspensie. Caracteristicile PVC de uz medical sunt: valoare K-vert 68...71 si absorbtie de plastifiant de minimum 155%. Plastifiantii utilizati sunt tributil 2-acetilcitrata si bis(2-(2-butoxi)etil)adipat, iar stabilizatorii termici de uz medical sunt: stearat de calciu si stearat de zinc, respectiv stabilizator termic compus pe baza de Ba/Cd/Zn. Tubulaturile sunt compuse din cate doua straturi polimerice, dintre care straturile exterioare au continut aditiv antimicrobian pe baza de nanoparticule de argint incapsulate in matrice ceramica.

Rezultatele au demonstrat ca utilizarea plastifiantilor pe baza de citrat si adipat alaturi de ceilalti aditivi au condus la diminuarea pierderii de plastifiant, fenomen des intalnit in cazul utilizarii plastifiantilor tip ftalat. De asemenea, utilizarea de aditiv pe baza de nanoparticule de argint incapsulate in material ceramic in stratul exterior al dispozitivelor nu au prezentat efecte citotoxice si au conferit acestora, proprietati antimicrobiene la testarea lor in contact cu *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P si *Escherichia coli* ATCC 8739, respectiv, s-a constatat o reducere a germenilor cu peste 90% in ambele tipuri de dispozitiv stratificat.

Proprietatile fizico-mecanice precum rezistenta la tractiune si alungirea la rupere se incadreaza in limitele admise prevazute de standardele de produs.

## REVEDICARI

1. Recepturi polimerice plastificate, biocompatibile, pe baza de policlorura de vinil de uz medical, cu densitate 1,22 ... 1,25 g/cm<sup>3</sup>, duritate Shore de 85°ShA, rezistenta la tractiune 14,8...21,2 MPa, alungirea la rupere 390...415% si pierdere de plastifiant 3...10%, **caracterizata prin aceea ca** rezulta prin amestecare in topitura a componentilor conform tabelului 1: PVC 100 phr, stabilizator 2 ... 10 phr, aditiv de prelucrare 0,5 ... 3,7 phr, plastifiant 18...65 phr, lubrifiant 1... 5,5 phr.
2. Recepturi polimerice plastificate, biocompatibile, pe baza de policlorura de vinil de uz medical, ca in revendicarea 1, cu deosebirea ca prezinta proprietati antimicrobiene, datorita utilizarii aditivului compus din nanoparticule de argint incapsulate in material ceramic.
3. Procedeu de obtinere a recepturilor polimerice definite in revendicarile 1 si 2 **caracterizat prin aceea ca**, materiile prime sunt amestecate fizic intr-un amestecator dry blend tip Fluid-Misher, timp de 25 minute, la temperaturi cuprinse intre 18°C si 103°C si viteza de amestecare cuprinsa intre 1800 rpm ... 3000 rpm, dupa care amestecul omogenizat si racit este introdus intr-un extruder reactiv cu doua snecuri tip Leistritz, unde are loc amestecarea in topitura a componentilor la temperaturi cuprinse intre 140°C...165°C, debit de extrudare de 15...48 g/10 min si viteza de extrudare 45 rpm, urmat de racirea firelor extruse si granulara lor, rezultand granule cilindrice.
4. Recepturi polimerice **caracterizate prin aceea ca** PVC obtinut prin polimerizare in suspensie, cu valoare K-vert 68...71, absorbtie de plastifiant de minimum 155% este compoundat cu: plastifianti – di-2-etilhexil-ftalat, dimetil citrat, stabilizatori, lubrifianti, destinate productiei dispozitivelor medicale tip sonde, drenuri, catetere.
5. Procedeu de obtinere dispozitive protetice tubulare stratificate cu proprietati antimicrobiene, **caracterizat prin aceea ca** materialul polimeric care contine agentul antimicrobian este coextrus impreuna cu materialul polimeric fara agent antimicrobian astfel incat suprafata lumenului sa nu contina nici un agent antimicrobian.
6. Dispozitiv protetic tubular stratificat antimicrobian, **caracterizat prin aceea ca** stratul de la suprafata tubului prezinta activitate antimicrobiana in scopul prevenirii sau reducerii migrarii microbiene catre canalul tubului, in timp ce suprafata interioara a dispozitivului nu contine agent antimicrobian.



**Figura 1 – Sectiune transversala printr-un dispozitiv medical tubular stratificat cu proprietati antimicrobiene**

- 1- strat polimeric cu continut de aditiv antimicrobian,
- 2- strat polimeric fara continut de aditiv antimicrobian,
- 3- corpul dispozitivului medical stratificat.