



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2022 00495

(22) Data de depozit: 16.08.2022

(41) Data publicării cererii:
28.02.2024 BOPI nr. 2/2024

(71) Solicitant:
• ALL GREEN S.R.L., STR.IANCU BACALU,
NR.5, CONSTRUCȚIA C1, IAȘI, IS, RO

(72) Inventatori:
• VLAD STELIAN, ȘOS. PĂCURARI NR. 69,
BL.478, SC.B, ET.5, AP.20, IAȘI, IS, RO;
• CIOBANU ROMEO CRISTIAN,
STR.GEORGE COȘBUC NR.8, IAȘI, IS, RO;
• ARĂDOAEI MIHAELA, STR.PARCULUI,
NR.6, BL.E25, SC.B, AP.9, IAȘI, IS, RO

(54) DISPOZITIV MEDICAL PENTRU CREȘTEREA REZOLUȚIEI
IMAGINILOR MRI, PE BAZĂ DE COMPOZITE
POLIURETANICE CU OXIZI DE FIER NANOPARTICULE

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unui material compozit utilizat în domeniul medical pentru creșterea rezoluției imaginilor colectate prin tehnica de investigare imagistică MRI. Procedeu, conform invenției, constă în etapele: sinteza polieteruretan, pornind de la polieter diol (PTHF) prin reacția cu o cantitate stoichiometrică de MDI, alungire prepolimer cu un amestec de BD/PDMS în raport 9:1, amestecare cu omogenizare prin ultrasonare cu 0,1...1% nanoparticule

de oxizi de fier, turnarea amestecului în sistem continuu, în câmp electromagnetic, uscare într-un tunel încălzit la 80...100 °C, timp de 2 h, rezultând un material sub formă de film compozit cu nanoparticule de oxizi de fier.

Revendicări: 2
Figuri: 4



OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI	
Cerere de brevet de invenție	
Nr.	a 2022 00495
Data depozit	16-08-2022

28

**DISPOZITIV MEDICAL PENTRU CREȘTEREA REZOLUȚIEI IMAGINILOR MRI,
PE BAZĂ DE COMPOZITE POLIURETANICE CU OXIZI DE FIER
NANOPARTICULE**

Invenția se referă la un dispozitiv utilizat în tehnica de investigare imagistică MRI (Magnetic Resonance Imaging), având la bază un compozit poliuretanic cu diferite proporții de oxid de fier nanoparticule (Fe_2O_3 -50 nm sau Fe_3O_4 -100 nm).

Scopul invenției este creșterea calității imaginilor MRI, prin aplicarea acestor dispozitive în anumite zone de interes, pentru a amplifica imaginile colectate, ale creierului uman.

Sunt cunoscute modalități de creștere a calității imaginilor prin tehnica RMN sau MRI. Astfel, pot fi utilizate substanțe de contrast injectabile, cu anumite beneficii, dar și cu multe riscuri, din cauza alergiilor pe care le pot provoca aceste substanțe de contrast.

Dispozitivul, care face obiectul acestui brevet, elimină tocmai aceste riscuri și în plus este neinvaziv, dispozitivul/dispozitivele plasându-se în zonele de interes pentru a spori rezoluția imaginilor, acolo unde aparatura clasică nu dă rezultate.

Dispozitivul de creștere a rezoluției imaginilor MRI, conform invenției, se caracterizează prin aceea că, este simplu de realizat folosind o soluție poliuretanică de concentrație 30% în DMF, cu diferite proporții de oxizi de fier nanoparticule (0.1...1%), orientate în câmp electromagnetic (+/- 500 V și frecvența 1 KHz), uscate într-un tunel încălzit la 80...100 °C, fapt care crează avantajul obținerii unor materiale compozite cu nano-particulele de oxizi de fier, în așa fel încât, filmul rezultat în urma procesului este uniform și lipsit de defecte, care prin alte procedee (turnare, spin coating, precipitare prin inversia fazelor), nu poate fi realizat la o asemenea calitate.

Materialul compozit obținut în camp electromagnetic, conform invenției, înlătură dezavantajele de mai sus, prin aceea că, turnarea se face pe o banda de Teflon, dintr-un rezervor în care se plasează soluția respectivă, iar grosimea filmului este stabilită cu ajutorul unei raclete care este prevăzută cu un sistem micrometric de reglare a fantei prin care este dirijat polimerul compozit. Poliuretan compozitul turnat se deplasează continuu cu o viteză constantă, iar filmul

rezultat trece prin câmpul electromagnetic, în așa fel încât, la sfârșitul procesului filmul compozit să poată fi desprins de pe banda de Teflon.

Ideea inovatoare este pusă în evidență, la maximum, prin faptul că, prin turnarea în sistem continuu, în câmp electromagnetic și uscare în tunel, se realizează lărgirea gamei de utilizare a materialelor compozite obținute, și care pot contribui la îmbunătățirea rezoluției imaginilor colectate prin MRI.

În continuare se prezintă un exemplu de realizare a invenției. Realizarea dispozitivelor se face pornind de la o soluție poliuretanică, în care se introduce o cantitate prestabilită de oxid de fier nanoparticule (Fe_2O_3 sau Fe_3O_4) de 0.1 ... 1% w/w, și care a implicat următoarele etape:

Etapa 1: Sintetiza polieteruretanului:

Sinteza polieteruretanului (**PEtU**): Într-un reactor de sticlă de capacitate 500 mL, prevăzut cu capac cu patru găuri și agitator conectat la un motor cu turație variabilă, se introduce 90 g Teratane de masă 2000. Reactorul se încalzește cu ajutorul unei băi de ulei, la temperatura de 80°C . La atingerea temperaturii se pornește agitarea, 60 rot/min, și se conectează la sistemul de vid (1-3 mmHg), umiditatea colectându-se în trapa din Dewar-ul cu gheață și sare ($\sim -20^\circ\text{C}$). Polieterul (PTHF) se deshidratează în aceste condiții timp de 4 ore, după care se aduce reactorul la presiune atmosferică, sub azot. Se introduce în reactor, sub agitare, 33.25 g MDI, și se menține sub agitare și temperatura de 80°C , timp de 1 oră. Se adaugă în reactor o treime din cantitatea necesară de DMF (~ 100 g) și se continuă agitarea timp de 1,5-2 ore, funcție de creșterea vâscozității prepolimerului uretanic. Se adaugă a doua treime de DMF, se menține agitarea și temperatura timp de 1.5-2 ore, urmărind creșterea vâscozității. Se adaugă alungitorul (BD -8.1 g) dizolvat în cea de a treia porțiune de DMF. La final se adaugă 0.5 PDMS, și apoi se stopează reacția cu 5 mL EtOH:DMF în raport 1:1 v/v, când se observă o creștere accentuată a vâscozității. Soluția rezultată (~ 450 g), care are concentrația de $\sim 30\%$, se stochează într-un vas etanș.

Etapa a 2-a: Prepararea membranelor compozite:

1. La balanța analitică s-a cântărit cantitatea necesară de nanoparticule de oxid de fier – Fe_2O_3 sau Fe_3O_4 ;

2. Se adaugă apoi o mică cantitate de solvent (dimetil formamidă) pentru omogenizare și se amestecă;
3. Se adaugă cantitatea calculată de polieteruretan 30 % sintetizat anterior, astfel încât concentrația de nanoparticule adăugată să fie de 0.1, 0.5, respectiv 1% față de poliuretan;
4. Soluția astfel obținută se omogenizează prin ultrasonare timp de 2h;
5. După completa omogenizare a amestecului, se toarnă soluția pe banda de Teflon a tunelului, filmul rezultat fiind supus unui câmp electromagnetic pentru orientarea nanoparticulelor metalice, apoi uscat la 80°C timp de 2h.

Ilustrarea acestor etape este redată în **Fig.1**.


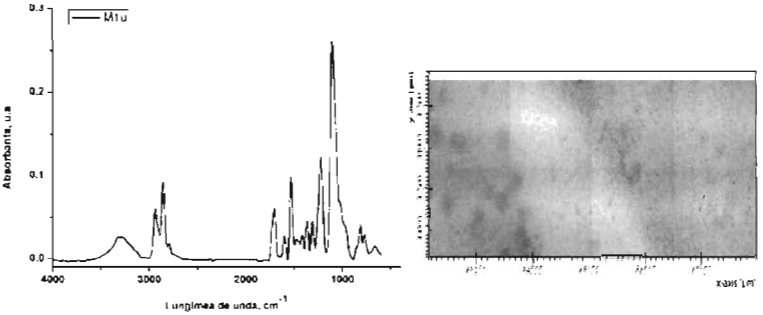
După obținerea în aparat, membranele au fost lăsate în aer timp de 24 h, după care au fost analizate din punct de vedere al proprietăților fizico-chimice, morfologice, magnetice, dielectrice, etc.

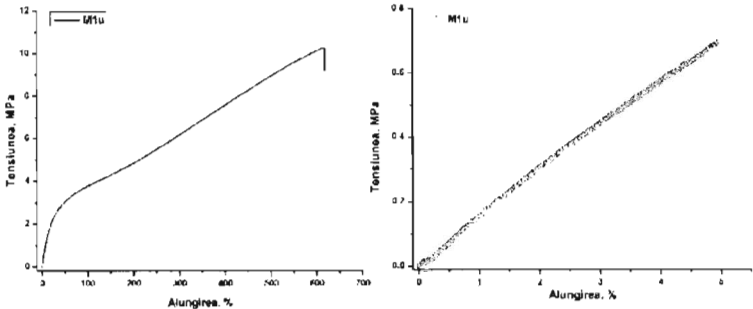
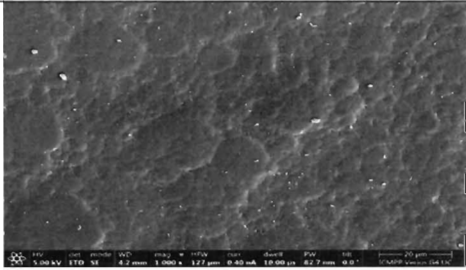
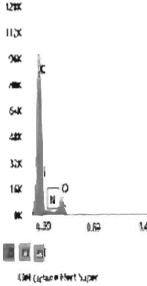
Morfologia suprafețelor, dispersia nanoparticulelor de Fe_2O_3 în nanocompozite precum și compoziția elementară a fost investigată cu ajutorul unui microscop electronic de scanare Verios G4 UC, echipat cu analizor de spectroscopie cu raze X cu dispersie de energie. Înainte de achiziționarea imaginii, eșantioanele au fost acoperite cu platină de 10 nm folosind un Leica EM ACE 200 Sputter Coater pentru a asigura conductivitate electrică și pentru a preveni acumularea de încărcare în timpul expunerii la fasciculul de electroni. Investigațiile SEM au fost efectuate în modul High Vacuum folosind un detector de electroni secundar (detector Everhart-Thornley, ETD) la o tensiune de accelerare de 5 kV. Imaginile SEM caracteristice probelor studiate sunt ilustrate în **Fig.2**.

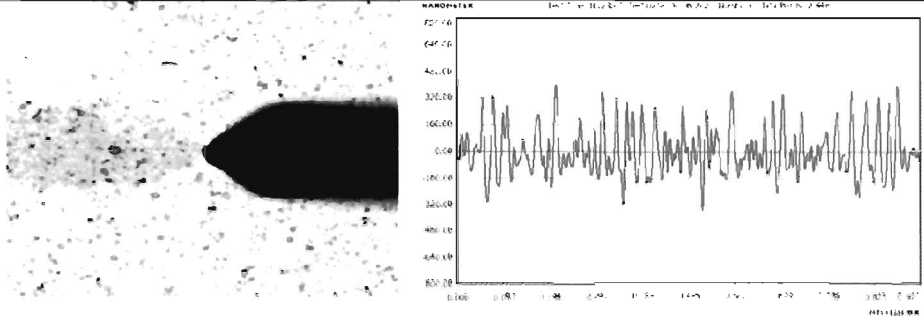
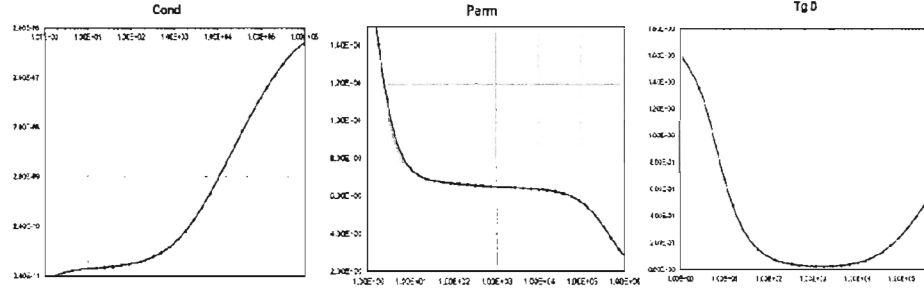
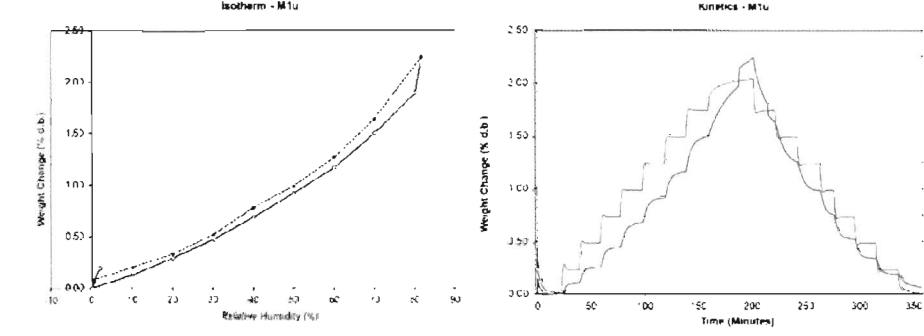
Evaluarea citotoxicității membranelor polieter-uretanice a fost efectuată prin testul MTT la 48 și 72 ore de incubare a celulelor fibroblaste primare, cu o densitate a celulelor la cultivare de 20×10^4 /godeu pentru testele de citotoxicitate, **Fig. 3**. Celulele au fost puse la dispoziție de Facultatea de Bioinginerie medicală a Universității de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa" din Iași. Testul MTT a fost realizat conform protocoalelor descrise în literatura de specialitate și conform recomandărilor ISO 10993-5 (ISO 10993-5 Biological evaluation of medical devices Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity).

Efectele expunerii directe a celulelor din cultură la materialele pe bază de poliuretan au fost evaluate microscopic, prin microscopie în contrast de fază și fluorescență, **Fig. 4**. A fost analizată morfologia celulelor în stare vie, la 48 h de cultura.


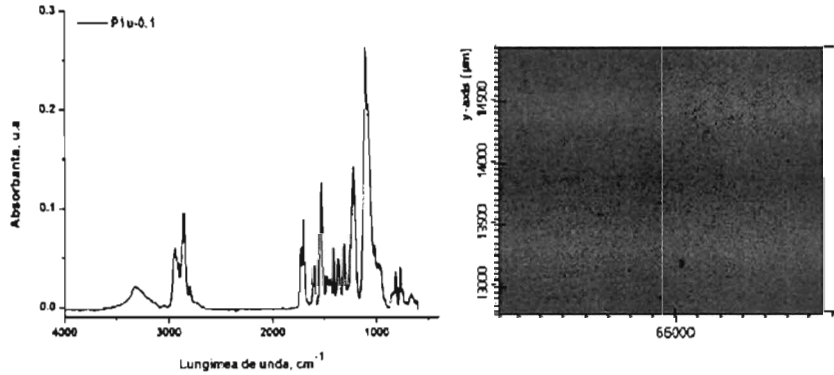
Exemplul 1: Membrana polieter-uretanică pe bază de poli(tetrahidrofuran) diol obținută prin uscare în aparat la 80°C (M1u)

Proprietăți fizico-chimice	Caracteristici
Aspect	membrana 
Culoare	transparent
Grosime	0.4 mm
Raport molar între componenți	PTHF:MDI:BG/PDMS = 1:3:2
Concentrația de polimer uscat în membrană	30 %
Analiza infraroșu (IR) (spectrul ATR-FTIR și imaginea la microscop)	
Unghi de contact cu apă	~ 85.15°
Tensiunea superficială a suprafeței membranei – γ_s - (calculată prin met. Owens, Wendt, Rabel și Kaelble)	23.97 mN/m

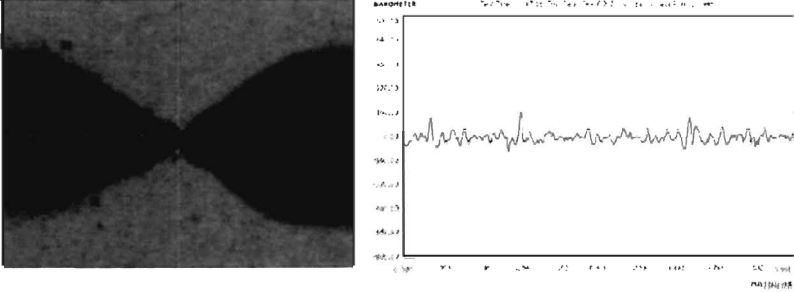
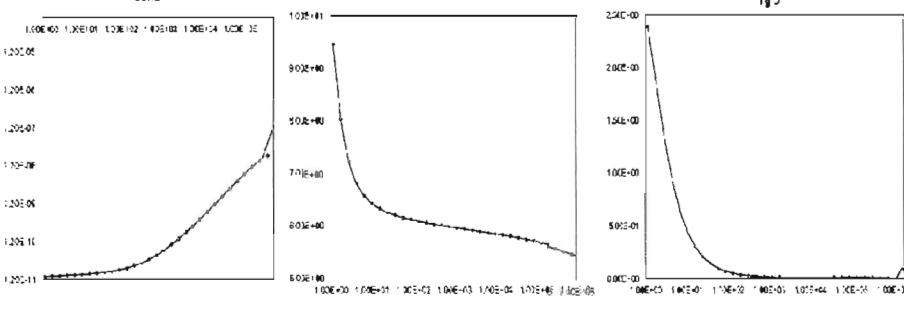
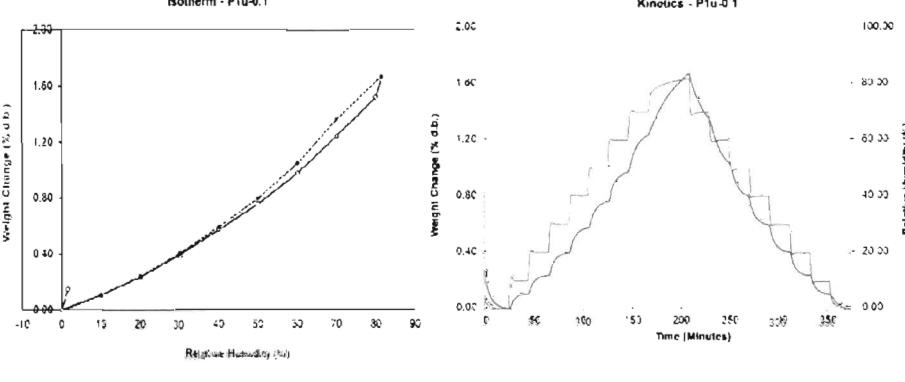
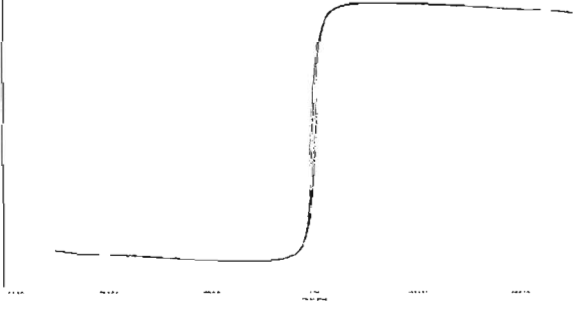
<p>Tensiunea interfacială a suprafeței membranei – γ_{sl} - (calculată prin met. Owens, Wendt, Rabel și Kaelble)</p>	<p>17.82 mN/m</p>															
<p>Alungire la rupere</p>	<p>~ 620 %</p>															
<p>Tensiune la rupere</p>	<p>10.17 MPa</p>															
<p>Curba alungire-deformare</p>																
<p>SEM (morfologia suprafeței membranei)</p>																
<p>EDX (SEM)</p>	<p>Smart Quant Results</p>  <table border="1" data-bbox="802 1368 1171 1503"> <thead> <tr> <th>Element</th> <th>Weight %</th> <th>Atomic %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C K</td> <td>87.57</td> <td>91.35</td> </tr> <tr> <td>N K</td> <td>1.6</td> <td>1.43</td> </tr> <tr> <td>O K</td> <td>9.08</td> <td>7.11</td> </tr> <tr> <td>K L</td> <td>1.75</td> <td>0.11</td> </tr> </tbody> </table> <p>Gradinaru Luiza 13.10.2021 M1u_1 Area 1 Selected Area 1</p>	Element	Weight %	Atomic %	C K	87.57	91.35	N K	1.6	1.43	O K	9.08	7.11	K L	1.75	0.11
Element	Weight %	Atomic %														
C K	87.57	91.35														
N K	1.6	1.43														
O K	9.08	7.11														
K L	1.75	0.11														

<p>Analiza profilometrică a suprafeței</p>	
<p>Rugozitatea (calculată din profilometrie)</p>	<p>$R_a = 18.07 \text{ nm}$ $R_q = 23.68 \text{ nm}$</p>
<p>Proprietăți dielectrice</p>	
<p>Determinarea capacității de sorbție a vaporilor de apă (DVS)</p>	

Exemplul 2: Membrana polieter-uretanică pe bază de poli(tetrametilen eter) glicol și 0.1% nanoparticule de Fe_2O_3 (hematita) obținută prin uscare în aparat (PIu-0.1)

Proprietăți fizico-chimice	Caracteristici	
Aspect	Membrana	
Culoare	Slab roșiatic	
Grosime	~ 0.4 mm	
Raport molar între componenți	PTHF:MDI:BG/PDMS = 1:3:2	
Concentrația de polimer uscat în membrană	30 %	
Concentrația de nanoparticule de Fe_2O_3	0.1 %	
Analiza infraroșu (IR) (spectrul ATR-FTIR și imaginea la microscop)		
Unghi de contact cu apă	~ 82 °	
Tensiunea superficială a suprafeței membranei – γ_s - (calculată prin met. Owens, Wendt, Rabel și Kaelble)	24.16 mN/m	
Tensiunea interfacială	14.47 mN/m	

<p>a suprafeței membranei – γ_{sl} - (calculată prin met. Owens, Wendt, Rabel și Kaelble)</p>																			
<p>Alungire la rupere</p>	<p>~ 761 %</p>																		
<p>Tensiune la rupere</p>	<p>12.80 MPa</p>																		
<p>Modul inițial – E_i</p>	<p>0.13 MPa</p>																		
<p>Curba alungire-deformare</p>																			
<p>SEM (morfologia suprafeței membranei)</p>																			
<p>Analiza EDX</p>	<p>Smart Quant Results</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Element</th> <th>Weight %</th> <th>Atomic %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C K</td> <td>82.86</td> <td>87.87</td> </tr> <tr> <td>N K</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>O K</td> <td>15.03</td> <td>31.97</td> </tr> <tr> <td>Fe K</td> <td>0.33</td> <td>0.03</td> </tr> <tr> <td>PM</td> <td>1.98</td> <td>0.13</td> </tr> </tbody> </table>	Element	Weight %	Atomic %	C K	82.86	87.87	N K	0	0	O K	15.03	31.97	Fe K	0.33	0.03	PM	1.98	0.13
Element	Weight %	Atomic %																	
C K	82.86	87.87																	
N K	0	0																	
O K	15.03	31.97																	
Fe K	0.33	0.03																	
PM	1.98	0.13																	

<p>Analiza profilometrică a suprafeței</p>	
<p>Rugozitatea (calculată din profilometrie)</p>	<p>$R_a = 30.45 \text{ nm}$ $R_q = 43.72 \text{ nm}$</p>
<p>Proprietăți dielectrice</p>	
<p>Determinarea coeficientului de difuzie din capacitatea de sorbție a vaporilor de apă (DVS)</p>	
<p>Proprietăți magnetice</p>	

Prin aplicarea invenției se obțin următoarele avantaje:

- i) simplitate tehnologică și preț de cost scăzut;
- ii) versatilitate dată de modul de concepere a compoziției în funcție de domeniul de utilizare în imagistica medicală.

**DISPOZITIV MEDICAL PENTRU CREȘTEREA REZOLUȚIEI IMAGINILOR MRI,
PE BAZĂ DE COMPOZITE POLIURETANICE CU OXIZI DE FIER
NANOPARTICULE**

REVENDICĂRI

1. Preparare soluție polimer 30% w/w, caracterizat prin aceea că, se sintetizează un poliesteruretan, pornind de la un polieter diol (PTHF), reacționat cu o cantitate stoichiometric stabilită de MDI, pentru obținerea unui prepolimer, după care se face alungirea acestuia cu un amestec 9/1 de BD/PDMS, stoichiometric calculate.
2. Film compozit cu nanoparticule de oxizi de fier, caracterizat prin aceea că, se obțin amestecuri din soluția poliuretanică de 30% cu diferite proporții de fier oxid nanoparticule, filme compozite utilizate la obținerea de dispozitive cu rol de amplificare a rezoluției imaginilor colectate prin tehnica MRI.

14

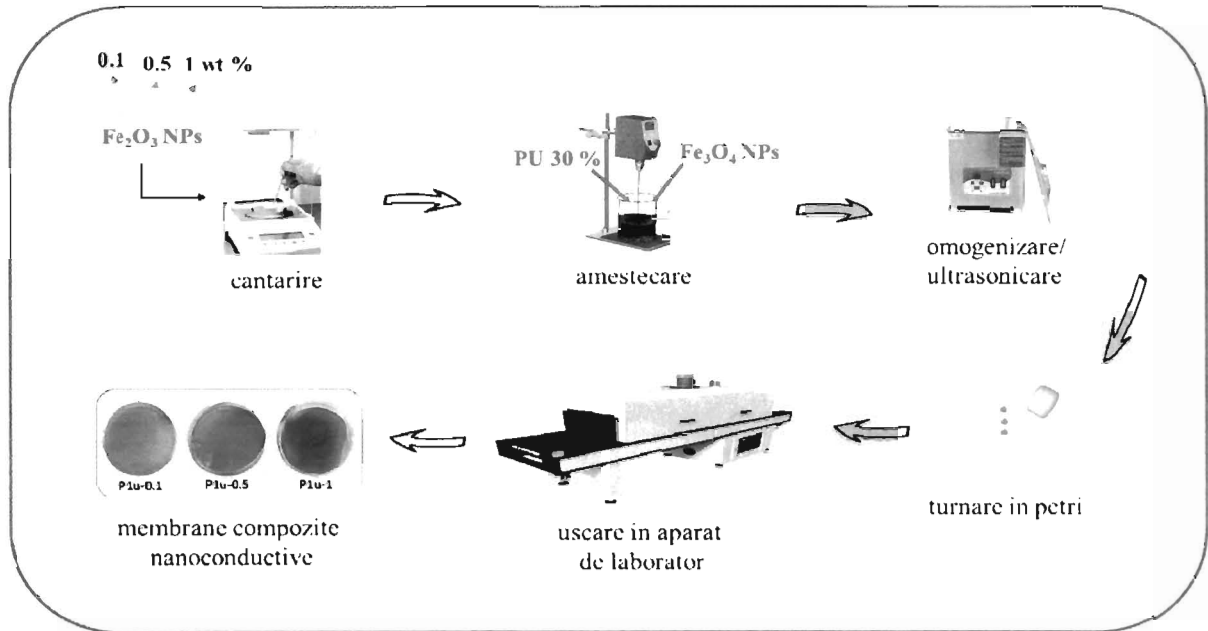


Fig. 1. Ilustrarea grafica a obtinerii membranelor compozite nanoconductive

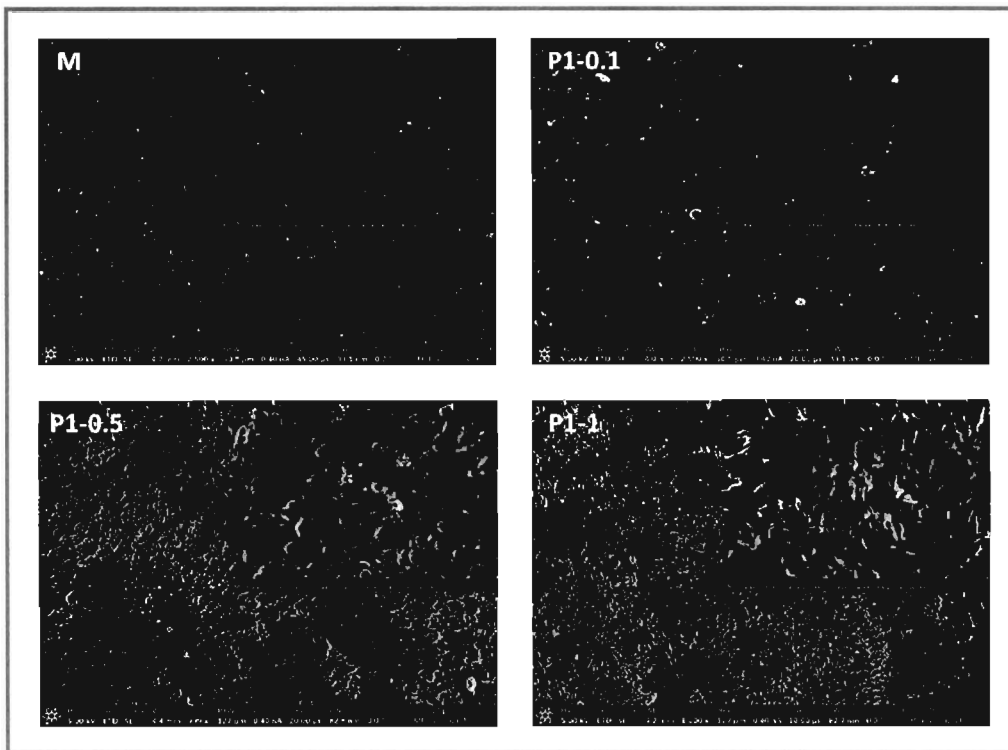


Fig. 2. Imaginile SEM caracteristice membranelor compozite nanoconductive pe baza de polieteruretan

16

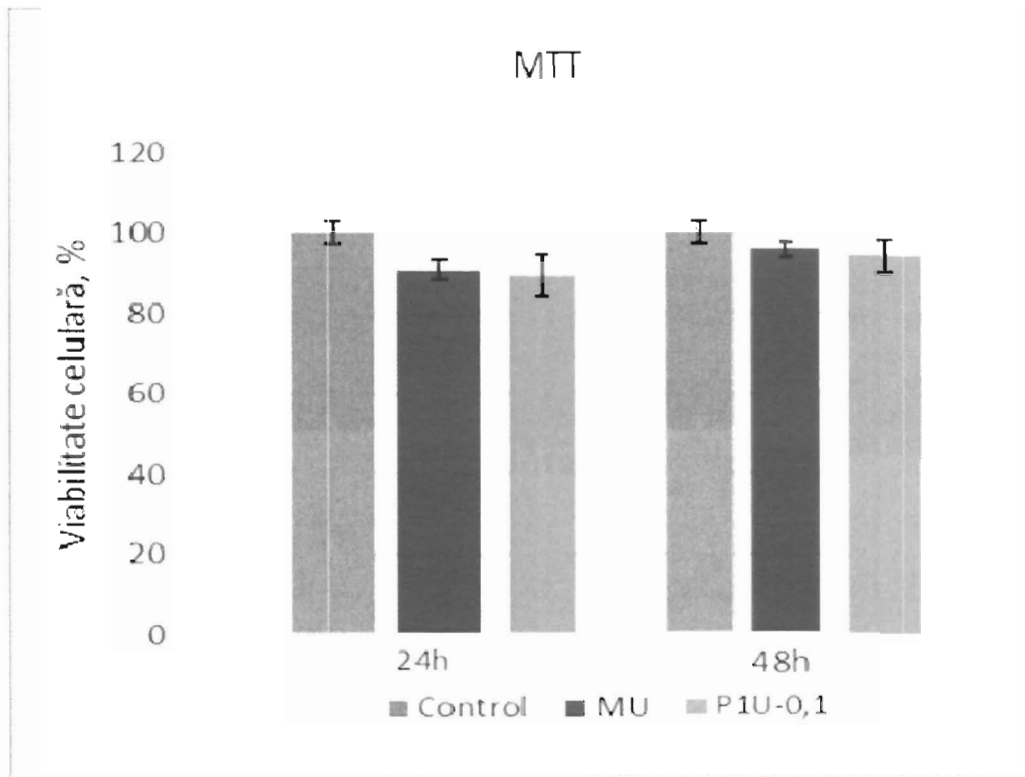


Fig. 3 Evaluarea citotoxicitatii membranei poliuretanic P1u-0.1

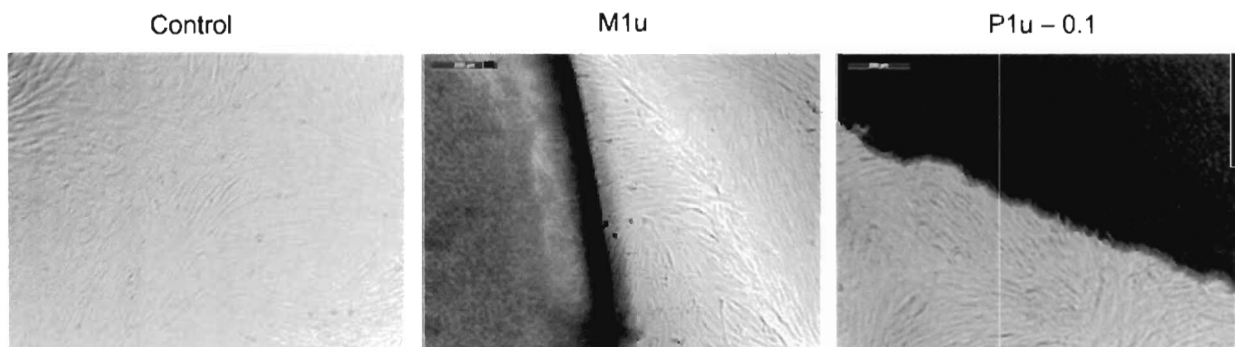


Fig. 4 Imaginea microscopica a celulelor vii, necolorate dupa 48 h de contact direct cu membrana poliuretanică