



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2022 00612

(22) Data de depozit: 06/10/2022

(41) Data publicării cererii:  
30/04/2024 BOPI nr. 4/2024

(71) Solicitant:  
• INSTITUTUL NAȚIONAL DE  
CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU  
TEXTILE ȘI PIELĂRIE - BUCUREȘTI,  
STR.LUCREȚIU PĂTRĂȘCANU NR.16,  
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;  
• INSTITUTUL NAȚIONAL DE  
CERCETARE-DEZVOLTARE  
MEDICO-MILITARĂ "CANTACUZINO",  
SPLAIUL INDEPENDENȚEI NR.103,  
SECTOR 5, BUCUREȘTI, B, RO;  
• SANIMED INTERNAȚIONAL IMPEX  
S.R.L., ȘOS. BUCUREȘTI-GIURGIU, NR.2A,  
SAT CĂLUGĂRENI,  
COMUNA CĂLUGĂRENI, GR, RO

• VISILEANU EMILIA,  
STR.LIVIU REBREANU NR.14, BL.K, SC.1,  
ET.1, AP.1, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B,  
RO;  
• ENE ALEXANDRA GABRIELA,  
STR.GHIRLANDEI NR.7, BL.45, SC.A, ET.2,  
AP.10, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;  
• POPESCU DIANA MIHAELA,  
STR. CORMORANULUI, NR.23,  
PANTELIMON, IF, RO;  
• MAIER STELIAN SERGIU,  
STR. FĂNTĂNILOR NR.37, BL.B 2, ET.7,  
AP.69, IAȘI, IS, RO;  
• TIHĂUAN BIANCA MARIA, STR.CODRII  
NEAMȚULUI, NR.5-7, BL.A, AP.8,  
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;  
• MARINAȘ IOANA-CRISTINA,  
STR.BOZIENI, NR.9, BL.830 BIS, SC.2,  
ET.4, AP.64, SECTOR 4, BUCUREȘTI, B,  
RO

(72) Inventatori:

(54) **PROCEDEU PENTRU OBTINEREA DE PANSAMENTE  
STRATIFICATE, UTILIZABILE PENTRU ASISTAREA  
INTERVENȚIILOR MEDICALE EFECTUATE ÎN SITUAȚII  
DE URGENȚĂ**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unor dispozitive medicale sterile de tip pansamente stratificate destinate primului ajutor medical în situații de urgență al plăgilor în medii puternic contaminate. Procedul, conform invenției, constă în etapele: decontaminarea preliminară a materialelor textile, decuparea pieselor de material textil țesut și tricatat și stabilizarea dimensională, sinteza, formarea și consolidarea hidrogelului poliuretanic sub formă de straturi din care se decupează reperi în gama dimensională a pieselor de material țesut, post-procesarea reperelor din hidrogel poliuretanic prin imersie în amestec lichid de compuși biochimici și farmacologici activi, la temperatura camerei, timp de 18 h, condiționarea reperelor de hidrogel

flancate de membrane microporoase în incinte sterile, asamblare prin stratificare a trei straturi: primul strat de bază și al treilea strat de interfață în contact cu leziunea, din materiale textile și stratul doi median din hidrogel, straturile fiind mediate de emulsii apoase de agenți de compatibilizare, rezultând dispozitive medicale încadrate în clasa IIa, de tip pansamente, comprese sau bandaje libere de microorganisme, pentru aplicare ca primă măsură de urgență a plăgilor cu arie sub un decimetru pătrat survenite la nivelul tegumentelor.

Revendicări: 14

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).



45

OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI
Cerere de brevet de invenție
Nr. a 2022 0612
Data depozit ..... 06-10-2022

## **Procedeu pentru obținerea de pansamente stratificate, utilizabile pentru asistarea intervențiilor medicale efectuate în situații de urgență**

**Invenția se referă la un procedeu pentru obținerea de pansamente stratificate, utilizabile pentru asistarea intervențiilor medicale efectuate în situații de urgență**, caracterizate prin aceea că furnizează comprese ori bandaje libere de microorganisme, cu aplicare temporară, pentru managerierea plăgilor neinfectate, precum și a arsurilor de mică amploare, cu origine termică și chimică, de gravitate mică și medie, survenite la nivelul tegumentelor. Pansamentele în cauză completează și prelungesc hemostaza, contribuie la balansarea hidrică a leziunilor și la menținerea unei încărcări microbiene reduse pe durata soluționării urgenței medicale. **Pansamentele stratificate obținute conform procedurii brevetate sunt destinate** managerierii leziunilor survenite în teatrele de operațiuni militare ori în situații de dezastre, ca primă măsură în intervențiile de urgență, în care se impune controlul sângerării, preluarea secrețiilor generate în regiunea afectată și limitarea infectării locale, în condițiile acordării primului ajutor, înainte de abordarea chirurgicală. Fiecare dintre straturi joacă roluri distincte, contribuind la reducerea consecințelor rănilor și arsurilor cu arie mică, de sub un decimetru pătrat, localizate exclusiv la nivelul pielii.

Conform invenției, pansamentele stratificate includ trei tipuri de straturi, fiecare dintre acestea putând fi unitare sau multiple. Primul tip de strat joacă rolul de suport fizico-mecanic, cel de-al doilea asigură echilibrarea hidrică locală și eliberarea de compuși farmacologic-activi, iar cel de-al treilea, care urmează să vină în contact direct cu leziunea, contribuie la hemostază și asigură o interfață dinamic adaptabilă la morfologia și fiziopatologia plăgii, atât din punct de vedere fizico-mecanic, cât și prin prisma mecanismelor de protejare locală. Stratul de bază și cel de interfațare cu leziunea sunt alcătuite din materiale textile, iar stratul median constă dintr-un hidrogel cu capacitate de (re)hidratare controlabilă, apt a ceda și a prelua compoziții lichide. Toate straturile sunt realizate din materiale biocompatibile și sunt înzestrate cu proprietăți antimicrobiene.

Din literatura de specialitate și din cea de brevete este cunoscut faptul că managementul în regim de urgență medicală al plăgilor recent dobândite, trebuie, pe de o parte, să asigure controlul sângerării și al încărcării bacteriene în regiunile afectate (US Pat. No. 8901188 / 2014), iar pe de alta să neutralizeze efectul nociv al debriurilor, prezente în mod inevitabil în ariile adiacente leziunii, asupra mecanismelor hemostazei și apărării imunologice (Scopelliti F., Cattani C., Dimartino V., Mirisola C., Cavani A., *Platelet derivatives and the immunomodulation of wound healing*, International Journal of Molecular Science, 23, 2022, 8370). În plus, bandajele, pansamentele și compresele utilizate trebuie să permită schimbul de lichide și de gaze, înspre și dinspre rană (US Pat. No. 10568771 / 2020). Sistemele multistrat (US Pat. No. 6040493 / 2000, US Pat. No. 6087549 / 2000; US Pat. No. 9358318 / 2016; US Pat. No. 9439997 / 2016), cele care încorporează hidrogeluri (US Pat. No. 7731954 / 2010) și gelurile (US Pat. No. 5578661 / 1996; US Pat. No. 6251424 / 2001; US Pat. No. 6592889 / 2003) asigură cele mai bune efecte în managementul leziunilor cutanate, în situații de urgență. Includerea de agenți antimicrobieni în pansamentele și compresele destinate abordării leziunilor în regim de urgență reprezintă o opțiune (US Pat. No. 8672906 / 2014; US Pat. No. 9480770 / 2016), dar selectarea acestora și a formei de înglobare a lor trebuie să țină cont de durata limitată a contactului pansamentelor cu leziunea.

Materialele textile funcționalizate și cele cu texturi speciale sunt frecvent utilizate pentru producerea pansamentelor și compreselor multistrat (US Pat. No. 7385101 / 2008; US Pat. No. 9125963 / 2015), cu condiția de a nu deveni aderente la leziune și de a nu lăsa fibrile și fragmente de fibră (US Pat. No. 9579411 / 2017, US Pat. No. 10758423 / 2020; US Pat. No. 11000416 / 2021). Natura chimică a fibrelor componente și comportamentul lor fizico-chimic sunt decisive în selectarea materialelor textile utilizabile (US Pat. No. 6075177 / 2000; WO 03053484 / 2003). Modul de structurare a fibrelor textile (US Pat. No. 8460698 / 2013; EP0242415 / 1989; EP3296436 / 2018) dictează performanțele materialului textil, mai ales în calitatea sa de strat ce vine în contact direct cu leziunea. Sunt preferate țesăturile din fibre monofilamentare (US Pat. No. 10568983 / 2020), dar sunt utilizabile și structurile textile (țesute, tricotate, nețesute) în care este încorporat bumbac (US Pat. No. 10463760 / 2019), amestecuri ale bumbacului cu poli(etilen-tereftalat) (EP3011978 / 2017), ori cu chitozan (US Pat. No. 10159762 / 2018; US Pat. No. 10561533 / 2020; EP2695622 / 2018), acesta din urmă având și activitate hemostatică și antibacteriană cu spectru limitat. Pentru limitarea sângerării, literatura de brevete menționează utilizarea unor compuși biologici, cum sunt derivații de deoxi-D-glucopiranoză (US Pat. No. 9205170 / 2015).

**Dezavantajele majore ale produselor și procedeele deja cunoscute** pentru fabricarea pansamentelor stratificate derivă din complexitatea lor și din necesitatea de a utiliza materiale și compoziții costisitoare. Aceste dezavantaje sunt asociate doar produselor destinate intervențiilor de urgență, în teatre de operațiuni militare și în situații de dezastre, când durata de utilizare a pansamentelor și compreselor este scurtă și când acestea nu vizează contribuții la procesele de vindecare, ci doar asistarea temporară a leziunilor, până în momentul unei intervenții medico-chirurgicale adecvate, deci pe durate de ordinul zecilor de minute.

**Problemele pe care le rezolvă invenția** sunt asociate simplității procedului de obținere și naturii materialelor necesar a fi utilizate pentru fabricarea pansamentelor și compreselor cu utilizare temporară, în intervenții medicale de urgență. Astfel, conform invenției, produsele au structura unor compozite laminare alcătuite din straturi din materiale textile uzual fabricate, care flanchează un strat de hidrogel poliuretanic încărcat cu compuși farmacologic-activi. Materialele textile sunt funcționalizate prin tehnici simple, de încorporare prin fulardare a unor agenți antimicrobieni (preponderent bacteriostatici) cu activitate nespecifică. Stratificarea se realizează pe cale fizico-mecanică, în condiții uzuale de curățenie industrială și de decontaminare prin tratamente fizico-chimice. Date fiind (i) condițiile severe în care se utilizează pansamentele și compresele fabricate conform procedului brevetat (în teatre de operațiuni militare și în contextul dezastrelor naturale), (ii) duratele scurte de utilizare (zeci de minute), precum și (iii) utilizarea lor în medii puternic contaminate, exigențele privind produsele finale se încadrează în clasa IIa a dispozitivelor medicale, respectiv a sistemelor care vin în contact pe durate limitate cu țesuturile lezate, în contexte în care mecanismele de apărare imunologică ale organismului sunt activate. O astfel de încadrare permite fabricarea lor la scară tehnologică în condiții de pre-sterilizare a materialelor de start și de lucru în condiții de curățenie și decontaminare industrială (sub baldachin cu flux descendent de aer purificat, clasa C conform *EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines* și sterilitate ISO 7 în cazul tuturor preparărilor și filtrărilor de soluții și emulsii).

În principiu, **procedeul pentru obținerea de pansamente stratificate, utilizabile pentru asistarea intervențiilor medicale efectuate în situații de urgență, procedeu care face obiectul prezentei invenții, constă în parcurgerea următoarelor etape tehnologice:**

- i. decontaminarea preliminară a materialelor textile anterior funcționalizate;
- ii. decuparea reperelor din materiale textile funcție de cerințele sorto-tipo-dimensionale ale pansamentelor sau compreselor ce urmează a fi fabricate;

- iii. stabilizarea dimensională și condiționarea reperelor din materiale textile;
- iv. decuparea reperelor din hidrogel poliuretanic lax reticulat, anterior fabricat sub formă de strat plan;
- v. postprocesarea reperelor stratului de hidrogel poliuretanic în vederea încărcării lor cu compuși farmacologic-activi;
- vi. condiționarea reperelor din hidrogel poliuretanic;
- vii. asamblarea pansamentului / compreselor prin flancarea reperelor de hidrogel poliuretanic cu reperatele din materiale textile;
- viii. condiționarea pieselor asamblate;
- ix. ajustarea dimensională a pieselor pansamentelor / compreselor fabricate;
- x. ambalarea, împachetarea și sterilizarea produselor.

**Avantajele procedurii, conform invenției, constau în:** (i) posibilitatea procesării independente a materialelor textile prin tehnologii de finisare chimică, (ii) posibilitatea sterilizării preliminare a materialelor textile, fie prin tehnici simple (chimice și fotochimice), fie prin iradiere gamma, (iii) decontaminarea eficientă a tuturor componentelor stratificatului prin pulverizare cu compuși chimici uzuali (solvenți capabili a deconstrui peretele celular al bacteriilor), (iv) post-procesarea simplă a stratului de hidrogel, prin metode aplicabile la scară industrială, (v) asamblarea simplă a stratificatului, prin presare în condiții de pre-umidificare a materialelor textile. În plus, între avantajele procedurii se încadrează posibilitatea de a utiliza materiale textile de fabricație curentă, eventual funcționalizate prin tratamente chimice sau fizico-chimice și supuse unor procese cu rol de decontaminare / sterilizare preliminară, înainte de utilizare. Astfel, (i) **pentru stratul cu rol de suport**, se utilizează țesături cu firele de urzeală (Nm 50/2) din bumbac mercerizat și cu firele de bătătură (Nm 68/2; desimea 235 fire/cm) din amestec 80 % bumbac mercerizat și 20 % bumbac tratat cu oxid de zinc (ZnO). Legătura firelor în țesătură este de tip atlas compus, iar caracteristicile țesăturii sunt: masa 180÷190 g/m<sup>2</sup>, grosimea 0,6÷0,7 mm, rezistența la rupere pe direcție orizontală 700÷725 N, iar pe direcție verticală 700÷750 N, alungirea pe direcție orizontală de 13÷14% și pe direcție verticală 15÷16%. Permeabilitate la aer a țesăturii se reglează la valoarea de 450 ÷ 500 L/m<sup>2</sup>/s, iar permeabilitatea la vapori de apă la 35÷45 %. Elasticitatea pe orizontala țesăturii are valoarea de 2,5÷3,0 N/cm<sup>2</sup>, iar pe verticală de 5,0÷5,5 N/cm<sup>2</sup>, cu o anizotropie de 0,30÷0,35. (ii) **Pentru stratul de interfațare cu leziunea** se utilizează o structură nețesută, din fibre cu finețea de 6 den / 60 mm, realizate din amestec de 50 % chitozan / 50 % vâscoză, cu masa de 60÷65 g/m<sup>2</sup>, cu rezistența la rupere pe direcție orizontală de 40÷45 N și pe direcție verticală de 30÷35 N, cu o alungire pe direcție

orizontală de  $35\pm 40$  % iar pe direcție verticală de  $40\pm 45$  %, elasticitate pe direcție orizontală de  $0,25\pm 0,30$  N/cm<sup>2</sup> și pe direcție verticală de  $0,30\pm 0,37$  N/cm<sup>2</sup>, cu o anizotropie de  $0,075\pm 0,085$  și cu capacitatea de adsorbție a umidității de  $250\pm 300$  %.

**Pentru stratul median** se utilizează un hidrogel poliuretanic lax reticulat, sintetizat în mediu apos utilizând izoforon diizocianat, poli(propilen-glicol) și/sau poli(eter-amine) bifuncționale, ca prelungitori de catenă, poli(caprolacton-triol) și/sau poli(eter-amine) multifuncționale, ca agenți de ramificare și respectiv propilen-glicol cu rol de agent pentru controlul dimensiunilor edificiului molecular. Hidrogelul rezultat are un conținut de umiditate de  $70\pm 85$  % și un grad de hidratare suplimentară reglabil în plaja  $6\pm 12$  %, pentru un spor al volumului de  $12\pm 15$  %. Densitatea în strat hidratat s-a reglat în intervalul  $0,060 \pm 0,085$  g/cm<sup>3</sup>, pentru o porozitate de  $85\pm 90$  %. Alungirea la rupere a unui strat cu grosimea de 2,5 mm este  $95\pm 115$  %, sub eforturi mecanice de  $45\pm 60$  kPa, iar alungirea cu recuperare integrală a dimensiunii inițiale se situează în plaja  $60\pm 65$  %, pentru eforturi maxime de  $35\pm 40$  kPa. În cursul sintezei sau într-o etapă ulterioară, în stratul de hidrogel se pot introduce compuși de interes fizico-chimic (glicerină, tensioactivi biocompatibili etc.), biochimic (polizaharide, polipeptide, polifenoli, vitamine etc.) și/sau farmacologic (antibiotice, anestezice, hemostatice etc.), reținuți în apa de îmbibare.

În cele ce urmează se prezintă un **exemplu de conducere a etapelor și operațiilor de obținere și post-procesare** a pansamentelor stratificate, utilizabile pentru asistarea intervențiilor medicale efectuate în situații de urgență. Descrierile de mai jos au titlu exemplificativ privind:

- tipul și caracteristicile materialelor textile utilizabile;
- tipul, compoziția și caracteristicile hidrogelului utilizat drept strat hidratat;
- natura tratamentelor preliminare și compușii chimici utilizați în cadrul acestora;
- numărul și alternanța straturilor;
- natura și compoziția chimică a compușilor, soluțiilor și emulsiilor utilizate;
- rapoartele de asociere și de amestecare între oricare dintre componente;
- tipul, numărul și succesiunea operațiilor tehnologice aplicate;
- parametrii fizico-chimici și tehnologici de lucru în oricare dintre operațiile fluxului tehnologic;
- instalațiile, echipamentele și utilajele utilizate pentru realizarea operațiilor tehnologice;
- modul de asociere între straturi și natura straturilor cu rol de suport temporar;
- denumirile atribuite operațiilor, etapelor și proceselor descrise în invenție.

Acolo unde nu se specifică în mod expres, temperatura de lucru este cea ambientală (15+28 °C). Apa utilizată pentru prepararea soluțiilor și emulsiilor apoase de tratare este dublu-distilată sau deionizată până la conductivități de cel mult 1 μS (ISO 3696:1987), sterilă și liberă de pirogeni. Toate formele lichide și toți reactivii lichizi se supun sterilizării prin filtrare, cu excepția celor care se pot steriliza în autoclavă și a celor potențial neinfecțabili (cum sunt, spre exemplu, solvenții organici).

În stare de materie primă, materialele textile brute sau funcționalizate se prezintă sub formă de sul sau baloți. Hidrogelul inițial se prezintă sub forma unor straturi cu grosimea de 2 ÷ 5 mm, depus pe substrat nonaderent (membrane microporose din PVDF, hârtie siliconată etc.) și împachetat ermetic.

### **Exemplul 1 – Decontaminarea preliminară a materialelor textile**

Se realizează prin destructurarea peretelui celular și a membranelor celulare ale bacteriilor, respectiv prin destructurarea capsidelor proteice ale virusurilor, atacându-le cu solvenți organici și cu tensioactivi special selectați. Din rațiuni legate de siguranța operării, se utilizează doar solvenți ne-toxici, ne-inflamabili și ne-explozivi (clorurați, perfluorurați etc.). Drept tensioactivi se pot utiliza cei neionici, capabili să denatureze ori să extragă proteinele membranare (poli-etilen-glicol-*terț*-octilfenil-eteri cu gradul de etoxilare 9÷10 (Triton X-100), sau 7÷8 (Triton X-114)), dozați sub formă de soluții cu concentrația sub limita de spumare (CMC la 25 °C: 189 mg/L (0,24 mM) pentru Triton X-100, respectiv 120 mg/L (0,20 mM) pentru Triton X-114; punctul de insolubilizare pentru soluții 1 % m/m: 66 °C pentru Triton X-100, respectiv 25°C pentru Triton X-114).

Materialul textil supus decontaminării se derulează mecanic de pe un sul pe altul, pulverizându-se cu următoarele lichide, cu care se menține în contact, în sul, pentru timpii specificați, la temperatura ambiantă (nu mai mare decât 25 °C): (i) cloroform, menținere 90 minute, (ii) soluție apoasă 0,20 ÷ 0,35 g/L Triton X-100, menținere 30 minute, (iii) apă deionizată, menținere 30 minute. Rapoartele de umectare prin pulverizare cu respectivele lichide sunt de: (i) 3,0 mL/dm<sup>2</sup> pentru cloroform, (ii) 1,5 mL/dm<sup>2</sup> pentru soluția de tensioactiv, (iii) 1,0 mL/dm<sup>2</sup> pentru apă. După încheierea celei de-a treia perioade de menținere, materialul textil se supune dezumidificării în doi pași și apoi uscării, prin derulare de pe un sul pe altul, astfel: (i) prin trecere peste „cutie vacuumică”, sub vid moderat, la o viteză de 5 cm/s; operația se repetă pentru a se aduce materialul textil pe axul inițial; (ii) prin suflare cu aer cald (40 °C) și trecere peste „cutie vacuumică”, sub vid moderat, la o viteză de 5 cm/s; operația se repetă pentru a se aduce materialul textil pe

axul inițial; (iii) uscare prin călcare între un valț metalic încălzit la  $45\pm 65$  °C și un valț presor din cauciuc siliconic microporos; operația se repetă pentru a se aduce materialul textil pe axul inițial; (iv) uscare prin călcare între un valț metalic încălzit la  $95\pm 105$  °C și un valț presor din cauciuc siliconic microporos; operația se repetă pentru a se aduce materialul textil pe axul inițial. La final, sulul cu material textil decontaminat se menține într-o incintă întunecată și răcoroasă, peste noapte (10+16 ore), în vederea maturării compozițiilor chimice reținute în secțiunea materialului.

Toate operațiile se efectuează sub nisa cu injectare de aer filtrat și sterilizat, în regim laminar, cu circulație descendentă, la temperatura ambiantă. În continuare, sub aceeași nisa, se efectuează decuparea pieselor din material textil, prin ștanțare plană sau prin ștanțare cu valț profilat, pentru a le aduce la dimensiunile necesare în etapele ulterioare, de asamblare a produsului stratificat.

### **Exemplul 2 - Stabilizarea dimensională a reperelor din material textil decupate**

Este necesară pentru consumarea tensiunilor fizico-mecanice dezvoltate în materialul textil în cursul operațiilor de decontaminare și decupare, cu scopul de a preveni deformarea pieselor decupate în momentul asamblării stratificatului. Operația este obligatorie pentru materialele textile neșesute și tricotate, fiind opțională (dar recomandată și) pentru cele țesute.

Reperele decupate se supun călcării între un valț încălzit la  $70\pm 150$  °C și un valț presor din cauciuc siliconic microporos, la o viteză de antrenare de  $1\div 3$  cm/s. Temperatura se reglează funcție de caracteristicile materialului textil și de natura compușilor anterior introduși în secțiunea materialului. Operația se realizează sub baldachin cu injectare de aer filtrat și sterilizat. La final, piesele din material textil se sortează sorto-tipo-dimensional și se supun maturării, la temperatura ambiantă, peste noapte (10+16 ore).

### **Exemplul 3 – Formarea și consolidarea hidrogelului poliuretanic**

Obținerea hidrogelului poliuretanic se realizează în două etape, respectiv sinteza poliuretanului lax reticulat, urmată de formarea și consolidarea stratului de hidrogel. Înainte de a fi utilizați pentru sinteză, reactanții (izoforon-diizocianatul, poli(propilen-glicolul), poli(caprolacton-triolul) și propilen-glicolul) se supun deshidratării avansate, prin menținere sub vid moderat, timp de  $12 \div 72$  ore, la circa 60 °C și presiunea reziduală de 10 milibari. Deshidratarea se efectuează concomitent, dar în incinte diferite, la parametrii



și pentru durate adaptate fiecărui reactiv. Reactivii se mențin în incintele de deshidratare până în momentul introducerii lor în sinteză.

Întreaga sinteză a poliuretanului se realizează sub pernă de azot, injectat în vasul de reacție printr-un filtru cu porozitatea de 0,2  $\mu\text{m}$ . Inițial se sintetizează un prepolimer cu grupări izocian terminale, amestecând sub agitare moderată (circa 300 rpm) izoforon-diizocianatul și poli(propilen-glicolul), în raport molar de 2 : 1. Masa de reacție se încălzește treptat la 80 °C și se menține la această temperatură timp de 120 minute, pentru formarea prepolimerului. Apoi, în vederea reticulării controlate, în masa de reacție se adaugă un amestec, preformat și preîncălzit la 80 °C, de componente hidroxilice (un triol, cu rol de reticulare, un diol oligomer, cu rol de prelungitor de catenă și un diol simplu, cu rol de reglare a compactității hidrogelului final). După perfecta omogenizare a masei de reacție, agitarea se intensifică (la circa 600 rpm) și presiunea pernei de azot se mărește (prin închiderea parțială a valvei de pe traseul de evacuare a azotului din vasul de reacție). Masa de reacție se menține în aceste condiții timp de 30 minute, sub termostatare cu precizia de  $\pm 1$  °C. În continuare, termostatarea de reglează la 58 °C, iar în vasul de reacție se adaugă apă deionizată liberă de pirogeni, preîncălzită la 60 °C, într-un raport masic de 2 : 1 (sau de 4 : 1, funcție de gradul de hidratare dorit a se atinge în hidrogelul final) față de totalul masei reactanților utilizați, în fir subțire, pe durata a circa 10 minute, urmărind variația temperaturii. Atunci când temperatura se stabilizează la  $60 \pm 1$  °C, agitarea masei de reacție se intensifică (la circa 900 rpm), iar peste ea se adaugă cloroform în raport masic de 1 : 100 față de masa totală a reactanților utilizați. După circa 3 minute, masa de reacție se toarnă în vase din sticlă silanizate (sau în cutii din carton siliconat), care se introduc rapid sub vid, într-o incintă anterior termostată la 50 °C, la o presiune de circa 100 milibari, incintă în care se menține sub termostatare timp de 180 ÷ 360 minute. Înălțimea inițială a stratului turnat este de 3 ÷ 6 mm, funcție de grosimea dorită pentru stratul de hidrogel (înălțime care, după formarea stratului de hidrogel, scade cu circa 1 mm sub valoarea grosimii la turnare). La final, hidrogelul în formare se răcește sub vid până la temperatura ambiantă, urmărind eventuala apariție (nedorită) a sinerezei. Hidrogelurile se mențin sub vid moderat încă 12 ÷ 16 ore, la temperatura ambiantă, în scopul maturării (uniformizării și stabilizării caracteristicilor).

Straturile de hidrogel astfel formate se decupează după contururi regulate, iar apoi se plasează între foi din membrană de fluorură de poliviniliden (PVDF) cu porozitatea de 0,45  $\mu\text{m}$  (utilizate pentru transferul proteinelor (sortul Imobilon-E<sup>®</sup>, Merk Millipore Ltd.), sau pentru filtrare (sortul Durapore<sup>®</sup>, Merk Millipore Ltd.)), îmbibate cu soluție tampon

HEPES 0,5 M, cu pH 7,4. Asamblajele membrane – hidrogel se depun pe plăci din sticlă și se păstrează astfel (până în momentul utilizării) într-o cameră pentru condiționare termostată la 25 °C, la o umiditate relativă a aerului de circa 73 %. La fiecare 24 ore, asamblajele membrane-hidrogel se întorc de pe o față pe cealaltă, pentru a asigura uniformitatea hidratării.

Din straturile de hidrogel astfel obținute se decupează, prin ștanțare plană, piese în gama sorto-tipo-dimensională corespunzătoare fabricării produselor de tip pansament sau compresă. Toate operațiile implicate se efectuează sub baldachin cu injecție de aer filtrat și sterilizat.

#### **Exemplul 4 – Postprocesarea și condiționarea reperelor din hidrogel poliuretanic**

În exemplul curent, postprocesarea se realizează prin îmbibarea hidrogelului cu un cocktail de antibiotice, formulat pentru a asigura un spectru cât mai larg și concentrații ridicate, apte a induce un efect antimicrobian intens, imediat ce stratul de hidrogel vine în contact cu mediul umed al leziunii cutanate. Se utilizează trei antibiotice: doxiciclină monohidrat, gentamicină sulfat și ciprofloxacina. Cocktailul se prepară *ex tempore*, pornind de la forme lichide stoc ale antibioticelor.

Prepararea formelor lichide stoc ale antibioticelor se realizează ținând cont de solubilitatea lor în mediul apos (de circa 50 mg/mL pentru doxiciclina monohidrat, 115 mg/mL pentru gentamicina sulfat și 0,092 mg/mL pentru ciprofloxacina). Astfel, (i) 200 mg doxiciclină monohidrat se suspendă în porții, sub agitare energetică, în 15 mL DMSO; (ii) 30 mg gentamicină sulfat se dizolvă în 15 mL soluție Ringer; (iii) 36 mg ciprofloxacina se suspendă în 10 mL DMSO și apoi se micro-dispersează adăugând, cu picătura, 10 mL soluție Ringer și aplicând un tratament de ultrasonare, timp de 20 + 30 minute (în baie de ultrasonare cu frecvența de 40 + 42 kHz, la o amplitudine de 80 + 120 μm și o putere a oscilațiilor ultrasonice de 600 W), în vas din sticlă larg, cu fundul plan.

Prepararea cocktailului se realizează într-un flacon steril cu volumul de 500 mL și capac etanș, în care se introduc, sub agitare eficientă, pe rând, dispersia de ciprofloxacina (recipientul inițial se clătește cu 15 mL soluție Ringer), apoi soluția de gentamicină (clătire cu 15 mL soluție Ringer), iar la final dispersia de doxiciclină (clătire cu 5 mL DMSO și 15 mL soluție Ringer). La final flaconul se închide etanș și se păstrează spre maturare în etuvă, la 35 + 38 °C, peste noapte (10 + 16 ore). A doua zi se verifică eventuala tendință de sedimentare și se agită prin unduire, timp de 30 minute.

În continuare, operațiile de îmbibare a stratului din hidrogel se efectuează în nișă microbiologică, în condiții de sterilitate și utilizând instrumentar sterilizat. Cocktailul se

transvazează într-un recipient din sticlă cu volumul de 5 L, iar flaconul se clătește cu 50 mL soluție Ringer. Apoi se adaugă 4,5 L soluție Ringer sterilă și soluția se maturează 10 ÷ 12 ore, la temperatura ambiantă. Soluția de antibiotice se împarte în cinci tăvi din sticlă, anterior sterilizate, fiecare cu aria de circa 5,5 dm<sup>2</sup>, astfel încât înălțimea lichidului în tavă să depășească 6 ÷ 8 mm. În fiecare tavă se introduc repere din hidrogel flancat cu membrane microporoase, cu aria totală de circa 10 dm<sup>2</sup>. Reperetele se mențin complet imersate în lichid, la temperatura ambiantă, timp de 12 ore, cu agitare intermitentă. Tăvile se acoperă cu capace opace.

În vederea condiționării, după încheierea operației de îmbibare, reperele de hidrogel încă flancate de membranele microporoase se zvântă prin presare ușoară și prin suflare cu jet de aer steril, apoi se plasează pe plăci din sticlă și se introduc în incinte de condiționare sterile, unde se mențin peste noapte (10 ÷ 16 ore), la temperatura ambiantă și la umiditatea relativă a aerului de 75 %, în absența luminii.

Reperetele condiționate, încă flancate de membranele microporoase, se închid sub vid, în pungi din polietilenă de înaltă densitate, în condiții sterile. Pungile cu hidrogel închise sub vid se păstrează în incinte termostatare la 4 ± 1 °C, până în momentul asamblării cu materialele textile de flancare (dar nu mai mult de 3 ÷ 5 zile).

### **Exemplul 5 – Asamblarea structurii stratificate a compozitului**

Asamblarea reperelor de pansament / comprese se realizează în următoarele subetape: (i) pregătirea hidrogelului prin decuparea și desprinderea sa de membranele microporoase, (ii) pregătirea reperelor din materiale textile prin îmbibare cu soluții sau dispersii cu rol de compatibilizare cu hidrogelul, (iii) stratificarea propriu-zisă, (iv) condiționarea asamblajului, (v) ajustarea dimensională finală a produselor și (vi) ambalarea / împachetarea pieselor de pansament / comprese. Decuparea reperelor de hidrogel se realizează prin ștanțare plană cu cuțite lubrificate prin pulverizare cu dimetil-diclor-silan depus în strat micronic.

Detășarea membranelor de flancare de pe suprafețele pieselor de hidrogel se realizează etapizat și necesită umectarea lor cu o emulsie preparată sub agitare energetică, amestecând 4 mL/L dimetil-sulfoxid (DMSO), 6 mL/L N-metil-2-pirolidonă (NMP), 4 mL/L cloroform, 5 g/L poli(etilen-glicol) cu masa moleculară medie de 400 Da (PEG 400), în apă pentru preparate injectabile. După circa 60 secunde de la pulverizarea cu emulsie a membranei de pe prima suprafață, aceasta se îndepărtează (fără a forța mecanic). Hidrogelul se așează, cu fața încă acoperită, pe suprafața unei foi de hârtie siliconată, anterior decontaminată prin pulverizare cu alcool izopropilic. În paralel, reperele din

material textil corespunzătoare stratului suport se pulverizează cu o emulsie ce conține 2 mL/L DMSO, 6 mL/L cloroform, 6 mL/L 3H-NMP, 6 mL/L PEG400, în soluție Ringer. Apoi, reperetele umectate se poziționează pe suprafața liberă a stratului de hidrogel, sub presare moderată. Peste asamblajul astfel obținut se depune o altă foaie din hârtie siliconată, decontaminată și ea prin pulverizare cu alcool izopropilic, iar stiva se întoarce, expunând fața încă acoperită de membrana din PVDF. În continuare se repetă operațiile de desprindere a membranei și de poziționare a reperelor din material textil corespunzător stratului de interfațare cu leziunea, completând astfel structura stratificată. Se lucrează cu aceleași emulsii pentru desprindere și pentru asamblare ca și cele anterior utilizate.

Stratificatul obținut se planeizează prin presare mecanică, timp de  $10 \div 30$  secunde, utilizând o matriță cu limitarea cursei la închidere, astfel încât să se evite strivirea ansamblului format. Dacă este necesar, se efectuează o ajustare a geometriei stratificatului.

În vederea condiționării finale, piesele rezultate după asamblarea stratificatelor se depun în casete cu suprafața alcătuită din site metalice din oțel inoxidabil, sterilizate. Casetele se introduc și se mențin timp de  $6 \div 10$  ore în camere de condiționare sterile, din clasa climatică 5, la temperatura de  $35 \div 38$  °C și umiditatea relativă de  $40 \div 70$  %, funcție de umiditatea superficială a suprafețelor stratificatului și de gama de utilizări a produselor. Debitul de aer injectat în incinta de climatizare se corelează cu cantitatea de umiditate ce trebuie îndepărtată, cu parametrii zvântării și cu durata prevăzută a operației.

### **Exemplul 6 – Postprocesarea, ambalarea și sterilizarea finală a produselor**

Opțional, se efectuează o ajustare finală a conturului și dimensiunilor produselor stratificate, prin ștanțare plană cu cuțite pulverizate cu dimetil-diclor-silan. În vederea ștanțării, stratificatul se introduce între două folii din Mylar, cu grosimea de 0,1 mm. Piesele de stratificat se introduc apoi, individual, în pungi din Mylar cu folie din aluminiu inserată, care se închid apoi ermetic prin ștampare termică. Durata de menținere a caracteristicilor produsului împachetat depinde de volumul de aer reținut în ambalaj și atinge 36 luni, în condițiile stocării la temperatura ambiantă.

Produsele astfel obținute pot fi utilizate ca atare, în scopuri biomedicale, sau se pot include în sisteme pentru bandajare de urgență, de tipul *israeli battle dressing*. În ambele situații împachetarea trebuie să asigure menținerea umidității stratificatului.

Sterilizarea produsului împachetat se efectuează prin iradiere gamma, la doze care asigură atingerea unui nivel SAL (Sterility Assurance Level) de  $10^{-6}$  ( $15 \div 25$  kGy).

## REVEDICĂRI

1. Procedeu pentru obținerea de pansamente stratificate, utilizabile pentru asistarea intervențiilor medicale efectuate în situații de urgență, **caracterizat prin aceea că:**

- furnizează produse din categoria dispozitivelor medicale sterile, de tipul compozitelor stratificate, cu straturi exterioare din materiale textile funcționalizate și cu straturi mediane polimerice, de tip hidrogel; materialele textile utilizate joacă roluri distincte, de suport și respectiv de interfațare cu leziunea, iar materialul polimeric de tip hidrogel asigură cedarea și sorbția de compoziții lichide, către și dinspre leziune;
- asigură obținerea de produse destinate primului ajutor medical acordat în situații specifice teatrelor de operațiuni militare și urgențelor în caz de dezastre;
- asigură îmbibarea stratului de hidrogel cu compoziții lichide formulate pentru a îngloba compuși biochimic- și farmacologic-activi, inclusiv antibiotice, anestezice, hemostatice și acceleratori ai difuziei acestora prin interfețe specifice pielii și prin bariere fizio-patologice (sânge coagulat, inflamații, scurgeri de lichide etc.);
- se derulează în următoarele șapte etape, lucrând în condiții de curățenie și decontaminare industrială, precum și de sterilitate a formelor lichide:
  - decontaminarea preliminară a materialelor textile anterior funcționalizate;
  - post-procesarea materialelor textile pentru asigurarea stabilității sorto-tipo-dimensionale;
  - sinteza polimerului implicat, formarea și consolidarea stratului de hidrogel;
  - post-procesarea stratului de hidrogel din punct de vedere sorto-tipo-dimensional;
  - postprocesarea stratului de hidrogel în vederea încărcării cu compuși biochimic- și farmacologic-activi, precum și al condiționării fizico-chimice;
  - asamblarea, ajustarea dimensională și condiționarea produselor stratificate cu flancuri din materiale textile;
  - ambalarea, împachetarea și sterilizarea produselor.

2. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** stratul cu rol de suport este obținut utilizând materiale textile structurate, în ale căror fibre se încorporează micro- sau nano-particule din oxid de zinc, cu rol antiseptic.

3. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** stratul cu rol de interfațare cu leziunea este obținut utilizând materiale textile nețesute, ce includ fibre din chitozan, cu rol hemostatic, materialul fiind funcționalizat pentru a deveni non-aderent la plagă, prin umectare cu o compoziție lichidă care conține compuși polimerici biocompatibili, cu masă moleculară situată la limita difuzibilității în plagă.

4. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** stratul median din hidrogel este de tip poliuretanic.

5. Procedeu conform revendicărilor 1 și 4, **caracterizat prin aceea că** hidrogelul poliuretanic se obține prin sinteză pornind de la un prepolimer cu funcțiuni izocian terminale și de la compuși oligo- sau poli-merici multifuncționali, hidroxilici și/sau aminici, cu rol de agenți de reticulare laxă, lucrând în mediu apos, sub pernă de azot gazos; formarea stratului de hidrogel se realizează pe suporturi non-aderente, silanizate sau siliconate, iar după formare stratul se flanchează temporar, în scopul manevrării în stare intactă și netensionată, cu membrane non-aderente din fluorură de poli-viniliden (PVDF), cu porozitate de 0,45  $\mu\text{m}$ , îmbibate cu soluție tampon HEPES 0,5 M, cu pH 7,4.

6. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** decontaminarea materialelor textile se realizează utilizând solvenți organici ne-toxici, ne-inflamabili și ne-explozivi, precum și soluții apoase ale unor tensioactivi biocompatibili, capabili să destructureze peretele celular al bacteriilor și capsida proteică a virusurilor; compozițiile lichide cu rol de decontaminare se aplică prin pulverizare, în cursul bobinării materialului textil de pe un sul pe altul; uscarea materialului textil pulverizat cu compoziții lichide se realizează prin vacuumare, iar uscarea și stabilizarea dimensională se realizează prin călcare sub efect termic, la parametri dependenți de natura fibrelor textile și de natura tratamentelor de funcționalizare anterior aplicate materialelor textile.

7. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** stratul de hidrogel se supune suprahidratării până la grade controlate, în soluții apoase formulate pentru a include compuși de interes biochimic și farmacologic, specifici tratării în regim de urgență a plăgilor și arsurilor.

8. Procedeu conform revendicărilor 1 și 7, **caracterizat prin aceea că** hidratarea suplimentară a hidrogelului se realizează utilizând cel puțin cocktailuri de antibiotice, formulate pentru a acoperi un spectru antimicrobian cât mai larg, bacteriostatic și bactericid; o formulă minimală include doxiciclină monohidrat, gentamicină sulfat și ciprofloxacina; având în vedere utilizarea stratificatelor în condițiile teatrelor de operațiuni militare și ale situațiilor de catastrofă, soldate cu grade înalte de impurificare a plăgilor, dozajele compușilor activi se calculează pentru a asigura concentrații maxim posibile în

hidrogelul rehidratat, aflate în apropierea limitei de solubilitate și de (co)precipitare; compușii activi se dozează sub formă de soluții ori de micro-dispersii, preparate în apă pentru produse injectabile și eventual în prezența unor (co)solvenți organici biocompatibili, cu rol de sporire a solubilității formelor greu solubile.

9. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** din materialele textile decontaminate și din hidrogelul structurat și stabilizat se decupează, prin ștanțare utilizând cuțite ori cilindri profilați, repere în formatul sorto-tipo-dimensional adecvat obținerii straturilor compozitului stratificat; în diverse etape ulterioare, dimensiunile reperelor se ajustează dimensional, individual sau în stare asamblată; pentru asigurarea fidelității decupării și ajustărilor, cuțitele și cilindrii profilați se lubrifiază cu straturi micronice din compuși hidrofobi de tip silanic sau siliconic.

10. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** asamblarea stratificatului se realizează în etape, recurgând la umețirea straturilor prin pulverizare cu emulsii ce conțin exclusiv compuși biocompatibili; tipic, emulsiile includ dimetil-sulfoxid (DMSO) în calitate de cosolvent, N-metil-2-pirolidonă (NMP) în calitate de penetrator, cloroform în calitate de agent compatibilizant al straturilor și poli(etilen-glicol) cu masa moleculară medie de 400 Da (PEG 400) în calitate de modulator al difuziei compușilor; emulsionarea se realizează în apă pentru preparate injectabile.

11. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** asamblarea stratificatului sub forma produselor finale, de tip pansament sau compresă, se realizează prin presare în matrițe plane, cu limitarea mecanică a închiderii, pentru a preîntâmpina strivirea stratului de hidrogel.

12. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** produsele stratificate se supun condiționării fizico-chimice după asamblare, în camere de condiționare sterile, din clasa climatică 5, timp de  $6 \div 10$  ore la temperatura de  $35 \div 38$  °C și umiditatea relativă a aerului de  $40 \div 70$  %; în incinta de condiționare se injectează aer sterilizat prin filtrare; parametrii condiționării se stabilesc funcție de umiditatea superficială a suprafețelor stratificatului și de gama de utilizări a produselor finale.

13. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** ambalarea produselor din compozit stratificat se realizează individual, în pungi din Mylar cu folie din aluminiu inserată, care se închid apoi ermetic prin ștanțare termică.

14. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** produsele ambalate se supun sterilizării cu radiații gamma, la dozele minim necesare pentru a asigura un nivel SAL (Sterility Assurance Level) de  $10^{-6}$  (tipic, cu doze de  $15 \div 25$  kGy).