

Dezvoltarea portofoliului de contramăsuri medicale împotriva amenințărilor CBRN prin cercetare experimentală

Director proiect: CS III dr. medic Cristina Anca Secară

Echipa de lucru: CS III col. medic drd. Pătrinichi Bogdan, CS I dr. ing. C-tin Drăghici, CS I dr. Marius Neșulescu, dr. medic Popa Adrian Claudiu, CS III biolog spec. dr. Diana Mihaela Popescu, CS III biolog princ. Gabriela Dumitrescu, CS drd. farm. Razvan Neagu, dr. medic Oana Cristina Voinea, chim.dr. Claudia Valentina Popa, biolog spec. Cerasela Haidoiu, ing. Ionuț Dumitrache

În cadrul Planului Sectorial de Cercetare Dezvoltare al M.Ap.N (2017-2019) a fost dezvoltat proiectul cu titlul "*Dezvoltarea portofoliului de contramăsuri medicale împotriva amenințărilor CBRN prin cercetare experimentală*", având ca obiectiv principal dezvoltarea seringii autoinjectoare pentru antidoturi la nivelul tehnologic de demonstrator experimental de laborator (TRL3).

Scopul proiectului

Proiectul răspunde nevoii de cercetare a beneficiarului (M.Ap.N) privind "asigurarea în cantitate suficientă a echipamentului îmbunătățit de apărare CBRN și instrucție pentru facilitățile cheie de comandă și control și pentru trupele dislocabile în teatrele de operații" prin proiectarea unui prototip optimizat al seringii autoinjectoare pentru antidoturi.

Obiective științifice și tehnologice:

Obiectiv general:

Creșterea nivelului de protecție medicală individuală a trupelor dislocabile în teatrele de operații în cazul unui atac chimic cu toxice neuroparalitice prin dezvoltarea portofoliului de contramăsuri medicale în cazul expunerii la agenți CBRN.

Obiective specifice:

- Optimizarea demonstratorului funcțional al seringii autoinjectoare (TRL 3) prin proiectarea unor elemente inovative;
- Testarea în laborator a demonstratorului funcțional al seringii autoinjectoare pentru antidoturi pentru a face față la condițiile operaționale rezistența la factori de mediu specifici, eficiența și siguranța utilizării de către personalul instruit; Agenții chimici neuroparalitici sunt compuși organofosforici extrem de toxici având proprietatea de a inhiba ireversibil acetilcolinesteraza eritrocitară. Contramăsurile medicale se referă la administrarea atropinei, a unei oxime reactivatoare de colinesterază și a unui anticonvulsivant. Necesitatea administrării rapide și facile precum și a unui timp scurt de absorbție a substanțelor active a condus la utilizarea seringii autoinjectoare de către armatele țărilor membre NATO. Aceasta este un dispozitiv medical constituit din autoinjectorul propriu zis și formularea farmaceutică. Formulările utilizate în aceste injectoare sunt administrate în mod specific pentru prevenirea efectelor severe ale intoxicației cu agenți chimici neuroparalitici.
- Proiectul prezintă o importanță strategică pentru armată întrucât un astfel de dispozitiv nu se fabrică în țară, iar importul este dificil sau imposibil de realizat. Impactul proiectului va fi reprezentat de creșterea nivelului și calității contramăsurilor medicale specifice prin includerea seringii autoinjectoare în trusa de prim ajutor antichimic.

În proiectarea autoinjectorului, au fost considerate câteva elemente:

- utilizarea dispozitivului trebuie să fie simplă, intuitivă;
- dispozitivul trebuie să fie prevăzut cu elemente de siguranță care să blocheze declanșarea accidentală a injecției;
- să fie prevăzut cu elemente de siguranță care să prevină contaminarea soluției injectate și a acului;
- să fie capabil să injecteze un volum de substanță de 1 ml, respectiv 2 ml;
- componentele dispozitivului să poată fi fabricate cu un cost accesibil.

Având în vedere cerințele enumerate anterior, a fost proiectat un autoinjector cu arc, prevăzut cu elemente de siguranță care previn contaminarea și declanșarea accidentală a dispozitivului. În timpul proiectării, componentele mecanismului de declanșare au fost realizate prin fabricație aditivă, iar rezultatele testării acestora au fost utilizate la îmbunătățirea proiectului. În final a fost realizat un prototip funcțional, capabil de a injecta substanța dorită. Carpula care conține substanța de injectat are o capacitate totală de 3 ml putând fi încărcată cu diverse volume în funcție de necesitate. Mecanismul de declanșare este cel care permite injectarea controlată a substanței la apăsarea vârfului cartușului de zona în care se dorește a fi efectuată injecția.

Spre deosebire de alte soluții de autoinjector existente, soluția prezentată nu utilizează elemente de ghidare lineare pentru cartușul în care este fixată carpula, fapt ce reduce complexitatea pieselor componente.



Fig. 1 Componentele prototipului realizat până în prezent: 1 – cartuș; 2 – carpulă cu piese de ghidare; 3 – carcasă; 4 - piston; 5 – arc; 6 – declanșator; 7 – cui de siguranță; 8 – capac

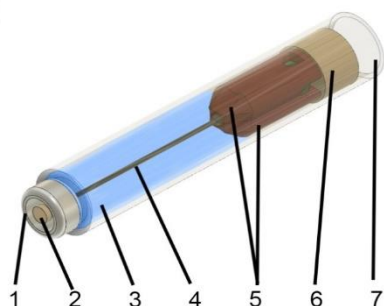


Fig. 2 Carpula: 1 – Sigiliu din aluminiu;
2 – Membrana din silicon;
3 – Substanța lichidă injectată; 4 – Ac;
5 – Ghidaje; 6 – Garnitură din silicon; 7 – tub din sticlă



Fig. 3 Construcția sistemului de injecție

Testarea în laborator a demonstratorului funcțional al seringii autoinjectoare pentru antidoturi s-a executat pentru validarea nivelului tehnologic TRL3. Referința pentru testele de rezistență a materialelor a fost reprezentată de standardul Armaments and Defence Technology Agency.

Pentru testarea autoinjectorului PC-/IIM s-au executat testări pe un lot format din 6 carcase de autoinjector și 6 carpule testate pentru următorii parametrii:

Rezistența carcasei

Carcasa conține piesele injectorului și are rolul de a proteja carpula și substanța de injectat în timpul stocării și utilizării. Forța necesară distrugerii carcasei a fost determinată prin măsurători experimentale repetate. Două materiale diferite au fost testate: PCABS și aluminiu. Se consideră că piesele din aluminiu nu suportă modificări semnificative prin procesul de îmbătrânire. Testele au fost realizate pe o mașină de încercări INSTRON 8801, cu un poanson de 30 mm diametru.

Rezistența carpulei în carcasă

Prin măsurători experimentale a fost determinată forța maximă pe care o poate suporta autoinjectorul până la deteriorarea carpulei.

Forța de activare a injectorului

Auto-injectorul este activat prin tragerea cuiului de siguranță. Forța necesară activării a fost determinată prin măsurători experimentale repetate la o viteză de 60 mm/min și temperatura de 24 grade Celsius.

Forța de declanșare a injectorului

Auto-injectorul este declanșat prin apăsarea părții frontale. Forța necesară declanșării a fost determinată prin măsurători experimentale repetate la o viteză de 60 mm/min și temperatura de testare 24 grade Celsius.

Forța arcului

Auto-injectorul funcționează prin acțiunea unui arc elicoidal de compresiune. Forța arcului a fost determinată prin comprimarea repetată a acestuia (3 repetări) pe o distanță de 70 mm.

Evaluarea eficienței de administrare prin testarea in vitro și in vivo a volumului injectat

Demonstratorul funcțional al dispozitivului auto-injector a fost testat în laborator, efectuându-se o serie de injecții cu ser fiziologic amestecat cu o substanță contrastantă, precum cerneală de tuș sau iod. Pentru a evidenția injecția, au fost injectate diverse obiecte cum ar fi pungi de perfuzie cu glucoză, pentru a determina gradul de penetrare al acului și injectarea substanței. Procedura de injectare a fost filmată în timp real și în slow mode pentru analiza ulterioară. Carpula cu substanță injectabilă a fost cântărită înainte și după injecție, măsurându-se cantitatea de substanță eliminată în timpul acționării dispozitivului. Pentru acest experiment au fost utilizați 2 iepuri masculi cu greutate de aproximativ 2 kg. Substanța a fost injectată cu ajutorul seringii autoinjectoare în regiunea superioară a coapsei. Carpulele au fost umplute cu atropina și respectiv obidoximă (Toxogonin).

În urma injectării, volumul rezidual a fost de aprox. 0,4 ml, încadrându-se în standardele admise.

Evaluarea eficienței antidotice la administrarea prin intermediul mecanismului de autoinjectare

Studiile in vivo pe model experimental au implicat următoarele subactivități:

- alcătuirea loturilor de animale;
- administrarea unor doze toxice de paraoxon (compus organofosforic stimulant al agenților chimici neurotoxici);
- administrarea antidoturilor (atropină obidoximă);

- recoltarea la 60 minute după intoxicație și tratament a 1 ml sânge total pe anticoagulant;
- măsurarea colorimetrică a acetilcolinesterazei eritrocitare (AChE), enzimă implicată în mecanismul toxicității agenților chimici neurotoxici, printr-o micrometodă standardizată cu ajutorul analizorului SECURETEC;
- înregistrarea la 60 minute și 24 ore a semnelor de intoxicație și a mortalității.

Testarea in vivo pe animal de laborator:

S-au efectuat testări ale administrării pe șobolan Wistar și iepuri. În cazul expunerii la paraoxon, în doza corespunzătoare dozei medii letale ($1 DL_{50}$), administrarea atropinei și a obidoximei, cu ajutorul aceluiași mecanism autoinjector, a determinat inhibiția AChE la o valoare de $24 \pm 2,7\%$; În aceleași condiții, administrarea separată a antidoturilor cu ajutorul mecanismului de autoinjectare a determinat inhibiția AChE la o valoare de $11,78 \pm 2,1$.

Sterilizarea cu raze gama a unui lot din carpule preumplute și a acului din interior a fost executată în cadrul Institutului Național de Cercetare Dezvoltare pentru Fizică și Inginerie Nucleară „Horia Hulubei” departamentul IRASM.

Condiții de testare

Probele au fost iradiate în scopul sterilizării cu raze gama (sursă Co-60) cu o doză de min.25 kGy utilizând iradiatorul SVST Co-60-B la o temperatură de 23-30 grade Celsius.

Controlul sterilității soluțiilor s-a realizat la Centrul de Medicină Preventivă al M.Ap.N iar în urma analizelor specifice s-a constatat că probele au fost sterilizate corect.

Au fost parcurse următoarele etape pentru realizarea modelului funcțional de auto-injectare: formularea cerințelor dispozitivului, analiza soluțiilor existente pe piață, proiectarea componentelor, realizarea demonstratorului funcțional, testarea în laborator a elementelor componente ale acestuia.

Concluzii

- **Conceptul tehnologic de demonstrator funcțional a fost formulat și demonstrat, componentele au fost testate experimental și a fost validată funcționarea lor corespunzătoare. Prin urmare, considerăm că nivelul de maturitate tehnologică al rezultatului proiectului M.Ap.N este TRL 3.**
- **Demonstratorul funcțional (TRL 3) realizat în cadrul proiectului este funcțional și poate constitui un punct de plecare pentru realizarea prototipului validat în laborator (TRL 4) și ulterior pentru transferul tehnologic și producția de serie în România, conducând la siguranța aprovizionării și independența față de importuri.**
- **Procedura de depunere a unui brevet de invenție este în curs. Soluția tehnică este promovată pentru protecție prin brevet de invenție printr-o procedură specifică de către M.Ap.N care deține proprietatea intelectuală**