

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 Necşulescu, 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 prototip validat în laborator (TRL 4)

Scopul proiectului

Proiectul răspunde nevoii de cercetare a beneficiarului (M.Ap.N) privind obiectivul țintei NATO de capabilități "E 6201N: CBRN Defence" referitor la "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 neuroparalitice prin dezvoltarea portofoliului de contramăsuri medicale în cazul expunerii la agenți CBRN.

Obiective specifice:

- Optimizarea prototipului seringii autoinjectoare (TRL4) prin proiectarea unor elemente inovative;
- Testarea în laborator a prototipului 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;
- Dispozitivul trebuie să fie prevăzut cu elemente de siguranță care să prevină contaminarea soluției injectate și a acului;
- Dispozitivul trebuie 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.

Specificațiile tehnice ale prototipului seringii autoinjectoare sunt reprezentate în tabelul 1

Tabelul nr.1

Dimensiuni și măsurători			
		Material	
Carcasă:	[mm]	PCABS	Aluminiu
Lungime	113.5		
Diametru exterior	20		
Diametru interior	17		
Arc:		Oțel de arc DIN 2076	
Lungimea arcului nedeformat	110		
Diametru exterior	9		
Grosimea spirei	1		
Pasul	3		
Siguranță:		Oțel inox 304	
Lungimea cuiului	23		
Diametrul exterior al inelului	24		
Diametrul interior al inelului	20		
Tijă injecție:		PCABS	
Lungime	51		
Diametru maxim	8.6		
Carpulă:		Sticlă	
Lungime	64		
Diametru exterior	11.6		
Diametru interior	9.2		
Diametru sigiliu	8	Aluminiu	
Diametru dop	9.5	Cauciuc bromobutil	

Ac:		Oțel inox 304	
Lungime ac	38		
Diametru ac	0.8		

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. Ghidarea pistonului se face în mod automat, rezultând din construcția cilindrică a componentelor. Cartușul ce conține carpula se poate roti liber fără a cauza probleme în operare. Declanșatorul armat este fixat în interiorul capacului. Pentru realizarea unui prototip ce poate fi reîncărcat, s-a recurs la proiectarea unui sistem de prindere a capacului cu o aripă laterală care se fixează într-un canal prevăzut în carcasa injectorului. În acest mod, capacul se poate desface iar dispozitivul se poate reîncărca.

Realizarea prototipului

Prototipul autoinjectorului a fost realizat prin printare 3D rezultând un dispozitiv (fig.4, 5, 6, 7) cu o lungime de 130 mm și un diametru de 21 mm. A fost realizată și o variantă alternativă, cu o carcasă din profil din aluminiu extrudat cu diametru de 20 mm. Pentru a aduce ambele variante la aceleași dimensiuni exterioare, pentru varianta din aluminiu este prevăzut un manșon exterior printat 3D.



Fig.4 Prototipul realizat în laborator



Fig. 5 Componentele prototipului: 1 – cartuș; 2 - carpulă 3 – carcasă; 4 - piston; 5 – arc; 6 – declanșator; 7 – cui de siguranță; 8 – capac



Fig. 6 Mecanismul de Declanșare a) Nearmat; b) Armat, cu siguranță;

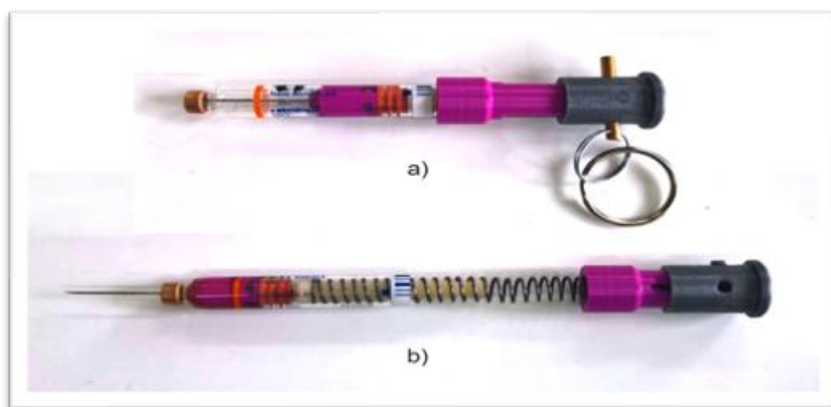


Fig. 7 Declanșarea injecției a) mecanismul de declanșare armat; b) mecanismul declanșat, acul ieșit și substanța injectată

Testarea în laborator a prototipului seringii autoinjectoare pentru antidoturi s-a executat pentru validarea nivelului tehnologic TRL 4. 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 testari 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 auto-injectorul 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. Viteză testare: 60 mm/min Temperatura de testare 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. 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 vivo a volumului injectat

Prototipul asamblat 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 punji de perfuzie cu glucoză, pentru a determina gradul de penetrare al acului și injectarea substanței. Injecția a fost filmată în timp real și în slow mode. 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 aprox. 2 kg Substanța a fost injectată cu ajutorul seringii autoinjectoare în regiunea superioară a coapsei. Carpulele a 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.

Rezultate

-Rezultatele experimentale demonstrează faptul ca administrarea antidoturilor cu ajutorul seringilor autoinjectoare este ușor mai eficientă decât cea cu seringă clasică. Explicația ar putea consta în faptul ca viteza mare a pistonului determinată de forța arcului determină o injectare și implicit o absorbția mai rapidă. Volumul de injectat este aproximativ același iar volumul rezidual minim așa cum s-a demonstrat mai sus și mai bine controlat, iar acul are o direcție controlată și precisă putând fi administrat direct prin haine.

-Rezistența la șocuri a carcasei metalice (aluminu) a fost net superioară celei realizate din policarbonat (Carbon PA);

-Forța de activare a autoinjectorului prin tragerea cuiului de siguranță în condiții de primă utilizare a fost aproximativ aceeași cu cea măsurată în condiții de îmbătrânire a materialului cuiului de siguranță;

-Rezistența la șocuri a carpulei în carcasa de aluminiu a autoinjectorului a fost mai mare decât rezistența carpulei în carcasă de policarbonat (carbon PA);

-Forța de declanșare a autoinjectorului prin apăsarea părții frontale a fost cu 5% mai mare în cazul materialului îmbătrânit decât în condiții de primă utilizare;

-Forța arcului determinată prin comprimare în condiții de primă utilizare a fost cu 3% mai mică decât cea măsurată în cazul materialului îmbătrânit;

-Carpulele cu substanță activă și acul au fost sterilizate cu radiații gama. Controlul sterilității a demonstrat ca acestea sunt sterile;

-Autoinjectorul confecționat din aluminiu este ușor și rezistent la factorii de mediu care simulează condițiile operaționale;

- Folosirea repetată a autoinjectorului de aluminiu nu prezintă dezavantaje;
- Este recomandat ca autoinjectorul printat 3 D din policarbonat sa fie de unică folosință;
- Carpulele cu substanța activă și acele din interior pot fi sterilizate cu raze gama
- Datorită sistemelor inovatoare de ghidare a acului în interiorul carpulei și de acționarea a acesteia în momentul injectării, volumele injectate de substanță activă și cele reziduale după injectare încadrează în limitele admise;
- Datorită sistemului inovator de siguranță prezentat în lucrare autoinjectorul poate fi folosit în condiții de securitate

Sintetizând, la momentul actual au fost parcurse următoarele etape pentru realizarea dispozitivului de auto-injectare: analiza soluțiilor existente pe piață, proiectarea prototipului, realizarea prototipului, testarea funcționării prototipului. Astfel, conceptul tehnologic a fost formulat și demonstrat, dispozitivul a fost testat experimental și a fost validată funcționarea corespunzătoare a tuturor componentelor dispozitivului în condiții de laborator. Prin urmare, considerăm că nivelul de maturitate tehnologică al prototipului realizat și testat în proiect TRL 4.

Concluzii

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

Conceptul tehnologic de prototip validat în laborator a fost formulat și demonstrat, componentele au fost testate experimental și a fost validată funcționarea lor corespunzătoare.

- Prototipul validat în laborator (TRL 4) realizat în cadrul proiectului este funcțional și poate constitui un punct de plecare pentru realizarea prototipului validat industrial (TRL 6) și ulterior pentru transferul tehnologic, omologare, și producția de serie în România, conducând la siguranța aprovizionării și independența față de importuri.