



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2017 00914**

(22) Data de depozit: **09/11/2017**

(41) Data publicării cererii:
30/03/2018 BOPI nr. 3/2018

(71) Solicitant:

- **ANTONIAI VASILE IULIAN**,
ALEEA MARIUS EMANOIL BUTEICA NR. 2,
BL. 68, SC. 2, ET.2, AP. 64, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO;
- **MOHAN AUREL GEORGE**, STR. BICAZULUI,
NR.17, AP.2, ORADEA, BH, RO;
- **SEMENESCU AUGUSTIN**, ȘOS.BUCUREȘTI-
TÂRGOVIȘTE NR.22 T, A 14, SECTOR 1,
BUCUREȘTI, B, RO;
- **DOICIŢ CRISTIAN VASILE**,
STR.MÂRGEANULUI, NR.38, BL.M 101, SC.1.,
ET.3, AP.12, BUCUREȘTI, B, RO;
- **ULMEANU MIHAELA ELENA**, BL. 1 MAI NR. 41,
BL. C16, SC. A, ET. 4, AP. 15, BUCUREȘTI, B,
RO;
- **COSTOIU MIHNEA COSMIN**, STR.LONDRA
NR.18, ET.4, AP.24, BUCUREȘTI, RO;
- **CAVALU SIMONA**, STR.CLOȘCA 61, ORADEA,
BH, RO;
- **MURZAC ROMAN**, STR.VÂLSĂNEȘTI NR.1,
BL.P+4, SC.1, AP.49, SECTOR 3, BUCUREȘTI,
B, RO;
- **DOICIŢ IRINA ELENA**, STR.MÂRGEANULUI,
NR.38, BL.M101, SC.1, ET.3, AP.12,
BUCUREȘTI, B, RO;
- **SĂCELEANU MIRCEA VICENȚIU**,
STR.HERMANN OBERTH, NR.1 A, SC.C, ET.1,
AP.33, SIBIU, SB, RO;
- **MATEȘ ILEANA MARIANA**,
STR. GLADIOLELOR NR. 9, BL. 2, ET. 5, AP. 26,
SAT ROȘU, COMUNA CHIAJNA, IF, RO

(72) Inventatori:

- **ANTONIAI VASILE IULIAN**,
ALEEA MARIUS EMANOIL BUTEICA NR. 2,
BL. 68, SC. 2, ET.2, AP. 64, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO;
- **MOHAN AUREL GEORGE**, STR. BICAZULUI,
NR.17, AP.2, ORADEA, BH, RO;
- **SEMENESCU AUGUSTIN**,
ȘOS. BUCUREȘTI- TÂRGOVIȘTE NR.22 T, A 14,
SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO;
- **DOICIŢ CRISTIAN VASILE**,
STR.MÂRGEANULUI, NR.38, BL.M 101, SC.1.,
ET.3, AP.12, BUCUREȘTI, B, RO;
- **ULMEANU MIHAELA ELENA**, BL. 1 MAI NR. 41,
BL. C16, SC. A, ET. 4, AP. 15, BUCUREȘTI, B,
RO;
- **COSTOIU MIHNEA COSMIN**, STR.LONDRA
NR.18, ET.4, AP.24, SECTOR 1, BUCUREȘTI, B,
RO;
- **CAVALU SIMONA**, STR.CLOȘCA 61, ORADEA,
BH, RO;
- **MURZAC ROMAN**, STR.VÂLSĂNEȘTI NR.1,
BL.P+4, SC.1, AP.49, SECTOR 3, BUCUREȘTI,
B, RO;
- **DOICIŢ IRINA ELENA**, STR. MÂRGEANULUI,
NR.38, BL.M101, SC.1, ET.3, AP.12, SECTOR 5,
BUCUREȘTI, B, RO;
- **SĂCELEANU MIRCEA VICENȚIU**,
STR.HERMANN OBERTH, NR.1 A, SC.C, ET.1,
AP.33, SIBIU, SB, RO;
- **MATEȘ ILEANA MARIANA**,
STR. GLADIOLELOR NR. 9, BL. 2, ET. 5, AP. 26,
SAT ROȘU, COMUNA CHIAJNA, IF, RO

(54)

IMPLANT CRANIAN CU STRUCTURI DE OSTEOINTEGRARE ȘI ACOPERIRI FUNCȚIONALE

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un implant cranian de tip plasă, executat din Ti sau aliaje de Ti biocompatibile, având acoperiri funcționale pe bază de nanoparticule de seleniu și/sau hidroxiapatită cu rol de osteointegrare, utilizat pentru cranioplastii și reconfigurări ale marilor defecte craniene generate de accidente, anomalii congenitale, extracția chirurgicală a unor tumori sau a altor afecțiuni. Implantul conform invenției are o structură geometrică obținută pe baza modelării matematice și simulării cu produse software specializate, fiind constituit dintr-un strat (1) fix, asamblat cu un strat (2) mobil, straturile (1 și 2) fiind realizate din niște module (3) de osteointegrare, alcătuite fiecare din câte patru celule (6) bazale dispuse stratificat, modulele (3) fiind legate între ele prin punțile (4) rigide de legătură, aliniate pe direcția S_1 , și prin punțile (5) flexibile de legătură, aliniate pe direcția S_2 , astfel încât cele două direcții se intersectează pe axa longitudinală a implantului sub un unghi α , cele două punți (4 și 5) împreună cu celulele (6) bazale având o structură poroasă și o geometrie care favorizează adsorbția substanțelor active impregnate și proliferarea celulelor osteoblaste, iar pentru obținerea unei suprafețe nanostructurate cu Se, implantul se imersează într-un mediu de reacție plecându-se de la precursorul

NaHSeO_3 și utilizând ca reducători diferite molecule din categoria glucidelor, cum sunt amidonul, lactoza, galactoza sau fructoza, raportul $\text{NaHSeO}_3/\text{glucid}$ fiind de 1:4 pentru amidon, 1:6 pentru lactoză și 1:12 pentru galactoză și fructoză, are loc o reacție chimică hidrotermală sub agitare magnetică, obținându-se o soluție coloidală în care este introdus implantul timp de 10 min la o temperatură de 120°C, fiind expus unor reacții chimice, după care implantul este extras, spălat cu apă deionizată, supus 5 min unui tratament cu ultrasunete și uscat.

Revendicări: 4

Figuri: 16

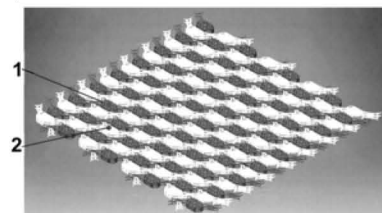


Fig. 1

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).



IMPLANT CRANIAN CU STRUCTURI DE OSTEINTEGRARE ȘI ACOPERIRI FUNCȚIONALE

ANTONIAȘ Vasile Iulian, MOHAN Aurel, SEMENESCU Augustin, DOICIN Cristian Vasile, ULMEANU Mihaela Elena, CAVALU Simona, COSTOIU Mihnea Cosmin, MURZAC Roman, DOICIN Irina Elena, SĂCELEANU Vicențiu, MATEȘ Ileana Mariana

Invenția se referă la o structură, suprafață și metodă de fixare a unui implant de tip plasă, executabil din Ti sau aliaje de titan biocompatibile, având acoperiri funcționale pe baza de nanoparticule de seleniu și/sau hidroxiapatită cu rol de osteointegrare, utilizat pentru cranioplastii și reconfigurări ale marilor defecte craniene generate de accidente, anomalii congenitale, intervenții chirurgicale datorate extracțiilor de tumori sau a altor afecțiuni craniene.

Sunt cunoscute modele de implanturi aloplastice executate din biomateriale metalice precum oțelurile inoxidabile austenitice, aliaje cobalt-crom, tantal, titan și aliaje de titan. Implanturile executate din titan și aliaje de titan sunt utilizate în cranioplastie deoarece au ca și avantaje faptul că sunt rezistente la coroziune în corpul uman, ușoare în greutate, au o bună rezistență mecanică, modul de elasticitate apropiat de al țesuturilor dure umane, sunt relativ ușor de modelat, nonalergice, radiolucente și biocompatibile. Dezavantajele implantelor din titan pentru cranioplastie sunt reprezentate de sistemul de fixare cu șuruburi din titan, precum și absența osteointegrării, datorită caracterului inert al titanului și aliajelor sale la contactul cu țesuturile dure umane.

Pentru a preveni devitalizări sau infecții ale implanturilor folosite pentru înlocuirea lipsei de țesut osos de la nivelul neurocraniului datorită diverselor cauze precum traumatismele craniocerebrale cu fracturi cominutive, traumatismelor craniocerebrale severe cu efectuare de volete decompresive sau lipsei de țesut osos în urma voletelor pentru abordul tumorilor cerebrale cu infiltrarea țesutului osos supradiacent, este de regulă acceptat faptul că acestea să fie efectuate după o perioadă de 3-6 luni de la producerea defectului osos sau în cazul unei zone infectate în jurul perioadei de 12 luni de la producerea defectului osos.

Defectele craniene determină atât modificări estetice, cât și modificări funcționale, putând apărea simptome precum cefaleea, amețeli, iritabilitate, intoleranță la zgomot sau vibrații, etc. Scopul principal al intervențiilor chirurgicale de cranioplastie este repararea estetică, îmbunătățirea stării neurologice și protecția parenchimului cerebral. Majoritatea implantelor și sistemelor de reconstrucție craniană necesită ajustarea intraoperatorie pentru a permite o potrivire rezonabilă a implantelor raportat la defectul osos, de multe ori rezultând imperfecțiuni. În situația absenței unui volet osos care să fi fost preservat, refacerea calvariei se va face cu materiale aloplastice de tipul unor plăci și structuri confecționate din biomateriale metalice, diverse biomateriale polimerice de tipul cimenturilor, care au proprietăți de rezistență apropiate de cele ale calvariei umane.

1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	

Dezavantajele soluțiilor menționate mai sus, se referă în principal la faptul că nu există posibilitatea ca, odată cu acoperirea defectului osos să poată fi favorizat un proces de formare a țesutului osos nou și de osteointegrare la nivelul marginilor implantului de tip mesa de titan și chiar pe toată suprafața acestuia.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în realizarea unui implant cranian care să acopere defectul osos cranian și să asigure o închidere etanșă a acestuia, să fie biocompatibil, să nu genereze artefacte la investigațiile de tip Computer Tomograf și Rezonanță Magnetică Nucleară, să fie rezistent la variatele solicitări biomecanice și la unele solicitări funcționale, să fie ușor de manevrat și aplicat.

Implantul cranian cu structuri de osteointegrare și acoperiri funcționale, conform invenției, constituit din două straturi interconectate, stratul fix și stratul mobil astfel încât se pot realiza translațiile pe direcțiile O_x și O_y , la menținerea pe poziție a stratului fix., rezolvă această problemă tehnică și înlătură dezavantajele menționate, prin aceea că, fiecare strat este alcătuit dintr-un modul de osteointegrare, puntea rigidă de legătură și puntea flexibilă de legătură. Modulul de osteointegrare este alcătuit din patru celule bazale și este definit în două forme constructive structură geometrică tip pânză de păianjen, acoperită cu nanoparticule de Se. Structura geometrică a implantului este realizată pe baza modelării matematice și simulării cu produse software specializate în cranioplastie, ca de exemplu MIMICS. Acest lucru face ca plasa să se potrivească în proporție de 100% pe structura defectului, fără tensiuni mecanice, fapt ce conduce la satisfacția profesioniștilor intervenționiști, dar și a pacientului. Implantul cu o astfel de plasă, conform invenției permite toate tipurile de examinări de natură radiologică, precum raze X, CT, RMN, dar și irigarea cu vase de sânge a zonei afectate, fapt ce permite recuperarea pacientului într-un timp record.

Avantajele implantului cranian cu structuri de osteointegrare și acoperiri funcționale, conform invenției, constau în faptul că, utilizând mimetismul, celulele bazale prezintă o structură geometrică tip pânză de păianjen, cu elemente geometrice caracterizate de unghiuri ascuțite, care favorizează procesul de capilaritate pentru menținerea îndelungată a substanțelor ce promovează osteointegrarea și cel mai important, faptul că, permite refacerea calvariei umane datorită acoperirii implantului cu nanoparticule de Se. De asemenea, sistemul de alternare a punților rigide cu cele flexibile permite adaptarea implantului cranian cu structuri de osteointegrare la anatomia pacientului, păstrându-și caracteristicile mecanice de rezistență necesare.

Implantul cranian cu structuri de osteointegrare și acoperiri funcționale, conform invenției, este alcătuit din două straturi interconectate, stratul fix și stratul mobil astfel încât se pot realiza translațiile pe direcțiile O_x și O_y , la menținerea pe poziție a stratului fix. Fiecare strat este alcătuit din modulul de osteointegrare, puntea rigidă de legătură și puntea flexibilă de legătură. Modulul de osteointegrare este alcătuit din patru celule bazale și este definit în două forme constructive.

1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	

Prima formă constructivă a modulului de osteointegrare este alcătuită din celule bazale dispuse stratificat, și din două punți rigide dispuse simetric pe diagonala modulului de osteointegrare. Celulele bazale sunt conectate printr-o structură de rezistență. Aceeași structură de rezistență conectează toate cele patru celule bazale, pe toată înălțimea modulului de osteointegrare. Puntea rigidă este alcătuită din două unități de legătură și doi piloni de rezistență, cu contur semicircular. Pilonul de rezistență este dispus simetric pe diagonala modulului, pe toată înălțimea modulului de osteointegrare, conectând toate cele patru celule bazale. Unitățile de legătură, care împreună formează puntea rigidă, sunt dispuse alternativ pe primul și pe cel de-al treilea strat de celulele bazale din componența modulului de osteointegrare.

Cea de-a doua formă constructivă a modulului de osteointegrare este alcătuită din celulele bazale dispuse stratificat și două punți flexibile de legătură dispuse simetric pe diagonala opusă celei care conține punțile rigide ale primei forme constructive. Cele două forme constructive ale modulului de osteointegrare au dimensiuni de gabarit similare. Celulele bazale sunt conectate prin structura de rezistență prevăzută pe toată înălțimea modulului de osteointegrare. Puntea flexibilă de legătură este alcătuită din două unități de legătură conectate la unitățile bazale din construcția modulului. Prima unitate de legătură este conectată cu celula bazală dispusă pe cel de-al doilea strat, iar cea de-a doua unitate cu celula bazală dispusă pe cel de-al patrulea strat, alternativ față de unitățile de legătură din componența punții rigide de legătură. Cele două forme constructive ale modulului de osteointegrare sunt dispuse alternativ, astfel încât toate punțile rigide de legătură se aliniază pe direcția S_1 , iar punțile flexibile de legătură se aliniază pe direcția S_2 . Cele două direcții se intersectează pe axa longitudinală a implantului formând unghiul α .

Invenția este prezentată pe larg, în continuare, printr-un exemplu de realizare a acesteia, în legătură cu figurile 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 anexate, care reprezintă:

- fig. 1, Straturile implantului cranian asamblate interconectat, conform invenției;
- fig. 2, Dispunerea celulelor modulare din componența straturilor asamblate ale implantului cranian, conform invenției;
- fig. 3, Elementele componente ale implantului cranian prezentate în vedere izometrică, conform invenției;
- fig. 4, Elementele componente ale unui modul de osteointegrare – variantă constructivă 1, conform invenției;
- fig. 5, Elementele componente ale unui modul de osteointegrare – variantă constructivă 2, conform invenției;
- fig. 6, Reacțiile hidrotermale cu sarea NaHSeO_3 și reducători din categoria glucidelor (a) amidon; b) lactoza; c) galactoza; d) fructoza) în rapoartele 1:4 (selenit/amidon), 1:6 (selenit/lactoza) și 1:12 (selenit/fructoza și selenit/galactoza), conform invenției;
- fig. 7, Conversia completă a moleculelor precursorului în nanoparticule de seleniu asigurată de agentul reducător (în toate cele 4 cazuri- amidon, lactoza, fructoza și respectiv galactoza), conform invenției;

1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	

- fig. 8, Formarea nanoparticulelor confirmată prin analiza DLS utilizând amidonul ca agent reducător, maximul distribuției observat pentru dimensiunea de 50 nm, potențialul Zeta cu valoarea maximă -19 mV, conform invenției;
- fig. 9, Formarea nanoparticulelor confirmată prin analiza DLS utilizând lactoza ca agent reducător, maximul distribuției observat pentru dimensiunea de 25 nm, iar potențialul Zeta cu valoarea maximă -38.2 mV, conform invenției;
- fig. 10, Formarea nanoparticulelor confirmată prin analiza DLS utilizând fructoza ca agent reducător și observarea a două specii: prima având maximul distribuției 55 nm, iar cea de-a doua 350 nm (preponderentă). Potențialul Zeta a înregistrat valoarea maximă -28 mV, conform invenției; Distribuția dimensiunilor (a) și potențialul Zeta (b) al nanoparticulelor de Se obținute utilizând fructoza ca agent reducător, conform invenției;
- fig. 11, Formarea nanoparticulelor confirmată prin analiza DLS utilizând galactoza ca agent reducător, maximul distribuției observat pentru dimensiunea de 45 nm, iar potențialul Zeta cu valoarea maximă -30 mV. Distribuția dimensiunilor (a) și potențialul Zeta (b) al nanoparticulelor de Seleniu obținute utilizând galactoza ca agent reducător, conform invenției;
- fig. 12,13,14 și 15, Investigarea morfologiei nanoparticulelor de Se prin microscopie electronică TEM/EDAX, în toate cele patru cazuri - amidon, lactoza, fructoza și respectiv galactoza, conform invenției;
- fig. 16. Caracterizarea structurală a pulberii de seleniu obținută utilizând lactoza ca agent reducător; a) Spectrul ATR FTIR; b) spectrul XRD., conform invenției.

Implantul cranian cu structuri de osteointegrare este alcătuit din două straturi interconectate conform Figurii 1. Stratul fix **(1)** este asamblat cu stratul mobil **(2)** astfel încât se pot realiza translațiile pe direcțiile O_x și O_y , la menținerea pe poziție a stratului **(1)**. Conform Figurii 2, reprezentând vederea din plan orizontal, celulele din componența celor două straturi sunt dispuse pe două direcții a căror intersecție, în orice punct, formează unghiul α , cu valori între 20° și 35° . Distanța între cele două straturi pe axa O_x este între 2 mm și 3 mm, iar pe axa O_y distanța are valori cuprinse între 0,5 mm și 1,25 mm.

Implantul cranian cu structuri de osteointegrare, conform Figurii 3, este alcătuit din modulul de osteointegrare **(3)**, puntea rigidă de legătură **(4)** și puntea flexibilă de legătură **(5)**. Modulul de osteointegrare **(3)** este alcătuit din patru celule bazale **(6)** și este definit în două forme constructive.

Pe înălțime, modulul de osteointegrare **(3)** are dimensiunile cuprinse între 1 mm și 2 mm, lățimea acestuia fiind cuprinsă între 2,5 mm și 3,5 mm, iar lungimea între 4 mm și 5 mm. Celulele bazale **(6)** au aceleași valori pentru lungime și lățime precum modulul de osteointegrare **(3)**, iar grosimea stratului este cuprinsă între 0,1 mm și 0,2 mm.

Prima formă constructivă a modulului de osteointegrare **(3)**, conform Figurii 4, este alcătuită din celulele bazale **(6)** dispuse stratificat, la o distanță de 0,1 – 0,2 mm, și două punți rigide **(4)** dispuse simetric pe diagonala modulului de osteointegrare **(3)**. Celulele bazale **(6)** sunt conectate printr-o structură de rezistență ce se poate observa în secțiunea B-B din Figura 4. Aceeași structură de

1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	

rezistență conectează toate cele patru celule bazale (6), pe toată înălțimea modulului de osteointegrare (3). Puntea rigidă (4), conform Figurii 4, este alcătuită din două unități de legătură (7) și doi piloni de rezistență (8), cu contur semicircular. Unitățile de legătură (7) au o grosime a stradului între 0,1 mm și 0,2 mm, o lungime între 3,2 mm și 3,8 mm, și o lățime 0,8 mm și 1,2 mm.

Pilonul de rezistență (8), conform vederii izometrice din Figura 4, este dispus simetric pe diagonala modulului (3), pe toată înălțimea modulului de osteointegrare (3), conectând toate cele patru celule bazale (6). Unitățile de legătură (7), care împreună formează puntea rigidă (4), sunt dispuse alternativ pe primul și pe cel de-al treilea strat de celulele bazale (6) din componența modulului de osteointegrare (3), la o distanță de 0,1 – 0,2 mm între ele.

Cea de-a doua formă constructivă a modulului de osteointegrare (3), conform Figurii 5, este alcătuită din celulele bazale (6) dispuse stratificat și două punți flexibile de legătură (5) dispuse simetric pe diagonala opusă celei care conține punțile rigide (4) ale primei forme constructive. Cele două forme constructive ale modulului de osteointegrare (3) au dimensiuni de gabarit similare. Celulele bazale (6) sunt conectate prin structura de rezistență prezentată în secțiunea B-B din Figura 5, prevăzută pe toată înălțimea modulului de osteointegrare (3). Puntea flexibilă de legătură (5), conform Figurii 5, este alcătuită din două unități de legătură (7) conectate la unitățile bazale (6) din construcția modulului (3). Prima unitate de legătură (7) este conectată cu celula bazală (6) dispusă pe cel de-al doilea strat, iar cea de-a doua unitate cu celula bazală dispusă pe cel de-al patrulea strat, alternativ față de unitățile de legătură din componența punții rigide de legătură (4). Distanța dintre două unități de legătură este între 0,1 – 0,2 mm.

Cele două forme constructive ale modulului de osteointegrare sunt dispuse alternativ, astfel încât toate punțile rigide de legătură (4) se aliniază pe direcția S_1 , iar punțile flexibile de legătură (5) se aliniază pe direcția S_2 (Figura 2). Cele două direcții se intersectează pe axa longitudinală a implantului formând unghiul α .

Cu excepția suprafeței superioare (9) și a suprafeței inferioare (10) toate elementele constructive ale implantului au o microstructură poroasă ce favorizează absorbția substanțelor de osteointegrare și promovează regenerarea țesutului osos.

Implantul cranian cu structura menționată mai sus este introdus în recipientul cu o soluție pentru producerea nanoparticulelor de seleniu prin reacție chimică hidrotermală realizată conform indicațiilor ulterior prezentate și expuse apoi unor reacții chimice "in situ", în autoclavă, la 120° C timp de 10 min. Ulterior este extras din mediul de reacție, spălat cu apa deionizată, supus unui tratament cu ultrasunete timp de 5 minute și uscat.

Pentru producerea nanoparticulelor de seleniu prin reacție chimică hidrotermală, ca precursor se utilizează sarea NaHSeO₃ (sodium hidrogen selenit), iar ca reducători se utilizează molecule din categoria glucidelor: amidon (polizaharid), lactoza (dizaharid), galactoza și fructoza (monozaharide). Pentru optimizarea reacției, s-au testat diferite rapoarte NaHSeO₃ / glucid și anume 1:1; 1:6; 1:8; 1:12 și 1:16, iar în final a fost ales raportul optim corespunzător unui randament maxim de reacție astfel: 1:4 (w/w) pentru amidon, 1:6 pentru lactoza și 1:12 (w/w) pentru galactoza și fructoza. Reactanții se mixează cu un agitator magnetic, după care sunt introduși într-o autoclavă verticală, timp de 5 minute la temperatura de 120° C rezultând în final

1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	

seleniului nanocoloidal, având o culoare roșie (figura 6). După răcire, fiecare sol coloidal rezultat din reacțiile descrise mai sus este centrifugat la 6000 rpm timp de 10 minute. Supernatantul este înlăturat, iar precipitatul de culoare roșie este fost spălat cu apa distilată, apoi din nou centrifugat, filtrat și uscat la rece.

Reacțiile hidrotermale: s-a utilizat sarea NaHSeO_3 și reducători din categoria glucidelor (amidon, lactoza, fructoza și respectiv galactoza) în rapoartele 1:4 (selenit/amidon), 1:6 (selenit/lactoza) și 1:12 (selenit/fructoza și selenit/galactoza). Fiecare reacție a fost repetată de trei ori. După intervalul de timp menționat, piesele se extrag din mediul de reacție, se spală cu apa deionizată, sunt supuse unui tratament cu ultrasunete timp de 5 minute.

Formarea nanoparticulelor a fost confirmată prin analiza DLS (Dynamic Light Scattering) astfel:

- utilizând amidonul ca agent reducător, maximul distribuției s-a observat pentru dimensiunea de 50 nm, iar potențialul Zeta a înregistrat valoarea maximă -19 mV (figura 8);
- utilizând lactoza ca agent reducător, maximul distribuției s-a observat pentru dimensiunea de 25 nm, iar potențialul Zeta a înregistrat valoarea maximă -38.2 mV (figura 9);
- utilizând fructoza ca agent reducător, s-au observat două specii: prima având maximul distribuției 55 nm, iar cea de-a doua 350 nm (preponderentă). Potențialul Zeta a înregistrat valoarea maximă -28 mV (figura 10);
- utilizând galactoza ca agent reducător, maximul distribuției s-a observat pentru dimensiunea de 45 nm, iar potențialul Zeta a înregistrat valoarea maximă -30 mV (figura 11).

În toate cele patru situații distribuția dimensiunilor prezintă o curbă de tip Gaussian. Valoarea negativă a potențialului Zeta indică o stabilitate a nanoparticulelor, fără tendință de agregare în soluție, chiar și după un timp îndelungat de păstrare (30 zile).

Cu excepția fructozei, toate glucidele utilizate ca reducători au contribuit la formarea unor nanoparticule sferice, uniforme și stabile. Fructoza a contribuit la formarea a două specii: nanoparticule de tip "nano-wires" cu diametrul de aproximativ 40-50 nm, care coexistă alături de particule cu dimensiuni mai mari (sute de nanometri) sferice, uniforme. Datele obținute prin microscopie electronică TEM au fost în concordanță cu cele obținute prin DLS.

Investigarea morfologiei nanoparticulelor de Seleniu prin microscopie electronică TEM/EDAX este prezentată în figurile 12,13,14 și 15.

După filtrare, spălare și uscare la rece, pulberile obținute au fost investigate prin spectrofotometrie FTIR și XRD. Atât spectrele FTIR, cât și XRD prezintă aspecte asemănătoare în toate cele patru cazuri. De aceea vom exemplifica doar pentru pulberile de seleniu obținute cu ajutorul lactozei, în calitate de reducător.

În Fig. 16(a), se remarcă banda de absorbție de intensitate medie situată la 465 cm^{-1} și un peak intens la 668 cm^{-1} , ambele fiind caracteristice vibrației de îndoire a legăturilor Se-O. Peakul ascuțit și intens situat la 1051 cm^{-1} se datorează vibrației de întindere a legăturilor Se-O [Chen Y., 2006; Refat M.S., 2016]. Din acest punct de vedere rezultatele sunt similare și în concordanță cu

1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	

cele prezentate anterior în literatura, și anume sinteza nanoparticulelor cu ajutorul unor biomolecule din categoria aminoacizilor, demonstrând faptul că amprenta în spectrul FTIR este aproape identică cu cea a nanoparticulelor de seleniu comerciale [KANNAN S., 2014]. Deci formarea diferitelor tipuri de nanostructuri (sferice, fibre, bastoane, etc...) depinde în special de natura moleculei reducătoare și a stabilizatorului. În acest caz, moleculele de glucid au îndeplinit un dublu rol, atât de stabilizator, cât și de reducător.

Spectrul XRD prezintă un peak larg dar intens în jurul valorii $2\theta = 23^\circ$ (Fig. 16 b), ceea ce sugerează faptul că pulberea de seleniu nu are o structură cristalină. Această formă este avantajoasă, ținând cont că studiile anterioare au demonstrat faptul că formele de seleniu amorfe sau cu cristalinitate redusă prezintă o solubilitate mai bună, deci o biodisponibilitate superioară comparativ cu formele cristaline.

Tehnica de fabricare este următoarea: implantul cranian cu structuri de osteointegrare se obține utilizând tehnologii de fabricație aditivă, cu aplicabilitate în domeniul de micro-nano 3D printing. Se utilizează pulberi metalice biocompatibile de tipul aliajelor de titan. Implantul se fabrică dintr-o bucată, în formă deja asamblată. Postprocesarea primară implică desprinderea de pe masa piesei și debavurarea structurilor suport. Suprafețele superioară (9) și inferioară (10) a fiecărui modul de osteointegrare se postprocesează cu prelucrări de superfinisare și se curăță prin decapare și în baie de ultrasunete. Ulterior, se impregnează cu nanoparticule de Se, ce accelerează procesul de regenerare a țesutului osos, îmbunătățind gradul de osteointegrare al implantului cu structurile anatomice osoase înconjurătoare.

Modelul tridimensional digital al implantului cranian a fost obținut prin proiectare asistată pe calculator utilizând aplicația software specializată Autodesk Inventor Professional 2016. Designul endoprotezei a fost validat cu ajutorul tehnicilor specifice de modelare și simulare cu element finit FEA, prin varierea parametrilor caracteristici ai acestuia. Procesul de validare pornește de la definirea materialului din care se va fabrica implantul, și anume aliajul de titan Ti-6Al-4V, cu următoarele caracteristici de material utilizate la analiza FEA: rezistența la rupere - 827,3708 MPa și modulul de elasticitate - 104800,31 MPa. La rularea analizelor FEA s-a utilizat o rețea standard cu patru puncte Iacobiene, 3,73 mm dimensiunea elementelor și o toleranță de 0,18 mm. S-au variat următorii parametri caracteristici: numărul de module de osteointegrare (20, 30 și 50); înălțimea modulului de osteointegrare (1 mm, 1,5 mm și 2 mm); distanța dintre straturi pe axa Ox (2 mm, 2,5 mm și 3 mm); distanța dintre straturi pe axa Oy (0,5 mm, 0,85 mm și 1,25 mm); unghiul α (20° , 30° și 35°).

Logica realizării acestui implant cranian este că, prin structura sa și prin suprafața modificată datorită acoperirilor funcționale, favorizează procesul de osteointegrare, care este, de facto, cel mai important element.

1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	

Bibliografie

1. Blake D.P., The use of synthetics in cranioplasty: A clinical review. Mil Med. 1994;159:466-9. [PubMed: 7984309].
2. Kuttenger J.J., Hardt N., Long-term results following reconstruction of craniofacial defects with titanium micro-mesh systems. J Craniomaxillofac Surg. 2001;29:75-81. [PubMed: 11465437]
3. I. Antoniac, Handbook of Bioceramics and Biocomposites, Springer International Publishing, New York (2016) 1275-1307.
4. M.Dumitru, D.Nica, A.Mohan, B.Feder, A.V.Ciurea, New concept in cranioplasty based on biomaterials performance in various clinical cases, Key Engineering Materials, 695 (2016) 185-188.
5. A. Mohan, V. Saceleanu, D. Mohan, A. V. Ciurea, Value of Dural Patches in Obliteration of Cranio-Ethmoidal Traumatic CSF Fistulas, Key Engineering Materials, 695 (2016) 196-199.
6. C.Shuo-Tsung, C.Cheng-Jen, S.Wei-Chin, C.Lin-Wan, C.I-Hsuan, L.Muh-Shi, 3-D titanium mesh reconstruction of defective skull after frontal craniectomy in traumatic brain injury, Injury, 46(1) (2015) 80-85.
7. M.A. Stoodley, J.R. Abbott, D.A. Simpson, Titanium cranioplasty using 3-D computer modelling of skull defects, Journal of Clinical Neuroscience, 3(2) (1996) 149-155.
8. M.F. Patel, J.D. Langdon, Titanium mesh (TiMesh) osteosynthesis: a fast and adaptable method of semi-rigid fixation, British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 29(5) (1991) 316-324.
9. N. Rosen, B.R. Brady, T.J. Buonanno, E.S. Kistler, J.P. Hinshaw, S.Waldo et.al., Potential hazards and artifacts of ferromagnetic and nonferromagnetic surgical devices in nuclear magnetic resonance imaging, Radiology, 147 (1982) 139-148.
10. Cavalu S., Prokisch J., Laslo V., Vicas S., 'Preparation, structural characterization and release study of novel hybrid microspheres entrapping nanoselenium, produced by green synthesis', IET Nanobiotechnol., 2017, 11, 4, pp. 426-432.
11. SHAH, C.P., DWIVEDI, C., SINGH, K.K., KUMAR, M., BAJAJ, P.N., Mat. Res. Bull., 45, 2010, p. 1213-1217.
12. LIN, Z.H., WANG, C.R., Mater. Chem. Phys., 92, 2005, p. 591-94.
13. ZHANG, J., TAYLOR, E.W., WAN, X., PENG, D., Int. J. Nanomedicine, 7, 2012, p. 815-825.
14. CHEN, Y., LI, L., D' ULIVO, A., BELZILE, N., Anal. Chim. Acta., 577, 2006, p. 126-133.
15. REFAT, M. S., ELSABAWY, K. M., Bull. Mater. Sci., 34, 2011, p. 873.
16. KANNAN, S., MOHANRAJ, K., PRABHU, K., BARATHAN, S., SIVAKUMAR, G., Bull. Mater. Sci., 37, nr. 7, 2014, p.1631-1635.
17. CAVALU, S., PROKISCH, J., LASLO, V., VICAS, S., IET Nanobiotechnol., 11, nr. 4, 2017, p. 426 - 432.

1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	

REVENDICĂRI

1. Implantul cranian cu structuri de osteointegrare, alcătuit din stratul fix (1) asamblat cu stratul mobil (2), modulul de osteointegrare (3), puntea rigidă de legătură (4) și puntea flexibilă de legătură (5), caracterizat prin aceea că se montează la nivel intra-cranian cu o geometrie a elementelor componente care permit atât adaptarea flexibilă a implantului în funcție de anatomia specifică a pacientului, cât și promovarea regenerării țesutului osos.
2. Implantul cranian cu structuri de osteointegrare, conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că, punțile rigide de legătură (4) se aliniază pe direcția S_1 , iar punțile flexibile de legătură (5) se aliniază pe direcția S_2 , cele două direcții intersectându-se pe axa longitudinală a implantului sub unghiul α , generând flexibilitate concomitent cu menținerea rezistenței mecanice a implantului.
3. Implantul cranian cu structuri de osteointegrare, conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că, puntea rigidă de legătură (4), puntea flexibilă de legătură (5) și celulele bazale (6) de pe straturile doi și trei, prezintă o structură poroasă și o geometrie ce favorizează absorbția substanțelor active impregnate și proliferarea celulelor osteoblaste.
4. Implantul cranian cu structuri de osteointegrare, conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că se obține o suprafață nanostructurată cu seleniu a acestuia prin imersia în mediul de reacție, plecând-se de la precursorul NaHSeO_3 (sodium hidrogen selenit) și utilizând ca reducători diferite molecule din categoria glucidelor (amidon, lactoza, galactoza și fructoza), având loc o reacție chimică hidrotermală. Raportul optimizat dintre NaHSeO_3 / glucid este 1:4 (w/w) pentru amidon, 1:6 pentru lactoza și 1:12 (w/w) pentru galactoza și fructoza. Reactanții se mixează cu un agitator magnetic, obținându-se o soluție coloidală. Implantul cranian este introdus în recipientul cu soluția de mai sus și expus apoi unor reacții chimice "in situ", în autoclavă, la 120°C timp de 10 min. Ulterior, este extras din mediul de reacție, spălat cu apă deionizată, supus unui tratament cu ultrasunete timp de 5 minute și uscat.

1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	

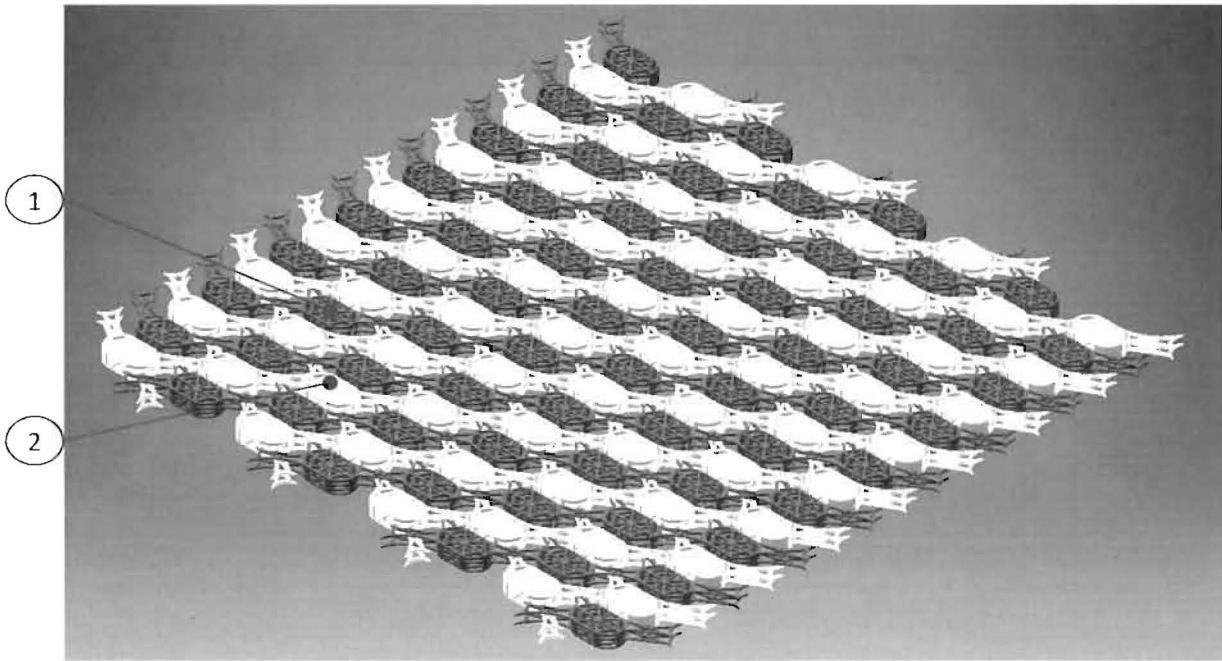


Figura 1

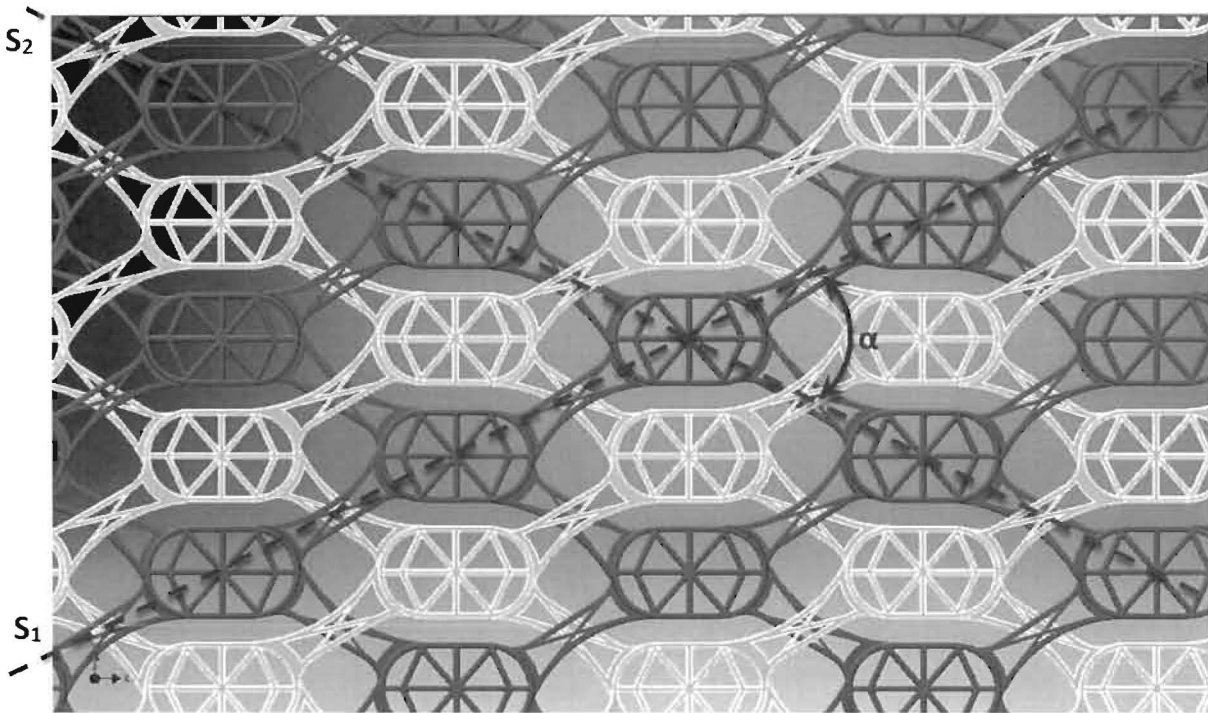


Figura 2

1	Ant	2	H	3	Alu	4	Chovia	5	alluna	6	Scary
7	Stemur	8	Wulceel	9	10e	10	Ambr	11	Wm		

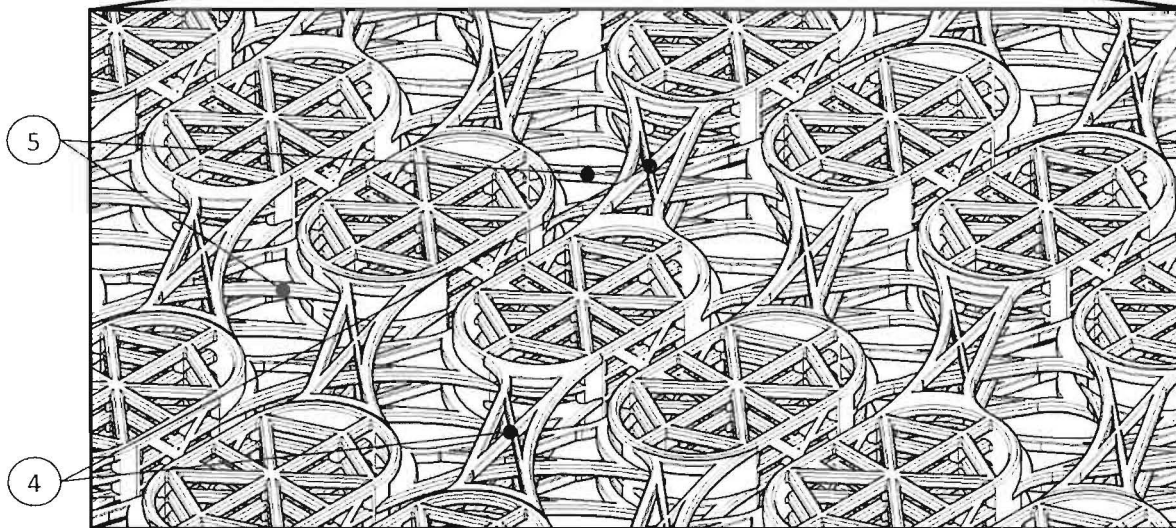
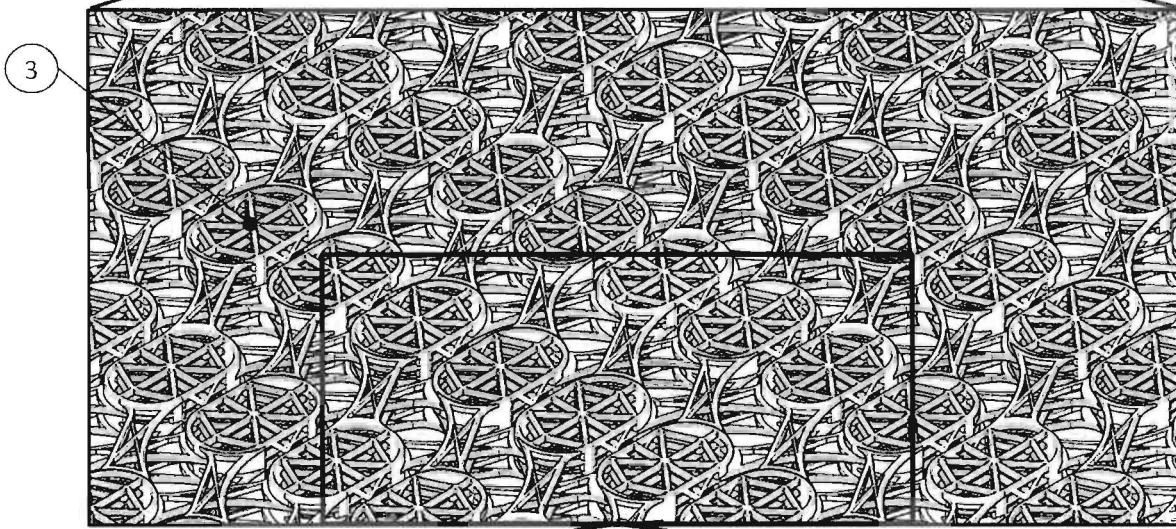
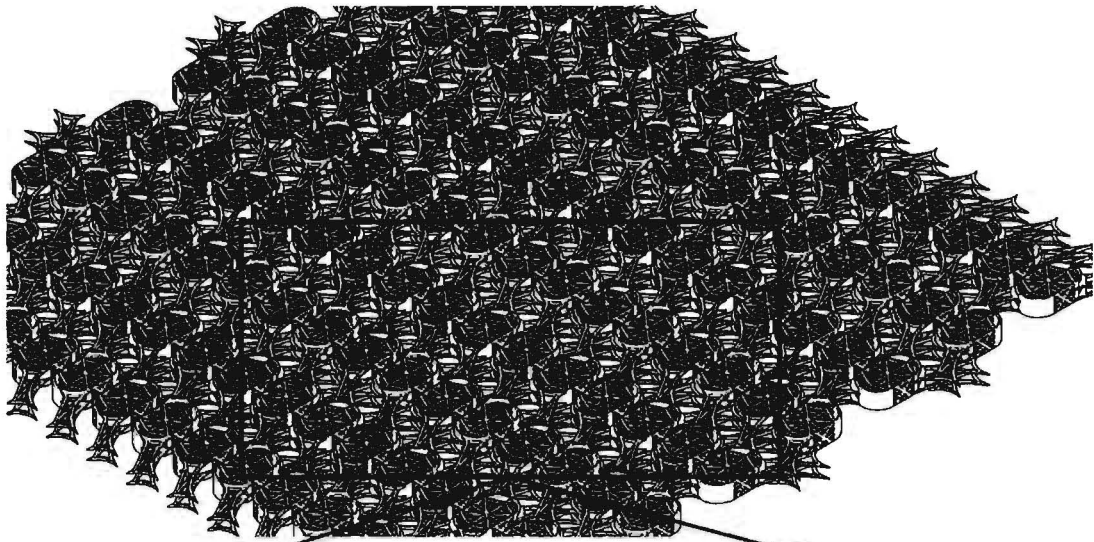


Figura 3

1	<i>vant</i>	2	<i>A</i>	3	<i>Alu</i>	4	<i>Abri</i>	5	<i>Alum</i>	6	<i>Scam</i>
7	<i>beun</i>	8	<i>Alu</i>	9	<i>Alu</i>	10	<i>Alu</i>	11	<i>Alu</i>		

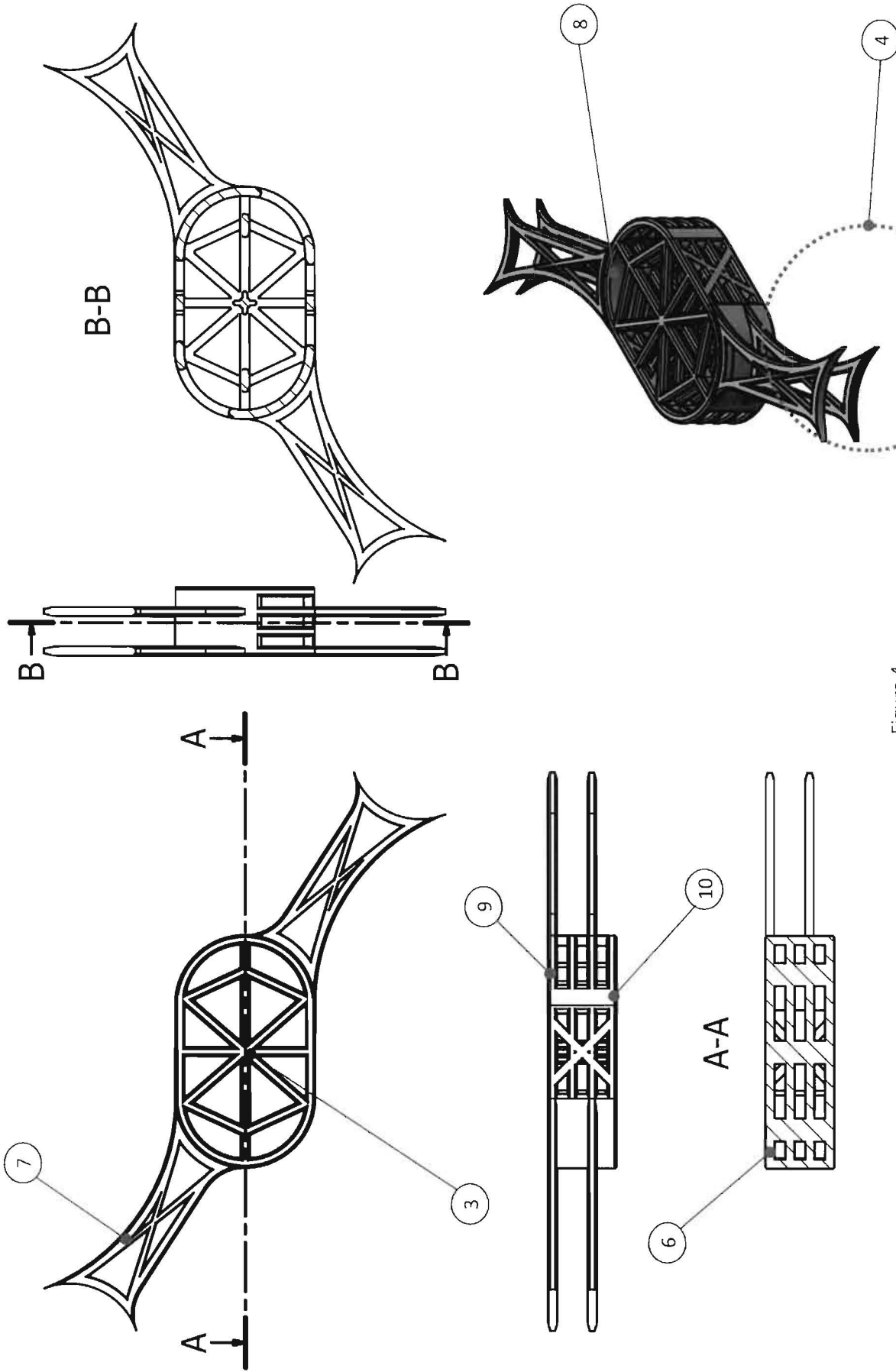


Figura 4

1	Ant	2	3	4	5	6
8	9	10	11	12	13	14

Ant
Ant
Ant
Ant
Ant
Ant
Ant

8

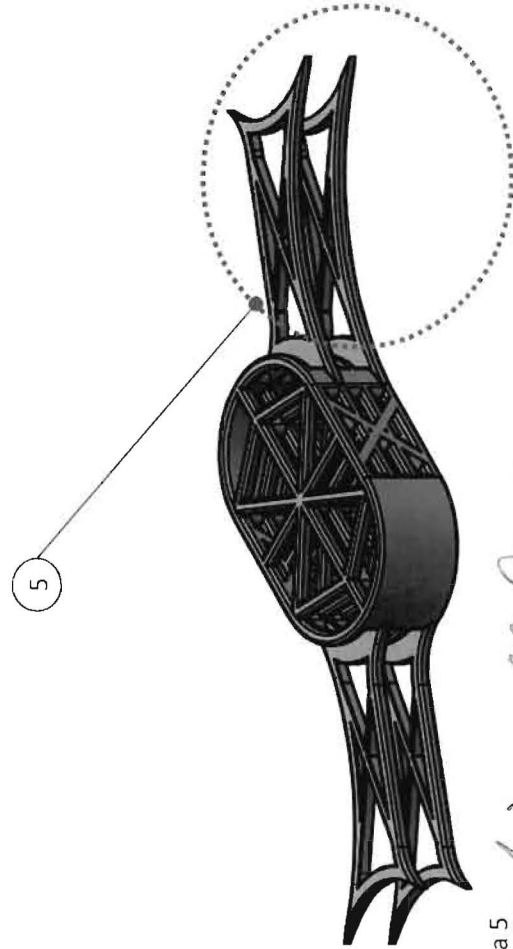
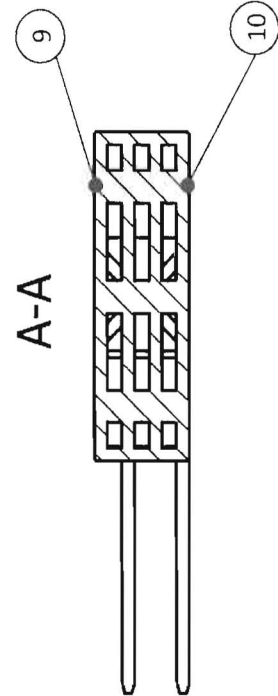
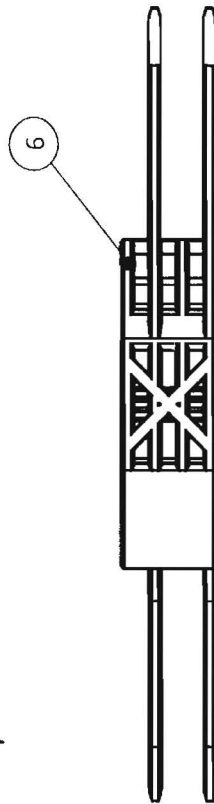
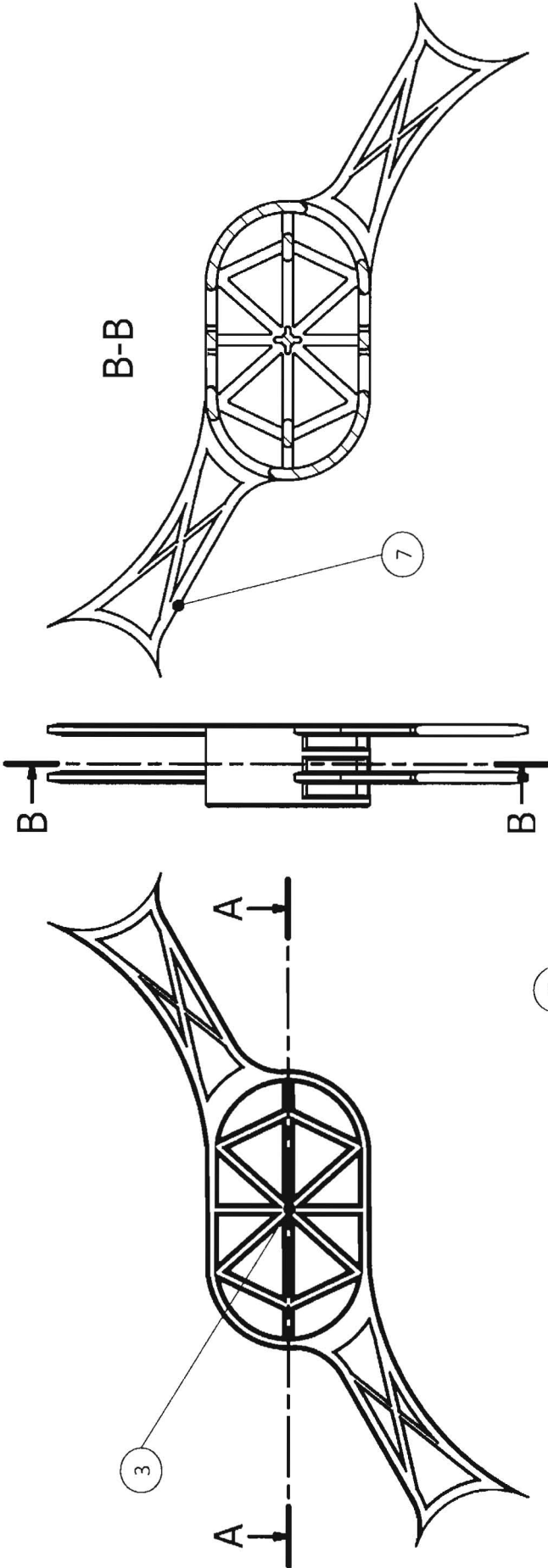


Figura 5

1	2	3	4	5	6
10	8	9	11	10	11

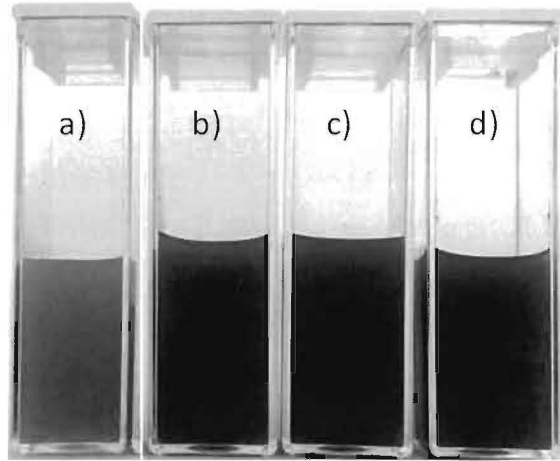


Fig. 6.

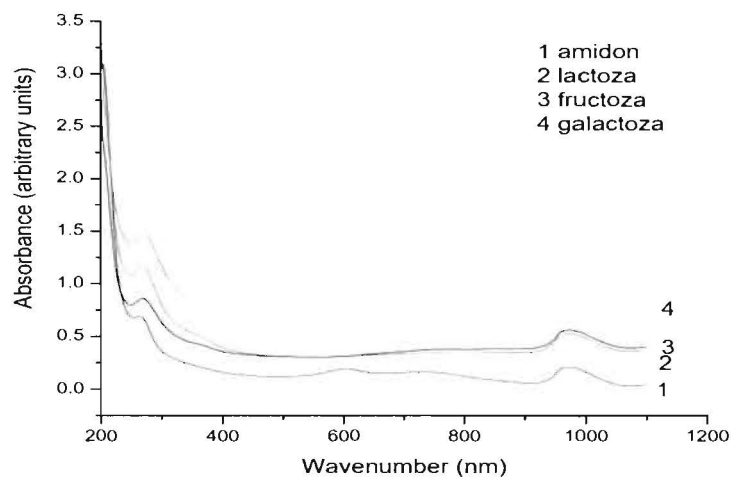


Fig. 7.

1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	

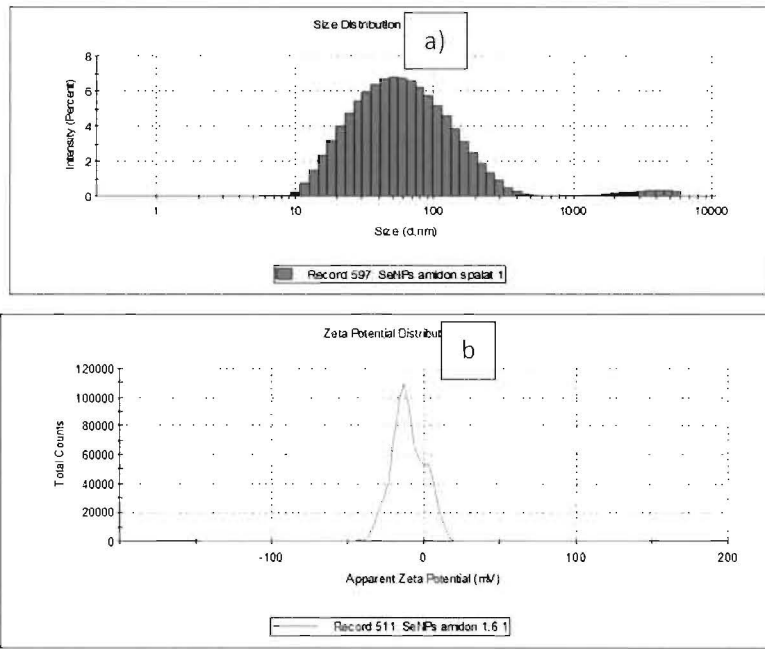


Fig. 8.

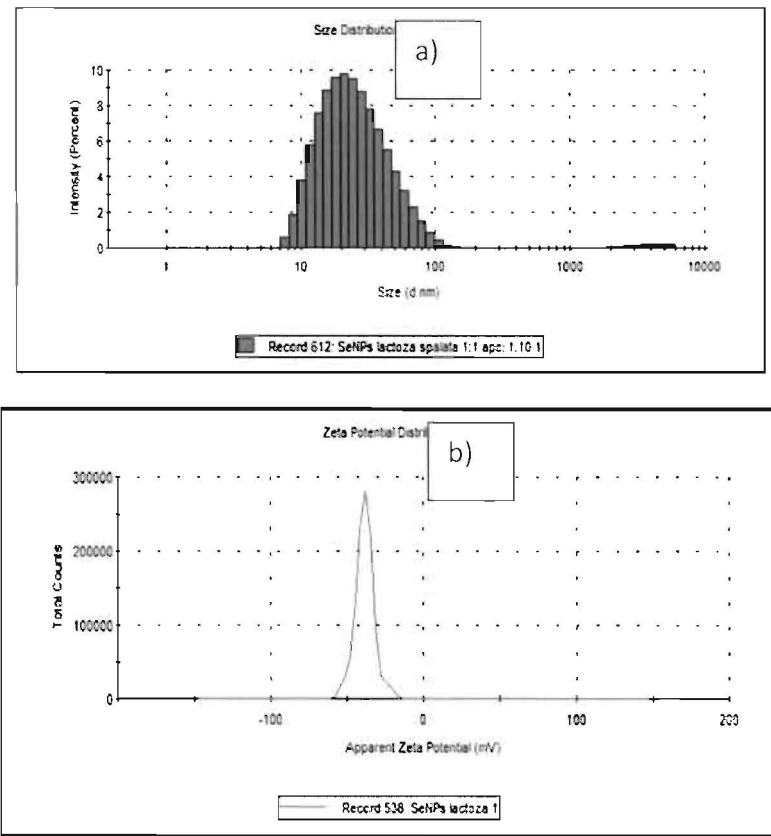


Fig. 9.

1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	

4

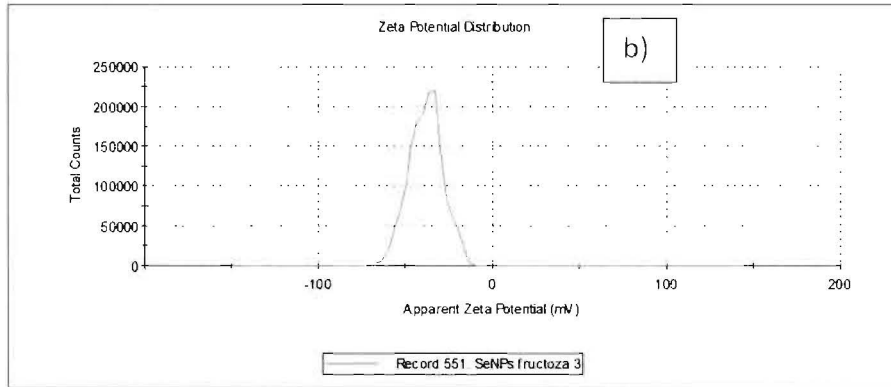
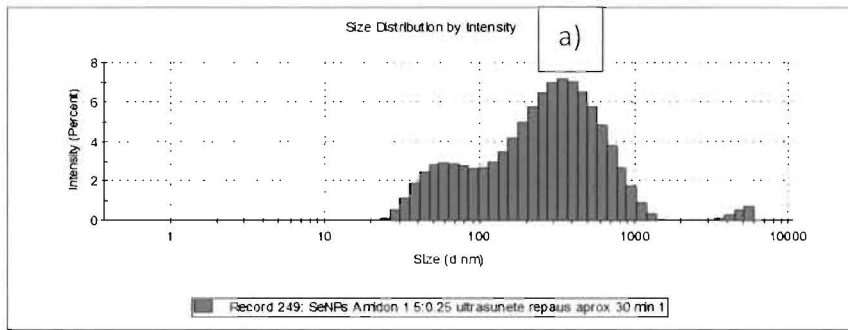


Fig. 10.

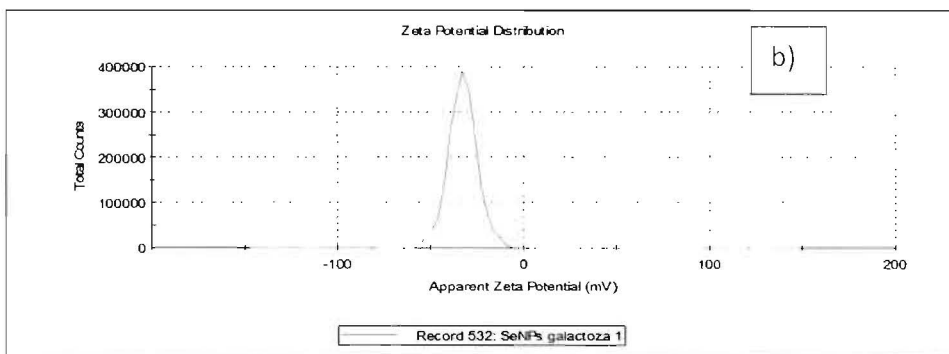
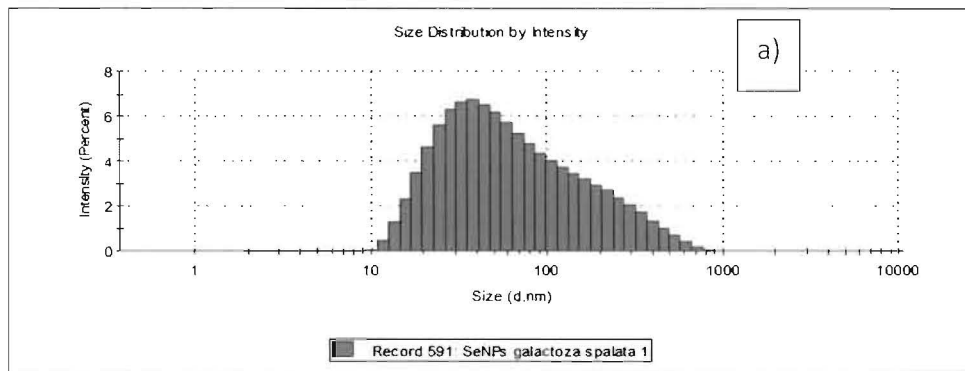


Fig. 11.

1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	

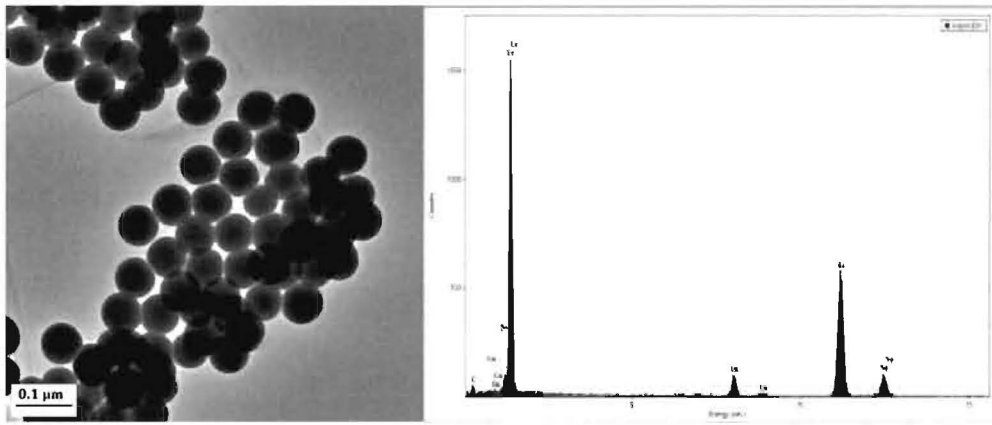


Fig. 12.

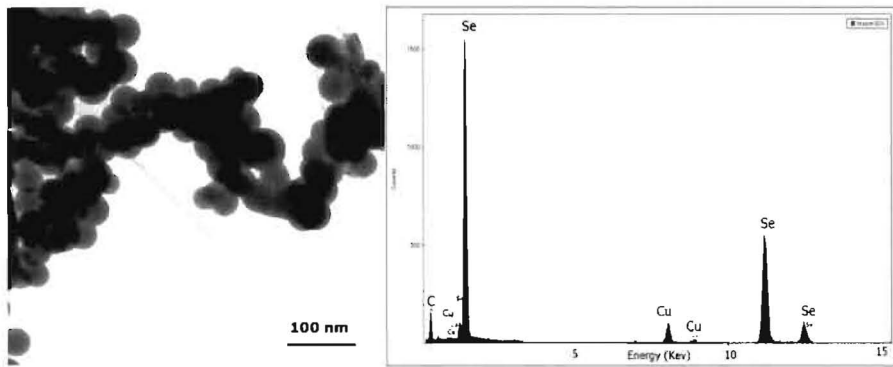


Fig. 13.

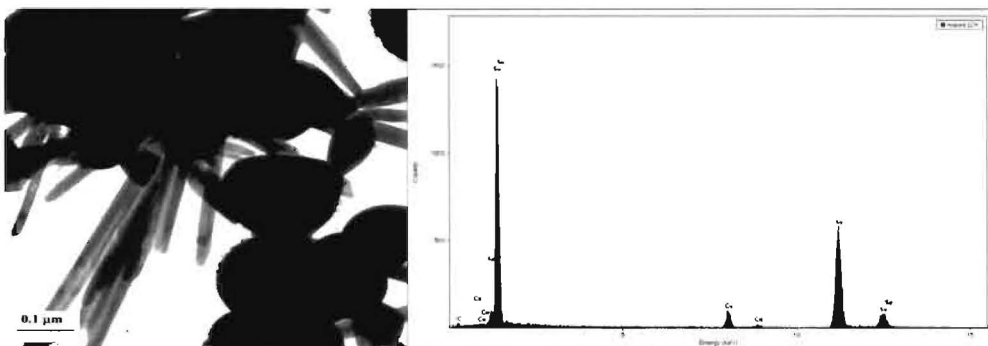


Fig. 14.

1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	

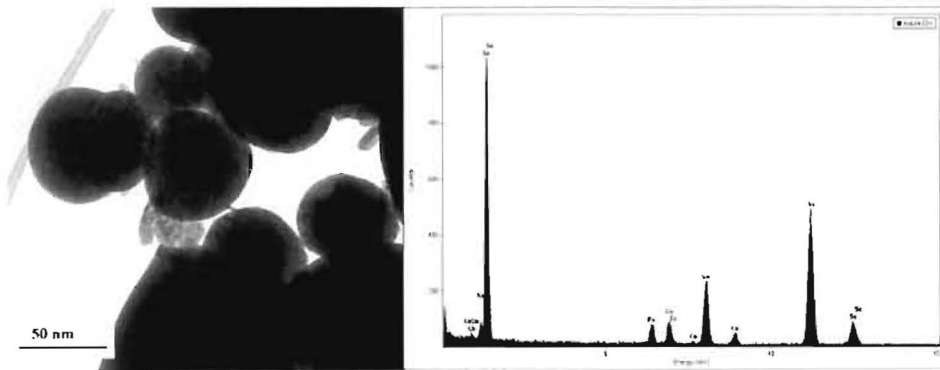


Fig.15.

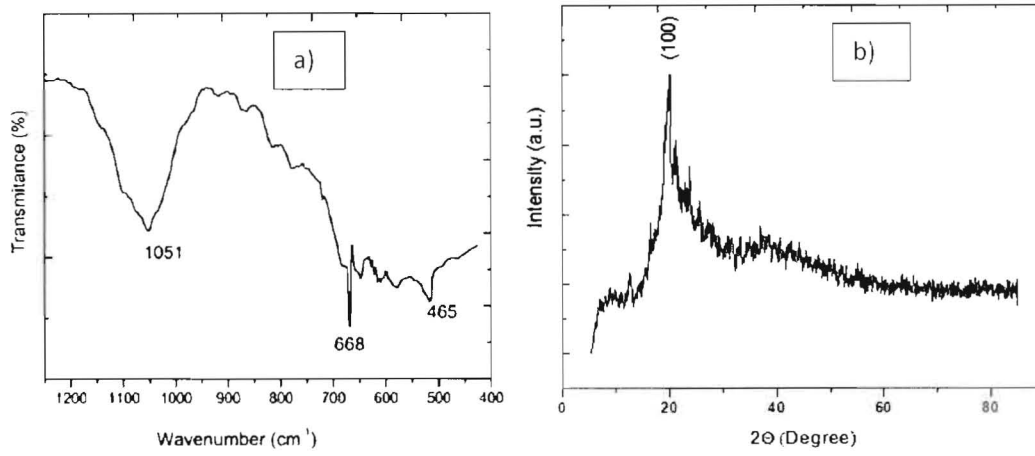


Fig. 16

1	10/11/2017	2	H	3	Al	4	Al ₂ O ₃	5	Al ₂ O ₃	6	Al ₂ O ₃
7	Al ₂ O ₃	8	Al ₂ O ₃	9	Al ₂ O ₃	10	Al ₂ O ₃	11	Al ₂ O ₃		