



(12)

BREVET DE INVENȚIE

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

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

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/10/2019** BOPI nr. **10/2019**

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

(73) Titular:

- **ANTONIAȘ 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;
- **DOICIN CRISTIAN VASILE**,
STR. MĂRGEANULUI, NR.38, BL.M 101,
SC.1.,ET.3, AP.12, SECTOR 5,
BUCUREȘTI, B, RO;
- **ULMEANU MIHAELA ELENA**,
BD. 1 MAI NR. 41, BL. C16, SC. A, ET. 4,
AP. 15, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;
- **COSTOIU MIHNEA COSMIN**,
STR.LONDRA NR.18, ET.4, AP.24,
SECTOR 1, 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;
- **DOICIN IRINA ELENA**,
STR.MĂRGEANULUI, 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

(72) Inventatori:

- **ANTONIAȘ 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;
- **DOICIN CRISTIAN VASILE**,
STR.MĂRGEANULUI, NR.38, BL.M 101,
SC.1.,ET.3, AP.12, SECTOR 5,
BUCUREȘTI, B, RO;
- **ULMEANU MIHAELA ELENA**, BD. 1 MAI
NR. 41, BL. C16, SC. A, ET. 4, AP. 15,
SECTOR 6, 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;
- **DOICIN IRINA ELENA**,
STR.MĂRGEANULUI, 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

(56) Documente din stadiul tehnicii:

- US 9549819 B1; CN 105797208 A;**
- CN 203662943 U**

(54)

IMPLANT CRANIAN CU STRUCTURI DE OSTEOINTEGRARE ȘI ACOPERIRI FUNCȚIONALE

Examinator: ing. NIȚĂ DIANA



Orice persoană are dreptul să formuleze în scris și motivat, la OSIM, o cerere de revocare a brevetului de invenție, în termen de 6 luni de la publicarea mențiunii hotărârii de acordare a acesteia

RO 132417 B1

RO 132417 B1

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

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

16 Pentru a preveni devitalizări sau infecții ale implanturilor folosite pentru înlocuirea
17 lipsei de țesut osos de la nivelul neurocraniului, din diverse cauze, precum traumatismele
18 craniocerebrale cu fracturi cominutive, traumatismele craniocerebrale severe cu efectuare
19 de volete decompressive, sau lipsa de țesut osos în urma voletelor pentru abordul tumorilor
20 cerebrale cu infiltrarea țesutului osos supradiacent, este de regulă acceptat ca acestea să
21 fie efectuate după o perioadă de 3...6 luni de la producerea defectului osos sau, în cazul unei
22 zone infectate, în jurul perioadei de 12 luni de la producerea defectului osos.

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

33 Se mai cunoaște un dispozitiv chirurgical pentru implant cranian (**US 9549819 B1**),
34 realizat sub formă de rețea configurată să se adapteze geometriei pacientului, care include
35 un corp de rețea flexibil, fiind prevăzută cu o multitudine de deschideri care se extind între
36 o suprafață interioară și o suprafață exterioară ale rețelei.

37 Se mai cunoaște un implant cranian sub formă de rețea metalică flexibilă
38 (**CN 105797208 A**), care este prevăzută cu un înveliș degradabil, format pe baza unei soluții
39 bionice.

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

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

RO 132417 B1

Implantul cranian cu structuri de osteointegrare și geometrie variabilă flexibilă, conform invenției, rezolvă problema tehnică și înlătură dezavantajele menționate prin aceea că este alcătuit dintr-un strat fix de tip rețea, asamblat cu un strat mobil de tip rețea, juxtapus alternativ, sub forma unei structuri împletite, cele două straturi fiind alcătuite din niște module de osteointegrare compuse dintr-o celulă bazală suprapusă succesiv în 4 straturi, la o distanță de minimum 0,2 mm unul față de altul, celulele bazale fiind asamblate nedemontabil, după o direcție diagonală S_1 , prin niște punți rigide de legătură, și după o direcție diagonală opusă S_2 , formând un unghi α cu S_1 , prin niște punți flexibile de legătură care asigură un joc de minimum 0,5 mm pentru adaptarea personalizată a implantului.

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 Ox și Oy , 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.

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.

RO 132417 B1

1 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
3 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 -
5 cu celula bazală dispusă pe cel de-al patrulea strat, alternativ față de unitățile de legătură din
componenta punții rigide de legătură. Cele două forme constructive ale modulului de
7 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
9 intersectează pe axa longitudinală a implantului, formând unghiul α .

Invenția este prezentată pe larg în continuare, printr-un exemplu de realizare a
11 acesteia, în legătură cu fig. 1...16 anexate, ce reprezintă:

13 - fig. 1, straturile implantului cranian asamblate interconectat, conform invenției;

15 - fig. 2, dispunerea celulelor modulare din componenta straturilor asamblate ale
implantului cranian, conform invenției;

17 - fig. 3, elementele componente ale implantului cranian prezentate în vedere
izometrică, conform invenției;

19 - fig. 4, elementele componente ale unui modul de osteointegrare - variantă
constructivă 1, conform invenției;

21 - fig. 5, elementele componente ale unui modul de osteointegrare - variantă
constructivă 2, conform invenției;

23 - fig. 6, reacțiile hidrotermale cu sarea NaHSeO_3 și reducători din categoria glucidelor:
a) amidon; b) lactoză; c) galactoză; d) fructoză) în rapoartele 1:4 (selenit/amidon), 1:6
(selenit/lactoză) și 1:12 (selenit/fructoză și selenit/galactoză), conform invenției;

25 - fig. 7, conversia completă a moleculelor precursorului în nanoparticule de seleniu,
asigurată de agentul reducător (în toate cele 4 cazuri - amidon, lactoză, fructoză și, respectiv,
galactoză), conform invenției;

27 - fig. 8, formarea nanoparticulelor, confirmată prin analiza DLS utilizând amidonul ca
agent reducător, maximul distribuției observat pentru dimensiunea de 50 nm, potențialul Zeta
29 cu valoarea maximă -19 mV, conform invenției;

31 - 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;

33 - 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,
35 conform invenției; distribuția dimensiunilor (a) și potențialul Zeta (b) al nanoparticulelor de
Se obținute utilizând fructoza ca agent reducător, conform invenției;

37 - 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
41 (b) al nanoparticulelor de seleniu obținute utilizând galactoza ca agent reducător, conform
invenției;

43 - fig. 12, 13, 14 și 15, investigarea morfologiei nanoparticulelor de Se prin
microscopie electronică TEM/EDAX, în toate cele patru cazuri - amidon, lactoză, fructoză și,
45 respectiv, galactoză, conform invenției;

47 - fig. 16, caracterizarea structurală a pulberii de seleniu obținută utilizând lactoza ca
agent reducător; a) spectrul ATR FTIR; b) spectrul XRD, conform invenției.

RO 132417 B1

Implantul cranian cu structuri de osteointegrare este alcătuit din două straturi interconectate, conform fig. 1. Stratul fix **1** este asamblat cu stratul mobil **2** astfel încât se pot realiza translațiile pe direcțiile Ox și Oy , la menținerea pe poziție a stratului **1**. Conform fig. 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 Ox este între 2 mm și 3 mm, iar pe axa Oy distanța are valori cuprinse între 0,5 mm și 1,25 mm.

Implantul cranian cu structuri de osteointegrare, conform fig. 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 fig. 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 care se poate observa în secțiunea **B-B** din fig. 4. Aceeași structură de rezistență conectează toate cele patru celule bazale **6**, pe toată înălțimea modulului de osteointegrare **3**. Puntea rigidă **4**, conform fig. 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 stratului 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 fig. 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 fig. 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 fig. 5, prevăzută pe toată înălțimea modulului de osteointegrare **3**. Puntea flexibilă de legătură **5**, conform fig. 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 (fig. 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.

RO 132417 B1

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

6 Pentru producerea nanoparticulelor de seleniu prin reacție chimică hidrotermală, ca
7 precursor se utilizează sarea NaHSeO₃ (sodium hidrogen selenit), iar ca reducători se
8 utilizează molecule din categoria glucidelor: amidon (polizaharid), lactoză (dizaharid),
9 galactoză și fructoză (monozaharide). Pentru optimizarea reacției, s-au testat diferite
10 rapoarte NaHSeO₃/glucid, și anume 1:1; 1:6; 1:8; 1:12 și 1:16, iar în final a fost ales raportul
11 optim corespunzător unui randament maxim de reacție astfel: 1:4 (w/w) pentru amidon, 1:6
12 pentru lactoză și 1:12 (w/w) pentru galactoză și fructoză. Reactanții se mixează cu un
13 agitator magnetic, după care sunt introduși într-o autoclavă vertical, timp de 5 min la tem-
14 peratura de 120°C, rezultând în final seleniului nanocoloidal, având o culoare roșie (fig. 6).
15 După răcire, fiecare sol coloidal rezultat din reacțiile descrise mai sus este centrifugat la
16 6000 rpm timp de 10 min. Supernatantul este înlăturat, iar precipitatul de culoare roșie este
17 spălat cu apă distilată, apoi din nou centrifugat, filtrat și uscat la rece.

18 Reacțiile hidrotermale: s-a utilizat sarea NaHSeO₃ și reducători din categoria
19 glucidelor (amidon, lactoză, fructoză și, respectiv, galactoză) în rapoartele 1:4
20 (selenit/amidon), 1:6 (selenit/lactoză) și 1:12 (selenit/fructoză și selenit/galactoză). Fiecare
21 reacție a fost repetată de trei ori. După intervalul de timp menționat, piesele se extrag din
22 mediul de reacție, se spală cu apa deionizată, apoi sunt supuse unui tratament cu
23 ultrasunete timp de 5 min.

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

- 26 - utilizând amidonul ca agent reducător, maximul distribuției s-a observat pentru
27 dimensiunea de 50 nm, iar potențialul Zeta a înregistrat valoarea maximă -19 mV (fig. 8);
- 28 - utilizând lactoza ca agent reducător, maximul distribuției s-a observat pentru
29 dimensiunea de 25 nm, iar potențialul Zeta a înregistrat valoarea maximă -38,2 mV (fig. 9);
- 30 - utilizând fructoza ca agent reducător, s-au observat două specii: prima având
31 maximul distribuției 55 nm, iar cea de-a doua 350 nm (preponderentă). Potențialul Zeta a
32 înregistrat valoarea maximă -28 mV (fig. 10);
- 33 - utilizând galactoza ca agent reducător, maximul distribuției s-a observat pentru
34 dimensiunea de 45 nm, iar potențialul Zeta a înregistrat valoarea maximă -30 mV (fig. 11).

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

38 Cu excepția fructozei, toate glucidele utilizate ca reducători au contribuit la formarea
39 unor nanoparticule sferice, uniforme și stabile. Fructoza a contribuit la formarea a două
40 specii: nanoparticule de tip "nano-wires" cu diametrul de aproximativ 40...50 nm, care
41 coexistă alături de particule cu dimensiuni mai mari (sute de nanometri), sferice, uniforme.
42 Datele obținute prin microscopie electronică TEM au fost în concordanță cu cele obținute prin
43 DLS. Investigarea morfologiei nanoparticulelor de Seleniu prin microscopie electronică
44 TEM/EDAX este prezentată în fig. 12, 13, 14 și 15.

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

RO 132417 B1

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 cele prezentate anterior în literatură, și anume, sinteza nanoparticulelor cu ajutorul unor biomolecule din categoria aminoacizilor, demonstrând faptul că amprenta în spectrul FTIR este aproape identică celei 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 amorse 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** ale 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 - $827,3708\text{ MPa}$ și modulul de elasticitate - $104800,31\text{ MPa}$. La rularea analizelor FEA s-a utilizat o rețea standard cu patru puncte Iacobiene, $3,73\text{ mm}$ dimensiunea elementelor, și o toleranță de $0,18\text{ mm}$. S-au variat următorii parametri caracteristici: numărul de module de osteointegrare (20, 30 și 50); înălțimea modulului de osteointegrare (1 mm , $1,5\text{ mm}$ și 2 mm); distanța dintre straturi pe axa Ox (2 mm , $2,5\text{ mm}$ și 3 mm); distanța dintre straturi pe axa Oy ($0,5\text{ mm}$, $0,85\text{ mm}$ și $1,25\text{ mm}$); 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 Bibliografie

- 3 1. Blake D.P., *The use of synthetics în cranioplasty: A clinical review*. Mii Med.
1994;159:466-9. [PubMed: 7984309].
- 5 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]
- 7 3. I. Antoniac, *Handbook of Bioceramics and Biocomposites*, Springer International
Publishing, New York (2016) 1275-1307.
- 9 4. M. Dumitru, D. Nica, A. Mohan, B. Feder, A.V. Ciurea, *New concept in cranioplasty
based on biomaterials performance în various clinical cases*, Key Engineering Materials, 695
11 (2016) 185-188.
- 13 5. A. Mohan, V. Saceleanu, D. Mohan, A. V. Ciurea, *Value of Durai Patches in
Obliteration of Cranio-Ethmoidal Traumatic CSF Fistulas*, Key Engineering Materials, 695
(2016) 196-199.
- 15 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 în traumatic
17 brain injury, Injury, 46(1) (2015) 80-85.
- 19 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.
- 21 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.
- 23 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 în
25 nuclear magnetic resonance imaging*, Radiology, 147 (1982) 139-148.
- 27 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.
- 29 11. Shah, C.P., Dwivedi, C, Singh, K.K., Kumar, M., Bajaj, P.N., *Mat. Res. Bull.*, 45,
2010, pp. 1213-1217.
- 31 12. Lin, Z. H., Wang, C. R., *Mater. Chem. Phys.*, 92, 2005, p. 591-94.
- 33 13. Zhang, J., Taylor, E.W., Wan, X., Peng, D., *Int. J. Nanomedicine*, 7, 2012, pp.
815-825.
- 35 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.
- 37 16. Kannan, S., Mohanraj, K., Prabhu, K., Barathan, S., Sivakumar, G., *Bull. Mater.
Sci.*, 37, nr. 7, 2014, pp. 1631-1635.
- 39 17. Cavalu, S., Prokisch, J., Laslo, V., Vicas, S., *IET Nanobiotechnol.*, 11, nr. 4, 2017,
pp. 426-432.

RO 132417 B1

Revendicări

1. Implant cranian cu structuri de osteointegrare și geometrie variabilă flexibilă, **caracterizat prin aceea că** este alcătuit dintr-un strat fix (1) de tip rețea, asamblat cu un strat mobil (2) de tip rețea, juxtapus alternativ, sub forma unei structuri împletite, cele două straturi fiind alcătuite din niște module de osteointegrare (3) compuse dintr-o celulă bazală (6) suprapusă succesiv în 4 straturi, la o distanță de minimum 0,2 mm unul față de altul, celulele bazale (6) fiind asamblate nedemontabil după o direcție diagonală S_1 , prin niște punți rigide de legătură (4), și după o direcție diagonală opusă S_2 , formând un unghi α cu S_1 , prin niște punți flexibile de legătură (5) care asigură un joc de minimum 0,5 mm pentru adaptarea personalizată a implantului. 11
2. Implant cranian cu structuri de osteointegrare, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** modulele de osteointegrare (3) sunt dispuse pe linii și coloane într-o structură matriceală, în care direcția S_1 și direcția S_2 sunt determinate de centrele de masă ale cel puțin trei module de osteointegrare, modulele de capăt fiind poziționate în raport cu cel central cu o linie la dreapta și cu o coloană mai sus, respectiv, cu o linie la stânga și cu o coloană mai jos pentru S_1 , și central cu o linie la dreapta și cu o coloană mai jos, respectiv, cu o linie la stânga și cu o coloană mai sus pentru S_2 , cele două direcții intersectându-se pe axa longitudinală a implantului, sub unghiul α . 19
3. Implant cranian cu structuri de osteointegrare, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** geometria punții rigide de legătură, punții flexibile de legătură și a celulelor bazale prezintă unghiuri ascuțite care favorizează reținerea unei substanțe active impregnate la nivelul implantului, ca urmare a tensiunii superficiale a soluției. 23
4. Implant cranian cu structuri de osteointegrare, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** favorizează proliferarea celulelor osteoblaste prin imersia implantului într-un mediu de reacție pe bază de precursor NaHSeO_3 , și utilizând diferite molecule din categoria glucidelor (amidon, lactoză, galactoză și fructoză) ca reducători. 27

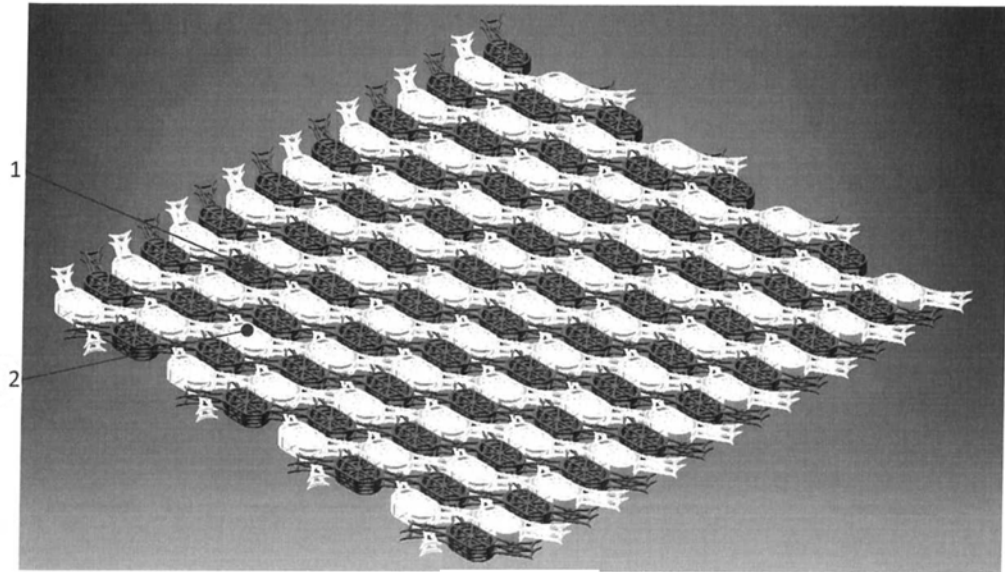


Fig. 1

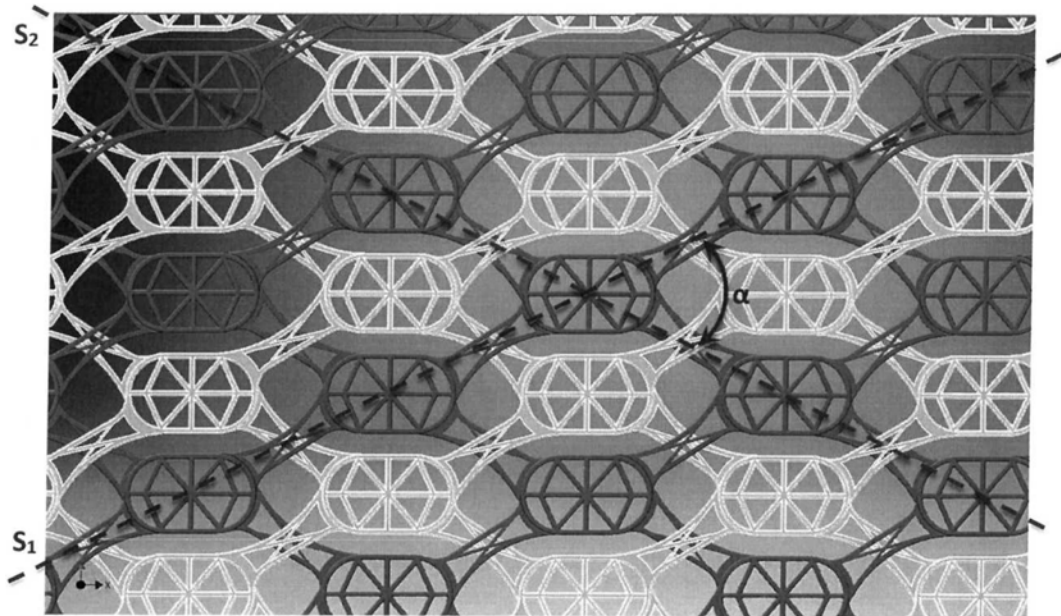


Fig. 2

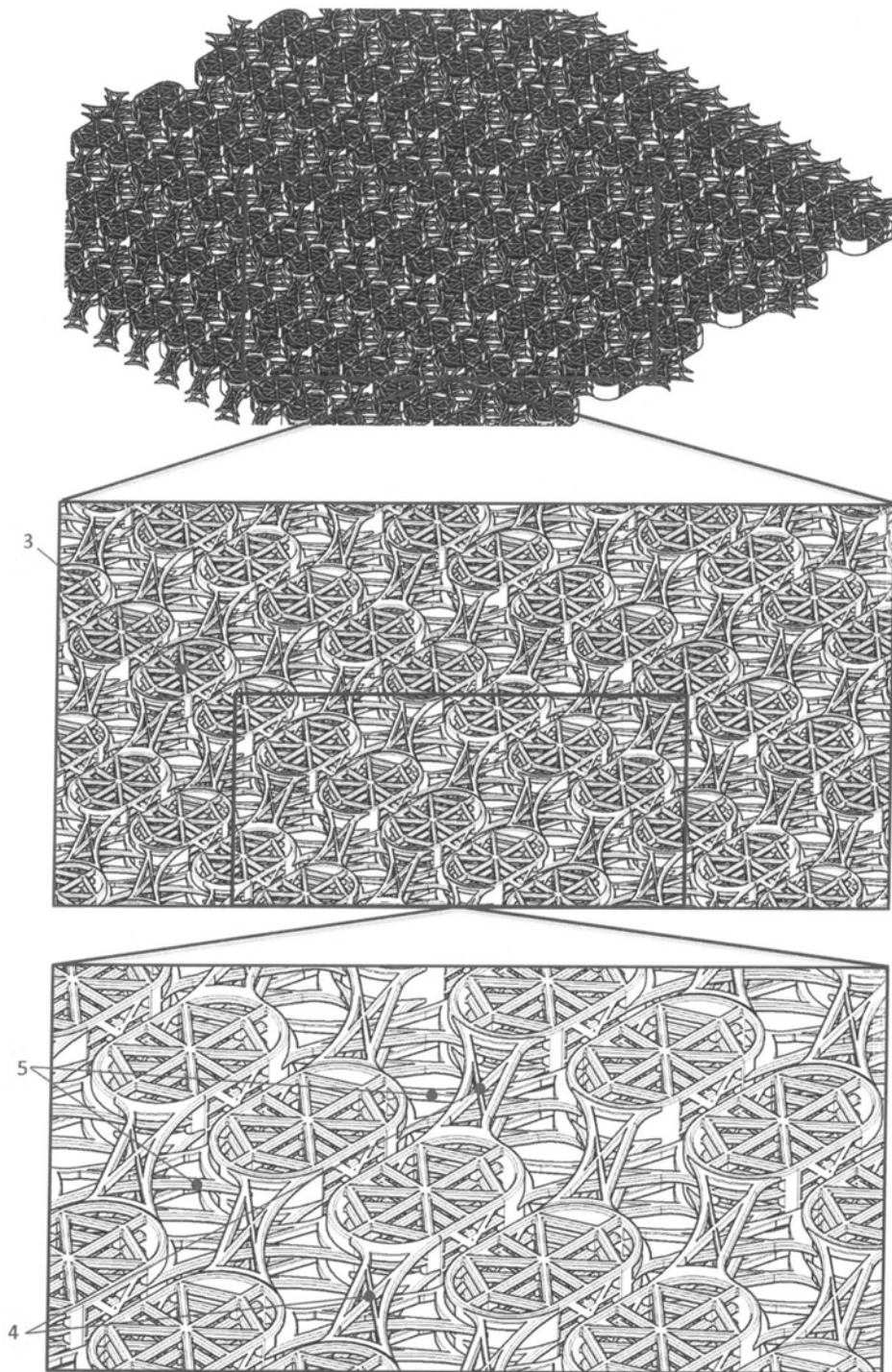


Fig. 3

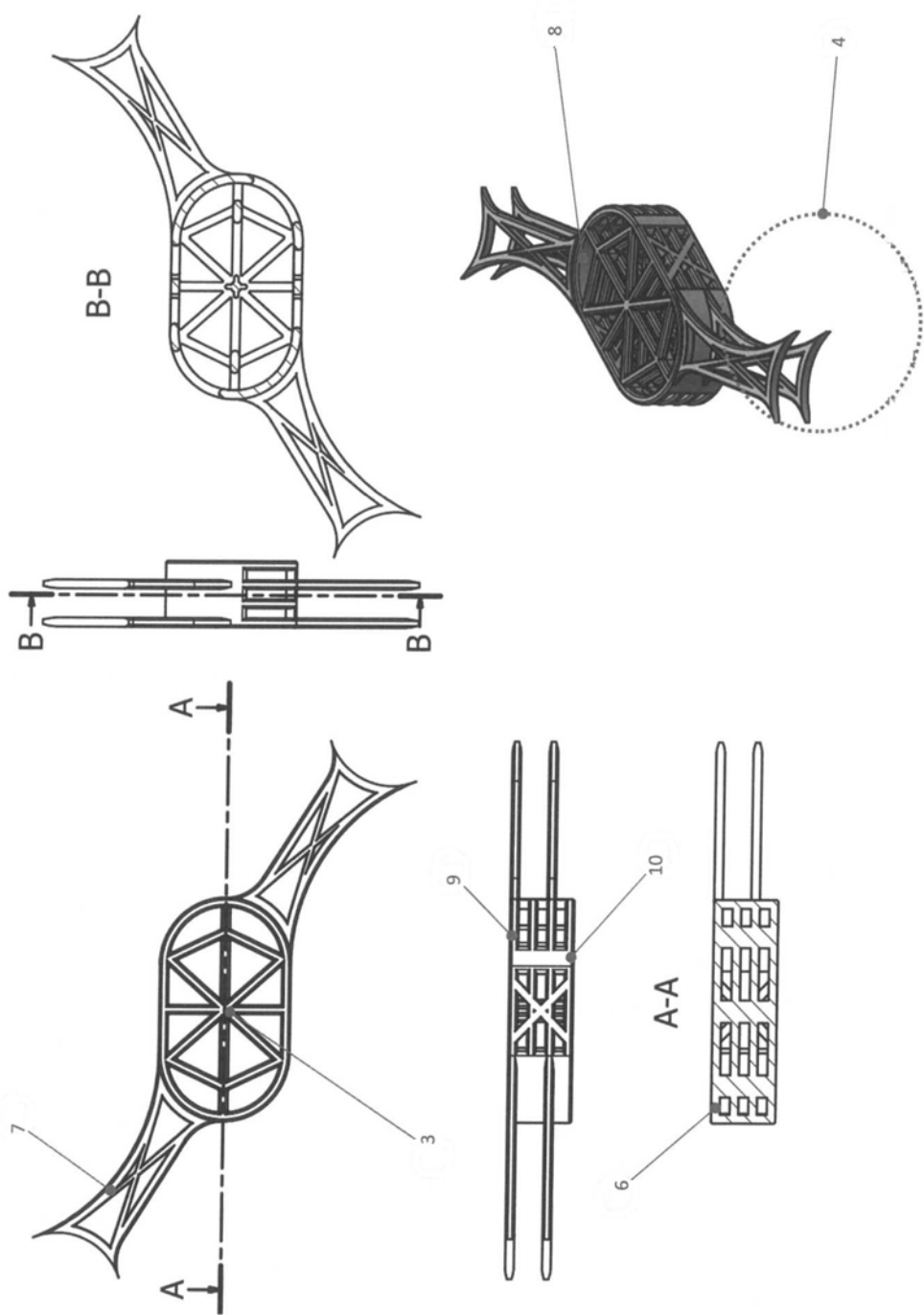


Fig. 4

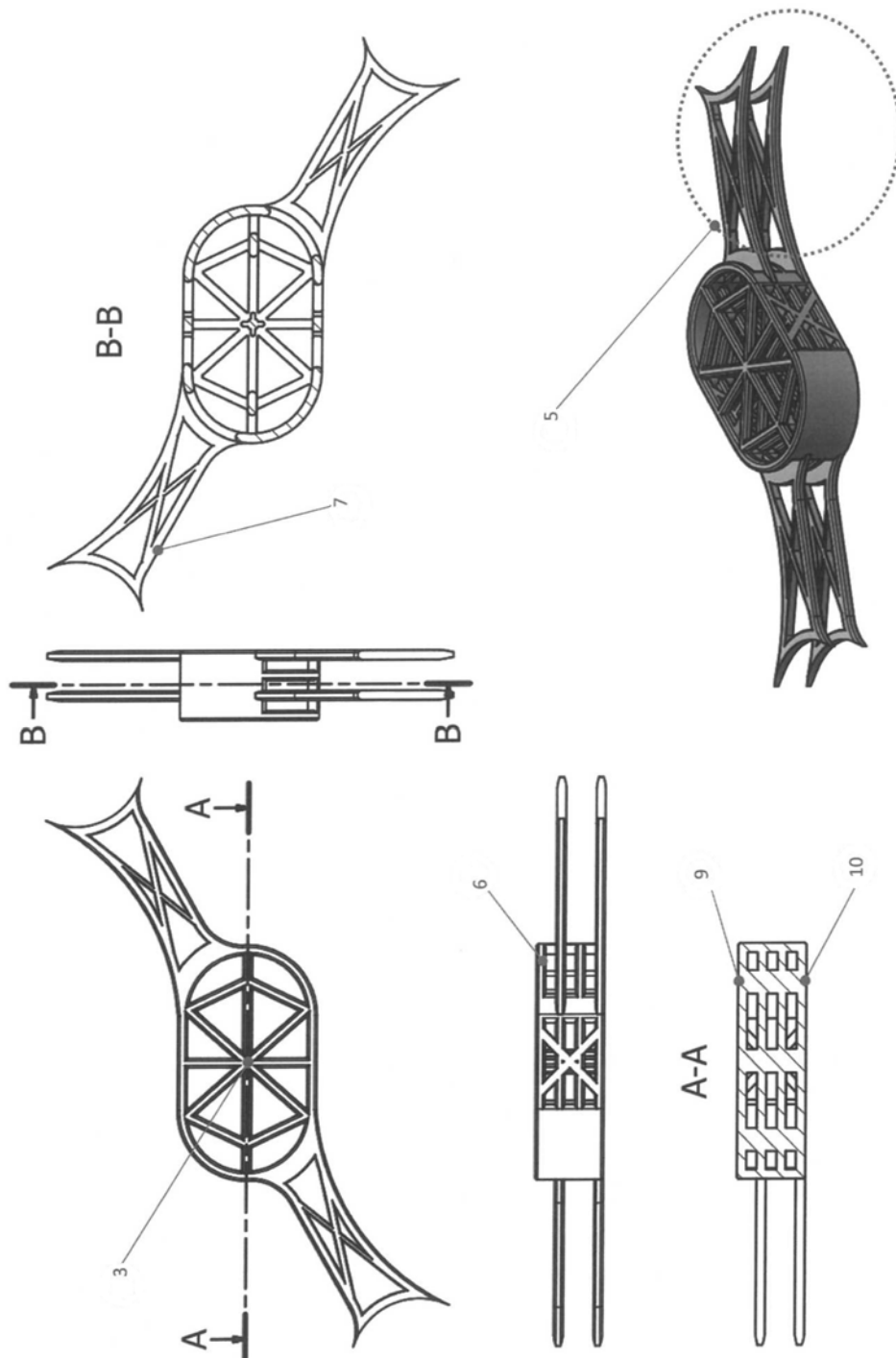


Fig. 5

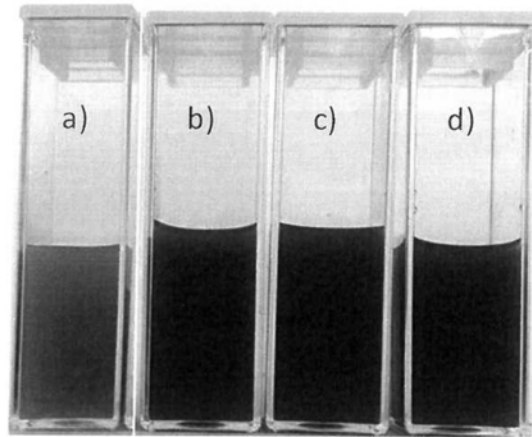


Fig. 6

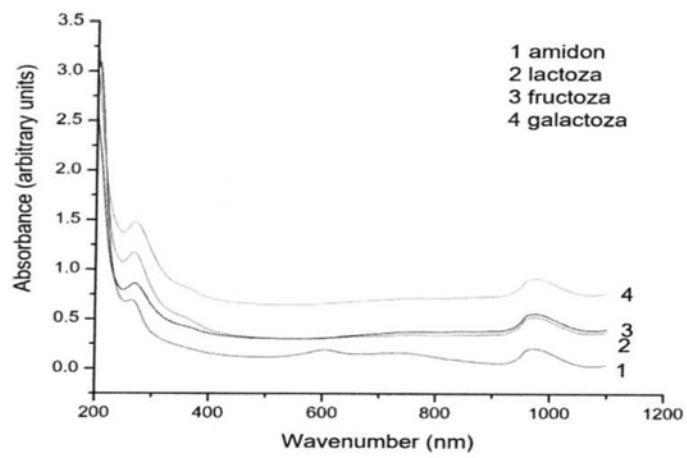


Fig. 7

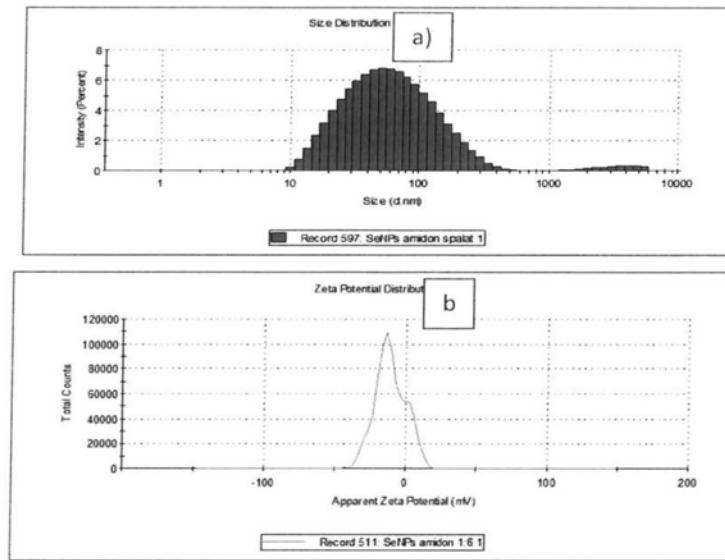


Fig. 8

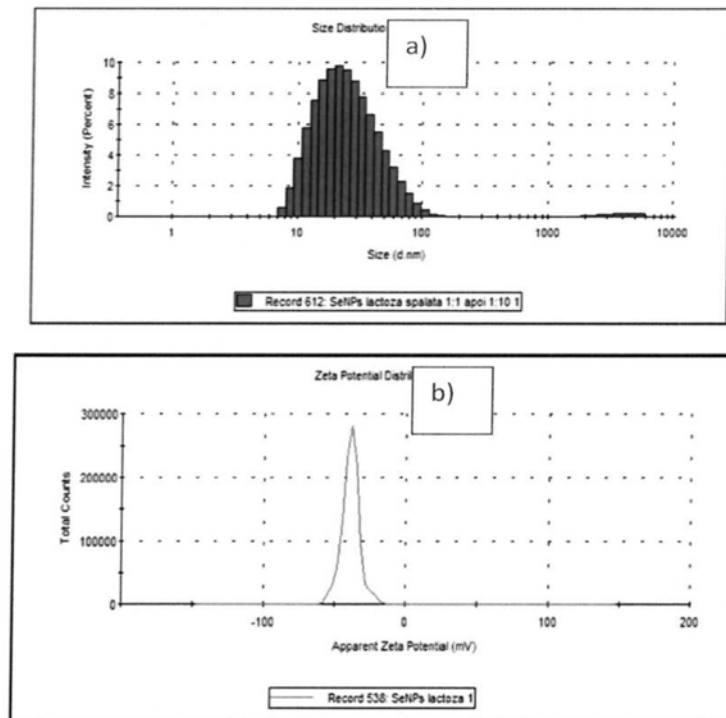


Fig. 9

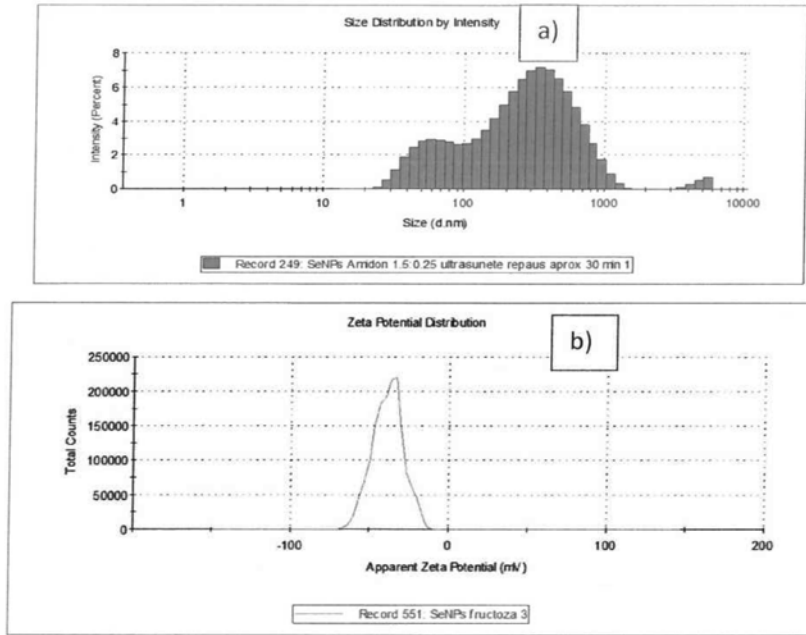


Fig. 10

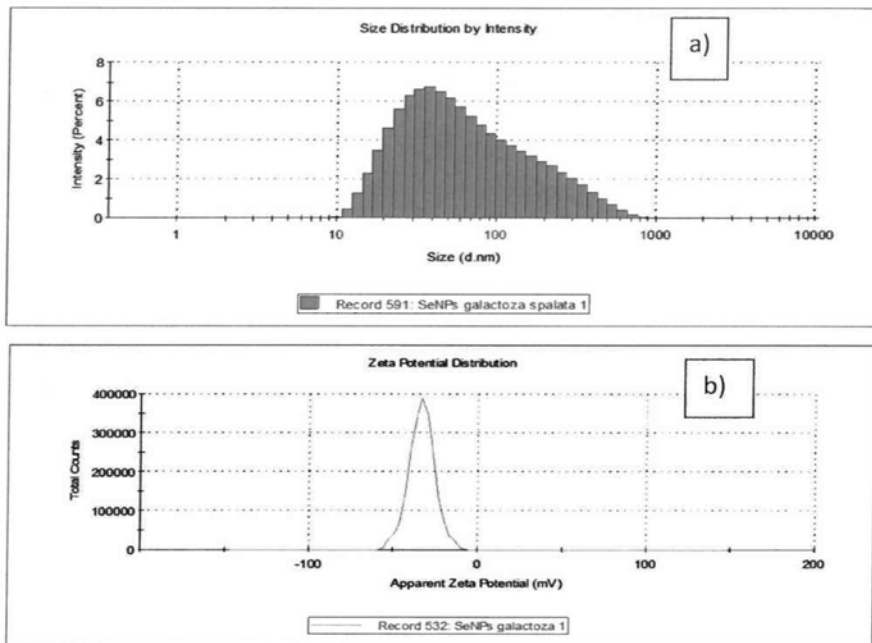


Fig. 11

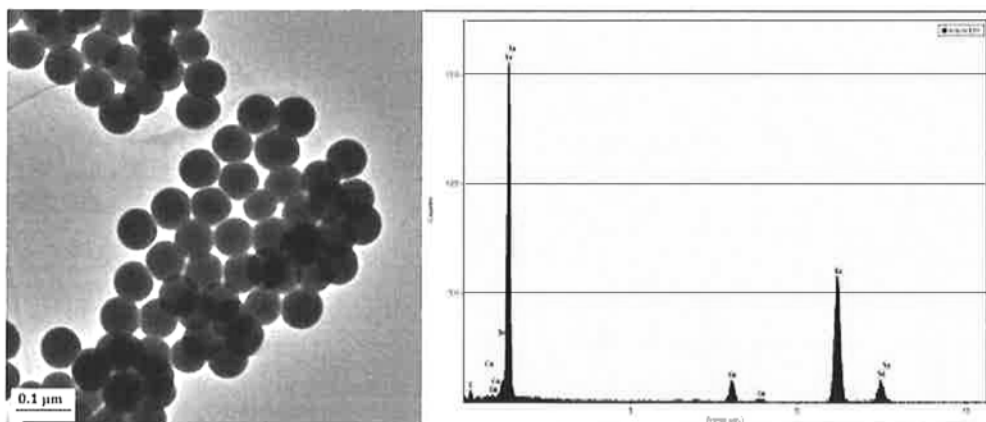


Fig. 12

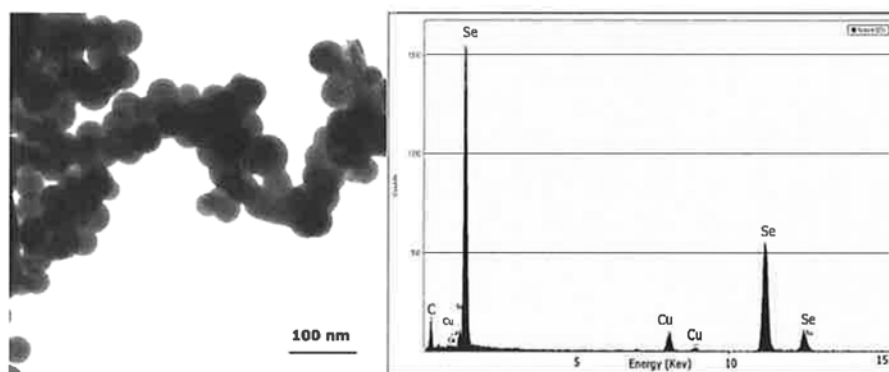


Fig. 13

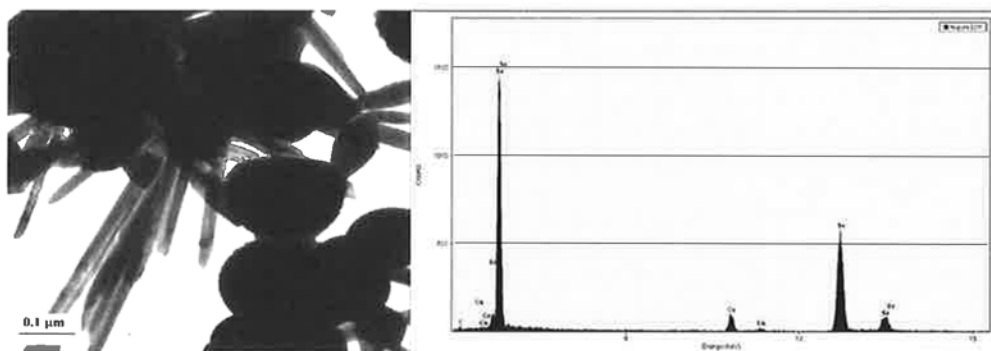


Fig. 14

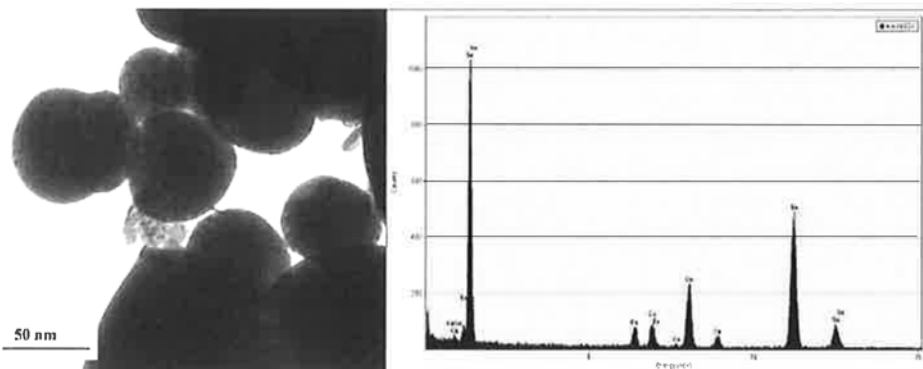


Fig. 15

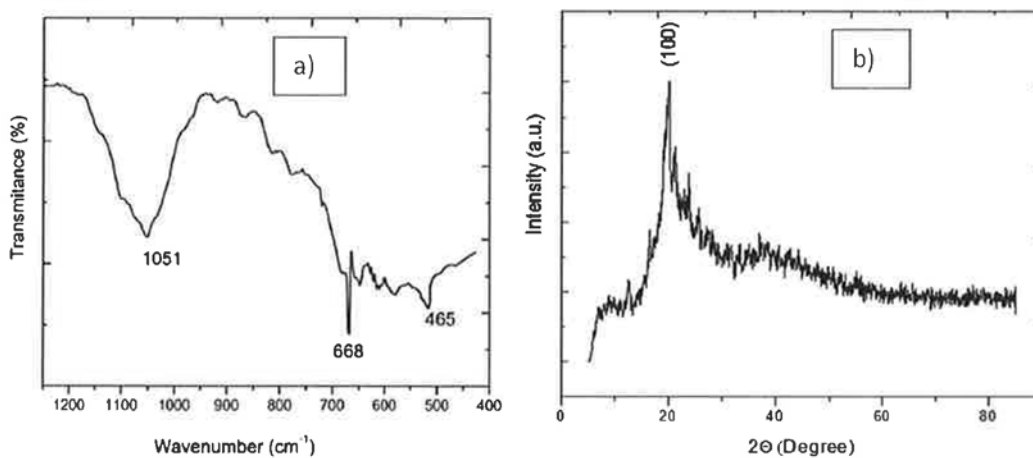


Fig. 16

