



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2017 00607**

(22) Data de depozit: **31/08/2017**

(41) Data publicării cererii:
28/02/2019 BOPI nr. **2/2019**

(71) Solicitant:
• UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE "IULIU HAȚIEGANU" DIN
CLUJ-NAPOCA, STR. VICTOR BABEȘ
NR. 8, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO

(72) Inventatori:
• ROTAR ALEXANDRU HORAȚIU,
STR. TARNIȚA NR. 1/14, CLUJ-NAPOCA, CJ,
RO;
• BACIUT GRIGORE, STR. RAHOVEI
NR. 35-37, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;

• LAZĂR MĂDĂLINA ANCA, STR. NOUĂ
NR. 172 C/3, BACIU, CJ, RO;
• PREJMEREAN CRISTINA,
BD. 1 DECEMBRIE 1918 NR. 24,
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
• MOLDOVAN MARIOARA,
STR. VIILE NADAȘEL NR. 52,
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
• PRODAN DOINA,
STR. PROFESOR CIORTEA NR. 5, SC, 2,
AP, 44, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
• BALC NICOLAE, STR. DORNEI NR. 31,
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
• BERE PAUL, STR. EUFROSIN POTECA
NR. 10A, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO

(54) **MATERIALE ȘI METODĂ DE FABRICAȚIE
A IMPLANTURILOR CRANIO-FACIALE PERSONALIZATE
DIN COMPOZITE RANFORSATE CU FIBRĂ DE STICLĂ**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unui compozit ranforsat cu fibră de sticlă utilizat pentru realizarea de implanturi personalizate prin tehnica de imprimare 3D. Procedeu, conform invenției constă în amestecarea unei matricei organice constituită din monomeri metacrilici cu nanoumplutură de hidroxipatită, oxid de zirconiu și gentamicină, la temperatura camerei, timp de 2 h, rezultând o rășină care impregnează o țesătură de fibră de sticlă prin procesul de

laminare rezultând un compozit ranforsat cu fibră de sticlă care este tratat termic într-un cuptor electric la 100°C, în continuare se îndepărtează monomerul rezidual prin extracție cu solvent, rezultând un biomaterial având efecte antimicrobiene și de reacții biologice favorabile.

Revendicări: 4
Figuri: 10



Oficiul Național de Brevete și Mărci
Cercetare-Creare de Brevete de Inventie
Nr. **0 2017 00607**
Data depunerii **31.08.2017**

TITLUL INVENTIEI

Materiale si metoda de fabricatie a implanturilor cranio-faciale personalizate din compozite ranforsate cu fibra de sticla

DOMENIUL DE APLICARE A INVENTIEI

Prezenta inventie isi propune sa realizeze o noua si pertinenta abordare a defectelor osoase in chirurgia cranio-maxilo-faciale, prin incercarea de a implementa in uzul clinic, pe scara larga, **implanturile personalizate**.

Necesitatea de a folosi implanturi personalizate in rezolvarea unor cazuri complexe este tot mai mult acceptata ca realitate a medicinei moderne, directie spre care ar trebui sa evolueze si serviciile de asistenta medicala oferite in tara noastra. Implanturile personalizate, prin calitatile lor morfologice si functionale, vor fi folosite ca sa substituie osul pierdut/alterat ca urmare a evolutiei unei patologii traumatice, tumorale sau malformative.

In ciuda progreselor inregistrate in domeniul chirurgiei reconstructive in ultimele decenii, **refacerea structurilor osoase** ale complexului cranio-facial, afectate patologic, ramane o perpetua provocare, cu atat mai mult cu cat deficitele morfo-functionale pe care le antreneaza la nivelul unui segment anatomic extrem de expus, altereaza semnificativ calitatea vietii.

Prin prezenta inventie se dezvolta **un material inovativ** – material compozit armat cu fibre de sticla- care satisface toate criteriile de biocompatibilitate, dar si cele cerute de specificul reconstructiei osoase cranio-faciale (elasticitate, greutate specifica, conductibilitate termica etc). Folosind pachete de programe informatice dedicate si **tehnologii moderne** de CAD/CAM, rapid prototyping si fabricare aditiva, materialul compozit dezvoltat poate fi modelat tridimensional complex si transformat in implanturi personalizate.

STADIUL TEHNICII IN DOMENIUL OBIECTULUI INVENTIEI, CU MENTIONAREA DEZAVANTAJELOR SOLUTIILOR TEHNICE CUNOSCUTE

Pana in prezent, nu exista o metoda optima, unanim acceptata, pentru reconstructia defectelor osoase craniene mari, iar dezvoltarea unui **biomaterial**, care sa poata fi modelat inainte de interventia chirurgicala dupa forma si dimensiunile exacte ale defectului, pare sa fie o directie rezonabila de cercetare. Multiple variante de implanturi craniene au fost patentate, fara a se bucura insa de o prea larga acceptanta si din partea clinicienilor (U.S. Pat. No. 7655047, U.S. Pat. No. 9216084)

In ultimele decenii au fost dezvoltate si utilizate, in studii experimentale si clinice, o varietate larga de biomateriale: titanul, ceramicile, biosticlele, cimenturile glass-ionomere, polimerii si compozitele. Deși toate aceste materiale sunt utile, fiecare dintre ele au și o serie de dezavantaje.

Atunci cand este utilizat **metalul** (U.S. Pat. No. 3605123, U.S. Pat. No. 3900550, U.S. Pat. No. 5219363) pentru a produce implanturi, acesta prezinta dezavantajele proprietatilor



mecanice diferite față de cele ale osului, conducție termică importantă și dificultatea de modelare intraoperatorie. Mai mult, artefactele produse de metale în cadrul examinărilor imagistice (CT, RMN) a regiunii operate sunt foarte importante, făcând foarte dificilă monitorizarea postoperatorie¹.

Ceramicile pe baza de fosfat și respectiv sulfat de calciu reprezintă un grup de materiale cu proprietăți morfologice, mecanice, de manipulare și de degradare diferite², fiind utilizate la umplerea unor defecte osoase mandibulo-maxilare situate într-un pat receptor capabil de a induce vindecarea osoasă. Aceste ceramici au rolul de a substitui faza minerală a osului, posedă proprietăți pur osteoconductive, putând fi combinate cu spongii osoase autologa, astfel materialul dobândind și proprietăți osteogenice (U.S. Pat. No. 9427491). Deși au fost utilizate la scară largă în ultimele decenii, ceramicile pe baza de fosfat și respectiv sulfat de calciu au demonstrat o rată înaltă a complicațiilor pe termen lung, iar unii autori l-au contraindicat pentru reconstrucția defectelor de grosime totală ale calotei craniene³.

Sticlele bioactive au atât proprietăți osteoinductive, cât și osteoconductive. Sticlele bioactive sunt fabricate sub diverse forme, având o largă aplicabilitate (U.S. Pat. No. 5204106 și U.S. Pat. No. 4851046), fiind utilizate sub forma de plăci solide pentru reconstrucțiile peretelui inferior al orbitei⁴, microsferă pentru obliterarea sinusului frontal^{5,6}, în refacerea contururilor scheletului facial⁷, în augmentările podelei sinusului maxilar⁸ sau în reconstrucția defectelor ortopedice⁹. De asemenea, au fost utilizate și în chirurgia defectelor osoase periodontale¹⁰. Utilizate ca implanturi prefabricate, sticlele bioactive au o rezistență mecanică superioară fosfatului de calciu. Blocurile de biosticlă nu pot fi în să modelate sau perforate și se pot fractura în acest proces. În consecință, ele sunt dificil de fixat la oasele craniene^{11,12}.

Cimenturile glass-ionomere sunt biocompatibile, similar sticlelor bioactive (U.S. Pat. No. 5314474 și U.S. Pat. No. 6860932). Au fost utilizate pentru a sigila imperfecțiunile craniene și în chirurgia reconstructivă maxilo-facială¹³, dar contactul lor cu țesutul neural sau cu lichidul cefalo-rahidian este contraindicat, deoarece eliberează ioni de aluminiu și poliacid în formă liberă, având potențial neurotoxic¹⁴. Cimenturile ionomere de sticlă, inițial utilizate cu succes în chirurgia cranio-facială^{15,16}, au fost contraindicate ulterior în chirurgia defectelor osoase de grosime totală, datorită complicațiilor severe pe care le produceau, precum encefalopatia cu convulsii, datorate eliberării crescute a ionilor de aluminiu.

Un alt grup de substituenți ai grefelor osoase este cel al polimerilor (U.S. Pat. No. 5064439, U.S. Pat. No. 5397365).

Polimerii sintetici rezorbabili. Implanturile realizate din polimeri biodegradabili asigură suportul mecanic la nivelul zonei afectate până la vindecarea țesutului afectat și consolidarea sa. Astfel, pe măsura ce țesutul se vindecă, implanturile biodegradabile se rezorb. Polimerii biodegradabili ca acidul poliglicolic, acidul polilactic și copolimerii acestora au fost folosiți în ultimii 20 de ani ca dispozitive de fixare internă sub formă de pini, suruburi și plăcuțe^{17,18,19}, fiind degradați ulterior prin hidroliză, iar apoi transformați prin metabolizare în apă și dioxid de carbon (U.S. Pat. No. 9597133). Capacitatea osteoconductivă limitată a polimerilor sintetici biodegradabili poate fi crescută prin înșamantare cu celule sau prin integrarea unor factori de creștere în matricea polimerică, materialul astfel obținut fiind capabil de a genera os, cartilaj și alte țesuturi²⁰. De asemenea, polimerii pot fi folosiți ca membrane de regenerare osoasă ghidată, tehnica folosită extensiv în chirurgia dento-alveolară²¹.



Polimetilmetacrilatul (PMMA), utilizat frecvent in cranioplastii este un material protetic inert, care satisface toate conditiile pentru protezele alopastice: este biocompatibil, rigid, radiotransparent, usor, fara conductanta termica, fara proprietati magnetice, usor de aplicat si cu pret de cost relativ scazut. Datorita reactiei exoterme de polimerizare cu risc de necroza osoasa si compromiterea vascularizatiei locale²², precum si datorita riscului de difuziune a unei cantitati variabile de monomer (MMA) in timpul procesului de polimerizare cu efecte necrotice locale si efecte secundare cardio-vasculare²³ acestea nu pot fi polimerizate *in situ*. Printre dezavantajele utilizarii polimerului au fost citate imposibilitatea utilizarii lui la copii, in perioada cresterii, materialul fiind fix si rigid si respectiv, riscul de infectie a protezei datorat lipsei de proliferare osoasa in interiorul ei, riscul fiind crescut in cazul in care regiunea reconstruita este cu antecedente infectioase. In vederea reducerii riscului la infectie, au fost elaborate diverse materiale bazate pe PMMA care in studii clinice și-au demonstrat eficacitatea.

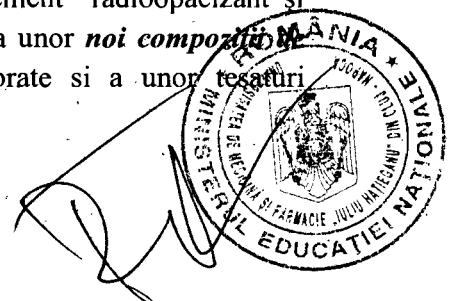
In ultimii zece ani, **polietilena**, ca material cu densitate mare, sub forma poroasa a fost utilizata ca implant in tratamentul diformitatilor faciale si a defectelor subcutanate²⁴, defecte osoase frontale posttraumatice²⁵ si in procedurile de augmentare faciala²⁶. Implanturile de polietilena sunt realizate in laborator, prin procedee asemanatoare celor pentru PMMA, prin reconstructie stereolitografica bazata pe datele obtinute prin tomografia computerizata 3D. Porozitatea materialului permite proliferarea osoasa si a tesuturilor moi in interiorul materialului²⁷.

Polieteretercetona (PEEK) (U.S. Pat. No. 4662887, U.S. Pat. No. 6602293) este un polimer aromatic cu lanțuri eterice si cetonice, care poate constitui o varianta sigura de reconstrucție a boltei craniene. Printre avantajele utilizarii PEEK sub forma implanturilor personalizate, se pot menționa: timpul operator scazut, faptul ca nu sunt necesare remodelari, ca in cazul utilizarii blocurilor osoase. Daca trebuie inlocuit, poate fi sterilizat și reutilizat. Totuși, materialul are și dezavantaje, fiind scump și anizotrop (dependent direcțional)²⁸.

Neajunsurile și neuniformitatea rezultatelor clinice obținute prin implementarea medicala a diferitelor biomateriale si/ sau combinatii ale acestora (U.S. Pat. No. 5397365, U.S. Pat. No. 9662821) prezentate anterior, a indeamnat la cercetare continua pentru gasirea unor materiale de implantare mai bune. Pentru a contracara dezavantajele materialelor utilizate anterior in reconstrucția defectelor osoase cranio-faciale, dezvoltarea unui nou biomaterial compozit care sa poata fi modelat tridimensional sub forma de implanturi personalizate reprezinta o direcție rezonabila de cercetare.

PROBLEMA TEHNICA PE CARE O REZOLVA INVENȚIA

Obiectul prezentei inventii il constituie elaborarea unor **noi compozitii de rasini de impregnare** alcătuite din amestecuri de monomeri (di)metacrilici, polimetilmetacrilat (PMMA), hidroxiapatita ca element de reglare a vascozitatii si ca nanoumplutura cu bioactivitate si biocompatibilitate crescuta, oxid de zirconiu ca element radioopacizant și gentamicina pentru asigurarea efectului antimicrobian si respectiv a unor **noi compozitii de materiale compozite** pe baza noilor rasini de impregnare elaborate si a unor **tesaturi bidirectionale de fibre de sticla E**.



Invenția se refera de asemenea la o *metoda de fabricatie* prin tiparire 3D indirecta, a implanturilor personalizate din materialele compozite ranforsate cu fibra de sticla nou elaborate. *Noutatea metodei* se refera la urmatoarele aspecte principale:

- Fabricatia matritelor din materiale compozite prin tiparire 3D indirecta, pentru producerea implanturilor medicale personalizate din materiale biocompatibil
- Calibrarea grosimii implanturilor cranio-faciale, prin presare in matrițe obținute prin utilizarea modelului master fabricat prin tiparire 3D directa

Aplicațiile medicale pornesc de la modelul virtual al implantului necesar, obtinut prin proiectare computerizata utilizand datele medicale obtinute prin scanare CT (Computer Tomograf), pentru implanturi osoase, sau RMN (Rezonanta Magnetica Nucleara), pentru țesuturi moi. Figura 1 ilustreaza un model virtual, al craniului animal (iepure), utilizat de autori intr-un studiu condus in vederea demonstrarii functionalitatii reconstructiilor osoase craniene cu implanturi personalizate din materiale compozite ranforsate cu fibra de sticla .

In concluzie, problema pe care o rezolva inventia este realizarea unei compozitii de material destinat obtinerii de implanturi cranio-faciale tridimensionale (personalizate), caracterizate prin proprietati biologice si mecanice superioare, cu rezistenta crescuta la inmuiere si la actiunea microorganismelor. De asemenea sunt rezolvate procedeele tehnologice prin care materialul poate fi modelat in forma complexa, tridimensionala, predefinita, specifica defectelor osoase de reconstruit.

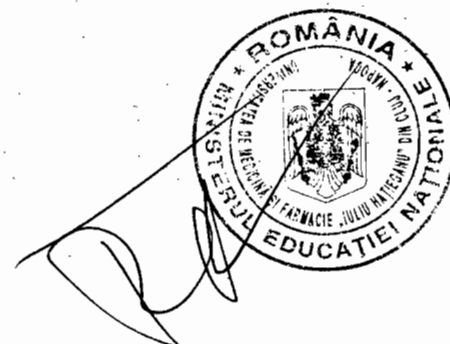
PREZENTAREA SOLUȚIEI TEHNICE A INVENȚIEI, CU EVIDENȚIEREA ELEMENTELOR DE CREAȚIE ȘTIINȚIFICĂ SAU TEHNICĂ ORIGINALĂ CARE REZOLVA PROBLEMA TEHNICĂ MENȚIONATĂ

Pentru confecționarea materialului compozit ranforsat cu fibră de sticlă (FRC) folosit ca implant cranian se parcurg următoarele etape

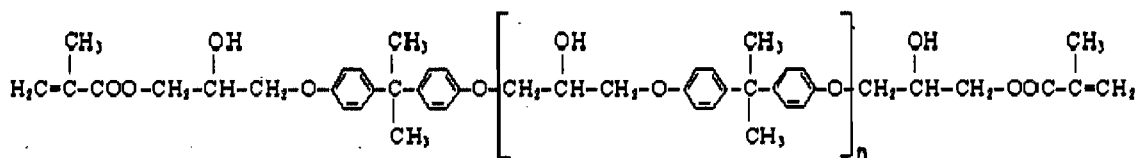
- 1) Obținerea răsini de impregnare prin amestecarea matricei organice cu nanoumplutura de hidroxilapatita, oxidul de zirconiu și gentamicina
- 2) Obținerea FRC prin procedeul de laminare;
- 3) Întărirea (polimerizarea) FRC în cuptorul electric la 100 grade Celsius
- 4) Îndepărtarea monomerului rezidual prin extracția acestuia în solvent (alcool etilic sau acetona).

Conform prezentei invenții, răsina de impregnare este alcătuită din:

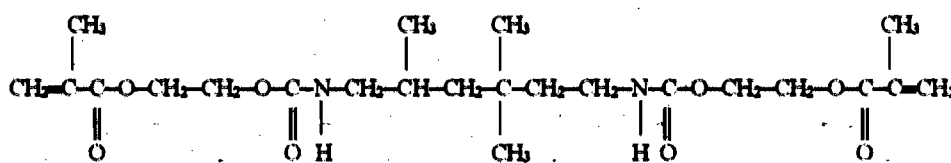
- a) 15-75% amestec de oligomeri dimetacrilici de tip Bis-GMA (2,2-bis[4-(2-hidroxi-3-metacriloxipropoxi)fenil]-propan -Bis-GMA₀ monomer 93%, Bis-GMA₁ dimer 7%), notat cu Bis-GMA_{1,2} obținut conform metodei descrise anterior [RO 127617 B1]:



CP

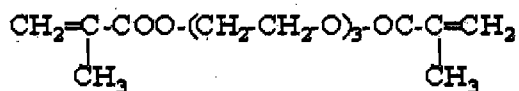
Bis-GMA_npentru n=0 → Bis-GMA₀n=1 → Bis-GMA₁

b) 10-75% monomer uretan dimetacrilic (1,6-bis(metacriloxi-2-etoxi-carbonilamino)-2,4,4-trimetilhexan (UEDMA)



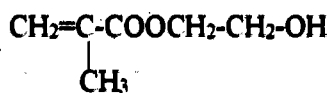
UEDMA

c) 0-40% dimetacrilat de trietilenglicol (DMTEG)



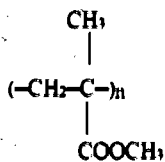
DMTEG

d) 0-40% 2-hidroxietyl metacrilat (HEMA)



HEMA

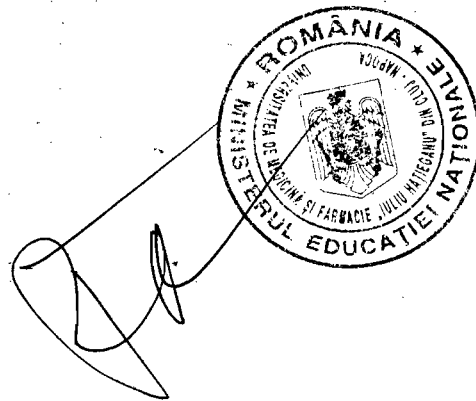
e) 0-20% polimetimetacrilat (PMMA)



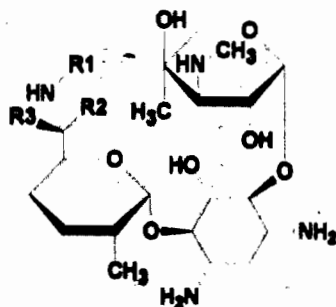
PMMA

f) 4-20% Hidroxiapatita

g) 5-20% Oxid de zirconiu (ZrO₂)



h) 10-30% Gentamicina



Gentamicina	R1	R2	R3
C1	CH ₃	CH ₃	H
C1a	H	H	H
C2	H	CH ₃	H
C2a	H	H	CH ₃
C2b	CH ₃	H	H

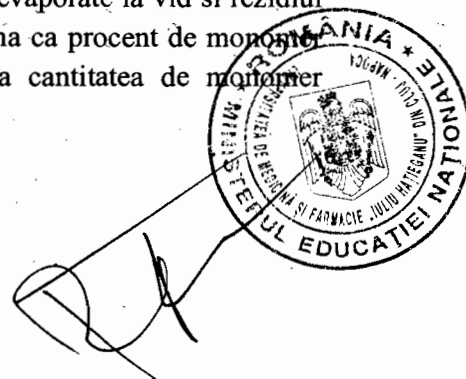
i) aditivi: 0,5-1,5%, initiator de polimerizare de tip peroxid de benzoil (POB); 0,1-1,5%, inhibitor de polimerizare butilat hidroxitoluen (BHT) și 0,1-0,15% stabilizator UV Chimassorb 81, cantitățile procentuale ale aditivilor fiind calculate față de amestecul de monomeri, iar procentele fiind exprimate în greutate.

Matricea organică constituită din monomerii metacrilici aleși dintre Bis-GMA_{1,2}; UEDMA, TEGDMA, HEMA precum și polimerul PMMA se amestecă cu Hidroxilapatita, Oxidul de zirconiu și Gentamicina sub malaxare continuă, 2 ore la temperatura camerei, în malaxorul de amestecare, până la omogenizare completă. Rasina rezultată este folosită pentru impregnarea țesăturii de fibră de sticlă.

Din rasina de impregnare și țesătura de fibră de sticlă (țesăturile din fibră de sticlă E 300 g/m² (T1) și Twill 200 g/m² (T4)) se confecționează FRC prin tehnica laminării. Peste un strat de rasina se așază un strat de țesătura de fibră de sticlă, apoi un nou strat de rasina, peste care se așază un alt strat de țesătura s.a.m.d. până la atingerea înălțimii dorite.

După realizarea laminatului, acesta se introduce într-un cuptor electric pentru întărire (polimerizarea monomerilor). În final rezultă implantul confecționat din compozit armat cu țesătura de fibră de sticlă (FRC). Implantul pe baza de FRC, se extrage în alcool etilic (sau acetona) timp de 24 ore la temperatura camerei, în vederea îndepărtării monomerului rămas nereacționat (monomer rezidual).

Pentru *determinarea monomerului rezidual* din FRC, s-a folosit metoda cromatografiei de lichide de înaltă performanță. Extractele au fost evaporate la vid și reziduii au fost dizolvați în 1,5 ml acetonitril. Monomerul rezidual se exprimă ca procent de monomer rămas nereacționat (Bis-GMA_{1,2} sau TEGDMA etc), raportat la cantitatea de monomer corespunzător introdus în rasina de impregnare inițială.



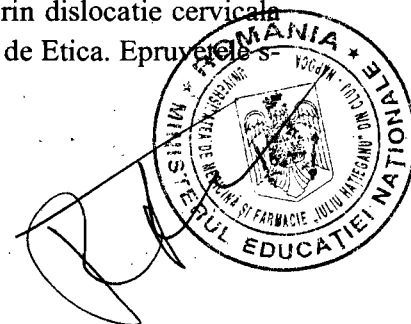
Pentru **determinarea cantitativa a eliberării de gentamicina** din FRC s-a utilizat o metoda lichid cromatografica (HPLC) cu derivatizare pre-coloana utilizand fenilizocianatul ca agent de derivatizare.

Pentru **caracterizarea efectului antimicrobian al materialului** produs au fost utilizate doua tulpini bacteriene: *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) și *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923).

- Pentru **studierea inhibiției bacteriene** pe care o induc implanturile acoperite cu gentamicina la momentul contactul inițial cu fluidele biologice, s-a distribuit uniform suspensia bacteriana pe placi Petri. Placile au fost incubate 24 h la 37°C, ulterior masurandu-se diametrele de inhibitie.
- Pentru **testarea aderenței bacteriene** la epruvete acoperite cu gentamicina și respectiv neacoperite a fost aplicat un protocol modificat dupa Tanner și Nganga²⁹. Bacteriile atașate suprafeței epruvetelor au fost colectate s-au omogenizat, s-au diluat seriat in ser fiziologic și s-au cultivat pe placi Petri cu agar Muller Hinton. Masuratorile UFC au fost efectuate dupa incubare timp de 24 h la 37°C
- Pentru **evaluarea activității antimicrobiene in dinamica** s-a urmarit in ce masura gentamicina eliberata își menține in timp concentrația locala peste MIC (concentrația minima inhibitorie) și MBC (concentrația minima bactericida) pentru cele doua tulpini bacteriene diferite (*Staphylococcus aureus* ATCC-25923 și *Pseudomonas aeruginosa* ATCC-27853).

Pentru **determinarea efectului FRC asupra viabilității celulare in vitro** epruvetele de material compozit au fost incubate cu mediul de cultura (DMEM suplimentat cu 5% ser fetal de vitel, 50 μg/ml gentamicina și 5 ng/ml amfotericina (Biochrom Ag, Berlin, Germany) la 37°C, 5% CO₂ și atmosfera umidificata) timp de 24 și 72 ore. Mediul de cultura conditionat a fost apoi filtrat steril și folosit pentru expunerea culturilor de celule- celule stem din pulpa dentara (Institutul Oncologic Cluj-Napoca) și fibroblaste dermice umane (Promocell, Hamburg, Germany). Viabilitatea a fost masurata prin determinarea colorimetrica a unui compus colorant - formazan, generat de celulele viabile, folosind CellTiter 96® AQueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay (Promega Corporation, Madison, SUA). Culturile netratate expuse mediului au fost utilizate drept grup de control.

Pentru **caracterizarea reacției FRC asupra tesuturilor vii** au fost folosite teste de implantare. Experimentele *in vivo* au fost realizate pe loturi de sobolani masculi, rasa Wistar, 300-350 g, provenind de la Biobaza Universității de Medicina și Farmacie "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca. Studiile animale au fost efectuate respectand normele impuse și avand avizul prealabil al Comisiei de Bioetica a Universității de Medicina și Farmacie "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca. Epruvetele au fost implantate subcutanat toracic (implantare subcutanata), in musculatura jumatatii superioare a membrului posterior stang (implantare intramusculara) și respectiv la nivelul canalului medular al femurului posterior stang (implantare intraosoasa). La sfarsitului perioadei de studiu, toate animalele au fost sacrificate prin dislocatie cervicala dupa prealabila anestezie, așa cum a fost reglementat de catre Comisia de Etica. Epruvetele s-



au recoltat in bloc cu țesuturile adiacente. Piesele recoltate au fost examinate din punct de vedere macroscopic și ulterior preparate in vederea examinării microscopice.

Pentru **obținerea implanturilor personalizate** s-a dezvoltat o metoda de fabricație prin tiparire 3D indirecta, a carei noutate se refera la 3 aspecte principale:

A. Metoda de fabricatie a matrițelor din materiale compozite prin tiparire 3D indirecta, se poate utiliza la fel de bine și pentru a obține organe anatomice cu tesuturi moi, așa cum este prezentat exmplul unui rinichi, ilustrat in figura 2.

Metoda dezvoltata și testata de autori se numește tiparire 3D indirecta, pentru ca se fabrica doar modelul master (pozitiv) prin tiparire 3D directa (SLS), urmand ca matrițele (negativul) din materiale compozite, sa fie fabricate utilizand modelele master anatomice.

Autorii au testat aceasta metoda de realizare a matrițelor, conținand urmatoarele etape:

A.1. Evaluarea modelului master și stabilirea planului de separatie (care sa permita dezasamblarea matriței in vederea extragerii cat mai usoare a implantului din matrița).

A.2. Fixarea modelului master si a planului de separatie pe o placa de baza

A.3. Aplicarea stratului demulant corespunzator, care realizeaza o pelicula foarte subtire ce face ca materialul compozit sa nu adere la suprafata modelului master.

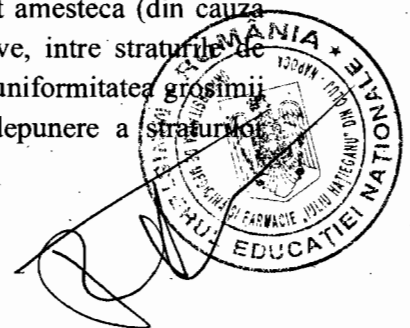
A.4. Aplicarea straturilor din material compozit, așa cum este ilustrat in figura 3. Primul strat aplicat pe modelul master este un amestec de rasina epoxidica in amestec cu 47% pulbere de aluminiu. Acest amestec realizeaza interfața matriței, respectiv partea activa a matriței. Rolul pulberii de aluminiu este de a elimina bulele de aer din rasina epoxidica si de a realiza un strat de care materialele compozite biocompatibile formate in matrița sa nu adere, aluminiul fiind un oxidant foarte puternic. Peste stratul de amestec se depun apoi un strat de rasina și apoi straturile de tesatura de fibra de sticla. Compozitul depus este introdus intr-o etuva pentru polimerizare la temperatura de 60° C timp de minim 4 ore apoi 8 ore la 130° C. Dupa polimerizarea in etuva, matrița a fost lasata timp de 24 de ore pentru o racire lenta in etuva.

A.5. Inlaturarea modelului master, a bavurilor si a planului de separatie, pentru obținerea semimatriței inferioare, așa cum este ilustrat in figura 4. Pentru fabricarea semimatriței superioare, se repeta analog operatiile (A.1. ... A.5).

B. Metoda de calibrare a grosimii implanturilor cranio-faciale din compozite, prin presare in matrițe obținute prin utilizarea modelului master fabricat prin tiparire 3D directa.

Autorii au analizat mai multe variante și posibilitați de armare cu fibre a noilor biomateriale polimerice, din care trebuie fabricate implanturile cranio-faciale personalizate. S-au testat mai multe metode de obținere a unui grad optim de armare a noului compozit. S-a incercat și varianta de introducere in cuptor, cu scopul reducerii fluidității rășinii, pentru a permite introducerea placii compozite nou formate in matrițe, pentru calibrarea grosimii implanturilor cranio-faciale fabricate din noile materiale compozite.

B1. Formarea și vacuumarea placilor, din noul compozit biocompatibil. Cele doua componente ale noii rășini biocompatibile (POB și DHEPT), nu se pot amesteca (din cauza pericolului de explozie) și ca urmare s-au depus in straturi alternative, intre straturile de țesatura. Problema dificila, in cadrul acestei metode de formare este neuniformitatea grosimii celor doua componente ale rășinii. Figura 5 ilustreaza modul de depunere a straturilor



successive, a celor 2 componente ale rășinii (separate de câte un strat de armare) și modul de înlaturare, prin vacuumare, a excesului de rășină.

B.2. Calibrarea grosimii implanturilor cranio-faciale din compozite, prin presare în matrițe.

Placile nou formate s-au introdus în cuptor (la 85°C) și au fost menținute la această temperatură o durată de 30 minute, cu scopul reducerii fluidității rășinii. Astfel s-au adus într-o stare maleabilă și au putut fi presate în matrițe pentru calibrarea grosimii necesare implanturilor cranio-faciale respective. Polimerizarea s-a efectuat la 120°C, cu menținere de 120 minute în cuptor.

B.3. Taierea precisă a conturului exterior al implanturilor cranio-faciale personalizate, prin tăiere cu jet de apă. Noul material compozit biocompatibil din care s-au fabricat implanturile medicale este foarte dur și nu s-a putut utiliza tehnologiile clasice de tăiere sau frezare, pentru a obține conturul exterior al implanturilor, cu precizia necesară. De aceea, a fost necesară o metodă inovativă de tăiere, prin care s-a tăiat cu jet de apă (Omax, USA) aproape integral conturul exterior al implantului, lăsând doar 2 punți, care au fost sectionate manual, la final. Aceste punți au fost necesare pentru a nu se desprinde implantul în cursul procesului de prelucrare. Figura 6 ilustrează decuparea precisă prin tăiere cu jet de apă a implanturilor personalizate, din noile materiale biocompatibile, pentru modelul experimental animal.

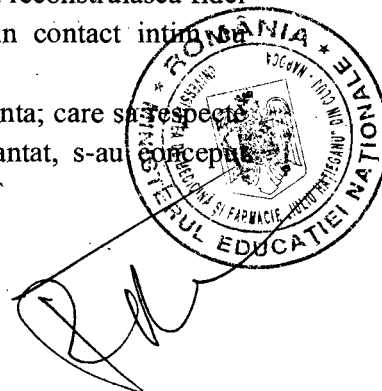
C. Metoda de proiectare și fabricație a șabloanelor necesare producerii defectelor osoase experimentale, la specia de laborator, adecvate implanturilor cranio-faciale personalizate, pentru a putea fixa implantul prin presare ușoară, în timpul experimentului animal necesar testării metodei.

Sabloanele necesare pentru decuparea defectului osos, sunt foarte importante pentru reușita operației de implantare și implicit pentru testarea noilor implanturi pe model experimental animal. Pentru proiectarea șabloanelor, s-a ținut cont de lățimea instrumentului de tăiere, de forma și dimensiunile șabloanelor fabricate, dar și de metoda de fixare a implanturilor, prin presare ușoară. Dimensiunea calotei tăiate, trebuie să aibă conturul interior identic, cu conturul exterior al implantului respectiv. Proiectarea șabloanelor s-a efectuat în sistemul CAD Creo-Parametric, pornind de la modelul 3D al implantului respectiv, al cărui contur exterior a fost marit ("offset") cu 0.65 mm (lățimea lamei de tăiere utilizate), pentru a obține conturul interior al șablonului corespunzător implantului respectiv. Figura 7 ilustrează șabloanele proiectate și fabricate prin 3D printing (SLS) la UTCN.

Pentru *validarea in vivo a calitatii reconstrucției defectelor calvariale critice* s-a realizat un experiment animal.

Modelul virtual s-a realizat pornindu-se de la modelul virtual al defectului osos al calotei craniene, în forma complexă, cu o dimensiune (suprafață) care îl înscrie în defectele critice (neregenerabile spontan prin procese de osteogeneză), reconstruibile doar prin aplicarea unor implanturi (fig. 8). Implantul a fost conceput astfel încât să reconstruiască fidel forma tridimensională a calotei craniene excizate inițial și să intre în contact întreg cu marginile defectului osos produs (fig. 9).

Pentru a realiza osteotomia calotei craniene la animalele de experiență, care să respecte întocmai dimensiunea și forma implantului personalizat ce va fi implantat, s-au conceput



sabloane de taiere care sa ghideze osteotomia. Aceste sabloane au prezentat la interior defectul osos de reprodus (fig. 10).

Pentru realizarea studiului s-au utilizat un numar de 12 iepuri, masculi, adulti de 3.5 – 4.0 kg din rasa New Zealand De-a lungul perioadei de desfaşurare a experimentului s-au urmarit reacţiile locale care au aparut la locul de implantare, precum şi impactul acestora asupra starii generale a animalelor de experienţa.

La o luna dupa implantare şi respectiv la 3 luni (la sacrificare) s-au realizat examinari computer tomografice cu fascicol conic ale zonei reconstruite. La momentul sacrificarii, s-a recoltat un bloc os din calvarie cu implantul in poziţie şi s-a efectuat microCT pentru determinarea densitaţii minerale osoase peri-implantare şi a porozitatii osoase peri-implantare (indicatori ai sanataţii osului). Piesele recoltate au fost examinate histologic, pentru a studia reacţia ţesuturilor osoase la aplicarea implantului confecţionat din materialul compozit nou dezvoltat.

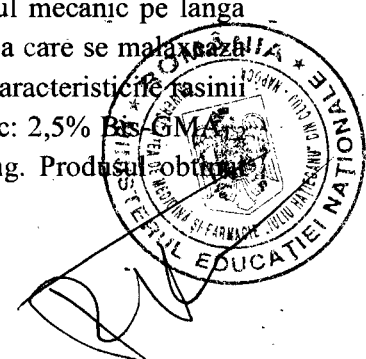
PREZENTAREA UNOR EXEMPLE CONCRETE DE REALIZARE A INVENŢIEI

Exemplul 1

Se realizeaza o compoziţie a rasilii de impregnare din urmatarii componenţi: Bis-GMA_{1,2} 35,64g, DMTEG 23,76g, POB 1g, BHT 0,0065g, Chimassorb 81 0,01g, hidroxilapatita 6,6g, ZrO₂ 12g, gentamicina 22g. Pentru obţinerea amestecului de monomeri, se cantareste cantitatea de Bis-GMA_{1,2}, si se introduce intr-un reactor de sticla (1). Intr-un alt reactor (2) se dizolva cantitaţiile corespunzatoare de POB, BHT şi Chimassorb 81 in monomerul de diluţie DMTEG, in prealabil cantariţi, menţinand sub agitare amestecul la temperatura camerei timp de 1 ora. Dupa dizolvarea completa a aditivilor, amestecul intermediar din reactorul 2 se transvazeaza in reactorul 1 peste monomerul Bis-GMA_{1,2} unde se menţine sub agitare la temperatura camerei timp de 2 ore, rezultand in final un amestec omogen. Acest amestec se transvazeaza intr-un malaxor mecanic unde dupa adaugarea consecutiva a hidroxilapatitei, oxidului de zirconiu si a getamicinei, se malaxeaza cca 2 ore pana la obtinerea unei rasini omogene. Caracteristicile rasilii intarite la 100 grade C in cuptor: Monomer rezidual extras in alcool etilic: 1,3% Bis-GMA_{1,2} extras, 1% DMTEG extras; Eliberare gentamicina dupa 7 zile: 11 mg. Produsul obtinut reprezinta o varianta de rasina de impregnare pentru FRC destinata utilizarii ca implant cranian.

Exemplul 2

Se realizeaza o compoziţie a rasilii de impregnare din urmatarii componenţi: Bis-GMA_{1,2} 17,82g, DMTEG 23,76g, POB 1g, BHT 0,0065g, PMMA 17,82g, Chimassorb 81 0,01g, hidroxilapatita 6,6g, ZrO₂ 12g, gentamicina 22g. Pentru obţinerea rasilii de impregnare, se procedeaza ca in exemplul 1, cu exceptia ca in malaxorul mecanic pe langa hidroxilapatita, oxid de zirconiu si getamicina, se adauga si PMMA, dupa care se malaxeaza amestecul nou-obtinut cca 2 ore pana la obtinerea unei rasini omogene. Caracteristicile rasilii intarite la 100 grade C in cuptor: Monomer rezidual extras in alcool etilic: 2,5% Bis-GMA_{1,2} extras, 4,4% DMTEG extras; Eliberare gentamicina dupa 7 zile: 14 mg. Produsul obtinut



reprezinta o varianta de rasina de impregnare pentru FRC destinata utilizarii ca implant cranian.

Materialul obtinut se evalueaza in vederea caracterizarii proprietatilor antimicrobiene, utilizand teste de inhibitie bacteriana, teste de aderenta bacteriana, precum si determinarea efectului antimicrobian in dinamica temporala, dupa metodologia descrisa anterior.

Rezultatele celor trei protocoale microbiologice aplicate au sugerat ca invelișul de gentamicina inhiba atat creșterea bacteriana, cat și aderarea bacteriilor la suprafața implantului de compozit polimeric ranforsat cu fibre de sticla. Mai mult decat atat, efectul antimicrobian se menține in timp, putand sa previna și postoperator contaminarea microbiana a implantului. In concluzie, invelișul de antibiotic al implantelor cranio-faciale poate reduce rata infectiilor in chirurgia reconstructiva a masivului facial.

Exemplul 3

Se testeaza efectele biologice ale FRC, atat in vitro (teste de viabilitate celulara), cat si in vivo, dupa metodologia prezentata anterior.

FRC a determinat mentinerea si chiar stimularea viabilitatii celulare *in vitro*. Dupa expunerea la mediu conditionat 24h si respectiv 48h cu FRC, viabilitatea fibroblastelor dermice umane a crescut cu pana la 14%, iar viabilitatea celulelor stem din pulpa dentara a fost crescuta cu 14-19%.

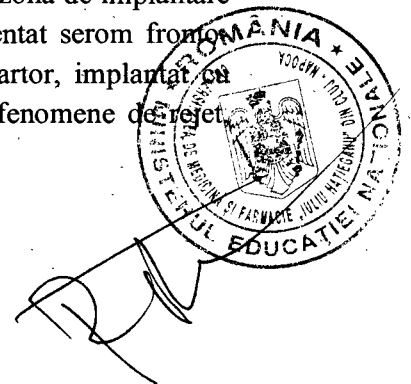
La toate testele de implantare, s-a remarcat ca materialul compozit formulat se inconjoara de o capsula conjunctiva, bine organizata, putin vascularizata si cu rare elemente celulare inflamatorii. Aceasta capsula conjunctiva, la implantarea endoosoasa sufera un proces de osificare pe schita encondrala. Acest comportament s-a datorat probabil unei conversii chimice bune și, in consecința, eliberarii in mediu a unor cantități mai mici de monomer rezidual, ceea ce a dus in final la acest comportament biologic favorabil.

Exemplul 4

Pentru specia *Oryctolagus cuniculus*, rasa New Zealand White Rabbit, s-a realizat un model de defect osos calvarial de dimensiune critica - defect care nu se poate regenera spontan (fig. 8). Acest model se caracterizeaza prin aceea ca: are forma complexa (neincadrabila in formele geometrice clasice), este extins dimensional in sens sagital fronto-parieto-occipital, pe o lungime de 2,1cm, latimea maxima a defectului este de 1,9 cm, totalizand o arie de 3,82 cm². Defectul propus se deosebeste de alte modele prezentate in literatura, atat prin forma, cat si prin localizare si dimesiuni.

Defectul propus a fost reconstruit cu implanturi personalizate, respectand metodologia anterior prezentata.

Implantarea piesei de reconstructie a defectului osos cranian a fost bine tolerata de toate animalele incluse in acest studiu, perioada de convalescența a fost scurta și fara semnificație clinica. Dupa aplicarea implantului, niciun animal nu a prezentat modificari ale statusului general care sa poata fi remarcate. Vindecarea tegumentului din zona de implantare s-a produs fara complicații, cu exceptia unui singur subiect care a prezentat serom fronto-parietal și care ulterior s-a suprainfectat, acesta apartinand grupului martor, implantat cu titan. Pentru implanturile confectionate din FRC nu au fost evidentiate fenomene de rejet



inflamatie septica/aseptica. S-au recoltat in bloc fragmente osoase craniene, mentinand implantul in pozitie, pentru examenul histopatologic.

Examinarea CBCT atat la 1 luna, cat si la 3 luni postoperator, a relevat osteoacceptarea implanturilor din material compozit. Nu s-au decelat zone periimplantare de inflamatie sau rezorbtie osoasa.

Prin evaluarea microtomografica a fragmentelor de os recoltate s-a putut identifica morfologia corticalei osoase in toata grosimea ei peri-implant, prin sectiuni coronale, sagitale si transaxiale. Osteointegrarea implanturilor cu FRC nu a putut fi observata in probele recoltate la o luna dupa implantare. Totusi, acestea erau in continuare fixate in defectul osos realizat, iar peri-implantar nu s-a identificat reactii de osteoliza sau osteonecroza. S-au identificat diferente morfologice si a densitatii minerale osoase semnificative intre loturile experimentale fata de cele martor reprezentat de implantul de titan medical. Determinarea densitatii minerale osoase (BMD), exprimata in procente, a permis aprecierea statistica cantitativa a variatiilor BMD din regiunile periimplantare a loturilor experimentale fata de loturile martor. Astfel, BMD peri-implantar a lotului experimental a relevat faptul ca aceasta a avut valori similare cu lotul martor (1.250 ± 0.02512 in lotul cu titan medical; 1.203 ± 0.02496 in lotul cu FRC, 1.406 ± 0.001489 pentru corticala martor).

Examenul histopatologic al preparatelor tisulare a pus in evidenta prezenta de os corticalizat periimplantar, aspect care subliniaza biocompatibilitatea implanturilor confectionate din materialul compozit dezvoltat. La nivel de microscopie optica, nu s-au decelat zone de rezorbtie sau necroza osoasa (absenta infiltratului inflamator periimplantar, absenta osteoclastelor), implanturile fiind bine tolerate,

AVANTAJELE REZULTATE DIN APLICAREA INVENTIEI

Inventia propusa este relevanta atat prin **noutatea stiintifica a materialului si metodelor** cat si prin **eficienta tehnologiilor**, ale caror costuri sunt accesibile pentru o **posibila implementare** in sistemul de sanatate din Romania.

Desi beneficiile care rezida din utilizarea clinica a implanturilor personalizate sunt incontestabile, numarul cazurilor care sunt rezolvate prin aceasta metoda ramane relativ redus la nivel european si cu atat mai mult la nivel national. Acest impas se datoreaza complexitatii procesului tehnologic, costurilor ridicate si lipsei resursei umane si tehnologice in domeniul biomodelarii. Cu atat mai mult, imperativul de cooperare inter- si multidisciplinara, vizand specialisti in radiologie-imagistica, chirurgie, chimie, biomateriale, bioinginerie, este costisitor nu doar din punct de vedere strict financiar, ci si prin prisma factorului de timp. Acest ultim aspect nu trebuie neglijat, specificul patologiei traumatice in sfera cranio-maxilo-faciala fiind dat si de caracterul sau de urgenta. Prin inventia propusa s-a realizat **surmontarea barierelor legate de proiectarea si realizarea practica a implanturilor personalizate**, astfel incat aceasta noua metoda interventionala sa devina accesibila masei largi a pacientilor, ca o alternativa superioara, dar si eficienta din punct de vedere al costurilor, la metodele traditionale de tratament.

Implanturile personalizate, avand capacitatea unica de a reface in detaliu anatomia afectata prin patologie congenitala sau dobandita, creeaza premisele restaurarii functionale optimale. Relevanta practica a implementarii acestei metode interventionale rezida din



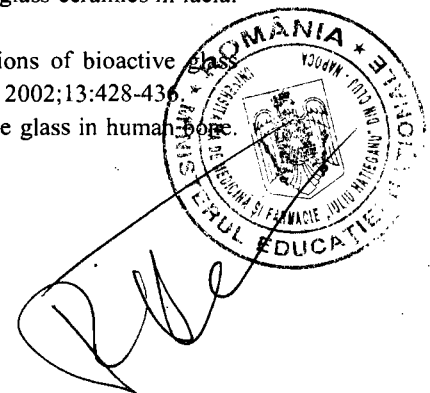
multiplele *avantaje* pe care le are. Este vorba în primul rând de creșterea importantă a calității reconstrucției în condițiile reducerii timpului intervenției chirurgicale cu până la 40%, ameliorarea calității actului medical în sine, a confortului perioperator al pacientului precum și a recuperării postoperatorii. Mai exact, este redusă durerea, trauma operatorie, este redusă cantitatea de țesut sanatos care trebuie îndepărtată pentru a conforma situsul receptor. Prin folosirea implanturilor personalizate este eliminată necesitatea aplicării de grefe osoase, cu toate riscurile și dificultățile prezentate anterior. Mai mult decât atât, echipa operatorie beneficiază de posibilitatea planificării eficiente a intervenției chirurgicale precum și de aceea a informării pertinente, în detaliu, a pacientului și aparținătorilor, obținând consimțământul pentru metoda terapeutică aleasă. Totodată, prin utilizarea acestei metode se poate oferi pacientului o soluție terapeutică de durată (fără riscul rezorbției/ necrozei grefei), trecând printr-o perioadă de recuperare redusă.

Materialul în sine are caracteristici care îl recomandă în reconstrucția defectelor osoase craniene, fiind superior materialelor aloplastice folosite în prezent în același scop. Sunt relevante mai ales aspectele legate de lipsa transmiterii variațiilor termice, de rezistența la socuri, de ușurința de modelare și costurile reduse ale procesării, de posibilitatea de a fi sterilizate fără a li se modifica proprietățile, de posibilitatea de a fi fixate mecanic la situsul receptor, de efectele antimicrobiene și de reacțiile biologice favorabile pe care le produce asupra celulelor și țesuturilor vii. Mai mult decât atât, posibilitatea de a transforma materialul într-un implant personalizat, într-un timp scurt și la un cost rezonabil, va permite folosirea lui la un număr mare de pacienți și nu doar în cazuri cu caracter excepțional.

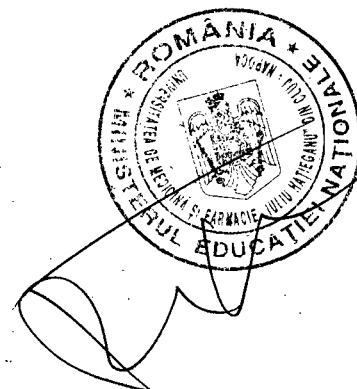
Prin prisma tuturor acestor avantaje, implementarea acestor noi materiale și metode va îmbunătăți calitatea vieții la un număr mare de pacienți, răspunzând excelent la toate expectanțele din domeniu și fiind competitivă la nivel european.

Referințe bibliografice

- ¹ Sader R, Zeilhofer HF, Deppe H. Rekonstruktion knöcherner Defekte mittels individuell angefertigter Silikonimplantate. In: Schmelzle R, Bschorer R (eds.). Plastische und Wiederherstellungschirurgie. Lorch: Uni-Med-Verl; 1996: p: 116–118.
- ² Tay BK, Patel VV, Bradford DS. Calcium sulfate- and calcium phosphate-based bone substitutes. Mimicry of the mineral phase of bone. *Orthop Clin North Am.* 1999;30:615-623.
- ³ Zins JE, Langevin CJ, Nasir S. Controversies in skull reconstruction. *J Craniofac Surg.* 2010;21(6):1755-1760.
- ⁴ Aitasalo K, Kinnunen I, Palmgren J, Varpula M. Repair of orbital floor fractures with bioactive glass implants. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001;59:1390-1395.
- ⁵ Aitasalo K, Peltola M, Suonpää J, Yli-Urpo A. Bioactive glass S53P4 in frontal sinus obliteration. A 9-year experience. *Key Engineering Materials.* 2001;192-195:877-880.
- ⁶ Peltola M, Aitasalo K, Suonpää J, Varpula M, Yli-Urpo A. Bioactive glass S53P4 in frontal sinus obliteration: a long-term clinical experience. *Head Neck.* 2006;28(9):834-841.
- ⁷ Duskova M, Smahel Z, Vohradnik M, Tvrdek M, Mazánek J, Kozák J, et al. Bioactive glass-ceramics in facial skeleton contouring. *Aesthetic Plast Surg.* 2002;26:274-283.
- ⁸ Tadjodin ES, de Lange GL, Lyaruu DM, Kuiper L, Burger EH. High concentrations of bioactive glass material (BioGran) vs. autogenous bone for sinus floor elevation. *Clin Oral Implants Res.* 2002;13:428-436.
- ⁹ Heikkilä JT, Mattila KT, Andersson ÖH, Knuuti J, Yli-Urpo A. Behaviour of bioactive glass in human bone. *Bioceramics.* 1995;8:35-41.



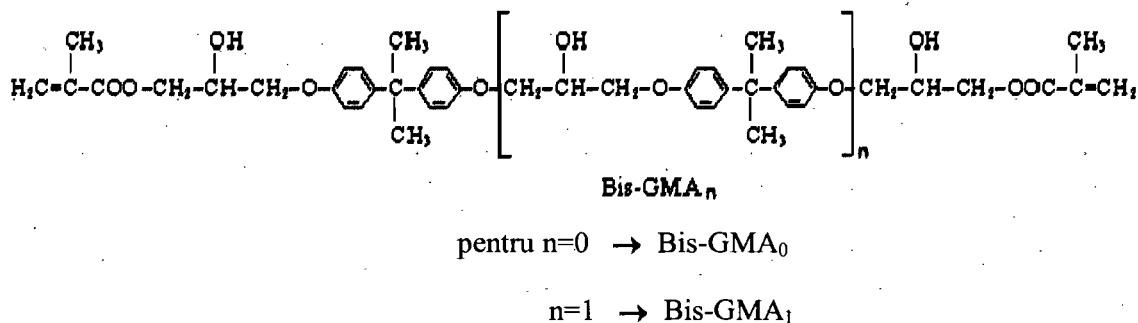
- ¹⁰ Lovelace TB, Mellonig JT, Meffert RM, Jones AA, Nummikoski PV, Cochran DL. Clinical evaluation of bioactive glass in treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol*. 1998 69:1027-1035.
- ¹¹ Peltola M, Suonpaa J, Aitasalo K, Yli-Urpo A, Andersson Ö, Laippala P. Experimental in vitro study of dissolution of bioactive glass (S53P4) in amounts used in the obliteration the larger bone cavities. In: Ohgushi H, Hastings GW, Yoshikawa T (eds.). *Bioceramics*. Singapore, World Scientific Ltd. 1999;(12):41-44. Available at: <http://www.gbv.de/dms/tib-ub-hannover/30963637X.pdf>
- ¹² Kinnunen I, Aitasalo K, Pollonen M, Varpula M. Reconstruction of orbital floor fractures using bioactive glass. *J Craniomaxillofac Surg*. 2000;28(4):229-234.
- ¹³ Nicholson JW. Glass-ionomers in medicine and dentistry. *Proc Inst Mech Eng H*. 1998;212(2):121-126.
- ¹⁴ Brook IM, Hatton PV. Glass-ionomers: bioactive implant materials. *Biomaterials*. 1998;19(6):565-571.
- ¹⁵ Cole I, Dan N, Anker A. Bone replacement in head and neck surgery: a biocompatible alternative. *Aust N Z J Surg*. 1996;66(7):469-472.
- ¹⁶ Baier G, Geyer G, Dieler R, Helms J. Long-term outcome after reconstruction of the cranial base with ionomer cement. *Laryngorhinootologie*. 1998;77(8):467-473.
- ¹⁷ Eppley BL, Morales L, Wood R, Pensler J, Goldstein J, Havlik RJ et al. Resorbable PLLA-PGA plate and screw fixation in pediatric craniofacial surgery: clinical experience in 1883 patients. *Plastic and reconstructive surgery*. 2004;114(4), 850-856.
- ¹⁸ Waris E, Kontinen YT, Ashammakhi N, Suuronen R, Santavirta S. Bioabsorbable fixation devices in trauma and bone surgery: current clinical standing. *Expert Rev Med Devices*. 2004;1(2):229-240.
- ¹⁹ Peltoniemi H, Ashammakhi N, Kontio R, Waris T, Salo A, Lindqvist C, et al. The use of bioabsorbable osteofixation devices in craniomaxillofacial surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002;94(1):5-14.
- ²⁰ Ma PX, Schloo B, Mooney D, Langer R. Developmnet of biomechanical properties and morphogenesis of in vitro tissue engineered cartilage. *J Biomed Mater Res*. 1995;29:1587-1595.
- ²¹ Christgau M, Bader N, Schmalz G, Hiller KA, Wenzel A. Postoperative exposure of bioresorbable GTR membranes: effect on healing results. *Clin Oral Investig*. 1997;1:109-118.
- ²² Mjoberg B. Loosening of the cemented hip prosthesis. The importance of heat injury. *Acta Orthop Scand Suppl*. 1986;221:1-40.
- ²³ Revell PA, Braden M, Freeman MA. Review of the biological response to a novel bone cement containing poly(ethyl methacrylate) and n-butyl methacrylate. *Biomaterials*. 1998;19(17):1579-1586.
- ²⁴ Frodel JL, Lee S. The use of high-density polyethylene implants in facial deformities. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124(11):1219-1223.
- ²⁵ Duman H, Deveci M, Uygur F, Sengezer M. Reconstruction of contour and anterior wall defects of frontal bone with a porous polyethylene implant. *J Craniomaxillofac Surg*. 1999;27:298-301.
- ²⁶ Gosau M, Schiel S, Draenert GF, Ihrler S, Mast G, Ehrenfeld M. Craniofacial augmentation with porous polyethylene implants (Medpor: first clinical results). *Mund Kiefer Gesichtschir*. 2006;10(3):178-184.
- ²⁷ Gosain AK; Plastic Surgery Educational Foundation DATA Committee. Biomaterials for reconstruction of the cranial vault. *Plast Reconstr Surg*. 2005;116(2):663-666.
- ²⁸ Kurtz SM, Devine JN. PEEK biomaterials in trauma, orthopedic, and spinal implants. *Biomaterials*. 2007;28(32):4845-4869.
- ²⁹ Tanner J, Vallittu PK, Söderling E. Adherence of *Streptococcus mutans* to an E-glass fiber-reinforced composite and conventional restorative materials used in prosthetic dentistry. *J Biomed Mater Res*. 2000;49:250-256.



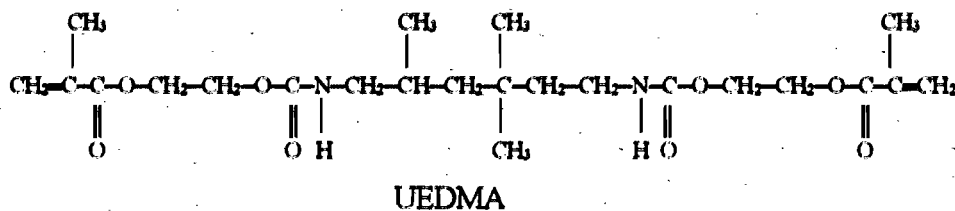
REVENDICARI

1. Compozitie de rasina de impregnare utilizata pentru confectionarea materialului compozit armat cu tesatura de fibra de sticla destinat utilizarii ca implant cranio-facial, caracterizata prin aceea ca este constituita din :

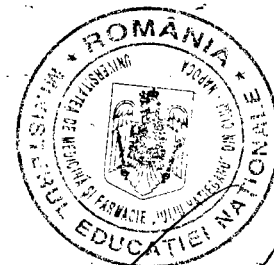
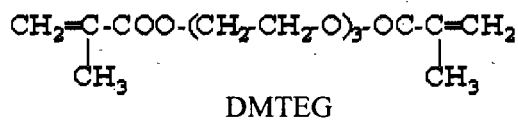
a) 15-75% amestec de oligomeri dimetacrilici de tip Bis-GMA (2,2-bis[4-(2-hidroxi-3-metacriloxipropoxi)fenil]-propan -Bis-GMA₀ monomer 93%, Bis-GMA₁ dimer 7%), notat cu Bis-GMA_{1,2} obtinut conform metodei descrise anterior [RO 127617 B1]:



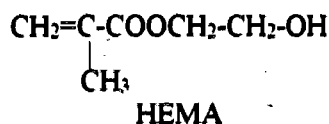
b) 10-75% monomer uretan dimetacrilic (1,6-bis(metacriloxi-2-etoxi-carbonilamino)-2,4,4-trimetilhexan (UEDMA)



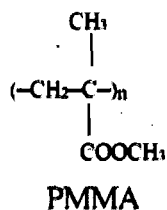
c) 0-40% dimetacrilat de trietilenglicol (DMTEG)



d) 0-40% 2-hidroxietyl metacrilat (HEMA)



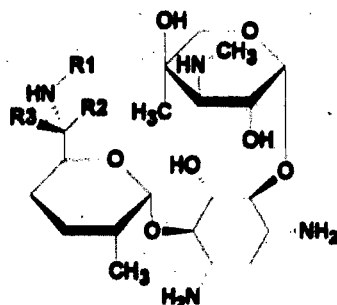
e) 0-20% polimetimetacrilat (PMMA)



f) 4-20% Hidroxiapatita

g) 5-20% Oxid de zirconiu (ZrO_2)

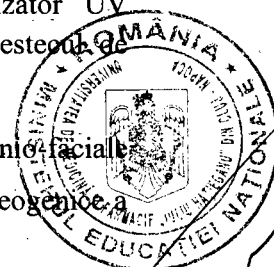
h) 10-30% Gentamicina



Gentamicina	R1	R2	R3
C1	CH_3	CH_3	H
C1a	H	H	H
C2	H	CH_3	H
C2a	H	H	CH_3
C2b	CH_3	H	H

i) aditivi: 0,5-1,5%, initiator de polimerizare de tip peroxid de benzoil (POB); 0,1-1,5%, inhibitor de polimerizare butilat hidroxitoluen (BHT) si 0,1-0,15% stabilizator UV Chimassorb 81, cantitatile procentuale ale aditivilor fiind calculate fata de amestecul de monomeri, iar procentele fiind exprimate in greutate.

2. Material compozit armat cu fibre de sticla destinat fabricarii de implanturi cranio-faciale personalizate, cu efect antibacterian si de stimulare a viabilitatii si diferentierii osteogene.

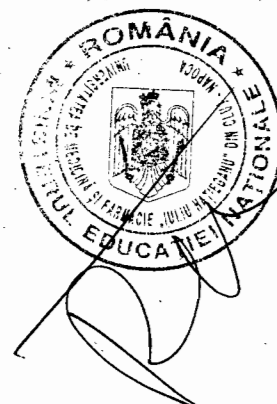


celulelor stem, **caracterizat prin** aceea ca este constituit din 25.....60% tesatura de fibre de sticla E 300 g/m² (T1) si Twill 200 g/m² (T4) si 40....75% rasina de impregnare conform revendicarii 1.

3. Model animal (pentru specia *Oryctolagus cuniculus*) de defect osos calvarial critic, **caracterizat prin** localizare froto-parieto-occipitala, forma complexa si arie de 3,82 cm².

4. Metoda de fabricatie a implanturilor cranio-faciale personalizate din compozite ranforsate cu fibra de sticla **caracterizata prin**

- tiparire 3D indirecta a implanturilor personalizate din compozite ranforsate cu fibra de sticla,
- calibrarea grosimii implanturilor din compozite, prin presare in matrite obtinute prin utilizarea modelului master fabricat prin tiparire 3D direct si
- proiectarea si fabricatia sabloanelor adecvate impanturilor cranio-faciale personalizate, pentru a putea fixa implantul prin presare usoara, in timpul operatiei chirurgicale



JK

FIGURI

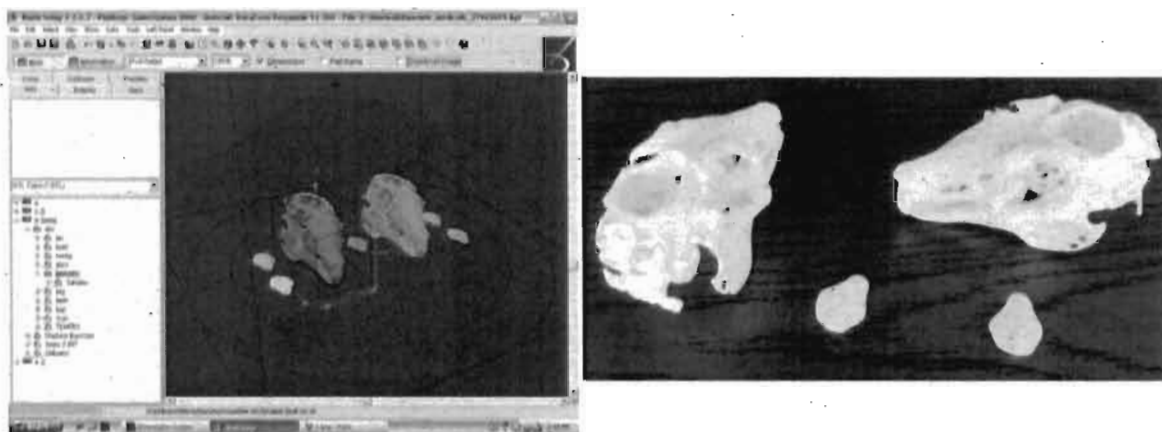


Fig. 1. Fabricația modelelor master prin SLS



Fig. 2. Model master. Stabilirea planului de separație

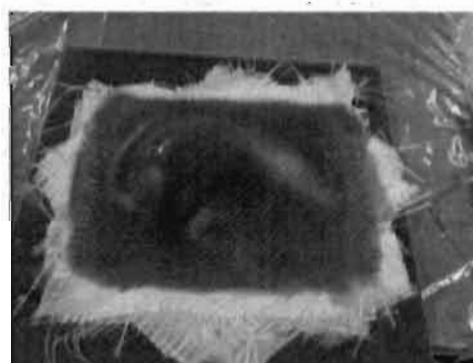


Fig. 3. Depunerea straturilor de gelcoat și a celor de țesătură de fibră de sticlă



Handwritten signature

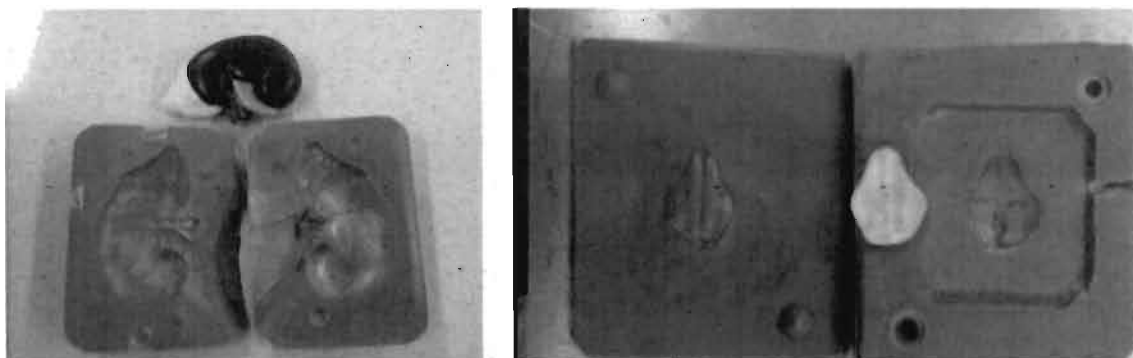


Fig. 4. Matrița realizată din material compozit pentru modelul master rinichi uman și respectiv implant osos cranian

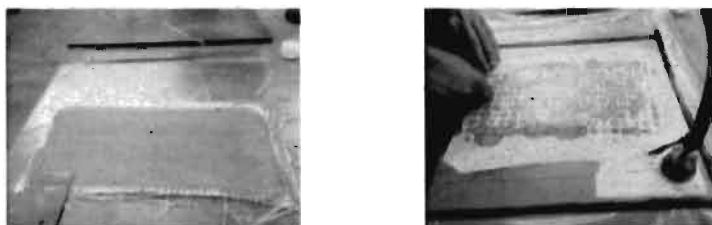


Fig. 5. Formarea și vacuumarea plăcilor, din noul compozit biocompatibil

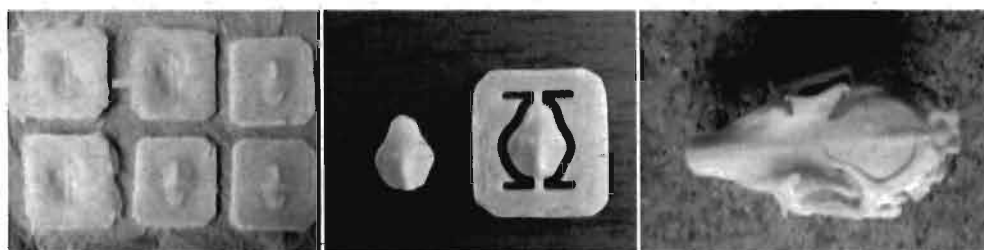


Fig. 6. Decuparea precisă a Implanturilor personalizate, prin tăiere cu jet de apă (OMAX) și verificarea adaptării pe modelul master

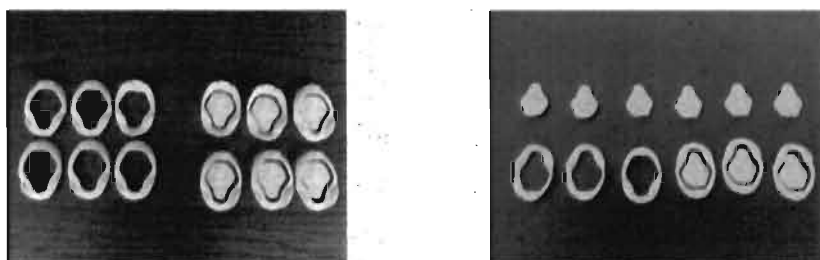


Fig. 7. Proiectarea și fabricația șabloanelor, prin tipărire 3D (SLS)



A handwritten signature in black ink, located below the official seal.

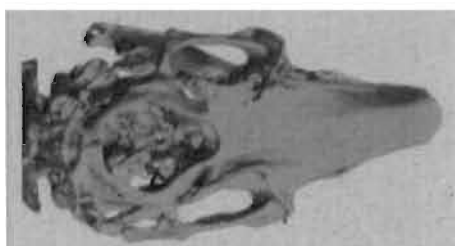


Fig 8. Modelul virtual al defectului osos al calotei craniene, in forma complexa)

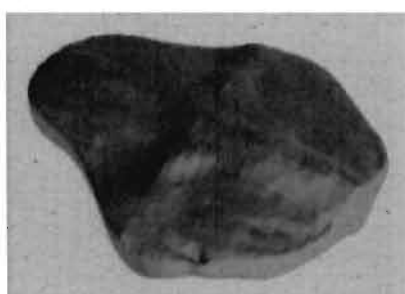


Fig. 9. Modelul virtual al implantului personalizat



Fig. 10. Sablonul de taiere pentru ghidarea osteotomiei proiectat virtual



Handwritten signature