



(12)

## BREVET DE INVENȚIE

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

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

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/12/2021** BOPI nr. **12/2021**

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

(73) Titular:

- **UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "IULIU HAȚIEGANU" DIN CLUJ-NAPOCA (UMF-IH), STR. VICTOR BABEȘ NR. 8, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;**
- **UNIVERSITATEA "BABEȘ BOLYAI" DIN CLUJ-NAPOCA, STR. MIHAIL KOGĂLNICEANU NR. 1, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;**
- **UNIVERSITATEA TEHNICĂ DIN CLUJ-NAPOCA, STR. MEMORANDUMULUI NR. 28, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO**

(72) Inventatori:

- **ROTAR ALEXANDRU-HORAȚIU, STR. DORNEI NR. 2, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;**
- **BACIUT GRIGORE, STR. RAHOVEI NR. 35-37, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;**
- **MOLDOVAN MĂDĂLINA-ANCA, STR. ALEXANDRU PAPIU ILARIAN NR. 28, CLUJ-NAPOCA, 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**

(56) Documente din stadiul tehnicii:

- **MĂDĂLINA-ANCA LAZĂR Ș.A., "EVALUATION OF THE BIOCOMPATIBILITY OF NEW FIBER-REINFORCED COMPOSITE MATERIALS FOR CRANIOFACIAL BONE RECONSTRUCTION", THE JOURNAL OF CRANIOFACIAL SURGERY, No. 7, VOL. 27, 2016;**
- **KALLE M. J. AITASALO Ș.A., "CRANIOFACIAL BONE RECONSTRUCTION WITH BIOACTIVE FIBER- REINFORCED COMPOSITE IMPLANT", HEAD & NECK - DOI 10.1002/HED MONTH 2013**

(54) **COMPOZIȚIE DE RĂȘINĂ DE IMPREGNARE, MATERIAL COMPOZIT ȘI METODĂ DE FABRICAȚIE A IMPLANTURILOR CRANIO-FACIALE**



# RO 133074 B1

1           Invenția se referă la o compoziție de rășină de impregnare, la un material compozit  
și la o metodă de fabricație a implanturilor cranio-faciale personalizate din materialele  
3 compozite.

Prezenta invenție își propune să realizeze o nouă și pertinentă abordare a defectelor  
5 osoase în chirurgia cranio-maxilo-facială, prin încercarea de a implementa în uzul clinic, pe  
scară largă, implanturile personalizate.

7           Necesitatea de a folosi implanturi personalizate în rezolvarea unor cazuri complexe  
este tot mai mult acceptată ca realitate a medicinei moderne, direcție spre care ar trebui să  
9 evolueze și serviciile de asistență medicală oferite în țara noastră. Implanturile personalizate,  
prin calitățile lor morfologice și funcționale, vor fi folosite ca să substituie osul pierdut/alterat  
11 ca urmare a evoluției unei patologii traumatice, tumorale sau malformative.

În ciuda progreselor înregistrate în domeniul chirurgiei reconstructive în ultimele  
13 decenii, refacerea structurilor osoase ale complexului cranio-facial, afectate patologic,  
rămâne o perpetuă provocare, cu atât mai mult cu cât deficitul morfo-funcțional pe care  
15 le antrenează la nivelul unui segment anatomic extrem de expus, alterează semnificativ  
calitatea vieții.

17           Prin prezenta invenție se dezvoltă un material inovativ - material compozit armat cu  
fibre de sticlă - care satisface toate criteriile de biocompatibilitate, dar și cele cerute de  
19 specificul reconstrucției osoase cranio-faciale (elasticitate, greutate specifică, conductibilitate  
termică etc). Folosind pachete de programe informatice dedicate și tehnologii moderne de  
21 CAD/CAM, rapid prototyping și fabricare aditivă, materialul compozit dezvoltat poate fi  
modelat tridimensional complex și transformat în implanturi personalizate.

23           Stadiul tehnicii în domeniul obiectului invenției, cu menționarea dezavantajelor  
soluțiilor tehnice cunoscute

25           Până în prezent, nu există o metodă optimă, unanim acceptată, pentru reconstrucția  
defectelor osoase craniene mari, iar dezvoltarea unui biomaterial, care să poată fi modelat  
27 înainte de intervenția chirurgicală după forma și dimensiunile exacte ale defectului, pare să  
fie o direcție rezonabilă de cercetare. Multiple variante de implanturi craniene au fost  
29 patentate, fără a se bucura însă de o prea largă acceptanță și din partea clinicienilor  
(**US 7655047**, **US 9216084**).

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

35           Atunci când este utilizat metalul (**US 3605123**, **US 3900550**, **US 5219363**) pentru a  
produce implanturi, acesta prezintă dezavantajele proprietăților mecanice diferite față de cele  
37 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  
39 sunt foarte importante, făcând foarte dificilă monitorizarea postoperatorie [1].

41           Ceramicile pe bază de fosfat și respectiv sulfat de calciu reprezintă un grup de  
materiale cu proprietăți morfologice, mecanice, de manipulare și de degradare diferite [2],  
fiind utilizate la umplerea unor defecte osoase mandibulo-maxilare situate într-un pat  
43 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 spongie  
45 osoasă autologă, astfel materialul dobândind și proprietăți osteogenice (**US 9427491**). Deși  
au fost utilizate la scară largă în ultimele decenii, ceramicile pe bază de fosfat și respectiv  
47 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 craniene [3].

# RO 133074 B1

Sticlele bioactive au atât proprietăți osteoinductive, cât și osteoconductive. Sticlele bioactive sunt fabricate sub diverse forme, având o largă aplicabilitate (**US 5204106** și **US 4851046**), fiind utilizate sub formă de plăci solide pentru reconstrucțiile peretelui inferior al orbitei [4], microsferă pentru obliterările sinusului frontal [5, 6], în refacerea conturilor scheletului facial [7], în augmentările podelei sinusului maxilar [8] sau în reconstrucția defectelor ortopedice [9]. De asemenea, au fost utilizate și în chirurgia defectelor osoase periodontale [10]. Utilizate ca implanturi prefabricate, sticlele bioactive au o rezistență mecanică superioară fosfatului de calciu. Blocurile de biosticlă nu pot fi însă 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 (**US 5314474** și **US 6860932**). Au fost utilizate pentru a sigila imperfecțiunile craniene și în chirurgia reconstructivă maxilo-facială [13], 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 neurotoxic [14]. 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 (**US 5064439**, **US 5397365**).

Polimerii sintetici resorbabili: Implanturile realizate din polimeri biodegradabili asigură suportul mecanic la nivelul zonei afectate până la vindecarea țesutului afectat și consolidarea sa. Astfel, pe măsură ce țesutul se vindecă, implanturile biodegradabile se resorb. 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, șuruburi și plăcuțe [17, 18, 19] fiind degradați ulterior prin hidroliză, iar apoi transformați prin metabolizare în apă și dioxid de carbon (**US 9597133**). Capacitatea osteoconectivă limitată a polimerilor sintetici biodegradabili poate fi crescută prin însămânțare cu celule sau prin integrarea unor factori de creștere în matricea polimerică, materialul astfel obținut fiind capabil de a genera os, cartilaj și alte țesuturi [20]. De asemenea, polimerii pot fi folosiți ca membrane de regenerare osoasă ghidată, tehnica folosită extensiv în chirurgia dento-alveolară [21].

Polimetilmetacrilatul (PMMA), utilizat frecvent în cranioplastii este un material protetic inert, care satisface toate condițiile pentru protezele alopastice: este biocompatibil, rigid, radiotransparent, ușor, fără conductanță termică, fără proprietăți magnetice, ușor de aplicat și cu preț de cost relativ scăzut. Datorită reacției exoterme de polimerizare cu risc de necroză osoasă și compromiterea vascularizației locale [22], precum și datorită riscului de difuziune a unei cantități variabile de monomer (MMA) în timpul procesului de polimerizare cu efecte necrotice locale și efecte secundare cardio-vasculare [23] acestea nu pot fi polimerizate *in situ*. Printre dezavantajele utilizării polimerului au fost citate imposibilitatea utilizării lui la copii, în perioada creșterii, materialul fiind fix și rigid și respectiv, riscul de infecție a protezei datorat lipsei de proliferare osoasă în interiorul ei, riscul fiind crescut în cazul în care regiunea reconstruită este cu antecedente infecțioase. În vederea reducerii riscului la infecție, au fost elaborate diverse materiale bazate pe PMMA care în studii clinice și-au demonstrat eficacitatea.

În ultimii zece ani, polietilena, ca material cu densitate mare, sub formă poroasă a fost utilizată ca implant în tratamentul diformităților faciale și a defectelor subcutanate [24], defecte osoase frontale posttraumatice [25] și în procedurile de augmentare facială [26].

# RO 133074 B1

1 Implanturile de polietilenă sunt realizate în laborator, prin procedee asemănătoare celor  
2 pentru PMMA, prin reconstrucție stereolitografică bazată pe datele obținute prin tomografia  
3 computerizată 3D. Porozitatea materialului permite proliferarea osoasă și a țesuturilor moi  
4 în interiorul materialului [27].

5 Polieteretercetona (PEEK) (**US 4662887**, **US 6602293**) este un polimer aromatic cu  
6 lanțuri eterice și cetonice, care poate constitui o variantă sigură de reconstrucție a boitei  
7 craniene. Printre avantajele utilizării PEEK sub forma implanturilor personalizate, se pot  
8 menționa: timpul operator scăzut, faptul că nu sunt necesare remodelări, ca în cazul utilizării  
9 blocurilor osoase. Dacă trebuie înlocuit, poate fi sterilizat și reutilizat. Totuși, materialul are  
10 și dezavantaje, fiind scump și anizotrop (dependent direcțional) [28].

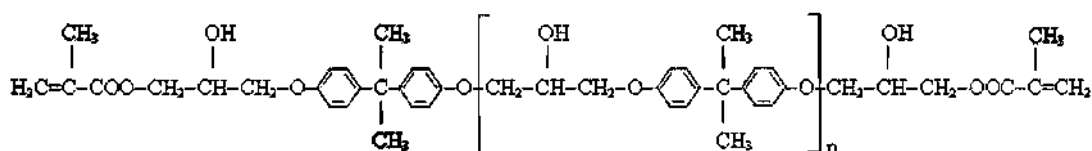
11 Neajunsurile și neuniformitatea rezultatelor clinice obținute prin implementarea  
12 medicală a diferitelor biomateriale și/sau combinații ale acestora (**US 5397365**, **US 9662821**)  
13 prezentate anterior, a îndemnat la cercetare continuă pentru găsirea unor materiale de  
14 implantare mai bune. Pentru a contracara dezavantajele materialelor utilizate anterior în  
15 reconstrucția defectelor osoase cranio-faciale, dezvoltarea unui nou biomaterial compozit  
16 care să poată fi modelat tridimensional sub formă de implanturi personalizate reprezintă o  
17 direcție rezonabilă de cercetare.

18 Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în elaborarea unui material pentru  
19 implanturi cranio-faciale tridimensionale cu rezistență crescută la înmuiere și la acțiunea  
20 microorganismelor.

21 Compoziția de rășină de impregnare utilizată pentru confecționarea materialului  
22 compozit armat cu țesătură de fibră de sticlă destinat utilizării ca implant cranian, pe bază  
23 de amestec de monomeri de tip Bis-GMA, conform invenției, este constituită, în procente  
24 masice, din:

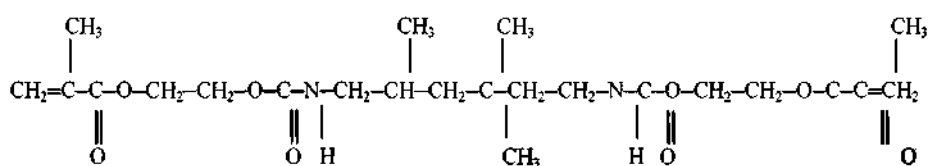
25 A. 30...81% amestec de monomeri, format la rândul lui din;

26 A.1 15...75% oligomeri dimetacrilici de tip Bis-GMA (2,2-bis[4-(2-hidroxi-3-metacril-  
27 oxipropoxi)fenil]-propan -Bis-GMA<sub>0</sub> monomer 93%, Bis-GMA<sub>1</sub> dimer 7%).



34 pentru  $n = 0 \rightarrow$  Bis-GMA<sub>0</sub>,  $n = 1 \rightarrow$  Bis-GMA

35 A.2 10...75% monomer uretan dimetacrilic (1,6-bis(metacriloxi-2-etoxi-carbonilamino)-  
36 2,4,4-trimetilhexan(UEDMA)

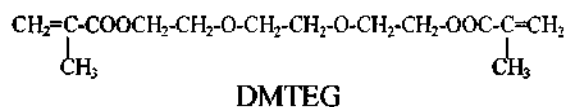


44 UEDMA

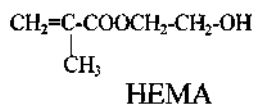
45

# RO 133074 B1

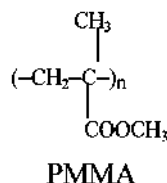
A.3 până la 40% dimetacrilat de trietilenglicol (DMTEG)



A.4 până la 40% 2-hidroxietilmetacrilat(HEMA)

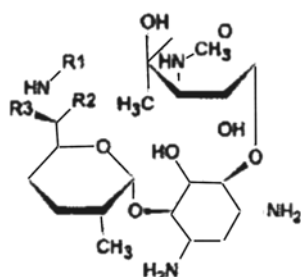


A.5 până la 20% polimetimetacrilat (PMMA)



A.6 aditivi: 0,5-1,5%: inițiator de polimerizare de tip peroxid de benzoil (POB); 0,1-1,5%, inhibitor de polimerizare butilat hidroxitoluen (BHT) și 0,1-015% stabilizator UV 2-hidroxi-4octoxibenzofenonă (Chimassorb 81), cantitățile procentuale ale aditivilor fiind calculate față de amestecul de monomeri, iar procentele fiind exprimate în greutate.

- B. 4...20% Hidroxiapatită
- C. 5...20% Oxid de zirconiu (ZrO<sub>2</sub>)
- D. 10...30% Gentamicină



Gentamicina	R1	R2	R3
C1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
C1a	H	H	H
C2	H	CH <sub>3</sub>	H
C2a	H	H	CH <sub>3</sub>
C2b	CH <sub>3</sub>	H	H

Materialul compozit armat cu fibre de sticlă destinat fabricării de implanturi cranio-faciale personalizate, conform invenției, este constituit din 25...60% materiale de armare compuse din țesătură de fibră de sticlă E- din care 50% țesătură de tip diagonală, 30% țesătură pânză, 10% voal de suprafață și 10% fibră de sticlă de tip ace, cu diamerul cuprins între 5-15 micrometri și lungimea de până la 0,3 mm, toate acestea fiind impregnate cu 40...75% rășină de impregnare definită în revendicarea 1, procentele fiind exprimate în procente masice.

# RO 133074 B1

1 Metoda de fabricație a implanturilor cranio-faciale personalizate din materiale com-  
pozite ranforsate cu fibră de sticlă, definite conform invenției, constă din:

- 3 - se tipărește 3D modelul master prin metoda tipăririi indirecte;  
- se aplică pe modelul master straturi succesive de rășină de impregnare și material  
5 de armare până la atingerea grosimii dorite;  
- se introduce materialul compozit depus în etuvă pentru polimerizare la o  
7 temperatură de 60...130°C, timp de 4...8 h;  
- se calibrează grosimea materialului compozit prin presare în matriță;  
9 - se decupează conturul exact prin tăiere cu jet de apă, obținându-se un implant  
personalizat care se fixează prin presare ușoară în defectul cranian destinat.

11 Avantajele rezultate din aplicarea invenției

Invenția propusă este relevantă atât prin noutatea științifică a materialului și  
13 metodelor cât și prin eficiența tehnologiilor, ale căror costuri sunt accesibile pentru o posibilă  
implementare în sistemul de sănătate din România.

15 Deși beneficiile care rezidă din utilizarea clinică a implanturilor personalizate sunt  
incontestabile, numărul cazurilor care sunt rezolvate prin această metodă rămâne relativ  
17 redus la nivel european și cu atât mai mult la nivel național. Acest impas se datorează com-  
plexității procesului tehnologic, costurilor ridicate și lipsei resursei umane și tehnologice în  
19 domeniul biomodelării. Cu atât mai mult, imperativul de cooperare inter- și multidisciplinară,  
vizând specialiști în radiologie-imagistică, chirurgie, chimie, biomateriale, bioinginerie, este  
21 costisitor nu doar din punct de vedere strict financiar, ci și prin prisma factorului de timp.  
Acest ultim aspect nu trebuie neglijat, specificul patologiei traumatice în sfera cranio-maxilo-  
23 facială fiind dat și de caracterul său de urgentă. Prin invenția propusă s-a realizat surmon-  
tarea barierelor legate de proiectarea și realizarea practică a implanturilor personalizate,  
25 astfel încât această nouă metodă intervențională să devină accesibilă masei largi a  
pacienților, ca o alternativă superioară, dar și eficientă din punct de vedere al costurilor, la  
27 metodele tradiționale de tratament.

Implanturile personalizate, având capacitatea unică de a reface în detaliu anatomia  
29 afectată prin patologie congenitală sau dobândită, creează premisele restaurării funcționale  
optimale. Relevanța practică a implementării acestei metode intervenționale rezidă din multi-  
31 plele 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%,  
33 ameliorarea calității actului medical în sine, a confortului perioperator al pacientului precum  
și a recuperării postoperatorii. Mai exact, este redusă durerea, trauma operatorie, este  
35 redusă cantitatea de țesut sănătos care trebuie îndepărtată pentru a conforma situsul  
receptor. Prin folosirea implanturilor personalizate este eliminată necesitatea aplicării de  
37 grefe osoase, cu toate riscurile și dificultățile prezentate anterior. Mai mult decât atât, echipa  
operatorie beneficiază de posibilitatea planificării eficiente a intervenției chirurgicale precum  
39 și de aceea a informării pertinente, în detaliu, a pacientului și aparținătorilor, obținând  
consimțământul pentru metoda terapeutică aleasă. Totodată, prin utilizarea acestei metode  
41 se poate oferi pacientului o soluție terapeutică de durată (fără riscul rezorbției/necrozei  
grefei), trecând printr-o perioadă de recuperare redusă.

43 Materialul în sine are caracteristici care îl recomandă în reconstrucția defectelor  
osoase craniene, fiind superior materialelor aloplastice folosite în prezent în același scop.  
45 Sunt relevante mai ales aspectele legate de lipsa transmiterii variațiilor termice, de rezistența  
la șocuri, de ușurința de modelare și costurile reduse ale procesării, de posibilitatea de a fi  
47 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.	1
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.	3
În continuare se prezintă pe larg soluția tehnică a invenției, cu evidențierea elementelor de creație științifică sau tehnică originale care rezolvă problema tehnică menționată, prezentare care se face în legătură și cu figurile care reprezintă:	5
- fig. 1, fabricația modelelor master prin SLS;	7
- fig. 2, modelul master, stabilirea planului de separație;	9
- fig. 3, depunerea straturilor de gelcoat și a celor de țesătură de fibră de sticlă;	11
- fig. 4, matrița realizată din material compozit pentru modelul master rinichi uman și respectiv implant osos cranian;	13
- fig. 5, formarea și vacuumarea plăcilor, din noul compozit biocompatibil;	15
- fig. 6, decuparea precisă a implanturilor personalizate, prin tăiere cu jet de apă (OMAX) și verificarea adaptării pe modelul master;	17
- fig. 7, proiectarea și fabricarea șabloanelor, prin tipărire 3D (SLS);	19
- fig. 8, modelul virtual a defectului osos al calotei craniene, în formă complexă;	21
- fig. 9, modelul virtual al defectului osos: localizarea, forma și dimensiuni;	23
- fig. 10, transpunerea <i>in vivo</i> a modelului virtual;	25
- fig. 11, modelul virtual al implantului personalizat;	27
- fig. 12, șablonul de tăiere pentru ghidarea osteotomiei proiectat virtual.	29
Obiectul prezentei invenții îl constituie elaborarea unor noi compoziții de rășini de impregnare alcătuite din amestecuri de monomeri (di)metacrilici, polimetilmetacrilat (PMMA), hidroxiapatita ca element de reglare a vâscozității și ca nanoumplură cu bioactivitate și biocompatibilitate crescută, oxid de zirconiu ca element radioopacizant și gentamicina pentru asigurarea efectului antimicrobian și respectiv a unor noi compoziții de materiale compozite pe baza noilor rășini de impregnare elaborate și a unor țesături bidirecționale de fibre de sticlă E.	31
Invenția se referă de asemenea la o metodă de fabricație prin tipărire 3D indirectă, a implanturilor personalizate din materialele compozite ranforsate cu fibră de sticlă nou elaborate. Noutatea metodei se referă la următoarele aspecte principale:	33
- fabricația matrițelor din materiale compozite prin tipărire 3D indirectă, pentru producerea implanturilor medicale personalizate din materiale biocompatibile;	35
- calibrarea grosimii implanturilor cranio-faciale, prin presare în matrițe obținute prin utilizarea modelului master fabricat prin tipărire 3D directă.	37
Aplicațiile medicale pornesc de la modelul virtual al implantului necesar, obținut prin proiectare computerizată utilizând datele medicale obținute prin scanare CT (Computer Tomograf), pentru implanturi osoase, sau RMN (Rezonanță Magnetică Nucleară), pentru țesuturi moi. Fig. 1 ilustrează un model virtual, al craniului animal (iepure), utilizat de autori într-un studiu condus în vederea demonstrării funcționalității reconstrucțiilor osoase craniene cu implanturi personalizate din materiale compozite ranforsate cu fibră de sticlă.	39
În concluzie, problema pe care o rezolvă invenția este realizarea unei compoziții de material destinat obținerii de implanturi cranio-faciale tridimensionale (personalizate), caracterizate prin proprietăți biologice și mecanice superioare, cu rezistență crescută la înmuiere și la acțiunea microorganismelor. De asemenea sunt rezolvate procedeele tehnologice prin care materialul poate fi modelat în formă complexă, tridimensională, predefinită, specifică defectelor osoase de reconstruit.	41
	43
	45
	47
	49

# RO 133074 B1

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

3 1. Obținerea rășinii de impregnare prin amestecarea matricei organice cu nanoumplu-  
tură de hidroxilapatită, oxidul de zirconiu și gentamicină.

5 2. Obținerea FRC prin procedeul de laminare.

7 3. Întărirea (polimerizarea) FRC în cuptorul electric la 100°C.

7 4. Îndepărtarea monomerului rezidual prin extracția acestuia în solvent (alcool etilic  
sau acetonă).

9 Conform prezentei invenții, rășina de impregnare este alcătuită din:

A. 30...81% amestec de monomeri, format la rândul lui din:

11 A.1. 15...75% oligomeri dimetacrilici de tip Bis-GMA (2,2-bis[4-(2-hidroxi-3-  
metacril-oxipropoxi)fenil]-propanoic acid dimetacrilat monomer 93%, Bis-GMA<sub>1</sub> dimer 7%).

13 A.2 10...75% monomer uretan dimetacrilic (1,6-bis(metacriloxi-2-etoxi-carbo-  
nilamino)-2,4,4-trimetilhexan(UEDMA)

15 A.3 până la 40% dimetacrilat de trietilenglicol (DMTEG)

A.4 până la 40% 2-hidroxietilmetacrilat (HEMA)

17 A.5 până la 20% polimetimetacrilat (PMMA)

19 A.6 aditivi: 0,5-1,5%: inițiator 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 2-  
hidroxi-4octoxibenzofenonă (Chimassorb 81), cantitățile procentuale ale aditivilor fiind  
21 calculate față de amestecul de monomeri, iar procentele fiind exprimate în greutate.

B. 4...20% Hidroxilapatită

23 C. 5...20% Oxid de zirconiu (ZrO<sub>2</sub>)

D. 10...30% Gentamicină

25 Matricea organică constituită din monomerii metacrilici aleși dintre Bis-GMA<sub>1,2</sub>;  
UEDMA, TEGDMA, HEMA precum și polimerul PMMA se amestecă cu Hidroxilapatită,  
27 Oxidul de zirconiu și Gentamicină sub malaxare continuă, 2 h la temperatura camerei, în  
malaxorul de amestecare, până la omogenizare completă. Rășina rezultată este folosită  
29 pentru impregnarea țesăturii de fibră de sticlă.

Din rășina de impregnare și țesătura de fibra de sticlă se confecționează FRC prin  
31 tehnica laminării. Peste un strat de rășină se așează un strat de țesătură de fibră de sticlă,  
apoi un nou strat de rășină, peste care se așează un alt strat de țesătură s.a.m.d. până la  
33 atingerea înălțimii dorite. Materialul compozit armat cu fibre de sticlă destinat fabricării de  
implanturi cranio-faciale personalizate se caracterizează prin aceea că este constituit din  
35 25...60% procente masice materiale de armare compuse din țesătura de fibră de sticlă E-  
din care 50% țesătură de tip diagonală, 30% țesătură pânză, 10% voal de suprafață și 10%  
37 fibră de sticlă de tip ace, cu diamerul cuprins între 5-15 micrometri și lungimea de până la  
0,3 mm, toate acestea fiind impregnate cu rășină polimerică biocompatibilă, în procente  
39 masice cuprinse între 40...75%.

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

45 Pentru determinarea monomerului rezidual din FRC, s-a folosit metoda cromatografiei  
de lichide de înaltă performanță. Extractele au fost evaporate la vid și rezidul a fost dizolvat  
47 în 1,5 ml acetonitril. Monomerul rezidual se exprimă ca procent de monomer rămas nereac-  
ționat (Bis-GMA<sub>1,2</sub> sau TEGDMA etc), raportat la cantitatea de monomer corespunzător  
49 introdus în rășină de impregnare inițială.



# RO 133074 B1

Pentru determinarea cantitativă a eliberării de gentamicină din FRC s-a utilizat o metodă lichid cromatografică (HPLC) cu derivatizare pre-coloană utilizând fenilizocianatul ca agent de derivatizare.	1 3
Pentru caracterizarea efectului antimicrobian al materialului produs au fost utilizate două tulpini bacteriene: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 27853) și <i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 25923).	5
Pentru studierea inhibiției bacteriene pe care o induc implanturile acoperite cu gentamicină la momentul contactul inițial cu fluidele biologice, s-a distribuit uniform suspensia bacteriană pe plăci Petri. Plăcile au fost incubate 24 h la 37°C, ulterior măsurându-se diametrele de inhibiție.	7 9
Pentru testarea aderenței bacteriene la epruvete acoperite cu gentamicină și respectiv neacoperite a fost aplicat un protocol modificat după Tanner și Nganga [29]. Bacteriile atașate suprafeței epruvetelor au fost colectate s-au omogenizat, s-au diluat seriat în ser fiziologic și s-au cultivat pe plăci Petri cu agar Muller Hinton. Măsurătorile UFC au fost efectuate după incubare timp de 24 h la 37°C.	11 13 15
Pentru evaluarea activității antimicrobiene în dinamică s-a urmărit în ce măsură gentamicina eliberată își menține în timp concentrația locală peste MIC (concentrația minimă inhibitorie) și MBC (concentrația minimă bactericidă) pentru cele două tulpini bacteriene diferite ( <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC-25923 și <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC-27853).	17 19
Pentru determinarea efectului FRC asupra viabilității celulare <i>in vitro</i> epruvetele de material compozit au fost incubate eu mediul de cultură (DMEM suplimentat cu 5% ser fetal de viței, 50 μg/ml gentamicină și 5 ng/ml amfotericina (Biochrom Ag, Berlin, Germany) la 37°C, 5% CO <sub>2</sub> și atmosferă umidificată) timp de 24 și 72 h. Mediul de cultură condiționat a fost apoi filtrat steril și folosit pentru expunerea culturilor de celule- celule stem din pulpă dentară (Institutul Oncologic Cluj-Napoca) și fibroblaste dermice umane (Promocell, Hamburg, Germany). Viabilitatea a fost măsurată prin determinarea colorimetrică 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.	21 23 25 27 29
Pentru caracterizarea reacției FRC asupra țesuturilor vii au fost folosite teste de implantare. Experimentele <i>in vivo</i> au fost realizate pe loturi de șobolani masculi, rasa Wistar, 300-350 g, provenind de la Biobaza Universității de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca. Studiile animale au fost efectuate respectând normele impuse și având avizul prealabil al Comisiei de Bioetică a Universității de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca. Epruvetele au fost implantate subcutanat toracic (implantare subcutanată), în musculatura jumătății superioare a membrului posterior stâng (implantare intramusculară) și respectiv la nivelul canalului medular al femurului posterior stâng (implantare intraosoasă). La sfârșitul perioadei de studiu, toate animalele au fost sacrificate prin dislocație cervicală după prealabila anestezie, așa cum a fost reglementat de către Comisia de Etică. Epruvetele s-au recoltat în bloc cu țesuturile adiacente. Piesele recoltate au fost examinate din punct de vedere macroscopic și ulterior preparate în vederea examinării microscopice.	31 33 35 37 39 41
Pentru obținerea implanturilor personalizate s-a dezvoltat o metodă de fabricație prin tipărire 3D indirectă, a cărei noutate se referă la 3 aspecte principale:	43
A. Metoda de fabricație a matrițelor din materiale compozite prin tipărire 3D indirectă, se poate utiliza la fel de bine și pentru a obține organe anatomice cu țesuturi moi, așa cum este prezentat exemplul unui rinichi, ilustrat în fig. 2.	45

# RO 133074 B1

1 Metoda dezvoltată și testată de autori se numește tipărire 3D indirectă, pentru că se  
2 fabrică doar modelul master (pozitivul) prin tipărire 3D directă (SLS), urmând ca matrițele  
3 (negativul) din materiale compozite, să fie fabricate utilizând modelele master anatomice.  
4 Autorii au testat această metodă de realizare a matrițelor, conținând următoarele etape:

5 A.1. Evaluarea modelului master și stabilirea planului de separație (care să permită  
6 dezasamblarea matriței în vederea extragerii cât mai ușoare a implantului din matriță).

7 A.2. Fixarea modelului master și a planului de separație pe o placă de bază.

8 A.3. Aplicarea stratului demulant corespunzător, care realizează o peliculă foarte  
9 subțire ce face ca materialul compozit să nu adere la suprafața modelului master.

10 A.4. Aplicarea straturilor din material compozit, așa cum este ilustrat în fig. 3. Primul  
11 strat aplicat pe modelul master este un amestec de rășină epoxidică în amestec cu 47%  
12 pulbere de aluminiu. Acest amestec realizează interfața matriței, respectiv partea activă a  
13 matriței. Rolul pulberii de aluminiu este de a elimina bulele de aer din rășină epoxidică și de  
14 a realiza un strat de care materialele compozite biocompatibile formate în matriță să nu  
15 adere, aluminiul fiind un oxidant foarte puternic; Peste stratul de amestec se depun apoi un  
16 strat de rășină și apoi straturile de țesătură de fibră de sticlă. Compozitul depus este introdus  
17 într-o etuvă pentru polimerizare la temperatura de 60°C timp de minimum 4 h apoi 8 h la  
18 130°C. După polimerizarea în etuvă, matrița a fost lăsată timp de 24 h pentru o răcire lentă  
19 în etuvă.

20 A.5. Înlăturarea modelului master, a bavurilor și a planului de separație, pentru obți-  
21 nerea semimatriței inferioare, așa cum este ilustrat în fig. 4. Pentru fabricarea semimatriței  
22 superioare, se repetă analog operațiile (A.1...A.5).

23 B. Metoda de calibrare a grosimii implanturilor cranio-faciale din compozite, prin  
24 presare în matrițe obținute prin utilizarea modelului master fabricat prin tipărire 3D directă.  
25 Autorii au analizat mai multe variante și posibilități de armare cu fibre a noilor biomateriale  
26 polimerice, din care trebuie fabricate implanturile cranio-faciale personalizate. S-au testat mai  
27 multe metode de obținere a unui grad optim de armare a noului compozit. S-a încercat și  
28 varianta de introducere în cuptor, cu scopul reducerii fluidității rășinii, pentru a permite  
29 introducerea plăcii compozite nou formate în matrițe, pentru calibrarea grosimii implanturilor  
30 cranio-faciale fabricate din noile materiale compozite.

31 B1. Formarea și vacuumarea plăcilor, din noul compozit biocompatibil. Cele două  
32 componente ale noii rășini biocompatibile (POB și DHEPT), nu se pot amesteca (din cauza  
33 pericolului de explozie) și ca urmare s-au depus în straturi alternative, între straturile de  
34 țesătură. Problema dificilă, în cadrul acestei metode de formare este neuniformitatea grosimii  
35 celor două componente ale rășinii. Fig. 5 ilustrează modul de depunere a straturilor  
36 succesive, a celor 2 componente ale rășinii (separate de câte un strat de armare) și modul  
37 de înlăturare, prin vacuumare, a excesului de rășină.

38 B.2. Calibrarea grosimii implanturilor cranio-faciale din compozite, prin presare în  
39 matrițe. Plăcile nou formate s-au introdus în cuptor (la 85°C) și au fost menținute la această  
40 temperatură o durată de 30 min, cu scopul reducerii fluidității rășinii. Astfel s-au adus într-o  
41 stare maleabilă și au putut fi presate în matrițe pentru calibrarea grosimii necesare  
42 implanturilor cranio-faciale respective. Polimerizarea s-a efectuat la 120°C, cu menținere de  
43 120 min în cuptor.

44 B.3. Tăierea precisă a conturului exterior al implanturilor cranio-faciale personalizate,  
45 prin tăiere cu jet de apă. Noul material compozit biocompatibil din care s-au fabricat  
46 implanturile medicale este foarte dur și nu s-a putut utiliza tehnologiile clasice de tăiere sau  
47 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 secționare manual, la final. Aceste punți au fost necesare pentru a nu se desprinde implantul în cursul procesului de prelucrare. Fig. 6, ilustrează decuparea precisă prin tăiere cu jet de apă 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.

Șabloanele 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 mărit ("offset") cu 0,65 mm (lățimea lamei de taiere utilizate), pentru a obține conturul interior al șablonului corespunzător implantului respectiv. Fig. 7, ilustrează șabloanele proiectate și fabricate prin 3D printing (SLS) la UTCN.

Pentru validarea *in vivo* a calității 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 formă complexă, cu o dimensiune (suprafața) 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 intim cu marginile defectului osos produs (fig. 11).

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 șabloane de tăiere care să ghideze osteotomia. Aceste șabloane au prezentat la interior defectul osos de reprodus (fig. 12).

Pentru realizarea studiului s-au utilizat un număr de 12 iepuri, masculi, adulți de 3,5-4,0 kg din rasa New Zealand De-a lungul perioadei de desfășurare a experimentului s-au urmărit reacțiile locale care au apărut la locul de implantare, precum și impactul acestora asupra stării generale a animalelor de experiență.

La o lună după implantare și respectiv la 3 luni (la sacrificare) s-au realizat examinări computer tomografice cu fascicol conic ale zonei reconstruite. La momentul sacrificării, s-a recoltat un bloc os din calvarie cu implantul în poziție și s-a efectuat microCT pentru determinarea densității minerale osoase peri-implantare și a porozității osoase peri-implantare (indicatori ai sănătății osului). Piesele recoltate au fost examinate histologic, pentru a studia reacția țesuturilor osoase la aplicarea implantului confecționat din materialul compozit nou dezvoltat.

În continuare se dau 4 exemple concrete de realizare a invenției

## Exemplul 1

Se realizează o compoziție a rășinii de impregnare din următorii componenți: Bis-GMA<sub>1,2</sub> 35,64 g, DMTEG 23,76 g, POB 1 g, BHT 0,0065 g, Chimassorb 81 0,01 g, hidroxilapatită 6,6 g, ZrO<sub>2</sub> 12 g, gentamicină 22 g. Pentru obținerea amestecului de monomeri, se cântărește cantitatea de Bis-GMA<sub>1,2</sub> și se introduce într-un reactor de sticlă 1. Într-un alt

1 reactor 2 se dizolvă cantitățile corespunzătoare de POB, BHT și Chimassorb 81 în  
2 monomerul de diluție DMTEG, în prealabil cântăriți, menținând sub agitare amestecul la tem-  
3 peratura camerei timp de 1 h. După dizolvarea completă a aditivilor, amestecul intermediar  
4 din reactorul 2 se transvazează în reactorul 1 peste monomerul Bis-GMA<sub>1,2</sub> unde se menține  
5 sub agitare la temperatura camerei timp de 2 h, rezultând în final un amestec omogen. Acest  
6 amestec se transvazează într-un malaxor mecanic unde după adăugarea consecutivă a  
7 hidroxilapatitei, oxidului de zirconiu și a gentamicinei, se malaxează circa 2 h până la  
8 obținerea unei rășini omogene. Caracteristicile rășinii întărite la 100°C în cuptor: Monomer  
9 rezidual extras în alcool etilic: 1,3% Bis-GMA<sub>1,2</sub> extras, 1% DMTEG extras; Eliberare genta-  
10 micină după 7 zile: 11 mg. Produsul obținut reprezintă o variantă de rășină de impregnare  
11 pentru FRC destinată utilizării ca implant cranian.

## Exemplul 2

13 Se realizează o compoziție a rășinii de impregnare din următorii componenți: Bis-  
14 GMA<sub>1,2</sub> 17,82 g, DMTEG 23,76 g, POB 1 g, BHT 0,0065 g, PMMA 17,82 g, Chimassorb 81  
15 0,01 g, hidroxilapatita 6,6 g, ZrO<sub>2</sub> 12 g, gentamicina 22 g. Pentru obținerea rășinii de  
16 impregnare, se procedează ca în exemplul 1, cu excepția ca în malaxorul mecanic pe lângă  
17 hidroxilapatită, oxid de zirconiu și gentamicină, se adaugă și PMMA, după care se malaxează  
18 amestecul nou-obținut circa 2 h până la obținerea unei rășini omogene. Caracteristicile rășinii  
19 întărite la 100°C în cuptor: Monomer rezidual extras în alcool etilic: 2,5% Bis-GMA<sub>1,2</sub> extras,  
20 4,4% DMTEG extras; Eliberare gentamicina după 7 zile: 14 mg. Produsul obținut reprezintă  
21 o variantă de rășină de impregnare pentru FRC destinată utilizării ca implant cranian.

22 Materialul obținut se evaluează în vederea caracterizării proprietăților antimicrobiene,  
23 utilizând teste de inhibiție bacteriană, teste de aderență bacteriană, precum și determinarea  
24 efectului antimicrobian în dinamica temporală, după metodologia descrisă anterior.

25 Rezultatele celor trei protocoale microbiologice aplicate au sugerat că învelișul de  
26 gentamicină inhibă atât creșterea bacteriană, cât și aderența bacteriilor la suprafața implan-  
27 tului de compozit polimeric ranforsat cu fibre de sticlă. Mai mult decât atât, efectul antimi-  
28 crobian se menține în timp, putând să prevină și postoperator contaminarea microbiană a  
29 implantului. În concluzie, învelișul de antibiotic al implantelor cranio-faciale poate reduce rata  
30 infecțiilor în chirurgia reconstructivă a masivului facial.

## Exemplul 3

31 Se testează efectele biologice ale FRC, atât *in vitro* (teste de viabilitate celulară), cât  
32 și *in vivo*, după metodologia prezentată anterior.

33 FRC a determinat menținerea și chiar stimularea viabilității celulare *in vitro*. După  
34 expunerea la mediu condiționat 24 h și respectiv 48 h cu FRC, viabilitatea fibroblastelor der-  
35 mice umane a crescut cu până la 14%, iar viabilitatea celulelor stem din pulpa dentară a fost  
36 crescută cu 14-19%.

37 La toate testele de implantare, s-a remarcat că materialul compozit formulat se  
38 înconjoară de o capsulă conjunctivă, bine organizată, puțin vascularizată și cu rare elemente  
39 celulare inflamatorii. Această capsulă conjunctivă, la implantarea endoosoasă suferă un  
40 proces de osificare pe schița encondrală. Acest comportament s-a datorat probabil unei  
41 conversii chimice bune și, în consecință, eliberării în mediu a unor cantități mai mici de  
42 monomer rezidual, ceea ce a dus în final la acest comportament biologic favorabil.

## Exemplul 4

43 Pentru specia *Oryctolagus cuniculus*, rasa New Zealand White Rabbit, s-a realizat  
44 un model de defect osos calvarial de dimensiune critică - defect care nu se poate regenera  
45 spontan (fig. 8).

# RO 133074 B1

Modelul animal experimental este original și se caracterizează prin:	1
- localizare fronto-parieto-occipitală bilateral, interesând toate oasele calvariei care pot fi sacrificate, la o dimensiune maximă sacrificabilă a fiecăruia dintre acestea, fără a produce decesul intraoperator sau postoperator al animalului;	3
- geometrie complexă, nefiind încadrabil într-o formă geometrică clasică (cerc, oval etc), așa cum sunt cele publicate în literatura de specialitate. Această formă complexă simulează situațiile reale în care defectele osoase produse din diverse cauze (traumatice, chirurgicale etc.) prezintă întotdeauna forma complexă, indusă de factorul etiologic;	5
- dimensiuni: L = 2,1 cm, l maximă = 1,9 cm, A = 3,82 cm <sup>2</sup> ;	9
- dimensiune critică pentru specia aleasă, (fig. 9, fig. 10).	
În cadrul studiilor animale, un defect osos de dimensiune critică este acel defect care nu poate fi regenerat spontan prin vindecare secundară (apozitie/sinteză osoasă spontană). Aceste defecte critice se utilizează pentru studiul experimental ale materialelor de reconstrucție osoasă, anihilând influențele pe care regenerarea osoasă spontană le-ar putea avea asupra rezultatelor cercetării.	11
Defectul propus a fost reconstruit cu implanturi personalizate, respectând metodologia anterior prezentată.	13
Implantarea piesei de reconstrucție a defectului osos cranian a fost bine tolerată de toate animalele incluse în acest studiu, perioada de convalescență a fost scurtă și fără semnificație clinică. După aplicarea implantului, niciun animal nu a prezentat modificări ale statusului general care să poată fi remarcate. Vindecarea tegumentului din zona de implantare s-a produs fără complicații, cu excepția unui singur subiect care a prezentat serom fronto-parietal și care ulterior s-a suprainfectat, acesta aparținând grupului martor, implantat cu titan. Pentru implanturile confecționate din FRC nu au fost evidențiate fenomene de rejet, inflamație septică/aseptică. S-au recoltat în bloc fragmente osoase craniene, menținând implantul în poziție, pentru examenul histopatologic.	15
Examinarea CBCT atât la 1 lună, cât și la 3 luni postoperator, a relevat osteoacceptarea implanturilor din material compozit. Nu s-au decelat zone periimplantare de inflamație sau rezorbție osoasă.	17
Prin evaluarea microtomografică a fragmentelor de os recoltate s-a putut identifica morfologia corticalei osoase în toată grosimea ei peri-implant, prin secțiuni coronale, sagitale și transaxiale. Osteointegrarea implanturilor cu FRC nu a putut fi observată în probele recoltate la o lună după implantare. Totuși, acestea erau în continuare fixate în defectul osos realizat, iar peri-implantar nu s-a identificat reacții de osteoliza sau osteonecroza. S-au identificat diferențe morfologice și a densității minerale osoase semnificative între loturile experimentale față de cele martor reprezentat de implantul de titan medical. Determinarea densității minerale osoase (BMD), exprimată în procente, a permis aprecierea statistică cantitativă a variațiilor BMD din regiunile periimplantare a loturilor experimentale față de loturile martor. Astfel, BMD peri-implantar a lotului experimental a relevat faptul că aceasta a avut valori similare cu lotul martor (1,250 ± 0,02512 în lotul cu titan medical; 1,203 ± 0,02496 în lotul cu FRC, 1,406 ± 0,001489 pentru corticala martor).	19
Examenul histopatologic al preparatelor tisulare a pus în evidență prezența de os corticalizat periimplantar, aspect care subliniază biocompatibilitatea implanturilor confecționate din materialul compozit dezvoltat. La nivel de microscopie optică, nu s-au decelat zone de rezorbție sau necroză osoasă (absența infiltratului inflamator periimplantar, absența osteoclastelor), implanturile fiind bine tolerate.	21
	23
	25
	27
	29
	31
	33
	35
	37
	39
	41
	43
	45

## 1 Bibliografie

- 3 1. Sader R., Zeilhofer H.F., Deppe H. Rekonstruktion knocherner Defekte mittels  
individuell angefertigter Silikonimplantate. In: Schmelzle R., Bschorer R. (eds.), Plastische  
5 und Wiederherstellungschirurgie. Lorch: Uni-Med-Verl; 1996: pp: 116-118.
- 7 2. Tay B.K., Patel V.V., Bradford D.S., Calcium sulfate- and calcium phosphate-based  
bone substitutes. Mimicry of the mineral phase of bone. Orthop Clin North Am. 1999;  
30:615-623.
- 9 3. Zins J.E., Langevin C.J., Nasir S. Controversies în skull reeonstruetion.  
J. Craniofac Surg. 2010;21(6):1755-1760.
- 11 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.
- 13 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.
- 15 6. Peltola M., Aitasalo K., Suonpää J., Varpula M., Yli-Urpo A., Bioactive glass S53P4  
în frontal sinus obliteration: along-term clinical experience. HeadNeck. 2006;28(9):834-841.
- 17 7. Duskova M., Smahel Z., Vohradnik M., Tvrdek M., Mazánek J., Kozák L. et al.  
Bioactive glass-ce facial skeleton contouring. Aesthetic Plast Surg. 2002;26:274-283.
- 19 8. Tadjodin E.S., de Lange G.L., Lyaruu D.M., Kuiper L., Burger E.H., High  
concentrations of bioactive glass material (BioGran) vs. autogenous bone for sinus floor  
21 elevation. Clin Oral Implants Res. 2002;13:428-436.
- 23 9. Heikkilä J.T., Mattila K.T., Andersson O.H., Knuuti J., Yli-Urpo A., Behaviour of  
bioactive glass în human bone. Bioceramics. 1995;8:35-41.
- 25 10. Lovelace T.B., Mellonig J.T., Meffert R.M., Jones A.A., Nummikoski P.V. Cochran  
D.L. Clinical evaluation of bioactive glass în treatment of periodontal osseous defects în  
humans. J. Periodontol. 1998 69:1027-1035.
- 27 11. Peltola M., Suonpaa J., Aitasalo K., Yli-Urpo A., Andersson O., Laippala P.  
Experimental *in vitro* study of dissolution of bioactive glass (S53P4) in amounts used în the  
29 obliteration the larger bone cavities. In: Ohgushi H., Hastings G.W., Yoshikowa T. (eds.).  
Bioceramics. Singapore, World Scientific Ltd. 1999;(12):41-44. Available at:  
31 <http://www.gbv.de/dms/tib-ub-hannover/30963637X.pdf>.
- 33 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.
- 35 13. Nicholson J.W. Glass-ionomers in medicine and dentistry. Proc Inst Mech Eng  
H. 1998;212(2):121-126
- 37 14. Brook I.M., Hatton P.V. Glass-ionomers: bioactive implant materials. Biomaterials.  
1998;19(6):565-571.
- 39 15. Cole I., Dan N., Anker A. Bone replacement în head and neck surgery: a  
biocompatible alternative. Aust N Z J. Surg. 1996;66(7):469-472.
- 41 16. Baier G., Geyer G., Dieler R., Helms J. Long-term outcome after reeonstruetion  
of the cranial base with ionomer cement. Laryngorhinootologie. 1998;77(8):467-473.
- 43 17. Eppley B.L., Morales L., Wood R., Pensler J., Goldstein J., Havlik R.J. et al.  
Resorbable PLLA-PGA plate and scrw fixațion în pediatric craniofacial surgery: clinical  
45 experience în 1883 patients. Plastic and reconstructive surgery. 2004; 114(4), 850-856.
- 47 18. Waris E., Konttinen Y.T., Ashammakhi N., Suuronen R., Santavirta S.,  
Bioabsorbable fixation devices în trauma and bone surgery: current elinical standing. Expert  
Rev Med Devices. 2004;1(2):229-240.

# RO 133074 B1

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. 1  
3
20. Ma P.X., 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. 5
21. Christgau M., Bader N., Schmalz G., Hiller K.A., Wenzel A., Postoperative exposure of bioresorbable GTR membranes: effect on healing results. *Clin Oral Investig.* 1997;1:109-118. 7  
9
22. Mjoberg B., Loosening of the cemented hip prosthesis. The importance of heat injury. *Acta Orthop Scand Suppl.* 1986;221:1-40. 11
23. Revell P.A., Braden M., Freeman M.A., Review of the biological response to a novel bone cement containing poly(ethyl methacrylate) and n-butyl methacrylate. *Biomaterials.* 1998;19(17):1579-1586. 13
24. Frodel J.L., Lee S., The use of high-density polyethylene implants in facial deformities. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124(11):1219-1223. 15
25. Duman H., Deveci M., Uygur F., Sengezer M., Reconstruction of contour and anterior wall defect of frontal bone with a porous polyethylene implant. *J. Craniomaxillofac Surg.* 1999;27:298-301. 17  
19
26. Gosau M., Schiel S., Draenert G.F., Ihrler S., Mast G., Ehrenfeld M. Craniofacial augmentation with porous polyethylene implants (Medpor: first clinical results). *MundKiefer Gesichtschir.* 2006;10(3):178-184. 21
27. Gosain A.K.; Plastic Surgery Educational Foundation DATA Committee. Biomaterials for reconstruction of the cranial vault. *Plast Reconstr Surg.* 2005; 116(2):663-666. 23  
25
28. Kurtz S.M., Devine J.N. PEEK biomaterials in trauma, orthopedic, and spinal implants. *Biomaterials.* 2007;28(32):4845-4869. 27
29. Tanner J., Vallittu P.K., Soderling 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. 29

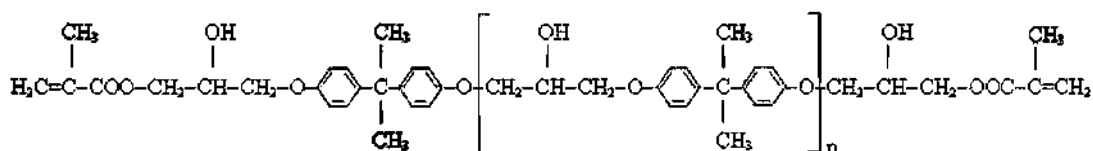
# RO 133074 B1

## Revendicări

1. Compoziție de rășină de impregnare utilizată pentru confecționarea materialului compozit armat cu țesătură de fibră de sticlă destinat utilizării ca implant cranian, pe bază de amestec de monomeri de tip Bis-GMA, **caracterizată prin aceea că**, este constituită, în procente masice, din:

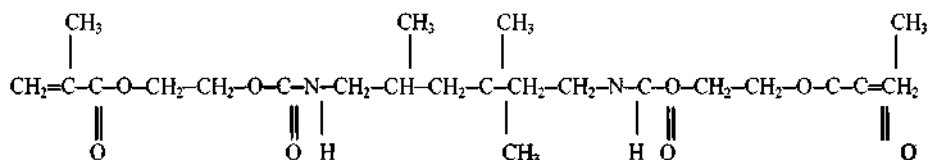
A. 30...81% amestec de monomeri, format la rândul lui din:

A.1 15...75% oligomeri dimetacrilici de tip Bis-GMA (2,2-bis[4-(2-hidroxi-3-metacril-oxipropoxi)fenil]-propan -Bis-GMA<sub>0</sub> monomer 93%, Bis-GMA<sub>1</sub> dimer 7%).



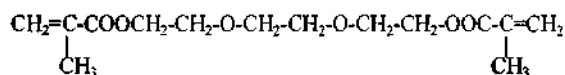
pentru  $n = 0 \rightarrow \text{Bis-GMA}_0$ ,  $n = 1 \rightarrow \text{Bis-GMA}$

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



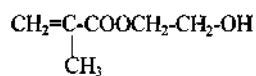
UEDMA

A.3 până la 40% dimetacrilat de trietilenglicol (DMTEG)



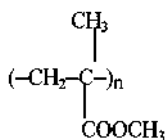
DMTEG

A.4 până la 40% 2-hidroxiethylmetacrilat(HEMA)



HEMA

A.5 până la 20% polimetimetacrilat (PMMA)



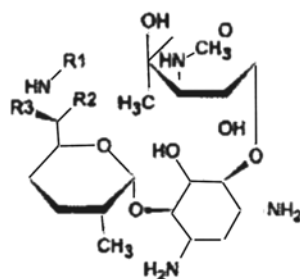
PMMA

A.6 aditivi: 0,5-1,5%: inițiator de polimerizare de tip peroxid de benzoil (POB); 0,1-1,5%, inhibitor de polimerizare butilat hidroxitoluen (BHT) și 0,1-015% stabilizator UV 2-hidroxi-4octoxibenzofenonă (Chimassorb 81), cantitățile procentuale ale aditivilor fiind calculate față de amestecul de monomeri, iar procentele fiind exprimate în greutate.



# RO 133074 B1

- B. 4...20% Hidroxiapatită 1  
 C. 5...20% Oxid de zirconiu (ZrO<sub>2</sub>) 3  
 D. 10...30% Gentamicină 3



Gentamicina	R1	R2	R3
C1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
C1a	H	H	H
C2	H	CH <sub>3</sub>	H
C2a	H	H	CH <sub>3</sub>
C2b	CH <sub>3</sub>	H	H

2. Material compozit armat cu fibre de sticlă destinat fabricării de implanturi cranio-faciale personalizate, **caracterizat prin aceea că**, este constituit din 25...60% materiale de armare compuse din țesătură de fibră de sticlă E- din care 50% țesătură de tip diagonală, 30% țesătură pânză, 10% voal de suprafață și 10% fibră de sticlă de tip ace, cu diametrul cuprins între 5-15 micrometri și lungimea de până la 0,3 mm, toate acestea fiind impregnate cu 40...75% rășină de impregnare definită în revendicarea 1, procentele fiind exprimate în procente masice.

3. Metodă de fabricație a implanturilor cranio-faciale personalizate din materiale compozite ranforsate cu fibră de sticlă, conform revendicării 2, **caracterizată prin aceea că**:

- se tipărește 3D modelul master prin metoda tipăririi indirecte; 27
- se aplică pe modelul master straturi succesive de rășină de impregnare și material de armare până la atingerea grosimii dorite; 29
- se introduce materialul compozit depus în etuvă pentru polimerizare la o temperatură de 60...130°C, timp de 4...8 h; 31
- se calibrează grosimea materialului compozit prin presare în matriță;
- se decupează conturul exact prin tăiere cu jet de apă, obținându-se un implant personalizat care se fixează prin presare ușoară în defectul cranian destinat. 33

(51) Int.Cl.

A61L 31/12 (2006.01),

B33Y 80/00 (2015.01)

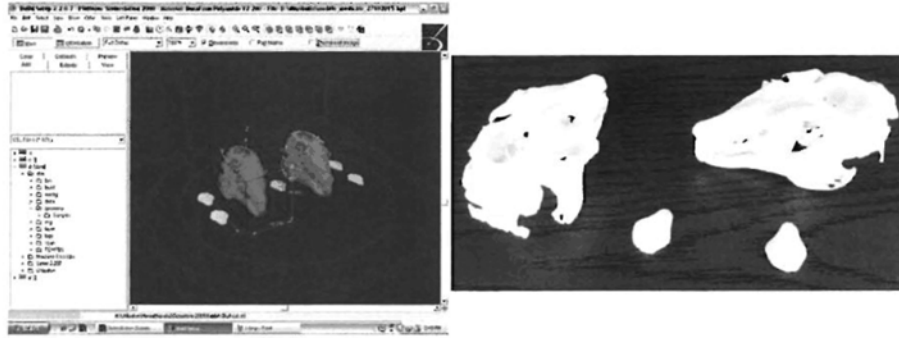


Fig. 1

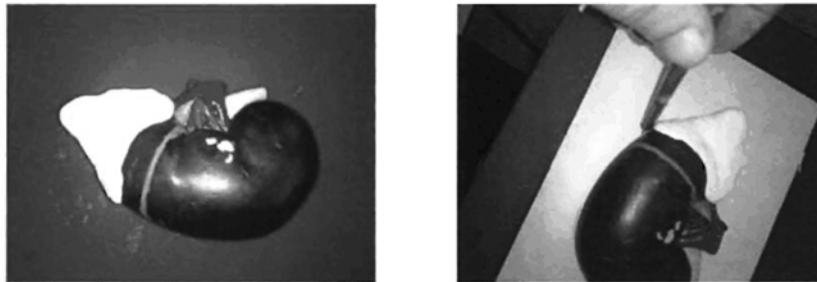


Fig. 2

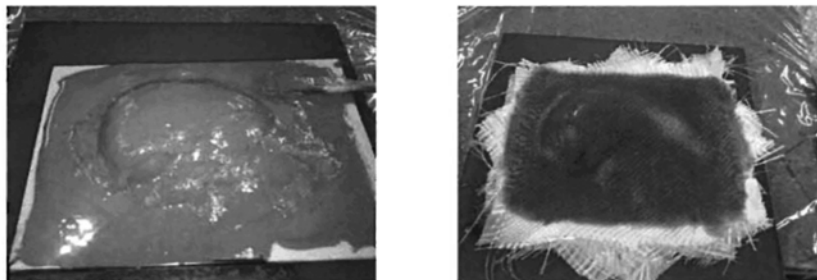


Fig. 3

(51) Int.Cl.

A61L 31/12 (2006.01);

B33Y 80/00 (2015.01)

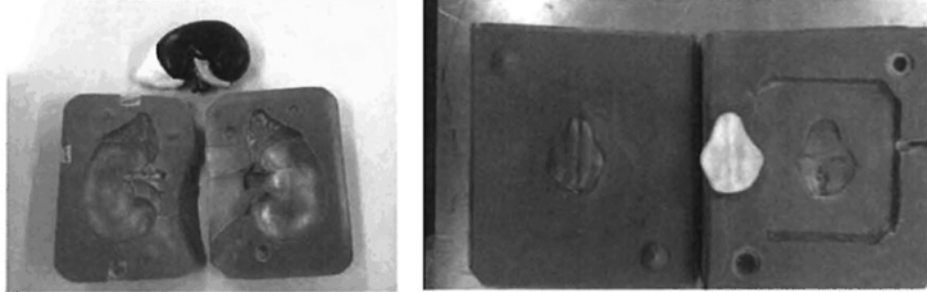


Fig. 4



Fig. 5



Fig. 6



Fig. 7

(51) Int.Cl.

A61L 31/12<sup>(2006.01)</sup>,

B33Y 80/00<sup>(2015.01)</sup>

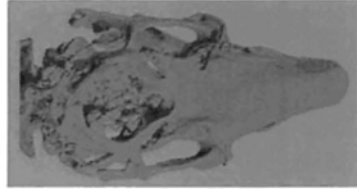


Fig. 8

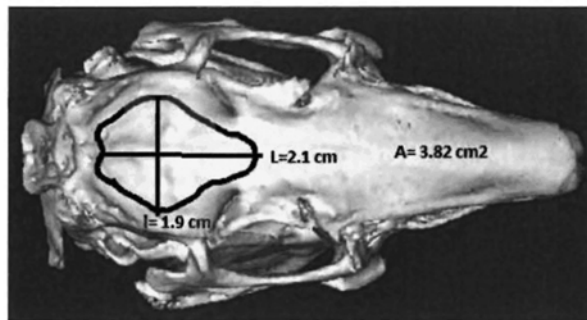


Fig. 9

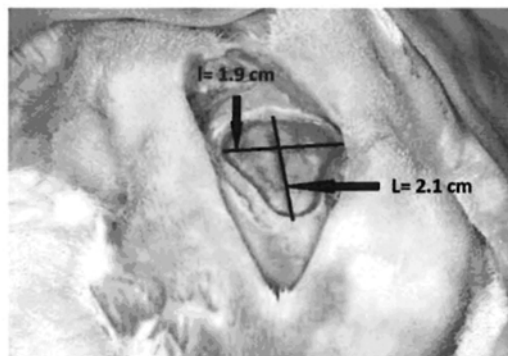
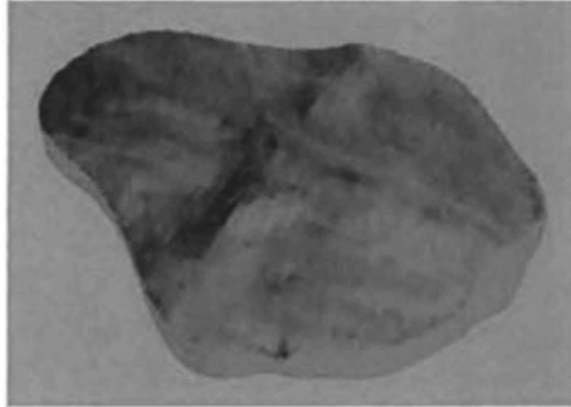


Fig. 10

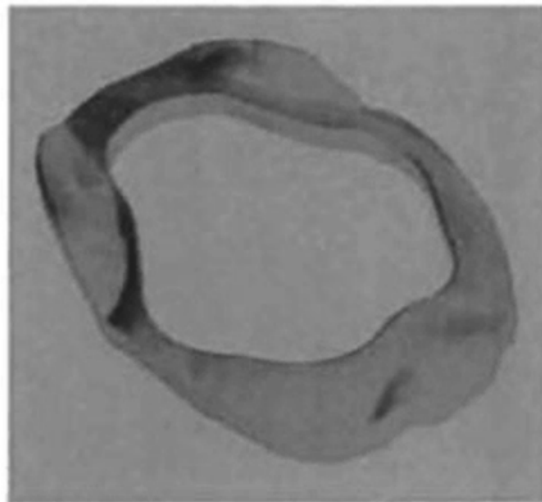
(51) Int.Cl.

**A61L 31/12** (2006.01);

**B33Y 80/00** (2015.01)



**Fig. 11**



**Fig. 12**



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM  
Tipărit la Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci  
sub comanda nr. 556/2021