



(12)

## BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2017 00754**

(22) Data de depozit: **27/09/2017**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **29/11/2022** BOPI nr. **11/2022**

(41) Data publicării cererii:  
**29/03/2019** BOPI nr. **3/2019**

(73) Titular:  
• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE  
CERCETARE-DEZVOLTARE TEXTILE ȘI  
PIELĂRIE- SUCURSALA INSTITUTUL DE  
CERCETARE PIELĂRIE- ÎNCĂLȚĂMINTE,  
STR. ION MINULESCU NR.93, SECTOR 3,  
BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:  
• **MARIN MARIA MINODORA,  
SAT PĂUȘEȘTI - OTĂSĂU,  
COMUNA PĂUȘEȘTI, VL, RO;**

• **ALBU KAYA MĂDĂLINA GEORGIANA,  
BD. TINERETULUI, NR.21, BL.Z6, SC.1,  
ET.7, AP.48, SECTOR 4, BUCUREȘTI, B,  
RO;**  
• **FICAI ANTON, STR. RAHOVEI NR. 30-32,  
SC. 2, ET. 1, AP. 11, BRAGADIRU, IF, RO;**  
• **BACIU CONSTANTIN COSMIN,  
INTRAREA PLATON NR.20, SECTOR 3,  
BUCUREȘTI, B, RO;**  
• **POPESCU GHEORGHE ION, STR.ZIZIN  
NR.11, BL.40, SC.1, ET.2, AP.8, SECTOR 3,  
BUCUREȘTI, B, RO;**  
• **FICAI DENISA, STR. RAHOVEI NR. 30-32,  
SC. 2, ET. 1, AP. 11, BRAGADIRU, IF, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:  
**US 6123727; US 5197983 A**

(54) **PROCEDEU DE OBȚINERE A LIGAMENTELOR  
DIN POLIMERI SINTETICI**



# RO 133135 B1

1           Invenția se referă la un procedeu de acoperire cu colagen tip I a unor ligamente din  
polimer sintetic (polietilen tereftalat - PET) utilizate în reconstrucția ligamentară.

3           Mii de oameni se confruntă cu leziuni comune, inclusiv pierderea unui ligament sau  
tendon în timpul practicării unui sport sau după ce au efectuat un efort fizic intens.  
5           Ligamentul care susține stabilitatea genunchiului, cea mai complexă articulație din corp, este  
subiectul celor mai multe studii privind reconstrucția de ligament. Printre motive se află  
7           numărul mare de accidentări ale genunchiului și capacitatea slabă de regenerare, datorată  
slabei vascularizații de la nivel articular.

9           În ultimii 30 de ani, în reconstrucțiile ligamentului anterior cruciat prin intervenții  
chirurgicale s-au utilizat autogrefele sau alogrefele, ce prezintă rezultate satisfăcătoare pe  
11          termen scurt, însă după o perioadă îndelungată se instalează instabilitatea articulară și  
durerea. În plus, utilizarea propriului țesut în reconstrucția ligamentului anterior cruciat este  
13          însoțită de dureri ale genunchiului, instabilitate la nivelul situsului donor și mobilitate redusă.  
Țesutul de proveniență alogenică presupune un risc crescut de transmitere a unor boli,  
15          aparitia de infecții și inducerea unui răspuns imun la pacient. O altă strategie curentă pentru  
reconstrucția ligamentului anterior cruciat o reprezintă utilizarea unor grefe sintetice, care  
17          inițial prezintă o rezistență bună, dar care, cu timpul, suferă degradări și rupturi, predis-  
punând la sinovită. Abordarea ingineriei tisulare implică implantarea unor scaffold-uri  
19          degradabile, care să preia doar temporar tensiunile mecanice, până ce are loc regenerarea  
ligamentului anterior cruciat. Severitatea unei leziuni de ligament necesită o abordare  
21          chirurgicală pentru a beneficia de repararea optimă a țesuturilor și o recuperare funcțională.  
Ingineria tisulară a condus la dezvoltarea de noi strategii de reparare a țesuturilor pentru a  
23          reduce morbiditatea înlocuind părți ale ligamentelor. Astfel s-au dezvoltat suporturi sintetice,  
semi-sintetice sau naturale cu scopul de a stabili condiții optime pentru înlocuirea perma-  
25          nentă a ligamentului lezat. Până în prezent, implanturile sintetice propuse în reconstrucția  
ligamentului anterior cruciat sunt de 3 tipuri: proteze ce înlocuiesc complet ligamentul și  
27          preiau funcția permanent, dispozitive de augmentare ce consolidează țesutul propriu, fără  
a-l înlocui și scaffold-uri ce permit infiltrarea celulelor care vor determina generarea noului  
29          țesut, urmând a fi resorbite progresiv.

          Grefele sintetice testate în reconstrucția ligamentului anterior cruciat utilizează  
31          materiale precum polietilen tereftalatul - PET (ligamentele Stryker-Dacron, Leeds-Keio, ABC  
Surgicraft), polipropilena (dispozitivul Kennedy de augmentare a ligamentului) și  
33          poli(tetrafluoroetilena), PTFE (Gore-Tex).

          O condiție majoră în ingineria tisulară de succes este utilizarea unui scaffold  
35          biocompatibil. Până în prezent au fost evaluate multe materiale suport, incluzând materialele  
biologice naturale, precum și polimerii biodegradabili și materialele compozite.

37          Materialele biologice naturale, cum ar fi colagenul reprezintă un real interes în  
reconstrucția ligamentară, deoarece aceasta este componenta naturală a țesutului nativ,  
39          astfel colagenul este unul dintre cele mai indicate produse ce poate fi utilizat în protezele  
ligamentare.

41          Brevetul **WO 2015075397 (A1)** descrie metoda pentru obținerea unei proteze de tip  
ligament artificial din fibre de PLC. Aceasta este un ligament artificial biodegradabil, având  
43          o structură asemănătoare cu țesutul nativ. Alte proteze ligamentare sunt prezentate în  
brevetele:

45          **US 2017224470 (A1)** - produse medicale implantabile care includ biogrefe uscate sau  
parțial hidratate pentru repararea și înlocuirea ligamentelor și **EP 0236821 (A1)** - ligament  
47          artificial construit dintr-o multitudine de tuburi textile care sunt laminate ca inele concentrice  
una față de cealaltă.

# RO 133135 B1

Brevetul **US 2016166735 (A1)** descrie o compoziție și o metodă injectabilă pentru repararea și regenerarea ligamentului sau a tendonului rănit la mamifere. Compoziția este, de asemenea, utilă pentru administrarea factorilor de creștere, a agenților terapeutici și a celulelor în zona tendonului sau leziunii ligamentului. 1  
3

Un alt produs medical pentru reconstrucția ligamentară este descris în brevetul **US 6123727 (A)** - ligamente obținute utilizând matrici sintetice biodegradabile însămânțate cu tenocite. Matricele sunt constituite, de preferință, din fibre biodegradabile formate dintr-un polimer cum ar fi copolimeri de acid poliglicolic-acid polilactic și însămânțați cu celule izolate din tendonul sau ligamentul autolog. 5  
7  
9

Brevetul **US 5197983 (A)** prezintă un dispozitiv protetic implantabil îmbunătățit pentru ligament sau tendon și un procedeu ce prevede un mijloc prin care sarcinile de tracțiune pot fi transferate de la un element care poartă o sarcină a protezei la altul. 11

În brevetul **WO 9601600 (A1)** este descris un ligament artificial format din două porțiuni coaxiale reciproce, adică un manșon mobil și un miez staționar opțional din poliester. Ligamentul artificial are un interval de deplasare longitudinal de 10-40%. 13  
15

Brevetul **CN 106362210 (A)** se referă la obținerea unui ligament artificial din sticlă bioactivă mezoporoasă/ligament artificial funcționalizat cu dopamină pentru îmbunătățirea biocompatibilității și bioactivității, iar brevetul **CN 203841854 (U)** descrie un ligament artificial acoperit cu fibroină. 17  
19

Brevetele descrise mai sus dezvoltă produse care înlocuiesc ligamentele lezate, dar au dezavantajul că nu prezintă și capacitate de regenerare a țesutului deteriorat. 21

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în prezentarea unui procedeu de acoperire a ligamentelor din polimeri sintetici pentru îmbunătățirea biocompatibilității pentru a fi utilizate în reconstrucția ligamentară. 23

Procedeul de acoperire a ligamentelor din polimeri sintetici înlătură dezavantajele de mai sus prin aceea că, ligamentele din polimer sintetic se imersează timp de 30...60 min. într-o compoziție de acoperire constituită din 5...15% gel de colagen, hidrolizat de colagen sau amestecuri ale acestora, sunt reticulate cu 0,005...0,025% agent de reticulare, respectiv glutaraldehidă, care se amestecă în compoziția finală sub formă de soluție 0,2...0,3% în apă distilată, apoi se introduc pentru uscare într-o etuvă la temperatura de 20...40°C, timp de 24 h. 25  
27  
29  
31

Prin aplicarea invenției se obțin următoarele avantaje:

- realizarea unei proteze sintetice funcționalizate cu un polimer natural care îi conferă biocompatibilitate și ajută la integrarea și reconstrucția ligamentară; 33

- procedeul conform invenției este simplu, aplicabil la temperaturi între 20 și 40°C, cu consum redus de energie și cu aparatură simplă, specifică obținerii și caracterizării biomaterialelor; 35  
37

- obținerea unei proteze care prezintă atât proprietățile mecanice ale polimerilor sintetici (exemplu: rezistența la tracțiune mare), cât și proprietățile polimerilor naturali (exemplu: biocompatibilitate ridicată). 39

Compoziția de acoperire utilizată în procedeul de acoperire a ligamentelor din polimer sintetic cu colagen tip I din diferite surse conform invenției este constituită din următoarele componente, exprimate în procente gravimetrice: a) 5...15% gel de colagen din derma bovină sau din ligament de curcan; b) 5...15% hidrolizat de colagen din derma bovină sau din ligament de curcan și fixat cu c) 0,005...0,025% glutaraldehidă. 41  
43  
45

# RO 133135 B1

1 Funcționalizarea cu gel de colagen, hidrolizat de colagen și amestec din cele două  
duce la apariția unor zone integral acoperite de un strat colagenic, structuri care pot fi vizuali-  
3 zate la microscopul electronic de baleiaj și respectiv în microscopia FTIR, o tehnică extrem  
de utilă deoarece permite analiza distribuției anumitor grupări specifice (și implicit substanțe/  
5 materiale etc.) la scală micro și milimetrică. Utilizarea amestecului colagen ne-denaturat și  
hidrolizat de colagen este recomandat deoarece hidrolizatului de colagen duce la scăderea  
7 vâscozității și implicit o mai bună omogenitate inclusiv în profunzimea ligamentelor sintetice  
expuse la funcționalizare.

9 În această invenție gelul de colagen s-a obținut din derma bovină și din ligamente de  
curcan, cu un conținut de 1,1...2,3% colagen substanță uscată, hidrolizatului de colagen s-a  
11 obținut din derma de vițel și din ligamente de curcan, sub formă de pulbere atomizată, având  
o concentrație de 0,5...10,0% (w/v). Cenușa și grăsimea trebuie să fie nedetectabile la  
13 analiza calitativă și cantitativă, iar pH-ul hidrolizatului este acid, 2...5.

Fixarea compozițiilor obținute pe ligamentele sintetice s-a realizat cu glutaraldehidă.

15 În continuare sunt prezentate 6 exemple de realizare a invenției:

## 17 **Exemplul 1**

Se utilizează un ligament din polimer sintetic (polietilen tereftalat); acesta a fost imersat  
17 timp de 30 min în 10% gel de colagen obținut din derma bovină și fixat cu 0,015%  
glutaraldehidă, apoi se introduce pentru uscare în etuvă la temperatura de 30°C. A rezultat  
19 un ligament funcționalizat.

## 21 **Exemplul 2**

Acoperirea implantului polimeric a fost realizată prin procedeul descris în exemplul  
23 1, exceptând sursa din care a fost obținut gelul de colagen (10%). Acesta a fost obținut din  
ligamente de curcan.

## 25 **Exemplul 3**

Implantul utilizat a fost cel descris în exemplul 1. Acesta a fost imersat timp de 30 min  
27 într-o soluție de 10% hidrolizat de colagen obținută din derma bovină și fixat cu 0,015%  
glutaraldehidă, apoi se introduce pentru uscare în etuvă la temperatura de 30°C.

## 29 **Exemplul 4**

Acoperirea implantului polimeric a fost realizată prin procedeul descris în exemplul  
31 3, exceptând soluția de 10% hidrolizat de colagen care a fost obținut din ligamente de  
curcan.

## 33 **Exemplul 5**

Implantul utilizat a fost cel descris în exemplul 1. Acesta a fost imersat timp de 30 min  
35 într-o soluție de 0,5% gel de colagen și 0,5% hidrolizat de colagen obținute din derma bovină  
și fixat cu 0,015% glutaraldehidă, apoi introduse pentru uscare în etuvă la temperatura de  
37 30°C.

## 39 **Exemplul 6**

Acoperirea implantului polimeric a fost realizată prin procedeul descris în exemplul  
41 5, exceptând sursa de proveniență a gelului de colagen (0,5%) și a hidrolizatului de colagen  
(0,5%) care au fost obținute din ligamente de curcan.

# RO 133135 B1

## Revendicări

- |  |    |
|--|----|
|  | 1  |
| 1. Procedeu de acoperire a ligamentelor din polimeri sintetici <b>caracterizat prin aceea</b>      | 3  |
| <b>că</b> , ligamentele din polimer sintetic se imersează timp de 30...60 min într-o compoziție de |    |
| acoperire constituită din 5...15% gel de colagen, hidrolizat de colagen sau amestecuri ale         | 5  |
| acestora, sunt reticulate cu 0,005...0,025% agent de reticulare, respectiv glutaraldehidă, care    |    |
| se amestecă în compoziția finală sub formă de soluție 0,2...0,3% în apă distilată, apoi se         | 7  |
| introduc pentru uscare într-o etuvă la temperatura de 20...40°C, timp de 24 h.                     |    |
| 2. Procedeu conform revendicării 1, <b>caracterizat prin aceea că</b> , gelul de colagen,          | 9  |
| hidrolizatul de colagen sau amestecurile acestora sunt obținute din ligamente de curcan sau        |    |
| piele bovină.  | 11 |



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM  
Tipărit la Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci  
sub comanda nr. 490/2022