



(12)

## CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

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

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

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

(71) Solicitant:

• INSTITUTUL NAȚIONAL DE  
CERCETARE-DEZVOLTARE TEXTILE ȘI  
PIELĂRIE-SUCURSALA INSTITUTUL DE  
CERCETARE PIELĂRIE- ÎNCĂLTĂMINTE,  
STR. ION MINULESCU NR.93, SECTOR 3,  
BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatorii:

• MARIN MARIA MINODORA,  
SAT PĂUȘEȘTI - OTĂSAU,  
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

### (54) COMPOZIȚII DE ACOPERIRE A LIGAMENTELOR DIN POLIMER SINTETIC CU COLAGEN TIP I, ȘI PROCEDEU DE OBȚINERE A ACESTORA

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o compozitie de acoperire a unui ligament din polimer sintetic, utilizată în reconstrucția ligamentară, și la un procedeu pentru obținerea acesteia. Compoziția conform invenției cuprinde 5...15% gel de colagen, hidrolizat de colagen sau amestecul acestora, obținute din ligament de curcan sau piele bovină, și 0,005...0,0025% agent de reticulare

de tip glutaraldehidă. Procedeul conform invenției constă în imersarea polimerului sintetic de tip polietilen tereftalat, timp de 30 min, în 10% gel de colagen, și fixat cu glutaraldehidă, urmată de uscare la temperatură de 30°C, rezultând un ligament sintetic funcționalizat.

Revendicări: 2

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de inventie a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de inventie este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).



## COMPOZITII DE ACOPERIRE ALE LIGAMENTENELOR DIN POLIMER SINTETIC CU COLAGEN TIP I SI PROCEDEU DE OBTINERE A ACESTORA

### Domeniul tehnic in care poate fi folosita inventia:

Inventia se refera la compositii de acoperire cu colagen tip I a unor ligamente din polimer sintetic (polietilen tereftalat - PET) utilizate in reconstructia ligamentara si la un procedeu de obtinere a acestora.

### Descrierea stadiului actual:

Mii de oameni se confrunta cu lezuni comune, inclusiv pierderea unui ligament sau tendon in timpul practicarii unui sport sau dupa ce au efectuat un efort fizic intens.

Ligamentul care sustine stabilitatea genunchiului, cea mai complexa articulatie din corp, este subiectul celor mai multe studii privind reconstructia de ligament. Printre motive se afla numarul mare de accidentari ale genunchiului si capacitatea slaba de regenerare, datorata slabiei vascularizatii de la nivel articular.

In ultimii 30 de ani, in reconstructiile ligamentului anterior cruciat prin interventii chirurgicale s-au utilizat autogrefele sau allogrefele, ce prezinta rezultate satisfacatoare pe termen scurt, insa dupa o perioada indelungata se instaleaza instabilitatea articulara si durerea.

In plus, utilizarea propriului tesut in reconstituirea ligamentului anterior cruciat este insotita de dureri ale genunchiului, instabilitate la nivelul situsului donor si mobilitate redusa. Tesutul de provenienta alogenica presupune un risc crescut de transmitere a unor boli, aparitia de infectii si introducerea unui raspuns imun la pacient. O alta strategie curenta pentru reconstructia ligamentului anterior cruciat o reprezinta utilizarea unor grefe sintetice, care initial prezinta o rezistenta buna,dar care, cu timpul, sufera degradari si rupturi, predispunand la sinovita.

Abordarea ingineriei tisulare implica implantarea unor scaffold-uri degradabile, care sa preia doar temporar tensiunile mecanice, pana ce are loc regenerarea ligamentului anterior cruciat. Severitatea unei lezuni de ligament necesita o abordare chirurgicala pentru a beneficia de repararea optima a tesuturilor si o recuperare functionala. Ingineria tisulara a condus la dezvoltarea de noi strategii de reparare a tesuturilor pentru a reduce morbiditatea inlocuind parti ale ligamentelor. Astfel s-au dezvoltat suporturi sintetice, semi-sintetice sau naturale cu scopul de a stabilii conditii optime pentru inlocuirea permanenta a ligamentului lezat.

Pana in prezent , implanturile sintetice propuse in reconstructia ligamentului anterior cruciat sunt de 3 tipuri: proteze ce inlocuiesc complet ligamentul si preiau functia permanent, dispozitive de augmentare ce consolideaza tesutul propriu, fara a-l inlocui si scaffold-uri ce

permit infiltrarea celulelor care vor determina generarea noului tesut, urmand a fi resorbite progresiv.

Grefele sintetice testate in reconstructia ligamentului anterior cruciat utilizeaza materiale precum polietilen tereftalatul - PET (ligamentele Stryker-Dacron, Leeds-Keio, ABC Surgicraft), polipropilena (dispozitivul Kennedy de augmentare a ligamentului) si poli(tetrafluoroetilena), PTFE (Gore-Tex).

O conditie majora in ingineria tisulara de succes este utilizarea unui scaffold biocompatibil. Pana in prezent au fost evaluate o multe materiale suport, incluzand materialele biologice naturale, precum si polimerii biodegradabili si materialele compozite.

Materialele biologice naturale, cum ar fi colagenul reprezinta un real interes in reconstructia ligamentara, deoarece aceasta este componenta naturala a tesutului nativ, astfel colagenul este unul dintre cele mai indicate produse ce poate fi utilizat in protezele ligamentare.

Brevetul WO2015075397 (A1) descrie metoda pentru obtinerea unei proteze de tip ligament artificial din fibre de PLC. Aceasta este un ligament artificial biodegradabil, avand o structura asemanatoare cu tesutul nativ. Alte proteze ligamentare sunt prezentate in brevetele: US2017224470 (A1) – produse medicale implantabile care includ biogrefe uscate sau parcial hidrate pentru repararea si inlocuirea ligamentelor si EP0236821 (A1) – ligament artificial construit dintr-o multitudine de tuburi textile care sunt laminate ca inele concentrice una fata de cealalta.

Brevetul US2016166735 (A1) descrie o compositie si o metoda injectabila pentru repararea si regenerarea ligamentului sau a tendonului ranit la mamifere. Compozitia este, de asemenea, utila pentru administrarea factorilor de crestere, a agentilor terapeutici si a celulelor in zona tendonului sau leziunii ligamentului.

Un alt produs medical pentru reconstructia ligamentara este descris in brevetul US6123727 (A) - ligamente obtinute utilizand matrici sintetice biodegradabile insamantate cu tenocite. Matricele sunt formate, de preferinta, din fibre biodegradabile formate dintr-un polimer cum ar fi copolimeri de acid poliglicolic-acid polilactic si insamantati cu celule izolate din tendon sau ligamentul autolog.

Brevetul US5197983 (A) prezinta un dispozitiv protetic implantabil imbunatatit pentru ligament sau tendon si un procedeu ce prevede un mijloc prin care sarcinile de tractiune pot fi transferate de la un element care poarta o sarcina a protezei la altul.

In brevetul WO9601600 (A1) este descris un ligament artificial format din doua portiuni coaxiale reciproce, adica un mansoan mobil si un miez stationar optional din poliester. Ligamentul artificial are un interval de deplasare longitudinal de 10-40%.

Brevetul CN106362210 (A) se referă la obținerea unui ligament artificial din sticlă bioactivă mezoporoasă / ligament artificial functionalizat cu dopamină pentru imbunatatirea biocompatibilității și bioactivității, iar brevetul CN203841854 (U) descrie un ligament artificial acoperit cu fibroină.

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

Invenția propusă înălță dezavantajele enunțate anterior prin aceea că ligamentele din polimeri artificiali (PET) sunt acoperite cu colagen tip I, ceea ce le oferă proprietăți superioare de biocompatibilitate și sunt mult mai ușor acceptate de organism, colagenul fiind recunoscut ca un material propriu al țesuturilor.

### **Problema tehnică**

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în realizarea unor compozitii cu colagen tip I din sub formă de hidrolizat, gel sau combinația acestora obținute din diferite țesuturi (ligament, piele) și surse animale (curcan, bovină) și stabilirea metodei de fixare pe ligamente din polimer sintetic (polietilen tereftalat - PET) pentru imbunatatirea biocompatibilității pentru a fi utilizate în reconstrucția ligamentară.

### **Soluția tehnică**

Procedeul de acoperire a ligamentelor din polimer sintetic cu colagen tip I din diferite surse conform invenției este constituit 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% glutaraldehida.

Procedeul de obținere a sistemului de acoperire a ligamentelor cu colagen tip I din diferite surse constă în aceea că implantul din polimer sintetic este imersat timp de 30 ... 60 min într-o soluție de 5% ... 15% hidrolizat de colagen sau gel de colagen sau combinația acestora, reticulat sau nereticulat cu glutaraldehida, apoi se introduce pentru uscare într-o etuva la temperatură de 20°C ... 40°C timp de 24 de ore.

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 vizualizate la microscopul electronic de baleaj și respectiv în microscopia FTIR, o tehnică extrem de utilă deoarece permite analiza distribuției anumitor grupări specifice (și implicit substanțe/materiale, etc.) la scara micro și milimetrică. Utilizarea amestecului colagen ne-

denaturat și hidrolizat de colagen este recomandat deoarece hidrolizatul de colagen duce la scăderea vâscozității și implicit a mai bună omogenitate inclusiv în profunzimea ligamentelor sintetice expuse la funcționalizare.

### **Avantajele invenției in raport cu stadiul tehnicii**

Aplicarea invenției conduce la urmatoarele avantaje:

- realizarea unui proteze sintetice functionalizate cu un polimer natural care ii confera biocompatibilitate si ajuta la integrarea si reconstructia ligamentara;
- procedeul conform invenției este simplu, aplicabil la temperaturi intre 20 si 40°C, cu consum redus de energie și cu aparatură simplă, specifică obtinerii și caracterizării biomaterialelor;
- obtinerea unei proteze care prezinta atat proprietatile mecanice ale polimerilor sintetici (ex: rezistenta la traciune mare), cat si proprietatile polimerilor naturali (ex: biocompatibilitate ridicata).

### **Descrierea detaliata a invenției:**

In aceasta inventie gelul de colagen s-a obtinut din derma bovina si din ligamente de curcan, cu un continut de 1.1 ... 2.3% colagen substanța uscata, hidrolizatul de colagen s-a obținut din derma de vitel si din ligamente de curcan, sub forma de pulbere atomizata, avand o concentratie de 0.5 ...10.0% (w/v). Cenușa si grasimea trebuie sa fie nedetectabile la analiza calitativa si cantitativa, iar pH-ul hidrolizatului este acid, 2 ... 5.

Fixarea componenților obtinute pe ligamentele sintetice s-a realizat cu glutaraldehida.

Invenția este explicata in detaliu prin urmatoarele exemple:

#### **Exemplul 1**

In aceasta inventie a fost utilizat un ligament din polimer sintetic (polietilen tereftalat); acesta a fost imersat timp de 30 min in 10 % gel de colagen obtinut din derma bovina si fixat cu 0,015 % glutaraldehida, apoi se introduce pentru uscare in etuva la temperatura de 30 °C. A rezultat un ligament functionalizat.

#### **Exemplul 2**

Acoperirea implantului polimeric a fost realizata prin procedeul descris in Exemplul 1, exceptand sursa din care a fost obtinut gelul de colagen (10%). Aceasta a fost obtinut din ligamente de curcan.

**Exemplul 3**

Implantul utilizat a fost cel descris in Exemplul 1. Acesta a fost imersat timp de 30 min intr-o solutie de 10% hidrolizat de colagen obtinuta din derma bovina si fixat cu 0,015 % glutaraldehida, apoi se introduce pentru uscare in etuva la temperatura de 30  $^{\circ}$ C.

**Exemplul 4**

Acoperirea implantului polimeric a fost realizata prin procedeul descris in Exemplul 3, exceptand solutia de 10% hidrolizat de colagen care a fost obtinut din ligamente de curcan.

**Exemplul 5**

Implantul utilizat a fost cel descris in Exemplul 1. Acesta a fost imersat timp de 30 min intr-o solutie de 0,5% gel de colagen si 0,5 % hidrolizat de colagen obtinute din derma bovina si fixat cu 0,015 % glutaraldehida, apoi introduse pentru uscare in etuva la temperatura de 30  $^{\circ}$ C.

**Exemplul 6**

Acoperirea implantului polimeric a fost realizata prin procedeul descris in Exemplul 5, exceptand sursa de provenienta a gelului de colagen (0,5%) si a hidrolizatului de colagen (0,5%) care au fost obtinute din ligamente de curcan.

**REVENDICARI**

1. Compozitiile de acoperire a ligamentelor din polimeri sintetici **caracterizate prin aceea că** sunt acoperite cu: a) 5% ... 15% gel de colagen, hidrolizat de colagen sau amestecul acestora, obtinute din ligament de curcan sau piele bovina reticulata cu b) 0.005% ... 0.025% agent de reticulare, glutaraldehida, care se amestecă în compoziția finală sub formă de soluție 0.2% ... 0.3% în apă distilată obtinandu-se geluri / hidrolizate componete.
2. Gelul / hidrolizatul compozit definit în revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că**, în prealabil, implantul din polimer sintetic este imersat timp de 30 ... 60 min într-o soluție de 5% ... 15% hidrolizat de colagen sau gel de colagen sau combinatia acestora, reticulat cu glutaraldehida, apoi se introduce pentru uscare într-o etuva la temperatura de 20°C ... 40 °C timp de 24 de ore.