



(12) **CERERE DE BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. cerere: **a 2021 00418**

(22) Data de depozit: **21/07/2021**

(41) Data publicării cererii:
29/11/2021 BOPI nr. **11/2021**

(71) Solicitant:
• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE-DEZVOLTARE ÎN DOMENIUL
PATOLOGIEI ȘI ȘTIINȚELOR
BIOMEDICALE "VICTOR BABEȘ",
SPLAIUL INDEPENDENȚEI NR. 99-101,
SECTOR 5, BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:
• **ENCIU ANA-MARIA, STR. PLUGARILOR
NR. 1, BL. 94, SC. A, AP. 15, SECTOR 4,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **TANASE CRISTIANA,
CALEA 13 SEPTEMBRIE NR.126, BL.P 34,
SC.1, AP.30, SECTOR 5, BUCUREȘTI, B,
RO;**
• **CODRICI ELENA,
STR. CÂMPIA LIBERTĂȚII NR. 4,
BL. PM 51, SC. 3, ET. 7, AP. 117,
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **POPESCU IONELA DANIELA,
BD. THEODOR PALLADY, NR.4, BL.M2,
SC.A, AP.28, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B,
RO;**

• **ALBULESCU LUCIAN,
STR. ROȘIA MONTANĂ NR. 6, BL. 07,
SC. C, ET. 2, AP. 125, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **DUDĂU MARIA, STR.NOVACI, NR.4,
BL.S9, SC.2, AP.60, SECTOR 5,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **CODOREAN ELEONORA,
ALEEA HAIDUCULUI NR.1, BL.A 3, SC.1,
ET.8, AP.33, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B,
RO;**
• **ALBULESCU RADU NICOLAE AUREL,
STR. ROȘIA MONTANĂ NR. 6, BL. 07,
SC.C, ET. 2, AP. 125, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **AVRAM MARIOARA, STR. FELEACU
NR.19, BL.12 C, SC.3, AP.31, SECTOR 1,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **STAN DIANA, STR.ION MORTUN, NR.24,
ET.3, AP.14, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B,
RO;**
• **MATEESCU LORENA-ANDREEA,
STR.RAUL VEDEA, NR.13C, AP.2,
BRAGADIRU, IF, RO;**
• **PREDA PETRUȚA, BD. 1 DECEMBRIE
NR. 52, BL. A2, SC. E, AP. 13,OLTENIȚA,
CL, RO**

(54) **BIOCOMPOZIT PE BAZĂ DE COLAGEN TIP I ȘI ALOE VERA,
COMPLEXAT CU NANOPARTICULE DE ARGINT OBȚINUTE
PRIN SINTEZĂ VERDE DIN SOLUȚIE APOASĂ DE
SCORȚIȘOARĂ, CU EFECT REGENERATIV PE
FIBROBLASTE UMANE DIN PIELE**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un biocompozit cu efect regenerativ pe fibroblaste umane din piele. Biocompozitul, conform invenției, este obținut din nanoparticule de argint obținute prin sinteza verde în extract apos de scorțișoară (NpAg-Sco), combinate cu collagen tip I extras din cozi de pește (*Hypophthalmichthys molitrix*), alginat de sodiu și gel de aloe vera, rezultând un gel

transparent, solubil în medii apoase, cu efect de stimulare a proliferării celulare la o concentrație cuprinsă între 1...100 mg/ml.

Revendicări: 2
Figuri: 4

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 invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).



OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI
Cerere de brevet de invenție
Nr. <u>a 2021 00418</u>
Data depozit <u>21-07-2021</u>

RO 135298 A0

40
39

Titlu cerere brevet: "Biocompozit pe bază de colagen tip I și aloe vera, complexat cu nanoparticule de argint obținute prin sinteză verde din soluție apoasă de scorțișoară, cu efect regenerativ pe fibroblaste umane din piele"

Descriere

Stadiul cunoașterii:

Materialele bionanocompozite sunt o clasă hibridă de noi materiale, cu impact negativ scăzut asupra mediului (atât în procesul de producție cât și în procesul de degradare) și cu impact pozitiv înalt pentru generațiile prezente și viitoare, în special datorită beneficiilor aduse în domeniile biomedicale (medicină regenerativă, inginerie tisulară, biocompatibilitate) și farmaceutice (eliberare controlată a medicamentelor, terapie genică, proprietăți antimicrobiene). Aceste materiale biohibride sunt formate prin combinarea a cel puțin două faze, dintre care cel puțin una este de dimensiune nanometrică (1-100 nm) ceea ce le conferă proprietăți superioare în comparație cu micro- și macrocompozitele. În acest context, dezvoltarea unui bionanocompozit pe bază de colagen și nanoparticule de argint (NpAg) cu proprietăți antimicrobiene, antiinflamatorii și regeneratoare ar putea fi o soluție terapeutică optimizată, utilă în special persoanelor cu soluții de continuitate tegumentare produse în urma acțiunii unor agenți traumatici (arsuri termice/electrice/chimice) dar și celor care dezvoltă răni datorită unor comorbidități (escare/diabet/vascularite) și necesită o abordare terapeutică complexă a plăgilor. Datorită proprietăților performante ale acestui compozit procesul de vindecare ar putea fi accelerat și optimizat prin calitățile antiinflamatorii și regeneratoare în timp ce NPAG ar preveni semnificativ contaminarea cu agenți infecțioși, fără a exista riscul de dezvoltare a rezistenței la antibiotice și cu impact redus asupra microbiotei normale. Această opțiune de tratament este minim invazivă, ușor de utilizat, cu impact redus asupra mediului și costuri reduse.

Argintul (Ag) este cunoscut ca un metal cu spectru antimicrobian larg, față de tulpini Gram-pozitive, Gram-negative, fungi, protozoare și virusuri, fiind utilizat de secole la tratarea arsurilor și a rănilor cronice. Dezvoltarea recentă a nanotehnologiilor au deschis calea obținerii unor nanoparticule de azotat de Ag (NpAg) cu efect antimicrobian (Roy et al., 2019). NpAg sunt utilizate la acoperirea dispozitivelor medicale protetice, la obținerea unor creme pentru tratarea arsurilor, la impregnarea țesăturilor. Eliberarea ionilor de Ag depinde de natura și concentrația nanocompozitelor, de matricea polimerică, iar efectul antimicrobian depinde și de dimensiunile nanoparticulelor (Pal et al., 2007, Rai et al., 2009). Sinteza verde a NpAg, folosind extracte de plante sau alge evită toxicitatea pentru celule și mediu a unor agenți reducători (Tippayawat et al., 2016), elimină etape suplimentare de prevenire a agregării Np (Zhang et al., 2016) și poate potența activitatea antimicrobiană a Ag (Roy et al., 2019).

Cercetări recente au evidențiat că diverse produse pe NpAg, precum pansamente, creme geluri, bandaje s-au dovedit a fi sigure, biocompatibile și aprobate pentru uz extern uman (Gajghiye et Sakharwade, 2016, Garg et al., 2020)

Colagenul este cea mai abundentă proteină din vertebrate, prezentă din abundență în piele, oase, cartilaje, tendoane, ligamente și vase de sânge, cu rol de susținere, de creare a unei structuri tisulare de suport stabilă, inextensibilă. Sunt descrise peste douăzeci de tipuri de colagen, clasificate în funcție de compoziția biochimică și supraorganizarea moleculară tisulară. Cele mai frecvente sunt primele trei tipuri (I, II și III), prezente în tesutul conjunctiv lax și dens din piele tendoane, ligamente și oase (tip I), în cartilaj (tip II) și derm (tip III). Datorită biocompatibilității, biodegradabilității, suportului structural, colagenul este utilizat pe scară largă în industria biomecanică, farmaceutică și alimentară. Colagenul poate fi extras din surse variate, dar, spre deosebire de cel extras din mamifere, cel extras din pește este solubil în apă, prezintă vâscozitate și temperatură de degradare scăzute (Valenzuela-Rojo et al., 2018). Randamentul de extracție al colagenului depinde de specie, sex, vârstă și greutate corporală. Randamentul poate varia de la 10-30% la bovine, suine și ovine, 5-6% la păsări și poate ajunge până la 80% la pește, în funcție de specie și deșeurile utilizate ca materie primă (Schmidt MM et al., 2018). După izolare, colagenul este liofilizat, formându-se o matrice de poroasă de colagen, a cărei structură 3D poate fi modificată cu ajutorul concentrației, a ratei de congelare, adăugarea unor agenți de reticulare. Structura 3D influențează interacțiunea cu celulele și biodegradabilitatea matricei, deci și durata de viață a unui produs finit (Albu MG et al., 2011).

Alginatul de sodiu (AlgNa) este un biopolimer, care prezintă risc scăzut în transmiterea bolilor genetice, biocompatibil, biodegradabil și prezintă proprietatea de a forma hidrogel.

Glicerolul/glicerina (Gli) a fost utilizat ca plastifiant pentru amestecurile polimerice, cu scopul de a conferi elasticitate/flexibilitate și respectiv textură cremoasă gelului.

Scorțișoara (Cinnamomum sp) este un condiment puternic, folosit de mii de ani în întreaga lume, în scopuri medicinale

Aloe vera (Aloe barbadensis) aparține familiei Asphodelaceae (Liliaceae) și conține numeroase substanțe nutritive, conține 75 de constituenți potențial activi: vitamine, enzime, minerale, zaharuri, lignină, acizi grași și aminoacizi. Fiecare frunză este compusă din trei straturi cu compoziție diferită, primul strat conține un gel limpede care conține 99% apă, restul conținutului fiind glucomanani (polizaharide mixte), aminoacizi, lipide, steroli și vitamine; apoi stratul de latex care este o sevă galbenă și amară, formată din antrachinone și glicozide; iar ultimul stratul gros, exterior, numit crustă, cu rol protector și de sinteză. Gelul de Aloe vera are proprietăți farmacologice, de vindecare a rănilor, efecte antibacteriene, antifungice, antivirale, antioxidante, anti-inflamatoare și imunomodulatoare. De asemenea, gelul stimulează

activitatea macrofagelor, monocitelor și producerea limfocitelor T de tip killer. Gelul de Aloe vera poate să blocheze formarea prostaglandinei, care este implicată în procesul inflamator (Surjushe și colab., 2008; Hashemi și colab., 2015; Wahba ES, 2018). Gelul de Aloe vera stimulează activitatea fibroblastelor, sinteza in vivo de colagen, acid hialuronic și angiogeneza. De asemenea, asigură formarea unui țesut granular matur. Produsele pe bază de Aloe vera prezintă performanțe remarcabile, au efect de regenerare a pielii, vindecarea rănilor și remodelarea cicatrizării (Ahmed și colab., 2015). Gelul de Aloe vera este studiat în diverse formule farmaceutice și cosmetice, precum hidrogeluri, nanoparticule, nanocompozite, nanofibre și membrane poroase (Arunpandian și colab., 2015).

Combinarea acestor elemente în proporții adecvate are potențialul de a genera un bionanocompozit care să păstreze efectul antibacterian al NpAg și să ofere în același timp suport și mediu trofic pentru aderarea celulelor pielii care intervin în regenerarea rănilor.

Premkumar J in 2018 a realizat sinteza unor nanoparticulelor de argint din scorțișoară și a demonstrat activitatea lor antimicrobiană împotriva unor microorganismelor gram pozitive și gram-negative (Prekumar J et al., 2018). De asemenea, utilizare unor scaffold-uri de colagen / chitosan încărcate cu NpAg, au promovat vindecarea rănilor prin reglarea migrației fibroblastelor și activarea macrofagelor (Chuangang et al., 2017). Scaffold-uri din acetat de celuloza și uleiuri esențiale, printre care și cel de scorțișoară au fost analizate din punct de vedere al biocompatibilității pe două linii celulare diferite (fibroblaste și keratinocite umane) și s-a demonstrat lipsa citotoxicității acestora, prin urmare, acestea pot fi utilizate în prevenirea infecțiilor plăgilor (Liakos I et al., 2015).

Prezentarea invenției:

Invenția se referă la un bioprodus obținut prin sinteza verde a nanoparticulelor de argint în extract apos de scorțișoară (NpAg-Sco), introduse într-un bionanocompozit pe bază de alginat de sodiu și colagen tip I, extras din cozi de fitofag (*Hypophthalmichthys molitrix*). Bioprodusul se prezintă sub formă de gel transparent, solubil în medii apoase și care își păstrează aspectul de gel. Produsul are compoziția după cum urmează: alginat-glicină-colagen-200μL NpAg obținute prin sinteză verde din extras apos de scorțișoară.

Extrasul apos se obține după cum urmează: scoarța a fost măcinată, apoi 2,5 g de scorțișoară au fost adăugați în 100 ml apă deionizată, urmată de fierbere 5 minute. După răcire, extractul s-a filtrat și centrifugat (9000rpm/15 min);

Sinteza NpAg: s-a folosit soluție de nitrat de argint 10mM raport 1:10 (extract: azotat de argint); amestecul se agită la 200 rpm/min timp de 15 minute, la temperatura de 45-50°C. A fost corectat pH-ul extractului de la 5 la pH 12. Soluția coloidală a fost centrifugată la 9000

rpm/min timp de 30 minute, supernatantul a fost îndepărtat iar sedimentul s-a spălat de 3 ori cu apă deionizată, după fiecare spălare s-a realizat centrifugarea la 9000 rpm/min timp de 15 minute. După ultima spălare s-a îndepărtat apa, iar NPAg obținute au fost liofilizate.

Obținerea bionanocompozitului s-a făcut după cum urmează: Au fost utilizate la prepararea hidrogelurilor soluții de alginat (2%), colagen tip I extras din cozi de fitofag (0.01%) și soluție 1% de aloe vera (AV). Amestecul de bază a hidrogelurilor a fost realizat din AlgGli-COL-AV (baza). Raportul maselor soluțiilor a fost 6:1 (Alg:Gli) și al volumelor soluțiilor 2,4:1 (COL:AV), amestecul s-a realizat la temperatura camerei (24°C). Ulterior, la soluția de bază au fost adăugate 200μL soluție de NPAg (concentrație teoretică a AgNPs de 50 μg/ml). Omogenizarea compuşilor și formarea structurii gelificate s-a realizat prin centrifugare la 2500 rpm/5 min.

Problema tehnică. Problema tehnică pe care o rezolvă prezenta invenție este obținerea unui compus pe bază de NPAg care să nu fie citotoxic, dar care să își păstreze activitatea antibacteriană. Dificultatea acestei probleme constă în mecanismul nespecific al efectului antibacterian al sărurilor de Ag, bazat pe inducerea stressului oxidativ, inhibarea grupărilor tiol ale diverselor enzime și posibil, legare directă de ADN (Sureshababu et al., 2010, Karimi F et al., 2016), care pot afecta în egală măsură și celulele umane.

Avantajul prezentei invenții

Este raportat în literatură faptul că "sinteza verde" a NPAg, folosind extracte naturale, păstrează eficiența efectului antibacterian, la concentrații mai mici de săruri de Ag (Kiran J et al., 2016 Sathish et al., 2018). Principala intenție de întrebuințare a acestor formulări este aceea de tratare a rănilor, pentru prevenirea infecțiilor, dar acest scop pune în contact formularea de NPs cu celule umane, susceptibile și ele la efectul citotoxic al sărurilor de Ag. Avantajul prezentei invenții față de produsele deja existente constă în generarea unui biocompozit de complexitate crescută care, pe lângă NPAg obținute prin sinteză verde combină biocompuși cu activitate regenerativă asupra celulelor de piele umane normale, implicate în regenerarea rănilor. În plus, utilizarea colagenului extras din cozi de fitofag, considerate deșeuri, contribuie la revalorificarea deșeurilor provenite din procesarea produselor de pește.

Descrierea Figurilor

Figura 1. Caracterizarea nanoparticulelor de argint obținute prin sinteză verde din extras apos de scorțișoară. (a) Spectrul UV-VIS al NpAg pe termen scurt (48h) și lung (b) (21 de zile). (c) Profilul XRD al soluției coloidale de NpAg. (d). Caracterizare SEM a NpAg.

Figura 2. Caracterizarea speciilor de collagen obținute din pește. (a). Spectrele FTIR ale collagenului liofilizat obținut prin digestie enzimatică cu pepsină 800 U.I. (b). Spectrele FTIR ale collagenului liofilizat obținut prin digestie enzimatică cu pepsină 1200 U.I. (c) Spectrele de absorbție UV-VIS ale collagenului obținut prin digestie enzimatică.

Figura 3 Măsurarea viabilității fibroblastelor umane normale HS27 tratate cu diverse bionanocompozite timp de 24 și 48h. Bionanocompozitul este marcat printr-un chenar negru. S-au testat trei diluții succesive (de la stânga la dreapta 100 mg/mL, 10 mg/mL și 1 mg/mL).

Figura 4. Măsurarea aderenței fibroblastelor umane normale în prezența bionanocompozitului selectat. Aderarea a fost cuantificată prin măsurarea impedanței electrice în timp real, în prezența a 4 diluții succesive de biocompus. Se observă ca diluția de 0,1 mg/mL stimulează aderența celulelor.

Se dau în continuare câteva exemple de aplicare a invenției

Exemplul 1

Produsul poate fi folosit pentru stimularea proliferării fibroblastelor umane normale.

Viabilitatea celulară a fost măsurată folosind metoda reducerii sărurilor de tetrazoliu (MTS). Bionanocompozitul selectat a fost comparat cu celulele netratate (ctrl), cu baza de gelificare (baza) și cu alte variante de bionanocompozite (denumite V3-8), în trei diluții succesive (100 mg/mL, 10 mg/mL și 1 mg/mL). Se remarcă efectul net favorabil la 48 h al bionanocompozitului selectat asupra proliferării celulare (fig.3).

Exemplul 2. Produsul poate fi utilizat pentru stimularea aderenței fibroblastelor normale, ca prim pas în vindecarea unei răni

Fibroblaste normale dermice HS27 au fost incubate în plăci E-16 compatibile cu sistemul RTCA-DP și monitorizate din punct de vedere al aderenței la substrat timp de 2h, la fiecare 5 minute. Comparativ cu celulele netratate (ctrl), cele tratate prezintă un index mai mare de aderență la concentrația de 0,1 mg/mL (fig.4)

Bibliografie

Ahmed A.M., et al., *Effect of topical aloe vera on the process of healing of full-thickness skin burn: a histological and immunohistochemical study*, Journal of Histology & Histopathology, doi: 10.7243/2055-091X-2-3, 2015.

Albu M Georgiana, Irina Titorencu and Mihaela Violeta Ghica (November 16th 2011). Collagen-Based Drug Delivery Systems for Tissue Engineering, Biomaterials Applications for Nanomedicine, Rosario Pignatello, IntechOpen, DOI: 10.5772/22981. Available from: <https://www.intechopen.com/books/biomaterials-applications-for-nanomedicine/collagen-based-drug-delivery-systems-for-tissue-engineering>

Arunpandian B., et al., *Biomaterials based nano-applications of Aloe vera and its perspective: A review*, SC Adv., 5: 86199-86213, 2015.

Chuangang You, Qiong Li, Xingang Wang, Pan Wu, Jon Kee Ho, Ronghua Jin, Liping Zhang, Huawei Shao, Chunmao Han *Silver nanoparticle loaded collagen/chitosan scaffolds promote wound healing via regulating fibroblast migration and macrophage activation* Sci Rep. 2017 Sep 5;7(1):10489. doi: 10.1038/s41598-017-10481-0.

Gajbhiye S, Sakharwade S. 2016. Silver Nanoparticles in Cosmetics, Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications, 6:48-53.

Garg, D., Sarkar, A., Chand, P. et al. 2020. Synthesis of silver nanoparticles utilizing various biological systems: mechanisms and applications—a review. Prog Biomater. <https://doi.org/10.1007/s40204-020-00135-2>

Hashemi S.A., et al., *The Review on Properties of Aloe Vera in Healing of Cutaneous Wounds*, BioMed Research International, <https://doi.org/10.1155/2015/714216>, 2015.

Karimi, F, Somayyeh Dabbagh , Sina Alizadeh , Sadegh Rostamnia, *Evaluation of AgClNPs@SBA-15/IL nanoparticle-induced oxidative stress and DNA mutation in Escherichia coli* Appl Microbiol Biotechnol. 2016 Aug;100(16):7161-70. doi: 10.1007/s00253-016-7593-6. Epub 2016 May 21.

Kiran Jadhav, Dinesh Dhamecha , Debdutta Bhattacharya, Mrityunjaya Patil *Green and ecofriendly synthesis of silver nanoparticles: Characterization, biocompatibility studies and gel formulation for treatment of infections in burns* J Photochem Photobiol B. 2016 Feb;155:109-15. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2016.01.002. Epub 2016 Jan 6.

Liakos I, L Rizzello, H Hajiali, V Brunetti, R Carzino, P P Pompa, A Athanassiou, E Mele. *Fibrous wound dressings encapsulating essential oils as natural antimicrobial agents* J Mater Chem B . 2015 Feb 28;3(8):1583-1589. doi: 10.1039/c4tb01974a. Epub 2015 Jan 15.

Pal S., Tak YK., Song JM. 2007. Does the antibacterial activity of silver nanoparticles depend on the shape of the nanoparticle? A study of the gram-negative bacterium Escherichia coli. Appl Environ Microbiol. 27: 1712–1720.

Premkumara J, T.Sudhakara Abhishek Dhakala Jeshan Babu Shresthaa S. Krishnakumara P. Balashanmugamb *Synthesis of silver nanoparticles (AgNPs) from cinnamon against bacterial pathogens* Biocatalysis and Agricultural Biotechnology Volume 15, July 2018, Pages 311-316

Rai M., Yadav A., Gade A. 2009. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. Biotechnology Advances. 27: 76–83.

Roy A, Bulut O., Some S, Mandal A K, and Yilmaz M. D. 2019. Green synthesis of silver nanoparticles: biomolecule-nanoparticle organizations targeting antimicrobial activity, RSC Adv., 9: 2673–2702.

Tippayawat P, Phromviyo N, Boueroy P, Chompoosor A. 2016. Green synthesis of silver nanoparticles in aloe vera plant extract prepared by a hydrothermal method and their synergistic antibacterial activity, PeerJ 4: e2589; DOI 10.7717/peerj.2589.

Surjushe A et al., Aloe vera: a short review, Indian J Dermatol, 53(4): 163–166, 2008. doi: 10.4103/0019-5154.44785

Sathish Sundar Dhilip Kumar, Nicolette Nadene Houreld , Eve M Kroukamp , Heidi Abrahamse Cellular imaging and bactericidal mechanism of green-synthesized silver nanoparticles against human pathogenic bacteria J Photochem Photobiol B 2018 Jan;178:259-269. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2017.11.001. Epub 2017 Nov 3.

Schmidt, M. M., Dornelles, R. C. P., Mello, R. O., Kubota, E. H., Mazutti, M.A., Kempka, A. P. and Demiate, I. M. Collagen extraction process International Food Research Journal 23(3): 913-922 (2016)

Sureshbabu Ram Kumar Pandian, Venkataraman Deepak, Kalimuthu Kalishwaralal, Pushpa Viswanathan, Sangiliyandi Gurunathan Mechanism of bactericidal activity of silver nitrate - a concentration dependent bi-functional molecule Braz J Microbiol 2010 Jul;41(3):805-9. doi: 10.1590/S1517-83822010000300033. Epub 2010 Sep 1.

Valenzuela-Rojo DR, Lopez-Cervantes J, Sanchez-Machado DI *Tilapia (Oreochromis aureus) collagen for medical biomaterials* , 2018 doi:10.5772/intechopen.77051

Wahba E. S., Aloe vera gel phonophoresis versus silver nanoparticles phonophoresis on burn wound: a prospective randomized double-blinded trial, Bulletin of Faculty of Physical Therapy, 23(1):30-35, 2018.

Zhang X-F, Liu Z-G, Shen Wei, and Gurunathan S. 2016. Silver Nanoparticles: Synthesis, Characterization, Properties, Applications, and Therapeutic Approaches, Int. J. Mol. Sci. 17, 1534; doi:10.3390/ijms17091534.

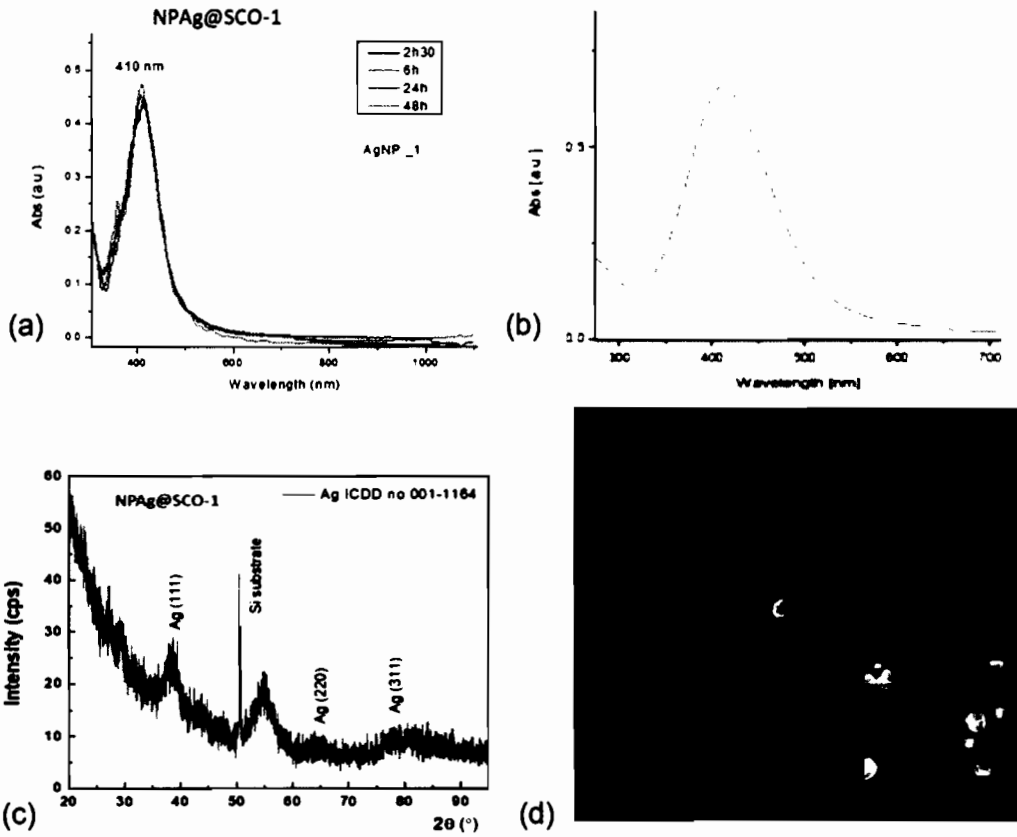
Titlu cerere brevet: "Biocompozit pe bază de colagen tip I și aloe vera, complexat cu nanoparticule de argint obținute prin sinteză verde din soluție apoasă de scorțișoară, cu efect regenerativ pe fibroblaste umane din piele"

Revendicări

1. Un bioprodus obținut prin sinteza verde a nanoparticulelor de argint în extract apos de scorțișoară (NpAg-Sco), caracterizat prin aceea că are o proporție dată de alginat/colagen tip I/aloe vera/ NpAg-Sco și prin aceea că este necesară o anumită concentrație pentru a exercita un efect biologic favorabil asupra celulelor normale ale pielii
2. Bioprodusul se prezintă sub formă de gel transparent, solubil în medii apoase și care își pastrează aspectul de gel la o concentrație de 1%

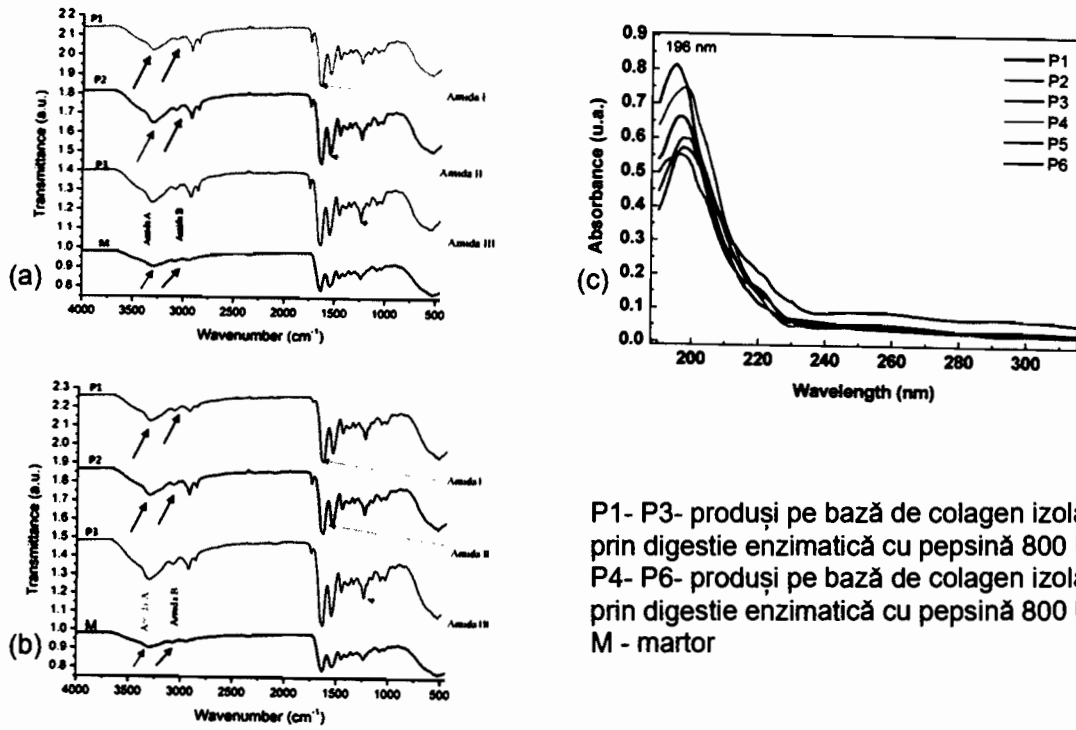
35
34

Figura 1



34
33

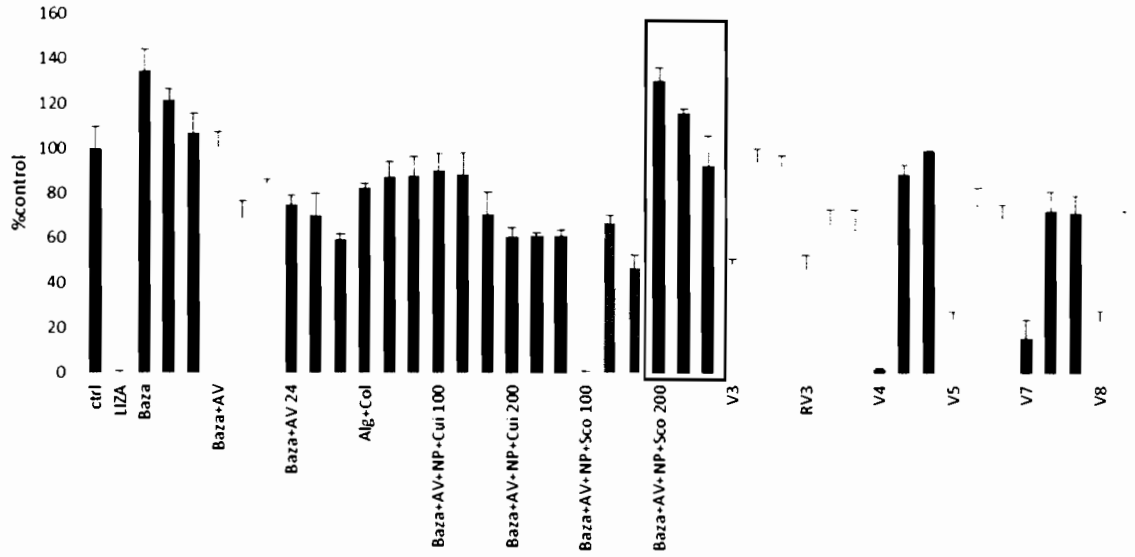
Figura 2



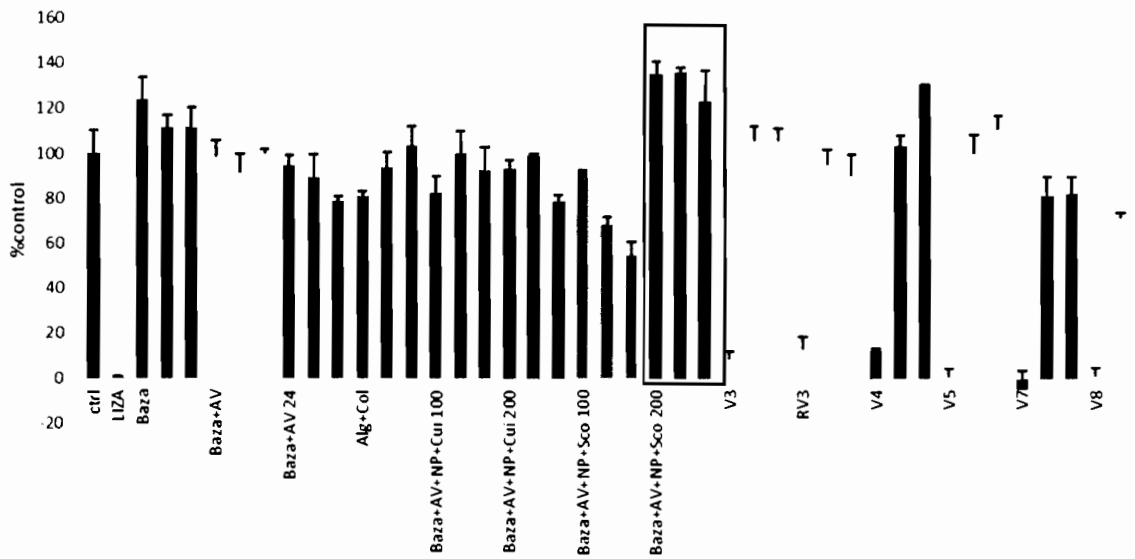
P1- P3- produși pe bază de collagen izolați prin digestie enzimatică cu pepsină 800 U.I.
 P4- P6- produși pe bază de collagen izolați prin digestie enzimatică cu pepsină 800 U.I.
 M - martor

Figura 3

Viabilitatea fibroblastelor HS 27 tratate cu bionanocompozite-gel-24h



Viabilitatea fibroblastelor HS 27 tratate cu bionanocompozite-gel-48h



32
31

Figura 4

