



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2022 00759

(22) Data de depozit: 23/11/2022

(41) Data publicării cererii:
30/05/2024 BOPI nr. 5/2024

(71) Solicitant:
• INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU
FIZICA LASERILOR, PLASMEI ȘI
RADIĂȚIEI - INFLPR, STR. ATOMIȘTIILOR
NR. 409, MĂGURELE, IF, RO

(72) Inventatori:
• GRUMEZESCU VALENTINA,
BD.NICOLAE GRIGORESCU, NR.5, BL.M4,
SC.5, AP.88, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B,
RO;
• GHERASIM OANA, STR.LINIȘTEI, NR.78,
SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO

(54) **REȚETĂ DE ÎMBUNĂTĂȚIRE A SUPRAFEȚEI
DISPOZITIVELOR IMPLANTABILE**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere de nanostructuri complexe biocompatibile și non - citotoxice de tip core/shell Fe_3O_4 SiO_2 , în scopul îmbunătățirii suprafeței dispozitivelor implantabile, respectiv a cateterelor. Procedeu conform invenției presupune conjugarea *in situ* a moleculelor fitochimice pe suprafața nanoparticulelor magnetice fără a necesita activare chimică suplimentară sau utilizarea de agenți intermediari de

legare și include o singură etapă de sinteză, care constă în prepararea unei soluții de precursori metalici, Fe^{2+} : Fe^{3+} în raport molar 1 : 2, și a unei soluții amoniacale de concentrație 10% având un conținut de 0,20% eugenol și 3 ml tetraetil ortosilicat (TEOS).

Revendicări: 1

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.	a 2022 ep 459
Data depozit	23-11-2022.

DESCRIEREA PROPRIU-ZISĂ A INVENȚIEI

Rețetă de îmbunătățire a suprafeței dispozitivelor implantabile

elaborată de

Valentina Grumezescu, Oana Gherasim

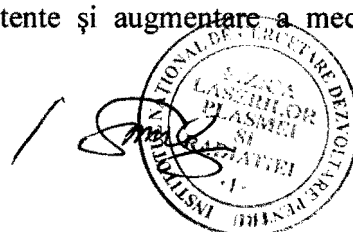
Afilier

Institutul Național pentru Fizica Laserilor, Plasmei și Radiației, Str. Atomiștilor 409, Măgurele,
Ilfov

Prezenta invenție se referă la o rețetă pentru îmbunătățirea suprafeței dispozitivelor implantabile pe bază de nanostructuri complexe, sub formă de acoperire, în scopul obținerii de suprafețe nanostructurate biocompatibile și non-citotoxice, cu efecte inhibitorii asupra dezvoltării și maturării biofilmelor microbiene oportuniste și – implicit – cu efecte restrictive asupra ocurenței infecțiilor asociate, având aplicație directă în modularea interacțiilor interfaciale dintre organismul gazdă și dispozitivele medicale de tipul cateterelor.

În cazul pacienților cu afecțiuni critice sau patologii asociate cu malnutriția și terapia de substituție, managementul clinic implică cateterizarea, aceasta reprezentând o alternativă necesară pentru furnizarea suportului nutrițional și administrarea tratamentului medicamentos. Ca urmare a susceptibilității ridicate la fenomene de contaminare și colonizare microbiană, dispozitivele utilizate reprezintă o sursă de contactare a infecțiilor nosocomiale, fiind implicit responsabile de ocurența complicațiilor infecțioase moderate și severe [1,2].

Modularea activității antimicrobiene a unor astfel de dispozitive biomedicale – transpusă prin inducerea sau potențarea de efecte biostatice sau / și biocide, concomitent cu neperturbarea proceselor fiziologice ale celulelor umane normale – poate fi realizată prin îmbunătățirea suprafeței biomaterialelor și dispozitivelor implantabile. Fabricarea unor astfel de platforme cu efecte antiinfecțioase reprezintă un **deziderat al actului medical modern** și constituie o alternativă a antibioterapiei clasice – caracterizată de administrarea sistemică a unor doze medicamentoase ridicate și însoțită, deseori, de efecte secundare sau adverse, precum și de ineficiență terapeutică asupra speciilor microbiene rezistente și **augmentare a mecanismelor**



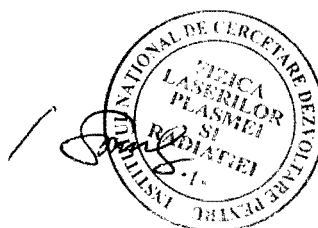
argint / aur [17], pentru diagnostic medical și terapie țintită. De asemenea, platforme destinate tratamentului medicamentos direcționat și controlat, sau ingineriei țesuturilor dure, au fost dezvoltate prin încorporarea nanoparticulelor de magnetită în formulări pe bază de polimeri sintetici [18] sau naturali [19].

Sisteme înalt biocompatibile, eficiente împotriva dezvoltării planctonice și sesile a microorganismelor patogene, au fost obținute prin funcționalizarea nanoparticulelor de magnetită cu principii fitochimice [20,21] sau cu medicamente de sinteză [22,23]. Mai mult, peliculizarea dispozitivelor biomedicale de uz general cu astfel de nanostructuri s-a dovedit o strategie eficientă privind inhibiția contaminării și colonizării microbiene [24,25].

Considerând protocolalele extrem de costisitoare și de lungă durată implicate în dezvoltarea și evaluarea de noi agenți medicamentoși, revalorificarea principiilor fitochimice (definite cu soluții hidroalcoolice, soluții uleioase, oleorășini și uleiuri volatile derivate din diferite părți ale plantelor) cu activitate antimicrobiană oferă o **alternativă eficientă și sustenabilă** privind fabricarea de noi formulări, biomateriale și dispozitive medicale cu eficiență terapeutică superioară.

Nanoparticulele de magnetită funcționalizată cu eugenol obținute prin utilizarea protocolului din acest brevet de invenție reprezintă candidați promițători pentru terapia anti-infecțioasă. **Noutatea protocolului** utilizat în sinteza acestor nanostructuri constă în conjugarea directă a compusului organic la suprafața particulelor oxidice, fără activare chimică suplimentară și fără utilizare de agenți intermediari de legare. **Avantajele protocolului** de sinteză propus, reprezentând o versiune modificată a metodologiei convenționale de sinteză chimică, includ prețul de cost redus al materiilor prime, disponibilitatea și non-toxicitatea agentului de funcționalizare, reproductibilitatea și randamentul ridicat privind produsul de sinteză.

Eugenolul este un derivat fenolic cu efecte antimicrobiene [26,27,28] și antitumorale [29,30], izolat majoritar din uleiul esențial de cuișoare (*Syzygium aromaticum*). Activitatea anti-patogenică a eugenolului este datorată structurii fenolice (abundența grupărilor hidroxil determină inhibarea enzimatică la nivelul membranei celulare și inducerea stresului oxidativ prin generarea de specii reactive de oxigen) și naturii hidrofobe (facilitează penetrarea stratului lipopolizaharidic al membranei celulare) [31,32]. Aceste caracteristici sunt responsabile și pentru efecte terapeutice sinergice, în cazul tratamentului combinat [33,34]. Mai mult, eugenolul și derivații acestuia prezintă eficiență asupra comunităților microbiene organizate în biofilme



patogene de virulență, persistență și infectivitate. În particular, sporirea performanțelor clinice ale dispozitivelor medicale prin intermediul acoperirilor nanostructurate eficiente terapeutic reprezintă o direcție atractivă a cercetării mondiale [3,4].

Noutatea studiului este dată de optimizarea protocolului privind sinteza într-o singură etapă a nanostructurilor complexe pe bază de magnetită (Fe_3O_4), eugenol (E) și tetraetil ortosilicat (TEOS), în scopul dezvoltării de acoperiri pe bază de particule nanodimensionate de magnetită funcționalizată cu principii bioactive și modificate cu silice ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{E}@\text{TEOS}$), destinate prevenirii și limitării fenomenelor de contaminare și colonizare microbiană a suprafeței cateterelor.

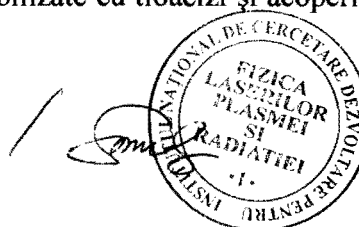
Optimizarea anti-infecțioasă a dispozitivelor medicale prin îmbunătățirea suprafețelor implantabile cu nanosisteme oxidice oferă avantaje multiple, incluzând activitatea anti-patogenică intrinsecă [5,6], proprietățile datorate nanodimensionalității și versatilitatea impresionantă de derivatizare, conjugare și biofuncționalizare [7,8].

Spre exemplu, conjugarea fluorochinolonelor prin intermediul grupărilor tiolice la suprafața nanosistemelor oxidice reprezintă o abordare eficientă privind eradicarea bacteriilor persistente și managementul patologiilor infecțioase asociate dispozitivelor medicale, inclusiv catetere [9]. Vizând aceeași aplicație clinică, a fost raportată eficacitatea multistraturilor de oxid de titan [10] și a nanocompozitelor pe bază de oxid de magneziu co-dopat cu ioni de zinc și calciu [11], precum și cea a texturării suprafeței obturatoarelor cateterelor urinare utilizând o compoziție nanostructurată complexă ce conține oxid de mangan și oxid de zinc [12].

Bioactivitatea nanoparticulelor de magnetită (Fe_3O_4), incluzând efectele antimicrobiene și antitumorale intrinseci, presupune evenimente corelate cu nanodimensionalitatea acestora, precum perturbarea mecanismelor celulare vitale prin interacțiunea cu ionii metalici eliberați și / sau cu speciile chimice reactive formate, dar și distrugerea celulelor prin deteriorarea mecanică sau degradarea indusă termic (hipertermie magnetică) a acestora [13,14].

Versatilitatea chimiei de suprafață a nanoparticulelor de Fe_3O_4 oferă posibilități impresionante de derivatizare și funcționalizare, aspect important pentru dezvoltarea de noi formulări și sisteme cu eficiență farmacoterapeutică.

La nivel național, au fost brevetate protocole privind sinteza de particule magnetice nanodimensionate stabilizate cu acid citric și modificate cu carboximetilceluloză [15], stabilizate cu glucoză și acoperite cu strat nanometric de aur [16], sau stabilizate cu tioacizi și acoperite cu



[35,36]. Acțiunea antitumorală a eugenolului implică interceptarea mecanismelor celulare de semnalizare și se manifestă prin afectarea dezvoltării celulelor maligne, inhibiția malignizării și metastazării celulare, acțiunea pro-inflamatorie și pro-apoptotică [37,38,39]. Totodată, efectele anti-inflamatorii și anti-oxidante [40,41,42] induse de acest fenilpropanoid reprezintă aspecte esențiale în dezvoltarea de formulări farmacoterapeutice sigure și eficiente.

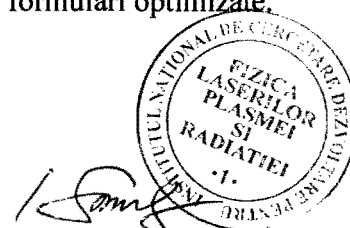
Considerând rolul de agent stabilizator al miezului anorganic asupra proprietăților fizicochimice și volatilității eugenolului, dar și rolul de agent stabilizator, anti-oxidant și citomodulator al învelișului organic asupra magnetitei, aplicarea prezentului protocol de sinteză a nanostructurilor pe bază de Fe_3O_4 și eugenol oferă o **soluție bidirecțională pentru obținerea de formulări sigure și eficiente farmacoterapeutice**.

Modificarea suprafeței nanoparticulelor de magnetită utilizând rețele de silice (SiO_2) constituie o abordare de real interes a cercetării internaționale, realizată cu scopul de a reduce aglomerarea, de a preveni fenomenele oxidative, de a îmbunătăți stabilitatea și dispersia în medii apoase, de a modula compatibilitatea și specificitatea interacțiunilor cu structurile biologice [43,44].

Conjugarea silicei la suprafața nanoparticulelor magnetice poate fi realizată utilizând un protocol simplu, ieftin și eficient de hidroliză a tetraetil ortosilicatului (TEOS) în mediu alcoolic și în prezența unui catalizator alcalin [45,46], acesta fiind frecvent implicat în fabricarea de structuri silicatică mezoporoasă. Dimensiunea, morfologia, tipul și microstructura porozității rețelelor de silice pot fi experimental ajustate prin optimizarea parametrilor de sinteză (tipul precursorilor, temperatura și pH-ul reacției, tipul și concentrația agenților surfactanți) [47,48].

Aria de suprafață impresionantă, porozitatea bine-definită, uniformă și controlabilă, și bioactivitatea excelentă a silicei reprezintă aspecte esențiale pentru dezvoltarea de platforme și dispozitive farmacoterapeutice. Datorită versatilității compoziționale și microstructurale, rețelele de silice permit încărcarea sau imobilizarea diferitelor principii bioactive, oferind posibilitatea livrării specifice și selective și a eliberării țintite și controlate a acestora [49,50].

Pe plan național, platforme pe bază de silice încărcate cu principii fitochimice și încapsulate în matrice polizaharidică [51,52] sau polizaharidică/proteică [53] au fost propuse pentru aplicații farmacologice și cosmetice. De asemenea, au fost brevetate protocele de sinteză a unor rețele mezoporoase de silice ce au determinat modularea profilului de eliberare a antibioticelor [54] și chimioterapicelor [55], contribuind la dezvoltarea de formulări optimizate.



Răspunsul modulabil al nanoparticulelor de magnetită la aplicarea unui câmp magnetic extern și solubilizarea SiO_2 în medii slab acide sau cu dezechilibre metabolice (cum este cazul compartimentelor endolipozomale celulare, al inflamațiilor locale, al infecțiilor microbiene și al micromediului tumoral) constituie aspecte fundamentale în fabricarea de platforme farmacoterapeutice avansate și inteligente [56,57,58].

Spre exemplu, utilizarea TEOS pentru acoperirea miezului magnetic oferă o posibilități multiple privind conjugarea ulterioară de unități monomere, cu scopul obținerii de nanocompozite dendritice auto-asamblate prin activare magnetică [59]. Nanosisteme magnetice modificate cu rețele mezoporoase și conjugate cu biomolecule pot fi utilizate în fabricarea de platforme multifuncționale pentru detecția specifică și selectivă a biomarkerilor funcționali, inflamatori sau hormonală [60], în vreme ce conjugarea biomoleculelor de nanostructuri pe bază de silice și nanoparticule magnetice determină îmbunătățirea contrastului în imagistica prin rezonanță magnetică [61,62].

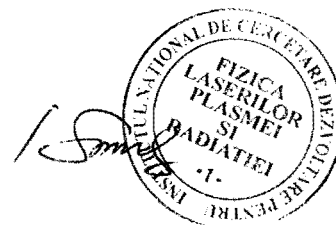
Soluționarea propusă în prezenta invenție constă în optimizarea protocolului privind sinteza într-o singură etapă a nanostructurilor complexe de tip *core/shell* pe bază de Fe_3O_4 , principii fitochimice (eugenol) și tetraetil ortosilicat (TEOS), cu scopul dezvoltării de acoperiri nanostructurate cu efecte inhibitorii asupra contaminării și colonizării microbiene a suprafeței cateterelor.

Protocol:

Utilizând o variantă modificată a protocolului de co-precipitare, nanoparticule magnetice funcționalizate cu eugenol și modificate cu silice au fost sintetizate, într-o singură etapă, aplicând rețeta de mai jos:

- prepararea soluției precursorare ($\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ și FeCl_3 , în raport molar 1:2)
- prepararea mediului de precipitare (soluție amoniacală 10% cu conținut de 0,20% eugenol și aport variabil de TEOS – 1, 2, 2.5, 3 și 3.5 mL)
- adăugarea în picătură și sub agitare magnetică a suspensiei organice peste soluția precursorare
- separarea magnetică, spălarea și uscarea în condiții inerte a produsului final

Noutatea protocolului este dată de obținerea nanosistemelor cu structură de tip *core/shell*, pe bază de magnetită funcționalizată și silice, utilizând o versiune optimizată a metodologiei convenționale de sinteză chimică. **Avantajele protocolului de sinteză propus**



includ: conjugarea agentului organic la suprafața particulelor oxidice fără activare chimică prealabilă a suprafeței sau cuplare de agenți intermediari de legare; formarea nanosistemelor cu structură *core/shell* într-o singură etapă; prețul de cost redus al materiilor prime; disponibilitatea și non-toxicitatea agentului de funcționalizare; reproductibilitatea și randamentul ridicat privind produsul de sinteză.

În urma studiului efectuat de către echipa de cercetare s-a dovedit că rețeta cu conținut de 3 mL TEOS a determinat cel mai scăzut grad de aglomerare inter-particulă, dar și îmbunătățirea vizibilă a stabilității dispersiei nanostructurilor. Studii internaționale de specialitate raportează rezultate comparabile privind obținerea de structuri stabile și cu distribuție dimensională îngustă de tipul $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$, însă doar în prezența de lubrifianți și surfactanți.

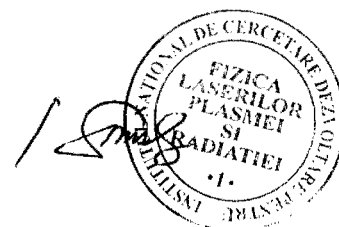
Utilizând o tehnică de procesare laser, nanostructurile rezultate prin aplicarea protocolului optimizat de sinteză au fost transferate sub formă de acoperiri pe suprafața dispozitivelor implantabile. Avantajele tehnicii laser utilizate, susținute și de rezultatele din prezentul studiu, includ: optimizarea facilă a parametrilor de procesare laser; transferul stoechiometric și eficient al materialelor anorganice și organice; obținerea de acoperiri continue și omogene din punct de vedere compozițional și microstructural, de grosime nanometrică.

Modificarea suprafeței cateterelor cu acoperiri de nanostructuri $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{E}@\text{TEOS}$ a determinat limitarea semnificativă a etapelor de formare și dezvoltare a biofilmelor bacteriene asociate speciilor Gram-pozitive și Gram-negative, concomitent cu dezvoltarea normală a fibroblastelor dermale și lipsa efectelor proinflamatorii. Rezultatele testelor *in vitro* au validat potențialul de aplicare a acoperirilor nanostructurate în scopul sporirii performanțelor biofuncționale ale dispozitivelor medicale de tipul cateterelor.

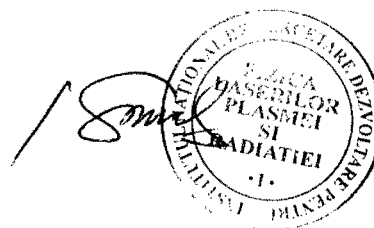


Referințe bibliografice

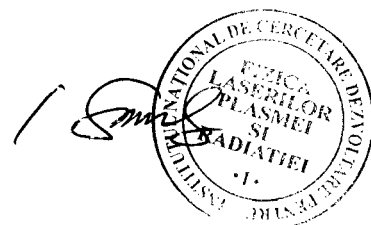
- 1 Cartelle *et al.*, Advances in Nanotechnology as an Alternative against Superbugs. JSM Chem. 2014, 2(2), 1011.
- 2 Parker *et al.*, Neonatal Feeding Tube Colonization and the Potential Effect on Infant Health: A Review. Front. Nutr. 2022, 9, 775014.
- 3 Singha *et al.*, A Review of the Recent Advances in Antimicrobial Coatings for Urinary Catheters. Acta Biomater. 2017, 50, 20-40.
- 4 Gherasim *et al.*, Nanoarchitectonics prepared by laser processing and their biomedical applications. Book chapter in: Grumezescu, A.M. (Ed.); Nanoarchitectonics in Biomedicine (William Andrew) 2019, 23-53.
- 5 Gabrielyan *et al.*, Comparable antibacterial effects and action mechanisms of silver and iron oxide nanoparticles on Escherichia coli and Salmonella typhimurium. Sci. Rep. 2020, 10(1), 13145.
- 6 Song *et al.*, Cationic and Anionic Antimicrobial Agents Co-Templated Mesostructured Silica Nanocomposites with a Spiky Nanotopology and Enhanced Biofilm Inhibition Performance. Nano-Micro Lett. 2022, 14, 83.
- 7 Fernandes Cardoso *et al.*, Advances in Magnetic Nanoparticles for Biomedical Applications. Adv. Healthc. Mater. 2018, 7(5), 1700845.
- 8 Zhou *et al.*, Chemically engineered mesoporous silica nanoparticles-based intelligent delivery systems for theranostic applications in multiple cancerous/non-cancerous diseases. Coord. Chem. Rev. 2022, 452, 214309.
- 9 Santa Maria *et al.*, Functionalized nanoparticles and their use in treating bacterial infections. US2022339293A1, 2022.
- 10 Webster *et al.*, Titanium Dioxide Coatings for Medical Devices Made by Atomic Layer Deposition. WO2020146840A1, 2020.
- 11 Franco *et al.*, Antimicrobial biocompatible co-doped magnesium oxide nanocomposite compositions. US2022279794A1, 2022.
- 12 Challa, An anti-microbial coated urethral plug for cauti reduction. WO2021118807A1, 2021.
- 13 Rodrigues *et al.*, Antimicrobial magnetic nanoparticles based-therapies for controlling infectious diseases. Int. J. Pharm. 2019, 555, 356-367.
- 14 Moacă *et al.*, Preclinical Aspects on Magnetic Iron Oxide Nanoparticles and Their Interventions as Anticancer Agents: Eucleation, Apoptosis and Other Mechanism. Book chapter in: Shatokha, V. (Ed.); Iron Ores and Iron Oxide Materials (InTech), 2017, 229-254.
- 15 Samoilă *et al.*, Procedeu de obținere de magnetită funcționalizată cu carboximetilceluloză (CMC) ca substanță de contrast pentru imagistică MRI/THz. RO134224 (A2) — 2020-06-30.
- 16 Iancu *et al.*, Procedeu de obținere de nanoparticule cu miez de magnetită și înveliș de aur stabilizate cu glucoză. RO134304 (A0) — 2020-07-30.
- 17 Fikai *et al.*, Sisteme multifuncționale de tip magnetită/tioacizi/Ag sau Au, utilizate pentru diagnoză și tratamentul dirijat al cancerului. RO129824 (A2) — 2014-10-30.
- 18 Chiriac *et al.*, Procedeu de sinteză a unui compozit magnetic. RO130243 (A2) — 2015-05-29.
- 19 Zaharia, C.; Gălățeanu, B.; Vasile, E.; Stănescu, P.O. biocompozite pe bază de fibroină din mătase naturală și nanoparticule magnetice cu aplicații în ingineria țesutului osos, și procedeu de obținere a acestora. RO133130 (A2) — 2019-03-29.
- 20 Mousavi *et al.*, Green synthesis of supermagnetic Fe₃O₄-MgO nanoparticles via nutmeg essential oil toward superior anti-bacterial and anti-fungal performance. J. Drug Deliv. Sci. Technol. 2019, 54, 101352.
- 21 Mohammed *et al.*, Eugenol-functionalized magnetite nanoparticles modulate virulence and persistence in pseudomonas aeruginosa clinical strains. Molecules 2021, 26(8), 2189.
- 22 Fikai *et al.*, Antibiofilm coatings based on PLGA and nanostructured cefepime-functionalized magnetite. Nanomaterials 2018, 8(9), 633.
- 23 Caciandone *et al.*, Magnetite Nanoparticles Functionalized with Therapeutic Agents for Enhanced ENT Antimicrobial Properties. Antibiotics 2022, 11, 623.
- 24 Grumezescu *et al.*, Antimicrobial applications of maple processed coatings based on plga and lincomycin functionalized magnetite nanoparticles. Appl. Surf. Sci. 2019, 484, 587-599.
- 25 Gherasim *et al.*, MAPLE coatings embedded with essential oil-conjugated magnetite for anti-biofilm applications. Materials 2021, 14(7), 1612.
- 26 Pinheiro *et al.*, Semisynthetic Phenol Derivatives Obtained from Natural Phenols: Antimicrobial Activity and Molecular Properties. J. Agric. Food Chem. 2018, 66, 323-330.
- 27 Marchese *et al.*, Antimicrobial activity of eugenol and essential oils containing eugenol: A mechanistic viewpoint. Crit. Rev. Microbiol. 2017; 43:668-689.



- 28 Rathinam *et al.*, Eugenol exhibits anti-virulence properties by competitively binding to quorum sensing receptors. *Biofouling* 2017, 33, 624-639.
- 29 Zari *et al.*, Anticancer Properties of Eugenol: A Review. *Molecules* 2021, 6(26), 23.
- 30 Begum *et al.*, A comprehensive and systematic review on potential anticancer activities of eugenol: From pre-clinical evidence to molecular mechanisms of action. *Phytomedicine* 2022, 107, 154456.
- 31 Perugini Biasi-Garbin *et al.*, Effect of Eugenol against *Streptococcus agalactiae* and Synergistic Interaction with Biologically Produced Silver Nanoparticles. *Evid. Based Complement. Altern. Med.* 2015, 2015, 1-8.
- 32 Da Silva *et al.*, Eugenol derivatives: Synthesis, characterization, and evaluation of antibacterial and antioxidant activities. *Chem. Cent. J.* 2018, 12, 34-42.
- 33 Wang *et al.*, Synergistic effect of eugenol with Colistin against clinical isolated Colistin-resistant *Escherichia coli* strains. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* 2018, 7, 17.
- 34 Jafri *et al.*, Synergistic interaction of eugenol and antimicrobial drugs in eradication of single and mixed biofilms of *Candida albicans* and *Streptococcus mutans*. *AMB Express* 2020, 10, 185.
- 35 Qian *et al.*, Antimicrobial activity of eugenol against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and its effect on biofilms. *Microb. Pathog.* 2019, 139, 103924.
- 36 Olszewska *et al.*, The Effects of Eugenol, Trans-Cinnamaldehyde, Citronellol, and Terpineol on *Escherichia coli* Biofilm Control as Assessed by Culture-Dependent and -Independent Methods. *Molecules* 2020, 25, 2641.
- 37 Abdullah *et al.*, Anti-metastatic and anti-proliferative activity of eugenol against triple negative and HER2 positive breast cancer cells. *BMC Complement. Altern. Med.* 2018, 18(1), 1-11.
- 38 Mishra *et al.*, Co-delivery of eugenol and dacarbazine by hyaluronic acid-coated liposomes for targeted inhibition of survivin in treatment of resistant metastatic melanoma. *Pharmaceutics* 2019, 11(4), 163.
- 39 Petrocelli *et al.*, Molecules present in plant essential oils for prevention and Treatment of Colorectal Cancer (CRC). *Molecules* 2021, 26(4), 885.
- 40 de Araújo Lopes *et al.*, Eugenol as a Promising Molecule for the Treatment of Dermatitis: Antioxidant and Anti-inflammatory Activities and Its Nanoformulation. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018, 2018, 8194849.
- 41 Magalhães *et al.*, The anti-inflammatory and anti-oxidative actions of eugenol improve lipopolysaccharide-induced lung injury. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2019, 259, 30-36.
- 42 Anjum *et al.*, Novel derivatives of eugenol as potent anti-inflammatory agents via PPAR γ agonism: rational design, synthesis, analysis, PPAR γ protein binding assay and computational studies. *RSC Adv.* 2022, 12, 16966-16978.
- 43 Popescu *et al.*, Recent advances in magnetite nanoparticle functionalization for nanomedicine. *Nanomaterials* 2019, 9(12), 1791.
- 44 Mihai *et al.*, Magnetite nanoparticles and essential oils systems for advanced antibacterial therapies. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21(19), 7355.
- 45 Furlan *et al.*, Water as the Solvent in the Stober Process for Forming Ultrafine Silica Shells on Magnetite Nanoparticles. *ACS Sustainable Chem. Eng.* 2019, 7(18), 15578-15584.
- 46 Nikmah *et al.*, Synthesis and Characterization of Fe₃O₄/SiO₂ nanocomposites. *IOP Conf. Ser. Earth Environ. Sci.* 2019, 276, 012046.
- 47 Narayan *et al.*, Mesoporous silica nanoparticles: A comprehensive review on synthesis and recent advances. *Pharmaceutics* 2018, 10, 118.
- 48 Ghosh *et al.*, Mesoporous Silica Based Nanostructures for Bone Tissue Regeneration. *Front. Mater.* 2021, 8, 213.
- 49 Rastegari *et al.*, An Update on Mesoporous Silica Nanoparticle Applications in Nanomedicine. *Pharmaceutics* 2021, 13, 1067.
- 50 Sábio *et al.*, Exploiting mesoporous silica nanoparticles as versatile drug carriers for several routes of administration. *Micropor. Mesopor. Mater.* 2021, 312, 110774.
- 51 BIOTEHNOS S.A. Compozit pe bază de silice mezoporoasă cu extracte naturale, și procedeu de sinteză. RO134026 (A2) — 2020-04-30.
- 52 Păun *et al.*, Biovector - complex de membrane dublu strat și principii bioactive cu efect antiinflamator, antimicrobian și cicatrizant. RO132969 (A2) — 2018-12-28.
- 53 Oprea *et al.*, Compoziție bioactivă pentru vindecarea rănilor superficiale. RO133820 (A0) — 2020-01-30.
- 54 Berger *et al.*, Materiale compozite ce conțin silice mezoporoasă, substanță biologic activă și un agent de control al eliberării, procedeu de obținere și aplicații ale acestora ca sisteme cu eliberare controlată. RO131769 (A0) — 2017-04-28.
- 55 Ochiuz *et al.*, Procedeu de preparare pentru formulări farmaceutice semisolide topice, cu proprietăți de eliberare modificată a substanței active. RO133126 (A2) — 2019-03-29.



-
- 56 Park *et al.*, Functionalised mesoporous silica nanoparticles with excellent cytotoxicity against various cancer cells for pH-responsive and controlled drug delivery. *Mater. Des.* 2019, 184, 108187-108197.
- 57 Peralta *et al.*, Synthesis and *in vitro* testing of thermoresponsive polymer-grafted core-shell magnetic mesoporous silica nanoparticles for efficient controlled and targeted drug delivery. *J. Colloid Interface Sci.* 2019, 544, 198-205.
- 58 Shin *et al.*, Silica-coated magnetic nanoparticles induce glucose metabolic dysfunction *in vitro* via the generation of reactive oxygen species. *Arch. Toxicol.* 2019, 93, 1201-1212.
- 59 Lee *et al.*, Magnetic nanocomposite materials suitable for magnetic localized polymerisation of an anaerobic adhesive. WO2022115039A1, 2022.
- 60 Ward *et al.*, Magnetic particle-based immunoassay and methods of using the same. US2021389313A1, 2021.
- 61 Araki *et al.*, Paramagnetic nanoparticles, manufacturing method and use thereof with magnetic resonance imaging contrast. WO2021189121A1, 2021.
- 62 Volokhova, Metal-based core nanoparticles, synthesis and use. WO2021144006A1, 2021.



REVENDICĂRI

1. Rețetă de fabricare a unei acoperiri pentru îmbunătățirea suprafeței cateterelor ce are la bază nanostructuri *core/shell* de Fe_3O_4 , eugenol și tetraetil ortosilicat (TEOS), folosind un volum optim de 3 mL TEOS.

