



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2016 00514

(22) Data de depozit: 20/07/2016

(41) Data publicării cererii:
30/01/2018 BOPI nr. 1/2018

(71) Solicitant:
• UNIVERSITATEA "BABEȘ-BOLYAI" DIN
CLUJ-NAPOCA,
STR. MIHAIL KOGĂLNICEANU NR. 1,
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO

(72) Inventatori:
• MAGYARI KLARA-DOROTTYA,
STR. DONATH NR. 105, AP. 73,
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;

• NAGY-SIMON TIMEA, STR. MALNAȘ
NR. 25, COVASNA, CV, RO;
• LAZĂR ADRIANA, ALEEA BĂLEA
NR. 20-22, AP. 19, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
• BAIA GHEORGHE-LUCIAN,
STR. L. REBREANU NR. 17A, AP. 10,
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO

(54) STICLE BIOACTIVE POROASE DOPATE
CU NANOPARTICULE DE AUR

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu pentru obținerea unor sticle silicatic bioactive poroase, dopate cu nanoparticule de aur utilizate în ingineria tisulară. Procedeu conform invenției constă în prepararea nanoparticulelor de aur și învelirea lor în copolimer bloc, prepararea sticlelor dopate cu nanoparticule de aur învelite în copolimer bloc prin metoda sol-gel, maturarea gelului rezultat timp de 1...9 zile, uscarea la o temperatură de

50...140°C, tratarea termică a xerogelului rezultat la temperatura de 300...800°C, din care se obțin sticle bioactive, biocompatibile și cu viabilitate celulară îmbunătățită.

Revendicări: 5
Figuri: 14



Descrierea invenției

Prezenta invenție cu titlul **Sticle silicatică bioactive poroase dopate cu nanoparticule de aur** se referă atât la procedeele de obținere a sticlelor cât și la testarea cu succes a funcționalității compozitelor ca materiale bioactive, biocompatibile și cu viabilitate îmbunătățită. În plus, nanoparticulele de Au își păstrează proprietățile și după înglobarea lor în matricea de sticlă, iar dimensiunea acestora poate fi controlată. Invenția este aplicabilă ca material bioactiv și material biocompatibil în ingineria tisulară. Nanoparticulele de aur sferice cu diametre mai mici de 5 nm sunt toxice pentru celule deoarece penetrează cu ușurință peretele celulelor provocând moartea lor, după cum a fost descris de Uhn Lee, Chan-Jong Yoo, Yong-Jung Kim, and Young-Mi Yoo in *Biosci Bioeng* (2015). De aceea este indicat ca nanoparticulele de aur în globate în sticlă să aibă diametrul de peste 10 nm. S-a dovedit faptul că prin introducerea atomilor de Au în sticla preparată prin metoda sol-gel folosind acid cloroauric ($\text{HauCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) se pot obține nanoparticule de aur cu diametru de peste 25 nm, dar apar și speciile de ioni de aur cum sunt Au^{n+} ($n=1$ sau 3) și Au^0 în formă de atomi izolați, după cum a fost descris de G. Lusvardi, G. Malavasi, V. Aina, L. Bertinetti, G. Cerrato, G. Magnacca, C. Morterra și L. Menabue în *Langmuir* (2010) și S. Simon, R. Ciceo-Lucacel, T. Radu, L. Baia, O. Ponta, A. Iepure și V. Simon în *J Mater Sci: Mater in Med* (2012).

Noutatea invenției constă în înglobarea nanoparticulelor de aur în matricea poroasă de sticlă silicatică bioactivă, biomaterialul rezultat având proprietăți de bioactivitate, biocompatibilitate și viabilitate îmbunătățite. Procedeele de înglobare a nanoparticulelor de Au a constat în învelirea nanoparticulelor de Au cu un copolimer bloc, care ulterior a fost utilizat ca precursor în procesul de preparare sol-gel, iar în final, au fost eliminate componentele organice.

Avantajele utilizării sticlelor obținute pentru aplicații în biomedicină, conform patentului de față, sunt următoarele:

- pătrunderea proprietăților nanoparticulelor de aur după introducerea în sticlă;
- bioactivitatea materialelor obținute permite utilizarea lor în ingineria tisulară;
- materialul compozit obținut este biocompatibil și prezintă o viabilitate crescută;
- aceste materiale au proprietatea de a fi funcționalizate cu molecule specifice;
- ca material biocompatibil pot fi utilizate în ingineria tisulară cu aplicații specifice.

În Exemplul 1 sunt prezentați parametrii de sinteză ai unor sticle cu conținut de nanoparticule de aur, analizarea lor din punct de vedere structural și morfologic, iar în Exemplele 2-4 sunt prezentate testele de bioactivitate, a proprietății de funcționalizare și a biocompatibilității unor sticle cu conținut de nanoparticule de aur. Pentru a vedea dimensiunea și forma nanoparticulelor coloidale de Au și a nanoparticulelor învelite în copolimer bloc au fost înregistrate spectre de absorbție în ultraviolet și vizibil precum și imagini de microscopie electronică de transmisie (TEM). Rezultatele obținute au fost ulterior comparate cu aceleași tipuri de rezultate obținute pe sticle dopate cu Au, pentru a se urmări dacă se produc schimbări în dimensiunea și sau forma nanoparticulelor de Au după înglobarea în matricea de sticlă.

Spectrele de absorbție electronică ale nanoparticulelor coloidale de Au au fost înregistrate cu spectrometrul Jasco V-670 UV-Viz-NIR cu o rezoluție spectrală de 1 nm. Înregistrarea spectrelor de absorbție electronică ale sticlelor dopate cu nanoparticulele de Au au fost înregistrate cu spectrometrul UV-Viz Analytic Jena Specord 250 plus cu o rezoluție spectrală de 2 nm. Imaginile TEM au fost înregistrate cu microscop electronic cu transmisie de înaltă rezoluție Tecnai F20 XTWIN cu emisie în câmp, echipat cu o camera de achiziție CCD Eagle 4k.

Pentru caracterizarea structurală și morfologică a sticlelor obținute au fost folosite difractometru de raze X (DRX), spectroscopul în infraroșu cu transformata fourier (FT-IR) și microscopul electronic de baleaj (SEM).

Analizele de difracție de raze X au fost efectuate pe difractometrul Shimadzu XRD 6000 cu radiația $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda=1,54 \text{ \AA}$), cu filtru Ni. Dimensiunile medii ale cristalitelor au fost calculate din lățimea la semi-înălțimea picurilor caracterisice cu ajutorul formulei lui Scherrer. Spectrele FT-IR au fost înregistrate cu spectrometrul Jasco 6000 (Jasco, Tokyo, Japan), la temperatura camerei, în intervalul $400\text{-}4000 \text{ cm}^{-1}$; folosind tehnica de pastile KBr.

Bioactivitatea *in vitro* a materialelor a fost evaluată prin urmărirea creșterii stratului de tip apatitic format pe suprafața probelor, după imersia acestora în fluidul biologic simulat care a fost preparat după protocolul lui Kokubo descris de T. Kokubo și H. Takadama în *Biomaterials* (2006). Stratul apatitic a fost detectat prin măsurători DRX, SEM și FT-IR.



Handwritten signature or mark.

54
46

Pentru a prezice biocompatibilitatea *in vitro* a sticlelor obținute a fost urmărită adsorpția proteinei pe suprafața materialului. Adsorpția proteinei pe suprafața probelor în prima etapă a fost evaluată calitativ prin măsurarea potențialului zeta, după care a fost determinată cantitativ prin spectroscopia de fluorescență.

Potențialul zeta a fost măsurat cu Malvern Instrument Zetaiser Nano-ZS la temperatura de 25°C. Rezultatul a fost obținut din media aritmetică a trei măsurători. Spectrele de fluorescență au fost înregistrate cu spectrofluorimetrul Jasco LP-6500 la lungimea de undă de excitație de 278 nm, în celule de cuarț de 2 mm.

Biocompatibilitatea materialelor a fost analizată prin schimbarea conformației proteinelor precum și prin viabilitatea celulară.

Eventualele modificări în conformația proteinelor după adsorpția pe suprafață presupune afectarea biocompatibilității materialului, precum și posibilitatea de a funcționaliza materialul studiat. Structura secundară a proteinelor a fost analizată prin deconvoluția semnalului de absorpție a amidei I din spectrul FTIR după cum a fost descris de A. Barth în *Biochimica et biophysica acta* (2007). Spectrele FT-IR ale materialelor după atașarea proteinei au fost înregistrate cu microscopul FT-IR Jasco-5000 cuplat la spectrometrul Jasco FT-IR 6000 în reflectanță, în domeniul spectral 400-4000 cm^{-1} cu o rezoluție spectrală de 4 cm^{-1} , folosind obiectivul Cassegranian cu o mărire de 32 de ori și cu aria de măsurare $\sim 50 \times 50 \mu\text{m}$. Localizarea poziției componentelor suprapuse ale amidei I a fost efectuată prin analiza derivatei a doua folosind JASCO Spectra Manager. Deconvoluția benzii de absorpție a amidei I a fost realizată cu o funcție Gaussiană, după aplicarea unei corecții la linia de bază, între 1720 și 1600 cm^{-1} .

Exemplul 1 Suspensia coloidală de Au a fost preparată prin metoda Turkevich Frens, după cum a fost descris de G. Frens în *Nature Physical Science* (1973). Acidul cloroauric (HAuCl_4) se dizolvă în apă ultrapură la concentrație de 10^{-3} M și se încălzește până la fierbere sub agitare continuă. Se adaugă rapid 38,8 mM citrat de sodiu ($\text{Na}_3\text{C}_3\text{H}_5\text{O}(\text{COO})_3$) în raport volumic de 10:1, se continuă fierberea timp de 20-30 de minute sub agitare continuă și la final coloidul se răcește la temperatura camerei.

Nanoparticulele de aur obținute se stabilizează cu polimerul Pluronic F127 prin amestecarea simplă a soluției coloidale cu soluția de copolimer bloc Pluronic F127 cu

M
D

concentrația finală de $0,5 \cdot 10^{-3}$ M. După agitare continuă timp de 20 de minute soluția se lasă la temperatura camerei pentru 24 de ore ca să se producă reacția. Cu scopul de a elimina polimerii nelegați din soluție și pentru a obține soluția concentrată de nanoparticule, coloizii se centrifugează timp de 30 de minute la 12000 rpm.

După obținerea soluției coloidale în concentrația dorită, precum și după stabilizarea acesteia cu polimer se verifică forma și mărimea nanoparticulelor obținute. În Figura 1 sunt prezentate spectrele de absorbție electronică ale nanoparticulelor de aur sintetizate (linia neagră) și a nanoparticulelor de aur stabilizat cu Pluronic F127 (linia roșie) în soluții apoase. Nanoparticulele de aur libere au banda plasmonică îngustă în domeniul vizibil cu un maxim centrat la 518 nm, caracteristic nanoparticulelor de aur sferice individuale. După stabilizarea nanoparticulelor cu polimer apare o deplasare a maximumului de absorbție de 2 nm spre domeniul roșu, care se datorează schimbării indicelui de refracție în imediata vecinătate a nanoparticulelor de aur ca urmare a absorbției polimerului. Cu ajutorul imaginilor TEM se determină distribuția dimensională și morfologică a nanoparticulelor de aur. În Figura 2 putem vedea nanoparticulele de aur specifice cu diametrul de 12 ± 1 nm.

Sticle cu compoziții $60\text{SiO}_2 \cdot 32\text{CaO} \cdot 8\text{P}_2\text{O}_5$; $60\text{SiO}_2 \cdot 32\text{CaO} \cdot 8\text{P}_2\text{O}_5 \cdot 0.15\text{Au}_2\text{O}$ și $60\text{SiO}_2 \cdot 32\text{CaO} \cdot 8\text{P}_2\text{O}_5 \cdot 0.2\text{Au}_2\text{O}$ (mol%) au fost preparate prin metoda sol-gel, folosind precursorii tetratetil ortosilicat (TEOS), trietil fosfat (TEP), nitrat de calciu tetrahidrat ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$), hidrolizate în prezența acidului nitric. Reactivii au fost adăugați consecutiv la intervale de 1 oră, sub agitare continuă. În final s-a adăugat soluția de nanoparticule coloidale agitând timp de 1 oră. Soluția (sol) s-a introdus în recipiente închise și a fost păstrată la temperatura de 37°C până la gelare (gel), care a durat aproximativ o zi. Gelul obținut a fost lăsat la maturat timp de 3 zile la 37°C , după care a fost uscat la 110°C timp de 24 oră. Stabilizarea materialului a fost făcut prin tratament termic la temperatura de 600°C timp de 3 ore. Această temperatură a fost determinată prin analiză termică diferențială pe gelul uscat. Toate analizele au fost efectuate pe probe sub formă de pulbere. Forma și mărimea nanoparticulelor de Au înglobate în structura sticlei au fost verificate prin măsurarea spectrului de absorbție, prezentat în Figura 3, și analize TEM, prezentate în Figura 4. Deplasarea benzii plasmonice spre roșu (de la 520 la 536 nm) indică prezența unor nanoparticule de Au mai mari decât a nanoparticulelor de aur din coloidul preparat inițial. Acest comportament se datorează



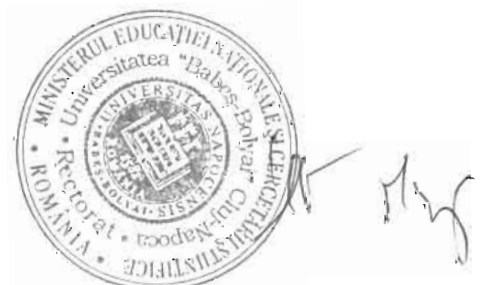
aglomerării/agregării nanoparticulelor de Au după înglobarea lor în matricea de sticlă. În timpul tratamentului termic se elimină conținutul de polimer și apare agregarea suplimentară a nanoparticulelor ca rezultatul mobilității mari a nanoparticulelor de aur și viscozității mici a matricei de sticlă silicatică, după cum a fost descris de G. Lusvardi, G. Malavasi, V. Aina, L. Bertinetti, G. Cerrato, G. Magnacca, C. Morterra și L. Menabue în *Langmuir* (2010). Lărgirea benzii de absorpție indică polidispersitatea nanoparticulelor de aur încorporate în matricea de sticlă. Imaginile TEM confirmă aceste rezultate, ca urmare după tratamentul termic o parte din nanoparticulele de aur din sticlă își păstrează dimensiunea din coloid (12 ± 1 nm), dar apar și nanoparticule de Au cu dimensiuni de până la 100 nm. Prezența nanocristalelor de aur în structura sticlei este confirmată de difractograma de raze X prezentată în Figura 5. Liniile de difracție (100), (200), (220) și (311) aparțin planelor cristalografice ale structurii cubice cu fețe centrate, după cum a fost descris de Sirajuddin, A. Mechler, A.A.J. Torriero, A. Nafady, C.-Y. Lee, A.M. Bond, A.P. O'Mullane, S.K. Bhargava în *Colloids and Surface A* (2010). Pentru a asocia mai ușor faza nanocristalelor de aur, în difractograma de raze X a fost inclusă difractograma aurului preluat din baza de date RRUFF (RUFF ID: R0702791). Media mărimii cristalitelor de nanoparticule de aur obținute prin ecuația Scherrer este de 20.37 nm. Spectrele de vibrație în infraroșu obținute pe probele investigate sunt prezentate în Figura 6. Acestea au benzi caracteristice rețelei silicatică și nu sunt influențate de prezența nanoparticulelor de aur datorită conținutului mic al acestora. Se pot identifica vibrații specifice ale grupării Si-O-Si după cum urmează: vibrații de întindere asimetrică Si-O-Si (1080 și 1200 cm^{-1}), vibrație de întindere Si-O în structura tetraedrală SiO_4 care conține un atom de oxigen nelegat (Si-O-NOB) în intervalul 890 - 975 cm^{-1} , vibrații de întindere simetrică Si-O-Si (800 cm^{-1}) și vibrație de deformare Si-O-Si (~ 460 cm^{-1}). Vibrații de deformare ale grupărilor fosfatice apar ca dublet la valorile 565 și 604 cm^{-1} .

Exemplul 2 Bioactivitatea *in vitro* a probelor cu conținut de nanoparticule de aur a fost testată în fluidul biologic simulat. După doar 7 zile de imersie se poate observa stratul apatic autoasamblat pe suprafața probelor. În Figura 8 sunt prezentate difractograme de raze X obținute după 7 zile de imersie. La toate probele este vizibilă apariția fazei cristaline de hidroxiapatită evidențiată prin peak-urile de la $25,4$ (002) și $31,5$ (211)



grade în geometrie 2θ . Peak-ul de difracție larg între valorile 30° și 54° (2θ) corespunde componentelor suprapuse ale planelor cristalografice (112), (300) și (202) a hidroxiapatitei cristaline după cum a fost descris de R.K. Singh, A. Srinivasan în *Applied Surface Science* (2010). Aceste componente suprapuse sunt mai bine evidențiate la proba $60\text{SiO}_2 \cdot 32\text{CaO} \cdot 8\text{P}_2\text{O}_5 \cdot 0.2\text{Au}_2\text{O}$. Pentru a asocia mai ușor faza apatitică, în difractograma de raze X a fost inclusă difractograma hidroxiapatitei preluată din baza de date RRUFF (RUFF ID: R060180). În spectrele FT-IR prezentate în Figura 9 se observă faptul că după imersie în fluidul biologic simulat se accentuează dubletul la valorile 604 și respectiv 564 cm^{-1} dublet caracteristic fazei cristaline de hidroxiapatită. Imaginile SEM prezentate în Figura 9 confirmă formarea stratului apatitic pe suprafața probelor după imersie în fluid biologic simulat. Cu toate că faza apatitică se formează pe suprafața tuturor probelor analizate, diferența apare în morfologia stratului format care depinde de conținutul de nanoparticule de aur, indicând influența nanoparticulelor de aur asupra bioactivității. În cazul probei $60\text{SiO}_2 \cdot 32\text{CaO} \cdot 8\text{P}_2\text{O}_5 \cdot 0.15\text{Au}_2\text{O}$ stratul depus conține forme sferice, iar la proba $60\text{SiO}_2 \cdot 32\text{CaO} \cdot 8\text{P}_2\text{O}_5 \cdot 0.2\text{Au}_2\text{O}$ pe lângă forme sferice apar nanostructuri tridimensionale de tip "floare".

Exemplul 3 Proprietățile de funcționalizare ale materialelor au fost testate prin monitorizarea adsorbției albuminei serice bovine (BSA). Teste calitative au fost efectuate prin măsurarea potențialului zeta. Pentru a urmări schimbările de încărcare cu sarcină electrică de pe suprafața sticlei, înainte și după adsorbția proteinei, potențialul zeta a fost măsurat în soluție apoasă. Având în vedere că potențialul zeta al sticlei este în jur de $-24 \pm 3 \text{ mV}$, iar potențialul zeta al moleculei de BSA este -17 mV , s-a calculat modificarea relativă a potențialului zeta al sticlei înainte și după adsorbția albuminei, datele fiind prezentate în Figura 10a. Se poate vedea că odată cu creșterea conținutului de nanoparticule de aur în compoziția sticlei, crește diferența potențialului zeta care se datorează cantității mai mari a albuminei adsorbite. În pasul următor a fost evaluată cantitativ adsorbția de BSA prin spectroscopie de fluorescență. Intensitatea de fluorescență a soluției cu BSA după separarea de probe scade cu creșterea conținutului de nanoparticule de aur în probă. Folosind soluția inițială de BSA, care a fost păstrată în condiții asemănătoare, s-a calculat masa BSA adsorbită pe suprafață, calcul efectuat prin scăderea cantității BSA măsurate în supernatant din cantitatea de BSA măsurată din



soluțiile inițiale. Rezultatul obținut este prezentat în Figura 10b și este în concordanță cu cele obținute pentru evaluarea potențialului zeta în ceea ce privește cantitatea de BSA adsorbită, care prezintă o creștere odată cu creșterea conținutului de nanoparticule de aur.

Albumina adsorbită pe suprafața probelor a fost confirmată și prin spectroscopia FT-IR prin apariția benzii caracteristice de absorbție pentru proteine: amida I (1650 cm^{-1}), amida II (1550 cm^{-1}) și amida III ($\sim 1400\text{ cm}^{-1}$), după cum poate fi observat în Figura 11.

Exemplul 4 O primă evaluare a biocompatibilității *in vitro* a fost efectuată prin urmărirea eventualelor schimbări conformaționale ale albuminei serice bovine după adsorpția pe suprafața probelor. În Figura 13 sunt prezentate deconvoluțiile benzii de absorbție din spectrele FT-IR ale amidei I, înainte și după atașare. Structura secundară a BSA este dominată de structura α helix ($1649\text{-}1657\text{ cm}^{-1}$), cu cantitate mică de structură β -sheet ($1618\text{-}1641$ și $1674\text{-}1695\text{ cm}^{-1}$) și structură β -turn ($1662\text{-}1686\text{ cm}^{-1}$), cum a fost descris de A. Barth în *Biochimica et Biophysica Acta*(2007) și S. Nafis, G. Bagheri Sadeghi, A. Panah Yab în *Journal of Photochemistry and Photobiology B* (2011). Benzile de absorbție între 1608 și 1618 cm^{-1} se pot asocia cu existența reziduurilor de β -sheet respectiv lanțuri secundare de amino acid. Se știe că atât structura de α -helix cât și structura de β -sheet sunt stabilizate prin legături de hidrogen, însă structura de α -helix este mult mai flexibilă și rezistentă la condiții de mediul înconjurător. Deci, când proteina se atașează pe o suprafață, apar schimbări conformaționale și de obicei structura β -sheet cedează și intră într-o formă mai flexibilă. Exact această situație apare și în cazul de față, cum este prezentat în Figura 13, și anume structura secundară a albuminei adsorbite se modifică ușor prin scăderea structurii β -sheet, însă structura α -helix rămâne neschimbată. Acest rezultat indică biocompatibilitatea materialelor. Următorul pas în evaluarea bioactivității a fost studiul *in vitro* a viabilității celulare. S-au folosit cheratinocite umane, a căror viabilitate în prezența sticlelor era foarte apropiată sau mai mare decât 100% indicând bună toleranță *in vitro* așa cum este prezentat în Figura 14.



Desene

Figura 1 Spectre de absorpție electronică ale nanoparticulelor de aur sintetizate (linia neagră) și nanoparticulelor de aur stabilizate cu Pluronic F127 (linia roșie)

Figura 2 Imaginea TEM a nanoparticulelor de aur stabilizate cu Pluronic F127

Figura 3 Spectre de absorpție electronică ale probelor de sticlă $60\text{SiO}_2 \cdot (32-x)\text{CaO} \cdot 8\text{P}_2\text{O}_5 \cdot x\text{Au}_2\text{O}$

Figura 4 Imaginea TEM a probei de sticlă $60\text{SiO}_2 \cdot 31,85\text{CaO} \cdot 8\text{P}_2\text{O}_5 \cdot 0,15\text{Au}_2\text{O}$

Figura 5 Difractograme de raze X ale probelor de sticlă $60\text{SiO}_2 \cdot (32-x)\text{CaO} \cdot 8\text{P}_2\text{O}_5 \cdot x\text{Au}_2\text{O}$. Difractograma aurului ca și referință.

Figura 6 Spectre FT-IR ale probelor de sticlă $60\text{SiO}_2 \cdot (32-x)\text{CaO} \cdot 8\text{P}_2\text{O}_5 \cdot x\text{Au}_2\text{O}$

Figura 7 Difractograme de raze X ale probelor de sticlă $60\text{SiO}_2 \cdot (32-x)\text{CaO} \cdot 8\text{P}_2\text{O}_5 \cdot x\text{Au}_2\text{O}$ după imersie în fluidul biologic simulat timp de 7 zile. Difractograma aurului și a hidroxiapatitei au fost incluse ca referințe.

Figura 8 Spectre FT-IR ale probelor de sticlă $60\text{SiO}_2 \cdot (32-x)\text{CaO} \cdot 8\text{P}_2\text{O}_5 \cdot x\text{Au}_2\text{O}$ după imersie în fluidul biologic simulat timp de 7 zile. Spectrul FT-IR al hidroxiapatitei a fost inclus ca și referință.

Figura 9 Imaginile SEM ale probelor de sticlă $60\text{SiO}_2 \cdot (32-x)\text{CaO} \cdot 8\text{P}_2\text{O}_5 \cdot x\text{Au}_2\text{O}$ înainte și după imersie în fluid biologic simulat (SBF).

Figura 10 Diferența potențialului zeta obținută pentru probele investigate înainte și după adsorbția albuminei serice bovine (BSA) (a) Masa de BSA adsorbită pe 1 mg de sticlă a fost obținută prin spectre de fluorescență (b).

Figura 11 Spectre FT-IR ale probelor de sticlă $60\text{SiO}_2 \cdot (32-x)\text{CaO} \cdot 8\text{P}_2\text{O}_5 \cdot x\text{Au}_2\text{O}$ după adsorbția albuminei serice bovine (BSA)

Figura 12 Deconvoluția spectrului de absorpție a amidei I ($1720-1600\text{ cm}^{-1}$) a albuminei serice bovine (BSA) liofilizată înainte și după adsorbția pe suprafața probelor de sticlă $60\text{SiO}_2 \cdot (32-x)\text{CaO} \cdot 8\text{P}_2\text{O}_5 \cdot x\text{Au}_2\text{O}$

Figura 13 Distribuția elementelor de structură secundară în albumina serică bovină (BSA) liofilizată înainte și după adsorbția pe suprafața probelor de sticlă $60\text{SiO}_2 \cdot (32-x)\text{CaO} \cdot 8\text{P}_2\text{O}_5 \cdot x\text{Au}_2\text{O}$



48
40

Figura 14 Viabilitatea celulelor cherationocite umane după interacția timp de 24 de ore cu diferite concentrații de sticle $60\text{SiO}_2 \cdot (32-x)\text{CaO} \cdot 8\text{P}_2\text{O}_5 \cdot x\text{Au}_2\text{O}$



Revendicări

1. Procedeu pentru obținerea unor sticle dopate cu nanoparticule de aur preparate prin metoda sol-gel constând în următoarele etape:
 - (a) prepararea nanoparticulelor de aurși învelire în copolimer bloc;
 - (b) prepararea sticlelor dopate cu nanoparticule de aurprin metoda sol-gel;
 - (c) maturarea gelului obținut timp de 1-9de zile
 - (d) obținerea xerogelului prin uscare la temperatură de 50-140°C
 - (e) tratarea termică la temperatura de 300-800°C
2. Utilizarea sticlelor dopate cu nanoparticule de aur preparate prin metoda sol-gel ca materiale bioactive.
- 3.Utilizarea sticlelor dopate cu nanoparticule de aur preparate prin metoda sol-gel ca materiale cu proprietăți de funcționalizare.
4. Utilizarea sticlelor dopate cu nanoparticule de aur preparate prin metoda sol-gel ca materiale biocompatibile.
- 5.Utilizarea sticlelor dopate cu nanoparticule de aur preparate prin metoda sol-gel ca materiale cu viabilitate celulara îmbunătățită.



44
29

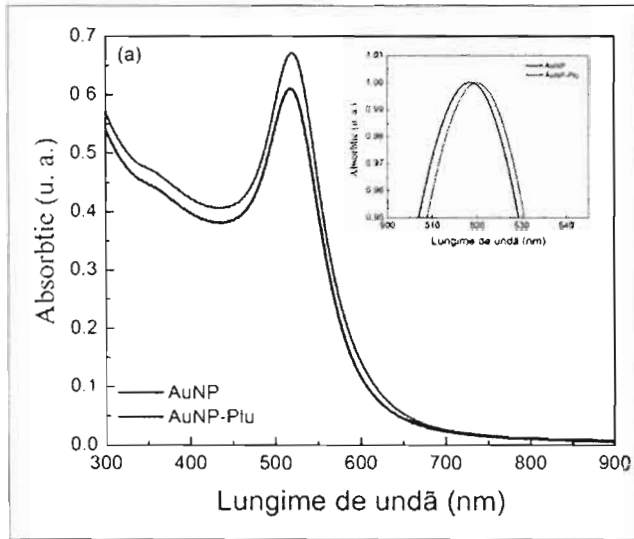


Figura 1

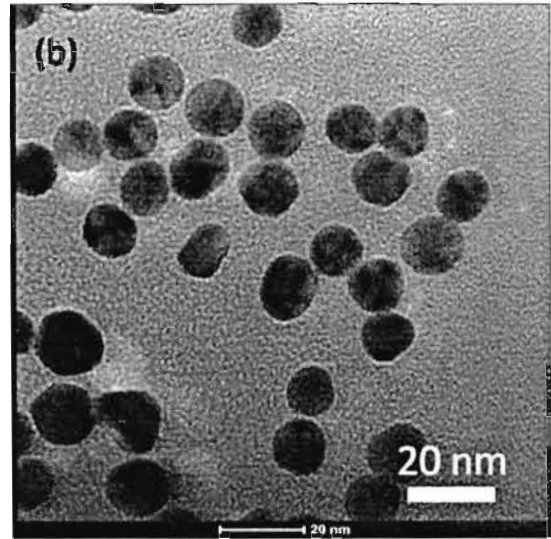


Figura 2

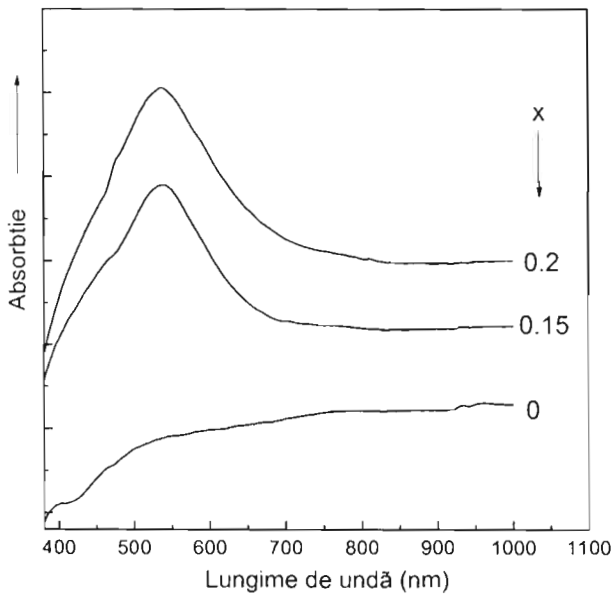


Figura 3

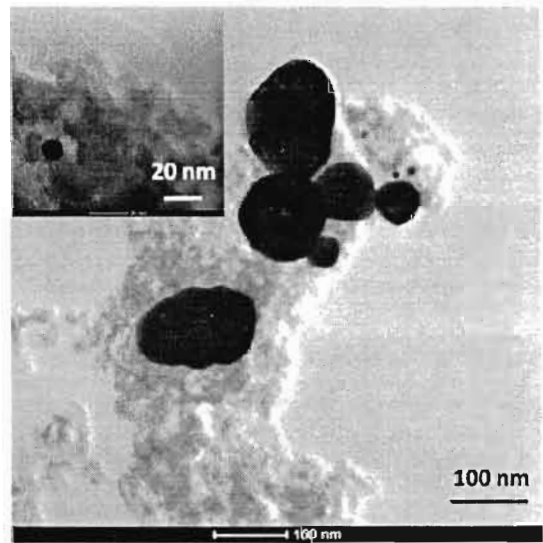


Figura 4



Handwritten signature or initials.

46
38

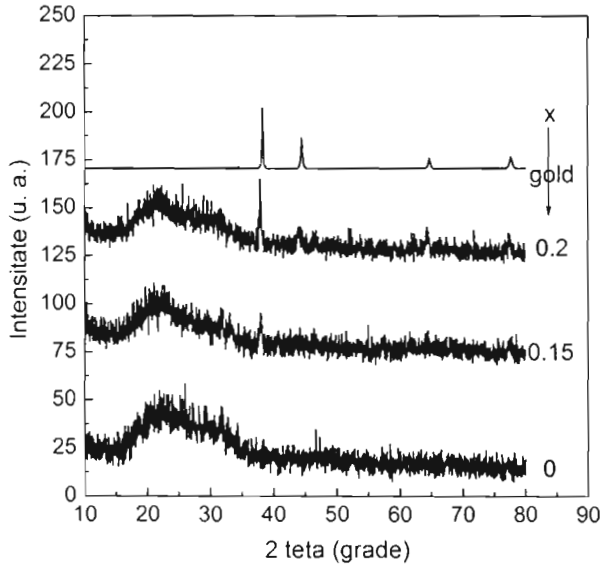


Figura 5

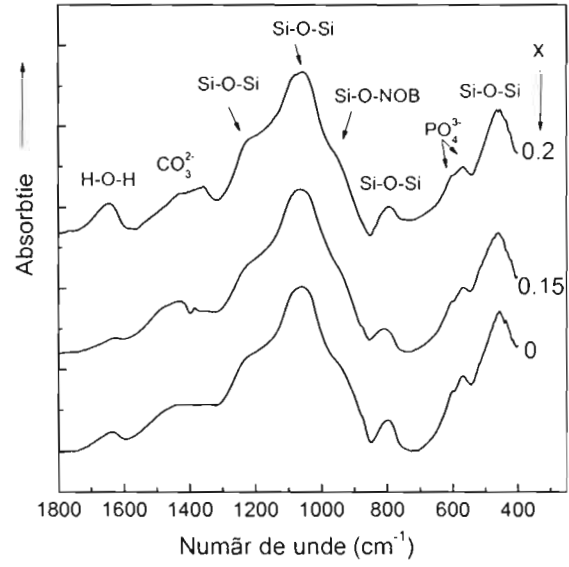


Figura 6

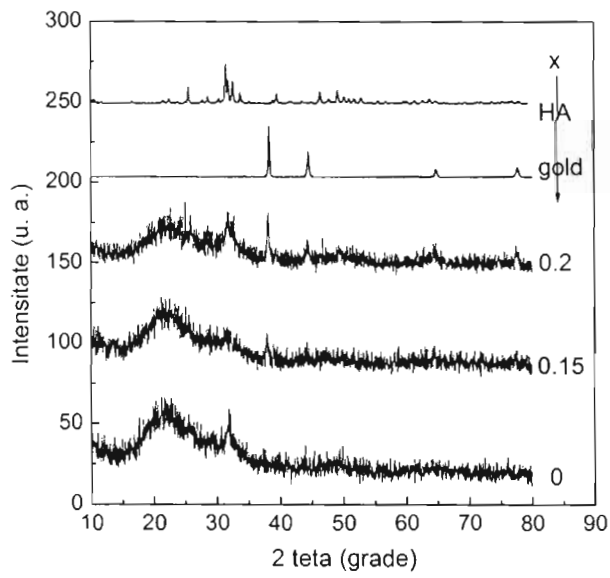


Figura 7

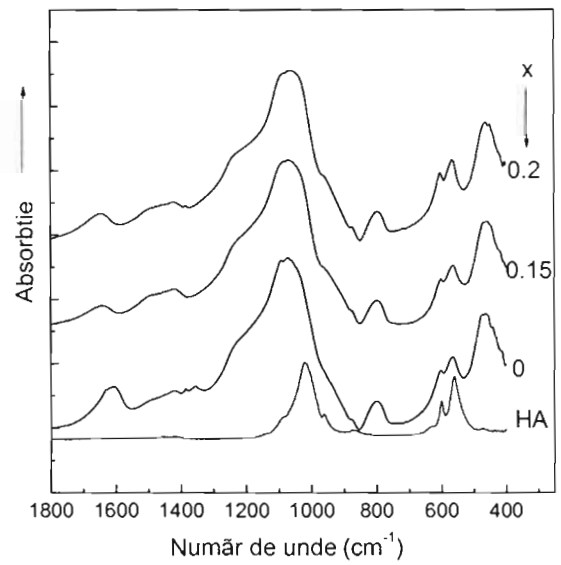


Figura 8



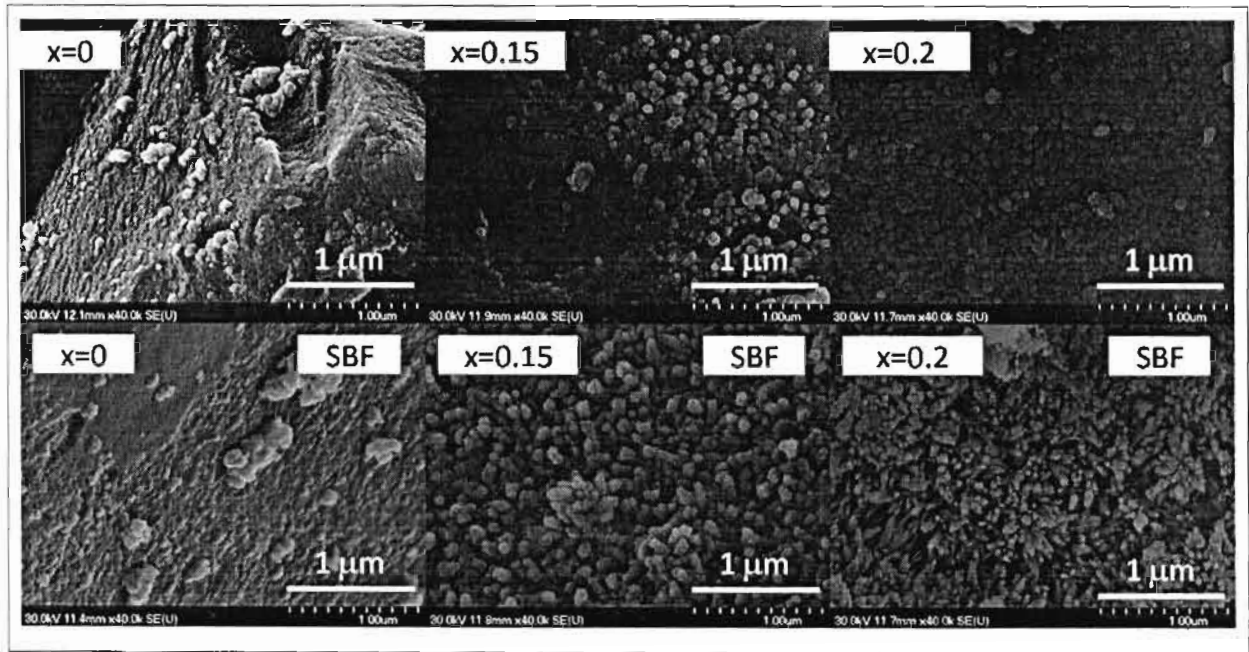


Figura 9

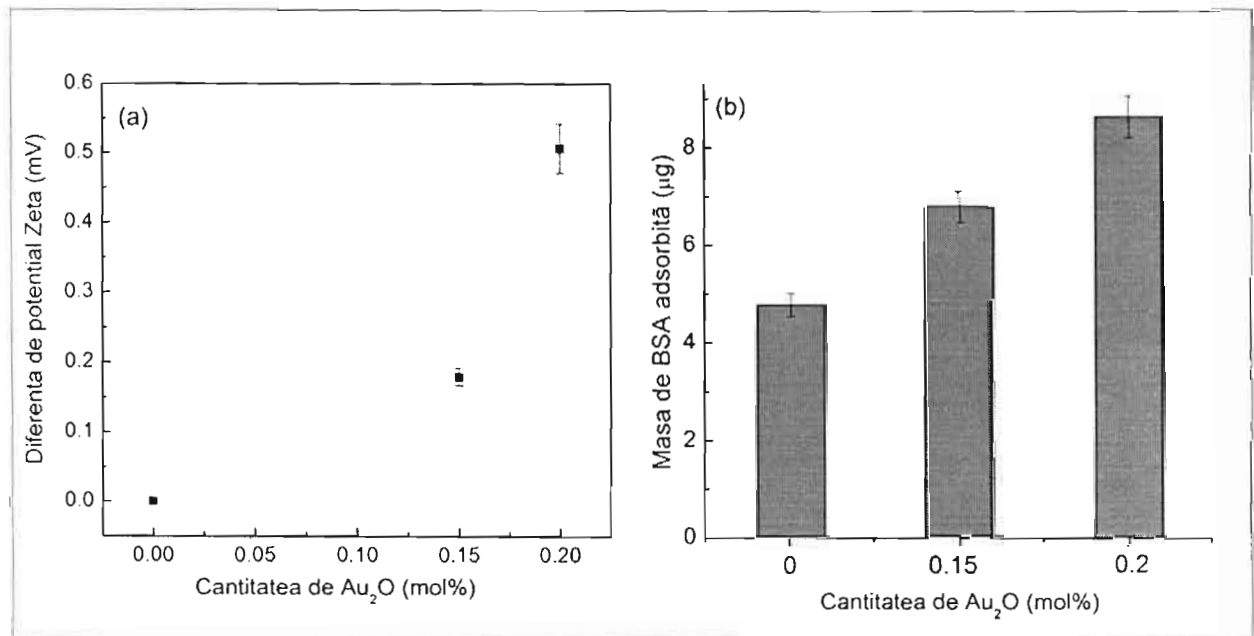


Figura 10



44
36

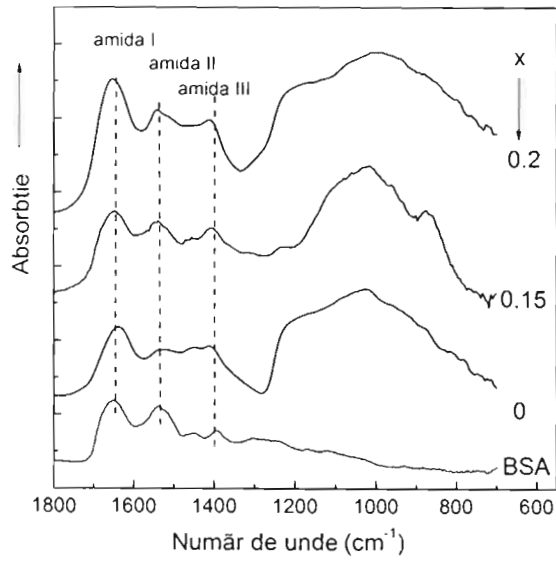


Figura 11

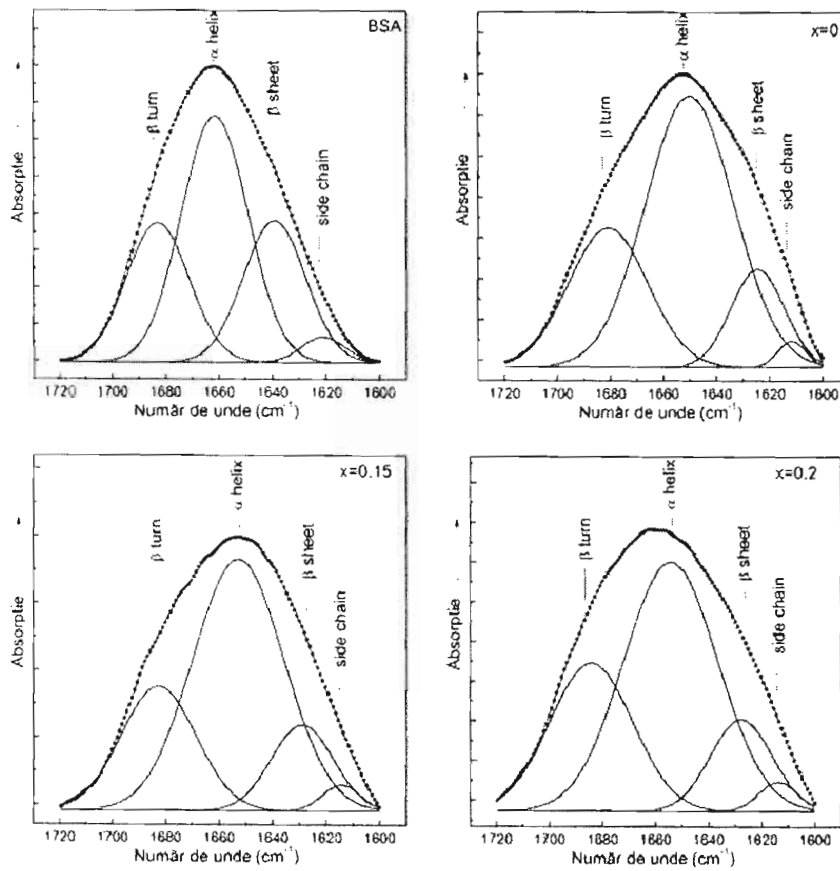


Figura 12



43
35

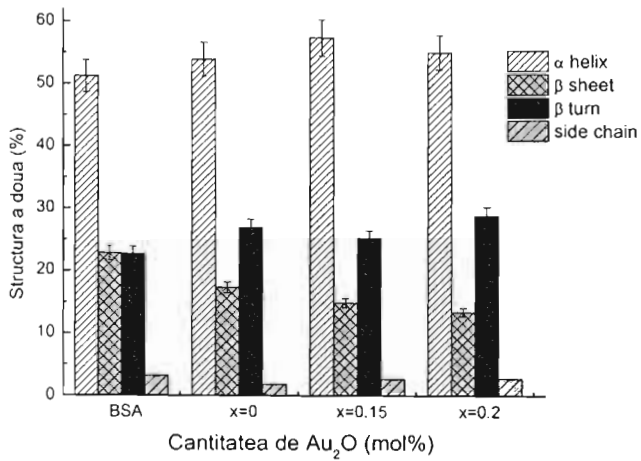


Figura 13

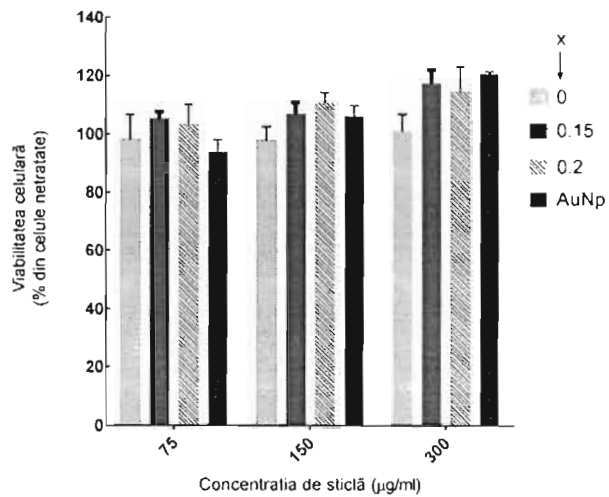


Figura 14

