



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2019 00279

(22) Data de depozit: 13/05/2019

(41) Data publicării cererii:
27/11/2020 BOPI nr. 11/2020

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

(72) Inventatori:
• MOCANU AURORA,
STR.LOUIS PASTEUR NR.40, BL IX R,
SC.2, AP.19, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
• HOROVITZ OSSI, STR.MOGOȘOAI
NR.2, SC.IV, AP.32, CLUJ-NAPOCA, CJ,
RO;

• RAPUNTEAN SORIN,
STR.OBSERVATORULUI NR.19, BL.T2,
ET.6, AP.39, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
• POP ALEXANDRU, STR. ISLAZULUI NR.4,
BL.A 1, SC.2, ET.1, AP.38, CLUJ-NAPOCA,
CJ, RO;
• PALTINEAN GERTRUD- ALEXANDRA,
STR.TĂBĂCARILOR NR.17A, AP.1,
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
• TOMOAI A-COTISEL MARIA,
STR.TIMIȘULUI NR.75, BL.T 2, AP.5,
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO

(54) SISTEME ANTIMICROBIENE CARE CONȚIN
NANOPARTICULE DE ARGINT ȘI ANTIBIOTIC
PENTRU APLICAȚII BIOMEDICALE: PREPARARE
ȘI CARACTERIZARE

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unui sistem coloidal pe bază de nanoparticule de Ag funcționalizate cu un antibiotic, cu activitate antiseptică/antimicrobiană mărită. Procedeu, conform invenției, constă în prepararea unui amestec de citrat trisodic și acid tanic, care se încălzește la temperatura de 100°C, se adaugă sub agitare intensă o soluție de AgNO₃, cu menținere timp de 15 min, după care suspensia de nanoparticule de Ag se răcește la temperatura camerei, este supusă purificării, rezultând nanoparticule de Ag care se dispersează în apă deionizată, formând o

soluție coloidală de concentrație în Ag de 0,25 mM, care se amestecă în cantitate de 2...2,8 mL cu 0,2...0,5 mL soluție de vancomicină clorhidrat de concentrație 50 μg/mL, rezultând un sistem coloidal antimicrobian cu efect sinergic asupra antibioticului, astfel că acesta devine activ la concentrații inferioare, de 2 μg/mL în preparatele farmaceutice.

Revendicări: 16
Figuri: 4



14

OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI
Cerere de brevet de invenție
Nr. a 2019 0279
Data depozit 13-05-2019

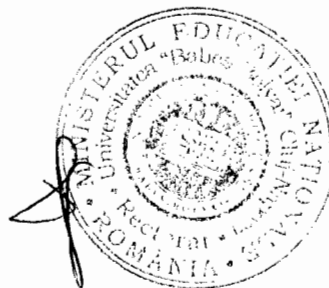
Sisteme antimicrobiene care contin nanoparticule de argint si antibiotic pentru aplicatii biomedicale: preparare si caracterizare

Invenția se referă la sisteme antimicrobiene pentru uz extern pe bază de nanoparticule de argint, NpAg, funcționalizate cu vancomicină cu activitate antibacteriană semnificativă împotriva bacteriilor Gram pozitive din genurile *Staphylococcus* (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. schleiferi*), *Streptococcus* (*S. bovis*, *S. viridans*), *Enterococcus* (*E. faecalis* și *E. faecium*), *Micrococcus* (*M. luteus*), inclusiv o anumită activitate □i împotriva unor bacterii Gram negative, genul *Escherichia* (*E. coli*), în comparație cu VCM pură.

Activitatea antiseptică a argintului este cunoscută încă din antichitate. Importanța azotatului de argint în domeniul medical, la tratamentul infecțiilor și al anumitor afecțiuni cum ar fi constipația sau pirozismul a fost evidențiată în diverse studii [1]. Cercetările recente în domeniu [2-4] au demonstrat activitatea antibacteriană, antivirală și antifungică a argintului constituind fundamentul ce a stat la baza elaborării mai multor tipuri de materiale antiseptice, diferite tipuri de pansamente cu argint, precum și creme, spray-uri sau loțiuni, utilizate la tratarea plăgilor provenite din arsuri sau a celor determinate de ulcere cronice [5-9]. Utilizarea argintului ca agent cu activitate antiseptică este pe deplin justificată pe de o parte de spectrul larg antimicrobian care cuprinde îndeosebi specii Gram pozitive și mai puțin Gram negative [10-15], precum și de toxicitatea redusă față de organismele mari [5, 6].

Mecanismul biologic de acțiune al argintului este determinat de capacitatea lui de a se asocia sau de a adera la nivelul peretelui celular al micro-organismelor, respectiv la nivelul membranei bacteriene, sau la citoplasma, unde interacționează cu proteinele care intră în structura bacteriei pe care astfel le denaturează. Modificările suferite de proteinele din structura bacteriilor se realizează practic prin interacțiunea ionilor de argint cu gruparea tiol (-SH) din structura enzimelor inhibând dezvoltarea acestora, grupele tiol devenind (-SAg) [6]. Mai mult, ionii de argint pot cataliza reacțiile de oxidare a grupării tiol (-SH) cu formarea de legături disulfidice (-S-S-) între două molecule de aminoacizi, determinând astfel modificarea structurală a proteinelor și a enzimelor care participă la procesul de respirație celulară, producând astfel moartea bacteriei [16]. Prin intermediul reacțiilor ce duc la apariția grupărilor disulfidice (-S-S-) și (-SAg) este afectat atât ATP-ul cât și ADN-ul bacteriilor.

Din cele expuse rezultă că activitatea antibacteriană, antivirală și antifungică a argintului se poate realiza practic doar prin intermediul ionilor Ag^+ , argintul metalic neavând activitate antiseptică. În acest context azotatul de argint pare a fi un agent antiseptic foarte eficace datorită capacității lui de a pune în libertate, într-un interval scurt de timp, un număr mare de ioni de Ag^+ care interacționează rapid cu pereții celulari ai fungilor și bacteriilor (*Staphylococcus* și *Streptococcus*), dar în același timp ei pot și chiar interacționează și cu pereții celulari ai celulelor sănătoase, ceea ce face ca acțiunea azotatului de argint să fie de scurtă durată. În felul acesta argintul poate deveni toxic și pentru organismele mari. Rezultă de aici necesitatea ca argintul să fie administrat sub o formă în care pune în libertate ioni de Ag^+ într-o perioadă mai lungă de timp și într-o concentrație care pe de o parte să distrugă bacteriile (stafilococii și streptococii), dar care să nu atingă doza toxică pentru organismele mari. Acest deziderat se realizează prin utilizarea de Ag^0 de dimensiuni cât mai mici, adică sub forma de nanoparticule de argint, NpAg. S-au propus numeroase metode de obținere a nanoparticulelor de argint prin reducerea Ag^+ cu diferiți reducători [2, 3, 17, 18].



S-au realizat astfel produse comerciale precum *Argentum colloidal* care se prezintă sub forma unei suspensii cu conținut de 70-75% Ag, utilizat în special pentru afecțiuni precum: rinite, conjunctivite, blefarite, uretrite, vaginite. Un alt produs comercial pe bază de argint *Targesin* reprezintă un complex coloidal având și parte organică, formată din diacetiltanin, albuminat de argint, cu un conținut de 4-7% argint coloidal, indicat a fi utilizat în gastrite, duodenite, ulcer gastric și duodenal, oftalmologie și diferite infecții.

Utilizarea argintului în scopuri medicale presupune ca acesta să se prezinte sub formă de particule de dimensiuni foarte mici (ordinul nanometrilor) ceea ce asigură o suprafață foarte mare de contact cu lichidul plasmatic și astfel condițiile pentru o viteză de reacție adecvată prin care se pune în libertate o cantitate de ioni Ag^+ ce asigură efectul antiseptic, dar care nu este toxică pentru organismele mari.

Pentru a diminua efectele negative și pentru a-i atenua toxicitatea s-au elaborat o serie de compuși „organo-argentici” ca: sulfodiazina argentică (DERMAZIN), alantoinatul argentic de zinc (cunoscut sub denumirea de AZAC), proteinatul de argint, dextron nitratul de argint, caracterizate printr-un conținut ridicat de argint Ag^0 utilizate în special la fabricarea pansamentelor sterile, a săpunurilor dezinfectante, a cateterelor urinare. În domeniul veterinar menționăm produsul *Agipiu Vet Spray*, utilizat ca dezinfectant, pentru uz extern, pentru orice leziune cutanată.

Neajunsurile produselor comerciale pe bază de argint derivă din faptul că ionii de Ag^+ formează legături puternice la nivelul suprafeței celulare ceea ce poate determina un efect toxic prin inhibarea lanțului respirator și pentru celulele sănătoase. Un alt neajuns al produselor existente pe bază de argint este acela că pot provoca arsuri și necrozări mai ales în cazul concentrației ridicate în Ag și aplicării repetate pe perioade lungi de timp. Astfel de aplicări pot provoca fenomenul de intoxicație celulară [19]. Pe de altă parte, diverse antibiotice sunt disponibile pentru a combate infecțiile [20], dar datorită utilizării lor abuzive unele microorganisme au dezvoltat rezistență la antibiotic sau la mai multe medicamente (*multiple drug resistance*: MDR). Aceasta situație a devenit dificilă pentru domeniul medical, limitând alegerea de antibiotice. În general orice folosire de antibiotic poate produce o creștere a rezistenței la unele bacterii și aceasta permite bacteriilor rezistente să supraviețuiască iar doar bacteriile susceptibile să moară.

Clorhidratul de vancomicină (VCM) este indicat în tratamentul infecțiilor [21-23] cu tulpini ale stafilococilor metilino-rezistenți (MRSA), în cazul pacienților alergici la penicilină, pentru pacienții care nu răspund la alte medicamente și pentru alte infecții cauzate de microorganisme sensibile la vancomicină, dar rezistente la alte medicamente antimicrobiene. Vancomicina este, de asemenea, eficientă în tratamentul infecțiilor osoase, infecții ale pielii și a structurilor acestora [20-22].

Efectele utilizării vancomicinei în calitate de produs farmacologic cu activitate antibacteriană pot fi modificate și influențate în timp de diferiți factori inclusiv de producerea de bacteriocine [23]. Utilizarea prelungită a vancomicinei, în dozele indicate, poate conduce la apariția unor tulpini de stafilococi care să devină în timp rezistente la acest antibiotic. Pe de altă parte, utilizarea prelungită a vancomicinei poate determina suprainfecții cu microorganisme cu rezistență mult sporită la antibiotice [24].

Sistemul antimicrobian care conține nanoparticule de argint (NpAg) și vancomicină conform invenției, înlătură dezavantajele produselor existente în domeniu prin aceea că este alcătuit din NpAg cu dimensiuni de 5÷40 nm de preferință 10÷25 nm, obținute prin reducerea Ag^+ (concentrație 0,001 – 0,005% gr (0.1 – 0.5 mM), de preferință 0,002-0,003% gr. (0.2 – 0.3



mM) la Ag^0 cu un reducător format dintr-o soluție ce conține citrat trisodic, CTS (în limitele 0,1 – 0,6% gr. (4 – 23 mM), de preferință 0,1-0,2% gr. (4 – 8 mM) și acid tanic. AT (în limitele (0,003 – 0,1 % gr) (0,02 – 0,6 mM), de preferință 0,004-0,01% gr. [0,025 – 0,06 mM] în care raportul masic Ag:citrat trisodic:acid tanic, Ag: CTS:AT = 1:(10-60):(1-20), funcționalizate cu vancomicină în raportul masic NpAg:VCM = 1:(0,1÷1,5), de preferință 1:(0,13-0,45), concentrația suspensiei VCM@NpAg-CTS-AT variind în limitele: pentru Ag 10 – 25 $\mu\text{g/ml}$ de preferință 15-20 $\mu\text{g/ml}$ respectiv pentru VCM 2÷20 $\mu\text{g/ml}$, de preferință 3÷10 $\mu\text{g/ml}$.

Sistemul rezultat, descris în exemplul invenției, a fost caracterizat din punct de vedere fizico-chimic prin spectroscopie UV-VIS (Fig. 1), microscopie electronică de baleiaj, SEM și spectroscopie de dispersie a razelor X, EDX (Fig. 2) și microscopie de forță atomică, AFM (Fig. 3). Toate scot în evidență prezența nanoparticulelor de argint și dau o imagine asupra distribuției dimensiunilor acestora.

În tabelul 1 sunt prezentate comparativ, eficacitatea sistemelor coloidale preparate față de diferite tulpini bacteriene în funcție de conținutul în NpAg și vancomicină. Evaluarea eficacității sistemelor coloidale NpAg – VCM s-a efectuat după metoda difuziei în gel de agar și măsurarea diametrului zonei de inhibiție (Fig. 4). Ele s-au comparat cu efectul unor soluții de VCM de aceeași concentrații, dar fără NpAg și cu efectul discului de VCM de 30 μg .

Analiza rezultatelor din tabelul 1, respectiv figura 4, arată superioritatea dispersiilor VCM@NpAg-CTS-AT față de soluțiile de clorhidrat de vancomicină de aceeași concentrație, atât în ce privește zona de inhibiție (mai mare pentru varianta a) cât și spectrul de activitate, primele fiind active și pentru *E. faecalis* și *E. coli* pentru 0,36 μg Ag/doză și la o cantitate începând de la 0,067 μg vancomicină/doză.

Exemplu

În cele ce urmează se dă un exemplu de realizare a invenției.

Tulpinile microbiene au fost însămânțate pe medii glucozate (bulion și geloză nutritive), incubarea fiind făcută la termostat la temperatura de 37°C, în condiții aerobe, timp de 18-24 de ore. Pentru determinarea efectului antibacterian, s-a lucrat după modelul efectuării antibiogrammei (metoda difuzimetrică în gel de agar nutritiv), cu adaptările necesare pentru testarea unor produse condiționate sub formă lichidă, efectuând godeuri cu diametrul de 6 mm, în care s-au distribuit câte 20 μl din diferitele variante ale produsului [2].

NpAg se prepară prin reducerea Ag^+ la Ag^0 cu un amestec citrat trisodic – acid tanic la pH 6,8÷7,1 în care scop s-a preparat 100 ml soluție cu 0,153 g citrat trisodic dihidrat, 0,00425 g acid tanic (1,25 ml soluție 0,34%) și se încălzește la temperatura de 100°C. Sub agitare intensă se adaugă 0,0027 g Ag^+ (2,5 ml soluție 10^{-2}M de $AgNO_3$). Se continuă agitarea timp de 15 minute după care suspensia NpAg se răcește la temperatura camerei. După răcire, masa de reacție astfel preparată, este supusă purificării pentru îndepărtarea excesului de reactivi și a produșilor secundari de reacție ($NaNO_3$). Purificarea se realizează prin separarea NpAg într-o ultracentrifugă cu 10000 rot/min pentru 20 min. și spălarea de două ori cu câte 100 ml apă distilată, urmată de ultracentrifugare. NpAg ultracentrifugate și spălate se redispersează în apă deionizată, folosind o unitate de ultrasonare, astfel încât să formeze o soluție coloidală de concentrație în Ag 0,25 mM. Separat s-a preparat o soluție de vancomicină clorhidrat cu concentrația de 50 $\mu\text{g/ml}$ (0,0336 mM; 0,005% gr). Din probele astfel preparate s-au luat diferite cantități de soluție coloidală de NpAg (2÷2,8 ml) care s-au amestecat cu soluția de vancomicină (0,2÷0,5 ml). Din amestecurile rezultate s-au prelevat probe de 20 μl pentru testarea activității



antibacteriene a preparatelor (figura 4a,b, pentru două concentrații ale soluției coloidale). Se observă că zonele de inhibiție sunt mai mari pentru sistemul coloidal VCM@NpAg-CTS-AT față de soluțiile care conțin numai vancomicină la aceeași concentrație (figura 4c). Aceste zone de inhibiție sunt comparabile cu cele corespunzătoare discului de vancomicină de 30 μg vancomicină clorhidrat (figura 4d). De asemenea, se constată că spectrul de activitate antibacteriană este mai larg, produsul inducând rezultate pozitive și pentru *Escherichia coli* și *Enterococcus faecalis*.

În continuare redăm patente/brevete din US, EP, WO și China care folosesc diverse sisteme de NpAg cu o largă aplicabilitate [1-19]. Aceste documente prezintă metode de obținere a NpAg complet diferite de invenția prezentă.

Prin aplicarea brevetului rezultă următoarele avantaje:

- Funcționalizarea NpAg cu vancomicină are efect sinergic asupra antibioticului, potențându-i activitatea antibacteriană, astfel că aceasta devine activă la concentrații inferioare, 2 μg/ml, față de cele utilizate în prezent, 8 μg/ml [25, 26], în preparatele farmaceutice actuale.
- Se reduce substanțial cu 30-70% doza de vancomicină din preparatul farmaceutic ce conține nanoparticule de argint funcționalizate cu vancomicină.
- Prezența argintului în sistemul coloidal, care conține nanoparticule de argint – vancomicină, NpAg – VCM, determină modificări ireversibile în structura bacteriilor și a altor microorganisme patogene, eliminându-se astfel posibilitatea de adaptare a acestora la vancomicină.
- Sistemele coloidale antimicrobiene care conțin nanoparticule de argint și un antibiotic, de preferință vancomicină, sau o combinație de antibiotice, devin active la concentrații inferioare față de cele utilizate în prezent la prevenirea creșterii bacteriilor și în tratamentul infecțiilor, sau în aplicații medicale dentare și ortopedice.



Revendicări

- 1) Sistem coloidal care conține NpAg-antibiotic (NpAg:AN), de preferință NpAg – vancomicină, cu activitate antibacteriană, antifungică, antivirală și caracterizat prin aceea că este alcătuit din NpAg cu dimensiunile 5 – 40 nm de preferință 10÷25 nm obținute prin reducerea Ag^+ la Ag^0 dintr-o soluție cu concentrația 0,001 – 0,005% gr, cu un reducător format dintr-o soluție ce conține citrat trisodic de concentrație 0,1 – 0,6% gr și acid tanic, cu concentrația în limitele 0,003 – 0,1% gr % în care raportul masic citrat trisodic : acid tanic variază în limitele (1 - 30): 1, funcționalizate cu antibiotic, de preferință vancomicină, în raport masic NpAg:VCM = 1: (0,1÷1.5) concentrația sistemului coloidal VCM@NpAg-CTS-AT variind în limitele Ag: 10 – 25 $\mu\text{g/ml}$, respectiv VCM: 2÷20 $\mu\text{g/ml}$.
- 2) Sistem coloidal antimicrobian conform revendicării 1 caracterizat prin aceea că reducerea Ag^+ ($AgNO_3$) de concentrație de preferință 0,002-0,003% la Ag^0 se realizează cu un reducător format dintr-o soluție ce conține citrat trisodic (de preferință cu concentrația 0,1-0,2% și acid tanic cu concentrația de preferință 0,004-0,01%, în care raportul masic citrat trisodic:acid tanic = (15 –25):1, iar raportul masic NpAg:VCM este 0.15 - 0.5; concentrația sistemului coloidal VCM@NpAg-CTS-AT fiind de preferință Ag: 15 – 20 $\mu\text{g/ml}$ și VCM 3 – 10 $\mu\text{g/ml}$.
- 3) Sistem coloidal antimicrobian conform revendicărilor 1 și 2 caracterizat prin aceea că reducerea Ag^+ la Ag^0 se realizează la pH 6,5÷7,2 și temperatura cuprinsă în intervalul 65÷100° C de preferință 85÷95° C.
- 4) Sistem coloidal antimicrobian conform revendicărilor 1, 2 și 3 caracterizat prin aceea că reducerea Ag^+ la Ag^0 se realizează prin adăugarea treptată a soluției de Ag^+ peste cea a reducătorului, sub agitare intensă.
- 5) Sistem coloidal antimicrobian conform revendicării 1, 2, 3 și 4 caracterizat prin aceea că îndepărtarea excesului de reactanți și a produșilor de reacție secundari rezultați la obținerea NpAg, s-a realizat prin ultracentrifugare la o turație de 10000 rot/min și reluarea de două ori cu apă distilată a precipitatului de Ag, la temperatura camerei.
- 6) Sistem coloidal antimicrobian conform revendicărilor 1, 2, 3, 4 și 5 caracterizat prin aceea că funcționalizarea NpAg cu vancomicină, s-a realizat prin adăugarea soluției de vancomicină cu concentrația în limitele 50÷500 $\mu\text{g/ml}$, sub agitare la temperatura camerei, peste soluția coloidală NpAg a cărei concentrații a variat în limitele 10 – 25 $\mu\text{g/ml}$ Ag^0 de preferință 15-20 $\mu\text{g/ml}$ Ag^0 .
- 7) Metoda de prevenire a creșterii bacteriilor sau de tratament a infecțiilor care include un sistem coloidal care conține NpAg-antibiotic conform revendicărilor 1, 2, 3, 4, 5 și 6, aplicată ca tratament local unde complexii NpAg-AN polifuncționali, preferabil VCM@NpAg-CTS-AT, acționează ca agenți antimicrobieni.



7
Stevcau

- 8) Metoda revendicarii 7, unde nanoparticulele polifuncționale sunt aplicate local, iar zona de aplicare poate fi reprezentata de o cavitate a corpului, piele, patul unghiei sau cavitatea bucală.
- 9) Metoda revendicarii 8, unde metoda ar putea avea utilizare în tratarea periodontitei.
- 10) Metoda revendicarii 8, unde metoda ar putea fi aplicata la tratarea arsurilor sau a unor forme de diabet (piciorul diabetic).
- 11) Metoda revendicarii 8 aplicată la tratamentul patogenilor rezistenți la vancomicina.
- 12) Metoda revendicarii 7 aplicată la dezinfectia sau sterilizarea diverselor ustensile sau dispozitive medicale.
- 13) Metoda revendicarii 7, care cuprinde atat $VCM@NpAg-CTS-AT$ cat si alți complecsi polifuncționali $AN@NpAg-CTS-AT$ care pot acționa sinergic (impreuna) ca agenți antimicrobieni avand un spectru larg de actiune impotriva microorganismelor patogene.
- 14) Metoda revendicarii 13 aplicată la dezinfectia sau sterilizarea diverselor ustensile sau dispozitive medicale.
- 15) Metoda revendicarii 7, unde nanoparticulele polifuncționale, $NpAg-AN$, sunt aplicate (adsorbite) local, pe suprafața unui implant ortopedic sau a unui implant dentar.
- 16) Metoda revendicarii 15, unde sistemul coloidal de $AgNp$ conține un antibiotic, sau o combinație de antibiotice, selectate din grupul vancomicinei, gentamicinei si tobramicinei.



8
Musca

Figuri si Tabele

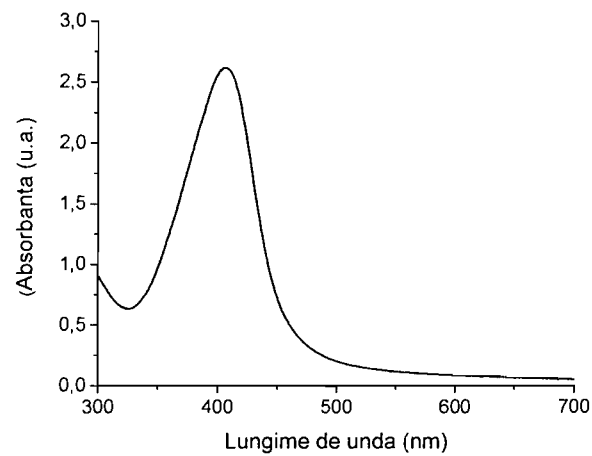
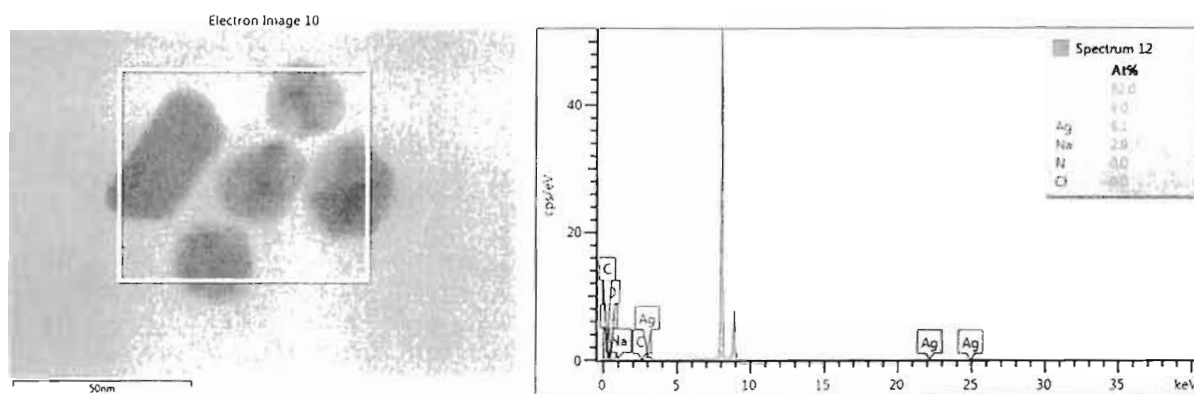


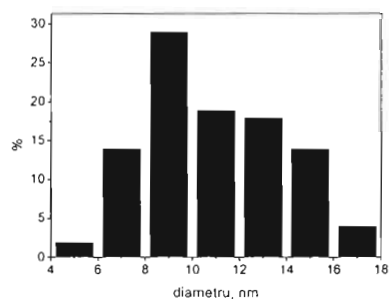
Figura 1. Banda de rezonanță a plasmonilor de suprafață (SPR) a nanoparticulelor de argint obținute prin reducere cu CTS și AT (rapoarte molare 1:20:0,1), 18 $\mu\text{g}/\text{ml}$, în prezență de vancomicină (6,7 $\mu\text{g}/\text{ml}$), VCM@NpAg-CTS-AT (raport masic Ag/VCM, 1:0,4).





a.

b.



c.

Figura 2. Imagine STEM (a) si spectru EDX (b) pentru nanoparticulele de argint preparate prin reducere cu CTS si acid tanic si funcționalizate cu vancomicină, VCM@NpAg-CTS-AT, redade in Fig. 1. Histograma distribuției dimensiunilor pentru nanoparticule de argint (c) pe baza imaginilor SEM; $d = 10,5 \pm 2,9$ nm.



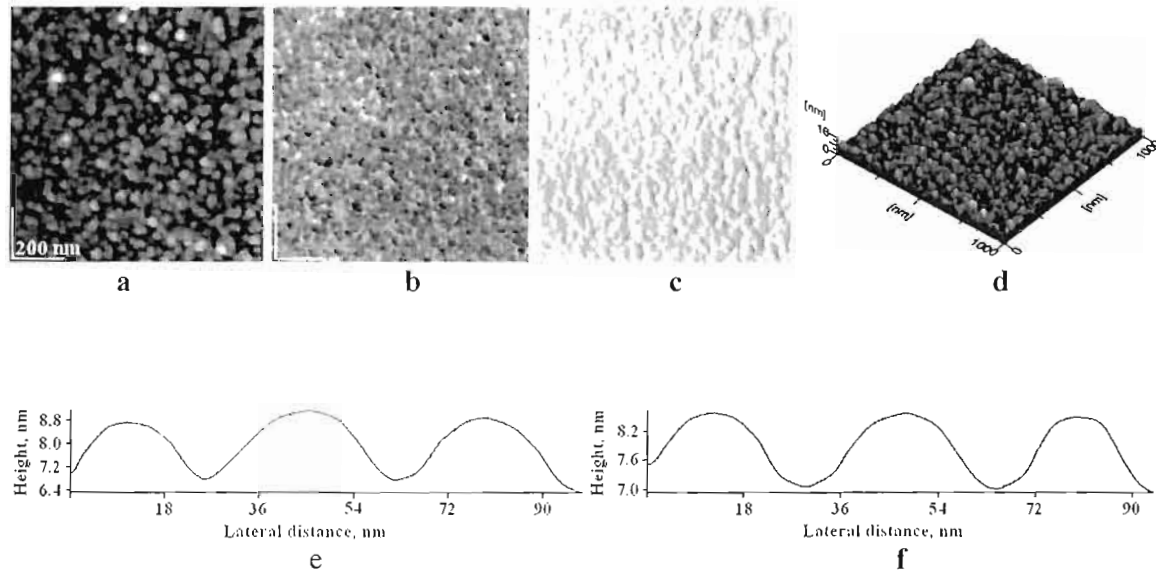


Figura 3. Imagini de microscopie de forță atomică (AFM): imagine topografică 2D (a), de fază (b), de amplitudine (c) și topografică 3D pentru nanoparticule de VCM@NpAg-CTS-AT (redate în Figurile 1 și 2) depuse pe sticlă optică prin adsorbție vertical timp de 30 s; aria scanată 1000 x 1000 nm²; (e, f) secțiuni transversale de-a lungul săgeților din Fig. 3a. Dimensiunea nanoparticulelor VCM@NpAg-CTS-AT este de cca. 18 nm ± 3 nm.

Tabel 1. Diametrul zonelor de inhibiție [mm] pentru sistemul coloidal antimicrobian VCM@NpAg-CTS-AT la diferite cantități de Ag și vancomicină (μg) în doză (20 μl), în comparație cu soluții de VCM și discurile de VCM.

Tulpini bacteriene	S. aureus 6538P ATCC	S. aureus 610L (lapte)	S. aureus C (caine)	E. faecalis 29212 ATCC	E. coli 25922 ATCC	S. aureus 6538P ATCC	S. aureus 610L (lapte)	S. aureus C (caine)	E. faecalis 29212 ATCC	E. coli 25922 ATCC	S. aureus 6538P ATCC	S. aureus 610L (lapte)	S. aureus C (caine)	E. faecalis 29212 ATCC	E. coli 25922 ATCC
	0					0,36					0,45				
VCM (μg)	0,067	0	10	9	0	0	9	12	12	8,5	8	-	-	-	-
	0,167	9	14	11	0	0	10	18	12	9,5	9	10	18	11	9
Disc cu VCM (μg)	30	17	30	21	16	0									



C. Muresan

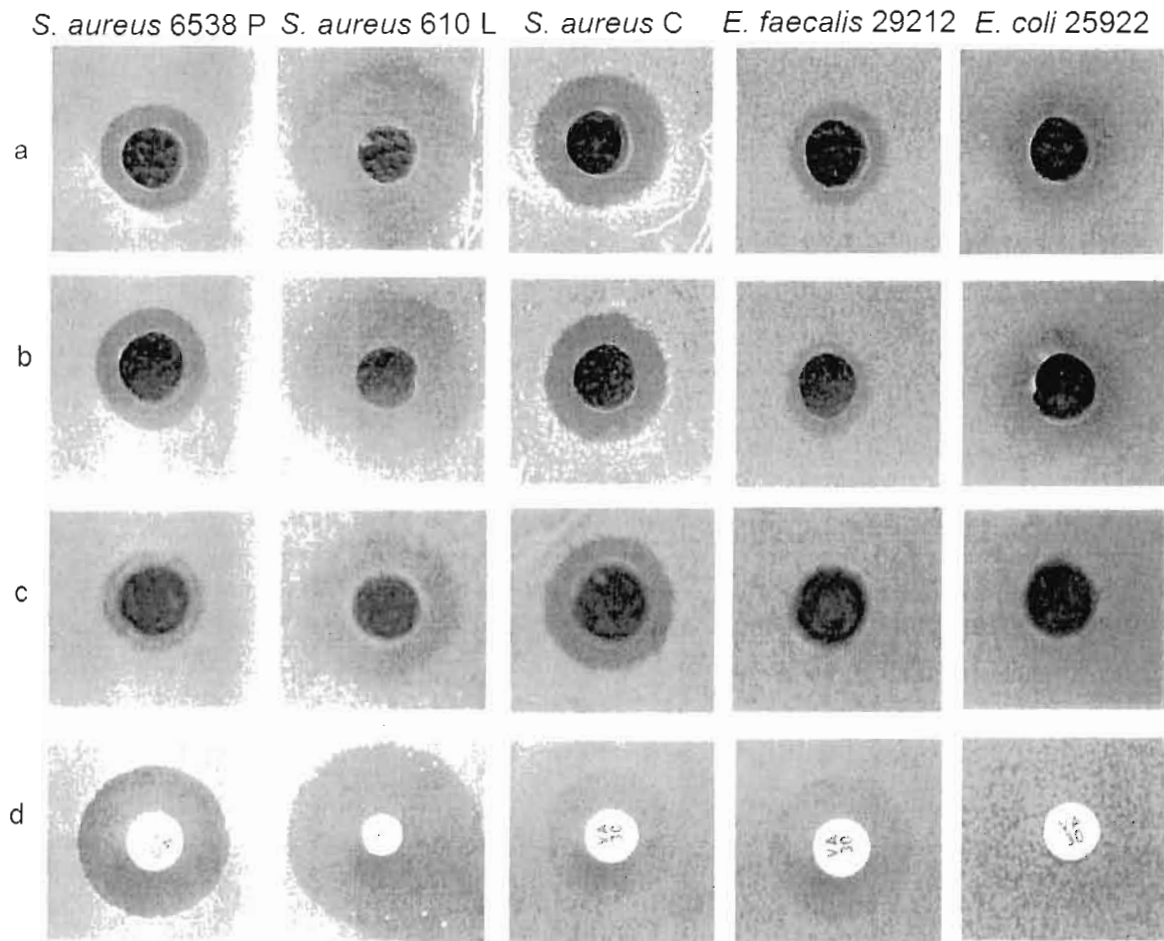


Figura 4. Soluție coloidală formată din VCM@NpAg-CTS-AT a) NpAg 0,36 μg și VCM 0,167 μg , in 20 μL soluție coloidală (raport masic Ag/VCM - 2,12:1), b) NpAg 0,45 μg și VCM 0,167 μg (raport masic 2,69:1); soluții de VCM 0,167 μg in 20 μL (c) și discuri de VCM de 30 μg (d) pentru patogenii indicați.

