

**UNIVERSITATEA BABEȘ-BOLYAI DIN CLUJ-NAPOCA**  
**FACULTATEA DE CHIMIE ȘI INGINERIE CHIMICĂ**  
**DEPARTAMENTUL DE INGINERIE CHIMICĂ**  
**CENTRUL DE CERCETARE ȘTIINȚIFICĂ ÎN CHIMIE FIZICĂ**

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**CERCETAREA ȘI DEZVOLTAREA UNOR SISTEME**  
**NANOSTRUCTURATE DE INTERES BIOLOGIC ȘI**  
**BIOMEDICAL**

**DOCTORAND:**

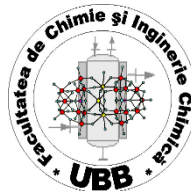
**ALEXANDRA AVRAM**

**CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:**

**PROF. UNIV. DR. MARIA TOMOAI-A-COTIȘEL**

**CLUJ-NAPOCA**

**2020**



**UNIVERSITATEA BABEȘ-BOLYAI DIN CLUJ-NAPOCA**  
**FACULTATEA DE CHIMIE ȘI INGINERIE CHIMICĂ**  
**DEPARTAMENTUL DE INGINERIE CHIMICĂ**  
**CENTRUL DE CERCETARE ȘTIINȚIFICĂ ÎN CHIMIE FIZICĂ**

**CERCETAREA ȘI DEZVOLTAREA UNOR SISTEME**  
**NANOSTRUCTURATE DE INTERES BIOLOGIC ȘI BIOMEDICAL**

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Comisia:**

**Președinte:**

**Prof. Univ. Dr. Ion Grosu** - Membru corespondent în Academia Română,  
Director - Școala Doctorală Chimie, Universitatea Babeș-Bolyai din Cluj-Napoca

**Conducător Științific:**

**Prof. Univ. Dr. Maria Tomoaia-Cotișel** - Director, Centrul de Cercetare Științifică în Chimie Fizică,  
Universitatea Babeș-Bolyai din Cluj-Napoca, Membru corespondent în Academia Oamenilor de Știință din România

**Membrii:**

**Prof. Univ. Dr. Ing. George Arghir** - Profesor Emerit, Universitatea Tehnică din Cluj-Napoca; Membru de onoare în Academia de Știință și Tehnică, din România

**Prof. Univ. Dr. Ossi Horovitz** - Universitatea Babeș-Bolyai din Cluj-Napoca

**Prof. Univ. Dr. Ing. Gheorghe Nechifor** - Universitatea Politehnică din București-Facultatea de Chimie Aplicată

**Data susținerii: 30 Septembrie 2020**

## CUPRINS TEZA:

INTRODUCERE.....	1
<b>CERCETĂRI ORIGINALE PROPRII</b>	
<b>Capitol 1. Efectele doxorubicinei mediate de nanoparticule de aur și resveratrol. Studiul în două linii celulare tumorale de col uterin – HeLa și CaSki.....</b>	<b>17</b>
Rezumat.....	17
1. Introducere.....	17
2. Materiale și metode.....	18
3. Rezultate și discuții.....	21
4. Concluzii.....	30
Bibliografie.....	31
<b>Capitol 2. Sinteza și tratamentul termic al hidroxiapatitelor dopate cu magneziu, zinc și siliciu.....</b>	<b>34</b>
Rezumat.....	34
1. Introducere.....	34
2. Parte experimentală.....	36
3. Rezultate și discuții.....	37
4. Concluzii.....	45
Bibliografie.....	45
<b>Capitol 3. Comportamentul hidroxiapatitelor în timpul tratamentului termic.....</b>	<b>48</b>
Rezumat.....	48
1. Introducere.....	48
2. Parte experimentală.....	49
3. Rezultate și discuții.....	50
4. Concluzii.....	58
Bibliografie.....	58
<b>Capitol 4. Analiza termică a pastelor de hidroxiapatită multisubstituită.....</b>	<b>61</b>
Rezumat.....	61
1. Introducere.....	61
2. Rezultate și discuții.....	61
3. Concluzii.....	64
4. Parte experimentală.....	64
Bibliografie.....	65
<b>Capitol 5. Influența elementelor de dopare și a tratamentului termic asupra descompunerii hidroxiapatitei.....</b>	<b>67</b>
Rezumat.....	67
1. Introducere.....	67
2. Parte experimentală.....	68
3. Rezultate și discuții.....	69
4. Concluzii.....	83
Bibliografie.....	83
<b>Capitol 6. Activitatea antimicrobiană a discurilor ceramice din hidroxiapatită încărcate cu ioni de argint și nitroxolină.....</b>	<b>88</b>
Rezumat.....	88
1. Introducere.....	88
2. Rezultate și discuții.....	89
3. Concluzii.....	92
4. Parte experimentală.....	92
Bibliografie.....	94
<b>Capitol 7. Ciment Portland îmbogățit cu hidroxiapatită pentru aplicații endodontice.....</b>	<b>96</b>
Rezumat.....	96
1. Introducere.....	96
2. Rezultate și discuții.....	97
3. Concluzii.....	102
4. Materiale și metode.....	102
Bibliografie.....	103

<b>Capitol 8. Sinterizarea și caracterizarea unor noi ceramici pe bază de forsterit.....</b>	<b>105</b>
Rezumat.....	105
1. Introducere.....	105
2. Rezultate și discuții.....	105
3. Concluzii.....	109
4. Materiale și metode.....	109
Bibliografie.....	111
<b>Capitol 9. Evaluarea biocompatibilității și bioactivității ceramicii poroase de forsterit.....</b>	<b>113</b>
Rezumat.....	113
1. Introducere.....	113
2. Parte experimentală.....	114
3. Rezultate și discuții.....	118
4. Concluzii.....	123
Bibliografie.....	124
<b>Capitol 10. Activitatea antibacteriană in-vitro a unor compozite nanostructurate pe bază de forsterit și nanoparticule de argint.....</b>	<b>126</b>
Rezumat.....	126
1. Introducere.....	126
2. Parte experimentală.....	127
3. Rezultate și discuții.....	129
4. Concluzii.....	137
Bibliografie.....	138
<b>Capitol 11. Activitatea antimicrobiană in-vitro a nanopulberii de forsterit.....</b>	<b>140</b>
Rezumat.....	140
1. Introducere.....	140
2. Parte experimentală.....	141
3. Rezultate și discuții.....	142
4. Concluzii.....	156
Bibliografie.....	157
<b>Capitol 12. Hidroxiapatita pentru îndepărtarea metalelor grele din apele uzate.....</b>	<b>159</b>
Rezumat.....	159
1. Introducere.....	159
2. Rezultate și discuții.....	160
3. Concluzii.....	167
4. Metode experimentale.....	167
Bibliografie.....	168
<b>Capitol 13. Concluzii generale.....</b>	<b>172</b>
<b>Capitol 14. Bibliografie selectivă.....</b>	<b>177</b>
<b>Capitol 15. Rezultate în cercetarea științifică originală.....</b>	<b>190</b>

## CUVINTE CHEIE

doxorubicină, nanoparticule de aur, resveratrol, nanocomplecși cu doxorubicină, celule HeLa, celule CaSki, nanoceramici, hidroxiapatită stoechiometrică, hidroxiapatită multisubstituită, magneziu, zinc, siliciu, nanoparticule de argint, nitoxolină, XRD, SEM-EDX, AFM, analiză termică, stabilitate termică, forsterit, bioactivitate, biocompatibilitate, activitate antimicrobiană

## INTRODUCERE

Nanoparticulele metalice, NPs, de ex. AuNPs și sistemele de NPs sunt instrumente extrem de puternice pentru livrarea selectivă și specifică a agenților terapeutici, cum ar fi medicamentele anti-cancer ca doxorubicina, la locul lor de acțiune. În general, NPs ceramice, cum ar fi hidroxiapatita nesubstituită, HAP și hidroxiapatitele multisubstituite, ms-HAPs și silicații de magneziu ca nano-forsteritul, FS, sunt importante pentru inginerie de țesut osos, ca și înlocuitori osoși și acoperiri biomimetice pe implanturi metalice și proteze cu aplicații biomedicale în ortopedie și stomatologie. De asemenea, NPs ceramice pot fi utilizate în mare măsură ca și purtători ai diferitelor NPs, cum ar fi AuNPs și AgNPs, sau agenți terapeutici ca antibiotice, asigurând livrarea încetinită la locul lor de acțiune. Prin urmare, cercetarea și dezvoltarea NPs, precum și aplicațiile lor sunt importante din punct de vedere științific și industrial.

Ingineria acestor NPs, sinteza și caracterizarea lor fizică și chimică, precum și comportamentul lor in vitro au fost studiate cu atenție în această teză de doctorat sub conducerea Prof. Univ. Dr. Maria Tomoaia-Cotisel, Directorul Centrului de Cercetare în Chimie Fizică, CECHIF, la Universitatea Babeș-Bolyai din Cluj-Napoca, UBB. Rezultatele obținute în această teză de doctorat fac parte din realizări semnificative, realizate în ultimul deceniu în CECHIF la UBB.

**Capitolul 1** are drept scop investigarea efectelor nanoparticulelor de aur, obținute prin reducerea HAuCl<sub>4</sub> cu trans-resveratrol, Resv, singur sau în asociere cu doxorubicină, Dox. Acest studiu prezintă efectele doxorubicinei, singură sau într-un amestec cu resveratrol și AuNPs asupra a doua linii celulare de cancer de col uterin uman (HeLa și CaSki). Rezultatele experimentale demonstrează pentru prima dată “in state of the art” efectele combinate remarcabile ale doxorubicinei, nanoparticulelor de aur și ale resveratrolului pe aceste tipuri de celule canceroase, la doze foarte mici de doxorubicină, situație în care nu se manifestă efecte secundare asupra celulelor sănătoase [1].

**Capitolul 2** raportează sinteza și caracterizarea fizico-chimică a unor hidroxiapatite: HAP stoechiometrică, nesubstituită și multi-substituită cu magneziu, zinc și siliciu, ms-HAP-Mg-Zn-Si. Deasemenea, s-a făcut un studiu asupra influenței tratamentului termic asupra acestor nanomateriale, Rezultatele indică o stabilitate termică foarte bună, fapt ce recomandă aceste biomateriale nanostructurate pentru diverse aplicații în ingineria tisulară osoasă [2].

**Capitolul 3** continuă în a explora stabilitatea termică a unor probe mai complexe de hidroxiapatite multi-substituite cu elemente fiziologice esențiale, cum ar

fi magneziu, zinc, stronțiu și siliciu, HAP-Mg-Zn-Sr-Si, la temperatură ridicată până la inclusiv 1000 °C. Obiectivul acestui studiu a fost investigarea efectului simultan cu cele patru elemente, Mg, Zn, Sr și Si (HAP-Mg-Zn-Sr-Si), în structura HAP precum și comportamentul termic al biomaterialelor HAP sintetizate [3].

**Capitolul 4** prezintă analiza termică a unor paste de hidroxiapatită multi-substituită (compozițiile fiind cele anterioare, HAP-Mg-Zn-Sr-Si). În acest caz, conținutul de apă din paste, un parametru important pentru anumite aplicații, a fost determinat prin analiza termică. Stabilitatea termică a pastelor a fost monitorizată timp de un an, analizele termice fiind efectuate după 4 luni și respectiv la un an de la pregătirea lor [4].

**Capitolul 5** abordează un studiu aprofundat despre influența tratamentului termic asupra pulberilor de hidroxiapatită multi-substituită în vederea identificării și explicării proceselor ce pot avea loc la diferitele temperaturi (300, 800, 1000 și 1400 °C). Aceste nanomateriale au fost analizate prin metode fizice și chimice avansate: TG-DSC, RXD, FTIR cuplate cu analiza Rietveld a structurii hidroxiapatitelor cercetate. S-a constatat o stabilitate excepțională a rețelei de HAP la 1000 °C ceea ce indică o sinteză optimă, și un control riguros al pH-ului asupra chimiei coloidale a proceselor de structurare a nanomaterialelor.

**Capitolul 6** este centrat pe studiul activității antibacteriene (i.e., *Staphylococcus aureus* prin test de difuzie Kirby-Bauer) a unor probe ceramice sub forma de discuri, pe baza de hidroxiapatită, încărcate în prealabil cu nitroxolină (antibiotic) și ioni de argint [5].

**Capitolul 7** are drept obiectiv cercetarea cimentului Portland îmbogățit cu hidroxiapatită cu aplicații endodontice. Principalul parametru urmărit a fost timpul de priză, parametru deosebit de important în utilizarea clinică a acestui nanomaterial [6].

**Capitolul 8** prezintă studiul de sinterizare și caracterizare a unor noi materiale ceramice pe bază de forsterit. Fluctuațiile caracteristicilor de compactitate (densitate aparentă, porozitate aparentă) precum și a contracției survenite odată cu creșterea temperaturii (1200 și 1450 °C) sunt parametri cruciali în construcția de implanturi osoase. De asemenea, culturile celulare demonstrează o biocompatibilitate excelentă a forsteritului [7].

**Capitolul 9** evaluează biocompatibilitatea și bioactivitatea unor materiale ceramice inovative pe bază de forsterit poros. În cadrul acestei investigații, obiectivul principal a fost dezvoltarea ceramicii pe bază de forsterit cu diferite porozități și evaluarea testării calității acesteia prin comportamentul la sinterizare a pulberii de nano forsterit. Un studiu detaliat a fost, de asemenea, realizat pentru evaluarea in vitro a biocompatibilității în cultura celulară și a bioactivității în lichidul corporal simulat, SBF [8].

**Capitolul 10** prezintă forsteritul nanostructurat în combinație cu nanoparticule de argint. Scopul acestui capitol este evaluarea activității antibacteriene a acestor compozite asupra a doi patogeni, *Staphylococcus aureus* 6538P (ATCC) și *Escherichia coli* 10536 (ATCC). Potențialul antimicrobian este deosebit de important în utilizarea forsteritului pentru acoperiri de implanturi metalice cu aplicații medicale [9].

**Capitolul 11** reprezintă un studiu complex nepublicat asupra activității bacteriene in vitro a nanopulberii de forsterit de sine stătătoare, sintetizată prin două

metode (sol-gel, FSsg, și precipitare, FSpp). Activitatea antibacteriană in-vitro a fost investigată pe o tulpină de *Staphylococcus aureus* 6538P (ATCC).

**Capitolul 12** are drept scop dezvoltarea unei metode rapide având costuri reduse pentru îndepărtarea ionilor de metale grele din ape uzate, folosind HAP cu cristalinitate scăzută preparată printr-o metodă de precipitare. Acest studiu a însemnat o corelare a comportamentului de adsorbție al HAP cu cristalinitate scăzută și eficiența acesteia în eliminarea unei game largi de diverse metale (Al, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Mn, Ni, Pb și Zn) dintr-o apă reziduală de mină provenită de la Roșia Montană [10].

**Capitolul 13** prezintă concluziile generale.

**Capitolul 14** cuprinde o bibliografie selectivă din teza de doctorat.

**Capitolul 15** cuprinde rezultate din cercetarea științifică originală.

### **Bibliografie Cercetări Originale:**

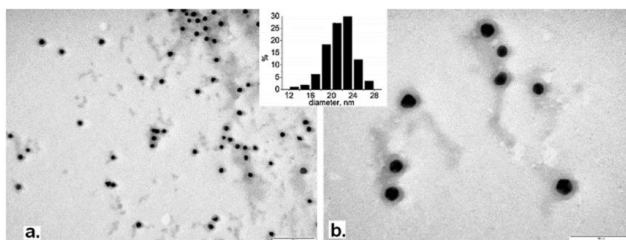
1. Gh. Tomoaia, O. Horovitz, A. Mocanu, A. Nita, **A. Avram**, C. P. Racz, O. Soritau, M. Cenariu, M. Tomoaia-Cotisel, effects of doxorubicin mediated by gold nanoparticles and resveratrol in two human cervical tumor cell lines, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 135, 726-734 (2015). **IF= 3.973**.
2. F. Goga, E. Forizs, G. Borodi, G. Tomoaia, **A. Avram**, R. Balint, A. Mocanu, O. Horovitz, M. Tomoaia Cotisel, Behavior of doped hydroxyapatites during the heat treatment, *Revista de Chimie (Bucuresti)*, 68(12), 2907-2913 (2017). **IF=1.605**.
3. F. Goga, E. Forizs, **A. Avram**, A. Rotaru, A. Lucian, I. Petean, A. Mocanu, M. Tomoaia-Cotisel, Synthesis and thermal treatment of hydroxyapatite doped with magnesium, zinc and silicon, *Revista de Chimie (Bucuresti)*, 68(6), 1193-1200 (2017). **IF=1.605**.
4. E. Forizs, F. Goga, **A. Avram**, A. Mocanu, I. Petean, O. Horovitz, M. Tomoaia-Cotisel, Thermal analysis of pure and multisubstituted hydroxyapatite pastes, *Studia Universitatis Babes-Bolyai, Chemia* 62(4), 2017, 173-180. **IF=0.275**.
5. A. Danistean, M. Gorea, **A. Avram**, S. Rapuntean, M. Aurora, G. Tomoaia, C. Garbo, O. Horovitz, M. Tomoaia-Cotisel, Antimicrobial activity of ceramic disks loaded with nitroxoline, *Studia Universitatis Babes-Bolyai, Chemia*, 61(3), 275-283 (2016). **IF=0.275**.
6. **A. Avram**, M. Gorea, R. Balint, L. Timis, S. Jitaru, A. Mocanu, M. Tomoaia-Cotisel, Portland cement enriched with hydroxyapatite for endodontic applications, *Studia Universitatis Babes-Bolyai, Chemia*, 62(4), 81-92 (2017). **IF=0.275**.
7. M. Gorea, M.-A. Naghiu, **A. Avram**, I. Petean, M. Tomoaia-Cotisel, Sintering and characterization of some new forsterite ceramics, *Studia Universitatis Babes-Bolyai, Chemia*, 64(2), 383-392 (2019). **IF= 0.275**.
8. M. Gorea, M.-A. Naghiu, **A. Avram**, I. Petean, A. Mocanu, M. Tomoaia-Cotisel, Novel porous forsterite ceramics. Biocompatibility and bioactivity evaluation, *Revista de Chimie (Bucuresti)*, 71(2), 343-351 (2020). **IF= 1.605**.

9. **A. Avram**, M. Gorea, S. Rapuntean, A. Mocanu, G. A. Paltinean, C. Varhelyi Jr., O. Horrovitz, M. Tomoaia-Cotisel, In-vitro antibacterial activity of novel nanostructured composites based on forsterite and silver nanoparticles, *Revista de Chimie (Bucuresti)*, 71(1), 13-21 (2020). IF= **1.605**.
10. **A. Avram**, T. Frentiu, O. Horrovitz, A. Mocanu, F. Goga, M. Tomoaia-Cotisel, Hydroxyapatite for removal of heavy metals from wastewater, *Studia Universitatis Babes-Bolyai, Chemia*, 62(4), 93-104 (2017). IF=**0.275**.



## Capitol 1. EFECTELE DOXORUBICINEI MEDIATE DE NANOPARTICULE DE AUR ȘI RESVERATROL. STUDIUL ÎN DOUĂ LINII CELULARE TUMORALE DE COL UTERIN – HeLa ȘI CaSki

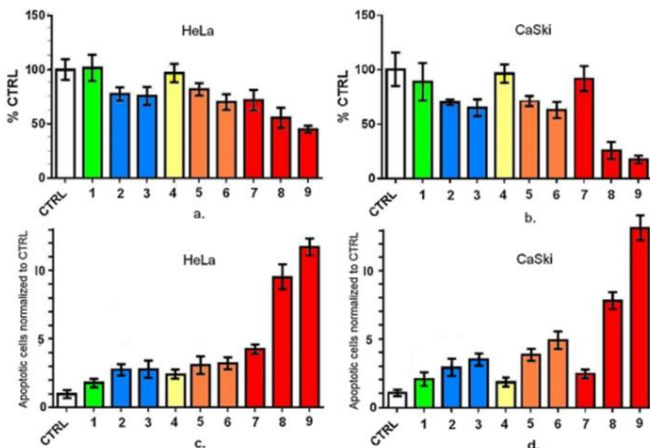
S-au preparat nanoparticule de aur (AuNPs) prin sinteza verde prin reducerea  $\text{HAuCl}_4$  cu trans-resveratrol în soluție bazică, printr-o procedură modificată. AuNPs sunt foarte stabile, cu diametrul mediu de aproximativ 20 nm. Nano-ansamblari supramoleculare de nanoparticule biologice de aur capat cu resveratrol (AuNPs) cu conținut diferit de doxorubicină (Dox) au fost preparate amestecând soluția coloidală de nanoaur (conținut de Au, 179 mg / L) cu soluție apoasă de doxorubicină (42 mg / L clorhidrat de doxorubicină) prin auto-asamblare. Efectele citotoxice ale amestecurilor Resv-Dox și ale complexelor Dox-AuNPs au fost găsite pentru prima dată în celulele HeLa și CaSki.



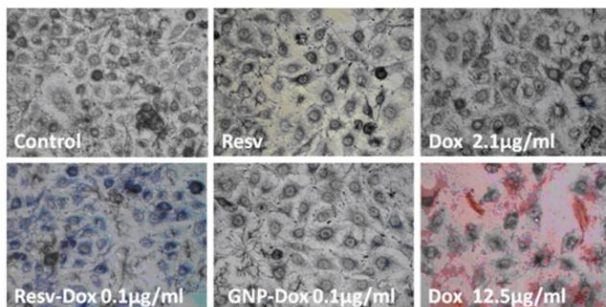
**Figura 4.** Imaginile TEM a dispersiilor ce conțin nanocomplecși Dox-AuNPs: AuNPs (Au 54 mg/L), Dox (4 mg/L) și PBS; scala de 200 nm (a) și 100 nm (b); Histograma distribuției de mărime este de asemenea prezentată.

În imaginile TEM (Fig. 4) a dispersiei care conține nanocomplexul Dox-AuNps, descris mai sus, începutul unei agregări de nanoparticule este greu vizibil chiar și după două săptămâni. Grosimea acoperirilor organice pare de asemenea să fie mai degrabă neschimbată, deci se pare că moleculele de doxorubicină sunt prinse în coroana de acoperire cu resveratrol pe AuNPs.

În analiza microscopică, celulele HeLa tratate cu Resv (Fig. 7) arată o densitate celulară care este comparabilă cu cea din celulele de control netratate (CTRL). Combinația de resveratrol cu doze foarte mici de doxorubicină (0,1 și 0,2 g / ml, probele 2 și 3, respectiv în Fig. 6a) dă un răspuns destul de similar cu cel corespunzător pentru Dox simplă, la concentrația ridicată de 2,1 g / ml (Fig. 6a, proba 7). Nanoparticulele de aur acoperite cu Resv (Fig. 6a, proba 4) cauzează doar un efect foarte mic comparativ cu proba de control. Totuși, la fel ca și amestecurile Resv-Dox, nanocomplecșii AuNPs și doxorubicină (Dox-AuNPs) la doze Dox foarte mici (Fig. 6a, probele 5 și 6) au indus un răspuns apropiat de cel al Dox simplă, la 2,1  $\mu\text{g} / \text{mL}$ . Deși, nu există diferențe statistice semnificative între rezultatele viabilității celulare pentru eșantioanele 2, 3, 5-7, toate sunt semnificativ diferite de control.



**Figura 6.** Răspunsul celulelor HeLa (a, c) și CaSki (b, d) la Resv de 0,75  $\mu\text{g} / \text{mL}$  (proba 1), amestecuri Resv-Dox: 0,5  $\mu\text{g} / \text{mL}$  Resv și 0,1  $\mu\text{g} / \text{mL}$  Dox (2) , și 1  $\mu\text{g} / \text{mL}$  Resv și 0,2  $\mu\text{g} / \text{mL}$  Dox (3), AuNPs de 2,7  $\mu\text{g} / \text{mL}$  (4), nanocomplecși Dox-AuNPs, și anume 0,1  $\mu\text{g} / \text{mL}$  Dox și 1,3  $\mu\text{g} / \text{mL}$  GNP (5), și trei concentrații Dox: 2,10  $\mu\text{g} / \text{mL}$  (7), 6,25  $\mu\text{g} / \text{mL}$  (8) și 12,5  $\mu\text{g} / \text{mL}$  (9), după incubare de 24 h. CTRL reprezintă controlul dat de celulele netratate. Viabilitatea celulelor a fost determinată folosind testul MTT și este dat în % din CTRL (a, b). Celulele apoptotice au fost evaluate prin analiza citometriei în flux; valorile sunt normalizate la CTRL (c, d). Valorile barei sunt media din cel puțin trei experimente diferite. Barele de eroare reprezintă abaterea standard ( $\pm$  SD).

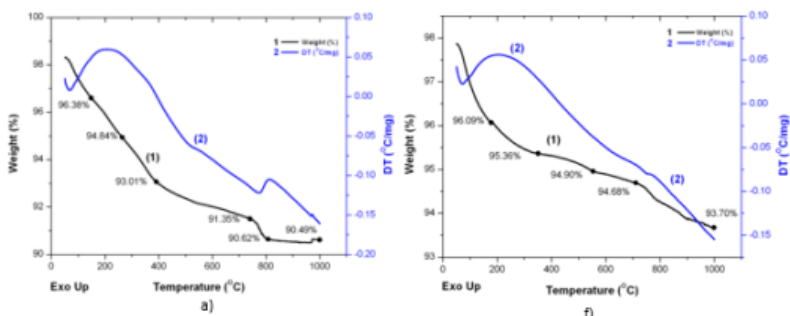


**Figura 7.** Microscopia optică de contrast de fază pentru celulele HeLa tratate cu Resv (0,75  $\mu\text{g} / \text{mL}$ ), Dox simplă, la 2,10 și 12,5  $\mu\text{g} / \text{mL}$ , amestec Resv-Dox (0,5  $\mu\text{g} / \text{mL}$  Resv și 0,1  $\mu\text{g} / \text{mL}$  Dox) și nanocomplecși Dox-AuNPs (0,1  $\mu\text{g} / \text{mL}$  Dox și 1,3  $\mu\text{g} / \text{mL}$  AuNPs). Granulele intracelulare mov închis indică celulele viabile. (Mărire x 400).

## Capitol 2. SINTEZA ȘI TRATAMENTUL TERMIC AL HIDROXIAPATITELOR DOPATE CU MAGNEZIU, ZINC ȘI SILICIU

Hidroxiapatita pură nanocrystalină (Hap) și Hap dopată cu magneziu, zinc și siliciu, și anume Hap-0,25% în greutate Mg: Hap01, Hap-0,25% în greutate Mg-0,47% în greutate Si: Hap02, Hap-1,50% în greutate Mg-0,47% în greutate Si: Hap03, Hap- 0,67% în greutate Mg-0,2% în greutate Zn-0,13% în greutate Si: Hap04, au fost sintetizate folosind o metodă prin precipitare din soluție apoasă. Hidroxiapatitele pură și dopată au fost calcinate individual la 400, 650 și 850 °C timp de 2 ore.

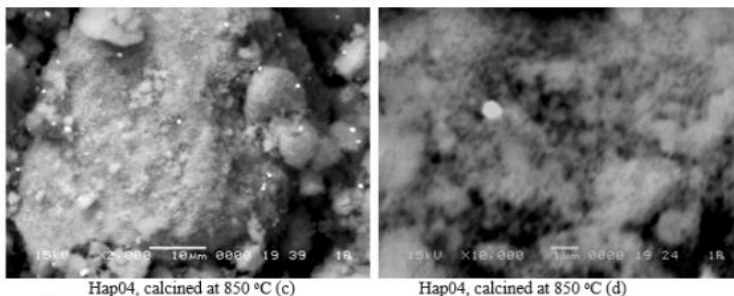
Comportamentul termic al pulberilor Hap pur și Hap dopate a fost determinat prin analiza termogravimetrică (TGA) și analiza termică diferențială (DTA), pentru temperaturi variind între 30 și 1000 °C. Analiza rezultatelor arată o stabilitate termică ridicată (până la 1000 °C) a acestor nanomateriale, inclusiv pentru Hap triplu substituit cu Mg, Zn și Si (Hap04).



**Figura 1.** Curbele TG și DT pentru Hap necalcat (Hap-nc) (Hap01, a) și Hap-0,67% Mg-0,20% Zn-0,13% Si (Hap04, f)

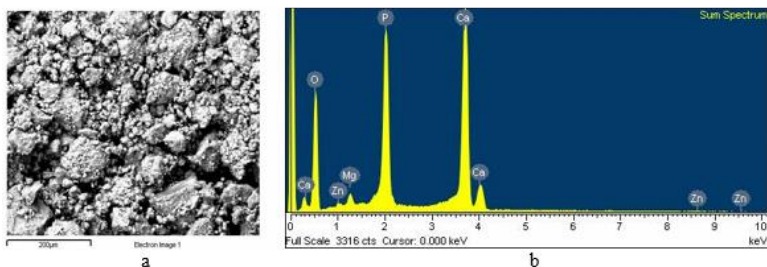
La încălzirea la temperaturi ridicate până la 1000 °C, pierderea în greutate este de aproximativ 0,86% pentru Hap-nc, și mai degrabă aproape de 0,98% pentru Hap04. Această mică pierdere în greutate de aproximativ 1% găsit pentru aceste pulberi ar putea fi atribuită descompunerii posibilelor urme de CaCO<sub>3</sub> datorită sintezei de nano pulbere în aer și / sau la pierderea apei de rețea. Cu toate acestea, dehidroxilarea structurală a Hap și a pulberilor Hap dopate nu pot fi excluse la temperatură foarte ridicată aproape de 1000 °C.

O structură de agregat poros este dezvăluită și de figurile 3c și 3d pentru Hap04, calcat la 850 °C. Mai mult, rezultatele SEM sunt în acord substanțial cu măsurătorile BET. Prin urmare, suprafața specifică pentru Hap04 calcată la 850 °C (19 m<sup>2</sup> / g) este mult mai mică decât pentru Hap01 (48 m<sup>2</sup> / g). Prin calcinarea Hap04, volumul porilor a scăzut de la aproximativ 0,18 cm<sup>3</sup> / g, găsit la 400 °C, la aproximativ 0,02 cm<sup>3</sup> / g, la 850 °C și în consecință, suprafața specifică a scăzut treptat și dimensiunea particulelor a crescut. O situație asemănătoare este întâlnită pentru toate probele.



**Figura 3.** Imaginile SEM pentru Hap04:

$\text{Ca}_{9,69}\text{Mg}_{0,28}\text{Zn}_{0,03}(\text{PO}_4)_{5,95}(\text{SiO}_4)_{0,05}(\text{OH})_{1,95}$  (c și d), pulberi calcinate la 850 °C.  
Scala în imaginile SEM: 10 μm (c) și 1 μm (d).



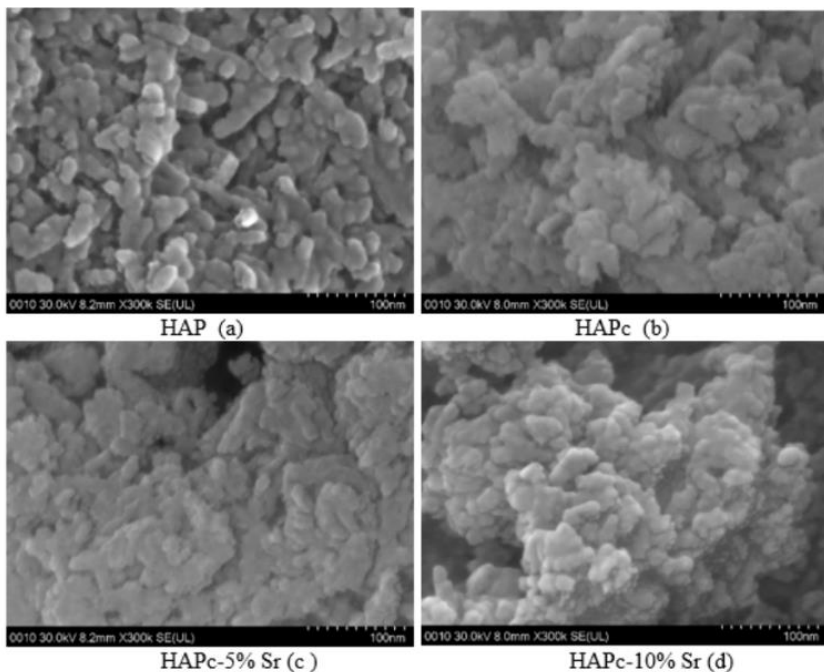
**Figura 4.** Imaginea SEM și analiza EDX pentru Hap04:

$\text{Ca}_{9,69}\text{Mg}_{0,28}\text{Zn}_{0,03}(\text{PO}_4)_{5,95}(\text{SiO}_4)_{0,05}(\text{OH})_{1,95}$  calcinat la 650 °C. Este prezentată cantitatea de Ca, P, O Mg și Zn.

Analiza elementară a pulberilor Hap01-Hap04 a fost determinat prin tehnica SEM-EDX. Analiza EDX a arătat prezența Ca, P, Mg și O în toate pulberile, aproape corespunzător sintezei. În plus, Si a fost identificat în Hap02 și Hap03, în timp ce Zn a fost identificat în Hap04 (fig. 4). Conținutul de Si în Hap04 nu a fost identificat fiind într-o cantitate foarte mică, probabil sub limita de detecție a tehnicii EDX. În general, analiza EDX a indicat că Mg a fost destul de uniform dispersat în toate pulberile Hap dopate. Analiza EDX este în acord cu compoziția chimică corespunzătoare sintezei.

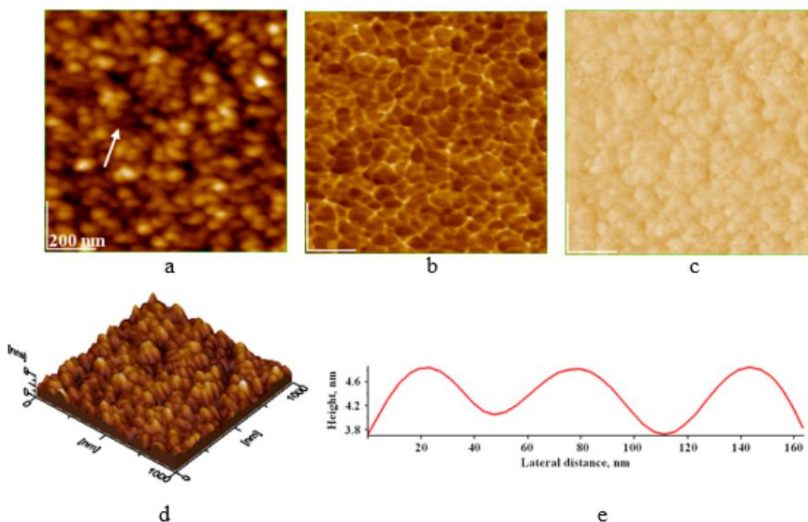
### Capitol 3. COMPORTAMENTUL HIDROXIAPATITELOR DOPATE ÎN TIMPUL TRATAMENTULUI TERMIC

S-au pregătit probe de hidroxiapatită stoechiometrică (HAP) și hidroxiapatite multi-dopate cu elemente fiziologice esențiale, cum ar fi Mg, Zn, Sr și Si, sub formă de paste cu umiditate controlată și pulberi cu cristalinitate controlată, care au fost liofilizate sau liofilizat-calcinate la 300 °C timp de 1 oră.



**Figura 2.** Imaginile SEM pentru pudrele: HAP (a), HAPc (b), HAPc-5%Sr (c), HAPc-10%Sr (d) liofilizate și calcinate la 300 °C timp de 1oră, scala 100nm

Figura 2 oferă morfologia pentru pulberi HAP liofilizate calcinate, calcinate la 300 °C timp de 1 oră. Analizând imaginile SEM, se poate observa o structură poroasă, iar împachetarea particulelor pare semnificativ diferită de cea pentru morfologia HAP pur, în funcție de compoziția biomaterialului.

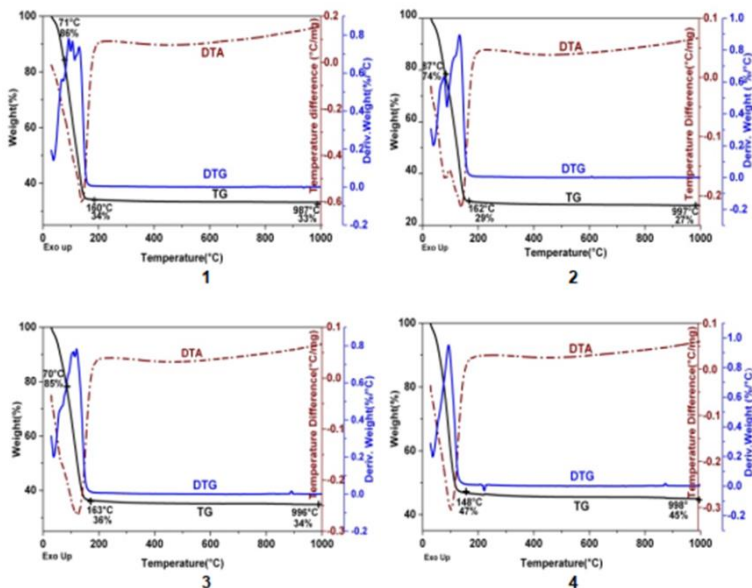


**Figura 5.** Imaginile AFM pentru pulberea liofilizata HAPc-5%Sr: (a) topografie 2D, (b) imagine de fază, (c) imagine de amplitudine, (d) topografie 3D, (e) secțiune transversală de profil pe lungul săgeții din imaginea (a).

Ca exemplu, imaginile AFM pentru pulberile liofilizate necalcinate HAPc-5% Sr dispersate în apă pură și adsorbite ca un strat auto-asamblat pe sticlă sunt prezentate în figura 5. După cum s-a observat în topografia 2D (fig. 5a), imaginea de fază (fig. 5b), imagine de amplitudine (fig. 5c), topografie 3D (fig. 5d) și în profil transversal (fig. 5e), forma particulelor este aproape sferică cu un diametru mediu de  $39 \pm 2$  nm. Imaginile AFM au confirmat de asemenea o dimensiune medie a particulelor pentru toate pulberile liofilizate calcinate, după cum urmează  $45 \pm 3$  nm pentru HAP,  $40 \pm 2$  nm pentru HAPc,  $37 \pm 3$  nm pentru HAPc-5% Sr și  $35 \pm 2$  nm pentru HAPc-10% Sr. În mod special, imaginile AFM au indicat că nano suspensiile de pulberi HAP, liofilizate necalcinate sau liofilizate calcinate, sunt formate din particule de dimensiuni aproape identice în acord foarte bun cu dimensiunea cristalitului determinată în datele de difracție X.

## Capitol 4. ANALIZA TERMICĂ A PASTELOR DE HIDROXIAPATITĂ MULTISUBSTITUITĂ

S-a cercetat stabilitatea termica a pastelor de hidroxiapatită pură și multisubstituită (HAP), dopate cu magneziu, siliciu, stronțiu și zinc, sintetizate folosind o metodă apoasă de precipitare.



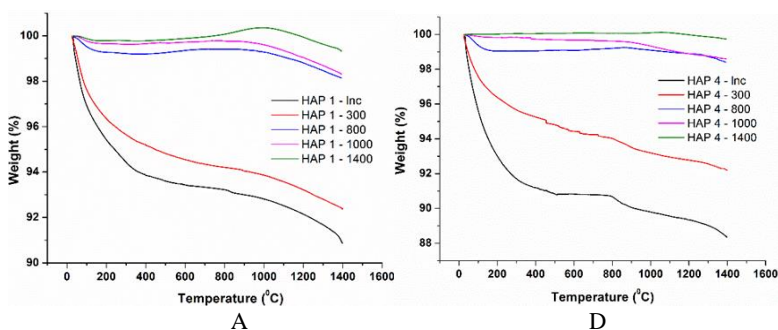
**Figura 1.** Curbele termice pentru cele 4 paste: 1) HAP pur; 2) HAP-1,5%Mg-0,2%Si-0,2%Zn; 3) HAP-1,5%Mg-0,2%Si-0,2%Zn-5%Sr; 4) HAP-1,5%Mg-0,2%Si-0,2%Zn-10%Sr

Curbele termice (TG, DTA) ale pastelor de HAP pur și dopate au aceeași formă în intervalul 30-1000 °C. După 4 luni nu s-au observat diferențe semnificative în comportamentul termic. Singura diferență se referă la conținutul de umiditate al probei. Monitorizarea termogravimetrică a pierderii în greutate arată că greutatea tuturor probelor scade continuu cu creșterea temperaturii. Cea mai mare pierdere în greutate apare în intervalul 30-200 °C și poate fi atribuită conținutului de apă foarte ridicat din paste, deoarece moleculele de apă înconjoară particulele de hidroxiapatită. Datele DTA corespunzătoare indică o transformare endotermă pentru toate probele la aproximativ 160 °C.

## Capitol 5. INFLUENȚA ELEMENTELOR DE SUBSTITUȚIE ȘI A TRATAMENTULUI TERMIC ASUPRA STRUCTURII HIDROXIAPATITELOR MULTISUBSTITUITE

Acest studiu se axează pe sinteza și caracterizarea unor hidroxiapatite (HAPs) nesubstituite și/sau substituite cu Mg, Zn, Si și Sr. Toate nanomaterialele HAPs au fost sintetizate folosind o metodă de precipitare umedă. Au fost sintetizate și caracterizate 4 serii de HAPs (HAP1, HAP2, HAP3 și HAP4) fiecare, liofilizată necalcinată (Inc) și liofilizată calcinată (lc), la câte 4 temperaturi de calcinare alese, 300, 800, 1000, 1400 °C, în total 20 de compuși cu structură de HAPs.

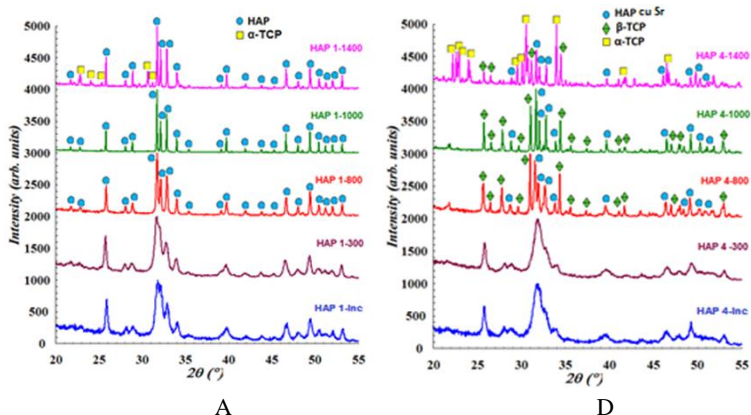
Stabilitatea termică a fost urmărită pentru fiecare nanomaterial, i.e. HAP liofilizat necalcinat (Inc) și liofilizat calcinat (lc) câte o oră. Stabilitatea termică a hidroxiapatitei nesubstituite a fost determinată și în conformitate cu cerințele standardului ISO 13779-3: 2008, referitoare în principal la temperatura de 1000 °C, pentru calcinare timp de 15 h.



**Figura 1.** Curbele TG pentru toate cele 4 HAP atât cele liofilizate necalcinate (Inc), cât și tratate termic la cele 4 temperaturi experimentale (300, 800, 1000, 1400 °C): A) HAP 1; D) HAP 4

Se poate observa că toate hidroxiapatitele liofilizate necalcinate suferă o pierdere de masă mai mare decât cele tratate termic, pierderea în masă scăzând odată cu creșterea temperaturii. Pentru probele necalcinate pierderea totală de masă variază între 9,13% și 12,44%, valoare cea mai mică fiind la proba de HAP nesubstituit, și crește la cea substituită. Comportamentul termic al probelor calcinate la 300 °C se aseamănă foarte mult cu cele necalcinate, diferențele constând în valorile mai mici ale pierderilor totale de masă ca urmare a eliminării apei fizice în timpul calcinării. La probele calcinate la temperaturi ridicate, 800, 1000 și 1400 °C, pierderile de masă sunt reduse semnificativ, deoarece toate procesele de descompunere prezente până la 800 °C s-au desfasurat în timpul calcinării. Valorile pierderilor totale de masă la aceste probe sunt sub 2%, în unele cazuri pe intervale mici de temperatura se remarcă chiar o creștere ușoară de masă (0,2%) datorită rehidratării în timpul analizei termice.





**Figura 3.** Difractogramele de raze X pentru probele HAP1 (A, HAP), și HAP4 (D, HAP-1,5%Mg- 0,2%Si- 0,2%Zn- 10%Sr), liofilizate necalcinate (Inc) precum și liofilizate calcinate, la temperaturile selectate, (300 °C, 800 °C, 1000 °C și 1400 °C), timp de 1 oră. HAP cu Sr este compusul:  $(Ca_{8,98}Sr_{1,02})(PO_4)_6(OH)_2$ .

Se poate observa că HAP1 (Figura 1A) conține hidroxiapatită ca fază unică până la inclusiv 1000 °C (PDF 72-1243) pentru o oră de calcinare. Pentru proba HAP4 (Figura 3D) se poate observa apariția fosfatului beta tricalcic (PDF 70-2065) la 800 °C. O creștere a temperaturii de calcinare la 1400 °C evidențiază prezența unei faze secundare minore, alfa-fosfat tricalcic ( $\alpha$ -TCP,  $Ca_3(PO_4)_2$ , PDF 70-0364).

**Tabel 3.** Dimensiunea cristalitelor, gradul de cristalinitate HAP1 și HAP4

Nr. Crt.	Probă	Dimensiune cristalite (nm)	Grad cristalinitate (%)
1	HAP1-inc	39	52,5
2	HAP1-300	43	55,3
3	HAP1-800	63	99,2
4	HAP1-1000	128	100,0
5	HAP1-1400	144	100,0
16	HAP4-inc	32	38,2
17	HAP4-300	36	40,1
18	HAP4-800	56	98,6
19	HAP4-1000	89	99,8
20	HAP4-1400	97	100,0

Așa cum se arată în tabelul 3, dimensiunile cristalitelor sunt cele mai mici (i.e., 32-39 nm) pentru toate probele liofilizate și necalcinate. Dimensiunile cristalitelor cresc puternic cu creșterea temperaturii de calcinare.

## Capitol 6. ACTIVITATEA ANTIMICROBIANĂ A DISCURILOR CERAMICE DIN HIDROXIAPATITĂ ÎNCĂRCATE CU IONI DE ARGINT ȘI NITROXOLINĂ

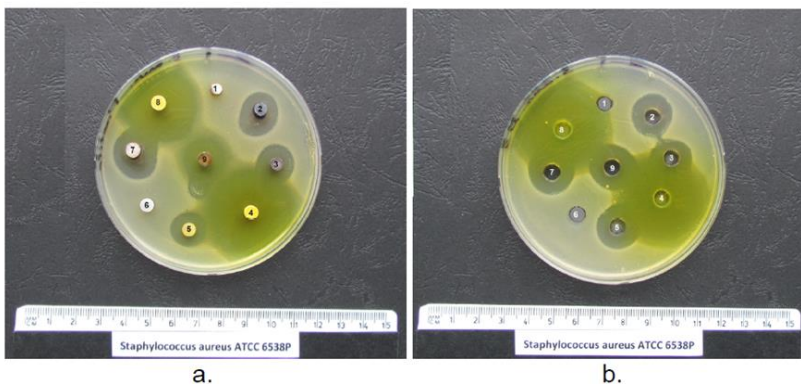
Acest capitol discută utilizarea unor discuri poroase de hidroxiapatită stoechiometrică (HAP) încărcate cu ioni de argint și nitroxolină (5-nitro-8-hidroxichinolina, NHQ) in vitro împotriva agenților patogeni, cum ar fi *Staphylococcus aureus*. Sunt utilizate două pulberi HAP sintetizate, și anume HAP1 calcinată la 450 °C și HAP2 calcinată în continuare la 850 °C.

**Tabel 1.** Caracteristicile discurilor ceramice

Discuri ceramice	Numar probă	Densitate aparentă $\rho_a$ (%)	Absorbția de apă $a_m$ (%)	Porozitatea aparentă $P_a$ (%)
HAP1	1	1,24	38,27	47,67
	2	1,36	34,41	47,01
	3	1,46	37,31	54,73
HAP2	1	1,57	29,44	46,39
	2	1,31	36,70	48,12
	3	1,21	36,63	44,56

Caracteristicile de compactitate ale discurilor ceramice sinterizate au fost determinate folosind metoda lui Arhimede. S-au determinat densitatea aparentă,  $\rho_a$ , absorbția apei,  $a_m$  și porozitatea aparentă,  $P_a$  (Tabelul 1). Porozitatea aparentă a discurilor ceramice este ridicată. Această proprietate permite diverselor soluții să pătrundă în discurile poroase și oferă o alegere optimă pentru adsorbția pe suprafața discului a componentelor din soluții. În consecință, ionii de argint activ și biomoleculele NHQ, impregnate în discurile HAP, pot fi eliberate în mediul microbial.

În Figura 4 sunt prezentate imagini reprezentative ale plăcilor de agar pe care sunt culturi de *Staphylococcus aureus* după incubare la 37 °C timp de 24 de ore, cu discuri ceramice (Figura 4a) și cu soluțiile inițiale în care discurile fuseseră scufundate (Figura 4b). Diametrele zonelor de inhibare, în mm, sunt prezentate în tabelul 2. Discurile de control, probele 1 și 6 (HAP1, HAP2, în apă pură) nu produc nicio zonă de inhibare. Cel mai mare efect este observat pentru discurile încărcate cu NHQ, proba 4 (HAP1) și proba 8 (HAP2) (Figura 4a) și pentru soluțiile lor corespunzătoare NHQ, care au rămas după îndepărtarea discurilor (la aproximativ 24 ore de la pregătire) pentru evaluarea antimicrobiană (Figura 4b). Efectul antimicrobian al discului HAP1 impregnat cu NHQ (proba 4) a fost foarte puternic (> 30 mm) și comparabil cu cel al probei 8, HAP2 / NHQ. Aceasta este o dovadă clară că NHQ adsorbită și încorporată în discurile ceramice are un efect puternic asupra *S. aureus*.



**Figura 4.** Zonele de inhibare pentru *Staphylococcus aureus* în prezența discurilor ceramice încărcate cu soluții antimicrobiene (a) sau în prezența soluțiilor antimicrobiene în godeuri (b) Probele sunt numerotate după cum urmează: 1 pentru HAP1 / apă și 6: HAP2 / apă, fiecare ca și control; 2 și 3: HAP1 / AgNO<sub>3</sub>; 7: HAP2 / AgNO<sub>3</sub>; 4: HAP1 / NHQ; 8: HAP2 / NHQ; 5: HAP2 / NHQ + AgNO<sub>3</sub>; 9: HAP1 / NHQ + AgNO<sub>3</sub>.

**Tabel 2.** Zonele de inhibare pentru probele prezentate în Figura 4; Numerotările probelor sunt păstrate identic cu cele din legenda Figurii 4.

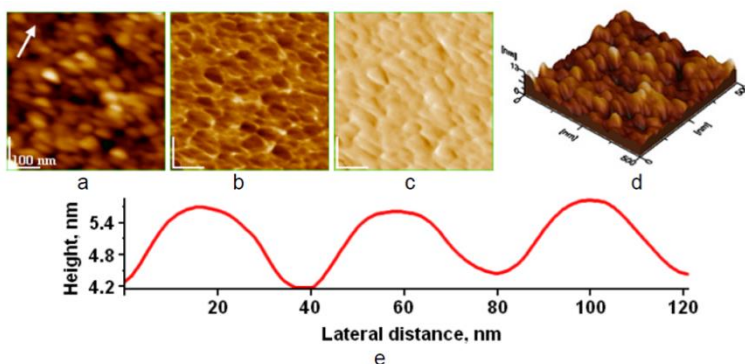
Probă	Zone de inhibare								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>Discuri</b>	-	15	15	>30	14	-	17	>30	18
<b>Soluții</b>	-	18	18	>30	17	-	18	>30	18

Efectul antimicrobian al discurilor ceramice încărcate cu NHQ este, de asemenea, comparabil cu cel al soluțiilor NHQ (probele 4 și 8, în Figura 4b) care arată că *S. aureus* este foarte sensibil in vitro la NHQ. Discurile încărcate cu ioni Ag<sup>+</sup> (Figura 4a) și soluțiile corespunzătoare AgNO<sub>3</sub> ale acestora (Figura 4b), și anume probele 2, 3 și 7 prezintă, de asemenea, zone de inhibare distincte. Efectul antimicrobian al discului HAP1 încărcat cu Ag<sup>+</sup> (probele 2 și 3, Figura 4a) este mai mic decât cel corespunzător soluțiilor Ag<sup>+</sup> (Figura 4b). Cauza ar putea fi interacțiunea Ag<sup>+</sup> cu suprafața nanoparticulelor ceramice din interiorul discului care duce la o eliberare de Ag<sup>+</sup> încetinită. Cu toate acestea, zona de inhibare este aproape la fel (Tabelul 2) pentru discul HAP2 încărcat cu Ag<sup>+</sup> (proba 7, Figura 4a) și pentru Ag<sup>+</sup> în soluție (proba 7, Figura 4b). Acest lucru arată că aceste caracteristici ale discurilor HAP sunt, de asemenea, importante.

Efectul antimicrobian (Tabelul 2) pentru discul HAP1 (proba 9) anterior imersat în soluția inițială de NHQ timp de 30 min, este mai mare decât cel al discului HAP2 imersat timp de 15 min (proba 5), ambele imersate, după îndepărtarea din NHQ, în 5 ml 10<sup>-2</sup> M soluție de AgNO<sub>3</sub> fiecare.

## Capitol 7. CIMENT PORTLAND ÎMBOGĂȚIT CU HIDROXIAPATITĂ PENTRU APLICAȚII ENDODONTICE

Această lucrare se concentrează pe cimentul endodontic obținut din ciment Portland îmbogățit cu două tipuri de hidroxiapatită, simpla și dopată cu 5% Zn. Hidroxiapatitele au fost sintetizate folosind o metoda prin precipitare umedă și au fost investigate prin difracția de raze X, FTIR, TEM și AFM. Din punct de vedere structural, ambele hidroxiapatite au fost obținute într-o singură fază cristalină, care conține particule în intervalul nanometric, după cum reiese din analizele XRD, TEM și AFM. S-au preparat mai multe compoziții experimentale de ciment Portland comercial amestecat cu hidroxiapatită.



**Figura 5.** Imagistica AFM a particulelor de Hap dopată cu Zn adsorbite pe sticlă timp de 10s din dispersie apoasă: topografie 2D (a), imagine de fază (b), imagine de amplitudine (c), topografie 3D (d), profilul secțiunii transversale (e) pe direcția săgeții din imaginea (a); aria scanată de  $0,5\mu\text{m} \times 0,5\mu\text{m}$ ; dimensiunea medie a nanoparticulelor este de 27 nm.

Majoritatea particulelor sunt alungite, cu o lungime de aproximativ 40/20 nm pentru hidroxiapatita dopată cu Zn.

În experimente, hidroxiapatita stoichiometrică, necalcinată și hidroxiapatita dopată de Zn au fost amestecate împreună cu cimentul Portland. Compozițiile probelor de ciment endodontic sunt prezentate în tabelul 2. Proba S0 este compusă numai din ciment Portland și este proba standard. Cimenturile S1, S2, S3 și S4 conțin diferite cantități de hidroxiapatită stoichiometrică, în timp ce cimenturile endodontice S5, S6 și S7 cuprind diferite cantități de hidroxiapatită dopată cu Zn.

Datele experimentale în ceea ce privește timpurile de priză ale cimenturilor endodontice studiate, care conțin o apă de consistență de 87 ml, la temperaturi de 22 °C iar la 37 °C, sunt prezentate în tabelul 4.

**Tabelul 2.** Compozițiile de ciment endodontic studiate

<b>Material (%)</b> <b>Probă</b>	<b>HAP</b> <b>stoichiometric</b>	<b>HAP</b> <b>dopat cu Zn</b>	<b>Ciment</b> <b>Portland</b>
S0	-	-	100
S1	1	-	99
S2	2	-	98
S3	3	-	97
S4	5	-	95
S5	-	1	99
S6	-	2	98
S7	-	3	97

Timpurile de priza pentru toate probele experimentale, inclusiv standardul, S0, scad odată cu creșterea temperaturii de la 22 °C la 37 °C, temperatura normală a corpului uman. Nu se poate observa nicio diferență prin adăugarea de 1 și 2 % masice de hidroxiapatită necalcinată (probele S1 și S2). Proba S3, care conține 3 % masice hidroxiapatită, arată o scădere mai accentuată a timpului de priza la ambele temperaturi de lucru. Prin creșterea conținutului de hidroxiapatită până la 5% masic, așa cum se vede în proba S4, o reducere la jumătate a prizei cimentului endodontic timpul poate fi observată.

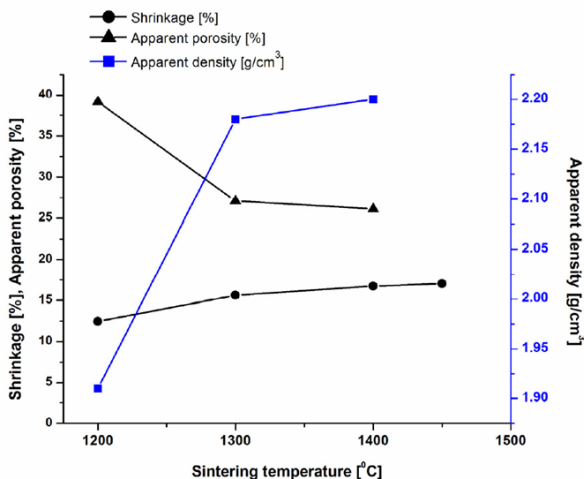
O scădere progresivă a timpului de priza la toate probele care conțin hidroxiapatită dopată cu Zn, și anume S5, S6 și S7, poate fi de asemenea observată. Proba S7, care conține 3% în greutate hidroxiapatită dopată cu Zn, arată comportament similar probei S3, care conține 3% masic hidroxiapatită stoichiometrică. Cele două tipuri de hidroxiapatită prezintă rezultate comparabile în scăderea timpului de priza a cimentului endodontic.

**Tabelul 4.** Timpul de priză pentru cimentul Portland și amestecurile endodontice experimentale

<b>Probă</b>	<b>Apa de</b> <b>consistență</b> <b>(ml)</b>	<b>Timp de priză (min)</b>	
		<b>La 22 ° C</b>	<b>La 37 ° C</b>
S0	87	85	70
S1		70	60
S2		70	60
S3		55	45
S4		45	35
S5		70	65
S6		65	60
S7		55	45

## Capitol 8. SINTERIZAREA ȘI CARACTERIZAREA UNOR NOI CERAMICI PE BAZĂ DE FORSTERIT

Acest studiu prezintă sinterizarea unor noi ceramici de forsterit (FC) folosind nano pulbere de forsterit, obținută printr-o metodă sol-gel. Ceramica forsteritică a fost sinterizată între 1200 și 1450 °C. Ceramicile forsteritice (FC) au suferit unele modificări în caracteristicile lor structurale, cum ar fi porozitatea aparentă, densitatea aparentă, și contracția liniară în funcție de temperaturile de sinterizare, 1200, 1300, 1400 și 1450 °C utilizate în procesul de obținere (FC (1200), FC (1300), FC (1400) și FC (1450)).



**Figura 1.** Densitatea aparentă, porozitatea aparentă și contracția liniară la ardere pentru ceramicile forsteritice în funcție de temperatura de sinterizare

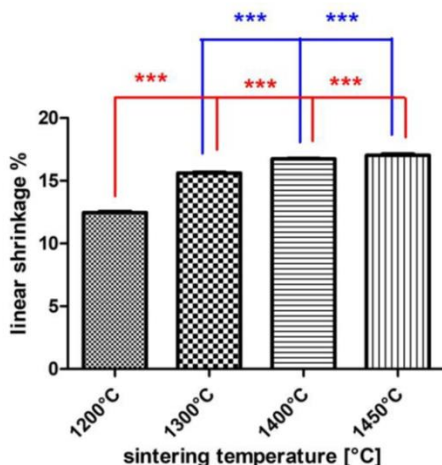
După cum se arată în Figura 1, contracția liniară a ceramicii forsteritice sinterizate a înregistrat o creștere constantă de la  $12,46 \pm 0,16\%$  la  $17,03 \pm 0,15\%$ , la o creștere a temperaturii de sinterizare de la 1200 la 1450 °C. Densitate aparentă a crescut de la  $1,91 \pm 0,02$  la  $2,33 \pm 0,01$  ( $g / cm^3$ ), în timp ce porozitatea corespunzătoare a scăzut de la  $39,15 \pm 0,16$  la  $25,05 \pm 0,14\%$ .

Analiza statistică evaluată cu programul GraphPad Prism a arătat că o creștere a temperaturii de sinterizare a indus o creștere a contracției liniare. Diferențe statistice semnificative ( $p < 0,05$ ) evaluate prin teste one-way ANOVA și comparații multiple Bonferroni au fost observate între ceramicile forsteritice sinterizate la 1200 °C și ceramicile sinterizate la restul temperaturilor experimentale. Diferențe semnificative au fost, de asemenea, identificate între ceramica forsteritică sinterizată

la 1300 °C și ceramicile sinterizate la 1400 °C și 1450 °C. Nu s-au găsit diferențe mari între ceramicile sinterizate la 1400 °C și 1450 °C. Ordinea între ceramicile forsteritice (FC) este: FC (1200) <FC (1300) <FC (1400) ≈ FC (1450).

## Capitol 9. EVALUAREA BIOCOMPATIBILITĂȚII ȘI BIOACTIVITĂȚII CERAMICII POROASE DE FORSTERIT

Studiul urmărește să evalueze biocompatibilitatea și bioactivitatea unor noi ceramici poroase forsteritice (FC) produse din pulbere de nano-forsterit de înaltă puritate, sintetizată printr-o metodă originală sol-gel, ce a fost supusă apoi presării în pastile, folosind o soluție de alcool polivinilic ca și agent de liere. Apoi, pastilele brute au fost sinterizate la 1200 °C, 1300 °C, 1400 °C și 1450 °C. Cele patru ceramici forsteritice obținute, FC-1200, FC-1300, FC-1400 și FC-1450, au fost complet caracterizate prin măsurători de densitate, porozitate și contracție.

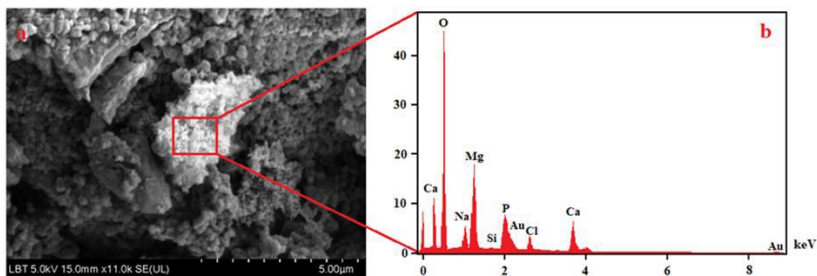


**Figura 1.** Contracția liniară (LS, linear shrinkage) a ceramicii forsteritice (FC) față de temperatura de sinterizare. Barele de eroare sunt pentru abaterea standard (SD); vârfulurile barelor de eroare ating doar valorile medii, indicând o calitate ridicată a datelor cu o reproductibilitate excelentă. Datele sunt date ca medie ± SD. Diferențele semnificative statistic pentru  $p < 0,001$  sunt marcate (\*\*\*)

După cum este indicat în Figura 1, analiza statistică a arătat o diferență semnificativă între contracția liniară (LS) pentru FC-1200 față de FC-1300, FC-1400 și FC-1450 (stele roșii), precum și pentru FC-1300 față de FC-1400 și FC-1450 (stele albastre), pentru  $p < 0,001$ ; în timp ce LS pentru FC-1400 față de LS pentru FC-1450 nu au fost statistic diferite,  $p > 0,001$ .

Următoarea ordine FC-1200 <FC-1300 <FC-1400, a fost găsită pentru  $p < 0,001$ . Deci, cea mai mare valoare LS (%) de  $16,73 \pm 0,13$  a fost găsită pentru FC-

1400. Aceste date, prezentate în Figura 1, au relevat faptul că FC-1400 este aparent cel mai bun în ceea ce privește compactitatea particulelor din ceramica pe baza de forsterit cu potențial de interes pentru defectele de reparație osoasă.



**Figura 5.** Imaginea SEM (a) și spectrul EDS (b) pentru ceramica forsteritică, FC-1400, după 3 luni de imersie în SBF

Imaginea SEM pentru morfologia suprafeței și spectrul EDS obținut pe ceramica forsteritică, FC-1400 sinterizată la 1400 °C, scufundată în SBF timp de 3 luni, este prezentată în Figura 5. În imaginea SEM, Figura 5, cristale de hidroxiapatită nou formate sunt evidențiate pe suprafața ceramicii forsteritice, FC-1400.

Spectrul EDS din zona care conține cristale de hidroxiapatită arată prezența calciului și fosforului împreună cu siliciu și magneziu, aparținând FC. Astfel, se demonstrează că prin menținerea probelor FCs în SBF, cristalitele de hidroxiapatită sunt inițiate și cresc pe ceramica forsteritică poroasă.

Figura 6 prezintă rezultatele testului MTT pentru ceramica forsteritică, FC-1200, pentru diferite intervale de timp în cultura HFL.

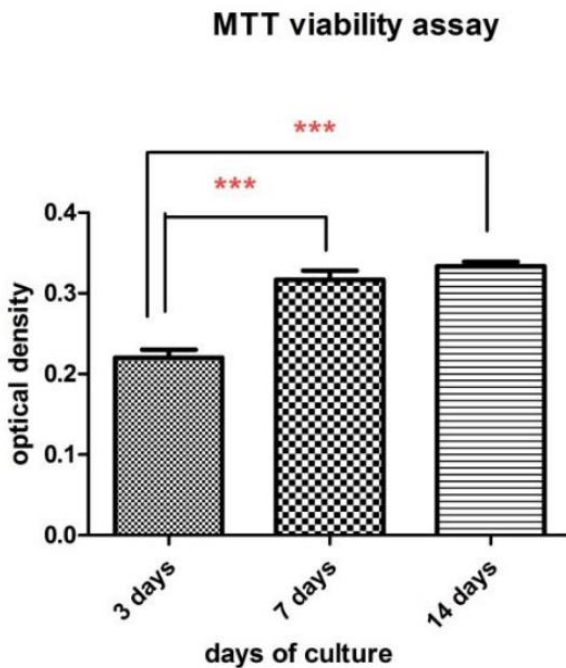
Viabilitatea celulară a fost evaluată cu testul MTT și a evidențiat o creștere treptată a proliferării celulare pe scaffoldurile FC-1200, cu diferențe semnificative statistice între 3 versus 7 zile și între 3 versus 14 zile, în cultura fibroblastelor ( $p < 0,001$ ), dar fără o diferență semnificativă statistică între 7 și 14 zile, în cultura de celule,  $p > 0,001$ .

Prin urmare, densitatea celulelor de pe scaffoldurile FC-1200 a crescut odată cu timpul de incubație până la 7 zile fără o creștere semnificativă între 7 și 14 zile după însămânțare. Rezultatele indică faptul că scaffoldurile FC-1200 pot promova aderența, proliferarea și creșterea celulelor și, prin urmare, au o biocompatibilitate excelentă.

În plus, testul la 14 zile în cultură arată că proliferarea celulară este doar ușor crescută comparativ cu nivelul atins la 7 zile și fără semnificație statistică. Prin urmare, cel mai înalt nivel pentru viabilitatea și proliferarea celulelor a fost atins la 7



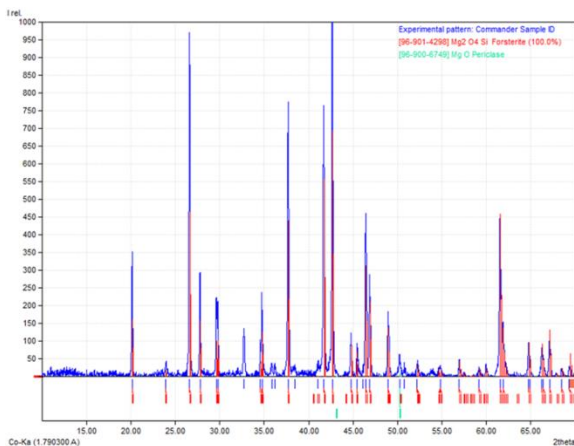
zile pentru FC-1200 în cultura HFL, când suprafața scafoldurilor a fost complet acoperită cu celule aderente.



**Figura 6.** Viabilitatea și viteza de proliferare a celulelor, dată ca unități de densitate optică (OD), a celulelor HFL cultivate pe scafolduri FC-1200 timp de 3, 7 și 14 zile prin utilizarea testului MTT. Barele de eroare sunt pentru abaterea standard (SD). Analiza statistică a OD (valori medii) indică diferențe semnificative pentru  $p < 0,001$  și sunt marcate (\*\*\*)

## Capitol 10. ACTIVITATEA ANTIBACTERIANĂ IN-VITRO A UNOR COMPOZITE NANOSTRUCTURATE PE BAZĂ DE FORSTERIT ȘI NANOPARTICULE DE ARGINT

Acest studiu a fost efectuat pentru a evalua activitatea antimicrobiană a două pulberi nanostructurate de forsterit, ambele în absența și prezența nanoparticulelor de argint (AgNPs). Cele două pulberi de forsterit (FS) au fost preparate prin metode avansate de sinteză, sol-gel (FSsg) și precipitare (FSpp). Prepararea sistemelor coloidale de AgNPs a fost realizată utilizând precursorul,  $\text{AgNO}_3$ , citratul trisodic și acidul tanic, asigurându-se formarea și stabilizarea AgNPs.



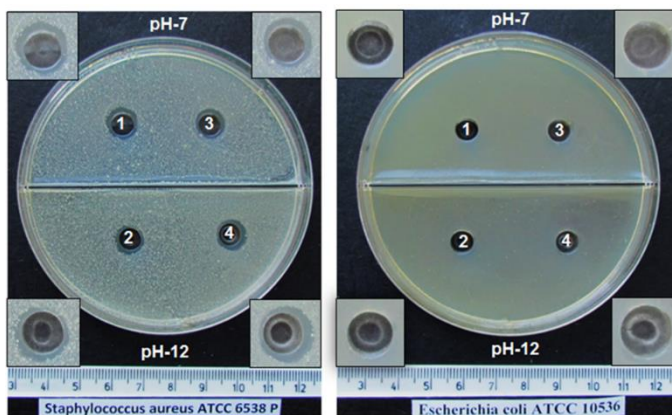
**Figura 1.** Spectrele de difracție RX pentru pulberea FSsg

Spectrele de difracție XRD sunt prezentate în Figura 1 pentru pulberea FSsg. Spectrul XRD prezintă o fază bine cristalizată cu vârfuri înguste, foarte bine definite. Mai mult, Figura 1 prezintă forsteritul ca o singură fază existând doar urme de oxid de magneziu (MgO).

Forsteritul obținut prin metoda sol-gel a fost investigat în prezența AgNPs atât în mediu neutru (pH-7) cât și în mediu alcalin (pH-12), raportat la conținutul de FSsg, având o cantitate constantă de 0,25 mM AgNPs. Aspectele modului de acțiune al produsului FSsg pe tulpinile testate sunt prezentate în tabelul 1 și figurile 9a și 9b. Testarea efectului antibacterian al forsteritului obținut, FSsg și FSpp, variante cu AgNPs și variante, fără AgNPs, și anume forsterit în apă pură, precum și în pH neutru și în medii cu pH alcalin, a fost efectuată prin metoda de difuzie în agar împotriva tulpinilor *S. aureus* și *E. coli*.

**Tabelul 1.** Conținut în FSsg a probelor preparate în două medii, pH 7 și în mod distinct pH 12, la același conținut în AgNPs (0,25 mM) și diametrul zonelor de inhibare la 24 ore; tulpini testate: *S. aureus* și *E. coli*.

Tulpina testată	Caracteristici compozit			
	AgNPs în mediu apos la pH-7, versus conținut în FSsg		AgNPs în mediu apos, la pH-12, versus conținut în FSsg	
	Diametrul zonelor de inhibiție (mm) pentru cele 4 godeuri			
	1 (4 mg FSsg/ mL)	3 (8 mg FSsg/ mL)	2 (4 mg FSsg/ mL)	4 (8 mg FSsg/ mL)
<i>S. aureus</i> 6538P ATCC	10	9	9	8
<i>E. coli</i> 10536 ATCC	0	0	0	0

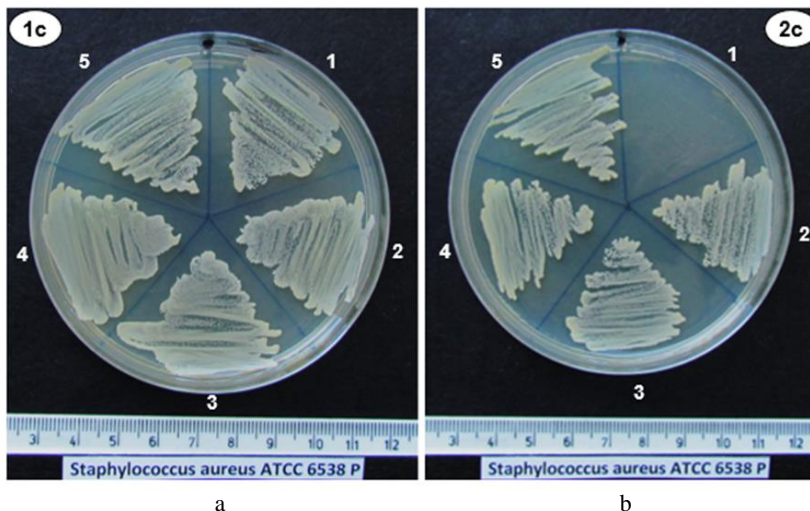


**Figura 9.** Zonele de inhibiție pentru *Staphylococcus aureus* 6538P ATCC (a) și lipsa zonelor de inhibiție pentru *Escherichia coli* 10536 ATCC (b), față de valori pH și conținut în FSsg. Godeurile sunt numerotate în conformitate cu conținutul în FSsg și valoarea pH-ului, (Tabel 1); godeu 1: 4 mg of FSsg/mL, pH 7; godeu 2: 4 mg FSsg/mL, pH 12; godeu 3: 8 mg FSsg/mL, pH 7; godeu 4: 8 mg FSsg/mL, pH 12; fiecare proba are același conținut de 0,25 mM AgNPs. Imaginile mărite pentru fiecare godeu sunt de asemenea prezentate.

Din analiza datelor enumerate în tabelul 1 și figurile 9a și 9b, se poate observa că produsul FSsg a avut doar efect inhibitor asupra tulpinii *S. aureus*. Zonele de inhibare au fost cuprinse între 8 și 10 mm și nu au fost influențate de pH sau cantitatea de FSsg (la 4 mg / ml și 8 mg / ml). De asemenea, menționăm că zonele de inhibare nu și-au schimbat dimensiunile după depozitarea plăcilor încă 3 zile la temperatura camerei (în camere umede). Nu a fost găsit niciun efect inhibitor asupra tulpinii de *E. coli*.

## Capitol 11. ACTIVITATEA ANTIBACTERIANĂ IN-VITRO A NANOPULBERII DE FORSTERIT

Nanopulbera de forsterit (FS) a fost preparată prin două metode, și anume sol-gel (FSsg) și precipitare (FSpp). Pentru a caracteriza atât FSsg, cât și FSpp, au fost utilizate metodele TG-DSC, XRD, TEM și AFM. Activitatea antibacteriană in-vitro a fost investigată pe o tulpină *S. aureus* 6538P (ATCC).



**Figura 12.** Testare antimicrobiană pentru probele FSsg 1c (a) și FSpp 2c (b) împotriva *Staphylococcus aureus*: 1 = 10 mg; 2 = 5 mg; 3 = 2,5 mg; 4 = 1,25 mg; 5 = marmor (fără forsterit)

La proba 1c (FSsg) nu s-a constatat efect inhibitor la nicio diluție, remarcându-se dezvoltarea de colonii în toate triunghiurile corespunzătoare ale plăcii Petri în care s-au făcut însămânțările (pozițiile 1, 2, 3 și 4), inclusiv în triunghiul corespunzător tubului marmor (poziția 5) (figura 12 a).

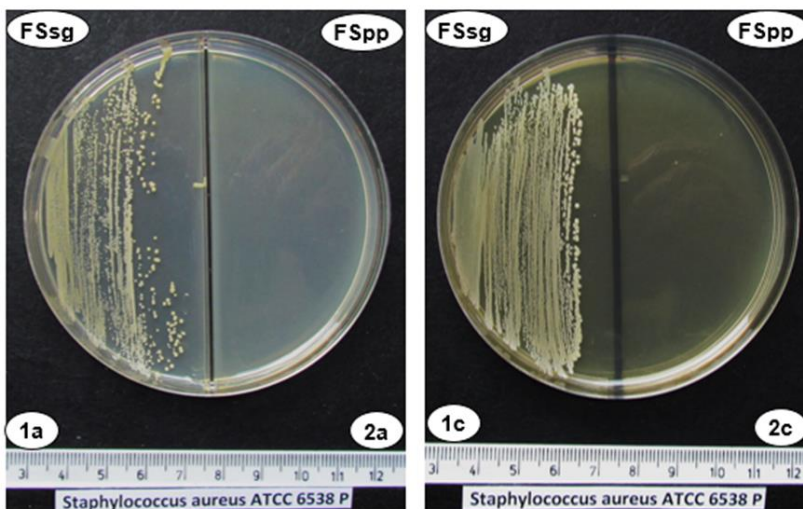
La proba 2c (FSpp), s-a constatat efect inhibitor la tubul 1 (conține 10 mg forsterit solid + 1 ml bulion nutritiv), constatându-se lipsa coloniilor în triunghiul corespunzător (poziția 1). La celelalte diluții, respectiv 5 mg, 2,5 mg și 1,25 mg, nu se constată efect inhibitor, observându-se dezvoltarea de colonii în toate triunghiurile corespunzătoare (pozițiile 2, 3 și 4), inclusiv triunghiul corespunzător tubului marmor (poziția 5) (figura 12 b).

Rezultate identice s-au obținut și în urma testării cu probele 1a și 2a, fiind demonstrat astfel că FSpp induce efect inhibitor la prima diluție (10 mg FSpp + 1 ml bulion) și nu are efect inhibitor la diluții inferioare. Plăcile prezentate în Figura 12, au

fost ținute în continuare sub observație încă timp de 5 zile (în microcamere umede), fără a se constata modificări față de aspectul inițial.

Din tuburile primare cu FSgs (10 mg + 1 ml bulion) și FSpp (10 mg + 1 ml bulion), din care s-a făcut însămânțarea în plăcile menționate mai sus, menținute la temperatura laboratorului (48 de ore), s-au efectuat însămânțări prin striere pe câte o placă Petri cu agar Muller Hinton, divizate în două jumătăți: partea stângă 1a și 1c (FSgs) și partea dreaptă 2a și 2c (FSpp).

Plăcile s-a introdus la 37 °C, timp de 24 de ore. La interpretare s-a constatat lipsa efectului inhibitor la produsele FSgs1a și FSgs1c (dezvoltarea de colonii) și producerea efectului inhibitor la produsul FSpp2a și FSpp2c (lipsa dezvoltării de colonii, mediul rămâne steril) (Figura 13 a și b). Rezultatele obținute la cele două testări cu produsele 1a și 2a, respectiv 1c și 2c au fost identice.



**Figura 13.** Efectul inhibitor a FSgs și FSpp asupra *Staphylococcus aureus*, 1a, 1c (FSgs): lipsa efectului inhibitor (dezvoltarea de colonii); 2a, 2c (FSpp): producerea efectului inhibitor (lipsa dezvoltării de colonii)

## Capitol 12. HIDROXIAPATITĂ PENTRU ÎNDEPĂRTAREA METALELOR GRELE DIN APELE UZATE

Pulberea de hidroxiapatită (HAP) de cristalinitate scăzută și suprafață specifică destul de mare a fost sintetizată printr-o metoda de precipitare. HAP a fost folosit pentru îndepărtare de metale (Al, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Mn, Ni, Pb și Zn) din apele uzate miniere. Conținutul de metal din probele inițiale și cele tratate au fost cuantificate prin spectrometrie cu emisie atomică în plasmă cuplată inductiv și spectrometrie de absorbție atomică cu sursă continuă de înaltă rezoluție. Prin utilizarea HAP, o eliminare eficientă a tuturor metalelor a fost asigurată. Creșterea conținutului de ioni de  $Ca^{2+}$  în apa tratată sugerează un mecanism de schimb de ioni.

**Tabel 1.** Îndepărtarea metalelor din ape uzate folosind pulbere HAP nanometrică (rezultatele sunt date ca medie  $\pm$  deviație standard)

Metal	Conținut initial $c_0$ , mg/L	Conținut final $c_e$ , mg/L	Grad de îndepărtare, % <sup>a</sup>	Valori limită impuse pentru apele uzate, mg/L
Al	313 $\pm$ 37	1.9 $\pm$ 0.6	99.39 $\pm$ 0.24	5 (STAS 9411-83)
Cd	0.21 $\pm$ 0.07	0.068 $\pm$ 0.043	67.6 $\pm$ 1.2	0.2 (SR EN ISO 5961:2002)
Co	1.1 $\pm$ 0.6	0.15 $\pm$ 0.07	86.4 $\pm$ 1.1	1 (SR ISO 8288:2001)
Cr	0.046 $\pm$	0.009 $\pm$ 0.006	80.4 $\pm$ 1.1	1 (SR EN 1233:2003)
Cu	0.024	0.014 $\pm$ 0.011	98.6 $\pm$ 1.4	0.1 (SR ISO 8288:2001)
Fe	1.0 $\pm$ 0.7	0.9 $\pm$ 0.6	99.02 $\pm$ 0.20	5 (SR ISO 6332-96)
Mn	92 $\pm$ 9	0.81 $\pm$ 0.48	99.57 $\pm$ 0.05	1 (SR ISO 6333-96)
Ni	189.7 $\pm$ 4.3	0.16 $\pm$ 0.09	66.0 $\pm$ 1.0	0.5 (SR ISO 8288:2001)
Pb	0.47 $\pm$ 0.22	0.066 $\pm$ 0.045	58.8 $\pm$ 1.0	0.2 (STAS 8637-79)
Zn	0.16 $\pm$ 0.07	0.18 $\pm$ 0.08	98.75 $\pm$ 0.13	0.5 (SR ISO 8288:2001)
	14.4 $\pm$ 0.9			

<sup>a</sup> gradul de îndepărtare și intervalul său de încredere au fost calculate printr-o diferență de concentrație și abatere standard comună

Gradul de îndepărtare, R(%) a fost calculat:

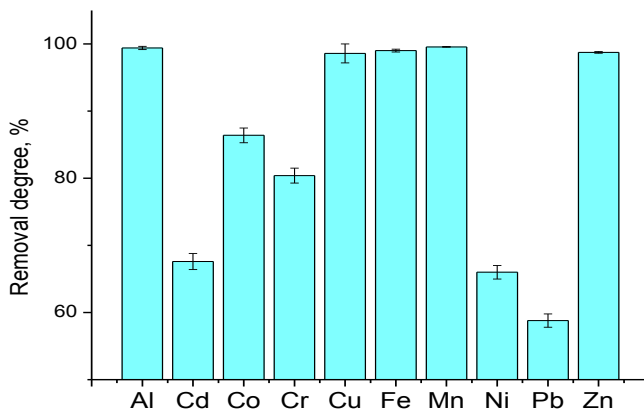
$$R(\%) = 100 \frac{c_0 - c_e}{c_0} \quad (2)$$

unde  $c_0$  este conținutul elementului (mg / L) din proba inițială de apă uzată, în timp ce  $c_e$  este conținutul său final la echilibru, după adsorbție timp de 120 min pe HAP. Conținutul inițial și final precum și gradul de îndepărtare calculat pentru fiecare metal sunt prezentate în tabelul 1, împreună cu erorile standard din determinările facute pe 3 probe paralele. În același tabel, sunt prezentate valorile limită pentru conținutul de metal admisibile în apele uzate evacuate în ape naturale.

Toți ioni metalici sunt îndepărtați la valori finale sub valorile admise în standardele pentru apele uzate. Gradul de îndepărtare este aproape de 100% pentru metalele existente în cantități mai mari în apele uzate și mai mici (60-80%) pentru cele prezente inițial doar în concentrații foarte mici (chiar și sub limita admisă - Tabelul 1).

Probabil, adsorbția lor pe suprafața nanoparticulelor HAP este limitată de sorbția simultană a ionilor existenți în exces în apelor uzate. Intervalele de încredere sunt mari datorită existenței unor metale (Cu, Cr, Pb, Ni) în apropierea limitei de cuantificare a metodelor analitice.

În orice caz, o îndepărtare eficientă a acestor metale sub valorile nivelurilor admise se poate observa, de asemenea, pentru apele uzate în prezența celor cu concentrații mari.



**Figura 5.** Gradul de îndepărtare a metalelor din apa uzată minieră pe HAP cu cristalinitate scăzută

Concentrația ionilor  $Mn^{2+}$  din apele uzate minere a fost măsurată la puncte de timp diferite. Adsorbția Mn,  $x$ , din soluția contaminată pe HAP, a fost calculată în mg Mn / g HAP pentru fiecare moment după formula:

$$x = \frac{(c_0 - c_t)V}{m} \quad (3)$$

unde  $c_0$  este conținutul inițial de  $Mn^{2+}$ ,  $c_t$  este conținutul la momentul  $t$  (mg / L),  $V$  este volumul soluției (0,1 L) și  $m$  este masa HAP (10 g). Aceste valori sunt introduse în tabelul 2.

**Tabel 2.** Adsorbția  $Mn^{2+}$  pe nanoparticule de HAP

Timp de contact, t, min.	Conținut în $Mn^{2+}$ t,c, mg/L	x, mg/g	$x_e - x$ , mg/g	$\ln(x_e - x)$	t/x, min.g/mg	$t^{1/2}$ , min <sup>1/2</sup>
0	189.7	0	1.8905	0.6368	0	0
1	146.6	0.4310	1.4595	0.3781	2.3202	1
2	108.3	0.8140	1.0765	0.0737	2.4570	1.4142

15	3.925	1.8578	0.0327	-3.4195	8.0743	3.8730
30	1.951	1.8775	0.0130	-4.3436	15.9788	5.4772
60	1.156	1.8855	0.0050	-5.2903	31.8228	7.7460
120	0.811	1.8889	0.0016	-6.4440	63.5294	10.954
240	0.726	1.8897	0.0008	-7.2089	127.002	15.492
300	0.707	1.8899	0.0006	-7.5056	158.74	17.321
600	0.659	1.8904	0.0001	-9.5670	317.39	24.495
960	0.652	1.8905	0		507.81	30.984

### Capitol 13. CONCLUZII GENERALE

1. Testarea in vitro a viabilității a două linii celulare tumorale de col uterin umane (HeLa) și CaSki) cu comportament diferit în ceea ce privește chemosensibilitatea la Dox, a dus la o inversare a chemoresistenței pentru celule tratate prin noi nanocomplecși de aur cu doxorubicină stabilizată cu Resv, la o concentrație mult mai mică de Dox, în comparație cu același grad de răspuns celular la Dox singur, la doze mai mari.

2. S-au preparat pudre de hidroxiapatită stoechiometrică – HAP și multisubstituită – HAP-0,25%Mg, HAP-0,25%Mg-0,47%Si, HAP 1,5%Mg-0,47%Si, HAP-0,67%Mg-0,2%Zn-0,13%Si, HAP-1,5%Mg-0,2%Si-0,2%Zn, HAP-1,5%Mg-0,2%Si-0,2%Zn-5%Sr, HAP-1,5%Mg-0,2%Si-0,2%Zn-10%Sr. Studiile de stabilitate termică făcute prin analiză termică (TG-DSC-DTA) au demonstrat o stabilitate termică excelentă a tuturor compozițiilor de HAPs. De exemplu, HAP stoechiometric este stabil până la 1000 °C conform ISO 13779-3: 2008.

3. S-au preparat paste de hidroxiapatită stoechiometrică – HAP, și multisubstituită – HAP-1,5%Mg-0,2%Si-0,2%Zn, HAP-1,5%Mg-0,2%Si-0,2%Zn-5%Sr, HAP-1,5%Mg-0,2%Si-0,2%Zn-10%Sr. Rezultatele analizei termice confirmă o stabilitate termică ridicată a pastelor de hidroxiapatita pura și multidopata, până la 1000 °C, chiar și după îmbătrânire timp de 1 an de la pregătirea lor. Comportamentul termic al pastelor de hidroxiapatita pura și dopata în timp arată că depinde în principal de pierderea apei adsorbite fizic și chimic.

4. S-au preparat discuri poroase ceramice din hidroxiapatită, HAP, încărcate cu ioni de argint și nitroxolină (5-nitro-8-hidroxichinolina, NHQ) și s-au utilizat in vitro împotriva agenților patogeni, cum ar fi *Staphylococcus aureus*. Rezultatele demonstrează pentru prima dată capacitatea NHQ și a Ag<sup>+</sup> de a difuza din discurile ceramice și a-și exercita efectul antimicrobian.

5. S-au preparat compoziții experimentale de ciment endodontic obținut din ciment Portland îmbogățit cu două tipuri de hidroxiapatită, simplă și dopată cu 5% Zn (1, 2, 3, 5 % masic). S-a testat timpul de priză la 22 °C și 37 °C. Timpul de priză pentru ambele seturi de probe, cu adaos de hidroxiapatita stoechiometrică, necalcinată (S1-



S4) și hidroxiapatită dopată cu Zn (S5-S7) a scăzut exponențial la ambele temperaturi de lucru.

6. S-au obținut ceramici pe bază de forsterit ( $Mg_2SiO_4$ ) sinterizate la 1200, 1300, 1400 și 1450 °C (notate FC (1200), FC (1300), FC (1400) și FC (1450)). Porozitatea aparentă a celor patru ceramici forsteritice, a scăzut treptat cu creșterea temperaturii de sinterizare de la aproximativ 39% pentru 1200 °C la 25% pentru 1450 °C. FC(1400) a dezvoltat o duritate destul de mare de aproximativ 3 GPa.

7. Valorile de contracție liniară (%) pentru ceramica forsteritică arată o creștere aproape liniară, cu diferențe semnificative între toate FC în intervalul de temperatură de la 1200 la 1400 °C, de la  $12,46 \pm 0,16\%$  la  $16,73 \pm 0,13\%$ . Există o dependență neliniară a densității relative față de temperaturile de sinterizare. Densitatea relativă a crescut de la  $59,1 \pm 0,8\%$  la  $68,2 \pm 0,6\%$ , cu o diferență semnificativă între FC-1200 și FC-1300 și FC-1400, pentru  $p < 0,05$ , dar fără o diferență semnificativă între FC-1300 față de FC-1400,  $p > 0,05$ . Porozitatea totală a scăzut de la  $40,83 \pm 0,11\%$  la  $31,77 \pm 0,08\%$ , cu diferențe semnificative între toate FC.

8. Ceramica forsteritică FC (1200), a relevat o excelentă biocompatibilitate în cultura HFL, apreciată prin testul FDA. Prin creșterea timpului de menținere a scafoldurilor de ceramica forsteritică, FC (1200) în mediul de cultură, de la 1 la 3 și 7 zile, a crescut și numărul de celule vii. Densitatea celulelor de pe scafoldurile FC-1200 a crescut odată cu timpul de incubație până la 7 zile fără o creștere semnificativă între 7 și 14 zile după însămânțare.

9. S-au obținut compozite nanostructurate pe bază de forsterit (obținut prin sol-gel FSsg și precipitare FSpp) și nanoparticule de argint. S-a studiat activitatea lor antibacteriană asupra *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) și *Escherichia coli* (*E. coli*). Efectul inhibitor al forsteritului sintetizat, FSsg și FSpp, în variantele cu AgNPs a fost găsit doar pe tulpina *S. aureus*, zonele de inhibare fiind cuprinse între 8 și 10 mm și mai intens exprimate în produsul FSpp. Diferența dintre FSsg și FSpp poate fi legată de mărirea nanoparticulelor din aceste nanomateriale.

10. Efectul inhibitor al compozitelor FSsg-AgNPs și FSpp-AgNPs nu a fost influențat în mod semnificativ de pH-ul neutru și pH-ul alcalin sau de cantitatea de forsterit / mL (adică 4 mg / mL, respectiv 8 mg / mL) prezent în diferite produse. Astfel, în acest studiu a fost înregistrată o cantitate optimă de forsterit de 4 mg / mL.

11. Forsteritul, FSsg sau FSpp, utilizat numai în apă pură, precum și în mediu neutru (pH-7) și mediu alcalin (pH-12), în absența AgNPs, nu a avut efect inhibitor asupra tulpinilor bacteriene testate.

12. Efectul inhibitor antibacterian al forsteritului de sine stătător obținut prin sol-gel (FSsg) și precipitare (FSpp) a fost testat asupra unei tulpini de *Staphylococcus aureus*

(*S. aureus*). Testarea produselor FSgs și FSpp, prin metoda diluțiilor în bulion nutritiv, a permis să se constate că efectul inhibitor față de tulpina de *S. aureus*, s-a evidențiat numai la produsul FSpp, la diluția de 10 mg/1 ml și nu la diluțiile inferioare (5mg/ml, 2,5 mg/ml și 1,25 mg/ml). Însămânțarea pe plăci Petri cu agar Mueller Hinton, a confirmat că produsul FSsg nu are efect inhibitor (dezvoltare de colonii în placa de cultură), iar produsul FSpp are efect inhibitor de tip bactericid (lipsa dezvoltării de colonii în placa de cultură). Însămânțarea în tuburi cu bulion nutritiv, a confirmat de asemenea, că produsul FSsg nu are efect inhibitor (turbiditate în tubul de cultură), iar produsul FSpp are efect inhibitor (bulionul a rămas limpede, fiind steril).

13. În relație cu timpî diferiți de contact, 5, 10, 15, 30 și 60 minute, s-a constatat că ambele produse FSsg și FSpp, nu au capacitate inhibantă, dezvoltându-se colonii în placa Petri de control. Prelungind timpul de contact la 24 de ore, s-a constatat că produsul FSgs nu are capacitate inhibantă, pe când produsul FSpp a produs inhibiție, efectul fiind de tip bactericid.

14. Hidroxiapatita - HAP a fost folosită pentru îndepărtarea de metale (Al, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Mn, Ni, Pb și Zn) din apele uzate miniere. Conținutul de metale din probele inițiale și cele tratate a fost cuantificat prin spectrometrie cu emisie atomică în plasmă cuplată inductiv și spectrometrie de absorbție atomică cu sursă continuă, de înaltă rezoluție. Prin utilizarea HAP, o eliminare eficientă a tuturor metalelor a fost asigurată. Creșterea conținutului de ioni de  $Ca^{2+}$  în apa tratată sugerează un mecanism de schimb de ioni.

15. Structura HAP prin rafinament Rietveld este data. Hidroxiapatita cristalizează în sistemul cristalografic hexagonal, are grupul spațial  $P6_3/m$  și următorii parametri de retea:  $a=b=9.4166 \text{ \AA}$  ;  $c=6.8745 \text{ \AA}$ ; volum celula  $=527.91 \text{ \AA}^3$ . Substituția cu alți cationi are loc primordial în poziția Ca2 și apoi în poziția Ca1, depinzând de concentrația ionului substituent.

#### Capitol 14. BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. B. Duncan, C. Kim, V.M. Rotello, Gold nanoparticle platforms as drug and biomacromolecule delivery systems, *Journal of Controlled Release*, 148(1), 122–127 (2010).
2. S. Rana, A. Bajaj, R. Mout, V.M. Rotello, Monolayer coated gold nanoparticles for delivery applications, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(2), 200–216 (2012).
3. J. Turkevich, P.C. Stevenson, J.A. Hillier, A study of the nucleation and growth processes in the synthesis of colloidal gold, *Discussions of the Faraday Society*, 11, 55–75 (1951).
4. M. Brust, M. Walker, D. Bethell, R. Schiffrin, D.J. Whyman, Synthesis of thiol-derivatised gold nanoparticles in a two-phase Liquid–Liquid system, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 7, 801–802 (1994).
5. R.D. Pasca, A. Mocanu, S.D. Cobzac, I. Petean, O. Horovitz, M. Tomoaia-Cotisel, Biogenic syntheses of gold nanoparticles using plant extracts, *Particulate Science and Technology*, 32(2), 131–137 (2014).
6. O. Horovitz, G. Tomoaia, A. Mocanu, T. Yupsanis, M. Tomoaia-Cotisel, Protein binding to gold colloids, *Gold Bulletin*, 40, 213–218 (2007).
7. F. Wang, Y.C. Wang, S. Dou, M.H. Xiong, J. Sun, T.M. Wang, Doxorubicin-tethered responsive gold nanoparticles facilitate intracellular drug delivery for overcoming multidrug resistance in cancer cells, *ACS Nano* 5(5), 3679–3692 (2011).
8. A. Agarwal, M.A. Mackey, M.A. El-Sayed, R.V. Bellamkonda, Remote triggered release of doxorubicin in tumors by synergistic application of thermosensitive liposomes and gold nanorods, *ACS Nano* 5(6), 4919–4926 (2011).
9. J. Nam, W.G. La, S. Hwang, Y.S. Ha, N. Park, N. Won, S. Jung, S.H. Bhang, Y.J. Ma, Y.M. Cho, M. Jin, J. Han, J.Y. Shin, E.K. Wang, S.G. Kim, S.H. Cho, J. Yoo, B.S. Kim, pH responsive assembly of gold nanoparticles and

- “spatiotemporally concerted” drug release for synergistic cancer therapy, *ACS Nano* 7(4), 3388–3402, (2013).
10. M.F. Tang, L. Lei, S.R. Guo, W.L. Huang, Recent progress in nanotechnology for cancer therapy, *Chinese journal of Cancer*, 29(9), 775–780, (2010).
  11. B.L. Liu, X. Zhang, W. Zhang, H.N. Zhen, New enlightenment of French Paradox: resveratrol's potential for cancer chemoprevention and anti-cancer therapy, *Cancer Biology & Therapy*, 6(12), 1833–1836 (2007).
  12. A. Güder, H. Korkmaz, H. Gökce, Y.B. Alpaslan, G. Alpaslan, Isolation, characterization, spectroscopic properties and quantum chemical computations of an important phytoalexin resveratrol as antioxidant component from *Vitis labrusca* L. and their chemical compositions *Spectrochimica acta. Part A, Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 133 378–395 (2014).
  13. M. Athar, J.H. Back, X. Tang, K.H. Kim, L. Kopelovich, D.R. Bickers, A.L. Kim, Resveratrol: a review of pre-clinical studies for human cancer prevention, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 224(3), 274–283 (2007).
  14. E.L. Wightman, J.L. Reay, C.F. Haskell, G. Williamson, T.P. Dew, D.O. Kennedy, Effects of resveratrol alone or in combination with piperine on cerebral blood flow parameters and cognitive performance in human subjects: a randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over investigation, *The British Journal of Nutrition*, 112(2), 203–213 (2014).
  15. R. Pangen, J.K. Sahni, J. Ali, S. Sharma, S. Baboota, Resveratrol: review on therapeutic potential and recent advances in drug delivery, *Expert opinion on Drug Delivery*, 11(8), 1285–1298 (2014).
  16. L. Zhang, F. Yang, J.Y. Cai, P.H. Yang, Z.H. Liang, In-situ detection of resveratrol inhibition effect on epidermal growth factor receptor of living MCF-7 cells by Atomic Force Microscopy, *Biosensors & Bioelectronics*, 56, 271–277 (2014).
  17. J.K. Aluyen, Q.N. Ton, T. Tran, A.E. Yang, H.B. Gottlieb, R.A. Bellanger, Resveratrol: potential as anticancer agent, *Journal of Dietary Supplements*, 9, 45–56 (2012).
  18. F. Huang, X.N. Wu, J. Chen, W.X. Wang, Z.F. Lu, Resveratrol reverses multidrug resistance in human breast cancer doxorubicin-resistant cells, *Experimental and Therapeutic Medicine*, 7(6), 1611–1616 (2014).
  19. K.S. Stakleff, T. Sloan, D. Blanco, S. Marcanthony, A. Booth, T.D. Bishayee, Resveratrol exerts differential effects in vitro and in vivo against ovarian cancer cells, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13(4), 1333–1340 (2012).
  20. C. de Martel, J. Ferlay, S. Franceschi, J. Vignat, F. Bray, M. Forman, D. Plummer, Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis, *The Lancet Oncology*, 13(6), 607–615 (2012).
  21. D. Subramanya, P.D. Grivas, HPV and cervical cancer: updates on an established relationship, *Postgraduate Medicine*, 120(4), 7–13 (2008).
  22. M. Schiffman, P.E. Castle, J. Jeronimo, S. Rodriguez, A.C. Wacholder, Human papillomavirus and cervical cancer, *Lancet*, 370(9590), 890–907 (2007).

23. L.A. Padilla, B.S. Leung, L.F. Carson, Evidence of an association between human papillomavirus and impaired chemotherapy-induced apoptosis in cervical cancer cells, *Gynecologic Oncology*, 85(1), 59–66 (2002).
24. D. Pectasides, K. Kamposioras, E. Papaxoinis, G. Pectasides, D. Pectasides, K. Kamposioras, E. Papaxoinis, G. Pectasides, *Cancer Treat. Rev.* 34 (2008) 603–613, *Cancer Treatment Reviews*, 34(7), 603–613 (2008).
25. J.R. Chen, Y.C. Yang, T.C. Chen, J.C. Lai, S.J. Chang, C.L. Chang, K.L. Wang, Salvage chemotherapy in recurrent cervical cancer with biweekly pegylated liposomal Doxorubicin (lipo-dox), *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*, 47(3), 322–326 (2008).
26. S.E. Al-Harathi, O.M. Alarabi, W.S. Ramadan, M.N. Alaama, H.M. Al-Kreathy, Z.A. Damanhour, L.M. Khan, A.M.M. Osman, Amelioration of doxorubicin-induced cardiotoxicity by resveratrol, *Molecular Medicine Reports*, 10, 1455–1460 (2014).
27. A.M.M. Osman, H.M. Bayoumi, S.E. Al-Harathi, Z.A. Damanhour, M.F. ElShal, Modulation of doxorubicin cytotoxicity by resveratrol in a human breast cancer cell line, *Cancer Cell International*. 12(1), 47 (2012).
28. T.H. Kim, Y.J. Shin, A.J. Won, B.M. Lee, W.S. Choi, J.H. Jung, H.Y. Chung, H.S. Kim, Resveratrol enhances chemosensitivity of doxorubicin in multidrug-resistant human breast cancer cells via increased cellular influx of doxorubicin, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1840(1), 615–625 (2014).
29. M. Jeyaraj, R. Arun, G. Sathishkumar, D. MubarakAli, M. Rajesh, G. Sivanandhan, G. Kapildev, M. Manickavasagam, A. Thajuddin, N. Ganapathi, An evidence on G2/M arrest, DNA damage and caspase mediated apoptotic effect of biosynthesized gold nanoparticles on human cervical carcinoma cells (HeLa), *Materials research Bulletin*, 52, 15–24 (2014).
30. A. Mocanu, I. Cernica, Gh. Tomoaia, L.D. Bobos, O. Horovitz, M. Tomoaia-Cotisel, Self-assembly characteristics of gold nanoparticles in the presence of cysteine, *Colloids Surfaces A: Physicochemical Engineering. Aspects* 338(1), 93–101(2009).
31. Gh. Tomoaia, P.T. Frangopol, O. Horovitz, L.D. Bobos, M. Mocanu, M. Tomoaia-Cotisel, The effects of arginine on gold nanoparticles in colloidal solutions and in thin films, *Journal of Nanoscience and nanotechnology*, 11(9), 7762–7770 (2011).
32. J. Hansen, P. Bross, A cellular viability assay to monitor drug toxicity, *Methods in Molecular Biology – Protein misfolding and cellular stress in disease and aging*, 648, 303–311 (2010).
33. R.J. Hunter, *Zeta Potential in Colloid Science: Principles and applications*, Ed: R. H. Ottewill, R. L. Rowell, Academic Press, London, 1-398 (1981).
34. F. Billes, I. Mohammed-Ziegler, E. Mikosch, H. Tyihák, Vibrational spectroscopy of resveratrol, *Spectrochimica acta. Part A, Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 68(3), 669–679 (2006).
35. J.M. López-Nicolás, F. Garcia-Carmona, Aggregation state and pKa values of (E)-resveratrol as determined by fluorescence spectroscopy and UV-visible

- absorption, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56, 7600–7605 (2008).
36. R.J. Sturgeon, S.G. Schulman, Electronic absorption spectra and protolytic equilibria of doxorubicin: direct spectrophotometric determination of microconstants, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66(7), 958–961 (1977).
  37. S.P. Garcia-Zepeda, E. Garcia-Villa, J. Diaz-Chávez, R. Hernández-Pando, P. Gariglio, Resveratrol induces cell death in cervical cancer cells through apoptosis and autophagy, *European Journal of Cancer Prevention*, 22(6), 577–584 (2013).
  38. P. Zhang, H. Li, B. Yang, F. Yang, L.L. Zhang, Q.Y. Kong, X.Y. Chen, M.L. Wu, J. Liu, Biological significance and therapeutic implication of resveratrol-inhibited Wnt, Notch and STAT3 signaling in cervical cancer cells, *Genes & Cancer*, 5(5-6), 154–164 (2014).
  39. K. Song, P. Xu, Y. Meng, F. Geng, J. Li, Z. Li, J. Xing, J. Chen, B. Kong, Smart gold nanoparticles enhance killing effect on cancer cells, *International Journal of Oncology*, 42, 597–608 (2013).
  40. D. Goren, A.T. Horowitz, D. Tzemach, M. Tarshish, S. Zalipsky, A. Gabizon, Nuclear delivery of doxorubicin via folate-targeted liposomes with bypass of multidrug-resistance efflux pump, *Clinical Cancer Research*, 6(5), 1949–1957 (2000).
  41. A. Bigi, E. Boanini, C. Capuccini, M. Gazzano, Strontium-substituted hydroxyapatite nanocrystals, *Inorganica Chimica Acta*, 360, 1009-1016 (2007).
  42. F. Goga, E. Forizs, G. Borodi, G. Tomoaia, A. Avram, R. Balint, A. Mocanu, O. Horovitz, M. Tomoaia Cotisel, Behavior of doped hydroxyapatites during the heat treatment, *Revista de Chimie.(Bucharest)*, 68(12), 2907-2913 (2017).
  43. D. Laurencin, N. Almora-Barrios, N.H. De Leeuw, C. Gervais, C. Bonhomme, F. Mauri, W. Chrzanowski, J.C. Knowlws, R.J. Newport, A. Wong, Z. Gan, M.E. Smith, Magnesium incorporation into hydroxyapatite, *Biomaterials*, 32(7), 1826-1837 (2011).
  44. Gh. Tomoaia, A. Mocanu, I. Vida-Simiti, N. Jumate, L. D. Bobos, O. Soritau, M. Tomoaia-Cotisel, Silicon effect on the composition and structure of nanocalcium phosphates In vitro biocompatibility to human osteoblasts, *Materials Science and engineering C*, 37, 37-47 (2014).
  45. Z.Y. Qiu, I.S. Noh, S.M. Zhang, Silicate-doped hydroxyapatite and its promotive effect on bone mineralization *Frontiers of Material Science*, 7(1), 40-50 (2013).
  46. E. Boanini, M. Gazzano, A. Bigi, Ionic substitutions in calcium phosphates synthesized at low temperature, *Acta Biomaterialia*, 6(6), 1882-1894 (2010).
  47. J.H. Shepherd, D.V. Shepherd, S.M. Best, Substituted hydroxyapatites for bone repair, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 23(10), 2335-2347 (2012).

48. C.F. Marques, A. Lemos, S.I. Vieira, O.A.B. Da Cruz e Silva, A. Bettencourt, J.M.F. Ferreira, Antibiotic-loaded Sr-doped porous calcium phosphate granules as multifunctional bone grafts, *Ceramics International*, 42, 2706-2716 (2016).
49. B. Wopenka, J.D. Pasteris, A mineralogical perspective on the apatite in bone, *Materials Science and Engineering C*, 25, 131-143 (2005).
50. M. Veiderma M., Studies on the thermochemistry and thermal processing of apatite, *Proceedings of the Estonian Academy of Sciences. Chemistry*, 49, 631-672 (2000).
51. K.A. Gross, C.C. Berndt, Biomedical application of apatites, *Phosphates: geochemical, geobiological and material importance, Reviews in Mineralogy and Geochemistry*, 48, 427-454 (2000).
52. A.A. Chaudry, J. Goodal, M. Vickers, J.K. Cockroft, I. Rehman, J. Campbell Knowles, J.A. Darr, Synthesis and characterisation of magnesium substituted calcium phosphate bioceramic nanoparticles made via continuous hydrothermal flow synthesis, *Journal of Materials Chemistry*, 18, 5900-5908 (2008).
53. G. Furtos, M. Tomoaia-Cotisel, C. Garbo, M. Senila, N. Jumate, I. Vida-Simiti, C. Prejmerean, New Composite Bone Cement Based on Hydroxyapatite and Nanosilver, *Particulate Science and Technology*, 31(4), 392-398 (2013).
54. A. Mocanu, G. Furtos, S. Rapuntean, O. Horovitz, C. Flore, C. Garbo, A. Danisteanu, Gh. Rapuntean, C. Prejmerean, M. Tomoaia-Cotisel, Synthesis characterization and antimicrobial effects of composites based on multi-substituted hydroxyapatite and silver nanoparticles, *Applied Surface Science*, 298, 225-235 (2014).
55. Gh. Tomoaia, O. Soritau, M. Tomoaia-Cotisel, L. B. Pop, A. Pop, A. Mocanu, O. Horovitz, L. D. Bobos, Scaffolds made of nanostructured phosphates, collagen and chitosan for cell culture, *Powder Technology*, 238, 99-107 (2013).
56. A. Mocanu, R. Balint, C. Garbo, L. Timis, I. Petean, O. Horovitz, M. Tomoaia-Cotisel, Low Crystallinity Nanohydroxyapatite Prepared at Room Temperature, *Studia UBB Chemia*, 62(2), 95-103 (2017).
57. A. Danistean, M. Gorea, A. Avram, S. Rapuntean, Gh. Tomoaia, A. Mocanu, C. Garbo, O. Horovitz, M. Tomoaia-Cotisel, Antimicrobial activity of ceramic disks loaded with silver ions and nitroxoline, *Stud UBB Chemia*, 61(3), Tom I, 275-283 (2016).
58. P.T. Frangopol, A. Mocanu, V. Almasan, C. Garbo, R. Balint, G. Borodi, I. Bratu, O. Horovitz, M. Tomoaia-Cotisel, Synthesis and structural characterization of strontium substituted hydroxyapatites, *Revue Roumaine de Chimie*, 61(4-5), 337-344 (2016).
59. C. Prejmerean, M. Tomoaia-Cotisel, E. Vasile, G. Furtos, L. B. Pop, M. Moldovan, C. Sarosi, I. Petean, Characterisation of surface organisation and morphology of some new experimental dental resin-based composites, *International Journal of Nano and Biomaterials*, 3(4), 344-359 (2011).
60. F. Goga, E. Forizs, A. Avram, A. Rotaru, A. Lucian, I. Petean, A. Mocanu, M. Tomoaia-Cotisel, Synthesis and thermal treatment of hydroxyapatite doped

- with magnesium, zinc and silicon, *Revista de Chimie (Bucharest)*, 68(6), 1193-1200 (2017).
61. C. Garbo, M. Sindilaru, A. Carlea, Gh. Tomoaia, V. Almasan, I. Petean, A. Mocanu, O. Horovitz, M. Tomoaia-Cotisel, Synthesis and structural characterization of novel porous zinc substituted nanohydroxyapatite powders, *Particulate Science and Technology*, 35(1), 29-37 (2017).
  62. D. Oltean-Dan, G. B. Dogaru, M. Tomoaia-Cotisel, D. Apostu, A. Mester, H. R. C. Benea, M. G. Paiusan, E. M. Jianu, A. Mocanu, R. Balint, C. O. Popa, C. Berce, G. I. Bodizs, A. M. Toader, Gh. Tomoaia, Enhancement of bone consolidation using highfrequency pulsed electromagnetic short-waves and titanium implants coated with biomimetic composite embedded into PLA matrix: in vivo evaluation, *International Journal of nanomedicine*, 14, 5799-5816 (2019).
  63. S. Rapuntean, P. T. Frangopol, I. Hodisan, Gh. Tomoaia, D. Oltean-Dan, A. Mocanu, C. Prejmorean, O. Soritau, L. Z. Racz, M. Tomoaia-Cotisel, In vitro Response of Human Osteoblasts Cultured on Strontium Substituted Hydroxyapatites, *Revista de Chimie (Bucharest)*, 69(12), 3537-3544 (2018).
  64. A. Avram, M. Gorea, R. Balint, L. Timis, S. Jitaru, A. Mocanu, M. Tomoaia-Cotisel, Portland Cement Enriched With Hydroxyapatite For Endodontic Applications, *Studia UBB Chemia*, 62(4), 81-92 (2017).
  65. A. Avram, T. Frentiu, O. Horovitz, A. Mocanu, F. Goga, M. Tomoaia-Cotisel, Hydroxyapatite For Removal Of Heavy Metals From Wastewater, *Studia UBB, Chemia*, 62(4), 93-104 (2017).
  66. E. Forizs, F. Goga, A. Avram, A. Mocanu, I. Petean, O. Horovitz, M. Tomoaia-Cotisel, Thermal Analysis Of Pure And Multisubstituted Hydroxyapatite Pastes, *Studia UBB Chemia*, 62(4), 173-180 (2017).
  67. C. Garbo, J. Locs, M. D'Este, G. Demazeau, A. Mocanu, C. Roman, O. Horovitz, M. Tomoaia-Cotisel, Advanced Mg, Zn, Sr, Si Multi-Substituted Hydroxyapatites for Bone Regeneration, *International Journal of nanomedicine*, 15, 1037-1058 (2020).
  68. K. Tonsuaadu, K.A. Gross, L. Pluduma, M. Viederma, A review on the thermal stability of calcium apatites, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 110, 647-659 (2012).
  69. C.-J. Liao, F.-H. Lin, K.-S. Chen, J.-S. Sun, Thermal decomposition and reconstitution of hydroxyapatite in air atmosphere, *Biomaterials*, 20, 1807-1813 (1999).
  70. Z. Zyman, I. Ivanov, D. Rochmistrov, V. Glushko, N. Tkachenko, S. Kijio, Sintering peculiarities for hydroxyapatite with different degrees of crystallinity, *Journal of Biomedical Materials Research*, 54, 256-263 (2001).
  71. S. Kannan, I.A.F. Lemos, J.H.G. Rocha, J.M.F. Ferreira, Synthesis and characterization of magnesium substituted biphasis mixtures of controlled hydroxyapatite/ $\beta$ -tricalcium phosphate ratios, *Journal of Solid State Chemistry*, 178, 3190-3196 (2005).
  72. R. Enderle, F. Gotz-Neunhoeffler, M. Gobbels, F.A. Muller, P. Greil, Influence of magnesium doping on the phase transformation temperature of  $\beta$ -TCP



- ceramics examined by Rietveld refinement, *Biomaterials*, 26, 3379-3384 (2005).
73. J. Terra, E. Rodrigues Dourado, J.-G. Eon, D.E. Ellis, G. Gonzales, A. Malta Rossi, The structure of strontium-doped hydroxyapatite: an experimental and theoretical study, *RCS Physical Chemistry Chemical Physics*, 11, 568-577 (2009).
  74. M.D. O'Donell, Y. Fredholm, A. de Rouffignac, r.G. Hill, Structural analysis of a series of strontium-substituted apatites, *Acta biomaterialia*, 4, 1455-1464 (2008).
  75. J. Zeglinski, M. Nolan, M. Bredol, A. Schatte, S.A.M., Tofail, Unravelling the specific site preference in doping of calcium hydroxyapatite with strontium from ab initio investigations and Rietveld analyses, *RCS Physical Chemistry Chemical Physics*, 14, 3435-3443 (2012).
  76. S. Lala, M. Ghosh, P.K. Das, T. Kar, S.K. Pradhan, Magnesium substitution in carbonated hydroxyapatite: structural and microstructural characterization by Rietveld's refinement, *Materials Chemistry and Physics*, 170, 319-329 (2016).
  77. A. El Yacoubi, A. Massit, S. El Moutaouikel, A. Rezzouk, B.C. El Idrissi, Rietveld refinement of the crystal structure of hydroxyapatite using x-ray powder diffraction, *American Journal of Materials Science and Engineering*, 5(1), 1-5 (2017).
  78. Z.Y. Qiu, G. Li, Y.Q. Zhang, W. Hu, J. Ma, S.M. Zhang, Fine structure analysis and sintering properties of Si-doped hydroxyapatite, *Biomedical materials*, 045009 (2012).
  79. R.T. Candidato Jr., R. Sergi, J. Jouin, O. Nogueira, L. Pawlowski, Advanced microstructural study of solution precursor plasma sprayed Zn doped hydroxyapatite coatings, *Journal of the European Ceramic Society*, 38, 2134-2144 (2018).
  80. P.N. Kumar, S.K. Mishra, R.U. Kiran, S. Kannan, Preferential occupancy of strontium in the hydroxyapatite lattice in biphasic mixtures formed from non-stoichiometric calcium apatites, *Dalton Transitions*, 44, 8284-8292 (2015).
  81. S. Gomes, G. Renaudin, A. Mesbah, E. Jallot, C. Bonhomme, F. Babonneau, J.-M. Nedelec, Thorough analysis of silicon substitution in biphasic calcium phosphate bioceramics: A multi-technique study, *Acta Biomaterialia*, 6(8), 3264-3274 (2010).
  82. S. Gomes, J.-M. Nedelec, E. Jallot, D. Sheptyakov, G. Renaudin, Silicon location in silicate-substituted calcium phosphate ceramics determined by neutron diffraction, *Crystal Growth & Design*, 11(9), 4017-4026 (2011).
  83. V. Aina, G. Lusvardi, B. Annaz, I.R. Gibson, F.E. Imrie, G. malavasi, L. Menabue, G. Cerrato, G. Martra, magnesium- and strontium-co-substituted hydroxyapatite: the effects of doped-ions on the structure and chemico-physical properties, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 23, 2867-2879 (2012).
  84. S. Kannan, F. Goetz-Neunhoffer, J. Neubauer, A.H.S. Rebelo, P. Valerio, J.M.F. Ferreira, Rietveld structure and in vitro analysis on the influence of

- magnesium in biphasis (hydroxyapatite and  $\beta$ -tricalcium phosphates), *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 90B(1), 404-411 (2009).
85. M. Pereira Moreira, G.D. de Almeida Soares, J. Dentzer, k. Anselme, L.A. De sena, A. Kuznetsov, E. Araujo dos Santos, Synthesis of magnesium- and manganese-doped hydroxyapatite structures assisted by the simultaneous incorporation of strontium, *materials Science and Engineering C*, 61, 736-743 (2016).
  86. G. Cheng, Y. Zhang, Handi Yin, Y. Ruan, Y. Sun, K. Lin, Effects of strontium substitution on the structural distortion of hydroxyapatite by rietveld refinement and Raman spectroscopy, *Ceramics International*, 45, 11073-11078 (2019).
  87. K.A.S. Farias, W.J.B. Sousa, M.J.B. Cardoso, R.J.S. Lima, M.A. Rodriguez, M.V.L. Fook, Obtaining hydroxyapatite with different precursors for application as a biomaterial, *Ceramica*, 65, 99-106 (2019).
  88. L. Wei, H. Yang, J. Hong, Z. He, C. deng, Synthesis and structure properties of se and Sr co-doped hydroxyapatite and their biocompatibility, *Journal of Materials Science*, 54, 2514-2525 (2019).
  89. J.R. Guerra-Lopez, G.A. Echeverria, J.A. Guida, R. Vina, G. Punte, Synthetic hydroxyapatites doped with Zn(II) studied by X-ray diffraction, infrared, Raman and thermal analysis, *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, 81, 57-65 (2015).
  90. J. Zhao, J. Zhao, J.H. Chen, X.H. Wang, Z. Han, Y. Li, Rietveld refinement of hydroxyapatite, tricalcium phosphate and biphasic materials prepared by solution combustion method, *Ceramics International*, 3379-3388 (2014).
  91. E.L. Moreira, J.C. Araujo, V.C.A. Moraes, A.P.D. Moreira, Analysis of a carbonated hydroxyapatite by X ray difraction using the Rietveld method, *revista materia*, 12(3), 494-502 (2007).
  92. L. Guo, M. Huang, X. Zhang, Effects of sintering temperature on structure of hydroxyapatite studied with Rietveld method, *Journal of Materials Science: Materials in medicine*, 14, 817-822 (2003).
  93. J.A. Rincon-Lopez, J.A. Hermann-Munoz, A.L. Giraldo-Betancur, A. De Vizcaya-Ruiz, J.M. Alvarado-Orozco, J. Munoz-Saldana, Synthesis, Characterization and in vitro study of synthetic and bovine-derived hydroxyapatite ceramics: a comparison, *Materials*, 11, 333, 1-17 (2018).
  94. C. Meneghini, M.C. Dalconi, S. Nuzzo, S. Mobilio, R.H. Wenk, Rietveld refinement on x-ray diffraction patterns of bioapatite in human fetal bones, *Biophysical journal*, 84, 2021-2019 (2003).
  95. N. Dobelin, Interlaboratory study on the quantification of calcium phosphates phases by Rietveld refinement, *Powder diffraction*, 30(3), 231-241 (2015).
  96. M. Safarzadeh, S. Ramesh, C.Y. Tan, H. Chandran, Y.C. Ching, A.F. Mohd Noor, S. Krishnasamy, W. D. Teng, Sintering behaviour of carbonated hydroxyapatite prepared at different carbonate and phosphate ratios, *Boletín de la Sociedad Española de Ceramica y Vidrio*, 59, 73-80 (2020).
  97. G. renaudin, P. Laquerriere, Y. Filinchuk, E. Jallot, J.M. Nedelec, Structural characterization of sol-gel derived Sr-substituted calcium phosphates with

- anti-osteoporotic and anti-inflammatory properties, *Journal of Materials chemistry*, 18, 3593-3600 (2008).
98. R.K. Brundavanam, G.E.J. Poinern, D. Fawcett, Modelling the crystal structure of a 30 nm sized particle based hydroxyapatite powder synthesized under the influence of ultrasound irradiation from x-ray powder diffraction data, *American Journal of Materials Science*, 3(4), 84-90 (2013).
  99. D. Haverty, S.A.M. Tofail, K.T. Stanton, J.B. McMonagle, Structure and stability of hydroxyapatite: density functional calculation and rietveld analysis, *Physical review B*, 71, 094103 (2005).
  100. D. J. Indrani, B. Soegijono, W.A. Adi, N. trout, Phase composition and crystallinity of hydroxyapatite with various heat treatment, *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 9(2), 1-5 (2017).
  101. M. Mir, F. Lima Leite, P.S. de Paula Herrmann Junior, F.L. Pisetti, A. Malta Rosii, E. Lima Moreira, Y. Primerano Mascarenhas, XRD, AFM, IR and TGA study on nanostructured hydroxyapatite, *Materials research*, 15(4), 622-627 (2012).
  102. Y.M.Z. Ahmed, S.M. El-Sheikh, Zaki Z.I., Changes in hydroxyapatite powder properties via heat treatmet, *Bulletin of Materials Science*, 38, 1807-1819 (2015).
  103. A.S.F. Alqap, I. Spopyan, Low temperature hydrothermal synthesis of calcium phosphate ceramics: effect of excess Ca precursor on phase behaviour, *Indian Journal of Chemistry*, 48A, 1492-1500 (2009).
  104. S. Meejoo, W. Maneeprakorn, P. Winotai, Phase and thermal stability of nanocrystalline hydroxyapatite prepared via microwave heating. *Thermochemica Acta*, 447, 115–120 (2006).
  105. J-K. Han, H-Y. Song, F. Saito, B.-Y. Lee, Synthesis of height purity nano-sized hydroxyapatite powder by microwave-hydrothermal method. *Materials Chemistry and Physics*, 99, 235 – 239 (2006).
  106. M. Vukomanović, I. Bračko, I. Poljanšek, D. Uskokovič, S.D. Škapin, D. Suvorov, The Growth of Silver Nanoparticles and Their Combination with Hydroxyapatite To Form Composites via a Sonochemical Approach, *Crystal Growth & Design*, , 11(9), 3802-3812 (2011).
  107. L. Yang, X. Ning, Q. Xiao, K. Chen, H. Zhou, Development and characterization of porous silver-incorporated hydroxyapatite ceramic for separation and elimination of microorganisms, *Journal of Biomedical Materials Research, Part B: Applied Biomaterials*, , 81B, 50-56 (2007).
  108. X. Bai, K. More, M.C. Rouleau, A. Rabiei, Functionally graded hydroxyapatite coatings doped with antibacterial components, *Acta Biomaterialia*, 6(6), 2264 -2273 (2010).
  109. V. Stanic, D. Janackovic, S. Dimitrijevic, B.S. Tanaskovic, M. Mitric, S.M. Pavlovic, A. Krstic, D. Jovanovic, S. Raicevic, Synthesis of antimicrobial monophase silver-doped hydroxyapatite nanopowders for bone tissue engineering, *Applied Surface Science*, 257, 4510-4518 (2011).

110. P.N. Lim, L. Chang, E.S. Thian, Development of nanosized silver-substituted apatite for biomedical applications: A review, *Nanomedicine*, 11(6), 1331-1344 (2015).
111. W.K. Jung, H.C. Koo, K.W. Kim, S. Shin, S.H. Kim, Y.H. Park, Antibacterial activity and mechanism of action of the silver ion in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*, *Applied and Environmental Microbiology*, 74, 2171-2178 (2008).
112. Q.L. Feng, J. Wu, G.Q. Chen, F.Z. Cui, T.N. Kim, J.O. Kim, A mechanistic study of the antibacterial effect of silver ions on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*, *Journal of Biomedical Materials Research*, 52(4), 662-668 (2000).
113. I. Chopra, The increasing use of silver-based products as antimicrobial agents: a useful development or a cause for concern?, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 59(4), 587590 (2007).
114. S.H. Kim, H.S. Lee, D.S. Ryu, S.J. Choi, D.S. Lee, Antibacterial Activity of Silver-nanoparticles Against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*, *Korean Journal of Microbiology and Biotechnology*, 39(1), 77-85 (2011).
115. A.R. Shahverdi, A. Fakhimi, H.R. Shahverdi, S.Minaian. Synthesis and effect of silver nanoparticles on the antibacterial activity of different antibiotics against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 3(2), 168171 (2007).
116. A.M. Fayaz, K. Balaji, M. Girilal, R. Yadav, P.T. Kalaichelvan, R. Venkatesan, Biogenic synthesis of silver nanoparticles and their synergistic effect with antibiotics: a study against gram-positive and gram-negative bacteria, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 6(1), 103-107 (2010).
117. W. Suvannapruk, F. Thammarakcharoen, P. Phanpiriya, J. Suwanprateeb, development of antibiotics impregnated nanosized silver phosphate-doped hydroxyapatite bone graft, *Journal of Nanomaterials*, 542584, 1-9 (2013).
118. J.R. Morones-Ramirez, J.A. Winkler, C.S. Spina, J.J. Collins, Silver enhances antibiotic activity against gram-negative bacteria, *Science Translational Medicine*, 5(190), 190ra81 (2013). DOI: 10.1126/scitranslmed.3006276
119. V.G. Voronin, I.D. Petrova, A.N. Leksin, B.V. Shemeryankin, *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 10(9), 1215-1217 (1976).
120. A. Sobke, M. Klinger, B. Hermann, S. Sachse, S. Nietzsche, O. Makarewicz, P.M. Keller, W. Pfister, E. Straube, The urinary antibiotic 5-nitro-8-hydroxyquinoline (nitroxoline) reduces the formation and induces the dispersal of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms by chelation of iron and zinc, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(11), 6021-6025 (2012).
121. Y. Cong, J. Wang, C. Du, S. Han, L. Meng, H. Zhao, Solubility determination and thermodynamic modeling of 5-nitro-8-hydroxyquinoline in ten organic solvents from T = (278.15 to 313.15) K and mixing properties of solutions, *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 100, 60-71 (2016).
122. Gh. Tomoaia, A. Mocanu, L.-D. Bobos, L.-B. Pop, O. Horovitz, M. Tomoaia-Cotisel, Biocomposites for orthopedic applications, *Studia UBB Chemia*, 60(3), 265-272 (2015).

123. Gh. Tomoaia, M. Tomoaia-Cotisel, L. B. Pop, A. Pop, O. Horovitz, A. Mocanu, N. Jumate, L.-D. Bobos, Surface potentials of cholesterol and dimyristoyl phosphatidylcholine monolayers at the air/water interface, *Revue Roumaine de Chimie*, 56(10-11), 1039-1046 (2011).
124. Gh. Tomoaia, L.B. Pop, I. Petean, M. Tomoaia-Cotisel, Significance of surface structure on orthopedic materials, *Materiale Plastice*, 49(1), 48-54 (2012).
125. X. Wei, M. Luo, H. Liu, Preparation of the antithrombotic and antimicrobial coating through layer-by-layer self-assembly of nattokinase-nanosilver complex and polyethylenimine, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 116(1), 418-423 (2014).
126. B. Zhou, Y. Li, H. Deng, Y. Hu, B. Li, Antibacterial multilayer films fabricated by layer-by-layer immobilizing lysozyme and gold nanoparticles on nanofibers, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 116(1), 432-438 (2014).
127. L.H. Silva Almeida, R.R. Moraes, R.D. Morgental, F.G. Pappen, Are premixed calcium silicate-based endodontic sealers comparable to conventional materials? A systematic review of in vitro studies, *Journal of Endodontics*, 43(4), 527-535 (2017).
128. G. Debelian, M. Trope, The use of premixed bioceramic materials in endodontics, *Giornale Italiano di Endonzia*, 30(2), 70-80 (2016).
129. P. Bali, A.K. Shivekshith, C.R. Allamaprabhu, H.P. Vivek, Calcium enriched mixture cement: a review, *International Journal of Contemporary Dental and Medical Reviews*, 061214, 1-3 (2014).
130. F. Panahi, S.M. Rabiee, R. Shidpour, Synergic effect of chitosan and dicalcium phosphate on tricalcium silicate-based nanocomposite for root-end dental application, *Materials Science and Engineering C*, 80(1), 631-641 (2017).
131. I.R. Oliveira, T.L. Andrade, K.C.M.L. Araujo, A.P. Luz, V.C. Pandolfelli, Hydroxyapatite synthesis and the benefits of its blend with calcium aluminate cement, *Ceramics International*, 42, 2542-2549 (2016).
132. F. Goga, E. Forisz, A. Avram, A. Rotaru, A. Lucian, I. Petean, A. Mocanu, M. Tomoaia-Cotisel, Synthesis and thermal treatment of hydroxyapatite doped with magnesium, zinc and silicon, *Revista de Chimie (Bucharest)*, 68(6), 1193-1200 (2017).
133. J.A. Lett, M. Sundareswari, K. Ravichandran, Porous hydroxyapatite scaffolds for orthopedic and dental applications - the role of binders, *Materials Today: Proceedings*, 3(6), 1672-1677 (2016).
134. S.M. Rabiee, F. Moztarzadeh, M. Solati-Hashjin, Synthesis and characterization of hydroxyapatite cement, *Journal of Molecular Structure*, 969(1-3), 172-175 (2010).
135. M. Hosseinzade, R.K. Soflou, A. Valian, H. Nojehdehian, Physicochemical properties of MTA, CEM, hydroxyapatite and nano Hydroxyapatite-chitosan dental cements, *Biomedical Research*, 27(2), 442 (2016).
136. Y.A. Moreno-Vargas, J.P. Luna-Arias, J.O. Flores-Flores, E. Orozco, L. Bucio, Hydration reactions and physicochemical properties in a novel tricalcium-dicalcium silicate-based cement containing hydroxyapatite nanoparticles and calcite: A comparative study, *Ceramics International*, 43(16), 13290-13298 (2017).

137. J. Camilleri, F.E. Montesin, R.V. Curtis, T.R. Pitt Ford, Characterization of Portland cement for use as a dental restorative material, *Dental Materials*, 22(6), 569-575 (2006).
138. V. Bortolotti, P. Fantazzini, R. Mongiorgi, S. Sauro, S. Zanna, Hydration kinetics of cements by time-domain nuclear magnetic resonance: application to portland-cement-derived endodontic pastes, *Cement and Concrete Research*, 42(3), 577-582 (2012).
139. W.N. Ha, D.P. Bentz, B. Kabler, L.J. Walsh, D90: the strongest contributor to setting time in mineral trioxide aggregate and Portland cement, *Journal of Endodontics*, 41(7), 1146-1150 (2015).
140. A.M. Negm, E.E. Hassanien, A.M. Abu-Seida, M.M. Nagy, Biological evaluation of a new pulp capping material developed from Portland cement, *Experimental and Toxicologic Pathology*, 69(3), 115-122 (2017).
141. M.G. Gandolfi, P. Taddei, A. Tinti, E. De Stefano Dorigo, C. Prati, Alpha-TCP improves the apatite-formation ability of calcium-silicate hydraulic cement soaked in phosphate solution, *Materials Science and Engineering C*, 31(7), 1412-1422 (2011).
142. N.J. Coleman, J.W. Nicholson, K. Awosanya, A preliminary investigation of the in vitro bioactivity of white Portland cement, *Cement and Concrete Research*, 37(11), 1518-1523 (2007).
143. D. Araki Ribeiro, M.A. Hungaro Duarte, M. Akemi Matsumoto, M.E. Alencar Marques, D.M. Favero Salvadori, Biocompatibility in vitro tests of mineral trioxide aggregate and regular and white Portland cements, *Journal of Endodontics*, 31(8), 605-607 (2005).
144. A. Chaipanich, P. Torkittikul, Microstructure: surface and cross-sectional studies of hydroxyapatite formation on the surface of white Portland cement paste in vitro, *Applied Surface Science*, 257(20), 8385-8390 (2011).
145. J. Camilleri, Characterization and hydration kinetics of tricalcium silicate cement for use as a dental biomaterial, *Dental Materials*, 27(8), 836-844 (2011).
146. P. Scembri-Wismayer, J. Camilleri, Why biphasic? Assessment of the effect on cell proliferation and expression, *Journal of Endodontics*, 43(5), 751-759 (2017).
147. N. Wongkornchaowalit, V. Lertchirakarn, Setting time and flowability of accelerated Portland cement mixed with polycarboxylate superplasticizer, *Journal of Endodontics*, 37(3), 387-389 (2011).
148. P. Torkittikul, A. Chaipanich, Optimization of calcium chloride content on bioactivity and mechanical properties of white Portland cement, *Materials Science and Engineering C*, 32(2), 282-289 (2012).
149. K.B. Wiltbank, S.A. Schwartz, W.G. Schindler, Effect of selected accelerants on the physical properties of mineral trioxide aggregate and Portland cement, *Journal of Endodontics*, 33(10), 1235-1238 (2017).
150. L. Wang, X. Xie, C. Li, H. Liu, K. Zhang, Y. Zhou, X. Chang, H.H.K. Xu., Novel bioactive root canal sealer to inhibit endodontic multispecies biofilms with remineralizing calcium phosphate ions, *Journal of Dentistry*, 60, 25-35 (2017).

151. R.D. Pasca, G. Tomoaia, A. Mocanu, I. Petean, G.A. Paltinean, O. Soritau, M. Tomoaia-Cotisel, Porous collagen scaffolds for bone regeneration, *Studia UBB Chemia*, 60(3), 257-264 (2015).
152. M.A. Naghiu, M. Gorea, E. Mutch, F. Kristaly, M. Tomoaia-Cotisel, Forsterite nanopowder: structural characterization and biocompatibility evaluation, *Journal of Material Science and Technology*, 29(7), 628-232 (2013).
153. Gh. Tomoaia, O. Horovitz, A. Mocanu, A. Nita, A. Avram, C.P. Racz, O. Soritau, M. Cenariu, M. Tomoaia-Cotisel, Effects of doxorubicin mediated by gold nanoparticles and resveratrol in two human cervical tumor cell lines, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 135, 726-734 (2015).
154. M. Tomoaia-Cotisel, A. Tomoaia-Cotisel, T. Yupsanis, G. Tomoaia, I. Balea, A. Mocanu, Cs. Racz, Coating layers of major storage protein from aleurone cells of barley by atomic force microscopy, *Revue Roumaine de Chimie*, 51(12), 1181-1185 (2006).
155. P.T. Frangopol. D.A. Cadenhead, G. Tomoaia, A. Mocanu, M. Tomoaia-Cotisel, The effect of procaine on lipid domains investigated by contact mode atomic force microscopy, *Revue Roumaine de Chimie*, 60(2-3), 265-273.
156. F. Tavangarian, R. Emadi, Nanostructure effects on the bioactivity of forsterite bioceramic, *Materials letters*, 65(4), 740-743 92011).
157. S. Oh, N. Oh; M. Appleford, J.L. On, *American Journal of Biochemistry & Biotechnology*, 2(2), 49-56 (2006).
158. S. Ni, L. Chou, J. Chang, Preparation and characterization of forsterite ( $Mg_2SiO_4$ ) bioceramics, *Ceramics International*, 33(1), 83-88 (2008).
159. K.Y.S. Lee, K.M.C. Chin, S. Ramesh;,J. Purbolaksono, M.A., Hassan, M. Hamdi, W. D. Teng, Characterization of forsterite ceramics, *Journal of Ceramic Processing Research*,14(1), 131-133 (2013).
160. M. Kharaziha, M.H. Fathi, Improvement of mechanical properties and biocompatibility of forsterite bioceramic addressed to bone tissue engineering materials, *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 3(7), 530-537 (2010).
161. M. Saqaei, M. Fathi; H. Edris, V. Mortazavi, N. Hosseini, Effects of adding forsterite bioceramic on in vitro activity and antibacterial properties of bioactive glass-forsterite nanocomposite powders, *Advanced Powder Technology*, 27(5), 1922-1932 (2016).
162. A. Krajewski, A. Ravaglioli, E. Roncari, P. Pinasco, L. Montanari, Porous ceramic bodies for drug delivery, *Jjournal of Materials Science: Materials in Medicine*, 11(12), 763-771 (2000).
163. M. Saqaei, M. Fathi, H. Edris, V. Mortazavi, Preparation and biocompatibility evaluation of bioactive glass-forsterite nanocomposite powder for oral bone defects treatment applications, *Materials Science and Engineering C* 56, 409-416 (2015).
164. G. Furtos, M.A. Naghiu, H. Declercq, M. Gorea, C. Prejmorean, O. Pana, M. Tomoaia-Cotisel, Nano forsterite biocomposites for medical applications: Mechanical properties and bioactivity, *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 104(7), 1290-1301 (2015).

165. S. Naghieh, E. Foroozmehr, M. Badrossamay, M. Kharaziha, Combinational processing of 3D printing and electrospinning of hierarchical poly(lactic acid)/gelatin-forsterite scaffolds as a biocomposite: Mechanical and biological assessment, *Materials & Design* 133, 128-135 (2017).
166. R. Choudhary, P. Manohar, J. Vecstaudza, M. J. Yáñez-Gascón, H. Pérez Sánchez, R. Nachimuthu, J. Locs, S. Swamiappan, Preparation of nanocrystalline forsterite by combustion of different fuels and their comparative in-vitro bioactivity, dissolution behaviour and antibacterial studies, *Materials Science and Engineering C*, 77, 811-822 (2017).
167. M. Zabihi, M.R. Ayatollahi, H.R.Rezaie, Mixed-mode fracture of synthesized nanocrystalline forsterite for biomedical applications, *Theoretical and Applied Fracture Mechanics*, 94, 173-180 (2018).
168. H. Ghomi, M. Jaberzadeh, M.H. Fathi, Novel fabrication of forsterite scaffold with improved mechanical properties, *Journal of Alloys and Compounds*, 509(5), L63-L68 (2011).
169. S.M. Mirhadi, A. Forghani, F. Tavangarian, A modified method to synthesize single-phase forsterite nanoparticles at low temperature, *Ceramics International*, 42(7), 7974-7979 (2016).
170. M.A. Naghiu, M. Gorea, F. Kristaly, M. Tomoaia-Cotisel, A new method for synthesis of forsterite nanomaterials for bioimplants, *Ceramics-Silikaty*, 58(4), 303-307 (2014).
171. M. Gorea, M.A. Naghiu, M. Tomoaia-Cotisel, G. Borodi, Nano and microstructure effects on the bioactivity of forsterite powders, *Ceramics-Silikaty*, 57(2), 87-91 (2013).
172. Y. Xie, W. Zhai, L. Chen, J. Chang, X. Zheng, C. Ding, Preparation and in vitro evaluation of plasma-sprayed  $Mg_2SiO_4$  coating on titanium alloy, *Acta Biomaterialia*, 5(6), 2331-2337 (2009).
173. R. Choudhary, A. Chatterjee, S K. Venkatraman, S. Koppala, J. Abraham, S. Swamiappan, Antibacterial forsterite ( $Mg_2SiO_4$ ) scaffold: A promising bioceramic for load bearing applications., *Bioactive Materials*, 3(3), 218-224 (2018).
174. A. Danistean, M. Gorea, A. Avram, S. Rapuntean, Gh. Tomoaia, A. Mocanu, C. Garbo, O. Horovitz, M. Tomoaia-Cotisel, Antimicrobial activity of ceramic disks loaded with silver ions and nitroxoline, *Studia UBB Chemia*, 61(3), 275-283 (2016).
175. U.V. Zdrenghea, Gh. Tomoaia, D.-V. Pop-Toader, A. Mocanu, O. Horovitz, M. Tomoaia-Cotisel, Procaine effect on human erythrocyte membrane explored by atomic force microscopy, *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 14(4), 237-247 (2011).
176. D. Dufrane, C. Delloye, I.J. McKay, P.N. De Aza, S. De Aza, Y.J. Schneider, M. Anseau, Indirect cytotoxicity evaluation of pseudowollastonite, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 14(1), 33-38 (2003).
177. J. Y. Rho, R. B. Ashman, C. H. Turner, Young's modulus of trabecular and cortical bone material: Ultrasonic and microtensile measurements, *Journal of Biomechanics*, 26(2), 111-119 (1993).



178. D. Li, S. Liu, *Water Quality Monitoring and Management – Basis, Technology and Case Study*, Academic Press, chapter 10 (2019).
179. S. Suthar, V. Chhimpia, S. Singh, Bacterial contamination in drinking water: a case study in rural areas of northern Rajasthan, *India Environmental Monitoring and Assessment*, 159,43–50, (2009).
180. World Health Organization, *Guidelines for Drinking-water Quality – First Addendum to Third Edition, Volume 1: Recommendations, Third Edition*.
181. G. Gabutti, A. de Donno, F. Bagordo, M. T., Montagna, Comparative survival of faecal and human contaminants and use of *Staphylococcus aureus* as an effective indicator of human pollution, *Marine Pollution Bulletin*, 40(8), 697-700 (2000).
182. A.H.M. Batista, A.C.D. Moreira, R.M. de Carvalho, G.W.P. Sales, P.C.N. Nogueira, T.B. Grangeiro, S.C. Medeiros, E.R. Silveira, N.A.P. Nogueira, Antimicrobial effects of violacein against Planktonic cells and biofilms of *Staphylococcus aureus*, *Molecules*, 22, 1543 (2017).
183. M.Z. David, R.S. Daum, Community-associated methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic, *Clinical Microbiology Reviews*, 23(3), 616-687 (2010).
184. O.K. Ince, M. Ince, N.M. Kraaslan, V. Yonten, Optimization of Cadmium Removal From Water by Hydroxyapatite Using Experimental Design Methodology, *Analytical Letters*, 49(15), 2513-2524 (2016).
185. S. Zamani, E. Salahi, I. Mobasherpour, Removal of Nickel from Aqueous Solution by Nano Hydroxyapatite Originated from Persian Gulf Corals, *Canadian Chemical Transactions*, 1(3), 173-190 (2013).
186. A. Costescu, E. Andronescu, B.S. Vasile, R. Trusca, P. Le Coustumer, E.S. Barna, S.L. Iconaru, M. Montelica-Heino, C.S. Ciobanu, Synthesis and characterization of dextran coated hydroxyapatite for environmental application, *Scientific Bulletin-univeristy Politehnica of Bucharest Series B*, 76(4), 71-80 (2014).
187. A. Corami, S. Mignardi, V. Ferrini, Cadmium removal from single- and multi-metal (Cd + Pb + Zn + Cu) solutions by sorption on hydroxyapatite, *Journal of Colloid and Interface Science*, 317, 402-408 (2008).
188. D.T.M. Hieu, P.T.T. Tran, A.K. Ton, M.V. Le, A Novel Method for the Fabrication of Granular Hydroxyapatite-bentonite Composite Adsorbents for the Removal of Pb<sup>2+</sup> from an Aqueous Solution, *Journal of Environmental Science and Engineering B*, 5, 371-378 (2016).
189. M. Nehru, S. Sumathi, Removal of Cadmium (II) and Nickel (II) Ions by Copper Substituted Hydroxyapatite, *International Journal of Applied Engineering Research*, 8(19), 2179-2181 (2013).
190. F. Fernane, S. Boudia, H. Saouli, Interactions between calcium phosphate and heavy metal ions in aqueous solution, *MATEC Web of Conferences*, 5, 1-5 (2013).
191. Q.Y. Ma, S.J. Traina, T.J. Logan, In Situ Lead Immobilization by Apatite, *Environmental Science and Technology*, 27, 1803-1810 (1993).

## Capitol 15. ACTIVITATE DE CERCETARE

### 15.1. Lucrări științifice proprii

S-au publicat 10 articole în reviste științifice de profil cotate ISI și un articol în Proceedings Volumul II, Comunicari Integrale Conferința de Toamnă, Convergența Reală Romania-Uniunea Europeană, Academia Oamenilor de Știință.

**Factor de impact cumulativ: 11.768**

**Google Scholar:**

<https://scholar.google.com/citations?user=r-VuN0gAAAAJ&hl=en>

**Total citări 61**

**h-index 4**

### Lista articolelor publicate ISI

1. Gh. Tomoaia, O. Horovitz, A. Mocanu, A. Nita, **A. Avram**, C. P. Racz, O. Soritau, M. Cenariu, M. Tomoaia-Cotisel, effects of doxorubicin mediated by gold nanoparticles and resveratrol in two human cervical tumor cell lines, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 135, 726-734 (2015). **IF= 3.973. Citări 36.** Lucrarea [1] a fost premiată de UEFISCDI (zona roșie).
2. F. Goga, E. Forizs, G. Borodi, G. Tomoaia, **A. Avram**, R. Balint, A. Mocanu, O. Horovitz, M. Tomoaia Cotisel, Behavior of doped hydroxyapatites during the heat treatment, Revista de Chimie (Bucuresti), 68(12), 2907-2913 (2017). **IF=1.605. Citări 2.**
3. F. Goga, E. Forizs, **A. Avram**, A. Rotaru, A. Lucian, I. Petean, A. Mocanu, M. Tomoaia-Cotisel, Synthesis and thermal treatment of hydroxyapatite doped with magnesium, zinc and silicon, Revista de Chimie (Bucuresti), 68(6), 1193-1200 (2017). **IF=1.605. Citări 10.**
4. E. Forizs, F. Goga, **A. Avram**, A. Mocanu, I. Petean, O. Horovitz, M. Tomoaia-Cotisel, Thermal analysis of pure and multisubstituted hydroxyapatite pastes, Studia Universitatis Babes-Bolyai, Chemia 62(4), 2017, 173-180. **IF=0.275.**
5. A. Danistean, M. Gorea, **A. Avram**, S. Rapuntean, M. Aurora, G. Tomoaia, C. Garbo, O. Horovitz, M. Tomoaia-Cotisel, Antimicrobial activity of ceramic disks loaded with nitroxoline, Studia Universitatis Babes-Bolyai, Chemia, 61(3), 275-283 (2016). **IF=0.275. Citări 3.**
6. **A. Avram**, M. Gorea, R. Balint, L. Timis, S. Jitaru, A. Mocanu, M. Tomoaia-Cotisel, Portland cement enriched with hydroxyapatite for endodontic applications, Studia Universitatis Babes-Bolyai, Chemia, 62(4), 81-92 (2017). **IF=0.275.**
7. M. Gorea, M.-A. Naghiu, **A. Avram**, I. Petean, M. Tomoaia-Cotisel, Sintering and characterization of some new forsterite ceramics, Studia Universitatis Babes-Bolyai, Chemia, 64(2), 383-392 (2019). **IF= 0.275.**
8. M. Gorea, M.-A. Naghiu, **A. Avram**, I. Petean, A. Mocanu, M. Tomoaia-Cotisel, Novel porous forsterite ceramics. Biocompatibility and bioactivity

- evaluation, Revista de Chimie (Bucuresti), 71(2), 343-351 (2020). IF= **1.605. Citări 1.**
9. **A. Avram**, M. Gorea, S. Rapuntean, A. Mocanu, G. A. Paltinean, C. Varhelyi Jr., O. Horrovitz, M. Tomoaia-Cotisel, In-vitro antibacterial activity of novel nanostructured composites based on forsterite and silver nanoparticles, Revista de Chimie (Bucuresti), 71(1), 13-21 (2020). IF= **1.605. Citări 1.**
10. **A. Avram**, T. Frentiu, O. Horovitz, A. Mocanu, F. Goga, M. Tomoaia-Cotisel, Hydroxyapatite for removal of heavy metals from wastewater, Studia Universitatis Babeș-Bolyai, Chemia, 62(4), 93-104 (2017). IF=**0.275. Citări 8.**

#### **Listă articole publicate în Proceedings**

1. **A. Avram**, M. Gorea, A. Mocanu, M. Tomoaia-Cotisel, Cercetarea și dezvoltarea unor compozite formate din forsterit, colagen și PLA depuse pe implanturi metalice, Academia Oamenilor de Știință, Conferința de Toamnă, Convergența Reală România-Uniunea Europeană, Volumul II, Comunicări Integrale, Brașov 20-21 Septembrie, 258-265 (2019), ISBN 978-973-618-430-7.

#### **15.2. Participări la conferințe și simpozioane**

Rezultatele științifice s-au prezentat în cadrul a 7 conferințe obținând un premiu pentru „**Cel mai bun poster**” la conferința [5].

#### **Listă conferințe**

1. **A. Avram**, F. Goga, M. Tomoaia - Cotisel, Zeolite type A - preparation, characterization and further applications, 6th International Conference Biomaterials, Tissue Engineering and Medical Devices (BiomMedD'2014), Constanta Romania September 17-20, (2014).
2. **A. Avram**, F. Goga, A. Mocanu, M. Tomoaia - Cotisel, Hydroxyapatite biomimetic ceramic synthesized by a novel sol-gel method, COST Action NP1301 New Generation Biomimetic and Customized Implants for Bone Engineering. Biomaterials for Dental and Orthopedic Applications, Cluj-Napoca, Romania March 13-15, (2017).
3. **A. Avram**, M. Gorea, N. Har, A. Mocanu, M. Tomoaia-Cotișel, Porous forsterite 3D scaffolds with potential osseo-regenerative properties - a preliminary study, The 11th Edition of the Symposium with International Participation Dedicated to the Romania's Great Union Centenary New Trends and Strategies The Chemistry of Advanced Materials with Relevance in Biological Systems, Technique and Environmental Protection, Timișoara, România June 28-29, (2018).
4. L. Timis, **A. Avram**, M. Gorea, I. Bota, I. Petean, M. Tomoaia-Cotișel, Synthesis and characterization of tricalcium silicate as a main component of endodontic cement, The 11th Edition of the Symposium with International

Participation Dedicated to the Romania's Great Union Centenary New Trends and Strategies: The Chemistry of Advanced Materials with Relevance in Biological Systems, Technique and Environmental Protection, Timișoara, România June 28-29, (2018).

5. **A. Avram**, A. M. Naghiu, M. Gorea, Maria Tomoaia-Cotișel, Forsterite porous nanoceramics as a novelty in medical applications, International Conference on Materials Science & Materials Chemistry, Paris, France, 20- 22 August, (2018),
6. **A. Avram**, M. Gorea, A. Mocanu, M. Tomoaia-Cotișel, Cercetarea și dezvoltarea unor Compozite Formate din Forsterit, Colagen și PLA depuse pe Implanturi Metalice, September, Conferința națională Științifică, Academia Oamenilor de Știință din România 20-21 Septembrie 2019 Brașov, Volum de Rezumate, 13(2), 79 (2019).
7. **A. Avram**, M. Gorea, A. Mocanu, M. Tomoaia-Cotișel, The influence of synthesis methods on the characteristics of porous forsterite ceramics, 12th International Conference Processes in Isotopes and Molecules Cluj-Napoca 25-26 September 86 (2019).

### **15.3. Participări la cercetări contractuale**

Doctoranda a activat ca asistent de cercetare în cadrul a 5 proiecte de cercetare științifică realizate în Centrul de Cercetare Științifică în Chimie Fizică, CECHIF, Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică, FCIC, din Universitatea Babeș-Bolyai din Cluj-Napoca, UBB, condus de Director, Prof. Univ. Dr. Maria Tomoaia-Cotișel.

### **Listă proiecte**

#### **1. Contract IDEI 257/ 2011- 2014**

Nanostructuri multifuncționale formate din nanoparticule de aur sau argint și diferite biomolecule cu aplicații medicale, **NANOMED**

#### **2. Contract PN2 Parteneriate 171/ 2012 -2015**

Dezvoltarea unor noi implanturi și composite inteligente bazate pe nanotehnologie avansată cu multiple aplicații medicale; **DONTAS**

#### **3. Contract EuroNanoMed nr. 4005/2013 2014-2017**

Compozite multifuncționale injectabile pe bază de nano HAp pentru tratamentul fracturilor pe os osteoporotic **NanoForOsteo**

#### **4. Contract PN2 Parteneriate 241/ 2014 -2016**

Dezvoltarea unor nanomateriale inovative printr-o nanotehnologie avansată cu aplicabilitate în profilaxia afecțiunilor dentare și parodontale, **InovaMat**

#### **5. Contract PCE 83/ 2017 -2019**

Innovative composites with antimicrobial properties comprising ceramic nanoparticles and silver nanoparticles, functionalized with biomolecules, embedded into polymer matrix, **NanoSilva**

#### **15.4. Membră în Centrul de Cercetare Științifică în Chimie Fizică**

Doctoranda este membră în Centrul de Cercetare Științifică în Chimie Fizică, CECHIF, condus de Director: Prof. Univ. Dr. Maria Tomoaia-Cotișel, Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică, Universitatea Babeș-Bolyai din Cluj-Napoca.