

UNIVERSITATEA „BABEȘ-BOLYAI”

FACULTATEA DE FIZICĂ

Catedra de Fizică Biomedicală

Rezumatul tezei de doctorat

**STUDIUL UNOR BIOMATERIALE
PENTRU TERAPIA CANCERULUI
ȘI RECONSTRUCȚIE OSOASĂ**

Conducător științific:

Prof. dr. Viorica Simon

Doctorand

Monica Tămășan

Cluj–Napoca 2010

Cuprins

1. Introducere	3
2. Materiale vitroceramice pentru terapia cancerului.....	5
2.1 Prepararea probelor aluminosilicaticice prin metoda sol-gel	5
2.2 Caracterizarea probelor aluminosilicaticice prin analize termice.....	6
2.3 Caracterizarea probelor aluminosilicaticice prin XRD	10
3. Rezultate experimentale minerale argiloase	14
3.1 Analiza structurală prin difracție de raze X.....	14
3.2 Analize termice ale mineralelor argiloase	15
3.2 Influența tratamentelor termice asupra structurii mineralelor argiloase și influența mediului de imersie asupra proprietăților de suprafață și porozimetrie.....	16
4. Rezultate experimentale materiale pentru reconstrucție osoasă	21
4.1 Pregătirea pentru analize a materialelor studiului – corn de cerb și oase de origine animală și umană.....	21
4.2 Analize termice ale materialelor osoase de origine animală și umană	21
4.3 Analiza cinetică a reacțiilor activate termic în materialul corn de cerb	23
4.4 Analiza structurală a materialelor prin difracție de raze X.....	25
5. Concluzii	28

1. INTRODUCERE

În ultimele decenii au fost dezvoltate mai multe strategii de tratament neinvaziv a tumorilor, cum ar fi *radioterapia* sau *chemoterapia*, terapii care nu dau întotdeauna rezultatele scontate și prezintă efecte secundare nedorite. Pentru evitarea acestor probleme au fost concepute tratamente care urmăresc să distrugă doar celulele canceroase prin injectarea intravenoasă direct la locul tumorii a unor biomateriale numite *sticle radioterapeutice* care furnizează o doză semnificativă de radiații și asigură o localizare mai precisă a acestora, metodă de tratament denumită *brahiterapie* sau *radioterapie internă*¹. Sticlele cu conținut relativ ridicat de ytriu sau unele pământuri rare sunt adecvate pentru iradierea in situ a cancerului de profunzime, având avantajul că pot fi activate în faza finală de preparare, în toate celelalte etape fiind izotopic stabile.

O altă metodă de tratament a tumorilor canceroase o constituie *hipertermia*, care constă în aplicarea unui tratament termic într-o anumită zonă a unui țesut uman, ce are drept consecință creșterea temperaturii locale până la 41-47°C. La începutul secolului XX o serie de investigatori au arătat că fragmente de tumori își pierd abilitatea de a se dezvolta dacă sunt încălzite la temperaturi de 42-47°C pentru scurte perioade de timp. În urma acestor rezultate s-a dedus că celulele tumorale sunt mai sensitive la căldură decât celulele normale, sănătoase². În general, hipertermia se folosește în combinație cu alte metode de tratament, cum ar fi chemoterapia sau radioterapia internă, pentru o mai bună conjugare a efectelor paliative.

Scopul primei părți a acestei lucrări este prepararea și analiza termică și structurală a unor vitroceramici biocompatibile care să poată fi utilizate în tratamentul tumorilor maligne prin combinarea celor două tehnici neinvazive – radioterapia internă și hipertermia.

Pentru prepararea biomaterialelor s-a optat pentru metoda sol-gel, prin care se pot obține materiale de puritate și omogenitate ridicată la temperaturi mult mai scăzute decât cele necesare în metoda clasică de obținere a vitroceramicelor. O primă etapă a studiului s-a axat pe înglobarea elementelor radioactivabile Y, Dy și Fe într-o matrice alumino-silicatică cu proprietăți de biomaterial. Având în vedere complexitatea metodei sol-gel și a probelor ce se dorește a fi obținute, s-au preparat mai multe probe pentru optimizarea parametrilor de preparare. Au fost luate în considerare variația concentrațiilor de elemente radioactivabile și de fier relativ la concentrația de Si, doi precursori diferiți pentru siliciu (acidul silicic – anorganic și tetraetilortosilicatul – organic), ca și două căi diferite de obținere a hidrolizei în procesul sol-gel, calea acidă și cea bazică. Obținerea unui grad de omogenitate ridicat al probelor cu element radioactivabil este importantă din punctul de vedere al unei iradieri corespunzătoare, iar metoda

¹ White J. E., Day D. E., Rare earth aluminosilicate glasses for in vivo radiation delivery, *Key Engineering Materials*, 181, 94-95, 1994.

² Luk K. H., Hulse R. M., Phillips T. L., Hyperthermia in cancer therapy. *West J Med* 132, 179-185, 1980.

sol-gel este potrivită acestui deziderat. Pentru obținerea fazelor cristaline magnetice în matricea alumino-silicatică, dar și pentru eliminarea reziduurilor organice și/sau azotaților rămași în structură din precursorii folosiți, pe baza rezultatelor analizelor termice, au fost stabilite două tratamente termice la temperaturi și pe durate de timp diferite, materialele fiind apoi caracterizate din punct de vedere structural prin difracție de raze X.

O altă clasă de materiale care sunt studiate în ultimele decenii și pentru aplicații în tratamentul cancerului prin chemoterapie sunt argilele filosilicaticice, ca platforme de transport și excipienți în noi sisteme chemoterapeutice. Mineralele argiloase din grupa filosilicaților (palygorskite, sepiolite, kaolinite, talc, montmorillonite, saponite și hectorite) sunt materiale utilizate pe scară largă atât în scopuri medicale cât și cosmetice.^{3,4}

Noi sisteme de transport a unor medicamente anticancer au fost dezvoltate prin intercalarea compușilor chimici activi în nanoparticule conjugate de polimeri biodegradabili de tip PLGA cu montmorillonit (MMT) ca nou concept în formularea unor tratamente medicamentoase cu posibile efecte terapeutice care să medieze efectele secundare ale componentei active anticancer.

Ca material de studiu a fost procurată inițial din comerț o argilă folosită ca detoxifiant alimentar și adjuvant în tratamentul unor afecțiuni cum ar fi ulcer, gastrită, enterocolită, hepatita cronică, afecțiuni renale, diferite tulburări metabolice etc.⁵ Materialul, denumit generic ALGO, a fost analizat prin metodele difracție de raze X (XRD), analiză termică, microscopie electronică de baleiaj (SEM), determinarea suprafeței specifice și a volumului de pori prin metoda BET. S-a studiat influența a două tratamente termice (la 700°C și la 1000°C) asupra structurii și morfologiei probei și, de asemenea, influența mediului acid sau bazic asupra acestei probe prin imersarea timp de o săptămână în trei tipuri de mediu (pH acid, bazic și neutru) pentru a urmări eventualele transformări structurale, de suprafață specifică și și porozimetrie. Alte trei tipuri de argile (FARM, FAV și RN), comercializate ca detoxifianți sau în tratamente cosmetice sub formă de cataplasme, au fost analizate la rândul lor prin metodele analizelor termice diferențiale și termogravimetrice și respectiv prin difracție de raze X, în vederea stabilirii tipului de argile ce intră în componența lor. Influența mediului acid sau bazic, în care urmează să fie introduse argilele medicale, ca parte a procesului de tratament prin ingestie, având în vedere că tractul gastrointestinal prezintă diferite tipuri de pH a fost studiată prin imersarea celor 4 probe de argile în soluții de pH acid (2) și respectiv bazic (12) timp de o săptămână. Pe probele scoase din aceste soluții au fost făcute determinări de de suprafață specifică și porozimetrie.

³ Carretero, M.I., Pozo, M., Clay and non-clay minerals in the pharmaceutical industry Part I. Excipients and medical applications., *Appl. Clay Sci.* 46, 73–80, 2009.

⁴ Carretero, M.I., Pozo, M., Clay and non-clay minerals in the pharmaceutical industry Part II. Active ingredients., *Appl. Clay Sci.* 47, 171–181, 2010.

⁵ <http://www.argila-algo.ro>

A treia parte a studiilor se concentrează pe un lot de materiale de origine biologică (oase deproteinate de animale, om și corn de cerb) cu aplicații în dezvoltarea unor biomateriale pentru reconstrucție osoasă. Materialele au fost analizate prin metodele difracției de raze X, analiza termică, termogravimetrică și calorimetrică și microscopie electronică de baleiaj (SEM). În plus, un studiu cinetic pentru determinarea energiilor de activare a unor reacții de descompunere prin aportul energiei termice a fost făcut pe materialul corn de cerb de diferite vârste, supus unui tratament de sterilizare prin iradiere cu radiații γ .

Lucrarea este structurată în 9 capitole. Primele 5 capitole prezintă informații preluate din literatura de specialitate referitoare la clasele de materiale studiate, și anume: ***Biomateriale dezvoltate în ultimele decenii pentru a fi utilizate în terapia cancerului*** (*Sticle radioterapeutice folosite în terapia prin brahiterapie a cancerului, Materiale magnetice nanostructurate utilizate în tratamentul prin hipertermie al cancerului, Argile folosite ca adjuvanți și platforme de transport în tratamentul cancerului prin chemoterapie*), și ***Biomateriale pentru reconstrucție osoasă***. Capitolul 6 prezintă metodele fizice utilizate pentru investigarea materialelor (analize termice, analiza structurală prin difracție de raze X, microscopia electronică de baleiaj, analiza suprafeței specifice și a volumului de pori prin metoda BET). Capitolele 7-8-9 prezintă rezultatele experimentale obținute pentru fiecare din cele trei tipuri de materiale studiate: Cap. 7 – Rezultate experimentale materiale vitroceramice pentru terapia cancerului; Cap. 8 – Rezultate experimentale minerale argiloase; Cap. 9 – Rezultate experimentale materiale pentru reconstrucție osoasă. Lucrarea mai conține *Concluzii* ale celor trei capitole de rezultate experimentale și referințele bibliografice în ordine alfabetică.

CUVINTE CHEIE: sticle aluminosilicaticice cu pământuri rare, metoda sol-gel, brahiterapie, hipertermie, filoosilicați, analize termice, Difracție de Raze X, suprafață specifică, porozimetrie, metoda BET, analiză cinetică, corn de cerb, hidroxiapatită, reconstrucții osoase

2. MATERIALE VITROCERAMICE PENTRU TERAPIA CANCERULUI

2.1 Prepararea probelor aluminosilicaticice prin metoda sol-gel

Pentru prepararea probelor s-au folosit ca precursori ai SiO_2 , o substanță organică $\text{C}_8\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Si}$ (tetraetilortosilicatul, TEOS) și una anorganică, $\text{SiO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (acid silicic), iar ca precursor pentru Al_2O_3 s-a utilizat $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$. Pentru introducerea Fe și a elementelor radioactivabile s-au folosit azotații acestora, și anume $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$, $\text{Y}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ și respectiv $\text{Dy}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

S-au preparat probe atât prin metoda hidrolizei acide (pH 1.5) prin adăugarea câtorva picături de acid azotic (HNO_3), cât și prin hidroliză bazică, obținându-se un pH de 8.5 prin adăugarea câtorva picături de amoniac (NH_4OH).

Efectul pH-ului în procesul sol-gel a fost studiat inițial pe două probe martor din precursor acid silicic, având compoziția **66.66 SiO_2 x 33.33 Al_2O_3** , una prin hidroliză acidă (pH 1.5) și cealaltă prin hidroliză bazică (pH 8.5), notate cu S(1.5), respectiv S(8.5).

Sistemele preparate din TEOS ca precursor al SiO_2 , cu pH bazic (8.5) au fost:

- **(100-x)[SiO_2] · 20 Al_2O_3 · x[Fe_2O_3], cu x = 0, 5, 10, 15 și 20% mol.**

Sistemele preparate din acid silicic ($\text{SiO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$) ca precursor al SiO_2 , au fost:

- **(100-x)[SiO_2] · 20 Al_2O_3 · x[Fe_2O_3], cu x = 0, 5, 10, 15 și 20% mol.**

Aceste sisteme au fost preparate atât la pH acid (1.5) și bazic (8.5).

Sistemele cu elemente radioactivabile preparate și analizate sunt:

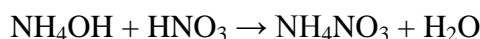
- **75 SiO_2 · 20 Al_2O_3 · 5 Y_2O_3 și 75 SiO_2 · 20 Al_2O_3 · 5 Dy_2O_3**

2.2 Caracterizarea probelor aluminosilicaticice prin analize termice

Analizele termică diferențială și termogravimetria s-au realizat cu un derivatograf termic Shimadzu tip *DTG-60/60H*. Analizele calorimetrice au fost făcute pe un calorimetru diferențial Shimadzu tip *DSC-60*.

Analizele calorimetrice, corelate cu cele termogravimetrice, au evidențiat un comportament termic asemănător la probele din precursor TEOS sau la cele sintetizate prin pH bazic, prin apariția a patru picuri endoterme specifice la aceleași temperaturi, picuri care au fost identificate ca fiind:

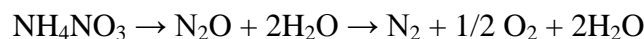
- două picuri endoterme, cu maxime la $\sim 50^\circ\text{C}$ și respectiv la 100°C , însoțite în TG de o scădere de masă, asociate cu un proces de dehidratare prin îndepărtarea apei de pe suprafața probelor, dar și prin eliminarea apei rezultate din reacția hidroxidului de amoniu (introdus în soluție pentru obținerea unui pH de 8.5) cu acidul azotic, HNO_3 , rezultat din precursorul folosit pentru Al [$\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$]:



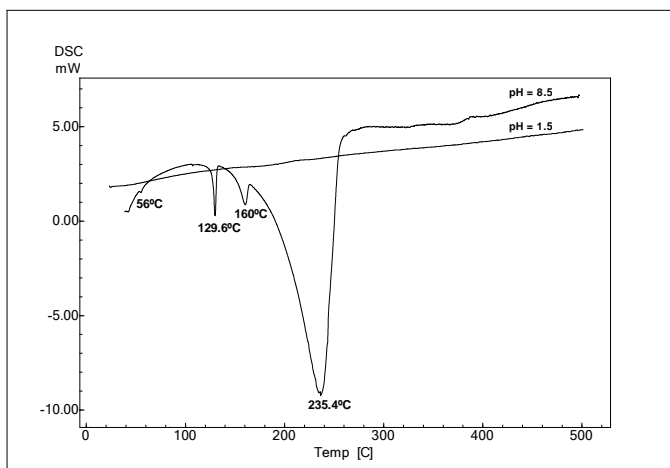
- La 130°C și la 172°C au loc două evenimente endoterme bine definite, care nu sunt însoțite de pierdere de masă. Picul cu maximumul la 130°C ($T_{\text{onset}} = 127^\circ\text{C}$) corespunde unei transformări structurale care are loc în azotatul de amoniu rezultat din reacția de mai sus,

transformare care, conform datelor din literatură, se produce la $T = 125.2^{\circ}\text{C}$ ⁶. Evenimentul de la 172°C ($T_{\text{onset}} = 169^{\circ}\text{C}$) poate fi asociat cu topirea azotatului de amoniu.

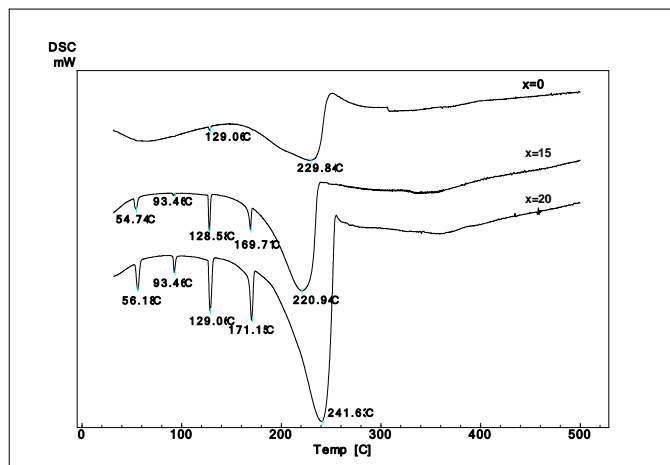
- un eveniment endoterm larg cu maximul la $\sim 230^{\circ}\text{C}$ însoțit de o pierdere de masă destul de mare ($\sim 44\text{--}50\%$). Caracteristicile acestei curbe indică un efect de suprapunere a mai multor procese care au loc în probă la aceste temperaturi, printre care ar fi descompunerea azotatului de amoniu, care începe la $T \sim 220^{\circ}\text{C}$, conform reacției



și eliminarea produșilor de reacție, dar și descompunerea monomerilor organici rămași în probă din precursorul TEOS folosit inițial.

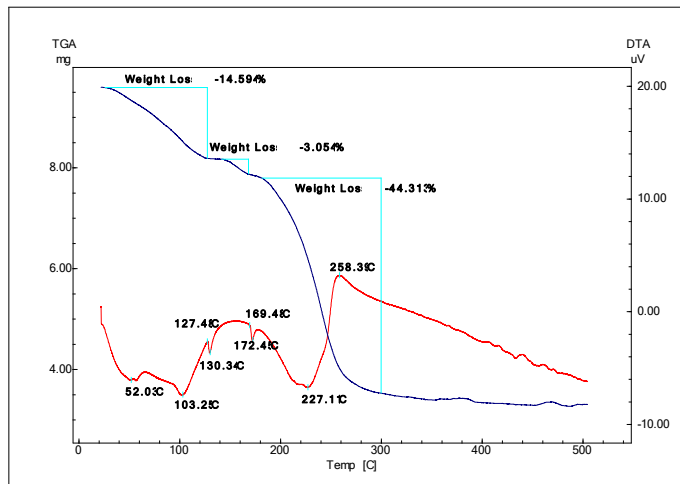


Analiza DSC a probelor $66.66\text{SiO}_2 \cdot 33.33\text{Al}_2\text{O}_3$ din precursor acid silicic

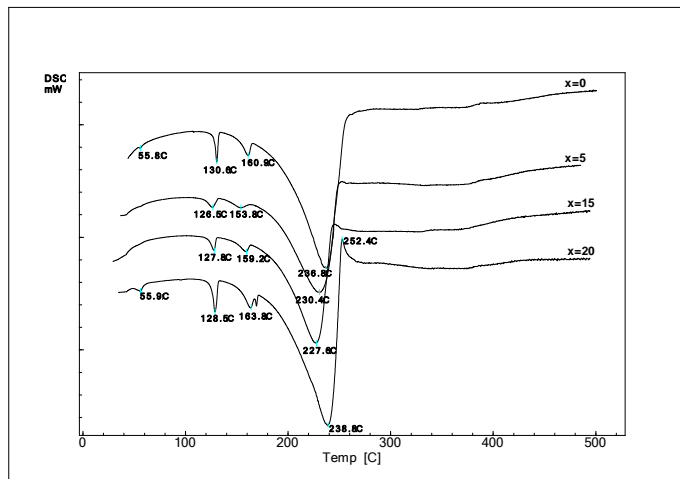


Analiza DSC a probelor $(100-x)[\text{SiO}_2] \cdot 20\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot x[\text{Fe}_2\text{O}_3]$ cu $x = 0, 15$ și 20 , din precursor TEOS, pH 8.5.

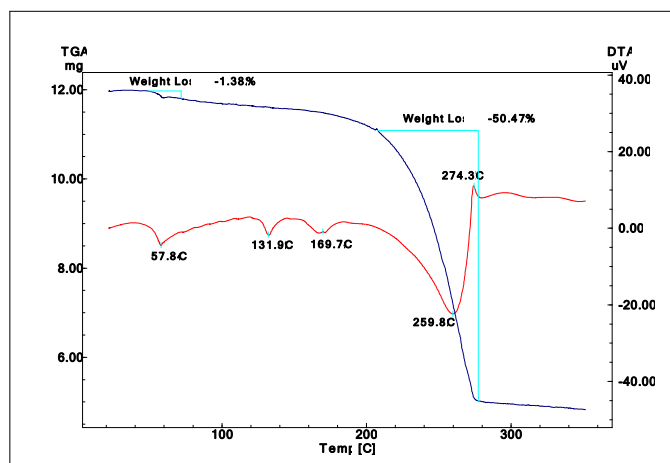
⁶ Brown R. N., McLaren A. C., On the Mechanism of the Thermal Transformations in Solid Ammonium Nitrate, *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Mathematical and Physical Sciences*, 266, 1326, 329-343, 1962.



Analiza DTA/TG a probei $80\text{SiO}_2\cdot 20\text{Al}_2\text{O}_3$ din precursor TEOS, pH 8.5



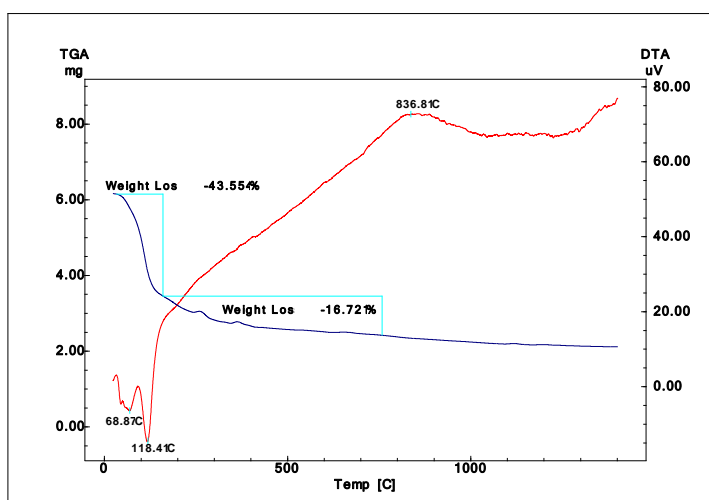
Analiza DSC a probelor $(100-x)[\text{SiO}_2]\cdot 20\text{Al}_2\text{O}_3\cdot x[\text{Fe}_2\text{O}_3]$, cu $x = 0, 5, 15$ și 20 , din acid silicic și pH 8.5



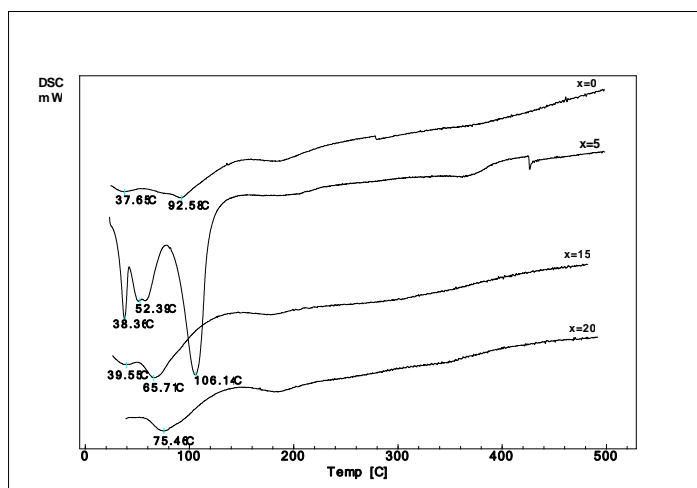
Analiza DTA/TG a probei $60\text{SiO}_2\cdot 20\text{Al}_2\text{O}_3\cdot 20\text{Fe}_2\text{O}_3$ din precursor acid silicic, pH 8.5.

Probele ce provin din acid silicic și cele sintetizate prin pH acid (1.5) prezintă doar evenimentele termice caracteristice pierderii de apă și de azotați:

- La $T \sim 100^{\circ}\text{C}$ maximul unui pic endoterm însoțit în TG de o pierdere de masă care poate fi asociat cu eliminarea apei legate pe suprafața probei;
- La $T \sim 200^{\circ}\text{C}$ un pic endoterm foarte mic însoțit de o pierdere de masă de $\sim 5.4\%$, care poate fi rezultatul descompunerii azotaților din precursorul Al_2O_3 ;
- În intervalul $280\text{-}550^{\circ}\text{C}$ apar o serie de mici picuri exoterme, și ele acompaniate de variații mai puțin notabile ale masei probei, care ar putea indica eliminarea unor produși de reacție secundari sau chiar procese de oxidare prin preluarea oxigenului din atmosferă.



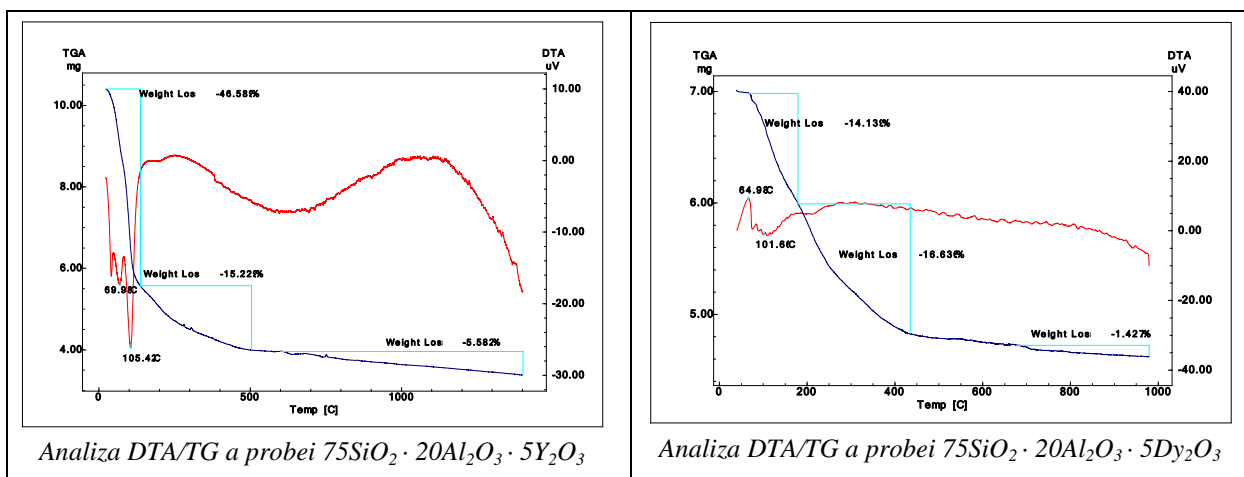
Analiza DTA/TG a probei $\text{S-}75\text{SiO}_2\cdot 20\text{Al}_2\text{O}_3\cdot 5\text{Fe}_2\text{O}_3$ din precursor acid silicic, pH 1.5



Analiza calorimetrică a probelor $(100-x)[\text{SiO}_2]\cdot 20\text{Al}_2\text{O}_3\cdot x[\text{Fe}_2\text{O}_3]$, cu $x = 0, 5, 15$ și 20 , din precursor acid silicic, cu pH 1.5

Semnalul DSC al probelor preparate din acid silicic indică o stabilitate termică mai bună față de cele din precursor TEOS, după temperatura de 200°C nemaexistând evenimente termice, picurile endoterme apărute sub 100°C pot fi asociate cu procese de dehidratare și de descompunere și eliminare a azotaților din precursorii Al și Fe.

Pentru obținerea unor materiale potrivite pentru tratamentul tumorilor maligne prin radioterapie internă s-a încercat introducerea în matricea alumino-silicatică a unor elemente radioactivabile, pe principiul sticlelor radioterapeutice REAS. Elementele alese au fost Y și Dy, adăugate în sistem prin intermediul precursorilor azotați [$Y(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ și resp. $Dy(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$], dizolvați în apă distilată. Ca precursor pentru Si s-a folosit în continuare acidul silicic. Din sistemele preparate au fost analizate prin metoda DTA/TG, cele cu 5 procente de element radioactivabil, adică: $75SiO_2 \cdot 20Al_2O_3 \cdot 5Y_2O_3$ și $75SiO_2 \cdot 20Al_2O_3 \cdot 5Dy_2O_3$.

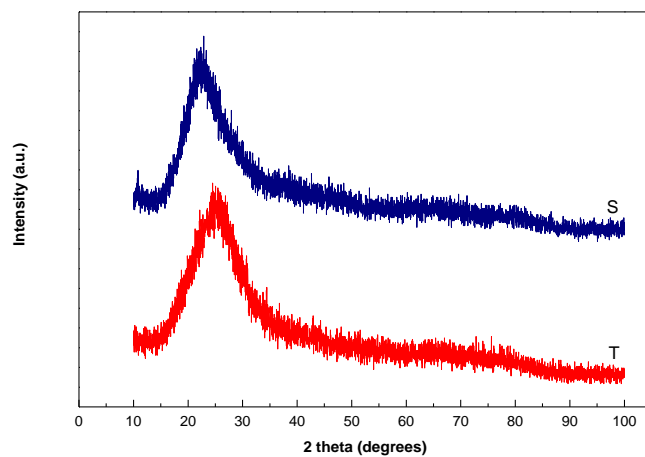


Din aceste rezultate se poate spune că după sintetizare în matricea materialelor rămân cantități importante de reziduuri de natură organică (în probele din TEOS), dar și anorganică (azotați), care trebuie eliminate prin tratamente termice. Analizele termice au arătat că pierderea de masă are loc până în jurul temperaturii de 500°C, unde începe și apariția primilor germeni de cristalizare. Pentru a urmări evoluția structurală a materialelor și obținerea fazelor cristaline necesare în aplicațiile practice ale acestor materiale au fost stabilite două tratamente termice ale probelor la temperaturile de 500°C timp de 30 minute și la 1200°C timp de 24h.

2.3 Caracterizarea probelor aluminosilicatic prin XRD

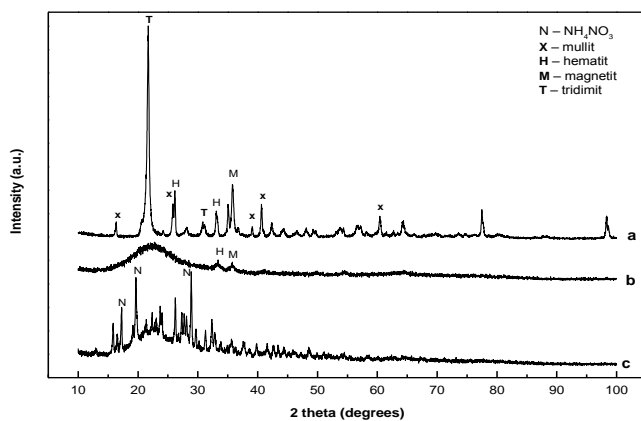
Sistemele în studiu au fost analizate prin difracție de raze X pe un difractometru Shimadzu XRD-6000. Condițiile de achiziționare a datelor: tensiunea de operare 40 kV, curentul 30 mA. Măsurătorile au fost efectuate cu viteza de 2°/min, pas de 0.02 într-un domeniu de scanare 2θ de 10-100°.

Difractogramele probelor $80SiO_2 \cdot 20Al_2O_3$ preparate din acid silicic și respectiv TEOS indică o structură amorfă pentru ambele probe.

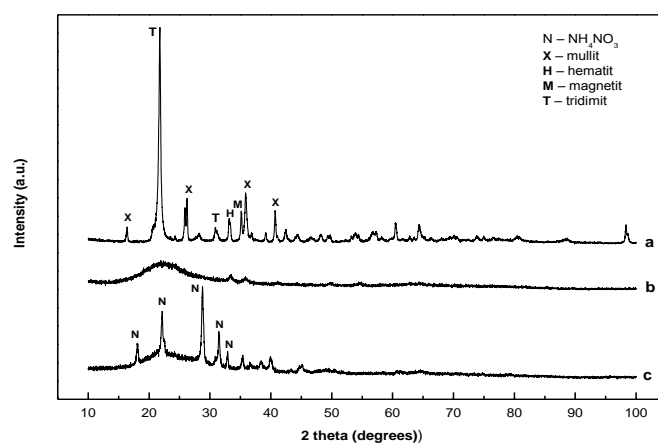


Difractogramele probelor $80\text{SiO}_2 \cdot 20\text{Al}_2\text{O}_3$ preparate din acid silicic (S) și TEOS (T)

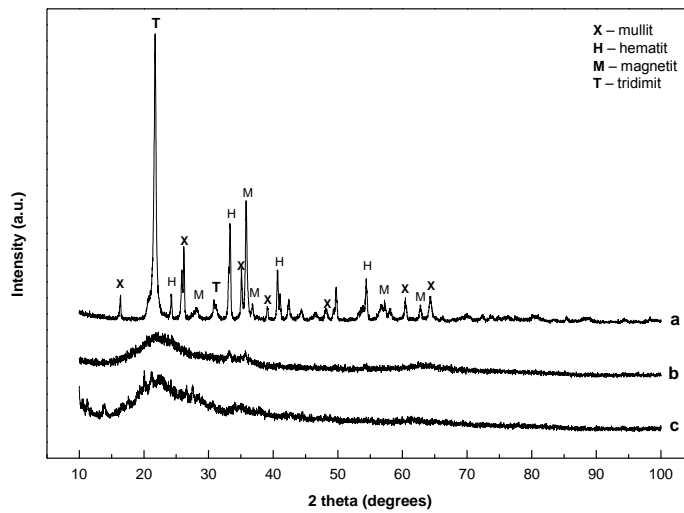
Analizele prin raze X ale probelor alumino-silicatică cu 5, 15, 20% Fe preparate din acid silicic cu pH acid și respectiv bazic, înainte și după efectuarea celor două tratamente termice:



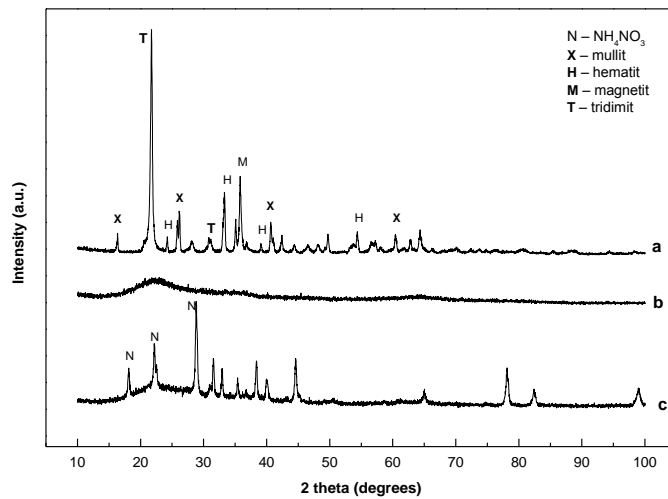
Difractogramele sistemului $75\text{SiO}_2 \cdot 20\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{Fe}_2\text{O}_3$ din acid silicic la pH 1.5, înainte (c) și după tratamentele termice de la 500°C (b) și 1200°C (a).



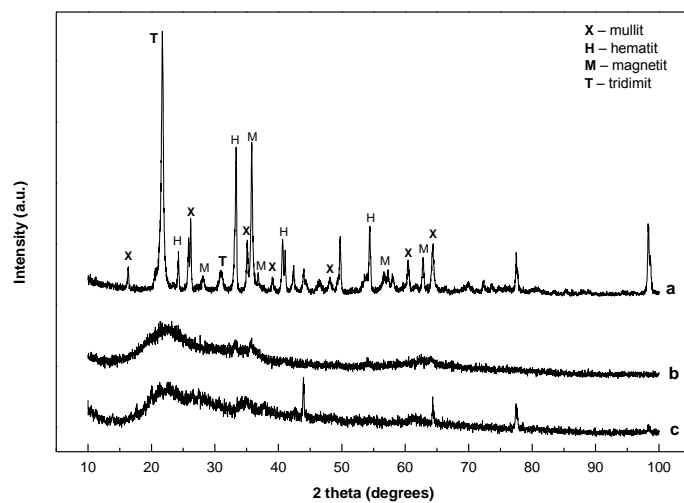
Difractogramele sistemului $75\text{SiO}_2 \cdot 20\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{Fe}_2\text{O}_3$ din acid silicic la pH 8.5, înainte (c) și după tratamentele termice de la 500°C (b) și 1200°C (a).



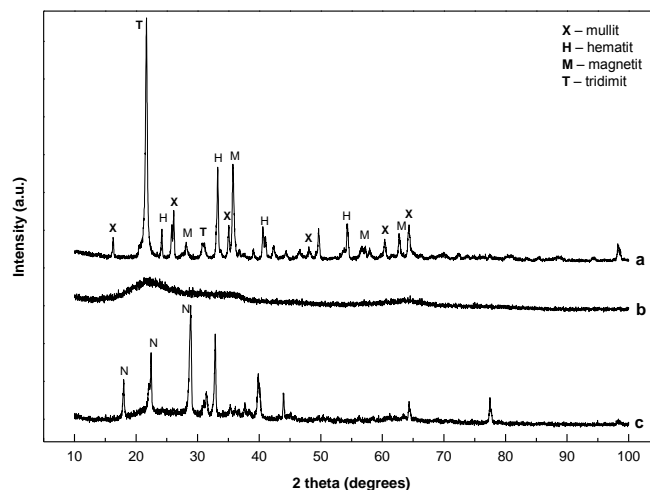
Difractogramele sistemului $65\text{SiO}_2 \cdot 20\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 15\text{Fe}_2\text{O}_3$ din acid silicic la pH 1.5, înainte (c) și după tratamentele termice de la 500°C(b) și 1200°C(a)



Difractogramele sistemului $65\text{SiO}_2 \cdot 20\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 15\text{Fe}_2\text{O}_3$ din acid silicic la pH 8.5, înainte (c) și după tratamentele termice de la 500°C(b) și 1200°C(a)



Difractogramele sistemului $60\text{SiO}_2 \cdot 20\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 20\text{Fe}_2\text{O}_3$ din acid silicic la pH 1.5, înainte (c) și după tratamentele termice de la 500°C(b) și 1200°C(a)



Difractogramele sistemului $60\text{SiO}_2 \cdot 20\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 20\text{Fe}_2\text{O}_3$ din acid silicic la pH 8.5, înainte (c) și după tratamentele termice de la 500°C (b) și 1200°C (a)

Se observă că după tratamentul termic de la 500°C probele au rămas majoritar amorf, difractogramele prezentând doar două mici picuri, care indică formarea primilor germeni de cristalizare pentru fazele hematit și magnetit, iar după tratamentul de la 1200°C probele prezintă o structură majoritar cristalină. Au fost identificate patru faze cristaline: hematit (Fe_2O_3), magnetit (Fe_3O_4), mullit ($\text{Al}_6\text{Si}_2\text{O}_{13}$) și tridimit (SiO_2). Dimensiunile medii ale cristalitelor, calculate pe baza ecuației Scherrer, sunt centralizate în Tabelul 1.

Tabelul 1. Dimensiunea medie a cristalitelor pentru sistemele $(100-x)[\text{SiO}_2] \cdot 20\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot x[\text{Fe}_2\text{O}_3]$, cu $x = 5, 15$ și 20 % din precursor acid silicic, cu pH 1.5 respectiv 8.5 după tratamente termice la 500°C și 1200°C .

		tridimit (SiO_2) [nm]	mullit ($\text{Al}_6\text{Si}_2\text{O}_{13}$) [nm]	hematit (Fe_2O_3) [nm]	magnetit (Fe_3O_4) [nm]
$75\text{SiO}_2 \cdot 20\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{Fe}_2\text{O}_3$ (pH 1.5)	tt 500°C	–	–	10.41	12.54
	tt 1200°C	21.82	36.68	20.81	23.04
$75\text{SiO}_2 \cdot 20\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{Fe}_2\text{O}_3$ (pH 8.5)	tt 500°C	–	–	12.56	11.70
	tt 1200°C	23.08	32.12	22.29	24.48
$65\text{SiO}_2 \cdot 20\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 15\text{Fe}_2\text{O}_3$ (pH 1.5)	tt 500°C	–	–	13.91	9.20
	tt 1200°C	23.59	36.79	28.38	32.01
$65\text{SiO}_2 \cdot 20\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 15\text{Fe}_2\text{O}_3$ (pH 8.5)	tt 500°C	–	–	12.56	11.70
	tt 1200°C	25.13	35.81	26.29	29.86
$60\text{SiO}_2 \cdot 20\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 20\text{Fe}_2\text{O}_3$ (pH 1.5)	tt 500°C	–	–	13.77	10.82
	tt 1200°C	22.95	36.54	30.54	31.42
$60\text{SiO}_2 \cdot 20\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 20\text{Fe}_2\text{O}_3$ (pH 8.5)	tt 500°C	–	–	–	–
	tt 1200°C	25.42	33.79	34.26	30.51

Analizele structurale prin difracție de raze X ale probelor netratate au arătat o structură amorfă cu prezența fazei cristaline a NH_4NO_3 – nitrammitul –, fază care dispare după

tratamentul de la 500°C, când încep să apară primii germeni ai cristalelor de hematit și magnetit în dimensiuni de 9-15 nm, iar după tratamentul de la 1200°C aceste cristalite cresc în dimensiuni până la 35 nm. Alte faze evidențiate în probele tratate la 1200 °C sunt tridimitul (SiO_2) și mulitul ($\text{Al}_6\text{Si}_2\text{O}_{13}$), cu dimensiuni cuprinse între 20-40 nm.

În urma analizelor termice și structurale ale probelor se poate spune că, indiferent de condițiile de preparare implicate (precursor al SiO_2 , pH-ul sistemului la preparare), după tratamentele termice se obține o structură policristalină cu prezența cristalitelor de hematit (Fe_2O_3) și magnetit (Fe_3O_4), faze care pot fi implicate în aplicații ale acestor materiale în tratamente prin hipertermie. Cu cât concentrația de Fe din sistem este mai mare, dimensiunea cristalitelor după tratamentul de la 1200°C crește. Probele preparate prin pH bazic dezvoltă cristalite de hematit mai mari decât cele cu pH acid, în timp ce dimensiunea cristalitelor de magnetit este aproximativ la fel. O altă observație ar fi că, indiferent de pH, pentru aceeași concentrație de Fe, cristalitele de magnetit sunt cu câțiva nm mai mari decât cele de hematit.

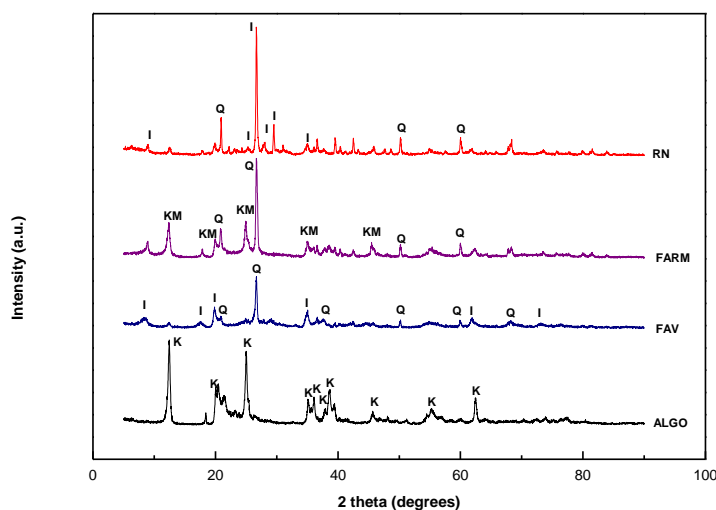
3. REZULTATE EXPERIMENTALE MINERALE ARGILOASE

3.1 Analiza structurală prin difracție de raze X

Difractograma probei ALGO indică prezența unei faze cristaline majore – *kaolinitul* [$\text{Al}_2\text{Si}_2\text{O}_5(\text{OH})_4$]. Kaolinitul este un mineral silicatic format din straturi tetraedrale legate prin atomii de oxigen de un strat de octaedri de Al.

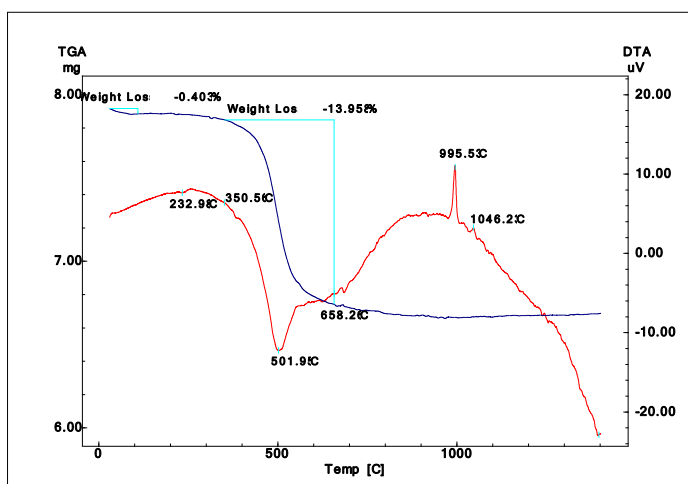
Difractograma de raze X a probei FAV prezintă picuri corespunzătoare fazelor cristaline *illit* [$\text{K}_{0.7}\text{Al}_{12}(\text{Si},\text{Al})_{40}\text{O}_{10}$] și *quartz*, SiO_2 .

În cazul probei FARM au fost identificate fazele cristaline: *quartz* (SiO_2) și *kaolinit-montmorillonit* [$\text{Na}_{0.3}\text{Al}_4\text{Si}_6\text{O}_{15}(\text{OH})_6$]. În difractograma de raze X a probei RN au fost identificate fazele cristaline *illit* ($\text{K},\text{H}_3\text{O})(\text{Al},\text{Mg},\text{Fe})_2(\text{Si},\text{Al})_4\text{O}_{10}[(\text{OH})_2,(\text{H}_2\text{O})$] –și *quartz*, SiO_2 .

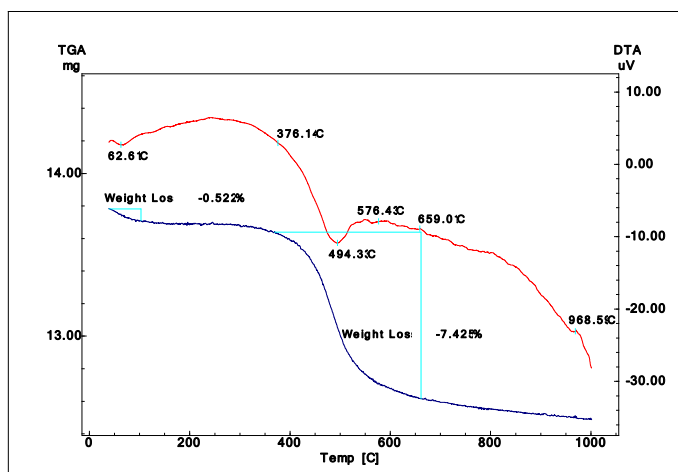


Difractogramele probelor (K–kaolinit, Q–quartz, I–illit, KM–kaolinit-montmorillonit)

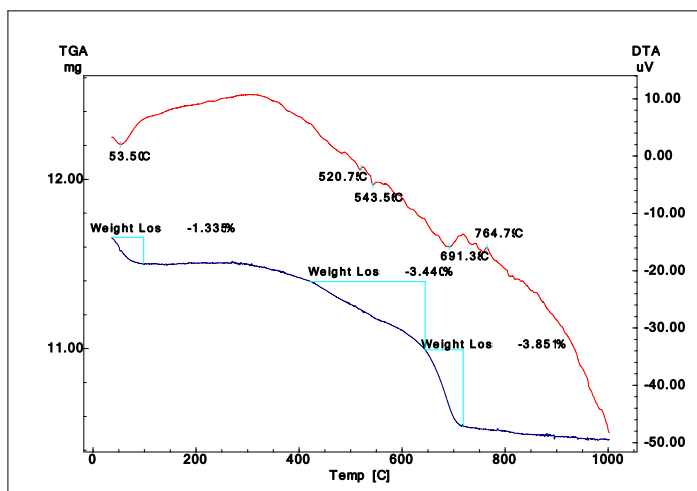
3.2 Analize termice ale mineralelor argiloase



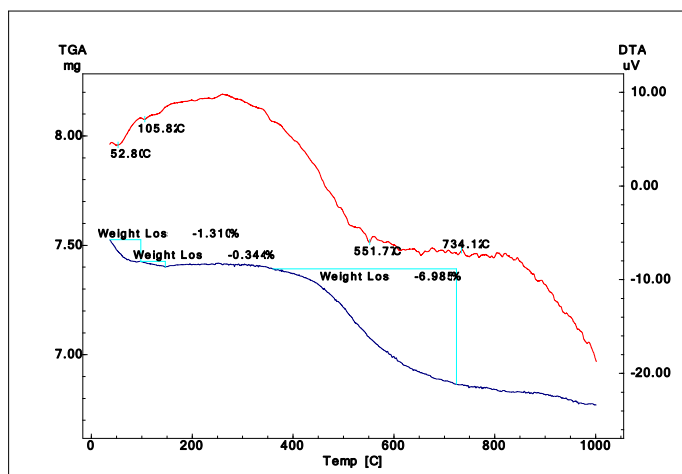
Analiza DTA/TG a probei ALGO



Analiza DTA/TG a probei FARM



Analiza DTA/TG a probei RN

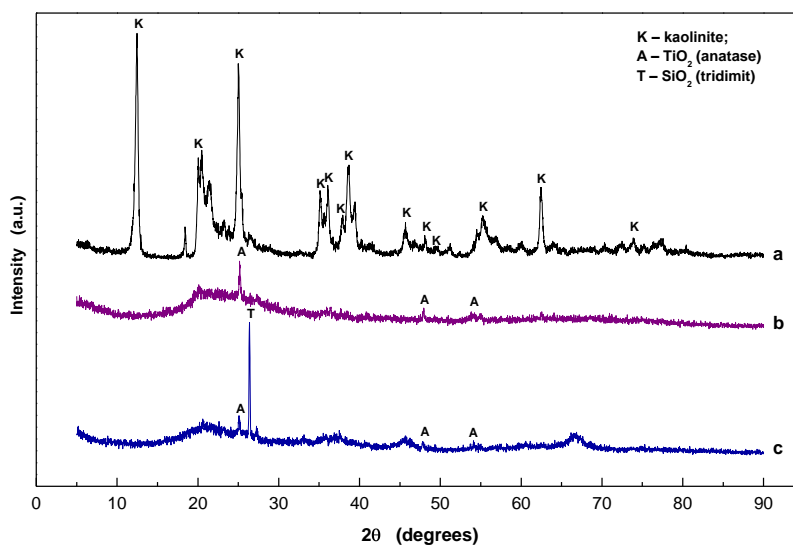


Analiza DTA/TG a probei FAV

Analizele termice au confirmat rezultatele obținute prin difracție de raze X, formele curbelor termice și termogravimetrice corespund materialelor argiloase și fazelor cristaline identificate prin această metodă. Evenimentele termice caracteristice argilelor și identificate în curbele termice au fost *dehidratarea*, *dehidroxilarea* (cu maxime și pe intervale diferite de temperatură) și *transformare structurală* la temperaturi ridicate (peste 900°C).

3.2 Influența tratamentelor termice asupra structurii mineralelor argiloase și influența mediului de imersie asupra proprietăților de suprafață și porozimetrie

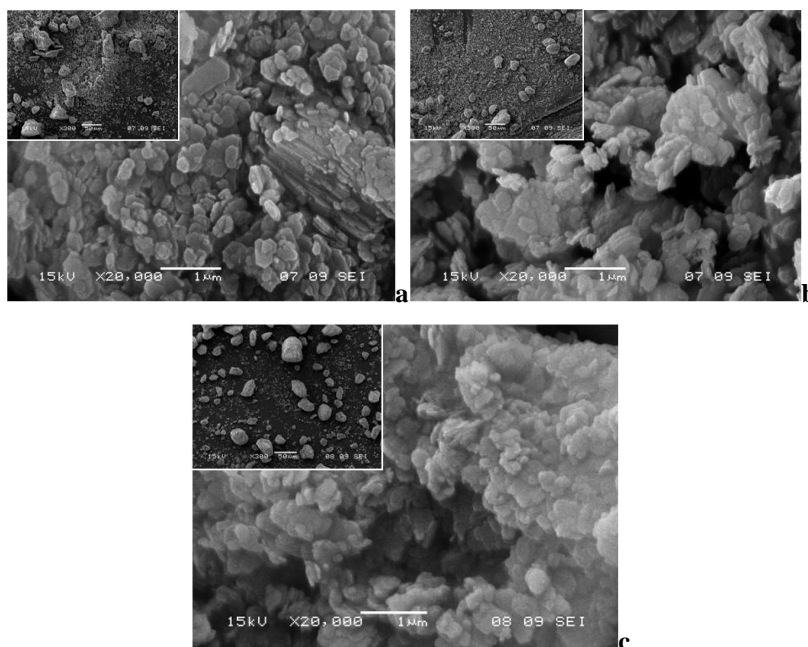
Proba ALGO a fost supusă unor tratamente termice de 30 min la 700°C și la 1000°C, după care au fost analizate prin difracție de raze X, microscopie electronică de baleiaj.



Difractogramele probei ALGO înainte (a) și după tratamentele termice de la 700°C (b) și 1000°C (c).

Structura probei ALGO tratată termic la 700 și 1000 °C evidențiază distrugerea structurii cristaline a mineralului la temperaturi ridicate. Fazele cristaline prezente în proba netratată (a) dispar după tratamente, de fapt cristalinitatea probei este distrusă. Acest rezultat indică un colaps al structurii ordonate bazate pe legături hidroxil și o degenerare a structurii într-un aranjament amorf. Difractograma probei tratate la 700°C timp de 30 min (b) prezintă doar câteva picuri corespunzătoare unei faze cristaline a TiO₂, anatasul. În proba tratată la 1000°C timp de 30 min (c) sunt identificate picuri de SiO₂, (sub forma polimorfă a tridimitului) și mici picuri de anatase.

Microscopia electronică de baleiaj și microanaliza elementală prin spectroscopie de raze X (SEM/EDX) au fost utilizate pentru a explora morfologia și compoziția elementală a probei ALGO înainte și după tratamentele termice. Determinările s-au făcut pe un microscop Jeol JSM 5510LV. Imaginile sunt la o scară de magnificare de 1 μm (50μm în inset).



Imagini obținute prin microscopie SEM pe proba ALGO (a – netratată; b – tratată termic la 700°C; c – tratată termic la 1000°C).

Morfologia probei netratate (fig. a) arată o structură relativ bine cristalizată caracterizată prin cristalite hexagonale și pseudohexagonale stratificate, o textură caracteristică kaolinitului⁷. Marginile cristalitelor sunt în general oblice, însă pot fi observate și unități mai mici cu margini neregulate. Probele tratate (Fig. b și c) prezintă o structură mai compactată, cu marginile cristalitelor mai rotunjite; în proba tratată la 700°C se pot observa pori largi și blocuri solide, în timp ce proba tratată la 1000°C este mai puțin poroasă și mai compactă. Compoziția elementală a probei netratate, determinată prin microanaliză spectrscopică SEM/EDX este prezentată în Tabelul 2. Elemente adiționale celor din structura kaolinitului, *i.e.* Al, Si și O, au fost găsite N,

⁷ Zbik M., Smart R. St.C., Nanomorphology of kaolinites: comparative SEM and AFM studies, *Clay Clay Miner.* 46, 153-160, 1998.

C și Ti. Prezența Ti a fost confirmată și din analiza XRD a probelor tratate termic, prin identificarea anatasului (TiO_2).

Tabelul 2. Compoziția elementală a probei ALGO determinată prin SEM/EDX.

Element chimic	O	N	C	Ti	Si	Al
Concentrație relativă (%)	53.61	2.97	15.89	2.00	13.15	12.38

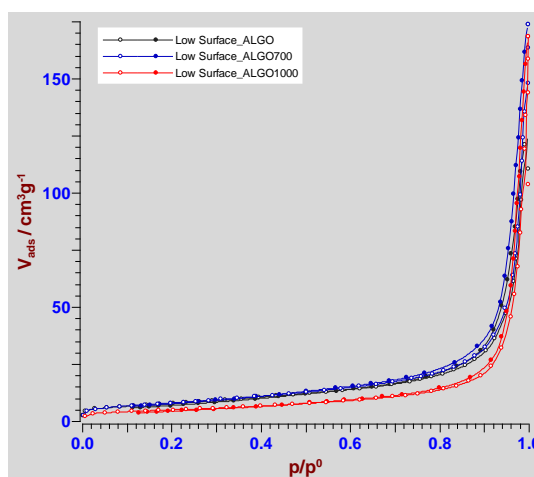
Caracterizarea proprietăților texturale ale probei ALGO netratate și tratate la 700°C , respectiv la 1000°C prin determinări de suprafață specifică și porozimetrie s-a făcut pe un aparat Sorptomatic 1990, ce funcționează pe principiile teoriei Brunauer, Emmet and Teller (BET) pentru adsorbția multistrat a moleculelor de gaz pe solide⁸.

Forma izotermelor de adsorbție este caracteristică izotermelor de tip IV, care apar în cazul materialelor mezoporoase; probele netratată și tratată la 700°C prezintă o izoterme aproximativ identice, în timp ce proba tratată la 1000°C are o izotermă cu o concavitate mai mare, corespunzătoare unor valori mai mici ale suprafeței specifice și volumului de pori față de celelalte două probe.

Tabelul 3. Suprafețele specifice și volumele de pori determinate din analiza BET

Proba	ALGO	ALGO tt 700°C	ALGO tt 1000°C
Suprafață specifică (metoda BET 3 parametri) [m^2/g]	28.139	29.451	18.103
Volum pori (Gurvich) [cm^3/g]	0.0756	0.0801	0.0601
Volum cumulativ mezopori (BJH) [cm^3/g]	0.0781	0.0983	0.0579
Volum cumulativ micropori (HK) [cm^3/g]	0.0145	0.0158	0.0093

Raza medie a porilor argilei, calculată din izotermele de adsorbție ca având valori între $0.6 \div 9.27$ nm, indică prezența micro- și mezoporiilor, conform normelor IUPAC.



Izotermele de adsorbție a azotului pe argila ALGO (negru – proba netratată; albastru – proba tratată termic la 700°C 30min; rosu – proba tratată termic la 1000°C 30 min.)

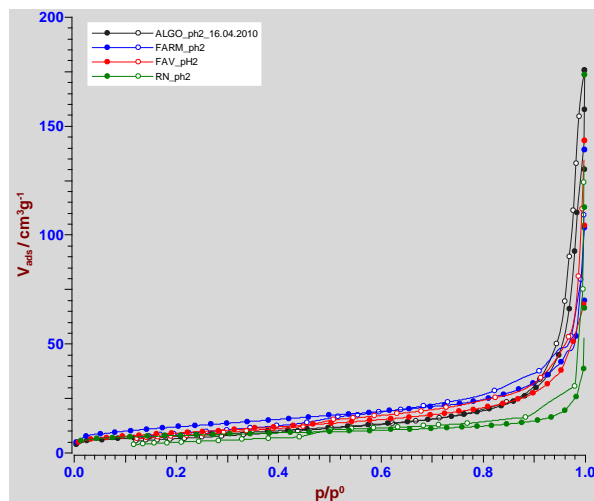
⁸ Brunauer S., Emmett P., Teller E., Adsorption of Gases in Multimolecular Layers, *J. Am. Chem. Soc.* 60, 309-319, 1938.

Influența mediului acid sau bazic, în care urmează să fie introduse argilele medicale, ca parte a procesului de tratament prin ingestie, având în vedere că tractul gastrointestinal prezintă diferite tipuri de pH (valoarea pH-ului salivei umane variază între 5 și 8, aciditatea stomacului este 2, iar intestinul subțire are un pH în jur de 8⁹) a fost studiată prin imersarea celor 4 probe de argile în soluții de pH acid (2) și respectiv bazic (12) timp de o săptămână. Pe probele scoase din aceste soluții, spălate cu apă distilată și uscate la 35°C, au fost făcute determinări de de suprafață specifică și porozimetrie pe un aparatul Sorptomatic 1990. Forma izotermelor de adsorbție rămâne caracteristică izotermelor de tip IV, și după imersia în aceste medii, diferențele apărând între gradul de concavitate a figurii, care depinde de mărimea suprafeței specifice. Rezultatele obținute din aceste determinări – suprafața specifică, volumul cumulativ de pori, de mezo și micropori și raza medie a porilor – au fost centralizate în *Tabelul 4*.

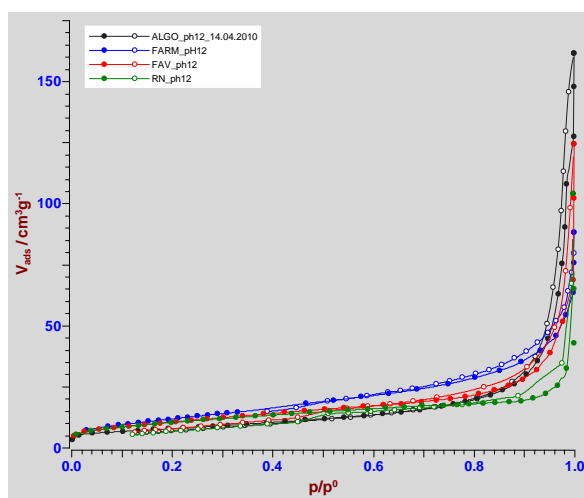
Tabelul 4. *Proprietățile texturale (suprafețe specifice, volume de pori, dimensiuni medii pori) determinate din analiza BET a argilelor medicale imersate în medii acide și bazice*

				Mezopori (BJH)			Micropori (HK)		
	pH	Volum pori (Gurvich) [cm ³ /g]	SSA [m ² /g]	Raza medie pori [nm]	Volum cumulativ pori [cm ³ /g]	Arie cumulativă pori [m ² /g]	Raza medie pori [nm]	Volum cumulativ pori [cm ³ /g]	Arie cumulativă pori [m ² /g]
ALGO	2	0.0716	27.435	9.991	0.0772	25.713	0.4545	0.0145	25.178
	12	0.0717	27.889	9.7664	0.0784	26.743	0.4623	0.0152	27.172
FARM	2	0.0634	43.033	4.2602	0.0564	32.893	0.5037	0.0222	36.777
	12	0.067	44.455	5.2991	0.0669	32.917	0.5831	0.0227	31.089
FAV	2	0.0572	32.56	4.2724	0.0521	30.227	0.4912	0.0166	27.048
	12	0.0592	38.567	4.1291	0.0497	29.557	0.548	0.0203	33.358
RN	2	0.0283	30.497	2.0671	0.0251	19.8	0.407	0.0137	23.283
	12	0.0363	37.284	2.343	0.03	23.274	0.5301	0.0192	30.339

⁹ Omen AG, Sips AJ, Groten AM, Dick JP, Sijm TJM, Tolls THM, Mobilization of PCBs and lindane from soil during *in vitro* digestion and their distribution among bile salt micelles and proteins of human digestive fluid and the soil., *Environ. Sci. Technol.* 34, 297-303, 2000.



Izotermele de adsorbție a azotului pe argilele ALGO, FARM, FAV și RN imersate în mediu acid ($pH = 2$)



Izotermele de adsorbție a azotului pe argilele ALGO, FARM, FAV și RN imersate în mediu bazic ($pH = 12$)

Cele 4 probe ALGO, FARM, FAV și RN se comportă asemănător după imersarea în cele două medii, manifestând o tendință de creștere a proprietăților texturale în mediul bazic (suprafața specifică, volumul de pori, raza porilor), dar cu valori relativ mici. Proba ALGO prezintă un volum total de pori mai mare, însă are o suprafață specifică mai mică decât proba FARM, probă în care a fost identificată faza de kaolinit-montmorilonit, știut fiind faptul că montmorilonitul este printre filosilicații cu suprafață specifică mare. Cu toate acestea, suprafața specifică a probei FARM nu se ridică la nivelul montmorilonitului, care este de sute de cm^2/g . Proba FAV are o suprafață specifică mai mică decât a probei FARM și mai mare decât a probelor ALGO și RN, în timp ce volumul de pori este mai mic decât al probelor ALGO și FARM, dar mai mare decât al probei RN.

4. REZULTATE EXPERIMENTALE MATERIALE PENTRU RECONSTRUCȚIE

OSOASĂ

4.1 Pregătirea pentru analize a materialelor studiului – corn de cerb și oase de origine animală și umană

Acest studiu a fost realizat cu scopul obținerii unor materiale pentru reconstrucție osoasă prin tratamentul termic al unor oase de origine umană și animală, cât și pentru evidențierea schimbărilor structurale și interacțiunilor dintre fazele minerală și cea organică, ce se produc în urma tratamentelor termice.

Materialele analizate au fost oase de origine umană (craniu uman) și animală (corn de cerb, oase de porc, vită, găină, curcan și pește). Studiul de față este o parte a unui proiect care are la bază evidențierea proprietăților cornului de cerb, un material natural de similar țesutului osos, care prezintă un ritm de regenerare remarcabil în lumea animală.

4.2 Analize termice ale materialelor osoase de origine animală și umană

Analizele DTA/TG ale materialelor osoase de origine animală și umană, reprezentate în figurile de mai jos evidențiază un comportament termic asemănător pentru toate probele. În toate analizele semnalele DTA etalează două evenimente termice: un pic endoterm având maximum în intervalul 70-80°C, asociat cu o scădere a masei probei în curba TG (pe intervalul 50°C–150°C), și un eveniment exoterm de intensitate mare în intervalul de temperatură 350–500°C, de asemenea însoțit de o pierdere de masă considerabilă. Primul eveniment ar putea corespunde denaturării structurii triplu helix a colagenului din matricea osoasă, eveniment care este dependent și de gradul de hidratare al materialului^{10,11,12}, dar și eliminării apei libere atașate în matricea de hidroxiapatită^{13,14}. Al doilea eveniment corespunde descompunerii și arderii fazei organice a osului însoțită de volatilizarea compușilor gazoși rezultați din acest proces.

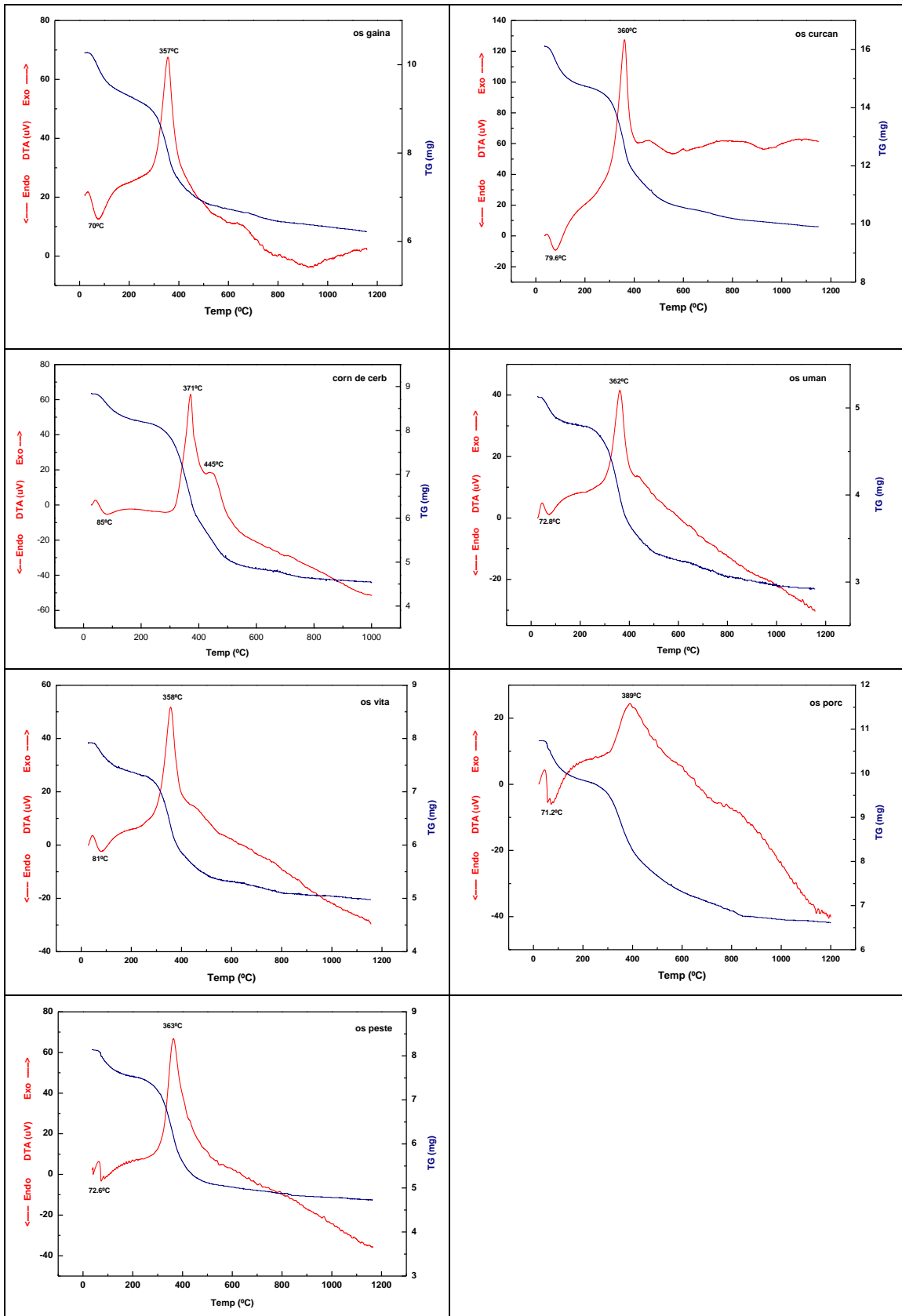
¹⁰ Gelinsky M., Welzel P.B., Simon P., Bernhardt A., König U., Porous three-dimensional scaffolds made of mineralised collagen: Preparation and properties of a biomimetic nanocomposite material for tissue engineering of bone, *Chemical Engineering Journal* 137, 84–96, 2008.

¹¹ Trębacz H., Wójtowicz K., Thermal stabilization of collagen molecules in bone tissue, *International Journal of Biological Macromolecules*, 37, 257-262, 2005.

¹² Kubisza L., Mielcarek S., Differential scanning calorimetry and temperature dependence of electric conductivity in studies on denaturation process of bone collagen, *Journal of Non-Crystalline Solids*, 351, 2935-2939, 2005.

¹³ Lim J.J., Liboff R., Thermogravimetric Analysis of Dentin, *J Dent Res*, 509-514, 1972.

¹⁴ Chen P.Y., Stokes A.G., McKittrick J., Comparison of the structure and mechanical properties of bovine femur bone and antler of the North American elk (*Cervus elaphus canadensis*), *Acta Biomater.*, 5, 693-706, 2009.



Tabelul 5. Evenimentele termice și pierderile de masă corespunzătoare determinate din analizele DTA /TG ale probelor de oase de diferite origini

Proba	Pic I		Pierdere de masă I (%)	Pic II		Pierdere de masă II (%)
	Tip	T _{pic} (°C)		Tip	T _{pic} (°C)	
Corn de cerb	Endoterm denaturare colagen dehidratare	78.9	9.58	Exoterm descompunere ardere colagen	401	33.74
Os vită		81	7.05		358	24.26
Os porc		71.2	6.2		389	26.17
Os uman		72.8	5.2		362	30.3
Os pește		72.6	6.5		363	30.15
Os curcan		79.6	8.07		360	27.1
Os găină		70	8.8		357	21

Valorile pierderilor de masă care însoțesc cele două evenimente sunt prezentate în Tabelul 5. Pierderile de masă ce însoțesc primul eveniment sunt în domeniul 5.2–9.6%, iar cele pentru al doilea eveniment reprezintă ~20-30% din masa materialului, procente care sunt în concordanță cu procentul apă, respectiv de materie organică din totalul masei țesutului osos. Pierderile de masă determinate din analiza TG (în valori absolute sau procentuale) constituie astfel un indicator al cantității de apă, respectiv fază organică din matricea minerală a fiecărui material. În toate analizele se observă o ușoară pantă descendentă în TG și după temperatura de 500°C, care sugerează că eliminarea componentelor volatile nu este completă la această temperatură, ea continuând chiar până la 1200°C, temperatura maximă la care s-au făcut determinările.

Din analiza acestor pierderi de masă se mai poate spune că, din punctul de vedere al conținutului de apă și de componente organice, *osul de pește* este materialul care se aseamănă cel mai mult cu *osul uman*, având aproximativ aceleași valori atât ale pierderilor de masă, cât și temperaturile maxime ale fiecărui eveniment termic. De asemenea, și osul de porc are conținutul de apă aproape la fel cu osul uman, dar conținutul de proteine osoase este mai mic.

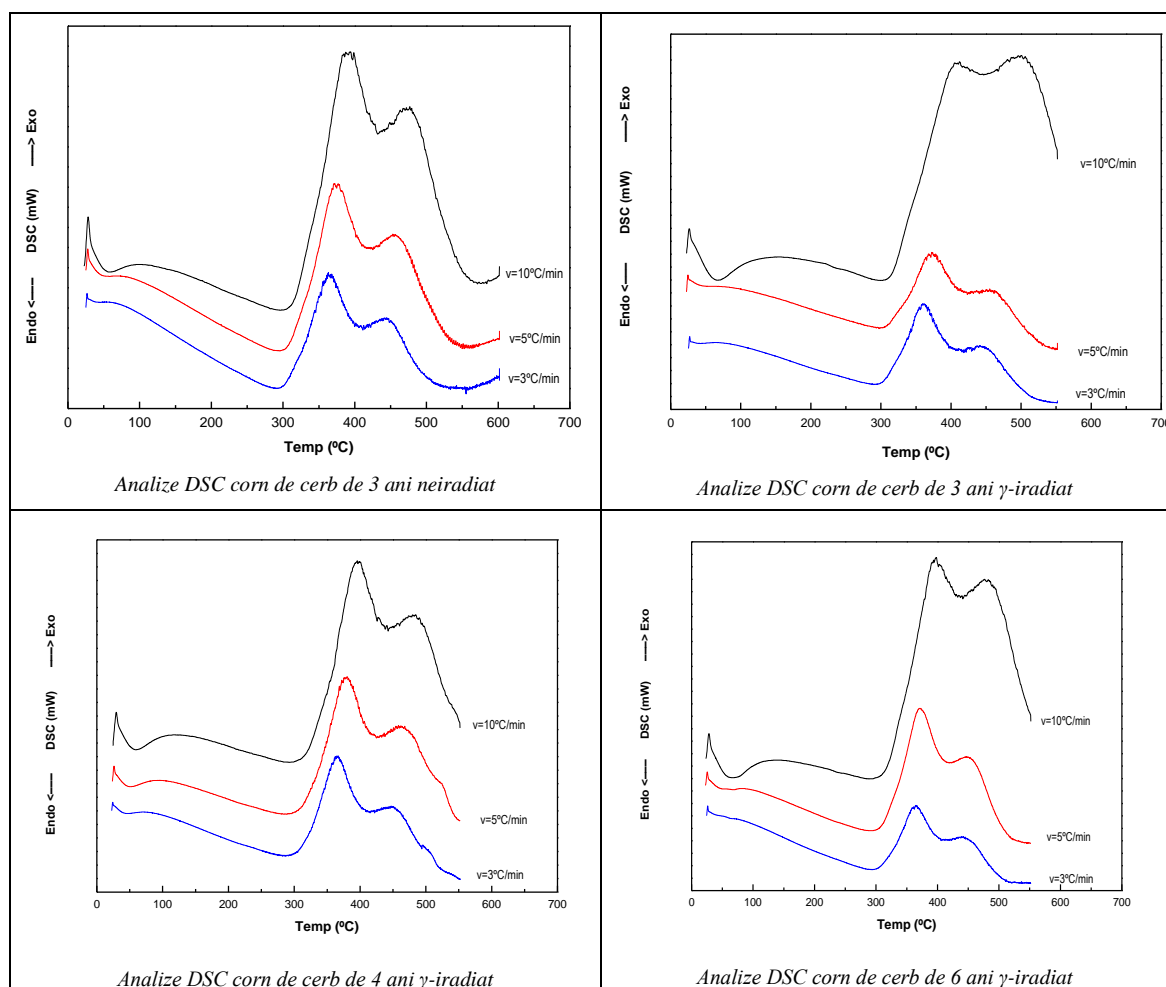
Cornul de cerb prezintă cele mai mari valori ale pierderilor de masă, atât pentru primul eveniment, cât și pentru cel de-al doilea.

4.3 Analiza cinetică a reacțiilor activate termic în materialul corn de cerb

Pregătirea unui biomaterial de origine biologică pentru posibile aplicații în reconstrucții osoase presupune, în primul rând, îndepărtarea componentelor organice pentru evitarea contaminărilor antigenice și imunologice. Un proces de sterilizare folosit pe scară largă este

sterilizarea prin iradiere cu radiații gamma. Acest proces oferă mai multe avantaje care îl fac atractiv ca metodă de sterilizare în diverse situații în favoarea altor metode convenționale.¹⁵

Probe de corn de cerb de diferite vârste (3, 4 respectiv 6 ani) au fost supuse unui proces de iradiere cu radiații gamma timp de 33 ore, doza medie de absorbție fiind $32,7 \pm 1,9$ kGy. Probele neiradiate au fost denumite după vârstă (3, 4 și 6) iar cele iradiate cu 3G, 4G și 6G. Analize DSC la trei viteze de încălzire diferite ($v_1=3^\circ\text{C}/\text{min}$; $v_2=5^\circ\text{C}/\text{min}$; $v_3=10^\circ\text{C}/\text{min}$) au fost efectuate pentru probele 3, 3G, 4G și 6G.



Pentru determinarea energiei de activare a reacțiilor de descompunere a fazei organice a cornului de cerb (E_a) s-a folosit formula lui Kissinger

$$\ln\left(\frac{T_{peak}^2}{\beta}\right) = \frac{E_a}{RT_{peak}} + const.$$

unde R este constanta universală a gazelor iar β este viteza de încălzire. Valoarea lui E_a se obține din panta dreptei $\ln(T_{peak}^2/\beta)$ vs. $1000/T_{peak}$. Valorile energiei de activare (E_a) calculate din fitarea linară a ec. lui Kissinger, și temperaturile corespunzătoare picurilor sunt centralizate

¹⁵ Al-Mohizea A.M., El-Bagory I.M., Alsarra I.A., Al-Jenoobi F.I., Bayomi M.A., Effect of gamma radiation on the physicochemical properties of ciprofloxacin in solid state, *J. Drug Del. Sci. Tech.*, 17, 2007.

în Tabelele 6 și 7. Analizând aceste rezultate se observă că energia de activare are valori mai mari pentru probele neiradiate (48.581 kJ/mol primul pic și 60.221 kJ/mol pentru cel de-al doilea pic) decât pentru cele iradiate (29.823÷34.596 kJ/mol și 38.412÷57.460 kJ/mol pentru primul și respectiv al doilea pic). Aceste rezultate ar putea fi explicate pe baza faptului că iradierea gamma afectează predominant matricea de colagen, prin inducerea unor defecte paramagnetice¹⁶, care pot constitui locuri de inițiere a reacțiilor de descompunere.

Tabelul 6. Valorile energiei de activare calculate din reprezentarea liniară a $\ln (T_{pic1}^2/\beta)$ vs. $1000/T_{pic1}$ pentru descompunerea termică a fazei organice a probelor de corn de cerb de 3 ani neiradiat și 3, 4 și 6 ani γ -iradiat

PROBA	T_{pic1} (°C)			E_{a1} (kJ/mol)
	Viteza de încălzire β (°C/min)			
	3	5	10	
3	363.3	371.27	388.54	48.581
3G	361.35	372.42	400.22	29.823
4G	364.33	379.16	400	34.596
6G	364.96	370.02	397.23	34.188

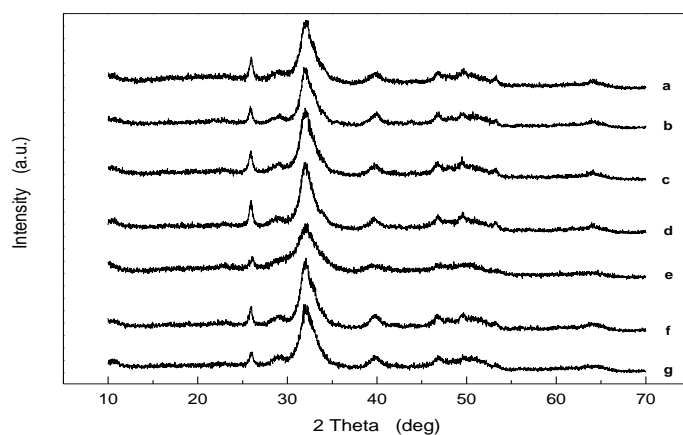
Tabelul 7. Valorile energiei de activare calculate din reprezentarea liniară a $\ln (T_{pic2}^2/\beta)$ vs. $1000/T_{pic2}$ pentru arderea fazei organice a probelor de corn de cerb de 3 ani neiradiat și 3, 4 și 6 ani γ -iradiat

PROBA	T_{pic2} (°C)			E_{a2} (kJ/mol)
	Viteza de încălzire β (°C/min)			
	3	5	10	
3	443	456	474	60.221
3G	440	455.3	485.79	38.412
4G	451	462	484	57.460
6G	441	448	478	44.872

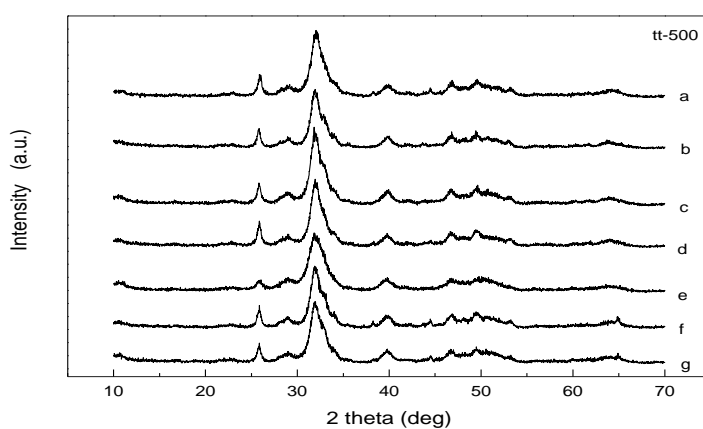
4.4 Analiza structurală a materialelor prin difracție de raze X

Sistemele în studiu au fost analizate prin difracție de raze X pe un difractometru Shimadzu XRD-6000. Difractogramele probelor netratate prezintă o aparentă similaritate a structurii probelor, cu prezența câtorva picuri mai largi specifice fazei cristaline a hidroxiapatitei $[Ca_5(PO_4)_3OH]$.

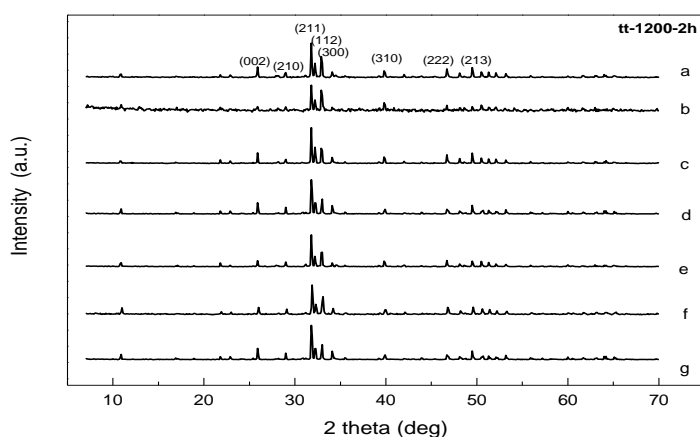
¹⁶ Băciuț M., Băciuț G., Simon V., Albon C., Coman V., Prodan P., Florian Șt. I., Bran S., Investigation of deer antler as a potential bone regenerating biomaterial, *JOAM*, 9, 2547–2550, 2007.



Difractogramele probelor netratate termic (a – corn de cerb; b – os uman; c – os porc; d – os vită; e – os pește; f – os curcan; g – os găină)



Difractogramele probelor tratate termic la 500°C timp de 2 h (a – corn de cerb; b – os uman; c – os porc; d – os vită; e – os pește; f – os curcan; g – os găină)



Difractogramele probelor tratate termic la 1200°C timp de 2 h (a – corn de cerb; b – os uman; c – os porc; d – os vită; e – os pește; f – os curcan; g – os găină)

Se observă din analiza DRX că tratamentul termic aplicat la 500°C timp de 2 h nu afectează structura cristalină a probelor. Se poate discerne însă o ușoară îngustare a picurilor de difracție, ca efect al creșterii dimensiunilor cristalitelor de hidroxiapatită.

Pe de altă parte, structura probelor tratate termic la 1200°C timp de 2 h este sensibil afectată în urma acestui tratament, faza anorganică din oase fiind reorganizată prin aportul energiei termice într-o structură cristalină bine definită a hidroxiapatitei minerale pure. Dimensiunea medie a cristalitelor estimată folosind ecuația lui Scherrer pentru cel mai intens pic este de 14-19 nm.

5. CONCLUZII

I.

- S-au sintetizat prin metoda sol-gel probe aparținând sistemelor $(100-x)[\text{SiO}_2] \cdot 20\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot x[\text{Fe}_2\text{O}_3]$, cu $x = 0, 5, 10, 15, 20\%$ mol, din precursori TEOS și respectiv acid silicic $[\text{Si}(\text{OH})_4]$, iar sistemele preparate din acid silicic cu pH acid și bazic; $(100-x)[\text{SiO}_2] \cdot 20\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot x[\text{Y}_2\text{O}_3]$, cu $x = 5$ și 10% mol; $(100-x)[\text{SiO}_2] \cdot 20\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot x[\text{Dy}_2\text{O}_3]$, cu $x = 5, 10\%$ mol, cu posibile aplicații în tratamentul cancerului prin metodele radioterapie internă și hipertermie.
- Analiza termică a probelor din TEOS și din acid silicic a evidențiat faptul că probele preparate din acid silicic au o stabilitate termică mai bună, ele prezentând doar pierderile de masă asociate cu eliminarea apei de suprafață, în timp ce probele din TEOS prezintă mai multe picuri endoterme asociate cu procese de descompunere și eliminare a azotaților și a componentelor organice prezente în sistem din precursorul TEOS. Analiza termică a probelor cu pH acid sau bazic a arătat că probele preparate prin pH acid au, la rândul lor, o stabilitate termică mai bună, deoarece sistemul nu conține azotați care prin încălzire au tendința să se descompună și să fie eliminați.
- S-au aplicat probelor două tratamente termice, la temperatura de 500°C (30 min) și respectiv la temperatura de 1200°C (24 h), temperaturi stabilite pe baza datelor DTA/TG; probele tratate la 500°C prezintă, în general, o structură dezordonată, abia după tratamentul de la 1200°C se poate observa o aranjare structurală într-un procent mai mare (50-70%). În probele tratate la 1200°C au fost identificate în principal două faze cristaline, în sistemele care nu conțin Fe: mullit ($\text{Al}_6\text{Si}_2\text{O}_{13}$) și tridimit (SiO_2); sistemele cu Fe au dezvoltat și fazele cristaline specifice unor oxizi de Fe: hematit (Fe_2O_3) și magnetit (Fe_3O_4). Dimensiunile medii ale cristalitelor acestor faze sunt de domeniul zecilor de nm și se încadrează în cerințele aplicației practice a acestor biomateriale pentru tratamentul prin hipertermie al tumorilor maligne.

II.

- ✓ În partea a doua a lucrării au fost studiate prin metodele difracției de raze X (XRD), analize termice, determinări de suprafețe specifice și porozimetrie prin metoda BET și microscopie electronică de baleiaj (SEM), patru tipuri de minerale argiloase comercializate pentru tratamente adjuvante în diferite afecțiuni sau cosmetice de tip cataplasme, în ideea găsirii unui material potrivit pentru aplicații avansate în tratamentul prin chemoterapie al cancerului.
- ✓ Analizele structurale au scos în evidență o structură duală a fazelor cristaline majoritare pentru fiecare probă: proba ALGO → kaolinit – mullit; probele RN și FAV → illite – quartz; proba FARM → kaolinit-montmorillonit – quartz.
- ✓ Analizele termice au evidențiat evenimente termice caracteristice argilelor: dehidratarea, dehidroxilarea (cu maxime și pe intervale diferite de temperatură) și transformare structurală la temperaturi ridicate (peste 900°C).

- ✓ Determinări de suprafețe specifice și porozimetrie prin metoda BET făcute pe probele argiloase imersate în mediu acid și bazic (cu pH 2 și respectiv 12) au evidențiat creșteri ale valorilor acestor proprietăți în mediul bazic.

III.

- ❖ În a treia parte a lucrării s-au studiat materiale biologice de origine animală (probe de oase de porc, vită, pește, curcan, găină, corn de cerb) și umană pentru aplicații în dezvoltarea de biomateriale pentru reconstrucție osoasă.
- ❖ Analizele DTA/TG evidențiază două evenimente termice clare asociate primul cu denaturarea structurii triplu helix a colagenului din matricea osoasă, dar și eliminării apei libere atașate matricii de hidroxiapatită; iar al doilea cu descompunerea și arderea fazei organice a osului. Analiza pierderilor de masă care însoțesc cele două evenimente evidențiază pierderi de masă de 5.2–9.5% pentru primul eveniment termic și de ~20-30% pentru cel de-al doilea eveniment, procente care sunt în concordanță cu conținutul de apă, respectiv de materie organică din totalul masei țesutului osos.
- ❖ Au fost făcute două tratamente termice pe toate tipurile de probe, la temperatura de 500°C (2 h) și la temperatura de 1200°C (2 h). Analizele DRX aplicate probelor tratate indică: tratamentul termic aplicat la 500°C nu afectează decât foarte puțin structura cristalină a probelor, fapt relevat printr-o ușoară îngustare a picurilor de difracție, prin creșterea dimensiunii cristalitelor de HA; tratamentul termic de la 1200 °C duce la o modificare majoră a structurii cristaline, faza anorganică din oase fiind reorganizată prin aportul energiei termice într-o structură cristalină bine definită a hidroxiapatitei minerale pure.
- ❖ Probe de corn de cerb de diferite vârste (3, 4 respectiv 6 ani) au fost supuse, după tratamentele termice și chimice inițiale făcute pentru îndepărtarea fazei organice, unui proces de sterilizare prin iradiere cu radiații gamma timp de 33 ore, doza medie de absorbție $32,7 \pm 1,9$ kGy. Analize DSC la trei viteze de încălzire diferite ($v_1=3^\circ\text{C}/\text{min}$; $v_2=5^\circ\text{C}/\text{min}$; $v_3=10^\circ\text{C}/\text{min}$) au fost efectuate pentru probele 3, 3G, 4G și 6G. Pe baza ecuației Kissinger au fost reprezentate curbele (T_{pic}^2/β) vs. $1000/T_{\text{pic}}$, pentru determinarea energiei de activare a reacțiilor de descompunere și respectiv ardere a fazei organice din țesutul de corn de cerb.
- ❖ Energia de activare are valori mai mari pentru probele neiradiate decât pentru cele iradiate, ceea ce ar putea fi explicat pe baza faptului că iradierea gamma afectează predominant matricea de colagen, prin inducerea unor defecte paramagnetice, care pot constitui locuri de inițiere a reacțiilor de descompunere.
- ❖ În plus, energia de activare pentru proba 4G este mai mare decât pentru 3G și respectiv 6G, lucru ce poate fi pus pe seama unor mai bune caracteristici de rezistență mecanică ale acestei matrici.
- ❖ Analizele structurale și comportamentul termic al materialelor studiate evidențiază capacități structurale potrivite ale materialelor studiate pentru utilizarea lor ca și biomateriale pentru reconstrucție osoasă.

Mulțumiri

Această lucrare a fost realizată în cadrul INSTITUTULUI DE CERCETARI INTERDISCIPLINARE ÎN BIO-NANO-ȘTIINTE al Universității „Babeș-Bolyai” în perioada 01.10.2006 – 01.10.2010. Aș dori să-mi exprim recunoștința și mulțumirile mele persoanelor care au contribuit la formarea și dezvoltarea mea științifică și profesională.

Deosebită recunoștință datorez doamnei Prof. Dr. Viorica Simon, atât în calitatea sa de îndrumător științific, cât și de îndrumător moral în finalizarea acestei teze.

Mulțumesc distinșilor referenți din componența Comisiei prezidate de domnul Prof. dr. Onuc Cozar: Prof. dr. F. Iacomi, Prof. dr. I. Ardelean, Conf. dr. D. Eniu, Prof. Dr. Viorica Simon.

Doresc să aduc mulțumiri domnilor profesori Dr. Simion Simon și Dr. Ioan Barbur pentru sfaturile și încurajările susținute în elaborarea lucrărilor și studiilor întreprinse în perioada studiilor doctorale. Îmi exprim recunoștința pentru colaborări fructuoase cu persoane din alte instituții de cercetare sau facultăți: *Prof. dr. Mihaela Băciuț* de la Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Departamentul de Chirurgie Cranio-Maxilofacială; *Prof. dr. Corina Ionescu* de la Univ. „Babeș-Bolyai” Facultatea de Biologie Geologie și *dr. Cristina Prejmorean* de la Institutul de Cercetări în Chimie „Raluca Ripan”, Cluj- Napoca.

Le mulțumesc pentru ajutorul și opiniile științifice și colegilor mei de la Facultatea de Fizică și Institutul de Cercetări în Bio-Nano-Științe: dr. Milica Todea, dr. Teodora Radu, dr. Emilia Vanea, Adriana Vulpoi, Horea Mocuța.

Mulțumesc, de asemenea, și familiei mele pentru înțelegerea, susținerea morală și încurajările oferite în decursul acestor 4 ani de studii și cercetare.

Monica Tămășan

Cluj-Napoca, Octombrie 2010